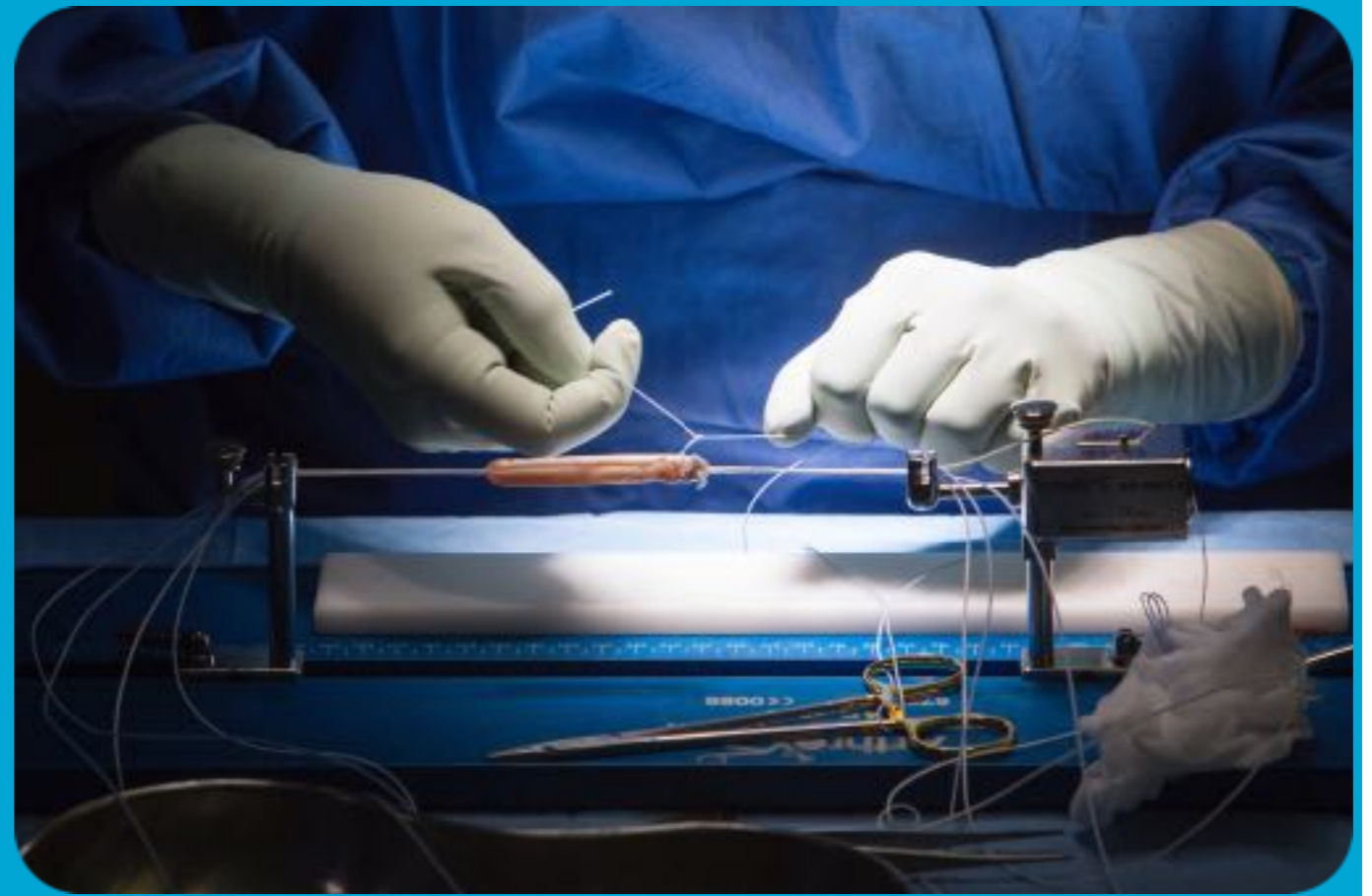


# Return to Performance Biology of the ACL graft

**Rob Janssen MD PhD**  
Orthopedic Surgeon  
Chair STZ Knee Expertise Center  
Director Orthopedic Residency  
Professor Value-Based Health Care  
Ass. Professor Knee Reconstruction  
KNVB Knee Consultant



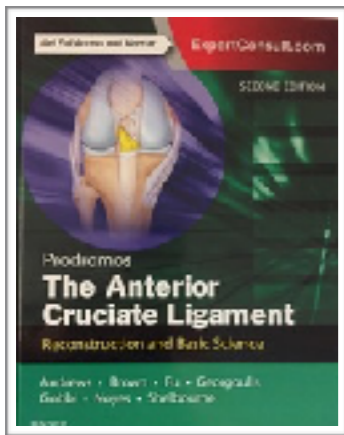
# Máxima MC Eindhoven-Veldhoven

## STZ Center of Expertise Complex Knee Injuries

## ESSKA PAMI Center Pediatric ACL injuries



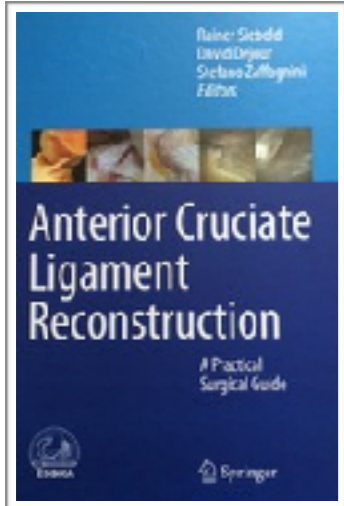




## Graft remodelling & ligamentization after ACL reconstruction

Janssen RPA & Scheffler SU

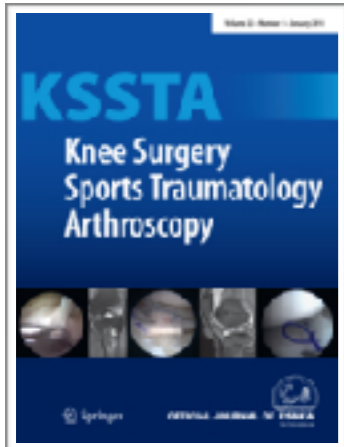
*Chapter 85: pp 342-347 in Prodimos CC. The Anterior Cruciate Ligament: Reconstruction and Basic Science. 2nd ed. Philadelphia, USA: Saunders, an Imprint of Elsevier, Inc.; 2018*



## Remodelling of hamstring tendon grafts after ACL reconstruction

Janssen RPA & Scheffler SU

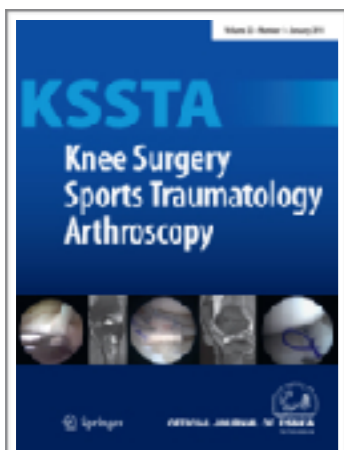
*In Siebold, Dejour, Zaffagnini, Eds. Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction - A Practical Surgical Guide (Springer) 2014 Chapter 25:257-266*



## Intra-articular remodelling of hamstring tendon grafts after anterior cruciate ligament reconstruction

Janssen RPA & Scheffler SU

*Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2014; 22:2102-2108*



## Remodelling of human hamstring autografts after anterior cruciate ligament reconstruction

Janssen RPA, Wijk vder J, Fiedler A, Schmidt T, Sala HAGM, Scheffler SU

*Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2011;19:1299-1306*

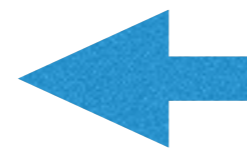
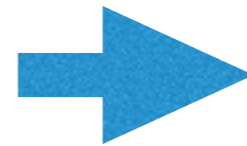
---

# Overview

- 
1. Introduction
  2. Remodelling of ACL grafts
  3. Remodelling human ACL grafts
  4. Take home message



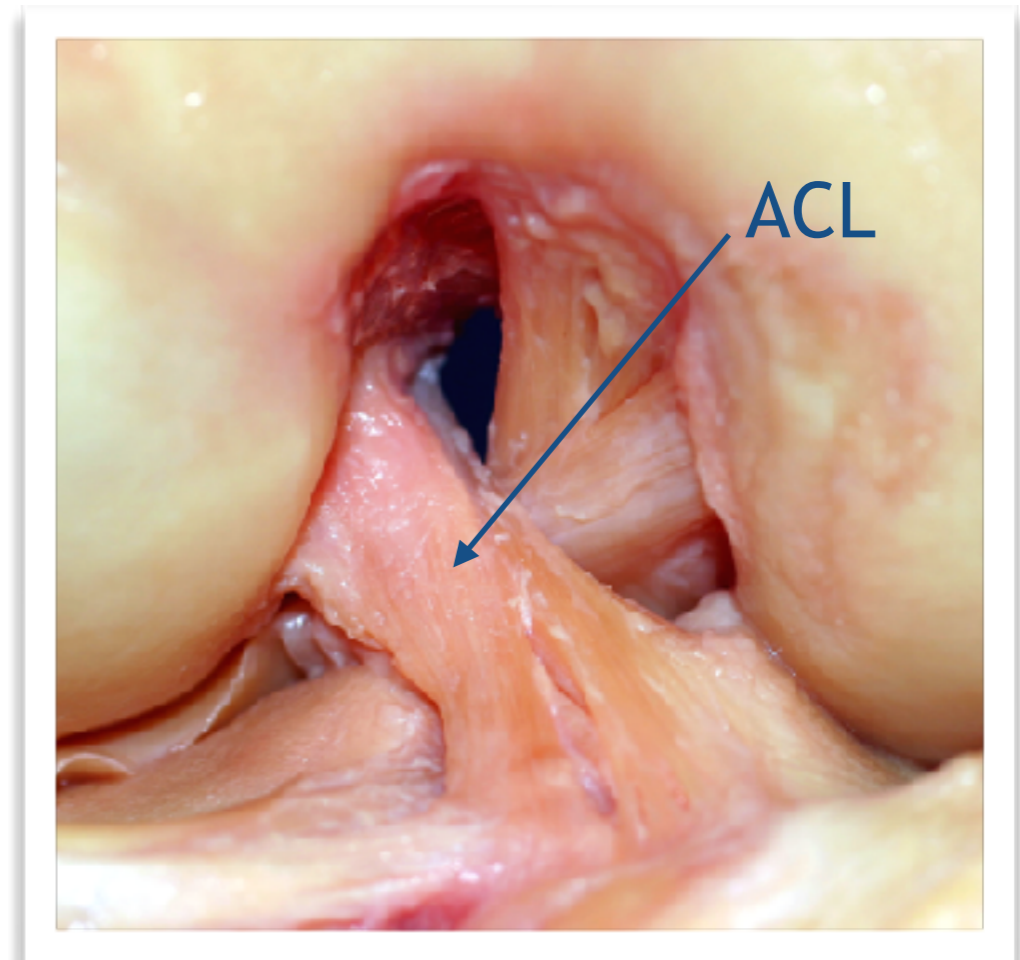
# 1. Introduction: ACL injury



# Introduction

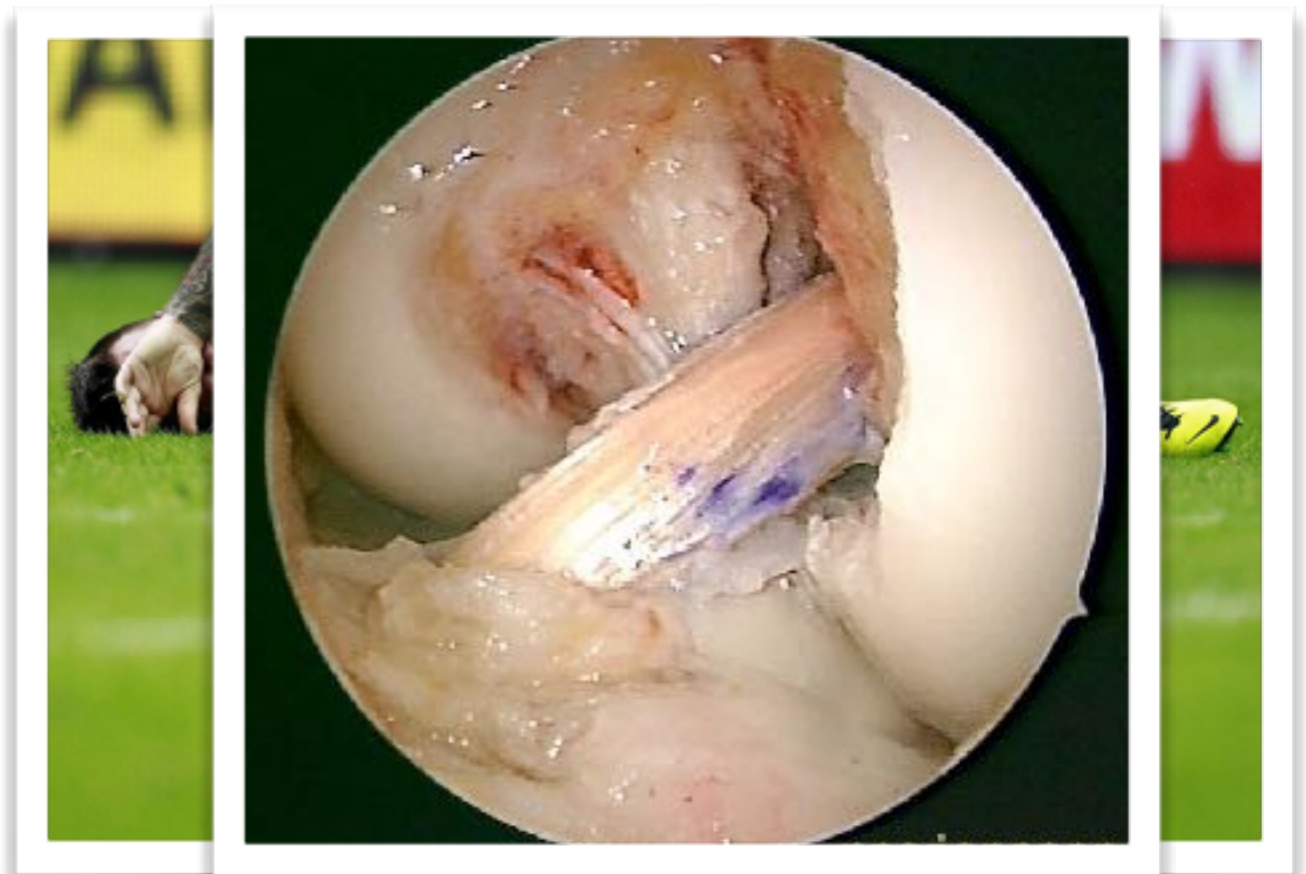
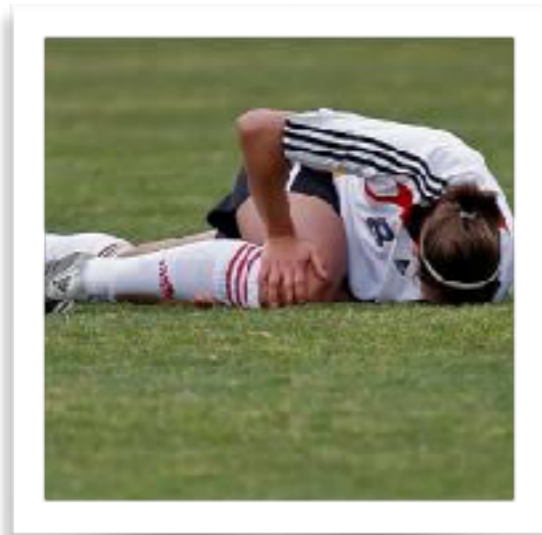
Successful ACL surgery requires understanding of:

- Anatomical graft placement
- Mechanical properties:
  - selected graft
  - fixation methods
- Rehabilitation



**➔ Biological processes graft after reconstruction**

- ACL surgical technique improved last 15-20 years
- Graft failure:  
0.7-10% adults, up to 30% pediatric/adolescents



- **ACL graft healing:**
  - Intra-tunnel
  - Intra-articular (remodelling)



---

# Law of functional adaptation

- “An organ will adapt itself structurally to an alteration, quantitative or qualitative in function” Wilhelm Roux 1905
- “Ligamentization” Clancy 1981, Amiel 1986, Scranton 1998, Goradia 2000
- ”Physiological knee joint biomechanics need to be restored in ACL reconstruction & rehabilitation for an optimal biomechanical stimulus to guide graft adaptation to new ACL” Janssen 2018



---

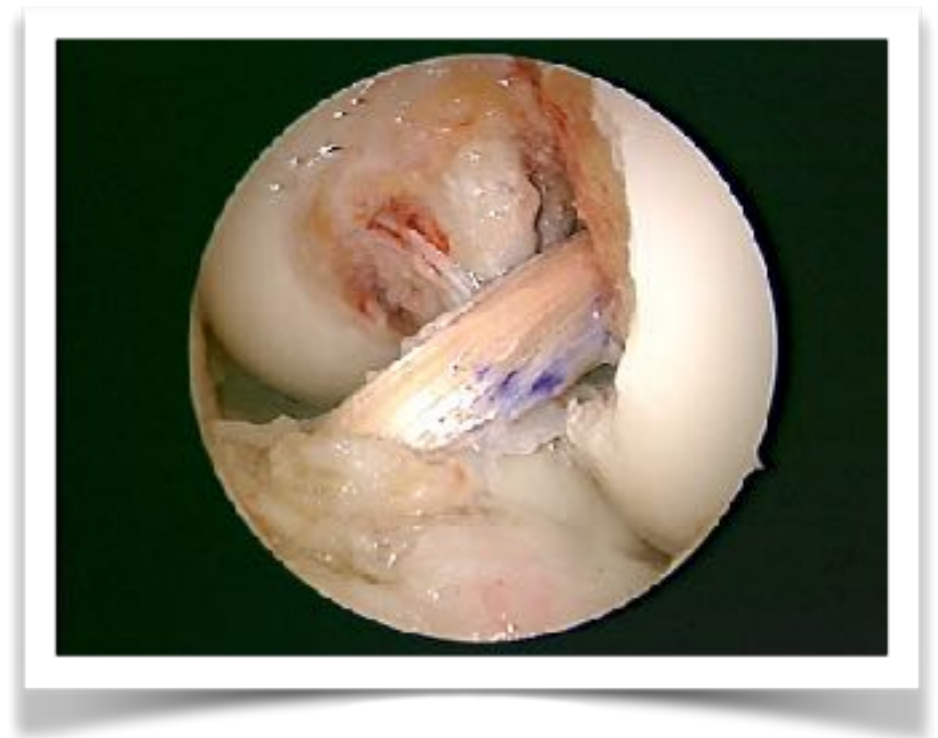
# Overview

- 
1. Introduction
  - 2. Remodelling of ACL grafts**
  3. Remodelling human ACL grafts
  4. Take home message

## 2. Remodelling ACL grafts

### Animal studies: 3 phases

1. Early graft healing
2. Proliferation
3. Ligamentization (maturation)



**➔ Rehabilitation protocols after ACL reconstruction**



---

# Phase 1: Early graft healing

## 0-4 weeks

- Graft center necrosis
- Hypocellularity
- No revascularization
- Collagen structure/crimp pattern maintained

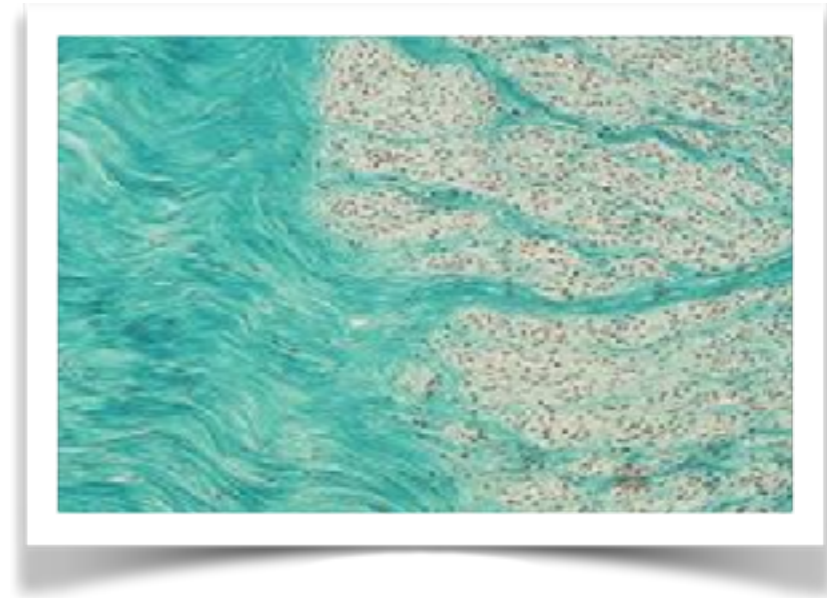
**Importance fixation due to lack of biological graft incorporation in tunnels with risk pull-out**

---

# Phase 2: Proliferation

## 4-12 weeks

- Cellularity ↑
- Myofibroblasts
- Revascularization
- Collagen fibril density ↓
- Type III collagen synthesis



**➔ Mechanical properties weakest 6-8 weeks**

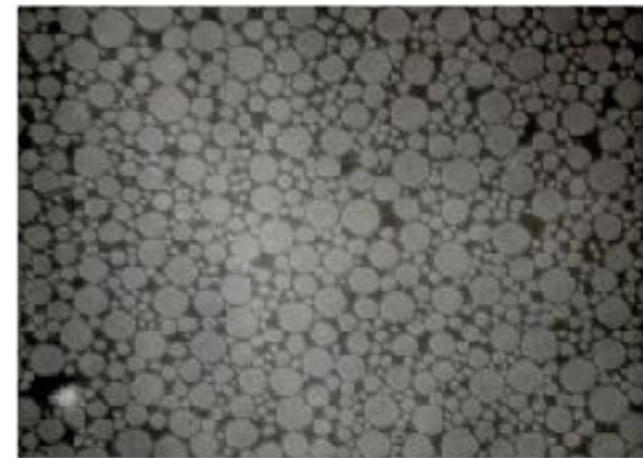
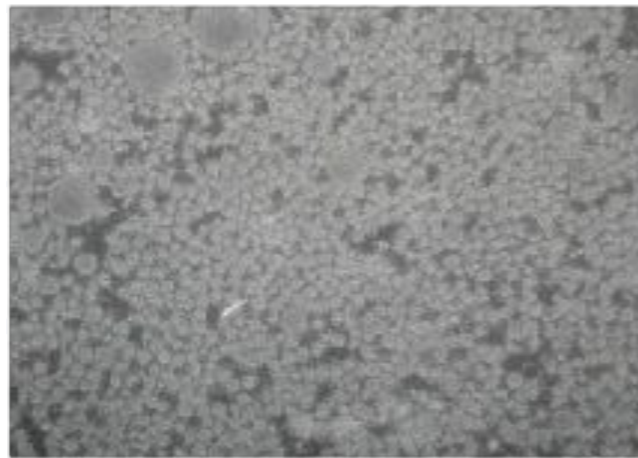


# Phase 3: Ligamentization

## 12 weeks - 12 months

- Cellularity ACL (2-6 months)

- Vascularity ACL (12 months)



Intact ACL

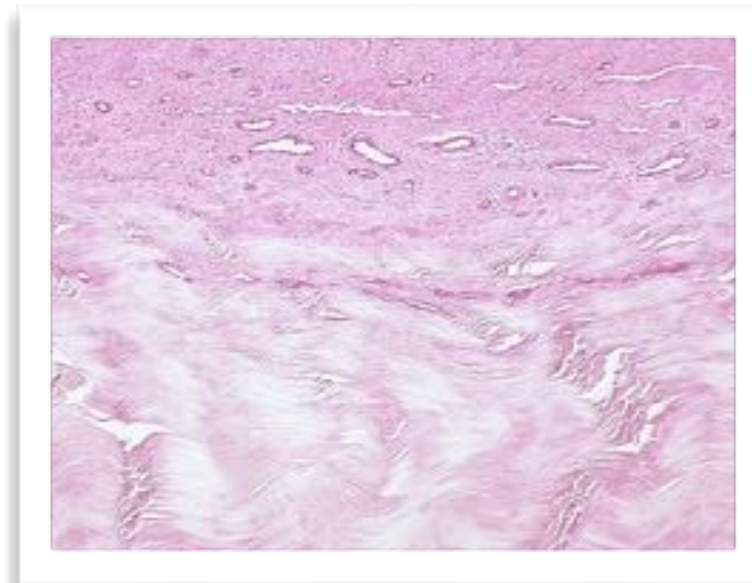
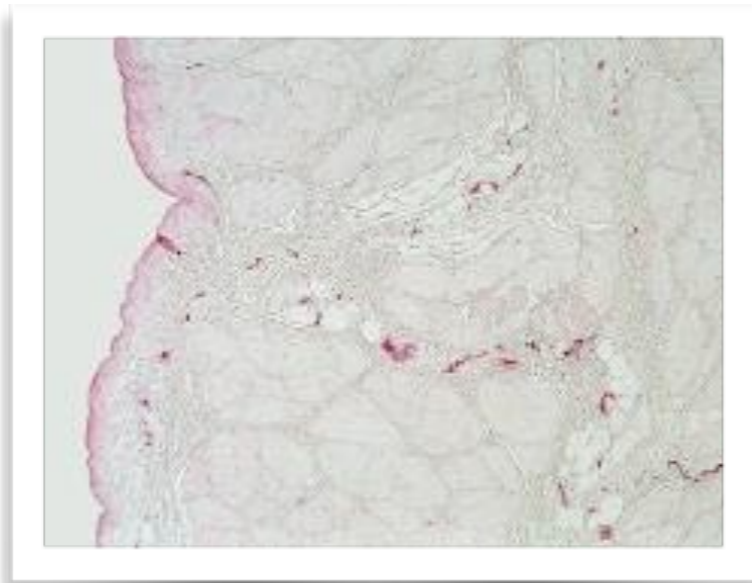
12 months  
collagen

- Collagen alignment ↑ (loss bimodality ≠ ACL)

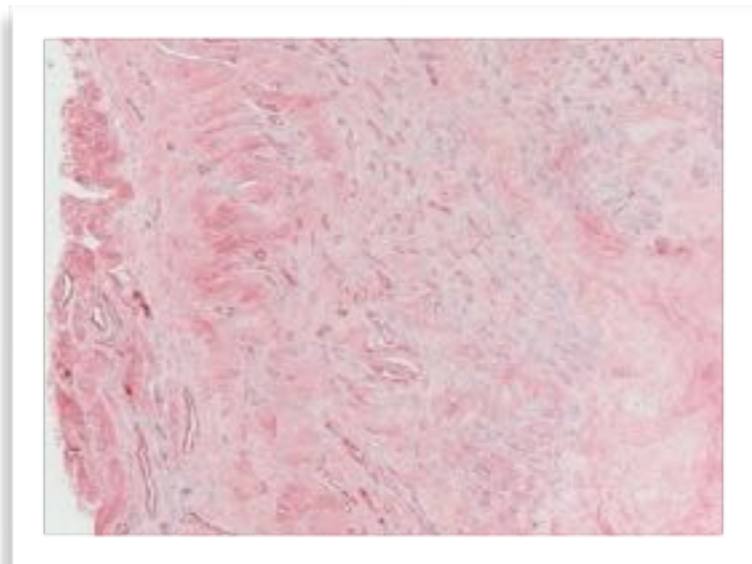
**1 year: structural properties 50-60% of intact ACL**

# Revascularization

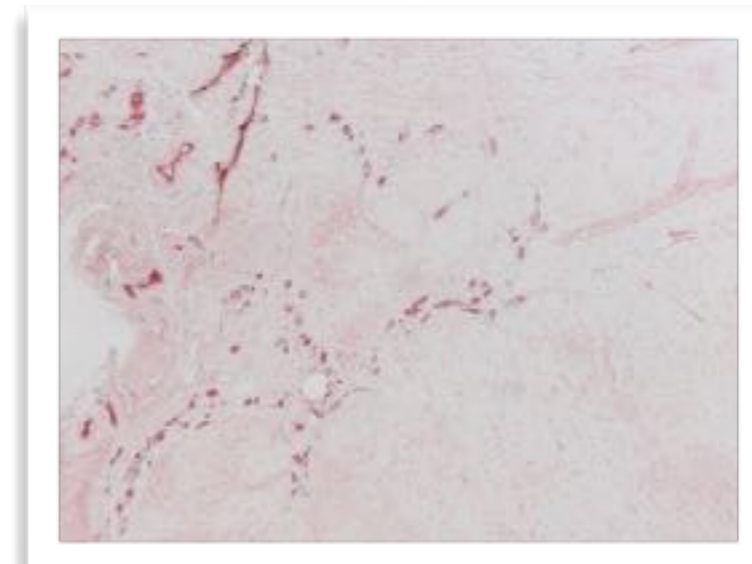
Intact ACL



6 weeks



12 weeks



52 weeks



---

# Summary ACL graft remodelling

## Animal studies

- Restoration graft integrity / histological appearance is completed at 6-12 months ( $\approx$  morphology intact ACL)
- Mechanical properties reach maximum strength at 12 months without further significant changes thereafter
- Mechanical strength is 50-60% of intact ACL

---

# Overview

- 
- A close-up photograph of a hand holding a white, spherical ACL graft. The graft is a small, round, textured object, likely made of a biological or synthetic material. The hand is positioned to show the graft clearly against a light blue background.
1. Introduction
  2. Remodelling of ACL grafts
  - 3. Remodelling human ACL grafts**
  4. Take home message

---

# 3. Remodelling human ACL grafts

## Factors that limit comparisons from animal studies:

- graft isometricity (arthrotomy, non-anatomic)
- patient compliance
- rehabilitation
- healing response/vascularity
- biomechanical strength



---

# Limitations human remodelling studies

- **MRI (gadolinium-enhanced): limited value**

---

# Remodelling ACL grafts

- MRI (gadolinium-enhanced): limited value
- **Biopsy studies:**
  - Post-mortem evaluation
  - Second-look arthroscopy
    - peripheral graft biopsy
    - focus proliferation/ligamentization phase

## Remodelling of human hamstring autografts after anterior cruciate ligament reconstruction

Rob P. A. Janssen · Jasper van der Wijk ·  
Anja Fiedler · Tanja Schmidt · Harm A. G. M. Sala ·  
Sven U. Scheffler

- 67 patients
- Second look arthroscopy 2001-2007
- Midsubstance biopsies: 6-117 months after ACL reconstruction
- ACL reconstruction:
  - quadruple hamstring reconstruction
  - standardized accelerated rehabilitation protocol



## **Remodelling of human hamstring autografts after anterior cruciate ligament reconstruction**

Rob P. A. Janssen · Jasper van der Wijk ·  
Anja Fiedler · Tanja Schmidt · Harm A. G. M. Sala ·  
Sven U. Scheffler

### **Biopsies allocated to 3 groups:**

- Group 1 = 6-12 months
- Group 2 = 13-24 months
- Group 3 = over 24 months

### **Control group:**

- Hamstring tendon and native ACL

## Remodelling of human hamstring autografts after anterior cruciate ligament reconstruction

Rob P. A. Janssen · Jasper van der Wijk ·  
Anja Fiedler · Tanja Schmidt · Harm A. G. M. Sala ·  
Sven U. Scheffler

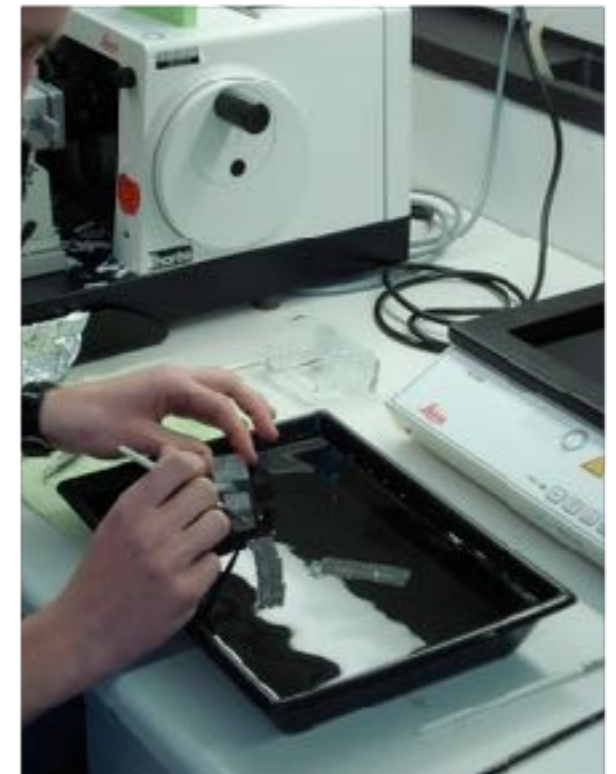
### Biopsies:

### Quantative analysis (immunostaining):

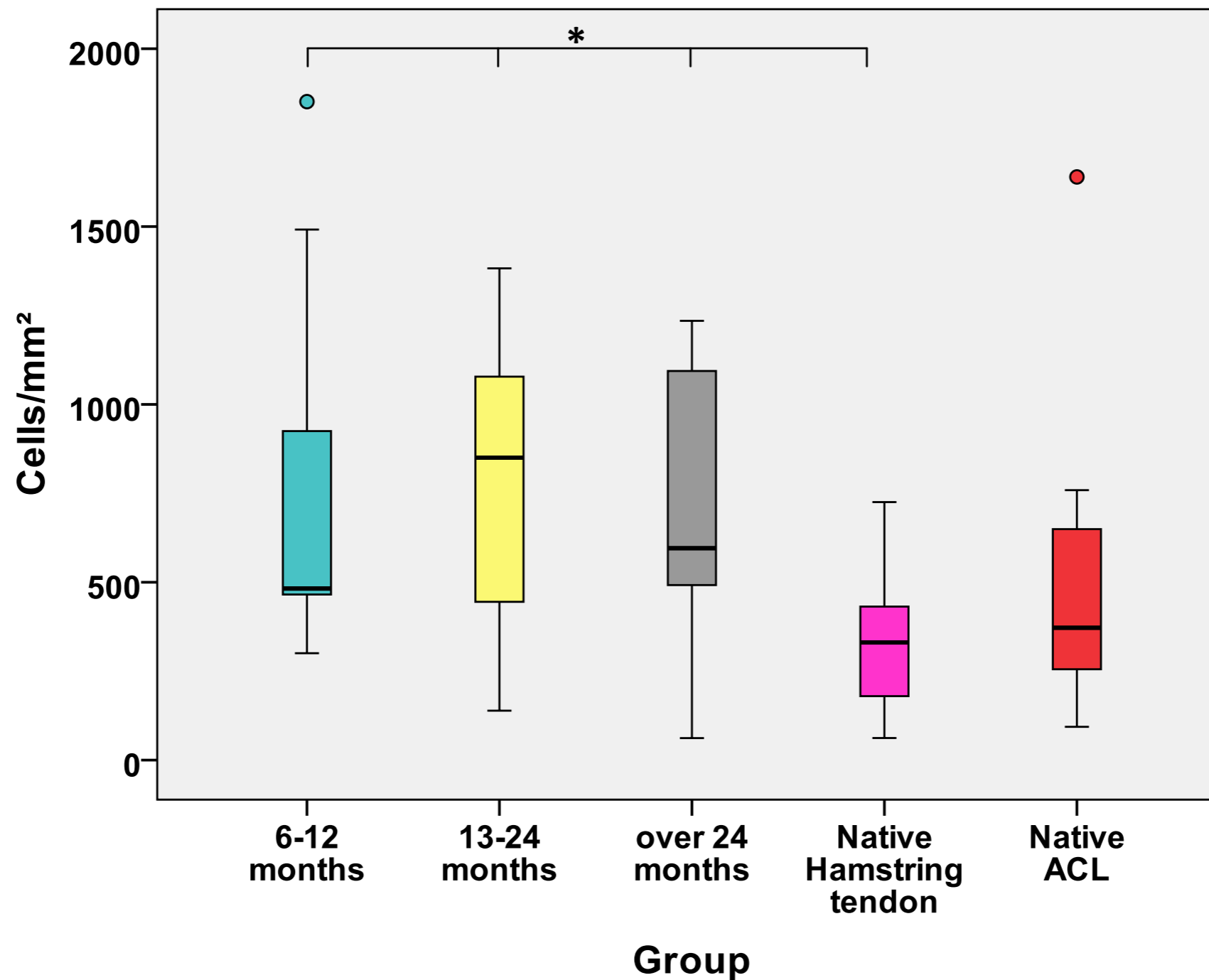
- Cellular, vascular and myofibroblast density

### Descriptive analysis:

- Cell morphology /distribution
- Inflammatory reaction
- Collagen fibril alignment

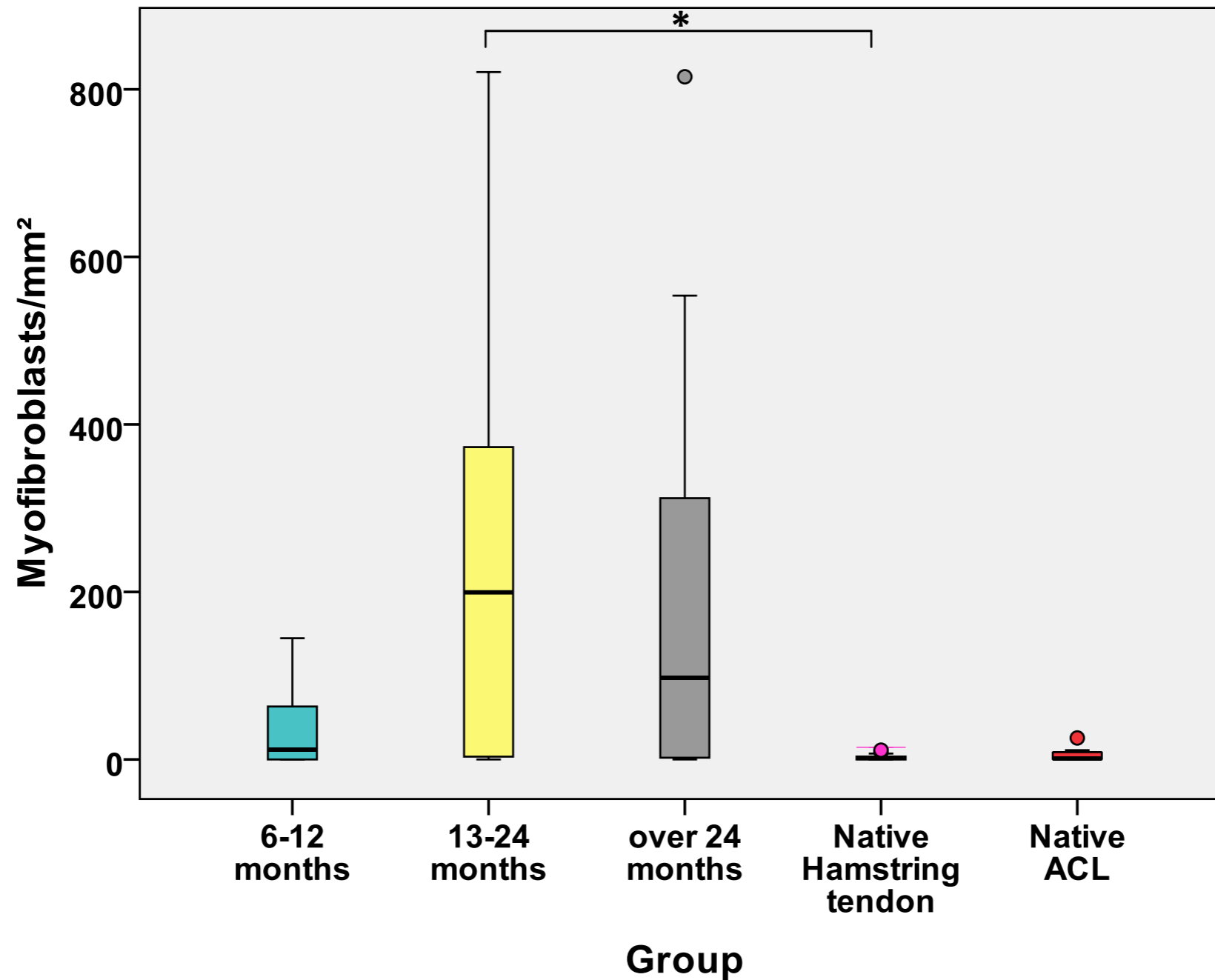


# Cellular density





# Myofibroblast density



---

# Summary human vs animal remodelling

**Graft remains viable. Same 3 phases of remodelling:**

**1. Early graft healing**

Graft necrosis ↓↓ (3-6 weeks)

**2. Extended Proliferation phase**

Hypercellularity/hypervascularity up to 1 year

**3. Extended Ligamentization phase**

1 to 3 years

**Final graft structural properties unknown in humans**

# RTP 9-12 months after ACL reconstruction Children 12 months?

## Topsporter te snel terug na knieletsel



Rob Janssen. FOTO: JEFFREY VAN  
BALKEN/FOTOMELLENIHOF

Een afgescheurde voorste knieband is voor een sporter een tijdrovende blessure. Herstel vergt een jaar, maar veel sporters proberen te snel terug te keren.

**Arnold Mandemaker**  
a.mandemaker@ed.nl

### Veldhoven

Sporters die de voorste kruisband in de knie afscheuren en daaraan geopereerd worden, moeten minstens een jaar revalideren voor ze kunnen terugkeren op hun oude niveau. Wie daar eerder aan begint loopt een vier keer grotere kans dan normaal dat de nieuwe kruisband ook afscheurt.

Dat concludeert orthopedisch chirurg Rob Janssen van het Máxima Medisch Centrum (MMC) in Veldhoven in een proefschrift waarop hij donderdag hoopt te

promoveren. Dit is een radicale breuk met de geldende opvatting dat een sporter zes tot negen maanden moet revalideren na deze knieoperatie. Het goede nieuws is dat negentig procent van de sporters met deze blessure na een jaar weer op het oude niveau kan presteren.

### AC Milan

Janssen (48) opereert veel topsporters uit binnen- en buitenland met knieletsel. Het MMC is nationaal verwijscentrum voor gecompliceerde knieletsels. Janssen trekt met zijn bevinding internationaal veel aandacht.

„Ik sprak laatst op een congres over knieletsel. Na afloop kwam een official van AC Milan naar me toe om mij te bedanken. „Nu kan ik eindelijk onze voetballers met een afgescheurde kruisband duidelijk maken dat ze langer moeten

wachten op terugkeer”, zei hij.”

Een afgescheurde voorste kruisband is een veelvoorkomend letsel bij sporters die veel draaien en springen, zoals bij voetbal, volleybal, basketbal of skiën. Tijdens de operatie wordt de gescheurde kruisband verwijderd en vervangen door een stukje lichaamseigen hamstringpees. Het duurt drie maanden voordat deze zich goed heeft vastgezet aan het bot. In de revalidatie wordt hier rekening mee gehouden. „Bij wandelen komt al drie keer het lichaamsgewicht op een knie te staan. Bij springen is dat zes keer”, illustreert Janssen.

In de volgende fase moet de pees op de juiste spanning komen. Ook dat vergt enkele maanden aangepaste revalidatie, waarbij de knie minder zwaar wordt belast. Pas na negen tot twaalf maanden mag de belasting volledig worden.

Janssen deed nog enkele opmerkelijke ontdekkingen. De eerste: het stukje pees dat uit de beenspier van de patiënt wordt gehaald, blijkt weer aan te groeien op precies dezelfde plaats. Dat was nog nooit eerder aangetoond. Ook leerde hij dat ruim vijftig procent van de sporters die een nieuwe kruisband kregen na tien jaar knieartrose ontwikkelt. Dat is een aandoening waarbij het kraakbeen in de knie verdwijnt. Verder bleek dat een op de vijf sporters bij wie in de ene knie de kruisband afscheurt, binnen twee jaar hetzelfde overkomt in de andere knie. De gevoeligheid voor de blessure blijkt ook erfelijk. Het aantal jonge vrouwen met knieletsel neemt toe. Dat heeft te maken met de groeiende populariteit van sporten zoals damesvoetbal, vermoedt Janssen. Vrouwen hebben ook vaker x-benen dan mannen.



---

# Remodelling.....The future





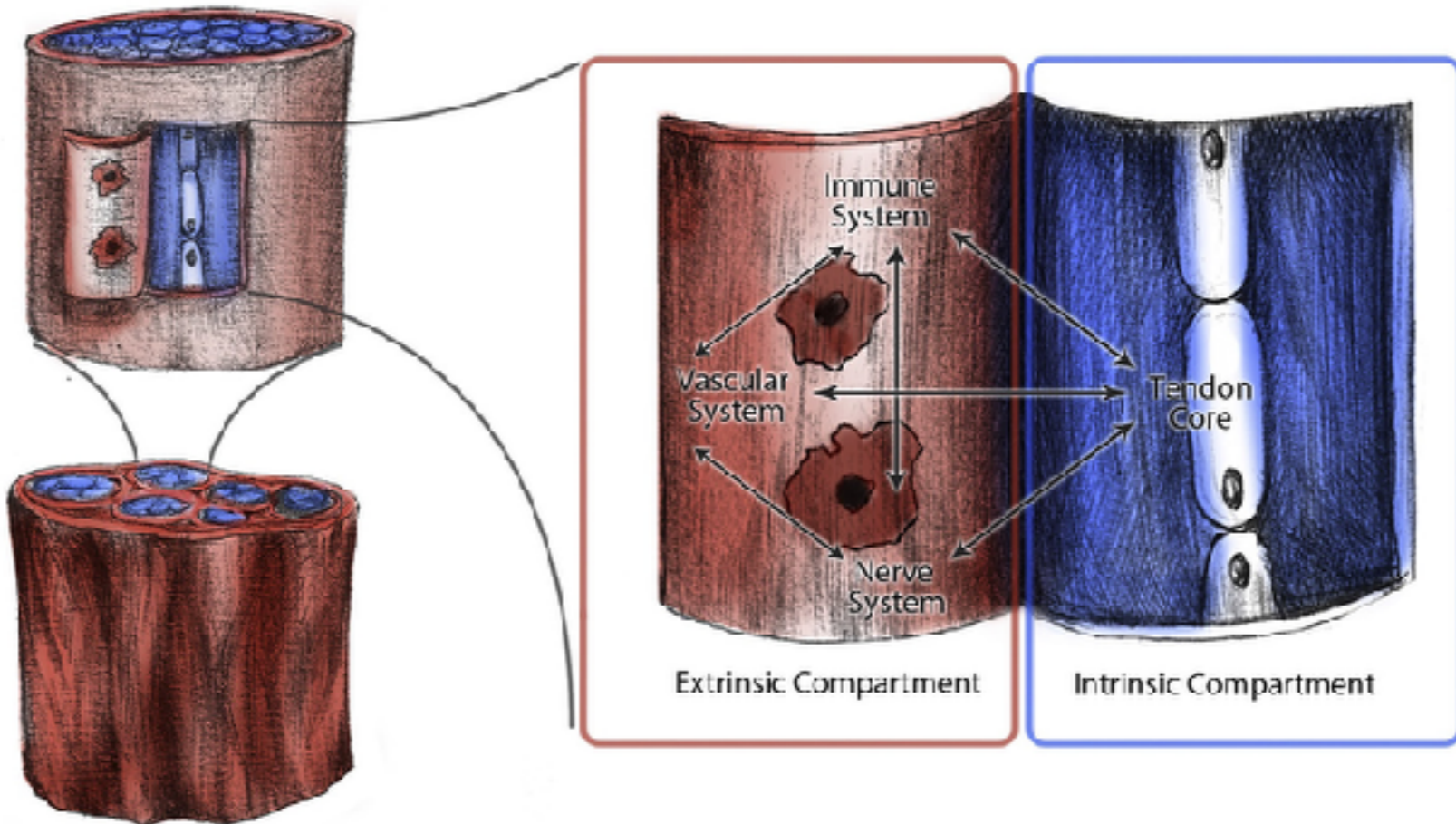
---

# Personalized medicine

- Optimize ACL surgery & rehabilitation to fully restore anatomy and function while providing the mechanical strength of the intact ACL
- Develop biological treatments that impact on graft healing in the early graft healing and proliferation phases to optimize the extra-cellular matrix and avoid excessive remodelling that might impair mechanical integrity of the healing graft
- Monitor and differentiate “good” from “bad” remodelling to optimize rehabilitation for faster return to unrestricted activity

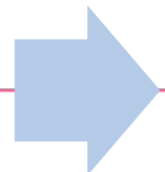
# Tissue Mechanics

## Potential Biological Consequences

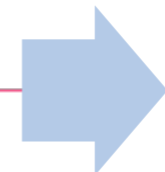


## Post-Operative Graft Remodelling

Early Healing Phase



Proliferation Phase



Ligamentization Phase

## Tissue Mechanics

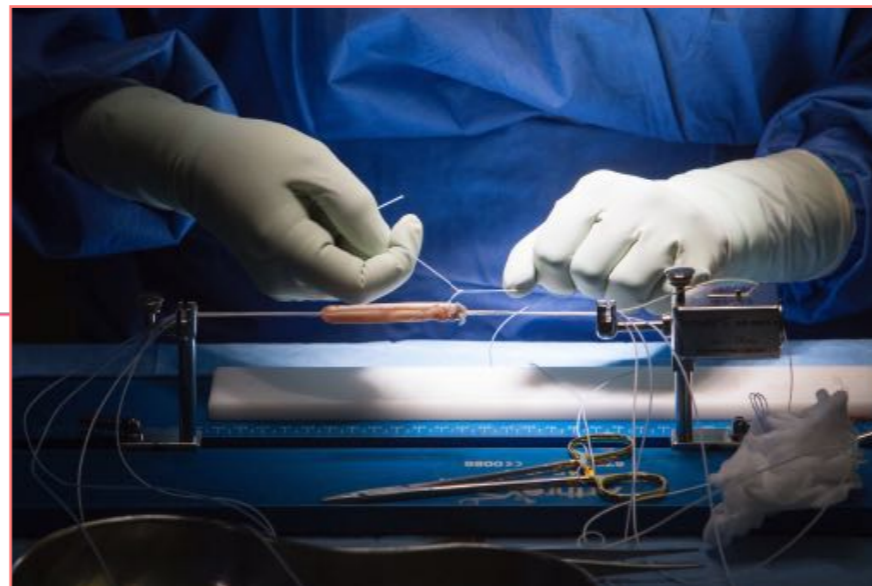
Potential  
Biological  
Consequences

### ACL graft peak strain:

- <4% strain: fibers back to original configuration
- >4% strain: failure intermolecular crosslinks
- >8% strain: graft rupture

### Rehabilitation exercises and ACL graft peak strain:

- Isometric quadriceps contraction @15 degrees knee flexion 4.4%
- All other closed and open kinetic exercises < 4%





# Mechanical Behaviour of Human Hamstring Tendons Used as Autografts in ACL Reconstructions

Despina Stefanoska

Graduation Committee:

Prof. dr. Keita Ito<sup>1</sup>

Dr. ir. J. Foolen<sup>1</sup>

Dr. C.C. van Donkelaar<sup>1</sup>

R.P.A. Janssen, MD PhD<sup>2</sup>

Prof. dr. ir. C.W.J. Oomens<sup>1</sup>

Prof. dr. ir. H.H. Weinans<sup>3</sup>

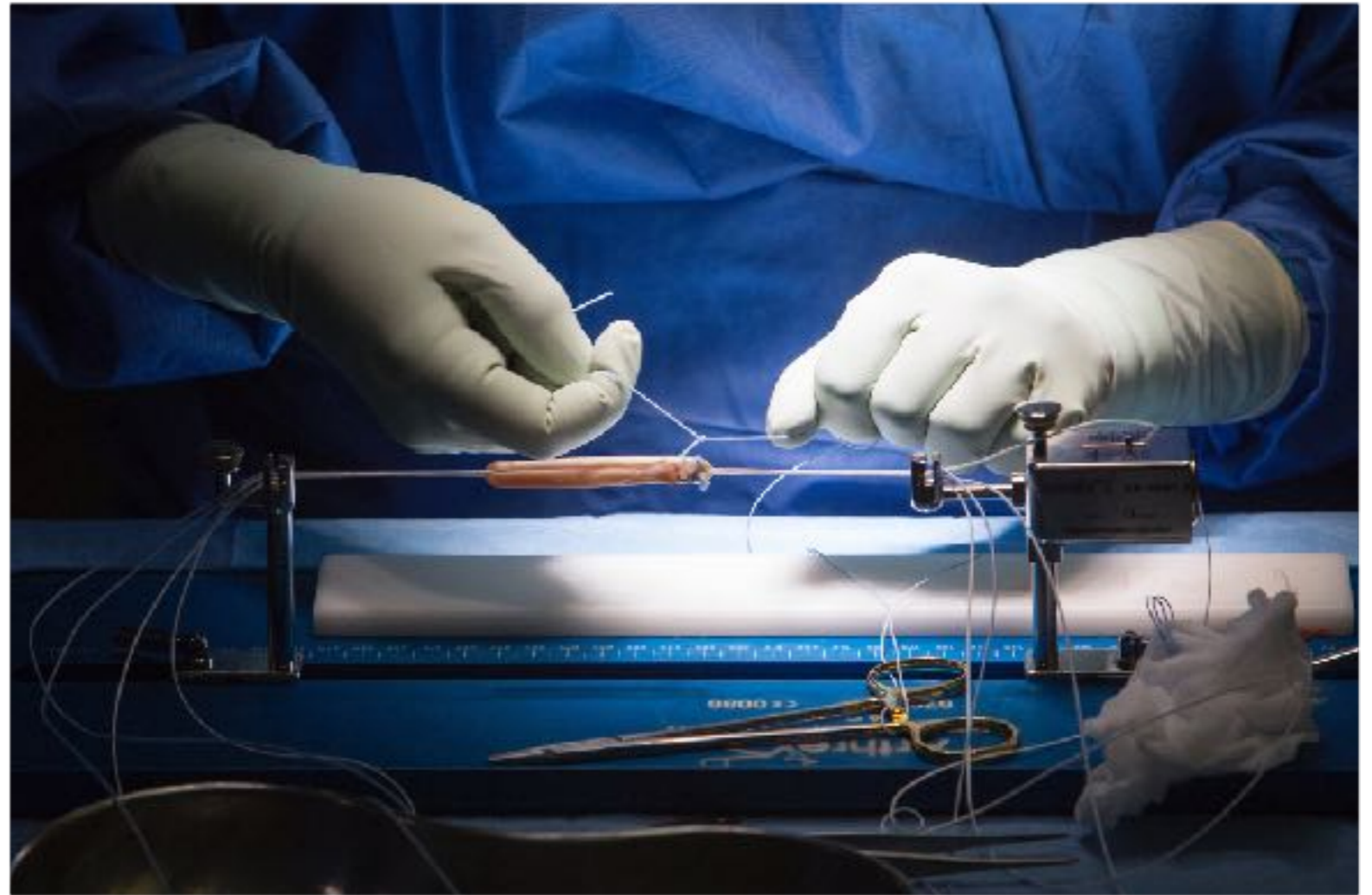
1 – Eindhoven University of Technology

2 – Máxima Medical Center Eindhoven

3 – University Medical Center Utrecht

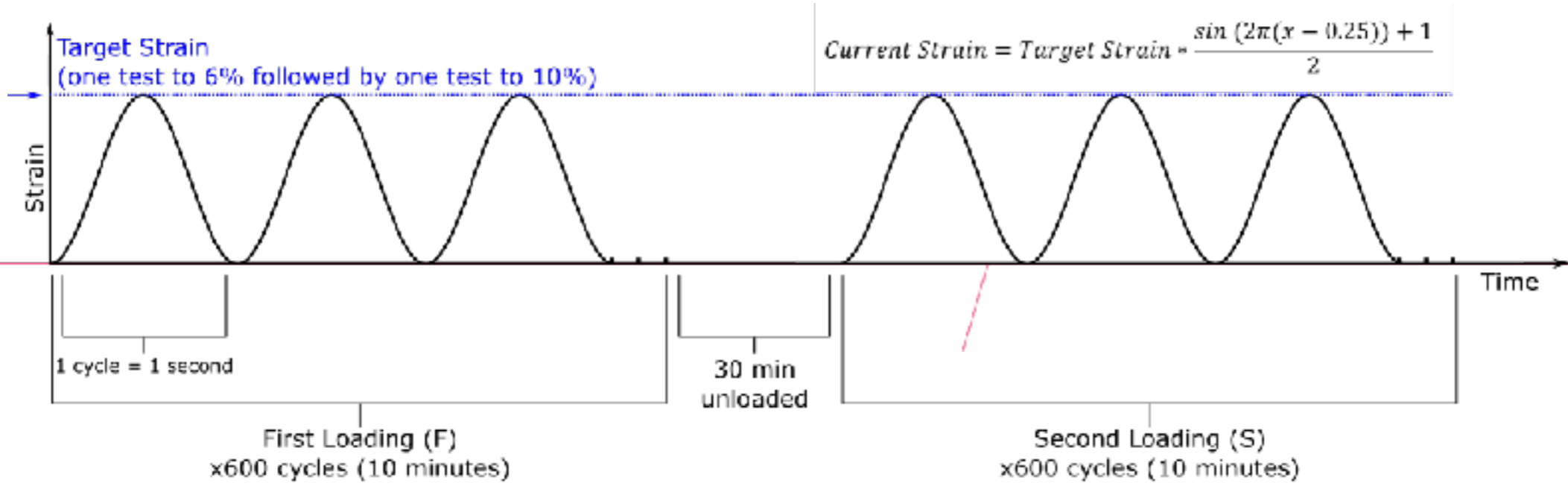
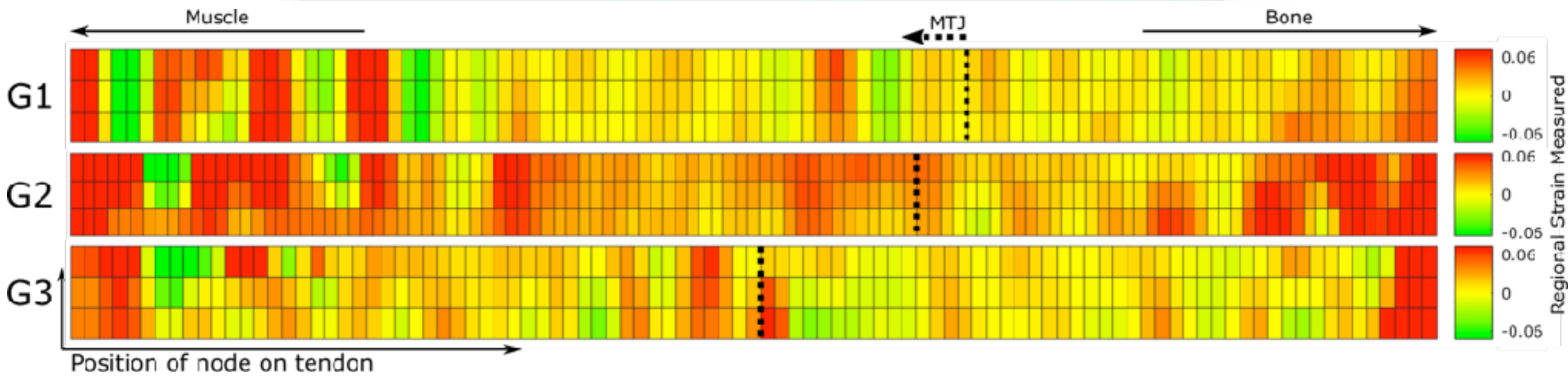
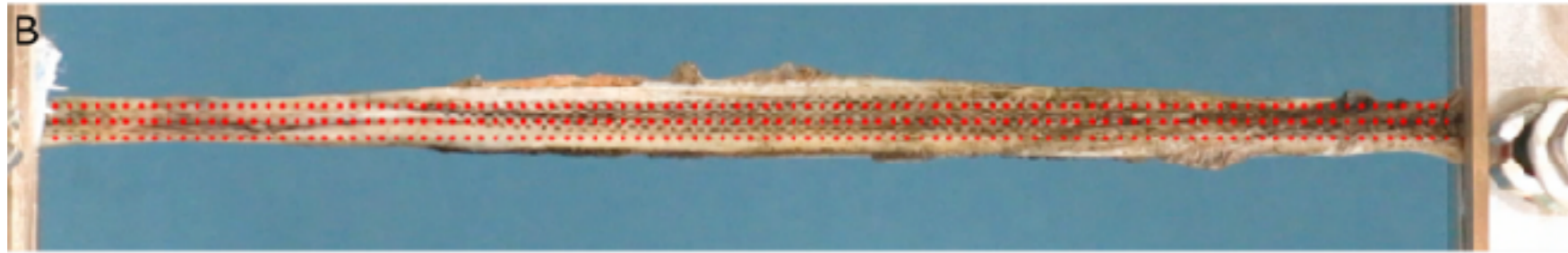


# Graft strain & remodelling

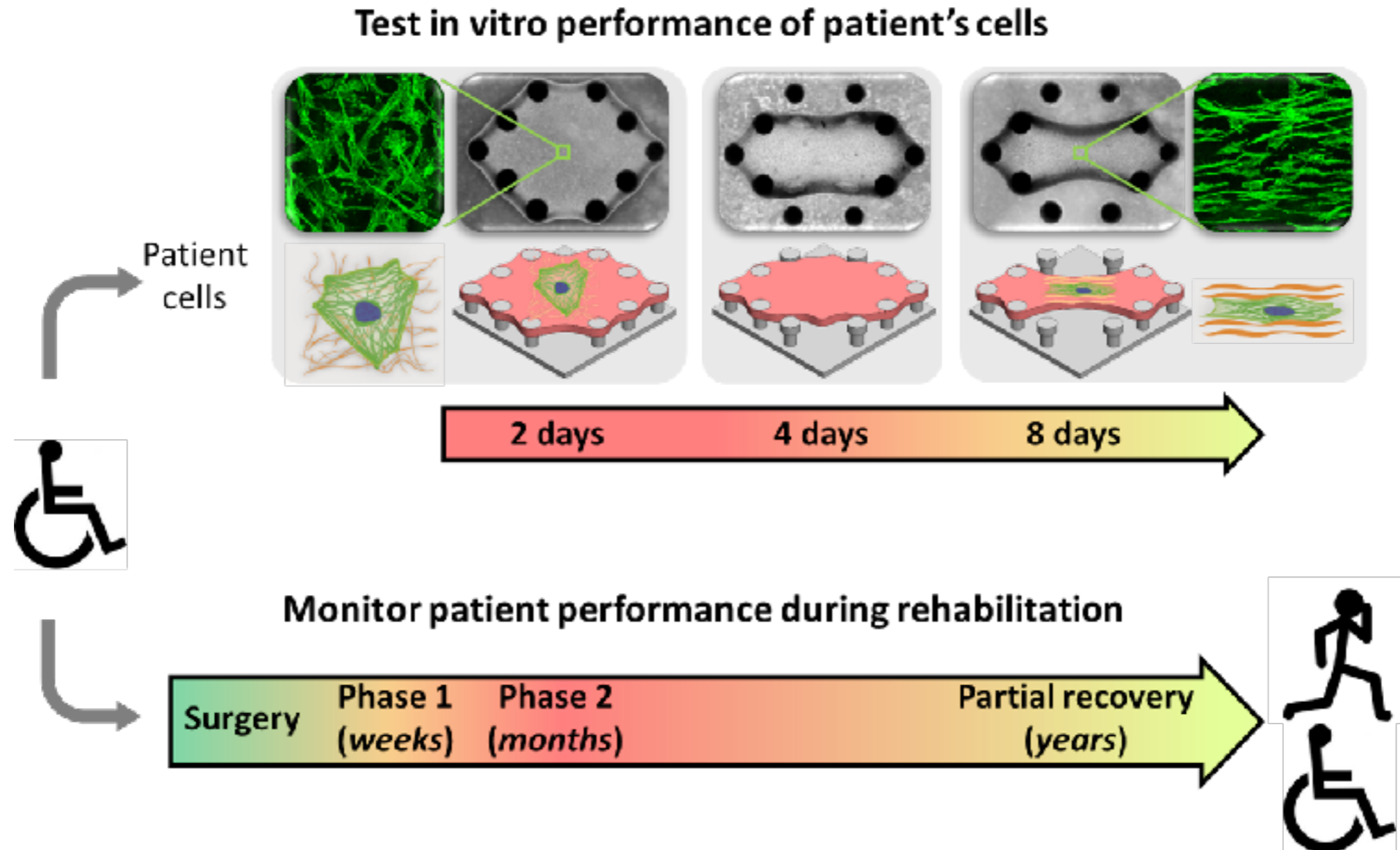


Groningen B, Stefanofska D, Vijfen M, Steen van der M, Foolen J, Ito K, Janssen RPA  
Orthopaedic Biomechanics, Dept. Biomedical Engineering. TU/e

# Graft strain & remodelling



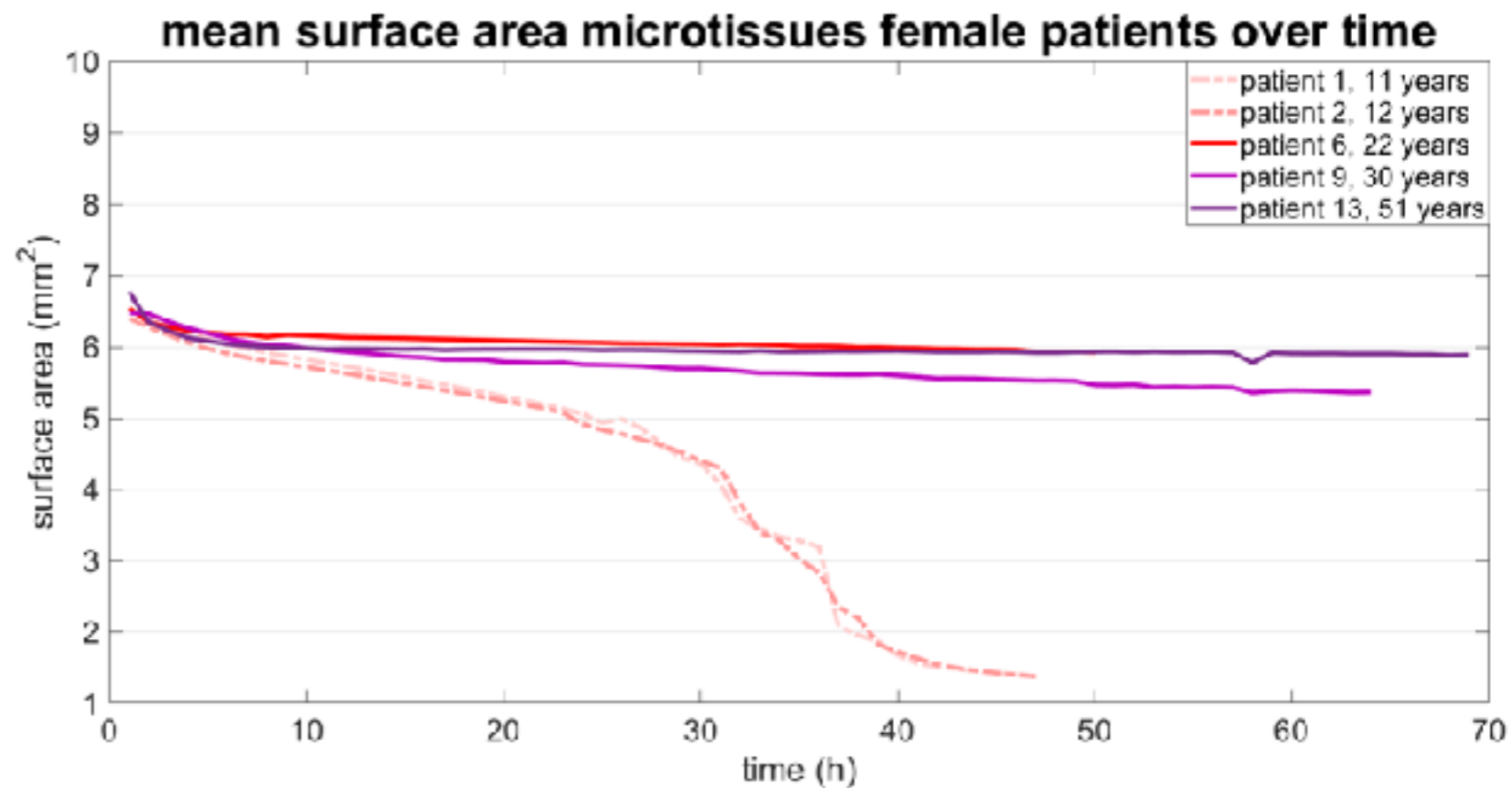
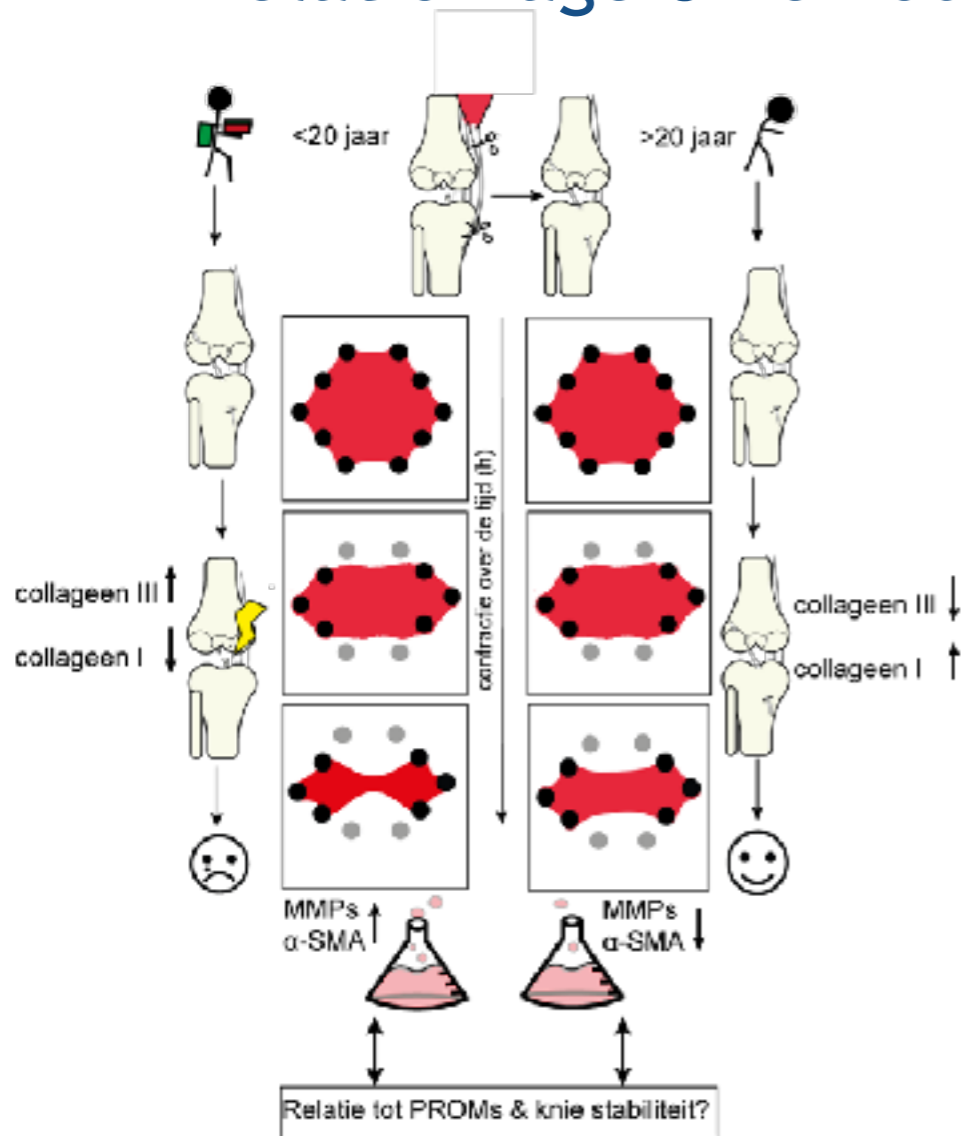
# Tendon graft remodelling





# Age & remodelling

- Rerupture ACL graft age up to 30% in children/adolescents
- Significant risk rerupture with early RTP
- Relation age & remodelling/contractibility ACL graft





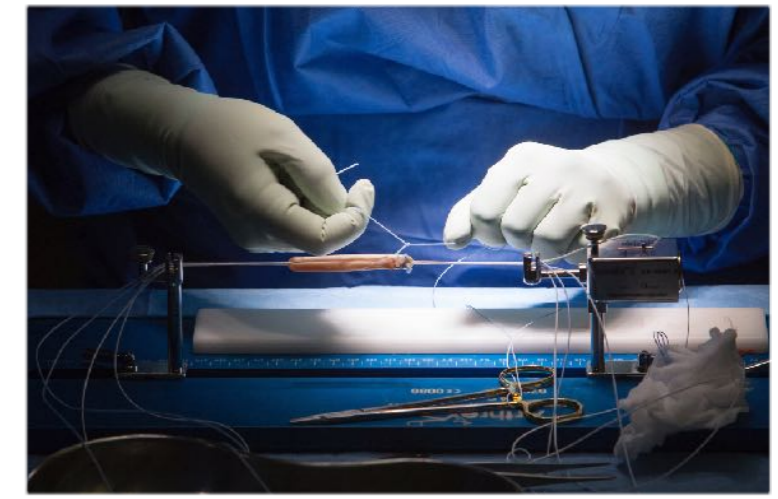
---

# Overview

- 
1. Introduction
  2. Remodelling of ACL grafts
  3. Remodelling human ACL grafts
  - 4. Take home message**

---

# 4. Take home message



- Human ACL autografts remain viable and show typical 3 stages of remodelling
- Remodelling process is not finished up to 2 years after ACL reconstruction
- Remodelling process in humans is elongated compared to results from animal experimental studies on which rehabilitation protocols are based
- Return to Performance 9-12 months from a biological perspective

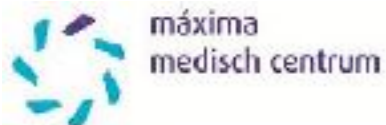




**RPA  
JANSSEN**  
ORTHOPEDISCH CHIRURG



[www.rpajanssen.nl](http://www.rpajanssen.nl)



**orthopedie  
groot eindhoven**