

Reiner Stupp
Dr. med.

Einheilverhalten orthotoper Gelenkreplantate nach extrakorporaler Bestrahlung. Klinische, makroskopische und histologische Bewertung

Geboren am 12.01.1966
Reifeprüfung am 04.06.1986 in Heilbronn
Studiengang der Medizin vom WS 1988 bis WS 1996
Physikum am 02.04.1991 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr im St. Josefs Krankenhaus Heidelberg
Staatsexamen am 18. 11.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Orthopädie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. D. Sabo

In der vorliegenden Arbeit wurde das Einheilverhalten gelenknaher Knochenanteile nach extrakorporaler Bestrahlung mit 25Gy und orthotoper Replantation im Tierversuch untersucht.

Die gewonnenen Erkenntnisse sollen dazu dienen zu überprüfen, ob bei Menschen mit malignen Knochentumoren die lokale Therapieform der extrakorporalen Bestrahlung und orthotopen Replantation zur Defektrekonstruktion eingesetzt werden kann.

Für den Versuch wurde bei 32 ausgewachsenen Foxhound-Rüden im Alter von 12 bis 23 Monaten das rechte Kniegelenk operiert. Der laterale Femurkondylus wurde reseziert und nach Radiatio orthotop replantiert. Die Tiere wurden vor dem Versuch randomisiert in 4 Gruppen eingeteilt: Gruppe IA bestrahltes Replantat, Standzeit 12 Wochen. Gruppe IB nicht bestrahltes Replantat, Standzeit 12 Wochen. Gruppe IIA bestrahltes Replantat, Standzeit 24 Wochen und Gruppe IIB nicht bestrahltes Replantat, Standzeit 24 Wochen.

Die Tiere wurden vor und während des Versuchs untersucht. Eine Kontrolle des Gewichts wurde vor der OP und direkt post mortem durchgeführt. Das Gangbild der Hunde wurde wöchentlich anhand eines modifizierten Gangscores beurteilt und dokumentiert (Böhm 1991 und Scharvogel 1993). Zusätzlich wurde eine Polyfluorchrome Sequenzmarkierung durchgeführt. Am Ende des Versuchs wurden alle Tiere nochmals untersucht. Es wurde die Atrophie der Gluteus- und Oberschenkelmuskulatur bewertet und die Umfänge beider Oberschenkel und der Knie der Tiere bestimmt. Bei allen Tieren wurde nach Tötung eine Kniegelenkspunktion durchgeführt. Dabei wurden Quantität und makroskopische Qualität der Kniegelenksergüsse bestimmt.

Die Kniegelenke der Tiere wurden nach der Tötung präpariert, makroskopisch beurteilt und bewertet (Score nach Ficat et al. 1979). Es erfolgte die histologische Aufarbeitung der Präparate für den Knorpel nach einem modifizierten Score von Mankin et al. (1971) und für den Knochen nach einem Score von Heiple et al. (1963).

Bei allen erhobenen Werten wurde eine deskriptive Statistik durchgeführt. Zur analytischen Statistik wurden die Daten zunächst auf ihre Normalverteilung und Varianz untersucht. Bei normalverteilten Daten mit der gleichen Varianz wurde der T-Test zum Testen eines statistisch signifikanten Unterschiedes durchgeführt. Bei den nicht normalverteilten Werten, wie denen des Gangscores, wurde der Mann-Whitney Summen-Test zur Ermittlung eines statistischen Unterschiedes verwendet.

Es stellte sich heraus, dass die Einheilung von mit 25 Gy extrakorporal bestrahlten orthotopen Replantaten verzögert statt findet. Die Bestrahlung hat auf die primäre Knocheneinheilung der Replantate keinen Einfluss. Der Replantatumbau ist bei den bestrahlten Replantaten verzögert. Im folgenden werden die Unterschiede bei den durchgeführten Untersuchungen dargestellt.

Bei der klinischen, makroskopischen und histologischen Bewertung bestanden nach 12 Wochen zwischen den Gruppen IA (bestrahlt) und IB (nicht bestrahlt), nur geringe Unterschiede.

Nach 24 Wochen zeigten sich zwischen den Gruppen IIA (bestrahlt) und IIB (nicht bestrahlt) deutliche Unterschiede sowohl in den klinischen, makroskopischen und den histologischen Untersuchungen.

Bei den klinischen Untersuchungen fanden sich bei 10 Hunden postoperativ Kniegelenks-ergüsse, die bis zur Tötung der Tiere persistierten. Dabei handelte es sich um 8 Hunde aus den Bestrahlungsgruppen (4 Hunde aus der Gruppe IA und 4 aus der Gruppe IIA) und jeweils einem Hund aus den Kontrollgruppen IB und IIB. Ausgeprägte Atrophien der Oberschenkel- und Glutaealmuskulatur, als Ausdruck der Schonung der Extremität, fanden sich bei den Tieren der Gruppe IIA.

Beim Gangscore erzielten die Tiere der Gruppe IA (bestrahlt) und IB (nicht bestrahlt) (Standzeit 12 Wochen) gleich hohe Werte. Die Gruppe IB erreichte insgesamt etwas höher Wert. Zwischen den beiden Gruppen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied. Nach 24 Wochen Standzeit zeigte sich zwischen den bestrahlten und nicht bestrahlten Tieren ein deutlicher Unterschied. Die Gruppe IIB (nicht bestrahlt) erzielte einen höheren Scorewert als die Gruppe IIA (bestrahlt).

Bei der makroskopischen Bewertung zeigten sich zwischen den Gruppen IIA (bestrahlt) und IIB (nicht bestrahlt) nach 24 Wochen zum teil deutliche Unterschiede. Die Replantate der bestrahlten Tiere waren blasser und zeigten Fissuren. Zwei Präparate wiesen Erosionen des Knorpels auf.

Histologisch zeigten sich bei den Präparaten der Gruppe IIA im Gegensatz zur Gruppe IIB teilweise ausgeprägte Markfibrosen. Desweiteren fehlten in den Knorpelzonen die Ausrichtung der Zellen und die typischen Chondrome. Es fanden sich teilweise auch Erosionen. Ein erhöhter Knochenumbau mit Osteoidsäumen fand sich in der Gruppe IIB. Die Scores für den Knorpel sowie für den Knochen zeigten nach 24 Wochen deutliche Unterschiede. Es bestand eine statistische Signifikanz sowohl beim Knorpel als auch beim Knochen.

Die oben genannten Ergebnisse lassen eine Anwendung der Methode beim Menschen möglich erscheinen.

Abschließend lässt sich bemerken, daß engmaschige klinische Untersuchungen der Versuchstiere unerlässlich sind für ein gutes Gelingen des Versuches. Die Bewertung des Gangbildes der Tiere hat sich als ein guter Parameter zur Beurteilung des klinischen Verlaufs erwiesen. Zu den Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen, gehören Wundheilungsstörungen, Stabilität der Osteosynthese und der postoperative Beobachtungszeitraum.