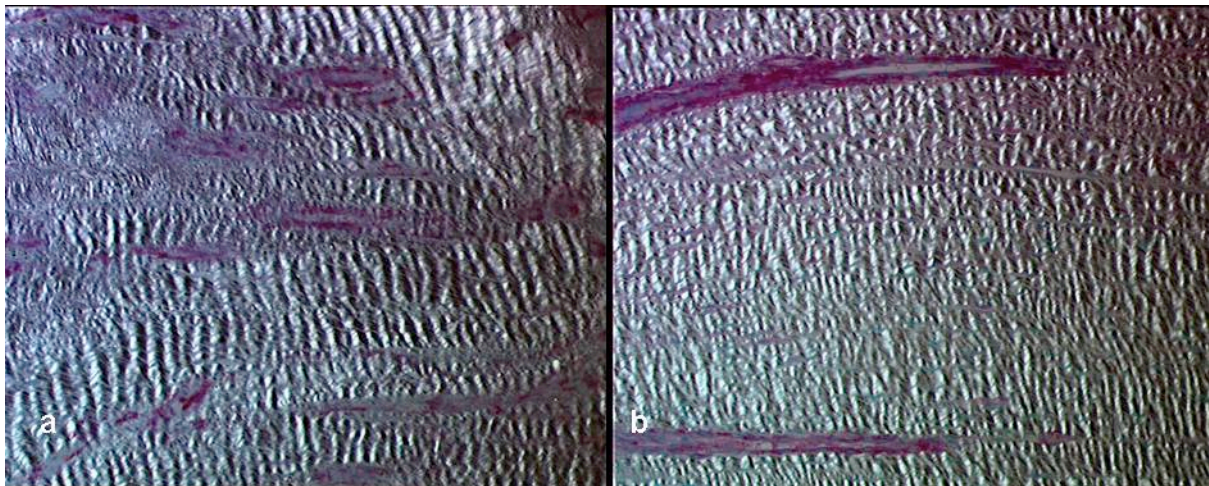


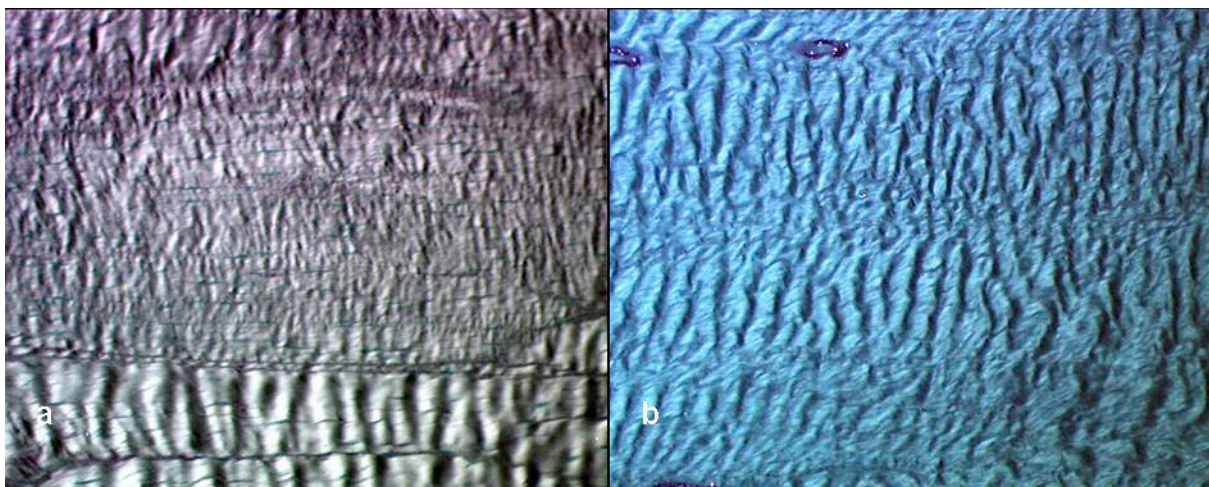
Transplantate nach 12 und 24 Wochen Standzeit:

Nach 12 Wochen zeigte sich ein irregulärer und hochfrequenter Kollagenwellenabstand in der Kontrollgruppe $19,8 \mu\text{m}$ und der Studiengruppe $17,5 \mu\text{m}$ also in beiden Gruppen nahezu der gleiche Wellenabstand. Zu diesem Zeitpunkt war die Wellenlänge signifikant kürzer als im Flexorsehnengewebe ($p = 0.004$) (Abbildung 3-10, Schaubild 3-2, S. 62).

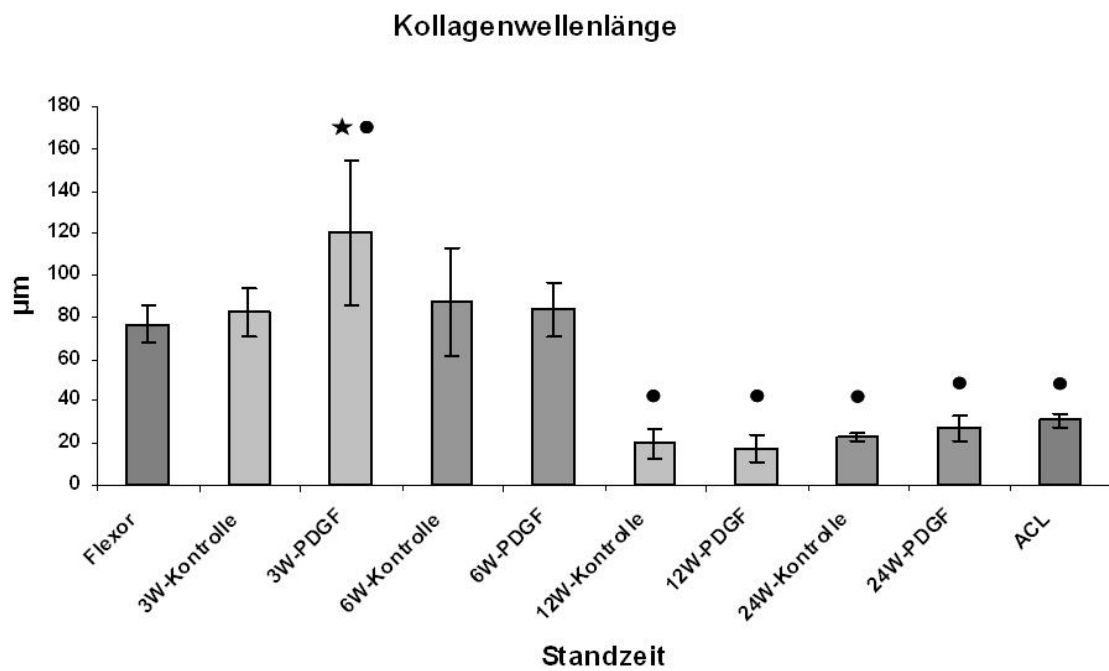
Nach 24 Wochen war wieder eine geringe Zunahme der Wellenlänge zu beobachten. Beide Gruppen, Kontroll- $19,8 \mu\text{m}$ und Studiengruppe $17,5 \mu\text{m}$, zeigten einen Wellenabstand ähnlich dem des nativen VKB (Abbildung 3-11 + Schaubild 3-2, S. 64)



3-10: In der Kontroll- (a) und in der Studiengruppe (b) stellt sich ein hochfrequenter Crimp da. In beiden Gruppen wird das Transplantatgeweben von breiten Gefäßstraßen durchzogen.



3-11: Kontroll- (a) und Studiengruppe (b) zeigen einen zunehmend homogen verlaufenden Wellenverlauf. Eine dem VKB ähnliche Struktur ist zunehmend zu erkennen.



★ signifikant gegenüber der Kontrollgruppe, $p = \leq 0,05$

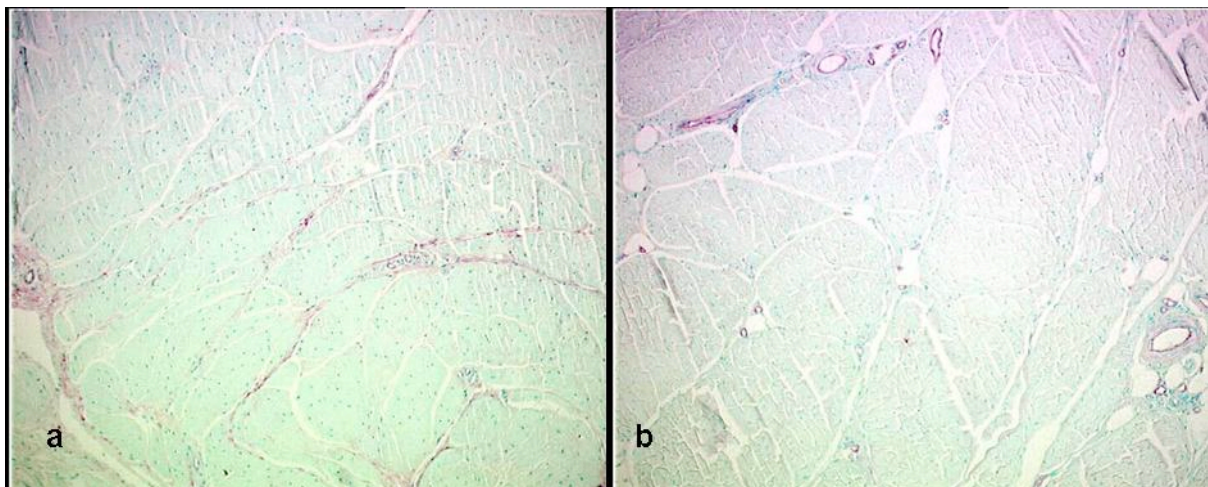
● signifikant gegenüber Flexorsehne, $p = \leq 0,05$

Schaubild 3-2: Wellenlängen / μm in der Flexorsehne, dem VKB und dem Transplantat der Kontroll- / Studiengruppe zu verschiedenen Standzeiten.

3.3.3 Immunhistologie

Vaskularisierung und Revaskularisierung

In der immunhistologischen Färbung mit Faktor VIII ließ sich im nativen vorderen Kreuzband im Vergleich zur Flexorsehne in der subsynovialen und zentralen Zone eine signifikant höhere Anzahl an Gefäßanschnitten nachweisen (Abbildung 3-12; Schaubild 3-3 S.68).



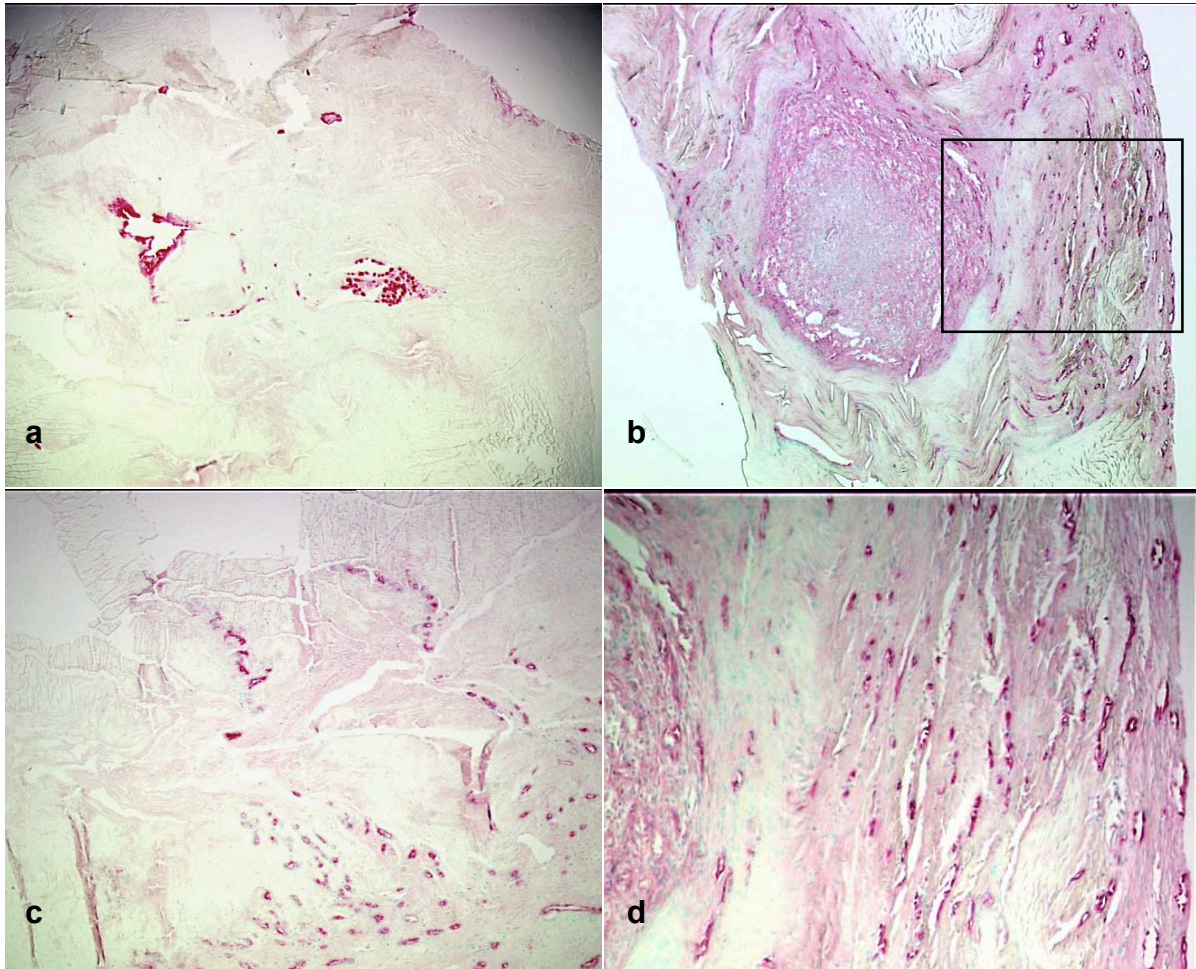
3-12 **a**: Natives vorderes Kreuzbandes; Immunhistochemie F VIII (von Willebrandt Faktor) (x100): Die Gefäße liegen in bindegewebigen Septen von den regelmäßig geformten Kollagenfasern getrennt.

b: Flexor digitorum superficialis Sehne; Immunhistochemie F VIII (x100): Es zeigen sich nur vereinzelte Gefäßquerschnitte zwischen den Kollagenfaszikeln.

Transplantat nach 3 Wochen Standzeit:

Zu diesem Zeitpunkt waren in beiden Gruppen große Gebiete mit avaskulären und nekrotischen Bereichen zu beobachten. In der Studiengruppe imponierten in allen Transplantaten beginnende „Gefäßinseln“, im Bereich der eingezogenen Fäden. Es konnte kein signifikanter Unterschied zu Kontrollgruppe dargestellt werden. Diese Inseln dienten als Ursprungsort für in das Transplantat einsprossende Kapillaren (Abbildung 3-13, S. 65).

Abbildung 3-13

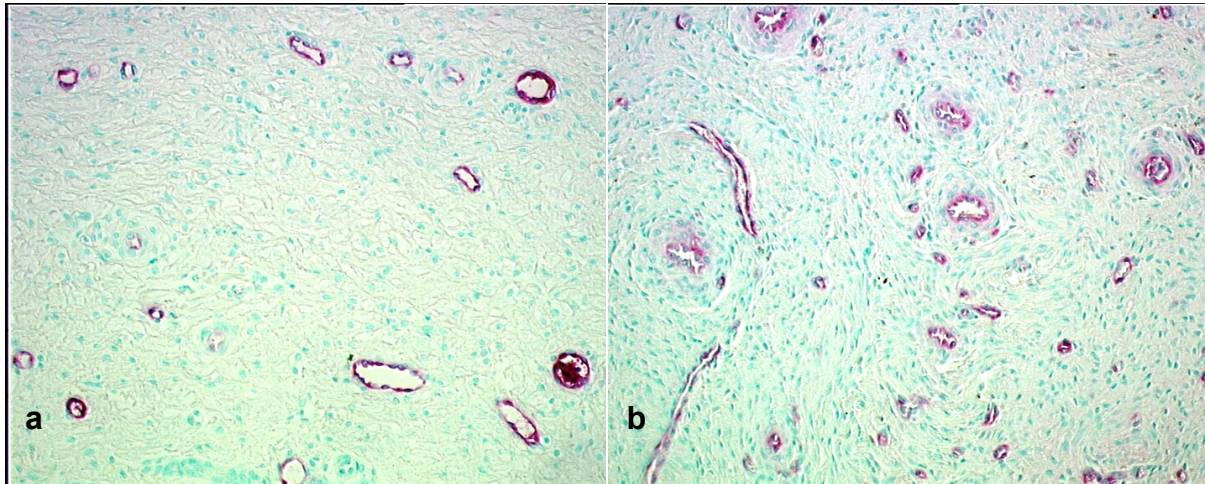


3-13 Immunhistochemie F.VIII (x50): Nach 3 Wochen zeigt sich in den Transplantaten der Kontrollgruppe (a) eine deutlich geringere Revaskularisierung als in den Transplantaten der Studiengruppe (b).

In der Studiengruppe war im Gegensatz zur Kontrollgruppe bereits nach 3 Wochen ein Einsprossen von Gefäßen von der Peripherie in das Zentrum zu erkennen (c) (x100). Eine Stimulierung der Revaskularisierung schien dabei eindeutig von den mit PDGF beschichteten Fäden auszugehen. Der Faden stellte dabei ein „Keimzentrum“ dar, aus dem die Gefäße in die umgebenden Transplantatanteile einsprossen. In (b) ist zentral noch ein Rest eines Fadens zu erkennen. Der markierte Bereich ist in (d) vergrößert (x100) dargestellt.

Transplantat nach 6 Wochen Standzeit:

Immunhistologisch zeigte sich nach 6 Wochen in beiden Gruppen eine hohe subsynoviale Gefäßdichte (Kontroll: 99,1 Gefäßanschnitte/mm² vs. Studie: 145,6 Gefäßanschnitte/mm²) mit signifikant mehr Gefäßanschnitten als im nativen VKB oder der Flexorsehne zum Zeitpunkt null ($p = 0,002$ und $p = 0,004$). Auch die zentrale Region zeigte eine signifikant höhere Gefäßdichte der 6 Wochen Gruppen im



3-14: **a** = Kontrolle und **b** = Studie: Immunhistochemie F.VIII (x200): Nach 6 Wochen ist in beiden Gruppen eine hohe subsynoviale Gefäßdichte zu erkennen. In der zentralen Region des Transplantates der Studiengruppe besteht eine deutliche Hypervaskularität im Vergleich zur Kontrollgruppe. Weiterhin zeigt sich eine beginnende Septierung innerhalb der Studiengruppe, als Ausdruck einer früheren Faszikelbildung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

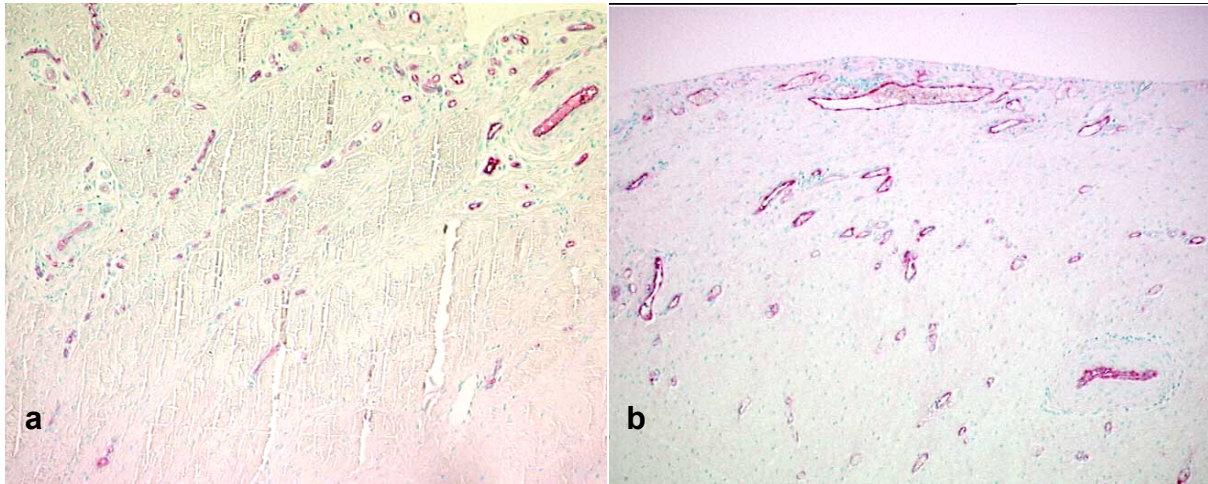
Vergleich zum nativen VKB oder der Flexorsehne zum Zeitpunkt null (Kontroll: 81,7 Gefäßanschnitte / mm² vs. Studie: 126,2 Gefäßanschnitte / mm²). Bei dem Vergleich der beiden 6 Wochen Gruppen untereinander zeigte sich in der Studiengruppe eine signifikante Steigerung der Gefäßdichte von ~ 50% in der subsynovialen und in der zentralen Zone (Abbildung 3-14).

Transplantat nach 12 Wochen Standzeit:

Nach 12 Wochen Standzeit zeigte sich in der subsynovialen Zone der Studiengruppe gegenüber der Kontrollgruppe eine erhöhte Anzahl von Gefäßen ohne Signifikanz, während es in der zentralen Transplantatzone konträr dazu verlief.

Betrachtet man die Studiengruppe isoliert, ist ein signifikanter Rückgang der zentralen Gefäßanzahl im Vergleich zu den 6 Wochen Tieren zu erkennen. Auch die Zahl der subsynovialen Gefäßanschnitte war rückläufig.

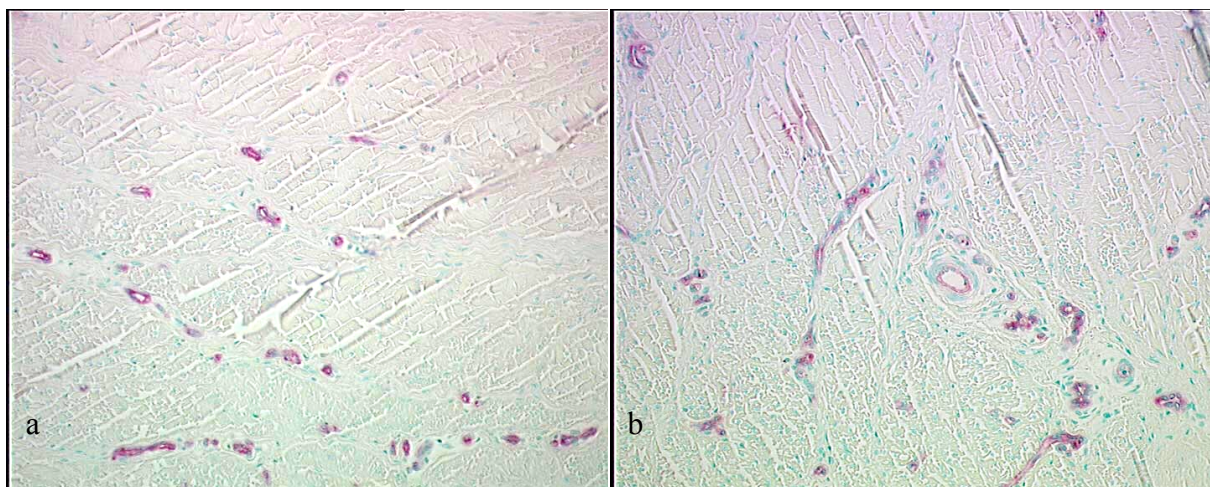
Die Kontrollgruppe zeigte nach 12 Wochen eine Gefäßdichte die fast identisch zu der Kontrollgruppe nach 6 Wochen verlief (Abbildung 3-15, S.67, Schaubild 3-3, S. 68).



3-15: Immunohistochemie F.VIII (x100): Nach 12 Wochen besteht in der Kontrollgruppe (a) eine reduzierte Vaskularität der subsynovialen Schicht im Vergleich mit den 6 Wochen und der 12 Wochen der Studiengruppe (b) Es formieren sich zunehmend bindegewebige Septen, welche die Gefäße von den kollagenen Faserbündeln trennen.

Transplantat nach 24 Wochen Standzeit:

Nach 24 Wochen zeigte sich in beiden Gruppen eine dem nativen VKB ähnliche Gefäßdichte im Bereich der subsynovialen und zentralen Zone (Abbildung 3-16). Im Vergleich zur Flexorsehne war die mittlere Anzahl von Gefäßanschnitten beider Gruppen in der zentralen Zone signifikant erhöht, subsynovial zeigte sich wegen der großen Standardabweichung ein zwar deutlicher aber nicht signifikanter Unterschied.



3-16 Immunohistochemie Faktor VIII (x100): Nach 24 Wochen zeigen sich fast alle Gefäße vollständig von einer bindegewebigen Hülle umschlossen. Die Gesamtzellzahl des nativen vorderen Kreuzbandes ist erreicht und der Gefäßstatus nähert sich zunehmend an. Es besteht nur ein geringer Unterschied zwischen der Kontroll- (a) und der Studiengruppe (b).

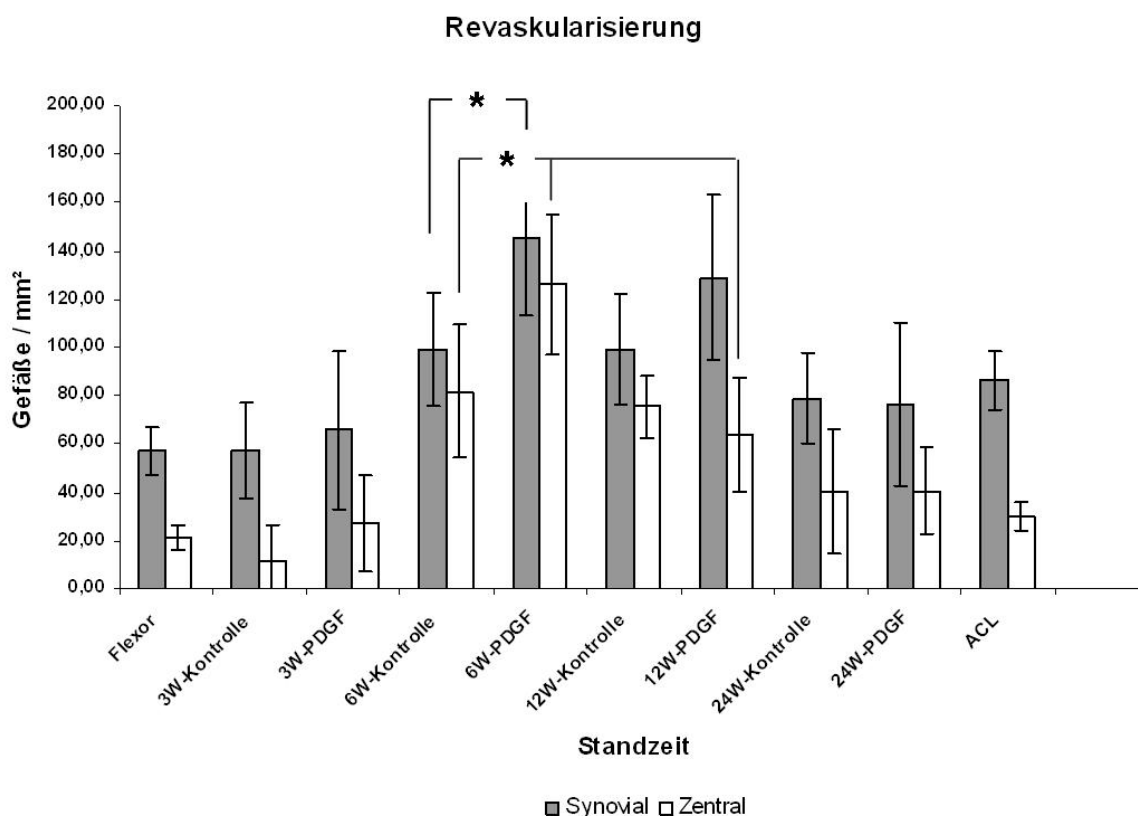


Schaubild 3-3: Darstellung der Gefäßdichte in den zwei verschiedenen Zonen (subsynovial und zentral) der Flexorsehne, der Kontroll- und Studiengruppe zu den verschiedenen Explantationszeitpunkten (3-24 Wochen) sowie dem nativen VKB (ACL). Es zeigt sich ein deutlicher Rückgang der initial nach 6 Wochen massiven Gefäßexpression über die Zeit. Nach 24 Wochen erreicht das Transplantat subsynovial und zentral bereits wieder eine dem nativen VKB vergleichbare Gefäßdichte. Die Graphik zeigt weiterhin eine Revaskularisierungskinetik von peripher nach zentral.

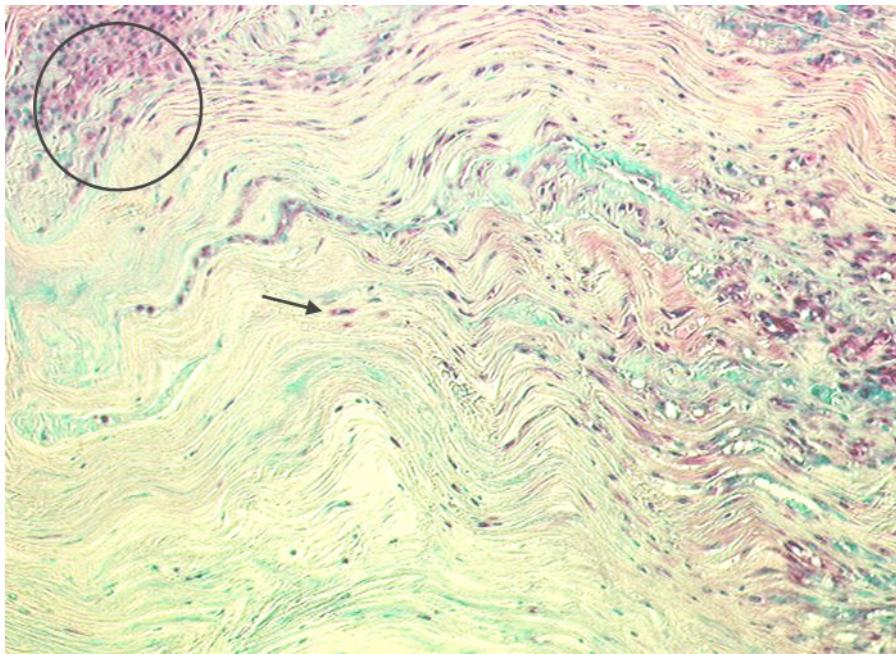
* Signifikanz $p \leq 0,05$

Myofibroblasten (MFB)

Bei der Färbung mit α -smooth-muscle Aktin zeigte sich in den Kontrollgeweben zum Zeitpunkt Null eine Myofibroblastendichte von 182,4 /mm² im nativen vorderen Kreuzband, beziehungsweise 76,0 /mm² in der Flexorsehne ($p = 0,009$). Wie bereits in der Klassifikation von Murray und Spector beschrieben, zeigten die Myofibroblasten im nativen VKB einen ovoiden Zellkern auf. Im Unterschied dazu wiesen die Myofibroblasten des Flexorsehnentransplantates einen spindelförmigen Zellkern auf. Der prozentuale Anteil der MFB im hyperzellulären VKB war mit 17 % wesentlich niedriger als im hypozellulären Flexorsehnentransplantat mit 22%.

Im Zeitraum nach 3 Wochen wurde auf eine Auswertung der Myofibroblasten-Dichte verzichtet, da in dem in die Nekrosezone einsprossenden hyperzellulären Granulationsgewebe eine Differenzierung nicht möglich war.

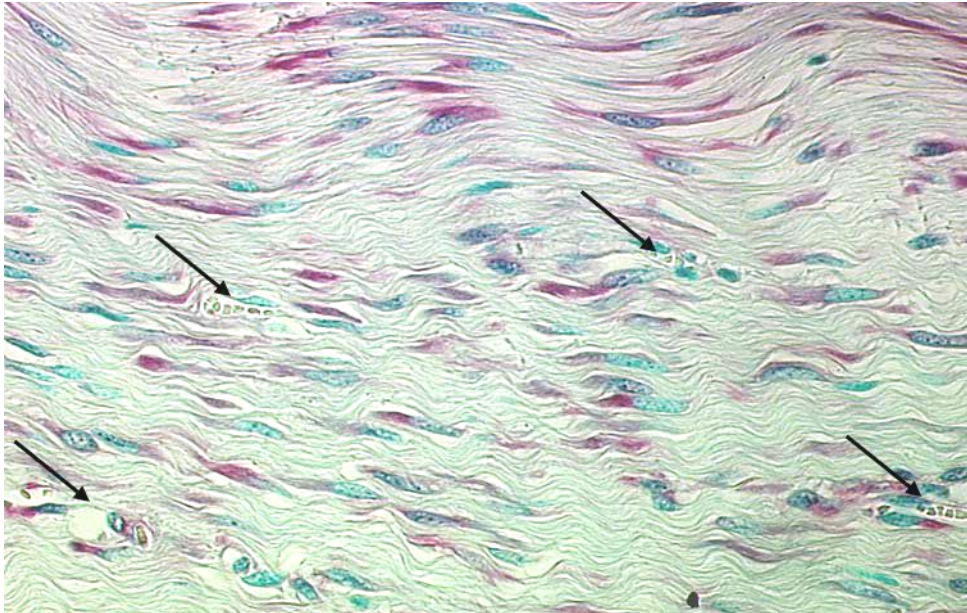
Im einwachsenden reparativen Gewebe ließen sich eine hohe Anzahl α -smooth-muscle Aktin (ASMA) positive Zellen nachweisen. Es bestand ein signifikanter Unterschied nach 6 Wochen zwischen Kontroll- und Studiengruppe (Kontroll: $162,8/\text{mm}^2$ vs. $451,7/\text{mm}^2$, $p = 0,009$). Auffallend war die zu diesem Zeitpunkt, schnelle Anfärbung des Granulationsgewebes, ohne dass sich in diesen Bezirken einzelne Myofibroblasten abgrenzen ließen. Vielmehr kann die Vermutung geäußert werden, dass im Rahmen der Reparationsphase die Neuordnung des Gewebes durch ein verbreitetes ASMA-positives Zellskelett vermittelt wird (Abbildung 3-17).



3-17: (Studiengruppe): Nach 6 Wochen zeigt sich eine deutliche Myofibroblastenexpression im einwachsendem Granulationsgewebe. Es zeigt sich deutlich eine Degradation der Kollagenfasern und ihrer Tertiärstruktur, dem Kollagen-Crimp. Das alte, nicht remodelierte, Bandgewebe weist vereinzelte Myofibroblasten auf (s. Pfeil) (Immunhistochemie, ASMA x50). Weiterhin typisch für diesen Zeitraum ist die schnelle, Positiv-Färbung des einwachsenden Granulationsgewebes, ohne dass einzelne Myofibroblasten nachgewiesen werden können (s. Kreis).

Nach 6 Wochen war in beiden Gruppen, aufgrund des noch ungerichteten Granulationsgewebes, die Zuordnung der ASMA positiven Zellen zu den einzelnen

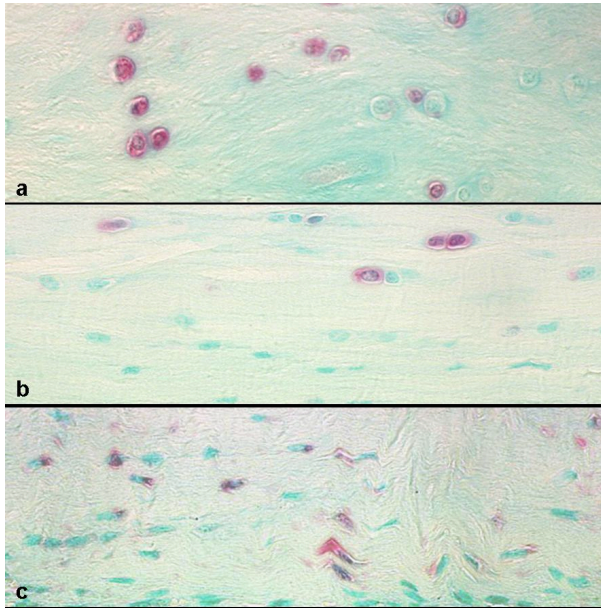
Zelltypen (Myofibroblasten, Perizyten und glatte Gefäßmuskelzellen) deutlich erschwert (Abbildung 3-18).



3-18: (Studiengruppe): Es zeigt sich eine intensive Myofibroblastenexpression im einwachsendem Granulationsgewebe. Begleitet von zahlreichen Kapillaren (Pfeile), so dass eine genaue Zuordnung erschwert wird (Immunhistologie, ASMA 200x).

Aufgrund der Trennung der Gefäße von den Kollagenfasern durch bindegewebige Septen konnte erst nach 24 Wochen in beiden Gruppen eine klare morphologische Abgrenzung der Myofibroblasten (MFB) von Perizyten und glatten Gefäßmuskelzellen getroffen und diese eindeutig identifiziert werden. Auch zu diesem Zeitpunkt konnten deutlich mehr MFB in der Studiengruppe gezählt werden als dies in der Kontrollgruppe möglich war (Kontroll: $124,7/\text{mm}^2$ vs. $269,1/\text{mm}^2$, $p = 0,54$). Die Verteilung der MFB im Transplantat zeigte sich insgesamt sehr unregelmäßig. Die daraus resultierende große Varianz und damit Standardabweichung zeigte daher nur eine Tendenz zwischen beiden Gruppen.

Sowohl in der Kontroll- als auch in der Studiengruppe ließen sich, wie bereits von Murray & Spector beschrieben unterschiedliche Typen von MFB nachweisen (s. Abbildung 3-19 a-c, S. 71). Auf grund der zuvor stattgehabten biomechanischen Testung war eine Zuordnung zu einem Transplantatabschnitt nicht mehr möglich.

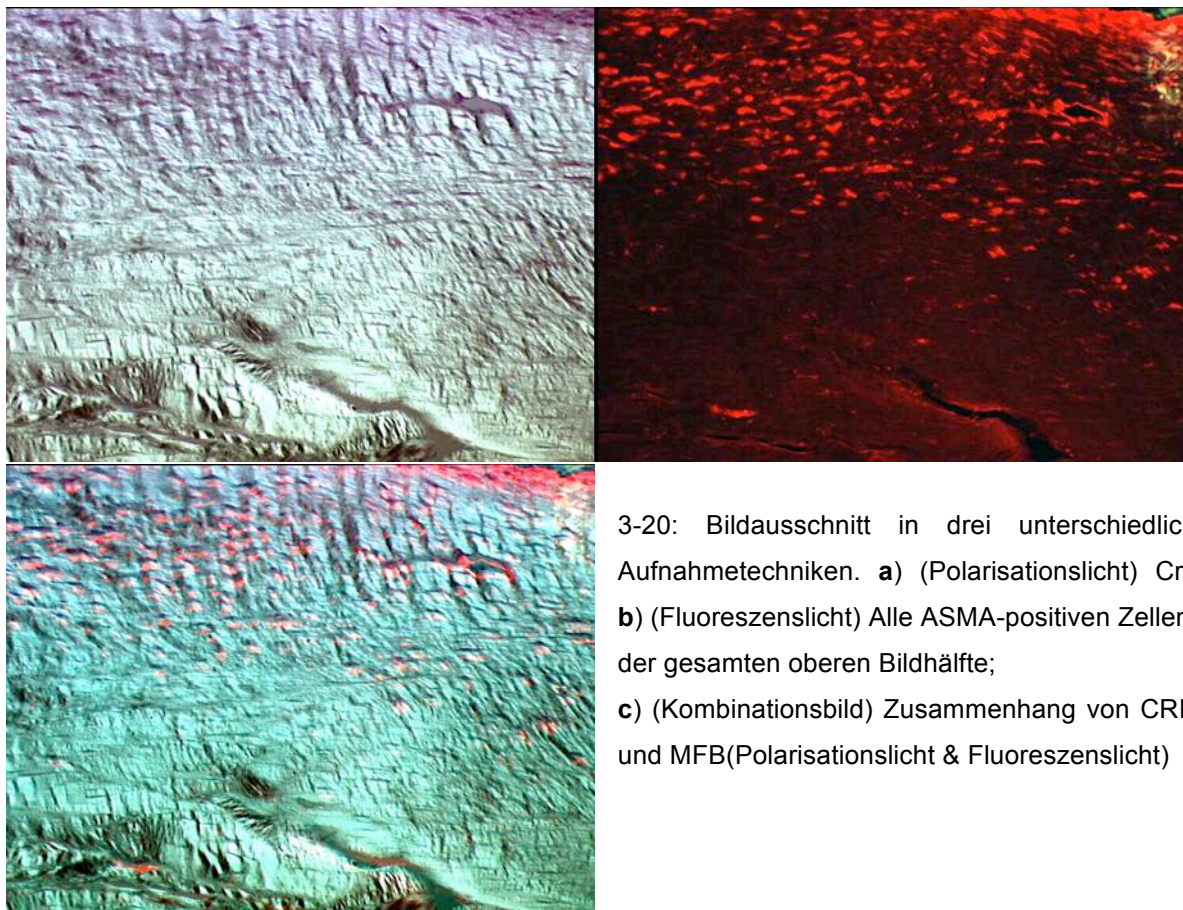


3-19: Es zeigen sich nach 24 Wochen in beiden Gruppen die drei zu unterscheidenden MFB. a = ovoid; b = sphäroid; c = fusiform. Auf Grund der biomechanischen Testung war eine genaue Zuordnung im Transplantat nicht möglich (Immunhistochemie, ASMA x400).

Die MFB waren teilweise longitudinal aligniert und konnten mit Hilfe der Polarisationsmikroskopie parallel zur Wellenformation der Kollagenfasern ausgerichtet lokalisiert werden. Weiterhin scheinen MFB auch Auswirkungen auf die jeweilige Gewebebeschaffenheit zu haben.

Auswirkungen auf die jeweilige Gewebe-

Denn in Bereichen mit hoher MFB-Dichte zeigte sich in gleichen Maßen ein enger Crimp (Abbildung 3-20).



3-20: Bildausschnitt in drei unterschiedlichen Aufnahmetechniken. a) (Polarisationslicht) Crimp b) (Fluoreszenzlicht) Alle ASMA-positiven Zellen, in der gesamten oberen Bildhälfte; c) (Kombinationsbild) Zusammenhang von CRIMP und MFB(Polarisationslicht & Fluoreszenzlicht)

Nach 24 Wochen zeigte sich lediglich noch in der Studiengruppe ein signifikant höherer Anteil an Myofibroblasten im Vergleich zu der Flexorsehne.

Zusammengefasst zeigte sich zwischen den Gruppen nach 6 Wochen ein signifikanter Unterschied ($p = 0,009$) und nach 24 Wochen eine Tendenz ($p = 0,54$). In der deskriptiven Betrachtung erhielt man den Eindruck eines deutlicheren Unterschiedes zwischen der Kontroll- und Studiengruppe, welcher auf grund der großen Standardabweichung in der Statistik nicht bestätigt werden konnte.

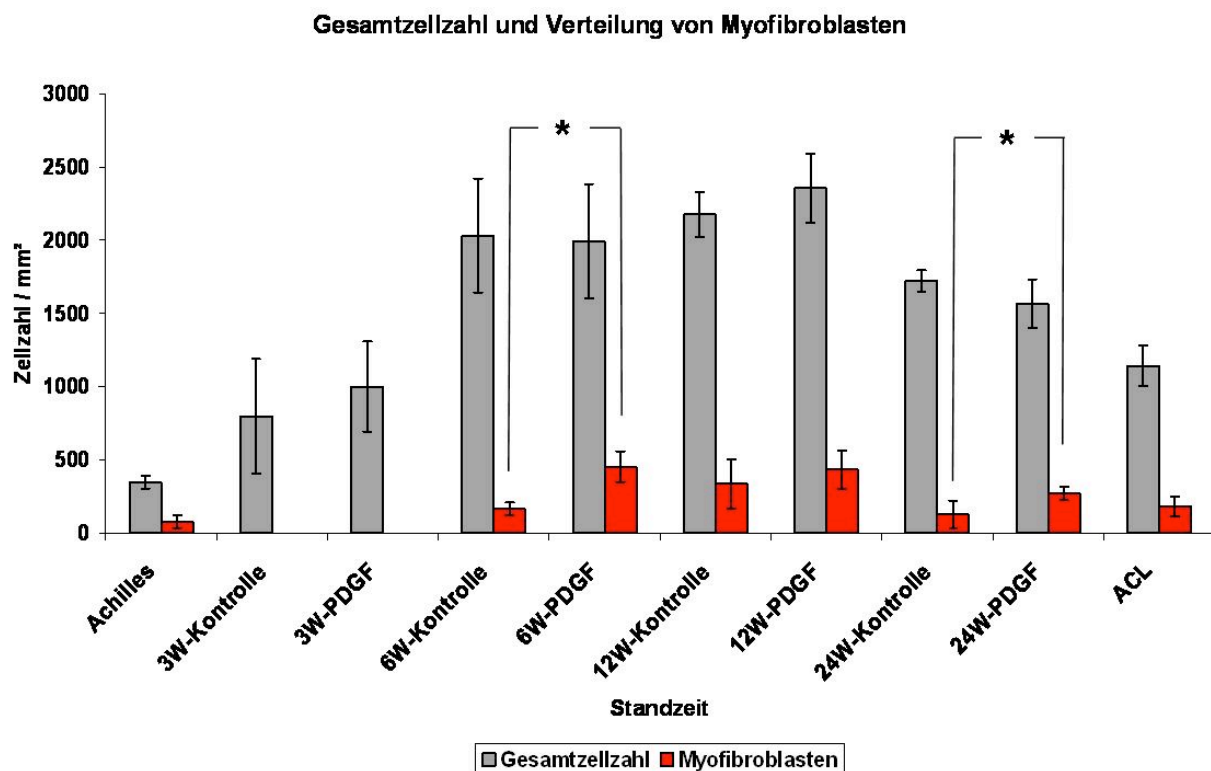


Schaubild 3-4: Darstellung der Gesamtzellzahl und Verteilung von Myofibroblasten der Flexorsehne, der Kontroll- und Studiengruppe zu den verschiedenen Explantationszeitpunkten (3-24 Wochen) sowie dem nativen VKB (ACL). Beide Gruppen zeigen in der reparativ-proliferativen Phase (6 Wochen) und in der frühen Remodelingphase (12 Wochen) eine hohe Dichte von Myofibroblasten.

* Signifikanz $p \leq 0,05$

4. Diskussion

In der durchgeführten Arbeit war es möglich, mit Hilfe der klassischen Histologie und immunhistochemischer Färbetechniken den positiven Einfluss eines lokal applizierten Wachstumsfaktors PDGF-BB auf den Remodelingprozess des freien Sehnentransplantates nach vorderem Kreuzbandersatz darzustellen.

Nach unserer Kenntnis ist mit dieser Studie erstmalig der Einfluss eines lokal applizierten Wachstumsfaktors unter *in vivo* Bedingungen in einem Gelenk untersucht worden.

Der Einfluss verschiedener Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel bFGF, TGF- β , EGF, insulin-like growth factor (IGF) und PDGF auf die Wundheilung, ist in der Vergangenheit bereits ausführlich untersucht worden ^{[13],[73],[78],[103],[104]}. Diese Faktoren haben die Fähigkeit, die Proliferation und Migration von Fibroblasten zu stimulieren und die Produktion der extrazellulären Matrix zu induzieren. Diese Erkenntnis war Grundlage der Idee diese Substanzen auch zu verwenden, um die Heilung anderer Weichteilgewebe wie zum Beispiel eines verletzten Bandes zu beschleunigen ^[141].

In der Vergangenheit sind eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren verwendet worden um die Heilung des Innenbandes zu verbessern ^{[14],[58],[74]}. In diesen *in vivo* Studien wurden unterschiedliche Kombinationen und Dosierungen von Wachstumsfaktoren verwendet. Dabei zeigte die alleinige Gabe von PDGF-BB die größte Potenz um die Heilung des Innenbandes zu verbessern ^{[58],[74],[142]}. Letson et al. beschrieben vor allem eine Verbesserung der biomechanischen Eigenschaften in einem Kaninchen Modell ^[74].

Diese Ergebnisse ließen vermuten, dass PDGF-BB vielmehr eine unterstützende Rolle beim Remodeling-Prozess des VKB-Transplantates spielt, auch wenn das heilende Innenband und ein VKB-Transplantat unterschiedlichen biologischen und biomechanischen Bedingungen ausgesetzt sind.

Seitdem bekannt ist, dass Innenband und VKB unterschiedliche Eigenschaften in Bezug auf Zell-Proliferation und Migration besitzen, wurde in den letzten Jahren auch ein unterschiedliches Ansprechen auf Wachstumsfaktoren beschrieben ^{[51],[93]} ^{[8],[32],[71],[72],[84],[112]}.

Möglicher Weise ist dies der Grund für einen weniger eindrucksvollen Effekt von PDGF-BB auf das Remodeling des VKB-Transplantates als für das Innenband.

Da in dieser Studie der Einfluß von PDGF-BB auf ein freies Sehnen transplantat untersucht worden ist, sollte jedoch der generelle Unterschied von Fibroblasten des Innenbandes und VKB, eine geringere Bedeutung haben um die unterschiedlichen Ergebnisse zu erklären.

Die Arbeitsgruppe um Spindler konnte nachweisen, dass die Fibroblasten der Patellarsehne deutlich besser auf PDGF und TGF ansprechen als die Fibroblasten des VKB. Dies könnte wiederum zu dem Schluß führen, dass die Fibroblasten eines Sehnen transplantates einem größeren Einfluß von lokal applizierten Wachstumsfaktoren unterliegen ^[126].

Während das Innenband eingebettet ist in gut durchblutetes Weichteilgewebe, was essentiell ist um ein heilendes Gewebe mit Nährstoffen zu versorgen, sitzt das VKB-Transplantat in einer intraartikulären Umgebung. Folglich muss das Transplantat erst wieder revaskularisiert werden, bevor die weiteren Stufen des Remodelings und der Ligamentisierung einsetzen können.

Mit dieser Studie gelang es die Revaskularisierung des freien Sehnen transplantates auf kapillärer Ebene über die Zeit in beiden Gruppen darzustellen. Dabei zeigte sich insbesondere in den frühen Standzeiten innerhalb der Studiengruppe eine deutlichere Induktion der Revaskularisierung als im Vergleich zu der Kontrollgruppe und bislang in der Literatur dargestellt ^{[11],[26]}.

Neugebildete Kapillaren wachsen ausgehend von der synovialen Oberfläche, die sich bereits nach drei Wochen nahezu vollständig ausgebildet hat, in das avaskuläre Transplantatgewebe horizontal in Richtung Transplantatmitte ein. Die größte Gefäßdichte im Transplantatgewebe des VKB-Ersatzes liegt dabei in beiden Gruppen zwischen der 6. und 12. Woche.

Dabei konnte eine signifikante Steigerung der Gefäßdichte in der Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe dargestellt werden. Die Anzahl der Gefäßquerschnitte reduzierte sich in beiden Gruppen in der Folgezeit kontinuierlich und bereits nach 24

Wochen erreichte das Transplantat subsynovial und zentral nahezu den vaskulären Status des nativen vorderen Kreuzbandes.

Ähnlich dem Ergebniss dieser Studie, konnten Nakamura et al. eine Zunahme der Vaskularisierung in der Patellarsehne durch den Einsatz eines PDGF-Gen-Transfers nachweisen^[94].

Die Blutversorgung des vorderen Kreuzbandes wurde in vielen Studien bereits eingehend untersucht^{[11],[33],[102]}. Ausgehend von Ästen der Arteria genicularis medialis sowie Arteria genicularis inferior werden Gefäße der synovialen Hüllschicht des vorderen Kreuzbandes gespeist^[11]. Dieses periligamentäre synoviale Gefäßnetz steht über transversale Gefäßanastomosen mit einem hoch verzweigten Netzwerk feinsten endoligamentärer Kapillaren in Verbindung. Ein freies Sehnenransplantat wird nach Entnahme zur Rekonstruktion des VKB nicht mehr perfundiert und ist ohne Anschluß an das filligrane Gefäßnetzwerk des zu ersetzenden vorderen Kreuzbandes. Um ein Remodeling des Transplantates zu ermöglichen und somit die Langzeitintegrität des Kreuzbandersatzes zu gewährleisten, muss das Gewebe notwendigerweise revaskularisiert werden.

In der Literatur lassen sich viele unterschiedliche und zum Teil auch gegensätzliche Meinungen im Bezug auf die Revaskularisierung eines Kreuzbandtranslantates nach Rekonstruktion finden^{[7],[10],[11],[26]}. Es ist jedoch fast unmöglich bisherige Studien miteinander zu vergleichen, da sowohl unterschiedliche Tiermodelle, als auch unterschiedlich sensitive Methoden (Kontrastmittel, Farbstoffe, Laser Dopplerflowmetrie) zum Nachweis der einwachsenden Gefäße verwendet wurden.

Erst mit der immunhistologischen Darstellung des Kapillarnetzwerkes lässt sich zuverlässig eine zunehmende Revaslularisierung über die Zeit nachweisen. Diese Technik wurde erstmalig von einem Vorläuferprojekt dieser Arbeitsgruppe dargestellt.

Die Immunhistochemie ist eine hoch spezifische Methode mit der ein bestimmtes Antigen durch einen spezifischen Antikörper identifiziert und markiert wird. Der in der Studie verwendete Antikörper ist gegen den auf der Zelloberfläche von Endothelzellen lokalisierten v. Willebrandt Faktor (F. VIII) gerichtet und erlaubt es,

selbst kleinste Kapillaren im Endstromgebiet bereits ohne glatte Gefäßmuskelzellen zu identifizieren.

Die vorliegende Arbeit zeigt ein kontinuierliches Einwachsen von Kapillaren in das avaskuläre Transplantatgewebe. Obwohl das Transplantat zum Zeitpunkt seiner Implantation keine synoviale oder periligamentäre vitale Hüllschicht aufwies, kann davon ausgegangen werden, dass die einwachsenden Kapillaren der Synovialis entstammen, welche sich innerhalb der ersten Heilungswochen um das Transplantat legt.

In der Studiengruppe konnte bereits in der dritten Woche eine verstärkte zentrale Revaskularisierung im Bereich der PDGF-BB beschichteten Fäden im Vergleich zur Kontrollgruppe aufgezeigt werden. In der sechsten Woche entsprach sogar die zentrale Vaskularisierung des Transplantates der Studiengruppe der subsynovialen Zone der Kontrollgruppe, zu dem war der Unterschied der Gruppen in beiden Bereichen statistisch signifikant (s. Schaubild 3-3, S. 68).

Weiterhin zeigte sich in der Studiengruppe nach 12 Wochen eine signifikante Reduktion der zentralen Gefäßanzahl. Diese Tatsache ist im Zusammenhang mit der zunehmenden Organisation des Transplantates als ein deutliches Zeichen des zunehmenden Remodelings zu werten.

Im Gegensatz dazu zeigte die Kontrollgruppe nach 12 Wochen einen der 6. Wochen-Gruppe nahezu identischen Revaskularisierungsstatus. Trotz der deutlichen Gefäß-Stimulierung durch die PDGF-BB beschichteten Fäden innerhalb der frühen Standzeiten, ist in beiden Gruppen nach 24 Wochen nahezu der Gefäßstatus des intakten vorderen Kreuzbandes erreicht. Diese Tatsache unterstreicht zum einen die Bedeutung des PDGF für die frühe Phase der Gewebeheilung, zum anderen entspricht dies einer erfolgreichen Anwendung eines erstmalig verwendeten lokalen, biodegradierbaren Medikamententrägers in einem Weichteilgewebe.

Auf der Suche nach dem richtigen Zeitpunkt für die Freisetzung von Wachstumsfaktoren zur Unterstützung der Gewebeheilung, konnten diverse Arbeitsgruppen einen Anstieg endogener Wachstumsfaktoren zwischen dem 3. – 7. Tag nachweisen. Daher wurden Trägersubstanzen wurden Trägermedien wie

Kollagenemulsionen und Fibrinfilme entwickelt die effektiv die Wachstumsfaktoren an der Lokalisation der Innenbandverletzung abgeben können ^{[14],[58],[74]}.

Alle bisherigen Trägersubstanzen können lediglich während eines frühen Zeitintervalls (< 72h) Faktoren an die Umgebung abgeben.

Gerade aber für ein den VKB – Ersatz untersuchendes Tiermodell, erscheint die Abgabe von Wachstumsfaktoren über einen längeren Zeitraum notwendig, da die biologischen Eigenschaften und die Umgebungsbedingungen denen des Innenbandes unterlegen sind ^[138].

Unter diesen Gesichtspunkten wurde speziell für diese Studie die Beschichtung des Fadens entwickelt, um eine kontinuierliche Abgabe von PDGF-BB über einen langen Zeitraum zu ermöglichen. Dies konnte im Rahmen dieser Studie dargestellt werden.

Gegenwärtig wird vermutet, dass die in das VKB-Transplantat einwandernden Zellen einen extrinsischen Ursprung haben. Weiterhin geht man davon aus, dass die Ligamentisierung des Transplantates nach Zelleinwanderung und Revaskularisierung einen längeren Zeitraum bedarf bis der VKB-Ersatz wieder ähnliche Eigenschaften zeigt wie das native VKB. Zudem bestehen deutliche Unterschiede zwischen dem Heilungsverhalten eines verletzten Bandes und dem eines VKB-Transplantates, bei dem nahezu der gesamte Zell- und Gewebebestandteil über einen längeren Zeitraum ersetzt wird.

Um die unterschiedliche Wachstumsfaktoren-Expression nach einem VKB-Ersatz darzustellen, untersuchten Kuroda et al. an einem Hundemodell das Vorhandensein von bFGF, TGF- β , PDGF-AA, and PDGF-BB ^[70].

Sie konnten nachweisen, dass alle Faktoren hoch reguliert werden mit einem Maximum nach drei Wochen. Weiterhin konnte die Arbeitsgruppe immunhistochemisch nachweisen, dass PDGF verstärkt exprimiert wurde und nach drei Wochen im Vergleich zum Zeitpunkt null etwa 60% aller Transplantatzellen PDGF positiv waren ^[70].

Dieses Ergebnis unterstützte unsere Hypothese, dass PDGF einer der wichtigsten Wachstumsfaktoren während des Remodelings eines VKB-Transplantates ist. Aus der Arbeit von Kuroda et al. lässt sich schlussfolgern, dass die Konzentration des abgegebenen Wachstumsfaktor nach drei Wochen am höchsten sein sollte, damit

die intrinsischen Faktoren am nachhaltigsten unterstützt werden. Daher musste ein anderes Trägermedium als die bisher bekannten gefunden werden, insbesondere weil PDGF nach Freisetzung sehr schnell gebunden und abgebaut wird um mögliche Begleiteinflüsse zu minimieren ^[106].

Die in unserer Studie verwendete Technik mittels einem beschichteten, schnell resorbierbaren Polyglactin-Faden zeigte eine gleichmäßige Abgabe-Kinetik über einen Zeitraum von 28 Tagen. Diese Beschichtungstechnik hatte bereits für andere Wachstumsfaktoren wie IGF-1 and TGF- β eine effektive Abgabe über 7 Wochen, mit der größten Freisetzung nach drei Tagen, gezeigt ^[114]. Zudem konnte mit dieser Technik eine verbesserte Frakturheilung in Ratten erreicht werden ^[113].

Dennoch bedarf es einer weiteren Verbesserung unseres Trägermediums, da die größte Wachstumsfaktoren-Freisetzung für das VKB-Transplantat nach drei Wochen und nicht drei Tagen gewünscht ist.

Nachdem wir in jedes VKB-Transplantat ca. 60 μ g PDGF-BB durch vier beschichtete Fäden eingebracht haben, konnte keine Aussage darüber getroffen werden, wie hoch die Gewebekonzentration im Verlauf des intraartikulären Remodelings war. Auch bestand keine Sicherheit, ob die verwendete Dosierung der „optimalen“ Dosierung entsprach. Denn von der Innenbandheilung ist bekannt, dass es eine dosisabhängige Gewebeantwort gibt, die ab einer bestimmten Dosierung ein Plateau erreicht.

Im weiteren Teil der vorliegenden Arbeit sollte geklärt werden, ob durch die Gabe von PDGF-BB eine Stimulierung von hochdifferenzierten Fibroblasten, den sogenannten Myofibroblasten, erreicht werden kann. Diese Zellen sind ein regulärer Bestandteil des vorderen Kreuzbandes und seines Ersatzgewebes.

Es konnte nachgewiesen werden, dass α -smooth-muscle Aktin exprimierende Fibroblasten ein fester Bestandteil des ovinen vorderen Kreuzbandes und seines Ersatzgewebes, dem Flexor digitorum superficialis, sind. Diese Ergebnisse decken sich mit anderen Arbeiten, in denen Myofibroblasten in Sehnen- und Bandgewebe,

wie im humanen vorderen Kreuzband ^[92] und medialen Kollateralband (MCL) ^[35] des Kaninchen oder auch im Schaf nachgewiesen wurden. Die Verteilung der Myofibroblasten im freien Sehnentransplantat innerhalb der Kontrollgruppe zeigte unser

Seit der Entdeckung der Schlüsselrolle von Myofibroblasten während der Gewebekontraktion bei der Wundheilung und bei Organfibrosen spielen, wird vermutet, dass diese Zellen die Fähigkeit haben, Zugkräfte auf die extrazelluläre Matrix auszuüben und damit das Gewebe zu kontrahieren ^{[43],[44],[121]}.

In Studien der letzten Jahre konnte gezeigt werden, daß α -smooth muscle Aktin exprimierende Zellen ein fester Bestandteil des vorderen Kreuzbandes sowie des remodelierenden Transplantates sind. Aufgrund der Tatsache, dass diese Zellen während des Remodeling des freien Sehnentransplantates wieder auftauchen, scheint es offensichtlich, dass diese Zellen für das Wiedererreichen der Bandhomöostase und Kollagenformation mitverantwortlich sind.

In unserer Studie zeigte sich bereits in der reparativen-proliferativen Phase nach 6 Wochen und in der frühen Remodellingphase nach 12 Wochen eine starke Immunreaktivität für α -smooth muscle Actin in beiden Gruppen. Es konnten vereinzelte fusiforme Myofibroblasten in neu gebildeten Kollagensträngen nachgewiesen werden.

Wie im vorherigen Abschnitt zur Revaskularisierung dargestellt, zeigte sich in der frühen Heilungsphase nach 6 und 12 Wochen die größte Gefäßdichte mit einer extrem ausgeprägten Expression von Faktor VIII der Endothelzellen im Transplantatgewebe. Aus diesem Grund konnten zu diesem Zeitpunkt die α -smooth muscle Actin positiven Myofibroblasten nur aufgrund ihrer fusiformen Zellform von glatten Gefäßmuskelzellen und Perizyten differenziert werden. Der Nachweis dieser Zellen innerhalb der neu geformten Faserbündel spricht für eine maßgebliche Rolle der Myofibroblasten bei der frühen Heilungsphase.

In einer Arbeit von Murray und Spector wurde die Morphologie und Verteilung von α -smooth muscle Aktin positiven Zellen im anteromedialen Bündel des nativen humanen vorderen Kreuzband untersucht. Die Autoren zeigten, dass der mittlere

Anteil von Myofibroblasten zwischen 9 und 28 Prozent aller Zellen im nativen humanen VKB beträgt. Aufgrund der unterschiedlichen Morphologie der beobachteten Myofibroblasten konnten Murray und Spector das anteromediale Bündel in drei verschiedene Abschnitte unterteilen ^[92]. Einen proximalen mit vornehmlich fusiformen Myofibroblasten, einen mittleren mit ovoiden und einen distalen Abschnitt mit hauptsächlich spheroiden Myofibroblasten. Der prozentual höchste Anteil von Myofibroblasten wurde in der distalen spheroiden Zone nachgewiesen ^[92].

In der vorliegenden Studie konnte nur das mittlere Drittel des Kreuzbandes untersucht, wobei eine genaue Lokalisation durch die vorherige biomechanische Testung erschwert wurde. Es konnten hauptsächlich ovoide Zellen im nativen ovinen VKB und im Transplantatgewebe nach 24 Wochen gefunden werden.

Es zeigte sich in der Studiengruppe eine signifikant höhere Anzahl an Myofibroblasten nach 6 Wochen als in der Kontrollgruppe. Während es innerhalb der Studiengruppe nach 12 Wochen bereits zu einer Reduktion von Myofibroblasten kam, konnte innerhalb der Kontrollgruppe erst nach 12 Wochen die größte Anzahl an Myofibroblasten beschrieben werden.

Dieser Verlauf war bereits bei der Untersuchung der Revaskularisierung beschrieben und könnte Ausdruck der Bedeutung von Myofibroblasten für die Organisation von remodelierenden Gewebe sein. Während Myofibroblasten wahrscheinlich eine wichtige Funktion zur Aufrechterhaltung der Matrixhomöostase einer intakten Sehne oder Band haben, ist zu vermuten, dass die phenotypische Entwicklung des Fibroblasten zum Myofibroblasten auch mit der Bildung funktioneller Bindegewebsstrukturen einhergehen ^[53]. In gleicher Art und Weise könnten Myofibroblasten auch im Prozeß der Geweberestrukturierung während des Remodelings eines freien Sehnentransplantates oder der Ligamentisierung nach VKB-Ersatz mitwirken.

Murray und Spector vermuteten, dass α -smooth muscle Aktin exprimierende Fibroblasten aufgrund ihrer gut ausgebildeten Zell-Stroma-Verbindung den Fibronexus für die Fältelung der Extrazellulärmatrix, Orientierung und der Bildung der Kollagentertiärstruktur, dem sogenannten Crimp, mitverantwortlich sind ^{[91],[92]}. Diese Hypothese wurde durch ihre Entdeckung erhärtet, dass die Bandzonen mit dem

kürzesten Wellenabstand den größten Anteil an Myofibroblasten zeigten. Darüber hinaus konnten Murray und Spector Myofibroblasten am Scheitelpunkt der Wellenberge ausmachen ^{[91],[92]}.

In vitro Studien zeigten zusätzlich, dass Myofibroblasten die Fähigkeit besitzen, Membranen oder Zellkulturmedium durch Kontraktion zu verkürzen ^[52].

Wie bereits in der Studie von Unterhauser et al. beschrieben, konnte auch in der vorliegenden Arbeit eine ähnliche Beobachtung gemacht werden:

Deskriptiv konnte eine unmittelbare Korrelation zwischen der Crimp-Frequenz und der Myofibroblasten-Dichte nachgewiesen werden (s. Abbildung 3-20, S. 71). Auch wenn im zeitlichen Verlauf der Gruppen kein linearer Zusammenhang zwischen Crimp und Anzahl von Myofibroblasten dargestellt werden konnte, unterstützen unsere Ergebnisse die Hypothese von Murray und Spector. Es war in dieser Arbeit nicht möglich eine spezifische MFB-Verteilung im Bezug auf Kollagenfaszikel und Crimpstruktur, weder im Flexorsehnengewebe noch im nativen oder remodelierenden vorderen Kreuzband, darzustellen.

Die Präsenz von MFB während der frühen Remodellingphase läßt weiterhin vermuten, dass α -smooth muscle Actin exprimierende Zellen in der frühesten Phase der Bildung von Kollagenfibrillen mitbeteiligt sind.

Das zeitgleiche Auftreten einer erhöhten Gefäßdichte und größeren Anzahl an MFB, in Verbindung mit der „reiferen“ Gewebestruktur innerhalb der Studiengruppe, weisen auf einen stimulierenden Effekt durch PDGF-BB hin.

In wieweit Myofibroblasten im reparativen Gewebe ein Ausdruck für das voranschreitende Remodeling sind und die Anzahl Rückschlüsse auf die Intensität des Prozesses erlaubt, erscheint durch die gezeigten Ergebnisse schlüssig, muss aber durch weitere Studien bewiesen werden.

Bei der Analysierung des Crimp als Ausdruck der Kollagenstruktur zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Wellenlänge innerhalb der Studiengruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe und Flexorsehne (Transplantat zum Zeitpunkt null) nach 3 Wochen. Dies ist vor allem Folge des zu diesem Zeitpunkt ungeordneten Granulationsgewebes, dass in der Studiengruppe vermehrt subsynovial und um die

PDGF-BB beschichteten Fäden orientiert in das nekrotische Altgewebe des Transplantates einwuchs. Die Tatsache, dass in der Kontrollgruppe erst nach 6 Wochen ebenfalls eine geringe Verlängerung der Wellenlänge nachweisbar war, deutet darauf hin, dass der Verlust des Crimp innerhalb der Proliferationsphase physiologisch ist.

Dies ist die Folge des Verlustes der komplizierten helikalen Form und dichten Quervernetzung innerhalb des Kollagengerüsts des Transplantatgewebes.

Bereits Amiel et al. hatte den Verlauf der Ligamentisierung anhand des Crimp beschrieben ^[7]. Auch wenn kein direkter Bezug zwischen Anzahl der Myofibroblasten und Crimp-Struktur bewiesen werden konnte, deutet der längste Wellenabstand 3 Wochen post OP und das gleichzeitige Fehlen von Myofibroblasten auf einen möglichen Zusammenhang hin. Weiterhin lassen die bisher gezeigten Ergebnisse die Vermutung zu, dass die größte Wellenlänge des Crimp der Kontrollgruppe in dem Zeitraum zwischen der 3. und 6. Woche zu finden ist. Auch wenn zu den anderen Standzeiten (6., 12. und 24. Wochen) keine deutlichen Unterschiede mehr bestehen, lässt sich deskriptiv eine beschleunigte Orientierung und Crimpstrukturierung in der Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beschreiben (s. Abbildungen 3-8 bis 3-11, S. 61 - 63).

Am deutlichsten ließ sich dieser Zustand 6 Wochen postoperativ deskriptiv beobachten. Auffällig ist die große Standardabweichung ($SD = 25,7$) innerhalb der Kontrollgruppe (s. Schaubild 3-2, S. 63), welche die große Diversität der Wellenlängen in den verschiedenen Präparaten zu diesem Zeitpunkt abbildet. Ein möglicher Grund dafür ist, dass hinsichtlich der Kollagenstruktur sehr inhomogenes Bandgewebe, das innerhalb der Studiengruppe deutlich homogener erscheint. Es lassen sich in dieser frühen Remodelingphase neben neugebildetem, hochfrequentem Granulationsgewebe immer noch Abschnitte von avaskulärem und niedrigfrequentem "altem" Transplantatgewebe nachweisen.

Damit unterstreicht der zeitliche Verlauf der Crimpstruktur, die verbesserte Strukturierung des Transplantatgewebes der Studiengruppe 6 Wochen nach Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes.

Unter Berücksichtigung unserer biomechanischen Ergebnisse, bei denen wir einen signifikanten Stabilitätsgewinn in der Studiengruppe nach 6 Wochen darstellen konnten (s. Abbildung 2-3, S. 38), weisen die beschriebenen Unterschiede zwischen Kontroll- und Studiengruppe (Zellmorphologie, Revaskularisierung, Myofibroblasten, Crimp) auf einen unterstützenden Effekt durch die lokale Applikation von PDGF-BB hin.

Schwächen dieser Studie

Als Versäumnis unserer Studie muss eingeräumt werden, dass wir keine immunhistochemischen Untersuchungen für das Auftreten der wesentlichen Kollagentypen durchgeführt haben. Dabei wären insbesondere ein Nachweis von Kollagen I und III zur genaueren Beschreibung der Remodeling-Vorgänge am Transplantat von Interesse. Diese Untersuchungen wurden erst in einem weiteren Folgeprojekt unserer Arbeitsgruppe realisiert.

Ein weiterer Versuch mit Promotorsubstanzen wie beispielsweise verschiedenen Wachstumsfaktoren kann als sinnvoll erachtet werden, um die Möglichkeit einer weiteren zeitlichen oder morphologischen Optimierung der Ergebnisse zu untersuchen.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie konnte erstmalig den positiven Effekt eines lokal applizierten Wachstumsfaktors auf die Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes mittels eines freien Sehnentransplantates nachweisen.

Für das Thema dieser Arbeit wurden neben konventionellen Färbungen zur Auswertung von Gesamtzellzahl und Crimpstruktur immunhistochemische Färbungen mit anti-von Willebrandt Faktor (Faktor VIII) zum Nachweis von Endothelzellen der Gefäßwand und anti- α -smooth-muscle Aktin zum Nachweis von Myofibroblasten durchgeführt. Im vorliegenden Modell zeigten sich, durch die lokale Applikation von PDGF-BB, eine signifikante Steigerung der Gefäßdichte und eine im zeitlichen Ablauf beschleunigte Revaskularisierung im Vergleich zu der Kontrollgruppe.

Die Myofibroblasten als regulärer Bestandteil sowohl des nativen als auch des remodelierenden VKB konnten innerhalb der Studiengruppe zu allen Zeitpunkten vermehrt nachgewiesen werden. Dabei wird diesen Zellen eine wichtige Rolle bei der Wiedererlangung der Gewebemöostase durch die Ausbildung der Kollagentertiärstruktur eingeräumt. Die Präsenz dieser Zellen während der frühen Remodelingphase bestätigt, dass α -smooth muscle Actin exprimierende Zellen in der frühesten Phase der Bildung von Kollagenfibrillen mitbeteiligt sind und damit auch direkten Einfluss auf den Crimp des remodelierenden Transplantates nehmen.

Wir konnten im Rahmen der Gesamtstudie, unter Einbeziehung der biomechanischen Ergebnisse nachweisen, dass die lokale Applikation von PDGF-BB positiv die strukturellen Eigenschaften eines VKB-Transplantates beeinflusst.

Die Möglichkeit, diesen Effekt durch eine Verbesserung des Trägermediums, der Dosierung und gegebenenfalls durch eine Kombination von Wachstumsfaktoren zu verbessern, sollte durch weitere Studien vorangetrieben werden.

6 Literatur

1. **Adler K, CJ, Vallyathan N, Evans J:** 1981 Actin-containing cell in human pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*, 102: 427-437
2. **Aglietti, P,Buzzi, R,D'Andria, S,Zaccherotti, G:** 1993 Patellofemoral problems after intraarticular anterior cruciate ligament reconstruction. *Clin Orthop*, (288): 195-204.
3. **Aglietti, P,Buzzi, R,Zaccherotti, G,De Biase, P:** 1994 Patellar tendon versus doubled semitendinosus and gracilis tendons for anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med*, 22(2): 211-7; discussion 217-8
4. **Akeson, WH,Amiel, D,Abel, MF,Garfin, SR,Woo, SL:** 1987 Effects of immobilization on joints. *Clin Orthop*, (219): 28-37
5. **Amiel, D,Akeson, W,Renzoni, S,Harwood, F,Abel, MF:** 1986 Nutrition of cruciate ligament reconstruction by diffusion. *Acta Orthop Scand*, 57: 201-203
6. **Amiel, D, Frank, C,Harwood, F,Fronek, J,Akeson, W:** 1984 Tendons and ligaments: a morphological and biochemical comparison. *J Orthop Res*, 1(3): 257-65
7. **Amiel, D,Kleiner, JB,Roux, RD,Harwood, FL,Akeson, WH:** 1986 The phenomenon of "ligamentization": anterior cruciate ligament reconstruction with autogenous patellar tendon. *J Orthop Res*, 4(2): 162-72
8. **Amiel, D,Nagineni, CN,Choi, SH, Lee, J:** 1995 Intrinsic properties of ACL and MCL cells and their responses to growth factors. *Med Sci Sports Exerc*, 27(6): 844-51
9. **Amiel, D, Nimni, ME:** 1993 The collagen in normal ligaments. *Iowa Orthop J*, 13: 49-55
10. **Arnoczky, S:** 1983 Anatomy of the anterior cruciate ligament. *Clin Orthop*, 172: 19-25
11. **Arnoczky, SP,Tarvin, GB,Marshall, JL:** 1982 Anterior cruciate ligament replacement using patellar tendon. An evaluation of graft revascularization in the dog. *J Bone Joint Surg Am*, 64(2): 217-24.
12. **Bach, BR, Jr.,Levy, ME,Bojchuk, J,Tradonsky, S,Bush-Joseph, CA,Khan, NH:** 1998 Single-incision endoscopic anterior cruciate ligament reconstruction using patellar tendon autograft. Minimum two-year follow-up evaluation. *Am J Sports Med*, 26(1): 30-40
13. **Bartold, PM, Raben, A:** 1996 Growth factor modulation of fibroblasts in simulated wound healing. *J Periodontal Res*, 31(3): 205-16
14. **Batten, ML,Hansen, JC,Dahners, LE:** 1996 Influence of dosage and timing of application of platelet-derived growth factor on early healing of the rat medial collateral ligament. *J Orthop Res*, 14(5): 736-41
15. **Bonnet, A:**1853 *Traité des maladies de articulation*, 354-357, Paris, Bailliere
16. **Bosch, U, Kasperczyk, WJ:** 1992 Healing of the patellar tendon autograft after posterior cruciate ligament reconstruction--a process of ligamentization? An experimental study in a sheep model. *Am J Sports Med*, 20(5): 558-66.
17. **Bosch, U, Kasperczyk, WJ:** 1993 [The healing process after cruciate ligament repair in the sheep model]. *Orthopade*, 22(6): 366-71
18. **Bowen-Pope, DF,Malpass, TW,Foster, DM,Ross, R:** 1984 Platelet-derived growth factor in vivo: levels, activity, and rate of clearance. *Blood*, 64(2): 458-69

19. **Bowen-Pope, DF, Raines, EW, Ross, R:** 1989 Sera and conditioned media contain different isoforms of PDGF which bind to different classes of PDGF receptor. *J Biol Chem*, 264: 2502-2508
20. **Brand, J, Jr., Weiler, A, Caborn, DN, Brown, CH, Jr., Johnson, DL:** 2000 Graft fixation in cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med*, 28(5): 761-74.
21. **Brown, CH, Jr., Steiner, ME, Carson, EW:** 1993 The use of hamstring tendons for anterior cruciate ligament reconstruction. Technique and results. *Clin Sports Med*, 12(4): 723-56.
22. **Bruckner, H:** 1966 [A new method for plastic surgery of cruciate ligaments]. *Chirurg*, 37(9): 413-4.
23. **Caborn, DN, Urban, WP, Jr., Johnson, DL, Nyland, J, Pienkowski, D:** 1997 Biomechanical comparison between BioScrew and titanium alloy interference screws for bone-patellar tendon-bone graft fixation in anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy*, 13(2): 229-32
24. **Campbell, WC:** 1936 Repair of the ligaments of the knee: report of a new operation for the repair of the anterior cruciate ligament. *Surg Gynecol Obstet*, 62: 964-968
25. **Childs, C, Proper, J, Tucker, R, Moses, H:** 1982 Serum contains a platelet-derived transforming growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 79: 5312-5316
26. **Clancy, WG, Jr., Narechania, RG, Rosenberg, TD, Gmeiner, JG, Wisnefske, DD, Lange, TA:** 1981 Anterior and posterior cruciate ligament reconstruction in rhesus monkeys. *J Bone Joint Surg [Am]*, 63(8): 1270-84
27. **Cooper, DE, Deng, XH, Burstein, AL, Warren, RF:** 1993 The strength of the central third patellar tendon graft. A biomechanical study. *Am J Sports Med*, 21(6): 818-23; discussion 823-4
28. **Corrigan, JP, Cashman, WF, Brady, MP:** 1992 Proprioception in the cruciate deficient knee. *J Bone Joint Surg Br*, 74(2): 247-50.
29. **Corsetti, JR, Jackson, DW:** 1996 Failure of anterior cruciate ligament reconstruction: the biologic basis. *Clin Orthop*, (325): 42-9
30. **Dandy, DJ, Flanagan, JP, Steenmeyer, V:** 1982 Arthroscopy and the management of the ruptured anterior cruciate ligament. *Clin Orthop*, (167): 43-9.
31. **Desmoulière, A, Geinoz, A, Gabbiani, F, Gabbiani, G:** 1993 Transforming growth factor- β 1 induces α -smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J. Cell Biol.*, 122: 103-111.
32. **DesRosiers, EA, Yahia, L, Rivard, CH:** 1996 Proliferative and matrix synthesis response of canine anterior cruciate ligament fibroblasts submitted to combined growth factors. *J Orthop Res*, 14(2): 200-8
33. **Dodds, JA, Arnoczky, SP:** 1994 Anatomy of the anterior cruciate ligament: a blueprint for repair and reconstruction. *Arthroscopy*, 10(2): 132-9.
34. **Dye, SF:** 1996 The future of anterior cruciate ligament restoration. *Clin Orthop*, (325): 130-9
35. **Faryniarz DA, CC, Gabbiani G, Yannas IV, Spector M:** 1996 Myofibroblasts in the healing lapine medial collateral ligament: possible mechanisms of contraction. *J Orthop Res*, 14: 228-237
36. **Frank, CB, Hart, DA, Shrive, NG:** 1999 Molecular biology and biomechanics of normal and healing ligaments--a review. *Osteoarthritis Cartilage*, 7(1): 130-40

37. **Frank, CB, Jackson, DW:** 1997 The science of reconstruction of the anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg Am*, 79(10): 1556-76
38. **Freeman, MA, Wyke, B:** 1967 The innervation of the knee joint. An anatomical and histological study in the cat. *J Anat*, 101(3): 505-32.
39. **Friederich, NF:** 1993 Kniegelenkfunktion und Kreuzbänder. Biomechanische Grundlagen für Rekonstruktion und Rehabilitation. *Orthopäde*, 22(6): 334-42
40. **Friedrich, N, O'Brien, W, Müller, W:** 1990 How important is isometric placement of anterior cruciate substitutes? In *AAOS 57th Annual meeting*. Edited, Scientific exhibition.
41. **Fu, FH, Bennett, CH, Lattermann, C, Benjamin, C:** 1999 Current Trends in anterior cruciate ligament reconstruction- Part I: Biology and Biomechanics of Reconstruction. *Am J Sports Med*, 27(6): 821-830
42. **Fu, FH, Jackson, DW, Jamison, J, Lemos, MJ, Simon, TM:** 1993. Allograft reconstruction of the anterior cruciate ligament. In *The Anterior Cruciate Ligament. Current and Future Concepts*. Edited by Jackson, D. W.; Arnoczky, S. P.; Woo, S. L.-Y.; Frank, C.; and Simon, T. M., New York, Raven Press,
43. **Gabbiani, Rayn, G, Majno, G:** 1971 Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. *Experientia*, 27: 549-550
44. **Gabbiani, G, Majno, G:** 1972 Dupuytren's contracture: Fibroblast contraction? An ultrastructural study. *Am J Pathol*, 66: 131-146
45. **Gardner, E:** 1944 The distribution and termination of nerves in the knee joint of the cat. *J Comp Neurol*, 80(11)
46. **Georgoulis, AD, Pappa, L, Moebius, U, Malamou-Mitsi, V, Pappa, S, Papageorgiou, CO, Agnantis, NJ, Soucacos, PN:** 2001 The presence of proprioceptive mechanoreceptors in the remnants of the ruptured ACL as a possible source of re-innervation of the ACL autograft. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 9(6): 364-8.
47. **Gillquist, J, Odensten, M:** 1988 Arthroscopic reconstruction of the anterior cruciate ligament. *Arthroscopy*, 4(1): 5-9.
48. **Girgis, F:** 1975 The cruciate ligaments of the knee joint. *Clin Orthop*, 106: 216-231
49. **Hammacher, A, Hellmann, U, Johnsson, A, Ostman, A, Gunnarsson, K, Westermark, B, Wasteson, A, Heldin, CH:** 1988a a major part of PDGF purified from human platelets is a heterodimer of one A and one B chain. *J Biol Chem*, 263: 16493-16498
50. **Hannafin, JA, Attia, E, Warren, RF:** 1997 The effect of cytokines on the chemotactic migration of canine knee ligament fibroblasts. In *43rd Meeting of the Orthopaedic Research Society*, pp. 50. Edited, 50, San Francisco, CA.
51. **Hannafin, JA, Attia, ET, Warren, RF, Bhargava, MM:** 1999 Characterization of chemotactic migration and growth kinetics of canine knee ligament fibroblasts. *J Orthop Res*, 17(3): 398-404
52. **Harris A, WP, Stopak D:** 1980 Silicone rubber substrata: A new wrinkle in the study of cell locomotion. *Science*, 208: 177-179
53. **Harris AK, SD, Wild P:** 1981 Fibroblast traction as a mechanism for collagen morphogenesis. *Nature*, 290: 249-251
54. **Hefzy, MS, Grood, ES, Noyes, FR:** 1989 Factors affecting the region of most isometric femoral attachments. Part II: The anterior cruciate ligament. *Am J Sports Med*, 17(2): 208-16.

55. **Heldin, CH, Westermark, B:** 1999 Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev*, 79(4): 1283-316.
56. **Hey Groes, EW:** 1920 The cruciate ligaments of the knee joint. Their function, rupture and operative treatment of the same. *Br. J. Surg.*, 7: 505-515
57. **Hey Groes, EW:** 1917 Operation for the repair of cruciate ligament. *Lancet*, 2: 674-675
58. **Hildebrand, KA, Woo, SL, Smith, DW, Allen, CR, Deie, M, Taylor, BJ, Schmidt, CC:** 1998 The effects of platelet-derived growth factor-BB on healing of the rabbit medial collateral ligament. An in vivo study. *Am J Sports Med*, 26(4): 549-54
59. **Hoher, J, Moller, HD, Fu, FH:** 1998 Bone tunnel enlargement after anterior cruciate ligament reconstruction: fact or fiction? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 6(4): 231-40.
60. **Ishibashi, Y, Rudy, TW, Livesay, GA, Stone, JD, Fu, FH, Woo, SL:** 1997 The effect of anterior cruciate ligament graft fixation site at the tibia on knee stability: evaluation using a robotic testing system. *Arthroscopy*, 13(2): 177-82.
61. **Ivey, M:** 1991 Tensile strenght of soft tissue fixations about the knee. *Am J Sports Med*, 4: 18-23
62. **Jackson, RL, Busch, SJ, Cardin, AD:** 1991 Glycosaminoglycans: molecular properties, protein interactions, and role in physiological processes. *Physiol Rev*, 71(2): 481-539.
63. **Johansson, H, Sjolander, P, Sojka, P:** 1991 A sensory role for the cruciate ligaments. *Clin Orthop*, (268): 161-78.
64. **Johnson, R:** 1992 Epidemiology of knee ligamnet injuries in skiing. In *5th annual Panther sports medicine symposium*. Edited by FU, F., and Woo, S., Pittsburgh, Current concepts of knee ligament injuries.
65. **Jones, KG:** 1970 Reconstruction of the anterior cruciate ligament using the central one-third of the patellar ligament. A follow-up report. *J Bone Joint Surg Am*, 52(7): 1302-8.
66. **Juliano, RL, Haskill, S:** 1993 Signal transduction from the extracellular matrix. *J Cell Biol*, 120(3): 577-85.
67. **Junqueira, LC, Carneiro, J:** 1996 *Histologie*, 151-168, Heidelberg, Schiebler T. H.
68. **Kobayashi, K, Healey, RM, Sah, RL, Clark, JJ, Tu, BP, Goomer, RS, Akeson, WH, Moriya, H, Amiel, D:** 2000 Novel method for the quantitative assessment of cell migration: a study on the motility of rabbit anterior cruciate (ACL) and medial collateral ligament (MCL) cells. *Tissue Eng*, 6(1): 29-38.
69. **Kohler, N, Lipton, A:** 1974 Platelets as a source of fibroblast growth-promoting activity. *Exp Cell Res*, 87: 297-301
70. **Kuroda, R, Kurosaka, M, Yoshiya, S, Mizuno, K:** 2000 Localization of growth factors in the reconstructed anterior cruciate ligament: immunohistological study in dogs. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 8(2): 120-6.
71. **Lee, J, Green, MH, Amiel, D:** 1995 Synergistic effect of growth factors on cell outgrowth from explants of rabbit anterior cruciate and medial collateral ligaments. *J Orthop Res*, 13(3): 435-41
72. **Lee, J, Harwood, FL, Akeson, WH, Amiel, D:** 1998 Growth factor expression in healing rabbit medial collateral and anterior cruciate ligaments. *Iowa Orthop J*, 18: 19-25.

73. **Lepisto, J,Laato, M,Niinikoski, J,Lundberg, C,Gerdin, B,Heldin, CH:** 1992 Effects of homodimeric isoforms of platelet-derived growth factor (PDGF- AA and PDGF-BB) on wound healing in rat. *J Surg Res*, 53(6): 596-601
74. **Letson, AK, Dahners, LE:** 1994 The effect of combinations of growth factors on ligament healing. *Clin Orthop*, (308): 207-12
75. **Línsalata, JC,Klatt, B,Fu, FH,Harner, CD:** 1997 Tunnel expansion following anterior cruciate ligament reconstruction: a comparison of hamstring and patellar tendon autografts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 5(4): 234-8
76. **Liu, SH,Yang, RS,al-Shaikh, R,Lane, JM:** 1995 Collagen in tendon, ligament, and bone healing. A current review. *Clin Orthop*, (318): 265-78
77. **Lobenhoffer, P, Tscherne, H:** 1993 Die Ruptur des vorderen Kreuzbandes. Heutiger Behandlungsstand. *Unfallchirurg*, 96(3): 150-68
78. **Lynch, SE,de Castilla, GR,Williams, RC,Kiritsy, CP,Howell, TH,Reddy, MS,Antoniades, HN:** 1991 The effects of short-term application of a combination of platelet-derived and insulin-like growth factors on periodontal wound healing. *J Periodontol*, 62(7): 458-67
79. **Lynch, SE,Nixon, JC,Colvin, RB,Antoniades, HN:** 1987 Role of platelet-derived growth factor in wound healing: synergistic effects with other growth factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 84(21): 696-700
80. **Macey, HB:** 1939 A new operative procedure for the repair of ruptured cruciate ligament of the knee joint. *Surg Gynecol Obstet*, 69: 108-109
81. **Majima, T,Yasuda, K,Yamamoto, N,Kaneda, K,Hayashi, K:** 1994 Deterioration of mechanical properties of the autograft in controlled stress-shielded augmentation procedures. An experimental study with rabbit patellar tendon. *Am J Sports Med*, 22(6): 821-9
82. **Majno, G,Gabbiani, G,Hirschel, B,Rayn, G,Statkov, P:** 1971 Contraction of Granulation tissue in vitro: Similarity to smooth muscle. *Science*, 173: 548-550
83. **Markolf, KL,Burchfield, DM,Shapiro, MM,Cha, CW,Finerman, GA,Slauterbeck, JL:** 1996 Biomechanical consequences of replacement of the anterior cruciate ligament with a patellar ligament allograft. Part II: forces in the graft compared with forces in the intact ligament. *J Bone Joint Surg Am*, 78(11): 1728-34
84. **Marui, T,Niyibizi, C,Georgescu, HI,Cao, M,Kavalkovich, KW,Levine, RE,Woo, SL:** 1997 Effect of growth factors on matrix synthesis by ligament fibroblasts. *J Orthop Res*, 15(1): 18-23
85. **Marumoto, JM,Mitsunaga, MM,Richardson, AB,Medoff, RJ,Mayfield, GW:** 1996 Late patellar tendon ruptures after removal of the central third for anterior cruciate ligament reconstruction. A report of two cases. *Am J Sports Med*, 24(5): 698-701
86. **Mayo-Robson, AW:** 1903 Ruptured cruciate ligaments and their repair by operation. *Ann. Surg.*, 37: 716-718,
87. **McFarland, EG:** 1993 The biology of anterior cruciate ligament reconstructions. *Orthopedics*, 16(4): 403-10.
88. **McGuire, DA,Barber, FA,Elrod, BF,Paulos, LE:** 1999 Bioabsorbable interference screws for graft fixation in anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy*, 15(5): 463-73
89. **Menschik, A:** 1974 Mechanik des Kniegelenks. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 112(3): 481-95
90. **Miyasaka, K,Daniel, D,Stone, M,Hishman, P:** 1991 The incidence of knee ligament injuries in the general population. *Am J Knee Surg*, 4(1): 3-9

91. **Murray, MM, Martin, SD, Martin, TL, Spector, M:** 2000 Histological Changes in the Human Anterior Cruciate Ligament after Rupture. *J Bone Joint Surg*, 82-A(10): 1387-1397
92. **Murray, MM, Spector, M:** 1999 Fibroblast distribution in the anteromedial bundle of the human anterior cruciate ligament: the presence of alpha-smooth muscle actin- positive cells. *J Orthop Res*, 17(1): 18-27
93. **Nagineni, CN, Amiel, D, Green, MH, Berchuck, M, Akeson, WH:** 1992 Characterization of the intrinsic properties of the anterior cruciate and medial collateral ligament cells: an in vitro cell culture study. *J Orthop Res*, 10(4): 465-75
94. **Nakamura, N, Shino, K, Natsuume, T, Horibe, S, Matsumoto, N, Kaneda, Y, Ochi, T:** 1998 Early biological effect of in vivo gene transfer of platelet-derived growth factor (PDGF)-B into healing patellar ligament. *Gene Ther*, 5(9): 1165-70
95. **Newton, PO, Woo, SL, MacKenna, DA, Akeson, WH:** 1995 Immobilization of the knee joint alters the mechanical and ultrastructural properties of the rabbit anterior cruciate ligament. *J Orthop Res*, 13(2): 191-200
96. **Noulis, G:** 1875. Entorse du genou., pp. 1-53. Edited by Paris, F. M., 1-53, Paris,
97. **Noyes, FR, Butler, DL, Grood, ES, Zernicke, RF, Hefzy, MS:** 1984 Biomechanical analysis of human ligament grafts used in knee-ligament repairs and reconstructions. *J Bone Joint Surg [Am]*, 66(3): 344-52
98. **Noyes, FR, Butler, DL, Paulos, LE, Grood, ES:** 1983 Intra-articular cruciate reconstruction. I: Perspectives on graft strength, vascularization, and immediate motion after replacement. *Clin Orthop*, (172): 71-7.
99. **Noyes, FR, DeLucas, JL, Torvik, PJ:** 1974 Biomechanics of anterior cruciate ligament failure: an analysis of strain-rate sensitivity and mechanisms of failure in primates. *J Bone Joint Surg [Am]*, 56(2): 236-53
100. **Odensten, M, Gillquist, J:** 1985 Functional anatomy of the anterior cruciate ligament and a rationale for reconstruction. *J Bone Joint Surg [Am]*, 67(2): 257-62
101. **Otero, AL, Hutcheson, L:** 1993 A comparison of the doubled semitendinosus/gracilis and central third of the patellar tendon autografts in arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy*, 9(2): 143-8
102. **Petersen, W, Tillmann, B:** 1999 Structure and vascularization of the cruciate ligaments of the human knee joint. *Anat Embryol (Berl)*, 200(3): 325-34
103. **Pierce, GF, Mustoe, TA, Lingelbach, J, Masakowski, VR, Griffin, GL, Senior, RM, Deuel, TF:** 1989 Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta enhance tissue repair activities by unique mechanisms. *J Cell Biol*, 109(1): 429-40
104. **Pierce, GF, Vande Berg, J, Rudolph, R, Tarpley, J, Mustoe, TA:** 1991 Platelet-derived growth factor-BB and transforming growth factor beta 1 selectively modulate glycosaminoglycans, collagen, and myofibroblasts in excisional wounds. *Am J Pathol*, 138(3): 629-46
105. **Radford, WJP, Amis, AA, Stead, AC:** 1996 The ovine stifle as a model for human cruciate ligament surgery. 134-139
106. **Raines, EW, Bowen-Pope, DF, Ross, R:** 1990. Platelet-Derived Growth Factor. pp. 173-262. Edited by Sporn, M. B., and Roberts, A. B., 173-262, Heidelberg, Springer-Verlag,

107. **Rodeo, SA, Arnoczky, SP, Torzilli, PA, Hidaka, C, Warren, RF:** 1993 Tendon-healing in a bone tunnel. A biomechanical and histological study in the dog. *J Bone Joint Surg Am*, 75(12): 1795-803
108. **Rosenberg, J:** 1997 ACL reconstruction: Semitendinosus tendon is the graft of choice. *Orthopedics*, 20: 396-398
109. **Ross, R, Glomset, J, Kariya, B, Harker, L:** 1974 A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 71: 1207-1210
110. **Sachs, RA, Daniel, DM, Stone, ML, Garfein, RF:** 1989 Patellofemoral problems after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med*, 17(6): 760-5.
111. **Sakane, M:** 1997 In situ forces in the Anterior Cruciate Ligament and its Bundles in response to anterior Tibial loads. *J Orthop Res*, 15(2): 285-293
112. **Scherping, SC, Jr., Schmidt, CC, Georgescu, HI, Kwoh, CK, Evans, CH, Woo, SL:** 1997 Effect of growth factors on the proliferation of ligament fibroblasts from skeletally mature rabbits. *Connect Tissue Res*, 36(1): 1-8.
113. **Schmidmaier G, WB, Bail H, Lucke M, Fuchs T, Stemberger A, Flyvbjerg A, Haas N, Raschke M:** 2001 Local application of growth factors (insuline-like growth factor-1 and transforming growth factor-beta1) from a biodegradable poly(D,L-lactide) coating of osteosynthetic implants accelerates fracture healing in rats. *Bone*, 28: 341-350
114. **Schmidmaier, G, Wildemann, B, Stemberger, A, Haas, NP, Raschke, M:** 2001 Biodegradable poly(D,L-lactide) coating of implants for continuous release of growth factors. *J Biomed Mater Res*, 58(4): 449-55.
115. **Schmidt, CC, Georgescu, HI, Kwoh, CK, Blomstrom, GL, Engle, CP, Larkin, LA, Evans, CH, Woo, SL:** 1995 Effect of growth factors on the proliferation of fibroblasts from the medial collateral and anterior cruciate ligaments. *J Orthop Res*, 13(2): 184-90
116. **Schmitt-Gräff, A, Desmouliere, A, Gabbiani, G:** 1994 Heterogeneity of myofibroblast phenotypic features: an example of fibroblastic cell plasticity. *Virchows Archiv*, 425: 3-24
117. **Schürch, W, Seemayer, T, Gabbiani, G:** 1998 The Myofibroblast: a quarter century after its discovery. *American J Surgical Pathology*, 22(2): 141-147
118. **Schutte, MJ, Dabezies, EJ, Zimny, ML, Happel, LT:** 1987 Neural anatomy of the human anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg Am*, 69(2): 243-7.
119. **Scranton, PE, Jr., Lanzer, WL, Ferguson, MS, Kirkman, TR, Pflaster, DS:** 1998 Mechanisms of anterior cruciate ligament neovascularization and ligamentization. *Arthroscopy*, 14(7): 702-16
120. **Seemayer, T:** 1980 The myofibroblast: biologic, pathologic and theoretical considerations. *Pathol Annu*, 15: 443-470
121. **Serini, G, Gabbiani, G:** 1999 Mechanisms of Myofibroblast Activity and Phenotypic Modulation. *Exp Cell Res*, 250: 273-283
122. **Shelbourne, KD, Nitz, P:** 1990 Accelerated rehabilitation after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med*, 18(3): 292-9.
123. **Shino, K, Inoue, M, Horibe, S, Nakata, K, Maeda, A, Ono, K:** 1991 Surface blood flow and histology of human anterior cruciate ligament allografts. *Arthroscopy*, 7(2): 171-6
124. **Skalli O, PM, Peclet MC, Gabbiani G, Gugliotta P, Bussolati G, Ravazzola M, Orci L:** 1989 Alpha-smooth muscle actin, a differentiation marker of

- smooth muscle cells, is present in microfilamentous bundles of pericytes. *J Histochem Cytochem*, 37: 315-321
125. **Spector, MP.** Connective Tissue Cells with Muscle: Expression of muscle actin in and Contraction of Fibroblast, Chondrocytes and Osteoblasts. pp. 79-83. Edited, 79-83, Boston MA 02115, Orthopaedic Research Center at the Brigham and Women's Hospital,
 126. **Spindler, KP, Imro, AK, Mayes, CE, Davidson, JM:** 1996 Patellar tendon and anterior cruciate ligament have different mitogenic responses to platelet-derived growth factor and transforming growth factor beta. *J Orthop Res*, 14(4): 542-6
 127. **Stahelin, AC, Weiler, A:** 1997 All-inside anterior cruciate ligament reconstruction using semitendinosus tendon and soft threaded biodegradable interference screw fixation. *Arthroscopy*, 13(6): 773-9
 128. **Stiles, C, Pledger, W:** 1979 Dual control of cell growth by somatomedins and platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 76: 1279-1283
 129. **Strobel, M:** 1998. Vorderes Kreuzband. In *Arthroskopische Chirurgie*. Edited by Springer, Berlin, Heidelberg,
 130. **Sung, KL, Whittmore, DE, Yang, L, Amiel, D, Akeson, WH:** 1996 Signal pathways and ligament cell adhesiveness. *J Orthop Res*, 14(5): 729-35.
 131. **Unterhauser, FN, Bosch, U, Zeichen, J, Weiler, A:** 2004 Alpha-smooth muscle actin containing contractile fibroblastic cells in human knee arthrofibrosis tissue. Winner of the AGA-DonJoy Award 2003. *Arch Orthop Trauma Surg*, 124(9): 585-91
 132. **Vandekerckhove J, WK:** 1978 At least six different actins are expressed in a higher mammal: an analysis based on the amino acid sequence of the amino-terminal tryptic peptide. *J Mol Biol*, 126: 783-802
 133. **Vogel, A, Raines, EW, Ross, R:** 1978 Coordinate control of 3T3 cell proliferation by platelet-derived growth factor and plasma components. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 75: 2810-2814
 134. **Wang, N, Butler, JP, Ingber, DE:** 1993 Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton. *Science*, 260(5111): 1124-7.
 135. **Weiler, A:** 1998 Different hamstring tendon graft fixation techniques under incremental cyclic loading conditions. *Arthroscopy*, 14: 425-26
 136. **Weiler, A, Hoffmann, RF, Stahelin, AC, Bail, HJ, Siepe, CJ, Sudkamp, NP:** 1998 Hamstring tendon fixation using interference screws: a biomechanical study in calf tibial bone. *Arthroscopy*, 14(1): 29-37
 137. **Weiler, A, Windhagen, HJ, Raschke, MJ, Laumeyer, A, Hoffmann, RF:** 1998 Biodegradable interference screw fixation exhibits pull-out force and stiffness similar to titanium screws. *Am J Sports Med*, 26(1): 119-26.
 138. **Woo, SL-Y, Suh, J-K, Parsons, IM, Wang, J-H, Watanabe, N:** 1998 Biologic intervention in ligament healing. *Sports Medicine and Arthroscopy Review*, 6: 74- 82
 139. **Woo, SL, Chan, SS, Yamaji, T:** 1997 Biomechanics of knee ligament healing, repair and reconstruction. *J Biomech*, 30(5): 431-9
 140. **Woo, SL, E., DR, Withrow, JD, A., JM:** 1999 Biomechanics of knee ligaments. *Am Sports Med*, 27(4): 533-543
 141. **Woo, SL, Hildebrand, K, Watanabe, N, Fenwick, JA, Papageorgiou, CD, Wang, JH:** 1999 Tissue engineering of ligament and tendon healing. *Clin Orthop*, (367 Suppl): S312-23

142. **Woo, SL, Smith, DW, Hildebrand, KA, Zeminski, JA, Johnson, LA:** 1998 Engineering the healing of the rabbit medial collateral ligament. *Med Biol Eng Comput*, 36(3): 359-64
143. **Yahia, LH, Drouin, G:** 1989 Microscopical investigation of canine anterior cruciate ligament and patellar tendon: collagen fascicle morphology and architecture. *J Orthop Res*, 7(2): 243-51

7 Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl oder Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine fremde Hilfe erhalten. Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwertige Leistungen für Arbeiten erhalten, die in Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Berlin, den

Tobias Maximilian Jung

8 Curriculum vitae

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

Originalarbeiten

Seebauer CJ, Bail HJ, Wichlas F, Jung TM, van der Voort I, Rump JC, Schilling R, Winkelmann A, Walther T, Chopra SS, Teichgräber UK: Osteochondral lesions of the talus: retrograde drilling with high-field-strength MR guidance. Radiology 2009 Sep; 252(3):857-64

Jung TM, Lubowicki A, Wienand A, Wagner M, Weiler A: Knee stability after PCL-Reconstruction in male vs. female – a prospective matched group analyses - Arthroscopy (under revision)

Kallinich T, Hauptmann K, Jung TM: Primäre synoviale Chondromatose – eine seltene Differentialdiagnose der Gelenksschwellung im Jugendalter. Arthritis + Rheuma 2/2009

Weiler A, Jung TM, Lubowicki A, Wagner M, Schöttle PB: Management of Posterior Cruciate Ligament Reconstruction After Previous Isolated Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. Arthroscopy 23(2);164-169;2007

Jung TM, Schmeling A, Weiler A: Periphere Instabilität bei der HKB-Läsion. Arthroskopie; 2006 (3) 265 - 284

Weiler A, Schmeling A, Jung TM: Akute Verletzung des HKB. Arthroskopie 2006 (3); 229-242

Jung TM, Reinhardt C, Scheffler SU, Weiler A: Stress radiography to measure to measure posterior cruciate ligament insufficiency. - A comparison of five different techniques - KSSTA 2006; 14 (11):1116-21;

Jung TM, Strobel MJ, Weiler A: Diagnostik und Therapie von Verletzungen des Hinteren Kreuzbandes. Unfallchirurg 2006; 109: 41 – 60

Weiler A, Jung TM, Strobel MJ: Arthroskopisch assistierter hinterer Kreuzbandersatz und posterolaterale Stabilisierung mit Semitendinosus-/Grazilissehnen. Unfallchirurg 2006; 109: 61 - 71

Jung TM, Höher J, Weiler A: Screw fixation of a 4½ old PCL avulsion injury. KSSTA 2006 May;14(5):469-72

Weiler A, Jung TM, Strobel M: Clinical Diagnosis of PCL injuries. Submitted and accepted by Tecniche Chirurgiche in Ortopedia e Traumatologia; Italy

Weiler A, Forster C, Hunt P, Falk R, Jung T, Unterhauser FN, Bergmann V, Schmidmaier G, Haas NP: The influence of locally applied platelet-derived growth factor-BB on free tendon graft remodeling after anterior cruciate ligament reconstruction. Am J Sports Med. 2004 Jun;32(4):881-91.

Kim DH, Wilson DR, Hecker AT, Jung TM, Brown CH Jr.: Twisting and braiding reduces the tensile strength and stiffness of human hamstring tendon grafts used for anterior cruciate ligament reconstruction. Am J Sports Med. 2003 Nov-Dec; 31(6):861-7.

Wissenschaftliche Vorträge

Jung TM, Seebauer C, Teichgräber U, Bail HJ: Gehaltene Kniegelenksaufnahmen zur Diagnostik von Verletzungen des hinteren Kreuzbandes im offenen MRT: Eine Pilot-Studie; AGA 2009

Jung TM: Patellaluxation, Pathology, Indications – MPFL RECONSTRUCTION – AO-Kurse Davos 2008

Jung TM, Trux N, Scheffler SU, Weiler A: Varus and rotatory stability after combined posterior cruciate ligament and posterolateral reconstruction: - A prospective analysis –; ESSKA 2008

Jung TM, Trux N, Wienand A, Haas N.P., Weiler A: Die posterolaterale Stabilisierung in Kombination mit einem arthroskopischen HKB-Ersatz - Indikation, Technik und Ergebnisse –; DGU 2007

Jung TM, Weiler A: Knee stability after PCL reconstruction in male versus female - A prospective matched group analysis - PCL-Study group; Toskana 2006

Jung TM, Schöttle P, Weiler A: Radiological landmarks of the tibial PCL footprint. PCL-Study group; Toskana 2006

Jung TM, Lubowicki A, Scheffler SU, Weiler A: Knee stability after PCL reconstruction with autograft versus fresh frozen allograft - A prospective matched group analysis - ESSKA 2006; Mai 2006

Jung TM, Lubowicki A, Scheffler SU, Weiler A: Knee stability after PCL reconstruction primary vs. revision - A prospective matched group analysis - ESSKA 2006; Mai 2006

Jung TM, Lubowicki A, Scheffler SU, Weiler A: Knee stability after PCL reconstruction with autograft versus fresh frozen allograft - A prospective matched group analysis - AOSSM 2006 Specialty Day; 2006

Weiler A, Lubowicki A, Wagner M, Schmeling A, Jung TM: Kommt es im Verlauf zu einer Zunahme der hinteren Schublade nach Rekonstruktion des HKB? - Eine serielle Nachuntersuchung mit gehaltenen Aufnahmen - AGA 2005

Wagner M, Jung TM, Lubowicki A, Kääh M , Weiler A: Kniestabilität nach Rekonstruktion des hinteren Kreuzbandes bei Frauen versus Männern - Eine prospektive matched-group Analyse – AGA 2005

Jung TM, Kim DH, Wilson DR, Hecker AT, Brown CH Jr: Verdrehen oder Flechten von menschlichen Hamstringtransplantaten reduziert bei der Rekonstruktion des VKB die Steifigkeit und Zugfestigkeit signifikant. DGU 2003

Weiler A, Jung TM, Unterhauser FN, Bergmann V, Höher J, Hunt P: The effect of locally applied PDGF-BB on cellularity, revascularisation and ultrastructural changes during ACL graft remodeling. ORS 2002

Poster

Jung TM, Lubowicki A, Kääh MJ, Schmeling A, Weiler A: Knieinstabilität nach hinterem Kreuzbandersatz mit Autografts vs. Allografts - Eine prospektive matched group Analyse –
AGA 2005

Reinhardt C, Jung TM, Schmeling A, Weiler A: Vergleich verschiedener gehaltener Röntgenaufnahmen für die Diagnostik der hinteren Kreuzbandinsuffizienz.
AGA 2005

Lubowicki A, Jung TM, Scheffler SU, Wagner M, Weiler A: Knieinstabilität nach primärem versus Revisionsersatz des hinteren Kreuzbandes - Eine prospektive matched-group Analyse –
AGA 2005

Weiler A, Förster C, Unterhauser FN, Hunt P, Jung TM, Falk R, Höher J, Haas NP: The Influence of Locally Applied Platelet Derived Growth Factor (PDGF-BB) on Free Tendon Graft Remodeling After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction.
ESSKA; Rom, 2002

Unterhauser FN, Hunt P, Jung TM, Höher J, Bergmann H, Weiler A: The effect of locally applied PDGF on cellularity, revascularisation and ultrastructural changes during ACL graft reconstruction.
48th annual Meeting, Orthopaedic Research Society, February 10-13, Dallas, 2002

Lehrmaterialien

Jung TM & Weiler A: Graftselection: Autograft and Allograft; Lehr-DVD ESSKA
2000 Ligament Allograft

Wissenschaftliche Preise

Posterpreis des 22. Kongress der AGA; Frankfurt 2005

Reinhardt C, Jung TM, Schmeling A, Weiler A:

Vergleich verschiedener gehaltener Röntgenaufnahmen für die Diagnostik der hinteren Kreuzbandinsuffizienz.

Förderpreis Sporttraumatologie der DGU 2003:

Weiler A, Förster C, Hunt P, Falk R, Jung TM, Unterhauser FN, Bergmann V, Schmidmaier G, Haas NP: Der Einfluss von lokal applizierten PDGF-BB auf das Transplantatremodeling nach vorderem Kreuzbandersatz.

Mitgliedschaften

- DGU seit 2005

- AGA seit 2006