

Aus dem Katharinenhospital Stuttgart
Institut für Pathologie mit Praxis für Pathologie
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen

**Morphologische Untersuchungen der Reruptur des vorderen Kreuzbandes
Welchen Beitrag liefert die fremdmaterialfreie „All-Press-Fit“ Technik und
wie ist der klinische Verlauf nach einer Revisionsoperation?**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Siemoneit, Steffen Friedrich Claudius
aus Osnabrück**

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Bosse
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Dr. H-C. Bösmüller

Tag der Disputation: 07.12.2022

Meiner gesamten Familie, insbesondere meiner Mutter und Leopold.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung.....	1
1.1 Das vordere Kreuzband und der Kreuzbandriss	1
1.2 Zielsetzung.....	1
1.3 <i>Die Geschichte der Kreuzbandchirurgie</i>	2
1.3.1 Allogene und synthetische Transplantate	3
1.3.2 Die fremdmaterialfreie Kreuzbandchirurgie	3
1.3.3 Aktueller Stand der Kreuzbandchirurgie.....	4
1.3.3.1 Welche Transplantate werden gegenwertig verwendet?.....	5
1.3.3.2 Der arthroskopisch assistierte Kreuzbandersatz	5
1.4 Die fremdmaterialfreie Operationsmethode „All-Press-Fit“	6
1.4.1 Die „All-Press-Fit“-Verankerung nach Felmet.....	6
1.4.1.1 Vorteile	6
1.4.2 Exemplarische Darstellung des operativen Vorgehens einer VKB- Plastik in „All-Press-Fit“-Technik mit einem Quadrizepssehnen- transplantat 7	
1.4.2.1 Entnahme des autologen Sehnen- transplantats	7
1.4.2.2 Gewinnung der Knochenblöcke und Präparation des Transplantats	7
1.4.2.3 Implantation des Sehnen- transplantats.....	8
1.5 Das Wolffsche Transformationsgesetz	10
1.5.1 In welchem Zusammenhang steht „All-Press-Fit“ mit den Transformationsgesetzen des Knochens?	11
1.6 Charakterisierung von osteologischen Zellen in der Adaptionszone... 11	
1.6.1 Die Osteoprogenitorzelle, Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten	11
1.6.1.1 Osteologische Progenitorzellen im Reifeprozess.....	11
1.6.1.2 Osteozyten	12
1.6.1.3 Osteoblasten	12
1.6.1.4 Osteoklasten	12
1.6.2 Bone-lining-cells	13
1.6.3 Fibroblasten.....	13

1.6.4	Perizyten	13
1.7	Explizite Fragestellungen	14
1.7.1	Morphologische Aspekte	14
1.7.2	Immunhistologische Untersuchungen	14
1.7.3	Die Beurteilung des postoperativen klinischen Verlaufs	15
2	Material und Methoden	16
2.1	Materialliste	16
2.2	Methoden	18
2.2.1	Patientenkollektiv und Untersuchungsgut	18
2.2.2	Herkunft und Gewinnung der Gewebeproben	19
2.2.3	Transplantataufbereitung	19
2.3	Untersuchungen	20
2.3.1	Lichtmikroskopie	20
2.3.2	Histologische Färbungen	20
2.3.2.1	Hämatoxylin & Eosin (H&E)	20
2.3.2.2	Masson-Goldner-Trichomfärbung	20
2.3.2.3	Elastika von Gieson-Färbung	21
2.3.3	Immunhistologische Marker	21
2.3.3.1	Bone morphogenetic protein- 2	21
2.3.3.2	Bone morphogenetic protein-3	22
2.3.3.3	Alkalische Phosphatase	22
2.3.3.3.1	Bone-specific alkalische Phosphatase-1	23
2.3.3.4	Tartratresistente saure alkalische Phosphatase	23
2.3.3.4.1	TRcAP als immunhistochemischer Marker	24
2.3.3.5	Vascular Endothelial Growth Factor-2	24
2.4	Auswertungsverfahren	26
2.4.1	Morphologische Untersuchungen	26
2.4.2	Immunhistologische Untersuchungen	29
2.5	Klinik	30
2.5.1	Auswertung des postoperativen klinischen Verlaufs	30
2.6	Statistik	32
2.6.1	Statistische Methoden	32

2.6.2	Vorgehen bei der Datenanalyse	32
3	Ergebnisse	34
3.1	Patientenkollektiv	34
3.1.1	Deskriptive Beschreibung und statistische Auswertung des Patientenkollektivs.....	34
3.2	Der postoperative klinische Verlauf	37
3.2.1	Postoperative Bewegungsumfänge und Translationsstabilität	37
3.2.2	Lachman-Test nach 3 und 6 Monaten postoperativ	38
3.2.3	Pivot-Shift-Test nach 3 und 6 Monaten postoperativ.....	38
3.2.4	Koordinationstyp des M. vastus medialis nach 3 und 6 Monaten postoperativ.....	38
3.3	Allgemein-morphologische Ergebnisse	40
3.3.1	1. Gruppe: Regressionsphänomene	40
3.3.1.1	Osteonekrosen und fissurale Defekte.....	40
3.3.1.2	Entzündungsreaktionen und zystiforme Alterationen	42
3.3.1.3	Kapilläre Gefäßaufsprössungen und myxoide Degeneration	44
3.3.1.4	Osteoporose.....	46
3.3.1.5	Chondrale Metaplasie, lipomatöse Atrophie, ektope Ossifikationen und Narbenneurom	46
3.3.2	2. Gruppe: Morphologische Reaktionen auf eingelagertes Nahtmaterial	48
3.3.3	3. Gruppe: Morphologische Veränderungen in der Grenzfläche zwischen Knochen und Transplantat (Grenzflächenpathologie)	51
3.3.4	Immunhistologische Untersuchungen	57
3.3.4.1	Vorteile der Immunhistologie	57
3.3.4.2	BMP-2	58
3.3.4.3	VEGF-2	59
3.3.4.4	BAP-1.....	62
3.3.4.5	BMP-3	65
3.3.4.6	TRcAP.....	66
3.4	Beurteilung der Korrelation zwischen Regressionsphänomenen und der Verweildauer sowie der Art des Traumas.....	67
3.4.1	Verweildauer.....	67

3.4.1.1	Toporegionale Verteilung der Regressionsphänomene im Bandapparat.....	70
3.5	Art des Traumas.....	70
3.6	Fazit der morphologischen Untersuchungen	71
3.7	Statistische Ergebnisse	72
3.7.1	Statistischer Vergleich der Operationsmethoden	72
3.7.1.1	Entzündungsreaktionen	72
3.7.1.2	Fissurale Aufspaltungen	73
3.7.1.3	Vitalität des Knochens	74
3.7.1.4	Osteonekrosen	74
3.7.1.5	Seltene Regressionsphänomene.....	74
3.7.1.6	Fremdmaterial	76
3.7.1.7	Adaptionszone.....	78
3.7.1.8	Adaptiver Knochenneubau	79
3.7.2	Übersicht der berechneten p-Werte	80
3.7.3	Verweildauer und Art des Traumas als Richtgröße der Primärstabilität.....	80
4	Diskussion	83
4.1	Allgemeines	83
4.2	Auswertung der ermittelten Ergebnisse.....	85
4.2.1	Aktuelle Situation und Bewertung der Alters- und Geschlechterverteilung	85
4.2.2	Klinik.....	86
4.2.2.1	Allgemeines.....	86
4.2.2.2	Der klinische Verlauf nach einer VKB-Replastik in „All-Press-Fit“	86
4.2.2.2.1	Revisionsrate, Verweildauer und Art des Traumas	87
4.2.2.2.2	Lachman-Test, Pivot-Shift-Test und Translationsstabilität ..	87
4.2.2.2.3	Welches Aktivitätsniveau kann nach einer Revisionsoperation erreicht werden?	88
4.2.2.3	Gibt es Unterschiede im klinischen Verlauf nach einer Primär- und Revisionsoperation in „All-Press-Fit“?.....	88
4.2.2.4	Fazit	89
4.2.3	Warum reißt ein Sehnentransplantat?	91

4.2.3.1 Allgemeines.....	91
4.2.3.2 Was ist die führende Ursache einer Reruptur?	92
4.2.3.2.1 Traumatische Ursachen?	92
4.2.3.2.2 Nicht-traumatische Ursachen?	93
4.2.3.3 Morphologische Ursachen einer Reruptur	94
4.2.3.3.1 Differenzierte Betrachtung der Reaktionen auf ortsständiges Fremdmaterial.....	94
4.2.3.3.1.1 Morphologische Reaktionen auf Nahtmaterial	95
4.2.3.3.1.2 Morphologische Reaktion auf Fixationsmaterial	96
4.2.3.3.2 Chronische Entzündungsreaktion.....	96
4.2.3.3.3 Osteonekrosen, fissurale Defekte und Zystenbildung.....	98
4.2.3.3.4 Chondrale Metaplasie, ektope Ossifikationen und Narbenneurom	98
4.2.3.3.5 Osteoporose.....	99
4.2.3.4 Synovial Bathing, Stress Shielding, Windshield Whipper und der Bungee Effekt.....	100
4.2.3.5 Fazit	100
4.2.4 Interaktion zwischen originärem Knochen im Bohrkanal und den Bandstrukturen – sogenannte Grenzflächenpathologie	103
4.2.4.1 Allgemeines.....	103
4.2.4.2 Die Bedeutung der Sharpey-like fibers in der Adaptionszone ..	104
4.2.4.3 Die Osteoneogenese im Bohrkanal	106
4.2.4.4 Immunhistochemische Darstellung von Osteoprogenitorzellen und Osteoblasten	108
4.2.4.4.1 BMP-2.....	108
4.2.4.4.2 VEGF-2 und BAP-1	109
4.2.4.4.3 BMP-3 und TRcAP.....	110
4.2.4.5 Zeitspanne der Knochenneubildung im Bohrkanal - Lässt sich ein spezielles Muster abbilden?	110
4.2.4.5.1 Frühphase	110
4.2.4.5.2 Proliferationsphase.....	111
4.2.4.5.3 Remodelling	111
4.2.4.5.4 Wie ist die Morphologie nach mehreren Jahren?.....	111
4.2.4.6 Topographie der Adaptionszone.....	112
4.2.4.7 Gelenknahe oder gelenkferne Fixationen?	113

4.2.4.8	Fazit	114
4.3	Epikritische Bewertung und Ausblick.....	116
4.3.1	Klinische Relevanz	116
4.3.2	Bedeutung von Material und Methode	116
4.3.3	Untersuchungen der kausalen und formalen Pathogenese.....	117
4.3.4	Untersuchungen der Grenzflächenpathologie	118
4.3.5	Ausblick.....	118
4.3.5.1	Klinik	118
4.3.5.2	Morphologie	118
5	Zusammenfassung	120
6	Anhang.....	122
6.1	Protokolle der histologischen Untersuchungen.....	122
6.1.1	Schritte der Entparaffinierung	122
6.1.2	Schritte der H&E Färbung.....	122
6.1.3	Schritte der Masson-Goldner Färbung	122
6.1.4	Schritte der Elastika von Gieson Färbung.....	122
6.2	Protokolle der immunhistochemischen Färbungen.....	123
6.2.1	Protokoll für Bone-specific alkalischen Phosphatase (BAP1)	123
6.2.2	Protokoll für Bone-morphogenetic Protein 2 (BMP2)	123
6.2.3	Protokoll für Bone-morphogenetic Protein 3 (BMP3)	123
6.2.4	Protokoll für Tartratresistente saure Phosphatase (TRcAP).....	124
6.2.5	Protokoll für Vascular Endothelial Growth Factor 2 (VEGF2)	124
6.2.6	Protokoll für Makrophagenmarker CD 68.....	124
6.3	Statistischer Vergleich der Operationsmethoden.....	125
6.3.1	Entzündungsreaktionen	125
6.3.2	Fissurale Aufspaltungen	126
6.3.3	Vitalität des Knochens	126
6.3.4	Osteonekrosen	127
6.3.5	Myxoide Degeneration.....	128
6.3.6	Chondrale Metaplasie.....	129
6.3.7	Kapilläre Aufsprössungen	129
6.3.8	Zysten.....	130

6.3.9	Osteoporose.....	131
6.3.10	Ektope Ossifikationen.....	131
6.3.11	Fremdmaterial.....	132
6.3.12	Adaptionszone.....	133
6.3.13	Adaptiver Knochenneubau.....	134
6.4	Verweildauer und Art des Traumas als Richtgröße der Primärstabilität	135
6.5	Postoperativer klinischer Verlauf.....	136
6.5.1	Bewegungsumfang 2. Tag postoperativ.....	136
6.5.2	Bewegungsumfang 3. Woche postoperativ.....	136
6.5.3	Bewegungsumfang 3. Monat postoperativ.....	136
6.5.4	Bewegungsumfang 6. Monat postoperativ.....	137
6.5.5	Lachman Test 3. Monat postoperativ.....	137
6.5.6	Pivot Shift Test 3. Monat postoperativ.....	137
6.5.7	Koordinationstyp des M. vastus medialis 3. Monat postoperativ.....	138
6.5.8	Lachman Test 6. Monat postoperativ.....	138
6.5.9	Pivot Shift Test 6. Monat postoperativ.....	138
6.5.10	Koordinationstyp des M. vastus medialis 6. Monat postoperativ.....	138
7	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	139
8	Literaturverzeichnis.....	146
9	Erklärung zum Eigenanteil.....	154
10	Danksagung.....	155

Abkürzungsverzeichnis

ACL	anterior cruciate ligament
a. D.	außer Dienst
a.p.	anterior-posterior
AP	Alkalische Phosphatase
AZ	Adaptionszone
BAP	bone alkaline phosphatase
BMP	bone morphogenetic protein
BPTB	bone patellar tendon bone
CD	cluster of differentiation
Chondr.	chondral
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EZM	Extrazelluläre Matrix
FFPE	formalin-fixed paraffin-embedded
Flk	fetal liver kinase
H&E/HE	Hämatoxylin und Eosin
HIF	Hypoxia induced factor
Ig	Immunoglobulin
IKDC	international knee documentation committee
IL	Interleukin
IQR	Interquartilbereiche
IRAP	Interleukin Rezeptor Antagonist Protein
Kap.	Kapitel
KDR	kinase insert domain receptor

KT1000	Kniearthrometer
LAD	ligament augmentation device
LL	Linear-Linear
Med.	Median
MMP3	matrix metalloproteinase 3
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
Myxo.	Myxoid
n.I.	nach Implantation
PDS	Polydioxanon
PGF	placental growth factor
QQ	Quantil-Quantil
RANKL	receptor-activator-of-NF-kB-ligand
rhBMP	recombinant human bone morphogenetic protein
RunX2	runt-related transcription factor 2
RWTH	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule
SD	Standardabweichung
Std.	Standard
TIMP I	tissue inhibitor of metalloproteinases
TRcAP	Tartratresistente saure alkalische Phosphatase
UT	Mann-Whitney-U-Test
VEGF	vascular endothelial growth factor
VKB	vorderes Kreuzband

Physikalische Größen

kDa Kilodalton

1 Einleitung

1.1 Das vordere Kreuzband und der Kreuzbandriss

Die Ruptur des vorderen Kreuzbandes (VKB) stellt die häufigste ligamentäre Verletzung des Kniegelenks dar und betrifft vor allem jüngere Menschen. Vor dem Hintergrund einer zunehmenden Mobilität und sportlicher Aktivität ist in Deutschland eine erhebliche Inzidenzsteigerung auf annähernd 80.000 Fälle im Jahr zu verzeichnen (Stand 2017) (Anders et al., 2007, p. 721). Mit dem Ziel einer physiologischen Stabilisierung des Kniegelenks bei Wiederherstellung einer uneingeschränkten Funktionsfähigkeit des Knies ist der heutige Goldstandard die operative Versorgung mit einem autologen Sehnentransplantat (Achtlich and Petersen, 2018, p. 193).

Unter den aktuell verwendeten Operationsmethoden stellt die „All-Press-Fit“-Verankerung, wie sie aktuell von G. Felmet durchgeführt wird, ein noch relativ neues Verfahren dar, das seit 1995 Anwendung findet. Diese Methode zeigt Vorteile durch eine gelenknahe Fixation sowie eine anatomiegerechte Rekonstruktion und erleichtert obendrein operative Revisionsmaßnahmen (G. Felmet, 2010, p. 621 ff.). Das größte Problem bei allen ligamentären Transplantaten stellt eine erneute Bandruptur dar. Die kausale Pathogenese für diese Komplikation ist vielschichtig und umfasst u.a. entzündliche Prozesse, degenerative Veränderungen, Regressionsphänomene, eine inadäquate Belastung oder auch eine Summation all dieser unterschiedlichen Faktoren. Die Rerupturrate von VKB-Ersatzplastiken liegt noch immer bei 17 % (Schoepp, 2016, p. 33).

1.2 Zielsetzung

Im Zentrum der Untersuchung steht die Charakterisierung der morphologisch nachweisbaren Regressionsphänomene der Sehnentransplantate im Hinblick auf das stattgefundenene Rissgeschehen. Die Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit G. Felmet, Ärztlicher Direktor der Artico Sportklinik in Villingen-Schwenningen, unter Berücksichtigung eines Kollektivs von 43 Patienten untersucht (Die in dieser wissenschaftlichen Arbeit gewählte männliche

Form bezieht sich immer zugleich auf weibliche und männliche Personen). Diese Untersuchungen werden flankiert durch immunhistochemische Untersuchungen an der Grenzfläche zwischen Knochen und Sehne mit der Fragestellung einer möglichen Reproduzierbarkeit der formalen Osteoneogenese. Zur Darstellung des postoperativen Verlaufs standen weitere sechs Patienten (n=49) zur Verfügung. Die Beurteilung erfolgte unter Berücksichtigung unterschiedlicher klinischer Tests. Eine dezidierte Beschreibung der unterschiedlichen Fragestellungen und Untersuchungsverfahren befindet sich in Kapitel 1.7 „Explizite Fragestellungen“.

1.3 Die Geschichte der Kreuzbandchirurgie

Diese begann mit der ersten operativen Naht einer Kreuzbandruptur im Jahre 1895 durch Mayo Robson. Die Jahrhunderte zuvor waren geprägt durch wechselnde Beschreibungen und anatomische Studien, die bis auf die Ägypter im Jahre 3000 v.Chr. zurückgehen. Bereits Hippokrates beschrieb als Erster die Subluxation des Kniegelenks infolge einer Verletzung der Kreuzbänder (460-370 v. Chr.). Ungefähr im Jahre 150 n. Chr. erfolgte die Namensgebung „Ligamentum genu cruciata“ durch den griechischen Mediziner Claudius Galen.

Nach der ersten operativen Primärnaht durch Mayo Robson im Jahr 1895 gab es jedoch keine kontinuierliche Weiterentwicklung der Operationstechniken, sondern man kehrte wegen fehlender Langzeiterfolge zur natürlichen Vernarbung der Risszonen als Goldstandard der Therapie zurück. Nach unterschiedlichen operativen Ansätzen im 19. Jahrhundert unter Berücksichtigung bestimmter Sehnen-Transplantate war es die Arbeitsgruppe um Lindemann, die 1950 als Erste ein Verfahren in Deutschland unter Nutzung der Semitendinosussehne einsetzte. H. Brückner nutzte 1966 den medialen Anteil der Patellarsehne und fixierte diese im tibialen Bohrkanaal, ohne die distale Insertion zu lösen, und fixierte den femoralen Anteil durch eine blind gesetzte Inside-out-Bohrung. Dieses Verfahren war das erste Knochen-Sehnen-Knochen-Transplantat des Lig. Patellae. Durch diese Forschungsarbeiten haben sich die Sehnen des M. semitendinosus, M. gracilis und das Lig. Patellae zum Ersatz des VKBs durchgesetzt. Die Quadrizepssehne machte man sich erstmals im Jahre

1984, zusammen mit knöchernen Anteilen der Patella, durch Blauth zunutze (Eberhardt et al., 2002, p. 702 ff. Pässler, 2010, p. 524 ff.).

1.3.1 *Allogene und synthetische Transplantate*

Die ersten Ansätze, allogene oder homologe Transplantate zu verwenden, konnten sich auf längere Sicht nicht etablieren. Trotz guter Ergebnisse der homologen Transplantate spielte insbesondere das Risiko der Infektionsübertragung eine entscheidende Rolle (Eberhardt et al., 2002, p. 706). Die Rekonstruktion des VKBs mittels synthetischer Transplantate erlebte einen enormen Boom in den 1970er- und Anfang der 1980er-Jahre. In diesem Zusammenhang muss das „Kennedy-LAD“ genannt werden, welches 1976 eingeführt wurde und aus Polypropylen bestand (Eichhorn and Birkner, 2006). Daraufhin folgte die Anwendung unterschiedlichster Materialien, wie zum Beispiel Kohlestofffasern, Polyester, Goretex, Dacron oder Trevira (Höher and Tiling, 2000). Eine hohe Anzahl von Rerupturen, ein Nicht-Erreichen des präoperativen Aktivitätsniveaus und eine postoperativ auftretende Arthrose führten in der Folge zu einer Nichtberücksichtigung des synthetischen Bandersatzes in der heutigen Kreuzbandchirurgie (Eberhardt et al., 2002, p. 706).

1.3.2 *Die fremdmaterialfreie Kreuzbandchirurgie*

Die fremdmaterialfreie „Press-Fit“-Technologie ist im Vergleich zu den bereits erwähnten Verfahren ein noch junges und neuartiges Verfahren mit ihren Anfängen in den frühen 1970er-Jahren. Der Rostocker Chirurg H. Brückner war der Erste, der ein freies Patellarsehnentransplantat mobilisierte und zusammen mit einem knöchernen Teil der Tuberositas tibiae im tibialen Bohrkanaal fixierte. Brückners Technik wurde sukzessiv aufgenommen und weiter modifiziert. So nutzte Jones kurze Zeit später das gleiche Verfahren mit der Besonderheit, das zentrale Drittel der Patellarsehne zu verwenden. Diese innovativen Herangehensweisen von Brückner und Jones waren grundlegend für die Entwicklung und die Annäherung an eine implantatfreie Rekonstruktion des VKBs. Als Begründer der „Press-Fit“-Technik wird der Berliner P. Hertel angesehen (1980). Hertel publizierte am Ende der 1990er-Jahre, dass er die

Patellarsehne nicht nur implantatfrei, sondern auch mittels „Press-Fit“ erstmals fixiert habe. Darüber hinaus modifizierte er den femoralen Knochenblock der Patellarsehne so, dass sich ein anteromediales und ein anterolaterales Bündel ergaben. H. Boszotta war wiederum der Erste, der Hertel's „Press-Fit“-Technik rein arthroskopisch anwendete.

Der erste Einsatz eines Hamstringtransplantats erfolgte durch H. H. Pässler. Er verknötete zuerst die Sehnen des M. semitendinosus und des M. gracilis. Danach spannte er diese vom lateralen Femur ausgehend in einen „flaschenhalsartigen“ Bohrkanal, sodass sich der Knoten im Bohrkanal festsetzte und zugleich verankerte (Gernot Felmet, 2010, p. 985 ff.).

In der aktuellen Forschung ist es vor allem G. Felmet aus Villingen-Schwenningen, der die „All-Press-Fit“-Technik kontinuierlich weiterentwickelt und praktiziert.

1.3.3 Aktueller Stand der Kreuzbandchirurgie

Der operative Einsatz eines autologen Sehnenstransplantats gilt heutzutage als Standardtherapie zur Versorgung einer Ruptur des vorderen Kreuzbandes. Das primäre Ziel ist vor allem die Stabilisierung des Kniegelenks in der anterior-posterioren Ebene, um Folgeverletzungen vorzubeugen. Die gravierendste Komplikation ist die posttraumatische Gonarthrose. Als autologe Transplantate werden gegenwärtig die Hamstring-, Gracilis-, Quadrizeps- oder Patellarsehne verwendet. Jedes Transplantat bringt seine eigenen Vor- und Nachteile mit sich und diese werden in der Diskussion erörtert (Achnich and Petersen, 2018, p. 193).

Des Weiteren haben neue Erkenntnisse über die anatomische Struktur des VKBs und die Insertionspunkte die Entwicklung der Operationstechniken maßgeblich beeinflusst. Eckpfeiler sind die Erkenntnisse über den flachen Aufbau des VKBs, eine flache und rechteckige Insertion des femoralen Anteils sowie eine C-förmige Insertion am Tibiaplateau. Bezüglich der Transplantatauswahl setzt man aktuell auf eine individuelle Begutachtung des Patienten, sodass man heute in der Lage ist, nicht ausschließlich von einem Goldstandard zu sprechen, sondern man kann

für jeden einzelnen Patienten das optimale Therapiekonzept individuell herausarbeiten (Herbort et al., 2017, p. 396 ff.).

1.3.3.1 Welche Transplantate werden gegenwertig verwendet?

Die Hamstringsehne wird heutzutage am häufigsten verwendet und hat die Patellarsehne bei der Transplantatauswahl größtenteils abgelöst. Die Quadrizepssehne ist mit einer geringeren Entnahmemorbidität und einem geringeren postoperativen Schmerz assoziiert, zeigt jedoch auch eine Schwächung der Extensoren sowie das Risiko einer Patellafraktur. Sie wird häufig für Revisionsoperationen genutzt (Herbort et al., 2017, p. 367 ff.).

1.3.3.2 Der arthroskopisch assistierte Kreuzbandersatz

Die arthroskopisch assistierte Operationstechnik hat sich seit den 1990er-Jahren etabliert. Allgemein unterscheidet man eine transtibiale von einer anteromedialen Technik. Der Nachteil der transtibialen Technik ist, dass ein bestimmter Winkel bei der Anfertigung des femoralen Bohrkanals vorgegeben ist. Dies kann zu einem extraanatomischen Bohrkanal führen, was wiederum zu einem deutlich erhöhten Risiko einer Reruptur führt.

Seit 1996 setzt man auf die so genannte Inside-Out-Technik. Diese hat den Vorteil eines geringeren Knochenverlustes und wird durch eine retrograde Bohrung durch Femur und Tibia in 90°Flexion des Kniegelenks durchgeführt. In Bezug auf die Fixationsmethode hat sich verstärkt die Nutzung einer extraartikulären Aufhängung durch Fadenschlaufen in einem „Flipbutton“ durchgesetzt. Diese Variante minimiert das Herausgleiten des Transplantats und kann bei osteoporotischer Tibia zusätzlich mit einer Indifferenzschraube kombiniert werden. Die alleinige Fixierung durch eine Interferenzschraube ist mit einem erhöhten Risiko des Herausgleitens verbunden, was eine deutlich reduziertere Verwendung zur Folge hat. Die neueste Technik beruht auf neuen anatomischen Feststellungen von Smigielski, Siebold und mehreren japanischen Arbeitsgruppen. Ihre Untersuchungen zeigen, dass die Insertion des VKBs tibial C-förmig und femoral flach und rechteckig ist. Diese Besonderheiten werden bei neuen Operationstechniken berücksichtigt, welche in der Lage sind, rechtwinklige beziehungsweise C-förmige Bohrkanäle anzufertigen. Aufgrund dessen kommt

es zu einer Verbesserung der biologischen Einheilung durch ein optimiertes Oberflächen-Volumen-Verhältnis. (Herbort et al., 2017, p. 369 ff.).

1.4 Die fremdmaterialfreie Operationsmethode „All-Press-Fit“

1.4.1 Die „All-Press-Fit“-Verankerung nach Felmet

Die fremdmaterialfreie Kreuzbandersatzplastik entwickelt sich seit den Anfängen im Jahre 1967 kontinuierlich weiter. Geprägt durch die Erfahrungen der Chirurgen H. Brückner und P. Hertel, entwickelte G. Felmet mit der „All-Press-Fit“-Operationstechnik eine besondere Variante, die als besonderes Spezifikum ein von ihm entwickeltes Instrumentarium aufweist.

Die Technik von G. Felmet bietet ebenfalls den großen Vorteil einer fremdmaterialfreien Fixation des VKB-Transplantats und liefert vielversprechende Ergebnisse. Am häufigsten wird heutzutage die Patellarsehne als Bone-Tendon-Bone oder die Hamstringsehne autolog verwendet. Im Falle einer Revisionsoperation kann auch die Quadrizepssehne verwendet werden. Bei der Verwendung der Patellarsehne erfolgt die Rekonstruktion mit einem patellaren und einem aus der Tuberositas tibiae gewonnenen Knochenzylinder. Die Quadrizepssehne wird nur mit einem patellaren Knochenzylinder entnommen. Insofern die Hamstringsehne verwendet wird, werden keine direkt verbundenen Knochenzylinder mit herausgelöst, und es handelt sich um ein reines Sehnen transplantat.

1.4.1.1 Vorteile

Bezüglich der entscheidenden Fixation zeigt diese Methode die Möglichkeit einer gelenknahen und anatomiegerechten Rekonstruktion ohne Verwendung von Fremdmaterial im Zuge der Verankerung des Transplantats. Auch die wichtige zweibündeladaptierte Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes ist möglich. Weitere vorteilhafte Eigenschaften sind die biologische Einheilung in den Knochen sowie ein geringerer Anteil von störendem Fremdmaterial. Aufgrund des Verzichts von synthetischen Fixationsmaterialien ist es aus betriebswirtschaftlicher Sicht ein kostengünstigeres Verfahren. Im Kontext von Rerupturen ist durch kleine und mit Spongiosa aufgefüllte Bohrkanäle eine

einfache Revision möglich. Postoperativ zeigt die „All-Press-Fit“-Fixation eine schnelle Primärstabilität und eine schnelle Eingliederung in das Berufs- und Alltagsleben. Im Rahmen der Nachbehandlung ist eine endgradige Streckung des Kniegelenks bereits am ersten postoperativen Tag durchführbar. Eine Vollbelastung ist zwischen dem fünften und achten Tag möglich (Chmielnicki et al., 2018, p. 224; G. Felmet, 2010).

Im klinischen Vergleich mit anderen Fixationsmethoden haben diese bislang keine Vorteile gegenüber der „All-Press-Fit“-Methode gezeigt (Barié et al., 2010, p. 634).

1.4.2 Exemplarische Darstellung des operativen Vorgehens einer VKB-Plastik in „All-Press-Fit“-Technik mit einem Quadrizepssehnentransplantat

Zu Beginn finden eine arthroskopische Sicherung der Diagnose sowie eine Sanierung des Kniegelenkes, bei möglichen Begleitverletzungen der Menisken oder des Gelenkknorpels, statt. Anschließend erfolgt die Entnahme des autologen Sehnentransplantats. Aufgrund dessen, dass es sich in diesem Fall um eine Revisionsoperation handelt, wurde die autologe Sehne des Quadrizepsmuskels entnommen.

1.4.2.1 Entnahme des autologen Sehnentransplantats

Die Haut wird mittig über der Patellabasis entlang der zuvor getasteten Quadrizepssehne inzidiert. Folglich wird die Sehne präpariert, das Peritendineum mobilisiert und am proximalen Patellapol wird mit einer 11,5 mm Diamanthohlschleife ein Knochenzylinder entnommen. Dieser ist mit einem ca. 7 cm langen Sehnentransplantat, aus dem ventralen 2/3-Anteil der mittleren Quadrizepssehne (Länge ca. 11 cm, Breite ca. 1,2 cm) verbunden. Die Haut wird nachfolgend schichtweise verschlossen.

1.4.2.2 Gewinnung der Knochenblöcke und Präparation des Transplantats

Der nächste Schritt beinhaltet einen Hautschnitt proximal des Pes anserinus und die Vorbereitung der tibialen und femoralen Bohrungen. Unter Sicht durch das Arthroskop wird die Bohrung mittels einer Diamanthohlfräse durchgeführt,

wodurch zwei Knochenblöcke, zum einem medial aus der Tibia, zum anderen lateral aus dem Femur, gewonnen werden können.

Hierauf folgt die Präparation des Transplantates. Das Transplantat wird über den Einführungsdraht gelegt und mit zwei Kantrowitz-Klemmen gespannt. Hiernach wird eine Markierungsnaht ca. 1 cm vom Sehnenumschlag und ca. 3 cm von der ersten Sacknaht durchgeführt. In der Folge wird ein ca. 8 mm großer Kortikospongiosazyylinder mit einer nach distal ausgerichteten Kortikalis eingesetzt. Als abschließender Schritt der Transplantatpräparation wird der Knochenzylinder von der Sehne umschlossen und die zweite Sacknaht distal und eine transossäre Naht angelegt. Dadurch öffnet sich ein Knochenfenster, welches eine maßgebliche Bedeutung für die Knocheneinheilung besitzt. Insgesamt wird auf eine sparsame Verwendung von resorbierbarem Nahtmaterial geachtet.



Abbildung 1: Gewonnene Knochenblöcke und Quadrizepssehne



Abbildung 2: Vorbereitung des Transplantats



Abbildung 3: Größenbestimmung des Transplantats und des Bohrkanals

1.4.2.3 Implantation des Sehnen transplantats

Im nächsten Schritt steht die Implantation des vorderen Kreuzbandtransplantats im Vordergrund. Mittels des ArticoSolution rohrgeführten Tibiazielgerätes kann der genaue Insertionspunkt des VKB an der Eminentia intercondylaris definiert werden und der tibiale Implantationskanal, in diesem Fall mit einer 8 mm Kronenhohlfräse, gebohrt werden. Entscheidend ist hierbei, dass der Durchmesser des Bohrkanals von dem Durchmesser des Transplantats abhängig ist und in jeder Operation individuell vermessen wird. Somit kommt es zu einer optimalen Kontaktfläche zwischen Bohrkanal und Transplantat und es

besteht keine Gefahr von luftgefüllten Zwischenräumen, welche eine korrekte Integration verhindern könnten.

Im Gegenzug folgt die Vermessung der femoralen Bohrung mit dem rohrgeführten Zielgerät von ArticoSolution. Hierbei erfolgt die Positionierung nach M. Bernard und P. Hertel bei 9:30 Uhr bei einem rechten bzw. 2:30 Uhr bei einem linken Knie. Die Bohrung kann mit einer 9 mm Kronenhohlfräse durchgeführt werden. Um eine atraumatische Implantation des Transplantats zu gewährleisten, wird der tibiale Kanal zuerst mit einer Kegelfräse und anschließend mit einem Kegelstößel erweitert, sodass eine flaschenhalsmäßige Erweiterung entsteht. Nun lässt sich die autologe Sehne am freien Ende mit Einziehfäden versehen und kann im Zusammenspiel mit dem Pullout Pin über den medialen Port von distal nach proximal eingezogen werden. Dabei verkeilt sich der 8 mm große Knochenzylinder im tibialen Bohrkanal und wird mittels Stößel bis unterhalb des Tibiaplateaus vorgetrieben. Anschließend wird das Knie um 120° gebeugt und das Transplantat wird mit einem 9 mm Knochenzylinder im femoralen Bohrkanal unter der Verwendung der „All-Press-Fit“-Technologie fixiert. Die regelgerechte Einzugsstiefe lässt sich anhand der Markierungsnähte abstimmen.



Abbildung 4: Einziehen des Transplantats von distal nach proximal

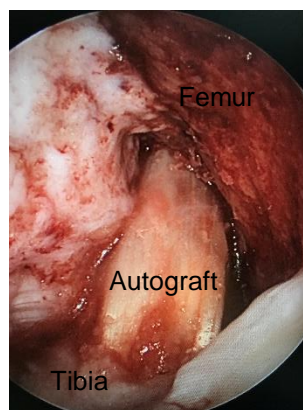


Abbildung 5: Einziehen des Transplantats unter arthroskopischer Sicht



Abbildung 6: Einbringen des tibialen Knochenstößels zur „All-Press-Fit“-Verankerung

Arthroskopisch lässt sich anschließend eine halbmondförmige Insertion des Transplantats wiedererkennen, welches anatomisch das anteromediale und

posterolaterale Bündel rekonstruiert. Wenn man nun das Kniegelenk extendiert, kommt es zu einer Anspannung des Transplantats, welches einer korrekten Grundspannung entspricht. Dies wird folgend auf Stabilität geprüft. Im Falle einer korrekten Stabilitätsprüfung ist der Implantationsvorgang beendet.

1.5 Das Wolffsche Transformationsgesetz

Bereits im 19. Jahrhundert beschrieb der Berliner Chirurg Julius Wolff das so genannte Wolffsche Transformationsgesetz, das besagt, dass der Aufbau der Knochendichte und der Knochenabbau abhängig von der Belastung der ossären Strukturen sind, wobei Druck- und Zugvektoren eine besondere Bedeutung einnehmen (Wolff, 1893, p. 1222; Avrunin and Tses, 2016, p. 1). Bei fehlender mechanischer Belastung, durch Schienung oder Immobilisation, kommt es zu einer Inaktivitätsatrophie des Knochens (Grifka und Kuster, 2011, p. 30). Diese auf Statik und Struktur wirkenden und sich nach mathematischen Regeln verhaltenen Kräfte charakterisierte er als Transformationskräfte (Wolff, 1893, p. 1222). Ein Beispiel zeigt die Druckbelastung des Femurs. Auf den Femurkopf wirkt eine klassische Druckbelastung, wobei auf dem Schenkelhals zusätzlich Biegungs- und Scherbelastungen wirken. Am Trochanter major herrschen besonders Zugkräfte der Muskelinsertionen und die Diaphyse wird stark von Biegungskräften beeinflusst (s. Abb. 7) (Grifka und Kuster, 2011, p. 30).

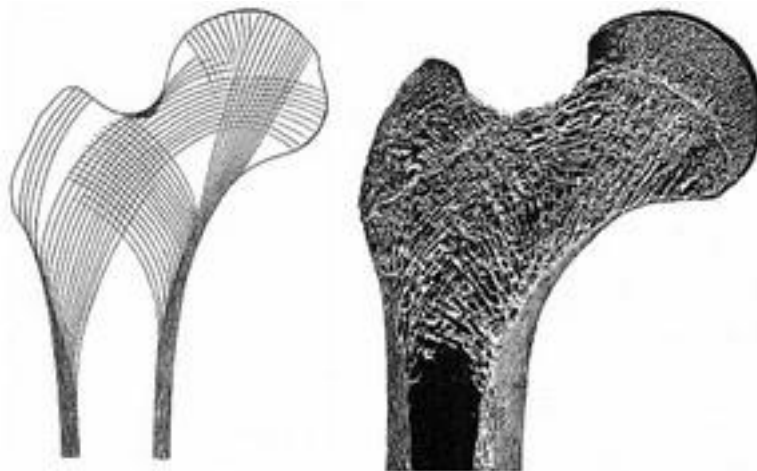


Abbildung 7: Druckverteilung mit entsprechender Spongiosastruktur am proximalen Femur

1.5.1 In welchem Zusammenhang steht „All-Press-Fit“ mit den Transformationsgesetzen des Knochens?

In Bezug auf die fremdmaterialfreie „All-Press-Fit“-Operationstechnik haben die Eigenschaften ossärer Strukturen eine enorme Relevanz. Die von Grifka und Kuster beschriebene „Gestaltänderungsfähigkeit“ des Knochens birgt die Möglichkeit einer guten biologischen Inkorporation im Bohrkanal sowie eine Adaption an die neuen mechanischen Beanspruchungen im Kniegelenk. Durch den mechanischen Stress, dem das Sehnenransplantat im Bohrkanal physiologischerweise ausgesetzt ist, erhöht sich die Mineralisierung des Knochens. Im Umkehrschluss wird somit der Abbau von ossären Strukturen mit der Folge einer geringeren Knochendichte vermindert. Im Zuge der Verdichtung der Bohrkanäle mit einem konisch geformten Stößel kommt es zu einer gleichmäßigen Verteilung des Drucks, welche erneut die Mineralisierung sowie auch die Sklerosierung des Knochens im Bohrkanal deutlich verstärkt.

1.6 Charakterisierung von osteologischen Zellen in der Adaptionzone

1.6.1 Die Osteoprogenitorzelle, Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten

1.6.1.1 Osteologische Progenitorzellen im Reifeprozess

Progenitorzellen im Allgemeinen zeichnet die Fähigkeit der gezielten Differenzierung und Proliferation aus. Die Präosteoblasten finden ihren Ursprung in den pluripotenten Stammzellen des Knochenmarks und sind in näherer Umgebung von Arealen der Neoangiogenese lokalisiert. Präosteoklasten gehören zu den mononukleären Zellen des Makrophagensystems (Krenn and Rüther, 2012). Der gesamte osteogene Metabolismus beruht auf der Aktivität differenzierter Osteoblasten oder Osteoklasten, welche aus ihren mesenchymalen Progenitorzellen entstehen. Im Hinblick auf die Differenzierung der Osteoblasten exprimieren die Osteoprogenitorzellen spezifische osteoblastogene Transkriptionsfaktoren, beispielsweise RunX2 und Osterix. Am Ende des Reifeprozesses nehmen die reifenden Osteoblasten eine quader- bis

kuboidförmige Form an, lagern sich an der Knochenoberfläche als Teil des Periosts an und beginnen mit der Produktion von Kollagen Typ I und später zusätzlich von Osteocalcin (Böhm et al., 2016, p. 316; Soldner and Herr, 2001, p. 257).

1.6.1.2 Osteozyten

Ausdifferenzierte Osteoblasten werden zu Osteozyten, welche sich wiederum in der Spongiosa wiederfinden und ihre Funktion im Remodelling und in der Propriozeption mechanischer Reize besitzen (Böhm et al., 2016, p. 316; Soldner and Herr, 2001, p. 257). Mikroskopisch stellt sich mineralisierter Knochen mit typisch angeordneten Osteozyten dar. Auffindbar sind Osteozyten im Geflecht sowie auch im Lamellenknochen und sie sind die am häufigsten vorkommenden Knochenzellen. Die Apoptose von diesen Zellen hat eine deutliche Aktivierung der ossären Resorption zur Konsequenz. Osteoblasten sowie im besonderen Maße die Osteozyten synthetisieren zusätzlich „receptor activator of NF kB ligand“ (RANKL), welcher einen wichtigen Faktor für die Osteoklastogenese darstellt (Gruber, 2015, p. 165 f.).

1.6.1.3 Osteoblasten

Osteoblasten sind untereinander mittels Gap-Junctions verbunden und synthetisieren das Osteoid. Hierzu gehört die AP (alkalische Phosphatase), Kollagen Typ I, Matrixproteine, Proteoglykane, Osteocalcin, Osteopontin und Osteonektin, Wachstumsfaktoren, Prostaglandine sowie Kollagenasen. Bezüglich ihrer Steuerungsprozesse weisen sie Rezeptoren für das Parathormon, 1,25 Dihydroxycholecalciferol, Östrogene, weitere Hormone und Wachstumsfaktoren, beispielsweise BMP oder Osterix, auf (Krenn and Rüther, 2012, p. 255; Remmele, 1997).

1.6.1.4 Osteoklasten

Die Osteoklasten sind multinukleäre Zellen, welche für den Abbau des Knochens verantwortlich sind, und entstehen, wie bereits erwähnt, aus der Fusion von mononukleären Stammzellen des Makrophagensystems. Ihr Regulationsmechanismus wird ebenfalls über das Parathormon, den Vitamin D-Metaboliten, RANKL, Interleukinen und Wachstumsfaktoren organisiert.

Lokalisiert sind sie in den sogenannten Howship-Lakunen, welche die Resorptionsstellen im Knochen markieren (Krenn and R  ther, 2012, p. 256). Aus immunhistochemischer Perspektive lassen sie sich durch ihre Aktivität an der Tartratresistenten sauren alkalischen Phosphatase (TRcAP) von Makrophagen unterscheiden (Soldner and Herr, 2001, p. 259).

1.6.2 Bone-lining-cells

Die Bone-lining-cells sind inaktiv und dienen als Grenzfläche zwischen dem Osteoid und dem mineralisierten Knochen. Sie sind ruhende, nicht aktivierte Osteoblasten, haben eine lanzetten- bis „endothel“-artige Morphologie und stehen gleichermaßen mittels Gap-Junctions untereinander in Verbindung. Sie sind eine Barriere für Kalziumionen und somit an der Regulierung des Knochenumbaus beteiligt (Krenn and R  ther, 2012, p. 257; Miller et al., 1989; Parfitt, 2001).

1.6.3 Fibroblasten

Fibroblasten sind für die Synthese der EZM (extrazelluläre Matrix), insbesondere des Kollagens und der Proteoglykane, zuständig. Zudem können sie Kollagenasen synthetisieren. Durch bestimmte Stimuli können sie zu einem Präosteoblasten bzw. im Verlauf zu Osteoblasten heranreifen und erhalten somit ebenfalls die Wertigkeit einer Osteoprogenitorzelle (Bosse, 1993, p. 13 f.). Dieser Sachverhalt ist aus der intrapulmonalen Verknöcherung bekannt, welche durch eine Sauerstoffmangel-bedingte Verschiebung des pH-Wertes induziert wird. Histopathologisch kommt es zu einer Differenzierung der intrapulmonal ansässigen Fibroblasten in eine osteogene Richtung (Porzionato et al., 2015, p. 27 ff.).

1.6.4 Perizyten

Das Endothel von Blutgefäßen wird von den Perizyten umlagert. Sie können den Durchmesser des Lumens aktiv beeinflussen und demnach die Perfusion steuern. Zusätzlich sind sie in der Neovaskularisation involviert und stehen über Gap-Junction untereinander in Verbindung. Auch Perizyten können in eine osteogene Richtung differenzieren (Bosse, 1993, p. 55).

1.7 Explizite Fragestellungen

Ziel der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit ist die Darstellung und Charakterisierung der morphologischen Veränderungen im ligamentären und knöchernen Kompartiment im Rahmen einer VKB-Plastik. Darüber hinaus werden die zellulären Prozesse in der Grenzfläche zwischen Knochen und Transplantat charakterisiert und statistische Unterschiede zwischen der gelenknahen „All-Press-Fit“-Methode und den aktuell verwendeten Operationsmethoden festgestellt. Als zusätzlicher Eckpfeiler wird der postoperative Verlauf der Patienten, welche sich einer Revisionsoperation in „All-Press-Fit“-Technik unterziehen mussten, statistisch festgehalten.

1.7.1 Morphologische Aspekte

1. Beschreibung der ossären- und ligamentären morphologischen Eigenschaften im Zuge einer VKB-Plastik.
2. Korreliert eine kurze bzw. lange Verweildauer mit entsprechenden morphologischen Mustern?
3. Mikroskopische Charakterisierung von Regressionsphänomenen und die Frage der Lokalisation.
4. Welche Auswirkungen hat das Fremdmaterial auf die Integration zwischen Knochen und Transplantat sowie auf die Stabilität tendinöser Strukturen?
5. Bedeutung der unterschiedlichen intraligamentären Entzündungsreaktionen auf die Transplantatstabilität.
6. Werden Rerupturen im Rahmen eines spontanen/inadäquaten bzw. adäquaten Traumas durch morphologische Veränderungen begünstigt?
7. Wie lang ist die durchschnittliche Dauer bis zur stabilen ossären Integration?

1.7.2 Immunhistologische Untersuchungen

1. Charakterisierung der Osteoneogenese in der Grenzfläche von ortständigem Knochen und autologen Sehnen-Transplantat.

2. Die Osteoprogenitorzelle in der Immunhistochemie unter besonderer Berücksichtigung von Endothelien, Fibrozyten und Fibroblasten.
3. Immunhistochemische Charakterisierung der Transformation von osteogenen Vorläuferzellen zum Osteoblasten.
4. Immunhistochemische Charakterisierung von Osteoklasten als Gradmesser für überstürzenden Knochenabbau.

1.7.3 Die Beurteilung des postoperativen klinischen Verlaufs

1. Wie gut ist der postoperative Verlauf nach einer Revisionsoperation in „All-Press-Fit“?

2 Material und Methoden

2.1 Materialliste

Tabelle 1: Materialliste

Bezeichnung	Verwendungszweck	Hersteller, Ort, Land.
Mikrotom Leica RM2255	Schneiden bei einer Schnittdicke von 1,5-2,5 µm	Biosystem Nussloch GmbH DE
Objektträger IHC Adhesive Glass Slide REF TOM-1190	Aufziehen der Schnitte	MATSUNAMI Glass Kishiwada OSAKA Japan
Xylol Bestellnummer 28975.291	Eindecken	VWR International GmbH Darmstadt DE
Ethanol absolut Bestellnummer 100983	Entwässern	Merk GmbH Darmstadt DE
Hematoxilin Artikelnummer 05266726001	IHC Hintergrundfärbung BenchMark Ultra	Roche Diagnostik GmbH Mannheim DE
Bläuungsreagenz Art. Nummer 05266769001	IHC Färbung BenchMark Ultra	Roche Diagnostik GmbH Mannheim DE
UltraView DAB Artikelnummer 0269806001 Detektion Kit DAB	IHC Färbung, BenchMark Ultra Multimertechnologie	Roche Diagnostik GmbH Mannheim DE
OptiView DAB IHC Artikelnummer 06396500001 Detektion Kit	IHC Färbung, BenchMark Ultra Multimertechnologie	Roche Diagnostik GmbH Mannheim DE
EZ Prep REF 950-102 Artikelnummer 05279771001	Entparaffinierung BenchMark Ultra	Roche Diagnostik GmbH Mannheim DE
Ultra CC1 REF 950-224	Hitzevorbehandlung	Roche Diagnostik GmbH Mannheim DE
Ultra LCS REF 650-210	Verhinderung des Austrocknens der Präparate	Roche Diagnostik GmbH Mannheim DE

Reaktionspuffer REF 950-300	Wachpuffer & Inkubationslösung	Roche Diagnostik GmbH Mannheim DE
Drucketiketten REF 1418702	Objektträger Barcode	Roche Diagnostik GmbH Mannheim DE
Software VVS v 12.3 BenchMarkUltra	IHC Vollfärbeautomat	Roche Diagnostik GmbH Mannheim DE
BenchMark Ultra Serien-Nr.315447	IHC Vollfärbeautomat	Roche Diagnostik GmbH Mannheim D
Eindeckautomat Code CR 100	Eindecken der gefärbten Objektträger	DAKO Coverslipper Glostrup/Denmark
Mounting Medium REF CS703	Eindecken der gefärbten Objektträger	DAKO Glostrup Denmark
Paraffin-Streckbad TFB 35.000 Serien-Nr. 904318 1207	Strecken der Paraffinschnitte Bei Temp. 48°C	MEDITE Burgdorf DE
Aqua Bidestillata	IHC Einsetzen der Lösungen	Hauseigene Herstellung, Klinikum Stuttgart DE
Mikrotom-Klinge S 35 Best.Nr. 207500000	Schneiden	Made IN Japan
Brutschrank Fabrik-Nr.8705933	Trocknen der Paraffinschnitte Bei 40-60 °C	Hanau DE

2.2 Methoden

2.2.1 Patientenkollektiv und Untersuchungsgut

Das 49 Personen umfassende Patientenkollektiv (9 Frauen, 40 Männer, Durchschnittsalter bei Reruptur 29,67 Jahre) setzt sich aus Patienten zusammen, welche von G. Felmet in der Artico Sportklinik in Villingen-Schwenningen im Rahmen einer Revisionsoperation des VKBs nach der „All-Press-Fit“-Operationstechnik operiert wurden.

Für die sich auf die morphologischen Erkenntnisse beziehende Untersuchungsreihe standen intraoperativ gewonnene Knochenblöcke von insgesamt 43 Patienten dem Institut für Pathologie des Klinikum Stuttgart zur histologischen Untersuchung unter Einbeziehung von molekularpathologischen Zusatzuntersuchungen zur Verfügung. Entscheidend hierbei ist, dass es insgesamt n=11 Patienten (25,58 %) gab, die primär von G. Felmet nach der „All-Press-Fit“-Operationstechnik, und n=32 Patienten (74,42 %), welche extern primär versorgt wurden.

Tabelle 2: Übersicht des Patientenkollektivs

			Primäroperation		Gesamt
			Extern operiert	„All-Press-Fit“	
Geschlecht	w	Anzahl	9	0	9
		% von Primäroperation	23,7 %	0,0 %	18,4 %
	m	Anzahl	29	11	40
		% von Primäroperation	76,3 %	100,0 %	81,6 %
Gesamt		Anzahl	38	11	49
		% von Primäroperation	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Im Zuge der Revisionsoperation wurden pro Patient entweder der ACL-Stumpf, der femorale oder der tibiale Bohrkanaal oder alle drei Präparate gewonnen und untersucht. Die Originalpräparate stammen aus den Jahren 2017 bis 2019. Alle Präparate wurden mikroskopisch mit einer HE, Masson-Goldner und Elastika-von-Gieson gefärbt. Des Weiteren erfolgte bei ausgewählten Fällen (n=10) eine

immunhistologische Untersuchung zur Osteoneogenese in der Grenzfläche von originärem Knochen und Bandstrukturen.

Das Untersuchungsgut setzt sich folgendermaßen zusammen:

- 39 tibiale Knochenblöcke
- 30 femorale Knochenblöcke
- 7 ACL Stümpfe

Die für den postoperativen klinischen Verlauf relevanten Informationen stammen aus der jeweiligen Patientenakte und wurden, unter Einbehaltung des Datenschutzes, nach Bewegungsgraden und aktuellen klinischen Tests ausgewertet.

2.2.2 Herkunft und Gewinnung der Gewebeproben

Kommt es im Rahmen eines erneuten Traumas zu einer Revision der vorderen Kreuzbandplastik, werden die alten Bohrkanäle mit einer Diamanthohlschleife überbohrt, sodass sich ossäre sowie ligamentäre Anteile in den gewonnenen Knochenblöcken wiederfinden. Anschließend werden die Bohrkanäle mittels einer humanen Spongiosatransplantation wieder aufgefüllt, um gute Voraussetzungen für eine Revisionsoperation gewährleisten zu können. Die entnommenen Knochenblöcke werden anschließend in eine 4-prozentige Formalinlösung eingebettet und in das Institut für Pathologie des Katharinenhospitals Stuttgart versandt.

2.2.3 Transplantataufbereitung

Die in 4 % gepuffertem Formalin fixierten FFPE-Präparate (formalin-fixed paraffin-embedded) wurden nach Eingang im Institut der Pathologie nach einem festgelegten Prozedere aufbereitet. Zunächst wurden die Knochenblöcke mittels EDTA entkalkt und anschließend in Paraffin eingebettet. Im Folgenden wurden 2µm dicke Schnitte mit einem Mikrotom angefertigt. Eine genaue Übersicht der Aufbereitungsprotokolle befindet sich im Anhang (s. Kap. 6.1 und 6.2).

2.3 Untersuchungen

2.3.1 Lichtmikroskopie

Für die konventionellen histologischen sowie immunhistologischen Untersuchungen wurden die angefertigten Schnittpräparate aufbereitet, gefärbt und abschließend mit einem Mikroskop von Zeiss mit 2,5x/5x/10x/20x/40x-Okularen bei Tubusfaktor 1,25 ausgewertet. Somit konnte der Begriff eines „Gesichtsfeldes“ reproduzierbar sichergestellt werden.

2.3.2 Histologische Färbungen

Eine detaillierte Beschreibung des Färbungsprozesses wird im Anhang beschrieben (s. Kap. 6.1, p. 122).

2.3.2.1 Hämatoxylin & Eosin (H&E)

Hämatoxylin und Eosin ist die am häufigsten verwendete Färbung in der Histologie und Pathohistologie und ist grundlegend bekannt. Sie ist eine Kombinationsfärbung und dient der Färbung von zellulären Strukturen, wie dem Nucleus oder dem Zytoplasma. Das positiv geladene Hämatoxylin bindet an die negativ geladenen Bestandteile des Nucleus.

Das Eosin klassifiziert sich zu den Xanthenfarbstoffen, ist ein Tetrabom-Fluorescein und dient der Gegenfärbung des Hämatoxylins. Im Gegensatz zum Hämatoxylin färbt das negativ geladene anionische Eosin positiv geladene Proteine des Zytoplasmas, wie beispielsweise Kollagene, Kreatin und Erythrozyten, indem es eine Ionenbindung mit den positiv geladenen kationischen Plasmaproteinen eingeht.

Am Ende der regressiven oder progressiven Anfärbung stellen sich die mit Hämatoxylin gefärbten Strukturen blauviolett dar, wohingegen die mit Eosin angefärbten Strukturen rot erscheinen (Lang, 2006, p. 184).

2.3.2.2 Masson-Goldner-Trichomfärbung

Die Masson-Goldner-Färbung gehört zu der großen Familie der Trichomfärbungen. Der große Vorteil dieser Färbung ist, dass mineralisierte sowie nicht mineralisierte Knochenmatrix deutlich voneinander unterschieden

werden können. Aufgrund dieses Kennzeichens zählt sie heute zu den Standardfärbungen im Bereich der Knochenmorphometrie. Unter dem Lichtmikroskop sind mineralisierte Knochenmatrix und Kollagen grün zu erkennen. Im Vergleich stellt sich das Osteoid rot, Zellkerne blauschwarz, Zytoplasma rötlich-braun und Erythrozyten orange dar (Lang, 2006, p. 78).

2.3.2.3 Elastika von Gieson-Färbung

Die Elastika von Gieson-Färbung dient der Darstellung von kollagenen Fasern, Muskeln und Zytoplasma. Sie ist eine Kombinationsfärbung aus der klassischen von-Gieson-Färbung und der Elastika-Färbung (Resorcin-Fuchsin). Das beinhaltete Säurefuchsin färbt das Kollagen, die Pikrinsäure die Muskeln und das Zytoplasma. Die Kernfärbung wird über eine Färbung mit Eisenhämatoxylin sichergestellt. Am Ende der Färbung stellen sich die Zellkerne schwarz, das Kollagen rot sowie die Muskeln und das Zytoplasma gelb dar (Lang, 2006, p. 197 f.).

2.3.3 Immunhistologische Marker

Eine detaillierte Beschreibung des Färbungsprozesses wird im Anhang beschrieben (s. Kap. 6.2, p. 123 ff.).

2.3.3.1 Bone morphogenetic protein- 2

Das BMP-2 gehört neben BMP-4 und -7 zur den potenten BMPs hinsichtlich der Induktion der ektopen Osteogenese in Sehnen und ist ein disulfid-linked Homodimer. Die funktionelle Form von BMP 2 ist ein 26kDa-Protein, welches aus zwei identischen 114 Aminosäuren-Polypeptidkette besteht und durch eine einfache Disulfidbrücke verbunden ist. BMP-2 und -7 finden heutzutage als rhBMP-2 und rhBMP-7 bereits Einsatz im klinischen Alltag und zeigen gute Ergebnisse in Bezug auf eine beschleunigte Frakturheilung und reduzierte Infektionsraten (Ali and Brazil, 2014, p. 3625). In vitro konnte nachgewiesen werden, dass BMP-2 die Synthese von Kollagen durch Tenozyten verstärkt und darüber hinaus die Inkorporation zwischen Knochen und Transplantat verbessert. Die Signalkaskade verläuft über die initial aktivierten Typ I und Typ II-Serine/Threonin-Kinase-Rezeptoren und endet mit einer regulierten Transkription der spezifischen BMP-Gene (Ruschke et al., 2016, p. 1817). BMP-

2 induziert auch die Chondrogenese und führt die Differenzierung der Osteoblasten und Chondrozyten herbei (Ali and Brazil, 2014, p. 3624; Miyazono et al., 2010, p. 35). Eine Überexpression von BMP-2 und auch BMP-4 führt nachweislich zu einer erhöhten Anzahl an Chondrozyten und demnach zu mehr extrazellulärer Matrix (Canalis et al., 2003, p. 221).

In der durchgeführten Untersuchungsreihe wurde zum Nachweis von BMP-2 und osteoinduktiven Zellen in der Grenzfläche zwischen Knochen und Transplantat ein polyklonaler-IgG Antikörper von Kaninchen verwendet. Konzentration: 1µg/µl.

2.3.3.2 Bone morphogenetic protein-3

BMP-3, oder auch Osteogenin, wird ebenfalls von Osteoblasten gebildet, ist in der extrazellulären Matrix nachweisbar und besitzt eine entgegengesetzte Wirkung zu BMP-2, ohne die Interaktion zwischen BMP-2 und den Rezeptoren zu beeinflussen. Man geht davon aus, dass BMP-3 nicht die Anzahl der Osteoblasten oder Osteoklasten verändert, sondern die Aktivität der Osteoblasten beeinflusst (Ali and Brazil, 2014, p. 3624; Canalis et al., 2003, p. 222 f.). Die Besonderheit an diesem BMP ist der inhibitorische Charakter und die Fähigkeit, die Differenzierung von Osteoblasten aus den Progenitorzellen zu hemmen. So wurde beispielsweise in Mäusen nachgewiesen, dass eine erhöhte BMP-3 Konzentration zu spontanen Frakturen und im Gegensatz dazu eine niedrige BMP-3 Konzentration zu einer gesteigerten Knochenmasse führt. Anhand dieser Erkenntnis wird die regulative Bedeutung von BMP-3 unterstrichen (Ali and Brazil, 2014, p. 3624).

In den immunhistologischen Untersuchungen wurde ebenfalls ein BMP-3 polyklonaler-IgG-Antikörper von Kaninchen verwendet.

2.3.3.3 Alkalische Phosphatase

Die alkalische Phosphatase ist ein ubiquitäres Isoenzym und ist im Knochen, Leber, Dünndarm, Niere, Plazenta und den Brustdrüsen vorzufinden. Besonders entscheidend ist die AP in der Diagnostik von hepatobiliären Dysfunktionen und Dysregulationen im Knochenstoffwechsel. Die logische Konsequenz ist dabei ein deutlich erhöhter Serumspiegel der alkalischen Phosphatase, beispielsweise

beim Morbus Paget. In der Frakturheilung kann ein temporärer Anstieg der AP angezeigt sein (Masrouf Roudsari and Mahjoub, 2012, p. 2). Heutzutage geht man davon aus, dass die AP zur Mineralisation der Matrix von chondralem und ossärem Gewebe mitverantwortlich ist. Im Zuge des Mineralisierungsprozesses kommt es durch die Aktivität der AP zur erhöhten Konzentration von anorganischem Phosphat. Dieses entsteht durch die AP-induzierte Hydrolyse des Pyrophosphats und ist für die Mineralisation unabdingbar. Somit wird die Konzentration des extrazellulären Pyrophosphats, ein Inhibitor der Mineralisation, erniedrigt. Auf zellulärer Ebene werden Hydroxylapatitkristalle von hypertrophen Osteoblasten und Chondrozyten synthetisiert und die Mineralisierung initiiert. Die fehlende oder inaktive AP führt zu einer Hypophosphatämie (Vimalraj, 2020, p. 1 ff.)

2.3.3.3.1 Bone-specific alkalische Phosphatase-1

BAP-1 ist ein Glykoprotein, welches auf der Oberfläche von Osteoblasten lokalisiert ist und nachweislich von denselbigen synthetisiert wird. In der Immunhistochemie wird es als ein hochspezifischer Marker zum Nachweis von Osteoblasten und von präosteoblastären Arealen eingesetzt und dient als Differenzierungsmarker in der Osteoneogenese. Praktisch markiert es multipotente mesenchymale Stammzellen des Knochenmarks (Loddenkemper et al., 2006, p. 334; Zhang et al., 2021, p. 1 f.). Die Stärke der Aktivität ist hierbei ein Maßstab der osteoblastären Zelldifferenzierung.

In dieser immunhistochemischen Färbung wurde ein von Kaninchen gewonnener, polyklonaler IgG Anti-BAP-1 Antikörper mit einer Größe von 80 kDa verarbeitet.

2.3.3.4 Tartratresistente saure alkalische Phosphatase

Die TRcAP, mit einem Molekulargewicht von 35 kDA, ist ein eisenbindendes Glykoprotein, welches in den Isoformen TRcAP 5a sowie 5b in humanen Osteoklasten, Makrophagen und dendritischen Zellen vorkommt. In der Immunhistochemie findet es als Marker von Osteoklasten Verwendung. Wesentliche Unterscheidungsmerkmale der Isoformen sind, dass TRAcP 5a in Makrophagen und dendritischen Zellen und die Isoform TRcAP 5b in

Osteoklasten nachweisbar sind und von diesen sezerniert werden (Andersson et al., 2003, p. 1912; Andersson and Ek-Rylander, 2012, p. 24; Halleen, 2003; Halleen et al., 2006). Aufgrund dieser Eigenschaften wird es auch als Knochenresorptionsmarker bezeichnet, welcher sich in den Lakunen der Resorptionszonen manifestiert (Andersson et al., 2003, p. 1912; Andersson and Ek-Rylander, 2012, p. 24; Yam and Janckila, 2003, p. 1894). TRcAP korreliert zudem mit der Osteoblastenaktivität (Moghaddam et al., 2011, p. 760). Funktionell ist die TRcAP 5b eine Osteopontin-Phosphatase, welche zur Adhäsion von Osteoklasten an ossäre Strukturen benötigt wird. Zusätzlich wird Osteopontin von Osteoklasten synthetisiert und initialisiert so die Migration weiterer Osteoklasten (Andersson and Ek-Rylander, 2012, p. 24).

2.3.3.4.1 TRcAP als immunhistochemischer Marker

Der TRcAP (9C5) Maus-monoklonaler primärer IgG2b-Antikörper kann zur In-vitro-Diagnostik zum Nachweis des Glykoproteins TRcAP in formalinfixiertem und in Paraffin eingebettetem Gewebe eingesetzt werden (Andersson et al., 2003, p. 1912; Moghaddam et al., 2011, p. 760). Die immunhistochemische Färbung dient zur Visualisierung bestimmter Antigene, welche durch den spezifischen Antikörper sichtbar gemacht werden. Die enzymatische Aktivierung des Chromogens resultiert in einem sichtbaren Reaktionsprodukt an die Antigenstelle. Die Probe kann im Anschluss gegengefärbt, mit einem Deckglas abgedeckt und anschließend unter dem Lichtmikroskop interpretiert werden (Materialbeilage und Yam and Janckila, 2003, p. 1894).

2.3.3.5 Vascular Endothelial Growth Factor-2

VEGF-2 gehört zu der Familie der VEGF-Wachstumsfaktoren und wurde in den 1970er-Jahren im Zuge der Tumorforschung erstmals beschrieben (Everding et al., 2019, p. 536). Insgesamt betrachtet besteht die Familie aus fünf Wachstumsfaktoren. Diese werden in VEGF- A, B, C, D und PGF (placental growth factor) klassifiziert. Im Wesentlichen initiieren die VEGFs in Kombination mit den VEGF-Rezeptoren die Lymphangio-, Vaskulo- und Angiogenese und spielen aufgrund dieser Eigenschaften auch eine entscheidende Rolle im Bereich der Therapieansätze in der Onkologie. Die Grundvoraussetzung hierfür ist die

Interaktion zwischen Ligand und einem der insgesamt drei VEGF-Rezeptor-Tyrosine-Kinasen. Diese werden überwiegend in den Endothelzellen und deren embryonalen Vorläuferzellen exprimiert und repräsentieren eine aktive Angiogenese. VEGFR-2 wird beim Menschen auch als KDR (Kinase insert domain receptor) bezeichnet (Koch et al., 2011). Die Synthese des VEGF wird von HIF (Hypoxia induced factor) initiiert und zeigt eine deutliche Zunahme der Knochenmasse bei erniedrigtem Sauerstoffpartialdruck (Böhm et al., 2016, p. 318).

In der Immunhistochemie wird dieser Marker zur Erkennung von Endothelzellen verwendet und dient zur Verifizierung einer Neoangiogenese. Der in dieser Untersuchungsreihe verwendete Antikörper reagiert mit dem Protein Flk-1/KDR/Vascular endothelial growth factor receptor-2. Flk-1 ist eine Kinase in der Zellmembran mit einer hohen Affinität zu den VEGF-2 zugehörigen Rezeptoren. Gewonnen wird der polyklonale Flk-1 Antikörper aus Kaninchen.

2.4 Auswertungsverfahren

2.4.1 Morphologische Untersuchungen

Nach abgeschlossener allgemein morphologischer Sichtung des Untersuchungsgutes unter dem Lichtmikroskop erfolgte die Analyse der Untersuchungsreihe hinsichtlich folgender morphologischer Charakteristika. Diese wurden qualitativ und semiquantitativ in vier Schweregrade (+/++/+++/0) pro Gesichtsfeld untergliedert. Zum Vergleich zeigt sich in Abbildung 8 eine originäre Insertion des vorderen Kreuzbandes ohne Rissgeschehen.

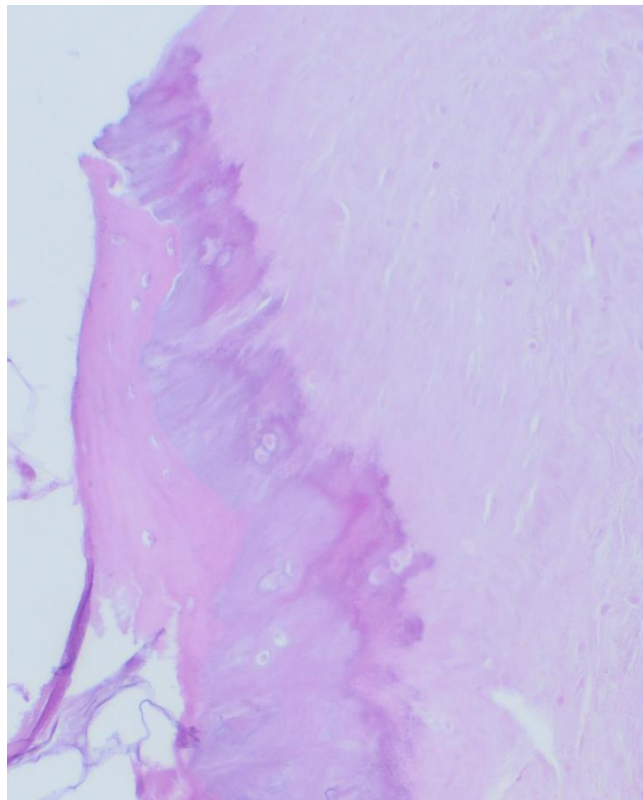


Abbildung 8: Originäre Insertion des VKBs an der Femurkondyle, HE 10x

1) Adaptionzone

- a. 0: keine Adaptionzone
- b. +: kleine Adaptionzone mit schlechter Inkorporation
- c. ++: Adaptionzone mit mäßiger Inkorporation
- d. +++: Adaptionzone mit guter Inkorporation

2) Adaptiver Knochenneubau

- a. 0: kein adaptiver Knochenneubau
- b. +: wenig adaptiver Knochenneubau
- c. ++: mäßiger adaptiver Knochenneubau
- d. +++: starker adaptiver Knochenneubau

3) Fremdmaterial

- a. 0: kein Fremdmaterial
- b. +: wenig Fremdmaterial
- c. ++: mäßig viel Fremdmaterial
- d. +++: viel Fremdmaterial

4) Fissurale Aufspaltungen

- a. 0: keine fissuralen Aufspaltungen
- b. +: wenig fissurale Aufspaltungen
- c. ++: mäßig viele fissurale Aufspaltungen
- d. +++: viele fissurale Aufspaltungen

5) Vitalität

- a. +: schwache ossäre Vitalität
- b. ++: mäßige ossäre Vitalität
- c. +++: gute ossäre Vitalität

6) Osteonekrosen

- a. 0: keine Osteonekrosen
- b. +: wenig Osteonekrosen

- c. ++: mäßig viele Osteonekrosen
- d. +++: viele Osteonekrosen

7) Myxoide Degeneration

- a. 0: keine myxoide Degeneration
- b. +: milde myxoide Degeneration
- c. ++: mäßige myxoide Degeneration
- d. +++: starke myxoide Degeneration

8) Chondrale Metaplasie

- a. 0: keine chondrale Metaplasie
- b. +: milde chondrale Metaplasie
- c. ++: mäßige chondrale Metaplasie
- d. +++: starke chondrale Metaplasie

9) Entzündung

- a. 0: keine Entzündungsreaktionen
- b. +: wenige Entzündungsreaktionen
- c. ++: mäßig viele Entzündungsreaktionen
- d. +++: starke Entzündungsreaktionen

10) Kapilläre Aufsprossungen

- a. 0: keine kapilläre Aufsprossungen
- b. +: wenig kapilläre Aufsprossungen
- c. ++: mäßig viele kapilläre Aufsprossungen
- d. +++: viele kapilläre Aufsprossungen

11) Zysten

- a. 0: keine Zysten
- b. +: wenige Zysten
- c. ++: mäßig viele Zysten

- d. +++: viele Zysten

12) Osteoporose

- a. 0: keine Osteoporose
- b. +: schwache Osteoporose
- c. ++: mäßig starke Osteoporose
- d. +++: starke Osteoporose

13) Ektope Ossifikationen

- a. 0: keine ektope Ossifikationen
- b. +: wenig ektope Ossifikationen
- c. ++: mäßig viele ektope Ossifikationen
- d. +++: viele ektope Ossifikationen

2.4.2 Immunhistologische Untersuchungen

In dieser Untersuchungsreihe werden spezielle Antikörper eingesetzt, um spezifische Zellen und deren Veränderungen im Sinne einer Metamorphose in der Grenzfläche von Knochen und Bandapparat festzuhalten. Diese erfolgen deskriptiv und berücksichtigen ein semiquantitatives Expressionsverhalten der unterschiedlichen Markerprofile, insbesondere unter Berücksichtigung einer unterschiedlichen toporegionalen Verteilung in der Grenzfläche.

2.5 Klinik

2.5.1 Auswertung des postoperativen klinischen Verlaufs

Die Daten stammen aus der Patientendokumentation der Artico-Sportklinik in Villingen-Schwenningen und wurden unter Einhaltung des Datenschutzes ausgewertet. Hierbei wurde die Analyse nach spezifischen Gesichtspunkten durchgeführt.

- 1) Bewegungsgrad nach 2 Tagen, 3 und 6 Wochen sowie 3 und 6 Monaten postoperativ in Extensionsgraden, Streckdefizit und Flexionsgraden
- 2) Lachman-Test nach 3 und 6 Monaten nach Festigkeit

Der Lachman-Test ist ein klinischer Test zur Stabilitätsprüfung des vorderen Kreuzbandes. Er wird häufig auch als „Schubladentest bezeichnet“. Bei einem positiven Lachman-Test, sprich bei Verdacht auf eine Ruptur des VKBs, wird die Tibia bei fixierten Femur nach ventral gezogen. Dabei bleibt ein fester Anschlag des VKBs aus und es besteht eine erhöhte Bewegung in der Translationsebene. Zum Vergleich muss der Test auch immer am kontralateralen Kniegelenk durchgeführt werden.

- 3) Pivot-Shift-Test nach 3 und 6 Monaten nach glide und nicht auslösbar

Der Pivot-Shift-Test deutet ebenfalls auf eine Ruptur des VKBs hin und ist dabei spezifischer als der Lachman-Test. Hier wird der Unterschenkel gegen das Femur nach innen rotiert. In der Folge wickeln sich die Kreuzbänder umeinander und eine weitere Innenrotation und Subluxation der Tibia wird verhindert. Bei einer Ruptur des VKBs findet dies nicht statt und es kommt zur Subluxation der Tibia nach ventral.

- 4) Koordinationstyp des Musculus vastus medialis nach 3 und 6 Monaten

Der Koordinationstyp des M. vastus medialis umschreibt das Anspringverhalten des Muskels zur Steuerung der Patella in vier Typen und korreliert mit einer guten Regeneration, einer guten Führung der Patella im Gleitlager und einem guten postoperativen Muskelaufbau.

Tabelle 3: Unterteilung der Koordinationstypen des M. vastus medialis

Typ A	Anspannung des M. vastus medialis vor den weiteren Muskeln des M. Quadrizeps
Typ B	Anspannung des M. vastus medialis zeitgleich mit den weiteren Muskeln des M. Quadrizeps
Typ C	Anspannung des M. vastus medialis nach den weiteren Muskeln des M. Quadrizeps
Typ D	Ausbleibende Anspannung des M. vastus medialis

5) Translationsstabilität nach 3 und 6 Monaten des operierten und nicht operierten Beins in mm

Die Translationsstabilität ist postoperativ eine wichtige Messgröße in Bezug auf die Gesamtstabilität des Kreuzbandes nach ventral. Gemessen wird die Strecke der ventralen Translation in Millimetern. Die Messung wird im Seitenvergleich zwischen operiertem und nicht operiertem Knie durchgeführt und bietet so einen sehr guten Vergleich der prä- und postoperativen Stabilität.



Abbildung 9: Messung der Translationsstabilität mit dem Articometer am rechten Kniegelenk

Darüber hinaus wurde aus der Anamnese heraus die Art des Traumas in spontan, adäquat und nicht adäquat unterteilt und die Verweildauer der Transplantate festgehalten. Zudem konnte die extern angewandte Operationstechnik anhand von vorliegenden Röntgenbildern analysiert werden.

2.6 Statistik

2.6.1 Statistische Methoden

Die statistische Analyse wurden mit Hilfe von Frau Dipl.-Math. Ulrike von Hehn (Medistat, Königsfurt 6, 24796 Klein Königsförde/Krummwisch) durchgeführt. In der vorliegenden Analyse wurden die kategorialen Variablen unter Verwendung der absoluten und relativen Häufigkeit beschrieben. Numerische Variablen wurden als Mittelwert mit zugehöriger Standardabweichung oder Median und Interquartilbereiche (IQR) entsprechend der Verteilung der Daten aufgezeigt. Die Normalverteilung wurde durch Untersuchungen der Schiefe und Kurtosis der Verteilung sowie von QQ-Diagrammen, Box-Plots und Histogrammen bewertet.

Die bivariate Analyse wurde durchgeführt, indem die Patienten anhand des Ergebnisses gruppiert wurden („All-Press-Fit“ vs. Extern operiert). Extern operiert bedeutet in diesem Fall, dass die Primärversorgung der initialen VKB-Ruptur in einem anderen Krankenhaus oder einer anderen Praxis durchgeführt wurde.

Hinsichtlich der univariaten Analyse wurden die kategorialen Variablen, unter Verwendung von χ^2 -Tests (bspw. der exakte Test nach Fishers für kleine Datensätze) und der Chi-Quadrat-Test mit linearem Trend für ordinale Variablen, verglichen. T-Tests mit unabhängigen Stichproben wurden verwendet, um numerische Variablen zu vergleichen, welche ungefähr gleich verteilt waren, während die Mann-Whitney-Tests angewendet wurden, um verzerrte Variablen einzuordnen.

Alle aufgeführten statistischen Tests waren zweiseitig und das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq .05$ festgelegt. Die gesamte Analyse wurde mit dem Statistikprogramm für Sozialwissenschaften IBM SPSS Software Version 26.0 (IBM, New York, NY, USA) durchgeführt.

2.6.2 Vorgehen bei der Datenanalyse

Anhand der kalkulierten p-Werte wird überprüft, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Operationsmethoden vorliegt. Alle p-Werte sind zweiseitig und werden bei einer Größe von $< .05$ als signifikant betrachtet. In Anbetracht der absoluten Patientenzahl muss berücksichtigt werden, dass pro Patient bis zu drei

Präparate untersucht und die beschriebenen Färbungen durchgeführt wurden. Für die statistische Analyse wurde pro Patient jeweils ein Mittelwert für alle Präparate und Färbungen berechnet. Die Aussagekraft der Ergebnisse hatte aufgrund der geringen Fallzahlen keine korrekte numerische Aussagekraft. Trotzdem konnte ein guter Vergleich der Operationsmethoden erzielt werden. Zudem muss berücksichtigt werden, dass für die Darstellung des postoperativen Verlaufs weitere Probanden untersucht wurden, sprich insgesamt $n=49$ und nicht $n=43$ Probanden, wie bei den histomorphologischen Untersuchungen. Im Verlauf der Untersuchung kristallisierten sich immer wiederholende Phänomene heraus, sodass jedes Präparat nach genauen morphologischen Charakteristika untersucht wurde. Diese werden folgend gegenübergestellt und auf signifikante Unterschiede analysiert. Ein besonderer Fokus der vorliegenden Arbeit liegt auf der Inkorporation in der Adaptionzone, aber auch weitere Merkmale wie der Einfluss des einliegenden Fremdmaterials oder die Entzündungsreaktionen stehen besonders im Vordergrund. Aufgrund der geringen Proben des ACL-Stumpfes werden die Ergebnisse dargestellt, aber kein p-Wert berechnet, da dieser keine adäquate Aussagekraft hätte.

Ein weiteres Augenmerk zielt auf den postoperativen Verlauf nach der Revisionsoperation in der „All-Press-Fit“-Operationstechnik. Hier wurden die gesammelten Daten aus den jeweiligen Patientenakten gesammelt und der Verlauf anhand spezieller Kriterien übersichtlich dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Deskriptive Beschreibung und statistische Auswertung des Patientenkollektivs

In diesem Kapitel erfolgt eine weiterführende Analyse des untersuchten Patientenkollektivs. Die retrospektive Untersuchung der Morphologie wurde an einer Stichprobe von n=43 Patienten durchgeführt. Für den postoperativen klinischen Verlauf standen insgesamt sechs weitere (n=49) Patienten zur Verfügung.

Bei der Betrachtung des Alters zum Zeitpunkt der Auswertung der Patientenakten zeigt sich eine Spanne zwischen 18 und 58 Jahren mit einer Standardabweichung von 9,02, bei einem mittleren Patientenalter von 29,67 Jahren.

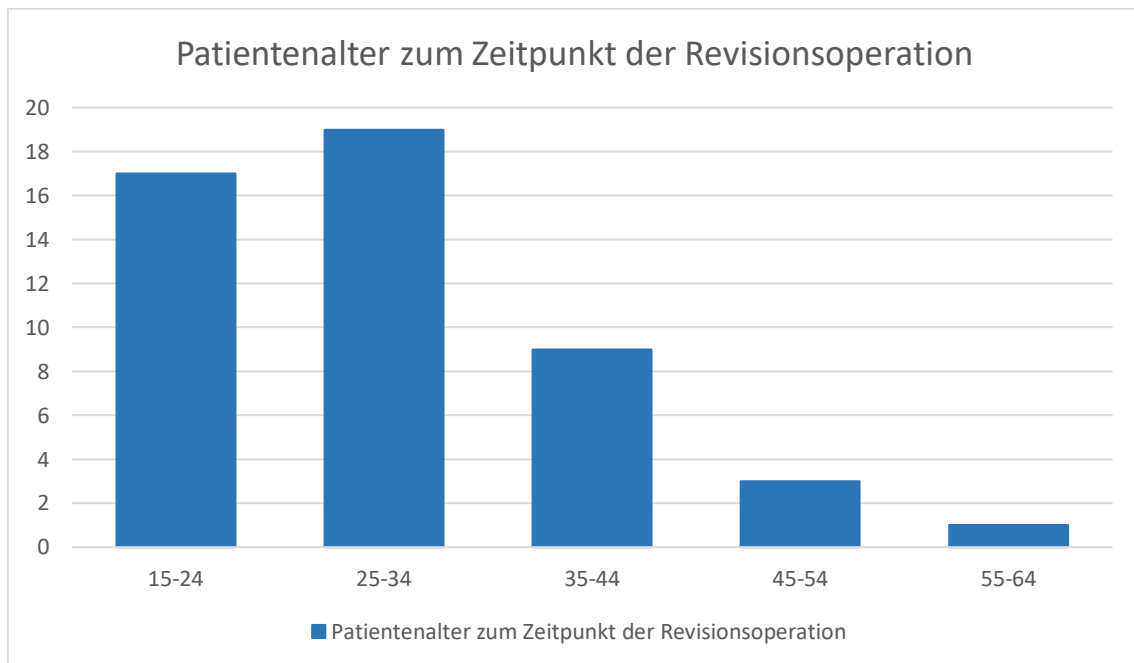


Abbildung 10: Darstellung der Altersgruppen der Patienten zum Zeitpunkt der Revisionsoperation

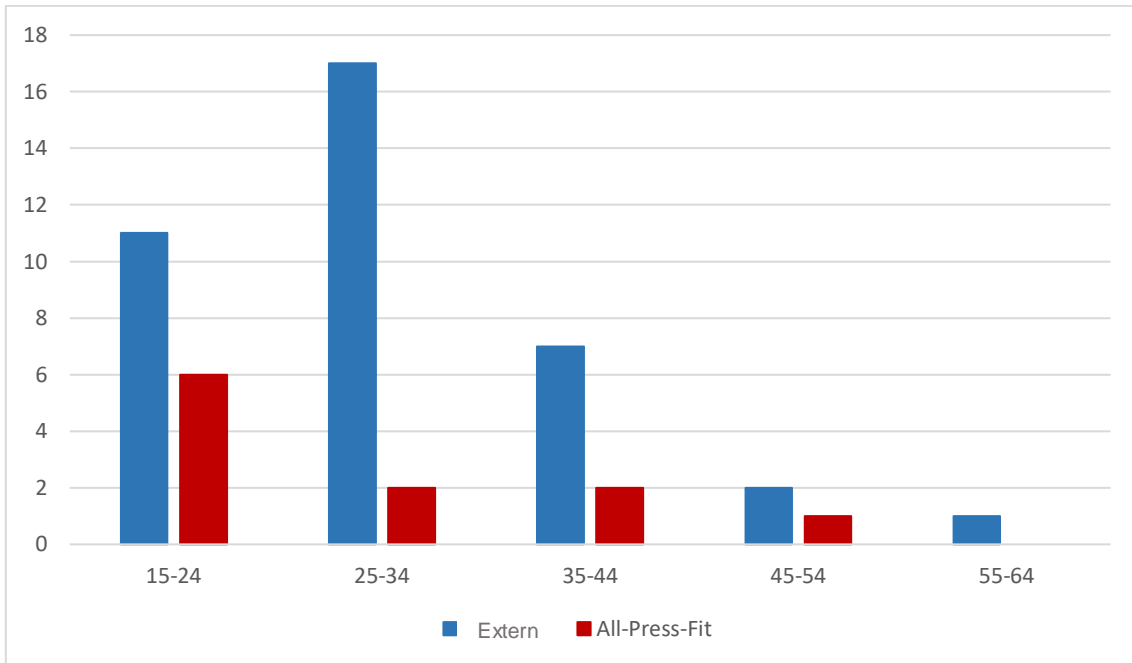


Abbildung 11: Darstellung der Altersgruppe hinsichtlich der Operationsmethode

Das Patientenkollektiv unterteilt sich in 9 weibliche (18,4 %) und 40 männliche (81,6 %) Patienten (s. Abb. 12).

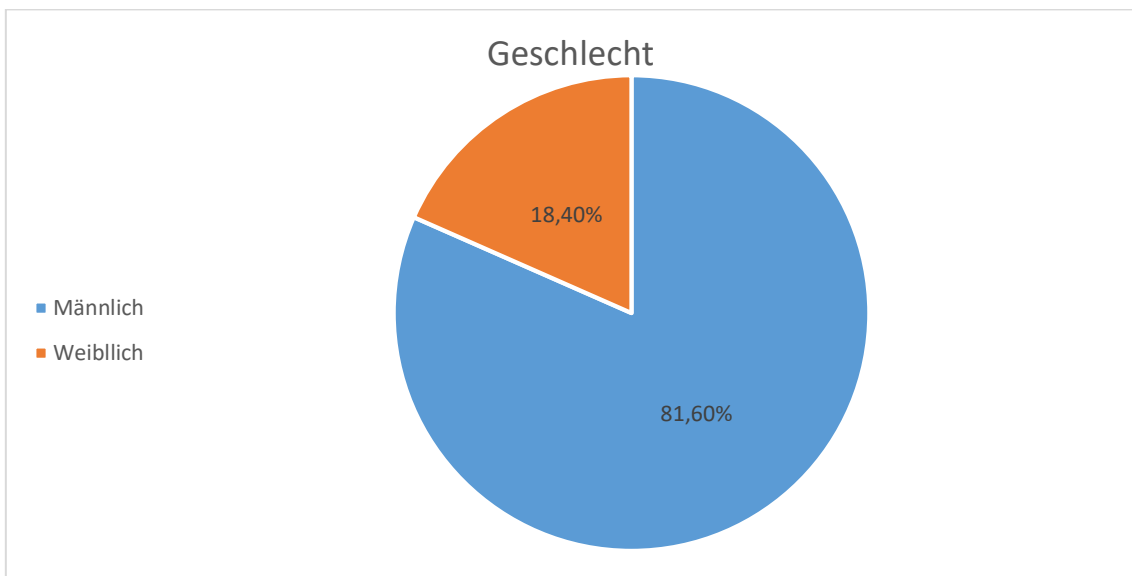


Abbildung 12: Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs

Bezüglich der Geschlechterverteilung wird weiterführend hinsichtlich der Primäroperation kategorisiert. Bei den Patienten, welche primär mittels der „All-

Press-Fit“-Methode operativ versorgt wurden, sind alle Patienten männlich. Insgesamt sind neun Patienten weiblich (s. Tab. 2, p. 18).

Die Patientengruppe, die primär nach der „All-Press-Fit“-Methode operiert wurde, sind allesamt femoral sowie tibial nach dieser Methode operiert.

Anhand der vorliegenden Röntgenbilder konnte man Rückschlüsse auf die extern verwendete Technik im Zuge der primären VKB-Plastik ziehen. Die mit 87,5 % am häufigsten verwendete Technik zur femoralen Fixation waren die Endobuttons, eine extraartikuläre Aufhängung des Transplantats. In lediglich vier Fällen wurde eine Interferenzschraube verwendet. Tibial wurde ein größeres Spektrum der verwendeten Fixationsmethoden deutlich. Hier zeigte sich mit 86,4 % die Interferenzschraube als am häufigsten verwendete Fixierung, gefolgt von den Endobuttons mit 9,1 % sowie den Crosspins mit 4,5 % (s. Tabelle 4 und 5).

Tabelle 4: Darstellung der extern durchgeführten Primäroperationen femoral

			Primäroperation		Gesamt
			Extern operiert	All-Press-Fit	
OP-Technik Primär-OP Femoral	EndoButton (%)	Anzahl (%)	28 (87,5 %)	0	28 (61,5 %)
	Interferenzschraube (%)	Anzahl (%)	4 (12,5 %)	0	4 (9,3 %)
	All Press Fit	Anzahl (%)	0	11 (100 %)	11 (25,6 %)
Gesamt		Anzahl (%)	32 (100 %)	11 (100 %)	43 (100 %)

Tabelle 5: Darstellung der extern durchgeführten Primäroperation tibial

			Primäroperation		Gesamt
			Extern operiert	All-Press-Fit	
OP-Technik Primär-OP Tibial	EndoButton	Anzahl (%)	2 (9,1 %)	0	2 (6,1 %)
	Interferenzschraube	Anzahl (%)	19 (86,4 %)	0	19 (57,6 %)
	All Press Fit	Anzahl (%)	0	11 (100 %)	11 (33,3 %)
	Crosspin	Anzahl (%)	1 (4,5 %)	0	1 (3,0 %)
Gesamt		Anzahl (%)	22 (100 %)	11 (100 %)	33 (100 %)

Die im Zuge der primären Versorgung verwendeten autologen Sehnen konnten nur für die 11 Patienten rückverfolgt werden, welche von G. Felmet nach der „All-Press-Fit“-Methode versorgt wurden. Am häufigsten wurde mit 72,7 % die

Hamstringsehne verwendet. Die Quadrizepssehne wurde insgesamt dreimal verwendet (27,3 %). Angesichts der Zeitspanne zwischen erneuter Ruptur und Revisionsoperation wurde bei der „All-Press-Fit“-Methode ein Mittelwert von 3,93 Monaten (SD: 3,31) festgestellt. Die minimalste Zeitspanne betrug 0,23 Monate, die längste 9,43 Monate. Vergleichend wurde bei den extern operativ versorgten Patienten ein Mittelwert von 11,36 Monaten (SD: 16,59), mit einem Minimum von 0,66 Monaten und einem Maximum von 84,09 Monaten, bestimmt (s. Abb. 13).

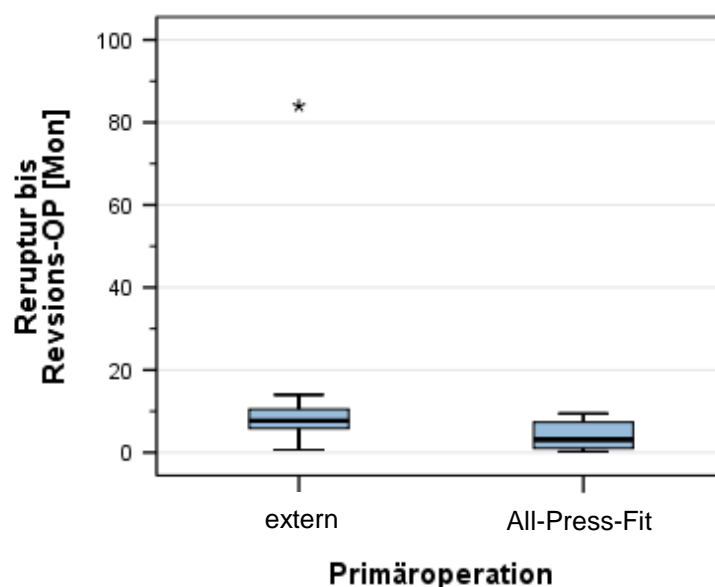


Abbildung 13: Übersichtsdiagramm bezüglich der Zeitspanne zwischen Reruptur und Revisionsoperation

3.2 Der postoperative klinische Verlauf

Die tabellarisch erfassten Ergebnisse der ausführlichen statistischen Analyse des klinischen Verlaufs nach einer Revisionsoperation sind im Anhang (s. Kap. 6.5, p. 136 ff.) festgehalten. Sie umfassen zum einen die Bewegungsgrade sowie die klinischen Funktionstests und zeigen weiterführend die errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen, das Minimum, das Maximum sowie den Perzentilen auf.

3.2.1 Postoperative Bewegungsumfänge und Translationsstabilität

Der Bewegungsumfang am zweiten postoperativen Tag beträgt durchschnittlich $0^{\circ}/12,8^{\circ}/77,3^{\circ}$. Nach drei Wochen zeigt sich mit $0,24^{\circ}/4,44^{\circ}/115,60^{\circ}$ bereits eine deutliche Zunahme der Beweglichkeit des operierten Kniegelenks. In einzelnen Fällen ist zu diesem Zeitpunkt eine Flexion bis 150° beschrieben, welche bereits

als normwertig gilt. Nach Abschluss der dreimonatigen Einheilungsphase wird erstmals die Translationsstabilität dokumentiert und mit dem nicht operierten Bein verglichen. Der Bewegungsumfang nach drei Monaten beträgt $1,2^{\circ}/0^{\circ}/137,1^{\circ}$ und zeigt ein komplett ausgeglichenes Streckdefizit. Die Translation ist mit einem Mittelwert von 9,53 mm bei dem operierten Bein diskret größer. Nach sechs Monaten wurde ein Bewegungsumfang von $0,67^{\circ}/0^{\circ}/128,3^{\circ}$ ermittelt. Die Translationsstabilität hat sich im Vergleich zur Befundung nach drei Monaten mit 8,45 mm weiter reduziert und ist auf der operierten Seite erstmalig kleiner als auf der nicht operierten Seite (s. Tab. 48-51, p. 136 f.).

3.2.2 Lachman-Test nach 3 und 6 Monaten postoperativ

Der Lachman-Test charakterisiert die erbrachte Stabilität in der a.p.-Ebene. Er zeigt sich bei allen Probanden nach drei und sechs Monaten nach der Operation, sprich mit deutlichem Anschlag des vorderen Kreuzbandes. Berücksichtigt werden muss die hohe Zahl von fehlenden Untersuchungen (s. Tab. 52 und 55, p. 137 f.).

3.2.3 Pivot-Shift-Test nach 3 und 6 Monaten postoperativ

Der Pivot-Shift-Test kann drei Monate nach der operativen Versorgung bei 41,9 % der Probanden untersucht werden. Bei 77,8 % ist der Test nicht auslösbar, bei 22,2 % zeigt sich der Test glide. Nach sechs Monaten haben sich die Resultate weiter verbessert. Bei 83,4 % ist der Pivot-Shift-Test nicht auslösbar und bei 16,7 % glide. (s. Tab. 53 und 56, p. 137 f.).

3.2.4 Koordinationstyp des M. vastus medialis nach 3 und 6 Monaten postoperativ

Bei 57,1 % des untersuchten Patientenkollektivs liegt nach drei Monaten ein Koordinationstyp vom Typ C, sprich einer verspäteten Anspannung des M. vastus medialis im Vergleich zu den weiteren Muskeln des M. Quadrizeps, vor. Nach sechs Monaten ist die Untersuchung der Patienten nur noch bei 32,6 % möglich. Von diesen zeigen über die Hälfte (57,1 %) einen Koordinationstyp Typ B, welches einer simultanen Anspannung des M. vastus medialis mit den weiteren Muskeln des M. Quadrizeps entspricht und funktionell für ein

physiologisches Endergebnis steht. 26,6 % haben weiterhin einen Koordinationstyp vom Typ C (s. Tab. 54 und 57, p.138).

3.3 Allgemein-morphologische Ergebnisse

Die feingewebliche Aufarbeitung der Knochenblöcke und der mitgeführten Bandstrukturen zeigt ein breites Spektrum an morphologischen Bildern. Dabei kristallisieren sich drei Gruppen heraus, welche unterschiedliche morphologische Veränderungen aufweisen.

In der ersten Gruppe sind Regressionsphänomene des Bandapparates dargestellt, zweitens Reaktionen auf einliegendes Fremdmaterial und drittens zelluläre Prozesse in der Adaptionszone.

Darüber hinaus werden immunhistochemische Erkenntnisse, die Verweildauer und die Art des Traumas ergänzend analysiert. Zum Vergleich ist in Abbildung 8 (p. 26) eine physiologische Insertionsstelle dargestellt.

3.3.1 1. Gruppe: Regressionsphänomene

Die erste große Gruppe umfasst ein breites Spektrum an unterschiedlichen Regressionsphänomenen, welche sich wiederholend in den untersuchten Präparaten herauskristallisieren. Die wesentliche Frage ist, welche Bedeutung diese in Bezug auf die kausale Pathogenese einer Reruptur haben.

3.3.1.1 Osteonekrosen und fissurale Defekte

Osteonekrosen sind oftmals in erheblichem Ausmaß nachweisbar und zeigen die Destruktion des Bandapparates mit fissuralen Defekten sowie des knöchernen Kompartiments. Angrenzend finden sich zum Teil eine ruhige Adaptionszone und kapilläre Aufsprossungen. Dieser Sachverhalt wird in den Abbildungen 14 und 15 (p. 41 f.) dargestellt.

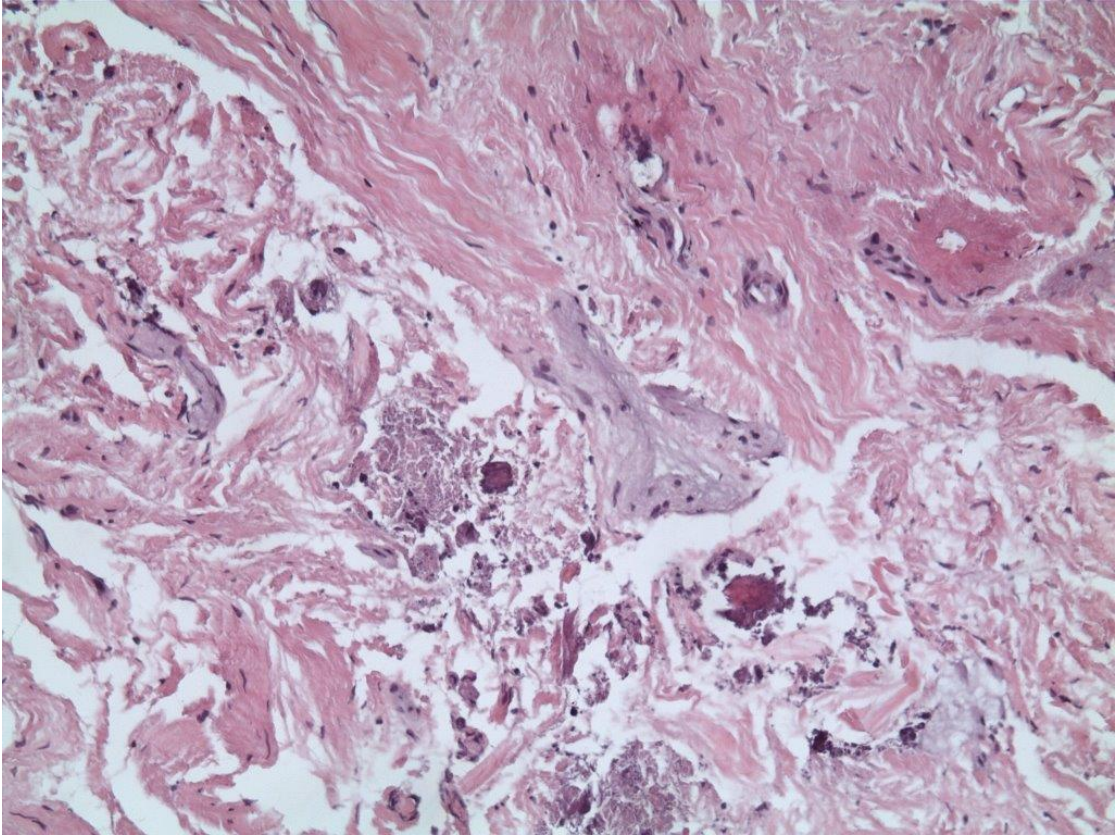


Abbildung 14: Osteonekrosen mit fissuralen Defekten, HE 10x

Hochgradig degenerative Veränderungen und fleckförmig stehende Osteonekrosen. Diese sind eingelagert in eine komplett destruierte Sehne mit teils sandwichartig angelagerten fissuralen Defekten und versetzt mit vereinzelt Rundzellen im Sinne einer chronischen Entzündung.

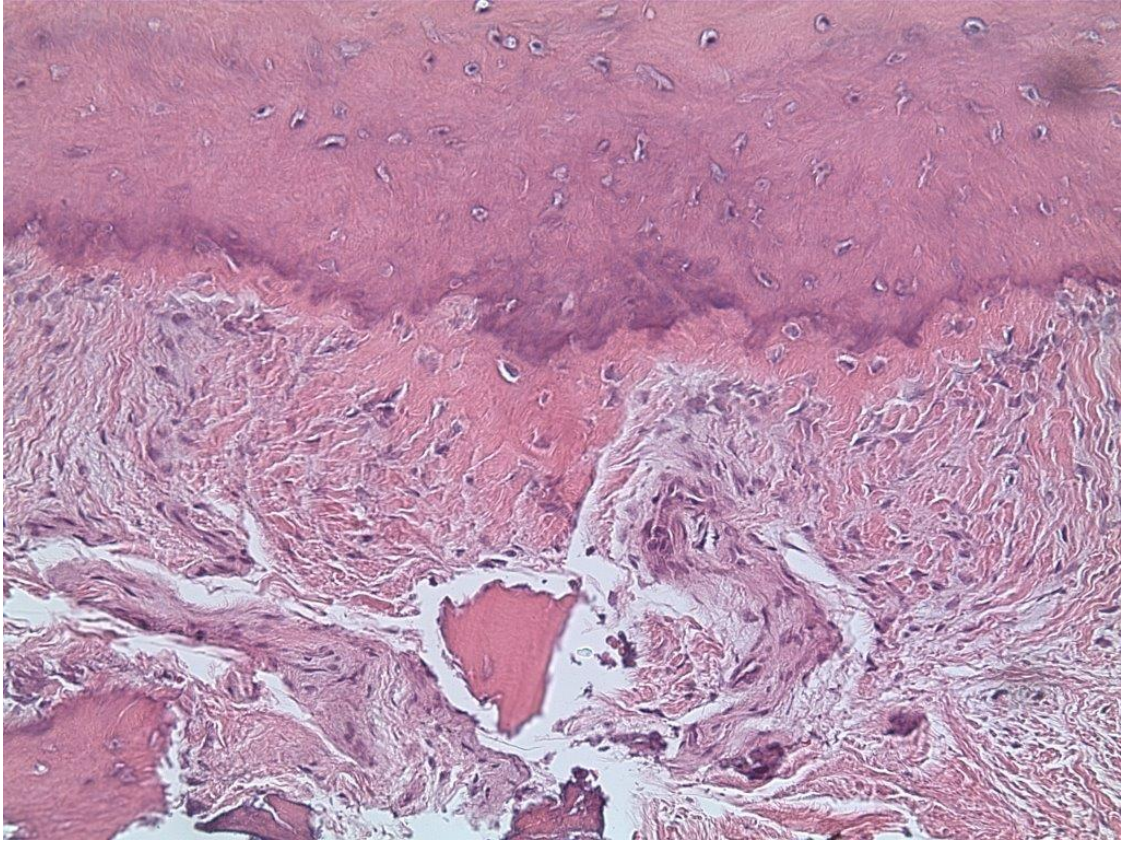


Abbildung 15: Ruhige Adaptionszone mit erheblicher Degeneration des vorgelagerten Bandapparates, HE 10x

Korrekte Adaption, jedoch erhebliche degenerative Veränderungen im Sehnenbereich mit Einschluss von devitalisierten Knochenbälkchen und Aufspießungsphänomenen.

3.3.1.2 Entzündungsreaktionen und zystiforme Alterationen

Die Bilder der Entzündung werden dominiert durch histiozytäre Aggregate, oftmals assoziiert mit Kapillaraufsprossungen und Rundzellinfiltraten. Als Residualzustand sieht man in den Bandstrukturen immer wieder eine regressiv bedingte Zystenbildung, die oftmals in enger Nachbarschaft zu einzelnen Nahtmaterialpartikeln liegen (s. Abb. 16 bis 19, p. 43).

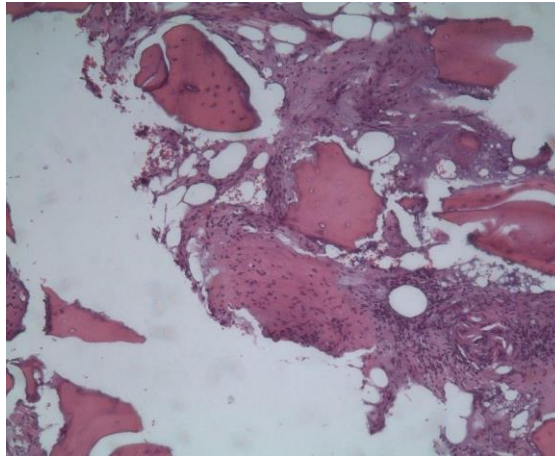


Abbildung 16: Starke Entzündungsreaktion mit Osteonekrosen, HE 5x

Ausgeprägte chronisch histiozytär-nekrotisierende Entzündung der Knochenstrukturen. Das Bild ähnelt einer sequestrierenden und nekrotisierenden Osteomyelitis.

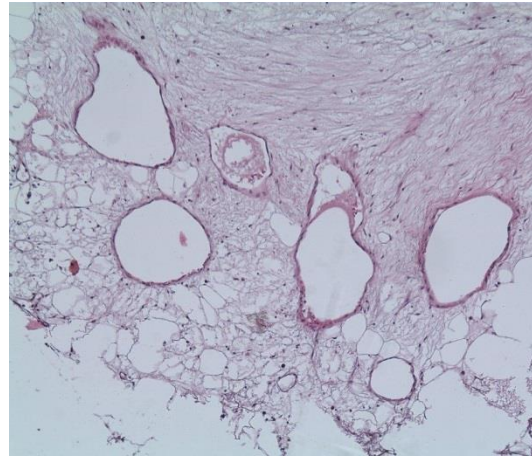


Abbildung 17: Zysten im Bandapparat, HE 5x

Zystenbildung mit lipomatöser Metaplasie.

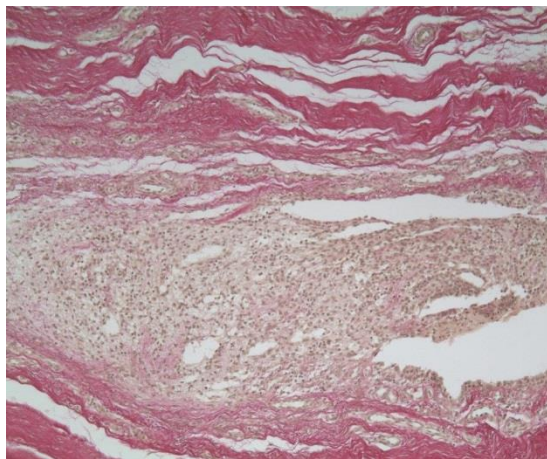


Abbildung 18: Histiocytaire Entzündungsreaktion, HE 10x

Ausgeprägte knotige granulomatöse Entzündung mit vermehrter Durchsetzung von Histiocyten.

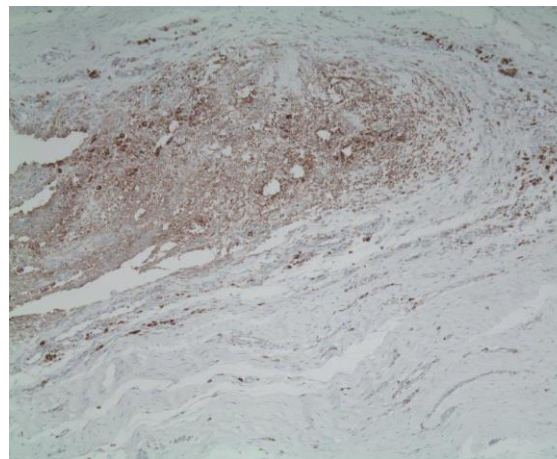


Abbildung 19: Immunhistochemische Darstellung der Makrophagen, CD 68 10x

Deutliche Akkumulation der Makrophagen im Areal der chronischen Entzündung. Umliegend sind wenige Makrophagen nachweisbar.

3.3.1.3 Kapilläre Gefäßaufsprössungen und myxoide Degeneration

Die bereits beschriebenen eindrucksvollen strauchartigen Kapillaraufsprössungen gehören zum Kontext der allgemeinen chronischen Entzündung (s. Abb. 20 und 21, p. 44), ebenso wie die oftmals erhebliche myxoide Degeneration (s. Abb. 22, p.45).

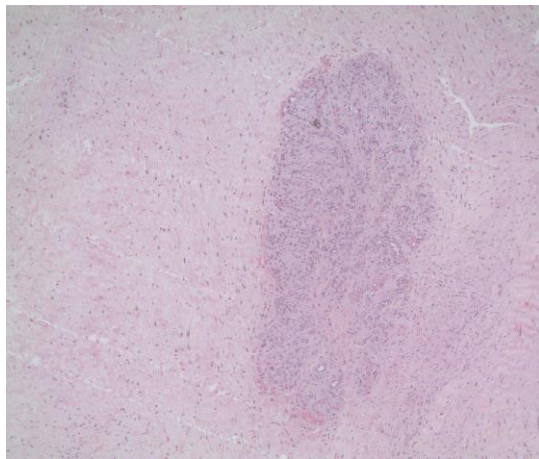


Abbildung 20: Kapilläre Aufsprössungen und Entzündungsreaktion im Sehnentransplantat, HE 5x

Knotige und strauchartige Kapillaraufsprössungen sowie eine relativ ruhige, nur minimal entzündlich alterierte Sehnenstruktur.

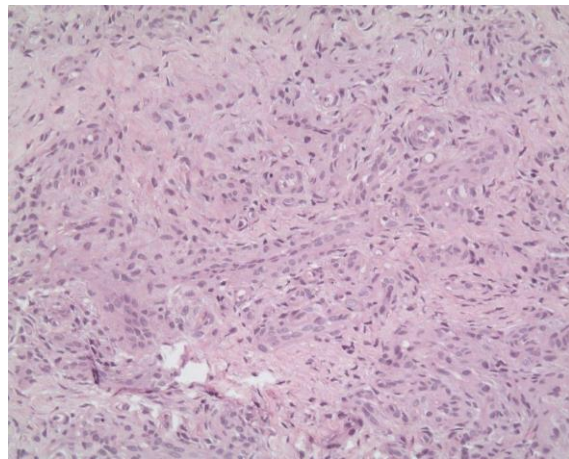


Abbildung 21: Kapilläre Aufsprössungen und Entzündung mit Riesenzellen, HE 10x

Bei stärkerer Vergrößerung zeigt sich eine kräftige endotheliale Proliferation.

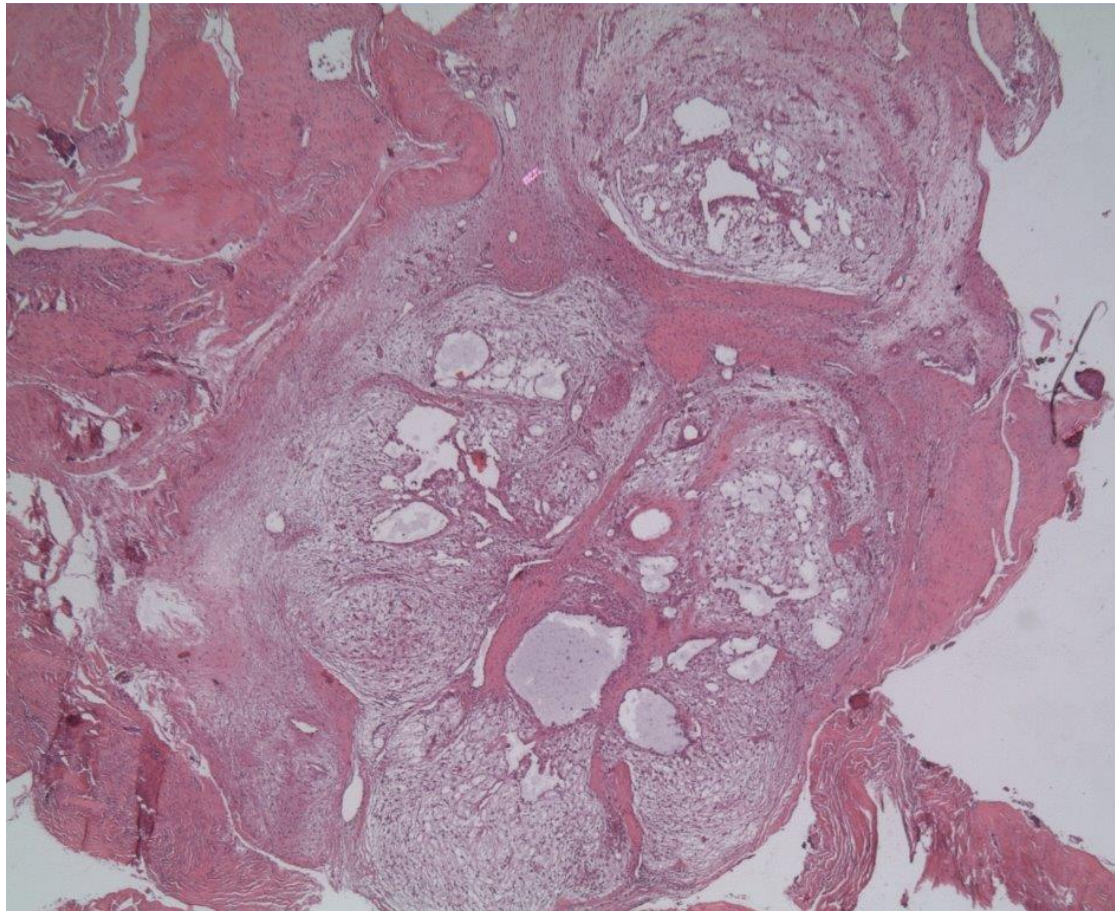


Abbildung 22: Myxoide Degeneration im Bandapparat, HE 5x

Ausgeprägte knotige myxoide Degeneration der Sehnenstrukturen, versetzt mit Rundzellen, fissuralen Defekten und einem Nachweis von Zystenbildung unter Einschluss von Schleimablagerungen.

3.3.1.4 Osteoporose

Vereinzelt sind in den ossären Strukturen deutliche osteoporotische Veränderungen mit deutlichem Verlust der Längs- und Quervernetzung nachweisbar. Auch lassen sich typische Abrundungsphänomene der Knochenbälkchen belegen (s. Abb. 23 und 24, p. 46).

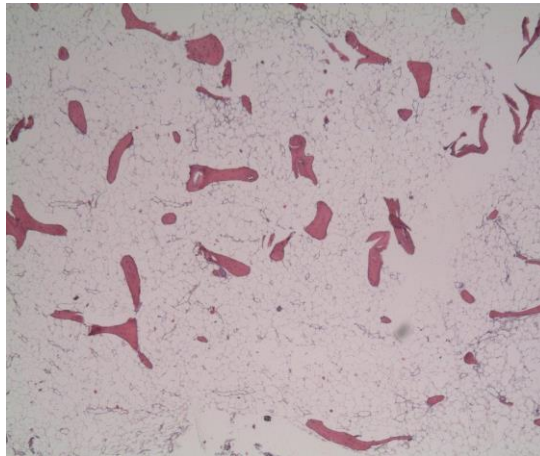


Abbildung 23: Osteoporose mit lipomatöser Atrophie, 2,5x in HE

Typischer osteoporotischer Umbau im Knochengewebe mit Verlust der Längs- und Quervernetzung, ohne nennenswerte Entzündung.

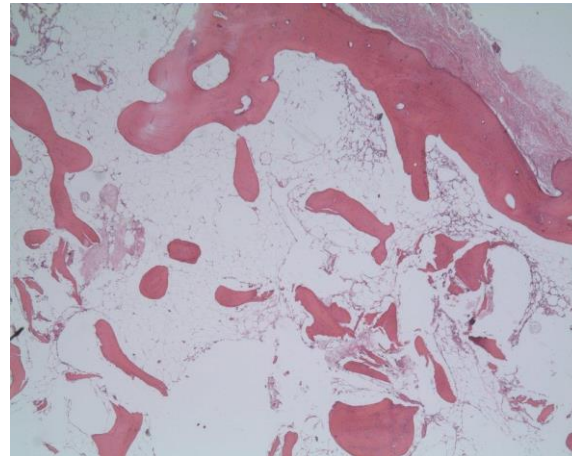


Abbildung 24: Osteoporose mit ruhiger Adaptionszone, 2,5x in HE

Osteoporotischer Umbau mit Verlust der Längs- und Quervernetzung und kleiner, aber intakter Adaption

3.3.1.5 Chondrale Metaplasie, lipomatöse Atrophie, ektipe Ossifikationen und Narbennurom

Weitere Regressionsphänomene zeigen sich quantitativ deutlich seltener. Zum einen ist eine fokal ausgeprägte lipomatöse Atrophie im Bandapparat (s. Abb.25, p. 47) nachweisbar. Zum anderen findet man kleinknotige chondrale Metaplasien (s. Abb.26, p. 47) oder auch ungewöhnliche ektipe Ossifikationen. Die ektipen Ossifikationen werden in der formalen Pathogenese als eine mesenchymale Metaplasie gewertet. Diese zeigt sich als eine kugelige Morphologie mit zentral gelagertem Fettmark und vereinzelt Zellen der Hämatopoese (Abb. 27, p. 47). In Abbildung 28 (p. 47) kann ein eindrucksvolles Narbennurom gesichert werden.

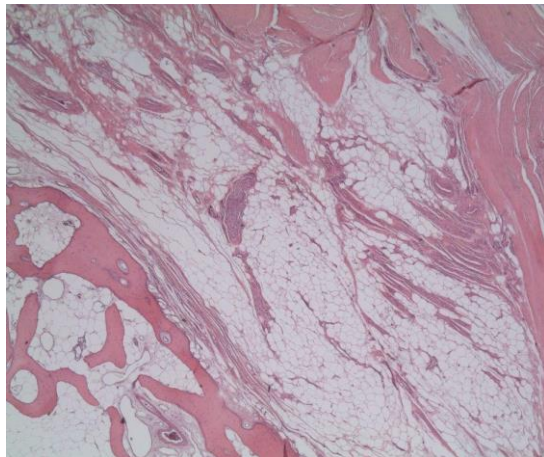


Abbildung 25: Entzündungsreaktion mit lipomatöser Atrophie, HE 2,5x

Ausgeprägte lipomatöse Atrophie im Bereich der Sehnenstruktur.

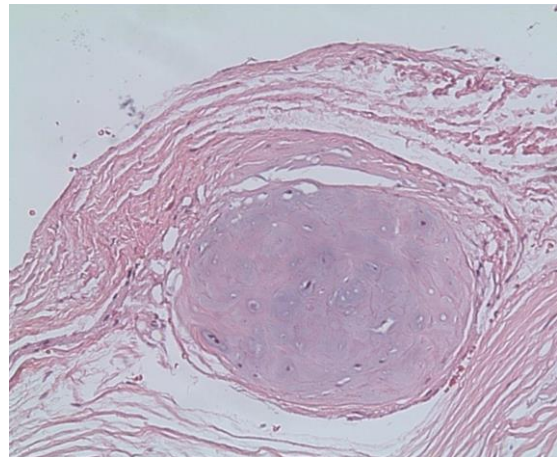


Abbildung 26: Chondrale Metaplasie, HE 5x

Eine chondrale knotige Metaplasie innerhalb einer regressiv veränderten fissural alterierten Sehnenstruktur.

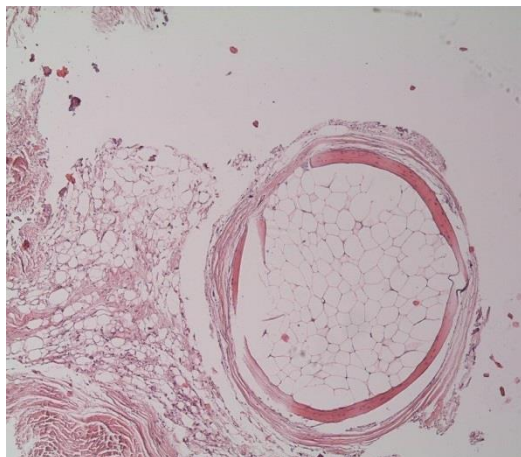


Abbildung 27: Ektope Ossifikation, HE 5x

Kugelige ektope Ossifikation mit zentralem Fettmark.

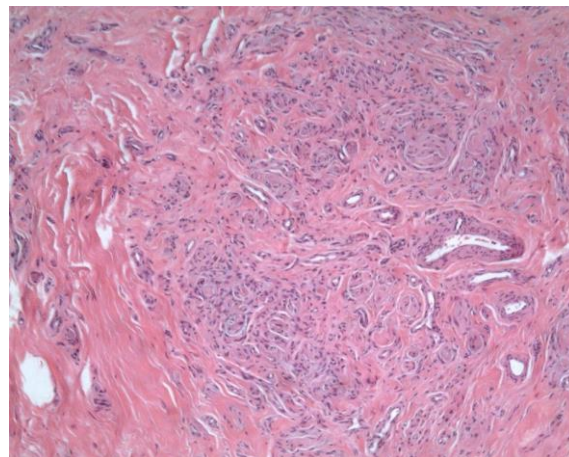


Abbildung 28: Narbennurom, HE 10x

Kräftig entwickeltes Narbennurom mit typischer strauchartiger Aufsprossung von Nervenfasern und randlich gelagerten reaktiver Gefäßneubildung.

3.3.2 2. Gruppe: Morphologische Reaktionen auf eingelagertes Nahtmaterial

Als wesentliches Ergebnis dokumentieren sich in der zweiten Gruppe wiederkehrende Bilder von doppellichtbrechenden Nahtmaterialresiduen. Diese sind teils kleinknotig, teils diffus mit einer nekrotischen Alteration der Knochenstrukturen und einem ausgeprägten Entzündungsmuster vergesellschaftet. Oftmals wird eine ausgeprägte zystiforme Degeneration erkennbar. Die Abbildungen 29 bis 34 (p. 48 ff.) zeigen eindrucksvolle Bilder von doppellichtbrechendem Fremdgewebe. Der Einsatz der Polarisationsstechnik zeigt das einliegende Nahtmaterial, welches innerhalb der Sehnenstrukturen zu erheblichen Regressionsphänomenen, wie beispielsweise einer ausgeprägter Kapillaraufspaltung sowie Aufspaltungen und Destruktion der Sehnenstrukturen, führt. Dies wird insbesondere in Abbildung 29 deutlich. Abbildung 31 verdeutlicht, dass zystiforme Strukturalterationen der Sehnen aus dem Abbau von doppellichtbrechendem Fremdgewebe resultieren. Nachbarschaftlich zeigen sich destruktive Umbauprozesse mit erheblichen Tendinolyse des Bandapparates. Erkennbar sind in diesem Zusammenhang erneut Entzündungsreaktionen mit Riesenzellen, in welchen die Fremdmaterialresiduen deutlich erkennbar sind.

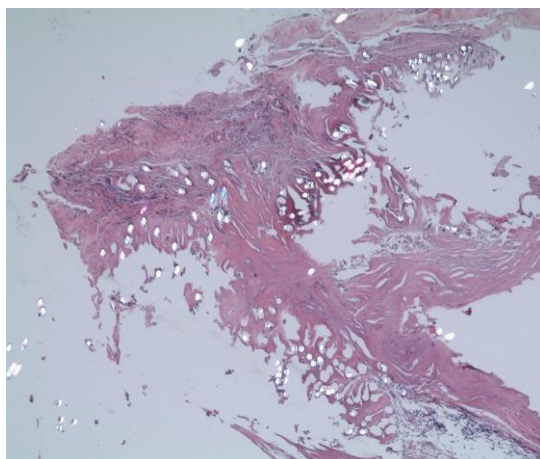


Abbildung 29: Fremdmaterialresiduen, HE 2,5x

Deutliche Akkumulation von doppellichtbrechenden Nahtmaterialresiduen mit ausgeprägter Destruktion der Sehnenstruktur.

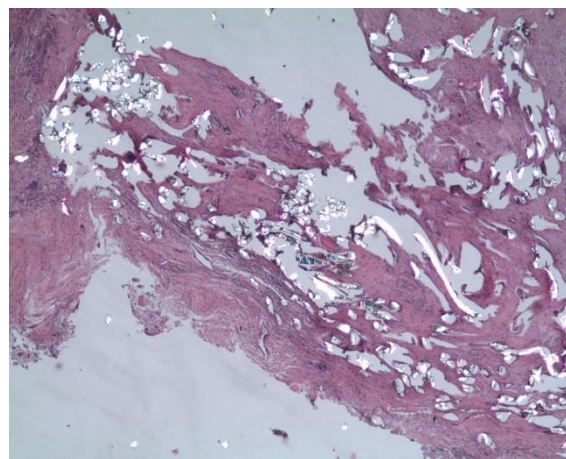


Abbildung 30: Fremdmaterialresiduen, HE 5x

Vergößerte Darstellung der Destruktion

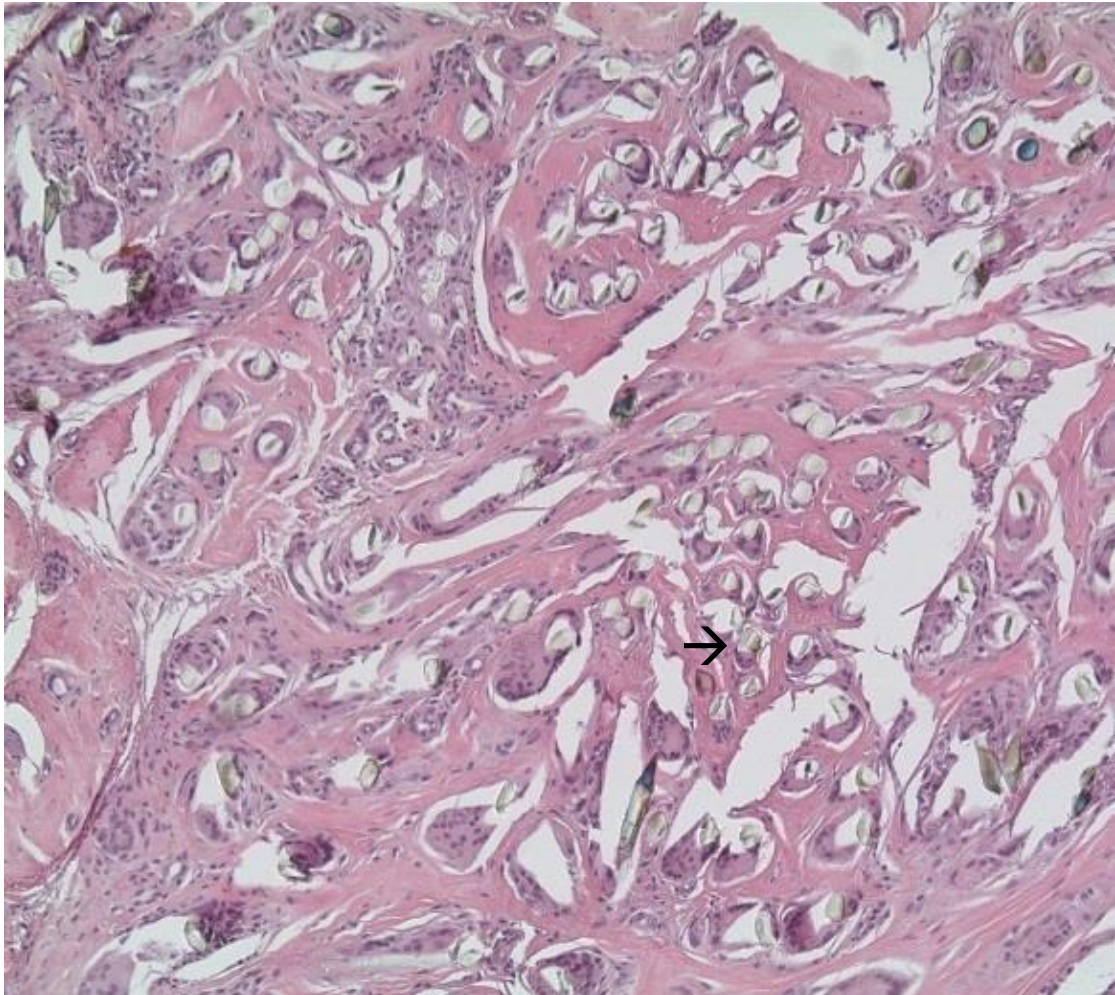


Abbildung 31: Fremdmaterialresiduen, HE 20x

In der Vergrößerung wird ein diffus eingelagertes Fremdmaterial mit hochgradiger Destruktion und der Nachweis von zahlreich eingelagerten, mehrkernigen Riesenzellen vom Fremdkörpertyp und teils inkorporiertem Nahtmaterial ersichtlich. →=mehrkernige Riesenzelle mit Fremdmaterial.

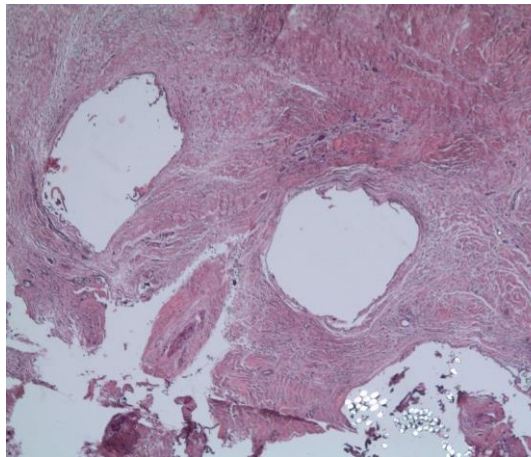


Abbildung 32: Fremdmaterialresiduen, HE 5x

Zystenbildung und Tendinolyse bei ortständigem Fremdmaterial, teilweise bereits resorbiert.

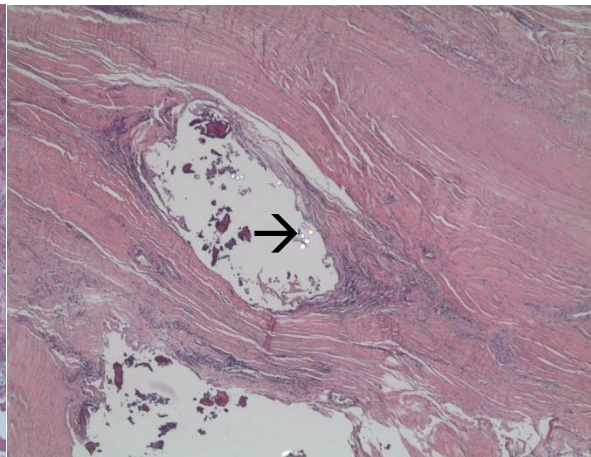


Abbildung 33: Zysten mit Fremdmaterialresiduen, HE 10x

Intratendinöse Zysten mit Osteonekrosen, umliegender Entzündungsreaktion und kleinen Residuen von doppellichtbrechendem Fremdmaterial. Regressiv gegebene Zysten. Inkorporiertes, ligamentär befindliches Fremdmaterial, welches bereits weitgehend resorbiert wurde (s. →).

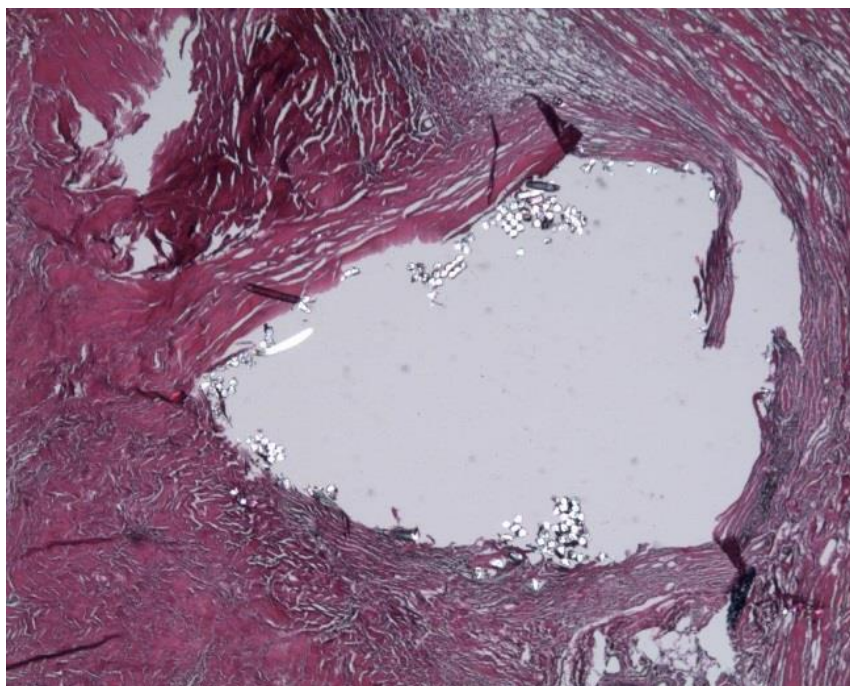


Abbildung 34: Fremdmaterial mit Tendinolyse, HE 20x

Zystenbildung und Tendinolyse des Sehngewebes als Konsequenz von eingelagerten Nahtmaterialresiduen.

3.3.3 3. Gruppe: Morphologische Veränderungen in der Grenzfläche zwischen Knochen und Transplantat (Grenzflächenpathologie)

Die letzte Gruppe beinhaltet die systematische Darstellung der Vorgänge in der Grenzfläche zwischen Knochen und dem autologen Sehnenransplantat. Zum einen kommt es kaum zu Reaktionsmustern im Bereich der Grenzfläche. Es finden sich oftmals zellarme Adaptionzonen und auch das angrenzende Sehngewebe weist keine oder nur geringgradige Regressionsphänomene auf. Ein ruhiges Bild der Adaption wird durch fehlende bis ausbleibende Entzündungsreaktionen, gleichmäßig angeordnete Osteozyten und Sharpey-like fibers geschaffen. Festzustellen ist, dass dieser Zustand häufig erst nach mehreren Monaten bis wenigen Jahren vorliegt. Diese Aspekte zeigen insbesondere die Abbildungen 35 bis 38 (p. 51 f.). Die folgende Bildlegende berücksichtigt die Zeitspanne von der Implantation bis zur Ruptur (n. I.: nach Implantation).

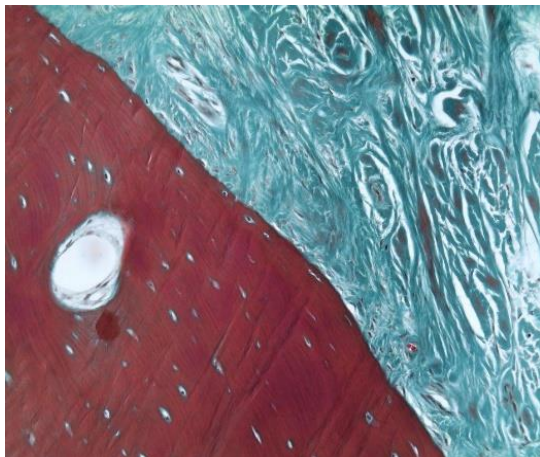


Abbildung 35: Ruhige Adaptionzone (AZ), 3,13 Jahre n. I., Goldner 20x

Knochenstrukturen mit regelhafter Architektur, gleichmäßig eingemauerten Osteozyten und einer geschlossenen Adaption der angrenzenden Bandstrukturen ohne entzündliche Veränderung und nur geringgradigen Aufspießungsphänomenen.

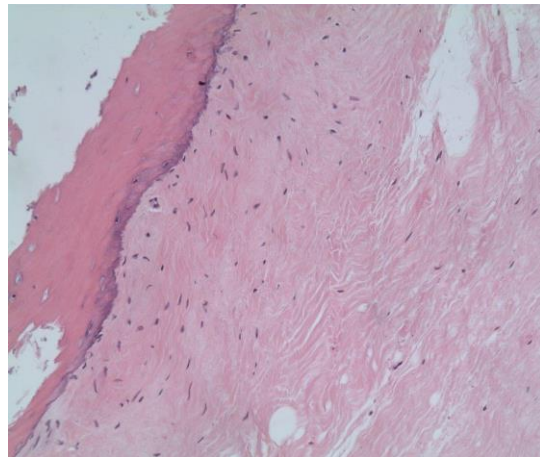


Abbildung 36: Ruhige AZ, 9,44 Jahre n. I., HE 5x

Ruhiges Bild mit geschlossener Adaptionzone. In der Tiefe vereinzelte Aufspießungsphänomene der Sehne. Keine nennenswerten Entzündungsmuster.

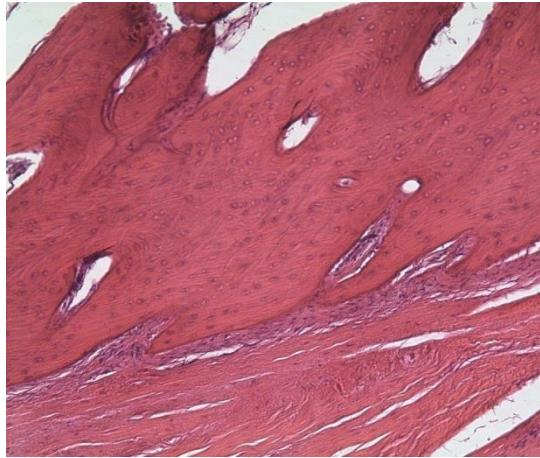


Abbildung 37: Ruhige AZ, 4,03 Jahre n. I., HE 10x

Analoge Veränderungen, korrekte Adaption. Minimale fissurale Defekte. Keine nennenswerte Entzündung im Bereich der Sehne.

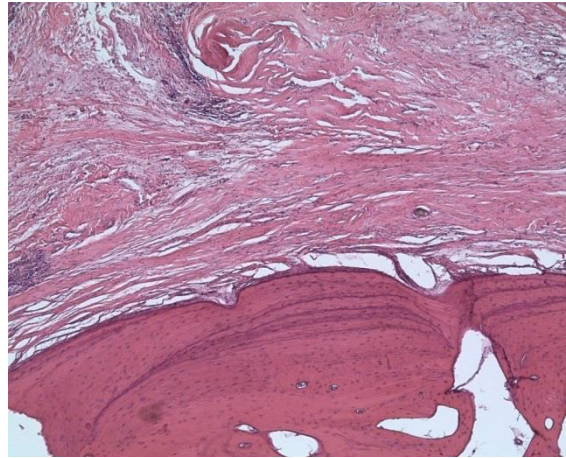


Abbildung 38: Ruhige AZ, 11,62 Jahre n. I., HE 10x

Sehnenstrukturen mit degenerativen Veränderungen und Histiocyten, Rundzellen und Aufspießungsphänomenen sowie Sharpey-like fibers, welche in die Zone des lamellären Knochens einstrahlen.

Zum anderen zeigen sich in der Adaptionszone wiederkehrende Bilder einer reaktiven Osteoneogenese. In diesem Kontext lässt sich oftmals eine Aktivierung der sogenannten Sharpey-like fibers, die hier büschelartig und teilweise im rechten Winkel zur Knochenoberfläche ausstrahlen, erkennen. Zu den möglichen Vorläuferzellen im Rahmen der Osteoneogenese zählender perivaskuläre Fibroblast, Endothelzellen und Perizyten. Zudem sind Präosteoblasten in der Grenzfläche nachweisbar, welche zum Teil in Osteozyten übergehen. Diese Aspekte sieht man in den Abbildungen 39 bis 43 (p. 53 f.).

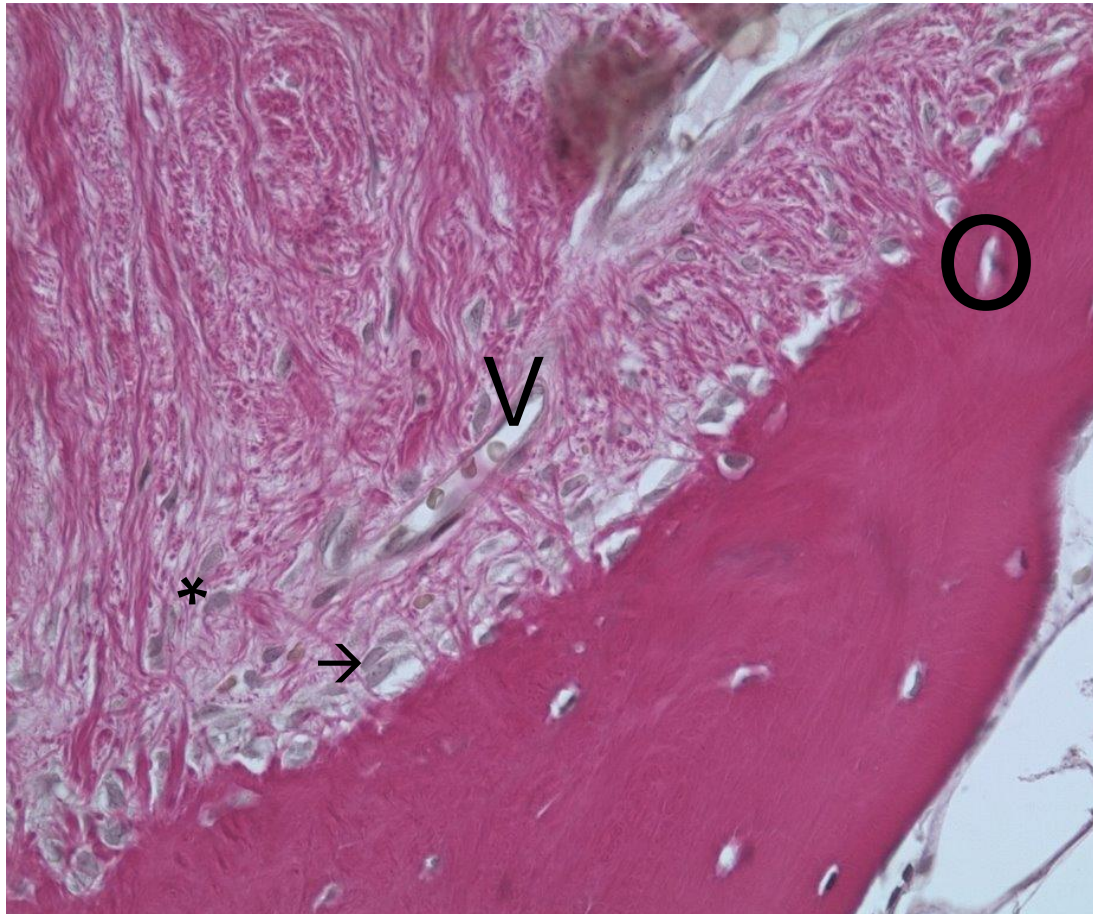


Abbildung 39: Ruhige Adaptionzone mit Sharpey-like fibers, 3,13 Jahre n. I., HE 20x

Adaptionzone mit Einstrahlung von Sharpey-like aus geringgradig aufgelockerten Sehnen. Hier finden sich vereinzelt Gefäße. Insgesamt eine korrekte Adaption. →=Aktivierte Osteoblasten, *=Präosteoblasten, O=Osteozyten und V=Gefäß mit Erythrozyten

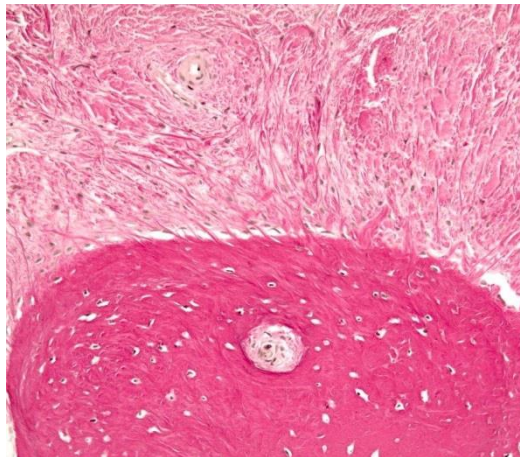


Abbildung 40: Aktivierte Adaptionzone mit Sharpey-like fibers, HE 10x

Deutlich aktivierte Sharpey-like fibers mit büschelförmiger Einstrahlung. Insgesamt ein geschlossenes Zellbild.

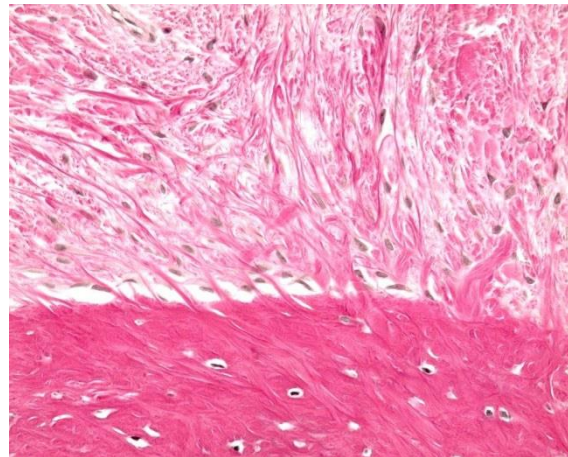


Abbildung 41: Aktivierte Adaptionzone, HE 20x

Verstärkte Vergrößerung mit eindrucksvollen Sharpey-like fibers, Präosteoblasten und vereinzelt Rundzellen in den Sehnenstrukturen.

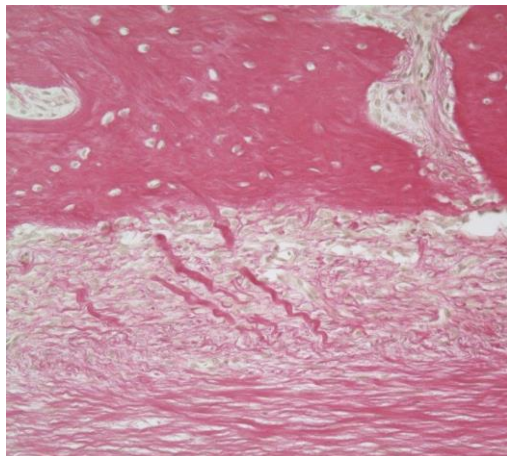


Abbildung 42: Aktivierte Adaptionzone, 1,27 Jahre n. I., HE 10x

Erneut einstrahlende Sharpey-like fibers in der Adaptionzone.

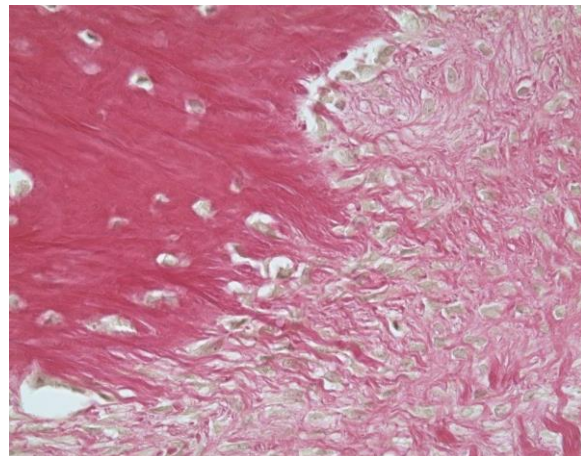


Abbildung 43: Aktivierte Adaptionzone, 1,27 Jahre n. I., HE 20x

Vergrößerte Darstellung der aktivierten Adaptionzone mit kräftigen Sharpey-like fibers. Zudem stark aktivierte Präosteoblasten mit kubischen Zellkernen mit fließendem Übergang in Osteoblasten und Osteozyten.

Eine weitere Aktivierung der Knochenumbauphase, neben den Sharpey-like fibers, zeigt sich bei den Osteoblasten und auch im mesenchymalen angrenzenden Gewebe der Sehnenstrukturen. Es kommt zu einer Proliferation und Transformation der Fibroblasten in Richtung der Präosteoblasten und

Osteoblasten. Diese Knochenneubildungszonen findet man oftmals in enger Assoziation mit den Sharpey-like fibers. Es zeigt sich das Bild einer punktuellen Proliferation und Transformation von Osteoprogenitorzellen zu Präosteoblasten und weiter zum reifen Osteoblasten. Der Transformationsprozess ist hierbei nach zentral, sprich in Richtung der Adaptionzone, ausgerichtet. Hinzu kommt eine eindrucksvolle Gefäßneubildung (s. Abb. 44 und 45).

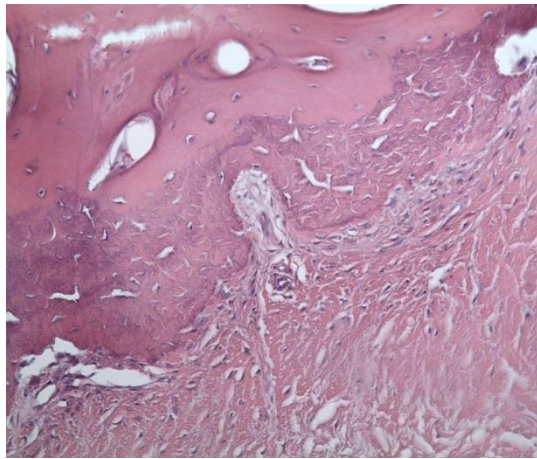


Abbildung 44: Aktivierte AZ, 9,16 Jahre n. I., HE 5x

Aktivierte Grenzzone mit Präosteoblasten und stärkergradiger Vaskularisation innerhalb der Grenzzone. Geringgradige Auflockerung der Sehne.

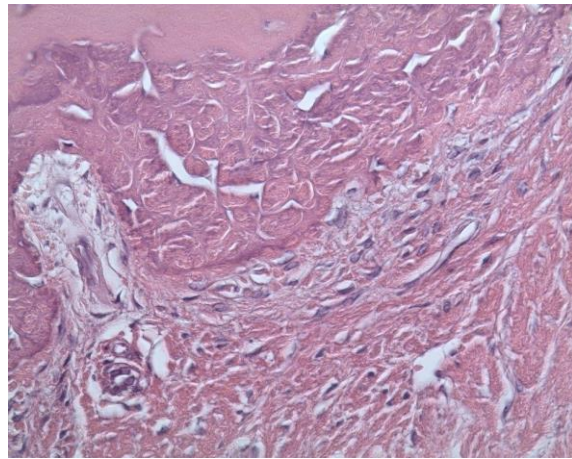


Abbildung 45: Aktivierte AZ, 9,16 Jahre n. I., HE 20x

Knochennah deutliche Proliferation der Präosteoblasten mit einer in den Knochen hineinreichenden Neoangiogenese.

Aktivierte Zonen lassen sich in den Abbildungen 46 (p. 56) und in der vergrößerten Aufnahme 47 (p. 57) nachvollziehen. Es zeigt sich ein prominenter Osteoblastensaum. Zudem befinden sich im Bindegewebe aktivierte Fibroblasten und kleinere Kapillaranschnitte. In Abbildung 45 lassen sich in eindrucksvoller Art und Weise Osteoblasten in direkter Umgebung der aktiven Adaption darstellen.

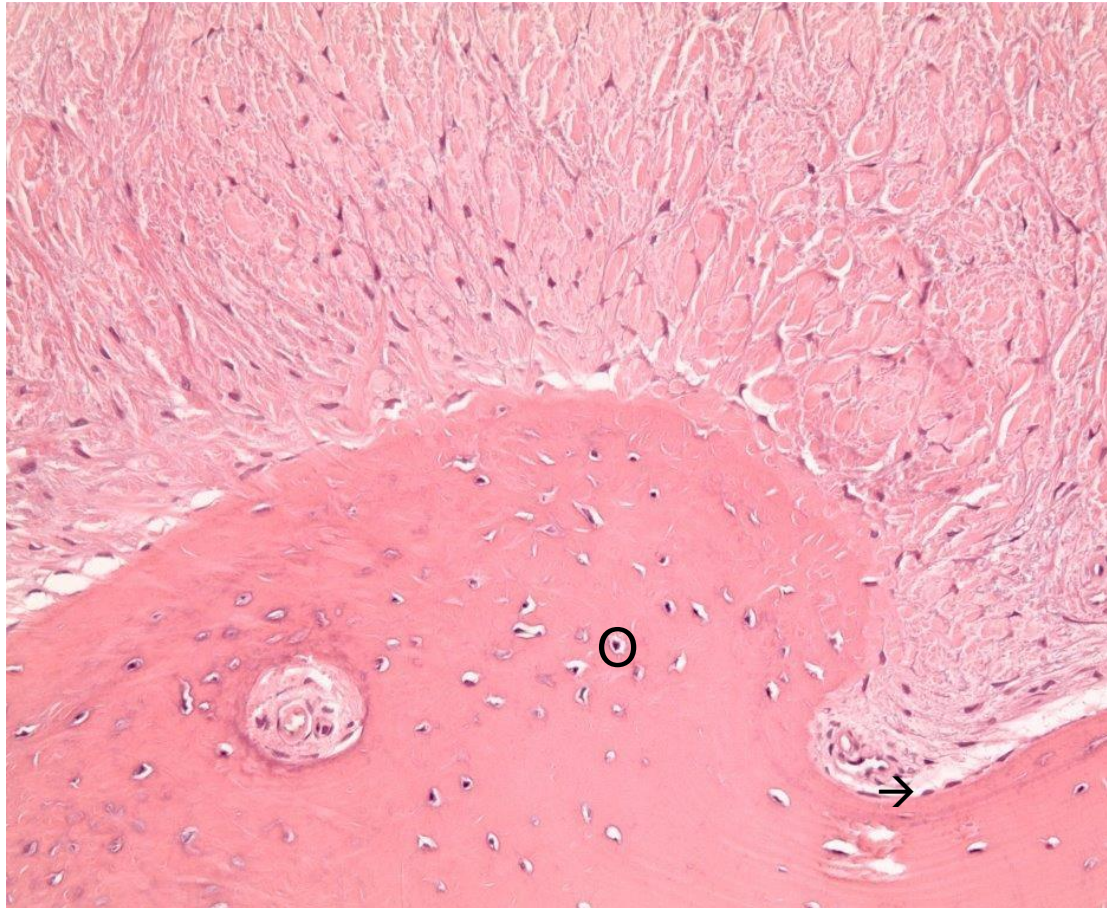


Abbildung 46: Aktivierte AZ, 1,27 Jahre n. I., HE 40x

Es zeigt sich eine geringgradige Aktivierung der knochennahen Fibrozyten, im Sinne von Osteoprogenitorzellen sowie aktivierte Osteozyten. Insgesamt ruhige Adaptionszone.
→=Osteolining-Cells, O=Osteozyten.

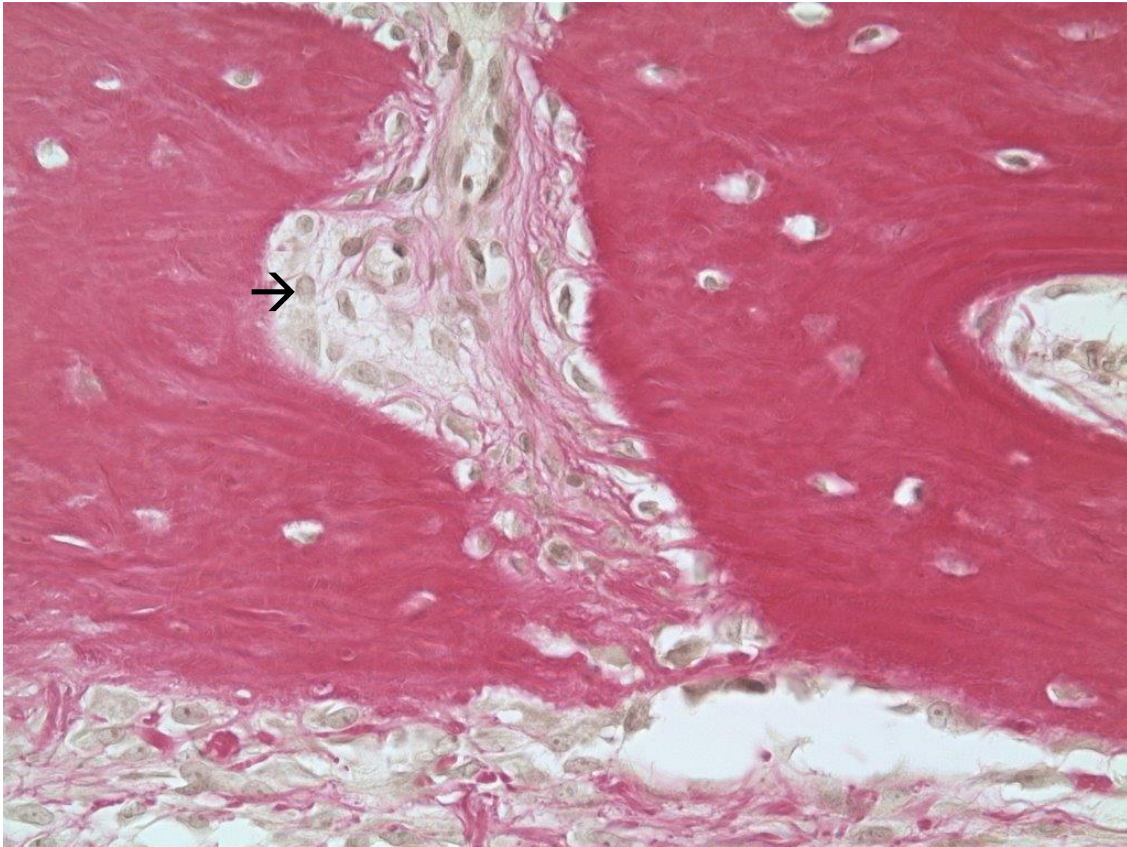


Abbildung 47: Aktivierte Adaptionzone, 1,27 Jahre n. I., HE 40x

Hier eine aktivierte Grenzlamelle mit kräftigen Sharpey-like fibers. Dazwischen perlschnurartig aufgereiht befinden sich aktivierte kubische, teils epitheloide Osteoblasten umgeben von Sharpey-like fibers. →=Eingemauerter, aktivierter Osteoblast in der Grenzfläche.

3.3.4 Immunhistologische Untersuchungen

3.3.4.1 Vorteile der Immunhistologie

Bei den Untersuchungen der osteologischen Grundlagenforschung ist zu beachten, dass die Charakterisierung von Zellpopulationen bei mineralisiertem Gewebe im besonderen Maße erschwert ist. Besonders die Unterscheidung zwischen Präosteoblast und reifen Osteoblasten sind nach der Basismorphologie nicht immer sicher zu unterscheiden. Die Anwendung von immunhistochemischen Untersuchungsmethoden erlaubt erstens eine eindeutige histogenetische Zuordnung unterschiedlicher Zellpopulationen, zweitens eine Aussage zum Proliferationsverhalten im Bereich des Remodelling, drittens charakterisiert sie die Übergangsphasen der mesenchymalen Zellen über die Osteoprogenitorzelle bis hin zum Osteoblasten und erlaubt

abschließend eine Aussage zum Ausmaß des Knochenabbaus durch die Charakterisierung der Osteoklasten und wiederum derer Vorläuferzellen. Diese Merkmale lassen sich insbesondere durch die durchgeführten immunhistochemischen Untersuchungen verdeutlichen.

3.3.4.2 BMP-2

Der Marker BMP-2 dient zum Nachweis osteoinduktiver Zellen und zeigt in den Abbildungen 48 und 49 (p. 58 f.) eine Kumulation in den Osteoprogenitorzellen, wobei auch frisch eingemauerte Osteoblasten sich positiv darstellen und auch innerhalb der gefäßreichen Matrix eine Akzentuierung des BMPs zu belegen ist. Die in der Tiefe liegenden Osteozyten werden nur noch schwach bzw. unspezifisch markiert.

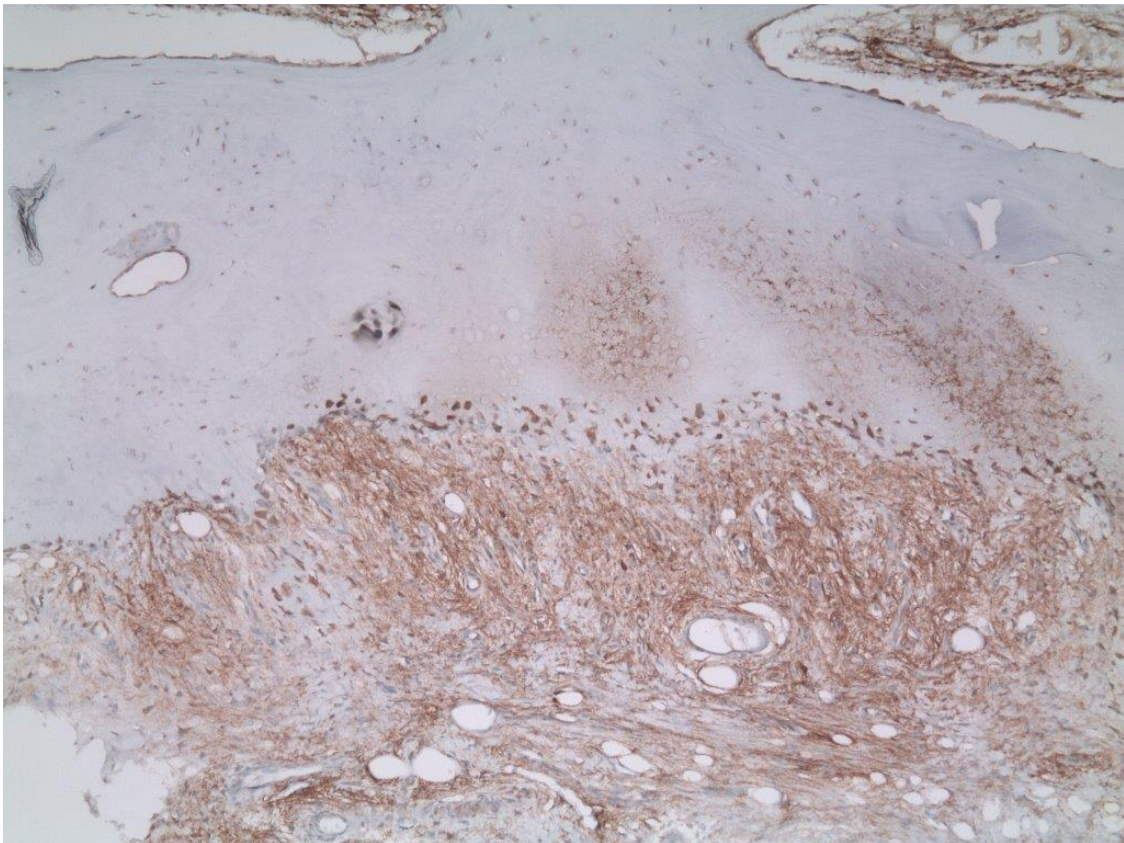


Abbildung 48: Akkumulation zur Knochenfront, 0,77 Jahre n. I., BMP-2 10x

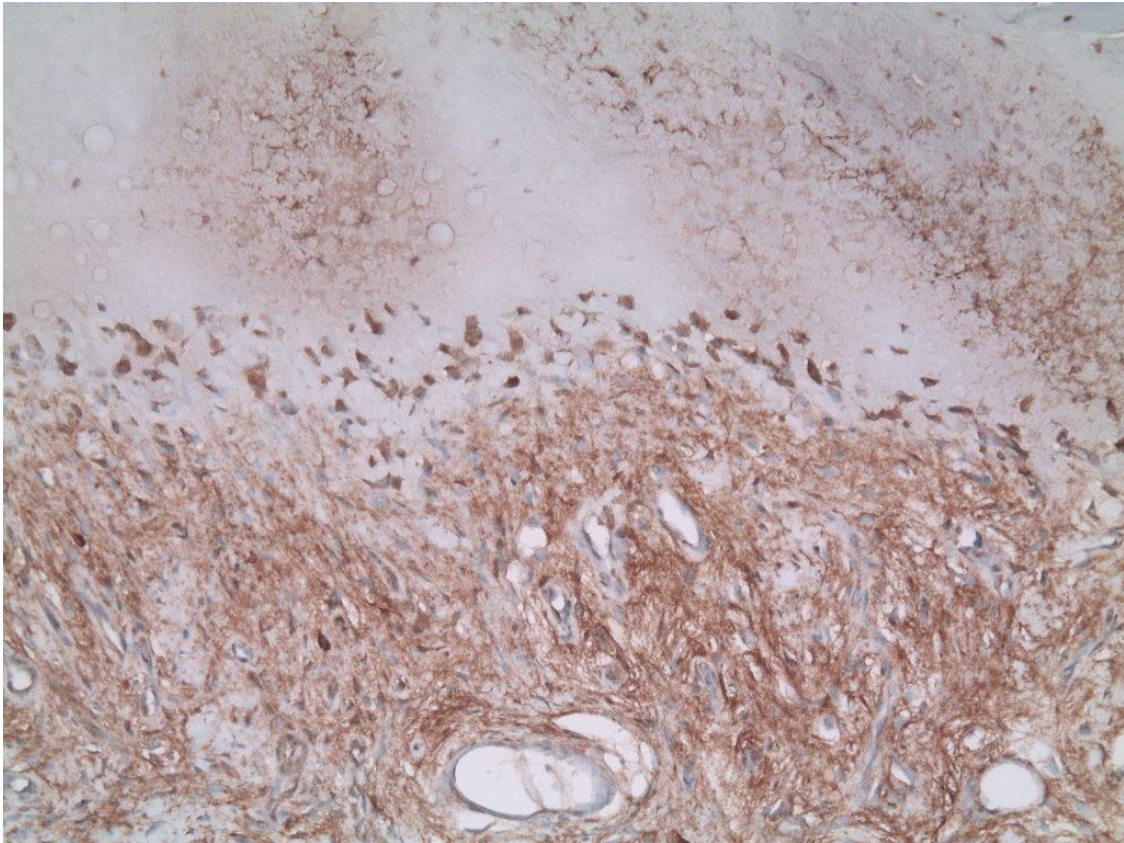


Abbildung 49: Akkumulation zur Knochenfront, 0,77 Jahre n. I., BMP-2 40x

Deutliche Akkumulation der Proteinstrukturen in der Osteoneogenese im Grenzbereich von mäßig regressiv veränderten Bandstrukturen zur Knochenzone. BMP-2 färbt auch Fibroblasten und teilweise unspezifisch Gefäße. Eindeutig belegbar ist die Akkumulation und Verdichtung hin zur Knochenfront. Dies wird in der Vergrößerung nochmals unterstrichen.

3.3.4.3 VEGF-2

Dieser Sachverhalt kann auch mit VEGF-2, welcher zum Nachweis einer Neovaskularisation dient, dargestellt werden. Dies zeigen exemplarisch die Abbildungen 51 und 52 (p. 61 f.). Ergänzend werden präosteoblastäre Zellverbände, teilweise auch mit fibrotischer Struktur sowie die Akkumulation und Pointierung hin zur Grenzfläche, dargestellt. Die Abbildung 50 (p. 60) zeigt im Vergleich bereits in der HE-Basistechnik eine stärkergradige Vaskularisation und Aktivierung der Endothelzellen, die in der Immunhistochemie mit VEGF-2 deutlich verstärkt dargestellt werden können.

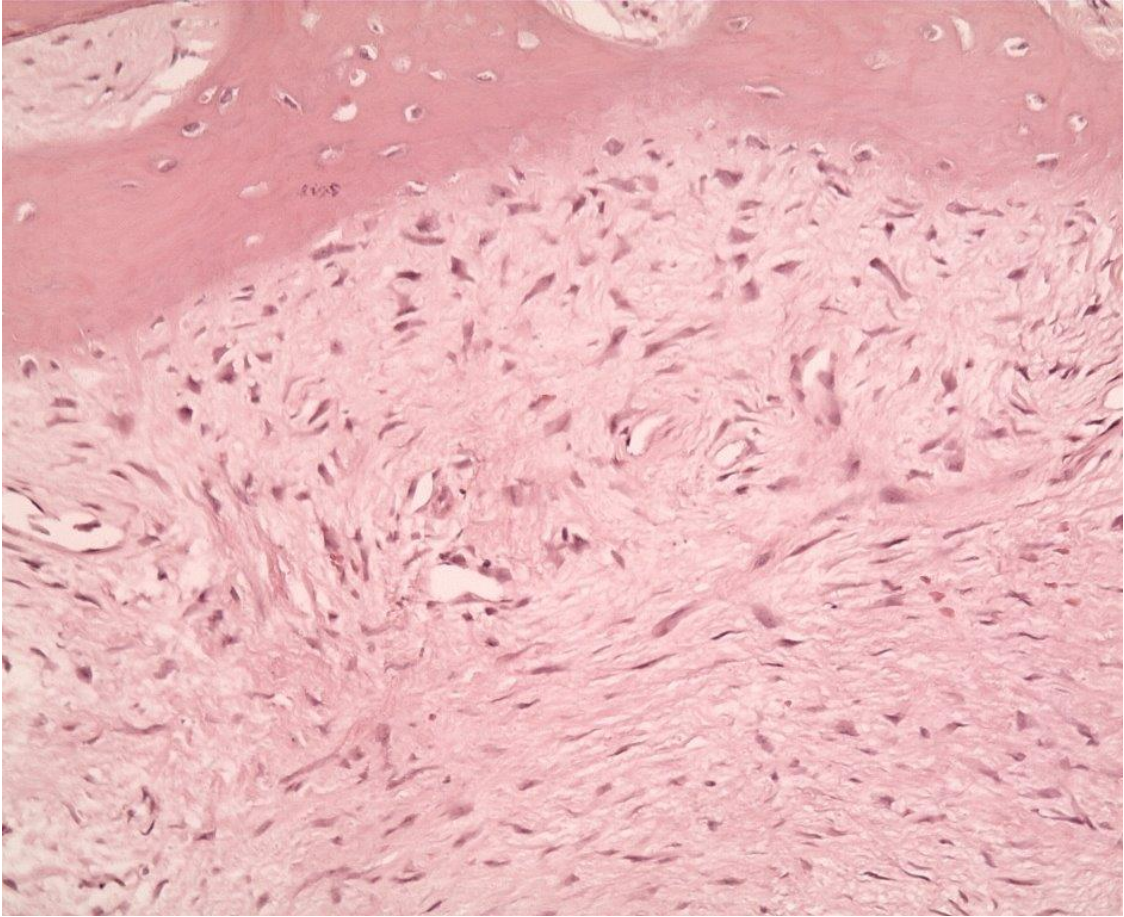


Abbildung 50: Aktive Osteoneogenese zum Vergleich mit Abb. 49 und 50: 0,77 Jahre n. I., HE 20x

Grenzzone mit stärkergradiger mesenchymaler Proliferation der Osteoblasten und Einschluss von kleinen Gefäßen.

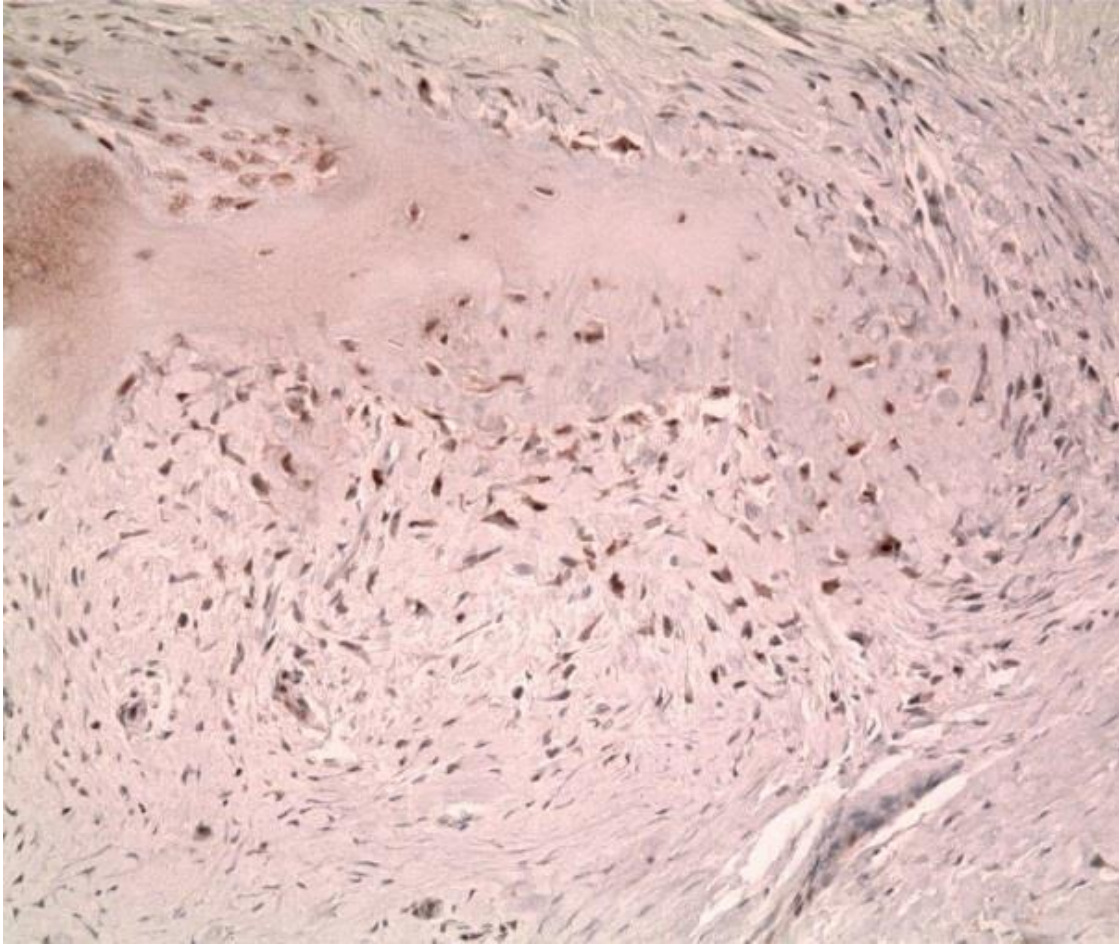


Abbildung 51: Aktive Osteoneogenese 0,77 Jahre n. I., VEGF 2 20x (F)

Kräftige Akkumulation in der Osteoneogenese, die hier Präosteoblasten einbezieht.

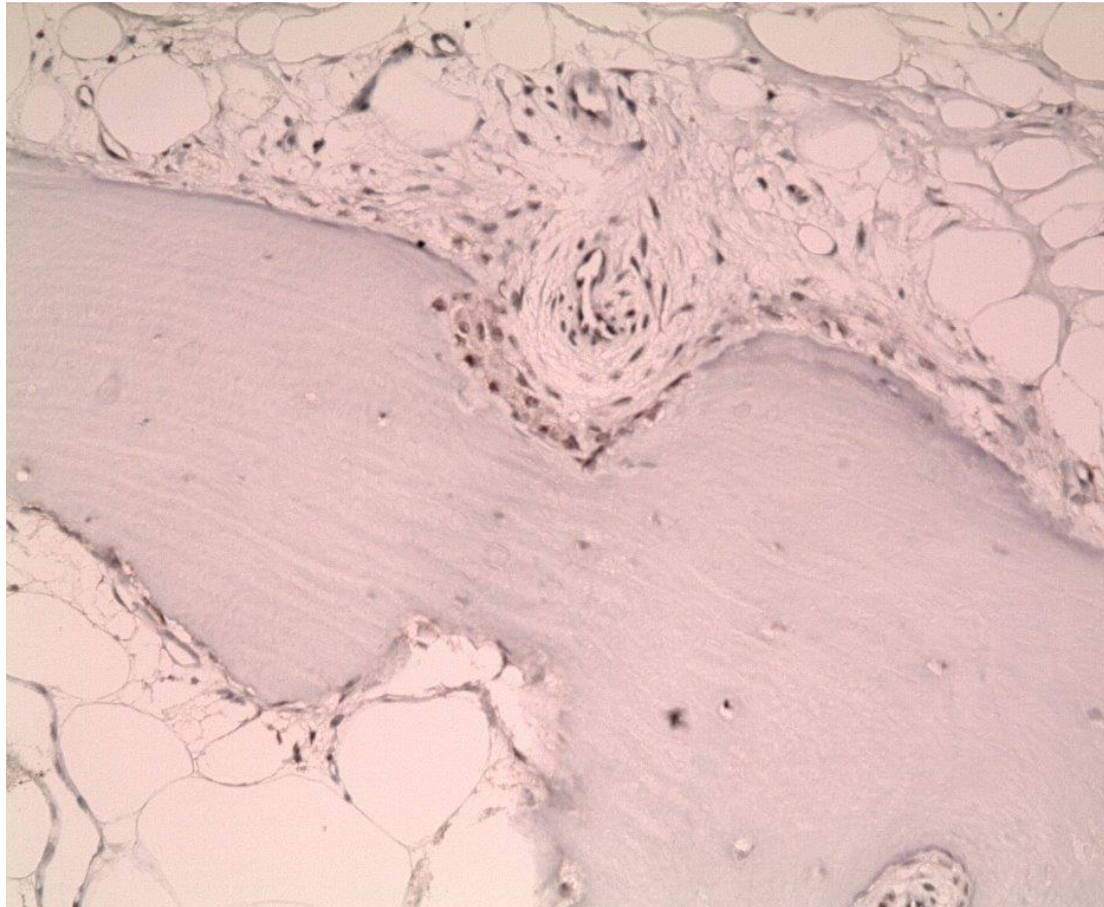


Abbildung 52: Osteoneogenese 5,76 Jahre n. I., VEGF 2 20x

Kräftige Akkumulation in der Osteoneogenese mit Akzentuierung in den kapillären Gefäßaufsprössungen im direkten Adaptionsbereich

Die Abbildungen zeigen insgesamt eine Akkumulation in den Endothelzellen von nachbarschaftlich gelagerten Gefäßen als Zeichen einer Neovaskularisation.

3.3.4.4 BAP-1

Sie dient zur osteoblastären Phänotypisierung, sprich der Darstellung von präosteoblastärer Zellen und Osteoblasten. Die Abbildungen 53, 54 und 55 (p. 63 ff.) zeigen eine Akkumulation insbesondere im Bereich der Adaptionszone und den neugebildeten ossären Strukturen. Grundsätzlich lässt sich eine Proliferation und Transformation der Präosteoblasten zu Osteoblasten nachweisen, welche eine grundlegende Funktion für die Integration der autologen Sehne in den ortständigen Knochen einnehmen. Es zeigt sich ein scharf begrenzter Übergang zum negativ markierten Stroma. In den ortständigen Gefäßen zeigt sich keine

Markierung mit BAP-1. Letztendlich ist es uns gelungen, mit BAP-1 eine Markierung zum Nachweis einer osteogenetischen Differenzierung der mesenchymalen Zellen hin zur Osteoprogenitorzelle und zum Präosteoblasten zu belegen.

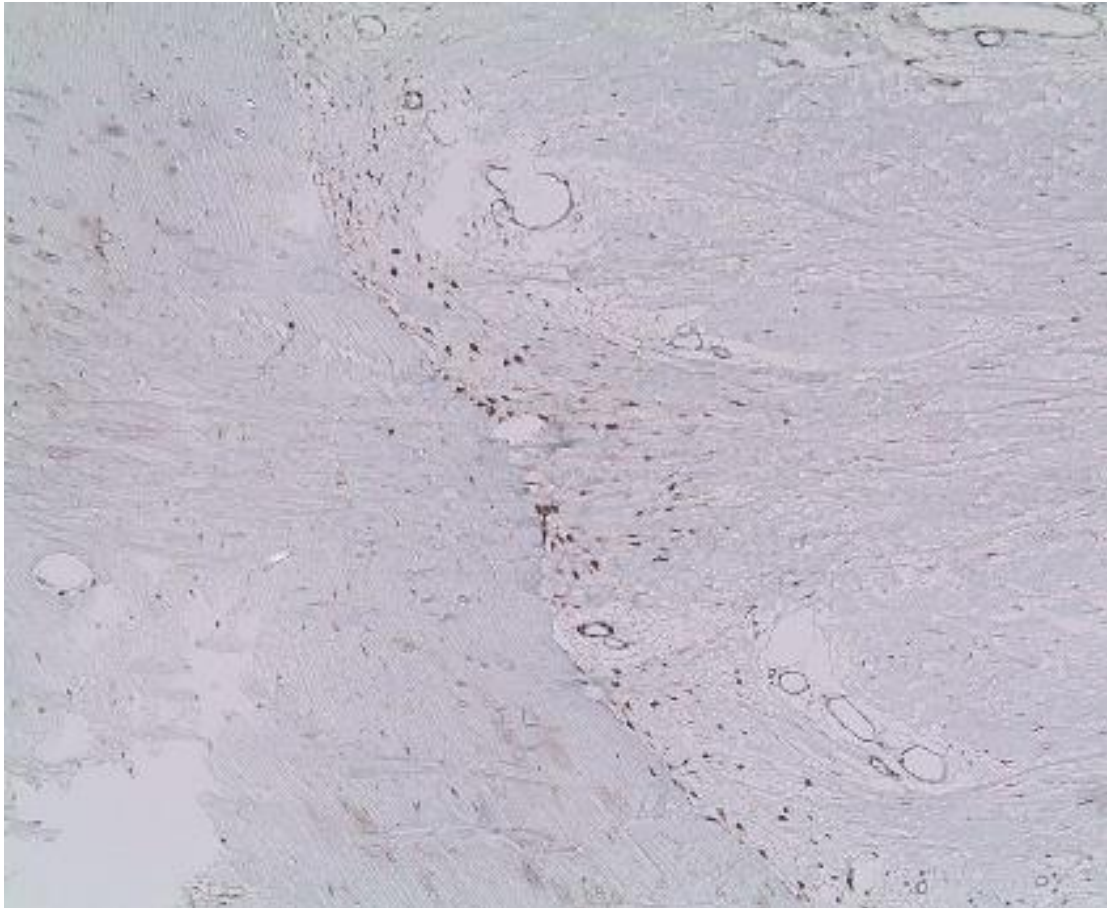


Abbildung 53: Osteoinduktive Zellen in der Adaptionszone, BAP-1 10x

Eindrucksvolle Akkumulation der Proteinexpression in den Osteoblasten und in der Knochenfront. Auch Osteoprogenitorzellen werden positiv markiert.

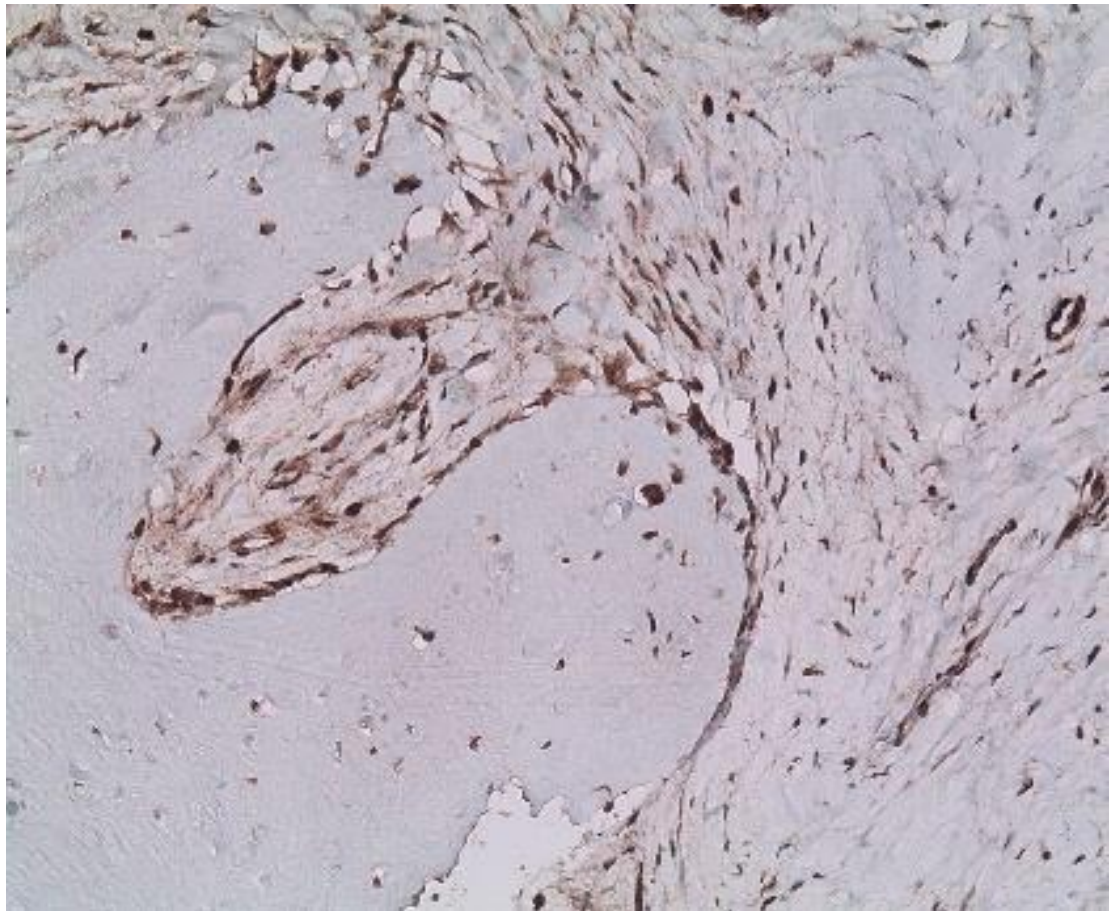


Abbildung 54: Osteoinduktive Zellen in der Adaptionszone BAP-1 40x

Deutliche Positivität in der Knochengrenze der vorgeschalteten Fibroblasten der Sehne im Sinne von Osteoprogenitorzellen. Im knöchernen Kompartiment werden frisch eingemauerte Osteozyten deutlich positiv markiert. Ebenso zeigen sich markierte Endothelzellen in den kleineren Gefäßen.

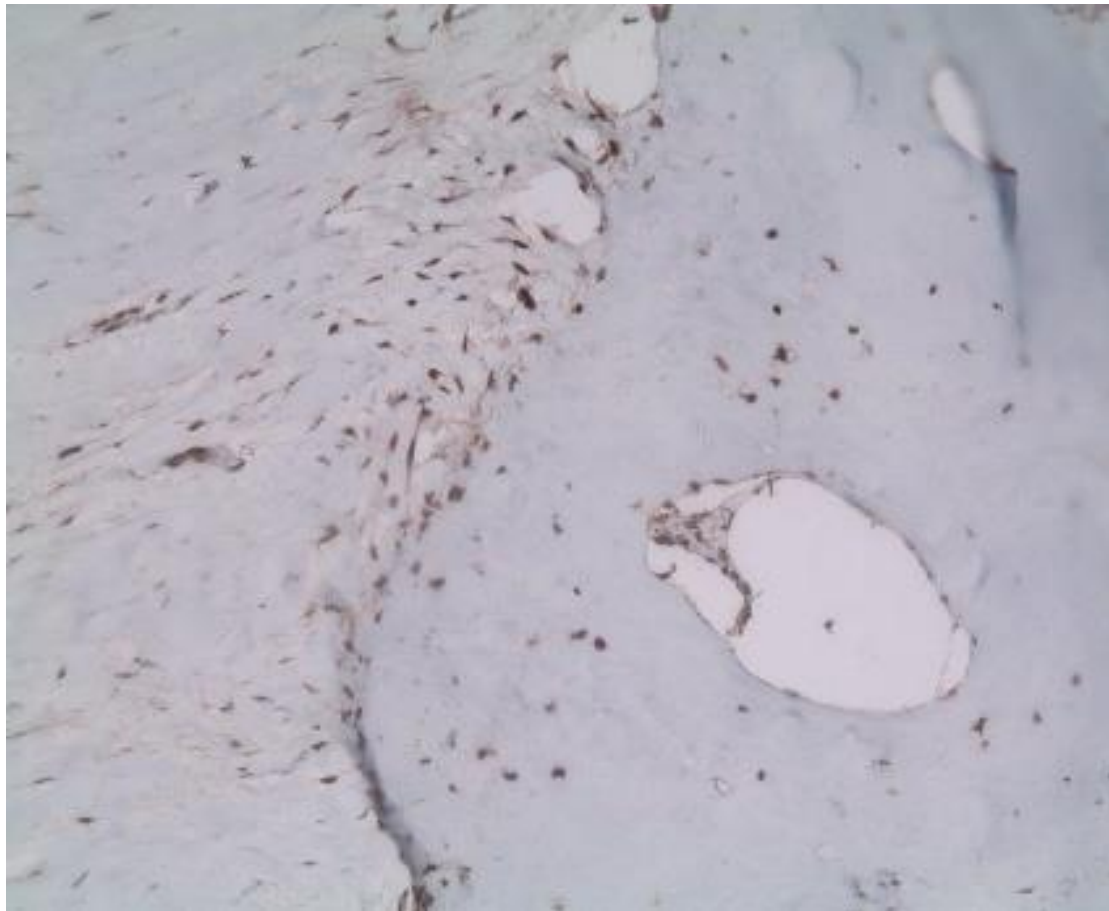


Abbildung 55: Osteoinduktive Zellen in der Adaptionszone, BAP-1 40x

Die Knochenneubildungszone wird durch BAP-1 im Bereich der Präosteoblasten, Osteozyten sowie in den kleineren Gefäßen stark positiv markiert.

3.3.4.5 BMP-3

BMP-3 wird eine inhibitorische Wirkung im Kontext der Osteoneogenese zugeschrieben. In den vorliegenden Untersuchungen sowie in den Abbildungen 56 und 57 (p. 66) zeigt sich eine ähnliche Verteilung wie bei BMP-2. Dies spricht für gegenläufige Prozesse im Kompartiment der Knochenneubildung und unterstreicht die Tatsache eines Remodellings mit Auf- und Abbau in der aktivierten Adaptionszone. Insgesamt zeigt sich aber eine deutlich geringere Akzentuierung von BMP-3, sodass von einer erhöhten Knochenneubildung in den aktivierten Zonen ausgegangen werden kann.

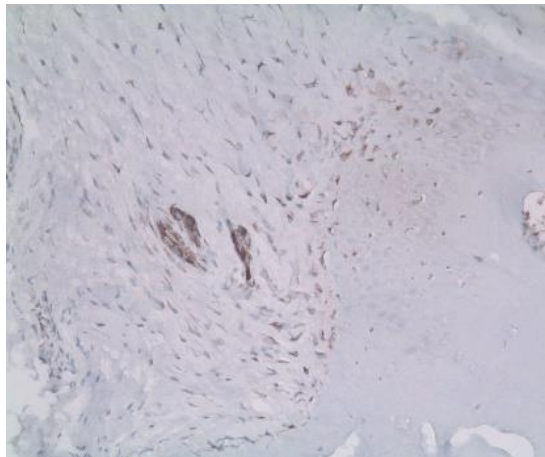


Abbildung 56: BMP 3 10x

Deutlich geringere Akkumulation im Vergleich zu BMP-2. Dies entspricht einer aktiven Osteoneogenese in der Adaptionszone.

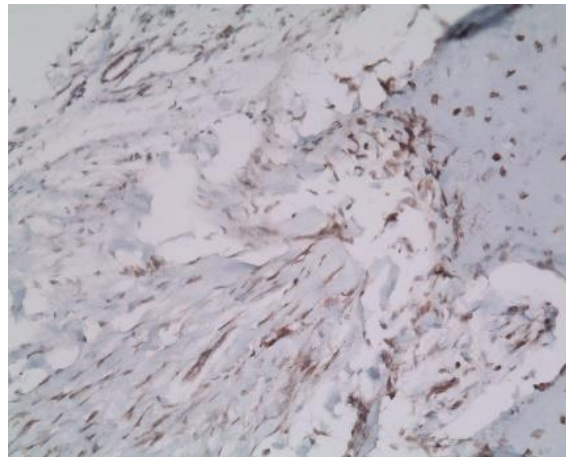


Abbildung 57: BMP 3 (F) 20x

Auch die Vergrößerung bestätigt eine geringere Akkumulation im Vergleich zu BMP-2.

3.3.4.6 TRcAP

Sie ist ein spezifischer Antikörper zur Färbung von Osteoklasten und deren monozytären Vorläuferzellen und dient somit zur immunhistochemischen Charakterisierung des Knochenabbaus. In der durchgeführten Untersuchungsreihe wird deutlich, dass ein ständiger Umbau der ossären Strukturen in der Adaptionszone, mit scharfer Begrenzung nach peripher, stattfindet. Vorwiegend in den Knochenresorptionszonen lässt sich eine Akzentuierung der Expression nachweisen. Die positive Darstellung erfolgt ausschließlich in den osteoklastären Vorläuferzellen und in den eigentlichen, dem Knochen angelagerten Osteoklasten. Ein Nachweis in Osteoblasten findet sich nicht. Präsenzte Präosteoklasten und Osteoklasten bestätigen, dass auch in diesem Kompartiment der Knochenabbau eine wesentliche Rolle spielt.

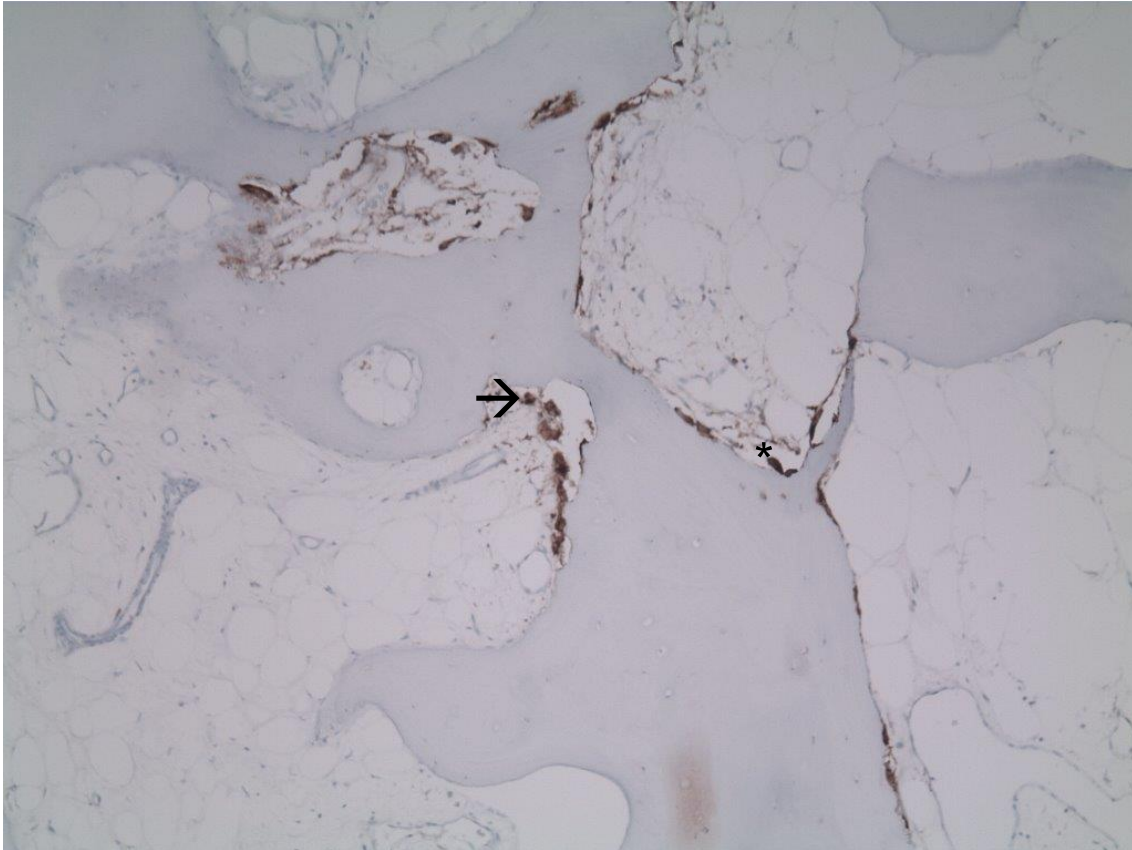


Abbildung 58: Präosteoklasten und Osteoklasten in den Knochenresorptionszonen, TRcAP 10x

Markierung der Osteoklasten mit spezifischer Expression und vermehrter Darstellung von osteoklastären Zellen im Bereich der Knochenfront als Ausdruck einer überstürzten Knochenumbausituation. →=histiozytäre Präosteoklasten, *=Reife Osteoklasten

3.4 Beurteilung der Korrelation zwischen Regressionsphänomenen und der Verweildauer sowie der Art des Traumas

3.4.1 Verweildauer

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Regressionsphänomene und der immunhistologischen Ergebnisse ist eine Kernfrage der vorliegenden Untersuchung, inwieweit diese die Stabilität der Sehnentransplantate nach einer Kreuzbandplastik beeinflussen. Darauf aufbauend stellt sich die Frage, ob sich eine direkte Korrelation des Schweregrades der Regressionsphänomene zur Verweildauer herstellen lässt. Hierzu werden jeweils drei Präparate exemplarisch mit einer frühzeitigen oder späten Reruptur untersucht und analysiert. Die Zeitspanne der Exemplare liegt zwischen 5,4 Monaten und 22,5 Jahren. Es folgt

die Gegenüberstellung der morphologischen Veränderungen in Bezug auf die Verweildauer der Autografts. Die Abbildungen 59 bis 64 (p. 69) zeigen, dass die degenerativen Veränderungen sich nicht nur in den Bandstrukturen mit einer langen Verweildauer von bis zu 22,5 Jahren, sondern auch in den Transplantaten, welche erst unter einem halben Jahr im Bohrkanal lagen, feststellbar sind. Die ausgeprägtesten Phänomene der Banddestruktion sind fissurale Defekte, Osteonekrosen und Entzündungsmuster, welche nicht ausschließlich nach langjähriger Verweildauer zu erwarten, sondern sich auch bereits innerhalb des ersten Jahres nach der operativen Versorgung wiederfinden. In den Schnitten mit einer kurzen Verweildauer werden immer wieder Nachweise von einliegendem Nahtmaterial aufgezeigt. Festzuhalten bleibt, dass die dargestellten Veränderungen zweifelsfrei Einfluss auf die Primärstabilität nehmen, ein erneutes Rissgeschehen aber von weiteren Faktoren abhängig zu sein scheint.

Kurze Verweildauer:

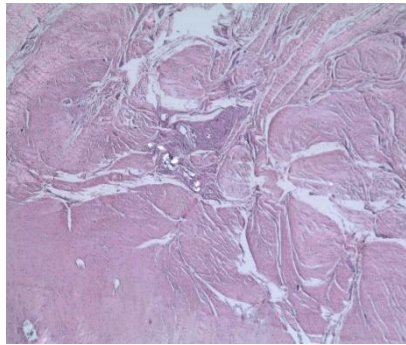


Abbildung 59: Verweildauer 0,94 Jahre n. I., HE 5x

Ausgeprägte fissurale Defekte unter Einschluss von doppellichtbrechenden Nahtmaterialresiduen

Lange Verweildauer:

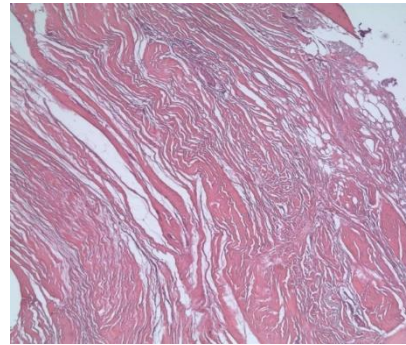


Abbildung 60: Verweildauer 22,53 Jahre n. I., HE 5x

Deutliche fissurale Aufspaltung der Sehnenstrukturen mit nekrotischer Durchsetzung

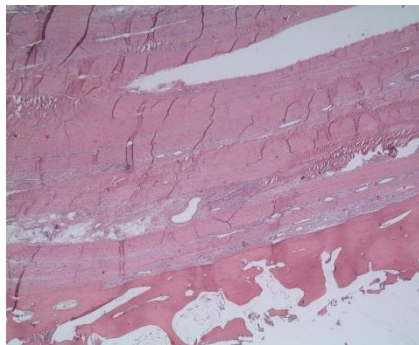


Abbildung 61: Verweildauer 0,54 Jahre n. I., HE 5x

Fissurale Aufspaltung mit nekrotischer Alteration, insbesondere zentral des Autografts

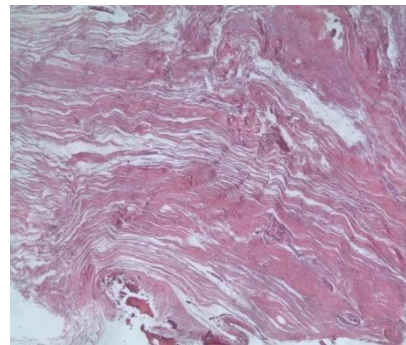


Abbildung 62: Verweildauer 18,91 Jahre n. I., HE 5x

Ausprägte fissurale Aufspaltungen unter Einschluss von intraligamentären Osteonekrosezonen

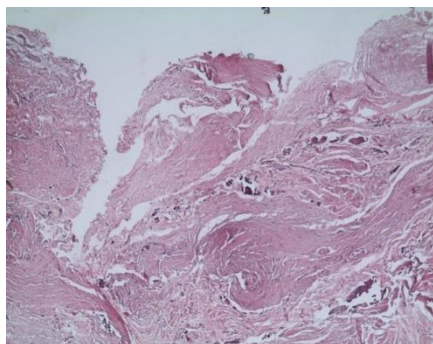


Abbildung 63: Verweildauer 0,45 Jahre n. I., HE 5x

Ausgeprägte Destruktion mit Osteonekrosen und fissuralen Defekten

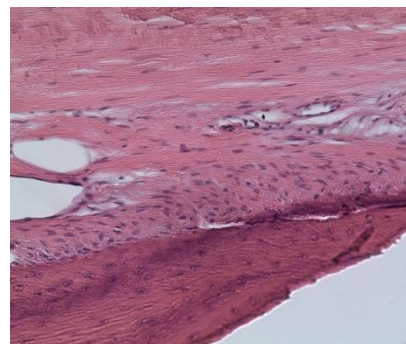


Abbildung 64: Verweildauer 11,62 Jahre n. I., HE 20x

Homogene Adaptionszone mit angelagerten fissuralen Defekten und zystiformen Alterationen

3.4.1.1 Toporegionale Verteilung der Regressionsphänomene im Bandapparat

In Zusammenschau der hier sowie im Kapitel der fissuralen Defekte festgestellten Veränderungen zeigen sich die Regressionsphänomene vornehmlich zentral im Ligament, sprich peripher der Adaptionzonen im Bohrkanal. Es wird eine deutlich höhere Quantität von fissuralen Defekten mit vergrößerten Abständen sichtbar. Selbst bei einer guten Adaption zeigen sich zentral häufig fissurale Defekte und Aufspaltungen der Sehne, woraus ein erhöhtes Risiko einer Reruptur trotz guter Adaption resultiert (s. Abb. 62, 63 und 64, p. 69). Osteonekrosen finden sich ebenfalls eher peripher, insbesondere in Arealen intraligamentär zystiformer Veränderungen. In einer gelungenen Adaption zeigen sich so gut wie nie störende Regressionen.

3.5 Art des Traumas

Im untersuchten Patientenkollektiv ist nur einmal ein spontanes Trauma sowie dreimal ein inadäquates Trauma als Ursache einer Reruptur feststellbar. Untersucht wird, inwieweit die degenerativen Bandveränderungen verantwortlich für eine erneute Ruptur bei einem inadäquaten Trauma sind. Unter diesem Aspekt haben wir repräsentativ die drei Präparate einer inadäquaten Reruptur untersucht und analysiert.

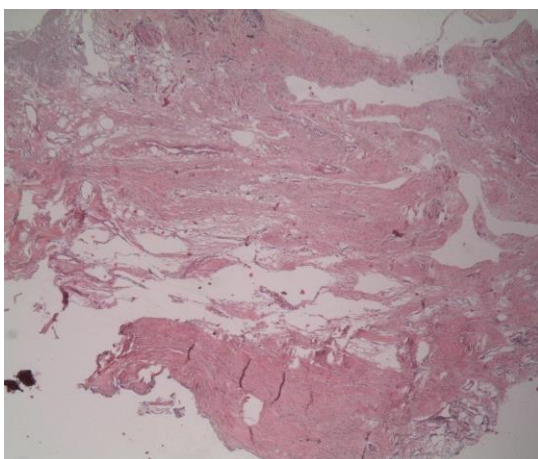


Abbildung 65: Inadäquates Trauma als Ursache einer Reruptur, HE 2,5x

Schwere Regression mit fissuralen Defekten, eingelagerten Osteonekrosen sowie ohne langstreckige Adaption

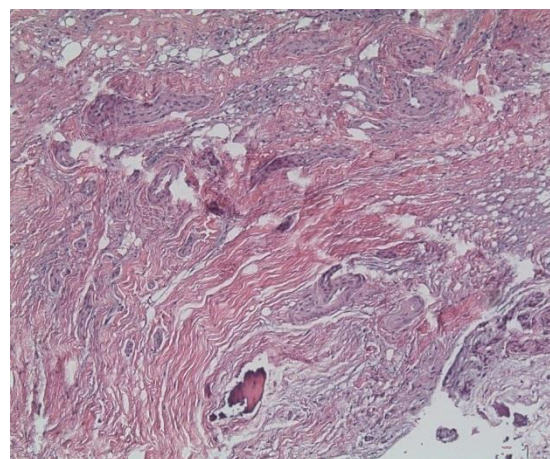


Abbildung 66: Inadäquates Trauma als Ursache einer Reruptur, HE 10x

Erneutes Bild einer destruierten Sehne mit Osteonekrosen

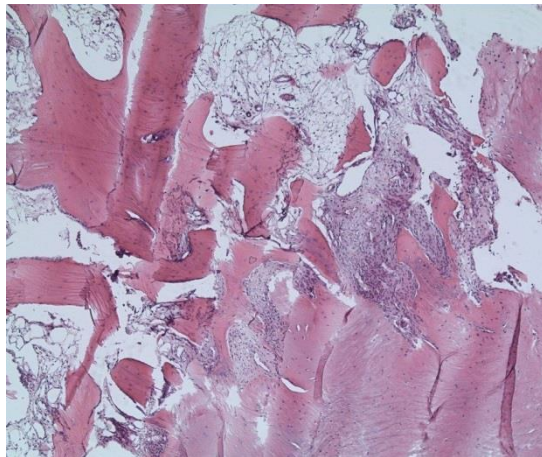


Abbildung 67: Inadäquates Trauma als Ursache einer Reruptur, HE 5x

Ausgeprägte Entzündungsreaktion im Bereich der Adaption als mögliche Ursache einer Reruptur

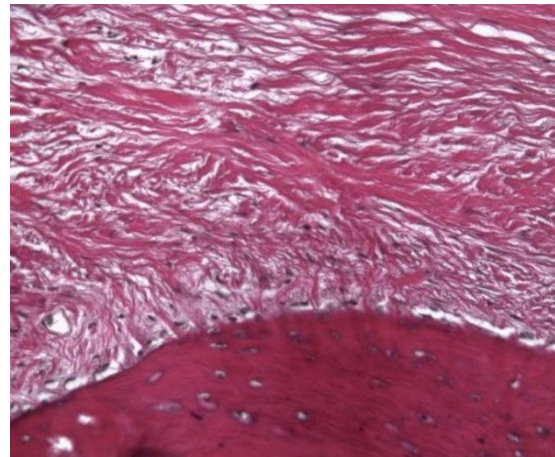


Abbildung 68: Inadäquates Trauma als Ursache einer Reruptur, HE 20x

Gute Adaption mit Sharpey-like fibers. Zentral der Sehne mit sichtbar beginnender Aufspaltung

Die bildmorphologischen Untersuchungen unterstreichen erneut, dass eine Reruptur auf eine multifaktorielle Genese zurückzuführen ist, welche sich nicht nur auf eine korrekte Adaption zwischen Sehnentransplantat und Bohrkanal beschränkt. Überraschenderweise zeigt sich auch eine Reruptur bei inadäquatem Trauma trotz guter Adaption im Bohrkanal. Dies zeigt im besonderen Maße, dass auch die intraligamentären Prozesse abseits der Adaptionszone eine wichtige Rolle spielen (s. Abb. 65-68, p. 70 f.)

3.6 Fazit der morphologischen Untersuchungen

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der umfangreichen morphologischen und immunhistochemischen Untersuchungen belegen, dass für die kausale Pathogenese einer Kreuzbandruptur durch residuales Nahtmaterial induzierte Regressionsphänomene und Texturstörungen eine herausragende Rolle spielen. Ein erneutes Rissgeschehen lässt sich aber nicht nur durch eine inkorrekte Adaption erklären und ist häufig auch durch vermehrt auftretende Regressionsphänomene in der Peripherie verursacht.

3.7 Statistische Ergebnisse

3.7.1 Statistischer Vergleich der Operationsmethoden

Zur besseren Darstellung werden die bedeutendsten Regressionsphänomene sowie die Eigenschaften einer guten Adaptionszone erfasst und statistisch gegenübergestellt, um mögliche Unterschiede der Operationsmethoden zu bewerten. Resümierend werden die Verweildauer und die Art des Traumas verglichen. Überprüft wird anhand errechneter p-Werte, ob es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Operationsmethoden gibt.

Zur besseren Übersicht und für ein besseres Verständnis wurde die ausführliche statistische Analyse im Anhang dargestellt (s. Kap. 6.3, p. 125 ff.).

3.7.1.1 Entzündungsreaktionen

Mikroskopisch zeigt sich führend ein histiozytäres Entzündungsmuster mit zum Teil ansässigen Riesenzellen. Die Gegenüberstellung dieses Attributs erfolgt, um den Einfluss von Entzündungsreaktionen auf die Transplantatstabilität zu untersuchen. In Betrachtung der „All-Press-Fit“-Methode ergibt sich in der gesamten Untersuchungsreihe nur einmal eine starke Entzündungsreaktion (+++). Diese wird im Vergleich bei den anderen Operationsmethoden neun Mal beschrieben, wobei hier die unterschiedliche Anzahl an Untersuchungspräparaten berücksichtigt werden muss. Eine prozentuale Verteilung geht aus den Abbildungen 69 und 70 (p. 73) hervor. Interferenzstatistisch ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Quantitativ werden die Entzündungsreaktionen der Kategorie + und ++ bei beiden Operationsverfahren am häufigsten beschrieben. Der p-Wert femoral liegt bei 0,702 und tibial bei $> 0,999$ (s. Kap. 6.3.1., p. 125)

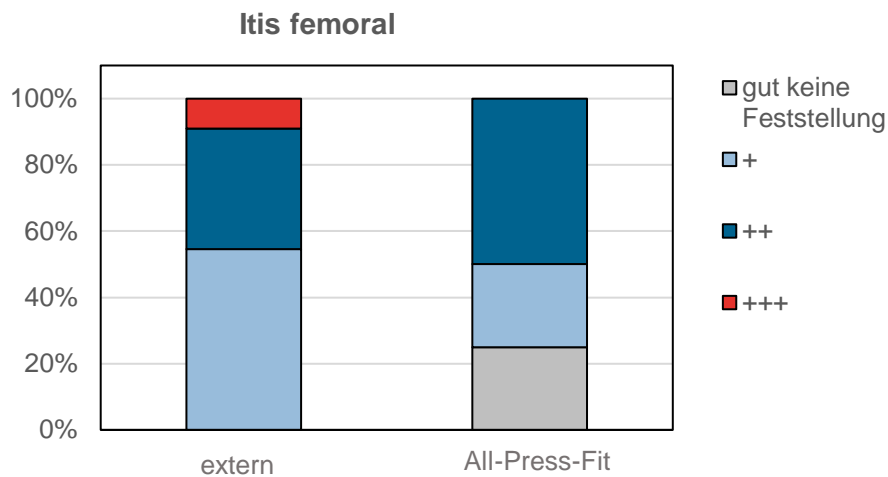


Abbildung 69: Qualitative Auswertung der Entzündungsreaktionen femoral in Prozent

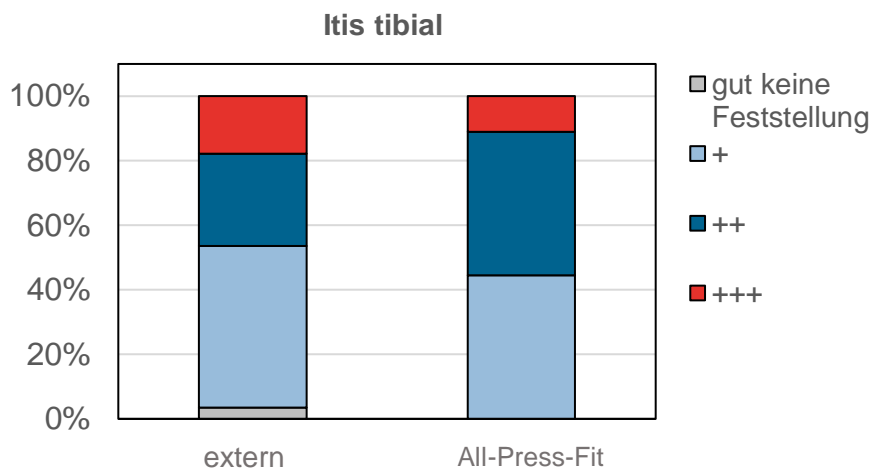


Abbildung 70: Qualitative Auswertung der Entzündungsreaktionen tibial in Prozent

3.7.1.2 Fissurale Aufspleißungen

Sie sind eine wichtige Größe in Bezug auf die Degeneration des Bandapparates und dessen Rissfestigkeit. Femoral und im ACL-Stumpf ist die Kategorie +++ mit 12,5 % bei der „All-Press-Fit“-Methode im Vergleich deutlich seltener als bei den extern verwendeten Operationsmethoden. Hier zeigt sich eine Verteilung von 34,9 % tibial und 25 % femoral.

Die Gegenüberstellung ergibt folgende p-Werte: femoral 0,083 und tibial > 0,999. Anhand der vorliegenden Auswertung kann kein signifikanter Unterschied beschrieben werden (s. Kap. 6.3.2., p. 126).

3.7.1.3 Vitalität des Knochens

Sie bezieht sich auf die qualitativen Eigenschaften des ortsständigen Knochens, unabhängig von den mechanischen Irritationen im Zuge der Operation. Hierzu wurden vornehmlich die peripher befindlichen Knochenstrukturen fokussiert und begutachtet. Die Erkenntnisse werden explizit durch die Untersuchung von Osteonekrosen und der Osteoporose im Verlauf ergänzt. Femoral zeigt sich mit 75 % der Kategorie +++ zugehörigen Proben ein gutes Ergebnis der „All-Press-Fit“-Methode. Tibial hingegen weisen die extern durchgeführten Operationsmethoden mit 65,2 % das bessere Ergebnis auf. Mit p-Werten femoral von 0,419, tibial von 0,755 wird kein signifikanter Unterschied deutlich (s. Kap. 6.3.3., p. 126 f.).

3.7.1.4 Osteonekrosen

Das Vorhandensein von multiplen Osteonekrosen und avitalem Knochen entspricht einer hochgradigen Destruktion des knöchernen Zellgerüsts und spielt ebenfalls eine wesentliche Rolle in der Inkorporation zwischen Transplantat und der knöchernen Oberfläche. In diesem Zusammenhang wird deutlich, dass bei den extern verwendeten Operationsmethoden starke Nekrosen, femoral mit 9,1 % und tibial mit 7,1 %, nur selten vorkommen. Bei der „All-Press-Fit“-Technik sind diese starken Ausprägungen femoral bei 50 % feststellbar, bei 25 % hingegen zeigen sich gar keine Nekrosen. Die Analyse auf signifikante Unterschiede ergibt femoral einen p-Wert von 0,748 und im tibialen Bohrkanal liegt der Wert bei 0,320 (s. Kap. 6.3.4., p. 127).

3.7.1.5 Seltene Regressionsphänomene

Bei den Untersuchungen der myxoiden Degeneration, der chondralen Metaplasie, der kapillären Aufsprossungen, Zysten, der Osteoporose sowie den ektopen Ossifikationen zeigt sich quantitativ ein vergleichsweise geringeres Auftreten. Dies bedeutet nicht, dass sie einen weniger großen Einfluss auf die Degenerationen des Sehnen transplantats haben. Ein signifikanter Unterschied

lässt sich in der statistischen Analyse aller genannten Phänomene nicht nachweisen (s. Kap. 6.3.5. bis 6.3.10, p. 128 ff.).

Stärkste Ausprägungen (+++) der myxoiden Degeneration zeigen sich in den extern operierten Proben lediglich nur einmal femoral (3,8 %) und bei der „All-Press-Fit“-Methode einmal tibial (2,7 %). Kein Nachweis chondraler Metaplasien zeigte sich femoral bei 95 %, tibial bei 77,5 % und im ACL-Stumpf bei 75 %, unabhängig von der Operationsmethode. Kapilläre Aufsprossungen entstehen häufig im Zuge einer chronischen Entzündungsreaktion und sind ein weiteres Abbild einer geschwächten autologen Sehne. Die höchste Kategorie kommt bei der „All-Press-Fit“-Technik nicht vor. Vergleichend ist diese Kategorie bei den anderen Operationstechniken femoral mit 9,1 % und tibial mit 17,9 % vorhanden.

Zysten sind als Leitbild einer besonders starken ligamentären sowie ossären Destruktion, sei es durch mechanische oder thermische Kräfte, Minderperfusion oder Fremdmaterial, zu verstehen. Femoral mit 81,5 % und tibial 67,6 % zeigen sich keine Feststellung des Phänomens unabhängig von der Operationsmethode.

Die Osteoporose kann zum einen das Einheilungsverhalten zwischen Autograft und Knochen beeinflussen, zum anderen auch im Sinne einer Inaktivitätsatrophie oder Destruktion im Zuge des operativen Eingriffs entstehen. Stärkste Ausprägungen der Kategorie +++ zeigten sich femoral nur einmal bei den extern durchgeführten Operationen. Tibial war diese Ausprägung bei beiden Operationsmethoden einmal feststellbar.

Ektope Ossifikationen indizieren degenerative Veränderungen in der autologen Sehne und liefern Hinweise auf das Vorliegen einer inkorrekten Adaption. Ektope Ossifikationen sind bei der „All-Press-Fit“-Methode nicht direkt in der Adaptionszone und nur einmal im ACL-Stumpf aufgetreten. Bei den auswärtig operativ versorgten Patienten ist die Inzidenz ebenfalls gering. Eine Untersuchung tibial (3,6 %) und eine im ACL-Stumpf (12,7 %) ergeben hingegen den Nachweis der höchsten Kategorie.

3.7.1.6 Fremdmaterial

Die Betrachtung des Fremdmaterials und dessen Einfluss auf die ossären und ligamentären Strukturen stellt eine weitere Kernaussage dieser Arbeit dar. Bei Fremdmaterial handelt es sich zumeist um Nahtmaterialresiduen. Es wird eine deutliche Diskrepanz der kausalen Pathogenese deutlich. 25 % aller untersuchten Proben, welche nicht nach der „All-Press-Fit“-Methode operativ versorgt wurden, zeigen femoral sowie tibial eine sehr hohe Akkumulation (+++) von Fremdmaterial auf, welche in diesem Ausmaß bei der „All-Press-Fit“-Methode in allen Proben nicht beobachtet wird. Am häufigsten zeigt sich in beiden Verfahren der operativen Versorgung Fremdmaterial in einer Häufigkeit der Kategorie +.

In Anbetracht der berechneten p-Werte konnten keine signifikanten Unterschiede beschrieben werden. Der p-Wert tibial liegt bei 0,280 und femoral bei > 0,999 (s. Kap. 6.3.11, p. 132 f.).

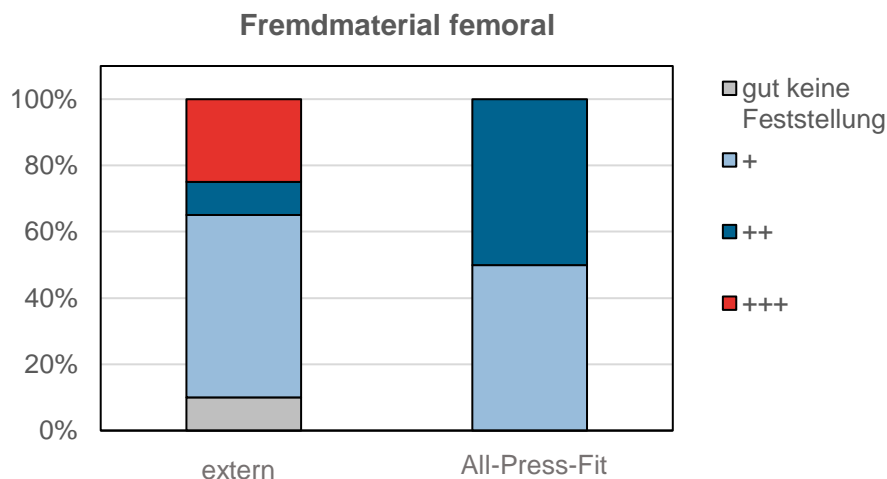


Abbildung 71: Qualitative Auswertung des Fremdmaterials femoral in Prozent

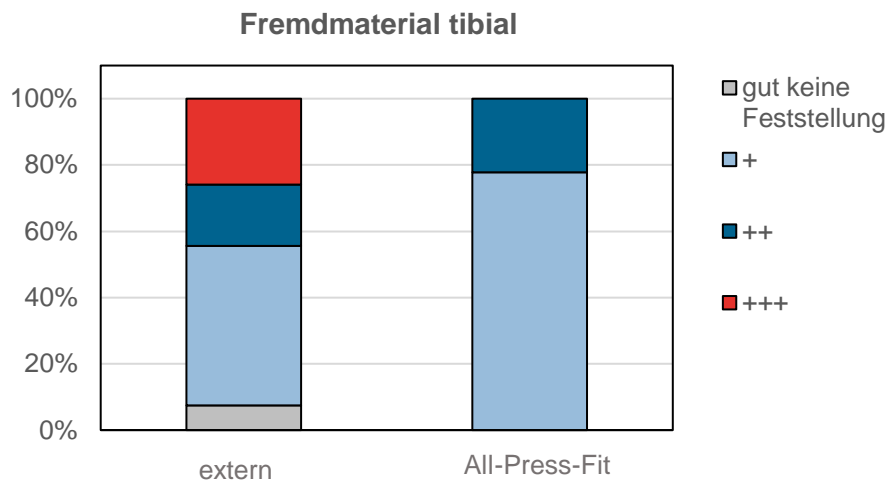


Abbildung 72: Qualitative Auswertung des Fremdmaterials tibial in Prozent

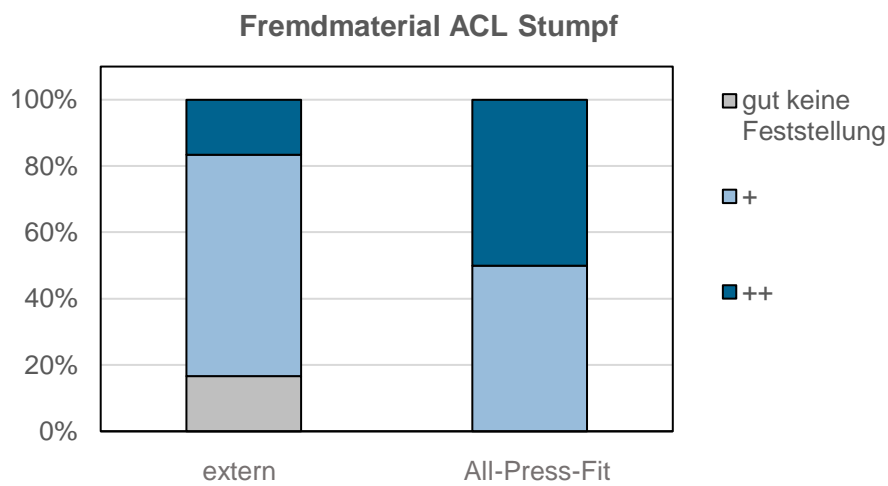


Abbildung 73: Qualitative Auswertung des Fremdmaterials ACL-Stumpf in Prozent

In den Diagrammen 71, 72 und 73 (p. 76 f.) ist der prozentuale Anteil von mikroskopisch nachgewiesenem, lichtbrechendem Fremdmaterial nach dessen Häufigkeit zu erkennen. Deskriptiv zeigt sich, dass in der „All-Press-Fit“-Technik weniger Fälle mit hohen Fremdmaterialanteilen zu verzeichnen sind.

3.7.1.7 Adaptionzone

Insbesondere die erwähnten Sharpey-like fibers sind eine charakterisierende Größe einer guten Integration der autologen Sehne im Bohrkanaal. Ein weiteres Merkmal einer guten Adaption ist ein mikroskopisch ruhiges Bild ohne begleitende Regressionsphänomene. Das Alleinstellungsmerkmal der Adaptionzone kann femoral anhand von 25 und tibial anhand von 36 Patienten untersucht werden. Insgesamt zeigt sich tibial eine bessere Integration als femoral. Dies wird insbesondere bei der „All-Press-Fit“-Methode deutlich, in der 50 % eine sehr gute (+++) Adaption tibial aufweisen. Bei den gelenkfernen Operationsverfahren ist dies bei 34,6 % der Fall. Femoral wird bei der „All-Press-Fit“-Methode hingegen bei 50 % eine weniger gute (+) Adaption sichtbar.

Mit einem p-Wert femoral von 0,329 sowie 0,184 tibial konnte zwischen den Operationsmethoden kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (s. Kap. 6.3.12, p. 133 f.).

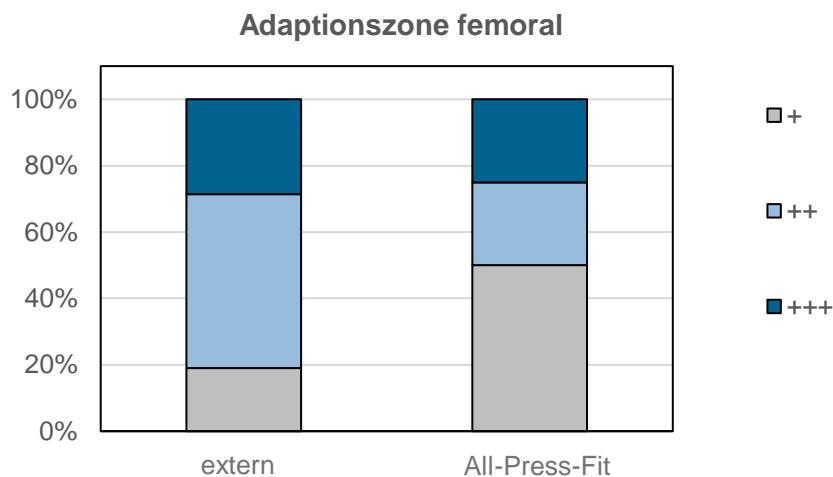


Abbildung 74: Qualitative Auswertung der Adaptionzone femoral in Prozent

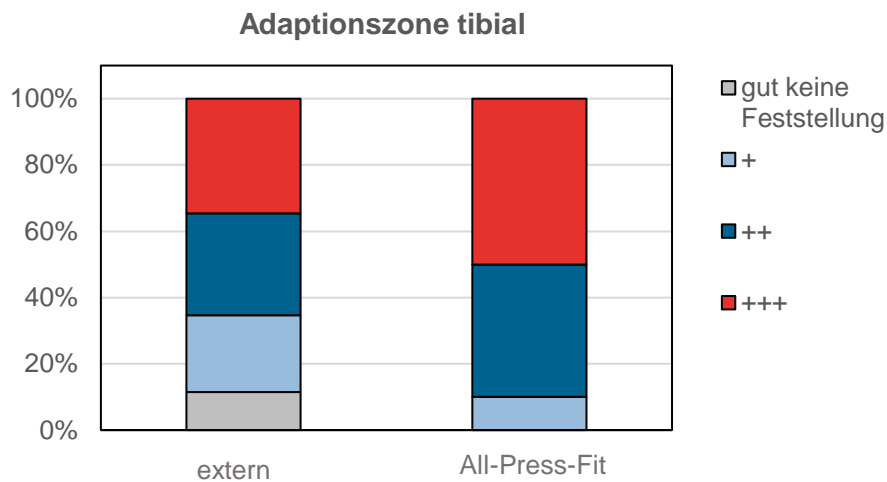


Abbildung 75: Qualitative Auswertung der Adaptionszone tibial in Prozent

Die Diagramme in den Abbildungen 74 und 75 (p. 78 f.) zeigen die prozentuale Verteilung der Qualitätsausprägungen in den femoralen und tibialen Adaptionszonen. Graphisch wird nochmal unterstrichen, dass die beobachtete Verteilung zwischen beider Operationsmethoden ähnlich ist. Tendenziell zeigt sich femoral ein marginal besseres Ergebnis hinsichtlich der extern operierten Patientengruppe. Auf der Seite des tibialen Bohrkanals hingegen weist die „All-Press-Fit“-Methode ein marginal besseres Ergebnis auf.

Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs kann dies letztendlich nur als Tendenz gewertet werden.

3.7.1.8 Adaptiver Knochenneubau

Hinsichtlich des adaptiven Knochenneubaus wird ein signifikanter Unterschied im tibial gewonnenen Untersuchungsgut deutlich. Hier liegt der p-Wert bei 0,003 (LL). Der adaptive Knochenneubau korreliert mit aktiven Prozessen auf zellulärer Ebene in der Adaptionszone und deutet auf eine aktive Inkorporation sowie ein Remodelling hin. Die Analyse zeigt einen deutlich höheren adaptiven Knochenneubau bei der „All-Press-Fit“-Methode. Hier lassen sich femoral mit 20 % und tibial mit 11,1 % jeweils nur eine Feststellung ohne Knochenneubau ablesen. Bei den extern durchgeführten Verfahren ist dies bei femoral 60,9 %

und tibial mit 55,6 % feststellbar. Femoral liegt der p-Wert bei 0,130 und erreicht keinen signifikanten Unterschied (s. Kap. 6.3.13, p. 134).

3.7.2 Übersicht der berechneten p-Werte

Tabelle 6: Übersicht der p-Werte

		Femoral	Tibial
1	Adaptionszone	0,326	0,184
2	Fremdmaterial	> 0,999	0,280
3	Entzündungsreaktion	0,702	> 0,999
4	Fissurale Aufspaltungen	0,083	> 0,999
5	Vitalität	0,419	0,755
6	Osteonekrosen	0,748	0,302
7	Myxoide Degeneration	0,113	0,370
8	Chondrale Metaplasie	> 0,999	0,298
9	Kapilläre Aufsprössungen	0,686	0,099
10	Adaptiver Knochenneubau	0,130	0,003 (Signifikanz)
11	Zysten	0,638	0,472
12	Osteoporose	0,553	0,510
13	Ektope Ossifikationen	0,671	0,200

3.7.3 Verweildauer und Art des Traumas als Richtgröße der Primärstabilität

Als Kernziel einer Ersatzplastik gilt immer eine adäquate Primärstabilität des vorderen Kreuzbandes. Zur Objektivierung dieser wird die Dauer zwischen Primäroperation und Reruptur sowie die Art des Traumas genauer betrachtet und hinsichtlich der Operationsmethoden gegenübergestellt.

Unabhängig von der Operationstechnik liegt die Verweildauer der untersuchten Präparate bei 55,86 Monaten mit einer Standardabweichung von 49,45 Monaten. Die minimale Dauer liegt bei 5,36 Monaten und die maximale Verweildauer bei 18,1 Jahren.

In Zusammenschau der Analyse haben die nach der „All-Press-Fit“-Technik operierten Patienten eine leicht niedrigere Verweildauer mit 47,91 Monaten (SD: 55,38). Die kürzeste Verweildauer liegt bei 5,36 Monaten und das Maximum bei 14,55 Jahren. Für die Patienten, welche primär extern versorgt wurden, wird eine mittlere Verweildauer von 58,89 Monaten (SD: 47,71) berechnet. Das Minimum der Verweildauer ist hier 6,37 Monate und das Maximum 18,1 Jahre. In der Gegenüberstellung wird unter Bezugnahme der Verweildauer kein signifikanter Unterschied festgestellt. Der ermittelte p-Wert beträgt 0,188. (s. Kap. 6.4, Tab. 46, p. 135).

Eine graphische Zusammenfassung der Verweildauer zeigt Abbildung 76.

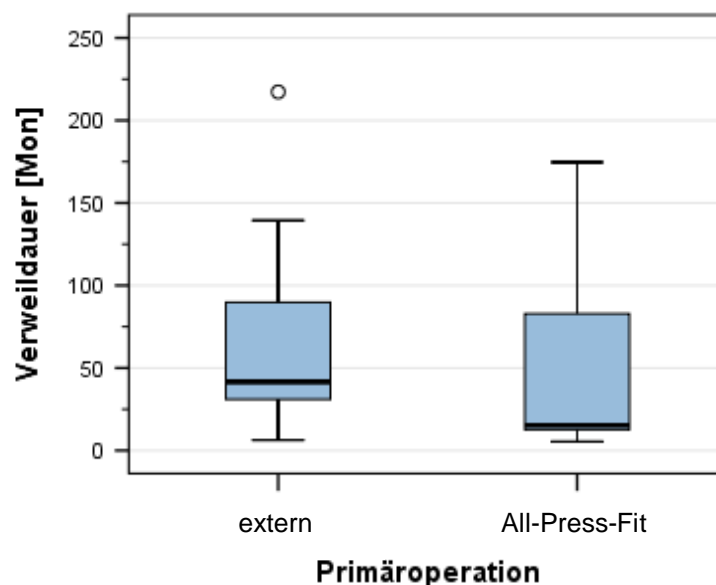


Abbildung 76: Graphische Darstellung der Verweildauer nach VKB-Plastik hinsichtlich der Operationsmethode

Die genauere Betrachtung der Art des Traumas, unabhängig von der Operationstechnik, zeigt, dass mit 73,5 % am häufigsten ein adäquates Trauma, sprich Verletzungen beispielsweise bei Kontaktsportarten, vorlag. Lediglich 6,1 % zeigten ein inadäquates Trauma, beispielsweise beim Joggen, auf. Ein spontanes Trauma wurde nur bei einem Probanden festgestellt (2 %). Bei der Gegenüberstellung beider Operationsverfahren zeigen sich keine signifikanten Unterschiede (p-Wert=0,667). Es lässt sich aber feststellen, dass bei der „All-

Press-Fit“-Methode alle Rerupturen auf ein adäquates Trauma zurückzuführen sind. In der Gegenüberstellung dazu gibt es bei den anderen Operationsmethoden ein adäquates Trauma bei 86,7 %, ein inadäquates bei 10 % und ein spontanes Trauma bei 3,3 % der Patienten (s. Kap. 6.4, Tab. 47, p. 135).

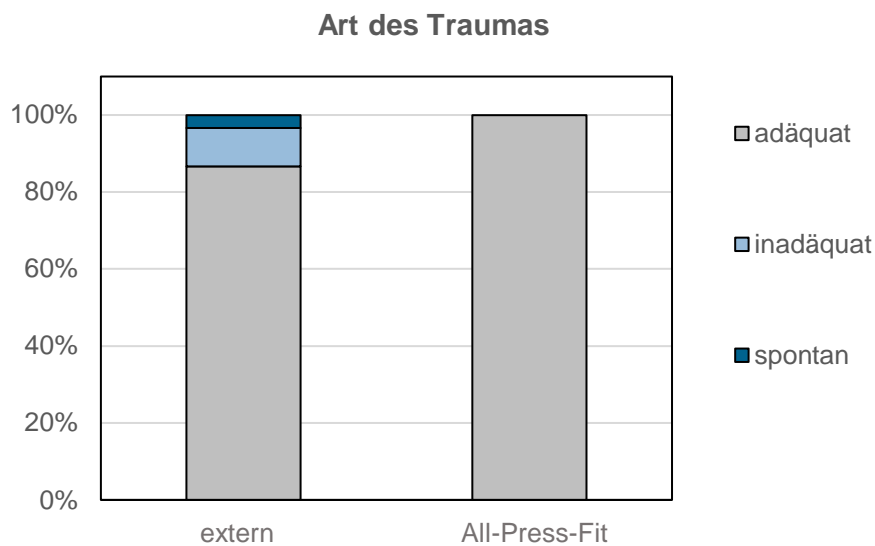


Abbildung 77: Qualitative Auswertung der Art des Traumas in Prozent

Aus dem Diagramm in Abbildung 77 geht hervor, dass in der Vielzahl der untersuchten Fälle ein adäquates Trauma zur Reruptur der autologen VKB-Plastik geführt hat.

4 Diskussion

4.1 Allgemeines

Die operative Versorgung einer Ruptur des vorderen Kreuzbandes ist die führende Therapiemaßnahme und hat sich in den letzten Jahrzehnten klar durchgesetzt. Der hohe Anspruch an das postoperative Aktivitätsniveau, die schnelle Wiederaufnahme von sportlichen Aktivitäten und eine langwährende sowie uneingeschränkte Primärstabilität sind das Ziel der operativen Versorgung. Der wesentliche Vorteil der fremdmaterialfreien „All-Press-Fit“-Operationsmethode ist, neben dem Verzicht von Fremdmaterial und den daraus resultierenden geringen Kosten, die biologische Einheilung zur Fixation des Kreuzbandtransplantates im Bohrkanal. Zudem werden gute Voraussetzungen für eine mögliche Revisionsoperation geschaffen.

Die langjährigen Erfahrungen mit unterschiedlichen Bandstrukturen unter Berücksichtigung von Auto-, Allo-, Xeno- und synthetischen Grafts, die in der Literatur umfangreich dokumentiert sind, zeigen, dass Autografts als „Goldstandard“ der heutigen operativen Versorgung einer VKB-Ruptur einzuordnen sind. Allografts, sprich Transplantate, die von Verstorbenen entnommen wurden, spielen mittlerweile eine untergeordnete Rolle, allerdings werden sie noch bei bis zu 20 % aller VKB-Transplantate in den USA eingesetzt. Studien zeigen jedoch, dass Autografts eine deutlich geringere Rerupturrate von nur 4,8 % im Vergleich zu 20,6 % bei Allografts aufweisen. Auch führt die hochdosierte Bestrahlung von Allografts zu einer Zerstörung wichtiger Strukturproteine und damit wiederum zu einer höheren Rerupturrate (Gorschewsky et al., 2002, p. 713 f., Gruber and Bernhardt, 2019, p. 394). In bereits durchgeführten morphologischen Untersuchungen der Reruptur konnten Regressionsphänomene in unterschiedlicher Ausprägung nachgewiesen werden, wobei diese bei Allografts eine starke chronische Entzündungsreaktion aufweisen. Synthetische Kreuzbandtransplantate werden heutzutage aufgrund von Materialermüdung und hoher Rerupturraten von bis zu 10 % und ausgeprägten Begleitentzündungen nicht mehr eingesetzt (Ventura et al., 2014, p. 93).

Auch wenn sich in Summation sämtlicher operativer, klinischer, funktioneller und morphologischer Untersuchungen der Einsatz von Autografts als das therapeutische Mittel der Wahl herauskristallisiert, kommt es immer wieder zu Rerupturen, wobei die kausale Pathogenese dieses Ereignisses in der Regel nicht vollständig abgeklärt werden kann. Vor diesem Hintergrund stehen die morphologischen Untersuchungen der Bandstrukturen nach erneuter Ruptur im Zentrum der vorliegenden wissenschaftlichen Untersuchung.

4.2 Auswertung der ermittelten Ergebnisse

4.2.1 Aktuelle Situation und Bewertung der Alters- und Geschlechterverteilung

Die VKB-Ruptur ist mit ca. zwei Millionen Rupturen weltweit, nach Verletzungen des oberen Sprunggelenks, die zweithäufigste Verletzung, welche auf eine sportliche Aktivität zurückzuführen ist, und sogar die häufigste Verletzung, die eine operative Versorgung nach sich zieht.

Geschlechtsspezifisch zeigen unsere Ergebnisse mit 81,6 % einen deutlich höheren Anteil männlicher Patienten, welche eine Reruptur erlitten haben. Aus anderen Studien geht hingegen hervor, dass Frauen eine höhere Rerupturrate aufweisen und Männer lediglich häufiger eine Primärruptur des VKBs erleiden. Hewett et al. beschreiben ein 4-6-fach höheres Risiko einer Reruptur bei Frauen. Zu den mögliche Ursachen zählen dabei eine Valgusstellung, eine erhöhte Gelenklaxität, der unterschiedliche Durchmesser des VKBs sowie hormonelle Ursachen (Hewett et al., 2005, p. 493 ff.).

Das vorliegende Patientenkollektiv zeigt im Hinblick auf eine erlittene Reruptur, dass diese am häufigsten zwischen 25 und 34 Jahren, dicht gefolgt von den 15- bis 24-Jährigen, auftritt (s. Abb. 10, p. 34). In der Literatur können diese Erkenntnisse nur mit dem Auftreten von Primärrupturen verglichen werden. Im Wesentlichen zeigen Männer zwischen 19 und 25 Jahren und Frauen zwischen 14 und 18 Jahren die höchste Inzidenz einer primären Ruptur des VKBs (Schalk et al., 2019, p. 111). Insgesamt betrachtet kann das Patientenkollektiv somit als repräsentativ gewertet werden. Zusätzlich wird durch das Patientenkollektiv belegt, dass eine Reruptur häufiger in der jüngeren Patientengruppe aufkommt, was ebenfalls in einer Studie von K.R. Reinhard bestätigt wird (Tscholl and Biedert, 2011, p. 193).

Eine Steigerung der Inzidenz von vorderen Kreuzbandrupturen und Rerupturen ist vermutlich auf eine zunehmende sportliche Aktivität zurückzuführen. Bei Rerupturen müssen weitere Faktoren, wie zum Beispiel die angewandte Operationstechnik und das Ausmaß von morphologisch-pathologischen

Veränderungen, berücksichtigt werden. Die kausale und formale Pathogenese einer Reruptur ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Bei Frauen liegt die Rerupturrate noch immer bei bis zu 17 % (Gokeler et al., 2010, p. 4; Tscholl and Biedert, 2011, p. 193).

4.2.2 Klinik

4.2.2.1 Allgemeines

Der postoperative Verlauf nach einer Revisionsoperation in der „All-Press-Fit“-Methode ist ein wichtiges Kennzeichen in Bezug auf die erbrachte Primärstabilität und sicherlich auch hinsichtlich einer subjektiven Patientenzufriedenheit. Zur Vermeidung einer postoperativen Arthrofibrose, einer posttraumatischen Gonarthrose oder weiteren Kniebinnenschäden sowie einer schnellen Rückkehr zu sportlichen Aktivitäten wird mit der Rehabilitation bereits sehr früh begonnen. Im Umkehrschluss bedeutet dies einen frühen mechanischen Stress und eine hohe Belastung für die VKB-Replastik.

4.2.2.2 Der klinische Verlauf nach einer VKB-Replastik in „All-Press-Fit“

Insgesamt zeigt der postoperative Verlauf nach der durchgeführten Revisionsoperation in „All-Press-Fit“-Technik ein gutes Ergebnis. Gerade die erlaubte Vollbelastung nach fünf bis acht Tagen sowie die endgradige Streckung bereits am ersten postoperativen Tag erlauben einen frühen Beginn rehabilitativer Maßnahmen, wodurch sehr gute Voraussetzungen für einen guten und schnellen Heilungsverlauf geschaffen werden.

Dies spiegelt sich bereits in der Zeitspanne vom zweiten postoperativen Tag bis zur dritten Woche wider. Die Bewegungsgrade haben sich zunehmend vergrößert und das Streckdefizit ist von 12,8° auf nur 4,4° reduziert worden. Die maximale Flexion hat sich in dieser kurzen Zeitspanne bereits von 90° auf bis zu 150° gesteigert. Hinsichtlich des Koordinationstyps haben die meisten Patienten nach sechs Monaten den Koordinationstyp Typ B erreicht, was für einen guten Lauf der Patella im patellofemorale Gleitlager mit simultaner Anspannung der Quadrizepsmuskulatur spricht.

4.2.2.2.1 Revisionsrate, Verweildauer und Art des Traumas

In der Literatur finden sich vor allem postoperative Vergleiche bezüglich des Lachman-Tests, des Pivot-Shift-Tests sowie der gemessenen Bewegung in der Translationsebene. Aufgrund der geringen Inzidenz von Rerupturen im Zuge einer VKB-Plastik ist die aktuelle Datenlage als reduziert zu bewerten. Aus dem „Danish ACL Reconstruction Register“ geht eine Revisionsrate von 4,1 % nach fünf Jahren hervor. Wir können zeigen, dass eine erneute Ruptur insbesondere bei jungen Patienten auftritt. Bestätigt wird dies durch das „Danish ACL Reconstruction Register“. Hier lag die Rerupturrate bei den unter 20-Jährigen mit 8,7 % mehr als doppelt so hoch. Weiterführend ist die durch uns ermittelte durchschnittlich Verweildauer nach einer Primäroperation mit 49,5 Monaten, sprich 4,13 Jahren, im Vergleich zum „Danish ACL Reconstruction Register“ mit 1,8 Jahren \pm 1 Jahr mehr als doppelt so lang.

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv ist bei 73,5 % der Fälle ein adäquates Trauma vorweggegangen. Die Beobachtungen des Registers über die Art des Traumas weist mit lediglich 38 % ein adäquates Trauma als führende Ursache auf. In beiden Untersuchungen zeigten sich keine geschlechterspezifischen Unterschiede (Lind et al., 2012, p. 1553 f.).

4.2.2.2.2 Lachman-Test, Pivot-Shift-Test und Translationsstabilität

Der Pivot-Shift-Test stellt sich in unseren Untersuchungen bei 83,3 % als nicht auslösbar dar (s. Tab. 56, p.138). Der Lachman-Test zeigt bei allen Probanden keine Instabilität in der a.p.-Ebene (s. Tab. 55, p.138). Nach drei Monaten zeigt sich noch eine geringe Differenz hinsichtlich der Translationsstabilität (9,53 mm zu 9,22 mm) im Seitenvergleich. Nach sechs Monaten postoperativ ist diese bereits geringer als auf der Seite des nicht operierten Knies (s. Tab. 51, p.137). Nochmals leicht verbesserte Ergebnisse nach einer Revisionsoperation zeigt eine Studie von Barié. Der Pivot-Shift-Test ist hier bei 95 % der Probanden nicht auslösbar und der Lachman-Test bei 74 % mit festem Anschlag. 89 % der Probanden kehrten zum präoperativen Aktivitätsniveau zurück. Die Translationsverschiebung wurde bei 97 % bei unter 5 mm festgestellt (Barié et

al., 2019, p. 3530). Diese Daten belegen eine gute Primärstabilität im Anschluss einer Revisionsoperation in „All-Press-Fit“.

4.2.2.2.3 Welches Aktivitätsniveau kann nach einer Revisionsoperation erreicht werden?

Im Kontext der Revisionsoperationen muss immer die reduzierte Datenlage berücksichtigt werden. Die Daten von Barié et al. zeigen Parallelen zu unseren Daten nach 6 Monaten, jedoch wird trotz der guten, klinisch erfassten Parameter von einem verminderten Aktivitätsniveau vier Jahre nach einer Revisionsoperation im Vergleich zum postoperativen Verlauf einer Primäroperation berichtet (Barié et al., 2019, p. 3530). Eine Übersichtsstudie aus EMBASE und MEDLINE zeigt, dass 52,1 % der Probanden das präoperative Aktivitätsniveau nach durchgeführter Revisionsoperation nicht mehr erreichen konnten. 12,5 % konnten sogar keiner sportlichen Aktivität mehr nachgehen (Sarraj et al., 2019, p. 430). Im Kontrast hierzu veröffentlichte das „Swedish National Knee Ligament Registry“ anhand von 1.014 Patienten das Resultat, dass das klinische Outcome nach einer Revisionsoperation nur wenig schlechter sei als nach der primären Versorgung einer VKB-Ruptur (Svantesson et al., 2020, p. 3 ff.).

4.2.2.3 Gibt es Unterschiede im klinischen Verlauf nach einer Primär- und Revisionsoperation in „All-Press-Fit“?

G. Felmet untersuchte im Jahr 2010 den postoperativen Verlauf der Primärversorgung in der „All-Press-Fit“-Technik. Bei der Betrachtung unserer Daten nach einer Revisionsoperation zeigt sich durchaus eine milde Diskrepanz, da in den Untersuchungen von Felmet der Lachman-Test sowie der Pivot-Shift-Test leicht bessere Ergebnisse aufweisen konnten (G. Felmet, 2010, p. 625).

In unseren Daten kann eine stetige Zunahme der Stabilität und Beweglichkeit nachgewiesen werden und das lässt darauf schließen, dass auch nach einer Revisionsoperation eine gute und langfristige Primärstabilität erreicht werden kann, auch wenn diese nicht ganz an das postoperative Niveau einer primär operativen Versorgung in „All-Press-Fit“ herankommt. G. Felmet kann zudem ähnlich gute Ergebnisse bereits in einer früheren Studie mit 148 Patienten, die

eine Kreuzbandplastik mit einem BPTB-Patellarsehnentransplantat erhielten, aus den Jahren 1998/99 nachweisen (G. Felmet, 2010, p. 987 ff.).

Einen weiteren guten Vergleich bietet die Studie von Al-Husseiny und Batterjee, welcher die „All-Press-Fit“-Methode in den gleichen Zeitintervallen nach drei und sechs Monaten untersucht hat. Bei 88,1 % zeigte sich eine volle Streckung des Kniegelenks. 40 der 47 Patienten wiesen einen festen Lachman-Test nach. Der Pivot-Shift-Test war bei 39 Patienten fest oder glide. Mit dem KT1000-Arthrometer konnte eine Bandlaxität von unter 2 mm bei 40 Probanden nachgewiesen werden (Al-Husseiny and Batterjee, 2004, p. 107). Hertel et al. konnten 2004 anhand von 95 Probanden durchaus ähnliche Erkenntnisse mit dem KT1000-Arthrometer nachweisen. 95 % der Patienten konnten hier ihr präoperatives Aktivitätsniveau wieder erreichen. (Hertel et al., 2005, p. 250 f.). Barié et al. zeigen nach einem Jahr in der fremdmaterialfreien Rekonstruktion von 112 Probanden nur einen einzigen Probanden mit einem Streckdefizit von über 5°. Der Lachman-Test erzielt vergleichbare Werte mit einer festen Stabilität bei 83 % und der Pivot-Shift-Test ist bei 79 % der Probanden nicht auslösbar. (Barié et al., 2010, p. 632).

Resümierend zeigen die Ergebnisse nach einer Primärversorgung gute Ergebnisse hinsichtlich des klinischen Outcomes. Im Vergleich zu unseren Ergebnissen nach einer Revisionsoperation können wir ebenfalls valide Ergebnisse darstellen, auch wenn diese nicht ganz an die Werte nach der Primärversorgung heranreichen.

4.2.2.4 Fazit

In Zusammenschau der erzielten Ergebnisse wird deutlich, dass der klinische Verlauf nach einer Revisionsoperation zwar geringfügig schlechter als nach einer Primärversorgung ist, aber dennoch gute Resultate aufweisen kann. Hierdurch wird unterstrichen, dass insbesondere die „All-Press-Fit“-Methode ein Verfahren ist, welches gute Voraussetzungen für eine mögliche Revisionsoperation schafft. Sowohl nach der primären Versorgung sowie nach einer Revisionsoperation können in der Mehrzahl der Fälle die Voraussetzungen für ein gutes sportliches Aktivitätsniveau erreicht werden. Eine direkte Gegenüberstellung mit den bereits

etablierten Verfahren hinsichtlich möglicher Vor- und Nachteile ist aufgrund des kleinen Patientenkollektivs sowie der kurzen Zeitspanne des Follow-ups letztendlich nicht zulässig. Insbesondere bei der Analyse von postoperativen Verläufen ist ein größeres Patientenkollektiv mit langjährigen Kontrollen wichtig, um Verläufe genauer verifizieren zu können.

4.2.3 Warum reißt ein Sehnentransplantat?

4.2.3.1 Allgemeines

Welche Faktoren begünstigen eine Reruptur nach erfolgter Primärversorgung einer VKB-Ruptur? Diese Frage wird sich bei steigenden Inzidenzen häufig gestellt. Insgesamt muss von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen werden, da unterschiedlichste Aspekte einen großen Einfluss auf den Erfolg einer VKB-Plastik haben. Aus unserer Untersuchungsreihe sowie aus weiteren Studien geht hervor, dass besonders junge und sportliche Personen gefährdet sind. Zudem stellt eine zu kurze Zeitspanne zwischen Primärtrauma und operativer Versorgung ein erhöhtes Risiko dar (Rahardja et al., 2020, p. 2196).

Grundsätzlich müssen technisch-mechanische, morphologische und biologische Faktoren berücksichtigt werden (s. Tab. 7, p. 92) (Mayr et al., 2012, p. 1300). Magnussen et al. machen anhand ihrer Versuche die Wichtigkeit der Erkennung und Erforschung von prädisponierenden Faktoren deutlich, da diese das Korrekturpotenzial im Rahmen einer Revisionsoperation deutlich erhöhen und im Umkehrschluss zu einem verbesserten klinischen Ergebnis führen (Magnussen et al., 2012, p. 57 f.).

Tabelle 7: Mögliche Ursachen einer Reruptur

Technisch/ Mechanischer Stress	Morphologisch	Biologisch
Operationstechnisch bedingt (nicht-anatomische Bohrkanäle)	Fehlende Inkorporation	Infektionen
Zu frühe sportliche Aktivität	Intraligamentäre Regression	Arthrofibrose
Zu intensive Rehabilitation	Fremdmaterial	Synovialflüssigkeit
Erneutes Trauma	Entzündungsreaktionen/Zytokine	
Transplantatversagen		
Präoperative Bewegungseinschränkungen		
Verlängerte postoperative Immobilisation		
Transplantatbewegungen/ Mikrobewegungen		

In der vergleichenden Literatur werden die Gründe einer erneuten Ruptur kontrovers diskutiert. Es herrscht Uneinigkeit darüber, ob eine traumatische oder eine nicht traumatische Ursache der häufigste Grund für ein erneutes Rissgeschehen ist.

4.2.3.2 Was ist die führende Ursache einer Reruptur?

Wir können zeigen, dass bei 90 % der untersuchten Fälle ein adäquates Trauma zu einer erneuten Ruptur des VKBs geführt hat. In Bezug auf die erbrachte Verweildauer lässt sich bei der „All-Press-Fit“-Methode mit 47,91 Monaten, im Vergleich zu 58,88 Monaten bei den extern operierten Patienten, eine marginal kürzere Zeitspanne festhalten. Statistisch zeigen sich bei beiden Parametern keine signifikanten Unterschiede. Festzuhalten gilt, dass bei der „All-Press-Fit“-Methode alle Rerupturen auf ein adäquates Trauma zurückzuführen sind (s. Kap. 6.4., Tab. 46 und 47, p. 135).

4.2.3.2.1 Traumatische Ursachen?

Sie beziehen sich auf Verletzungen beim Sport, insbesondere bei Kontaktsportarten, bei denen große Kräfte und schnelle Richtungswechsel auf dem Kniegelenk lasten. Akthar et al. bewerten in ihren Untersuchungen als

führende Ursache eine traumatische Genese mit 52 %, gefolgt von einer biologischen Genese mit 40 %, einer technischen Genese mit 5,5 % sowie 2,2 % bedingt durch Infektionen (Akhtar et al., 2011, p. 15). Aus dem „Scandinavian ACL register“ können Gifstad et al. zurückführend auf 45.998 Patienten eine traumatische Ursache bei 67,5 % im Rahmen einer VKB-Plastik mit BPTB und 66,2 % mit einer Hamstringsehne aufweisen (Gifstad et al., 2014, p. 2321). Anhand von 1.200 Patienten kalkulieren Chen et al. mit 55 % eine traumatische und mit 25 % eine nicht traumatische Ursache einer VKB-Ruptur. Hervorzuheben ist zudem, dass in Bezug auf Revisionsoperationen mit 47 % eine nicht traumatische Ursache als führende Komponente bestimmt wurde (Chen et al., 2019, p. 1573 f.).

Die aktuelle Literatur fokussiert sich zunehmend auf weitere Ursachenprofile mit einer nicht traumatischen Genese.

4.2.3.2.2 Nicht-traumatische Ursachen?

Sie repräsentieren das klinische Bild eines nicht-adäquaten Traumas, bspw. beim Joggen oder Spaziergehen im ebenen Gelände. Als häufigste Ursache werden nicht anatomisch durchgeführte Bohrkanälen aufgeführt. Insbesondere eine nicht anatomische Lage der femoralen Bohrkanäle führt zu einem erhöhten Risiko einer Ruptur (Mayr et al., 2012, p. 1300). Dies können Trojani et. al in einer Studie mit 293 Patienten belegen. Eine femorale Malposition ist mit 36 % führend für eine Revision verantwortlich. Eine tibial nicht korrekt durchgeführte Bohrung liegt bei 11 % der Patienten vor (Trojani et al., 2011, p. 198). Jaecker et al. zeigen in ihren Untersuchungen an 147 Patienten, dass eine Revisionsoperation lediglich bei 29,1 % auf einer traumatischen und bei 70,9 % auf einer nicht traumatischen Genese beruht. Nicht traumatische Ursachen beinhalten im Wesentlichen technische (64,5 %) und biologische (6,4 %) Ursachen. Eine wesentliche Rolle nehmen mit 3,6 % postoperative iatrogene Infektionen ein. Wiederkehrend hervorzuheben sind hier nicht anatomisch angelegte Bohrkanäle, welche mit femoral 83,1 % und tibial mit 45,1 % als Grund einer Revisionsoperation anzusehen sind. Darüber hinaus sind diese selbst bei traumatisch bedingten Revisionen häufig ein bedeutender Begleitfaktor (Jaecker

et al., 2018, p. 1267 ff.). Es zeichnet sich ab, dass die nicht-traumatischen Ursachen, unter anderem auch morphologische Ursachenprofile, einen immer größer werdenden Einfluss auf ein erneutes Rissgeschehen einnehmen.

4.2.3.3 Morphologische Ursachen einer Reruptur

Welche Bedeutung haben morphologisch-regressive Veränderungen in den Bandstrukturen und erlaubt die vorliegende Untersuchung eine Differenzierung einer kausalen und einer nachgeschalteten formalen Pathogenese?

Die histologische Aufarbeitung der rupturierten VKB-Plastik belegt eine Fülle von unterschiedlichen Regressionsphänomenen im Bandapparat, die bereits in der Literatur, beispielsweise bei Achillessehnenrupturen, beschrieben worden sind und insgesamt keine Neuheiten darstellen (Kannus and Natri, 1997, p. 108). Morphologisch können viele Parallelen aufgezeigt werden, welche als Endstadium der Degeneration gewertet werden können (Järvinen et al., 1997, p. 90 ff.) Somit handelt es sich nicht ausschließlich um neue und singuläre morphologische Regressionsphänomene, sondern um allgemeine, welche in unseren Untersuchungen eine besondere Bedeutung im Kontext des Rupturgeschehens einnehmen.

Histopathologisch zeigt sich bei der Analyse inadäquater Traumen, dass diese oft mit ausgeprägten Regressionen und teilweiser Destruktion der Sehnen- und Transplantatvergesellschaftungen vergesellschaftet sind. Häufig zeigt sich eine fehlende oder nur kurzstreckige Adaptionszone (s. Abb. 65-67, p. 70 f.). Interessanterweise können aber auch Bilder einer guten, sprich ligamentären Adaption dargestellt werden (s. Abb. 68, p.71), sodass letztlich die Annahme eines multifaktoriellen Geschehens bestärkt wird, bei der eine gute biologische Einheilung in den Knochen, aber insbesondere auch die Qualität und Belastungsfähigkeit der Sehne, eine enorme Wichtigkeit einnehmen.

4.2.3.3.1 Differenzierte Betrachtung der Reaktionen auf ortsständiges Fremdmaterial

Anhand unserer Untersuchungen können wir erhebliche Reaktionen auf ortsständiges Fremdmaterial nachweisen. Als Fremdmaterial handelt es sich

meistens um Nahtmaterialresiduen, welche im Rahmen der Transplantataufbereitungen verwendet werden. Zumeist sind dies PDS-Fäden. Aus der statistischen Analyse geht hervor, dass bei der Patientengruppe, welche nicht nach der „All-Press-Fit“-Methode versorgt wurde, deutlich mehr Fremdmaterial mikroskopisch nachgewiesen werden kann. In 25 % der Fälle werden sogar stärkste Residuen von Fremdmaterial, femoral als auch tibial, festgestellt. Solch starke Akkumulationen von Fremdmaterial werden bei der „All-Press-Fit“-Methode nicht dokumentiert. Hier zeigen sich lediglich bei der Hälfte leichte bis mäßige Ausprägungen von Fremdmaterial. Im Wesentlichen ist bei beiden Operationsmethoden die Kategorie einer milden Fremdkörperakkumulation am häufigsten vertreten. Die Voraussetzungen eines statistisch signifikanten Unterschieds werden nicht erfüllt.

4.2.3.3.1 Morphologische Reaktionen auf Nahtmaterial

Eindrucksvollere Ergebnisse werden aus den mikroskopischen Bildern erkennbar, in welchen sich ausgeprägte Entzündungsmuster und nekrotische Alterationen als direkte Reaktion auf ortsständiges Fremdmaterial widerspiegeln. Begleitend wird eine Destruktion des Bandapparates mit zystischen Veränderungen dargestellt. Umliegend befinden sich Makrophagen mit phagozytiertem Fremdmaterial und Riesenzellen (s. Abb. 29-33, p. 48 ff.). Das residuale Fremdmaterial bekommt somit den Stellenwert eines maßgeblichen Faktors in der kausalen Pathogenese, welches durchaus zu einer erheblichen Instabilität und dem Verlust der Zug- und Dehnungsfestigkeit der autologen Sehne führt und die Entstehung weiterer Regressionsphänomene provoziert (s. Abb. 78, p.102).

Vergleichbare Reaktionen auf einliegendes Fremdmaterial zeigen sich erneut im Bereich der Achillessehne. Hier führen Polyethylen-Fäden oder „Fibrewire“ zu ausgeprägten granulomatösen Veränderungen mit akkumulierenden Riesenzellen, welche ebenfalls als deutliches Risiko einer erneuten Ruptur interpretiert werden (Ollivere et al., 2014, p. 28). Dragovic et al. beschreiben eine verstärkte Entzündungsreaktion auf multifilem im Vergleich zu monofilem Nahtmaterial (Dragovic et al., 2020, p. 1530). Allgemein chirurgisch ausgerichtete

Studien zum Faszienverschluss nach laparoskopischer Cholezystektomie zeigen nach ca. 90 Tagen histologische Reaktionen auf die einliegenden Fasziennähte mit Pus und einer Fibrose (Ferahman, 2018, p. 69 f.).

4.2.3.3.1.2 Morphologische Reaktion auf Fixationsmaterial

Es stellt sich die Frage, ob es sich bei den kleinen nachweisbaren Partikeln auch um Abriebmaterialresiduen von bspw. Interferenzschrauben handeln könnte. In der aktuellen Literatur wird ein vergleichbares Bild mit reaktiven histologischen Veränderungen, im Sinne von proliferierten Makrophagen mit phagozytiertem Fremdmaterial und multinukleären Riesenkörperzellen, aufgezeigt (M et al., 2009). Diese verursachen myxoide und vereinzelt auch zystiforme Veränderungen (Ramsingh, 2014, p. 92). Auch wird die Hypothese untermauert, dass Fremdmaterial die Entwicklung von Zysten zur Folge hat (Gonzalez-Lomas et al., 2011, p. 1085). Weiler et al. zeigen, dass zu keinem Zeitpunkt ein vollständiger Umbau einer biodegradierbaren Interferenzschraube zu ossären Strukturen stattfindet. (Weiler et al., 2000, pp. 308 ff.).

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass es sich aufgrund der Doppellichtbrechung in unseren Bildern um Nahtmaterialresiduen und nicht um Abriebpartikel des Fixationsmaterials handelt. Abschließend zeigt sich, dass die Nahtmaterialresiduen als Agens Movens im Sinne einer kausalen Pathogenese zu werten sind.

4.2.3.3.2 Chronische Entzündungsreaktion

Wiederkehrend kommt es zu starken Entzündungsreaktionen mit histiozytären Aggregaten, welche häufig von Kapillaraufsprössungen begleitet werden. Infolgedessen wird zum Teil eine lipomatöse Atrophie des Bandapparates initiiert. Weiterführend zeigen sich eindrucksvoll zystiforme Veränderungen (s. Abb. 16-18, p. 43), welche zum Teil als abakterielle Entzündungsreaktion als Folge des Nahtmaterials entstehen. Statistisch zeigen sich unter Berücksichtigung der Operationsmethode und hinsichtlich der Entzündungsreaktion, der myxoiden Degeneration, der kapillären Aufsprössungen und der Zystenbildungen keine signifikanten Unterschiede. Am

häufigsten sind bei beiden Operationsvarianten Entzündungsreaktionen der Kategorien + und ++ vertreten (s. Kap. 6.3.1, p. 125).

Interessanterweise beschreiben Kamath et al. ebenfalls einige Regressionsphänomene, welche von uns mikroskopisch festgestellt werden können. Als biologische Ursachen schildern sie eine Nekrose des Grafts, Unstimmigkeiten in Bezug auf die Revaskularisation sowie eine fehlende Zellproliferation oder Reproduktion (Kamath et al., 2011, p. 202).

Eriksson et al. untersuchten einen Patienten mit einer spontanen Reruptur nach einem Jahr postoperativ. Hier zeigten sich wiederkehrend stärkste degenerative Veränderungen mit myxoidem Gewebe im Sehnenransplantat und aufgelöste Kollagenfasern. Zusätzlich zeigt sich ein Abbild unserer Untersuchungen mit Absorptionzonen mit akkumulierten Makrophagen, Osteoklasten, Lymphozyten und Riesenzellen (Eriksson et al., 2000, p. 276 f.). Ergänzend charakterisieren Ménétrey et al. biologische Ursachen als eine Nekrose des Sehnenransplantats, eine gestörte Revaskularisation, eine unzureichende Zellproliferation und Reproduktion sowie einen gestörten „Ligamentization Process“. In der formalen Pathogenese steht ebenfalls die vermehrte Produktion von Zytokinen, welche eine Signalkaskade von unterschiedlichen Wachstumsfaktoren aktiviert, welche wiederum die Migration und Proliferation von Zellen und eine Revaskularisation fördert, im Vordergrund. Der „Ligamentization Process“ steht im Sinne des Remodellings und der Anordnung der Kollagenfasern. (Ménétrey et al., 2008, p. 224 ff.).

Die festgestellten Veränderungen erklären zweifelsfrei die durch den entzündlichen Prozess provozierten Instabilitäten der Bandstruktur und kommen unseren Beobachtungen sehr nahe. Nach den vorgenommenen Untersuchungen liegen die Voraussetzungen für den „Ligamentization Process“ im Zeichen eines Remodellings und regelrechter Anordnung von Kollagenfasern häufig nicht vor. Somit lässt sich oft keine belastungsfähige Inkorporation für eine korrekte Transplantatspannung darstellen.

4.2.3.3.3 Osteonekrosen, fissurale Defekte und Zystenbildung

Weiterführend werden Osteonekrosen und fissurale Aufspaltungen als stark einflussnehmende Faktoren im Zuge einer Regression nachgewiesen (s. Abb. 14 und 15, p. 41 f.). Diese sind primär als formal pathogenetischer Faktor zu werten und entstehen zum Teil als direkte Folge der nachgewiesenen Nahtmaterialresiduen. Nachweislich zeigen sich zirkulär um das Fremdmaterial herum entstehende Zysten (s. Abb. 33 und 34, p. 50). Zwar zeigen sich in Bezug auf die Operationsmethode keine signifikanten Unterschiede, dennoch muss der Einfluss von Hitzenekrosen als Folge der femoralen und tibialen Bohrungen als Ursache von Osteonekrosen diskutiert werden. Tendenziell zeigen sich femoral mit 50 % starke Ausprägungen bei der „All-Press-Fit“-Methode. Tibial hingegen kommt es bei jeder vierten Probe zu keinerlei Osteonekrosen. Woraus diese starken Ausprägungen resultieren, ist letztendlich nicht eindeutig geklärt. Eine denkbare Möglichkeit ist, dass es durch die letztendlich wichtige Kompression zu mechanischen Schäden beim Einstößeln der Knochenblöcke kommt. Für genauere Aussagen bedarf es hierfür weiterführender Untersuchungen. Die Ausprägungen der fissuralen Defekte sind bei der „All-Press-Fit“-Methode wiederum geringer. Insgesamt führen diese Veränderungen zu einer erheblichen Instabilität und zu einer Lockerung der Knochenblöcke und provozieren ein erneutes Rupturgeschehen. Fissurale Aufspaltungen zeigen sich insbesondere zentral im Sehnenransplantat und können so, selbst bei guter biologischer Einheilung, zu einem Rissgeschehen des Sehnenransplantats führen. Fissurale Aufspaltungen werden häufig als eines der führenden Regressionsphänomene diskutiert.

4.2.3.3.4 Chondrale Metaplasie, ektope Ossifikationen und Narbennurom

Abrundend lassen sich aus unseren Ergebnissen noch die chondrale Metaplasie, ektope Ossifikationen und Phänomene wie das Narbennurom als formal pathogenetischer Faktor ableiten, welche auch bereits in anderen Untersuchungen, sei es bei humanen oder tierischen Versuchen, diskutiert wurden (s. Abb. 25-28, p. 47). Diese gehören zum Kontext der chronischen Entzündungsreaktion und führen nachweislich zur weiteren Schwächung des Knochen-Transplantat-Gefüges. Statistisch zeigt sich kein Unterschied zwischen

den untersuchten Operationsmethoden. Spezifische Zytokine in der Synovialflüssigkeit gelten als ein möglicher Stimulus dieser histopathologischen Veränderungen (s. Tab. 8) (Ménétrety et al., 2008, p. 224 ff.).

Tabelle 8: Inhibierende Faktoren der Inkorporation und zeitgleich fördernde Faktoren der Transplantatsnekrose

MMP3	Matrix Metalloproteinase 3
TIMP I	Tissue inhibitor of Metalloproteinases
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor α
IRAP	Interleukin Rezeptor Antagonist Protein

4.2.3.3.5 Osteoporose

Trotz der Tatsache, dass die Verletzungen des vorderen Kreuzbandes vermehrt die jüngere Patientengruppe betrifft, zeigen sich mikroskopisch vereinzelt Bilder osteoporotischer Veränderungen, welche kritisch für die Stabilität und die Adaption des autologen Transplantats kommentiert werden müssen (s. Abb. 23 und 24, p. 46). In der Gegenüberstellung der Operationsmethoden zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Osteoporose oder der ossären Vitalität.

Nyland et al. zeigten 2010 in einem systemischen Rückblick von 1966 bis 2010, dass nach einer VKB-Plastik in allen inkludierten Studien eine verminderte Knochenmineralisierung vorlag. Auch hier zeigte sich kein operationstechnischer Unterschied (Nyland et al., 2010, p. 1249). Eine Studie von van Meer et al. untersuchte Unterschiede der Knochendichte an einem Knie mit einer VKB-Ruptur sowie an dem kontralateralen gesunden Knie. Nach einem Jahr ließ sich eine deutliche Reduktion und ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Knochendichte femoral sowie auch tibial zum gesunden Knie feststellen. Interessanterweise zeigte sich nach zwei Jahren wieder eine deutliche Zunahme der Knochendichte, wobei die Knochendichte auf der gesunden Seite nicht wiedererlangt wurde (van Meer et al., 2014, p. 157 f.). Im Grundaspekt ähnliche

Ergebnisse zeigt eine Studie von Bayar et al. an Knien mit einer Ruptur des VKBs ohne operative Versorgung (Bayar et al., 2008, p. 375).

Abschließend ist nachvollziehbar, dass ein stark osteoporotisch veränderter Knochendübel oder ortsständiger Knochen mit dieser Matrixveränderung an Stabilität und Festigkeit verliert. Somit können auch die inserierenden Bandstrukturen aus ihren ehemals festen Verankerungen gelöst werden.

4.2.3.4 Synovial Bathing, Stress Shielding, Windshield Whipper und der Bungee Effekt

Das „Synovial Bathing“, welches eine Akkumulation der Synovialflüssigkeit in den natürlichen Todräumen zwischen Transplantat und Knochen bedeutet und nachweislich spezifische Zytokine beinhaltet, zeigt eine Studie von Fuchs et al. keine direkte Einflussnahme auf die Inkorporation (Fuchs et al., 2007, p. 2018). Ein weiterer diskutierter Faktor ist die Abstimmung des Durchmessers von Transplantat und Bohrkanal. Aus Untersuchungen der Bohrkanalerweiterungen geht hervor, dass auch ein Zusammenspiel aus mechanischen und biologischen Faktoren Auswirkung auf die knöcherne Einheilung hat. Ein sogenanntes „Stress shielding“, sprich Mikrobewegungen des Transplantats, kann sich negativ auf die ossäre Integration auswirken. Bewegungen in der Sagittalebene werden heutzutage auch als „Windshield Whipper“-Effekt gekennzeichnet und haben ebenso wie Bewegungen in der Longitudinalebene, welche unter dem Begriff des „Bungee-Effekts“ zusammengefasst werden, einen negativen Einfluss auf die biologische Einheilung des Sehnen-Transplantats (Aglietti et al., 1998, p. 47; Scheffler et al., 2007, p. 108). Tierexperimentell ist bewiesen, dass eine anatomische Tunnellage zu einer besseren Inkorporation zwischen ossären und ligamentären Strukturen führt (Ekdahl et al., 2009, p. 1526 ff.). Hierdurch wird deutlich, dass auch die chirurgische Expertise sowie die Operationsmethode einen großen Einfluss auf die Inkorporation und den Erfolg einer VKB-Plastik nehmen kann.

4.2.3.5 Fazit

Tendenziell zeigt sich ein Wandel der führenden Ursachen einer Revisionsoperation. Zunächst galten traumatische Ursachen als führend.

Mittlerweile zeigen viele Studien, dass nicht-traumatische Ursachen hauptverantwortlich für ein Transplantatversagen sind. Für das heteromorphe Bild der entzündlichen Veränderungen ist das residuale und doppellichtbrechende Nahtmaterial der wesentliche kausalpathologische Faktor. Die unterschiedlichen Entzündungsmuster bis hin zu Nekrosen, Zysten und fissuralen Defekten sind vielschichtig und bilden einen Teilaspekt der formalen Pathogenese und führen letztendlich zur Ruptur des extrem vorgeschädigten autologen Sehnentransplantats. Von erheblicher Bedeutung ist dabei die niedrige Präsenz von Fremdmaterial im Rahmen der „All-Press-Fit“-Methode. Die genannten metaplastischen Veränderungen sind Gegenstand der Grundlagenforschung und führen zu der Fragestellung der Osteoinduktion in der Grenzfläche im Bohrkanaal sowie zu der Frage, was die Immunhistochemie in diesem Kontext als Erklärungsansatz leisten kann.

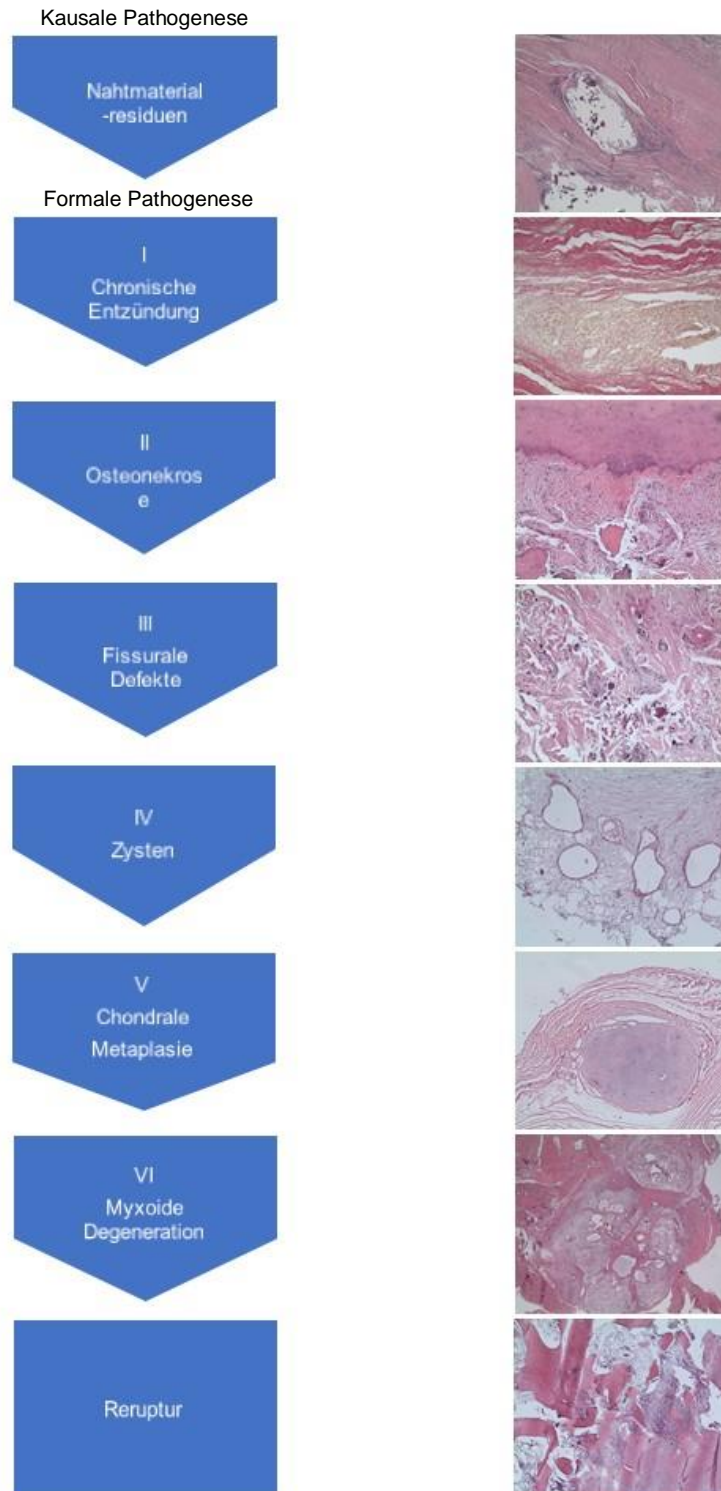


Abbildung 78: Fremdmaterialresiduen als wesentlicher kausalpathologischer Faktor für regressive Bandveränderungen bis hin zur Ruptur

4.2.4 Interaktion zwischen originärem Knochen im Bohrkanal und den Bandstrukturen – sogenannte Grenzflächenpathologie

4.2.4.1 Allgemeines

Was bedeutet eigentlich Grenzflächenpathologie? Dieses Themengebiet umfasst jegliche Reaktionen, welche durch die Implantation von Biomaterialien oder Metallstrukturen im menschlichen Körper initiiert werden. Bis dato gibt es zahlreiche Untersuchungen, insbesondere im Bereich der Endoprothetik sowie auch in der Kardiologie, in denen die Reaktionsmuster eines künstlichen Gelenkersatzes, eines Stents oder von Herzklappen zum angrenzenden originärem Gewebe feingeweblich, unter Berücksichtigung der Molekularpathologie, erforscht werden. Die Bedeutung dieses Teilgebietes der Pathologie wird durch die Etablierung eines eigenen Lehrstuhls für Zell- und Molekularbiologie an Grenzflächen an der RWTH Aachen Rechnung getragen. Die wissenschaftliche Kernfrage ist dabei stets, inwieweit der Organismus auf das Fremdgewebe eines Implantats reagiert und ob durch diese Reaktionsmuster eine stabile Verzahnung oder eine Abstoßungsreaktion induziert wird. Tierexperimentelle Untersuchungen haben dabei eine herausragende Bedeutung. Studien mit humanen Präparaten sind bislang sehr einseitig ausgerichtet, da in der Regel das implantierte Fremdgewebe aus medizinischen Gründen nur nach Abstoßung oder Reruptur untersucht werden kann.

In unseren Untersuchungen sind wir der Frage nachgegangen, inwieweit die Kontaktfläche im Sinne einer Grenzfläche zwischen originärem Knochen und den implantierten Bandstrukturen eine Rolle für die Bandfestigkeit und ligamentäre Integration im Bohrkanal spielt. Kommt es überhaupt zu einer Osteoneogenese, welche die Sehnen transplantate verankert, und lässt sich diese Osteoneogenese morphologisch und immunhistochemisch charakterisieren? In der Literatur wird immer wieder auf die Bedeutung der Integration in der Grenzfläche aufmerksam gemacht, wobei die so genannten Sharpey-like fibers offensichtlich eine besondere Bedeutung einnehmen (Heyde et al., 2006, p. 379). Nach Einsatz einer VKB-Plastik sind die wissenschaftlichen Untersuchungen zur

Grenzflächenpathologie sehr begrenzt, sodass die zellulären Prozesse, die auf die Integration der Bandstrukturen einwirken, im Einzelnen weitestgehend unbekannt sind und es nur wenige Studien mit humanen Präparaten gibt. Darüber hinaus beschreiben diese in der Regel häufig nur Teilaspekte.

Tierexperimente zeigen in der aktuellen Literatur durchaus differente Ergebnisse. Interessanterweise geht aus der Studie von Janssen et al. hervor, dass es durchaus Unterschiede in dem Einheilungsverhalten zwischen Mensch und Tier gibt. Zum einen ist die Phase des Remodellings bei humanen VKB-Transplantaten verlängert, zum anderen wurde eine geringere mechanische Stabilität der Transplantate bei Tieren festgestellt. Insgesamt gibt es keine einzige Studie an Tieren, welche die guten postoperativen Ergebnisse nach VKB-Plastiken beim Menschen erklären kann (Janssen and Scheffler, 2014, p. 2102 f.). Hierdurch wird die Wichtigkeit von Untersuchungen mit humanen Präparaten verdeutlicht.

4.2.4.2 Die Bedeutung der Sharpey-like fibers in der Adaptionzone

Auf die Bedeutung der Sharpey-like fibers in der Adaptionzone wurde bereits in der wissenschaftlichen Literatur hingewiesen. Offensichtlich kommt ihnen eine besondere Bedeutung der Verankerung unterschiedlicher Strukturen zu. Sie wurden erstmalig von William Sharpey im Jahre 1867 in den Alveolarhöhlen beschrieben. Schon damals verstand man die direkte Verankerung und Stabilisierung der Zähne als wichtige Aufgabe dieser Kollagenfasern. Sie bestehen aus Kollagen Typ III sowie zum Teil aus Kollagen Typ IV, Tenasin, Fibronectin und Elastin und besitzen eine Stärke von ca. 5-25 µm. Aufgrund ihrer geringen Mineralisierung sind sie vor einem osteoklastären Abbau geschützt. Sie sind bereits im Zuge der Embryonalentwicklung in der ektodermalen Membran vorhanden. Abhängig ist ihre Ausprägung bspw. vom Östrogenlevel, der sportlichen Aktivität, dem Alter und pathologischen Veränderungen des Knochens, im Sinne von Frakturen oder einer Osteoarthritis (Aaron, 2012). Sharpey-like fibers sind als Ausdruck einer ossären Integration zu interpretieren und konnten unter anderem von Heyde et. al bei gelenknaher Fixation eines VKBs nachgewiesen werden (Heyde et al., 2006, p. 379 f.).

Die Bedeutung der Sharpey-like fibers spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen wider. Letztlich bestätigt sich, dass bei den eingesetzten Operationsmethoden eine gute bis sehr gute Adaption mit Sharpey-like fibers möglich ist. Dieser Prozess wird in der Regel durch eine Aktivierung von Präosteoblasten und Osteoblasten sowie einer unterschiedlich ausgeprägten Neovaskularisation begleitet. Entzündliche Veränderungen oder starke fissurale Aufspaltungen lassen sich nicht im Bereich der geordneten Sharpey-like fibers nachweisen. Definitiv lässt sich eine Transformation der in den tendinösen Strukturen befindlichen Fibroblasten in Richtung der Präosteoblasten nachweisen, welche eine wesentliche Rolle in der ossären Integration als Knochenneubildungszonen einnehmen (s. Abb. 35-47, p. 51 ff.).

In der statistischen Gegenüberstellung der differenten Operationsmethoden kann lediglich beim adaptiven Knochenneubau tibial ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, was für eine stärkere und aktivere Integration des Autografts bei der „All-Press-Fit“-Methode spricht. Die unterschiedlichen Ausprägungen der reaktiven Osteogenese sind vielschichtig. Sicherlich müssen in diesem Zusammenhang auch Druck-und-Zugvektoren als Genese bedacht werden. In Anbetracht der gegenübergestellten Operationsmethoden wird unter Bezugnahme der Adaptionzone kein signifikanter Unterschied festgestellt. Bezüglich der Adaptionzone ist femoral eine sehr gute Adaption bei 28,6 % und tibial bei 34,6 % erkennbar. Eine weniger gute Adaption zeigte sich tibial sowie femoral bei unter 20 % der untersuchten Patientengruppe. Bei der „All-Press-Fit“-Methode ist tibial jede zweite Adaption sehr gut. Femoralseitig zeigen die Patienten, die extern operiert wurden, bessere Ergebnisse.

So konnten wir nachweisen, dass bei den untersuchten Operationsverfahren eine gute bis sehr gute Adaption mit Sharpey-like fibers möglich ist. In Anlehnung an die getroffenen Aussagen kann man mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, dass die Sharpey-like fibers eine große Bedeutung für die Stabilität und Einheilung der ligamentären Strukturen einnehmen.

4.2.4.3 Die Osteoneogenese im Bohrkanal

Grundsätzlich ist eine Knochenneubildung im menschlichen Organismus ein komplexes und vielschichtiges Geschehen mit einer multifaktoriellen Genese. Der Bogen spannt sich von physiologischen Prozessen der Knochenneubildung, wie beispielsweise bei der Entstehung von Kallus nach stattgehabter Fraktur, bis hin zu den pathologischen Varianten einer ektopen Ossifikation.

Knochen- und deren Vorläuferzellen entstammen aus bestimmten Differenzierungsmustern von mesenchymalen Stammzellen. Es ist bereits bekannt, dass sich mesenchymale Stammzellen durch unterschiedliche Induktionsfaktoren in eine osteogene Richtung entwickeln können (Wolf et al., 2001, p. 948). Zu den osteogenen Vorläuferzellen zählen der perivaskuläre Fibroblast und der Perizyt (Böhm et al., 2016, p. 317; Bosse, 1993, p. 13 f.) Es handelt sich somit um typische Osteoprogenitorzellen, welche aus mesenchymale Stammzellen entstehen und anhand anderer Krankheitsbilder bereits hinreichend beschrieben worden sind:

- Beispielsweise kommt es bei der Myositis ossificans traumatica nach stattgehabten Traumata mit begleitender Einblutung und entsprechender Entzündungsreaktion zur Entstehung von ektopen Ossifikationen (Leithner et al., 2005, p. 438).
- Bei chronischen Lungenerkrankungen kommt es als Konsequenz eines niedrigen Sauerstoffpartialdruckes zur Verschiebung des pH-Wertes, wodurch omnipotente Fibroblasten innerhalb der Alveolarsepten in eine osteogene Richtung transformieren. Klinisch imponiert diese Folgereaktion als verästelte Lungenverknöcherung (Porzionato et al., 2015, p. 27 ff.). Brighton et al. konnten nachweisen, dass Perizyten alkalische Phosphatase synthetisieren, was eine Mineralisierung in der Knochenfront zur Folge hat. Dabei wandern die vom Sauerstoffpartialdruck abhängigen Perizyten von intra- nach extravasal und werden zu mesenchymalen Stammzellen mit anschließender osteogener Differenzierung (Brighton et al., 1992, p. 292).

- Aus dem Formkreis der komplexen Komplikationen bei kompletter Querschnittlähmung kann es im Rahmen einer Veränderung von Zug- und Druckvektoren bei einer Spastik im Kapsel-Band-Apparat zu grotesken ankylosierenden Verknöcherungen im Beckenbereich kommen (Bosse, 1993, p. 33 ff.).
- Auch genetische Faktoren können eine einflussnehmende Rolle, wie bspw. bei der Fibrodysplasia ossificans progressiva, einnehmen. Diese unterschiedlichen Beispiele zeigen die vielfältigen Möglichkeiten einer Knochenneubildung im Organismus (Kaplan et al., 2008, p. 521).
- Ausgeprägte periartikuläre Ossifikationen werden häufig als Komplikationen beim endoprothetischen Gelenkersatz beschrieben (Tabert et al., 2011, p. 393).

Sämtliche aufgeführte Beispiele einer ektopen Ossifikation zeigen mikroskopisch eine reproduzierbare und stadienhafte Entwicklung ausgehend von den beschriebenen Osteoprogenitorzellen.

Für uns stellte sich anhand der vorliegenden Ergebnisse die Frage, ob sich in der Grenzfläche eine Knochenneubildung zeigt, die positive Auswirkungen auf die ligamentäre Adaption und somit auf die Primärstabilität einnimmt, oder ob diese einen überschießenden Charakter hat und möglicherweise die Bandstrukturen in ihrer Adaption behindert.

Lichtmikroskopisch lassen sich bereits unterschiedliche Entwicklungsphasen von ossären Zellen belegen. Grundsätzlich werden die ossären Vorläuferzellen als Osteoprogenitorzellen bezeichnet. Sie zeigen eine spindelförmige und fibroblastäre Morphologie, werden in der weiteren Entwicklung kubisch und nehmen abschließend die Morphologie von Präosteoblasten und Osteoblasten an (s. Abb. 51-57, p. 61 ff.). Das neugebildete Osteoid ummauert die Osteoblasten, welche kondensieren, hypochromatisch werden und so dem Phänotyp eines Osteozyten entsprechen. Ruhende Osteoblasten, die der Knochenoberfläche lanzettenartig aufliegen und in ihrem Stoffwechsel inaktiv sind, werden als „Osteo-lining-Cells“ beschrieben (s. Abb. 46, p. 56).

Der Knochenabbau hingegen umfasst die Osteoklasten, welche einen differenten zellulären Ursprung aufweisen und histogenetisch einer histiozytären Zelle entsprechen (s. Abb. 58, p. 67).

4.2.4.4 Immunhistochemische Darstellung von Osteoprogenitorzellen und Osteoblasten

Eine wesentliche Frage in der osteologischen Grundlagenforschung ist die korrekte Charakterisierung einer Osteoprogenitorzelle aus dem großen Pool der mesenchymalen Stammzellen. Zu welchem Zeitpunkt transformiert sich diese in eine osteogene Richtung und entwickelt sich von einer Osteoprogenitorzelle über das Stadium eines Präosteoblasten zum knochenbildenden Osteoblasten? Die kausale Pathogenese ist anhand der oben aufgeführten Beispiele beschrieben. Ein initiales Trauma, eine Änderung im Sauerstoffpartialdruck, eine Alteration von Druck- und Zugvektoren im Rahmen einer Spastik oder genetische Faktoren sind als wesentliche Stimuli aufzuführen. Die formale Entwicklung und Entstehung von Osteoblasten und Osteozyten lässt sich lichtmikroskopisch in den frühen Entwicklungsphasen der Osteoprogenitorzelle nicht eindeutig charakterisieren. Dies gelingt jedoch durch den Einsatz der Immunhistochemie. Diese charakterisiert Osteoprogenitorzellen schon in einer frühen Entwicklungsphase und erlaubt somit eine dezidierte Analyse der Knochenneubildung. Hier sind vor allem die unterschiedlichen Bone-morphogenetic proteins sowie der Vascular endothelial growth factor-2 und die bone alkaline phosphatase-1 zu nennen. Auch der Knochenabbau lässt sich durch den Einsatz von immunhistochemischen Markern darstellen. Hier ist der wesentliche Marker die Tartratresistente saure alkalische Phosphatase.

Folglich können wir eine reproduzierbare Adaption und aktive Integration in der Grenzfläche zwischen Transplantat und Bohrkanaal nachweisen.

4.2.4.4.1 BMP-2

Insbesondere Versuche mit BMP-2 können die Präsenz von Osteoprogenitorzellen sowie von Osteoblasten in der umliegenden Matrix belegen und eine Transformation von der Osteoprogenitorzelle über den Präosteoblast bis hin zum Osteoblasten beschreiben. Zudem zeigt sich

eindrucksvoll eine deutliche Konzentrierung und Proliferation hin zur Knochenfront, welches durchaus eine aktive Adaptionszone charakterisiert (s. Abb. 48 und 49, p.58 f.). Steiner et al. untersuchten ebenfalls den Einfluss von osteoinduktiven Zytokinen auf die Einheilung eines Kreuzbandtransplantats im Bohrkanal. Hier werden besonders dem BMP-2 osteoinduktive Eigenschaften als Marker einer Osteoneogenese zugeschrieben (Steiner et al., 2008, p. 182). Hsu et al. erweitern diese Aussagen und beweisen anhand von tierexperimentellen Versuchen, dass BMP-2 nicht nur osteoinduktive Eigenschaften, sondern auch den Remodellingprozess im Bohrkanal und damit die ossäre Integration beeinflusst und induziert (Hsu and Wang, 2013, p. 1199).

4.2.4.4.2 VEGF-2 und BAP-1

Unterstrichen werden diese Ergebnisse durch Färbungen mit BAP-1 sowie VEGF-2, welche zum einen präosteoblastische Zellverbände, zum anderen Endothelzellen im Sinne einer Neovaskularisation markieren. Die markierten Endothelzellen, wie bspw. die Perizyten, können in eine osteogene Richtung differenzieren und somit eine Osteoneogenese induzieren.

VEGF-2 gilt als Mediator der Angiogenese, welche als Zeichen einer chronischen Entzündung einen negativen Einfluss auf die ossäre Integration hat und demnach auch in unserer Untersuchungsreihe in die Liste der Regressionsphänomene integriert wurde (s. Abb. 51 und 52, p. 61 f.). Mittlerweile weiß man, dass eine erhöhte VEGF-Expression zu einer erhöhten Synthese von Narbengewebe führt, welche eine gesteigerte Bandlaxität des Transplantats nach sich zieht. Fortführend wird ergänzt, dass die Signaltransduktionskette über den VEGF-Rezeptor-2 gesteuert wird, welche auf Fibroblasten im VKB-Transplantat ansässig sind (Vavken et al., 2011, p. 1679). VEGF-Rezeptoren werden durch Hsu et al. zusätzlich auf vaskulären Endothelzellen lokalisiert, in der sie an einer fibrösen Integration beteiligt sind (Hsu and Wang, 2013, p. 1199).

Im Hinblick auf BAP-1 wird erneut eine deutliche Akzentuierung hin zur Adaptionszone deutlich. Belegt wird zusätzlich eine Proliferation und Transformation der aus mesenchymalen Stammzellen hervorgehenden Präosteoblasten zu Osteoblasten, deren Aktivität eine Grundvoraussetzung für

die knöcherne Einheilung ist (s. Abb. 53-55, p. 63 ff.). Vergleichende Studien gibt es bislang keine.

4.2.4.4.3 BMP-3 und TRcAP

BMP-3 sowie die TRcAP identifizieren ständige Umbauprozesse in der aktiven Adaptionszone. Neben den markierten Osteoblasten zeigt die TRcAP die Präsenz von Osteoklasten in den Knochenresorptionszonen (s. Abb. 56- 58, p.66 f.). Topographisch zeigen sich bei gelenknaher Fixation weniger Osteoklasten als im histologischen Vergleich einer extraanatomischen Tunnellage (Ekdahl et al., 2009, p. 1526).

4.2.4.5 Zeitspanne der Knochenneubildung im Bohrkanal - Lässt sich ein spezielles Muster abbilden?

In unseren Untersuchungen zeigen sich nach wenigen Monaten als auch nach mehreren Jahren deutliche degenerative Veränderungen des Bandapparats, begleitet von destruktiven Prozessen der ossären Strukturen. Unsere festgestellten Regressionsphänomene lassen sich unabhängig vom Zeitintervall nach Implantation feststellen (s. Abb. 59-64, p.69). Dies lässt die Hypothese zu, dass eine gute Primärstabilität nicht allein auf einer biologischen Einheilung beruht, sondern immer die Fixationstechnik, Grunderkrankungen und die Art des Traumas mitberücksichtigt werden müssen. Aus einer Übersichtstudie von 1982 bis 2012 von Janssen et al. geht hervor, dass man die Prozesse in der Inkorporationszone in drei Phasen einteilen kann. Ebenso wird davon ausgegangen, dass die Einheilung in zwei Bereichen stattfindet – zum einen intraartikulär, zum anderen extraartikulär.

Aufgrund der Tatsache, dass sich die ersten beiden Phasen auf die ersten 12 Wochen beziehen, können morphologische Korrelate zu unseren Präparaten frühestens in der Phase des Remodellings gezeigt werden.

4.2.4.5.1 Frühphase

Sie entspricht den ersten vier Wochen im Anschluss einer VKB-Plastik. Es zeigt sich zunächst eine Hypozellularität mit vermehrten Nekrosen ohne den Beweis

einer Revaskularisation. Nach ca. drei Wochen werden die ersten, unkoordinierten Kollagenfasern sichtbar (Janssen and Scheffler, 2014, p. 2103).

4.2.4.5.2 Proliferationsphase

In Phase 2 (vier bis zwölf Wochen) ändert sich das Bild grundlegend und erreicht ein Höchstmaß an Aktivität. Diese charakterisiert sich durch eine maximale Hyperzellularität. Die Nekrosen des Bandapparats stimulieren die Freisetzung von Wachstumsfaktoren (s. Tab. 8, p. 99), welche wiederum die Migration von Zellen, insbesondere auch der Myofibroblasten, in Richtung der Adaptionszone fördern. Hierdurch wird die Synthese der EZM sowie die Revaskularisation erhöht. Das mikroskopische Bild nimmt zunehmend eine dichtere und organisiertere Struktur der Matrix an (Ek Dahl et al., 2009, p. 1526; Rodeo et al., 2006, p. 1794). In Tierversuchen kann nach sechs Wochen eine erste osteoblastäre Aktivität mit Osteoidsynthese beschrieben werden (Weiler et al., 2002, p. 126). Weiler und Rodeo schildern zusätzlich nach ca. acht Wochen eine Präsenz von Geflecht- bzw. teilweise bereits von Lamellenknochen mit einer zunehmenden Anzahl von Fibroblasten (Rodeo et al., 2006, p. 1795; Weiler et al., 2002, p. 127).

4.2.4.5.3 Remodelling

Nach mehr als zwölf Wochen beginnt die dritte Phase, welche Prozesse des Remodellings durch ortsständige Myofibroblasten beinhaltet und bereits erste Übereinstimmungen mit unseren Ergebnissen liefert. Die sprießenden Kollagenfasern stellen sich wieder in einer organisierten Aufstellung dar (Janssen and Scheffler, 2014, p. 2103). Es zeigt sich eine durchgängige Adaptionszone mit Sharpey-like fibers, fibröser Zwischenschicht und rückläufiger osteoblastärer Aktivität (Weiler et al., 2002, p. 127). Pinczewski et al. und Ek Dahl et al. umschreiben ebenfalls eine abgeschlossene Integration mit den genannten Charakteristika nach zwölf Wochen (Ek Dahl et al., 2009, p. 1526; Pinczewski et al., 1997, p. 642).

4.2.4.5.4 Wie ist die Morphologie nach mehreren Jahren?

Die Untersuchungen von Weiler et al. gehen über die zwölf Wochen hinaus und lassen so Vergleiche mit unseren Präparaten zu. Weitere Studien können eine

sichere, direkte Integration nach acht bis zehn Monaten nachweisen (Nebelung et al., 2003, p. 161).

Wie zum Teil auch in unseren Ergebnissen dargestellt, zeigt sich nach einem Jahr sowie nach zwei Jahren eine direkte ligamentäre Insertion mit mineralisiertem Knorpel, Faserknorpel und mit Sharpey-like fibers. Es zeigen sich aber auch immer wieder myxoide Degenerationen, eine fokale Sklerose sowie eine mesenchymale Proliferation. Die ossären Strukturen zeigen atrophische lipomatöse Depots und eine vaskuläre Proliferation und belegen somit weitere Parallelen mit unseren Feststellungen (Fankhauser et al., 2004, p. 995).

4.2.4.6 Topographie der Adaptionzone

Viele Studien versuchen, eine gute, sprich ligamentäre Adaption schematisch in unterschiedliche Zonen einzuordnen. In der Literatur werden im Sinne einer direkten, sprich ossären oder ligamentären Integration rechtwinklig einstrahlende Sharpey-like fibers mit fibröser Zwischenschicht aus Faserknorpel beschrieben. Eine indirekte bzw. periostale Insertion beinhaltet zum einen keine Zwischenschicht, zum anderen kommt es zu einer parallelen und nicht rechtwinkligen Kraftübertragung, was eine erhöhte Instabilität zur Folge hat (A. Weiler et al., 2002, p. 736).

Auch wenn eine ligamentäre Integration in unseren Untersuchungen nach dieser Einordnung nicht nachgewiesen werden kann, können wir dennoch das Bild von rechtwinklig einstrahlenden Sharpey-like fibers, letztendlich aber ohne Zwischenschicht, nachweisen. In Anbetracht unserer morphologischen Erkenntnisse muss man sicherlich die zeitliche Diskrepanz miteinbeziehen, in der durchaus die Möglichkeit besteht, dass sich die charakterisierende Zwischenschicht bereits zurückgebildet hat, sodass wir bei unseren Ergebnissen ebenfalls von einer stabilen ligamentären Integration ausgehen können.

Hertel et al. stellen in ihren auf die Press-Fit-Technik bezogenen Untersuchungen an humanen Transplantaten eine ossäre Integration nach vier bis sechs Wochen fest. Die Bandinsertionen teilen sie histologisch in vier Zonen ein (s. Tab. 9, p.113) (Hertel et al., 2005, p. 253).

Tabelle 9 Zonen der Adaption im Sinne einer chondralen Insertion

Zone 1	Dichtes Bindegewebe, Sharpey-like fibers
Zone 2	Zwischenschicht aus Faserknorpel
Zone 3	Mineralisierter Faserknorpel/Geflechtknochen
Zone 4	Lamellenknochen

Ek Dahl und Rodeo et al. weisen in ihren tierexperimentellen Untersuchungen nach, dass eine Zwischenschicht aus Faserknorpel nicht immer nachweisbar sein muss (Ek Dahl et al., 2009, p. 1526 ff.; Rodeo et al., 2006, p. 1790). Hierdurch wird nochmals unterstrichen, dass die fibröse Zwischenschicht nicht als Alleinmerkmal einer guten Adaption gesehen werden sollte. Umso mehr sollten die rechtwinklig positionierten Sharpey-like fibers als charakterisierende Eigenschaft gelten.

4.2.4.7 Gelenknahe oder gelenkferne Fixationen?

Hinsichtlich der differenten Operationstechniken wird immer wieder die Frage aufgeworfen, ob es gelenknahe oder gelenkferne Unterschiede bezüglich des Einwachsverhalten gibt. Gelenknahe zeigt sich oft ein homogener Übergang der Grenzfläche. Es zeigt sich das Bild einer ossären Integration mit Sharpey-like fibers. Bemerkenswerterweise kann hier, wie auch in unseren Untersuchungen, keine fibröse Zwischenschicht festgestellt werden. Gelenkfern sind keine Sharpey-like fibers feststellbar und die Einheilung beruht lediglich auf fibrösem Gewebe mit benachbarten Arealen einer chondralen Metaplasie (Heyde et al., 2006, p. 379 ff.). Nebelung et al. weisen bei extraartikulären Fixationen, bspw. mit Endobutton oder Transfix, eine Einheilung mit ausschließlich Granulationsgewebe und ohne Sharpey-like fibers nach und merken an, dass die Primärstabilität ausschließlich auf der Fixationsmethode beruht. Im Rahmen der gelenknahen Press-Fit-Verankerung mit einer Interferenzschraube kann wiederum das Bild einer knöchernen Einheilung mit Sharpey-like fibers festgestellt werden (Nebelung et al., 2003, p. 160 ff.). Diese Aussagen bestärken die These, dass eine gute Einheilung besonders gelenknahe gelingt und eine gewisse Kompression voraussetzt. Untermauert werden die Ergebnisse von

Lazarides et al., die das Einwachsverhalten zwischen Endobuttons femoral und einer Interferenzschraube tibial untersuchen. Im Bereich der tibial eingebrachten Interferenzschraube spiegelt sich eine gute ossäre Inkorporation mit gut organisierten Kollagenfasern und einer Neovaskularisation wider. Femoral hingegen ist keine knöchernerne Einheilung sichtbar. (Lazarides et al., 2015, p. 1937).

Zu konträren Ergebnissen kommen Petersen et al. Sie zeigen mikroskopisch, dass eine extraartikuläre Fixation mit einer ligamentären Insertion möglich ist. (Petersen and Laprell, 2000, p. 28 f.).

4.2.4.8 Fazit

Es zeigt sich, dass die ossären Strukturen sehr empfindlich auf unterschiedliche Einflüsse, sei es physikalischer Art (Druck- und Zugvektoren) oder durch entzündliche Begleitphänomene, reagieren und sich dabei wiederkehrende Bilder einer Osteogenese zeigen, die in ihrem formalen Ablauf in der osteologischen Grundlagenforschung bereits hinreichend beschrieben worden sind. In diesem Zusammenhang ist auch die Rolle und Deutung der Sharpey-like fibers nochmals kritisch zu würdigen. Es gibt in der Knochenpathologie Krankheitsbilder, die typischerweise mit der Darstellung von Sharpey-like fibers einhergehen. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine ligamentäre Adaption nicht dem klassischen Aufbau in vier Zonen entsprechen muss, sondern auch ohne Zwischenschicht aus Faserknorpeln erreicht werden kann. Dies wird von weiteren Studien bestätigt.

Der Einsatz der immunhistochemischen Marker zeigt wiederkehrende Muster mit dem Nachweis bekannter Osteoprogenitorzellen in unterschiedlichen Reifephasen, welche sich zur Knochenfront hin konzentrieren. Der aktive Knochenumbau (Remodelling) unterstützt die implantierten Bandstrukturen und fördert die Integration. Unsere Untersuchungen belegen innerhalb der Grenzfläche eine erhebliche Knochenneubildung, welche wiederum die ligamentäre Insertion mit ihren rechtwinklig einschließenden Sharpey-like fibers verstärkt.

In Anbetracht der Versuche an humanen und tierischen Präparaten sowie hinsichtlich unserer Ergebnisse wird die Frage aufgeworfen, ob die „All-Press-Fit“-Technik eine bessere biologische Einheilung in den Knochen aufweist. Dieses kann auch nach unseren Untersuchungen nicht endgültig beantwortet werden. Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Qualität der Adaptionzone, der Verweildauer oder bei der Art des Traumas. Es zeichnet sich eine Tendenz ab, dass eine gelenknahe Fixation mit zusätzlicher Kompression eine übergeordnete Rolle in der ossären bzw. ligamentären Integration spielt. Diese Voraussetzungen werden von der „All-Press-Fit“-Methode erfüllt.

4.3 Epikritische Bewertung und Ausblick

4.3.1 Klinische Relevanz

Die Ruptur des vorderen Kreuzbandes hat aufgrund der zunehmenden Mobilität und Aktivität eine hohe Inzidenz von annähernd 80.000 Fällen in Deutschland pro Jahr. Vornehmlich junge und aktive Patienten haben ein erhöhtes Risiko einer Reruptur (Anders et al., 2007, p. 721). Trotz aller Fortschritte der operativen Versorgung mit dem Ziel einer uneingeschränkten Funktionsfähigkeit des Kniegelenks kommt es immer wieder zu einer Reruptur im ligamentären Bereich. Offensichtlich ist die kausale Pathogenese vielschichtig und nicht eindeutig zu klären. In der Regel werden traumatische und mittlerweile insbesondere nicht traumatische, wie bspw. operationstechnisch oder morphologische Ursachenprofile, für das Rissgeschehen verantwortlich gemacht. Auch die von G. Felmet etablierte „All-Press-Fit“-Methode mit dem Vorteil einer fremdmaterialfreien und anatomiegerechten Rekonstruktion ist nicht frei von Rerupturen des autologen Sehnentransplantats.

4.3.2 Bedeutung von Material und Methode

Wesentliche methodisch-wissenschaftliche Ansätze zur Klärung der kausalen Pathogenese eines ligamentären Rissgeschehens eröffnen sich durch den Einsatz der klassischen Histologie, flankiert durch die Methoden der Immunhistochemie zur eindeutigen Charakterisierung von beteiligten Zellpopulationen. Die bei einer Reruptur entnommenen Gewebeproben der Sehnenstrukturen werden in der allgemeinen Pathologie primär dokumentarisch erfasst, die morphologischen Veränderungen haben in der Beurteilung eher einen akademischen Stellenwert.

Eine fundierte subtile Analyse der Morphologie unter Berücksichtigung von Fragen der kausalen und formalen Pathogenese des Rissgeschehens verlangt eine Spezialisierung in einem Institut für Pathologie für osteologische Fragestellungen. Dieser Umstand ist am Institut für Pathologie des Klinikums Stuttgart gegeben. Die Osteologie nimmt hier einen großen Raum ein, zumal der Ärztliche Direktor (Professor Dr. A. Bosse a. D.) langjähriges Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft Knochentumore und ausgewiesener Experte bei der

Beurteilung von Knochentumoren ist. Vor diesem Hintergrund werden in der vorliegenden Untersuchung nicht nur die Fragen der kausalen und formalen Pathogenese des Rissgeschehens untersucht, sondern auch Gesichtspunkte der sogenannten Grenzflächenpathologie berücksichtigt. Wie reagiert der ortsständige Knochen im Bohrkanal auf die Strukturen des eingesetzten ligamentären Transplantats? Gibt es eine überschießende Knochenneubildung oder Parallelen zur Osteoneogenese bei anderweitigen Erkrankungen wie zum Beispiel der ektopen Ossifikation?

Für die Untersuchungen standen Sehnenstrukturen und Knochenblöcke von 43 Patienten zur Verfügung und erlaubten somit eine repräsentative und aussagekräftige Untersuchung.

Zur Dokumentation des klinischen Verlaufes im Anschluss einer Revisionsoperation in der „All-Press-Fit“-Methode standen Daten von insgesamt 49 Patienten zur Verfügung, welche mit den aktuell gängigsten klinischen Parametern festgehalten werden konnten.

4.3.3 Untersuchungen der kausalen und formalen Pathogenese

Sämtliche der untersuchten Sehnentransplantate weisen Regressionsphänomene in unterschiedlicher Ausprägung und unabhängig von der Operationsmethode auf. Hervorzuheben ist die wiederkehrende Assoziation dieser unterschiedlichen Regressionsphänomene mit Nahtmaterialresiduen, welche durch die Transplantataufbereitung zustande kommen. Es handelt sich dabei primär um fissurale Defekte, Nekrosen, Zystenbildungen und histiozytär geprägte Entzündungsreaktionen. Somit erfahren diese Nahtmaterialresiduen im Sinne der kausalen Pathogenese des Rissgeschehens einen wesentlichen und primären Stellenwert. Die unterschiedlichen Regressionsphänomene der Sehnenstrukturen sind als nachgeschaltete formale Faktoren der Pathogenese zu werten, die mittelbar die Bandruptur verursachen können. Operationstechnisch zeigt sich nur im adaptiven Knochenneubau tibial ein signifikanter Unterschied, welcher bei der „All-Press-Fit“-Methode für eine gesteigerte aktive Adaption im Bohrkanal spricht.

4.3.4 Untersuchungen der Grenzflächenpathologie

In der Immunhistochemie können wir definitiv eine deutliche Verdichtung und Proliferation der osteogenen Zellen zur Knochenfront hin feststellen. Zusätzlich ist es gelungen, Osteoprogenitorzellen in unterschiedlichen Reifestadien in der Grenzfläche nachzuweisen. Abrundend ist ein ständiger Auf- und Abbau im Sinne eines Remodellings im Bereich der Knochenfront bewiesen, wodurch sich eine aktive Adaption im Bohrkanal belegen lässt.

4.3.5 Ausblick

4.3.5.1 Klinik

Weiterführende Untersuchungen des klinischen Verlaufs nach Revisionsoperationen sind sicherlich erforderlich, um eine optimale Versorgung, eine passende rehabilitative Anschlussheilbehandlung und somit eine frühzeitige Rückkehr zum präoperativen Aktivitätsniveau zu erreichen. Die „All-Press-Fit“-Methode erweist sich dabei als ein noch recht junges Verfahren mit insgesamt sehr überzeugenden Ergebnissen. Um die Aussagekraft des guten postoperativen Verlaufs noch zu verstärken, sind weitere Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv und mit weiteren Attributen, wie bspw. IKDC-, Lyholm- sowie dem Tegner-Score, sowie Studien über einen noch längeren Zeitraum notwendig. Es gibt aktuelle Studien, die belegen, dass vier Jahre nach einer Revisionsoperation das Aktivitätsniveau nach wie vor vermindert bleibt (Barié et al., 2019, p. 3530). Sarraj et al. sprechen sogar von nur 52,1 %, die das vorherige Aktivitätsniveau erreichen, und von 12,5 %, die im Anschluss keinen Sport mehr ausüben können (Sarraj et al., 2019, p. 430). Eine spannende Frage bleibt sicherlich auch, inwieweit langfristige Studien die Qualität und Quantität einer postoperativen Gonarthrose oder degenerativer Gelenkschäden erfassen.

4.3.5.2 Morphologie

Viele Studien fordern immer wieder weitere Untersuchungen des biologischen Einwachsverhaltens. Andererseits können inadäquate Traumata oder kurze Verweildauern nicht ausschließlich morphologisch begründet werden. Topographisch könnte das Adaptionsverhalten im Bohrkanal noch genauer verifiziert werden. Hier liefern insbesondere die Untersuchungen von Nebelung

et al., Heyde et al. und Lazarides et al. interessante Ansatzpunkte. Sie weisen nach, dass es gelenkfern oder extraartikulär lediglich zu einer Einheilung über Granulationsgewebe und ohne Sharpey-like fibers kommt (Heyde et al., 2006, p. 379 ff.; Lazarides et al., 2015, p. 1937 ff.; Nebelung et al., 2003, p. 160). Weiterführende Untersuchungen könnten in diesem Kontext die aktuell angewendeten Operationstechniken grundlegend beeinflussen. Auch der Einfluss von Synovialflüssigkeit im Bohrkanal ist nicht ausreichend geklärt. Zusätzlich steckt in der Erweiterung der Bandbreite von immunhistochemischen Markern ein enormes Potenzial. Weitere Untersuchungen würden sicherlich neue Ergebnisse mit einem noch unschätzbaren Potenzial mit sich bringen, welche darüber hinaus auch auf andere Pathogenesen unterschiedlichster Krankheiten übertragbar sein könnten.

Die beschriebenen Formationen von ektopen Ossifikationen und deren Stimuli bleiben weiterhin nicht endgültig verstanden und bedürfen weiterer Analysen. Ein sehr interessanter Ansatz ist auch die histopathologische Untersuchung von noch kürzeren Zeitabständen, auch wenn man in diesem Kontext am ehesten auf Tierversuche zurückgreifen müsste. Auch die Reduktion von Fremdmaterial, insbesondere bei der Aufbereitung der autologen Sehnentransplantate, könnte eine hochgradige Regression weiter minimieren. Grundlegend könnte ein Verzicht von synthetischen Fixationsmaterialien zu einer deutlichen Kostenminimierung führen. Selbstverständlich ist die Kostenminimierung nicht als kosteneffizientes Management zu betrachten und eher ein positiv zu wertender Nebeneffekt. Eine weiterhin ungeklärte Frage ist der Einfluss von Hitzenekrosen im Zuge einer VKB-Plastik. Zudem muss abschließend untersucht werden, warum die fissuralen Defekte eher zentral im Sehnenapparat auftreten. Entwicklungen über synthetische Transplantate für den operativen Ersatz eines VKBs, welche vermehrt in China Anklang finden, müssen weiter erforscht und beobachtet werden. In welchem Ausmaß die Ergebnisse dieser Dissertationsschrift die aktuelle Therapie, sei es operativ oder klinisch, beeinflussen, bleibt dabei abzuwarten.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit zeigt neue Erkenntnisse über Ursachen eines erneuten Rissgeschehens im Zuge einer VKB-Plastik und zum Inkorporationsprozess mit aktiver Knochenneubildung im Bohrkanal. Der klinische postoperative Verlauf innerhalb der ersten sechs Monate nach erfolgter Revisionsoperation wird ebenfalls dargestellt.

Ein Patientenkollektiv von n=49 stand zur Analyse des postoperativen Verlaufs nach einer Revisionsoperation in „All-Press-Fit“- Technik zur Verfügung. Die Beurteilung der Funktionalität des Kniegelenks zeigte eine stetige Zunahme der Bewegungsgrade unter simultaner Reduktion des Streckdefizits. Nach sechs Monaten war die Translationsstabilität bereits kleiner als auf der nicht operierten Seite. Bei allen Probanden erbrachte der Lachman-Test nach drei und sechs Monaten ein festes Ergebnis. Der Pivot-Shift-Test zeigte sich zum Abschluss der Untersuchung bei 83,4% als nicht auslösbar. Im Kontext des Koordinationstyps zeigte sich der gewünschte Typ B nach sechs Monaten bei über der Hälfte (57,1 %) der Probanden. Als Diskussionsergebnis können überzeugende Resultate im Vergleich zum Verlauf im Anschluss einer Primäroperation dokumentiert werden.

Von 43 Patienten konnten insgesamt 76 Knochenblöcke in Zuge einer Revisionsoperation in der Artico Sportklinik in Villingen-Schwenningen gewonnen und nach entsprechender Aufbereitung histopathologisch untersucht werden. Zusätzlich wurde der Einfluss der Primäroperation statistisch untersucht und begutachtet. Im Kontext der Grenzflächenpathologie standen Untersuchungen der auftretenden Regressionsphänomene, insbesondere der Auswirkungen von ortständigem Fremdmaterial sowie histogenetische und immunhistochemische Aspekte zum Proliferationsverhalten osteogener Zellen, im Vordergrund.

Histomorphologisch zeigte sich eine Vielzahl einflussnehmender Regressionsphänomene. Chronische und histiozytäre Entzündungsreaktion mit begleitenden zystiformen Alterationen, fissuralen Defekten und Osteonekrosen prägten die Morphologie. Vereinzelt zeigten sich chondrale Metaplasien, myxoide Degenationen, ektope Ossifikationen oder ein Narbenneurom. Grundsätzlich beinhalten all diese Veränderungen die Potenz, ein erneutes

Rissgeschehen zu verursachen. Lokalisierbar sind die Regressionsphänomene oft zentral im Sehnentransplantat. Eine herausragende Bedeutung nehmen Nahtmaterialresiduen als kausal pathologischer Faktor für Regressionen und destruktive Veränderungen der autologen Sehnentransplantate ein. In der „All-Press-Fit“-Methode konnte deutlich seltener eine hohe Akkumulation von Fremdmaterial nachgewiesen werden.

Immunhistochemisch stellten sich ruhige und aktive Adaptionen dar. Charakteristisch für eine gute Adaption stehen rechtwinklig entspringende Sharpey-like fibers. Die nachgewiesene Osteoneogenese führt zur weiteren Stabilisierung der Bandstrukturen im Bohrkanal. Weiterführend zeigte sich ein Transformationsprozess vom Fibroblasten über den Präosteoblasten zum reifen Osteoblasten. Darüber hinaus konnte der perivaskuläre Fibroblast, Endothelzellen und der Perizyt als Zellen mit einer osteogenen Potenz identifiziert werden. Obendrein ist ein ständiges Remodelling in der Grenzfläche belegt.

Eine lange bzw. kurze Verweildauer oder ein spontanes Trauma sind nicht ausschließlich an morphologischen Ursachen festzumachen und unterstreichen, dass ein erneutes Rissgeschehen nur als multifaktorielles Geschehen verstanden werden kann. Ein Abschluss der ossären Integration liegt frühestens ca. vier bis sechs Wochen nach Implantation vor. Zur Optimierung der Adaption ist eine gelenknahe und zeitgleich komprimierende Fixation die derzeit führende Operationsmethode.

6 Anhang

6.1 Protokolle der histologischen Untersuchungen

6.1.1 Schritte der Entparaffinierung

- 1) Xylol für 3x20 Sekunden
- 2) Ethanol 100% für 2x20 Sekunden
- 3) Ethanol 95% für 2x30 Sekunden
- 4) Spülen mit Aqua destillata für 30 Sekunden

6.1.2 Schritte der H&E Färbung

- 1) Hämatoxylin nach Meyer für 1 Minute
- 2) Spülen mit Aqua destillata für 30 Sekunden
- 3) Ammoniumhydroxid für 30 Sekunden
- 4) Eosin für 10 Sekunden
- 5) Ethanolreihe
 - a. 70% für 2x 30 Sekunden
 - b. 96% für 1x30 Sekunden
 - c. 100% für 1x30 Sekunden
- 6) 10-15 Minuten Trocknung an der Luft

6.1.3 Schritte der Masson-Goldner Färbung

- 1) Weigerts Eisenhämatoxylin für 30 Minuten
- 2) Masson (Goldner I) -Färbung für 7 Minuten
- 3) Gegenfärbung mit Phosphormolybdänsäuren, Orange- G und Lichtgrün bei 60°C im Brutschrank für 5 bzw. 15 Minuten. Zwischen den Schritten jeweils Abspülen mittels Essigsäure 2%
- 4) Spülen mit Aqua destillata für 30 Sekunden

6.1.4 Schritte der Elastika von Gieson Färbung

- 1) Färbung mit Pikrofuchsin (Säurefuchsin in Pikrinsäure)
- 2) Kernfärbung mit Eisenhämatoxylin nach Weigert
- 3) Kollagen wird durch das Säurefuchsin und Muskulatur und Zytoplasma durch Pikrinsäure gefärbt

6.2 Protokolle der immunhistochemischen Färbungen

Alle Antikörper werden im Färbeautomat BenchMark Ultra/Roche gefärbt und anschließend mit einer EZ Lösung bei 72°C entparaffiniert.

6.2.1 Protokoll für *Bone-specific alkalischen Phosphatase (BAP1)*

- 1) Verdünnungskonzentration 1:50
- 2) Inkubation der Antikörper für 32 Minuten
- 3) OptiView Universal DAB Detektion Kit für 25 Minuten
- 4) Hämatoxylin- Färbung für 8 Minuten
- 5) Bluing Reagenz für 4 Minuten
- 6) Nach der IHC Färbung Spülung im warmen Wasserbad
- 7) Aufsteigende Ethanolreihe (70% → 96% → 100%)
- 8) Eindeckung mit Xylol im Eindeckautomaten Dako

6.2.2 Protokoll für *Bone-morphogenetic Protein 2 (BMP2)*

- 1) Verdünnungskonzentration 1:50
- 2) Vorbehandlung von CC1 pH von 8,4 bei 95°C für 32 Minuten
- 3) Inkubation der Antikörper für 20 Minuten
- 4) OptiView Universal DAB Detektion Kit für 25 Minuten
- 5) Hämatoxylin- Färbung für 8 Minuten
- 6) Bluing Reagenz für 4 Minuten
- 7) Nach der ICH Färbung Spülung im warmen Wasserbad
- 8) Aufsteigende Ethanolreihe (70% → 96% → 100%)
- 9) Eindeckung mit Xylol im Eindeckautomaten Dako

6.2.3 Protokoll für *Bone-morphogenetic Protein 3 (BMP3)*

- 1) Verdünnungskonzentration 1:100
- 2) Vorbehandlung von CC1 pH von 8,4 bei 95°C für 32 Minuten
- 3) Inkubation der Antikörper für 20 Minuten
- 4) OptiView Universal DAB Detektion Kit für 25 Minuten

- 5) Hämatoxylin- Färbung für 8 Minuten
- 6) Bluing Reagenz für 4 Minuten
- 7) Nach der ICH Färbung Spülung im warmen Wasserbad
- 8) Aufsteigende Ethanolreihe (70% → 96% → 100%)
- 9) Eindeckung mit Xylol im Eindeckautomaten Dako

6.2.4 Protokoll für Tartratresistente saure Phosphatase (TRcAP)

Für das HiDef Detection HRP Polymer System:

- 1) Verfahren Epitopdemaskierung: hier, Reagenz Epitopdemaskierung: Trilogy
- 2) Inkubation der Antikörper für 10-30 Minuten
- 3) Inkubationszeit für HiDef Detection Amplifier für 10 Minuten
- 4) Inkubationszeit für HiDef Detection Polymer Detector für 10 Minuten
- 5) Inkubationszeit für DAB für 1-10 Minuten
- 6) Dehydrierung und Eindeckung

6.2.5 Protokoll für Vascular Endothelial Growth Factor 2 (VEGF2)

- 1) Verdünnungskonzentration 1:50
- 2) Vorbehandlung von CC1 pH von 8,4 bei 95°C für 40 Minuten
- 3) Inkubation der Antikörper für 32 Minuten
- 4) OptiView Universal DAB Detektion Kit für 25 Minuten
- 5) Hämatoxylin- Färbung für 8 Minuten
- 6) Bluing Reagenz für 4 Minuten
- 7) Nach der ICH Färbung Spülung im warmen Wasserbad
- 8) Aufsteigende Ethanolreihe (70% → 96% → 100%)
- 9) Eindeckung mit Xylol im Eindeckautomaten Dako

6.2.6 Protokoll für Makrophagenmarker CD 68

- 1) Verdünnungskonzentration 1:400
- 2) Vorbehandlung von CC1 pH von 8,4 bei 95°C für 40 Minuten
- 3) Inkubation der Antikörper für 32 Minuten
- 4) UltraView Universal DAB Detektion Kit für 25 Minuten

- 5) Hämatoxylin- Färbung für 8 Minuten
- 6) Bluing Reagenz für 4 Minuten
- 7) Nach der ICH Färbung Spülung im warmen Wasserbad
- 8) Aufsteigende Ethanolreihe (70% → 96% → 100%)
- 9) Eindeckung mit Xylol im Eindeckautomaten Dako

6.3 Statistischer Vergleich der Operationsmethoden

6.3.1 Entzündungsreaktionen

Tabelle 10: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der Entzündungsreaktion femoral

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert
			Extern operiert	All Press Fit		0,702 LL
Itis femoral	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	0	1 (25 %)	1 (3,8 %)	
	+	Anzahl (%)	12 (54,5 %)	1 (25 %)	13 (50 %)	
	++	Anzahl (%)	8 (36,4 %)	2 (50 %)	10 (38,5 %)	
	+++	Anzahl (%)	2 (9,1 %)	0	2 (7,7 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	22 (100 %)	4 (100 %)	26 (100 %)	

Tabelle 11: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der Entzündungsreaktion tibial

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert
			Extern operiert	All Press Fit		>0,999 LL
Itis tibial	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	1 (3,6 %)	0	1 (2,7 %)	
	+	Anzahl (%)	14 (50 %)	4 (44,4 %)	18 (48,6 %)	
	++	Anzahl (%)	8 (28,6 %)	4 (44,4 %)	12 (32,4 %)	
	+++	Anzahl (%)	5 (17,9 %)	1 (11,1 %)	6 (16,2 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	28 (100 %)	9 (100 %)	37 (100 %)	

Tabelle 12: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der Entzündungsreaktion im ACL Stumpf

			Primäroperation		Gesamt
			Extern operiert	All Press Fit	
Itis ACL Stumpf	+	Anzahl (%)	2 (33,3 %)	1 (50 %)	0 (37,5 %)
	++	Anzahl (%)	2 (33,3 %)	1 (50 %)	3 (37,5 %)
	+++	Anzahl (%)	2 (33,3 %)	0	2 (25 %)
Gesamt		Anzahl (%)	6 (100 %)	2 (100 %)	8 (100 %)

6.3.2 Fissurale Aufspaltungen

Tabelle 13: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der fissuralen Aufspaltungen femoral

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert
			Extern operiert	All Press Fit		
Fissurale Aufspaltung femoral	+	Anzahl (%)	5 (20,8 %)	3 (60 %)	8 (27,6 %)	0,083 ^{LL}
	++	Anzahl	13 (54,2 %)	2 (40 %)	15 (51,7 %)	
	+++	Anzahl	6 (25 %)	0	6 (20,7 %)	
Gesamt		Anzahl	24 (100 %)	5 (100 %)	29 (100 %)	

Tabelle 14: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der fissuralen Aufspaltungen tibial

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert
			Extern operiert	All Press Fit		
Fissurale Ausspeisung tibial	+	Anzahl (%)	8 (30,8 %)	1 (12,5 %)	9 (26,5 %)	>0,999 ^{LL}
	++	Anzahl (%)	9 (34,6 %)	6 (75 %)	15 (44,1 %)	
	+++	Anzahl (%)	9 (34,9 %)	1 (12,5 %)	10 (29,4 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	26 (100 %)	8 (100 %)	34 (100 %)	

Tabelle 15: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der fissuralen Aufspaltungen im ACL Stumpf

			Primäroperation		Gesamt
			Extern operiert	All Press Fit	
Fissurale Aufspaltung ACL Stumpf	+	Anzahl (%)	2 (33,3 %)	0	2 (25 %)
	++	Anzahl (%)	3 (50 %)	2 (100 %)	5 (62,5 %)
	+++	Anzahl (%)	1 (16,7 %)	0	1 (12,5 %)
Gesamt		Anzahl (%)	6 (100 %)	2 (100 %)	8 (100 %)

6.3.3 Vitalität des Knochens

Tabelle 16: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der Vitalität femoral

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert
			Extern operiert	All Press Fit		
Vitalität femoral	+	Anzahl (%)	2 (10 %)	0	2 (8,3 %)	0,419 ^{LL}
	++	Anzahl (%)	9 (45 %)	1 (25 %)	10 (41,7 %)	
	+++	Anzahl (%)	9 (45 %)	3 (75 %)	12 (50 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	20 (100 %)	4 (100 %)	24 (100 %)	

Tabelle 17: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der Vitalität tibial

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert 0,755 ^{LL}
			Extern operiert	All Press Fit		
Vitalität tibial	+	Anzahl (%)	2 (8,7 %)	0	2 (6,3 %)	
	++	Anzahl (%)	6 (26,1 %)	5 (55,6 %)	11 (34,4 %)	
	+++	Anzahl (%)	15 (65,2 %)	4 (44,4 %)	19 (59,4 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	23 (100 %)	9 (100 %)	32 (100 %)	

6.3.4 Osteonekrosen

Tabelle 18: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der Osteonekrosen femoral

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert 0,748 ^{LL}
			Extern operiert	All Press Fit		
Nekrosen femoral	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	0	1 (25 %)	1 (3,8 %)	
	+	Anzahl (%)	11 (50 %)	1 (25 %)	12 (46,2 %)	
	++	Anzahl (%)	9 (40,9 %)	0	9 (34,6 %)	
	+++	Anzahl (%)	2 (9,1 %)	2 (50 %)	4 (15,4 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	22 (100 %)	4 (100 %)	26 (100 %)	

Tabelle 19: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der Osteonekrosen tibial

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert 0,302 ^{LL}
			Extern operiert	All Press Fit		
Nekrosen tibial	+	Anzahl (%)	12 (42,9 %)	6 (75 %)	18 (50 %)	
	++	Anzahl (%)	12 (42,9 %)	0	12 (33,3 %)	
	+++	Anzahl (%)	2 (7,1 %)	1 (12,5 %)	3 (8,3 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	28 (100 %)	8 (100 %)	36 (100 %)	

Tabelle 20: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der Osteonekrosen im ACL Stumpf

			Primäroperation		Gesamt
			Extern operiert	All Press Fit	
Nekrose ACL Stumpf	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	2 (33,3 %)	1 (50 %)	3 (37,5 %)
	+	Anzahl (%)	4 (66,7 %)	1 (50 %)	5 (62,5 %)
Gesamt		Anzahl (%)	6 (100 %)	2 (100 %)	8 (100 %)

6.3.5 Myxoide Degeneration

Tabelle 21: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der myxoiden Degeneration

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert
			Extern operiert	All Press Fit		0,113 LL
Myxo. Degeneration femoral	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	15 (68,2 %)	2 (50 %)	17 (65,4 %)	
	+	Anzahl (%)	7 (31,8 %)	1 (25 %)	8 (30,8 %)	
	+++	Anzahl (%)	0	1 (25 %)	1 (3,8 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	22 (100 %)	4 (100 %)	26 (100 %)	

Tabelle 22: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der myxoiden Degeneration tibial

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert
			Extern operiert	All Press Fit		0,370 LL
Myxo. Degeneration tibial	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	13 (46,4 %)	6 (66,7 %)	19 (51,4 %)	
	+	Anzahl (%)	10 (35,7 %)	2 (22,2 %)	12 (32,4 %)	
	++	Anzahl (%)	4 (14,3 %)	1 (11,1 %)	5 (13,5 %)	
	+++	Anzahl (%)	1 (3,6 %)	0	1 (2,7 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	28 (100 %)	9 (100 %)	37 (100 %)	

Tabelle 23: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der myxoiden Degeneration im ACL Stumpf

			Primäroperation		Gesamt
			Extern operiert	All Press Fit	
Myxo. Degeneration ACL Stumpf	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	2 (33,3 %)	0	2 (25 %)
	+	Anzahl (%)	1 (16,7 %)	2 (100 %)	3 (37,5 %)
	++	Anzahl (%)	3 (50 %)	0	3 (37,5 %)
Gesamt		Anzahl (%)	6 (100 %)	2 (100 %)	8 (100 %)

6.3.6 Chondrale Metaplasie

Tabelle 24: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der chondralen Metaplasie femoral

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert >0,999 ^{LL}
			Extern operiert	All Press Fit		
Chondr. Metaplasie femoral	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	28 (93,3 %)	10 (100 %)	38 (95 %)	
	++	Anzahl (%)	2 (6,7 %)	0	2 (5 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	30 (100 %)	10 (100 %)	40 (100 %)	

Tabelle 25: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der chondralen Metaplasie tibial

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert 0,298 ^{LL}
			Extern operiert	All Press Fit		
chondr. Metaplasie tibial	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	22 (73,3 %)	9 (90 %)	31 (77,5 %)	
	+	Anzahl (%)	3 (10 %)	1 (10 %)	4 (10 %)	
	++	Anzahl (%)	5 (16,7 %)	0	5 (12,5 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	30 (100 %)	10 (100 %)	40 (100 %)	

Tabelle 26: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der chondralen Metaplasie im ACL Stumpf

			Primäroperation		Gesamt
			Extern operiert	All Press Fit	
chondr. Metaplasie ACL Stumpf	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	3 (100 %)	0	3 (75 %)
	+	Anzahl (%)	0	1 (100 %)	1 (25 %)
Gesamt		Anzahl (%)	3 (100 %)	1 (100 %)	4 (100 %)

6.3.7 Kapilläre Aufsprossungen

Tabelle 27: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der kapillären Aufsprossungen femoral

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert 0,686 ^{LL}
			Extern operiert	All Press Fit		
Kapilläre Aufsprossung femoral	+	Anzahl (%)	12 (54,5 %)	3 (75 %)	15 (57,7 %)	
	++	Anzahl (%)	8 (36,4 %)	1 (25 %)	9 (34,6 %)	
	+++	Anzahl (%)	2 (9,1 %)	0	2 (7,7 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	22 (100 %)	4 (100 %)	26 (100 %)	

Tabelle 28: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der kapillären Aufsprössungen tibial

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert 0,099 ^{LL}
			Extern operiert	All Press Fit		
Kapilläre Aufsprössung tibial	+	Anzahl (%)	10 (35,7 %)	6 (66,7 %)	16 (43,2 %)	
	++	Anzahl (%)	13 (46,4 %)	3 (33,3 %)	16 (43,2 %)	
	+++	Anzahl (%)	5 (17,9 %)	0	5 (13,5 %)	
Gesamt		Anzahl	28 (100 %)	9 (100 %)	37 (100 %)	

Tabelle 29: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der kapillären Aufsprössungen im ACL Stumpf

			Primäroperation		Gesamt
			Extern operiert	All Press Fit	
Kapilläre Aufsprössung ACL Stumpf	+	Anzahl (%)	2 (33,3 %)	1 (50 %)	3 (37,5 %)
	++	Anzahl (%)	1 (16,7 %)	1 (50 %)	2 (25 %)
	+++	Anzahl (%)	3 (50 %)	0	3 (37,5 %)
Gesamt		Anzahl (%)	6 (100 %)	2 (100 %)	8(100 %)

6.3.8 Zysten

Tabelle 30: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. Zysten femoral

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert 0,638 ^{LL}
			Extern operiert	All Press Fit		
Zysten femoral	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	18 (81,8 %)	4 (80 %)	22 (81,5 %)	
	+	Anzahl (%)	4 (18,2 %)	0	4 (14,8 %)	
	++	Anzahl (%)	0	1 (20 %)	1 (3,7 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	22 (100 %)	5 (100 %)	27 (100 %)	

Tabelle 31: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. Zysten tibial

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert 0,472 ^{LL}
			Extern operiert	All Press Fit		
Zysten tibial	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	19 (65,5 %)	6 (75 %)	25 (67,6 %)	
	+	Anzahl (%)	5 (17,2 %)	2 (25 %)	7 (18,9 %)	
	++	Anzahl (%)	4 (13,8 %)	0	4 (10,8 %)	
	+++	Anzahl (%)	1 (3,4 %)	0	1 (2,7 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	29 (100 %)	8 (100 %)	37 (100 %)	

Tabelle 32: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. Zysten im ACL Stumpf

			Primäroperation		Gesamt
			Extern operiert	All Press Fit	
Zysten ACL Stumpf	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	1 (25 %)	0	1 (20 %)
	+	Anzahl (%)	2 (50 %)	1 (100 %)	3 (60 %)
	++	Anzahl (%)	1 (25 %)	0	1 (20 %)
Gesamt		Anzahl (%)	4 (100 %)	1 (100 %)	5 (100 %)

6.3.9 Osteoporose

Tabelle 33: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. Osteoporose femoral

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert 0,553
			Extern operiert	All Press Fit		
Osteoporose femoral	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	21 (87,5 %)	4 (66,7 %)	25 (83,3 %)	
	++	Anzahl (%)	2 (8,3 %)	2 (33,3 %)	4 (13,3 %)	
	+++	Anzahl (%)	1 (4,2 %)	0	1 (3,3 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	24 (100 %)	6 (100 %)	30 (100 %)	

Tabelle 34: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. Osteoporose tibial

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert 0,510
			Extern operiert	All Press Fit		
Osteoporose tibial	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	23 (79,3 %)	7 (77,8 %)	30 (78,9 %)	
	+	Anzahl (%)	4 (13,8 %)	0	4 (10,5 %)	
	++	Anzahl (%)	1 (3,4 %)	1 (11,1 %)	2 (5,3 %)	
	+++	Anzahl (%)	1 (3,4 %)	1 (11,1 %)	2 (5,3 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	29 (100 %)	9 (100 %)	38 (100 %)	

6.3.10 Ektope Ossifikationen

Tabelle 35: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der ektopen Ossifikationen femoral

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert 0,671 ^{LL}
			Extern operiert	All Press Fit		
ektipe Ossifikation femoral	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	18 (81,8 %)	5 (100 %)	23 (85,2 %)	
	+	Anzahl (%)	3 (13,6 %)	0	3 (11,1 %)	
	++	Anzahl (%)	1 (4,5 %)	0	1 (3,7 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	22 (100 %)	5 (100 %)	27 (100 %)	

Tabelle 36: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der ektopen Ossifikationen tibial

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert 0,200 ^{LL}
			Extern operiert	All Press Fit		
ektope Ossifikation tibial	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	20 (71,4 %)	8 (100 %)	28 (77,8 %)	
	+	Anzahl (%)	4 (14,3 %)	0	4 (11,1 %)	
	++	Anzahl (%)	3 (10,7 %)	0	3 (8,3 %)	
	+++	Anzahl (%)	1 (3,6 %)	0	1 (2,8 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	28 (100 %)	8 (100 %)	36 (100 %)	

Tabelle 37: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der ektopen Ossifikationen im ACL Stumpf

			Primäroperation		Gesamt
			Extern operiert	All Press Fit	
ektope Ossifikation ACL Stumpf	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	4 (66,7 %)	1 (50 %)	5 (62,5 %)
	+	Anzahl (%)	1 (16,7 %)	1 (50 %)	2 (25 %)
	+++	Anzahl (%)	1 (12,7 %)	0	1 (12,5 %)
Gesamt		Anzahl (%)	6 (100 %)	2 (100 %)	8 (100 %)

6.3.11 Fremdmaterial

Tabelle 38: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. des Fremdmaterials tibial

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert 0,280 ^{LL}
			Extern operiert	All Press Fit		
Fremdmaterial tibial	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	2 (7,4 %)	0	2 (5,6 %)	
	+	Anzahl (%)	13 (48,1 %)	7 (77,8 %)	20 (20,56 %)	
	++	Anzahl (%)	5 (18,5 %)	2 (22,2 %)	7 (19,4 %)	
	+++	Anzahl (%)	7 (25,9 %)	0	7 (19,4 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	27 (100 %)	9 (100 %)	36 (100 %)	

Tabelle 39: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. des Fremdmaterials femoral

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert
			Extern operiert	All Press Fit		>0,999 ^{LL}
Fremdmaterial femoral	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	2 (10 %)	0	2 (8,3 %)	
	+	Anzahl (%)	11 (55 %)	2 (50 %)	13 (54,2 %)	
	++	Anzahl (%)	2 (10 %)	2 (50 %)	4 (16,7 %)	
	+++	Anzahl (%)	5 (25 %)	0	5 (20,8 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	20 (100 %)	4 (100 %)	24 (100 %)	

Tabelle 40: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. des Fremdmaterials im ACL Stumpf

			Primäroperation		Gesamt
			Extern operiert	All Press Fit	
Fremdmaterial ACL Stumpf	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	1 (16,7 %)	0	1 (12,5 %)
	+	Anzahl (%)	4 (66,7 %)	1 (50 %)	5 (62,5 %)
	++	Anzahl (%)	1 (16,7 %)	1 (50 %)	2 (25 %)
Gesamt		Anzahl (%)	6 (100 %)	2 (100 %)	8 (100 %)

6.3.12 Adaptionszone

Tabelle 41: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der Adaptionszone femoral

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert
			Extern operiert	All Press Fit		0,326 ^{Fisher}
Adaptionszone femoral	+	Anzahl (%)	4 (19 %)	2 (50 %)	6 (24 %)	
	++	Anzahl (%)	11 (52,4 %)	1 (25 %)	12 (48 %)	
	+++	Anzahl (%)	6 (28,6 %)	1 (25 %)	7 (28 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	21 (100 %)	4 (100 %)	25 (100 %)	

Tabelle 42: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der Adaptionszone tibial

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert
			Extern operiert	All Press Fit		0,184 ^{LL}
Adaptionszone tibial	keine Feststellung	Anzahl (%)	3 (11,5 %)	0	3 (8,3 %)	
	+	Anzahl (%)	6 (23,1 %)	1 (10 %)	7 (19,4 %)	
	++	Anzahl (%)	8 (30,8 %)	4 (40 %)	12 (33,3 %)	
	+++	Anzahl (%)	9 (34,6 %)	5 (50 %)	14 (38,9 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	26 (100 %)	10 (100 %)	36 (100 %)	

6.3.13 Adaptiver Knochenneubau

Tabelle 43: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. des adaptiven Knochenneubaus femoral

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert
			Extern operiert	All Press Fit		0,130 ^{LL}
Adaptiver Knochenneubau femoral	keine Feststellung	Anzahl (%)	14 (60,9 %)	1 (20 %)	15 (53,6 %)	
	+	Anzahl (%)	3 (13 %)	2 (40 %)	5 (17,9 %)	
	++	Anzahl (%)	6 (26,1 %)	1 (20 %)	7 (25 %)	
	+++	Anzahl (%)	0	1 (20 %)	1 (3,6 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	23 (100 %)	5 (100 %)	28 (100 %)	

Tabelle 44: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. des adaptiven Knochenneubaus tibial

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert
			Extern operiert	All Press Fit		0,003 ^{LL}
Adaptiver Knochenneubau tibial	keine Feststellung	Anzahl (%)	15 (55,6 %)	1 (11,1 %)	16 (44,4 %)	
	+	Anzahl (%)	5 (18,5 %)	0	5 (13,9 %)	
	++	Anzahl (%)	5 (18,5 %)	5 (55,6 %)	10 (27,8 %)	
	+++	Anzahl (%)	2 (7,4 %)	3 (33,3 %)	5 (13,9 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	27 (100 %)	9 (100 %)	36 (100 %)	

Tabelle 45: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. des adaptiven Knochenneubaus im ACL Stumpf

			Primäroperation		Gesamt
			Extern operiert	All Press Fit	
Adaptiver Knochenneubau ACL Stumpf	gut keine Feststellung	Anzahl (%)	5 (83,3 %)	2 (100 %)	7 (87,5 %)
	+	Anzahl (%)	1 (16,7 %)	0	1 (12,5 %)
Gesamt		Anzahl (%)	6 (100 %)	2 (100 %)	8 (100 %)

6.4 Verweildauer und Art des Traumas als Richtgröße der Primärstabilität

Tabelle 46: Übersicht der Verweildauer hinsichtlich der Operationsmethode in Monaten

Primäroperation		N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Min.	Max.	Perzentile			P-Wert
							25.	50. Med.	75.	
Extern operiert	Verweildauer	29	58,88	47,72	6,37	217,30	27,14	41,53	91,09	0,188 ^{UT}
„All-Press-Fit“	Verweildauer	11	47,91	55,38	5,36	174,62	12,02	15,24	95,44	

Tabelle 47: Übersicht der Art des Traumas hinsichtlich der Operationsmethode

			Primäroperation		Gesamt	p-Wert 0,667 Fisher
			Extern operiert	All Press Fit		
Art des Traumas	adäquat	Anzahl (%)	26 (86,7 %)	10 (100 %)	36 (90 %)	
	inadäquat	Anzahl (%)	3 (10 %)	0	3 (7,5 %)	
	spontan	Anzahl (%)	1 (3,3 %)	0	1 (2,5 %)	
Gesamt		Anzahl (%)	30 (100 %)	10 (100 %)	40 (100 %)	

6.5 Postoperativer klinischer Verlauf

6.5.1 Bewegungsumfang 2. Tag postoperativ

Tabelle 48: Bewegungsumfang 2. Tag postoperativ in Grad

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Min.	Max.	Perzentile		
						25.	50. Med.	75.
Extension	32	0,00	0,000	0	0	0,00	0,00	0,00
Streckdefizit	32	12,81	14,081	0	50	0,00	5,00	27,50
Flexion	32	77,34	17,688	0	90	70,00	80,00	90,00

6.5.2 Bewegungsumfang 3. Woche postoperativ

Tabelle 49: Bewegungsumfang 3. Woche postoperativ in Grad

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Min.	Max.	Perzentile		
						25.	50. Med.	75.
Extension	25	0,24	1,012	0	5	0,00	0,00	0,00
Streckdefizit	25	4,44	7,523	0	20	0,00	0,00	7,50
Flexion	25	115,60	18,219	70	150	105,00	120,00	130,00

6.5.3 Bewegungsumfang 3. Monat postoperativ

Tabelle 50: Bewegungsumfang 3. Monat postoperativ mit Translationsstabilität in Grad

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Min.	Max.	Perzentile		
						25.	50. Med.	75.
Extension	21	1,19	3,124	0	10	0,00	0,00	0,00
Streckdefizit	21	0,00	0,000	0	0	0,00	0,00	0,00
Flexion	21	137,14	4,892	130	150	135,00	140,00	140,00
Translationsstabilität operiert [mm]	17	9,529	1,8265	7,0	13,7	7,600	9,600	10,500
Translationsstabilität nicht operiert [mm]	16	9,219	2,0990	6,0	13,6	7,300	9,100	10,950

6.5.4 Bewegungsumfang 6. Monat postoperativ

Tabelle 51: Bewegungsumfang 6. Monat postoperativ mit Translationsstabilität in Grad

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Min.	Max.	Perzentile		
						25.	50. Med.	75.
Extension	15	0,67	2,582	0	10	0,00	0,00	0,00
Streckdefizit	15	0,00	0,000	0	0	0,00	0,00	0,00
Flexion	15	128,33	36,286	0	145	135,00	140,00	140,00
Translationsstabilität operiert [mm]	12	8,450	1,1213	6,7	10,3	7,200	8,800	9,175
Translationsstabilität nicht operiert [mm]	11	8,682	1,1268	7,0	10,4	7,500	8,600	9,800

6.5.5 Lachman Test 3. Monat postoperativ

Tabelle 52: Lachman Test 3. Monat postoperativ

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozepte	Kumulierte Prozepte
Gültig	fest	19	44,2	100,0	100,0
Fehlend	System	24	55,8		
Gesamt		43	100,0		

6.5.6 Pivot Shift Test 3. Monat postoperativ

Tabelle 53: Pivot-Shift Test 3. Monat postoperativ

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozepte	Kumulierte Prozepte
Gültig	nichts auslösbar	14	32,6	77,8	77,8
	glide	4	9,3	22,2	100,0
	Gesamt	18	41,9	100,0	
Fehlend	System	25	58,1		
Gesamt		43	100,0		

6.5.7 Koordinationstyp des M. vastus medialis 3. Monat postoperativ

Tabelle 54: Koordinationstyp 3. Monat postoperativ

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Typ B	9	20,9	42,9	42,9
	Typ C	12	27,9	57,1	100,0
	Gesamt	21	48,8	100,0	
Fehlend	System	22	51,2		
Gesamt		43	100,0		

6.5.8 Lachman Test 6. Monat postoperativ

Tabelle 55: Lachman Test 6. Monat postoperativ

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	fest	11	25,6	100,0	100,0
Fehlend	System	32	74,4		
Gesamt		43	100,0		

6.5.9 Pivot Shift Test 6. Monat postoperativ

Tabelle 56: Pivot-Shift Test 6. Monat postoperativ

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nichts auslösbar	10	23,3	83,3	83,3
	glide	2	4,7	16,7	100,0
	Gesamt	12	27,9	100,0	
Fehlend	System	31	72,1		
Gesamt		43	100,0		

6.5.10 Koordinationstyp des M. vastus medialis 6. Monat postoperativ

Tabelle 57: Koordinationstyp 6. Monat postoperativ

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Typ A	2	4,7	14,3	14,3
	Typ B	8	18,6	57,1	71,4
	Typ C	4	9,3	28,6	100,0
	Gesamt	14	32,6	100,0	
Fehlend	System	29	67,4		
Gesamt		43	100,0		

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Gewonnene Knochenblöcke und Quadrizepssehne	8
Abbildung 2: Vorbereitung des Transplantats.....	8
Abbildung 3: Größenbestimmung des Transplantats und des Bohrkanals	8
Abbildung 4: Einziehen des Transplantats von distal nach proximal.....	9
Abbildung 5: Einziehen des Transplantats unter arthroskopischer Sicht	9
Abbildung 6: Einbringen des tibialen Knochenstöpsels zur „All-Press-Fit“- Verankerung	9
Abbildung 7: Druckverteilung mit entsprechender Spongiosastruktur am proximalen Femur	10
Abbildung 8: Originäre Insertion des VKBs an der Femurkondyle, HE 10x.....	26
Abbildung 9: Messung der Translationsstabilität mit dem Articometer am rechten Kniegelenk	31
Abbildung 10: Darstellung der Altersgruppen der Patienten zum Zeitpunkt der Revisionsoperation.....	34
Abbildung 11: Darstellung der Altersgruppe hinsichtlich der Operationsmethode	35
Abbildung 12: Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs	35
Abbildung 13: Übersichtsdiagramm bezüglich der Zeitspanne zwischen Reruptur und Revisionsoperation	37
Abbildung 14: Osteonekrosen mit fissuralen Defekten, HE 10x.....	41
Abbildung 15: Ruhige Adaptionzone mit erheblicher Degeneration des vorgelagerten Bandapparates, HE 10x	42
Abbildung 16: Starke Entzündungsreaktion mit Osteonekrosen, HE 5x	43
Abbildung 17: Zysten im Bandapparat, HE 5x	43
Abbildung 18: Histiocytaire Entzündungsreaktion, HE 10x.....	43
Abbildung 19: Immunhistochemische Darstellung der Makrophagen, CD 68 10x	43
Abbildung 20: Kapilläre Aufsprossungen und Entzündungsreaktion im Sehnentransplantat, HE 5x	44
Abbildung 21: Kapilläre Aufsprossungen und Entzündung mit Riesenzellen, HE 10x.....	44

Abbildung 22: Myxoide Degeneration im Bandapparat, HE 5x	45
Abbildung 23: Osteoporose mit lipomatöser Atrophie, 2,5x in HE	46
Abbildung 24: Osteoporose mit ruhiger Adaptionszone, 2,5x in HE.....	46
Abbildung 25: Entzündungsreaktion mit lipomatöser Atrophie, HE 2,5x	47
Abbildung 26: Chondrale Metaplasie, HE 5x	47
Abbildung 27: Ektopie Ossifikation, HE 5x	47
Abbildung 28: Narbennurom, HE 10x	47
Abbildung 29: Fremdmaterialresiduen, HE 2,5x	48
Abbildung 30: Fremdmaterialresiduen, HE 5x	48
Abbildung 31: Fremdmaterialresiduen, HE 20x	49
Abbildung 32: Fremdmaterialresiduen, HE 5x	50
Abbildung 33: Zysten mit Fremdmaterialresiduen, HE 10x	50
Abbildung 34: Fremdmaterial mit Tendinolyse, HE 20x	50
Abbildung 35: Ruhige Adaptionszone (AZ), 3,13 Jahre n. I., Goldner 20x	51
Abbildung 36: Ruhige AZ, 9,44 Jahre n. I., HE 5x	51
Abbildung 37: Ruhige AZ, 4,03 Jahre n. I., HE 10x	52
Abbildung 38: Ruhige AZ, 11,62 Jahre n. I., HE 10x	52
Abbildung 39: Ruhige Adaptionszone mit Sharpey-like fibers, 3,13 Jahre n. I., HE 20x.....	53
Abbildung 40: Aktivierte Adaptionszone mit Sharpey-like fibers, HE 10x.....	54
Abbildung 41: Aktivierte Adaptionszone, HE 20x.....	54
Abbildung 42: Aktivierte Adaptionszone, 1,27 Jahre n. I., HE 10x	54
Abbildung 43: Aktivierte Adaptionszone, 1,27 Jahre n. I., HE 20x	54
Abbildung 44: Aktivierte AZ, 9,16 Jahre n. I., HE 5x.....	55
Abbildung 45: Aktivierte AZ, 9,16 Jahre n. I., HE 20x.....	55
Abbildung 46: Aktivierte AZ, 1,27 Jahre n. I., HE 40x.....	56
Abbildung 47: Aktivierte Adaptionszone, 1,27 Jahre n. I., HE 40x	57
Abbildung 48: Akkumulation zur Knochenfront, 0,77 Jahre n. I., BMP-2 10x...	58
Abbildung 49: Akkumulation zur Knochenfront, 0,77 Jahre n. I., BMP-2 40x...	59
Abbildung 50: Aktive Osteoneogenese zum Vergleich mit Abb. 49 und 50: 0,77 Jahre n. I., HE 20x	60
Abbildung 51: Aktive Osteoneogenese 0,77 Jahre n. I., VEGF 2 20x (F)	61

Abbildung 52: Osteoneogenese 5,76 Jahre n. I., VEGF 2 20x	62
Abbildung 53: Osteoinduktive Zellen in der Adaptionszone, BAP-1 10x	63
Abbildung 54: Osteoinduktive Zellen in der Adaptionszone BAP-1 40x	64
Abbildung 55: Osteoinduktive Zellen in der Adaptionszone, BAP-1 40x	65
Abbildung 56: BMP 3 10x.....	66
Abbildung 57: BMP 3 (F) 20x	66
Abbildung 58: Präosteoklasten und Osteoklasten in den Knochenresorptionszonen, TRcAP 10x.....	67
Abbildung 59: Verweildauer 0,94 Jahre n. I., HE 5x	69
Abbildung 60: Verweildauer 22,53 Jahre n. I., HE 5x	69
Abbildung 61: Verweildauer 0,54 Jahre n. I., HE 5x	69
Abbildung 62: Verweildauer 18,91 Jahre n. I., HE 5x	69
Abbildung 63: Verweildauer 0,45 Jahre n. I., HE 5x	69
Abbildung 64: Verweildauer 11,62 Jahre n. I., HE 20x	69
Abbildung 65: Inadäquates Trauma als Ursache einer Reruptur, HE 2,5x	70
Abbildung 66: Inadäquates Trauma als Ursache einer Reruptur, HE 10x.....	70
Abbildung 67: Inadäquates Trauma als Ursache einer Reruptur, HE 5x.....	71
Abbildung 68: Inadäquates Trauma als Ursache einer Reruptur, HE 20x.....	71
Abbildung 69: Qualitative Auswertung der Entzündungsreaktionen femoral in Prozent	73
Abbildung 70: Qualitative Auswertung der Entzündungsreaktionen tibial in Prozent	73
Abbildung 71: Qualitative Auswertung des Fremdmaterials femoral in Prozent	76
Abbildung 72: Qualitative Auswertung des Fremdmaterials tibial in Prozent ...	77
Abbildung 73: Qualitative Auswertung des Fremdmaterials ACL-Stumpf in Prozent	77
Abbildung 74: Qualitative Auswertung der Adaptionszone femoral in Prozent.	78
Abbildung 75: Qualitative Auswertung der Adaptionszone tibial in Prozent	79
Abbildung 76: Graphische Darstellung der Verweildauer nach VKB-Plastik hinsichtlich der Operationsmethode	81
Abbildung 77: Qualitative Auswertung der Art des Traumas in Prozent.....	82

Abbildung 78: Fremdmaterialresiduen als wesentlicher kausalpathologischer Faktor für regressive Bandveränderungen bis hin zur Ruptur.....	102
Tabelle 1: Materialliste	16
Tabelle 2: Übersicht des Patientenkollektivs	18
Tabelle 3: Unterteilung der Koordinationstypen des M. vastus medialis	31
Tabelle 4: Darstellung der extern durchgeführten Primäroperationen femoral .	36
Tabelle 5: Darstellung der extern durchgeführten Primäroperation tibial	36
Tabelle 6: Übersicht der p-Werte.....	80
Tabelle 7: Mögliche Ursachen einer Reruptur	92
Tabelle 8: Inhibierende Faktoren der Inkorporation und zeitgleich fördernde Faktoren der Transplantatsnekrose.....	99
Tabelle 9 Zonen der Adaption im Sinne einer chondralen Insertion.....	113
Tabelle 10: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der Entzündungsreaktion femoral.....	125
Tabelle 11: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der Entzündungsreaktion tibial	125
Tabelle 12: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der Entzündungsreaktion im ACL Stumpf.....	125
Tabelle 13: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der fissuralen Aufspaltungen femoral	126
Tabelle 14: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der fissuralen Aufspaltungen tibial	126
Tabelle 15: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der fissuralen Aufspaltungen im ACL Stumpf	126
Tabelle 16: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der Vitalität femoral.....	126
Tabelle 17: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der Vitalität tibial	127
Tabelle 18: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der Osteonekrosen femoral	127

Tabelle 19: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der Osteonekrosen tibial	127
Tabelle 20: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der Osteonekrosen im ACL Stumpf	127
Tabelle 21: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der myxoiden Degeneration	128
Tabelle 22: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der myxoiden Degeneration tibial	128
Tabelle 23: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der myxoiden Degeneration im ACL Stumpf.....	128
Tabelle 24: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der chondralen Metaplasie femoral.....	129
Tabelle 25: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der chondralen Metaplasie tibial	129
Tabelle 26: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der chondralen Metaplasie im ACL Stumpf.....	129
Tabelle 27: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der kapillären Aufsprossungen femoral	129
Tabelle 28: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der kapillären Aufsprossungen tibial.....	130
Tabelle 29: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der kapillären Aufsprossungen im ACL Stumpf	130
Tabelle 30: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. Zysten femoral	130
Tabelle 31: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. Zysten tibial...	130
Tabelle 32: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. Zysten im ACL Stumpf	131
Tabelle 33: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. Osteoporose femoral.....	131
Tabelle 34: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. Osteoporose tibial	131

Tabelle 35: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der ektopen Ossifikationen femoral.....	131
Tabelle 36: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der ektopen Ossifikationen tibial	132
Tabelle 37: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der ektopen Ossifikationen im ACL Stumpf.....	132
Tabelle 38: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. des Fremdmaterials tibial.....	132
Tabelle 39: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. des Fremdmaterials femoral	133
Tabelle 40: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. des Fremdmaterials im ACL Stumpf	133
Tabelle 41: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der Adaptionszone femoral	133
Tabelle 42: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. der Adaptionszone tibial	134
Tabelle 43: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. des adaptiven Knochenneubaus femoral	134
Tabelle 44: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. des adaptiven Knochenneubaus tibial	134
Tabelle 45: Vergleichende Darstellung der Unterschiede bzgl. des adaptiven Knochenneubaus im ACL Stumpf	135
Tabelle 46: Übersicht der Verweildauer hinsichtlich der Operationsmethode in Monaten	135
Tabelle 47: Übersicht der Art des Traumas hinsichtlich der Operationsmethode	135
Tabelle 48: Bewegungsumfang 2. Tag postoperativ in Grad	136
Tabelle 49: Bewegungsumfang 3. Woche postoperativ in Grad	136
Tabelle 50: Bewegungsumfang 3. Monat postoperativ mit Translationsstabilität in Grad.....	136
Tabelle 51: Bewegungsumfang 6. Monat postoperativ mit Translationsstabilität in Grad.....	137

Tabelle 52: Lachman Test 3. Monat postoperativ	137
Tabelle 53: Pivot-Shift Test 3. Monat postoperativ	137
Tabelle 54: Koordinationstyp 3. Monat postoperativ	138
Tabelle 55: Lachman Test 6. Monat postoperativ	138
Tabelle 56: Pivot-Shift Test 6. Monat postoperativ	138
Tabelle 57: Koordinationstyp 6. Monat postoperativ	138

8 Literaturverzeichnis

- Aaron, J., 2012. Periosteal Sharpey's fibers: a novel bone matrix regulatory system? *Front. Endocrinol.* 3.
- Achtnich, A., Petersen, W., 2018. Vorderes Kreuzband – Neue Operationstechniken. *Arthroskopie* 31, 193–195.
<https://doi.org/10.1007/s00142-018-0218-6>
- Aglietti, P., Zaccherotti, G., Simeone, A.J.V., Buzzi, R., 1998. Anatomic versus non-anatomic tibial fixation in anterior cruciate ligament reconstruction with bone-patellar tendon-bone graft. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 6, S43–S48. <https://doi.org/10.1007/s001670050222>
- Akhtar, M.A., Bhattacharya, R., Ohly, N., Keating, J.F., 2011. Revision ACL reconstruction – causes of failure and graft choices. *Br. J. Sports Med.* 45, A15–A16. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2011-090606.49>
- Al-Husseiny, M., Batterjee, K., 2004. Press-fit fixation in reconstruction of anterior cruciate ligament, using bone–patellar tendon–bone graft. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 12, 104–109.
<https://doi.org/10.1007/s00167-003-0419-y>
- Ali, I.H.A., Brazil, D.P., 2014. Bone morphogenetic proteins and their antagonists: current and emerging clinical uses. *Br. J. Pharmacol.* 171, 3620–3632. <https://doi.org/10.1111/bph.12724>
- Anders, J.O., Struwe, M.S., Sander, K., Layher, F., Venbrocks, R.A., 2007. Radiologische und klinisch funktionelle Untersuchung 36 Monate nach vorderer Kreuzbandplastik mittels Patellarsehnentransplantat. *Z. Für Orthop. Unfallchirurgie* 145, 719–725. <https://doi.org/10.1055/s-2007-989316>
- Andersson, G., Ek-Rylander, B., 2012. What is the function of tartrate resistant acid phosphatase 5B? *Bone, Abstracts of ECTS 2012, 39th Annual Congress, Stockholm, Sweden (May 19-23, 2010)* 50, S24.
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.02.058>
- Andersson, G., Ek-Rylander, B., Hollberg, K., Ljusberg-Sjölander, J., Lång, P., Norgård, M., Wang, Y., Zhang, S.-J., 2003. TRACP as an Osteopontin Phosphatase. *J. Bone Miner. Res.* 18, 1912–1915.
<https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.10.1912>
- Barié, A., Ehmann, Y., Jaber, A., Huber, J., Streich, N.A., 2019. Revision ACL reconstruction using quadriceps or hamstring autografts leads to similar results after 4 years: good objective stability but low rate of return to pre-injury sport level. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 27, 3527–3535. <https://doi.org/10.1007/s00167-019-05444-z>
- Barié, A., Kargus, S., Huber, J., Schmitt, H., Streich, N.A., 2010. Fremdmaterialfreie Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes mit autologer Quadrizepssehne. *Unfallchirurg* 113, 629–634.
<https://doi.org/10.1007/s00113-010-1854-0>
- Bayar, A., Sarikaya, S., Keser, S., Özdolap, Ş., Tuncay, İ., Ege, A., 2008. Regional bone density changes in anterior cruciate ligament deficient knees: A DEXA study. *The Knee* 15, 373–377.
<https://doi.org/10.1016/j.knee.2008.05.005>

- Böhm, A.-M., Dirckx, N., Maes, C., 2016. Rekrutierung osteogener Zellen an den Ort der Knochenbildung während Entwicklung und Frakturheilung. *Z. Für Rheumatol.* 75, 316–321. <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0065-7>
- Bosse, A., 1993. Proliferationskinetik und Histogenese der heterotopen Ossifikation / vorgelegt von Alexander Bosse.
- Brighton, C.T., Lorich, D.G., Kupcha, R., Reilly, T.M., Jones, A.R., Woodbury, R. a. I., 1992. The Pericyte as a Possible Osteoblast Progenitor Cell. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 275, 287–299.
- Canalis, E., Economides, A.N., Gazzero, E., 2003. Bone Morphogenetic Proteins, Their Antagonists, and the Skeleton. *Endocr. Rev.* 24, 218–235. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0023>
- Chen, S., Chen, T., Wan, F., 2019. The Experience of ACL Reconstruction with Synthetics Ligament: Where are we now? *Orthop. J. Sports Med.* 7, 2325967119.
- Chmielnicki, M., Siebert, W., Prokop, A., 2018. Fremdmaterialfreie vordere Kreuzbandersatzplastik mit Hamstring-Transplantat nach Felmet. *Z. Für Orthop. Unfallchirurgie* 156, 223–225. <https://doi.org/10.1055/s-0044-100734>
- DFP-Literaturstudium: Kreuzbandriss [WWW Document], n.d. URL <https://www.aerztezeitung.at/archiv/oeaez-2017/oeaez-18-25092017/dfp-literaturstudium-kreuzbandriss.html> (accessed 10.27.20).
- Dragovic, M., Pejovic, M., Stepic, J., Colic, S., Dozic, B., Dragovic, S., Lazarevic, M., Nikolic, N., Milasin, J., Milicic, B., 2020. Comparison of four different suture materials in respect to oral wound healing, microbial colonization, tissue reaction and clinical features—randomized clinical study. *Clin. Oral Investig.* 24, 1527–1541. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03034-4>
- Eberhardt, C., Jäger, A., Schwetlick, G., Rauschmann, M.A., 2002. Geschichte der Chirurgie des vorderen Kreuzbandes. *Orthop.* 31, 702–709.
- Eichhorn, H.J., Birkner, W., 2006. Aktuelle Trends zur Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes [WWW Document]. *sfa.de*. URL https://dgou.de/fileadmin/user_upload/Dokumente/Publikationen/SFA/SFA_Aktuell_Nr19.pdf (accessed 5.2.20).
- Ekdahl, M., Nozaki, M., Ferretti, M., Tsai, A., Smolinski, P., Fu, F.H., 2009. The Effect of Tunnel Placement on Bone-Tendon Healing in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in a Goat Model. *Am. J. Sports Med.* 37, 1522–1530. <https://doi.org/10.1177/0363546509332503>
- Eriksson, K., Kindblom, L.-G., Wredmark, T., 2000. Semitendinosus tendon graft ingrowth in tibial tunnel following ACL reconstruction: A histological study of 2 patients with different types of early graft failure. *Acta Orthop. Scand.* 71, 275–279. <https://doi.org/10.1080/000164700317411870>
- Everding, J., Stolberg-Stolberg, J., Raschke, M.J., Stange, R., 2019. Stimulation der Frakturheilung durch Wachstumsfaktoren und zellbasierte Technologien. *Unfallchirurg* 122, 534–543. <https://doi.org/10.1007/s00113-019-0686-9>
- Fankhauser, F., Passler, J., Schippinger, G., Boldin, C., Scarpatetti, M., 2004. Tendon-to-bone healing of a quadrupled hamstring tendon graft fixed with biodegradable screws in an immature athlete: A radiologic,

- arthroscopic, histologic, and electromicroscopic investigation. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg.* 20, 992–997. [https://doi.org/10.1016/S0749-8063\(04\)00848-5](https://doi.org/10.1016/S0749-8063(04)00848-5)
- Felmet, G., 2010. Fremdmaterialfreier Kreuzbandersatz mit Diamanthohlschleifen. *Unfallchirurg* 113, 621–628. <https://doi.org/10.1007/s00113-010-1829-1>
- Felmet, Gernot, 2010. Implant-free press-fit fixation for bone–patellar tendon–bone ACL reconstruction: 10-year results. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 130, 985–992. <https://doi.org/10.1007/s00402-010-1050-2>
- Ferahman, S., 2018. Tissue Response to Four Different Suture Materials Used to Repair Fascia Defect In Single Port Cholecystectomy Operations. *Haydarpasa Numune Train. Res. Hosp. Med. J.* <https://doi.org/10.14744/hnhj.2017.88597>
- Fuchs, T.F., Petersen, W., Vordemvenne, T., Stange, R., Raschke, M., Paletta, J.R.J., 2007. Influence of Synovial Fluid on Human Osteoblasts: An In Vitro Study. *ScientificWorldJournal* 7, 2012–2020. <https://doi.org/10.1100/tsw.2007.282>
- Gifstad, T., Foss, O.A., Engebretsen, L., Lind, M., Forssblad, M., Albrektsen, G., Drogset, J.O., 2014. Lower Risk of Revision With Patellar Tendon Autografts Compared With Hamstring Autografts: A Registry Study Based on 45,998 Primary ACL Reconstructions in Scandinavia. *Am. J. Sports Med.* 42, 2319–2328. <https://doi.org/10.1177/0363546514548164>
- Gokeler, A., Zantop, T., Jöllenbeck, T., 2010. VORDERES KREUZBAND EPIDEMIOLOGIE. *GOTS-Expert. Vorderes Kreuzband.*
- Gonzalez-Lomas, G., Cassilly, R.T., Remotti, F., Levine, W.N., 2011. Is the Etiology of Pretibial Cyst Formation After Absorbable Interference Screw Use Related to a Foreign Body Reaction? *Clin. Orthop.* 469, 1082–1088. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1580-5>
- Gorschewsky, O., Browa, A., Vogel, U., Stauffer, E., 2002. Klinisch-histologischer Vergleich des allogenen und autologen Patellarsehndrittels (Bone-Tendon-Bone) zur Rekonstruktion des vorderen Kreuzbands. *Unfallchirurg* 105, 703–714.
- Grifka und Kuster, 2011. Orthopädie und Unfallchirurgie [WWW Document]. URL https://katalog.ub.uni-heidelberg.de/cgi-bin/titel.cgi?katkey=ext_FETCH-LOGICAL-b1476-3275ed23ff3bd05b2bca0faec273996f626ab4a8e52b5e1c19f717daa1e869a03&bestand=ext&sess=05e3177d863328daf7bc5ee08944ed17&art=f&kat1=freitext&kat2=ej&kat3=au&op1=AND&op2=AND&var1=das%20wolff%20gesetz&var2=&var3=grifka (accessed 5.19.20).
- Gruber, G., Bernhardt, G.A., 2019. Allografts in der Kreuzbandrekonstruktion – Evidenzbasierte Anwendungsmöglichkeiten. *Sports Orthop. Traumatol.* 35, 394–398.
- Gruber, R., 2015. Osteozyten. *Stomatologie* 112, 165–168. <https://doi.org/10.1007/s00715-015-0041-x>
- Halleen, J.M., 2003. Tartrate-resistant acid phosphatase 5B is a specific and sensitive marker of bone resorption. *Anticancer Res.* 23, 1027–1029.

- Halleen, J.M., Tiitinen, S.L., Ylipahkala, H., Fagerlund, K.M., Väänänen, H.K., 2006. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP 5b) as a marker of bone resorption. *Clin. Lab.* 52, 499–509.
- Herbort, M., Glasbrenner, J., Michel, P., Domnick, C., Fink, C., Raschke, M.J., Kittl, C., 2017. Aktuelle Techniken zur operativen Versorgung der Ruptur des vorderen Kreuzbandes. *Sports Orthop. Traumatol.* 33, 367–378. <https://doi.org/10.1016/j.orthtr.2017.10.004>
- Hertel, P., Behrend, H., Cierpinski, T., Musahl, V., Widjaja, G., 2005. ACL reconstruction using bone-patellar tendon-bone press-fit fixation: 10-year clinical results. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 13, 248–255. <https://doi.org/10.1007/s00167-004-0606-5>
- Hewett, T.E., Myer, G.D., Ford, K.R., Heidt, R.S., Colosimo, A.J., McLean, S.G., van den Bogert, A.J., Paterno, M.V., Succop, P., 2005. Biomechanical Measures of Neuromuscular Control and Valgus Loading of the Knee Predict Anterior Cruciate Ligament Injury Risk in Female Athletes: A Prospective Study. *Am. J. Sports Med.* 33, 492–501. <https://doi.org/10.1177/0363546504269591>
- Heyde, C.-E., Wiechmann, V., Pyschik, M., Gosse, A., 2006. Histologische Befunde der humanen tibialen Knochen-Sehnen-Heilung bei Hamstringtransplantaten: Untersuchung der tibialen Insertion nach Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes mit Hamstringtransplantaten nach gelenknaher Fixation durch biodegradable Interferenzschrauben. *Unfallchirurg* 109, 377–382. <https://doi.org/10.1007/s00113-006-1064-y>
- Höher, J., Tiling, T., 2000. Differenzierte Transplantatauswahl in der Kreuzbandchirurgie. *Chir.* 71, 1045–1054.
- Hsu, S.-L., Wang, C.-J., 2013. Graft failure versus graft fixation in ACL reconstruction: histological and immunohistochemical studies in rabbits. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 133, 1197–1202. <https://doi.org/10.1007/s00402-013-1790-x>
- Jaecker, V., Zapf, T., Naendrup, J.-H., Kanakamedala, A.C., Pfeiffer, T., Shafizadeh, S., 2018. Differences between traumatic and non-traumatic causes of ACL revision surgery. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 138, 1265–1272. <https://doi.org/10.1007/s00402-018-2954-5>
- Janssen, R.P.A., Scheffler, S.U., 2014. Intra-articular remodelling of hamstring tendon grafts after anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 22, 2102–2108. <https://doi.org/10.1007/s00167-013-2634-5>
- Järvinen, M., Józsa, L., Kannus, P., Järvinen, T.L.N., Kvist, M., Leadbetter, W., 1997. Histopathological findings in chronic tendon disorders. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 7, 86–95. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.1997.tb00124.x>
- Kamath, G.V., Redfern, J.C., Greis, P.E., Burks, R.T., 2011. Revision Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Am. J. Sports Med.* 39, 199–217. <https://doi.org/10.1177/0363546510370929>
- Kannus, P., Natri, A., 1997. Etiology and pathophysiology of tendon ruptures in sports. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 7, 107–112. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.1997.tb00126.x>

- Kaplan, F.S., Shen, Q., Lounev, V., Seemann, P., Groppe, J., Katagiri, T., Pignolo, R.J., Shore, E.M., 2008. Skeletal metamorphosis in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J. Bone Miner. Metab.* 26, 521–530. <https://doi.org/10.1007/s00774-008-0879-8>
- Koch, S., Tugues, S., Li, X., Gualandi, L., Claesson-Welsh, L., 2011. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Biochem. J.* 437, 169–183. <https://doi.org/10.1042/BJ20110301>
- Krenn, V., Rütter, W. (Eds.), 2012. *Pathologie des Bewegungsapparates, 2., aktualisierte Auflage.* ed. De Gruyter, Berlin.
- Lang, G., 2006. *Histotechnik: Praxislehrbuch für die biomedizinische Analytik ; [für MTA und biomedizinische AnalytikerInnen].* Springer, Wien.
- Lazarides, A.L., Eward, W.C., Green, K., Cardona, D.M., Brigman, B.E., Taylor, D.C., 2015. Histological Evaluation of Tendon-Bone Healing of an Anterior Cruciate Ligament Hamstring Graft in a 14-Year-Old Boy. *Am. J. Sports Med.* 43, 1935–1940. <https://doi.org/10.1177/0363546515584040>
- Leithner, A., Weinhaeusel, A., Zeithofer, P., Koch, H., Radl, R., Windhager, R., Beham, A., Haas, O.A., 2005. Evidence of a polyclonal nature of myositis ossificans. *Virchows Arch.* 446, 438–441. <https://doi.org/10.1007/s00428-004-1169-z>
- Lind, M., Menhert, F., Pedersen, A.B., 2012. Incidence and Outcome After Revision Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Results From the Danish Registry for Knee Ligament Reconstructions. *Am. J. Sports Med.* 40, 1551–1557. <https://doi.org/10.1177/0363546512446000>
- Loddenkemper, K., Bohl, N., Perka, C., Burmester, G.-R., Buttgerit, F., 2006. Correlation of different bone markers with bone density in patients with rheumatic diseases on glucocorticoid therapy. *Rheumatol. Int.* 26, 331–336. <https://doi.org/10.1007/s00296-005-0608-8>
- M, U., N, B., C, P., 2009. Foreign body reaction to a bioabsorbable interference screw after anterior cruciate ligament reconstruction. *BMJ Case Rep.* 2009. <https://doi.org/10.1136/bcr.09.2008.1007>
- Magnussen, R.A., Lustig, S., Demey, G., ElGuindy, A., Servien, E., Neyret, P., 2012. Third time's a charm?: improving re-revision ACL reconstruction by addressing reasons for prior failures. *Eur. Orthop. Traumatol.* 3, 55–60. <https://doi.org/10.1007/s12570-012-0088-8>
- Masrour Roudsari, J., Mahjoub, S., 2012. Quantification and comparison of bone-specific alkaline phosphatase with two methods in normal and paget's specimens. *Casp. J. Intern. Med.* 3, 478–483.
- Mayr, R., Rosenberger, R., Agraharam, D., Smekal, V., El Attal, R., 2012. Revision anterior cruciate ligament reconstruction: an update. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 132, 1299–1313. <https://doi.org/10.1007/s00402-012-1552-1>
- Ménétreay, J., Duthon, V.B., Laumonier, T., Fritschy, D., 2008. “Biological failure” of the anterior cruciate ligament graft. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 16, 224–231. <https://doi.org/10.1007/s00167-007-0474-x>
- Miller, S.C., de Saint-Georges, L., Bowman, B.M., Jee, W.S., 1989. Bone lining cells: structure and function. *Scanning Microsc.* 3, 953–960; discussion 960-961.

- Miyazono, K., Kamiya, Y., Morikawa, M., 2010. Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction. *J. Biochem. (Tokyo)* 147, 35–51. <https://doi.org/10.1093/jb/mvp148>
- Moghaddam, A., Müller, U., Roth, H.J., Wentzensen, A., Grützner, P.A., Zimmermann, G., 2011. TRACP 5b and CTX as osteological markers of delayed fracture healing. *Injury* 42, 758–764. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.11.017>
- Nebelung, W., Becker, R., Urbach, D., Röpke, M., Roessner, A., 2003. Histological findings of tendon-bone healing following anterior cruciate ligament reconstruction with hamstring grafts. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 123, 158–163. <https://doi.org/10.1007/s00402-002-0463-y>
- Nyland, J., Fisher, B., Brand, E., Krupp, R., Caborn, D.N.M., 2010. Osseous Deficits After Anterior Cruciate Ligament Injury and Reconstruction: A Systematic Literature Review With Suggestions to Improve Osseous Homeostasis. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg.* 26, 1248–1257. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2010.03.017>
- Ollivere, B.J., Bosman, H.A., Bearcroft, P.W.P., Robinson, A.H.N., 2014. Foreign body granulomatous reaction associated with polyethylene 'Fiberwire®' suture material used in Achilles tendon repair. *Foot Ankle Surg.* 20, e27–e29. <https://doi.org/10.1016/j.fas.2014.01.006>
- Parfitt, A.M., 2001. The Bone Remodeling Compartment: A Circulatory Function for Bone Lining Cells. *J. Bone Miner. Res.* 16, 1583–1585. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.9.1583>
- Pässler, H.H., 2010. Geschichte des implantatfreien Kreuzbandersatzes. *Unfallchirurg* 113, 524–531.
- Petersen, W., Laprell, H., 2000. Insertion of autologous tendon grafts to the bone: a histological and immunohistochemical study of hamstring and patellar tendon grafts. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 8, 26–31. <https://doi.org/10.1007/s001670050006>
- Pinczewski, L.A., Clingeleffer, A.J., Otto, D.D., Bonar, S.F., Corry, I.S., 1997. Integration of hamstring tendon graft with bone in reconstruction of the anterior cruciate ligament. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg.* 13, 641–643. [https://doi.org/10.1016/S0749-8063\(97\)90194-8](https://doi.org/10.1016/S0749-8063(97)90194-8)
- Porzionato, A., Macchi, V., Da Broi, U., Giraud, C., Miotto, D., Rodriguez, D., Moreschi, C., De Caro, R., 2015. Diffuse pulmonary ossification in permanent vegetative state. *Pathol. Int.* 65, 27–32. <https://doi.org/10.1111/pin.12228>
- Rahardja, R., Zhu, M., Love, H., Clatworthy, M.G., Monk, A.P., Young, S.W., 2020. Rates of revision and surgeon-reported graft rupture following ACL reconstruction: early results from the New Zealand ACL Registry. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 28, 2194–2202. <https://doi.org/10.1007/s00167-019-05773-z>
- Ramsingh, V., 2014. Pre-tibial reaction to biointerference screw in anterior cruciate ligament reconstruction. *The Knee* 4.
- Remmele, W., 1997. Pathologie 5: Männliches Genitale - Niere - Ableitende Harnwege und Urethra - Skelettsystem - Gelenke, Sehnen und Sehnengleitgewebe, Bursen, Faszien - Haut.

- Rodeo, S.A., Kawamura, S., Kim, H.-J., Dynybil, C., Ying, L., 2006. Tendon Healing in a Bone Tunnel Differs at the Tunnel Entrance versus the Tunnel Exit: An Effect of Graft-Tunnel Motion? *Am. J. Sports Med.* 34, 1790–1800. <https://doi.org/10.1177/0363546506290059>
- Ruschke, K., Meier, C., Ullah, M., Krebs, A.-C., Silberreis, K., Kohl, B., Knaus, P., Jagielski, M., Arens, S., Schulze-Tanzil, G., 2016. Bone morphogenetic protein 2/SMAD signalling in human ligamentocytes of degenerated and aged anterior cruciate ligaments. *Osteoarthritis Cartilage* 24, 1816–1825. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.05.014>
- Sarraj, M., de SA, D., Shanmugaraj, A., Musahl, V., Lesniak, B.P., 2019. Over-the-top ACL reconstruction yields comparable outcomes to traditional ACL reconstruction in primary and revision settings: a systematic review. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 27, 427–444. <https://doi.org/10.1007/s00167-018-5084-2>
- Schalk, T., von der Linden, P., Schnetzke, M., von Recum, J., 2019. Vordere Kreuzbandruptur | SpringerLink [WWW Document]. URL <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10039-019-0426-y#citeas> (accessed 2.1.21).
- Scheffler, S.U., Petersen, W., Weiler, A., 2007. Fixation von Kreuzbandtransplantaten. *Arthroskopie* 20, 105–114. <https://doi.org/10.1007/s00142-007-0386-2>
- Schoepp, C., 2016. Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes. *Trauma Berufskrankh.* 18, 33–38. <https://doi.org/10.1007/s10039-015-0099-0>
- Soldner, E., Herr, G., 2001. Knochen, Knochentransplantate und Knochenersatzmaterialien. *Trauma Berufskrankh.* 3, 256–269. <https://doi.org/10.1007/s10039-001-0503-9>
- Steiner, M.E., Murray, M.M., Rodeo, S.A., 2008. Strategies to Improve Anterior Cruciate Ligament Healing and Graft Placement. *Am. J. Sports Med.* 36, 176–189. <https://doi.org/10.1177/0363546507311690>
- Svantesson, E., Hamrin Senorski, E., Kristiansson, F., Alentorn-Geli, E., Westin, O., Samuelsson, K., 2020. Comparison of concomitant injuries and patient-reported outcome in patients that have undergone both primary and revision ACL reconstruction—a national registry study. *J. Orthop. Surg.* 15, 9. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1532-z>
- Tabert, I., Lekkos, K., Dettmer-Flügge, A., Schmidt, D., Gogol, M., 2011. Bilateral heterotopic ossification after bilateral hip arthroplasty in a geriatric patient. *Z. Für Gerontol. Geriatr.* 44, 393–396. <https://doi.org/10.1007/s00391-011-0255-5>
- Trojani, C., Sbihi, A., Djian, P., Potel, J.-F., Hulet, C., Jouve, F., Bussi re, C., Ehkirch, F.-P., Burdin, G., Dubrana, F., Beaufils, P., Franceschi, J.-P., Chassaing, V., Colombet, P., Neyret, P., 2011. Causes for failure of ACL reconstruction and influence of meniscectomies after revision. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 19, 196–201. <https://doi.org/10.1007/s00167-010-1201-6>
- Tscholl, P.M., Biedert, R.M., 2011. Vordere Kreuzbandruptur. *Sport-Orthop. - Sport-Traumatol. - Sports Orthop. Traumatol., Komplikationen in der sportmedizinischen Versorgung* 27, 193–197. <https://doi.org/10.1016/j.orthtr.2011.09.005>

- van Meer, B.L., Waarsing, J.H., van Eijnsden, W.A., Meuffels, D.E., van Arkel, E.R.A., Verhaar, J.A.N., Bierma-Zeinstra, S.M.A., Reijman, M., 2014. Bone mineral density changes in the knee following anterior cruciate ligament rupture. *Osteoarthritis Cartilage* 22, 154–161. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.11.005>
- Vavken, P., Saad, F.A., Fleming, B.C., Murray, M.M., 2011. VEGF receptor mRNA expression by ACL fibroblasts is associated with functional healing of the ACL. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 19, 1675–1682. <https://doi.org/10.1007/s00167-011-1443-y>
- Ventura, A., Ventura, A., Legnani, C., Legnani, C., Terzaghi, C., Terzaghi, C., Borgo, E., Borgo, E., Albisetti, W., Albisetti, W., 2014. Revision surgery after failed ACL reconstruction with artificial ligaments: clinical, histologic and radiographic evaluation. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 24, 93–98.
- Vimalraj, S., 2020. Alkaline phosphatase: Structure, expression and its function in bone mineralization. *Gene* 754, 144855. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144855>
- Weiler, Andreas, Hoffmann, R.F.G., Bail, H.J., Rehm, O., Südkamp, N.P., 2002. Tendon healing in a bone tunnel. Part II. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg.* 18, 124–135. <https://doi.org/10.1053/jars.2002.30657>
- Weiler, A., Hoffmann, R.F.G., Stähelin, A.C., Helling, H.-J., Südkamp, N.P., 2000. Biodegradable Implants in Sports Medicine: The Biological Base. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg.* 16, 305–321. [https://doi.org/10.1016/S0749-8063\(00\)90055-0](https://doi.org/10.1016/S0749-8063(00)90055-0)
- Weiler, A., Scheffler, S., Höher, J., 2002. Transplantatauswahl für den primären Ersatz des vorderen Kreuzbandes. *Orthop.* 31, 731–740. <https://doi.org/10.1007/s00132-002-0331-z>
- Wolf, K., Höcherl, E., Farkas, T., Pfister, C., 2001. Vorkommen und Dynamik peptiderger Nervenfasern im Granulationsgewebe nach Distanzosteosynthese. *Unfallchirurg* 104, 948–954. <https://doi.org/10.1007/s001130170035>
- Wolff, J., 1893. Das Gesetz der Transformation der Knochen. *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.* 19, 1222–1224.
- Yam, L.T., Janckila, A.J., 2003. Tartrate-Resistant Acid Phosphatase (TRACP): A Personal Perspective. *J. Bone Miner. Res.* 18, 1894–1896. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.10.1894>
- Zhang, Z., Nam, H.K., Crouch, S., Hatch, N.E., 2021. Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Function in Bone and Muscle Progenitor Cells: Control of Mitochondrial Respiration and ATP Production. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 1140. <https://doi.org/10.3390/ijms22031140>
- Avrunin, A.S., Tses, E.A., 2016. The birth of a new scientific field — biomechanics of the skeleton. Julius Wolff and his work “Das Gesetz der Transformation der Knochen.” *Hist. Med.* 3.

9 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Institut für Pathologie des Katharinenhospitals Stuttgart unter Betreuung von Professor Dr. A. Bosse durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Dr. A. Bosse, Chefarzt des Instituts für Pathologie des Katharinenhospitals Stuttgart, Herrn Privatdozent Dr. H Bösmüller, geschäftsführender Oberarzt im Department für Pathologie und Neuropathologie des Universitätsklinikums Tübingen, und Herrn Dr. med. G. Felmet, Facharzt für Orthopädie in Villingen-Schwenningen.

Die Analyse der zum Teil bereits vorliegenden Schnitte wurden von mir in Zusammenarbeit mit Professor Dr. A. Bosse durchgeführt. Der Zuschnitt sowie die histologische Aufarbeitung erfolgten durch die Mitarbeiter der Pathologie und insbesondere durch Frau H. Drescher.

Die statistische Analyse erfolgte durch Frau Dipl.-Math. U. von Hehn (medistat GmbH, Königsfurt 6 in 24796 Klein Königsförde/Krummwisch). Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Oldenburg, den 17.07.2022

Steffen Siemoneit

10 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt allen, die zum Gelingen meiner Dissertationsschrift beigetragen haben.

Besonders hervorheben möchte ich **Herrn Professor Dr. A. Bosse** für dieses durchweg spannende und interessante Promotionsthema, welches mir zum einen ein ganz neuen Blickwinkel und ein neues Verständnis für die Pathologie aufzeigte und mir zum anderen im Zuge meines weiteren beruflichen Werdegangs wohl alltäglich gegenwärtig sein wird. Die direkte Betreuung, die vielen Gespräche und Diskussionen über medizinische genauso wie über nicht-medizinische Themen waren sehr wertvoll und mündeten in einer enormen Motivation.

Herrn Privatdozent Dr. H. Bösmüller für die fachkundige Beratung, innovativen Ideen und Anregungen sowie die allzeit freundliche Betreuung.

Herrn Dr. med. Felmet für die interessanten Gespräche und Eindrücke innerhalb und außerhalb des OP-Saals und für die intraoperativ gewonnenen und zur Verfügung gestellten Proben, ohne die dieses interessante Promotionsthema nicht hätte entstehen können.

Den **Mitarbeitern des gesamten pathologischen Teams**, insbesondere bei Frau H. Drescher, für die Hilfsbereitschaft, Unterstützung und Aufbereitungen der Präparate. Dies ist in dieser Art und Weise sicherlich keine Selbstverständlichkeit.

Frau Dipl.-Math. Ulrike von Hehn für die statistische Analyse und Beratung sowie dem **Institut für Biometrie der Universität Tübingen** für die Unterstützung im Rahmen der statistischen Auswertung.

Meiner Familie und insbesondere meiner Freundin Kristina für die Unterstützung, Geduld und das unzählige Korrekturlesen.

