

4. Ergebnisse

4.1. Allgemeines

4.1.1. Komplikationen

Insgesamt wurden für diese Studie 59 Tiere operiert, von denen 54 Tiere in den Versuch eingingen. Ein Tier verstarb post operationem, ohne aus der Narkose komplett zu erwachen an einem Lungenödem und Kreislaufversagen. Drei Tiere zeigten massive Ergüsse sowie Wundinfektionen. Sie wurden aufgrund schlechter werdender Belastung und nicht ansprechen auf eine antibiotische Therapie eingeschlafert und aus dem Versuch genommen. Die Obduktion ergab bei zwei Tieren eine intraartikuläre Infektion und Arthrofibrose, das Transplantat konnte nicht mehr dargestellt werden. Bei dem dritten Tier war der Obduktionsbefund intraartikulär unauffällig. Ein Tier verstarb plötzlich auf dem Gelände des Institutes für Nutztierwissenschaften der Humboldt-Universität Berlin. Die Obduktion ergab eine Salmonellose sowie einen massiven Leberegelbefall als Todesursache. Für die aus dem Versuch genommenen Tiere wurden entsprechend Tiere nachoperiert, so dass eine Gruppengröße von 9 Tieren erhalten blieb. Bei einem Tier der allogenen 6-Wochengruppe kam es zu einer ausgeprägten oberflächlichen Wundinfektion ohne nachteilige Auswirkung auf Belastung oder den Allgemeinzustand. Aufgrund technischer Probleme bei der Bearbeitung bzw. zu geringer Materialmenge konnten jedoch in der allogenen 6-Wochengruppe nur 8 Tiere ausgewertet werden. Die Proben zweier autologer 6-Wochentiere verblieben statt 3 Tage 5 Tage in Formalin. Die weitere Bearbeitung erfolgte nach Protokoll.

4.1.2. Auswertung der Ganganalyse

Der Lahmheitsgrad wurde in den ersten drei Tagen post operationem täglich und dann bei jeder Wundversorgung sowie zu den Röntgenkontrollterminen, den Markierungszeitpunkten und direkt prä mortem beurteilt und notiert. Unmittelbar nach dem Eingriff zeigten schon 46 Tiere eine leichte Belastung des Beines. Im Durchschnitt zeigten die Schafe nach 7 Tagen eine gute Belastung des Beines. Zum Zeitpunkt der Tötung zeigten alle Tiere eine komplette Belastung des operierten Beines

4.2. Makroskopische Auswertung

4.2.1. 6- Wochengruppen

Alle 6-Wochentiere zeigten zum Zeitpunkt der Tötung ein komplett verheiltes, trockenes und reizfreies Operationsgebiet. Alle Tiere zeigten außer einer leichten Einschränkung der Flexion eine physiologische Beweglichkeit der operierten Gliedmaße. Bei keinem Tier bestand zum Zeitpunkt der Tötung ein Erguss. Die Synovia war in den meisten Fällen klar bis bernsteinfarben. Bei je einem Tier in jeder Gruppe war die Synovia blutig, die Tiere zeigten aber sonst keine Auffälligkeiten. Die Synoviamenge in der autologen Gruppe war erhöht, in der allogenen Gruppe war sie normal. Alle Transplantate waren von einem synovialen Überzug umgeben, der deutliche Gefäßinjektionen aufwies, die sich auch auf den Transplantaten wiederfanden (Abb. 10). Die Transplantate stellten sich außerdem verdickt und fibrosiert dar. In der autologen 6-Wochengruppe waren bei zwei Tieren unter der Haut beginnende Fistelgänge zu finden, die jedoch vor der Gelenkkapsel endeten. Die Gelenkhöhle selbst zeigte keine besonderen Auffälligkeiten.

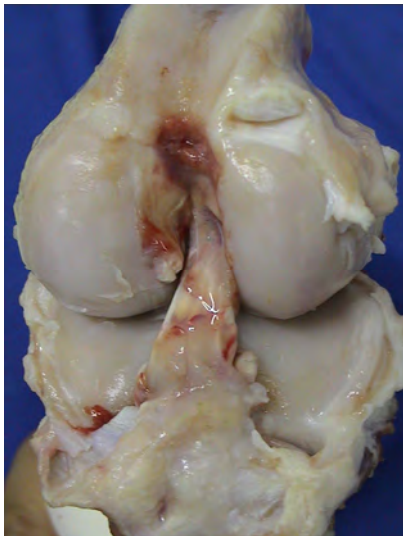


Abb. 10: Bild eines 6-Wochentransplantats, gut erkennbar ist der synoviale Überzug, der deutliche Gefäßinjektionen aufweist

4.2.2. 12- Wochengruppen

Auch in der 12-Wochengruppe zeigten alle Tiere einen guten Allgemeinzustand, und es lag bis auf eine leichte Einschränkung in der Flexion eine freie Beweglichkeit der operierten Gliedmaße vor. In der allogenen Gruppe war bei einem Tier eine geringgradige ca. 2mm große Öffnung der Haut im Operationsgebiet vorhanden. In der autologen Gruppe war bei

einem Tier zum Zeitpunkt der Tötung ein ca. pflaumengroßer Erguss vorhanden. Bei diesem Tier war die Synovia blutig und in erhöhtem Maße vorhanden, sowohl die Synovialis als auch das Transplantat wiesen deutliche Gefäßinjektionen auf. Bei einem weiteren Tier zeigte sich nach Eröffnung des Kniegelenkes eine Arthrofibrose mit eingeschränkter endgradiger Beweglichkeit sowie eine Fistel, die sich entlang der Haltefäden des Endobuttons zog. Klinisch war das Tier unauffällig gewesen und hatte keine Schonung der Gliedmaße gezeigt. Bei allen anderen Tieren war das Operationsgebiet komplett verheilt und stellte sich trocken und reizfrei sowie ohne Erguss dar. Die Synovia war in beiden Gruppen klar bis bernsteinfarben und in normaler, in der autologen Gruppe zum Teil auch in erhöhter Menge vorhanden. Die Synovialis zeigte in der autologen Gruppe leichte Gefäßinjektionen und war zum Teil verdickt, die Transplantate der allogenen Gruppe zeigten stärkere Gefäßinjektionen.

4.2.3. 52- Wochengruppen

Alle 52-Wochentiere konnten zum Zeitpunkt der Tötung die operierte Gliedmaße komplett belasten und bis auf das schon erwähnte leichte Flexionsdefizit auch frei bewegen. Kein Tier hatte einen Erguß oder zeigte sonstige Entzündungszeichen oder Wundheilungsstörungen. Die Synovia war bei allen Tieren in normaler Menge vorhanden und klar bzw. bei drei allogenen Tieren schaumig-weiß. Die das Transplantat umgebende Synovialis und die Transplantate selbst waren bei allen Tieren frei von Injektionen und Entzündungszeichen. Drei der allogenen sowie ein autologes Transplantat zeigten im Verhältnis zu den anderen Transplantaten einen geringeren Durchmesser.

4.3. Histologische Auswertung

4.3.1. Deskriptive Auswertung

Native Strukturen

Im nativen vorderen Kreuzband zeigte sich eine gleichmäßige Zellverteilung in allen Regionen. Die Zellkerne stellten sich stabförmig, zum Teil aber auch ovoid dar (Abb. 11a Seite 48). Die Gefäße waren gleichmässig verteilt und lagen in bindegewebige Septen eingebettet. Es war eine deutliche Kollagenbündelbildung erkennbar (Abb. 11c Seite 48).

In den nativen Flexorsehnen waren subjektiv weniger Zellen als in den Kreuzbändern zu finden. Es lag ebenfalls eine gleichmäßige Zellverteilung vor. Die Zellen lagen longitudinal angeordnet zwischen den Kollagenfaserbündeln. Die Zellkerne waren spindelförmig, schmal und länglich (Abb. 11b). Gefäße durchzogen ebenfalls gleichmäßig die ganze Sehne, sie waren in bindegewebige Septen eingebettet, die das Gewebe in regelmäßiger, parallel geordneter Struktur durchzogen.

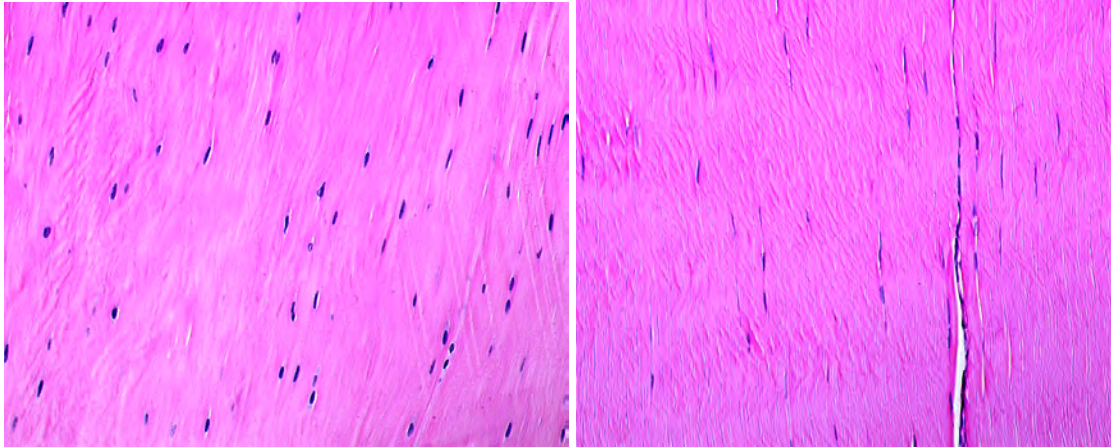


Abb. 11a) VKBN mit stabförmigen bis- ovoiden Kernen (li),b) Flexorsehne nativ mit deutlich schmalere, spindelförmigen Kernen und geringerem Zellgehalt (HE, Längsschnitte, 200er Vergrößerung)

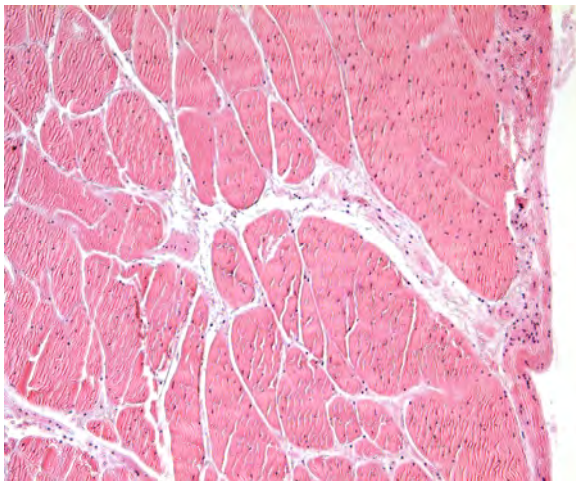


Abb. 11:c) VKBN im Querschnitt, sehr schön erkennbar die Kollagenbündelbildung (HE, 100er Vergrößerung)

6-Wochengruppen

Bei den autologen Transplantaten zeigte sich eine unregelmäßige Zell- und Gefäßverteilung. Peripher und intermediär lagen hyperzelluläre Bezirke neben azellulären Bereichen. Zentral

dominierten azelluläre Bereiche das Bild. In den hyperzellulären Bereichen waren die Zellkerne rund bis ovoid, während die Zellkerne der einzeln liegenden Zellen im intermediären und besonders zentralen Bereich spindelförmig waren. Gefäße waren vor allem peripher und in den nach intermediär einwachsenden Bindegewebssträngen zu finden (Abb. 12a Seite 49 und 23 Seite 63). Hier zeigten sich auch Anhäufungen zum Teil recht kleiner Gefäße. Die Kollagenstruktur erschien überwiegend ungeordnet. Die Transplantate waren von einer 3- 5lagigen, gut vaskularisierten synovialen Hülle umgeben.

Die allogenen Transplantate zeigten in ihrer Zellverteilung ebenfalls ein inhomogenes Bild, mit wenigen Zellhäufungen in der Peripherie und weiten zellarmen bzw. zellfreien Bereichen zentral und intermediär (Abb. 12b Seite 49, 13b Seite 50 und 23 Seite 63). Der Zellgehalt schien deutlich geringer als bei den autologen Transplantaten zu sein. Die Zellkerne stellten sich in den hyperzellulären Bereichen rund bis ovoid und in den zellarmen Gebieten eher spindelförmig dar, was den Verhältnissen bei den autologen Transplantaten entsprach. Die Kernmorphologie war aber variabler als bei den autologen Transplantaten, so waren auch Zellen mit großen, blasigen Kernen zu finden. Gefäße waren spärlicher als bei autologen Transplantaten zu finden, sie lagen wenn bevorzugt peripher, vereinzelt auch intermediär. Zentral waren keine Gefäße zu finden. Die Kollagenstruktur stellte sich über große Areale ungeordnet dar. Die Transplantate waren von einer gut vaskularisierten 4-8 lagigen Synovialis umgeben. Zum Teil fanden sich bis zu 20 lagige synoviale Zotten anhängend (Abb. 23 Seite 63). In keiner der beiden Gruppen wurden Anzeichen von Entzündungsreaktionen gefunden.

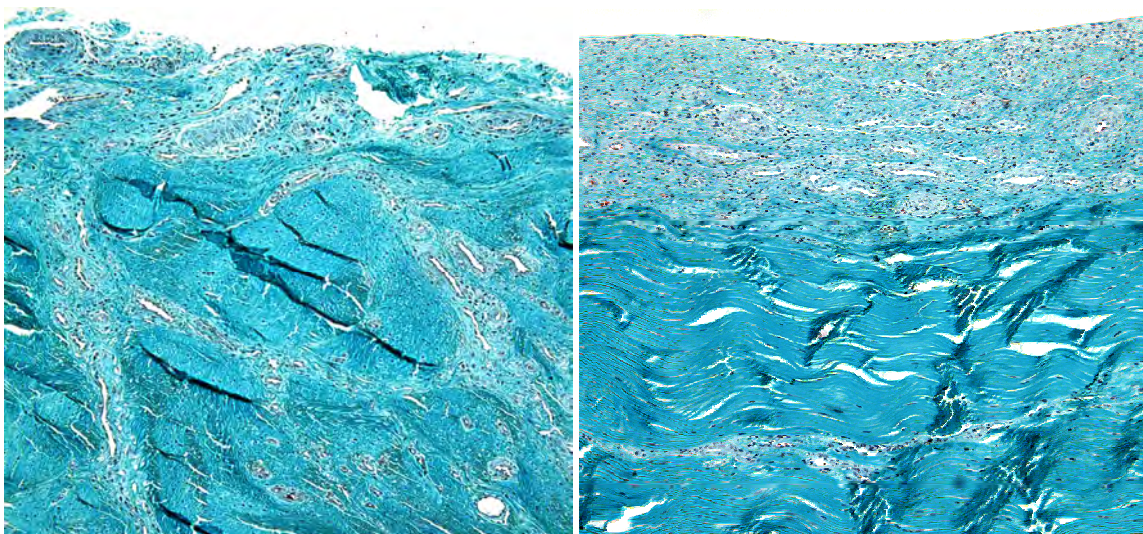


Abb. 12:a) AU 6 Wochen (li): fingerförmig einwachsende Bindegewebsstränge von subsynovial kommend erkennbar,b) AL 6 Wochen (re) deutlich verdickte Synovialis sowie vorherrschender Azellularität subsynovial (MG, Querschnitt, 100er Vergrößerung)

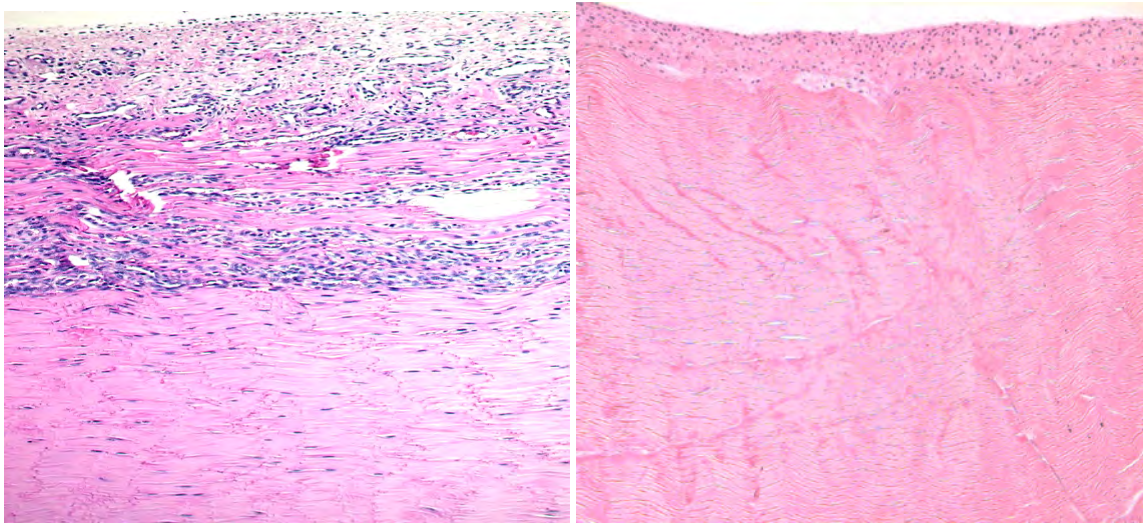


Abb. 13: a) AU 6 Wochen (li): subsynovialer Bereich zeigt im Gegensatz zum b) AL Präparat (re) schon deutliche Zelleinwanderungen, beim AL Präparat wieder gut erkennbar die deutlich verdickte Synovialis (HE, Längsschnitt, 100er Vergrößerung)

12-Wochengruppen

In der autologen Gruppe zeigte sich eine homogene Zellverteilung über das ganze Transplantat (Abb. 14a Seite 51). Azelluläre Bereiche waren nicht vorhanden. Zum Teil fand man besonders in der Umgebung von Gefäßen hyperzelluläre Bereiche, die sich strangförmig durch das Transplantat zogen. Zentral zeigten sich kleine hypozelluläre Bezirke. Die Zellkerne waren ovoid bis spindelförmig. Gefäße waren ebenfalls gleichmäßig über das ganze Transplantat zu finden, wobei periphere und intermediäre Bereiche stärker vaskularisiert waren als zentrale Bereiche. Die Gefäße verliefen zum Teil in bindegewebigen Septen, zum Teil lagen sie frei im Transplantat. Gegenüber den nativen Strukturen erschien der Gefäßgehalt deutlich höher zu sein (Abb. 24 Seite 64). Die Kollagenstruktur zeigt sich geordneter, es lag zunehmend eine longitudinale Ausrichtung vor. Die synoviale Deckschicht war 4-8lagig.

In der allogenen 12-Wochengruppe zeigte sich weiterhin ein recht inhomogenes Zellverteilungsmuster. Peripher und intermediär war die Zellverteilung zwar schon gleichmäßiger als zum 6-Wochenzeitpunkt aber sehr viel unregelmäßiger als bei den autologen Transplantaten. Hyperzelluläre Bereiche lagen weiterhin neben hypozellulären Bezirken (Abb. 14b Seite 51). Zentral fanden sich azelluläre Bereiche. Die Zellkerne waren zum größten Teil ovoid, zum Teil auch spindelförmig. Die Gefäße waren peripher und intermediär zwar gleichmäßiger verteilt als zum 6-Wochenzeitpunkt, besonders zentral fand man aber weite avaskuläre Bereiche (Abb. 24 Seite 64). Auch die Kollagenstruktur stellte sich

geordneter als zum 6-Wochenzeitpunkt dar, sie war aber ungleichmäßiger als die der autologen Gruppe. Die Synovialis war 5-10 lagig. Auch in den 12-Wochengruppen konnten keine Entzündungszeichen gefunden werden.

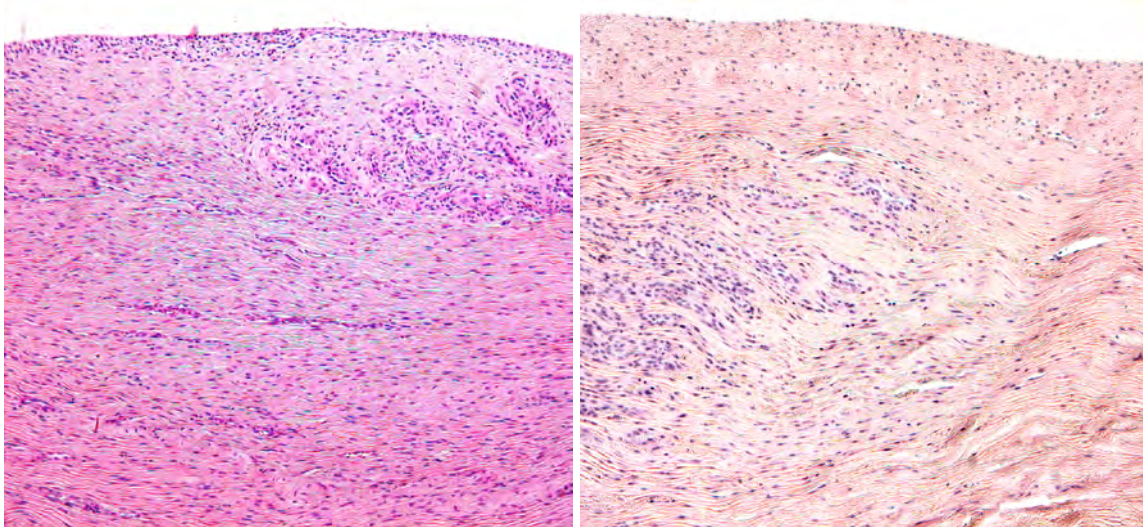


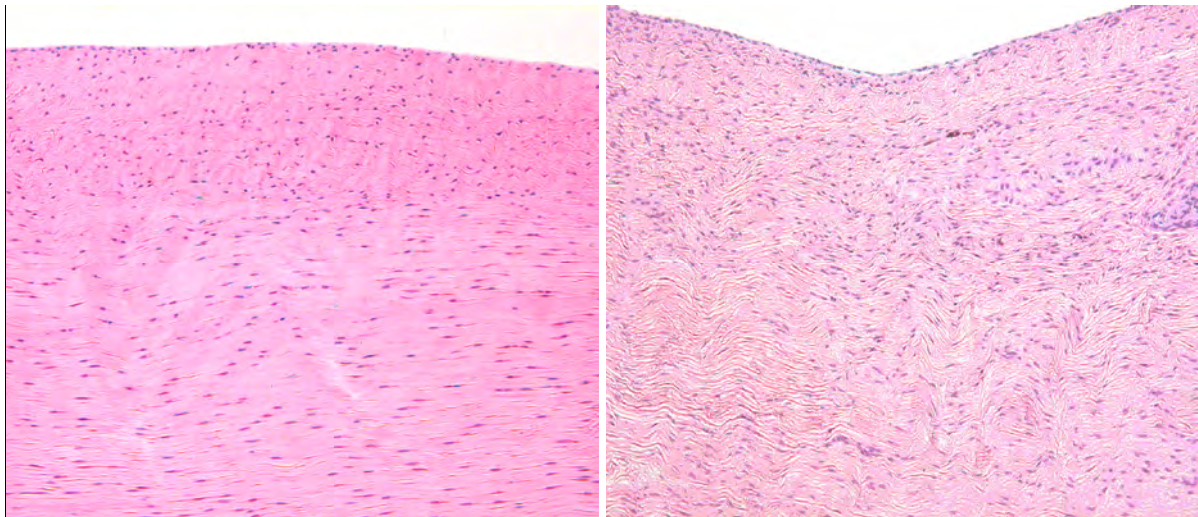
Abb. 14:a) AU 12-Wochenpräparat (li) zeigt eine homogene Gefäßverteilung bis in intermediäre Schichten, der Zellgehalt scheint gegenüber den nativen Präparaten erhöht. b) Das AL 12-Wochenpräparat zeigt im subsynovialen Bereich sowohl Zellhäufungen als auch Bereiche mit geringem Zellgehalt, die Struktur ist unregelmäßiger als beim AU Präparat (HE, Längsschnitt, 100er Vergrößerung)

52-Wochengruppen

Bei den autologen Transplantaten war eine gleichmäßige Zell- und Gefäßverteilung über das ganze Transplantat vorhanden (Abb. 15a Seite 52), wobei zum Teil kleine Zellhäufungen in der Umgebung von großen Gefäßen zu finden waren. Die Zellkerne waren weiterhin stabförmig bis ovoid, sie erschienen kleiner und kürzer als die Zellkerne der nativen Strukturen. Die Gefäße lagen zumeist in Bindegewebe eingebettet vor, und es waren in allen Bereichen des Transplantats Gefäße zu finden. Eine Kollagenseptenbildung war zwar vorhanden, jedoch nicht so deutlich wie bei den nativen VKB's. Die Kollagenstruktur stellte sich recht geordnet dar. Die Dicke der synovialen Deckschicht hatte sich auf 1-3 Lagen normalisiert.

Auch in den allogenen Transplantaten fand man nun eine gleichmäßige Zell- und Gefäßverteilung über das ganze Transplantat (Abb. 15b Seite 52). Es lagen jedoch starke Unterschiede zwischen den einzelnen Tieren vor. So zeigte sich bei einigen Tieren ein den autologen Transplantaten entsprechendes homogenes Zellverteilungsbild, während bei anderen Tieren noch deutliche hypozelluläre Bereiche, besonders zentral zu finden waren.

Zellhäufungen waren nur noch vereinzelt in Gefäßumgebung vorhanden. Die Kerne stellten sich weiterhin stabförmig bis ovoid dar, wie bei den autologen Transplantaten erschienen sie kürzer und schmaler als die Zellkerne der nativen Kreuzbänder. Auch die Gefäße waren gleichmäßig im ganzen Transplantat zu finden, der Gefäßgehalt schien über dem der autologen Transplantate zu liegen (Abb. 25 Seite 64). Die Gefäße lagen meist in bindegewebige Septen eingebettet vor. Die Kollagenstruktur war geordneter als zum 12-Wochenzeitpunkt, eine deutliche Kollagenbündelbildung wie beim nativen Kreuzband war aber nicht zu erkennen. Die synoviale Deckschicht stellte sich 1-3 lagig dar, bei 2 Präparaten war sie deutlich dicker.



Ab.b 15a) AU 52Wochen (li) zeigt eine gleichmäßige Zellverteilung und einen gegenüber 12 Wochen geringeren Zellgehalt, b) AL 52 Wochen (re) zeigt ebenfalls eine gleichmäßige Zellverteilung mit einem subjektiv höheren Zellgehalt als AU und einer weniger geordneten Struktur (HE, Längsschnitt, 100erVergrößerung)

4.3.2. Quantitative Faktor VIII- Auswertung

Grundsätzlich ist zu bemerken, dass sich Aussagen über die Gefäßdichte bzw zu Kapillaranschnitten immer auf den Wert des Medians beziehen. Dieser stellt das Lagemaß dar. Zur Verdeutlichung sind die Mediane der einzelnene Gruppen in einer anhängenden Tabelle aufgeführt (Tabelle 2 Seite 62). Zur besseren Vergleichbarkeit der hier ermittelten Daten mit den Ergebnissen andere Studien ist zusätzlich eine Tabelle der Mittelwerte angefügt (Tabelle 3 Seite 62), da in den meisten klinischen humanmedizinischen Studien mit Mittelwerten gearbeitet wird.

Verlauf der Revaskularisierung innerhalb der einzelnen Gruppen

Zum 6-Wochenzeitpunkt sind in der autologen Gruppe (Abb. 16 Seite 54) die meisten Gefäßanschnitte im intermediären Bereich zu finden (322,22), etwas geringere Werte findet man im subsynovialen Bereich vor (231,25), wobei kein signifikanter Unterschied vorliegt. Im zentralen Bereich sind deutlich weniger Gefäßanschnitte zu finden (22,22), auch hier liegt jedoch kein signifikanter Unterschied vor. Zum 12-Wochenzeitpunkt sind im subsynovialen und zentralen Bereich im Vergleich zu den Werten der 6-Wochengruppe höhere Gefäßdichten zu finden (243,75/61,11) wohingegen im intermediären Bereich weniger Gefäßanschnitte zu finden sind (288,89). Die Gefäßdichte im intermediären Bereich liegt aber weiter über der des subsynovialen und zentralen Bereichs. Im weiteren Verlauf kommt es bis zum 52 Wochenzeitpunkt im subsynovialen und intermediären Bereich zu einem signifikanten Abfall der Werte auf 111,46 bzw. 140,28 Gefäßanschnitte pro mm² (p=0,001 bzw p=0,003). Auch in der zentralen Region nimmt die Zahl der Gefäßanschnitte bis zum 52-Wochenzeitpunkt im Vergleich zur 12-Wochengruppe von 61,11 auf 44,45 ab, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

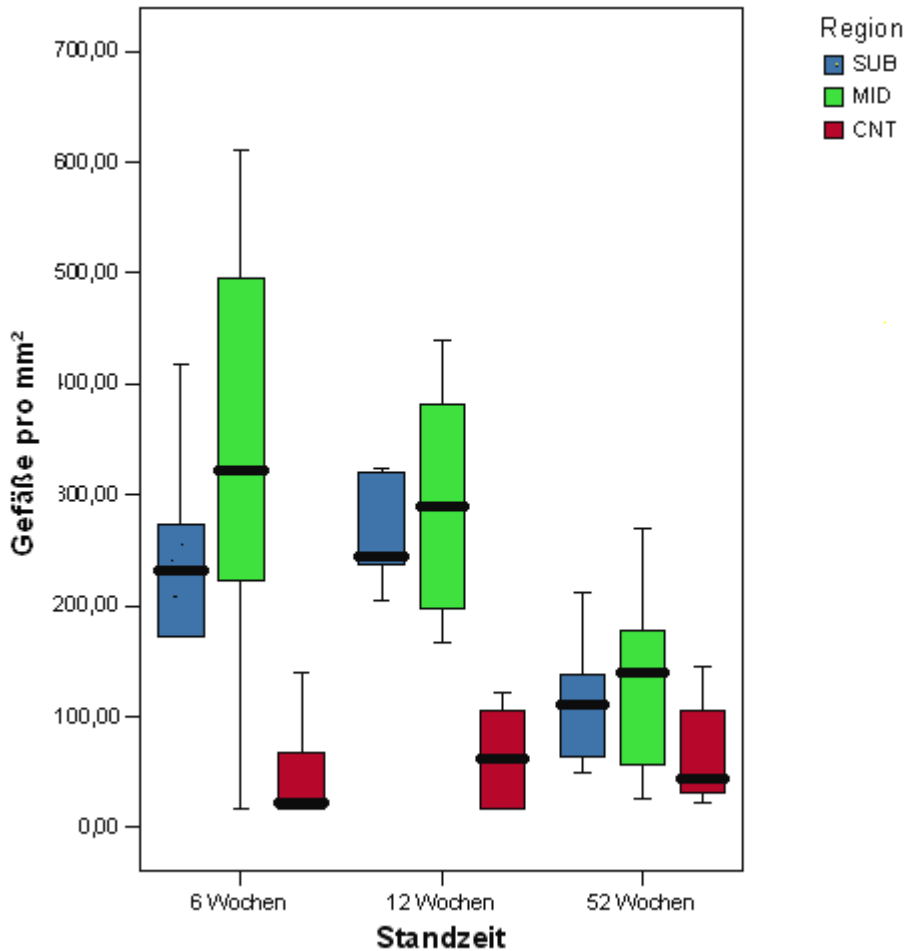


Abb. 16: Verlauf der Revaskularisierung der autologen Transplantate in den drei Regionen über die Zeit

In der allogenen Gruppe (Abb. 17 Seite 55) findet man zum 6-Wochenzeitpunkt wie in der autologen Gruppe die höchste Zahl von Gefäßanschnitten im intermediären Bereich, etwas weniger Gefäßanschnitte findet man im subsynovialen Bereich und deutlich weniger in der zentralen Region. In der 12- Wochengruppe ist die Gefäßdichte in allen drei Regionen deutlich höher als zum 6- Wochenzeitpunkt, die meisten Gefäßanschnitte findet man nun im subsynovialen Bereich, gefolgt vom intermediären Bereich, und die wenigsten Gefäße liegen zentral. Im Gegensatz zum Verlauf in der autologen Gruppe nimmt die Zahl der Gefäßanschnitte im Median bis zum 52-Wochenzeitpunkt in allen drei Regionen weiter zu, im subsynovialen Bereich findet ein signifikanter Anstieg der Gefäßanschnitte von 6 nach 52 Wochen statt ($p=0,01$).

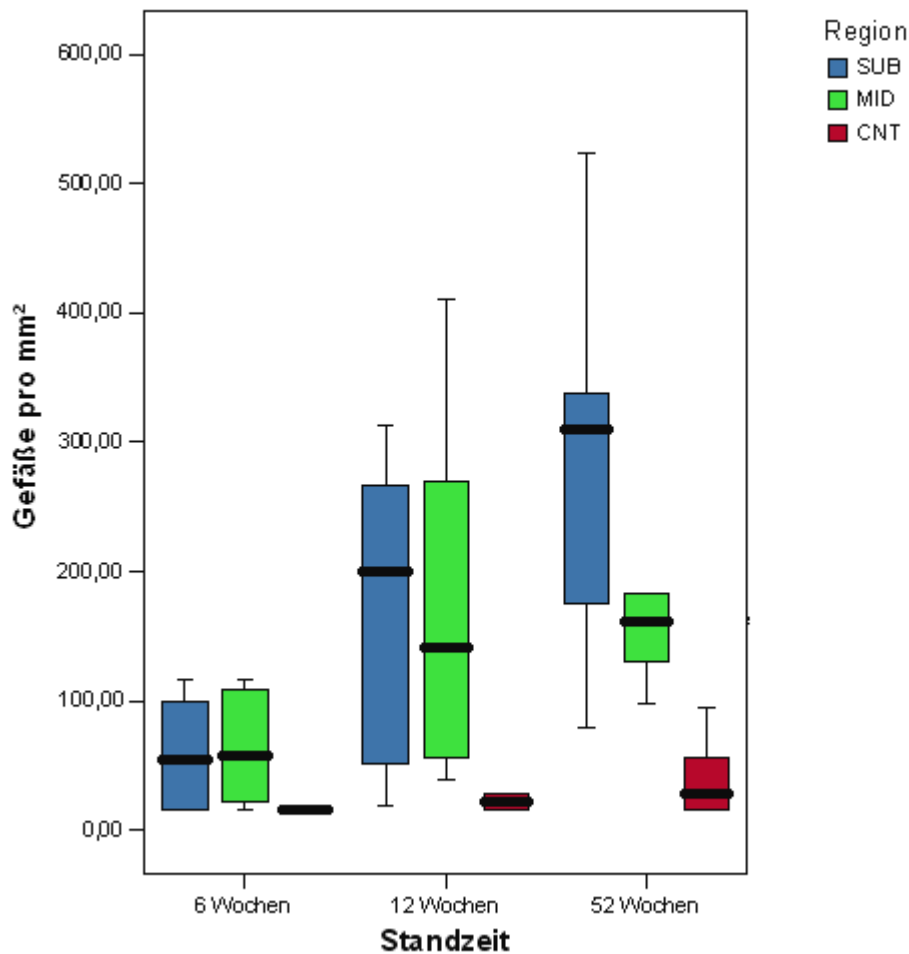


Abb. 17: Verlauf der Revaskularisierung in der allogenen Gruppe in den drei Regionen über die Zeit

Gefäßverteilung in den nativen Kontrollgruppen (Abb. 18 Seite 56)

In der Gruppe der nativen VKB's (VKBN) finden sich subsynovial und intermediär ähnliche Gefäßdichten, wobei die Zahl der Gefäßanschnitte subsynovial im Median leicht über der intermediär liegt. In der Gruppe der Flexorsehnen (FSN) ist die Gefäßdichte intermediär am höchsten, wobei der Unterschied zum subsynovialen Bereich signifikant ist. Die geringste Gefäßdichte ist in beiden Gruppen zentral zu finden. Zwischen beiden Kontrollgruppen sind bezüglich der Gefäßdichten keine signifikanten Unterschiede zu finden.

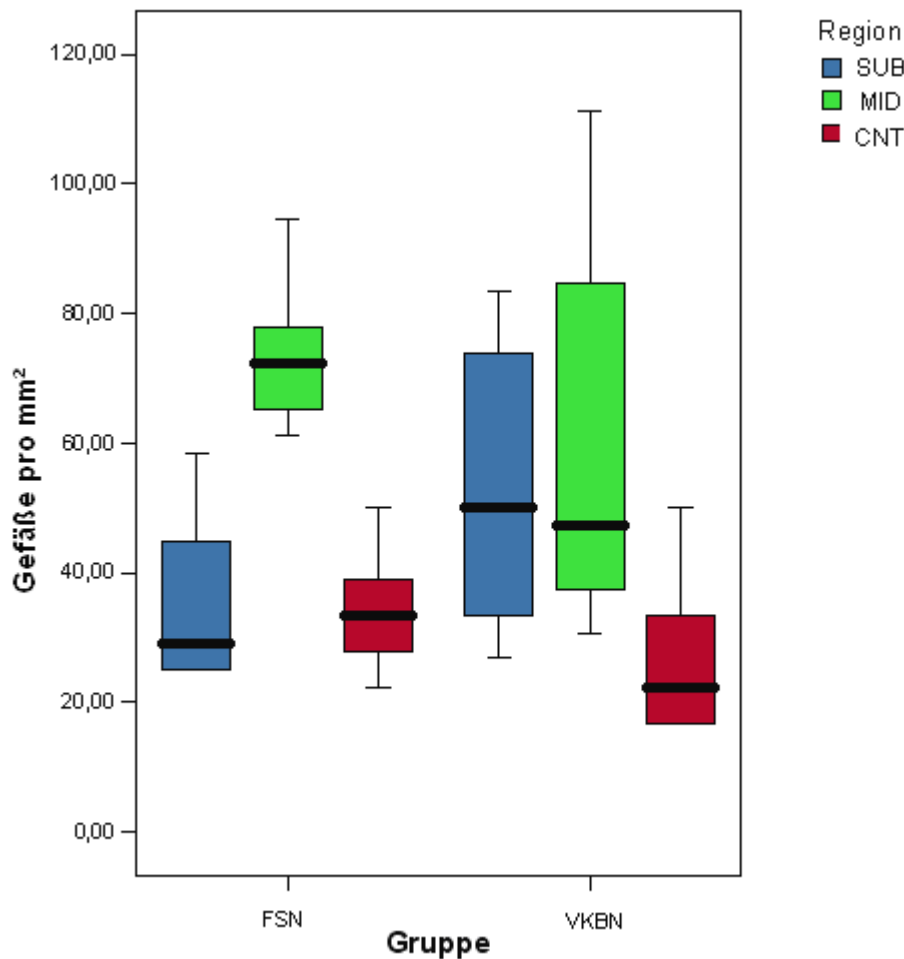


Abb. 18: Gefäßverteilung in den drei Regionen bei den nativen Kontrollgruppen

Vergleich Gefäßverteilung Autolog und Allogen mit Kontrollgruppen

In der autologen 6-Wochengruppe ist die Zahl der Gefäßanschnitte in allen drei Regionen deutlich höher als in den beiden Kontrollgruppen bzw. entspricht im Falle der zentralen Region dem Gefäßstatus des nativen VKB's, wobei die Unterschiede trotz stark voneinander abweichender Mediane (siehe Tabelle 2 Seite 62) nicht signifikant sind (Abb. 19 Seite 59). Zum 12-Wochenzeitpunkt ist der Unterschied zwischen den Gruppen noch deutlicher. Es sind weiterhin in allen drei Regionen mehr Gefäßanschnitte als in beiden Kontrollgruppen vorhanden, wobei der Unterschied sowohl subsynovial als auch intermediär signifikant ist ($p=0,001$, Abb. 20 Seite 60). Obwohl die Zahl der Gefäßanschnitte der autologen 52-Wochengruppe im Vergleich zum 12- Wochenzeitpunkt abnimmt, erreicht sie nicht den Status des nativen VKB's, es liegen weiterhin subsynovial und zentral signifikant mehr Gefäßanschnitte als im nativen VKB vor ($p=0,029$ bzw $p=0,04$). Auch im Vergleich mit der

nativen Flexorsehne ist die Gefäßdichte in allen drei Regionen weiter erhöht, subsynovial sind signifikant mehr Gefäße zu finden ($p=0,001$, Abb. 21 Seite 61).

In der allogenen Gruppe sind zum 6-Wochenzeitpunkt im Vergleich zu den nativen VKB's im subsynovialen und intermediären Bereich deutlich mehr Gefäße vorhanden. Im Vergleich zur Flexorsehne liegt die Gefäßdichte jedoch intermediär niedriger. Im zentralen Bereich findet man im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen eine geringere Anzahl von Gefäßanschnitten, wobei der Unterschied im Vergleich zur Flexorsehne signifikant ist ($p=0,0001$, Abb. 19).

Zum 12-Wochenzeitpunkt sind im Vergleich zu den Kontrollgruppen in fast allen Regionen deutlich mehr Gefäßanschnitte vorhanden, im Vergleich zum VKBN liegt im intermediären Bereich ein signifikanter Unterschied vor ($p=0,031$), im Vergleich zur FSN ist der Unterschied im subsynovialen Bereich signifikant ($p=0,038$). Im zentralen Bereich liegt die Zahl der Gefäßanschnitte noch unter dem Gefäßstatus der nativen Flexorsehne, erreicht aber den Gefäßstatus des nativen VKB's (Abb. 20). Zum 52-Wochenzeitpunkt sind in der subsynovialen sowie in der intermediären Region im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen signifikant mehr Gefäßanschnitte vorhanden ($p=0,00$ bzw $0,001$). Auch zentral liegen deutlich mehr Gefäßanschnitte vor (Abb. 21).

Vergleich Autolog vs Allogen

Der Vergleich zwischen den beiden Testgruppen autolog und allogene ergibt zum 6-Wochenzeitpunkt deutlich höhere Werte der Gefäßanschnitte in der autologen Gruppe gegenüber der allogenen Vergleichsgruppe in allen drei Regionen. In der zentralen Region ist der Unterschied signifikant ($p=0,05$, Abb. 19). Zum 12-Wochenzeitpunkt bleibt die Tendenz der höheren Anzahl von Kapillaranschnitten in der autologen Gruppe weiter erhalten, wobei nun im subsynovialen Bereich signifikant mehr Gefäße vorliegen ($p=0,05$, Abb. 20). Zum 52-Wochenzeitpunkt kehren sich die Verhältnisse um. In der allogenen Gruppe sind nunmehr in der subsynovialen sowie der intermediären Regionen deutlich mehr Gefäßanschnitte vorhanden, wobei im subsynovialen Bereich ein signifikanter Unterschied vorliegt. Zentral ist die Gefäßdichte in der autologen Gruppe weiterhin höher als in der allogenen Gruppe (Abb. 21).

4.4.3. Korrigierte Datenanalyse der 6-Wochengruppen

Betrachtet man die einzelnen Daten besonders der 6-Wochentiere genauer, so fallen einige Ausreißer deutlich ins Auge. So sind in der autologen 6-Wochengruppe zwei Tiere vorhanden, die eine deutlich geringere Gefäßdichte aufweisen (Median 16,67 in allen Regionen gegenüber den Werten der Tabelle 2 Seite 62). Bei diesen Tieren kam es aufgrund technischer Probleme bei der Aufarbeitung der Proben zu einer deutlich verlängerten Aufbewahrung in Formol 4%. Ein weiteres Tier in der allogenen 6-Wochengruppe zeigt einen deutlich höheren Gefäßgehalt gegenüber den restlichen allogenen 6-Wochentieren. Dieses Tier zeigte im Heilungsverlauf ausgeprägte oberflächliche Wundheilungsstörungen. Nimmt man diese Tiere aus der Wertung, so werden einige, bisher als Tendenz angedeutete Unterschiede deutlicher.

Im Vergleich der autologen 6-Wochengruppe mit den nativen Kontrollgruppen sind dann in allen drei Regionen mehr Gefäßanschnitte als in beiden Kontrollgruppen zu finden. Im subsynovialen sowie im intermediären Bereich sind signifikant mehr Gefäßanschnitte bei den autologen Tieren vorhanden ($p=0,001$, Abb. 20).

Im Vergleich der beiden Testgruppen untereinander sind ohne die genannten drei Tiere zum 6-Wochenzeitpunkt in der autologen Gruppe in allen drei Regionen signifikant mehr Gefäße vorhanden als in der allogenen Vergleichsgruppe ($p=0,001$, Abb. 19).

Betrachtet man den Verlauf der Revaskularisierung innerhalb der Gruppen, so findet man einen signifikanten Anstieg der Gefäßanschnitte in der allogenen Gruppe von 6 nach 12 Wochen im subsynovialen und intermediären Bereich ($p=0,038$ bzw $p=0,02$, Abb. 17 Seite 55).

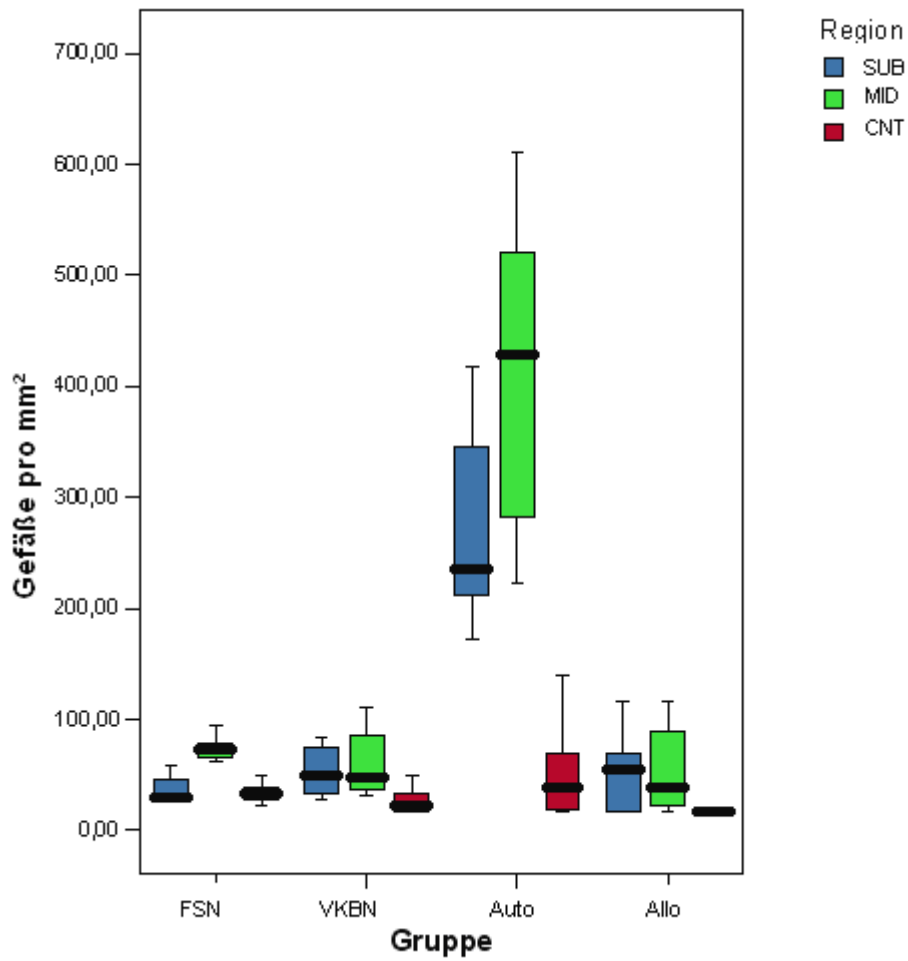


Abb. 19: Darstellung der Gefäßverteilung in den drei Regionen für alle vier Gruppen vergleichend zum 6-Wochenzeitpunkt, korrigierte Datenanalyse

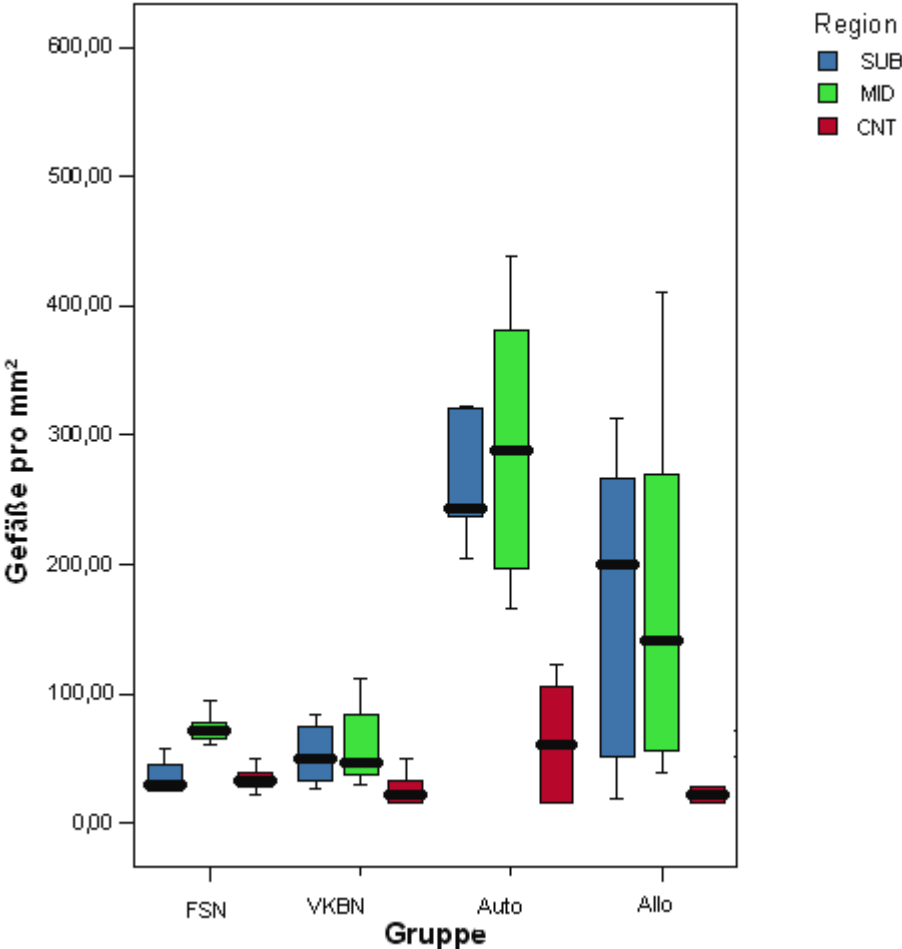


Abb. 20: Darstellung der Gefäßverteilung in den drei Regionen für alle vier Gruppen vergleichend zum 12-Wochenzeitpunkt

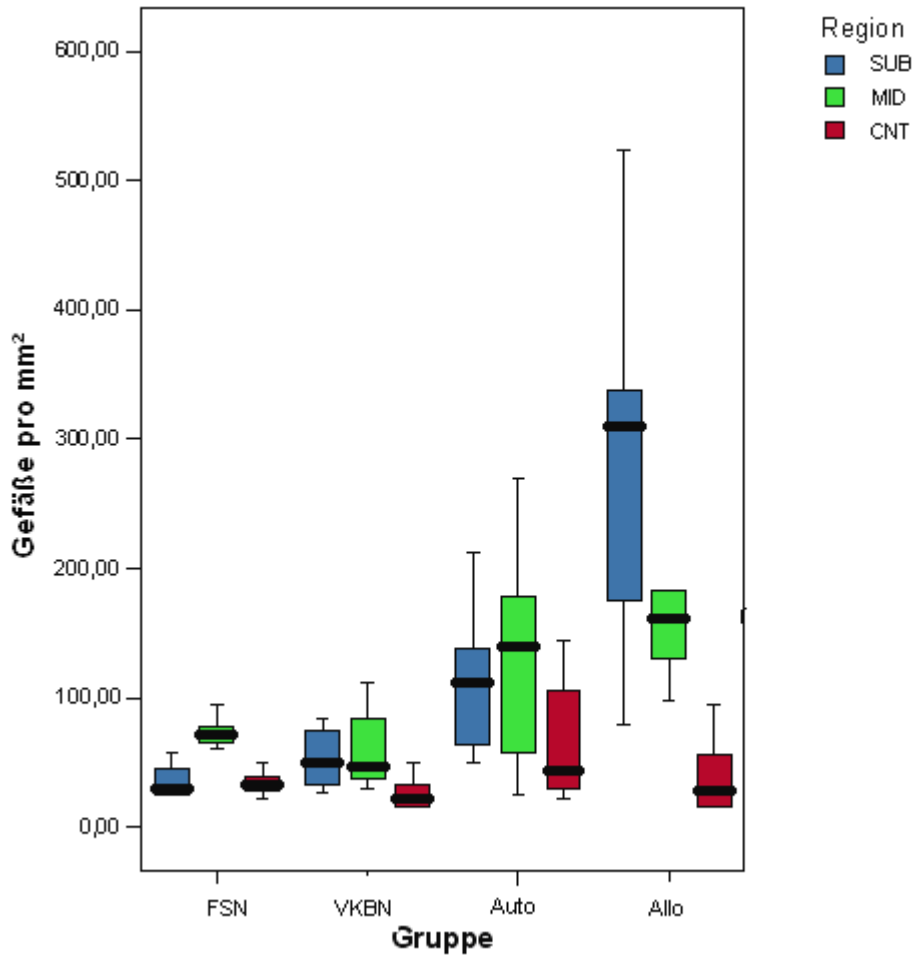


Abb. 21: Darstellung der Gefäßverteilung in den drei Regionen für alle vier Gruppen vergleichend zum 52-Wochenzeitpunkt

Gruppe	Region	6Wo kor	6Wo	12Wo	52Wo
AUTO	SUB	235,42	231,25	243,75	111,46
	MID	427,78	322,22	288,89	140,28
	CNT	38,89	22,22	61,11	44,44
ALLO	SUB	54,17	55,21	200,00	310,42
	MID	38,89	58,33	141,67	161,11
	CNT	16,67	16,67	22,22	27,78
		0 Wo			
FSN	SUB	29,17			
	MID	72,22			
	CNT	33,33			
VKBN	SUB	50,0			
	MID	47,22			
	CNT	22,22			

Tabelle 2: Angabe der Mediane der einzelnen Gruppen zu den verschiedenen Zeitpunkte in den drei Regionen

Gruppe	Region	6Wokorr	6Wo	12Wo	52Wo
AUTO	SUB	305,06	240,97	289,12	110,88
	MID	409,52	322,22	298,46	123,46
	CNT	53,18	45,06	66,05	64,2
ALLO	SUB	51,19	90,36	170,83	271,99
	MID	56,35	107,64	182,72	173,76
	CNT	16,67	16,67	29,01	48,77
		0Wo			
FSN	SUB	36,01			
	MID	73,41			
	CNT	34,31			
VKBN	SUB	53,57			
	MID	61,91			
	CNT	26,99			

Tabelle 3: Angabe der Mittelwerte der einzelnen Gruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten in den drei Regionen

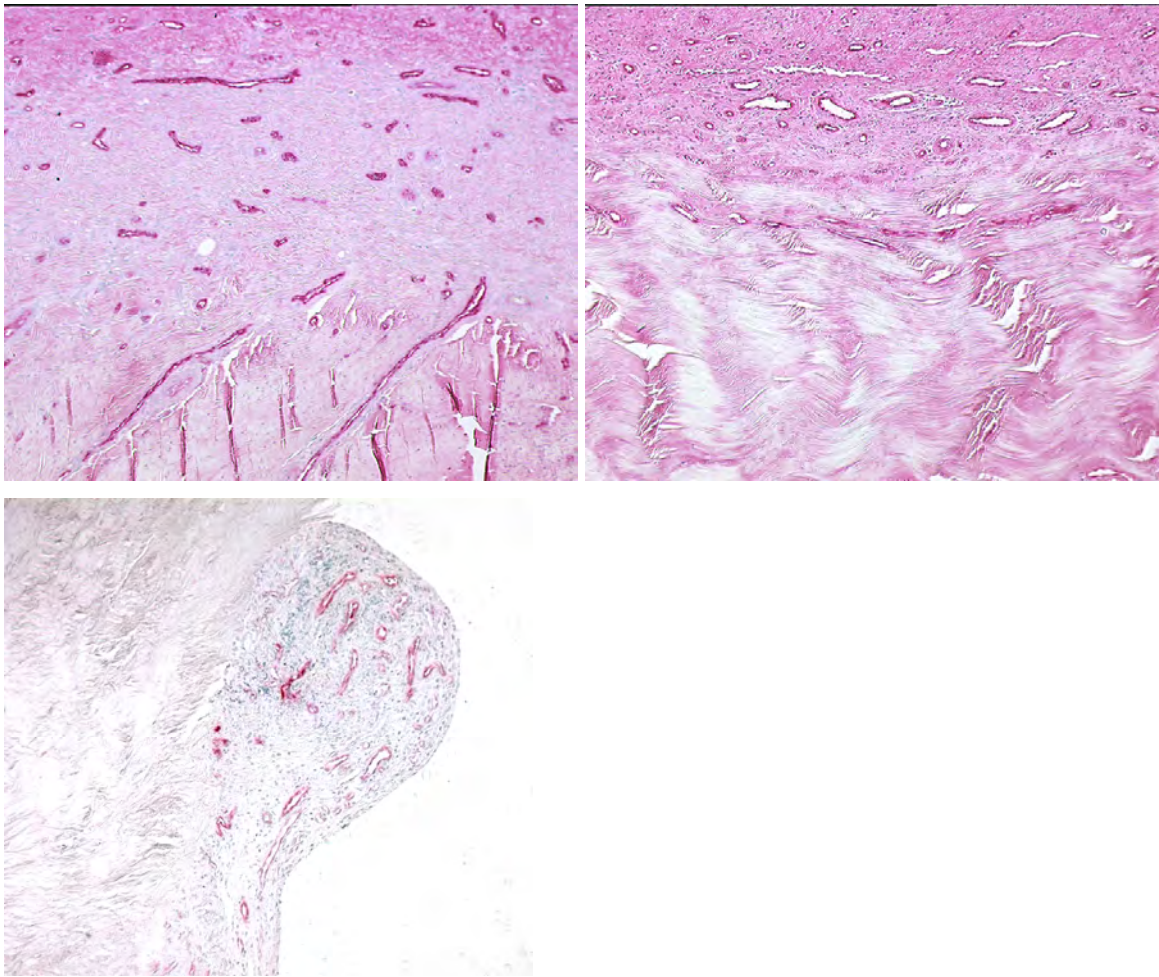


Abb. 22: AU 6 Wochenpräparat (oben li) mit von der Synovialis ausgehender Gefäßeinsprossung ins Transplantat, dagegen stellt sich das allogene Transplantat zum gleichen Zeitpunkt noch überwiegend avaskulär dar, lediglich die synoviale Deckschicht zeigt eine deutliche Vaskularisierung (oben re und unten li);(Faktor VIII, Querschnitt, 100er Vergrößerung)

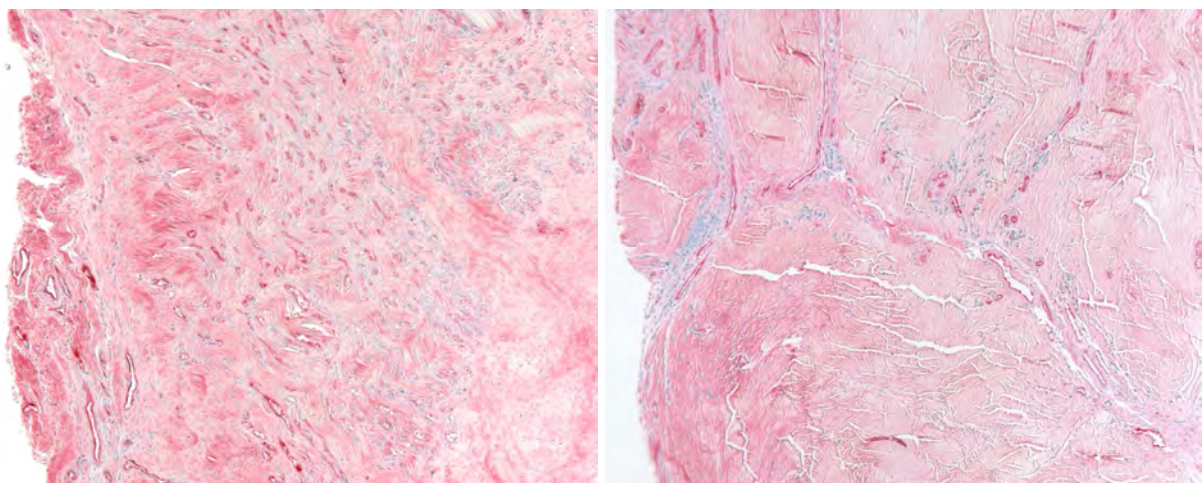


Abb. 23: Das AU 12-Wochenpräparat (li) zeigt eine hohe Gefäßdichte bis in intermediäre Bereiche, beim AL 12-Wochenpräparat (re) gut erkennbar sind die ebenfalls bis in die intermediäre Region einsprossenden Gefäße, wobei die Gefäßdichte deutlich unter der des autologen Präparates liegt (Faktor VIII, Querschnitt, 100er Vergrößerung)

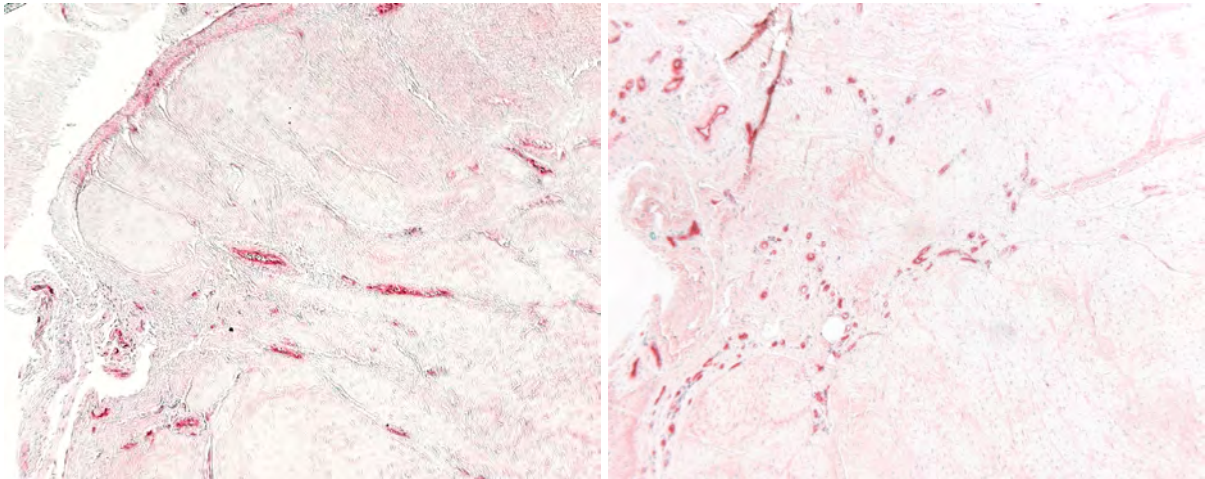


Abb. 24: Zum 52-Wochenzeitpunkt ist der Gefäßgehalt in der AU Gruppe deutlich zurückgegangen (li), in der AL Gruppe hat sich die Zahl der Gefäße noch erhöht (re) bzw. liegt über dem Gefäßgehalt des autologen Transplantates (FaktorVIII, Querschnitt, 100er Vergrößerung)

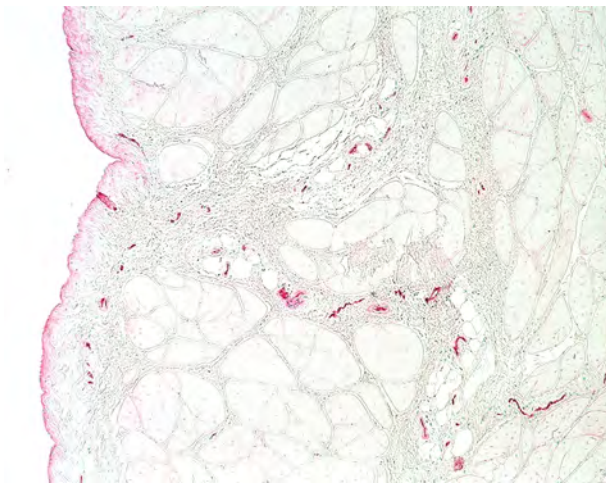


Abb. 25: Gefäßdarstellung des nativen VKB (FaktorVIII, Querschnitt, 100er Vergrößerung (Unterhauser et al., 2003))