

G. O. Hofmann¹ · M. H. Kirschner² · O. Gonschorek¹ · V. Bühren¹ · ¹BG-Unfallklinik Murnau, Murnau/Staffelsee · ²Institut für Chirurgische Forschung, Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern, München

Überbrückung langstreckiger Knochen- und Gelenkdefekte durch allogene vaskularisierte Transplantate

Zusammenfassung

Es werden die vorläufigen Ergebnisse von 3 Patienten mit allogenen vaskularisierten Femurdiaphysen- und 4 Kniegelenktransplantationen vorgestellt. Alle Transplantate wurden von Multiorganspendern gewonnen und frisch transplantiert. Zur Osteosynthese dienten Marknägeln. Die Gefäßpedikel der Transplantate wurden in End-zu-Seit-Technik beim Empfänger anastomosiert. Zur Immunsuppression dienten im wesentlichen Cyclosporin A und Azathioprin. Eine gute Durchblutung der Transplantate zeigten DSA und Duplexsonographie. Der Knochenstoffwechsel wurde durch die SPECT-Szintigraphie kontrolliert. Fünf Monate nach Transplantation zeigte sich eine knöcherne Konsolidierung der Osteotomien im konventionellen Röntgenbild. Biopsien aus den transplantierten Knochen ergaben intakte Osteozyten und arthroskopisch zeigten sich intakte Synovial-, Knorpel- und Bandstrukturen. Technisch erscheint eine solche Transplantation machbar. Das Hauptproblem liegt im Bereich der Immunologie. Alle Transplantationen wurden durchgeführt unter Berücksichtigung der entsprechenden ABO-Kompatibilität, jedoch unter HLA-Mismatch. Deshalb muß mit akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen gerechnet werden, die entsprechende Schäden an den Transplantaten hinterlassen können. Deshalb erscheint eine andauernde Immunsuppression der Transplantatempfänger unvermeidbar.

Schlüsselwörter

Diaphysen-/Kniegelenktransplantat · Allogen · Vaskularisiert · Immunsuppression

Im Bereich der Extremitäten können primär traumatisch oder sekundär durch Komplikationen (Infekt, Nekrose etc.) langstreckige Knochen- und Gelenkdefekte entstehen. Verschiedene Überbrückungsverfahren, meist in Verbindung mit plastisch-chirurgischen Maßnahmen stehen zur Verfügung, um den drohenden Verlust der Extremität zu verhindern.

Die allogene vaskularisierte Transplantation von diaphysären Knochensegmenten und ganzen Gelenken stellt ein klinisch neues Therapiekonzept dar. Dabei sollte die Transplantation von Diaphysensegmenten dann zur Anwendung kommen, wenn alle anderen herkömmlichen Alternativmethoden (autologe oder allogene Spongiosoplastik, autologer mikrovasculärer Knochenersatz, Ilizarov-Technik) ausgeschöpft oder kontraindiziert sind. Die Indikation zur vaskularisierten Kniegelenktransplantation wird von uns dann gestellt, wenn aufgrund ausgedehnter Zerstörungen der knöchernen Gelenkanteile unter Miteinbeziehung des Streckapparats auch ein massiver endoprothetischer Ersatz technisch nicht mehr durchführbar ist und die einzige Alternative zur Amputation die Versteifung unter starker Verkürzung wäre. Zumindest im Bereich der Ganzgelenke scheint der Preis für den Gliedmaßenhalt allerdings die chronische Immunsuppression des Transplantatempfängers zu sein.

Patienten und Methodik

Vaskularisierte Transplantation menschlicher Femurdiaphysen

Seit November 1994 wurden an 3 Patienten allogene vaskularisierte Femurdiaphysentransplantationen durchgeführt. Das Alter der 3 Männer betrug 21, 50 und 54 Jahre. Die langstreckigen knöchernen Defekte (12, 14 und 33 cm) am Femur ($n = 2$ links, $n = 1$ rechts) resultierten nach Resektionen bei chronischer Osteitis ($n = 2$) und einem Chondrosarkom Grad I ($n = 1$) mit einem tumorrezidivfreien Intervall von 5 Jahren nach der initialen Resektion. Alternative Verfahren zur Überbrückung der Knochendefekte, insbesondere ein Kallussegmenttransport nach Ilizarov kamen bei den 3 genannten Fällen aus verschiedenen Gründen nicht in Betracht.

Nach der radikalen Resektion des zerstörten oder pathologisch veränderten Knochensegments wurde zunächst eine Osteosynthese mit einem statisch verriegelten Marknagel (ICN) durchgeführt. Zusätzlich wurden im Defekt um den Marknagel herum Gentamycin-Palacos-Ketten als Platzhalter eingelegt. Die Gewinnung der Transplantate erfolgte bei Multiorganspendern (MOD: ♀ 15 Jahre, ♂ 17 Jahre, ♀ 19 Jahre) nach In-situ-Perfusion des Spenderbeins über die A. iliaca externa mit 4 l UW-Lösung. Die Transplantationen bedingten

G. O. Hofmann · M. H. Kirschner ·
O. Gonschorek · V. Bühren

Allogeneic vascularized transplantation in cases of bone and joint defects

Summary

This paper presents preliminary results of allogeneic vascularized transplantations of three femoral diaphyses and four total human knee joints. Grafts were harvested from multi-organ-donors and immediately transplanted. Osteosyntheses were performed employing intramedullary nails. Vascular pedicles of the grafts were anastomosed in end-to-side technique. Immunosuppression mainly based on Cyclosporine and Azathioprine. Grafts' perfusion was demonstrated by DSA and Duplex-sonograms, bone metabolism by SPECT-scintigraphy. Five months following transplantation osteotomies demonstrated consolidation in conventional X-rays. Biopsies of the grafted bone revealed intact osteocytes and arthroscopy demonstrated intact synovial, chondral and ligamentous structures. From the technical aspect vascularized transplantation of the femoral diaphyses and total knee joints is feasible. The main problems are of immunologic nature. Transplantations were performed respecting the ABO-compatibility but with a large HLA-mismatch. Acute and chronic rejection crises may damage the grafts. At least in synovial joints lifelong immunosuppression of the recipients seems to be unavoidable.

Key words

Bone grafts · Joint grafts · Allogeneic ·
Vascularized · Immunosuppression

kalte Ischämiezeiten (CIT) von 16, 23 bzw. 25 h. Für die Auswahl der Spender galten die bei der postmortalen Organspende üblichen Kautelen (Fremdanamnese, Risikogruppenausschluß, Serumnegativität für HbsAg, HCV, HIV-1, HIV-2). Zusätzliche Sicherheitskriterien für die Empfänger waren: die MOD durften vor Gewinnung der Transplantate kein Fremdblut oder Blutderivate erhalten haben. Die Transplantationen erfolgten unter Berücksichtigung der Blutgruppenkompatibilität (0 auf A, A auf A, A auf AB), jedoch ohne Beachtung der HLA-Konstellation. Um eine hyperakute Abstoßung zu vermeiden, mußte die präoperative Kreuzprobe zum Ausschluß präformierter zytotoxischer Antikörper negativ ausfallen.

Die Gefäßanastomosen wurden in der klassischen End-zu-Seit-Technik zwischen A. und V. femoralis superficialis und dem Gefäßpedikel des Transplantats (superficial-femorale oder popliteale Gefäße) mit 6,0 Seralene angefertigt. Für die Osteosynthesen kamen intramedulläre Kraftträger zum Einsatz (ICN: Interlocking Compression Nail, Fa. Osteo-Stryker) (Abb. 1).

Noch während der Transplantation wurde mit der medikamentösen Immunsuppression des Empfängers begonnen. Sie startete als Vierfachinduktionstherapie (CyA: 1,5 mg/kg KG, AZA: 1,5 mg/kg KG, Anti-T-Lymphozyten-globuline, ALG: 4 mg/kg KG, Methylprednisolone 250 mg/Tag i.v. für 3 Tage). Danach wurde auf eine orale Zweifachtherapie umgestellt (CyA: 6 mg/kg KG, AZA: 1 mg/kg KG) unter stufenweiser, aber zügiger Ausschleichung der Cortison-Therapie. Während der 1. Woche wurden zur Verbesserung der Hämodilution zusätzlich täglich 250 ml Dextran verabreicht. Die Thromboseprophylaxe erfolgte durch niedrig dosiertes Heparin völlig analog zu anderen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen.

Zur Dokumentation der makroskopischen Transplantatdurchblutung wurden 2 Angiographien in DSA-Technik über die Femoralarterie angefertigt (Woche 1, Woche 26). Zwischenzeitlich wurde die Durchgängigkeit der arteriellen und venösen Anastomose in wöchentlichen Abständen duplexsonographisch dokumentiert. Skelettszintigraphien mit ^{99m}Tc-Dicarboxydiphosphonate (DPD) in die SPECT-Technik

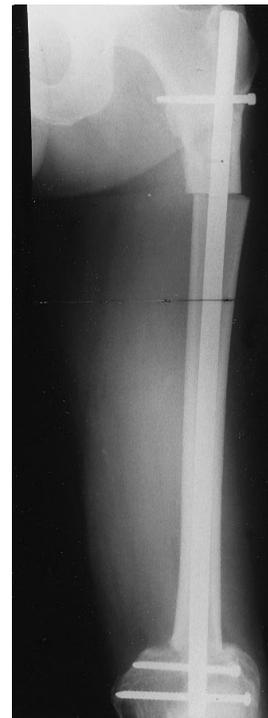


Abb. 1 ▲ Transplantation eines 33 cm langen, allogenen, vaskularisierten Femurdiaphysensegments. Osteosynthese mittels dynamisch komprimiertem Marknagel

(SPECT – single photon emission computed tomography – technique) zeigten einen erhöhten Knochenstoffwechsel im Bereich des Transplantats im Vergleich zur Gegenseite.

Vaskularisierte Transplantation von ganzen Kniegelenken

Die allogene vaskularisierte Transplantation von frischen und perfundierten menschlichen Kniegelenken wurde durch unsere Gruppe mittlerweile 4 mal durchgeführt (♂ 17 Jahre, ♂ 30 Jahre, ♀ 34 Jahre, ♂ 43 Jahre). Der Verlust aller Kniegelenke war unfallbedingt. In allen Fällen war eine operative Frakturbehandlung nach den Richtlinien der AO vorangegangen.

Die Verletzungen waren so schwer und die knöchernen, ligamentären und Knorpeldefekte so ausgeprägt, daß alle konventionellen Behandlungsverfahren scheiterten bzw. nicht zur Anwendung kommen konnten. In 3 der Fälle zwang eine lokale Infektion im Verlauf der Vorbehandlung zum radikalen Débridement. Die 4 Patienten kamen 1 Monat bis 2 Jahre nach dem Unfallereignis mit komplettem Verlust des Kniegelenks in



Abb. 2 ◀ Vorbereitung zur Kniegelenktransplantation: auf die implantierten Marknägel in Tibia und Femur ist eine provisorische Scharnierendoprothese aus Polyäthylen aufgesetzt. Zusätzlich wurde ein Silikongewebeexpander mit Injektionsport in die Defekthöhle eingebracht, um eine Schrumpfung der Weichgewebe über dem Gelenkdefekt zu vermeiden

unsere Behandlung. Eine Deckung des Weichgewebemantels wurde durch lokale oder gefäßgestielte Lappenplastiken erreicht. Als vorübergehender Platzhalter in der Defekthöhle des verlorenen Gelenks wurde eine Kombination aus Polyäthylenrohren, Knochenzement und Gentamycin-Palacos-Ketten eingesetzt. Die Stabilisierung erfolgte zunächst durch Fixateur externe als Transfixation von der Mitte des Oberschenkels auf die Mitte der Tibia.

Vor dieser Ausgangslage standen folgende verschiedene Behandlungsalternativen zur Diskussion. Eine primäre Arthrodesis unter starker Verkürzung mit sich anschließender Knochenverlängerung nach Ilizarov wurde von allen Patienten ebenso abgelehnt wie eine Oberschenkelamputation. Eine Kniegelenkendoprothetik als Verfahren der 1. Wahl zur Wiederherstellung der Gelenkbeweglichkeit konnte aufgrund des fehlenden Streckapparats inklusive Patella nicht durchgeführt werden. Einer intensiven Diskussion der oben genannten Alternativen mit den Patienten folgte die Aufnahme auf die Transplantationswarteliste.

Nach Beherrschung der lokalen Infektion erfolgte der Verfahrenswechsel bei den Osteosynthesen: Umstieg von Fixateur externe auf intramedulläre Kraftträger. Auf die Spitzen des anterograd eingebrachten Femur- und des retrograd eingebrachten Tibiamarknagels wurde eine provisorische Scharnierkniegelenkendoprothese montiert.

Diese Anordnung ermöglichte eine passive Mobilisierung des Beins in Höhe des ehemaligen Kniegelenks durch eine CPM-Motorschleife während der Wartezeit bis zur Transplantation (Abb. 2). Matchkriterien für die Transplantation waren: AB0-Kompatibilität, negative serologische Kreuzprobe, geometrische Kompatibilität.

Auch hier wurden die Transplantate von Multiorganspendern (MOD: ♂ 25 Jahre, ♀ 21 Jahre, ♂ 16 Jahre, ♂ 45 Jahre) gewonnen und so schnell wie möglich transplantiert (CIT: 21, 20, 25, 18 h). Die Transplantationen wurden in ähnlicher Weise durchgeführt, wie bereits oben für die Femurdiaphysen beschrieben. Zusätzliche Berücksichtigung fand die geometrische Kompatibilität zwischen dem Spender- und dem kontralateralen Empfängerknien. Die Femur- und Tibiaosteosynthesen erfolgten mit Marknägeln. Die Länge des femoralen Anteils der Transplantate variierte von 10–15 cm, die des tibialen Anteils von 5–10 cm Länge. Die Kniegelenkkapsel blieb intakt.

Folgende Muskeln und Bänder wurden reinseriert: Quadrizepssehne des Spenders an den Quadrizepsmuskel des Empfängers. Pes anserinus und Bizepsmuskel des Empfängers wurden an das Transplantat angeheftet. Das Monitoring der Transplantatempfänger erfolgte in gleicher Weise wie oben für die Femurtransplantationen beschrieben. Zusätzlich führten wir Arthroscopien der transplantierten Kniegelenke

durch. Die makroskopische Transplantatdurchblutung wurde mittels DSA-Angiographie und Duplexsonographie dokumentiert. Die Zirkulation auf mikrovaskulärer Ebene und der intakte Knochenstoffwechsel im Transplantat sollte durch die Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc -DPD in SPECT-Technik dokumentiert werden.

Ergebnisse

Femurdiaphysen

Bei adäquater Präparationstechnik läßt sich ein Kreislauf im Diaphysentransplantat herstellen. Unter der oben beschriebenen Immunsuppression bleiben die Transplantatgefäße angiographisch offen (Abb. 3). Die Szintigraphien ergaben eine regelrechte Aufnahme des Radionukleids und einen intakten Stoffwechsel der Knochenzellen. Die Osteotomien zeigten eine zeitgerechte knöcherne Konsolidierung. In 2 Fällen konnten die Marknägel 2 Jahre nach der Transplantation nach abgeschlossener knöcherner Konsolidierung entfernt werden (Abb. 4). In einem Fall mußte aufgrund einer schweren posttraumatischen Gonarthrose am be-

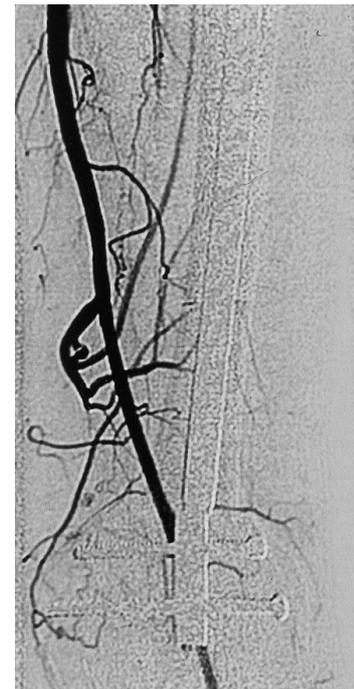


Abb. 3 ▲ DSA-Darstellung der End-zu-Seit-Anastomose der Transplantatarterie an die A. femoralis superficialis und der das Transplantat versorgenden Hauptgefäße



Abb. 4 ◀ **Eingeheiltes allogenes Diaphysentransplantat 21 Monate nach Transplantation und nach Entfernung des ICN**

troffenen Bein eine zusätzliche Kniegelenkendoprothese unmittelbar distal des Femurtransplantats eingebracht werden. Deshalb wurde der Nagel in situ belassen und die Kniegelenkendoprothese zusätzlich aufgesetzt.

Die 3 Patienten sind mittlerweile unter Vollbelastung schmerzfrei und zeigen eine weitgehend uneingeschränkte Beweglichkeit im angrenzenden Hüft- und Kniegelenk.

Zum Zeitpunkt der Materialentfernung wurden bei 2 Patienten Biopsien aus der Mitte des Markkanals des Transplantats gewonnen. Dabei zeigten sich 21 bzw. 23 Monate nach der Transplantation in der Histologie vitale Knochenzellen (Abb. 5).

Bei den gewonnenen Knochenzellen muß davon ausgegangen werden, daß es sich um Zellen des allogenen Transplantats handelt, da die ehemaligen Osteotomiezonen als die Grenze zum eigenen Knochen bei den langstreckigen Transplantaten bis zu 15 cm entfernt lagen.

Die medikamentöse Immunsuppression wurde in allen 3 Fällen mittlerweile abgesetzt. In einem Fall zwang eine generalisierte CMV-Infektion des Empfängers, in einem anderen Fall eine lokale bakterielle Infektion dazu. Beide Infektionen konnten nach Absetzen von Cyclosporin A beherrscht wer-

den. Beim 3. Patienten erfolgte das Absetzen der Immunsuppression nach Abschluß der knöchernen Einheilung des Transplantats. Die Gefäßpedikel der Transplantate verdrängten in der

Folgezeit. Die Transplantate jedoch blieben vital, wie Biopsien aus den Knochen zum Zeitpunkt der Materialentfernung bzw. Endoprothesenimplantation zeigten.

Kniegelenke

Drei der 4 transplantierten Kniegelenke heilten gut ein. Bei einer Patientin kam es unter der zwingenden Immunsuppression zum Wiederaufflackern der vorbestehenden Infektion, was die Transplantatentfernung erforderlich machte. Die anderen 3 Patienten konnten zwischen 4 und 8 Wochen nach der Transplantation aus der stationären Behandlung entlassen werden. Zu diesem Zeitpunkt waren sie an 2 Unterarmgehstützen mobilisiert und eine Teilbelastung von 40 kg des operierten Beins wurde zugestanden. Die Thromboseprophylaxe mit Heparin wurde auf Marcumar umgesetzt und für 1 Jahr nach der Transplantation beibehalten. Bislang traten keine Komplikationen mit der Knochenheilung auf. Die Röntgenbilder zeigen eine zeitlich regelrechte Kallusbildung und knöchernen Konsolidierung der Osteotomie (Abb. 6). Die Arthroskopie dieser Gelenke zeigte ei-

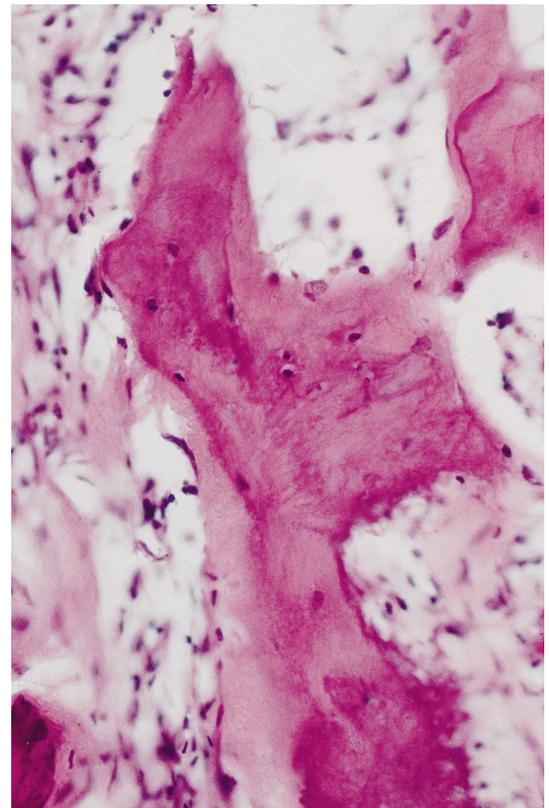


Abb. 5 ▶ **Biopsie aus dem Transplantat 21 Monate nach Transplantation, entnommen anlässlich der Marknagelentfernung: regelrechte vitale Knochenstruktur**



Abb. 6 ◀ **Allogenes vaskularisiertes, transplantiertes Kniegelenk nach 1 Jahr: feste knöchernen Konsolidierung der Osteotomien an Femur und Tibia. Röntgenologisch unauffälliger Knochen- und Gelenkbefund**

nen regelrechten Knorpel auf den Gelenkflächen (Abb. 7a) und eine gut perfundierte Synovialmembran bei der Mikroarthroskopie (Abb. 7b). Auch bei diesen Transplantaten konnte szintigraphisch eine regelrechte Traceraufnahme und damit ein intakter zellulärer Stoffwechsel im Transplantat gezeigt werden.

Bis dato wurden wir mit 2 akuten Abstoßungskrisen konfrontiert, welche mit Fieber und Schmerz 3 Wochen nach den Transplantationen auftrat. Unter 3 tägiger Gabe von jeweils 250 mg Methylprednisolon i. v. konnten diese

Abstoßungskrisen beherrscht werden. Bei einem der kniegelenktransplantierten Patienten zeigte sich nach der klinischen Abstoßungskrise ein langsamer Abfall der szintigraphischen Perfusion. Die Arthroskopie des Kniegelenks erbrachte zu diesem Zeitpunkt eine signifikante Synovialitis, einen beginnenden Knorpelschwund und eine subchondrale Knochennekrose.

Drei der 4 Patienten sind nach der Kniegelenktransplantation mittlerweile voll mobilisiert (Abb. 8); 2 von ihnen sind in ihren alten Beruf wieder zurückgekehrt, einer hat seine berufliche Aus-

bildung abgeschlossen. Die 4. Patientin steht nach der aufgrund des Infektrezidivs mißglückten Ersttransplantation auf dringenden eigenen Wunsch wieder auf der Warteliste.

Diskussion

Ausgedehnte knöchernen und Weichteildefekte können traumatisch, durch Infektion oder durch Resektion von Tumoren entstehen. Verschiedene rekonstruktive Verfahren stehen momentan zur Verfügung, diese Defekte zu überbrücken:

- ▶ autologe Transplantation von Spongiosa oder kortikospongiösen Spänen
- ▶ autologe mikrovaskuläre Transplantation von Knochen- oder osteomyokutanen Lappen
- ▶ allogene Knochen transplantation aus der Knochenbank
- ▶ Distractionsosteogenese (Ilizarov-Verfahren)
- ▶ alloplastischer technischer Ersatz

Bei der Überbrückung langstreckiger Defekte an den langen Röhrenknochen, insbesondere an der unteren Extremität, gewährleistet die Osteodistraction in einer hohen Anzahl von Fällen gute Behandlungserfolge, wengleich auch der Wert dieses Verfahrens durch Risiken und Kontraindikationen eingeschränkt wird. Beim traumatisch bedingten Verlust eines Gelenks gewinnt

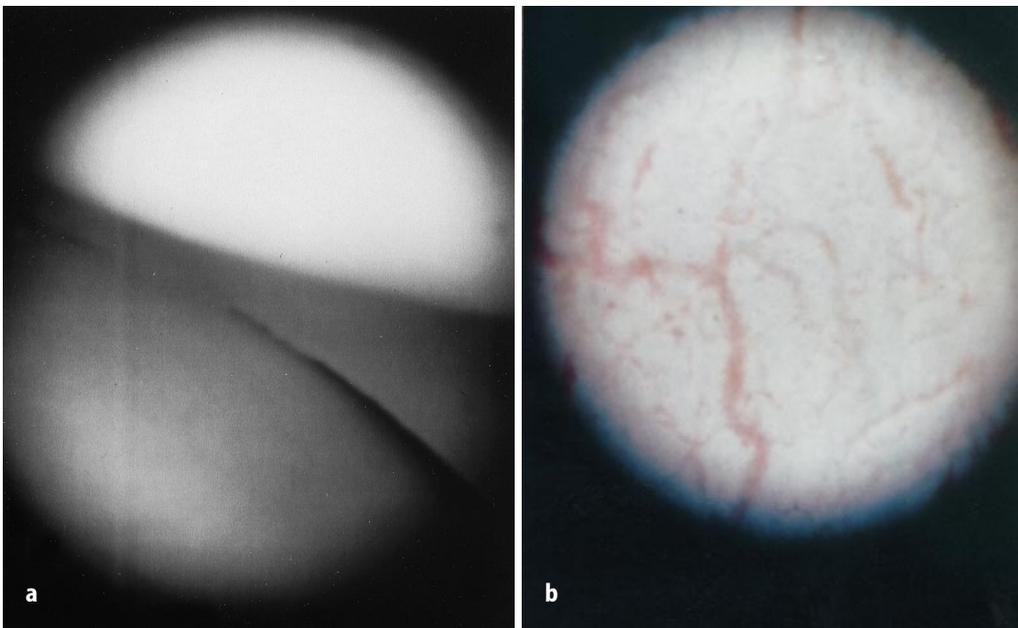


Abb. 7 a, b ◀ **Arthroskopischer Befund eines allogenen transplantierten Kniegelenks mit regelrechtem Gelenkknorpel (a). In der Mikroarthroskopie zeigt sich eine gut durchblutete Synovialmembran (b)**



Abb. 8 ▲ 30-jähriger Patient 1 Jahr nach Kniegelenktransplantation: uneingeschränkte, seitengleiche Beweglichkeit bei voller Belastbarkeit des operierten Beins

die Endoprothetik zunehmend an Bedeutung auch bei jungen Unfallverletzten. Ausgedehnte Defekte an Weichteilen und Knochen jedoch, verbunden mit dem Verlust des Streckapparats (Kniescheibe, Patellarsehne) können aber z. B. am Knie den Einsatz einer Endoprothese unmöglich machen.

Bis dato wurden osteochondrale Transplantate und diaphysäre Knochensegmente nicht gefäßgestielt, ohne Berücksichtigung der Immunologie und ohne Immunsuppression als Standardimplantat angesehen [22, 23]. Diese Verfahren sind mit einer hohen Komplikationsrate behaftet und stellen für den betroffenen Patienten keine dauerhafte Lösung dar [23, 29].

1990 berichtete eine französische Gruppe erstmals über die Transplantation einer menschlichen Femurdiaphyse mit arterieller und venöser Gefäßanastomose [5]. Der Transplantatempfänger erhielt allerdings postoperativ keine Immunsuppression, und folglich konnte auch keine Transplantatrevaskularisation nachgewiesen werden.

1994 führte unsere Arbeitsgruppe erstmals die allogene Transplantation

einer Femurdiaphyse so durch, daß diese einer allogenen Organtransplantation vollständig vergleichbar war [9].

Gefäßanastomosen zwischen Empfänger und Transplantat ermöglichten eine frühe Vaskularisation des Transplantats, allerdings war die konsequente medikamentöse Immunsuppression des Empfängers unabdingbar. Ebenfalls 1994 hatten Doi et al. [6] von einem Fall einer allogenen Fibulatransplantation einer Mutter auf ihren 2 Jahre alten Jungen berichtet. Diese beiden Fälle stellen die ersten bekannten klinischen Anwendungen von frei vaskularisierten allogenen Transplantationen unter Immunsuppression dar.

Die ersten experimentellen Transplantationen ganzer Gelenke wurden bereits von Judet 1908, jedoch ohne Gefäßanschluß und ohne nachfolgende Immunsuppression durchgeführt [15]. Klinische Erfahrungen mit der allogenen Kniegelenktransplantation waren bislang auf nicht-vaskularisierte Transplantate beschränkt [20, 21, 28]. Lexer berichtete von guten Ergebnissen in 23 Ganzgelenktransplantationen, dokumentierte aber nur eine relativ kurze Verlaufskontrolle mit wenig Details [20]. Volkow [28] berichtet von generell schlechten Ergebnissen bei der Anwendung nicht-vaskularisierter Ganzgelenktransplantate. Die Revaskularisation der Transplantate blieb unvollständig oder ganz aus, in der Folge kam es zu Mikrofrakturen und zur völligen Desintegration der Transplantate.

In verschiedenen Tierspezies wurden seither experimentell Knochen- und Gelenktransplantationen durchgeführt [1, 6, 13, 14, 19, 25–27, 30]. Reeves [24], Judet und Padovani [14] ebenso wie Goldberg et al. [8] waren die ersten, die erfolgreich experimentelle Modelle entwickelten, mit denen sich die technische Durchführbarkeit der vaskularisierten Kniegelenkganztransplantation zeigen ließ.

Operativ-technisch ist sowohl die allogene vaskularisierte Transplantation von Femurdiaphysen als auch die von ganzen Kniegelenken durchführbar [5, 9–11, 16, 17]. Die Osteosynthese mittels Marknagel scheint hierbei die ideale Osteosyntheseform darzustellen, weil es zu keiner Beeinträchtigung der peristalen Vaskularität des Transplantats kommt.

Es konnte experimentell gezeigt werden, daß vaskularisierte Transplantate mechanisch signifikant stärker und steifer sind, als nicht vaskularisierte [1].

Das häufige mechanische Versagen massiver Knochen- und Gelenkallografts bei rekonstruktiven Eingriffen nach Tumor und Trauma wird offensichtlich durch eine langsame und unkomplette Vaskularisation bedingt.

Die Wiederherstellung der Blutversorgung stellt möglicherweise den Schlüssel für die Erhaltung der mechanischen Integrität von großsegmentigen kortikalen Transplantaten dar. Die hohe Inzidenz von Komplikationen bei nicht-vaskularisierten Knochentransplantaten unterstützt aus klinischer Sicht diese These [22, 23].

Der allogene transplantierte menschliche Knochen scheint relativ stark immunogen zu sein. Er aktiviert das Immunsystem des Empfängers in sehr spezifischer Weise [4, 7, 12, 13]. Dabei läuft die Reaktion sowohl gegen Klasse-I- als auch Klasse-II-Antigene des HLA-Komplexes vom Spender [12]. Knochen scheinen in höherem Maße immunogen zu wirken als andere Organe wie Herz, Leber und Pankreas, am ehesten vergleichbar mit der allogenen Stimulation durch Nieren-, Lungen- und Knochenmarktransplantate. Hinzu kommt, daß sich die synovialen Gelenke aus vielen verschiedenen komplexen Geweben zusammensetzen.

Der Mechanismus der Einheilung allogener Knochen- und Gelenktransplantate ist noch weitgehend ungeklärt und wird in der Literatur z. T. kontrovers diskutiert [3]. Falls eine immunologische Konfrontation zwischen Empfänger und Transplantat stattfindet, sind die klinischen Anzeichen einer solchen „akuten Abstoßungsreaktion“ derzeit noch unzureichend definiert. Spezifische Anzeichen der Dysfunktion eines transplantierten Organes stehen beim Knochen und Gelenk nicht zur Verfügung. Der Verlust eines Transplantats aufgrund einer akuten oder chronischen Abstoßungsreaktion läßt sich beim allogenen transplantierten Knochen nur schwer nachweisen [2].

Der eindeutige Nachweis, ob es sich auch nach Zeiträumen von 1–2 Jahren bei den Zellen im Transplantat um allogene Zellen oder um solche des Empfängers nach einem Umbauvorgang handelt, muß noch erbracht werden. Hierzu

werden derzeit verschiedene Ansätze erprobt. Einer davon ist z. B. die Chromosomenanalyse der Zelle bei geschlechtsdifferenten Spender-Empfänger-Paarungen.

Derzeit scheint für die Knochen- und vor allem für die Gelenktransplantation das optimale immunsuppressive Protokoll aus der Kombination von Cyclosporin A und Azathioprin zu bestehen. Die Gabe von Cyclosporin scheint mit der Knochenbruchheilung nicht negativ zu interferieren. Unangenehmerweise haben alle derzeit verfügbaren immunsuppressiven Medikamente z. T. signifikante Nebeneffekte. Das Hauptproblem beim Cyclosporin A ist die Nephrotoxizität, die Hepatotoxizität und die Gefahr der Reaktivierung opportunistischer viraler Infektionen wie z. B. CMV. Es zeigte sich auch, daß eine Erhaltungs-Immunsuppression mit 2 Medikamenten (Cyclosporin A und Azathioprin) einer Cyclosporin-A-Monotherapie überlegen ist [2]. Nach derzeitigem Wissensstand würde ein Absetzen der medikamentösen Immunsuppression bei den Kniegelenkempfängern zweifelsohne zu einer Host-vs.-Graft-Reaktion führen, wie sie bereits experimentell vorausgesagt worden war [24, 26, 35]. Im Gegensatz dazu scheint bei der Transplantation von vaskularisierten, diaphysären Knochensegmenten ohne Gelenkanteil eine nur temporäre Immunsuppression mittels CyA vertretbar zu sein [6].

Die allogene vaskularisierte Transplantation von Knochen und Gelenken befindet sich derzeit auf der Stufe des klinisch-experimentellen Therapieansatzes und kann im jetzigen Stadium einer breiten Anwendung noch nicht durchgeführt werden. Dennoch stellt es als neues Behandlungsverfahren eine Herausforderung dar, neue Brücken von der Transplantations- in die Unfallchirurgie zu schlagen. Frische perfundierte Transplantate können aus Multiorgan Spendern gewonnen werden. Potente immunsuppressive Medikamente wie CyA und neue Methoden der Osteosynthese haben die vaskularisierte Transplantation allogener Knochen und Gelenke Realität werden lassen. Sie wird möglicherweise in Zukunft ein weiterer therapeutischer Ansatz für junge Patienten mit großen knöchernen und Gelenkdefekten nach Trauma oder benignen Knochentumoren. Bösartige Kno-

chentumore stellen nach heutiger Kenntnis zumindest innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Tumorsektion eine Kontraindikation aufgrund der obligaten Immunsuppression nach Transplantation dar. Möglicherweise eröffnet aber die Entdeckung von sicheren und mit weniger Nebenwirkungen behafteten immunsuppressiven Medikamenten und Verfahren, die Chance, die Transplantation von sog. „Composite-tissue-Allografts“ (ganze Hände oder Unterarme) in die Unfall- und Wiederherstellungschirurgie einzuführen.

Die allogene Skeletttransplantation mit anschließender Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie steht derzeit im Stadium der klinischen Einzelfallerprobung. Sie darf nur nach kritischer Würdigung des Einzelfalles dann zur Anwendung kommen, wenn andere bewährte Verfahren aus verschiedenen Gründen ausscheiden. Es sind deshalb an Indikationsstellung und Umfang der Patientenaufklärung höchste Ansprüche zu stellen. Insbesondere die möglicherweise lebenslange Immunsuppression muß dem Patienten in voller Tragweite zum Bewußtsein gebracht werden.

Andererseits muß auch der gelegentlichen Auffassung widersprochen werden, eine Transplantation mit anschließend notwendiger Immunsuppression würde sich nur dann rechtfertigen lassen, wenn es beim Patienten um „Leben und Tod“ gehe, also die Transplantation unter vitaler Indikation erfolgt. Die Nieren- und Bauchspeicheldrüsentransplantationen erfolgen in erster Linie unter dem Gesichtspunkt einer Lebensqualitätsverbesserung. Sogar bei der Hornhauttransplantation muß in manchen Fällen eine niedrige Immunsuppression in Kauf genommen werden, um den Erfolg einer Wiedergewinnung des Augenlichts nicht zu gefährden. Was der Funktionsausfall oder Verlust eines Organs oder einer Extremität bedeutet, kann nur der unmittelbar davon Betroffene beurteilen. Die Entscheidung für oder gegen eine Kniegelenktransplantation muß unter offener Abwägung aller Für und Wider sowie intensiver ärztlicher Aufklärung, der unmittelbar betroffene Patient selbst treffen. Außerdem steht keinesfalls fest, ob die Immunsuppression nicht doch nach einer bestimmten Laufzeit langsam ausgeschlichen werden

kann. Auch die Entwicklung neuer, spezifischer wirkender Immunsuppressiva mit geringeren Nebenwirkungen ist bei der rasanten Entwicklung auf diesem Gebiet nicht auszuschließen.

Das Projekt „Knochen- und Gelenktransplantation beim Menschen“ wird vom Hauptverband der Gewerblichen Berufsgenossenschaften und von der Dr.-Karl-Wilder-Stiftung der Deutschen Lebensversicherungsgesellschaften gefördert.

Literatur

1. Bensusan JS, Davy DT, Goldberg VM, Shaffer JW, Stevenson S, Klein L, Field G (1992) **The effects of vascularity and cyclosporin A on the mechanical properties of canine fibular autografts.** J Biomech 25: 415–420
2. Brauns L, Hofmann GO, Kirschner MH, Wagner FD, Nerlich A, Bühren V (1997) **Abstoßungsmonitoring und immunsuppressive Therapie nach gefäßgestielter, allogener Kniegelenktransplantation.** Tx Med 9: 148–152
3. Burchardt H (1983) **The biology of bone graft repair.** Clin Orthop 174: 28–42
4. Burwell RG, Gowland G (1961) **Studies in the transplantation of bone II. The changes occurring in the lymphoid tissue after homografts and autograft of fresh cancellous bone.** J Bone Joint Surg [Br] 43: 820–843
5. Chiron P, Colombier JA, Tricoire JL et al. (1990) **Une allogreffe massive vascularisée de diaphyse femoral chez l'homme.** Int Orthop 14: 269–272
6. Doi K, Akino T, Shigetomi M, Muramatsu K, Kawai S (1994) **Vascularized bone allografts: review of current concepts.** Microsurgery 15: 831–841
7. Friedlaender GE, Strong DM, Sell KW (1984) **Studies on the antigenicity of bone. II Donor-specific anti-HLA-antibodies in human recipients of freeze-dried allografts.** J Bone Joint Surg [Am] 66: 107–112
8. Goldberg VM, Porter BB, Lance EM (1980) **Transplantation of the canine knee joint on a vascular pedicles.** J Bone Joint Surg [Am] 62: 414–424
9. Hofmann GO, Kirschner MH, Bühren V, Land W (1995) **Allogeneic vascularized transplantation of a human femoral diaphysis under cyclosporine A immunosuppression.** Transpl Int 8: 418–419
10. Hofmann GO, Kirschner MH, Wagner FD, Land W, Bühren V (1996) **First vascularized knee joint transplantation in man.** Tx Med 8: 46–47
11. Hofmann GO, Kirschner MH, Wagner FD, Land W, Bühren V (1997) **Allogeneic vascularized grafting of a human knee joint with postoperative immunosuppression.** Arch Orthop Trauma Surg 116: 125–128

12. Hofmann GO, Falk C, Wangemann T (1997) **Immunological transformations in the recipient of grafted allogeneic human bone.** Arch Orthop Trauma Surg 116: 143–150
13. Innis PC, Randolph MA, Paskert JP, Burdick JF, Clow LW, Yaremchuk MJ, Weiland AJ (1991) **Vascularized bone allografts: in vitro assessment of cell-mediated and humeral responses.** Plast Reconstruct Surg 87: 315–325
14. Judet H, Padovani JP (1973) **Transplantation d'articulation complète avec rétablissement circulatoire immédiat par anastomose artérielle et veineuse chez le chien.** Rev Chir Orthop 59: 125–138
15. Judet H (1908) **Essai sur la greffe des tissus articulaires.** Comptes Rendus Acad Sci 146: 193–197
16. Kirschner MH, Hofmann GO (1996) **Vorläufige Ergebnisse der Transplantation allogener gefäßgestielter Femurdiaphysen unter Immunsuppression.** Tx Med 8: 48–53
17. Kirschner MH, Menck J, Hofmann GO (1996) **Anatomical bases of a vascularized allogeneic knee joint transplantation: arterial blood supply of the human knee joint.** Surg Radiol Anat 18: 263–269
18. Lee MY, Finn HA, Lazda VA, Thistlethwaite JR, Simon MA (1977) **Bone allografts are immunogenic and may preclude subsequent organ transplants.** Clin Orthop 340: 215–219
19. Lee WPA, Pan YC, Kesmarky S et al. (1995) **Experimental orthotopic transplantation of vascularized skeletal allografts: functional assessment and long-term survival.** Plast Reconstr Surg 95: 336–353
20. Lexer E (1925) **Joint transplantation and arthroplasty.** Surg Gynecol Obstet 40: 782–809
21. Lexer E (1908) **Substitution of whole or half joints from freshly amputated extremities by free plastic operation.** Surg Gynecol Obstet 6: 601–607
22. Mankin HJ, Doppelt S, Tomford W (1983) **Clinical experience with allograft implantation.** Clin Orthop 174: 69–86
23. Ortiz-Cruz E, Gebhardt MC, Jennings LC, Springfield DS, Mankin HJ (1997) **The results of transplantation of intercalary allografts after resection of tumors.** J Bone Joint Surg [Am] 79: 97–106
24. Reeves B (1968) **Studies on vascularized homotransplants of the knee joint.** J Bone Joint Surg [Br] 50: 226–227
25. Rosso R, Schäfer D, Fricker R, Schläpfer R, Brennwald J, Heberer M (1993) **Experimentelle vaskularisierte Kniegelenktransplantation an einem Hundemodell.** Langenbecks Arch Chir [Suppl] 1: 363–367
26. Rosso R, Schäfer D, Fricker R et al. (1997) **Functional and morphological outcome of knee joint transplantation in dogs depends on control of rejection.** Transplantation 63: 1723–1733
27. Siliski JM, Simpkin S, Green CJ (1984) **Vascularized whole knee joint allografts in rabbits immunosuppressed with cyclosporin A.** Arch Orthop Trauma Surg 103: 26–35
28. Volkov M (1970) **Allotransplantation of joints.** J Bone Joint Surg [Br] 52: 49–53
29. Walker N (1981) **Das vaskularisierte Knochentransplantat zur Überbrückung großer Knochendefekte.** Handchirurgie 13: 100–102
30. Yaremchuk MJ, Sedacca T, Schiller AL, May JW (1983) **Vascular knee allograft transplantation in a rabbit model.** Plast Reconstr Surg 71: 461–472

Lightfaden Blaue Seiten

Adressen für Mediziner-Englisch 1999/2000

Stuttgart, Jena, Lübeck: Fischer, 1998. 214 S., (ISBN 3-437-41276-0) Kunststoff, DM 24,80

Ein 5köpfiges Team des Gustav Fischer-Verlags hat in Eigenregie seine Reihe der Lightfäden um eine Sammlung wichtiger und – wie der Verlag es formuliert – interessanter Adressen für den Medizinbereich ergänzt. Ohne die Frage nach dem Nutzen solcher Sammlungen zu stellen, zeigt sich doch, wer sich auf dem weiten Feld des Gesundheitssystems tummelt. Das Buch ist gegliedert in die Abschnitte:

- ▶ Notrufzentralen (Vergiftungen, Strahlenunfallzentren, Tauch- und Überdruckmedizin und Verbrennungen),
- ▶ Selbsthilfe und Beratung (alphabetische Auflistung aller Selbsthilfegruppen),
- ▶ Schwerpunkteinrichtungen (ausgewählte klinische Fächer und Teilgebiete),
- ▶ Forschung und Lehre (Verlage, Arbeitsvermittlungen, Stiftungen, Universitäten, Pharmaadressen u. a.),
- ▶ Verbände und Organisationen (Körperschaften des öffentlichen Rechts, Fachgesellschaften, Berufsverbände u. a.),
- ▶ Behörden,
- ▶ Internetadressen

Die Vollständigkeit der Sammlung läßt sich schwer beurteilen. Daß der Hinweis auf den LINK-Server des Springer-Verlags mit über 400 wissenschaftlichen Journals, darunter den führenden deutschen Fachzeitschriften wie z. B. Der Internist, fehlt, weist auf die subjektive Selektion der Daten hin. Auch der Anspruch auf die Gültigkeit 1999/2000 darf hinterfragt werden, denn es fehlen z. B. Hinweise auf Institutionen der Gesundheitsökonomie. Die spitze Feder ist vielleicht zu Unrecht angesetzt; das Büchlein bietet einen exzellenten und schnellen Überblick über das Gesundheitssystem und seine Partner in allen Bereichen.

U. K. Lindner (Heidelberg)