

Bettina Maria Schäfer

Dr. med.

## **Homologe knochengestielte Transplantation des vorderen Kreuzbandes am Kaninchenmodell**

Geboren am 23. 11. 1961 in Neudenu

Reifeprüfung am 11. 05. 1982 in Heilbronn

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1984/85 bis SS 1991

Physikum am 17.03.1987 an der Ruhruniversität Bochum

Klinisches Studium in Bonn und Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg, Niederbipp (Schweiz) und St. Gallen (Schweiz)

Staatsexamen am 06. 11. 1991

Promotionsfach: Orthopädie

Doktorvater: Prof. Dr. med. B. Fromm

Zielsetzung der hier vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der biomechanischen Belastbarkeit und der Nervenversorgung allogener transplantierte vorderer Kreuzbänder im Rahmen einer tierexperimentellen Studie. Als Versuchstier wurde das weisse Neuseeland-Kaninchen gewählt. Das allogene vordere Kreuzband wurde steril als Knochen-Band-Knochen Einheit dem Spendertier entnommen, über 72 Stunden bei  $-96^{\circ}\text{Celsius}$  kryokonserviert und dann transkondylär und an der anteromedialen Tibiametaphyse mit Stahldrahtverankerungen fixiert. Der Nachuntersuchungszeitraum betrug 3, 6, 12, 24, 36 und 52 Wochen, als Kontrolle diente jeweils das kontralaterale nichtoperierte vordere Kreuzband eines jeden Tieres. Die Überprüfung der biomechanischen Belastbarkeit der Allotransplantate erfolgte durch Reißversuche. Besondere Aufmerksamkeit wurde der Nervenversorgung der Allotransplantate gewidmet, hierbei stand die Untersuchung sensorisch afferenter Nervenfasern im Vordergrund. Bei den Reißversuchen wurden die experimentell gefundenen Parameter Reißkraft und Reißlänge der Allotransplantate und der Kontrollbänder statistisch ausgewertet. Die Ergebnisse der transplantierten und der Kontrollkreuzbänder wurden in ihrer zeitlichen Abfolge, die Werte der Allotransplantate als prozentualer Anteil der gesunden kontralateralen Kontrollen ermittelt. Zur Untersuchung neu eingewachsener Nervenfasern konnten erstmalig neu zur Verfügung stehende monoclonale Antikörper gegen die nur in

sensorisch afferenten Fasern vorhandene Neuroproteine Neurofilament und Substanz P eingesetzt werden, der Nachweis der vasomotorisch-sympathischen Nervenversorgung erfolgte mit monoclonalen Antikörpern gegen das Schrittmacherenzym der Noradrenalin synthese, Thyrosin Hydroxylase (TH). Die Auswertung der Nervenversorgung erfolgte qualitativ gegen den bislang unbekannt Standard gesunder vorderer Kreuzbänder. Bei den Kontrollkreuzbändern wachsen neurofilamenthaltige Nervenfasern überwiegend in Gefäß- Nervenbündeln in das Band ein und spleißen sich dort subsynovial in einzelne Fasern auf. Diese enden frei oder an spezialisierten Mechanorezeptoren (Ruffini-Körperchen), andere sensible Endorgane gelangten nicht zur Darstellung. Thyrosin Hydroxylase-haltige Nervenfasern umspinnen die grösseren arteriellen Gefäße, sie verlaufen niemals frei. Substanz P-haltige Fasern treten sowohl neurofilamentartig als auch als perivaskuläres Geflecht ins Band ein, sie besitzen die Charakteristika beider zuvor genannten Nervenfasern. Bei den transplantierten Kreuzbändern können nach drei Wochen keine neu eingewachsenen Nervenfasern nachgewiesen werden. Nach sechs Wochen sind in einem Präparat Spuren neurofilamenthaltiger Nervenfasern sichtbar. Nach 12 Wochen finden sich im Randbereich der Transplantate Neurofilament- und TH- haltige Fasern, Endaufzweigungen sind nicht zu erkennen. Thyrosin Hydroxylase-haltige Nervenfasern umgeben die neu eingewachsenen Gefäße netzartig. Die 24 Wochen Tiere zeigen bei einem Tier einen Befund ähnlich dem der 12-Wochen Tiere, die Befunde der restlichen 24-Wochen Tiere entsprechen denen der Kontrollen. Die Nervenversorgung der 36- und 52-Wochen Tiere entspricht immunhistochemisch den Kontrollbändern. Spezialisierte Nervenendigungen gelangen jedoch nicht zur Darstellung. Im Untersuchungszeitraum nimmt die Reißkraft der operierten und der Kontrollkreuzbänder statistisch signifikant zu, die Reißdehnung nur tendentiell. Die Reißfestigkeit der Allotransplantate stieg von initial 20,09% auf 56,64% der gesunden Kontrollseite, die Reißlänge von 78,92% auf 104,58%. Hierbei war wiederum nur die Veränderung der Reißkraft signifikant auffällig, nicht die der Reißlänge. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie relativieren die weitgehend gegensätzlichen Ergebnisse der wenigen bislang veröffentlichten Publikationen zum Ersatz des vorderen Kreuzbandes durch ein kryokonserviertes vorderes Kreuzband-Allotransplantat. Die hoch angesetzten Erwartungen, die nach der Publikation von Nikolaou et al. (1986) an diese Methode gestellt wurden, konnten nicht bestätigt werden. Es wurden aber wesentlich bessere Resultate erzielt als von Vasseur et al. (1987 und 1991) und von Thorson (1989). Die Ergebnisse von Jasulka et al. (1997) liegen ebenso wie unsere im Mittelfeld. Das Verfahren zum Ersatz des vorderen Kreuzbandes durch ein kryokonserviertes allogenes Knochen-Kreuzband-Knochen

Transplantat entspricht in seiner biomechanischen Belastbarkeit, bei gering verlängerter Einheilungszeit, den aus der Literatur bekannten tierexperimentellen Ergebnissen freier autologer Kreuzbandersatzplastiken. Es wird in dem hier durchgeführten Tierversuch den Anforderungen gerecht, die an einen Kreuzbandersatz gestellt werden müssen und kann unter grundsätzlichem Vorbehalt der aus Tierversuchen auf den Menschen übertragbaren Ergebnisse, zur Rekonstruktion kreuzbandinsuffizienter Kniegelenke herangezogen werden. Die in dieser Arbeit gewonnen Erkenntnisse zur Propriozeption des vorderen Kreuzbandes erweitern unser Wissen um die, neben der passiven Kniegelenkstabilisierung, zweite wichtige Funktion dieser komplexen Bandeinheit: Das vordere Kreuzband kann über sensorisch afferente Nervenfasern als Sensor im Kniegelenk propriozeptive Informationen aufnehmen und an nächsthöhere Nervenzellen weiterleiten. Die neurohistochemische Aufschlüsselung dieser sensorischen Afferenzen und ihrer Endorgane kann in dieser Arbeit erstmalig dargestellt werden. Das vordere Kreuzband ist damit neuroanatomisch in der Lage wesentliche Funktionen bei der Stellungskontrolle und Bewegungskoordination des Kniegelenkes auszuüben, deren Wertigkeit in weiterführenden neuroanatomischen und neurophysiologischen Studien geklärt werden muss.