

Aus dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie (CMSC)
Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss von platelet derived growth factor (PDGF-BB) auf
das Transplantatremodeling nach vorderem Kreuzbandersatz –
eine biomechanische Untersuchung am Schafsmodell.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Roman Falk
aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. A. Weiler
 2. Prof. Dr. med. W. Petersen
 3. Prof. Dr. med. M. Scheibel

Datum der Promotion: 30.11.2012

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Kapitel	Titel	Seite
1.	Einleitung	3
1.1.	Anatomie	3
1.2.	Biomechanik	5
1.3.	VKB-Verletzungen	8
1.4.	Therapieoptionen	10
1.5.	Theorie der Bandheilung und des Transplantatremodelings	12
1.6.	Einfluss von Wachstumsfaktoren	15
1.7.	Fragestellung	17
2.	Material und Methoden	18
2.1.	Studiendesign	18
2.2.	Tiermodell	19
2.2.1.	Versuchstiere	19
2.2.2.	Wachstumsfaktor	19
2.2.3.	Operation	20
2.2.4.	Materialgewinnung und –aufarbeitung	26
2.3.	Biomechanik	28
2.3.1.	Testaufbau	28
2.3.2.	Testung der Schublade	29
2.3.3.	Querschnittsmessung	30
2.3.4.	Versagenstests	31
2.4.	Datenanalyse	32
2.5.	Statistische Auswertung	34

Inhaltsverzeichnis

Kapitel	Titel	Seite
3.	Ergebnisse	36
3.1.	Makroskopische Befunde	36
3.2.	Biomechanik	36
3.2.1.	Schublade und Steifigkeit	37
3.2.2.	Querschnittsfläche	39
3.2.3.	Zugfestigkeit	40
3.2.4.	Versagenslast	42
3.2.5.	Versagensmodus	45
3.2.6.	Zusammenfassung der Ergebnisse	48
4.	Diskussion	50
4.1.	Remodeling und Wachstumsfaktoren	50
4.2.	Schwächen der Studie	52
4.3.	Übertragbarkeit auf den Menschen	54
4.4.	Schlussfolgerungen	55
5.	Zusammenfassung	56
6.	Literatur	57
7.	Anhang	72
7.1.	Verzeichnis der Abbildungen	72
7.2.	Verzeichnis der Tabellen	73
7.3.	Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	74
7.4.	Danksagungen	75
7.5.	Publikationen	76
7.6.	Lebenslauf	77
7.7.	Erklärung an Eides Statt	78

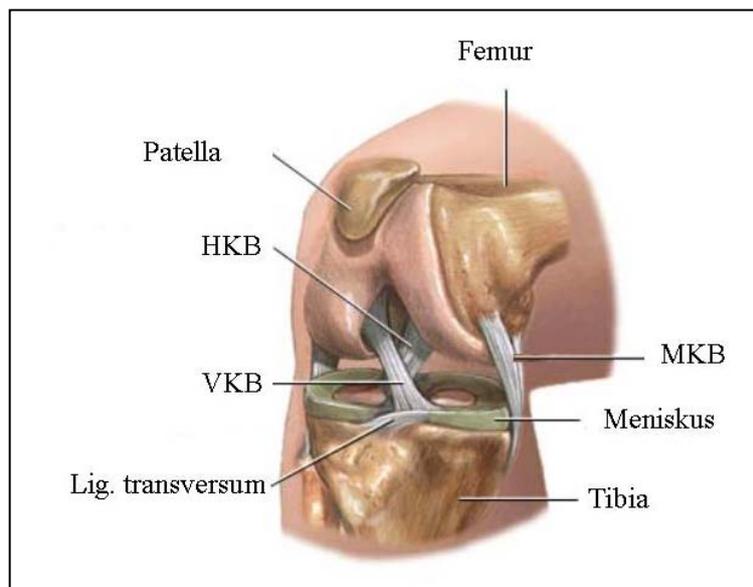
Einleitung

1. Einleitung

1.1. Anatomie

Das vordere Kreuzband (VKB) des Menschen ist zwischen 31 und 41 mm lang und im Durchschnitt 11 mm dick ^{48,61}. Es hat seinen Ursprung vor dem hinteren Kreuzband (HKB) in der posterioren lateralen Begrenzung der Fossa intercondylaris am Knorpel-Knochen-Übergang in einer ovalen bis halbmondartigen Form von circa 18mm (längs) zu 11mm (quer) Ausdehnung und lateral des Tuberculum intercondylare mediale seinen Ansatz, der fächerförmig ist und eine annähernd dreieckige Form zum so bezeichneten „Entenfuss“ aufweist ¹⁴⁵. Das VKB wird von einem anteromedialen und einem posterolateralen Bündel gebildet ³⁰, welche in verschiedenen Flexionsgraden des Kniegelenkes unterschiedlichen Spannungszuständen unterliegen: das anteromediale Bündel spannte sich mehr in 90° Beugung, das posterolaterale mehr in Streckung ¹⁴⁵.

Abbildung 1: Anatomie des Kniegelenkes



Quelle: Medline plus Health Information, Medical Encyclopedia,
Knee Arthroscopy – Series: Normal anatomy

Einleitung

Der anteromediale Anteil soll dem posterolateralen Anteil untergeordnet sein⁴⁸, in der Gesamtheit des Bandes verantworten sie die Limitierung von vor allem Innen- als auch Außenrotation⁵⁹, von anteriorer Translation des Tibiakopfes⁵⁸ und von Überstreckbarkeit mit. Letztere ist wiederum vor allem dem anteromedialen Bündel zuzuschreiben⁷⁷. Die Existenz eines dritten, intermediären Bündels ist umstritten⁹⁵.

Die Übergänge von Ursprung und Ansatz des VKB zum Knochen sind gekennzeichnet vom Wechsel der kollagenen Bandfasern in erst fibröses, dann unmineralisiertes und mineralisiertes Knorpelgewebe und finden ihren Abschluss in den ossären Kollagenfasern^{48,66}.

Die Fibrillen des VKB im Querschnitt sind annähernd rund, bestehen aus den Kollagenen I und III⁶⁰ und haben einen wellenartigen Achsverlauf^{60,88,89}. Kollagen IV soll in den Fasern des Bandes für die Quervernetzung verantwortlich sein⁸⁸. In der Summe ergibt dies ein hochkomplexes Verflechtungsmuster^{88,90,96,97}, das im Zusammenspiel mit den elastischen Eigenschaften der fibrillenbildenden Unterstrukturen (Mikrofibrillen)⁸⁹ und dem Lubrikations- und Barrierecharakter der interzellulären Matrix (Glykosaminoglykane (GAG))^{33,140} die Grundlage der biomechanischen Belastbarkeit eines Bandes bildet. Die Durchmesser der VKB-Fibrillen hängen von der untersuchten Spezies ab, werden für den Menschen zwischen 66,1 und 78,2 nm beziffert und nehmen von distal nach proximal ab¹³. Erwähnt sei hierzu, dass die Abnahme des Fibrillendurchmessers im Bandverlauf im HKB genau umgekehrt ist. Humane VKBs sind vollständig von einer synovialen Scheide umgeben¹¹¹ und werden aus einem Ast der Arteria poplitea und einem Ast der Arteria femoralis mit Blut versorgt¹¹. Ersterer tritt als Arteria genicularis medialis von dorsal in das Kniegelenk ein und bildet einen Gefäßplexus um den medialen und ventralen Anteil des VKB. Der Ast der Femoralarterie dringt als Arteria genicularis descendens medial des Ligamentum patellae in das Kniegelenk ein und bildet ebenfalls einen Gefäßplexus, der mit dem oben genannten anastomosiert. Die Endstrecken dieser Versorgung stellen Kapillaren dar, die in faserparalleler Ausrichtung im gesamten Band nachzuweisen sind^{10,35,111}.

Hauptverantwortlich für die Innervation der VKBs ist der Nervus tibialis, der den Nervus articularis posterior abgibt, dessen Äste von dorsal in das Gelenk gelangen und sich parallel der kleinen Bandgefäße aufteilen. Mechanorezeption und Nozizeption werden

Einleitung

durch Nervenendigungen zwischen den Faserbündeln des Bandes bewerkstelligt und dienen der Vermittlung des Spannungszustandes des Bandes und somit zum Schutz vor mechanisch bedingten Bandschäden. Dies geschieht über die Triggerung von Reflexen in Belastungssituationen^{10,50}, also über neuronale Verschaltung mit der gelenkbewegenden Muskulatur^{24,25}.

1.2. Biomechanik

Im Hinblick auf die weiteren funktionellen Aufgaben des vorderen Kreuzbandes lässt sich dieses natürlich nicht isoliert, sondern nur im Zusammenspiel mit dem übrigen Bandapparat betrachten. Zu der hauptsächlichen Dimension in der Beuge- und Streckbewegung des Kniegelenkes treten die Relativbewegungen von Femur, Tibia und Patella, also anteriore und posteriore Bewegung, die Innen- und Außenrotation sowie das „Aufklappen“ des Gelenkes in Varus- oder Valguswinkelung⁶⁸. Kehrt man nunmehr die Betrachtungsweise um, kann man aus der Stellung der femoro-tibialen Gelenkflächen auf den Zustand des VKB schließen. Stabilisation und schützende Bewegungslimitierung¹¹⁹ sind neben der o.g. neuronalen Triggerfunktion die Hauptaufgaben des VKB; durch eine strukturelle Unterscheidung lässt sich dies für die unterschiedlichen physiologisch möglichen Stellungen des Kniegelenkes besser beleuchten. Noyes und seine Gruppe⁹⁶ sahen, dass es Unterschiede im dreidimensionalen Verhalten des Knochen-Band-Knochen-Komplexes gibt.

In allen Stabilitätsprüfungen differiert der VKB-Einfluss in Abhängigkeit von der Flexion. Nach den Ergebnissen der Gruppe um Sakane¹⁰⁴ variiert die Kraftaufnahme im posterolateralen Bündel in Relation zu Belastung und Beugung des Kniegelenkes, während sie im anteromedialen Bündel annähernd konstant bleibt; nach Ansicht der Autoren sollte dies in die Planung der Rekonstruktion zukünftig einfließen. Ähnliche Ergebnisse wie Sakane an humanen Kniegelenken erhoben Livesay und Mitarbeiter⁷⁴ an Schweine-VKBs, wobei hier neben verschiedenen Flexionszuständen auch der Einfluss von extensorischen Freiheitsgraden von 1° und 5° untersucht wurden.

Noyes und seine Gruppe^{96,97,98} fanden heraus, daß (bei Rhesus-Affen) eine hohe (8,5mm/s) Elongationsgeschwindigkeit höhere Versagenslasten, größere

Einleitung

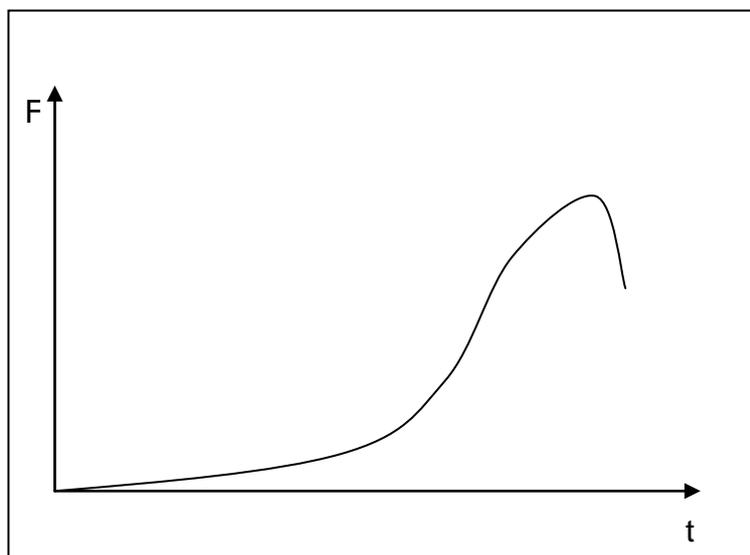
Elongationswerte und höhere absorbierte Energie aufweisen als langsamere (0,085mm/s) Testgeschwindigkeiten. Sie postulierten, dass zu den wichtigsten Einflussgrößen auf biomechanisches Verhalten von Bändern, neben den Testgeschwindigkeiten, die geometrische Kollagenanordnung, das ummantelnde Gewebe, die Band-Knochen-Übergänge sowie die Experimentiervorgaben und unphysiologische Kräfte auf die Bänder gehören. Klinische Relevanz erreichen diese Größen im Hinblick auf den Anspruch, die Verletzungs- bzw. Versagensmechanismen von Bändern respektive Bandplastiken zu analysieren.

Desweiteren schlussfolgerten diese Autoren, dass die schnelleren Testraten, die im Vergleich die höheren biomechanischen Werte aufwiesen, eher den physiologischen Belastungsmustern entsprächen. Was die Versagensmodi betrifft, so sahen sie ein Überwiegen der ligamentären Muster bei hoher Testgeschwindigkeit im Vergleich zu den ossären Avulsionen, dieses Verhältnis kehrte sich bei langsamer Testrate um.

Histologisch erklärt diese Gruppe das Bandversagen mit dem Auseinanderziehen der Kollagenfibrillen bis zur Ruptur deren Bündel, letztlich also mit dem Integritätsverlust der dreidimensionalen Struktur des Kollagens.

Zum Kurvenmuster trifft Noyes folgende Aussage: die initiale Senke vor dem eigentliche Anstieg im Versagenstest beschreibt den Übergang der Fibrillen von entspannter, welliger Formation zu einer paralleleren Anordnung, also einer Anpassung bis zur In-Zugrichtung-Orientierung.

Abbildung 2: Verlaufskurve Versagenstest



Einleitung

Dem schließt sich der lineare Teil der Kurve an, welcher letztlich im Versagen mündet. Nach Ansicht der Autoren scheinen die GAGs, dessen Effekt nicht grundsätzlich geklärt ist, eine Lubrikation intraligamentär zu gewährleisten, die ein Gleiten der Fasern untereinander während der Belastung ermöglicht. Die dreidimensionale Anordnung der Fibrillen vergleichen sie mit der in der Beschreibung einem „Mädchenfänger“ ähnelnder Anordnung und erklären sich so die Widerstandskraft eines intakteren Bandes gegen Zug, da die Fibrillen in paralleler Ausrichtung bei Werten von 5% der endgültigen Versagenslasts reißen würden. Also ist, neben Durchmesser und Qualität der Fasern, die Anordnung im Raum von entscheidender Bedeutung für das biomechanische Verhalten dieser Strukturen.

Mit der Annahme, dass der Knochen das schwächste Glied des Komplexes sei, stimmte Noyes nicht überein, vielmehr sei dies einerseits durch die strain rate und andererseits durch die vorhergehenden Veränderungen am Knochen selbst, zum Beispiel durch Fehlbelastung unter experimentellen Bedingungen, beeinflusst. Beim Vergleich Knochen-Band-Knochen-Komplex zum isolierten Band (im Sinne von Referenzwerten) sahen die Autoren Schwierigkeiten der Bandfixierung in der Testmaschine.

Die durch diese Arbeitsgruppe getesteten Primaten-VKBs waren einer Elongation von durchschnittlich 57% ihrer Ausgangslänge unterworfen, bevor sie versagten. Diese erhöhte sich auf 80-100% bevor die Kontinuität des Bandes verloren ging. Das erklärt ihrer Meinung nach die Seltenheit isoliert auftretender vollständiger Rupturen vorderer Kreuzbänder ohne Begleitverletzungen. Vergleichend hierzu sind beispielsweise Kaninchen-MCL bei 10% Dehnung elektronenmikroskopisch nachgewiesenen Schäden unterworfen ¹⁴².

Ein weiterer Aspekt der Überlegungen ist der Einfluss der fibrocartilaginären Zone, die eine Umverteilung der Kräfte zwischen Band und der steiferen Struktur des Knochens unter mechanischem Stress zu gewährleisten scheint. Sie leistet also mehr als den bindegewebigen Anschluss an die nächste Struktur und ist somit, auch im Sinne des Remodelings, im Zusammenhang mit dem das Band bzw. Transplantat umgebenden Bindegewebe zu sehen.

1.3. VKB-Verletzungen

Wie neben vielen anderen von Woo ¹³⁴ postuliert, sind VKB-Verletzungen verbreitete Ursachen für Kniegelenksdysfunktionen und können zu chronischer Instabilität und Gelenkdegeneration mit Funktionsverlust und chronischen Schmerzen führen. Aktuelle Untersuchungen haben eine VKB-Rupturhäufigkeit von 0,5-1,0 pro 1000 Einwohner und Jahr zum Ergebnis, im Falle einer Großstadt wie Berlin betrifft dies zwischen 2000 und 4000 Patienten jährlich und erlangt hinsichtlich Therapie und Rehabilitation auch immense ökonomische Bedeutung.

Nach Ansicht von Woo haben VKBs, gerade im Vergleich zu den MCL, eine geringe Kapazität zur Selbstheilung nach Midsubstance-Verletzungen, eine Verbesserung der Funktion durch chirurgische Wiedervereinigung der Enden könne nicht als anhaltend und effektiv überzeugen, die Wiederherstellung einer befriedigenden Belastbarkeit sei nur durch transplantative Rekonstruktion zu erreichen.

Eine Prognose hinsichtlich Persistenz und Zunahme von Beschwerden nach Verletzung des vorderen Kreuzbandes bei ausbleibender operativer Therapie ist aber keineswegs sicher zu stellen. Beschwerdegrundlage bieten vor allem eine chronische Translations- und Rotationsinstabilität des betroffenen Kniegelenkes, Meniskusfolgeschäden und degenerative Knorpelveränderungen; diese resultieren unter anderem in Schmerz, Einschränkung sportlicher Aktivitäten, Ergussbildung und vorzeitiger Arthrosebildung. Die Raten des Auftretens solcher Komplikationen sind abhängig von der jeweils vorliegenden Untersuchung und differieren deutlich ^{8,21,31,42,53,79,82,115}.

In der retrospektiven Betrachtung des Arthroserisikos fanden sich bei männlichen ehemaligen professionellen Fußballspielern 25 Jahre nach Verletzungen des VKBs (isoliert oder kombiniert mit anderen Kniebinnenschäden) in 63% der randomisiert untersuchten Fälle deutliche klinische und radiologische Zeichen des fortgeschrittenen Knorpelschadens ⁶⁷.

Am Kaninchenmodell konnte gezeigt werden, dass das VKB eine im Vergleich zu anderen Bändern unterschiedliche Heilkapazität besitzt ⁴³, die Gründe werden in den intrinsischen Eigenschaften des Bandes gesehen ^{7,86,130}, so dass unter anderen die Gruppe um Frank daraus und aus ihren Daten schlussfolgert, dass Verletzungen von

Einleitung

bewegungsstabilisierenden Bändern zu verändertem biomechanischem Verhalten führen^{43,72}, was wiederum das Potential besitzt, Kinetik und Funktion eines Gelenkes zu ändern und in Folgeverletzungen^{17,65,113} und Verschleiß⁴⁷ zu resultieren. Hierzu muss natürlich erwähnt werden, dass auch die Kniegelenke von Patienten mit rekonstruierten VKBs und komplikationslosem postoperativen Verlauf im Vergleich zur Gesamtpopulation häufiger und früher Zeichen arthrotischer Veränderung zeigen^{56,115}. Im Zusammenhang mit der Suche nach Lösungen der beschriebenen posttraumatischen Problematik beschrieben Amiel und Mitarbeiter⁴ den Umstand, dass unbehandelte Verletzungen von Kaninchen-MCLs zu einer Kollagenzunahme führen, allerdings bleibt der zur Ligamentisierung notwendige Kollagenturnover aus, was letztendlich nur eine inadäquate Narbenbildung ermöglicht.

Die Metaanalyse von Akesons Gruppe¹ konnte zeigen, dass postoperativ immobilisierte Gelenke reduzierte biomechanische und histologische Eigenschaften aufweisen. Die Autoren sprechen von einer Einschränkung des Versagenslast und der energieabsorbierenden Kapazität um 30% im Vergleich zu Kontrollen. Sie beziehen sich wie andere Autoren auch unter anderem auf die Arbeiten von Woo und Noyes, Newtons Gruppen^{91,92} konnte diese Veränderungen mit ihren Ergebnissen ebenfalls belegen.

Kadaver-Knie-Studien ließen vermuten, dass mikroskopisches Versagen von Kollagenfibrillen ohne Aufhebung der Kontinuität des Bandes zu klinischer Instabilität führen kann⁶².

Nach den vorhandenen Daten aus in-vitro-Studien, tierexperimentellen Untersuchungen und vor allem klinischen Erhebungen wurden aufgrund der erwähnten prognostischen Unsicherheit hinsichtlich Folgekomplikationen nach VKB-Verletzungen Kriterien ermittelt, deren Vorhandensein den Nutzen eines vorderen Kreuzbandersatzes für den Patienten sehr wahrscheinlich machen⁴⁵.

Diese Kriterien beinhalten geringes Alter (Kindesalter bis junges Erwachsenenalter), hohes Aktivitätsniveau und die Absicht, dieses wiederzuerlangen, Kombination einer VKB-Ruptur mit einer anderen Bandruptur oder mit einem Meniskusriss (bei Nahtindikation) sowie alltägliche Instabilitäten des betroffenen Kniegelenkes. Neben den allgemeinen Kontraindikationen gilt die degenerative Vorschädigung des Kniegelenkes nicht mehr als Ausschlusskriterium für die VKB-Plastik.

1.4. Therapieoptionen

Prinzipiell bestehen die Möglichkeiten der funktionellen Kompensation und der operativen Therapie einer vorderen Kreuzbandläsion bzw. -ruptur. Grundlage der konservativen Therapie ist die Vorstellung, dass sich im Falle einer, vor allem partiellen, Aufhebung der Kontinuität des Bandes die freien Enden annähern und eine Überbrückung der fehlenden Verbindung erreichen. Für die Annahme einer kompletten Ruptur tritt diese Behandlungsweise, vor allem bei Fehlen von die Operationsfähigkeit einschränkenden Faktoren, größtenteils in den Hintergrund. Das Auffasern und das freie Flottieren der Enden schmälert die Wahrscheinlichkeit auf adäquate Heilung auf ein Minimum, vor allem wenn häufige Verletzungen von Begleitstrukturen des Knies die Stabilität des Gelenks weiter einschränken.

Bei den operativen Therapieoptionen werden im allgemeinen das Wiedervereinigen des rupturierten Bandes durch verschiedene Nahttechniken auf der einen und der Ersatz des gesamten Bandes durch körpereigenes oder körperfremdes Gewebe auf der anderen Seite unterschieden.

Versuche, eine VKB-Ruptur operativ zu therapieren, lassen sich seit dem Ende des 19. Jahrhunderts nachweisen, wobei sich die ersten beschriebenen Untersuchungen auf die Readaptation der Bandenden beschränkten. In den folgenden Jahren bis in die 70er Jahre des 20. Jahrhunderts wurden verschiedenste Rekonstruktionen mit körpereigenem Gewebe (iliotibiale Bandanteile, Muskelfaszien, Meniskusanteile)¹²³ durchgeführt, 1939 durch Macey erstmals mit einer Semitendinosussehne. Fixationstechniken, Materialauswahl und Nachbehandlungsschemata lassen sich natürlich nicht nach dem heutigen Erfahrungsstand bewerten, vielfältige grundsätzliche Modifikationsversuche bezüglich Fixation^{57,118} und Transplantatauswahl^{42,44,63} wurden parallel zu immer detaillierteren anatomischen Beschreibungen des nativen³² und des rekonstruierten oder heilenden^{22,94} VKB unternommen.

So konnten Untersuchungen in den letzten Jahren bei ähnlichen Bedingungen die Überlegenheit der chirurgischen Intervention belegen. Betrachtet man diese verschiedenen invasiven Methoden genauer, so neigt man zu der Annahme, dass das Transplantieren von körpereigenem makromorphologisch VKB-ähnlichem Sehngewebe Vorteile hinsichtlich der biomechanischen Eigenschaften, der

Einleitung

systemischen Reaktion, der Langzeitstabilität, der Revisionsraten und somit des gesamten klinischen Ergebnisses hat.

Verfolgt man also das ehrgeizige Ziel des nahezu physiologischen Kreuzbandersatzes, so wäre die Arbeitsgruppe um Woo¹³⁴ zu erwähnen, nach deren Ansicht in Übereinstimmung mit Yoshida¹⁴³ die Wiederherstellung einer befriedigenden Belastbarkeit nur durch transplantative Rekonstruktion zu erreichen sei.

Casteleyns Gruppe²¹ verglich 1999 die aktuellen Daten in ihrer Metaanalyse bezüglich konservativer und verschiedener operativer Therapieansätze (Primärnaht, extraartikuläre Stabilisation, VKB-Prothese, autologer VKB-Ersatz) und stellte fest, dass hinsichtlich des Outcome ein Stabilitätsverlust in fast allen konservativ behandelten, in 50% der nicht autolog rekonstruierten und in 30% der autolog rekonstruierten Kniegelenke zu verzeichnen war. Weiterhin gab es in der zuletzt erwähnten Gruppe am wenigsten VKB-Revisionen und Meniskusfolgeoperationen, darüber hinaus war die Aufnahme sportlicher Aktivitäten hier am höchsten. Es bleibt also festzustellen, dass der Ersatz des rupturierten vorderen Kreuzbandes mit körpereigenem Sehngewebe nach neuerer Datenlage die Methode mit den besten Resultaten ist, was sich in der klinischen Anwendung auch wiederfindet. In ähnlicher Weise fassen andere Studien ihre Ergebnisse zusammen, wobei unter anderem das erhöhte Arthroserisiko nach Wiederaufnahme kniebelastender Sportarten mit konservativ behandelten VKB-Verletzungen in den Vordergrund gestellt wird³⁸.

In der grundlegenden Frage also, ob die operative Therapie die adäquate Versorgung eines Patienten darstellt, sprechen geringes Lebensalter, sportliche Aktivität und die posttraumatisch subjektiv wahrgenommene Instabilität dafür, zusätzlich spielen weitere Verletzungen gelenkstabilisierender Strukturen eine wichtige Rolle, da beispielsweise (ggf. schon operativ versorgte) Meniskusläsionen oder Kollateralbandrupturen neben der erwähnten Gelenkinstabilität zu einer Erhöhung des Risikos von Spätkomplikationen im Falle einer konservativen Therapie führen^{8,23,29,46,53,105,112}.

Die Frage, ob die minimalinvasive Methode der offen-chirurgischen oder das Verwenden von Hamstring-Transplantaten dem von Patellarsehnenanteilen über- oder unterlegen ist, stellt zurzeit Grundlage vielfältiger Überlegungen und Untersuchungen dar. Der aktuelle Stand der verfügbaren Literatur weist die Zulässigkeit beider Verfahren in Abhängigkeit von den Ausgangsbedingungen auf, diese müssen demnach

Einleitung

entsprechend ihrer entscheidenden Bedeutung für die Indikationsstellung genau abgewogen werden. Hierzu werden die vom Transplantat abhängige Entnahmemorbidität, die funktionelle und anatomische Ausgangslage des verletzten Kniegelenkes und neben dem allgemeinen Rehabilitationspotential das Risiko einer postoperativen Re-Ruptur das Optionsspektrum verkleinern; entsprechend unabdingbar ist die kritische Auswertung detaillierter klinischer Untersuchungsergebnisse und der Angaben in Eigen- und Sozialanamnese vor allem zu Voroperationen, Hergang der Verletzung und beruflicher und alltäglicher Belastung^{46,83,122,124,128,132,144}.

Betrachtet man das bis hierhin Gesagte, so ist einzuschränken, dass der Vorrang der operativen Therapie keinesfalls als dogmatisch zu verstehen ist, da das interventionelle Vorgehen immer gewisse Rahmenbedingungen erfordert, deren Mangel die Anwendung differenter Therapiekonzepte rechtfertigt.

Legt man zugrunde, dass für Funktion und Belastbarkeit eines Kniegelenkes während und nach der Behandlung einer VKB-Ruptur frühes und intensives rehabilitatives Training notwendig ist⁶⁸, so muss das postoperative Ergebnis dieses im Verlauf auch gestatten.

1.5. Theorie der Bandheilung und des Transplantatremodelings

Zu Beginn der VKB-Rekonstruktion wird das gewählte Transplantat seiner vaskulären, diffusiven und neuronalen Versorgung beraubt. Die Einheilungsvorgänge können also erst nach einer initialen Phase des Transplantatumbaus beginnen, die die strukturellen Voraussetzungen schafft. Während dieses als „Ligamentisierung“² bezeichneten Prozesses verschlechtern sich die biomechanischen Eigenschaften des betreffenden Gewebes im Vergleich zum nativen VKB als auch zum Transplantat des Operationszeitpunktes, da zu Beginn des Remodelings eine ischämisch bedingte Degeneration stattfindet^{18,19,93}. Für das Schafsmodell ließ sich eine deutliche Einschränkung für 6 Wochen nach Rekonstruktion nachweisen^{126,127}, nach Ablauf dieser Frist fand sich in den Untersuchungen durch Unterhauser¹²⁰ die höchste Dichte endothelialer Kapillarzellen, deren Anzahl sich bis zur 24. Woche auf das Niveau des nativen Kreuzbandes reduzierte. In diesem Zeitraum zeigten sich im Rahmen

Einleitung

kernspintomographischer Erhebungen ¹²⁵ gleichsinnige Signalveränderungen, die im umgekehrt proportionalen Zusammenhang zu Versagenslast, Steifigkeit und Zugfestigkeit standen.

Die Zunahme der biomechanischen Belastbarkeit erklärt sich aus der Summe und Qualität von Kollagenen bei zunehmender Aktivität kollagensynthetisierender Zellen. Diese primär von extern in den Bereich des Transplantats gelangten Fibroblasten etablieren sich unter dem Einfluss von Zytokinen und Wachstumsfaktoren und übernehmen die für den weiteren Umbauprozess notwendige proliferative Funktion. Parallel findet der Aufbau einer sekundären Gefäßversorgung (Revaskularisierung) statt, der die Kollagenrestitution auf zellulärer und serologischer Ebene unterstützt, begleitend wird das Transplantat synovial umschieden ¹².

Biomechanisch weisen die Transplantate zunächst ungünstigere Eigenschaften als die zu ersetzende Struktur auf, die histologisch u.a. durch einen größeren Anteil dünnerer Fibrillen zu erklären ist ^{12,81}.

In der Summe unterteilen die Autoren entsprechender Untersuchungen ^{122,123} in Übereinstimmung mit Frank ⁴⁰ die Bandheilung analog zur Hautwundheilung in 4 Phasen:

Hämorrhagische Phase	(0-24 Stunden)
Inflammatorische Phase	(24-72 Stunden)
Proliferative Phase	(5-7 Tage)
Remodelingsphase	

Frank et al. ⁴⁰ fassen die ersten beiden Phasen des Wundheilungsmodells für Amiels Modell der Ligamentisierung von Sehnen-Transplantaten zur Phase der Inflammation zusammen, ebenfalls gefolgt von der Proliferationsphase, die für mehrere Wochen anhält und überschneidend in die Phase des Remodelings übergeht, die nach Amiel ² mit Ablauf von 12 postoperativen Monaten abgeschlossen ist. Histologische Beobachtungen ³ zeigen in den ersten 3 Wochen des Transplantatumbaus einen Wechsel von einer zentral lokalisierten hypozellulären Zone in eine Region zellulärer Proliferation, wobei eine Infiltration mit Zellen angenommen wird, die ursprünglich nicht aus dem Transplantat stammen. In den ersten 30 Wochen wurde im Tiermodell

Einleitung

(Kaninchen) ein Angleich der histologischen Charakteristika des freien Sehnentransplantat an die des nativen VKB nachgewiesen, diese beinhalteten Zellzahl, Fibrillendurchmesser, Kollagenmuster, Glykosaminoglykane, so genannte cross links und typische längsverlaufende Wellenmuster.

Bosch und Kasperczyk¹⁹ sprechen für das Schafsmodell analog von einer Nekrose- bzw. Degenerationsphase und einer folgenden reparativ-proliferativen Phase bzw. der Revitalisierung. Letztere wird unter anderem von einer zunehmenden Revaskularisierung von peripher nach zentral gekennzeichnet. Die Autoren sehen im ersten Abschnitt der Proliferation aufgrund eines erheblichen Organisationsverlustes der extrazellulären Matrix eine signifikante Abnahme der mechanischen Eigenschaften wie zum Beispiel der Zugfestigkeit des Transplantats und datieren dies nach Ablauf der 8. postoperativen Woche. Eine fortschreitende Annäherung der mikroskopischen Transplantatstruktur wird von peripher nach zentral beschrieben und geht bis zur 16. Woche mit einer Verbesserung der biomechanischen Eigenschaften einher. Das weitere Remodeling ist bis zur 24. Woche von einer zunehmenden Längsorientierung der Kollagenfaserbündel, einer Normalisierung des Zellgehaltes sowie einer Abnahme der in der proliferativen Phase gegenüber dem nativen Band gesteigerten Konzentration von Kollagen Typ III gekennzeichnet, begleitet von einer weiteren Verbesserung der Materialeigenschaften des Transplantats. Anhand der Aktinexpression von Myofibroblasten¹²⁹ konnten Weiler und Mitarbeiter ein Angleichen mikrostruktureller Eigenschaften 24 Wochen nach VKB-Rekonstruktion am Schafmodell nachweisen.

Setzt man einen fortschreitenden Umbauvorgang der transplantierten Struktur nach VKB-Rekonstruktion voraus, so ist der Aspekt der funktionellen Nachbehandlung von scheinbar immensem Einfluss, da Immobilisation biomechanische und histologische Qualitätsmerkmale von Bändern in ihrer physiologischen Umgebung reduziert⁹⁸.

1.6. Einfluss von Wachstumsfaktoren

Die Wirkung verschiedener Wachstumsfaktoren wie bFGF, TGF- β , EGF, IGF oder PDGF auf den Ablauf von Heilungsvorgängen in Wunden war Gegenstand zahlreicher und detaillierter Studien^{14,64,71,75,76,80,100,102}.

Nach Angaben der Autoren um Woo¹³⁴ greifen die physiologisch sezernierten Wachstumsfaktoren vor allem in die proliferative Phase ein, wobei sie im Vorfeld vor allem durch Entzündungszellen zur Verfügung gestellt werden. Hierbei wird sich unter anderem auf die Arbeit von Murphy und seiner Gruppe bezogen^{84,85}. Die Autoren geben weiter an, dass bei dem für die Bandheilung notwendigen Ablauf zellulärer Einflüsse Wachstumsfaktoren eine entscheidende Rolle spielen, indem sie die Umgebung der Verletzungszone modulieren und so erst effektives Reparieren des geschädigten Bandes bzw. des Transplantats ermöglichen. Dies geschieht durch Chemotaxis, Proliferationssteigerung, Differenzierungsinduktion und Kollagenmatrixsynthesestimulation. Sie belegen dies durch zahlreiche in-vitro- und in-vivo-Studien unterschiedlichen Ansatzes: so konnten zum Beispiel Pierce und Mitarbeiter¹⁰¹ eine geringere Konzentration von PDGF-Isoformen in verzögert heilenden Wunden nachweisen, die Gruppe um Schmidt¹¹⁰ zeigte anhand des DNA-Thymidin-Uptakes auf, dass verschiedene Wachstumsfaktoren, unter ihnen PDGF-BB, die Fibroblastendifferenzierung um bis zu einem Vielfachen zu steigern in der Lage sind, Greenhalgh⁴⁹ und Sprugel¹¹⁷ erwarteten nach Optimierung von Produktion und Indikationsstellung klinisch signifikante Verbesserungen in der Behandlung problematischer Wunden. Woo selbst^{135,136} konnte diese Prognose nach Versuchen am Kaninchenmodell auf die Bandheilung ausweiten, was in anderen Untersuchungen Bestätigung fand^{107,143}. Desweiteren heben sie die Studie von Batten und seiner Gruppe¹⁵ zu diesem Thema hervor, die den positiven Effekt von PDGF auf die Heilung von Ratten-MCLs belegt.

Abschließend bescheinigt Woos Projekt bestimmten Wachstumsfaktoren, vor allem aber PDGF-BB, die Potenz, unter bestimmten Bedingungen strukturelle Eigenschaften von Bändern während des Remodelings zu verbessern.

Bauer und Mitarbeiter¹⁶ fanden heraus, dass PDGF einen dosisabhängigen Einfluss auf die Expression von Kollagenase der humanen Hautfibroblasten besitzt. Es steigert

Einleitung

die Synthese dieser Kollagenase indem es unter Anhebung der spezifischen mRNA die Translation der betreffenden Gene erhöht. Die Synthese von Kollagenen allein ist für die Wundheilung nicht ausreichend. Unter anderen kommen diese Autoren deshalb zu der Erkenntnis, dass für dessen Reorganisation eine Kollagenase notwendig sein muss^{5,6}, PDGF also einen mittelbaren positiven Einfluss auf das Remodeling dermalen Strukturen haben muss, der eine notwendige Spannungstärke der Reparationsgewebe zur Folge hat. Aufgrund der Ergebnisse dieser Untersuchungen im Hinblick auf Fibroblastenstimulation und Kollagensynthese konnte auch auf eine positive Wirkung auf das Verhalten von verletzten Bändern geschlossen werden¹³⁶.

In der Absicht, diese Annahme wissenschaftlich zu beweisen, standen vor allem mediale Kollateralbänder im Mittelpunkt experimenteller in-vivo-Studien^{55,71,73}. Hierbei wurden die verschiedenen Wachstumsfaktoren und ihre Kombinationen bezüglich ihrer Wirkung und deren Abhängigkeiten von Dosierung und Applikationszeitpunkt getestet. Der Vergleich der Ergebnisse führte in unserem Fall zur Wahl von PDGF-BB zum aussichtsreichsten Kandidaten. Beispielhaft wurde durch Kuroda das Vorhandensein und die Konzentration verschiedener Wachstumsfaktoren (bFGF, TGF- β , PDGF-AA und PDGF-BB) nach vorderem Kreuzbandersatz mittels freiem Transplantat am Hund untersucht; die höchste Zunahme zeigte sich nach 3 postoperativen Wochen für die PDGF-Isoformen.

Neben der Wahl des am besten geeigneten Wachstumsfaktors erweist sich die lokale Applikationsform als problematisch, da der zügige Abbau im Bereich von Bandverletzungen^{20,103} eine Konzentrationssteigerung um die 3. postoperative Woche auf herkömmlichem Wege nicht gestattet. Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Methode mit PolyLaktid-beschichteten Fäden¹⁰⁸ erlaubt eine deutlich verzögerte Abgabe des Wachstumsfaktors für bis zu 7 Wochen¹⁰⁹ und damit auch um den Zeitpunkt der physiologischen Konzentrationsspitze.

1.7. Fragestellung

Das Ziel der vorgestellten Studie ist die Beantwortung der Frage nach dem Einfluss von lokal appliziertem PDGF-BB auf das Verhalten eines freien autologen Sehnentransplantats während der Ligamentisierung, wobei die vorliegende Arbeit die Auswirkungen dieses Einflusses auf mechanische und strukturelle Eigenschaften untersucht. Da positive Auswirkungen im Sinne der gesteigerten Belastbarkeit erwartet werden, sollen diese auch bewiesen und hinsichtlich ihres zeitlichen Auftretens definiert werden.

Die zu untersuchende Hypothese lautet demnach:

Die Steigerung von Versagenslast und Zugfestigkeit autologer VKB-Transplantate durch PDGF-BB in lokaler Applikationsform kann im Schafmodell nachgewiesen werden.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Als tierexperimentelles Modell wurde aufgrund der prädestinierten anatomischen Verhältnisse die Untersuchung am Kniegelenk des Schafes gewählt. Da die im Rahmen der beschriebenen Ligamentisierung ablaufenden Prozesse deutliche biomechanische und histologische Veränderungen vor allem zu Beginn des postoperativen Zeitraums erwarten ließen, legten wir 4 Zeitpunkte im Verlauf des ersten Halbjahres nach Kreuzbandersatz fest. Für jeden dieser Untersuchungszeitpunkte stellten wir den Studiengruppen eine Kontrollgruppe ohne PDGF-Behandlung gegenüber, die Exemplarzahlen in beiden Gruppen waren identisch (behördliche Genehmigung unter Projekt G0325/98 vom 10.12.1998).

Tabelle 1: Zuordnung der Exemplarzahlen

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
3 Wochen	6	6
6 Wochen	6	6
12 Wochen	6	6
24 Wochen	7	7

Nach randomisierter Gruppenzuordnung und Festlegung der Operationstermine wurde die Methode des autologen Kreuzbandersatzes und das postoperative Procedere festgelegt. Sowohl die Exemplare der Studien- als auch der Kontrollgruppe wurden einer identischen Behandlung unterzogen, einzige Ausnahme bildet die Beschichtung der in das Transplantat eingebrachten Fäden mit PDGF-BB im Falle der Studientiere.

Zur Erhebung von Referenzwerten führten wir weiterhin dieselbe Operation an 6 rechten explantierten Kniegelenken mit der Sehne des M. flexor digitalis superficialis des rechten Hinterlaufs durch und testeten zum Zeitpunkt 0 nach Kreuzbandersatz,

somit erhielten wir die mechanische Belastbarkeit des Konstrukts ohne Einfluss des Remodelings. Ferner testeten wir 10 explantierte rechte Kniegelenke mit intakten intra- und periartikulären Strukturen (erhaltene Kreuz- und Seitenbänder, Kapsel nur von ventral eröffnet, muskuläre Manschette proximal und distal jeweils über 2cm ab Gelenkspalt abgesetzt) sowie 10 isolierte rechtsseitige Sehne des M. flexor digitalis superficialis.

Die oben beschriebenen Referenzwert-Testungen erfolgten an Kniegelenken bzw. Sehnen, die zum Tötungszeitpunkt am Ende der festgelegten Standzeiten zeitgleich mit den operierten Kniegelenken explantiert und unter Feuchthaltung mittels Gazekompressen und 0,9%iger NaCl-Lösung unmittelbar nach Entnahme bei -18°C eingefroren wurden.

2.2. Tiermodell

2.2.1. Versuchstiere

Wir führten den Kreuzbandersatz und die folgenden Tests an linken Kniegelenken von 50 weiblichen Schafen der Gattung Heidschnucke durch (erworben bei der Agrargenossenschaft Beentz/Brandenburg).

Die Tiere hatten zum Operationszeitpunkt ein mittleres Gewicht von 34,1 kg (\pm 3,5 kg) und ein mittleres Alter von 2 Jahren.

2.2.2. Wachstumsfaktor

Die Beschichtung der Trägerfäden erfolgte in der von Schmidmaier et al. beschriebenen Methodik ^{108,109}. Hierbei wird Poly-(D,L-Laktid) mit einem Molekulargewicht von 30 kDa in Lösung gebracht und der Wachstumsfaktor zugesetzt, dann erfolgt die Ummantelung der Fäden durch Eintauchen und Trocknen unter sterilen Bedingungen. Die weiteren Untersuchungen führten zum quantitativen Nachweis des Trägermediums und über photometrische Tests zur Angabe von

Wachstumsfaktorkonzentrationen. Als grundlegender Mechanismus für die kontinuierliche Freisetzung eingeschlossener Wirkstoffe wird die Degradation des Poly-(D,L-Laktid) genannt.

Als Wachstumsfaktor wurde rekombinantes humanes PDGF-BB verwendet. Jeder der vier Fäden trug im Falle der Studiengruppen je 15 μ g PDGF (Σ 60 μ g auf 4 Trägerfäden) (R&D Systems GmbH, Borsigstrasse 7, D-65205 Wiesbaden), als Trägersubstanz dienten 300 μ g Poly-(D,L-Laktid) (Resomer®R203, Boehringer Ingelheim, Ingelheim/Rhein). Diese wurden ohne Zusatz von Wachstumsfaktor auch auf die Implantate der Kontrollgruppen aufgebracht.

2.2.3. Operation

Die Tiere wurden nach Lieferung durch die Agrargenossenschaft Beentz/Brandenburg randomisiert und, abhängig vom Zeitpunkt der geplanten Operation, in Stallungen im Forschungseinrichtung der Charité, Campus Virchow, Berlin-Wedding oder in Stallungen in Berlin-Charlottenburg gehalten und von examinierten Tierpflegern und durch Tierärzte betreut und überwacht. Postoperativ wurde, abhängig von der verbleibenden Dauer der Standzeit, genauso verfahren.

Nach randomisierter Auswahl der entsprechenden Exemplare und eingehender tierärztlicher Untersuchung wurde am Vortag der Operation die Schur der Schafe durch die betreuenden Tierpfleger vorgenommen.

Am Operationstag selbst wurden die Tiere gewogen und die Narkose eingeleitet (10mg Thiopental (Trapanal®, Byk Gulden, D-78467 Konstanz) pro Kilogramm Körpergewicht). Nach Einsetzen der sedierenden und relaxierenden Wirkung folgte die intratracheale Intubation (Laryngoskopspatel nach Miller Größe 3, Magill-Tubus Größe 6) und Aufrechterhaltung der Narkose mit 1,5 Volumenprozent Isofluran (Forene®, Abbott GmbH, D-65205 Wiesbaden) in einem Sauerstoff (1/3)- Lachgas (2/3)-Gemisch mittels Inhalator (Servo Ventilator 900, Siemens-Eléma AB, Solna, Schweden).

Nach Vorbereitung des Operationsgebietes (Rasur, Waschungen) erfolgte die endgültige Lagerung auf dem Operationstisch. Ab Narkoseeinleitung erfolgte diese ausschließlich in Rechtsseitenlage, da dies der natürlichen Funktion von

Material und Methoden

Wiederkäuermägen am wenigsten widerspricht; genauso wurde während allen peri- und postoperativen Untersuchungen und Medikamentengaben, die eine nichtstehende Position der Tiere erforderten, verfahren. Es wurde die Monitorkontrolle der Vitalparameter (Sauerstoffsättigung, EKG, Atemfrequenz und Kohlendioxidabgabe) installiert und die sichere und operationsgerechte Lage des Schafes überprüft. Dann erfolgte die intravenöse Verabreichung von 2,2 g Amoxicillin und Clavulansäure (Augmentan®, SmithKline Beecham Pharma GmbH, München) zur Infektionsprophylaxe.

Die sonstigen Vorbereitungen betrafen Operationsteam und Instrumentarium und entsprachen den sterilen Kautelen der Humanchirurgie, nach ihrem Abschluss konnte der Eingriff mit der Gewinnung des Transplantats begonnen werden.

Hierzu wurde die Sehne des Musculus flexor digitalis superficialis des linken Hinterlaufs nach 80 mm (\pm 5 mm) langem Hautschnitt und Längsspaltung der Sehne des Musculus gastrocnemius dargestellt und durch Absetzen in den Bereichen von Ansatz und Übergang zum Muskelbauch gewonnen.

Abbildung 3: Anatomisches Präparat der Tranplantatregion



Das Transplantat wurde in mit 0,9%iger NaCl-Lösung getränkten sterilen Kompressen zur Vorbereitung gereicht und die Wunde mit subkutanen Einzelknopfnähten (Vicryl®

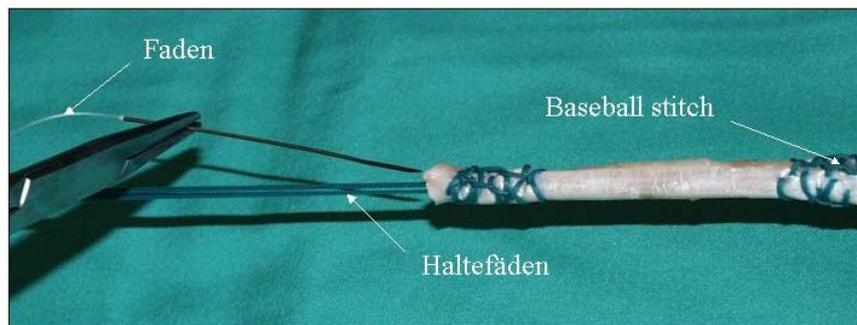
Material und Methoden

2x0) und einer fortlaufenden Hautnaht (Prolene® 2x0, jeweils Ethicon, 22851 Nordertstedt) verschlossen sowie mit einem sterilen Verband versehen.

Das Transplantat wurde nun vermessen und zum Einbringen als Ersatz des vorderen Kreuzbandes folgendermaßen vorbereitet:

Zuerst erfolgte die Armierung beider Enden mit nichtresorbierbarem Nahtmaterial (Ethibond®Excel 2/0 3metric, Ethicon, 22851 Nordertstedt) in baseball-stitch-Technik, wobei proximal und distal 2 Fäden eingebracht wurden, die pro Ende in 4 Haltefäden resultierten.

Abbildung 4: Transplantatvorbereitung



Nach Abschluss dieser Knüpfung und manueller Vordehnung für den sicheren Sitz der Fäden wurden in Längsrichtung die resorbierbaren Fäden (PGA®Resorba 4x0, Resorba Wundversorgung GmbH+Co.KG, 90475 Nürnberg) als PDGF-Trägermedium eingebracht. Je nach Gruppenzugehörigkeit implantierten wir PolyLaktid-PDGF-beschichtete (Studiengruppen) oder PolyLaktid-beschichtete (Kontrollgruppen) Fäden, wobei immer 4 Fäden eingezogen wurden, deren Längen identisch mit der Länge der Transplantate sein mussten.

Während der Graftvorbereitung durch den ersten Assistenten konnte zeitgleich die Präparation des ipsilateralen Kniegelenkes durch den Operateur erfolgen. Dies geschah, bedingt durch die Anatomie von Schafen und zur Vermeidung der Notwendigkeit einer intraoperativen Umlagerung, in Flexion und Abduktion des linken Hüftgelenkes.

Material und Methoden

Die Eröffnung des Kniegelenkes erfolgte in Flexion über einen paramedianen Zugang von 85 mm (\pm 5 mm) Länge, wobei die Patella bogenförmig umfahren wurde. Nach Luxation derselben nach lateral und unter Schonung der paraartikulären Strukturen wurde das Kniegelenk nun maximal flektiert. Die Resektion von Synovialis und Hoffa'schem Fettkörper wurden zur Vermeidung postoperativer Komplikationen auf ein Minimum limitiert.

Jetzt wurde der Gelenkbinnenraum dargestellt und beide Kreuzbänder identifiziert. Unter Schutz des hinteren Kreuzbandes wurde das vordere Kreuzband am femoralen und tibialen Ansatz abgesetzt und zur späteren Aufarbeitung in feuchte Kompressen gehüllt.

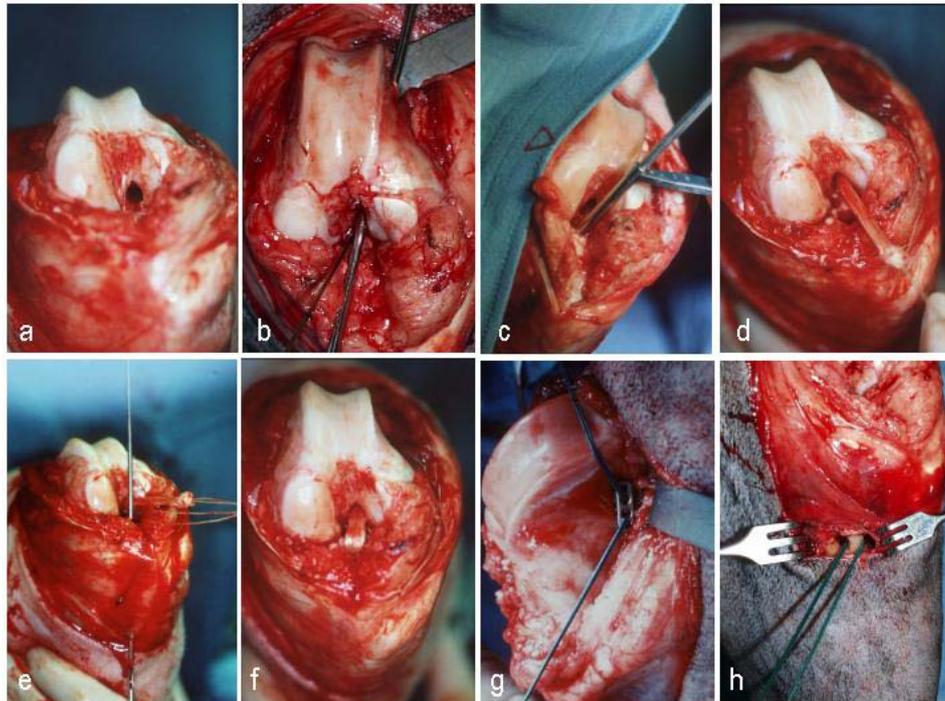
Zum genaueren Platzieren des Transplantates wurde nun im Bedarfsfall eine Notchplastik vorgenommen. In maximaler Beugung erfolgte das Aufsuchen des ehemaligen femoralen Kreuzbandansatzes mittels Tasthaken zum Definieren des intraartikulären Bohrkanaleingangs in sogenannter over-the-top-Position. Anschließend konnte in Richtung des anterolateralen Kanalaustritts proximal des lateralen Epikondylus die Bohrung unter Gewebeschutz vorgenommen werden. Dies erfolgte in aufsteigendem Bohrerdurchmesser, beginnend mit 2,0 mm. Durch Vermessung des für den femoralen Kanal vorgesehenen armierten Graftendes konnte der letztendliche Durchmesser festgelegt werden, der mit der letzten Bohrung um 1,5 mm unterschritten wurde. Um exakte Passgenauigkeit zu erreichen, wurde der Kanal danach sukzessive in 0,5-mm-Schritten dilatiert, wovon wir uns eine Verbesserung des Sehnen-Knochen-Einheilens versprochen. Instrumentenbedingte Grate wurden entfernt, um artifizielle Schäden der Bänder oder Haltefäden zu vermeiden.

Tibial wurde genauso verfahren, wobei die Richtung durch den physiologischen distalen Bandansatz und den Zielausgang medial der Tuberositas tibiae 30 bis 40 mm unter Gelenklinienniveau bestimmt wurde. Vor Implantation musste die tibiale Verankerung noch im Sinne einer Postfixation vorbereitet werden. Hierzu wurde eine transkortikale Bohrung 10 mm lateral des distalen Kanalausgangs gesetzt. Jetzt konnte das vorbereitete armierte Flexor-digitalis-superficialis-Sehnen-Transplantat mittels ösenversehener Drahtsonden in die Bohrkanäle eingebracht werden. Femoral erfolgte die Fixation des Grafts über einen Endobutton® (Smith+Nephew Medical GmbH+Co.KG, 20253 Hamburg). Tibial wurde nach Rotationsausgleich der Sehne das

Material und Methoden

Einbringen durch manuelle Vorspannung mittels eines Tensiometers (Sulzer Orthopedics Ltd., Baar, Schweiz) mit 90 N in 60° Kniegelenkflexion durch die oben erwähnte Postfixation beendet.

Abbildung 5: Operationstechnik

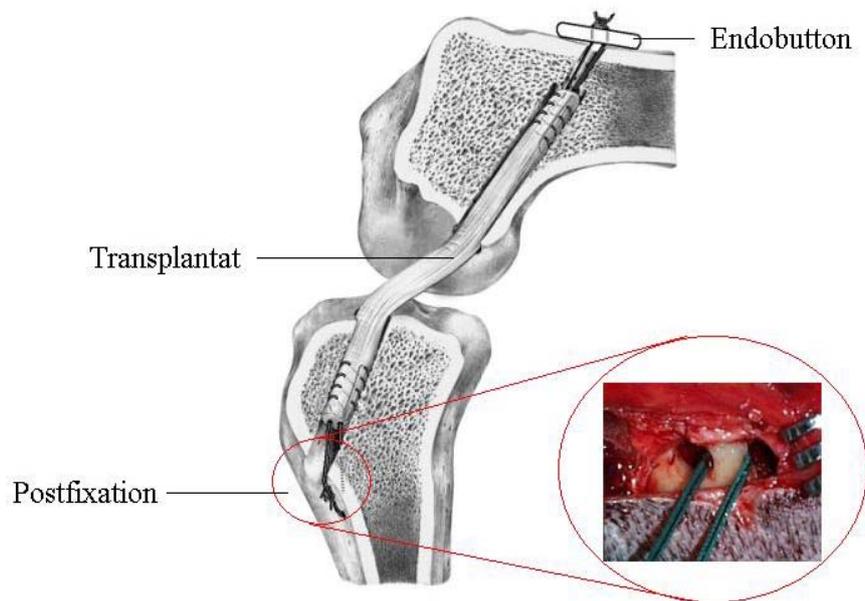


Transplantation der Flexorsehne; a) femoraler Knochentunnel; b) Verlauf des femoralen Knochentunnels; c) Bohrung des tibialen Knochentunnels; d) Einbringen des Transplantates in den femoralen Knochentunnel; e) Einbringen des Transplantates in den tibialen Knochentunnel; f) Ansicht des eröffneten Gelenkes nach Einbringen des Transplantates; g) femorale Fixation mit Endobutton; h) tibiale Fixation über Knochenbrücke

Hierzu wurden 2 der 4 Haltefädenenden mit einer ledigen Periostnadel von extraossär über den Markraum durch das zweite Bohrloch gezogen und mit den anderen beiden sicher verknüpft.

Abschließend wurde der Sitz des Bandes auf physiologische Ausrichtung, Festigkeit und Impingement überprüft und die Fixationen weichteilig gedeckt.

Abbildung 6: Übersicht Transplantatfixation



Es folgte die Naht des Hoffa'schen Fettkörpers (Vicryl® 4x0, Einzelknopf), der Kapselverschluß (Vicryl® 1x0, Einzelknopf) sowie der fortlaufende subkutane (Vicryl® 2x0) und fortlaufende kutane (Prolene® 2x0) Wundverschluß.

Anschließend wurde ein steriler Verband angelegt und die Narkose ausgeleitet.

Die Prophylaxe des postoperativen Schmerzes mit Kombination aus Metamizol (Novaminsulfon-ratiopharm®1, ratiopharm GmbH, 89079 Ulm) und Tramadol (Tramundin 100®Injektionslösung, Mundipharma GmbH, 65549 Limburg (Lahn)) i.v. oder i.m. erfolgte initial schon während der Narkoseausleitung. Dieses analgetische Schema wurde in der gesamten Standzeit beibehalten und großzügig gehandhabt, d.h. bedarfsgerecht (z.B. bei Bewegungsmangel, Zähneknirschen, häufigem Hinlegen, Isolation von der Herde) verabreicht. Wir versuchten so dem unnötigen Diskomfort der Tiere und Schonhaltungen entgegenzuwirken, was sich als erfolgreich erwies. Die Schafe wurden 24 Stunden in Einzelkäfigen unter Wärmelampe beherbergt und am Folgetag bei Schmerzfreiheit und wiederhergestellter Vigilanz der Herde zugesellt. Der Verband wurde am 2. postoperativen Tag gewechselt und am 4. postoperativen Tag entfernt. Nahtmaterialentfernung fand am 10. postoperativen Tag statt. Im Verlauf wurden regelmäßig (4-6mal wöchentlich) alle Tiere auf Infektzeichen oder

Verhaltensauffälligkeiten untersucht. Desweiteren wurde in diesem Zusammenhang die individuelle Belastung der operierten Extremität begutachtet. Zur Vorbereitung der histologischen Untersuchungen erfolgte eine polychrome Sequenzmarkierung, deren Durchführung und Ergebnis Thema der Arbeiten meiner Mitdoktoranden ist.

2.2.4. Materialgewinnung und -aufarbeitung

Zum festgelegten Zeitpunkt erfolgte die Beendigung der Standzeit mit einer weitaus höheren Dosis Thiopental als zur Narkose notwendig (500-1000mg) in Kombination mit der Gabe von 50ml 7,45%iger Kaliumchloridlösung (1 M-Kaliumchloridlösung Fresenius, Fresenius AG, 61343 Bad Homburg v.d.H.) zum Zwecke der Kardioplegie.

Nach 5minütiger Asystolie wurden die Schafe in den Sektionsraum im selben Gebäude verbracht und die notwendigen Präparate explantiert; hierzu zählen das operierte Kniegelenk, das kontralaterale Kniegelenk (jeweils mit allen umgebenden Strukturen) als auch die Sehne des M. flexor digitalis superficialis der nichtoperierten Extremität. Zu beachten war der Erhalt von ca. 15 bis 20cm Femur- respektive Tibiaschaft, um ein ausreichendes Einbetten zu gewährleisten. Hierfür mussten außerdem 8cm möglichst gelenknahen Schaftes von allen weichteiligen Strukturen inklusive Periost befreit werden. Jetzt konnten beide Schäfte nacheinander in spezielle zylinderförmige, leicht konische Metallformen zentralisiert werden, wobei die gesamte Höhe der Formen auszunutzen war. Diese wurden dann mit dickflüssigem 2-Komponenten-Kunststoff (Beracryl®, Bauer Handels GmbH Waberg, CH-8345 Adetswil) gefüllt, welcher unter Wärmeabgabe aushärtete und zum Fixationsblock für das Einspannen in die elektromechanische Universal-Axial-Prüfmaschine Zwick®1484 (Zwick GmbH & Co. KG, 89079 Ulm) diente.

Die zu testenden Kniegelenke wurden nun bis auf die Kapsel und die an der Kapsel inserierenden Muskeln freipräpariert und mit einem suprapatellärem Schnitt eröffnet. Möglicher Erguß wurde abgezogen und der histologischen Auswertung zugeführt. Dann wurde die Kapsel beidseits parapatellar inzidiert und die Patella nach distal geklappt.

Material und Methoden

Nach Fotografie des eröffneten Situs und der Patellarrückfläche konnte mit der biomechanischen Testung begonnen werden. Initial geschah dies also samt oben beschriebener umgebender Strukturen.

2.3. Biomechanik

2.3.1. Testaufbau

Alle biomechanischen Tests mit Ausnahme der Querschnittsbestimmung wurden an einer elektromechanischen Universal-Axial-Prüfmaschine Zwick®1484 vollzogen.

Hierzu wurden die Beracryl®-Blöcke in den rechtwinklig zueinander angeordneten konischen Haltezylindern fixiert, der kombinierte Schubladentest wurde also in 90° Kniebeugung durchgeführt.

Abbildung 7: Testaufbau zum Ausreißversuch



Der obere, femurtragende Zylinder war in Zugrichtung, also rechtwinklig zur oberen Traverse befestigt. Diese obere Traverse ist unbeweglich. Der untere, tibiaträgende Zylinder war parallel zur unteren Traverse angebracht. Beim Abwärtsbewegen der

unteren Traverse wurde also der vordere Schubladentest durchgeführt, in der gegenläufigen Bewegung der hintere Schubladentest. Die erhobenen Daten unterlagen einer gleichzeitigen Aufzeichnung durch einen verbundenen PC-Arbeitsplatz. Die digitale Dokumentation erfolgte bei allen an der Zwick®-Testmaschine durchgeführten Untersuchungen auf diese Weise.

2.3.2. Testung der Schublade

„Isolierter vorderer Schubladentest“ beschreibt hier die postero-anteriore Bewegung der Tibia gegenüber dem Femur in 90° Beugung unter Einwirkung von 50 Newton nach Entfernung sämtlicher anderer Strukturen, also am Knochen-Kreuzband bzw. Transplantat-Knochen-Komplex.

Wir führten zu Beginn einen kombinierten vorderen und hinteren Schubladentest durch, der einmalig durchlaufen wurde und auf 50 N bzw. –50 N limitiert war. Diese Begrenzung fand zum Erhalt der Integrität des vorderen Kreuzbandes statt, die wir bis zum maximalen Belastungstest erhalten wollten. Es stellte sich als nicht problematisch heraus, falls der Schubladentest aus mechanischen Gründen, beispielsweise bei Kontakt von korrespondierenden Gelenkflächen in nicht einsehbaren Gelenkräumen, wiederholt werden musste.

Nach der kombinierten Testung von vorderer und hinterer Schublade konnte zur Testung der ausschließlich vorderen Schublade am isolierten Femur-VKB-Tibia-Komplex übergegangen werden. Hierfür wurden sämtliche anderen Strukturen entfernt, d.h. die Gelenkkapsel samt aller einstrahlenden Strukturen und die Seitenbänder wurden scharf abgesetzt, es wurde eine Menishektomie beider Kompartimente durchgeführt und das hintere Kreuzband entfernt. Während dieser Maßnahmen verblieben die Beracryl®-Blöcke in ihren Halterungen, um den Vergleich zwischen vorderem Schubladentest mit erhaltenen und ohne erhaltene Gelenkbinnen- und Begleitstrukturen zu gewährleisten.

Steifigkeit im allgemeinen physikalischen Sinn beschreibt die aufgewendete Kraft, die notwendig ist, um ein Objekt um eine definierte Längeneinheit in einer Dimension zu dehnen. In unserem Fall bedeutet dies eine Kraft in Newton, die in der Lage ist, ein

Band oder ein Transplantat um einen Millimeter in Zugrichtung zu dehnen. Exakterweise muß man hierbei von der Extension des Knochen-Kreuzband(transplantat)-Knochen-Komplexes sprechen.

Die Analyse der Werte hinsichtlich der Steifigkeit der Konstrukte im Schubladentest erfolgte analog zur Auswertung der Steifigkeit in den Ausreißversuchen.

2.3.3. Querschnittsmessung

Bevor die Fixation für den terminalen Belastungstest begann, wurde der Querschnitt der zu untersuchenden Struktur bestimmt. Dies erfolgte mit einer modifizierten Micrometer-Schraube (Fa. Mitutoyo Inc., Osaka, Japan). Es standen hierfür 4 rechteckige Messkammern, sogenannte „slots“, unterschiedlicher Größe zur Auswahl.

Abbildung 8: Slotstellung in der Querschnittsmessung



Diese slots dienten als Widerlager bei der Flächenbestimmung, die zu testenden Transplantate oder Bänder wurden mittels eindimensional beweglicher Stößel in die

Material und Methoden

rechteckige Form gedrückt. Hierbei war für jeden slot eine Kraft definiert, deren Erreichen mittels PC und entsprechendem Programm kontrolliert wurde. Übermittelt wurde die Kraft über eine handelsübliche Kraftmessdose, die notwendige Software wurde vom Netzwerkadministrator der Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie der Charité Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Herrn Dipl.-Ing. Jan-Erik Hoffmann, entwickelt.

Tabelle 2: Zuordnung der Slotgrößen

Slotnummer	Größe	Zugeordnete Kraft
1	8,0 mm x 6,5 mm	3,30 N
2	7,0 mm x 8,5 mm	4,62 N
3	8,0 mm x 9,0 mm	5,28 N
4	9,0 mm x 10,5 mm	5,94 N

Man erhielt dementsprechend ein Rechteck mit einer variablen Seitenlänge. Diese Unbekannte wurde mittels oben beschriebener Micrometer-Schraube bestimmt und es konnte dann der Querschnitt des Transplantates oder Bandes errechnet werden. Die Messung fand jeweils im mittleren Drittel des nativen oder ersetzten vorderen Kreuzbandes statt. Hierzu musste der laterale Kondylus mit der Säge partiell abgetragen werden. Das Einbringen der slots im Bereich der femoralen und tibialen Ansätze war aus anatomischen Gründen nicht möglich, so daß auf die Bestimmung in diesen Arealen verzichtet wurde.

2.3.4. Versagenstest

Nach Sicherung der Daten beider Funktionstests konnte der Femur-Kreuzband-Tibia-Komplex aus der Testmaschine ausgespannt werden und diese für den Ausreißversuch umgerüstet werden. Hierzu wurde an die proximale, also femorale Traverse ein zum Lot 30° geneigter Haltezyylinder montiert. An die distale, also tibiale Traverse wurde ebenfalls ein 30° geneigter Haltezyylinder montiert, in beiden Fällen erfolgte die

Abwinklung in Richtung des zu fixierenden Kniegelenks. Bei Befestigung der Beracryl®-Blöcke in die dafür vorgesehenen Zylinder erhielt man eine femoro-tibiale Flexion von 60° in der seitlichen Ansicht ^{26,27,28}. In der sagittalen Ebene wurde eine neutrale femoro-tibiale Achse angestrebt, die Ausrichtung wurde aber von der Parallelität der Gelenkflächen dominiert.

2.4. Datenanalyse

Nach vollständiger Zerreißung des zu testenden Transplantats oder Bandes wurde der Test unterbrochen und der Versagensmodus fotografisch dokumentiert, war dies nicht einfach, so konnten die Traversen manuell noch weiter voneinander entfernt werden und Lokalisation und Verlauf der Kontinuitätsunterbrechung gut beurteilt werden.

Unmittelbar nach Abschluss der biomechanischen Testungen wurden die Transplantat- oder Kreuzbandstmpfe am Übergang zum Knochen scharf abgesetzt und in flüssigem Stickstoff eingefroren oder in Fixierlösung gebracht, letzteres geschah auch mit den in Beracryl® eingebetteten Knochenblcken. Diese Präparate wurden dann den Vorbereitungen für die speziellen histologischen Auswertungstechniken zugeführt, die Gegenstand der Dissertationen meiner Mitdoktoranden Tobias Jung, Benjamin Faensen und Patrick Hunt sind.

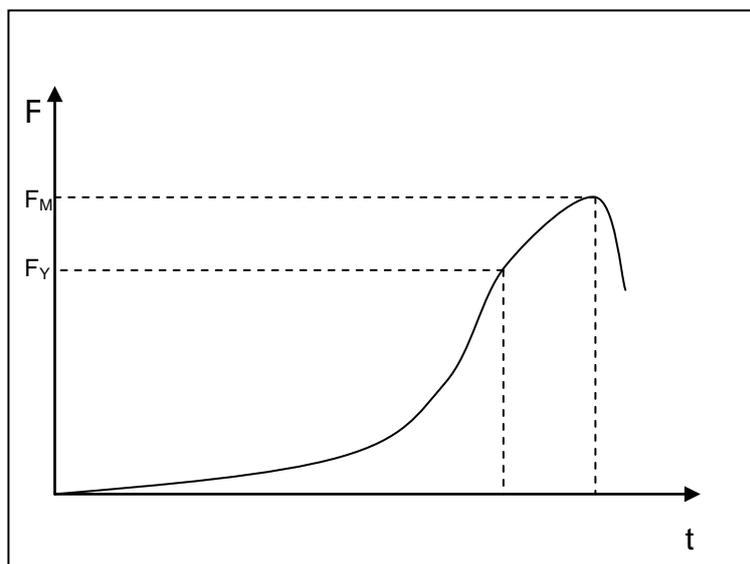
Zum Zusammenfügen der einzelnen Werte in Übersichten beziehungsweise zum statistischen Auswerten konnten nur die Dehnungslngen im Schubladentest und bis zum Versagen sowie die maximale Versagenslast direkt übernommen werden.

Für die anderen Werte war ein Konvertieren der Zwick®-Rohdaten in eine Excel®-Datei notwendig. ber diese konvertierten Daten war dann die graphische Darstellung in MicrosoftWindows®-kompatiblen Programmen möglich, somit also auch ihre Auswertung bezüglich der anderen Parameter.

Wir betrachten im Verlauf der Versagenskurve zwei für das biomechanische Verhalten eines Bandes entscheidende Ergebnisse: den Zeitpunkt der unumkehrbaren Schädigung und den Zeitpunkt der Kontinuittsaufhebung. Ersteren setzen wir mit „yield point“ gleich (F_Y), da die deutsche Entsprechung mit „Nachgabepunkt“ verwirrend

im Bezug auf die maximale Versagenslast erschien. Der zweite Zeitpunkt entspricht eben jenem der maximalen Belastung (F_M). Zur Bestimmung des yield points definierten wir diesen im Vorfeld wie folgt: der yield point ist die Grenze zwischen reversibler und irreversibler Dehnung, dementsprechend also der Moment des funktionellen Band- oder Transplantatversagens. Mathematisch ausgedrückt entspricht dies jenem Punkt des Graphen, nach dem keine weitere Zunahme des Anstiegs stattfindet, also der Endpunkt des linearen Anstiegs.

Abbildung 9: Verlaufskurve Versagenstest, Versagenslasten



Im Gegensatz hierzu ist die maximale Versagenslast der Punkt im Verlauf des Graphen, vor oder nach dem kein höherer Wert auf der y-Achse erreicht wird, wenn man unterstellt, dass die x-Achse mit der Länge des Bandes und die y-Achse mit der Kraft belegt sind.

Die Steifigkeit eines Bandes oder Transplantats ergibt sich aus dem Abschnitt der Kurve, in dem der größte Anstieg besteht, definitionsgemäß eben jener lineare Abschnitt, an dessen Ende der yield point liegt. Hierzu musste auf dem errechneten, also simulierten, Graphen dieser Abschnitt gesucht und in ihm zwei möglichst weit voneinander entfernte Punkte gefunden werden, die durch ihn sicher linear verbunden sind. Die Differenz ihrer Koordinaten wurde dann ins Verhältnis gesetzt und das errechnete Ergebnis ergab die Steifigkeit in Newton pro Millimeter (N / mm).

Die Energie, die das Transplantat oder Kreuzband im Laufe des Ausreißversuches absorbiert lässt sich bestimmen, in dem man zugrunde legt, dass sie dem Areal zwischen x-Achse und der Kurve bis zu einem definierten Punkt entspricht. Ist dieser Punkt als maximale Versagenslast F_M festgelegt, so erhält man die absorbierte Energie bis zum Ausriss. Handelt es sich um F_Y als gewünschtes Limit, so erhält man analog die absorbierte Energie bis zur irreversiblen Schädigung bei erhaltener Kontinuität.

Zu beiden Ergebnissen gelangt man, wenn man den gewünschten Abschnitt der virtuellen Kurve in eine Formel umrechnet, für diesen Fall eine polynomische Formel 6. Ordnung. Um den reinen Ziffernwert zu erlangen wird diese Formel integriert und diese Zahl in Newton pro Quadratmillimeter und somit Pascal (Pa) beziehungsweise Megapascal (MPa) angegeben.

Desweiteren war ein zu errechnender Parameter die Zugfestigkeit, die angibt, welcher Kraft der einzelne Quadratmillimeter eines Transplantates oder Kreuzbandes widerstehen kann. Hierzu wurde die maximale Versagenslast F_M ins Verhältnis zum Transplantat- oder Bandquerschnitt gesetzt und man erhielt die Zugfestigkeit bis zur Maximallast. Stellte man F_Y in den Nenner, so ergab sich die Zugfestigkeit bis zum yield point. Beide wurden in Newton pro Quadratmillimeter und somit Pascal (Pa) beziehungsweise Megapascal (MPa) angegeben.

Dem berechtigten Einwurf, es würde sich unter Extensionskraft eine Querschnittsveränderung ergeben, müssen wir zustimmen, ihm jedoch zwei Punkte entgegensetzen: zum einen ist es uns technisch nicht möglich, die Querschnittsmessung parallel zum Ausreißversuch zu unternehmen; zum zweiten versuchten wir diesem Umstand mit der oben beschriebenen Micrometer-Technik Rechnung zu tragen und während der Messung eine definierte Kraft pro slot auf das Band einwirken zu lassen, wenn diese auch horizontal appliziert wurde.

2.5. Statistische Auswertung

Zum Einordnen der Ergebnisse hinsichtlich ihrer statistischen Signifikanz wurde ein entsprechendes Programm (SPSS für Windows, Rel. 10.0, Chicago, IL, USA) verwendet. Getestet wurden die Werte der Untersuchungen von Versagenslast,

Material und Methoden

Schubladentest, Steifigkeit, Querschnittsfläche und Zugfestigkeit der VKB-Transplantate unmittelbar nach Operation und zu den 4 postoperativen Zeitpunkten untereinander sowie im Bezug auf die nativen Kreuzbänder und Sehnen. Zur statistischen Auswertung wurde der U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon verwendet, da nach dem Kolmogorow-Smirnow-Test keine Normalverteilung unserer Ergebnisse vorlag (persönliche Rücksprache Prof. Dr. K.-D. Wernecke, Institut für Medizinische Biometrie, DRK-Klinikum Westend, Berlin). Die statistische Signifikanzgrenze wurde mit $p \leq 0.05$ festgelegt und entspricht damit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 5% für das Auffinden signifikanter Unterschiede.

3. Ergebnisse

3.1. Makroskopische Befunde

Zusammenfassend wurden keine signifikanten intra- oder extraartikulären makroskopischen Auffälligkeiten beobachtet.

Bei Eröffnung der Kniegelenke nach Explantation und vor biomechanischer Testung wurde in je einem Fall in den Kontrollgruppen nach 3 und nach 24 Wochen je 1 ml intraartikulärer seröser Erguss gewonnen. Im Falle der Standzeit von 24 Wochen wurden im selben Gelenk geringgradig chondropathische Veränderungen in der medialen femoralen Hauptbelastungszone gesehen; ein ursächlicher Bezug zum Kreuzbandersatz konnte nicht hergestellt werden.

In einem Fall der 3-Wochen Studiengruppe wurden 3 ml intraartikuläre seröse Flüssigkeit beobachtet. Bei dem betreffenden Exemplar ist weiterhin ein postoperatives, nach Punktion nicht rezidivierendes präpatellares Serom zu erwähnen.

In allen erwähnten Materialien wurde kein mikrobiologischer Keimnachweis erbracht.

3.2. Biomechanik

In diesem Kapitel werden Werte einzelner Parameter und Gruppen im Vergleich dargestellt. Vorab wäre zu sagen, dass es sich hierbei um Mittelwerte handelt, die entsprechenden Standardabweichungen werden durch \pm gekennzeichnet und hinter den betreffenden Mittelwerten erscheinen.

Wird der Begriff der Signifikanz verwendet, so bezieht sich dies immer auf Differenzen zwischen Mittelwerten einzelner Gruppen mit einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$, ist die Rede von einem Trend, so gilt $0,05 < p \leq 0,1$. Die Nennung erfolgt immer erst bezüglich gleicher oder unmittelbar kürzerer Standzeiten.

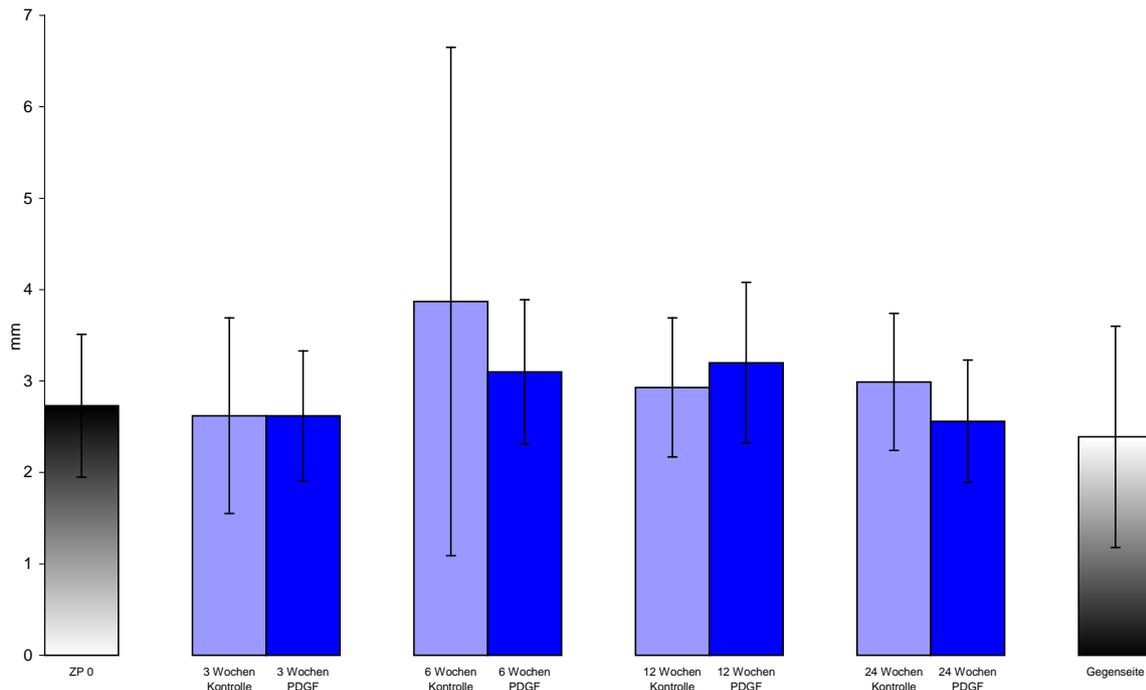
Graphisch werden aus Gründen der Übersichtlichkeit nur signifikante Unterschiede zu Referenzgruppen oder Gruppen benachbarter Standzeiten durch Verbindungslinien dargestellt.

Ergebnisse

3.2.1. Schublade und Steifigkeit

Als Schubludentest wurde eine dem klinischen Test entsprechende Untersuchung des isolierten Knochen-Kreuzband bzw. Transplantat-Knochen-Komplexes vollzogen.

Abbildung 10: Ergebnisse Schubludentest



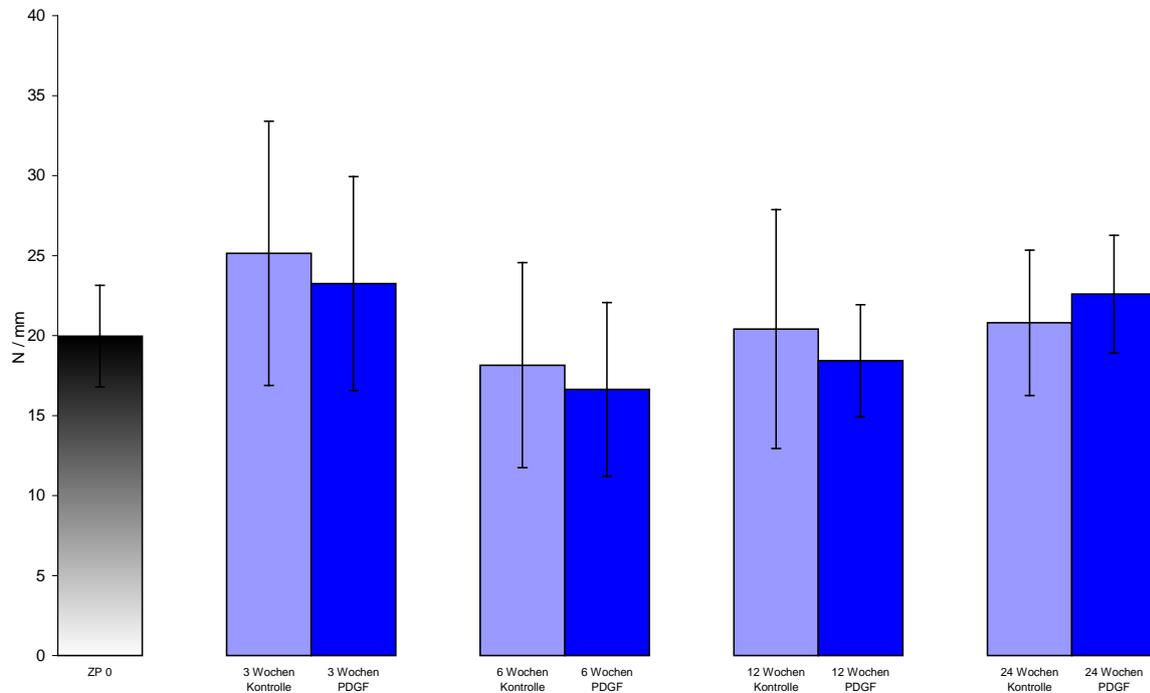
Es zeigte sich im gesamten Untersuchungszeitraum keine signifikante oder trendwerte Veränderung im Hinblick auf die Dehnung des zu untersuchenden Knochen-Kreuzband (bzw. Knochen-Transplantat)-Knochen-Komplexes unter Einwirkung von 50 N und in 90° Beugung.

Nach Durchführung des vorderen Schubludentests wurden seine Daten unter der Fragestellung der Steifigkeit des Kreuzbandes bzw. Transplantats unter den genannten Bedingungen ausgewertet. Aus dieser Bearbeitung resultierten Ergebnisse, die in N pro mm angegeben werden.

Ergebnisse

Nach statistischer Auswertung lassen sich hier nur Trends für die Studiengruppe zwischen Woche 3 und 6 sowie zwischen Woche 12 und 24 beobachten.

Abbildung 11: Ergebnisse Steifigkeit im Schubladentest

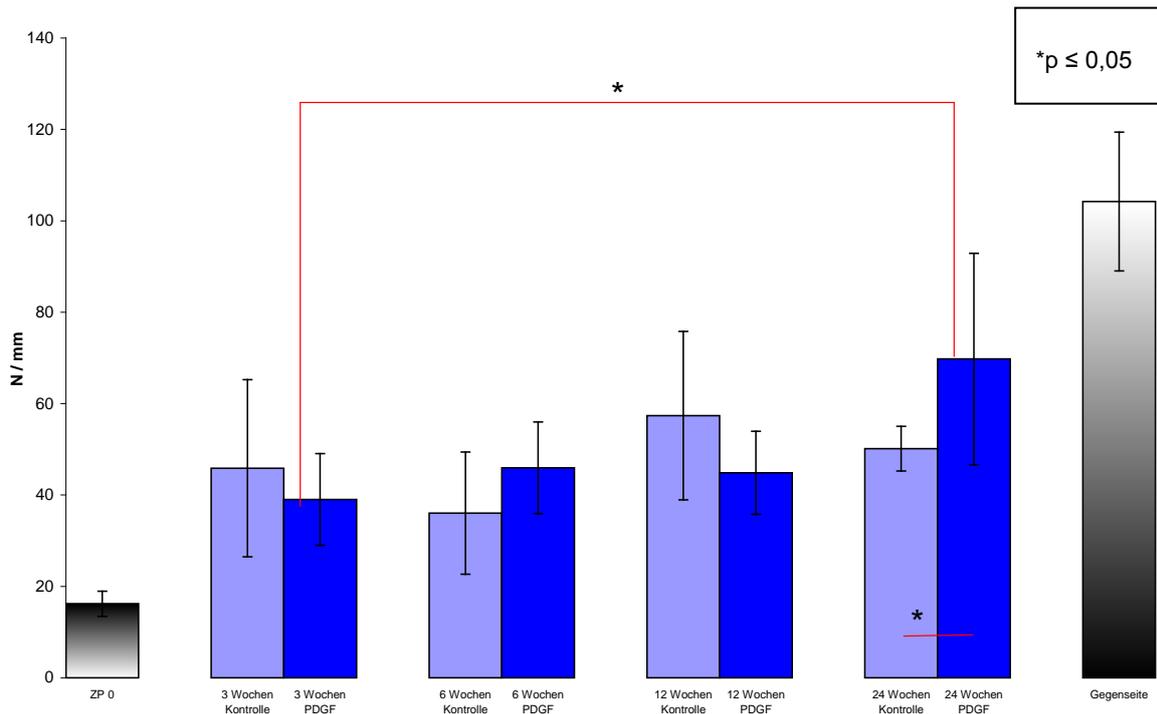


Betrachtet man allerdings die Steifigkeit der Bänder oder Transplantate bis zum Versagen unter axialem Zug, so erhält man die unter Steifigkeit im Versagenstest zusammengestellten und ebenfalls in N pro mm angegebenen Ergebnisse.

In diesem Parameter ist die Zeitpunkt-0-Gruppe allen anderen Gruppen signifikant unterlegen. In den Studiengruppe kam es nach 24 Wochen zur signifikanten Zunahme der Steifigkeit im Versagenstest, in den Kontrollgruppen ist nur ein entsprechender Trend zwischen Woche 6 und 12 bzw. 24 zu verzeichnen. Nach 24 Wochen ist die Studiengruppe ihrer Kontrolle signifikant überlegen.

Ergebnisse

Abbildung 12: Ergebnisse Steifigkeit im Versagenstest



3.2.2. Querschnittsfläche

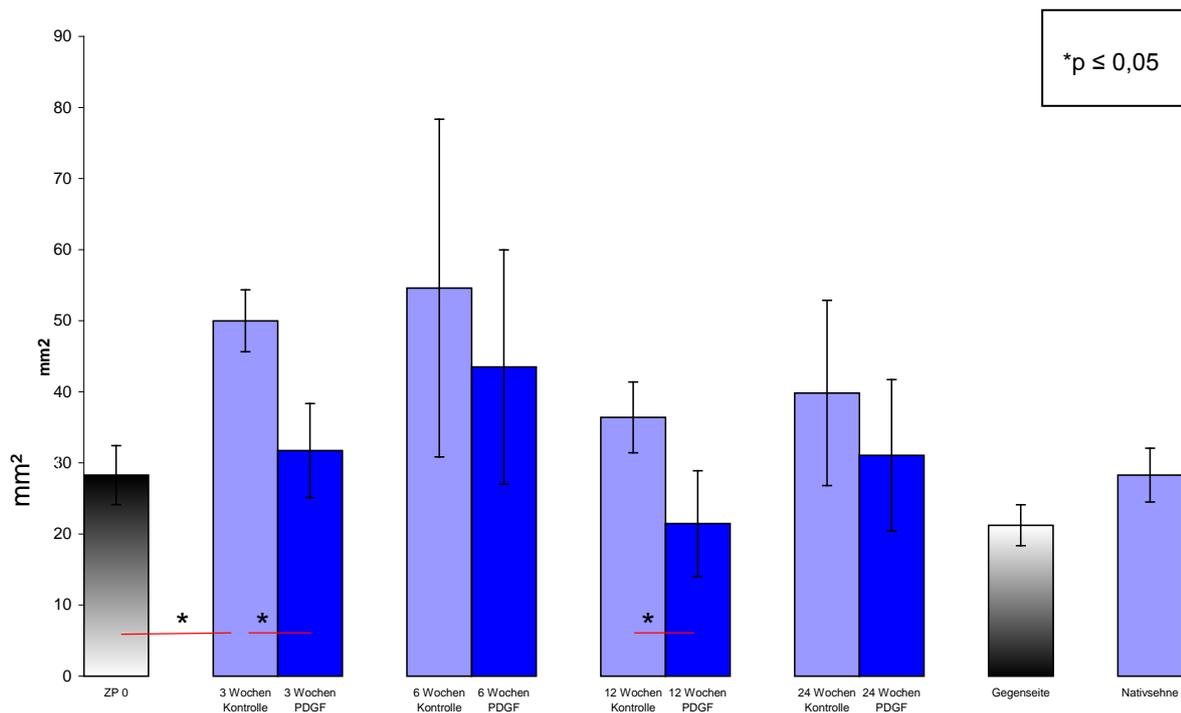
Vor der Testung des Verhaltens des Kreuzbandes oder Transplantats im Schubladentest und unter maximaler Zugbelastung wurden die Querschnittsflächen ermittelt. Diese werden in mm^2 angegeben.

Innerhalb der ersten 3 Wochen kam es zu einer signifikanten Zunahme der Querschnittsfläche der Kontrolltransplantate im Vergleich zum Operationszeitpunkt. Für die Studiengruppe war hier kein trend- oder signifikanzwertiges Verhältnis zu der Zeitpunkt-0-Gruppe zu beobachten, darüber hinaus waren ihre Querschnittswerte signifikant niedriger als die der 3-Wochen-Kontrolle. Nach insgesamt 6 Wochen Standzeit kam es zu einem weiteren signifikanten Anstieg in der Kontrollgruppe. 12 Wochen postoperativ war in beiden Gruppen erstmals eine Querschnittsabnahme zur nächstkürzeren Standzeit nachzuweisen. Im Falle der Kontrollgruppe waren die Transplantate immer noch trendwertig dicker als zum Zeitpunkt 0, in der Studiengruppe

Ergebnisse

wurde eine trendwertige Querschnittsverringering nach 12 Wochen erhoben. Im direkten Vergleich waren die Studien-Werte zu diesem Zeitpunkt signifikant niedriger, desweiteren wurde die Signifikanz in der Differenz zu den nativen VKBs der Gegenseite aufgehoben. 24 Wochen nach vorderem Kreuzbandersatz ist die Differenz zwischen beiden Gruppen trendwertig.

Abbildung 13: Ergebnisse Querschnittsfläche



3.3.3. Zugfestigkeit

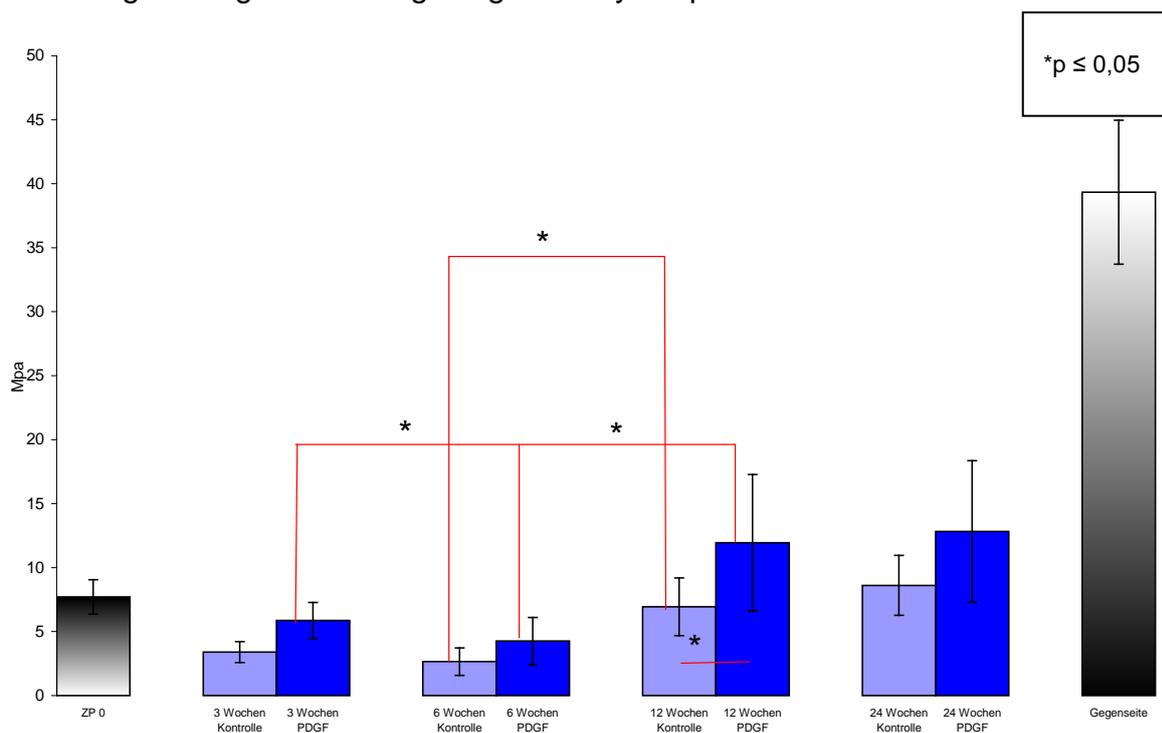
Nach Erhebung der Querschnittswerte für die einzelnen Gruppen konnten diese ins Verhältnis zu den Versagenlasten bis zur nachhaltigen Schädigung (F_V) respektive bis zur Kontinuitätsunterbrechung (F_M) gesetzt werden. Hieraus ergaben sich die Zugfestigkeiten der Bänder oder Transplantate, welche aus Kraft pro Fläche resultieren

Ergebnisse

und zum einen für F_Y und zum anderen für F_M beziffert werden. Die Angabe erfolgt entsprechend der Einheitszusammensetzung nach Newton pro Quadratmillimeter in Megapascal (MPa).

3 und 6 Wochen nach Operation sind die Studiengruppen ihren jeweiligen Kontrollen in der Zugfestigkeit bis F_Y im Trend überlegen. Zwischen Woche 3 und 6 ist die Abnahme der Zugfestigkeit bis F_Y in der Studiengruppe signifikant. Nach 12 postoperativen Wochen ist in beiden Gruppen ein signifikanter Anstieg im Vergleich zur nächstkürzeren Standzeit zu verzeichnen, allerdings ist zu diesem Zeitpunkt in der Kontrolle eine trendwertige Unterlegenheit zum Zeitpunkt 0 erhoben worden. Die Studiengruppe wiederum ist in diesem Parameter in Woche 12 den Transplantaten des Operationszeitpunkts im Trend, ihrer Kontrollgruppe mit Signifikanz überlegen.

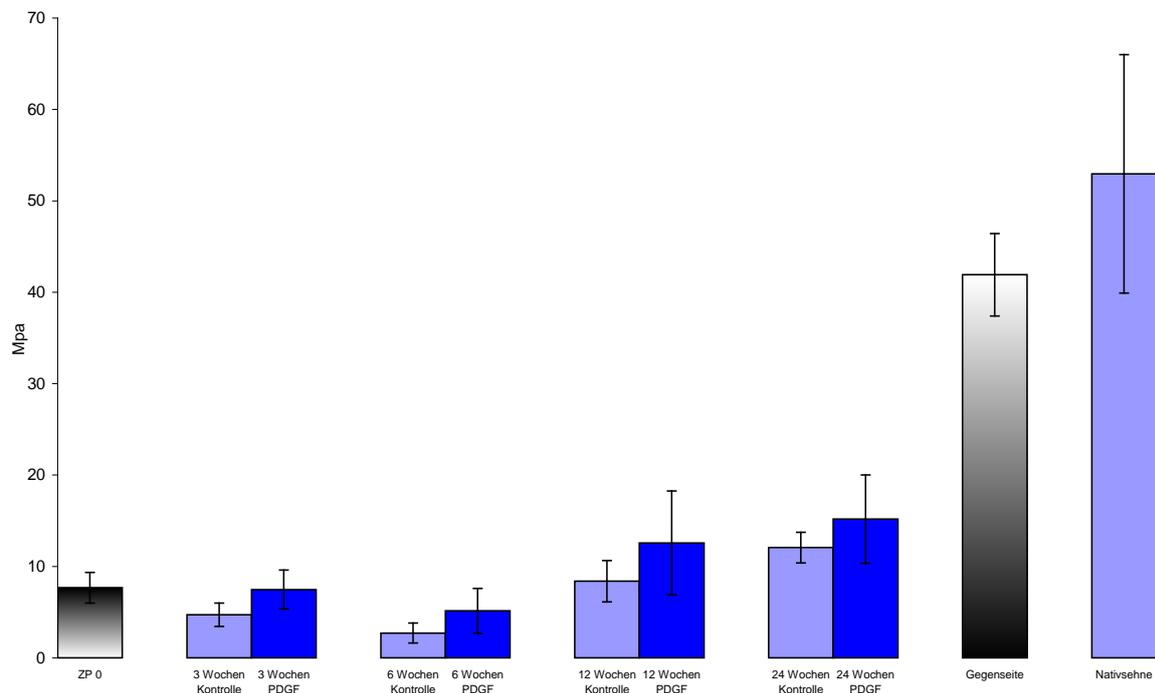
Abbildung 14: Ergebnisse Zugfestigkeit bis yield point



Als Referenzwert wurde die Zugfestigkeit bis zum Zerreißen der kontralateralen Nativsehnen ermittelt. Sie betrug im Mittel $52,96 \pm 13,05$ MPa.

Ergebnisse

Abbildung 15: Ergebnisse Zugfestigkeit bis Maximallast



3.2.4. Versagenslast

Zur Auswertung der Ausreißversuche unterschieden wir wie im Kapitel zu den Zugfestigkeiten beschrieben zwischen dem Punkt der unumkehrbaren Schädigung, welcher definitionsgemäß den „point of no return“ in der Versagenkurve markierte, und der Versagenslast, der an dem Punkt des Graphen lag, welcher bei Kontinuitätsunterbrechung des Bandes oder Transplantats erreicht war. Ersterer wird weiterhin mit F_Y (Kraft F und „to yield“ = „nachgeben“), der Zweite mit F_M (Kraft F und Maximum) bezeichnet und in Newton (N) angegeben.

Nach 3 Wochen Standzeit sind die Werte der Versagensparameter in beiden Gruppen im Vergleich zum Operationszeitpunkt abgefallen. Hinsichtlich der nachhaltigen Schädigung bei erhaltener Kontinuität (F_Y) ist der Abfall in der Kontrollgruppe signifikant, in der Studiengruppe trendwertig.

Nach 6 postoperativen Wochen ist in beiden Gruppen eine weitere Abnahme in F_Y und F_M zu verzeichnen, beide Parameter sind in beiden Gruppen dem Operationszeitpunkt signifikant unterlegen. Zwischen Woche 3 und 6 sinkt in der Kontrollgruppe und in der

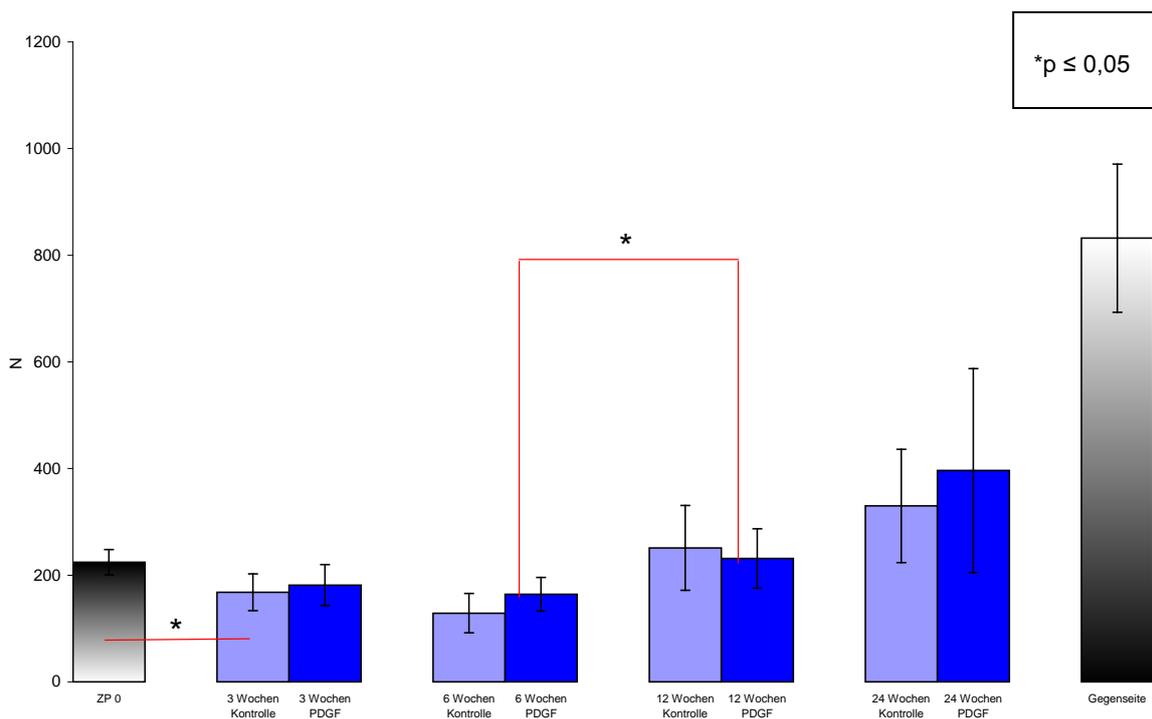
Ergebnisse

Studiengruppe F_M signifikant, darüber hinaus entsteht jeweils Signifikanz gegenüber Zeitpunkt 0. Der ausgeprägtere Verlust an Belastbarkeit in der Kontrollgruppe führt zur signifikanten Unterlegenheit gegenüber der Studiengruppe in F_M nach 6 Wochen, für F_Y ist ein entsprechender Trend zu erkennen.

In den Gruppen mit 12 Wochen Standzeit sind dann erstmals Anstiege im Verlauf von F_Y und F_M zu registrieren, im Vergleich zum 6-Wochen-Zeitpunkt sind diese nur für die Kontrollgruppe signifikant, für die Studiengruppe ist nur die F_Y -Zunahme zum 6-Wochen-Pendant trendwertig.

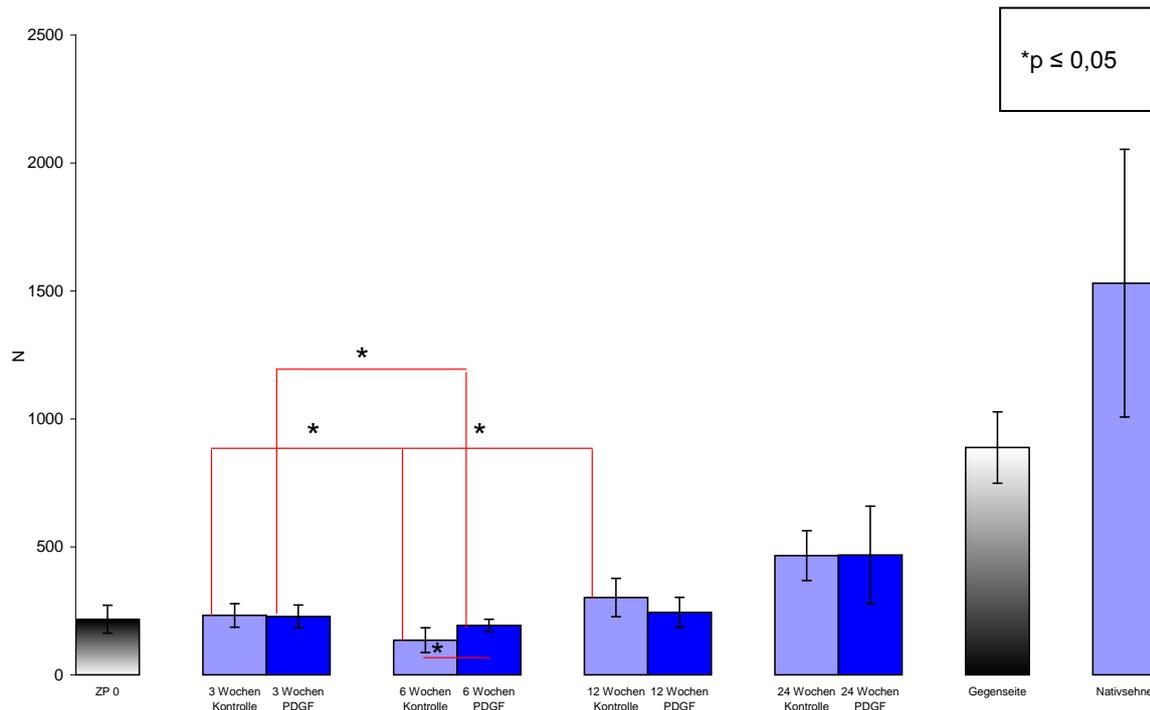
24 Wochen nach Kreuzbandersatz lassen sich weitere Zunahmen beider Parameter in beiden Gruppen feststellen, diese sind jeweils signifikant. Desweiteren zeigt sich zu diesem Zeitpunkt erstmals eine in jedem Fall signifikante Überlegenheit gegenüber Zeitpunkt 0.

Abbildung 16: Ergebnisse Versagenstest bis yield point



Ergebnisse

Abbildung 17: Ergebnisse Versagenstest bis Maximallast



Versucht man den Einfluss von PDGF-BB im Vergleich zum Normal- bzw. Kontrollverlauf im Bezug auf nachhaltige Schäden und Bandversagen zusammenfassend herauszuarbeiten, so sind die im Diagramm mit roten Linien gekennzeichneten signifikanten Unterschiede zu beachten: die beschriebene Anwendung des Wachstumsfaktors führt zu einer Aufhebung der Signifikanz im Abfall von F_Y innerhalb der ersten 3 Wochen, kann aber einen signifikanten Belastbarkeitsverlust bis Woche 6 nach Operation nicht verhindern. Zu diesem Zeitpunkt ist das PDGF-behandelte Transplantat seinem Kontrollpartner allerdings signifikant überlegen und büßt diesen Vorteil erst bis Woche 12 wieder ein.

Als Referenzwert wurde das Ergebnis der Gruppe der im Ausreißerversuch getesteten nativen Sehnen erhoben, welches im Mittel $1530,64 \pm 523,09$ N betrug. Diese Gruppe als auch die der gegenseitigen Kreuzbänder sind im Versagenstest allen anderen Gruppen signifikant überlegen.

3.2.5. Versagensmodus

Die makroskopische Einschätzung der Region des Bandversagens konnte nur nach vollständiger Durchführung des Ausreißversuches erfolgen. Hierzu wurden zum Zwecke der Auswertbarkeit drei Regionen des Versagens festgelegt: zum einen den frei im Gelenk laufenden Abschnitt des Transplantats oder Bandes, also das intraartikuläre Teilstück. Dem gegenüber stand jeweils das Versagen auf femoralem beziehungsweise tibialem Niveau. Somit erhielten wir 3 Hauptmodi des Versagens. Da die für die unterschiedlichen Testzeitpunkte möglicherweise typischen Schwachstellen des Knochen-Band/Tranplantat-Knochen-Konstruktes mit dieser Einteilung nicht aufgedeckt werden könnten, differenzierten wir die Modi folgendermaßen:

Im Falle eines intraartikulären Versagens unterschieden wir einen Riß des Bandes am jeweiligen osteochondralen Übergang von Femur oder Tibia sowie das Versagen dazwischen. Das femorale und tibiale Versagen wurde aufgeteilt nach wahrem Riß eines Bandes im Knochenkanal, nach Herausgleiten des vollständigen Bandanteils bei intaktem Fixationsmaterial sowie nach Versagen der Fixationen. Als Sonderform wurde der Modus gewertet, bei dem das Transplantat zwar auch aus dem Knochenkanal gezogen wurde, der Knochen-Sehnen-Übergang als Zeichen der ossären Integration allerdings gleich einer Hülle im Kanal verblieb („degloving“).

Zusammenfassend ergibt sich die Modusaufstellung in der folgenden Tabelle.

Ergebnisse

Tabelle 3: Detaillierte Versagensmodus-Einteilung

intraartikuläres Versagen, freier Bandverlauf	
intraartikulär, femoraler Ansatz	intraartikulär, tibialer Ansatz
Riß im femoralen Knochenkanal	Riß im tibialen Knochenkanal
femoraler Auszug	tibialer Auszug
Versagen der femoralen Fixation	Versagen der tibialen Fixation
femorales Degloving	tibiales Degloving

Abbildung 18: Beispiele des Versagensmodus



Versagen der tibialen Fixation im Bohrkanal („pull out“)



Versagen intraartikulär, tibialer Ansatz



Versagen intraartikulär, freier Bandverlauf



Versagen durch tibiales Degloving

Nach Zuordnung aller Kniegelenke während des Versuchs und Kontrolle nach Fotodokumentation folgte die nachstehende Aufteilung (Tabelle 4).

Ergebnisse

Tabelle 4: Aufteilung der Versagensmodalitäten nach Anzahl (n)

	Zeitpunkt 0	3Wo. Kontrolle	3Wo. Studie	6Wo. Kontrolle	6Wo. Studie	12Wo. Kontrolle	12Wo. Studie	24Wo. Kontrolle	24Wo. Studie	kontrat. VKBs
freier Anteil	-	1	2	2	3	2	3	2		9
Ansatz femoral	-	1		3	1	2	1	2	1	-
Ansatz tibial	-	2	4	-	-	2	2	2	4	1
Kanal femoral	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
Kanal tibial	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Auszug femoral	-	2	-	1	-	-	-	-	-	-
Auszug tibial	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fixation femoral	4	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Fixation tibial	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Degloving femoral	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Degloving tibial	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-

Die möglicherweise interessanten Aspekte dieser Auswertung, wie zum Beispiel das ausschließliche Versagen der Zeitpunkt-0-Gruppe im Bereich der Fäden, sind statistisch nicht relevant. Die in diesem Sinne notwendige weitere Aufsplittung der Modi und die Erhöhung der Exemplarzahlen pro Gruppe erscheinen im Rahmen dieser Untersuchung weder zweckmäßig noch praktikabel.

3.2.6. Zusammenfassung der Ergebnisse

Für den Einfluss von PDGF-BB auf das biomechanische Verhalten der Transplantate während des Remodelings ließen sich für die im Schubladentest ermittelten Längenänderungen und Steifigkeiten keine signifikanten Unterschiede erkennen. Die Steifigkeit im Versagenstest allerdings zeigt nach 24 Wochen eine signifikante Überlegenheit der Studiengruppe gegenüber ihrer Kontrollgruppe.

Hinsichtlich der postoperativen Querschnittsveränderung der Transplantate ist eine signifikante Zunahme für die Kontrollen nach 3 und 6 Wochen zu verzeichnen, dies gilt nicht für die PDGF-BB-behandelten Kniegelenke. Nach 12 Wochen sind die Studientransplantate signifikant dünner als ihre Kontrollen; zum selben Zeitpunkt besteht eine entsprechende signifikante Überlegenheit in der Zugfestigkeit.

Für den Versagenstest zeigt sich nach 3 Wochen eine signifikante Abnahme der Belastbarkeit bis zum yield point nur in der Kontrollgruppe. Nach 6 Wochen ist eine weitere Abnahme der Versagenslasten F_Y und F_M erkennbar, diese ist für beide Gruppen signifikant, allerdings ist zum selben Zeitpunkt die maximale Versagenslast der Studientransplantate signifikant höher als die der Kontrollen.

Ergebnisse

Tabelle 5: Datenübersicht I

	Schublade in mm	Steifigkeit Schubladentest in N / mm	Steifigkeit Versagenstest in N / mm	Querschnittsfläche in mm²
Zeitpunkt 0	2,73±0,78	19,96±3,18	16,21±2,75	28,29±4,14
3 Wochen Kontrolle	2,62±1,07	25,14±8,26	45,84±19,38	49,99±4,35
3 Wochen Studie	2,62±0,71	23,25±6,69	39,04±10,04	31,73±6,61
6 Wochen Kontrolle	3,87±2,78	18,15±6,41	36,02±13,37	54,59±23,76
6 Wochen Studie	3,10±0,79	16,64±5,43	45,95±10,05	43,49±16,48
12 Wochen Kontrolle	2,93±0,76	20,41±7,47	57,37±18,44	36,41±4,98
12 Wochen Studie	3,20±0,88	18,43±3,50	44,88±9,09	21,46±7,44
24 Wochen Kontrolle	2,99±0,75	20,80±4,54	50,14±4,90	39,84±13,02
24 Wochen Studie	2,56±0,67	22,60±3,67	69,77±23,13	31,07±10,65
Gegenseite	2,39±1,21	-	104,22±15,19	21,23±2,88
Nativsehne	-	-	-	28,28±3,78

Tabelle 6: Datenübersicht II

	Zugfestigkeit F_Y in MPa	Zugfestigkeit F_M in MPa	Versagenstest F_Y in N	Versagenstest F_M in N
Zeitpunkt 0	7,71±1,35	7,67±1,68	224,33±23,68	245,37±19,27
3 Wochen Kontrolle	3,40±0,82	4,72±1,28	168,00±34,49	232,47±45,98
3 Wochen Studie	5,87±1,41	7,47±2,13	181,50±38,40	228,13±44,57
6 Wochen Kontrolle	2,65±1,07	2,71±1,09	128,72±36,91	135,52±48,36
6 Wochen Studie	4,26±1,85	5,14±2,45	164,33±31,53	192,83±24,10
12 Wochen Kontrolle	6,94±2,26	8,39±2,26	251,17±79,47	302,17±75,12
12 Wochen Studie	11,94±5,33	12,57±5,68	231,50±55,58	243,98±58,59
24 Wochen Kontrolle	8,61±2,34	12,06±1,68	329,86±106,37	465,50±97,34
24 Wochen Studie	12,83±5,53	15,18±4,84	396,29±191,08	468,36±190,62
Gegenseite	39,34±5,62	41,92±4,51	832,00±138,77	888,17±139,17
Nativsehne	-	52,96±13,04	-	1530,64±523,09

4. Diskussion

4.1. Remodeling und Wachstumsfaktoren

Es konnte der Einfluss lokal applizierten PDGF-BB auf die mechanischen und strukturellen Eigenschaften von vorderen Kreuzbandtransplantaten nachgewiesen werden. Nach Datenlage ist dies in der vorliegenden Studie zum ersten Mal am Großtiermodell untersucht worden.

Es existieren zahlreiche Untersuchungen zu den Effekten verschiedener Wachstumsfaktoren auf den Verlauf der Wundheilung^{14,71,75,76,80,100,102}. Die hierbei bestätigten Fähigkeiten zur Anregung der Migration und Proliferation von, unter anderen, Fibroblasten und zur Steigerung der Synthese extrazellulärer Matrix ließen sich auch für den Nachweis der Beschleunigung reparativer Prozesse nach Bandverletzungen nutzen^{55,71,73,134,136}. Die Auswertung der in-vivo- und in-vitro-Studien führten zur Wahl des wahrscheinlich wirksamsten Wachstumsfaktors PDGF-BB für unser Studiendesign.

Letson⁷³ beschreibt eine Steigerung von Versagenslast und Steifigkeit PDGF-behandelter Kollateralbänder von Kaninchen bis zum Doppelten der Werte der Kontrollexemplare. Im Vergleich hierzu erreichten unsere Studiengruppen in Abhängigkeit von den Standzeiten in diesen beiden Parametern eine maximale Überlegenheit von gut 40% über den Werten der Transplantate ohne PDGF-Behandlung.

Auf der Suche nach Erklärungen dieses Umstandes fallen unseres Erachtens vor allem zwei Einflussgrößen ins Gewicht. Erstens haben die Zellen unterschiedlicher Bänder des Kniegelenkes auch unterschiedliche Charakteristika; dies betrifft unter anderem Zellumsatz, Teilungsraten und Migration^{51,86}.

Zweitens zeigen die Zellen unterschiedlicher Bänder des Kniegelenkes Differenzen in ihrer Reaktion auf Wachstumsfaktoren^{34,69,70,78}.

Demgegenüber müssen allerdings die Ergebnisse von Spindler gestellt werden, nach denen tendinöses Gewebe am Beispiel der Patellarsehne besser auf den Einfluss von, unter anderen, PDGF anspricht als die ligamentären Strukturen des vorderen Kreuzbandes¹¹⁶.

Diskussion

Betrachtet man die Werte der Ausreißversuche unabhängig vom Transplantatdurchmesser, so muss man eine kontinuierliche Abnahme von yield load und Versagenslast bis mindestens 6 Wochen postoperativ postulieren. Die Angabe dieses Zeitpunktes diktiert im vorliegenden Fall das Studiendesign. Das bedeutet, daß die als Remodeling verstandene Summe der Umbauvorgänge in diesem Zeitraum zu einer sukzessiven Einschränkung der mechanischen Belastbarkeit führt und in der Konsequenz eine vulnerable Phase des Transplantats nahelegt. Die biomechanisch negativen Aspekte in den Versagenstests dieses Zeitraumes werden durch den Einsatz PDGF-BB-tragender Fäden gemildert, sie ganz zu unterbinden konnte nicht gelingen. Nach dieser Feststellung ergibt sich die Frage, ob die Ergebnisse eindimensionaler Ausreißversuche ausreichende Aussagekraft über die Qualität eines Bandes haben, zumal ungeklärt bleibt, welche Kräfte im Falle einer Ruptur oder anderen nachhaltigen Schädigung des vorderen Kreuzbandes wirken beziehungsweise ob die unter frührehabilitativen Bedingungen auftretenden Belastungen auch in der vulnerablen Phase durch ein normales Transplantats zu tolerieren sind.

Um Qualitätsunterschiede mit und ohne PDGF-BB-Applikation differenzierter zu betrachten wurde die Zugfestigkeit bis zur unumkehrbaren Elongation und bis zur Ruptur untersucht. Hierbei ist der Abschnitt zwischen irreversiblen Schaden und Ruptur vom Wachstumsfaktor unbeeinflusst, bis zu diesem profitiert das Studientransplantat aber hinsichtlich dieses Parameters - allerdings lässt sich dies nur nach 3 und 12 Wochen auch statistisch signifikant belegen.

Somit konnte auch bezüglich der Zugfestigkeit ein Abschnitt der erhöhten mechanischen Gefährdung herausgearbeitet werden. Da die Belastbarkeit einer Einheit des Banddurchmessers mehr über die Qualität eines Bandes aussagt als die maximal tolerierbare Zugkraft des gesamten Bandes, lässt sich feststellen, dass die Studientransplantate als qualitativ hochwertiger einzustufen sind. Einschränkend muss gesagt werden, dass auch in diesem Parameter die vulnerable Phase nicht zu vermeiden war.

Da die Entwicklung des Durchmessers über die Zeit als mathematische Größe in die Zugfestigkeit einfließt soll nur erwähnt sein, dass lokal appliziertes PDGF-BB zur Abschwächung der postoperativ auftretenden vorübergehenden Durchmesserzunahme des Transplantats führt, was soeben getroffene Aussage unterstützt.

Bedauerlich ist, dass sich für den Schubladentest hinsichtlich Längenänderung und Steifigkeit kein Unterschied zeigen ließ, der im direkten Vergleich statistisch vertretbar wäre. Dies entspricht nicht unseren Erwartungen, lässt sich aber als Ergebnis werten. Die Unterschiede im Verlauf der Kontroll- und Studiengruppen könnte Anlass zu weiterreichenden Untersuchungen geben, vor allem hinsichtlich der Rolle der Steifigkeit als Qualitätsmerkmal.

Desweiteren ist das Ausbleiben einer statistisch haltbaren Aussage im Falle des PDGF-BB-Einflusses auf den Versagensmodus nicht unseren Erwartungen entsprechend; hierbei sollte aber nicht unerwähnt bleiben, dass ein „degloving“ im Ausreißversuch, also ein Versagen des Transplantats in sich auf Höhe der Bohrkanäle bei erhaltener Knochen-Transplantat-Kontaktfläche, erst nach 24 Wochen auftrat. Da die intraossäre Einheilung zeitabhängig verläuft erstaunt folgender Umstand: ein solches „degloving“ fand nur in der Studiengruppe statt. Man sollte also schlussfolgern können, dass PDGF-BB in lokaler Applikation nicht nur die Qualität einer Ligamentisierung unterworfenen Transplantats hebt, sondern auch dessen Knochen-Band-Heilung verbessert.

Die biomechanischen Aspekte beschreiben sekundäre Auswirkungen des Remodelings und sind unter diesem Kriterium zu werten. Die Auswertungen der primären Folgen auf zellulärem und subzellulärem Niveau wurden und werden in Abhängigkeit von unserer Studienplanung durch meine Mitdoktoranden vorgenommen.

4.2. Schwächen der Studie

In unserer Untersuchung wurden die rekonstruierten VKBs ausschließlich transossär mittels femoralem Endobutton und tibialer Postfixation über eine Kortikalisbrücke befestigt. Die nativen Kreuzbänder wurden zur Testung in ihrer natürlichen Verankerung belassen. Auffällig und in diesem Sinne auch untersuchungswürdig war die Diskrepanz der Versagensmodi der Zeitpunkt-0-Gruppe gegenüber allen folgenden Standzeiten, unabhängig vom Zusatz von PDGF-BB; es zeigte sich für den Operationszeitpunkt somit ein Unterliegen der Fadenstabilität gegenüber dem Transplantat bei Vollbelastung – dieses Verhältnis kehrt sich nach unseren

Diskussion

Ergebnissen mindestens ab der 3. postoperativen Woche um und bleibt dann mindestens bis zur 24. postoperativen Woche so erhalten. Zum Vergleich von Ergebnissen mit und ohne Einfluss von Wachstumsfaktoren ist die Konstanz der Fixationsmethode selbstverständlich unabdingbar. Da sich das Versagen in der vorliegenden biomechanischen Untersuchung ab Woche 3 durchgehend im oder am Transplantat selbst manifestierte, erachten wir oben beschriebene Technik rückblickend als suffizient. Zur Optimierung der Ergebnisse in der klinischen Anwendung sei an dieser Stelle auf Studien mit der Befestigungsmethode als zu untersuchende Variable verwiesen ¹²⁴.

Für die Untersuchung von Längenänderung und Steifigkeit in den Schubladentests wurde eine möglichst geringe Anzahl von Wiederholungen des Testdurchlaufs als auch eine Belastungslimitierung auf 50 N durch das Studiendesign vorgegeben – Grundlage hierzu waren unter anderem die Untersuchungen durch Yahia ¹⁴¹, die andernfalls einen Einfluss auf die noch durchzuführenden Versagenstests annehmen ließen. Eine signifikante Differenzierung des Effektes einer lokalen Wachstumsfaktoranwendung für den Schubladentest bei zyklischen Belastungen mit hoher Wiederholungsrate und/oder zu steigenden Lastwerten könnte als Hypothese zukünftiger Studien formuliert werden. Die Bestimmung des Transplantatquerschnitts erfolgte mit der beschriebenen Mikrometer-Technik. Der Konflikt zwischen dem Vorliegen einer Kreisfläche und ihrer Bestimmung nach Änderung ihrer Umfangsgeometrie konnte nicht gelöst werden – ihm wurde nur durch Applikation definierter horizontaler Kräfte Rechnung getragen. Nach aktuellem Kenntnisstand steht derzeit keine genauere Messmethode zur Verfügung. Vermutungen können zur Steigerung der Deutlichkeit von Ergebnissen auf signifikante Differenzen in Parametern und Gruppenvergleichen, die die vorliegende Arbeit nicht ergeben konnte, durch Anhebung der Exemplarzahlen in den Gruppen angestellt werden - dies legt die Rücksprache mit Prof. Dr. K.-D. Wernecke vom Institut für Medizinische Biometrie am DRK-Klinikum Westend nahe. Hierzu sei auf die ökonomischen und ethischen Rahmenbedingung experimenteller Großtierstudien verwiesen.

4.3. Übertragbarkeit auf den Menschen

Das Schafsmodell als großtierexperimentelles Konstrukt erwies sich aufgrund seiner anatomischen und biomechanischen Eigenschaften schon vielfach als probater Vorläufer klinischer Untersuchungen unter anderen Fragestellungen zum humanen Kniegelenk^{11,18,19,26,27,28,50,90,126,127}. Unstrittig ist darüber hinaus der Nachweis gleichartiger Wirkmechanismen von PDGF-BB im Sinne der Modulation von Zellmigration, Fibroblastenstimulation, Kollagensynthese und Kollagenaseaktivität und somit seines Einflusses auf Remodeling und Ligamentisierung sowohl im Tierexperiment als auch in humanen in-vitro-Studien^{5,6,7,15,16,49,84,85,99,101,107,109,117}.

Allerdings werden im Vorfeld bei der bekannten Komplexität der durch Wachstumsfaktoren beeinflussten Interaktionen von Geweben, Zellen und Mediatoren die genauen Modalitäten experimentell zu ermitteln sein, da weitere Studien mit großtierexperimentellem oder klinischem Ansatz derzeit noch nicht verfügbar sind. Vor klinischer Anwendung wären so unter anderem die Fragen von Indikation, möglichen Wachstumsfaktorkombinationen und Applikationsalternativen zu klären. Die Nebenwirkungen sollten bei im Transplantat befindlichem Trägermedium gering und nicht systemisch sein¹³¹, dieser Aspekt muss aber stichhaltig bewiesen und die Frage der Dosierung um ihn erweitert werden.

Dass die Wahrscheinlichkeit auf eine Bestätigung durch klinische Folgestudien hoch ist, lässt sich beispielsweise aus den erwähnten in-vitro- und in-vivo-Studien sowie aus unseren vorliegenden Daten ableiten – eine erwartungsgemäße Vorwegnahme verbietet sich natürlich.

So gesehen kann, nicht nur in diesem Fall, das Großtierexperiment als raumgreifender Zwischenschritt von der Grundlagenforschung zur klinischen Anwendung begriffen werden. Dass die vorliegende Untersuchung diesen Zweck erfüllt ist ermutigend für folgende Projekte.

4.4. Schlussfolgerungen

Die Notwendigkeit einer frühfunktionellen Beübung für ein erfolgversprechendes Remodeling im Sinne eines besseren Outcomes legt nahe, dass neben durch Operationsmethode und Fixationswahl bedingter Primärstabilität das Abkürzen der initial biomechanisch ungünstigen Ligamentisierungsphase von großer Bedeutung ist. Gemeint ist hierbei der Zeitraum der beginnenden Ligamentisierung, der für den Fall der biomechanischen Parameter durch mindere Belastungstoleranz und funktionell unvorteilhafte Durchmesserzunahme gekennzeichnet ist. Die Gesamtheit des Transplantatumbaus kann in dieser Phase durch PDGF-BB in lokaler Applikation positiv bis hin zu einem günstigeren Endergebnis beeinflusst werden, wobei der sukzessive Ablauf der ineinandergreifenden Prozesse unbehelligt zu bleiben scheint. Ob dies durch alleinige Beschleunigung oder/und durch Erhöhung der Effizienz biochemischer Kaskaden zu erklären ist, vermag man aus den biomechanischen Daten nicht ableiten. Unter der Absicht, Patienten mit VKB-Verletzungen eine vollständige Restitution ihres Gelenkes zu ermöglichen, scheint PDGF-BB in lokaler Applikation einen geeigneten Beitrag leisten zu können.

5. Zusammenfassung

Durch das häufige Auftreten von Verletzungsmustern mit isolierter oder begleitender VKB-Ruptur besteht ein anhaltendes Interesse an Optimierung der bislang verfügbaren operativen Therapieoptionen. Diese wurden in der Vergangenheit stetigen Verbesserungen unterzogen, was zu einer deutlichen Zunahme der postoperativen Belastbarkeit nach VKB-Rekonstruktionen führte. Dennoch existiert weiterhin eine klare Diskrepanz zwischen den biomechanischen Kriterien rekonstruierter und nativer VKBs. In dieser Studie wurde unter diesem Gesichtspunkt der Einfluss lokal applizierten PDGF-BB auf das postoperative Verhalten freier Transplantate untersucht.

Es wurden 50 linke Kniegelenke von Schafen der Gattung Heidschnucke gleichen Alters und Gewichts zu den Parametern Versagenslast, Steifigkeit, Querschnittsfläche und Zugfestigkeit untersucht. Die Tiere wurden präoperativ randomisiert und in gleicher Exemplarzahl den jeweiligen Studien- und Kontrollgruppen zu 4 unterschiedlichen Standzeiten innerhalb von 6 Monaten zugeordnet. Es wurden offene autologe VKB-Rekonstruktionen unter Verwendung eines freien Sehnentransplantats und bei standardisierten Bedingungen vorgenommen, der Wachstumsfaktor wurde über lokale Trägerfäden appliziert. Zur Erhebung von Referenzwerten untersuchten wir kontralaterale Kniegelenke mit nativem VKB (n=10) und nach VKB-Ersatz zum Zeitpunkt 0 (n=6) sowie isolierte Transplantate (n=10).

Die Steifigkeit nimmt in den Studiengruppen zwischen den Standzeiten sukzessive und signifikant zu und ist nach 24 Wochen signifikant höher als die der Kontrollexemplare. Ohne Einfluss von Wachstumsfaktor sind die Transplantate nach 3 und 12 Wochen signifikant dicker, weiterhin ist die Studiengruppe hinsichtlich der Zugfestigkeit nach 12 Wochen signifikant im Vorteil. Im Versagenstest kam es nach 3 Wochen nur in der Kontrollgruppe zu einer signifikanten Abnahme der Werte, nach 6 Wochen ist die Studiengruppe ihrer Kontrolle signifikant überlegen.

Der Einsatz von zum Operationszeitpunkt über Trägermedien lokal appliziertem PDGF-BB führt nach autologer vorderer Kreuzbandrekonstruktion zu veränderten mechanischen Eigenschaften des Transplantats.

6. Literatur

1. Akeson WH, Amiel D, Abel MF, Graffin SR, Woo SL
Effects of immobilization on joints.
Clin Orthop 219: 28-37, 1987
2. Amiel D, Kleiner JB, Roux RD, Harwood FL, Akeson WH
The phenomenon of "ligamentization": anterior cruciate ligament reconstruction with autogenous patellar tendon.
J Orthop Res (United States), 1986, 4(2) p162-72
3. Amiel D, Kleiner JB, Akeson WH
The natural history of the anterior cruciate ligament autograft of patellar tendon origin
Am J Sports Med 14(6): 449-62, 1986
4. Amiel D, Frank CB, Harwood FL, Akeson WH, Kleiner JB
Collagen alteration in medial collateral ligament healing in a rabbit model.
Connect Tissue Res 16(4): 357-66, 1997
5. Amiel D, Ishizue KK, Harwood FL, Kitabayashi L, Akeson WH
Injury of the anterior cruciate ligament: the role of collagenase in ligament degeneration.
J Orthop Res 7(4): 486-93, 1989
6. Amiel D, Billings E, Harwood FL
Collagenase activity in anterior cruciate ligament: protective role of the synovial sheath.
J Appl Physiol 69(3): 902-6, 1990
7. Amiel D, Nagineni CN, Choi SH, Lee J
Intrinsic properties of VKB and MKB cells and their responses to growth factors.
Med Sci Sports Exerc 27(6): 844-51, 1985
8. Andersson C, Odensten M, Gillquist J
Knee function after surgical or nonsurgical treatment of acute rupture of the anterior cruciate ligament: a randomized study with a long-term follow-up period.
Clin Orthop 264: 255-63, 1991
9. Anderson AF, Snyder RB, Lipscomb AB
Anterior cruciate ligament reconstruction. A prospective randomized study of three surgical methods.
Am J Sports Med 29(3): 272-9, 2001
10. Arnoczky SP
Anatomy of the anterior cruciate ligament.
Clin Orthop 172: 19-25, 1983

Literatur

11. Arnoczky SP
Blood supply to the anterior cruciate ligament and supporting structures.
Orthop Clin North Am 16(1): 15-28, 1985
12. Arnoczky SP, Warren RF, Ashlock MA
Replacement of the anterior cruciate ligament using a patellar tendon allograft.
An experimental study.
J Bone Joint Surg 68(3): 376-85, 1986
13. Baek GH, Carlin GJ, Vogrin TM, Woo SL, Harner CD
Quantitative analysis of collagen fibrils of human cruciate and meniscomfemoral ligaments.
Clin Orthop 357: 205-11, 1998
14. Bartold PM, Raben A
Growth factor modulation of fibroblasts in simulated wound healing.
J Periodontol Res 31: 205-16, 1996
15. Batten ML, Hansen JC, Dahners LE
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, 1996
16. Bauer EA, Cooper TW, Huang JS, Altman J, Deuel TF
Stimulation of in vitro human skin collagenase expression by platelet-derived growth factor.
Proc Natl Acad Sci USA 82(12): 4132-6, 1985
17. Bellabarba C, Bush-Joseph CA, Bach BR
Patterns of meniscal injury in the anterior cruciate-deficient knee: a review of the literature.
Am J Orthop 26(1): 18-23, 1997
18. Bosch U, Kasperczyk WJ
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, 1992
19. Bosch U, Kasperczyk WJ
Die Einheilungsphasen beim autogenen hinteren Kreuzbandersatz.
Orthopaede 22(6): 366-71, 1993
20. Bowen-Pope DF, Malpass TW, Foster DM
PDGF in vivo: levels, activity and rate of clearance
Blood 64: 458-69, 1984

Literatur

21. Casteleyn PP
Management of anterior cruciate ligament lesions: surgical fashion, personal whim or scientific evidence? Study of medium- and long-term results.
Acta Orthop Belg 65(3): 327-39, 1999
22. Chiroff RT
Experimental replacement of the anterior cruciate ligament. A histological and microradiographic study.
J Bone Joint Surg Am 57(8): 1124-7, 1975
23. Ciccotti MG, Lombardo SJ, Nonweiler B, Pink M
Non-operative treatment of ruptures of the anterior cruciate ligament in middle-aged patients. Results after long-term follow-up.
J Bone Joint Surg Am 76(9): 1315-21, 1994
24. Ciccotti MG, Kerlan RK, Perry J, Pink M
An electromyographic analysis of the knee during functional activities. I. The normal profile.
Am J Sports Med 22(5): 645-50, 1994
25. Ciccotti MG, Kerlan RK, Perry J, Pink M
An electromyographic analysis of the knee during functional activities. II. The anterior cruciate ligament-deficient and -reconstructed profiles.
Am J Sports Med 22(5), 651-8, 1994
26. Claes L
Biomechanische Eigenschaften humaner Bänder.
Aktuelle Probl Chir Orthop 25: 12-9, 1983
27. Claes L
Biomechanische Eigenschaften humaner Bänder.
Aktuelle Probl Chir Orthop 26: 10-7, 1983
28. Claes LE, Dürselen L, Rubenacker S
Comparative investigation on the biomechanical properties of ligament replacement in the sheep knee using six different ligament prostheses.
Clin Mater 15(1): 15-22, 1994
29. Clancy WG, Ray JM, Zoltan DJ
Acute tears of the anterior cruciate ligament. Surgical versus conservative treatment.
J Bone Joint Surg Am 70(10): 1483-8, 1988
30. Clark JM, Sidles JA
The interrelation of fiber bundles in the anterior cruciate ligament.
J Orthop Res 8(2): 180-8, 1990

Literatur

31. Daniel DM
Selecting patients for ACL surgery, in Jackson DW (ed): The anterior cruciate ligament: current and future concepts.
New York City, Raven Press, 1993
32. Danylchuk KD, Finlay JB, Krcek JP
Microstructural organization of human and bovine cruciate ligaments.
Clin Orthop 131: 294-8, 1978
33. Decker B, Bosch U, Gassler N, Tutgekin I, Kasperczyk W, Reale E
Histochemical aspects of the proteoglycans of patellar tendon autografts used to replace the posterior cruciate ligament.
Matrix Biol 14(1): 101-11, 1994
34. DesRosiers E, Yahia L, Rivard C.
Proliferative und matrix synthesis of canine anterior cruciate ligament fibroblasts submitted to combined growth factors.
J Orthop Res 14: 200-208, 1996
35. Dodds JA, Arnoczky SP
Anatomy of the anterior cruciate ligament: a blueprint for repair and reconstruction.
Arthroscopy 10(2): 132-9, 1994
36. Dürselen L, Claes L, Kiefer H
The influence of muscle forces and external loads an cruciate ligament strain.
Am J Sports Med 23(1): 129-36, 1995
37. Dürselen L, Claes L, Ignatius A, Rubenacker S
Comparative animal study of three ligament prostheses for the replacement of the anterior cruciate and medial collateral ligament.
Biomaterials 17(10): 977-82, 1996
38. Fink C, Hoser C, Hackl W, Navarro RA, Benedetto KP
Long-term outcome of operative or nonoperative treatment of anterior cruciate ligament rupture--is sports activity a determining variable?
Int J Sports Med 22(4): 304-9, 2001
39. Frank C, Amiel D, Woo SL, Akeson W
Normal ligament properties and ligament healing.
Clin Orthop 196: 15-25, 1985
40. Frank CB, Bray RB, Hart DA, Shrive NG, Loitz BJ, Matyas JR, Wilson JE
Soft tissue healing. In Fu FH, Harner CD, Vince KG (eds): Knee Surgery
Baltimore, Williams and Wilkins: 189-229, 1994

Literatur

41. Frank C, McDonald D, Shrive N
Collagen fibril diameters in the rabbit medial collateral ligament scar: a longer term assessment.
Connect Tissue Res 36(3): 261-9, 1997
42. Frank CB, Jackson DW
The science of reconstruction of the anterior cruciate ligament.
J Bone Joint Surg Am 79(10): 1556-76, 1997
43. Frank CB, Hart DA, Shrive NG
Molecular biology and biomechanics of normal and healing ligaments - a review.
Osteoarthritis Cartilage 7(1): 130-40, 1999
44. Franke K
Clinical experience in 130 cruciate ligament reconstructions.
Orthop Clin North Am 7(1): 191-3, 1976
45. Fu F, Schulte K
Anterior cruciate ligament surgery 1996. State of the art?
Clin Orthop: 1924, 1996
46. Fu FH, Bennett CH, Lattermann C, Benjamin C
Current trends in anterior cruciate ligament reconstruction. Part 1: Biology and biomechanics of reconstruction.
Am J Sports Med 27(6): 821-30, 1999
47. Gillquist J, Messner K
Anterior cruciate ligament reconstruction and the long-term incidence of gonarthrosis.
Sports Med 27(3): 143-56, 1999
48. Girgis FG, Marshall JL, Monajem A
The cruciate ligaments of the knee joint. Anatomical, functional and experimental analysis.
Clin Orthop 106: 216-31, 1975
49. Greenhalgh DG
The role of growth factors in wound healing.
J Trauma 41(1): 159-67, 1996
50. Halata Z, Wagner C, Baumann KI
Sensory nerve endings in the anterior cruciate ligament (Lig. cruciatum anterius) of sheep.
Anat Rec 254(1): 13-21, 1999

Literatur

51. Hanafin JA, Attia ET, Warren RF, Bhargava MM
Characterization of chemotactic migration and growth kinetics of canine knee ligament fibroblasts
J Orthop Res 17: 398-404, 1999
52. Hart RA, Woo SL, Newton PO
Ultrastructural morphometry of anterior cruciate and medial collateral ligaments: an experimental study in rabbits.
J Orthop Res 10(1): 96-103, 1992
53. Hawkins RJ, Misamore GW, Merritt TR
Followup of the acute nonoperated isolated anterior cruciate ligament tear.
Am J Sports Med 14(3): 205-10, 1986
54. Hildebrand KA, Frank CB
Scar formation and ligament healing.
Can J Surg 41(6): 425-9, 1998
55. Hildebrand KA, Woo SL, Smith DW, Allen CR, Deie M, Taylor BJ, Schmidt CL
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: 549-54, 1998
56. Jomha NM, Borton DC, Clingeleffer AJ, Pinczewski LA
Long-term osteoarthritic changes in anterior cruciate ligament reconstructed knees.
Clin Orthop 358: 188-93, 1999
57. Jones KG
Reconstruction of the anterior cruciate ligament: a technique using the central one-third of patellar ligament.
J Bone Joint Surg 45A: 925-32, 1963
58. Jonsson H, Karrholm J, Elmqvist LG
Kinematics of active knee extension after tear of the anterior cruciate ligament.
Am J Sports Med 17(6): 796-802, 1989
59. Karrholm J, Elmqvist LG, Selvik G, Hanson LI
Chronic anterolateral instability of the knee. A roentgen stereophotogrammetric evaluation.
Am J Sports Med 17(4): 555-63, 1989
60. Keene DR, Sakai LY, Bachinger HP, Burgeson RE
Type III collagen can be present on banded collagen fibrils regardless of fibril diameter.
J Cell Biol 105(5): 2393-402, 1987

Literatur

61. Kennedy JC, Weinberg HW, Wilson AS
The anatomy and function of the anterior cruciate ligament. As determined by clinical and morphological studies.
J Bone Joint Surg Am 56(2): 223-35, 1974
62. Kennedy JC, Hawkins RJ, Willis RB, Danylchuk KD
Tension studies of human knee ligaments. Yield point, ultimate failure, and disruption of the cruciate and tibial collateral ligaments.
J Bone Joint Surg Am 58(3): 350-5, 1976
63. Kennedy JC
Application of prosthetics to anterior cruciate ligament reconstruction and repair.
Clin Orthop 172: 125-8, 1983
64. Kobayashi D, Kurosaka M, Yoshiya S, Mizuno K
Effect of basic fibroblast growth factor on the healing of defects in the canine anterior cruciate ligament.
Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 1997, (5) p 189-94
65. Kohn D
Arthroscopy in acute injuries of anterior cruciate-deficient knees: fresh and old intraarticular lesions.
Arthroscopy 2(2): 98-102, 1986
66. Küsswetter W, Refior HJ
Vergleichende licht- und rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen zum morphologischen Aufbau der knöchernen Bandinsertion.
Z Orthop Ihre Grenzgeb 123(5): 876-9, 1985
67. Larsen E, Jensen PK, Jensen PR
Long-term outcome of knee and ankle injuries in elite football.
Scand J Med Sci Sports 9(5): 285-9, 1999
68. Larson RL, Tailon M
Anterior Cruciate Ligament Insufficiency: Principles of Treatment.
J Am Acad Orthop Surg 2(1): 26-35, 1994
69. Lee J, Green M, Amiel D
Synergistic effects of growth factors on cell outgrowth from explants of rabbit anterior cruciate and medial collateral ligaments.
J Orthop Res 13: 435-41, 1995
70. Lee J, Harwood FL, Akeson WH, Amiel D
Growth factor expression in healing rabbit medial collateral and anterior cruciate ligaments.
Iowa Orthop J 18: 19-25, 1998

Literatur

71. Lepisto J, Laato M, Niinikoski J, Lundberg C, Gerdin B, Heldin CH
Effects of homodimeric isoforms of platelet-derived growth factor (PDGF-AA and PDGF-BB) on wound healing in rat.
J Surg Res, 53: 596-601, 1992
72. Lerat JL, Moyon BL, Cladiere F, Besse JL, Abidi H
Knee instability after injury to the anterior cruciate ligament. Quantification of the Lachman test.
J Bone Joint Surg Br 82(1): 42-7, 2000
73. Letson A, Dahners L
The effect of combinations of growth factors on ligament healing.
Clin Orthop: 207-212, 1994
74. Livesay GA, Rudy TW, Woo SL, Runco TJ, Sakane M, Li G, Fu FH
Evaluation of the effect of joint constraints on the in situ force distribution in the anterior cruciate ligament.
J Orthop Res 15(2): 278-84, 1997
75. Lynch SE, de Castilla GR, Williams RC, Kiritsy CP, Howell TH, Reddy MS, Antoniades HN
The effects of short-term application of a combination of platelet-derived growth factor and insulin-like growth factor on periodontal wound healing.
J Periodontol 62: 458-67, 1991
76. Lynch SE, Nixon JC, Colvin RB, Antoniades HN
Role of platelet-derived growth factor in wound healing: synergistic effects with other growth factors.
Proc Natl Acad Sci 84: 696-700, 1987
77. Marshall JL, Wang JB, Furman W, Girgis FG, Warren R
The anterior drawer sign: what is it?
J Sports Med 3(4), 152-8, 1975
78. Marui T, Niyibizi C, Georgescu H, Cao M, Kavalkovich KW, Levine RE, Woo SL
Effect of growth factors on matrix synthesis by ligament fibroblasts.
J Orthop Res 15: 18-23, 1997
79. McDaniel W, Dameron T
Untreated ruptures of the anterior cruciate ligament. A follow up study.
J Bone Joint Surg 62A: 969-705, 1980
80. McGee GS, Davidson JM, Buckley A, Sommer A, Woodward SC, Aquino AM, Barbour R, Demetriou AA.
Recombinant basic fibroblast growth factor accelerates wound healing.
J Surg Res 45: 145-53, 1988

Literatur

81. McPherson GK, Mendenhall HV, Gibbons DF, Plenk H, Rottmann W, Sanford JB, Kennedy JC, Roth JH.
Experimental mechanical and histologic evaluation of the Kennedy ligament augmentation device.
Clin Orthop 196: 186-95, 1985
82. Micheli LJ, Metzl JD, Di Canzio J, Zurakowski D
Anterior cruciate ligament reconstructive surgery in adolescent soccer and basketball players.
Clin J Sport Med 9(3): 138-41, 1999
83. Mologne TS, Friedman MJ
Graft options for ACL reconstruction.
Am J Orthop 29(11): 845-53, 2000
84. Murphy PG, Loitz BJ, Frank CB, Hart DA
Influence of exogenous growth factors on the expression of plasminogen activators by explants of normal and healing rabbit ligaments.
Biochem Cell Biol 71: 522-9, 1993
85. Murphy PG, Hart DA
Influence of exogenous growth factors on the expression of plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors by cells isolated from normal and healing rabbit ligaments.
J Orthop Res 12(4): 564-75, 1994
86. Nagineni CN, Amiel D, Green MH, Berchuck M, Akeson WH
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, 1992
87. Naranja RJ, Corsetti J, Kuhlman JR, Torg JS
The search for the Holy Grail: a century of anterior cruciate ligament reconstruction.
Am J Orthop 26: 743-52, 1997
88. Neurath M, Stofft E, Zschabitz A, et al.
Vergleichende mikrostrukturelle Untersuchungen an kollagenen und elastischen Fasersystemen der Kreuzbänder.
Z Unfallchir Versicherungsmed 84(3): 170-6, 1991
89. Neurath M, Stofft E
Faszikuläre und subfaszikuläre Architektur der Ligamenta cruciata.
Unfallchirurgie 18(3): 125-32, 1992

Literatur

90. Neurath MF, Stofft E
The human anterior cruciate ligament--histological and ultrastructural observations.
J Anat 181: 521-2, 1992
91. Newton PO, Woo SL, Kitabayashi LR, Lyon RM, Anderson DR, Akeson WH
Ultrastructural changes in knee ligaments following immobilization.
Matrix 10(5): 314-9, 1990
92. Newton PO, Woo SL, MacKenna DA, Akeson WH
Immobilization of the knee joint alters the mechanical and ultrastructural properties of the rabbit anterior cruciate ligament.
J Orthop Res 13(2): 191-200, 1995
93. Ng GY, Oakes BW, Deacon OW, MKBean ID, Lampard D
Biomechanics of patellar tendon autograft for reconstruction of the anterior cruciate ligament in the goat: three-year study.
J Orthop Res 13(4): 602-8, 1995
94. Norwood LA, Cross MJ
Anterior cruciate ligament: functional anatomy of its bundles in rotatory instabilities.
Am J Sports Med 7(1): 23-6, 1979
95. Norwood LA, Andrews JR, Meisterling RC, Glancy GL
Acute anterolateral rotatory instability of the knee.
J Bone Joint Surg Am 61(5): 704-9, 1979
96. Noyes FR, De Lucas JL, Torvik PJ
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, 1974
97. Noyes FR, Torvik PJ, Hyde WB, DeLucas JL
Biomechanics of ligament failure. II. An analysis of immobilization, exercise and reconditioning effects in primates.
J Bone Joint Surg Am 56(7): 1406-18, 1974
98. Noyes FR
Functional properties of knee ligaments and alterations induced by immobilization: a correlative biomechanical and histological study in primates.
Clin Orthop 123: 210-42, 1977
99. Pierce GF, Mustoe TA
Pharmacologic enhancement of wound healing.
Annu Rev Med 46: 467-81, 1995

Literatur

100. Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J, Masakowski VR, Griffin GL, Senior RM, Deuel TF
Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta enhance tissue repair activities by unique mechanisms.
J Cell Biol 109: 429-40, 1989
101. Pierce GF, Tarpley JE, Tseng J, Chang D, Kenney WC, Rudolph R, Robson MC, Vande Berg J, Reid P
Detection of platelet-derived growth factor (PDGF)-AA in actively healing human wounds treated with recombinant PDGF-BB and absence of PDGF in chronic nonhealing wounds.
J Clin Invest 96(3): 1336-50, 1995
102. Pierce GF, van de Berg J, Rudolph R, Tarpley J, Mustoe TA
Platelet-derived growth factor-BB and transforming growth factor-beta-1 selectively modulate glucosaminoglycans, collagen and myofibroblasts in excisional wounds.
Am J Pathol 138: 629-46, 1991
103. Ross R, Raines EW, Bowen-Pope DF
The biology of platelet-derived growth factor
Cell 46: 155-69, 1986
104. Sakane M, Fox RJ, Woo SL, Livesay GA, Li G, Fu FH
In situ forces in the anterior cruciate ligament and its bundles in response to anterior tibial loads.
J Orthop Res 15(2): 285-93, 1997
105. Sandberg R, Balkfors B, Nilsson B, Westlin N
Operative versus non-operative treatment of recent injuries to the ligaments of the knee. A prospective randomized study.
J Bone Joint Surg Am 69(8): 1120-6, 1987
106. Sandberg R, Balkfors B
Partial rupture of the anterior cruciate ligament. Natural course.
Clin Orthop 220: 176-8, 1987
107. Scherping SC, Schmidt CC, Georgescu HI, Kwok CK, Evans CH, Woo SL
Effect of growth factors on the proliferation of ligament fibroblasts from skeletally mature rabbits.
Connect Tissue Res 36(1): 1-8, 1997
108. Schmidmaier G, Wildemann B, Stemberger A, Haas NP, Raschke M
Biodegradable poly(D,L-Laktide) coating of implants for continuous release of growth factors.
J Biomed Mater Res 58(4): 449-55, 2001

Literatur

109. Schmidmaier G, Wildemann B, Bail H, Lucke M, Fuchs T, Stemberger A, Flyvberg A, Haas NP, Raschke M
Local application of growth factors (insuline-like growth factor-1 and transforming growth factor-beta1) from a biodegradable poly(D,L-laktide) coating of osteosynthetic implants fracture healing in rats.
Bone 28: 341-350, 2001
110. Schmidt CC, Georgescu HI, Kwok CK, Blomstrom GL, Engle CP, Larkin LA, Evans CH, Woo SL
Effect of growth factors on the proliferation of fibroblasts from the medial collateral and anterior cruciate ligaments.
J Orthop Res 13(2): 184-90, 1995
111. Seitz H, Hausner T, Schlenz I, Lang S, Eschberger J
Vascular anatomy of the ovine anterior cruciate ligament. A macroscopic, histological and radiographic study.
Arch Orthop Trauma Surg 116(1-2): 19-21, 1997
112. Shirakura K, Terauchi M, Kizuki S, Moro S, Kimura M
The natural history of untreated anterior cruciate tears in recreational athletes.
Clin Orthop 317: 227-36, 1995
113. Shirakura K, Kobuna Y, Kizuki S, Terauchi, M, Fukasawa N
Untreated acute anterior cruciate ligament tears of the knee: progression and the influence of associated injuries.
Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 3(2): 62-7, 1995
114. Snook GA
A short history of the anterior cruciate ligament and the treatment of tears.
Clin Orthop 172: 11-3, 1983
115. Sommerlath K, Lysholm J, Gillquist J
The long-term course after treatment of acute anterior cruciate ligament ruptures. A 9 to 16 year follow up.
Am J Sports Med 19(2): 156-62, 1991
116. Spindler K, Imro A, Mayes C et al.
Patellar tendon and anterior cruciate ligament have different mitogenic responses to platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta.
J Orthop Res, 1996, (14) p542-46
117. Sprugel KH, Greenhalgh DG, Murray MJ, Ross R
Platelet-derived growth factor and impaired wound healing.
Prog Clin Biol Res 365: 327-40, 1991

Literatur

118. Südkamp NP, Stähelin AC, Wagner M, Weiler A
Eine neue Technik zur Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes unter Verwendung von Hamstring-Sehnen und biodegradierbaren Interferenzschrauben.
Arthroskopie 13: 280-86, 2000
119. Takeda Y, Xerogeanes JW, Livesay GA, Fu FH, Woo SL
Biomechanical function of the human anterior cruciate ligament.
Arthroscopy 10(2): 140-7, 1994
120. Unterhauser FN, Bail HJ, Hoher J, Haas NP, Weiler A
Endoligamentous revascularization of an anterior cruciate ligament graft
Clin Orthop Relat Res 414: 276-88, 2003
121. Urabe Y, Ochi M, Onari K, Ikuta Y
Anterior cruciate ligament injury in recreational alpine skiers: analysis of mechanisms and strategy for prevention.
J Orthop Sci 7(1): 1-5, 2002
122. Veltri DM
Arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction.
Clin Sports Med 16(1): 123-44, 1997
123. Walsh JJ
Meniscal reconstruction of the anterior cruciate ligament.
Clin Orthop 89: 171-7, 1972
124. Weiler A, Scheffler SU, Südkamp NP
Aktuelle Aspekte in der Verankerung von Hamstring-Sehnen-Transplantaten in der Kreuzbandchirurgie.
Chirurg 71(9): 1034-44, 2000
125. Weiler A, Peters G, Mäurer J, Unterhauser FN, Südkamp NP
Biomechanical properties and vascularity of an ACL graft can be predicted by contrast-enhanced MRI
Am J Sports Med 29(6): 751-61, 2001
126. Weiler A, Peine R, Pashmineh-Azar A, Abel C, Südkamp NP, Hoffmann RF
Tendon healing in a bone tunnel. Part I: Biomechanical results after biodegradable interference fit fixation in a model of anterior cruciate ligament reconstruction in sheep.
Arthroscopy 18(2): 113-23, 2002
127. Weiler A, Hoffmann RF, Bail HJ, Rehm O, Südkamp NP
Tendon healing in a bone tunnel. Part II: Histologic analysis after biodegradable interference fit fixation in a model of anterior cruciate ligament reconstruction in sheep.
Arthroscopy 18(2): 124-35, 2002

Literatur

128. Weiler A, Scheffler S, Höher J
Transplantatauswahl für den primären Ersatz des vorderen Kreuzbandes.
Orthopaede 31(8): 731-40, 2002
129. Weiler A, Unterhauser FN, Bail HJ, Hüning M, Haas NP
Alpha-smooth muscle actin is expressed by fibroplastic cells of the ovine anterior cruciate ligament and its free tendon graft during remodelling
J Orthop Res 20(2): 310-7, 2002
130. Wiig ME, Amiel D, Ivarsson M, Nagineni CN, Wallace CD, Arfors KE
Type I procollagen gene expression in normal and early healing of the medial collateral and anterior cruciate ligaments in rabbits: an in situ hybridization study.
J Orthop Res 9(3): 374-82, 1991
131. Wildemann B, Kandziora F, Krummrey G, Palaschies N, Haas NP, Raschke M, Schmidmaier G
Local and controlled release of growth factors from a polylactide coating of titanium implants does not lead to ectopic bone formation in sheep muscle
J Con Rel 95: 249-56, 2004
132. Witvrouw E, Bellemans J, Verdonk R, Cambier D, Coorevits P, Almquist F
Patellar tendon vs. doubled semitendinosus and gracilis tendon for anterior cruciate ligament reconstruction.
Int Orthop 25(5): 308-11, 2001
133. Woo SL, Chan SS, Yamaji T
Biomechanics of knee ligament healing, repair and reconstruction.
J Biomech 30(5): 431-9, 1997
134. Woo SL, Suh JK, Parsons IM, Wang JH, Watanabe N
Biological intervention in ligaments healing - effect of growth factors.
Sports Med Arthro Review 6: 74-82, 1998
135. Woo SL, Smith DW, Hildebrand KA, Zeminski JA, Johnson LA
Engineering the healing of the rabbit medial collateral ligament.
Med Biol Eng Comput 36(3): 359-64, 1998
136. Woo SL, Hildebrand K, Watanabe N, Fenwick JA, Papageorgiou CD, Wang JH
Tissue engineering of ligament and tendon healing.
Clin Orthop 367 (Suppl): 312-23, 1999
137. Woo SL, Debski RE, Withrow JD, Jansushek MA
Biomechanics of knee ligaments.
Am J Sports Med 27(4): 533-43, 1999

Literatur

138. Woo SL, Debski RE, Zeminski J, Abramowitch SD, Saw SS, Fenwick JA
Injury and repair of ligaments and tendons.
Annu Rev Biomed Eng 2: 83-118, 2000
139. Woo SL, Vogrin TM, Abramowitch SD
Healing and repair of ligament injuries in the knee.
J Am Acad Orthop Surg 8(6): 364-72, 2000
140. Yahia LH, Drouin G
Microscopical investigation of canine anterior cruciate ligament and patellar tendon: collagen fascicle morphology and architecture.
J Orthop Res 7(2): 243-51, 1989
141. Yahia LH, Drouin G
Study of the hysteresis phenomenon in canine anterior cruciate ligaments.
J Biomed Eng 12(1): 57-62, 1990
142. Yahia L, Brunet J, Labelle S, Rivard CH
A scanning electron microscopic study of rabbit ligaments under strain.
Matrix 10(1): 58-64, 1990
143. Yoshida M, Fujii K
Differences in cellular properties and responses to growth factors between human ACL and MCL cells.
J Orthop Sci 4(4): 293-8, 1999
144. Yunes M, Richmond JC, Engels EA, Pinczewski LA
Patellar versus hamstring tendons in anterior cruciate ligament reconstruction: a meta-analysis.
Arthroscopy 17(3): 248-257, 2001
145. Zantop T, Petersen W
Anatomische Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes
Arthroskopie 20: 94-104, 2007

7. Anhang

7.1. Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung	Titel	Seite
Abbildung 1:	Anatomie des Kniegelenkes	3
Abbildung 2:	Verlaufskurve Versagenstest	6
Abbildung 3:	Anatomisches Präparat der Tranplantatregion	21
Abbildung 4:	Transplantatvorbereitung	22
Abbildung 5:	Operationstechnik	24
Abbildung 6:	Übersicht Transplantatfixation	25
Abbildung 7:	Testaufbau zum Ausreißversuch	28
Abbildung 8:	Slotstellung in der Querschnittsmessung	30
Abbildung 9:	Verlaufskurve Versagenstest, Versagenlasten	33
Abbildung 10:	Ergebnisse Schubladentest	37
Abbildung 11:	Ergebnisse Steifigkeit im Schubladentest	38
Abbildung 12:	Ergebnisse Steifigkeit im Versagenstest	39
Abbildung 13:	Ergebnisse Querschnittsfläche	40
Abbildung 14:	Ergebnisse Zugfestigkeit bis yield point	41
Abbildung 15:	Ergebnisse Zugfestigkeit bis Maximallast	42
Abbildung 16:	Ergebnisse Versagenstest bis yield point	43
Abbildung 17:	Ergebnisse Versagenstest bis Maximallast	44
Abbildung 18:	Beispiele des Versagensmodus	46

7.2. Verzeichnis der Tabellen

Tabelle	Titel	Seite
Tabelle 1:	Zuordnung Exemplarzahlen	18
Tabelle 2:	Zuordnung der Slotgrößen	31
Tabelle 3:	Detaillierte Versagensmodus-Einteilung	46
Tabelle 4:	Aufteilung der Versagensmodalitäten nach Anzahl (n)	47
Tabelle 5;	Datenübersicht I	49
Tabelle 6:	Datenübersicht II	49

7.3. Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abkürzung/Symbol	Bedeutung
bFGF	basic fibroblast growth factor
DNA	desoxyribonucleid acid (Desoxyribonukleinsäure)
EGF	epidermal growth factor
F	Kraft
F_Y/F_M	Kraft bis zum yield point / bis zum Versagen
GAGs	Glykosaminoglykane (Mukopolysaccharide)
HKB	hinteres Kreuzband
IGF	insulin-like growth factor (Somatomedin)
kDa	Kilodalton = 1000 Dalton (atomare Masseneinheit)
Kontr.	Kontrolle, Kontrollgruppe
MCL	medial collateral ligament (=MKB)
MKB	mediales Kollateralband
MPa/Pa	Megapascal / Pascal (1 Pa = 1N / m ²)
VKB	vorderes Kreuzband
µg/mg/g/kg	Mikrogramm / Milligramm / Gramm / Kilogramm
ml	Milliliter
mm/mm ²	Millimeter / Quadratmillimeter
mRNA	messenger ribonucleid acid (Boten-Ribonukleinsäure)
n	Anzahl, ganze Zahlen
N	Newton (1N = 1kgms ²)
NaCl	Natriumchlorid
PDGF/PDGF-BB	platelet derived growth factor (Isoform BB)
s	Sekunde
t	Zeit
TGF-β	transforming growth factor, Isoform β
ZP0	Zeitpunkt 0
%	Prozent
°	Grad
°C	Grad Celsius
Σ	Summe
®	Registriertes Warenzeichen

7.4. Danksagungen

Mein ganz besonderer und herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer, Herrn PD Dr. Andreas Weiler, für die uneingeschränkte Bereitschaft zu jederzeit schneller Beratung und Verfügungstellung seiner umfangreichen wissenschaftlichen Erfahrung, unabhängig von Wochentag und Tageszeit, sowie für die immer zügige und konstruktive Kritik zu den ersten Versionen der vorliegenden Arbeit.

Die Unterstützung, den Gedanken- und Erfahrungsaustausch und die Ehrlichkeit meiner Mitdoktoranden Patrick Hunt, Tobias Jung und Benjamin Faensen habe ich neben dem Spaß in unserer Forschungshausphase ebenfalls in dankbarer Erinnerung.

Nicht zuletzt gilt mein liebevoller Dank meiner Frau und meinen Jungs für die Geduld, das Verständnis und die Zeit, die für diese Dissertation notwendig waren.

7.5. Publikationen

Förster C, Falk R, Südkamp NP, Weiler A

Lokale Applikation des Wachstumsfaktor PDGF in ein freies Sehnen transplantat nach VKB Ersatz im Schafsmodell (Poster).

DGU-Kongress 2000, Hannover

Weiler A, Förster C, Falk R, Schmidmaier G, Südkamp NP

Locally applied platelet-derived growth factor-BB ameliorates structural properties of a free tendon graft after anterior cruciate ligament reconstruction.

Trans Orthop Res Soc, 47: 2001

Falk R, Niedermanner I, Nickel A, Büttner-Janz K

Infrarot-navigierte computerassitierte Knie-TEP-Implantation: Vergleich der intraoperativen Vorgaben mit dem postoperativen radiologischen Ergebnis.

Jahrestagung NOV 2003, Essen

Weiler A, Förster 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 Sport Med: 32(4) 881-91, 2004

7.6. Lebenslauf

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

7.7. Erklärung an Eides Statt

Ich, Roman Falk, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Der Einfluss von platelet derived growth factor (PDGF-BB) auf das Transplantatremodeling nach vorderem Kreuzbandersatz – eine biomechanische Untersuchung am Schafsmodell.“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Ort, Datum

Unterschrift