

**Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik / Campus Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dipl. Ing. Jansson**

**Matrix gestützte Autologe Chondrozyten Transplantation (MACT)
am Kniegelenk – klinische, histologische und radiologische
Einjahresergebnisse**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Thomas Niethammer
aus Schwetzingen

2010

**Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter E. Müller

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Hans Hertlein

Priv. Doz. Dr. med. Stefan Wirth

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Matthias Pietschmann

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 25.02.2010

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
1. Einleitung	7
1.1 Bedeutung von chondralen Defekten	7
1.2 Morphologie des Gelenkknorpels	8
1.3 Therapie der Arthrose	11
1.4 Therapieansätze bei Knorpeldefekten.....	11
<i>1.4.1 Konservative/ Medikamentöse Therapie</i>	<i>11</i>
<i>1.4.2 Operative Therapie</i>	<i>12</i>
1.5 Fragestellung.....	21
2. Material und Methodik.....	22
2.1. Die matrixinduzierte autologe Chondrozyten Transplantation (MACT).....	22
<i>2.1.1 Indikationsstellung</i>	<i>22</i>
<i>2.1.2 MACT Konstrukt</i>	<i>24</i>
<i>2.1.3 Operationstechnik</i>	<i>25</i>
<i>2.1.4 Postoperative Nachbehandlung</i>	<i>28</i>
2.2. Patientenkollektiv	28
2.3. Klinische Scores der Nachuntersuchung	31
<i>2.3.1 Gesamtbewertung</i>	<i>31</i>
<i>2.3.2 IKDC</i>	<i>31</i>
<i>2.3.3 VAS.....</i>	<i>32</i>
<i>2.3.4 Brittberg Clinical Rating</i>	<i>32</i>
2.4 Radiologische Nachuntersuchung.....	33
<i>2.4.1 Magnetresonanztomographie</i>	<i>33</i>
<i>2.4.2 Patelladysplasie</i>	<i>36</i>
2.5 Histologie.....	37
<i>2.5.1 Lichtmikroskopische Untersuchung</i>	<i>37</i>
<i>2.5.2 Elektronenmikroskopische Untersuchung</i>	<i>38</i>
2.6 In-vitro Zellkultur	39
2.7 Statistische Methoden	40
3. Ergebnisse	41

3.1 Gesamtscores der klinischen Nachuntersuchung	41
3.1.1 <i>Gesamtbeurteilung</i>	41
3.1.2 <i>IKDC Score</i>	42
3.1.3 <i>VAS</i>	43
3.1.4 <i>Brittberg Clinical Rating</i>	45
3.2 Komplikationen	47
3.3 Individuelle Kriterien	48
3.3.1 <i>Alter</i>	48
3.3.2 <i>Geschlecht</i>	50
3.3.3 <i>Body-Mass-Index</i>	51
3.3.4 <i>Ätiologie</i>	52
3.3.5 <i>Defektlokalisierung</i>	54
3.3.6 <i>Defektgröße</i>	55
3.3.7 <i>First- vs. second-line MACT</i>	57
3.3.8 <i>Co-Operationen</i>	60
3.4 Ergebnisse der MRT-Untersuchung	62
3.4.1 <i>MOCART Score</i>	62
3.4.2 <i>Patelladysplasie</i>	64
3.5 Ergebnisse der histologischen Untersuchung der MACT Konstrukte	65
3.6 Verhalten der Zellen im MACT Konstrukt in-vitro Zellkultur	71
4. Diskussion	73
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse	73
4.2 Diskussion der Methoden	73
4.2.1 <i>Fragebogen</i>	74
4.2.2 <i>Radiologie</i>	74
4.2.3 <i>Histologie</i>	75
4.3 Diskussion der Ergebnisse	77
4.3.1 <i>Fragebogen</i>	77
4.3.2 <i>Radiologie</i>	82
4.3.3 <i>Histologie</i>	83
4.4 Einordnung der Ergebnisse zu anderen knorpelregenerativen Verfahren	85
4.4.1 <i>ACT vs. MACT</i>	85
4.4.2 <i>Mikrofrakturierung vs. MACT</i>	87
4.5 Gesamtausblick	88
5. Zusammenfassung	91
6. Literaturverzeichnis	93

7. Anhang.....	117
7.1 Abbildungsverzeichnis	117
7.2 Tabellenverzeichnis	119
7.3 Abkürzungsverzeichnis.....	120
7.4 Fragebogen.....	121
8. Danksagung.....	127

1. Einleitung

1.1 Bedeutung von chondralen Defekten

Knorpeldefekte und konsekutive Arthrosen im hyalinen Gelenkknorpel stellen ein häufiges und schwer lösbares Problem für die Patienten und deren Therapeuten dar. Isolierte Knorpeldefekte in der Belastungszone des Knies, wie sie durch Trauma oder Nekrose (z.B. Osteochondrosis dissecans) entstehen, haben eine Inzidenz von etwa 63% ⁽³³⁾. Das Risiko des vorzeitigen Gelenkverschleißes nach isolierten Knorpeldefekten im jugendlichen Alter ist gegenüber der Durchschnittsbevölkerung um das dreifache erhöht ^(47;90;105). An der daraus entstehenden Osteoarthritis waren nach Angaben des Statistischen Bundesamtes in Deutschland 1998 über 5 Millionen Menschen – etwa 6% der Bevölkerung – erkrankt ⁽¹⁵⁴⁾. Schätzungen der DGRh (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.) zufolge wird diese Zahl aufgrund der alternden Gesellschaft bis zum Jahr 2010 auf 25% der Bevölkerung ansteigen ⁽³⁴⁾.

Nach Angaben einer Studie aus dem Jahre 2005 zeigte jeder zweite über 60-jährige Patient arthrotisch veränderte Gelenke ⁽¹⁴⁷⁾. Da die Inzidenz der Arthrose mit zunehmendem Alter steigt ⁽¹⁶¹⁾, wird die Prävalenz der Arthrose in den nächsten Jahren rapide zunehmen. Der durch diese beeindruckenden Zahlen entstehende volkswirtschaftliche Schaden ist immens und belief sich im Jahr 2004 auf 6,8 Milliarden Euro ⁽¹⁵⁵⁾ an direkten Kosten allein für die Kranken- und Rentenkassen. Durch kostengünstige Therapien und verbesserte Primärprävention der Arthrose könnten so die Kosten für die Gesellschaft verringert werden ⁽¹¹⁰⁾.

Der individuelle Schaden der Patienten wiegt jedoch nicht minder. Knorpeldefekte führen in Zusammenhang mit einer Einschränkung der Bewegung gerade bei der älter werdenden Bevölkerung zu einer starken Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Betroffenen. Schmerzen und Bewegungsmangel führen die Patienten in eine passive immobile Situation, was als Risikofaktor für weitere Erkrankungen anzusehen ist. Hinzu kommt die mögliche soziale Isolierung, die gerade bei älteren Patienten eine große Gefahr darstellt. Für junge Patienten, die in dieser Studie hauptsächlich untersucht wurden, hat ein Verlust der Beweglichkeit große finanzielle aber auch persönliche Konsequenzen. Dies

kann Frühberentung, häufige krankheitsbedingte Fehlzeiten oder Rückzug aus Vereinen zur Folge haben (¹⁵³).

Die bisherigen Therapieformen sind ebenso vielfältig wie das Auftreten in der Bevölkerung. Leider steht zur definitiven Behandlung nur die Endoprothetik des betroffenen Gelenkes zu Verfügung. Damit ist eine frühe konsequente Behandlung zur Primär- und Sekundärprävention von Knorpeldefekten von besonderer Bedeutung, um die gravierenden Folgen für die Patienten und die Gesellschaft zu vermindern.

1.2 Morphologie des Gelenkknorpels

Auf Grund verschiedener funktioneller Anforderungen haben sich folgende drei Formen von Knorpel entwickelt, welche sich in der Zusammensetzung der Matrix unterscheiden:

1. Elastischer Knorpel
2. Faserknorpel
3. Hyaliner Knorpel

Letzterer ist aufgrund seiner besonderen Eigenschaften und Beschaffenheit in der Gelenksbiomechanik von besonderer Bedeutung. Durch seine charakteristische Struktur ist er geeignet, Druck- und Stoßbelastungen gleichmäßig auf den subchondralen Knochen zu verteilen und so die mechanische Belastung für den Knochen zu vermindern. Durch seine glatte Oberfläche ist eine Minimierung der Reibungskräfte gegeben.

Hyaliner Knorpel besteht nur zu 2-10% aus Chondrozyten. Diese stammen von mesenchymalen Stammzellen ab und differenzieren zu Chondroblasten. Die Teilungsfähigkeit der Chondrozyten nimmt mit dem Alter ab, was zu einer Verringerung der Gesamtzahl führt. Die Interzellulärsubstanz besteht zu 60-80% aus Wasser und Elektrolyten sowie der Extrazellulären Matrix, die sich zu 50% aus kollagenen Fasern, 30% Proteoglykanen und 20% Glykoproteinen zusammensetzt. Sie wird von den Chondrozyten gebildet und ist für die besonderen funktionellen Eigenschaften des hyalinen Gelenk-

knorpels wie Elastizität, Haltbarkeit und Druckverteilung hauptsächlich verantwortlich. Außerdem schützt sie die Chondrozyten vor Verletzungen im normalen Gebrauch ⁽¹⁶⁰⁾ ⁽²⁵⁾.

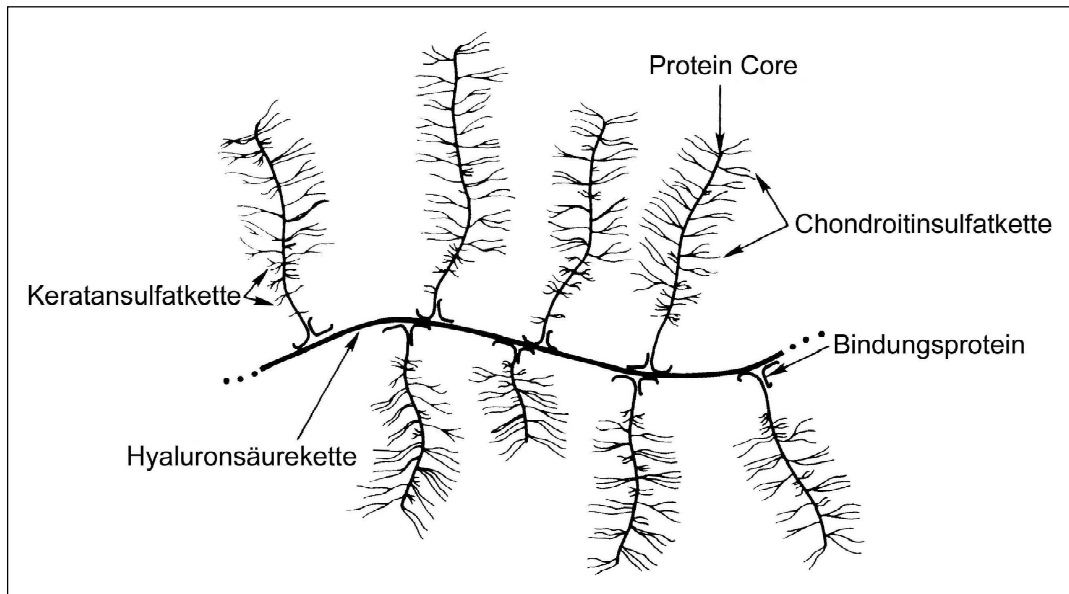


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Proteoglykanaggregat Struktur (aus Ref. ⁽¹²²⁾)

Im hyalinen Knorpel findet man zu 90% Kollagen vom Typ II. Außerdem lassen sich Anteile von Kollagen Typ V, IX, X, und XI finden. Die fibrillären Bestandteile bestimmen durch ihre Architektur die Festigkeit und Form des Knorpels ⁽¹⁵⁹⁾. Die Proteoglykane bestehen aus Chondroitinsulfat und Keratansulfat, die mit einem Zentralprotein, dem sog. Core-Protein, kovalent verbunden sind. Mit Hyaluronsäuremolekülen bilden die Proteoglykane Aggregate, welche mit Kollagen interagieren können (siehe Abbildung 1).

Der Hauptbestandteil der Interzellularsubstanz ist jedoch eingelagertes Wasser, welches 60-80% der Interzellularsubstanz ausmacht. Es bindet sich an die Proteoglykane und kann so als biomechanische Feder wirken. Durch Druckbelastung auf den Knorpel löst sich das Wasser aus der Matrix. Bei nachlassendem Druck wird das Wasser wieder in die Proteoglykanzwischenräume gezogen ⁽¹¹⁷⁾. Somit bestimmen die Proteoglykane die viskoelastischen Eigenschaften des Gelenkknorpels, während die kollagenen Fasern der extrazellulären Matrix für die Elastizität verantwortlich sind ⁽⁷⁾. Diese Wasserbewegung ist außerdem wichtig für die Ernährung des Knorpels, da der hyaline Gelenkknorpel kein

Perichondrium besitzt. Im Laufe des Lebens nimmt der Wassergehalt deutlich ab, was eine verminderte Gleitfähigkeit sowie einen Verlust der Druckfestigkeit zur Folge hat.

Der hyaline Knorpel wird aus 4 Schichten gebildet, die sich sowohl im Aufbau als auch in der mechanischen Funktion unterscheiden: Superfizielle Tangentialzone, Transitionalzone, Radiärzone, Kalzifizierungszone (siehe Abbildung 2).

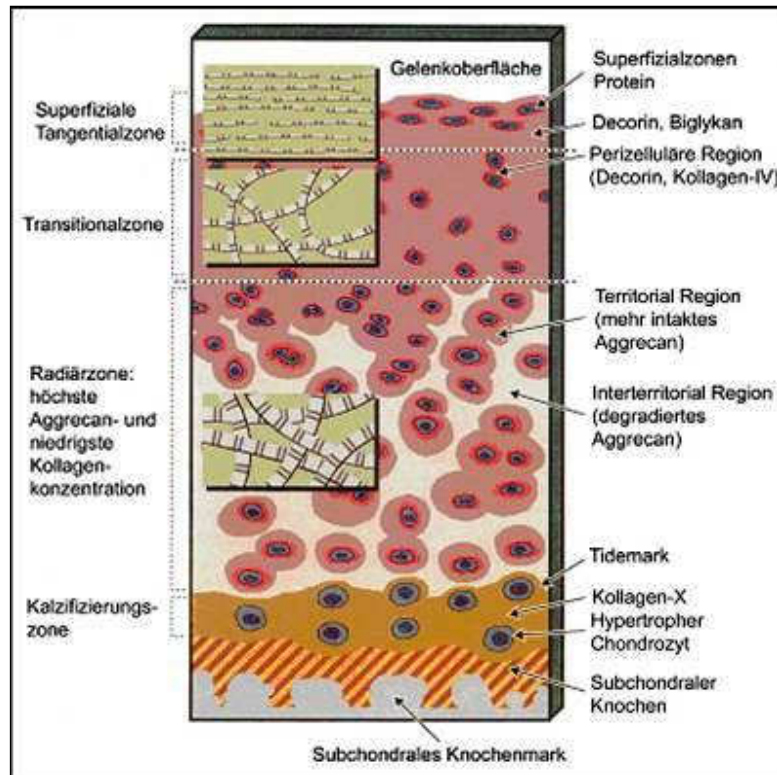


Abbildung 2: Schematische Darstellung hyalinen Knorpels (aus Ref. ⁽¹³⁷⁾)

Im ausdifferenzierten Zustand besitzt Knorpel weder Nerven noch Gefäße. Die Ernährung des Knorpels wird durch Diffusion gewährleistet. Oberflächliche Knorpeldefekte führen zu einer ineffizienten Steigerung der Kollagen- und Glykosaminsynthese ⁽⁹²⁾. Die Regenerationsfähigkeit oberflächlicher Knorpeldefekte ist, außer bei Kindern, nur sehr gering. Die Gründe liegen in der oben beschriebenen morphologischen Zusammensetzung des Knorpels. Die Chondrozyten sind fest in die extrazelluläre Matrix eingebettet, was eine verminderte Migrationfähigkeit zur Folge hat und ein Einwandern in den Knorpeldefekt verhindert. Außerdem stellt Knorpel ein bradytrophes Gewebe dar, dessen Regenerationsfähigkeit durch die geringe metabolische Aktivität vermindert ist. Daher heilen selbst kleine

oberflächliche Gelenkknorpeldefekte, auch wegen der fehlenden Vaskularisierung, in der Regel nicht. Eine Heilung erfolgt bei fortschreitender Arthrose durch Einbluten in das Defektareal nach Eröffnung des Knochenmarkraumes. Die eingeströmten Zellen sowie synthetisierte Wachstumsfaktoren können kleinere Defekte bis 2-3 mm Durchmesser reparieren. Größere Defekte mit einem Durchmesser von mehr als 3 mm heilen hingegen nicht mehr aus und benötigen ein therapeutisches Vorgehen (⁶⁶).

Durch das Einwandern von Stammzellen entsteht ein vaskularisiertes Narbengewebe. Dieses Gewebe entspricht aufgrund des hohen Gehalts von Kollagen Typ I biomechanisch minderwertigem Faserknorpel. Da diesem Ersatzknorpel die speziellen Eigenschaften der Faserarchitektur und die morphologische Beschaffenheit des hyalinen Gelenkknorpels fehlen, ist dieser weniger stabil und degeneriert aufgrund der hohen mechanischen Belastung (⁵⁴).

1.3 Therapie der Arthrose

Die endoprothetische Versorgung der Kniegelenksarthrose hat sich innerhalb der letzten Jahrzehnte zu einer erfolgreichen und zuverlässigen Behandlung entwickelt (¹⁴⁹). Die Knieendoprothetik verzeichnete in den vergangenen Jahrzehnten eine erhebliche Steigerung der Implantationszahlen, wobei bisherige Schätzungen von etwa 60.000 Implantationen pro Jahr in Deutschland ausgehen (⁷⁸). Die Haltbarkeit der Prothesen ist jedoch limitiert, so dass nach durchschnittlich 15-18 Jahren eine Reimplantation durchgeführt werden muss (¹³⁹). Dadurch entstehen weitere Kosten für das Gesundheitssystem. Bei jungen Patienten steigt die Anzahl von Reoperationen und Implantatversagen nach Totalendoprothese am Kniegelenk (¹⁵²), weshalb eine Endoprothesenversorgung bei fortschreitender Arthrose in jungem Alter durch Knorpelersatzverfahren möglichst verhindert werden sollte.

1.4 Therapieansätze bei Knorpeldefekten

1.4.1 Konservative/ Medikamentöse Therapie

Die frühzeitige konservative medikamentöse Therapie von Knorpeldefekten ist Gegenstand aktueller Untersuchungen (¹⁵⁰). Die medikamentösen Therapieoptionen beschränken sich auf die symptomatische Anwendung von Antiphlogistika und Analgetika sowie die intraartikuläre Behandlung mit Hyaluronsäure (Hyalart®) (^{86;108;168}), Chondroitinsulfat (³¹), Interleukin-1 Rezeptorantagonisten (Orthokine®) (⁸) und Glucosaminsulfat (Dona 200 S®). Letzteres konnte in Studien gute Ergebnisse bei der Schmerzreduktion zeigen, ein Fortschreiten der Arthrose jedoch nicht verhindern (¹⁴⁰). Neben den medikamentösen Therapieformen zeigten mittlerweile Studien zur Evaluation der Akupunktur sehr gute Ergebnisse (¹⁴⁴).

Bislang blieb der Nachweis der Wirksamkeit dieser konservativen Therapien bei Osteoarthrose in größeren Studien erfolglos. Knorpeldefekte stellen einen präarthrotischen Zustand dar. Es ist daher erforderlich, nach wirkungsvollen und langfristig wirksamen Behandlungen von Knorpeldefekten zu suchen, die ein Fortschreiten zur Arthrose verhindern (³²). Nachfolgend möchte ich einige Therapiemöglichkeiten aufzeigen.

1.4.2 Operative Therapie

Um den hohen biomechanischen Belastungen des Gelenkknorpels standzuhalten, ist es erforderlich, dass die Deckung der Knorpeldefekte mit Gewebe erfolgt, das den Eigenschaften von hyalinem Gelenkknorpel gleicht. Dazu stehen aktuell zwei Strategien zur Verfügung. Einerseits die Induktion der intrinsischen Regenerationsfähigkeit des Knorpels (Pridie-Bohrung, Abrasionschondroplastik, Mikrofrakturierung) und andererseits die Transplantation von Knorpelgewebe (OATS, Mega-OATS, ACT, MACT). Des Weiteren besteht die Möglichkeit symptomatisch orientierte Operationsmethoden durchzuführen. Zu diesen Verfahren gehören die arthroskopische Lavage, Debridement und Knorpelshaving.

1.4.2.1 Symptomatische Operationsverfahren

Durch die arthroskopische Lavage werden arthrose- und entzündungsfördernde Mediatoren ausgespült, was zu einer Reduktion der Schmerzsymptomatik für kurze Zeit führt⁽⁶⁷⁾. Kontroverse Angaben in der Literatur stellen diesen Nutzen aber infrage⁽¹¹⁶⁾. Die Knorpelglättung entfernt abgescherte Knorpelfragmente, die zu Reizergüssen und Schmerzen führen können. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass hierdurch keine Füllung des Defektareals eintritt⁽⁷⁴⁾. Beim Debridement werden freie und instabile Knorpelfragmente entfernt, Knorpelränder geglättet und eventuell bestehende Osteophyten beseitigt. Die bestehenden Studien zeigen, dass Patienten durch ein Debridement bei Osteoarthrose nicht langfristig profitieren⁽⁸¹⁾. Durch diese oben beschriebenen Methoden werden weder Knorpelregeneration induziert noch degenerative Prozesse aufgehalten^(73;114).

1.4.2.2 Knochenmark stimulierende Techniken

Pridie-Bohrung, anterograde/retrograde Anbohrung, Mikrofrakturierung

Wie oben geschildert besitzt der hyaline Gelenkknorpel eine geringe Regenerationsfähigkeit. Im Gegensatz zum elastischen Knorpel und Faserknorpel ist hyaliner Knorpel nicht von Perichondrium mit direkter Gefäßversorgung umgeben⁽⁹¹⁾. Die Ernährung des hyalinen Gelenkknorpels erfolgt durch Diffusion aus dem Kapillarnetz des Perichondriums des subchondralen Knochens sowie der Synovialflüssigkeit. Anhand dieser Erkenntnisse wurden folgende Verfahren entwickelt um die Regenerationsfähigkeit von hyalinem Gelenkknorpel zu fördern (siehe Abbildung 3).

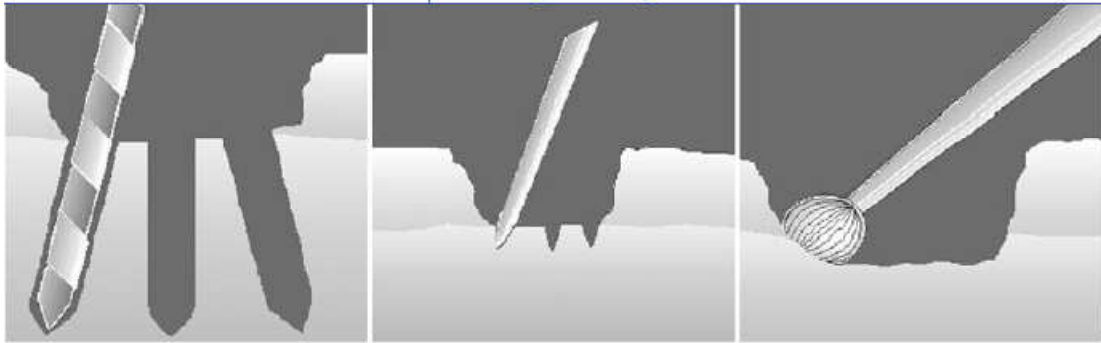


Abbildung 3: Knochenmarkstimulierende Techniken:

Pridie-Bohrung, Mikrofrakturierung und Abrasionsarthroplastik (aus Ref ⁽¹⁴²⁾)

Durch mehrere Bohrungen durch die subchondrale Grenzlamelle im Defektareal wurde bei der Bohrung nach Pridie und dessen Weiterentwicklung „Spongialisation“ ⁽⁴⁰⁾ ein Einbluten in den Knorpeldefekt erzielt. Hierdurch werden Fibrozyten und mesenchymale Stammzellen aus dem spongösen Raum in den Knorpeldefekt eingeschwemmt, die mit Wachstumsfaktoren ein Blutkoagel („super clot“) bilden und sich zu artikulärem Knorpel differenzieren. Klinische Studien zeigten Schmerzverringering und eine gute Gelenkbeweglichkeit ⁽⁵³⁾. Es entwickelt sich jedoch minderwertiger regenerativer Faserknorpel, der aufgrund seiner Struktur für die hohen mechanischen Belastungen im Kniegelenk nur unzureichend beschaffen ist und schnell degeneriert, was schlechte klinische Ergebnisse zeigen ^(61;146).

Eine weitere Methode zur Unterstützung der intrinsischen Heilung des Knorpels ist die Abrasionsarthroplastik nach Johnson et al. ⁽¹⁶⁾. Mit einem arthroskopischen Shaver wird degenerativer Knorpel entfernt und der subchondrale Knochen eröffnet ohne Eröffnung des spongösen Raumes. Zunächst führte diese Methode zu einer Besserung der Symptomatik für kurze Zeit, die Degeneration des Knorpels schritt allerdings weiter fort ^(16;138). Diese Methode wird von Johnson selbst als rein palliativ gesehen ⁽¹⁵⁷⁾.

Eine ähnliche Strategie wird bei der Mikrofrakturierung verfolgt (siehe Abbildung 4). Hier wird die subchondrale Knochenlamelle anstatt mit einem Bohrer durch ein spezielles Instrument eröffnet, welches das Einströmen kleiner Mengen von Blut ermöglicht ⁽¹⁵⁶⁾. Dabei wird auf eine traumatisierende Bohrung (wie bei der Pridie-Bohrung) verzichtet.



Abbildung 4: Mikrofrakturierung

Die Mikrofrakturierung zeigt kurz- und mittelfristig gute Ergebnisse (¹⁷). Bei größeren Knorpeldefekten allerdings konnten mit der Mikrofrakturierung schlechtere Ergebnisse erzielt werden als bei kleineren Knorpeldefekten (^{87;172}). Aufgrund des entstehenden Faserknorpels mit minderwertigen biomechanischen Eigenschaften blieben langfristige Untersuchungen erfolglos (¹⁸).

1.4.2.3 Transplantationen von Knorpelgewebe

Für die Transplantation von hyalinem Gelenkknorpel wurden mehrere Verfahren entwickelt. Dazu gehören die OATS (syn. Osteochondraltransplantation, Mosaikplastik), der Posteriore Kondylen Transfer (syn. Mega-OATS) oder die Allograft-OATS. Die osteochondral autograft transfer System (OATS) stellte bisher die einzige Methode dar, Knorpeldefekte mit hyalinem Knorpel zu füllen. Erstmals wurde diese Methode beim Menschen 1964 durch Wagner et al. durchgeführt (¹⁶⁶). Hierbei werden osteochondrale Zylinder außerhalb der Belastungszone, z.B. an Notch oder Trochlea, entnommen. Der Knorpeldefekt wird mit einem speziellen Hohlmeißel bis zur Spongiosa vertieft und mit osteochondralen Zylindern gefüllt (siehe Abbildung 5). Da nur eine limitierte Fläche zur Entnahme osteochondralen Zylinders zur Verfügung steht, ist die Behandlungsindikation auf kleine Knorpeldefekte von 2-3 cm² begrenzt.

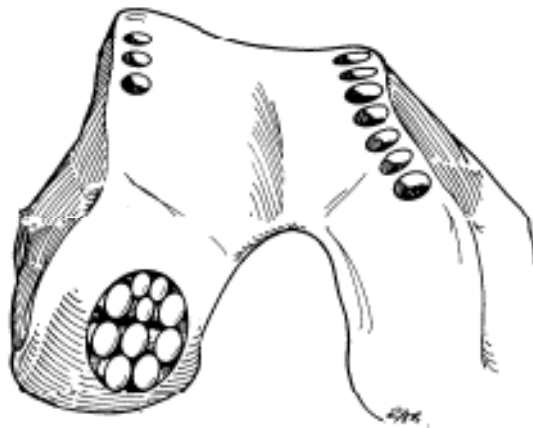


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Transplantation osteochondraler Zylinder aus einer unbelasteten Zone eines Femurkondylus in einen kondylär lokalisierten Defekt der Hauptbelastungszone (aus Ref. (⁸⁹))

In Langzeitstudien konnten erfolgreiche Ergebnisse für kleine Knorpeldefekte gezeigt werden (^{27;58;94}). Jedoch zeigte Hurtig et al. in einer tierexperimentellen Studie, dass die Knorpelschicht der osteochondralen Zylinder nur etwa 6 Monate intakt bleibt und danach degeneriert (⁶⁴), während der knöcherne Anteil der Zylinder sich gut in die Umgebung integriert. Fraglich bleibt, ob der Knorpel aus einer unbelasteten Region den mechanischen Beanspruchungen der Hauptbelastungszone standhalten kann. Des Weiteren führen Niveauunregelmäßigkeiten zu einer frühen Degeneration der Knorpelschicht, weshalb diese Methode für Areale mit dünner Knorpelschicht – wie z.B. retropatellar oder am Talus – nur eingeschränkt anwendbar ist (^{57;148}).

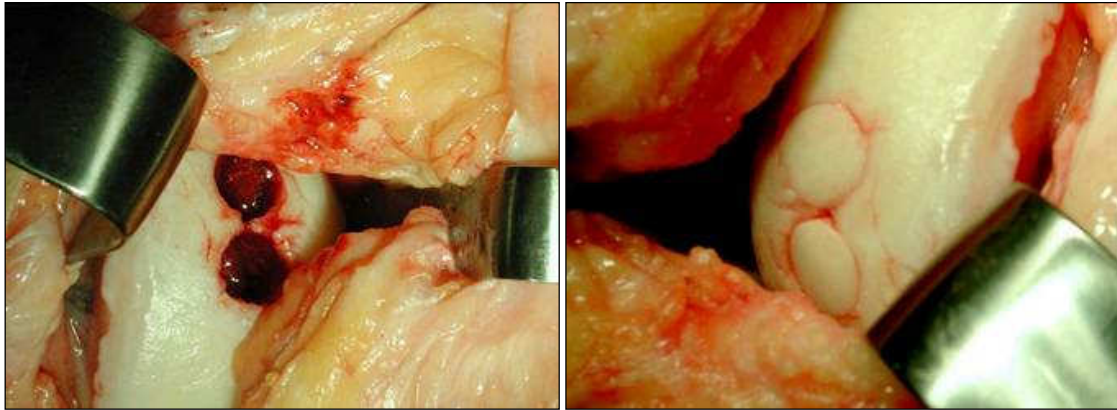


Abbildung 6: OATS

Osteochondrale Defekte mit einem Durchmesser von $>2-2,5$ cm sind für die Behandlung mit OATS nicht geeignet, da nur eine limitierte Fläche für die Entnahme der Knorpel-Knochen-Zylinder zur Verfügung steht. Außerdem ist eine stabile press fit Verankerung nicht gewährleistet (¹). Durch den Transfer des posterioren Femurkondylus (*syn. Mega-OATS*) können Knorpeldefekte über 3 cm behandelt werden (⁶⁵). Die Transplantation von tiefgefrorenen oder frischen osteochondralen Zylindern von Spendern bei der so genannten Allograft-OATS entspricht der OATS Technik. Aufgrund der Gefahr von Infektionen und der geringen Verfügbarkeit kommt dieses Verfahren in der klinischen Praxis nur selten zu Anwendung.

1.4.2.4 Transplantation von Knorpelzellen

Knorpelzellen enthaltende Gewebe (Periost/Perichondrium)

Bei der Deckung des Knorpeldefektes mit Perichondrium oder Periostlappenplastik wurde versucht, die chondrogene Potenz des Perichondriums zu nutzen, um so die Regeneration hyalinen Regeneratknorpels zu induzieren. Dieses Verfahren wird aufgrund seiner historischen Bedeutung erwähnt. Wiederum konnten Homminga et al. initial gute

Ergebnisse zeigen (⁶³). Nehrer et al. zeigte jedoch schlechte Langzeitergebnisse bei großen Defekten mit Ausbildung minderwertigen Regeneratknorpels (¹²¹).

Autologe Chondrozyten Transplantation - ACT

Die Autologe Chondrozyten Transplantation, die zuerst 1994 von Brittberg und Petersen am Menschen beschrieben wurde, verfolgt eine andere Strategie (⁸⁴). Es werden bei einer Arthroskopie gesunde Chondrozyten aus weniger belasteten Gelenkknorpelarealen entnommen. Die Chondrozyten werden enzymatisch aus der extrazellulären Matrix herausgelöst und für 2-3 Wochen unter dem Zusatz von patienteneigenem Serum unter standardisierten Bedingungen vermehrt.

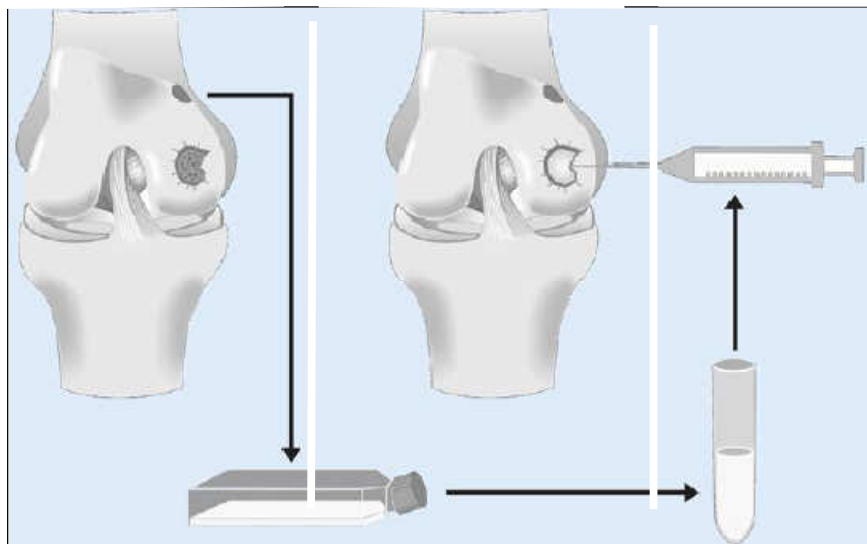


Abbildung 7: Prinzip der klassische ACT: Nach Knorpelentnahme außerhalb der Belastungszone werden die Zellen nach Zellvermehrung im Zellkulturlabor in den Knorpeldefekt unter Periostdeckung eingebracht (aus Ref. (⁹⁶))

In einer zweiten Sitzung wird zunächst der Knorpeldefekt präpariert, mit einem Periostlappen bedeckt und anschließend die Chondrozytensuspension in den Defekt injiziert (siehe Abbildung 7). Gerade durch dieses Verfahren ist die ACT im Vergleich zur OATS für große Defekte geeignet, da weniger Knorpel aus unbelasteten Arealen benötigt wird. Die Erstbeschreiber konnten in mehreren klinischen Studien eine Schmerzreduktion

nachweisen. Außerdem konnte bei der Mehrheit der biopsierten Patienten im Defekt hyaliner Knorpel histologisch demonstriert werden (^{21;83;129;133}).

Allerdings hat auch dieses Verfahren mehrere Nachteile (^{10;22;75;112}). Es ist sehr kostenintensiv (^{85;109}), zwei Operationen sind notwendig (Entnahme und Replantation), denen sich der Patient unterziehen muss, und es bedeutet eine lange Entlastung bzw. Ruhigstellung des Gelenkes während der Rehabilitation. Außerdem wird der noch gesunde Knorpel an der Entnahmestelle geschädigt.

Bei der Weiterentwicklung der ACT, der MACT, erfolgt während der letzten Kultivierungsphase die Einbettung der Chondrozyten in eine Matrix. Behrens et al. beschrieb 1999 erstmals die Kultivierung in ein I/III Kollagen Matrix (¹⁵). Dadurch verbessert sich die gleichmäßige Verteilung der Zellen in der 3D-Matrix und führt zu einer besseren Zelladhäsion. Durch die Kultivierung in der 3D-Matrix kann die Dedifferenzierung der Chondrozyten verhindert und eine frühzeitige Synthese der extrazellulären Matrix gefördert werden. Verschiedene dreidimensionale Trägermatrizes sind heute in der Anwendung: Kollagene, Hyaluronan und Polymere (PLA, PGLA).

Eine wasserdichte Naht durch intakten Knorpel zur Verankerung wie bei der klassischen ACT ist nicht mehr notwendig. Neben diesen Vorteilen ermöglicht die MACT eine – verglichen mit der klassischen ACT – einfachere intraoperative Handhabung, Verkürzung der Operationszeit und eine arthroskopische Anwendung (³⁹). Weiterhin werden postoperative Schmerzen vermindert und Komplikationen vermieden (^{20;30}). Es ist möglich die Implantate auf vielfältige Weise (Fibrin, Einzelknopfnah oder resorbierbarer Pin) zu fixieren. Gerade bei nicht erhaltener Knorpelschulter wird die Fixierung zum Beispiel mit Pin erleichtert.

Die oben beschriebenen Techniken zeigten bislang keine langfristigen Erfolge. In einer Studie wurde retrospektiv bei unterschiedlichen Knorpelersatzverfahren untersucht, welche histomorphologischen Zusammensetzungen bei Implantatversagen zu beobachten waren (¹²⁰). Es wurde deutlich, dass sich in den meisten Fällen minderwertiger Ersatzknorpel entwickelte, was eine Ursache für das Versagen der Implantate darstellt. Durch verbesserte Labormethoden und genauere Kenntnisse der Zellbiologie der Chondrozyten soll durch die MACT stabiler hyaliner Knorpel entstehen. Aus ethischen Gründen ist jedoch eine Biopsie

der Implantate im postoperativen Verlauf nicht vertretbar. Der Anheilungsprozess der Implantate in vivo kann somit nur durch radiologische Bildgebung verfolgt werden.

1.5 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wertigkeit der MACT bei der Behandlung großer Knorpeldefekte zu untersuchen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass Knorpeldefekte, die schon bei jungen Patienten mit unterschiedlicher Ätiologie auftreten, mit hohen individuellen und gesellschaftlichen Schäden verbunden sind.

Um dies zu erreichen, wurde eine prospektive Untersuchung bei Patienten nach MACT durchgeführt. Ziel dieser hier vorgestellten Follow-up Untersuchung nach einem Jahr war:

- die Erfassung subjektiver und objektiver Ergebnisse der MACT bei der Behandlung lokaler Knorpeldefekte im Kniegelenk anhand der klinischen (IKDC) und radiologischen (MRT) Nachuntersuchungsbefunde
- die Korrelation der histologischen Implantatqualität mit dem klinischen postoperativen Ergebnis (IKDC)
- die Bewertung der Wertigkeit der MACT als first- oder second-line Therapie
- die Ermittlung individueller Kriterien, die das postoperative Ergebnis beeinflussen
- die Beschreibung des Zellwachstums der MACT Konstrukte im in-vitro Modell

Langfristig soll diese Studie einen Beitrag zur primären Prävention der Arthrose leisten, die Behandlungsmöglichkeiten bei präarthrotischem Knorpelschaden verbessern sowie die Weiterentwicklung der MACT Konstrukte fördern.

2. Material und Methodik

2.1. Die matrixinduzierte autologe Chondrozyten Transplantation (MACT)

2.1.1 Indikationsstellung

Die Indikation zur MACT wird, wie bei der klassischen ACT durch eine diagnostische Arthroskopie gestellt. Das Kniegelenk und insbesondere der Gelenkknorpel wurden bildlich dokumentiert. Im Rahmen der diagnostischen Arthroskopie wurde der Knorpeldefekt vermessen und nach Outerbridge (¹²⁸) klassifiziert (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Klassifikation nach Outerbridge

Grad 0	Normaler Gelenkknorpel
Grad 1	Leichte Knorpelerweichung und –verdichtung
Grad 2	Oberflächliche Rissbildung, Länge <1,7 cm
Grad 3	Tiefe Rissbildung, bis zum subchondralen Knochen reichend
Grad 4	Freiliegender subchondraler Knochen

Verglichen mit anderen Therapieverfahren wie OATS bzw. Tissue Response Verfahren ist die ACT im besonderen Maße für die Behandlung größerer Knorpeldefekte ab 3 bis etwa 10 cm² geeignet (siehe Tabelle 2). Dabei sollte sich die Indikationsstellungen zur MACT/ACT an den Empfehlungen der AG Geweberegeneration und Gewebeersatz der DGOU (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie)⁽¹⁴⁾ orientieren.

Tabelle 2: Abgrenzung der Indikationsstellung der einzelnen Methoden (aus Ref.⁽⁴¹⁾)

Alter/Defektgröße	Tissue Response	OATS	ACT
Kinder/Jugendliche	+++	-	-
ca. 1 – 2 cm ²	+++	++	-
ca. 1 – 4 cm ²	+	+++	++
ca. 3 – ~10 cm ²	-	+	+++

Indikationen zur autologen Knorpelzelltransplantation mit NOVOCART®3D sind umschriebene Gelenkknorpelschäden Grad III-IV nach Outerbridge (siehe Abbildung 8).

Im Gegensatz zur klassischen ACT muss der Knorpeldefekt nicht unbedingt von einer stabilen Knorpelschulter umgeben sein, da eine adäquate Fixierung mit resorbierbaren Pins möglich ist (s. Ergebnisse). Die MACT ist gerade für größere Knorpeldefekte bis zu etwa 12 cm² geeignet. Weiterhin sind ein intakter Meniskus und Bandapparat mit physiologischer Beinachse nötig. Bei osteochondralen Knorpeldefekten bedarf es einer Spongiosaplastik vor oder während der MACT.

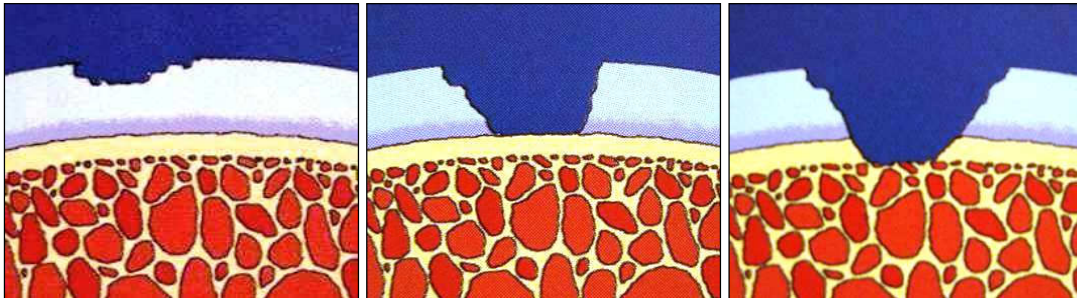


Abbildung 8: Knorpeldefektklassifikation nach Outerbridge (aus Ref. (¹⁷³))

Fortgeschrittene degenerative Veränderungen, schwere Osteoarthrosen, eine Gelenkinstabilität und entzündliche Gelenkerkrankungen stellen Kontraindikationen für die MACT dar. Maximal sollten zwei unabhängige Knorpeldefekte mit der MACT versorgt werden, die nicht miteinander korrespondieren (sog. Kissing Diseases). Neben den internistischen und neurologischen Ausschlusskriterien, die eine adäquate Operation und Nachbehandlung verhindern, stellen folgende weitere Kriterien relative Kontraindikationen dar: totale /subtotale Menishektomie, implantierte Carbonstifte, Abweichungen von der Gelenkachse. Bei Korrektur der Gelenkachsenfehlstellung (z. B. Umstellungsosteotomie bei genu varum), kann parallel oder in einer zweiten Sitzung die MACT erfolgen kann.

2.1.2 MACT Konstrukt – Novocart 3D

Die Matrix setzt sich aus einer abdeckenden Membran und einem Schwamm mit säulenartig angeordneten, untereinander verbundenen Poren definierter Größe zusammen. Das in der Membran verwendete reine Kollagen Typ I wird aus bovinem Perikard gewonnen. Die Membran ist über einen Lyophilisationsprozess stabil mit dem Schwamm verbunden, der ebenfalls aus Kollagen Typ I besteht und aus der Rinderhaut isoliert wurde. Durch ein spezielles Aufbereitungsverfahren werden die Komponenten von nicht kollagenen Bestandteilen, wie z.B. Enzymen, Fetten und nicht kollagenen Proteinen gereinigt. Die säulenartig ausgerichteten Poren des Schwammes begünstigen das Einwachsen mesenchymaler Zellen in den Knorpeldefekt und verbessern dadurch die Einheilungsbedingungen für das entstehende Knorpelregenerat. Die besonders reißfeste und nassstabile Membran verhindert sowohl das Eindringen unspezifischer Bindegewebszellen in den Defektbereich als auch die ungezielte Verbreitung mesenchymaler Stammzellen über den präparierten Bereich hinaus. Aufgrund ihrer mechanischen Stabilität werden der Schwamm und die darin enthaltenen Zellen zusätzlich vor Scherbeanspruchungen geschützt (siehe Abbildung 9).

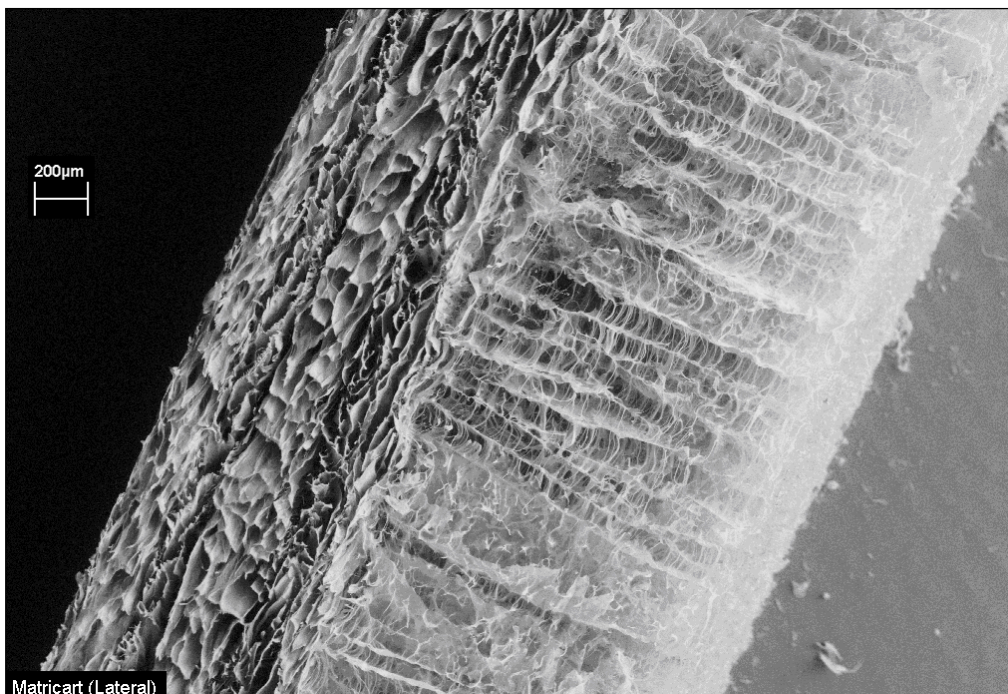


Abbildung 9: EM-Bild Kollagenvlies als Kombination von Kollagenmembran und Kollagenschwamm (mit freundlicher Genehmigung der Fa. TETEC/Braun-Aesculap).

2.1.3 Operationstechnik

Nach gestellter Indikation wurde zunächst mit speziellen Hohlstanzen der Firma TETEC® AG (Reutlingen, Deutschland) Knorpel-Knochen-Zylinder entnommen. Dazu wurde arthroskopisch die interkondyläre Notch eingestellt und über einen zweiten Zugang die Hohlstanze mit 4 mm Durchmesser über antero-medial bis zur Fossa intercondylica eingebracht. Es wurden zwei etwa 7-8 mm lange Knorpel-Knochen-Zylinder außerhalb der Belastungszone am Übergang zur Notch entnommen, wenn die Defektgröße weniger als 10 cm^2 betrug. Bei großen Defekten über 10 cm^2 wurden drei Knorpel-Knochenzylinder entnommen, um genügend Chondrozyten gewinnen zu können. Es wurden insgesamt 75-300 mg Knorpelgewebe aus diesen zwei bzw. drei Stanzen gewonnen. Die Asservierung der Biopsate erfolgte in einem Transportfläschchen mit steriler Nährlösung.

In den Laboratorien der TETEC® AG wurden aus den Biopsaten die Chondrozyten mechanisch und enzymatisch isoliert. Dabei wurde in einem ersten Schritt mit einem Skalpell der Gelenkknorpel vom Knochenanteil getrennt und in kleine Stücke zerkleinert. Die enzymatische Isolierung der Chondrozyten erfolgte für etwa 8 Stunden in einer Flasche mit Kollagenase. Anschließend wurden die Chondrozyten in einer zweidimensionalen Zellkulturflasche für etwa zwei Wochen kultiviert. Nach der Zellvermehrung im Brutschrank wurden die Chondrozyten vom Flaschenboden abgelöst und als Zellsuspension auf die poröse Phase des Trägermaterials gleichmäßig aufgetragen. Dabei drangen die Chondrozyten in das Kollagenkonstrukt ein und verteilten sich. Die Fläche der Matrix betrug 11 cm^2 . Bei Defekten mit einer Gesamtgröße $>10 \text{ cm}^2$, z. B. bei zwei Defekten, wurden zwei Matrices mit je 11 cm^2 Fläche geliefert. Die Auslieferung des Transplantates erfolgte auf einer Polyethylenplatte mit Metallrahmen.

Nach drei Wochen wurden in einer weiteren Operation die MACT Konstrukte in einer offenen Arthrotomie in den Defektbereich implantiert. Nach parapatellarer Arthrotomie erfolgte das Debridement des Knorpeldefektes bis auf die subchondrale Platte (siehe Abbildung 11). Dazu wurde der Knorpeldefekt mit einer geeigneten Stanze umschnitten, um sicherzustellen, dass das Implantat exakt in den Knorpeldefekt passt.



Abbildung 10: Debridement

Bei osteochondralen Defekten wurde vor Implantation der Matrix zuerst eine Spongiosoplastik durchgeführt, um das Niveau der subchondralen Platte wieder herzustellen. Die dazu notwendige Spongiosa wurde aus dem Tibiakopf über eine kaudale Erweiterung des Hautschnittes entnommen. Mit Hilfe einer Ringkürette wurde das Implantat auf der Polyethylenplatte ausgestanzt (siehe Abbildung 11) und in den Knorpeldefekt eingebracht (siehe Abbildung 12). Hierbei ist die offenporige Seite der biphasischen Matrix der subchondralen Platte zugewandt, die dichte Kollagenmembran wirkt als Schutzbarriere gegen den Gelenkraum.

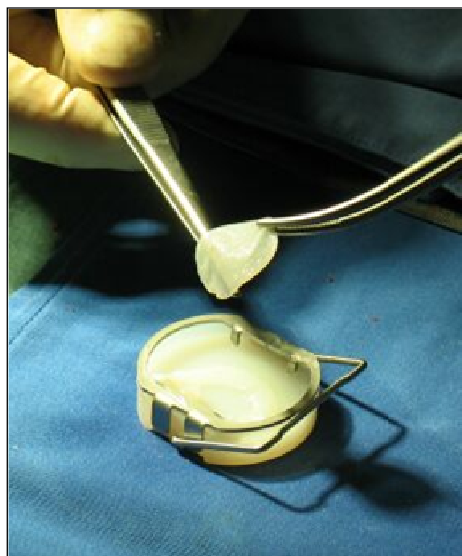


Abbildung 11: MACT Konstrukt Novocart©3D bei der Implantation

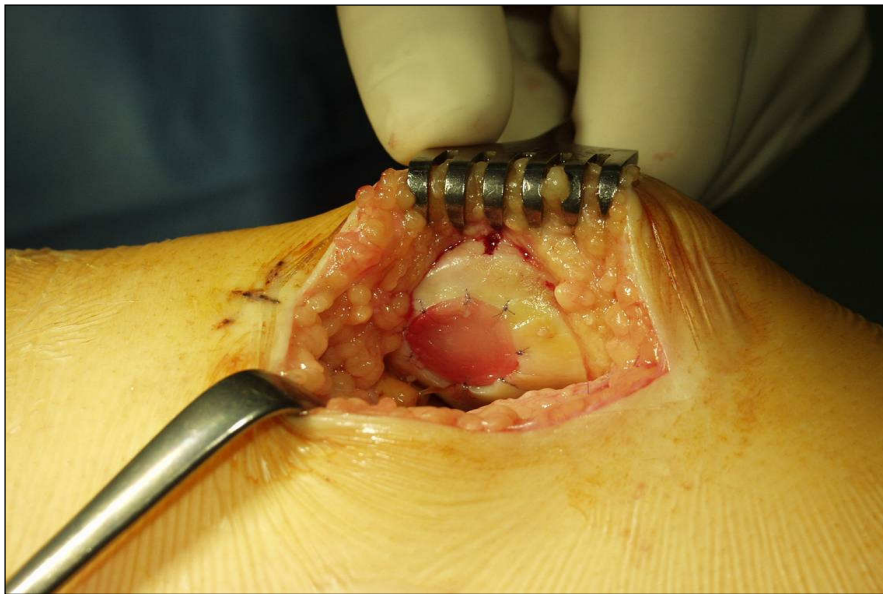


Abbildung 12: MACT Implantation

Die Fixierung des Implantates erfolgte mittels Einzelknopfnaht mit resorbierbaren Fäden (USP 5-0) am umgebenden Knorpel. Bei Patienten mit fehlender oder instabiler Knorpelschulter, die eine suffiziente Fixierung mittels Naht nicht zuließen, wurde das Implantat zusätzlich mit einem resorbierbaren Pin fixiert (siehe Abbildung 13).



Abbildung 13: Resorbierbarer Minipin zur transossären Fixierung (Originalgröße 6x1mm)

Nach Anpressen des Implantates und einer Kontrolle bezüglich der Transplantatstabilität mittels Durchbewegen des Knies erfolgten die Einlage eines intraartikulären Redons sowie der Wundverschluss.

2.1.4 Postoperative Nachbehandlung

Nach 48-stündiger Bettruhe erfolgte die postoperative Nachbehandlung von femoralen Knorpeldefekten mit einer CPM Schiene am zweiten Tag. Ab diesem Zeitpunkt bis zur sechsten postoperativen Woche war eine Teilbelastung von 10-20 kg mit maximaler Knieflexion bis 90° erlaubt. Ab der siebten Woche erfolgte ein Belastungsaufbau mit 20-30 kg pro Woche. Ab der 9. postoperativen Woche durften die Patienten wieder voll belasten. Gelenksschonende sportliche Tätigkeit war nach etwa 12 Wochen möglich. Patienten mit retropatellaren Knorpeldefekten durften ab dem zweiten postoperativen Tag in Streckung schmerzadaptiert voll belasten sowie mit einer Orthese eine maximale Knieflexion von 30° durchführen. Ab der siebten Woche wurde die Flexion um 15° pro Woche gesteigert.

2.2. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv beinhaltete 10 (35,7%) weibliche und 18 (64,3%) männliche Personen. Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der MACT betrug 33,2 Jahre (SD 11,1). Das Alter der Patienten lag zwischen 15 und 49 Jahren. Das mittlere Gewicht der Patienten lag bei 78,5 kg (SD 17,7) bei einer Körpergröße von 1,75m (SD 0,11). Damit lag der durchschnittliche Body-Mass-Index bei 25,4 (SD 4,3). Die Größe der Knorpeldefekte betrug im Durchschnitt 6,0 cm² (SD 2,45). Dabei variierten die Knorpeldefekte in ihrer Größe zwischen 3 und 12 cm². Da bei zwei Patienten sowohl ein femoraler sowie retropatellarer Knorpeldefekt mit MACT versorgt wurden, konnten insgesamt 32 behandelte Knorpeldefekte in die Studie eingeschlossen werden. Alle Knorpeldefekte entsprachen Outerbridge Grad III-IV (siehe Patienten Charakteristik Tabelle 3).

Anzahl, Lokalisation und Größe der Defekte wurden bei der Knorpelzellentnahme in den Operationsprotokollen dokumentiert. Besonderes Interesse galt hierbei der Fixation des Implantates. Diese erfolgte neben der Befestigung mit Einzelknopfnähten bei einigen

Patienten zusätzlich mit Pins. Die von der Firma TETEC (Reutlingen, Deutschland) übermittelten Daten bezüglich der Resultate nach Zellkultivierung, insbesondere der Zellzahl und Vitalität, wurden ebenfalls vermerkt.

Tabelle 2: Patienten Charakteristik

Kriterien	
Geschlecht	10 Frauen, 18 Männer
Alter	33,2 Jahre (15-49)
Gewicht	78,5 kg (55-120)
Body-Mass-Index	25,4 (19-35,3)
Defektgröße	6,0 cm ² (3,75-12,0)
Lokalisation	medialer Femurkondylus (n=12) lateralen Femurkondylus (n=3) retropatellar (n=11) retropatellar + medialer Femurkondylus (n=2)
Ätiologie	Trauma <1 Jahr (n=3; 10,7%) Trauma >1 Jahr (n=10; 35,7%) Kein Trauma (n=9; 32,1%) OD (n=6; 21,4%)
Schmerzbeginn	31,7 Monate (1-216)
Voroperationen	retrograde Anbohrung (n=3) Mikrofrakturierung (n=7) Knorpelglättung (n=5) Tibiale Umstellungsosteotomie (n=1) Tuberositas Tibiaanteromedialisierung (n=1) Refixation OD (n=2) Lateral Release, mediale Raffung (n=2) VKB-Plastik (n=2) Plicaresektion (n=1) Synovektomie (n=1) Teimeniskektomie (n=2) Marknagelung (Nagelspitze führte zu Schaden retropetallar) (n=1)
Co-Operationen: Entnahme:	Knorpelglättung (n=6) Entfernung von freien Gelenkkörpern (n=3) Teilmeniskektomie (n=3) Plicaresektion (n=2)
Co-Operationen: MACT:	Knorpelglättung (n=1) Spongiosaplastik (n=4) Osteophytenabtragung (n=2) VKB Plastik (n=2) Hoffareduktionplastik (n=1) OD Refixation (n=1) Lateral Release, mediale Raffung (n=1)
Komplikationen	Knieinfektion (n=1) Implantatversagen (n=1) Arthrofibrose (n=4); +Implantatteilablösung (n=1) Schmerzpersistenz (n=1)

2.3. Klinische Scores der Nachuntersuchung

Im Rahmen der postoperativen Kontrollen wurden die Patienten 3, 6 und 12 Monate nach dem Eingriff einbestellt. Jeder Patient wurde körperlich untersucht und die Befunde auf einem standardisierten Untersuchungsbogen dokumentiert. Alle Patienten füllten bei den geplanten Nachuntersuchungen nach 6 und 12 Monaten einen standardisierten Fragebogen aus, der sich aus mehreren Teilen zusammensetzte. Folgende Scores wurden zur Evaluation der subjektiven und objektiven Untersuchungsbefunde verwendet: IKDC Score, VAS, BCR und Gesamtbewertung.

2.3.1 Gesamtbewertung

Bei der geplanten Nachuntersuchung ein Jahr postoperativ wurden die Patienten zu der Gesamtbeurteilung des Eingriffes insbesondere zu Zufriedenheit und persönlichem Aufwand befragt. Dabei wurde unterschieden zwischen „nicht zufrieden“, „zufrieden“ und „sehr zufrieden“.

2.3.2 IKDC

Als Grundlage zur Bewertung subjektiver und objektiver klinischer Parameter diente der „2000 International knee defect classification IKDC – subjective knee evaluation form“ Fragebogen als Teil des ICRS Scorebogens. Der IKDC enthält 18 Fragen. Die Summe aus den gewerteten Fragen beträgt maximal 105. Für eine bessere Übersichtlichkeit wird diese Summe in Prozent angegeben, was die relative Kniefunktion widerspiegelt. Mit den Ergebnissen aus dem IKDC vor der Operation lässt sich der Heilungsverlauf beurteilen und mit individuellen, radiologischen und histologischen Kriterien korrelieren (siehe Fragebogen im Anhang 7.3).

2.3.3 VAS

Zur Erfassung von Ruhe- und Belastungsschmerz wurde eine Visuelle Analogskala angewandt. Zusätzlich zu den Kriterien des IKDC Fragebogens zur Abschätzung der Funktionalität des operierten Kniegelenks konnte so die Intensität des Schmerzes dokumentiert werden. Bei den jeweiligen Nachuntersuchungen wurden die Schmerzen von den Patienten sowohl bei Belastung als auch in Ruhe dokumentiert. Dabei markierten die Patienten die empfundene Schmerzintensität auf einer 100 mm Linie, wobei der Anfang der Linie keinem Schmerz und das Ende der Linie dem stärksten vorstellbaren Schmerz entsprach. Bei der Auswertung wurde die Distanz zwischen dem Anfang der Linie und der Patientenmarke gemessen. Das Messresultat wurde in Millimetern angegeben und entsprach der geschätzten Schmerzintensität (siehe Fragebogen im Anhang 7.3).

2.3.4 Brittberg Clinical Rating

Die klinischen Nachuntersuchungen fanden im Rahmen der Kniesprechstunde der Orthopädischen Poliklinik München Großhadern statt. Dabei wurden folgende Befunde dokumentiert: Schwellung/Erguss, Beweglichkeit, Belastungs-/Ruheschmerz, Aktivität und Blockade. Mittels dieser Parameter konnten die Patienten anhand des „Brittberg Clinical Rating“ Systems evaluiert werden. Die Beurteilung erfolgte in folgenden Kategorien: „exzellent“, „gut“, „ausreichend“ und „schlecht“. Diese Kategorien wurden nach Brittberg durch folgende Kriterien (siehe Tabelle 4) definiert ⁽²⁴⁾.

Tabelle 3: Brittberg Clinical Rating

Exzellent	Keine Schmerzen, Schwellung oder Blockaden bei starker Belastung
Gut	Leichte Schmerzen bei anstrengender Aktivität, ohne Schwellungen, oder Blockaden
Ausreichend	Mittelmäßige Schmerzen bei anstrengender Aktivität, mit gelegentlicher Schwellung, ohne Blockaden
Schlecht	Ruheschmerz, Schwellung und Blockade

2.4 Radiologische Nachuntersuchung

Alle Patienten wurden sowohl vor der Operation sowie nach 6 und 12 Monaten für die radiologische Nachuntersuchung einbestellt. Diese fand im Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München Großhadern statt. Es wurden präoperativ jeweils eine MRT-Untersuchung sowie eine konventionelle Untersuchung des Kniegelenkes in 2 Ebenen im Einbeinstand durchgeführt. Zusätzlich wurden tangentielle Aufnahmen der Patella angefertigt. Postoperativ erfolgte eine MRT Untersuchung nach 6 und 12 Monaten.

2.4.1 Magnetresonanztomographie

Die magnetresonanztomographische Untersuchung wurde an einem 1,5 Tesla Gerät (Magnetom Sonata) der Firma Siemens mit Hilfe einer kommerziell erhältlichen zirkulär polarisierten 1-Kanal-Kniespule durchgeführt und folgte einem zuvor festgelegten Protokoll. Wie in der Literatur beschrieben eignen sich für die Beurteilung des Knorpels besonders die fast spin-echo (Dual T2-FSE) sowie fett-gesättigte Gradienten Echo (3D-GE-FS) Aufnahmen. Die untersuchten Patienten erhielten eine leicht modifizierte Untersuchung, die jeweils aus einer protonen-gewichteten Sequenz und einer T1-gewichteten fast-low-angle-shot-Sequenz (FLASH) mit selektiver Wasseranregung bestand. Bis auf wenige Ausnahmen standen kontinuierliche Aufnahmen zur Evaluation zur Verfügung.

Evaluiert wurden die MRT Aufnahmen von zwei unabhängigen Radiologen. Die Befundung erfolgte anhand eines standardisierten Befundungsbogens, der auf den MOCART Score basiert (⁹⁹). Der modifizierten-MOCART Score (siehe Tabelle 5) beurteilte den Zustand des Implantates und den Heilungsverlaufes des Gelenkknorpels. Dabei dienten die von Marlovits et al. geschilderten Kriterien als Grundlage. Wir teilten jedem Parameter der einzelnen Kriterien einen konkreten Wert zu. Die Gesamtsumme der Werte entsprach dem Zustand des Transplantates. Somit konnte eine numerische Vergleichbarkeit der Ergebnisse geschaffen werden.

Tabelle 5: Modifizierter MOCART Score für MRT

Parameter		Punkte
1. Grad der Defektfüllung		
Komplett (auf dem Level des angrenzenden Knorpels)		4
Hypertrophie (über dem Level des angrenzenden Knorpels)		3
Inkomplett (unter dem Level des angrenzenden Knorpels)		
>50% des angrenzenden Knorpels		2
<50% des angrenzenden Knorpels		1
Subchondraler Knochen freiliegend (komplette Ablösung oder Dislokation)		0
2. Integration in den Grenzbereich		
Komplett (komplette Integration in den angrenzenden Knorpel)		3
Inkomplette (inkomplette Integration in den angrenzenden Knorpel)		
Demarkierende Grenze sichtbar (split-like)		2
Knorpeldefekt sichtbar		
<50% der Länge des Reparatursgewebes		1
>50% der Länge des Reparatursgewebes		0
3. Oberfläche des Reparatursgewebes		
Oberfläche intakt (Lamina splendens intakt)		2
Oberfläche beschädigt (Fibrillationen, Fissuren)		
<50% der Tiefe des Reparatursgewebes		1
>50% der Tiefe des Reparatursgewebes		0
4. Struktur des Reparatursgewebes		
Homogen		2
Inhomogen		1
Zerklüftete Struktur (Cleft formation)		0
5. Signalintensität des Reparatursgewebes		
Dual T2-FSE	Isointens	2
	Mäßig hyperintens	1
	Stark hyperintens	0
3D-GE-FS	Isointens	2
	Mäßig hypointens	1
	Stark hypointens	0
6. Subchondrale Lamina		
Intakt		1
Nicht intakt		0
7. Subchondraler Knochen		
Intakt		1
Nicht intakt (Ödem, Granulationsgewebe, Zysten)		0
8. Adhäsionen		
Nein		1
Ja		0
9. Erguss		
Nein		1
Ja		0
Maximale Summe		19

2.4.2 Patelladysplasie

Um den Einfluss der Patelladysplasie auf die klinischen Ergebnisse zur überprüfen, wurde zusätzlich zu den konventionellen Kniegelenksaufnahmen eine Patella Tangentialaufnahme angefertigt. Der Grad der Patelladysplasie wurde anhand der Einteilung nach Wiberg vorgenommen. Diese Klassifikation erlaubt die Beschreibung normaler Patellaformen bis zur Dysplasie. Typ I entspricht der Normalform. Bei Typ II und Typ III ist das mediale Gleitlager verkürzt. Dieses ist beim Typ II noch konkav, beim Typ III konvex. Typ IV entspricht einer Dysplasie mit „Jägerhutform“ und steht lateral über (siehe Abbildung 14).

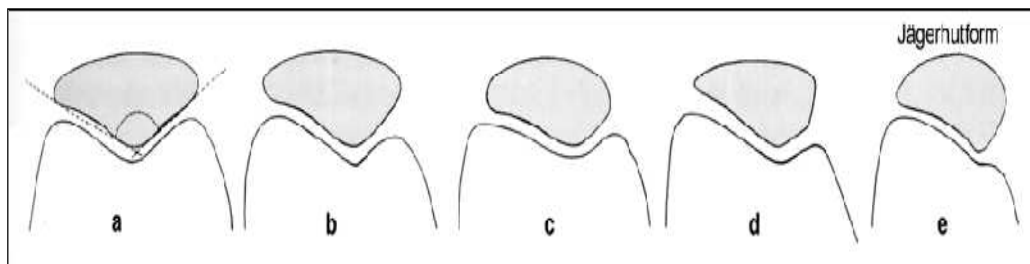


Abbildung 14: Einteilung nach Wiberg ⁽¹⁷¹⁾

2.5 Histologie

Die histologische Untersuchung der präoperativen MACT Konstrukte mit autolog gewonnenen Chondrozyten fand in der Anatomischen Anstalt I der Ludwig-Maximilians-Universität München mit Hilfe der Arbeitsgruppe von Prof. Shakibaei statt. In einer licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchung wurde die Qualität der MACT Konstrukte zum Zeitpunkt der Transplantation überprüft.

2.5.1 Lichtmikroskopische Untersuchung

Insgesamt konnten bei 21 der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten Proben der präoperativen MACT Konstrukte untersucht werden, bei den restlichen 7 Patienten wurden die gesamten Transplantate während der Operation benötigt. Für die histologische Untersuchung wurden zum Zeitpunkt der Transplantation der MACT Konstrukte kleine Proben des Transplantatrestes in Formaldehyd (Merck) asserviert. Auf diese Weise kann die Verteilung der Zellen auf dem Konstrukt beurteilt werden. Die Schnitte wurden anschließend in Eponharz ((Serva)Epon/ Gemisch aus Glycid Ether 100, DDSA, MNA, DMP-30) eingebettet. Dabei war es wichtig die Schnittebene senkrecht zur Konstruktoberfläche zu wählen, um die Kollagenmatrix mit Schutzmembran sowie den zelltragenden offenporigen Anteil des Vlieses darzustellen. Anschließend wurden die Schnitte Toluidinblau gefärbt. Diese Färbung ermöglichte die Darstellung von Glucosaminoglycanen als einen großen Bestandteil der extrazellulären Matrix. Die lichtmikroskopische Untersuchung wurde an einem Mikroskop der Firma Leica (Leica DM 2000) durchgeführt. Zur Bearbeitung am PC wurde das Bildbearbeitungsprogramm Adobe Photoshop (Version 7.0) genutzt.

Vitale Chondrozyten sind aufgrund ihrer hohen Syntheseleistung gut mit Toluidinblau (Merck) anfärbbar und konnten so von den ungefärbten bzw. nekrotischen Chondrozyten unterschieden werden. Durch mehrmaliges Auszählen von sechs mikroskopischen Feldern wurde die Gesamtzellzahl bestimmt. Da die Zellen sich in ihrer Aktivität und Vitalität unterscheiden, wurde die Gesamtzellzahl anhand morphologischer Kriterien in folgende Gruppen unterteilt: nekrotisch/apoptotisch, vital und avital. Die nekrotischen Zellen wurden

definiert durch: fragmentierter Zellkern oder Zytoplasma, verdichteter kleiner Nukleolus und/oder unregelmäßige Zellmembran mit Abschnürungen. Die Anzahl der nekrotischen Zellen aus sechs mikroskopischen Feldern wurde bestimmt.

Zur Identifizierung von vitalen Zellen wurden folgende Punkte berücksichtigt. Vitale Zellen zeigen einen intakten Zellkern mit Nukleolus sowie eine intakte Zellmembran. Das Zytoplasma ist homogen. Durch ihre hohe Syntheseleistung sind sie mit Toluidinblau gut anfärbbar. Wiederum wurde die Anzahl der vitalen Zellen aus sechs mikroskopischen Feldern bestimmt. Außerdem wurde die Vitalitätsrate in Prozent der Gesamtzellzahl ermittelt. Die Gruppe der avitalen Zellen beinhaltet nicht mehr aktive Zellen, dedifferenzierte Zellen oder Zellen, die kurz vor dem Untergang stehen. Die Anfärbbarkeit avitaler oder nicht mehr aktiver Zellen mittels Toluidin ist aufgrund der verminderten Syntheseleistung geringer, weshalb sie sich blass darstellen. Ihre Morphologie ist jedoch, wie die der vitalen Zellen, intakt mit homogenem Zytoplasma, Zellkern und Nukleolus.

2.5.2 Elektronenmikroskopische Untersuchung

Die elektronenmikroskopische Untersuchung der MACT Konstrukte fand ebenfalls in der Anatomischen Anstalt I München durch Herrn Professor Shakibaei statt und wurde an einem Transmissionselektronenmikroskop der Firma Zeiss (Zeiss CEM 902) durchgeführt (siehe Abbildung 15). Die präoperativen MACT Konstrukte wurden in kleine Stücke von 5-10 mm² zerteilt und etwa eine Stunde in Karnovsky Lösung [Gemisch: 3% Paraformaldehyd (Merck), 25% Glutaraldehyd (Merck), Phosphatpuffer] aufbewahrt. Als Kontrastmittel wurde Osmium OsO₄ (Merck) verwendet. Dieses lagert sich an Lipiden der Biomembranen an.



Abbildung 15: Transmissionselektronenmikroskop Zeiss CEM 902

2.6 In-vitro Zellkultur

Aus ethischen Gründen ist eine Biopsie der Implantate im postoperativen Verlauf nicht vertretbar. Der Anheilungsprozess der Implantate in vivo kann somit nur durch radiologische Bildgebung verfolgt werden. In dieser Studie wurde daher versucht, die zelluläre Entwicklung anhand eines in-vitro Modells zu untersuchen. Dabei wurden Reste eines präoperativen MACT Implantates eines Patienten über weitere 3 Wochen im Kollagenkonstrukt kultiviert. Die Kultivierung unter sterilen Bedingungen fand ebenfalls in der Anatomische Anstalt der LMU München (AG Prof. Shakibaei) statt.

Die in Formaldehyd (Merck) asservierten Proben der MACT Konstrukte wurden nach dem Transport ins Labor in kleine, etwa 20 mm² große Stücke zerteilt. Diese Stücke wurden direkt im Medium (Biochrom) liegend kultiviert, welches standardmäßig bei der Zellkultur in der Anatomischen Anstalt München benutzt wird. Die Kultivierung der MACT

Konstrukte wurden in einem Inkubator (New Brunswick Scientific) mit konstanter Temperatur bei 37°C und bei konstantem CO₂ Gehalt von 5% durchgeführt. Das Medium wurde alle 2-3 Tage gewechselt. Die Petrischalen (Biochrom) mit den Konstrukten wurden über 35 Tage kultiviert und das Zellwachstum beobachtet. Jeweils nach 3, 7, 14 und 21 Tagen wurde eine Probe des zerkleinerten Implantates entnommen und lichtmikroskopisch untersucht. Die Färbung und Schneidetechnik erfolgte auf gleiche Weise wie im Kapitel „Lichtmikroskopische Untersuchung“ (Kapitel 2.5.1) beschrieben.

2.7 Statistische Methoden

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte mit dem Statistik Programm SPSS (Version 16). Die deskriptiven Daten wurden mit absoluter und relativer Häufigkeit sowie Mittelwert, Median und Standardabweichung dargestellt. Mit der multiplen logistischen Regressionsanalyse wurde anschließend der Zusammenhang zwischen allen potenziellen Einflussfaktoren auf das klinische Ergebnis ein Jahr postoperativ überprüft. Für die Ermittlung signifikanter Unterschiede zwischen den präoperativen und 12 Monats IKDC Ergebnissen wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben sowie der Mann-Whitney-U Test für unabhängige Stichproben bei Vergleichen zwischen zwei Gruppen zu einem Zeitpunkt verwendet. Bei mehreren Stichproben wurde der Friedman-Test (verbundene) sowie der Kruskal-Wallis-Test (nicht verbunden) genutzt. Alle verwendeten Testverfahren sind nicht-parametrische Tests, die auf Grund der geringen Patientenzahlen gewählt wurden. Bei allen Berechnungen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5% ($p < 0,05$) galt das Ergebnis als signifikant.

3. Ergebnisse

In der Zeit von April 2004 bis Dezember 2007 wurden in der Orthopädischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München 30 Patienten mit einer Matrix induzierten autologen Chondrozyten Transplantation am Kniegelenk versorgt. Zum Zeitpunkt des Abschlusses der Studie konnten 28 Patienten in das Ein-Jahres-Follow-up eingeschlossen werden. Zwei Patienten wurden aufgrund aufgetretener Komplikationen erneut mit der MACT behandelt und sind daher in dieser Auswertung nicht aufgeführt (siehe 3.2 Komplikationen).

3.1 Gesamtscores der klinischen Nachuntersuchung

3.1.1 Gesamtbeurteilung

Bei der geplanten Nachuntersuchung 12 Monate postoperativ wurden die Patienten zu der Gesamtbewertung des Eingriffes befragt. Hierbei zeigte sich, dass die Patienten überwiegend zufrieden mit Aufwand und Nutzen der Matrix induzierten autologen Chondrozyten Transplantation waren (siehe Abbildung 16).

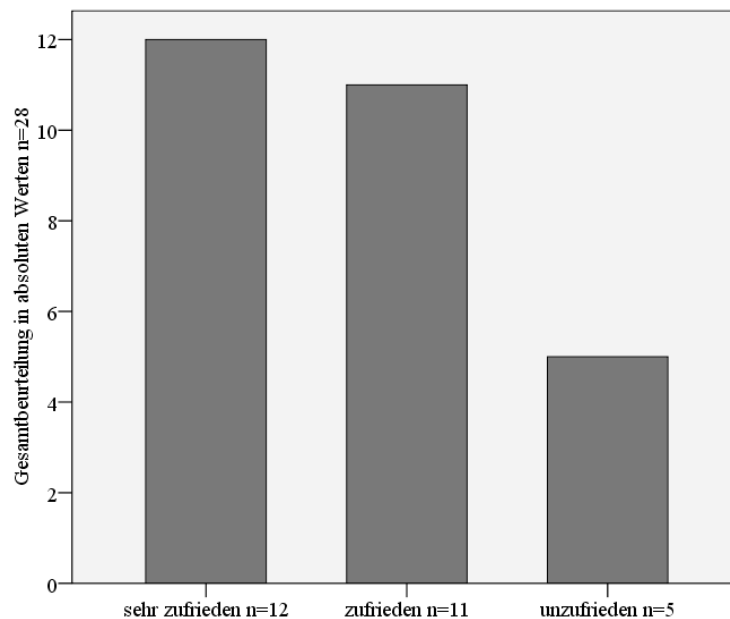
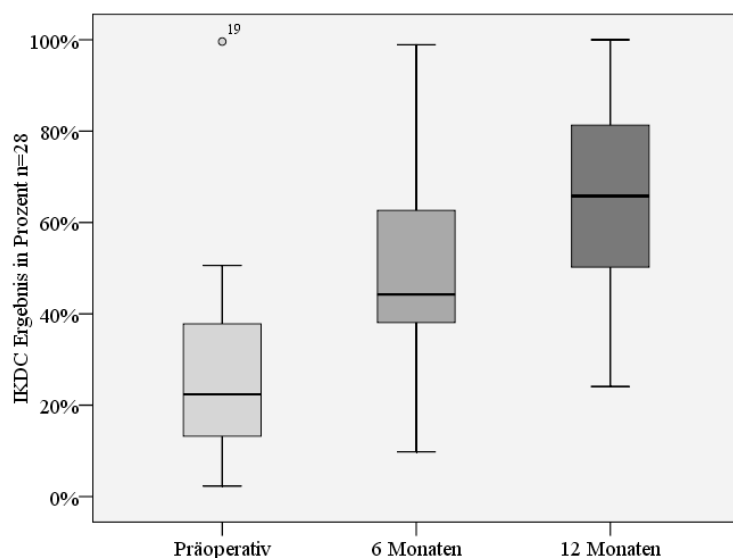


Abbildung 16: Gesamtbewertung

23 (82,1%) der 28 befragten Patienten antworteten auf die Frage nach der Gesamtbeurteilung mit „zufrieden“ oder „sehr zufrieden“. Davon gaben 12 Patienten (42,9%) sogar an mit dem Ergebnis „sehr zufrieden“ zu sein. 5 Patienten (17,9%) waren aufgrund von persistierenden Schmerzen, aufgetretenen Komplikationen (s. 3.2. Komplikationen) oder aber überhöhter Erwartungen mit dem Ergebnis „unzufrieden“.

3.1.2 IKDC Score

Vor der Durchführung der MACT erreichten die Patienten im IKDC präoperativ durchschnittlich einen Wert von 27,1% (SD 19,6). Bei der ersten Nachuntersuchung nach sechs Monaten zeigte sich ein Anstieg auf 49,5% (SD 20,9; $p < 0,001$). Ein Jahr postoperativ erreichten die Patienten einen Wert von 64,4% (SD 20,1; $p < 0,001$) (siehe Abbildung 17). Die postoperativen Werte des IKDC Fragebogens nach 6 bzw. 12 Monaten lagen, bis auf drei Patienten, über den präoperativen Ergebnissen. Die Anwendung des Wilcoxon-Tests zeigte sowohl nach 6 Monaten als auch nach 12 Monaten signifikant verbesserte Ergebnisse im IKDC Score im Vergleich zu den präoperativ ermittelten Werten. Außerdem zeigte sich eine signifikante Verbesserung im IKDC Ergebnis zwischen den Nachuntersuchungen nach 6 und 12 Monaten ($p < 0,05$) (siehe Abbildung 17).



Wilcoxon post hoc: präoperativ vs. 6 Monate $p < 0,001$
 präoperativ vs. 12 Monate $p < 0,001$

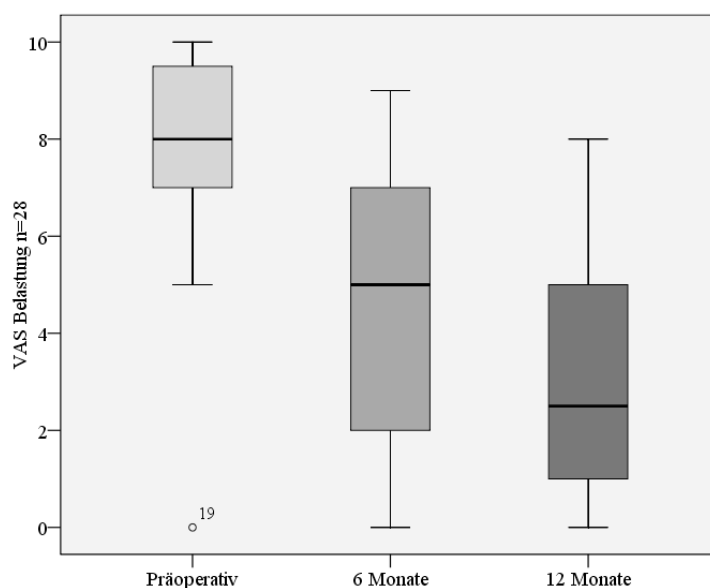
6 Monate vs. 12 Monate $p < 0,005$

Abbildung 17: IKDC Ergebnis

Bei einem Patienten (19 in Abbildung 17) ist das Ergebnis aufgrund eines speziellen postoperativen Verlaufes gesondert zu betrachten. Bei vorbekannter Osteochondrosis dissecans (OD), welche konservativ behandelt worden war, wurde im Verlauf eine Dissekatabildung radiologisch gesichert. Trotz nur leichter Beschwerden wurde diesem Patienten die operative Therapie empfohlen. Intraoperativ fanden sich multiple freie Gelenkkörper, so dass eine Refixation des Dissekats nicht möglich war. Aufgrund des ausgedehnten osteochondralen Defektes, der in kurzer Zeit eine Arthrose zur Folge hätte, führten wir eine MACT am medialen Femurkondylus sowie eine Spongiosaplastik durch. Bei den Nachuntersuchungen nach einem Jahr zeigte sich eine deutliche Verschlechterung der IKDC und VAS Ergebnisse bei subjektiver Beschwerdefreiheit zum Zeitpunkt vor der Operation (IKDC präoperativ 99,6%). Aufgrund des großen OD Defektes war die Entscheidung zur operativen Therapie im Hinblick auf die zu erwartende progrediente Zerstörung des Gelenkknorpels richtig und nachvollziehbar. Dieser Fall ist bei der Interpretation der nachfolgenden Ergebnisse zu beachten.

3.1.3 VAS

Verglichen mit den Angaben vor der Operation konnte die Intensität des Ruhe- sowie des Bewegungsschmerzes nach 6 bzw. 12 Monaten postoperativ signifikant gesenkt werden ($p < 0,05$). Präoperativ gaben die Patienten im Durchschnitt einen Belastungsschmerz von 8,0 (SD 2,08) Punkten an. Nach einem halben Jahr verbesserte sich dieser Wert auf 4,6 (SD 2,78) Punkte. Nach einem Jahr postoperativ gaben die Patienten durchschnittlich einen Wert von 3,2 (SD 2,48) Punkten an, was eine Verbesserung verglichen mit den präoperativen Werten von durchschnittlich 4,8 Punkten entsprach. Die Verbesserung nach 6 bzw. 12 Monaten ist verglichen mit den präoperativen Werten nach Gallagher et al. (^{42;43;162}) als signifikant zu werten ($p < 0,001$). Außerdem zeigte sich ein signifikanter Unterschied des Belastungsschmerzes zwischen 6 und 12 Monaten (siehe Abbildung 18).

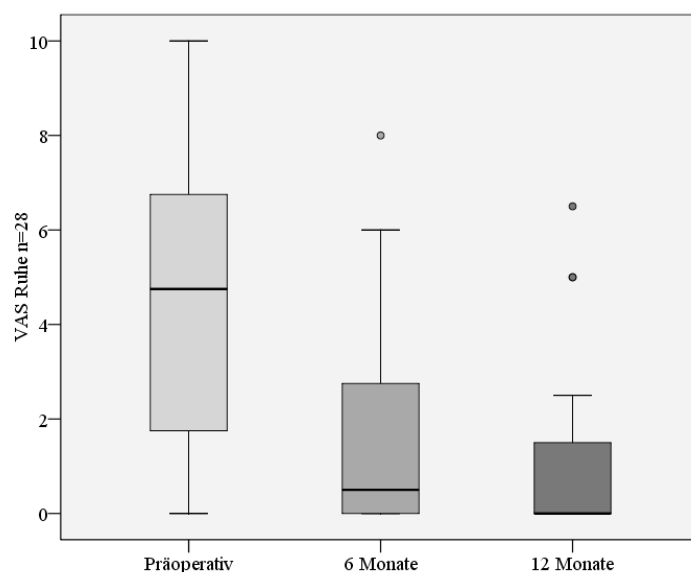


*Wilcoxon post hoc: präoperativ vs. 6 Monate $p < 0,001$
 präoperativ vs. 12 Monate $p < 0,001$*

Abbildung 18: VAS Belastung

Die Intensität des Ruheschmerzes konnte ebenfalls sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten signifikant gesenkt werden. Im Vergleich zum Belastungsschmerz hatten die Patienten schon nach kürzerer Zeit keine oder nur noch geringe Schmerzen in Ruhe. Präoperativ wurde ein Wert von 4,6 (SD 3,10) Punkten erreicht. Dieser sank durchschnittlich nach 6 Monaten auf einen Wert von 1,7 (SD 2,25) Punkten. Nach weiteren sechs Monaten gaben die Patienten nur noch einen Durchschnittswert von 0,87 (SD 1,75) Punkten an, was eine weitere Senkung um 3,6 Punkte verglichen mit den präoperativen Werten entsprach (siehe Abbildung 19).

Fazit: In beiden Scores IKDC und VAS wurden deutlich verbesserte Werte nach einem Jahr mit Funktionsverbesserung und Schmerzreduktion sowohl in Ruhe als auch bei Belastung erzielt. Dabei konnte zusätzlich gezeigt werden, dass die Patienten bei der Befragung nach einem Jahr bessere Ergebnisse erzielten als bei der ersten Befragung nach 6 Monaten.



Wilcoxon post hoc: präoperativ vs. 6 Monate $p < 0,001$
 präoperativ vs. 12 Monate $p < 0,001$

Abbildung 19: VAS Ruheschmerz

3.1.4 Brittberg Clinical Rating

Anhand des „Brittberg Clinical Rating“ Systems erfolgte die Beurteilung des klinischen Zustandes in folgenden Kategorien: „exzellent“, „gut“, „ausreichend“ oder „schlecht“⁽²³⁾. Insgesamt stellte sich der klinische Untersuchungsbefund zum Zeitpunkt vor der MACT bei 96,4% (n=27) der Patienten als „schlecht“ oder „ausreichend“ dar. Dabei entsprachen 17 Patienten (60,7%) der Kategorie „schlecht“, 10 Patienten (35,7%) der Kategorie „ausreichend“. Kein Patient zeigte ein „gutes“ Ergebnis. Lediglich der oben beschriebene Patient mit Osteochondrosis dissecans am medialen Femurkondylus erzielte präoperativ ein „exzellentes“ Ergebnis (siehe Abbildung 20). Bei der Nachuntersuchung nach einem Jahr wiesen 24 der 28 Patienten (85,7%) deutliche Verbesserungen bei der klinischen Untersuchung auf. 16 Patienten (57,2%) erreichten „exzellente“, 9 Patienten (10,7%) „gute“ Ergebnisse. Bei 3 Patienten (10,7%) wurde aufgrund von Schmerzpersistenz ein schlechtes Ergebnis festgestellt. Kein Patient wurde mit „ausreichend“ beurteilt (siehe Abbildung 21).

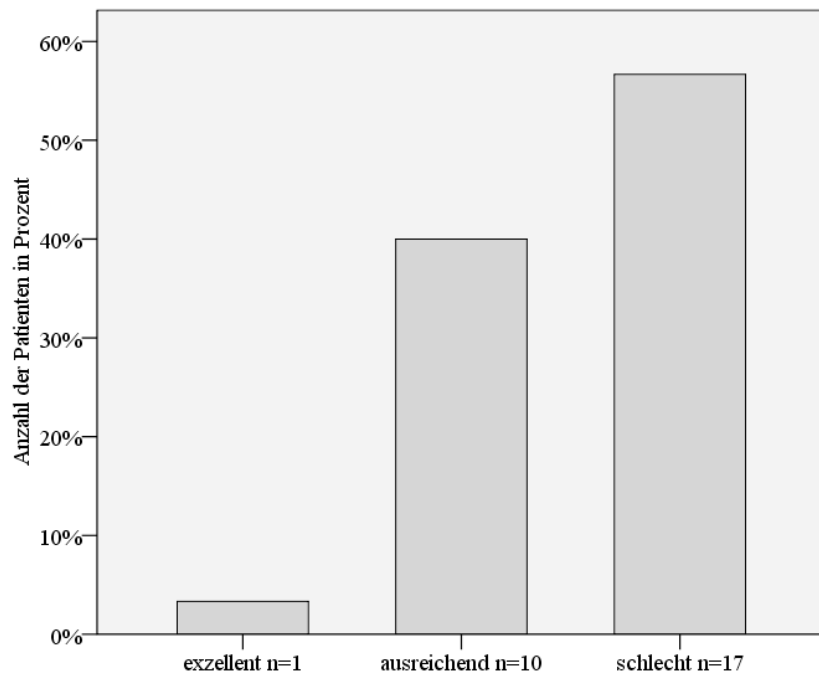


Abbildung 20: Brittberg Clinical Rating – präoperativ

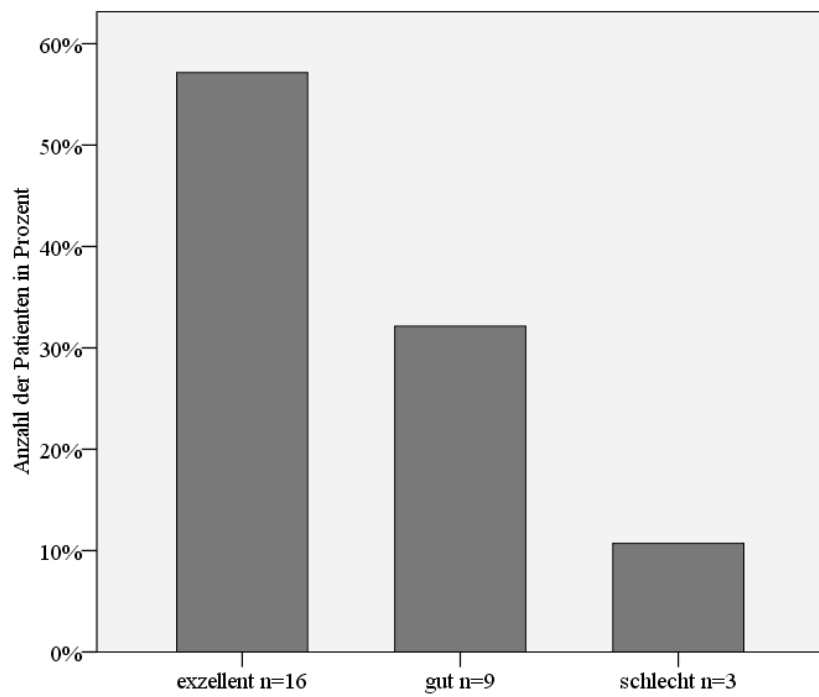


Abbildung 21: Brittberg Clinical Rating – nach 12 Monaten

3.2 Komplikationen

Im Rahmen dieser Studie wurden bei insgesamt 6 (20,0%) Patienten ausschließlich medizinisch indizierte arthroskopische Nachuntersuchungen durchgeführt. Diese fanden durchschnittlich 23 Wochen (SD 17) nach der initial durchgeführten MACT statt. Es wurden keine routinemäßigen Rearthroskopien durchgeführt. Als häufigste Komplikation beobachteten wir bei 5 (17,9%) Patienten eine Arthrofibrose. Diese Patienten wurden in Narkose mobilisiert und waren danach in ihrem Bewegungsausmaß nicht mehr eingeschränkt. Dabei hatten 3 dieser Patienten (75%) mit Arthrofibrose retropatellare Knorpeldefekte (siehe Abbildung 22).

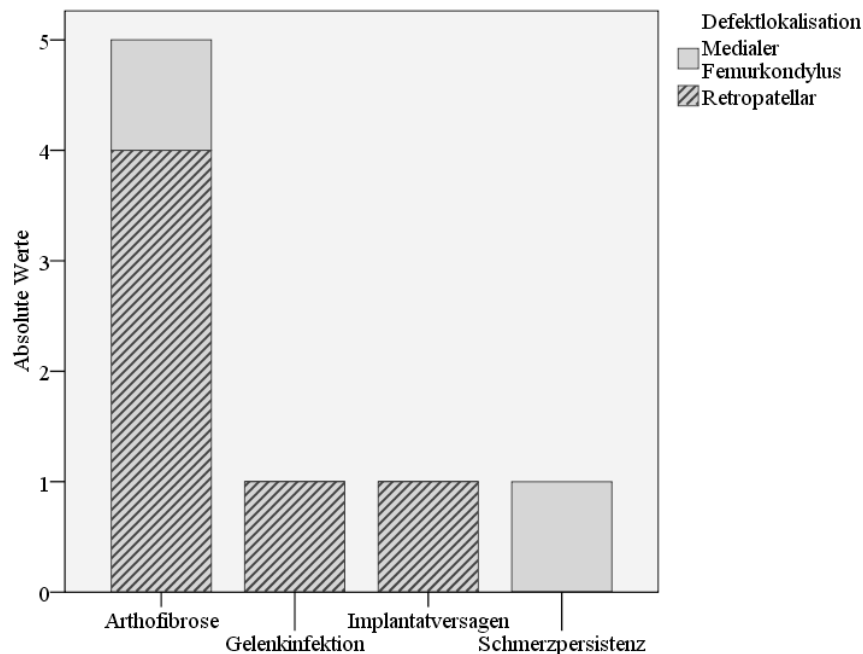


Abbildung 22: Komplikationen

Bei einem dieser Patienten mit Arthrofibrose wurde bei der arthroskopischen Untersuchung eine etwa 2x3 mm große Teilablösung des Transplantates festgestellt. Bei der darunter liegenden Oberfläche ohne Knorpeldeckung wurde eine Mikrofrakturierung durchgeführt. Im weiteren Verlauf stellten sich keine weiteren Komplikationen oder Beschwerden ein. Bei einem weiteren Patienten wurde wegen persistierender Schmerzen nach 22 Wochen eine erneute Arthroskopie durchgeführt. Diese zeigte jedoch kein Korrelat für die bestehenden Schmerzen. Im weiteren postoperativen Verlauf besserte sich die Beschwerdesymptomatik dieses Patienten. Bei zwei Patienten mit retropatellaren

Knorpeldefekten musste in einem Fall wegen einer Gelenkinfektion und bei einem weiteren Patienten wegen eines vollständigen Implantatversagens erneut eine MACT durchgeführt werden. Die Gelenkinfektion trat bei einem 15-jährigen Jungen, der eine retropatellare MACT nach Patellaluxation erhalten hatte, eine Woche nach komplikationsloser MACT auf. Nach zweimaliger Gelenkspülung und anschließender erfolgreicher Antibiotikabehandlung, wurde eine erneute Versorgung mit MACT durchgeführt. Der Patient befindet sich aktuell 5 Monate postoperativ im follow-up und ist beschwerdefrei. Die Patientin mit Implantatversagen 11 Monate nach MACT wurde ebenfalls mit einem neuen Implantat versorgt und befindet sich derzeit in den regelmäßigen Nachkontrollen.

3.3 Individuelle Kriterien

3.3.1 Alter

Die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten hatten zum Zeitpunkt der MACT ein Durchschnittsalter von 33,2 Jahren (SD 11,1), wobei das Patientenalter zwischen 15 und 49 Jahren variierte. Von einigen Autoren wurde hohes Alter als schlechter Prognosefaktor bei der Behandlung mit MACT beschrieben (^{12;127}). In der Literatur existieren jedoch bislang keine Angaben zu einer Altersgrenze bezüglich des Operationsergebnisses. Aufgrund des Durchschnittsalters wurden die Patienten dieser Studie in folgende Gruppen eingeteilt: junge Patienten unter 30 Jahren (35,7%; n=10) und Patienten über 30 Jahre (63,4%; n=18).

Tabelle 4: Übersicht Altersgruppen

Alter in Jahren	n=	IKDC in % nach 12 Monaten	VAS Belastung nach 12 Monaten	VAS Ruhe nach 12 Monaten
Unter 30	10	74,6 (+51,0)*	1,9 (-6,5)**	1,0 (-3,4)
Über 30	18	59,6 (+30,6)	3,9 (-3,8)	0,9 (-4,1)

* IKDC <30 Jahre vs. >30 Jahre p=0,045

** VAS Belastungsschmerz <30 Jahre vs. >30 Jahre (p=0,035)

Junge Patienten profitierten von einer Operation mittels MACT etwas mehr und erzielten im Follow-up nach einem Jahr deutlich bessere Ergebnisse (siehe Tabelle 5). Die Gruppe „unter 30 Jahre“ hatte durchschnittlich einen IKDC Wert von 74,6% nach einem Jahr. Dies entspricht einem signifikant besseren Ergebnis als Patienten der Gruppe „über 30 Jahre“ (59,6%). Im Vergleich zum präoperativen Ergebnis konnte dabei das IKDC Ergebnis in dieser Gruppe um 51,0% nach einem Jahr verbessert werden. Vergleicht man die Werte der VAS im Hinblick auf den Belastungsschmerz, so bestätigt sich dieses Ergebnis. Dabei zeigten Patienten unter 30 Jahre nach einem Jahr postoperativ eine deutliche Schmerzreduktion um 6,5 Punkte und erzielten einen Wert von 1,9 auf der Visuellen Analog Skala.

Bei der Durchführung der lineare Regressionsanalyse konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Patientenalter und IKDC Ergebnis nach einem Jahr gezeigt werden ($p=0,082$) (siehe Abbildung 23).

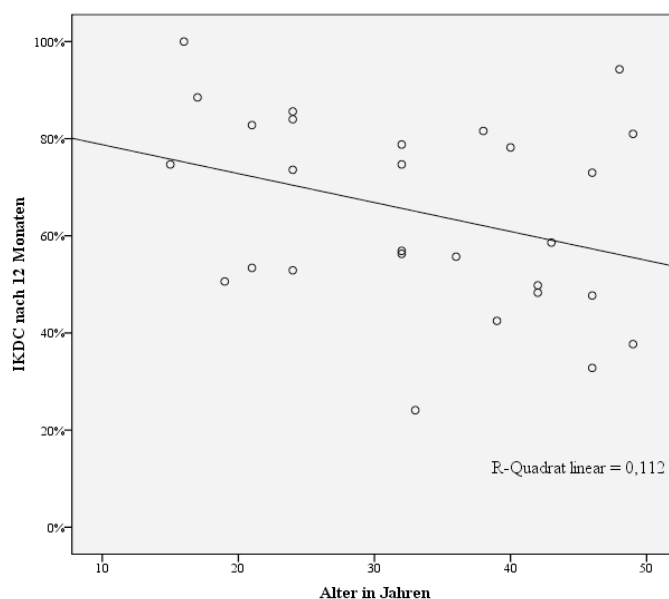


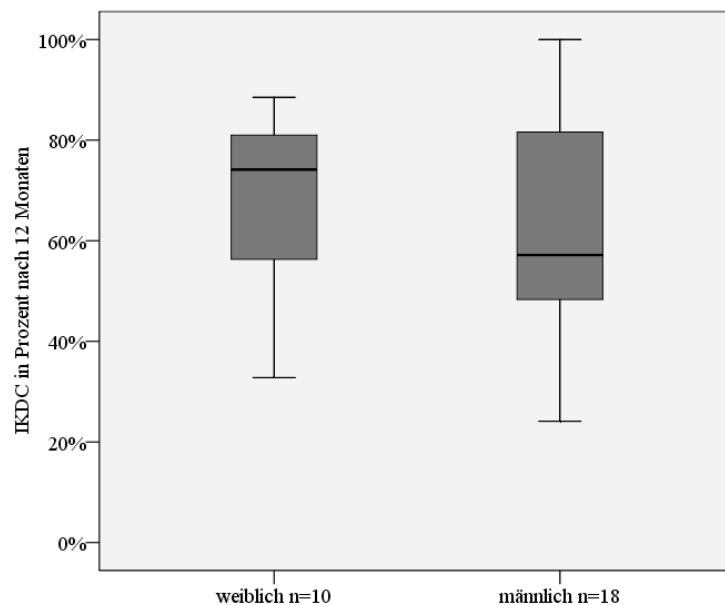
Abbildung 23: Korrelation Alter

Fazit: Der sich in der Literatur abzeichnende negative Einfluss eines höheren Patientenalters auf die klinischen Ergebnisse nach MACT, konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Zwar zeigten junge Patienten unter 30 Jahre bessere klinische Ergebnisse

nach einem Jahr. Die lineare Regressionsanalyse zeigte jedoch keinen signifikanten Zusammenhang.

3.3.2 Geschlecht

Insgesamt wurden 10 (35,7%) Frauen und 18 (64,3%) Männer mit der MACT versorgt. Sowohl Männer als auch Frauen erzielten nach einem Jahr signifikant bessere Ergebnisse im IKDC Score verglichen mit dem präoperativen Zustand. Frauen profitierten mit einer durchschnittlichen Verbesserung des IKDC Ergebnisses um +48,5% nach einem Jahr etwas mehr von der MACT als männliche Patienten mit +32,0%. Im Vergleich der Schmerzangaben der VAS für den Belastungs- bzw. Ruheschmerz konnte sich die weibliche Gruppe ebenfalls etwas mehr verbessern (siehe Tabelle 6). Jedoch zeigte der direkte Vergleich der IKDC Ergebnisse ein Jahr postoperativ bei beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede zwischen Männern (63,4%) und Frauen (67,7%) ($p>0,05$) (siehe Abbildung 24).



Mann-Whitney-U Test: $p=0,52$

Abbildung 24: Geschlecht

Tabelle 5: Übersicht Geschlecht

Geschlecht	Anzahl Patienten	IKDC in % nach 12 Monaten	VAS Belastung nach 12 Monaten	VAS Ruhe nach 12 Monaten
Frauen	10	67,7 (+48,5)	2,8 (-6,3)	0,3 (-4,8)
Männer	18	63,4 (+32,0)	3,4 (-3,9)	1,3 (-3,3)

Fazit: Weibliche Patienten zeigten im ersten Jahr einen stärkeren Anstieg der IKDC Werte. Jedoch waren die absoluten IKDC Werte ein Jahr nach MACT nicht besser als die der männlichen Vergleichsgruppe. Das Geschlecht scheint auf das klinische Ergebnis nach einem Jahr keinen Einfluss zu haben.

3.3.3 Body-Mass-Index

Das durchschnittliche Gewicht unserer Patienten lag bei 78,5 kg (SD 17,7) bei einer mittleren Körpergröße von 175 cm (SD 11). Die Berechnung des Body-Mass-Index ergab einen Wert von 25,4 (SD 4,3). Bei der Korrelation des Body-Mass-Index mit dem IKDC Ergebnis zeigte die lineare Regressionsanalyse keinen Zusammenhang nach einem Jahr (siehe Abbildung 25).

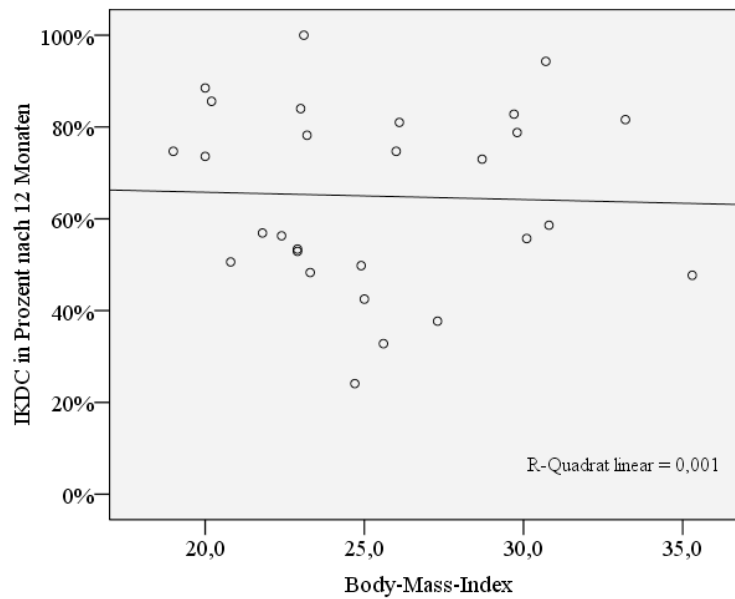
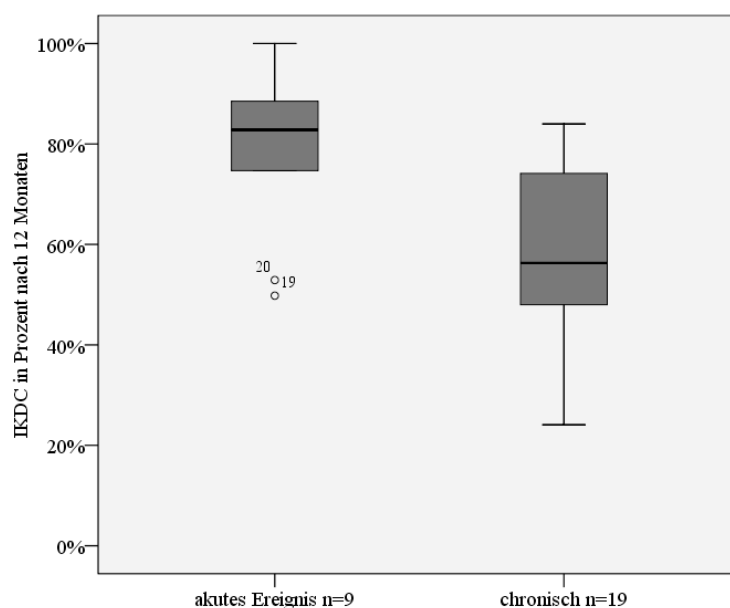


Abbildung 25: Body-Mass-Index

Fazit: Der Body-Mass-Index scheint auf das klinische Ergebnis nach einem Jahr keinen Einfluss zu haben.

3.3.4 Ätiologie

Die Ätiologie von Knorpeldefekten ist vielfältig. In dieser Studie wurde daher zwischen längerfristig bestehenden Beschwerden (altes Trauma > 1 Jahr) und akutem Schmerzbeginn (OD oder akutes Trauma < 1 Jahr) unterschieden. Patienten mit Osteochondrosis dissecans (n=6) sowie Patienten nach akutem Trauma (n=3) erzielten im Follow-up nach einem Jahr signifikant bessere IKDC Ergebnisse als Patienten mit einem länger zurück liegendem Trauma (siehe Abbildung 26, Tabelle 7).



Wilcoxon Test: präoperativ vs. 6 Monate $p < 0,001$

Abbildung 26: Ätiologie

Bei der klinischen Nachuntersuchung hatte die überwiegende Mehrheit der Patienten mit akutem Trauma oder OD im BCR ein exzellentes Ergebnis (77,8%; $n=7$). Hingegen zeigten Patienten, die ein Trauma angaben, dass länger als 12 Monate zurücklag ($n=10$), deutlich geringere IKDC Ergebnisse nach einem Jahr (57,6%; SD 21,2). Bei chronischen Knorpeldefekten ohne Trauma ($n=9$) lagen die Ergebnisse auf einem ähnlichen niedrigeren Niveau (59,4%; SD 14,0). Hinsichtlich des Belastungsschmerzes erzielten Patienten mit akutem Schmerzbeginn nach akutem Trauma oder OD sowohl bei Belastung als auch in Ruhe signifikant niedrigere Schmerzangaben der VAS nach einem Jahr ($p=0,012$). Eine Ausnahme bildet der bereits besprochene Patient "19" (Abbildung 26).

Tabelle 6: Übersicht Ätiologie

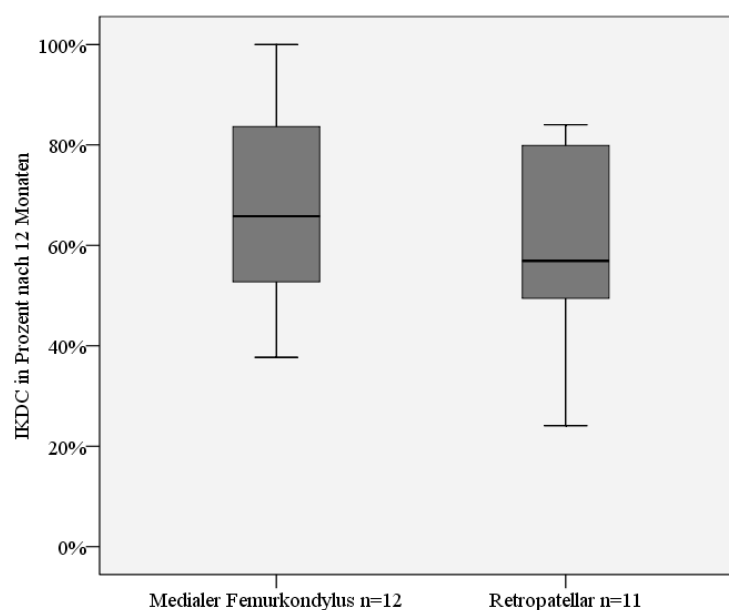
Ätiologie	n	IKDC in % nach 12 Monaten	VAS Belastung nach 12 Monaten	VAS Ruhe nach 12 Monaten
Akutes Trauma	3	87,6 (+75,3)	0,33 (-8,8)	0,0 (-7,0)
OD	6	74,1 (+30,0)	2,2 (-3,8)	0,8 (-1,6)
Altes Trauma >1Jahr	10	57,6 (+40,3)	4,3 (-4,0)	1,7 (-3,6)
Kein Trauma	9	59,4 (+40,2)	3,6 (-5,0)	0,5 (-4,7)

Fazit: Die Ätiologie der Gelenkknorpeldefekte hat für die klinischen Resultate entscheidende Bedeutung. Patienten mit akutem Trauma oder OD haben signifikant bessere Werte im IKDC und VAS nach einem Jahr als Patienten mit chronischen Knorpelschäden.

3.3.5 Defektlokalisierung

Die überwiegende Lokalisation der in dieser Studie versorgten Knorpeldefekte war femoral. Dabei wurden in 12 Fällen (42,9%) Knorpeldefekte am medialen Femurkondylus und in 3 Fällen (10,7%) am lateralen Femurkondylus operiert. 2 weitere Patienten hatten neben einem am medialen Femurkondylus gelegenen Knorpeldefekt einen weiteren Knorpeldefekt retropatellar (7,1%), welche beide mit MACT (Novocart®3D XL) versorgt wurden. Bei 11 Patienten lagen isolierte retropatellare Knorpeldefekte (39,3%) vor.

In allen vier Gruppen mit unterschiedlicher Lokalisation wurde eine deutliche Verbesserung der Ergebnisse im IKDC und der VAS nach einem Jahr deutlich. Bezüglich des IKDC Scores lässt sich unter Anwendung des Mann-Whitney-U Tests zwischen retropatellaren und am medialen Femurkondylus gelegenen Knorpeldefekten keine signifikante Differenz erkennen. ($p=0,839$) (siehe Abbildung 27).



Mann-Whitney-U Test: p=0,84

Abbildung 27: Defektlokalisierung

Patienten mit isolierten Knorpeldefekten am lateralen (71,1%) oder medialen Femurkondylus (67,4%) zeigten ein Jahr postoperativ die besten Ergebnisse. Patienten mit zwei kombinierten Defekten am medialen Femurkondylus und retropatellar erzielten hingegen die niedrigsten IKDC Werte, wenngleich diese Patienten sowohl in der VAS als auch im IKDC Score die größten Verbesserungen nachweisen konnten. Im Hinblick auf die Schmerzangaben der VAS zeigten diese Patienten mit den anderen Gruppen vergleichbare Ergebnisse (siehe Tabelle 8). Bei der klinischen Nachuntersuchung hatten alle Patienten mit medialem Knorpeldefekt „gute“ (n=6) oder „exzellente“ (n=7) Resultate. Hingegen hatten die Patienten mit einem isolierten retropatellaren Knorpeldefekt in 2 Fällen (15,4%) ein „schlechtes“ Ergebnis im Brittberg Clinical Rating.

Tabelle 7: Übersicht Defektlokalisierung

Defektlokalisierung	n=	IKDC in % nach 12 Monaten	VAS Belastung nach 12 Monaten	VAS Ruhe nach 12 Monaten
med. FK	12	67,4 (+39,3)	3,3 (-4,4)	0,7 (-3,6)
lat. FK	3	71,1 (+49,6)	2,3 (-5,3)	1,7 (-4,8)
retropatellar	11	62,0 (+32,1)	3,3 (-4,8)	1,1 (-3,8)
med. FK/retropat.	2	56,9 (+43,8)	3,5 (-6,3)	0,0 (-8,3)

Fazit: Die Defektlokalisierung hat keinen Einfluss auf das klinische Ergebnis. Retropatellare Knorpeldefekte zeigten keine schlechteren Ergebnisse als femorale Knorpeldefekte. Die MACT bei der Behandlung bei zwei Knorpeldefekten ist aufgrund der geringen Patientenzahl nicht abschließend beurteilbar.

3.3.6 Defektgröße

Die in dieser Studie behandelten Knorpeldefekte hatten eine durchschnittliche Größe von 6,0 cm² (SD 2,3). Dabei variierten die Knorpeldefekte in ihrer Größe zwischen 3,75 bis 12,0 cm². Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden in 2 Gruppen eingeteilt.

Kleine Knorpeldefekte mit einer Fläche kleiner 5 cm² (57,1%; n=16), sowie große Knorpeldefekte über 5 cm² (42,9%; n=12).

Die IKDC Ergebnisse zeigten sich vor der Operation wie folgt: Patienten mit großen Knorpeldefekten über 5 cm² hatten mit 20,8% (SD 12,5) den niedrigeren präoperativen IKDC Wert. Die kleinen Knorpeldefekte unter 5 cm² erzielten einen präoperativen Wert von 31,8% (SD 22,8). Bei der Nachuntersuchung nach einem Jahr konnten sich Patienten mit großen Defekten im IKDC Ergebnis etwas mehr verbessern (+46,7%) und erzielten ein postoperatives Einjahresergebnis von 67,5%, Patienten mit kleinen Knorpeldefekten zeigten einen Wert von 59,4% (+31,3%) (siehe Tabelle 9). Die Angaben zur Schmerzintensität der VAS zeigten sowohl für den Belastungs- als auch Ruheschmerz niedrigere Werte für große Knorpeldefekte.

Tabelle 8: Übersicht Defektgröße

Defektgröße	n=	IKDC in % nach 12 Monaten	VAS Belastung nach 12 Monaten	VAS Ruhe nach 12 Monaten
Kleine Defekte	18	59,4% (+34,1%)	3,6 (-4,0)	2,0 (-2,8)
Große Defekte	12	67,5% (+46,7%)	2,6 (-5,7)	0,4 (-4,8)

Im Hinblick auf das klinische Ergebnis im BCR wird deutlich, dass die Patientengruppe mit großen Knorpeldefekten mehrheitlich exzellente Ergebnisse erzielten (75,0%; n=9). Patienten mit kleinen Knorpeldefekten erzielten im Vergleich dazu nur zu 38,9% (n=8) exzellente Ergebnisse. Die Korrelation zwischen Defektgröße und IKDC Ergebnis nach einem Jahr ergab jedoch keinen signifikanten Zusammenhang ($p=0,17$) (siehe Abbildung 28).

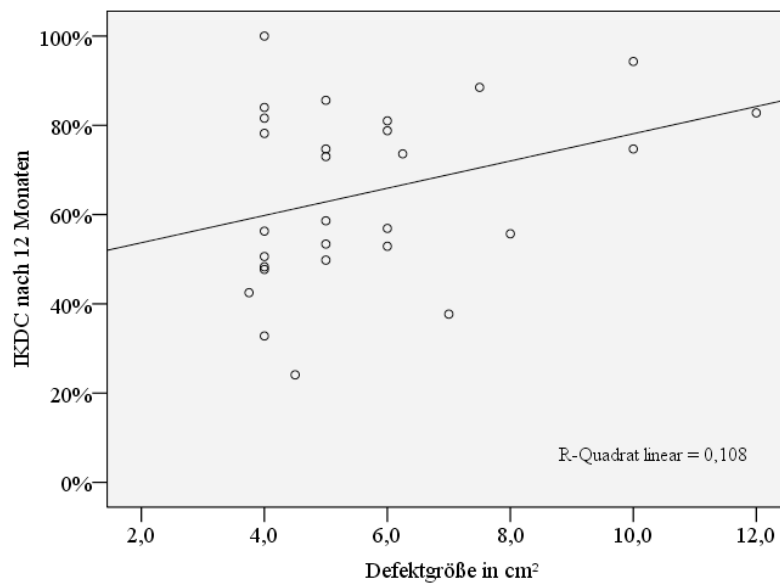


Abbildung 28: Korrelation Knorpeldefektgröße

Fazit: Anhand dieser Daten lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisen. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch, dass die MACT sowohl für kleine Knorpeldefekte als auch für größere Defekte über 5 cm² gute und sehr gute klinische Ergebnisse nach einem Jahr liefert.

3.3.7 First- vs. second-line MACT

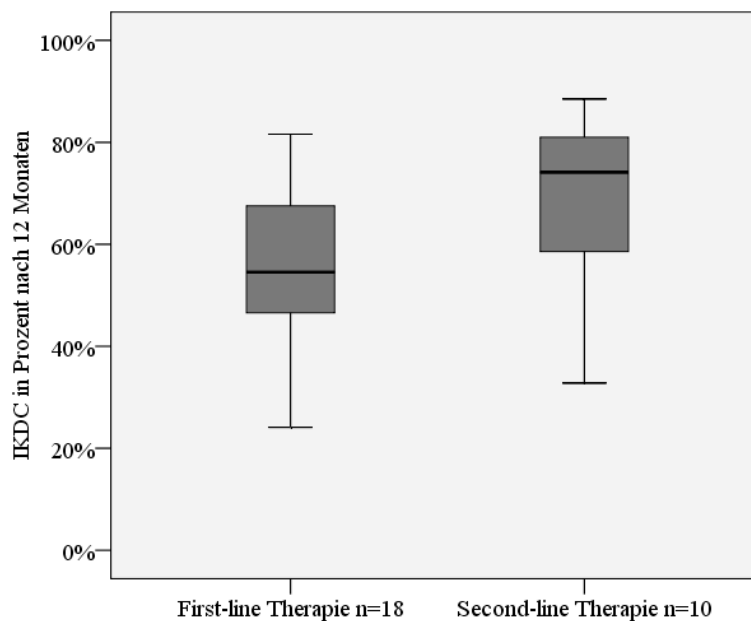
Um den Einfluss von vorangegangenen Operationen auf das Ergebnis nach MACT zu klären, wurde das Gesamtkollektiv in zwei Gruppen „voroperiert“ und „nicht voroperiert“ geteilt. Dabei wurden nur Voroperationen gewertet, die in direktem Zusammenhang mit dem Knorpelschaden standen. 18 der in unserer Klinik mit MACT operierten Patienten wurden bereits zuvor am selben Knie operiert („voroperiert“), davon wurden bei 10 Patienten knorpelchirurgischen Verfahren (Mikrofrakturierung, retrograde Anbohrung, etc.) zur Behandlung des chondralen Defektes angewandt. Dabei wurde am häufigsten eine Mikrofrakturierung durchgeführt (n=7). Drei Patienten hatten zuvor eine retrograde Anbohrung nach Pridie (siehe Tabelle 3 „Patienten Charakteristik“). 10 Patienten hatten zuvor keine Operationen.

In beiden Gruppen beobachteten wir ein vergleichbares IKDC Ergebnis nach einem Jahr. Die voroperierte Patientengruppe erzielte nach einem Jahr einen IKDC Wert von 62,5% (SD 19,4), die Gruppe ohne Voroperationen hingegen 69,4% (SD 20,6). Es konnte anhand des Mann-Whitney-U Tests kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden ($p > 0,05$). Die Angaben der VAS über Belastungs- und Ruheschmerz beider Gruppen zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied.

Bei der Betrachtung der MACT als second-line Therapie nach knorpelchirurgischen Eingriffen zeigte sich folgendes Ergebnis. Patienten, bei denen die MACT als second-line Therapie durchgeführt wurde, hatten mit 19,5% (SD 13,1) präoperativ einen niedrigeren IKDC Wert als Patienten mit der MACT als first-line Therapie (31,3%; SD 21,6). Nach einem Jahr zeigten beide Gruppen eine signifikante Verbesserung im IKDC. Dabei konnte sich das klinische Ergebnis der Patienten mit MACT als second-line Therapie deutlich um 48,7% verbessern und erreichte nach einem Jahr einen Wert von 68,2%. Mit der MACT als first-line Therapie konnte hingegen ein geringerer Wert von 63,1% im IKDC Ergebnis erzielt werden (siehe Tabelle 10, Abbildung 29).

Tabelle 9: Übersicht First-line vs. Second-line Therapie

MACT als	n=	IKDC in % nach 12 Monaten	VAS Belastung nach 12 Monaten	VAS Ruhe nach 12 Monaten
First-line Therapie	18	63,1 (+31,9)	3,5 (-4,0)	1,1 (-3,1)
Second-line Therapie	10	68,2 (+48,7)	2,6 (-6,2)	0,6 (-5,3)



Mann-Whitney-U Test: $p=0,555$

Abbildung 29: First-line vs. Second-line Therapie nach 12 Monaten

Sowohl der Belastungs- als auch der Ruheschmerz konnte bei der MACT als second-line Therapie nach einem Jahr deutlich reduziert werden. Dabei zeigten gerade die Patienten nach erfolgter second-line Therapie eine deutliche Schmerzreduktion mit einem Wert von 0,6 Punkten nach einem Jahr. Die Ergebnisse der klinischen Nachuntersuchung ein Jahr postoperativ zeigten bei den Patienten mit einer second-line Therapie ausschließlich gute und sehr gute Ergebnisse, was vergleichbar ist mit den Resultaten der First-line Therapie.

Bei sieben der insgesamt 10 Patienten mit einer MACT als second-line Therapie wurde zuvor eine Mikrofrakturierung durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass dieses Patientenkollektiv mit 68,9 % einen annähernd gleichen Wert im IKDC nach einem Jahr erzielte, wie Patienten mit anderen Voroperationen.

Fazit: Voroperationen haben keinen Einfluss auf die klinischen Ergebnisse nach einem Jahr. Die MACT als second-line Therapie nach zuvor durchgeführten knorpelchirurgischen Verfahren führt zu vergleichbaren Ergebnissen wie als first-line Therapieansatz. Im Vergleich mit den Ergebnissen der Patienten nach MACT als first-line Therapie konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.3.8 Co-Operationen

Bei 16 Patienten waren zusätzliche operative Maßnahmen im Rahmen der MACT nötig. Diese wurden in 7 Fällen bei der Entnahme und in 5 Fällen bei der MACT Implantation durchgeführt. Bei 4 (13,3%) Patienten wurden bei beiden Operationen neben der MACT weitere Eingriffe vorgenommen. Die Gruppe ohne Co-Operation erzielte durchschnittlich einen IKDC Wert von 65,9% nach einem Jahr. Die Patienten mit Co-Operation erreichten einen Wert von 64,2% (siehe Tabelle 11). Anhand des Mann-Whitney-U Tests konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden ($p=0,66$). Auch beim Vergleich des Zeitpunktes der Durchführung der Co-Operationen (bei Entnahme und/oder MACT) konnte kein Einfluss auf das klinische Ergebnis gezeigt werden.

Tabelle 10: Übersicht Co-Operationen

Co-Operationen	n=	IKDC in % nach 12 Monaten	VAS Belastung nach 12 Monaten	VAS Ruhe nach 12 Monaten
Mit Co-Operationen	16	64,2 (+37,0)	3,4 (-4,4)	0,8 (-3,2)
Ohne Co-Operationen	12	65,9 (+39,1)	2,8 (-5,3)	1,0 (-4,8)

3.3.9 Pin-Fixierung

Alle Implantate wurden routinemäßig mit Einzelknopfnähten in den Knorpeldefekt eingenäht. Bei nicht vorhandener stabiler Knorpelschulter wurde individuell entschieden, ob ein oder mehrere resorbierbare Pins zur Fixierung hinzugezogen wurden. Dabei wurden bei 18 Patienten (64,3%) die Transplantate nur mit Einzelknopfnähten fixiert und bei zehn Patienten zusätzlich Pins verwendet (35,7%). Es zeigte sich, dass Patienten mit zusätzlicher Fixierung der MACT Implantate durch Pins keine schlechteren klinischen Ergebnisse nach einem Jahr aufwiesen. Ebenso konnte keine vermehrte Rate an Komplikationen festgestellt werden.

Fazit: Die Verwendung von resorbierbaren Pins zur Fixierung der Matrix führt zu keiner erhöhten Komplikationsrate während der ersten zwölf postoperativen Monate.

3.4 Ergebnisse der MRT-Untersuchung

3.4.1 MOCART Score

Insgesamt wurden 20 der 28 in die Studie eingeschlossenen Patienten (71%) im Zeitintervall von 6 und 12 Monaten mit Hilfe der Magnetresonanztomographie nachuntersucht. Den übrigen Patienten war es nicht möglich zu den definierten Nachuntersuchungen zu erscheinen, weshalb sie in dieser Auswertung nicht berücksichtigt werden konnten. Auf die Evaluation der präoperativen MRT-Untersuchungen wurde verzichtet. Da bei zwei Patienten sowohl retropatellar als auch an der medialen Femurkondyle operiert wurde, wurden insgesamt 22 Implantate befundet. Die Summe der anhand des modifizierten MOCART Scores untersuchten Kriterien ergibt eine Punktzahl von 0 bis 19.

Die durchschnittlichen Ergebnisse lagen bei der Nachuntersuchung nach einem halben Jahr bei 11,1 Punkten (SD 1,9). Nach einem Jahr postoperativ zeigten die MRT-Untersuchungen einen im Durchschnitt höheren Wert von 12,6 Punkten (SD 2,8) (siehe Abbildung 30). Bei der statistischen Analyse der Ergebnisse des modifizierten MOCART Scores mit dem Wilcoxon Test erzielten die Patienten ein Jahr nach MACT ein signifikant besseres Ergebnis als in der MRT-Untersuchung nach sechs Monaten ($p=0,03$).

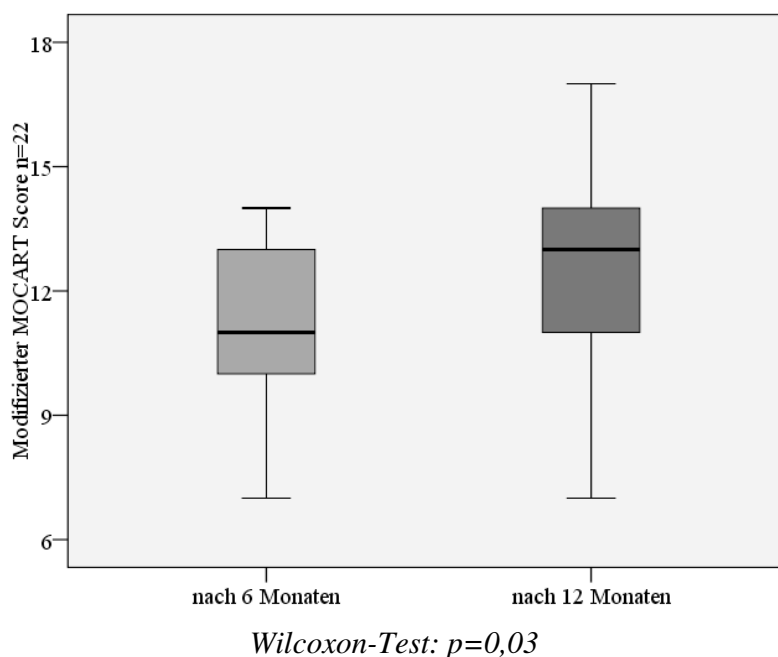


Abbildung 30: modifizierter MOCART Score

Bei der Betrachtung der einzelnen Befundungskriterien zeigte sich hinsichtlich der Defektfüllung nach einem Jahr bei der Mehrheit der Patienten eine komplette Füllung des Knorpeldefektes bei 13 der 22 Defekte (59,1%). Dabei war bei 4 Defekten das Knorpelimplantat leicht hypertrophiert (18,2%). Bei weiteren 4 Patienten (18,2%) war der Knorpeldefekt nur zu <50% gefüllt. Ein Patient zeigte unbedeckten subchondralen Knochen (4,5%).

Die Integration des Implantates in den umliegenden Knorpel nach einem Jahr war ebenfalls überwiegend komplett (63,6%; n=14). Bei 5 der untersuchten Knorpeldefekte (22,7%) war die Grenze zwischen Implantat und Gelenkknorpel sichtbar („split-like“). Die restlichen 3 Knorpeldefekte zeigten sich nur teilweise gefüllt (13,6%).

Die Beurteilung der Implantate ergab in 10 Fällen (45,5%) eine intakte Oberfläche sowie eine überwiegend homogene Struktur des Implantates (54,5%; n=12) nach einem Jahr. 45,5% (n=10) zeigten eine inhomogene Struktur. Eine hochgradige Zerstörung des Implantates („cleft formation“) konnte in keinem Fall gezeigt werden. Einige Patienten zeigten jedoch eine geschädigte, auf einem anderen Niveau liegende Oberfläche (54,5%; n=12).

Die Signalintensität wurde in der Mehrzahl der Fälle als hyperintens in der PD-gewichteten Sequenz (68,2%; n= 15). Die subchondrale Lamina stellte sich bei 13 Patienten als nicht mehr intakt dar (59,1%). Ebenfalls war der subchondrale Knochen bei den meisten Patienten defekt (68,2%; n= 15). Bei 11 Patienten sind die durchgeführten Vor- bzw. Co-Operationen (Spongiosaplastik, Mikrofrakturierung, Anbohrung, VKB, OD) dafür als Ursache auszumachen (78,6%; n= 11). Adhäsionen waren nach einem Jahr bei keinem Patienten zu finden. Es zeigten sich bei 59,1% der Implantate (n= 13) bestehende subchondrale Ödeme nach einem Jahr. Hierfür konnte jedoch kein eindeutiger Zusammenhang mit möglichen Ursachen hergestellt werden. Die durchgeführten Spongiosaplastiken zeigten nur zu 50% das Bild eines subchondralen Ödems. Ebenso konnten nur bei 50,0% der Patientin mit OD ein subchondrales Ödem festgestellt werden.

3.4.2 Patelladysplasie

Ingesamt lagen bei 11 der 15 Patienten mit einem retropatellaren Knorpeldefekt tangentielle Röntgenaufnahmen der Patella zur Evaluation vor. Bei 7 Patienten konnte anhand der Henßge Linie keine Dysplasie festgestellt werden, diese waren Grad I nach Wiberg. Zwei Patienten zeigten eine Patelladysplasie Grad II. Ein Patient wurde mit I-II eingestuft.

Anhand des hier geschilderten Auftretens der Patelladysplasie Grad I bzw. II konnte kein Zusammenhang mit den klinischen Ergebnissen hergestellt werden. Die Patientengruppe mit Dysplasie Grad I erzielte nach einem Jahr einen IKDC Wert von 64,8% (SD 22,6). Die von Patienten mit Patelladysplasie Grad II erzielten Werte lagen mit 63,7% (SD 23,6) nach einem Jahr auf gleichem Niveau ($p > 0,05$).

3.5 Ergebnisse der histologischen Untersuchung der MACT Konstrukte

Die lichtmikroskopische Untersuchung der MACT Konstrukte wurde bei insgesamt 21 Patienten durchgeführt. Diese wurden mit Toluidinblau gefärbt, was für die Beurteilung von Vitalität und Syntheseleistung von extrazellulärer Matrix eine geeignete Methode darstellt. Morphologisch zeigten die meisten der untersuchten Zellen auf dem Kollagenscaffold das Bild von vitalen Chondrozyten. Die extrazelluläre Matrix zeigte eine blasse Anfärbung der Glycosaminoglycane mit Toluidin. Die Zellen waren mehrheitlich rund und hatten den typischen zellulären Aufbau bei homogener Verteilung auf der zelltragenden offenporigen Oberfläche des Kollagenvlieses (siehe Abbildung 31 und 32).

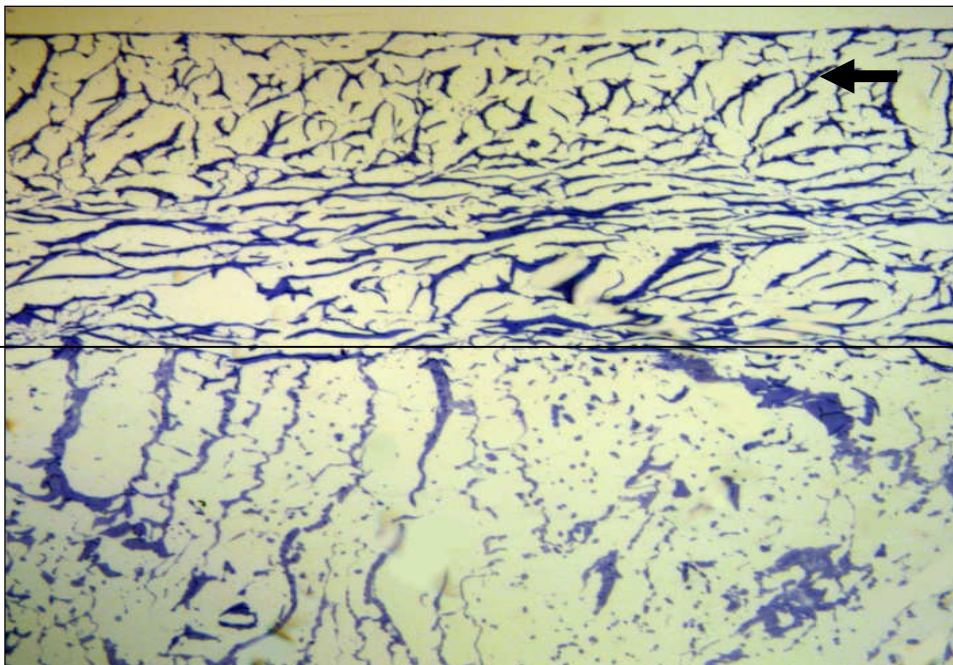


Abbildung 31: Kollagen Matrix mit Schutzmembran (siehe Pfeil). Darunter der offenporige zelltragende Anteil des Vlieses.

Die Chondrozyten adhärten an den dortigen Kollagenfasern und wanderten vereinzelt in das offenporige Kollagenkonstrukt ein. Ein tieferes Einwandern der Zellen in die Membran wird durch ein dichtes Netzwerk von dünnen regelmäßig angeordneten Fasern unterhalb dieser Schicht verhindert. Für die genauere Betrachtung dieser Interaktionen der adhärten Chondrozyten mit den Kollagenfasern wurden die Präparate elektronenmikroskopisch untersucht (siehe unten).

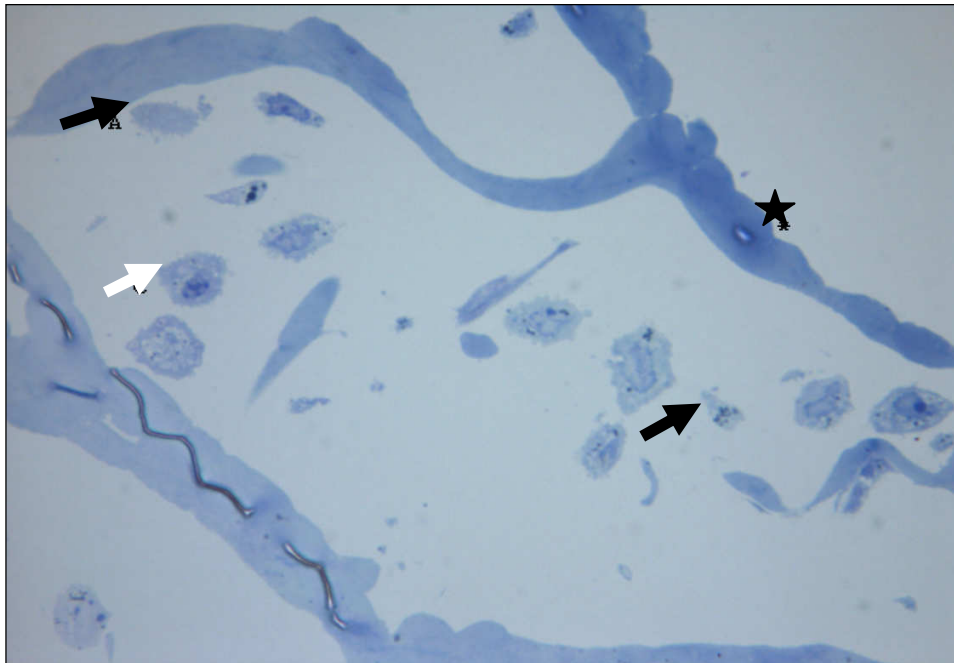


Abbildung 32: LM-Bild: Vitaler Chondrozyt (weißer Pfeil) mit Zellkern und Nukleolus, nekrotische Zellen (schwarzer Pfeil) und Konstrukt (Stern)

Die Gesamtzellzahl ist die Summe aus allen gezählten Zellen. Sie macht im Gegensatz zu den folgenden besprochenen Zellgruppen keine Aussage über deren Aktivität oder Vitalität. Die Gesamtzellzahl der untersuchten Patienten zeigte zum Teil große individuelle Unterschiede, obwohl die Durchführung der Besiedelung der Zellsuspension standardisiert stattfand. Anhand einer linearen Regressionsanalyse konnte kein Zusammenhang zwischen Gesamtzellzahl und den IKDC Ergebnissen nach einem Jahr hergestellt werden ($p=0,986$). Ebenso stellte sich bei der Untersuchung des Einflusses der Gesamtzellzahl auf die Werte der IKDC Verbesserung nach einem Jahr das gleiche Bild dar ($p=0,79$).

Die Mehrheit der untersuchten Zellen auf den MACT Konstrukten war bei allen Patienten vital. Diese zeigten homogenes Zytoplasma mit intakter Zellmembran, sowie Zellkern mit Nukleolus. Die Anzahl der avitalen und nekrotischen Zellen war im Vergleich zu den vitalen Zellen stets geringer, zeigte jedoch starke individuelle Unterschiede. Die Korrelation der Zellvitalität mit den IKDC Ergebnissen nach einem Jahr konnte zeigen, dass kein Zusammenhang zwischen der Vitalitätsrate und der Ergebnisse des IKDC Scores

nach einem Jahr besteht. Weder die Anzahl der vitalen Zellen ($p=0,50$) noch die berechnete Vitalitätsrate ($p=0,55$) zeigten einen Zusammenhang (siehe Abbildung 33).

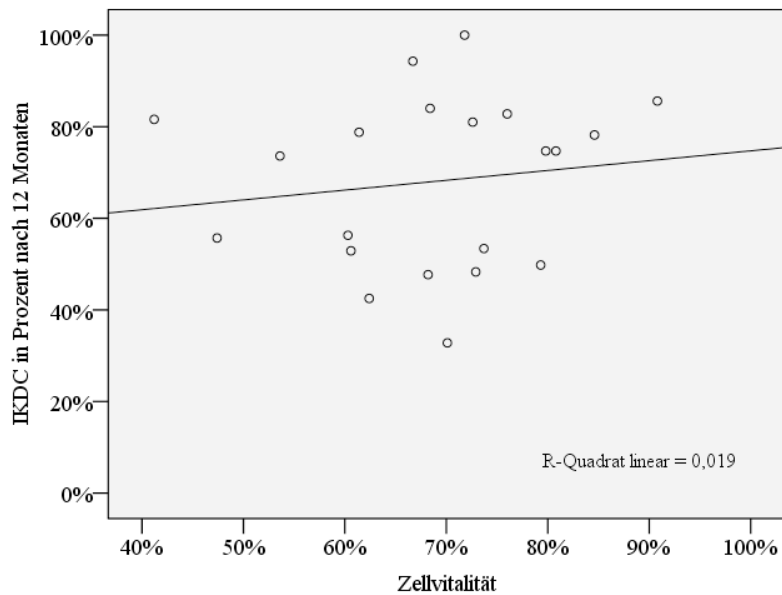


Abbildung 33: Korrelation Zellvitalität/IKDC 1 Jahr nach MACT

Die Anzahl der nekrotischen Zellen variierte individuell sehr stark. Da die absolute Zahl der nekrotischen Zellen aufgrund der unterschiedlichen Zelldichte nur wenig Relevanz hat und fehl gedeutet werden kann, wurde die Rate der nekrotischen Zellen in Prozent der Gesamtzellzahl bestimmt. In der Korrelation mit dem IKDC Score konnte ein negativer Zusammenhang zwischen der Rate nekrotischer Zellen und dem Einjahresergebnis festgestellt werden (siehe Abbildung 34). Dieser Zusammenhang war nach der Durchführung einer linearen Regressionsanalyse signifikant ($p=0,024$). In unserer Studie hatten Patienten mit einem geringen Anteil der nekrotischen Zellen der Gesamtzellzahl, nach einem Jahr bessere Ergebnisse im IKDC als Patienten mit einem hohen Anteil nekrotischer Zellen. Bei der Korrelation der absoluten Zellzahl der nekrotischen Zellen aus sechs mikroskopischen Feldern konnte ebenfalls ein negativer Zusammenhang hergestellt werden. Dieses Ergebnis stellte sich aber als nicht signifikant dar.

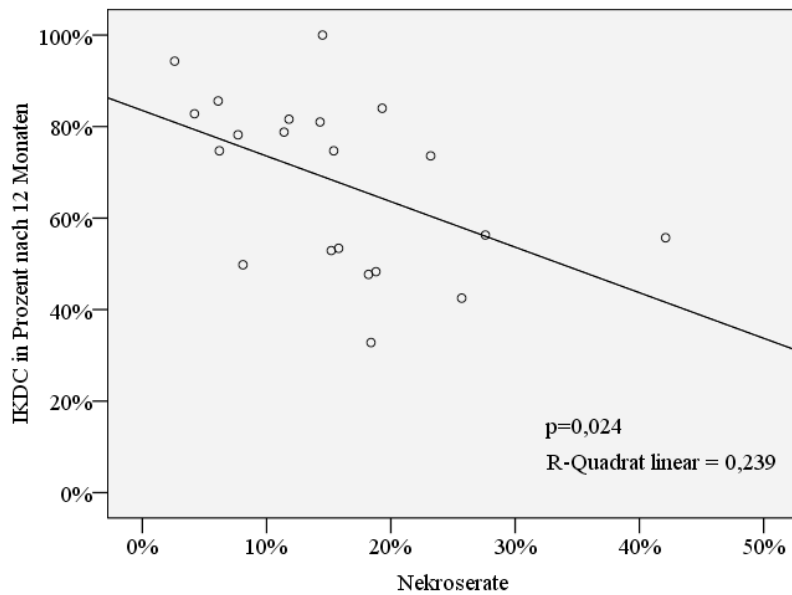


Abbildung 34: Korrelation Nekroserate/IKDC 1 Jahr nach MACT

Die elektronenmikroskopische Untersuchung der Präparate ermöglichte eine detaillierte Identifikation der vitalen und nekrotischen Zellen. Die Chondrozyten waren gut entwickelt und zeigten zum Teil gute Interaktionen mit dem Kollagenkonstrukt sowie vereinzelt extrazelluläre Matrix. Die untersuchten aktiven vitalen Chondrozyten hatten meist eine runde oder ovale Form. Sie zeigten ein gut entwickeltes raues endoplasmatisches Reticulum, einen Golgi Apparat sowie andere Zellorganellen wie Mitochondrien. Die Zellkerne waren meist groß und rund mit funktionell aktivem Euchromatin und nur wenig verdichtetem, funktionell inaktiven Heterochromatin. Die Zellmembran war intakt und zeigte mit zahlreichen Mikrovilli an der Oberfläche eine gute Interaktion mit den meist in der Nähe liegenden kollagenfaserigen Strukturen (siehe Abbildung 35). Vereinzelt zeigte sich extrazelluläre Matrix, die von den Chondrozyten synthetisiert wird und zirkulär um die Zellmembran der beobachteten vitalen Chondrozyten zu beobachten war.

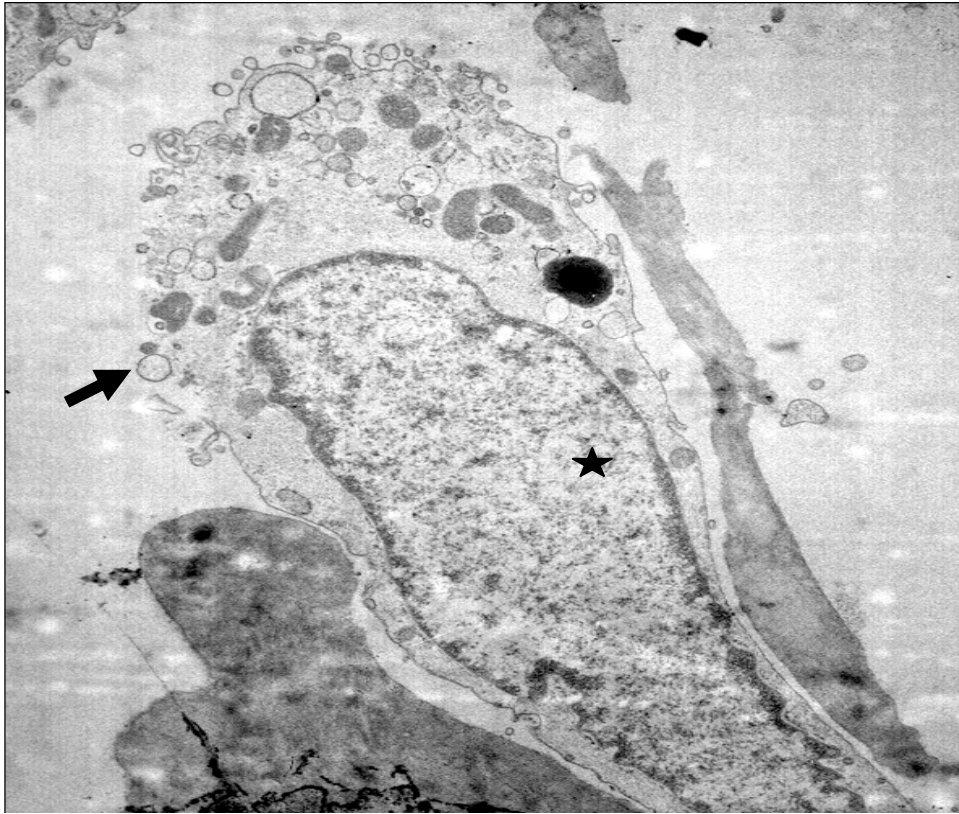


Abbildung 35: EM-Bild: Vitaler Chondrozyt (Pfeil) mit Konstrukt: An der Oberfläche unregelmäßig geformt Mikrovilli. Gut entwickelter Zellkern (Stern) sowie Zytoplasma mit Zellorganellen, Glycogen und Lipidtropfen (Vergrößerung: x2500).

Im Vergleich zu den beobachteten vitalen Chondrozyten zeigten einige Zellen typische Eigenschaften von nekrotischen Zellen mit Veränderungen des Zellkerns (siehe Abbildung 36). Dieser war fragmentiert mit Kondensation von Chromatin und Bildung von dichten Arealen entlang der Zellkernmembran. Das Zytoplasma zeigte eine Zerklüftung ohne die bei den vitalen Chondrozyten beschriebenen regulären Zellstrukturen. Die Zellorganellen waren geschwollen. Die Zellmembranen waren bei den nekrotischen Zellen irregulär mit zahlreichen Abschnürungen sog. „bleb formation“. Die Zellform wies keine einheitliche Form mehr auf.

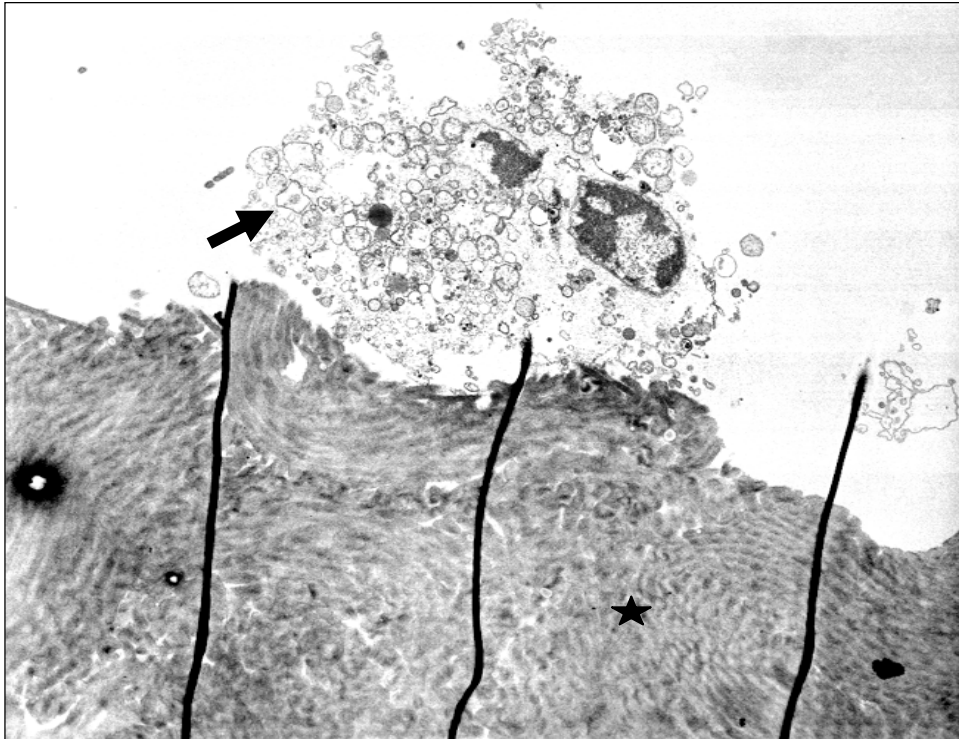


Abbildung 36: EM-Bild: Nekrotische Zelle (Pfeil) mit Konstrukt (Stern): Nekrotische Zelle mit fragmentiert Zellkern und abgeschnürter Zellmembran (Vergrößerung x2500).

Fazit: Die Gesamtzellzahl scheint unseren Daten zufolge keinen Einfluss auf die IKDC Einjahresergebnisse zu haben. Auch bei steigender Zellvitalität wurde kein Einfluss auf das klinische Ergebnis festgestellt. Hingegen konnte eine negative Korrelation mit der Rate an nekrotischen Zellen beobachtet werden.

3.6 Verhalten der Zellen im MACT Konstrukt in-vitro Zellkultur

In der histologischen Untersuchung der über etwa drei Wochen in-vitro kultivierten Konstrukte wurde ein ausgeglichenes Wachstum sowohl der vitalen als auch der nekrotischen Zellen deutlich. Die Bestimmung der Gesamtzellzahl zeigte eine deutliche Zunahme der Zellen im Konstrukt über den gesamten Untersuchungszeitraum. Dabei war der überwiegende Anteil der untersuchten Zellen im MACT Konstrukt am Ende der Kultivierung vital (83,8%). Der Anteil der vitalen Zellen vervielfachte sich (über 550%) während des Untersuchungszeitraumes von drei Wochen im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Implantation. Jedoch nahm im gleichen Zeitraum auch der Anteil der nekrotischen Zellen leicht zu (siehe Abbildung 37).

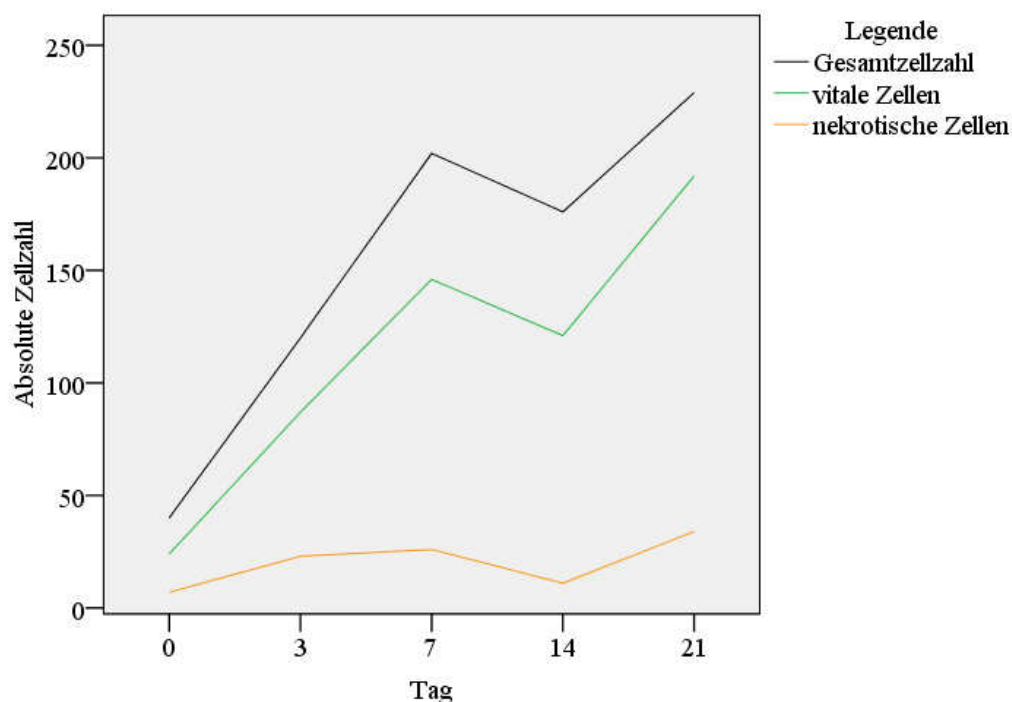


Abbildung 37: Entwicklung der Zellen im MACT Konstrukt in der in-vitro Zellkultur

Fazit: Die histologische Untersuchung der MACT Konstrukte nach weitere in-vitro Kultivierung über drei Wochen zeigte ein deutliches Zellwachstum mit Anstieg der Gesamtzellzahl sowie der vitalen Zellen. Der Anteil der nekrotischen Zellen erhöhte sich dabei im untersuchten Zeitraum nicht.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die vorliegende Studie wurde mit dem Ziel durchgeführt, die klinischen und radiologischen Ergebnisse bei der Behandlung von Knorpeldefekten am Knie mit MACT nach einem Jahr zu evaluieren. Mit der Studie „Matrix gestützte Autologe Chondrozyten Transplantation (MACT) am Kniegelenk – klinische, histologische und radiologische Einjahresergebnisse“ wurde erstmals die präoperative Qualität der implantierten MACT Konstrukte histologisch überprüft und deren Einfluss auf die klinischen Ergebnisse untersucht sowie der modifizierte MOCART-Score zur Evaluation der MRT Nachuntersuchung etabliert.

Die von uns untersuchten 28 Patienten zeigten signifikant verbesserte Ergebnisse der klinischen und radiologischen Nachuntersuchung im Ein-Jahres-Follow-up. Die überwiegende Mehrheit war mit dem Ergebnis in Anbetracht des hohen persönlichen Aufwandes zufrieden. Die untersuchten individuellen Kriterien Geschlecht und Body-Mass-Index scheinen keinen entscheidenden Einfluss auf die postoperativen Ergebnisse nach einem Jahr zu haben. Es ist jedoch von entscheidender Bedeutung, welche Ätiologie und welcher Krankheitsverlauf den Knorpeldefekten zugrunde lagen. Patienten nach akutem Trauma oder mit OD zeigten signifikant bessere Ergebnisse nach einem Jahr als Patienten mit degenerativen oder chronischen Knorpeldefekten ohne Trauma. Hinsichtlich des Patientenalters konnten wir keinen negativen Einfluss auf das klinische Ergebnis feststellen. Die Defektlokalisation sowie die Anzahl der Voroperationen zeigten in unserem Patientengut keinen negativen Einfluss auf die Ergebnisse der MACT nach einem Jahr. Außerdem wurde deutlich, dass die MACT sowohl als first-line als auch als second-line Therapie vergleichbar gute Ergebnisse erzielte.

Die histologische Untersuchung der präoperativen MACT Konstrukte von 21 Patienten zeigte, dass die Qualität des Implantates eine entscheidende Rolle für den klinischen Erfolg der Operation einnimmt. Die Nekroserate korrelierte signifikant negativ mit den IKDC Ergebnissen nach einem Jahr. Die Anzahl der Zellen auf dem MACT Implantat scheint hingegen keinen Einfluss auf das klinische Ergebnis zu haben.

4.2 Diskussion der Methoden

4.2.1 Fragebogen

Der von den Patienten bei den Nachuntersuchungen ausgefüllte Fragebogen setzte sich zusammen aus dem „ICRS Cartilage Injury Standard Evaluation Form 2000“, dem „2000 International knee defect classification IKDC - subjective knee evaluation form“ sowie der „Visuellen Analog Scala (VAS)“. Der „IKDC subjektive knee evaluation form“ Score ist ein valider Score zur Beurteilung von Knorpelersatzverfahren mit hoher Reliabilität und Reproduzierbarkeit (^{62;151}).

Die Erfassung von Ruhe- und Belastungsschmerz erfolgte anhand der Visuellen Analog Skala (VAS), einer Schmerzskala mit hoher Reliabilität (¹⁰⁴). Ab einer Differenz über 13 mm galt das Ergebnis als signifikant (⁴⁴).

Die von uns in unserem Fragebogen verwendeten Scores wurden mehrfach in der Literatur beschrieben und zur Beurteilung von Knorpelersatzverfahren genutzt (^{103;119;124}). Der Fragebogenumfang musste gering gehalten werden, um die Motivation der Patienten an der Teilnahme der Studie zu erhalten.

Es fehlen in diesem Fragebogeninstrument Angaben über den Stand der Rehabilitation. Es kann daher keine Aussage über den Einfluss des Trainingszustandes auf die klinischen Ergebnisse gemacht werden. Einige Studien weisen jedoch auf den positiven Einfluss moderaten Trainings auf die Heilung des Gelenkknorpels hin. In nachfolgenden Untersuchungen ist daher darauf zu achten, dass Art und Umfang der sportlichen Betätigungen im Rahmen der Rehabilitation im Fragebogen dokumentiert werden. Da die Empfehlung zur Aufnahme kniebelastender sportlicher Aktivitäten erst 12 Monate nach MACT gegeben wurde, war die Erhebung der Daten zur Sportbelastung zu den Untersuchungszeitpunkten 6 und 12 Monate unerheblich.

4.2.2 Radiologie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) stellt seit Jahren eine valide reproduzierbare Methode dar, mit der Gelenkknorpel und das MACT Implantat dargestellt werden können⁽⁹⁷⁾. In dieser Studie wurden die Patienten in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Radiologie der LMU München nach 6 und 12 Monaten magnetresonanztomographisch nachuntersucht. Wir konnten mit dem modifizierten MOCART Score erstmals einen statistischen Vergleich der MACT Implantate anhand von MRT Aufnahmen durchführen. Der MOCART Score, erstmals 2006 von Marlovits veröffentlicht, beinhaltet viele für die Befundung von Knorpelersatzverfahren wichtige Kriterien⁽⁹⁸⁾. Anhand dieser Kriterien und des von uns entwickelten Scores konnten die MACT Implantate standardisiert befundet und für die statistische Analyse verwertet werden. Hierdurch wurde ein zeitnahes Monitoring der MACT Implantate ermöglicht und der Anheilungsverlauf im Gelenkknorpel statistisch dokumentiert.

Nachteilig bei der Beurteilung der MRT Untersuchung stellten sich die operativ entstandenen Auslöschungsartefakte durch Metallabriebpartikel dar. Lagen diese Artefakte am Implantatrand wurde die Beurteilung einzelner Kriterien, wie z.B. Integration, Oberfläche, Struktur und subchondraler Knochen erschwert. Die Kriterien Gelenkerguß und synoviale Adhäsionen als feste Bestandteile des MOCART Score sind in unserer Untersuchung sechs Monate postoperativ am ehesten als Folgen des Operationstraumas zu werten. Dies ist insbesondere bei Patienten, bei denen zusätzliche Verfahren wie eine mediale Kapselraffung und ein laterales Release durchgeführt worden waren anzunehmen. Somit beeinflussten diese Parameter den modifizierten MOCART Score, ohne tatsächlich eine Information über das Transplantat bzw. den regenerierenden Knorpel zu geben. Ähnliches gilt für die Spongiosaplastik, die auch noch nach einem Jahr bei einigen Patienten zu einem schlechteren Ergebnis im MOCART Score für das Kriterium „subchondraler Knochen und Füllung“ führte. Somit ist eine isolierte Betrachtung des implantierten Gelenkknorpels mit dem modifizierten MOCART Score nicht möglich. In weiteren Studien muss nun geklärt werden, mit welchen neuen technischen Methoden Integration und Qualität der MACT Implantate noch genauer quantifiziert und von operationsbedingten Veränderungen an Knochen und Gelenkhaut differenziert werden können.

4.2.3 Histologie

Angaben der Firma TETEC AG (Reutlingen, Deutschland) gaben Auskunft über Zellzahl und Vitalität der Chondrozyten in der Monolayer-Zellkultur vor der Besiedelung auf das Kollagenkonstrukt. Bislang gab es jedoch keine detaillierten Daten über die zelluläre Zusammensetzung der präoperativen MACT Konstrukte. Die von uns durchgeführte histologische Untersuchung der präoperativen MACT Konstrukte, die Aufschluss über Zellzahl und Vitalität der MACT Konstrukte gegeben hat, wurde in der Literatur noch nicht geschildert und soll einen Beitrag für die Weiterentwicklung der MACT leisten.

Insgesamt konnten die MACT Konstrukte von 21 Patienten histologisch untersucht werden. Dabei wurden die Präparate zeitnah zur Implantation in Epoxydharz fixiert und geschnitten. Durch die Färbung mit Toluidinblau war die Bestimmung der Vitalität, der Gesamtzellzahl sowie der Nekroserate möglich. Beim Schneiden der MACT Konstrukte war es maßgeblich einen Querschnitt der Konstrukte zu erhalten, der die Bestimmung der histologischen Zusammensetzung ermöglicht. Dabei mussten die MACT Konstrukte senkrecht geschnitten werden um Fehlinterpretationen der Zellverteilung zu vermeiden. Die Zahl nekrotischer Zellen wurde morphologisch bestimmt.

Eine elektive Rearthroscopie der Patienten mit Biopsierung der MACT Konstrukte wäre aufschlussreich, um den in-vivo Verlauf der MACT Konstrukte zu verfolgen. Dies ist aber aus ethischen Gründen nicht durchführbar. Dadurch würden die MACT Implantate geschädigt und deren homogene Entwicklung gefährdet. Außerdem steigt damit das Risiko von Implantat- und Gelenkinfektionen. Um Hinweise über den Heilungsverlauf der MACT Konstrukte zu erhalten, wurde die zelluläre Entwicklung in einem in-vitro Modell verfolgt und histologisch untersucht. Dazu wurden Reste eines MACT Konstruktes unter sterilen Bedingungen als 3D-Modell über weitere drei Wochen kultiviert. Eine histologische Untersuchung im in-vivo wurde von Jones et al.⁽⁷⁰⁾ an Schafen durchgeführt. Dabei konnte nach 21 Wochen hyalin-ähnlichen Knorpel mit Kollagen II nachgewiesen werden. Angaben über Zellzahl und Vitalität fehlten jedoch.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Fragebogen

Aufgrund der vereinfachten operativen Technik ist die MACT der klassischen ACT in der klinischen Anwendbarkeit überlegen. Ob jedoch die mittelfristigen und langfristigen Ergebnisse zu ähnlich guten Resultaten führen, konnte bislang noch nicht geklärt werden.

Die Auswertung des Fragebogens zeigte, dass die Patienten ein Jahr nach MACT signifikant bessere Ergebnisse im IKDC Score als präoperativ aufwiesen. Die überwiegende Anzahl der Patienten ist mit dem Ergebnis und der Methode „sehr zufrieden“ und würde es wieder durchführen lassen. Außerdem konnte anhand der VAS eine Reduktion von Ruhe- und Belastungsschmerz nach 6 und 12 Monaten nachgewiesen werden. In der folgenden Tabelle sind vergleichbare Studien aufgeführt mit Ergebnissen des subjektiven IKDC Scores jedoch mit unterschiedlichem Nachbeobachtungszeitraum (siehe Tabelle 12).

Tabelle 11: MACT Übersicht

Autor	Defekt -größe in cm ²	Scaffold	n=	IKDC präop.	IKDC im Follow-up	Follow-up
Andereya (³)	6,0	CaReS®	22	35,7%	67,0%	12 Monate
Maus (¹⁰²)	8,1	CaReS®	13	38,4%	66,1%	36 Monaten
Ochs (¹²⁵)	4,5	Novocart®3D	22	45,9%	69,1%	16 Monate*
Behrens (¹³)	4,1	Chondro-Gide®	20	45,6%	63,0%	12 Monate
Gobbi (⁵²)	4,7	Hyalograft-C®	32	43,2%	73,6%	24 Monate
Ossendorf (¹²⁷)	4,6	Bio-Seed-C®	40	38,8%	68,3%	24 Monate
Eigene Studie (¹³⁵)	6,0	Novocart®3D	28	27,1%	64,4%	12 Monate

* durchschnittlicher Beobachtungszeitraum

Bei der Einordnung dieser Studie in den internationalen Vergleich lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

Wie unsere Daten zeigen konnten, hat die Ätiologie der Knorpeldefekte einen entscheidenden Einfluss auf die klinischen Ergebnisse nach einem Jahr. Patienten mit kurzer Schmerzdauer nach akutem Trauma oder OD hatten signifikant bessere Ergebnisse im IKDC als Patienten mit degenerativen Knorpeldefekten oder nach altem Trauma (über 12 Monate zurückliegend). Für die Behandlung der OD mit der klassischen ACT veröffentlichte Peterson et al. die Daten von 58 Patienten mit guten klinischen Ergebnissen nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,6 Jahren (¹³¹). In unserer Studie hatten über 80% der Patienten mit OD im Follow-up nach einem Jahr gute oder exzellente Ergebnisse, was den Nutzen der MACT bei der Behandlung der OD nachweist. Dabei wurde in einigen Fällen zusätzlich eine Spongiosaplastik zur Defektfüllung oder Refixation von losen Fragmenten durchgeführt. Ochs et al. konnten die guten Ergebnisse bei der einzeitigen Behandlung von Knorpeldefekten bei OD bestätigen. Hierbei wurden die tiefen osteochondralen Defekte mit kortikospongiösen Zylindern aufgefüllt und mit MACT gedeckt (¹²⁶).

Im Hinblick auf die von uns gezeigten schlechteren klinischen Ergebnisse chronischer Knorpeldefekte zeigten Marcacci et al. ähnliche Ergebnisse bei der arthroskopischen Behandlung mit MACT. Nach zweijährigem Follow-up erzielten Patienten mit chronischen Knorpeldefekten schlechtere Ergebnisse als Patienten mit posttraumatischen/OD Knorpeldefekten (⁹⁵). Gobbi et al. und Ossendorf et al. sahen hingegen keinen signifikanten Unterschied im klinischen Ergebnis zwischen posttraumatischen/OD und chronischen Knorpeldefekten, was auf unterschiedliche Definitionen zurückzuführen ist. In der Studie von Ossendorf et al. wurden die Knorpeldefekte anhand des radiologischen Jaeger-Wirth Score differenziert ohne direkt auf die Ätiologie einzugehen. Damit ist die Vergleichbarkeit mit unserer Studie eingeschränkt (^{51;127}).

Hinsichtlich der Untersuchung des Einflusses der Defektgröße auf die klinischen Ergebnisse nach einem Jahr konnte in dieser Studie überraschenderweise kein direkter Zusammenhang nachgewiesen werden, was die Ergebnisse von Gobbi et al. bestätigte (⁵⁰). Es zeigte sich jedoch eine Tendenz, wonach Patienten mit großen Knorpeldefekten über 5cm² mehr von der Durchführung einer MACT profitierten als Patienten mit kleinen Knorpeldefekten. Maus et al. konnten gerade bei der Behandlung sehr großer Knorpeldefekte von durchschnittlich 8 cm² gute klinische Ergebnisse erzielen. Alle von

Maus et al. in dieser Studie eingeschlossenen Patienten waren an Knorpeldefekten auf dem Boden einer OD behandelt worden (¹⁰¹).

Bei der Beurteilung der Ergebnisse sollte berücksichtigt werden, dass diese genannten Studien aufgrund der unterschiedlichen Defektgröße nur schwer miteinander vergleichbar sind. Posttraumatische oder OD Knorpeldefekte sind in der Regel größer als chronische Knorpeldefekte, was die besseren Ergebnisse großer Knorpeldefekte teilweise erklärt. Anhand dieser Daten scheint die Indikation zur Durchführung der MACT gerade bei Patienten mit Knorpeldefekten nach akutem Trauma oder mit OD besonders empfehlenswert.

Die Behandlung von retropatellaren Knorpeldefekten stellte sich als schwierig dar. Hierbei sei wiederum auf die unterschiedliche Ätiologie verwiesen, die den retropatellaren Knorpeldefekten zugrunde liegt. Bei den von uns behandelten Patienten mit retropatellaren Knorpeldefekten hatten über 90% der Patienten chronische Knorpeldefekte, was das schlechtere Ergebnis der retropatellaren Defekte im Vergleich zu anderen Lokalisationen erklären mag. Zwei Patienten mit retropatellaren Knorpeldefekten mussten aufgrund von Implantatversagen bzw. -infektion vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen werden. Die im Kapitel 3.3 beschriebenen Komplikationen traten überwiegend (75%) bei Patienten mit retropatellaren Knorpeldefekten auf. Das häufige Auftreten von Arthrofibrosen dieser Patientengruppe ist auf eine anfänglich zu langsame Steigerung der Flexion zurückzuführen, was in der Folge durch eine Änderung des Nachbehandlungsschemas vermieden werden konnte. Die in dieser Studie beobachteten leichten Vorteile femoraler Knorpeldefekte wurden von Andereya et al. mit einem dreidimensionalen Kollagengel (CaReS®) bestätigt (⁴). Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Defektlokalisationen in unserer Untersuchung festgestellt werden.

Von einigen Autoren wurde hohes Alter als schlechter Prognosefaktor bei der Behandlung mit MACT beschrieben (^{11;127}). Dieser Zusammenhang konnte in der von uns durchgeführten Studie nicht nachgewiesen werden. Es zeigte sich zwar, dass junge Patienten unter 30 Jahren mit überwiegend posttraumatischen/OD Knorpeldefekten bessere klinische Ergebnisse erzielten als Patienten über 30 Jahren. Bei der Korrelation zwischen

Alter und klinischem Ergebnis konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Wie wir zeigen konnten, hatten Patienten mit akutem Trauma/OD signifikant bessere Ergebnisse als Patienten nach länger zurückliegenden Traumen. Da junge Patienten unter 30 Jahren zu 70,0 % wegen Knorpelschäden nach akutem Trauma oder OCD behandelt wurden sind die besseren Ergebnisse junger Patienten wohl auf die unterschiedliche Ätiologie der Knorpelschäden zurückzuführen. Bachmann et al. konnte in einer MRT Verlaufsbeobachtung ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Alter und der klinischen Befunde im MRT nachweisen (⁵). Das Alter scheint demnach auf das Ergebnis nach einem Jahr keinen Einfluss zu haben.

Die übrigen individuellen Kriterien wie Geschlecht, Körpergröße und Gewicht bzw. Body-Mass-Index hatten keinen Einfluss auf das klinische Ergebnis. Obwohl Studien zeigen konnten, dass Übergewicht die Progression von Gonarthrose begünstigt (¹⁴¹), konnte in dieser Studie kein Zusammenhang eines schlechten klinischen oder radiologischen Ergebnisses mit dem Körpergewicht oder BMI nachgewiesen werden. Da sich jedoch Gewichtsverlust günstig auf das Knorpelvolumen im Knie auswirkt (^{107;169}), sollten diesbezüglich Anstrengungen durch den Patienten unternommen werden, um einen optimalen Heilungsverlauf zu ermöglichen.

Bei einigen Patienten wurde die MACT als second-line Therapie nach zuvor durchgeführten knorpelchirurgischen Eingriffen durchgeführt. Beim Vergleich der MACT als first- vs. second-line Therapie konnte anhand dieser Studie eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse nach einem Jahr gezeigt werden. Patienten mit MACT als second-line Therapie zeigten gute bzw. sehr gute klinische Ergebnisse. Aufgrund der einfachen und kostengünstigen Anwendbarkeit verschiedener Knorpel induzierender Eingriffe wie der Mikrofrakturierung ist daher ein Therapieversuch mit diesen Methoden möglich und reduziert nicht die Prognose der MACT als second-line Therapie. Allerdings muss in Betracht gezogen werden, dass mit zunehmender Größe des Knorpeldefektes die Ergebnisse nach einer Mikrofrakturierung schlechter werden, so dass der MACT als first-line Therapie hier eine wichtige Rolle zukommt. Minas et al. konnte schlechtere Ergebnisse der autologer Chondrozyten Transplantation als second-line Therapie nach Knochenmarkstimulierenden Techniken zeigen (¹¹¹), was anhand unserer Daten nicht bestätigt werden konnte.

Ebenso scheint die Anzahl der durchgeführten Operationen vor der MACT für die klinischen Resultate keinen entscheidenden Einfluss zu haben, was durch die Ergebnisse von Marcacci et al. bestätigt wurde (⁹³). Die während der MACT oder bei der Knorpelentnahme durchgeführten operativen Eingriffe stellten sich in dieser Studie als nicht nachteilig dar. Es stellt sich jedoch die Frage, ob die klinischen Verbesserungen von Patienten, bei denen zusätzlich operative Eingriffe (z.B. vordere Kreuzbandplastik) durchgeführt wurden, auf die MACT zurückzuführen sind. Mit zunehmender Anzahl an Patienten, die mit einer Co-Operation versorgt werden, wird es in den nächsten Jahren möglich sein, die positiven Effekte der jeweiligen Operationsverfahren auf das Gesamtergebnis einschätzen zu können.

Die Implantate einiger Patienten wurden in der vorliegenden Studie neben der Fixierung mit Einzelknopfnähten zusätzlich mit resorbierbaren Minipins fixiert. Diesbezüglich konnten wir beim Vergleich der zwei Gruppen keinen nachteiligen Einfluss der Minipins auf das klinische Ergebnis feststellen. Komplikationen wie Dislokationen freie Gelenkkörper oder weitere Knorpelschäden durch überstehende Pincköpfe konnte in unserem Patienten kollektiv nicht nachgewiesen werden. Neben den beschriebenen Verfahren gibt es für die arthroskopische Fixierung der MACT Implantate weitere Fixierungstechniken. Erggelet nutzte dabei eine intraossäre Fixation von Verankerungsknoten im Femurknochen in „press-fit“-Technik. Auf diese Weise wurden retropatellare Knorpeldefekte behandelt ohne dabei den gesunden umliegenden Knorpel mit einer Naht zu traumatisieren (³⁸).

4.3.2 Radiologie

Mit der Magnetresonanztomographie steht ein Verfahren zur Verfügung, welches die nicht-invasive Beurteilung des Knorpelzustandes ermöglicht. Anhand des modifizierten MOCART Score konnte zwischen dem 6. und 12. Monat postoperativ eine signifikante Verbesserung der Knorpelregeneratqualität in der MRT Untersuchungen nachwiesen werden. Die von uns beobachteten Implantate zeigten bei der Untersuchung nach einem Jahr überwiegend eine komplette/fast komplette Defektfüllung bei 77,3%. Henderson et al. beobachtete bei der Behandlung mit der klassischen ACT leicht geringere Werte bei der Defektfüllung jedoch nach einem Nachuntersuchungszeitraum von 2 Jahren ⁽⁶⁰⁾. Die von uns im Follow-up gezeigten verbesserten Befunde von Signalintensität und Erguss wurden von Henderson et al. bestätigt. Für die Behandlung von Knorpeldefekten am Knie mittels MACT eines anderen Anbieters (Verigen, Leverkusen, Deutschland) konnte Marlovits nach nur einmonatigem Nachbeobachtungszeitraum etwas bessere Ergebnisse bei der Defektfüllung zeigen ⁽¹⁰⁰⁾. Die Integration der Implantate in den umliegenden Knorpel stellte sich bei über 80% der untersuchten Fälle als komplett dar, was den Werten von Trattng et al. nach 2 Jahren entspricht ⁽¹⁶⁴⁾. Wie eine frühere Studie von Burkart et al. zeigte, sind Signalunregelmäßigkeiten im Regeneratknorpel nach 3-6 Monaten bei der Behandlung mit der klassischen ACT zu erwarten. Nach einem Jahr stellte sich diese Beobachtung ein und deutete ein Ende des Integrationsprozesses an ⁽²⁶⁾.

In der vorliegenden Studie stellten wir eine weiterhin verstärkte Signalintensität nach einem Jahr fest, welche sich aber im Zeitraum zwischen dem 6. und 12. Monat verbessern konnte. Nach Wada et al. spricht dies für die weiterhin bestehende Reifung und Umstrukturierung der Chondrozyten ^(2:165). Diese Vermutung entspricht dem klinischen Verlauf, da Verbesserungen im IKDC-Score bis zu einem Jahr postoperativ zu erwarten sind. Eine Implantathypertrophie, wie sie nach Periostlappenplastik in ca. 20-25% der Fälle gesehen wurde ⁽¹¹³⁾, trat in unserem Patientenkollektiv bei nur 18,2% (4 Fälle) nach einem Jahr auf. Dabei war eine Patientin mit zwei Knorpeldefekten. Diese drei Patienten zeigten jedoch keine klinische Symptomatik. Eine weitere häufige Komplikation der klassischen ACT, die Ossifikation des Regeneratknorpels, ist in unserem Patientenkollektiv in keinem Fall aufgetreten.

Zukünftig wird es möglich sein, durch neue technische Methoden die Qualität der MACT Implantate im postoperativen Verlauf noch genauer zu untersuchen. Trattning et al. zeigte 2007 eine Methode der quantitativen T2 Mapping für eine Visualisierung der Reifung der Chondrozyten im MACT Implantat (¹⁶³). Mit einer volumetrischen Messung ist es nach Glaser et al. möglich, veränderte Knorpelstrukturen besser zu identifizieren, um frühzeitig etwaige Probleme zu erkennen (⁴⁹).

4.3.3 Histologie

Es existieren in der Literatur keine Angaben über die genaue histologische Zusammensetzung der MACT Konstrukte zum Zeitpunkt vor der Implantation. Mit unserer Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass die zelluläre Qualität der implantierten MACT Konstrukte mit den klinischen Ergebnissen nach einem Jahr korreliert.

Gigante et al. konnte mit dem Nachweis durch immunhistochemische Methoden nachweisen, dass mit den MACT Konstrukten hyaline Chondrozyten implantiert werden (⁴⁶). Nachdem Zheng et al. bei einer kleinen Fallzahl zeigen konnte, dass die Zellzahl auf das histologische Ergebnis keinen Einfluss hat, konnten wir dieses Ergebnis im Hinblick auf das klinische Resultat bestätigen (¹⁷⁸). Offen blieb bislang die Vitalitätsrate der Chondrozyten auf den MACT Konstrukten zum Zeitpunkt der Implantation. Die von uns beobachtete Vitalität der MACT Konstrukte war geringer als die von der TETEC AG angegebene, die jedoch zu einem früheren Zeitpunkt, noch vor Besiedelung der Konstrukte mit den Chondrozyten, erhoben wurde. Allerdings zeigte sich bei unserem Patientenkollektiv, dass die Vitalitätsrate keinen Einfluss auf die klinischen Ergebnisse im IKDC Score hatte.

Apoptose ist die physiologische Form des programmierten Zelltodes (⁷¹). Frühere Studien zeigten einen Einfluss apoptotischer Zellen auf die endochondrale Ossifikation (⁴⁵), im arthrotischen Knorpel (⁷²) sowie auf das Chondrozytenwachstum (⁴⁸). Zheng et al. konnte 2004 eine geringe Apoptoserate der kultivierten Zellsuspension bei der Behandlung mit der klassischen ACT nachweisen (¹⁷⁶). Anhand unserer Daten konnte ein entscheidender Einfluss der Nekroserate auf die klinischen Resultate nachgewiesen werden. Es zeigte sich,

dass eine signifikant negative Korrelation zwischen der Anzahl der nekrotischen Zellen pro Gesamtzellzahl im Implantat und dem IKDC Ergebnis nach einem Jahr bestand. Allerdings konnten wir keine signifikante Verbesserung der klinischen Ergebnisse bei der Korrelation mit der absoluten Nekrosezahl feststellen. In neuen Studien konnte der Einfluss von Interleukin-1 und Interleukin-18 auf Knorpelgewebe nachwiesen werden (⁶⁸). Detaillierte zellbiologische Kenntnisse über den Einfluss der nekrotischen Zellen auf das MACT Implantat stehen jedoch noch aus.

Durch die weitere Kultivierung der Chondrozyten im MACT Konstrukt konnten wir den in-vitro Anheilungsverlauf im kollagenen 3D Modell untersuchen. Nach dreiwöchiger Kultivierung waren die Chondrozyten ähnlich dem präoperativen Bild homogen auf der offenporigen Seite des MACT Konstruktes verteilt. Die Zellzahlen stiegen im Beobachtungszeitraum kontinuierlich. Wir konnten dabei keine Zunahme der Nekroserate feststellen. Die Vitalitätsrate stieg jedoch von 72,5% auf 83,8%. Die von uns beobachteten mehrheitlichen vitalen Chondrozyten nach diesem Zeitraum sind ein Indiz für die Entwicklung eines hyalinähnlichen Knorpels. Dieses Ergebnis wird von Zheng et al. bestätigt, dessen histologische Untersuchung von Biopsien nach sechsmonatiger in-vivo Entwicklung zu 75% hyalin-ähnlichen Knorpel zeigte (¹⁷⁷). Mehrere Arbeitsgruppen zeigten, dass Chondrozyten in einer 2 dimensional monolayer Kultur ihre chondrogenen Eigenschaften verlieren und dedifferenzieren (^{55;56;56}). Bei dem von uns untersuchten MACT Konstrukt konnte eine fibrozytische Umwandlung der vom Konstrukt ausgewanderten Chondrozyten beobachtet werden. Eine Dedifferenzierung der Zellen innerhalb der MACT Konstrukte wurde nicht nachgewiesen.

Es bleibt zu klären, inwieweit durch eine Selektion von Chondrozyten anhand genetischer Marker die Regeneratqualität weiter verbessert werden kann.

4.4 Einordnung der Ergebnisse zu anderen knorpelregenerativen Verfahren

4.4.1 ACT vs. MACT

Aufgrund der einfachen intraoperativen Technik bietet die MACT gegenüber der klassischen ACT klare Vorteile. In einer randomisierten Vergleichsstudie konnte Bartlett et al. 2005 zeigen, dass auch die klinischen, arthroskopischen und histologischen Ergebnisse beider Methoden vergleichbar sind ⁽⁹⁾. Die IKDC Ergebnisse der klassischen ACT ohne Kollagenvlies sind, wie in Tabelle 13 ersichtlich, vergleichbar mit den von uns erzielten Resultaten.

Langzeitstudien über 9 Jahre zeigen positive Ergebnisse bei der Behandlung von großen femoralen Knorpeldefekten mit der klassischen ACT sowie die Ausbildung von hyalinem Knorpel. Schlechtere Ergebnisse wurden bei retropatellaren Knorpeldefekten erzielt ^(130;132).

Tabelle 12: ACT IKDC Übersicht

Autor		n=	IKDC präoperativ	IKDC im Follow-up	Follow-up
Henderson ⁽⁵⁹⁾	ACT	53	37,6%	56,4%	12 Monate
Niemeyer ⁽¹²³⁾	ACT	70	keine Angaben	61,6%	* 38,4 Monate
Schewe ⁽¹⁴⁵⁾	ACT	49	keine Angaben	65,2%	* 26,5 Monate
Eigene Studie ⁽¹³⁴⁾	MACT	28	27,1%	64,4%	12 Monate

* *Durchschnittlicher Nachbeobachtungszeitraum*

4.4.2 Mikrofrakturierung vs. MACT

Die Mikrofrakturierung ist eine einfache und einzeitig anzuwendende Methode, die aufgrund geringer Kosten und überzeugender mittelfristiger Ergebnisse ihren Stellenwert bei der Behandlung von kleinen Knorpeldefekten bewiesen hat. Sowohl die klassische ACT als auch die von uns untersuchte MACT sind aufwendig und kostenintensiv. Es stellt sich daher die Frage, wann und warum die MACT einer Mikrofrakturierung bevorzugt werden sollte.

In einer radiologischen und klinischen Vergleichsstudie konnte Bachmann et al. eine Überlegenheit der MACT gegenüber der Mikrofrakturierung im Hinblick auf klinische Scores und magnetresonanztomographische Nachuntersuchung nach zwei Jahren feststellen⁽⁶⁾. Knutsen et al. zeigte hingegen in einer randomisierten Studie nach 2 bzw. 5 Jahren keinen signifikanten Unterschied beim Vergleich der klassischen ACT mit der Mikrofrakturierung^(76;77). In Anbetracht der oben aufgeführten Nachteile der klassischen ACT muss diese Studie differenziert betrachtet werden. Im Rahmen der von Knutsen et al. durchgeführten Untersuchung wurden die Knorpeldefekte mit Periost gedeckt, was eine höhere Rate von Periosthypertrophie zur Folge hatte. Bei der genauen Betrachtung der Ergebnisse zeigten sich erhebliche Unterschiede beim Vergleich der Defektgrößen beider Gruppen, was die Vergleichbarkeit in Frage stellte. Zudem stellte Knutsen fest, dass Patienten mit steigender Defektgröße schlechtere Ergebnisse nach Mikrofrakturierung zeigten. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss folgendes beachtet werden: Mikrofrakturierung ist eine geeignete Alternative für die Behandlung von kleinen Knorpeldefekten⁽²⁸⁾. In einer multizentrischen Studie konnte belegt werden, dass die Ergebnisse bei steigender Defektgröße schlechter werden⁽⁸⁸⁾. Die von uns gezeigten guten und sehr guten klinischen Ergebnisse bei der Behandlung von größeren Knorpeldefekten mit der MACT unterstützen die Annahme, dass die MACT/ACT klare Vorteile in der Therapie großer Knorpelläsionen bringt. Da sich die Indikationsstellungen für die Durchführung einer ACT/MACT und Mikrofrakturierung somit unterscheiden, sind diese Methoden nur schwer miteinander vergleichbar.

4.5 Gesamtausblick

Die vorliegende Studie konnte Hinweise für Verbesserungen der MACT Anwendung liefern, die bei einer Konkretisierung der Indikationsstellung, speziellen technischen Methoden und Qualitätssicherung liegen. Aktuell werden Varianten erforscht, die die Nutzbarkeit der MACT weiter erhöhen und somit kostengünstiger gestalten lassen, um die Arthroseentstehung zu verhindern bzw. zu verzögern.

Moderate sportliche Aktivität alleine oder in Kombination mit Gewichtsreduktion lindert Gelenkschmerzen und verbessern die Gelenkfunktion (^{106;143}). Es bleibt fraglich, welche Verbesserungen im klinischen Verlauf durch eine aktive Nachbehandlung erzielt werden können. In einer randomisierten Studie konnte Ebert et al. zeigen, dass sportliche Aktivität nach MACT die klinischen Ergebnisse signifikant verbessert (³⁶). Kreuz et al. zeigte in einer retrospektiven Kohortenstudie ein ähnliches Ergebnis (⁸⁰). Daher stellt sich zukünftig die Frage, inwiefern Patienten die Rehabilitation durch Gelenkknorpel förderndes Training wie Nordic Walking und Fahrradfahren aktiv nutzen können. Jedoch zeigen unsere MRT-Daten, aber auch die anderer Autoren, dass der Regeneratknorpel ein Jahr benötigt um vollständig auszureifen. Daher sollte mit dem Beginn einer kniebelastenden sportlichen Aktivität nicht zu früh begonnen werden, um das wachsende Regenerat nicht zu stark zu belasten.

Die in dieser Studie vorgestellte offenporige Kollagenmatrix mit schützender Kollagenmembran stellte sich als geeignete Matrix für die Kultivierung von autologen Chondrozyten dar. Die Weiterentwicklung von Matrizen, die, beladen mit nutritiven und/oder wachstumsfördernden Faktoren, in der initialen Phase der Zelladhäsion im Defekt eine Verbesserung der Integration und Optimierung der Syntheseleistung der Chondrozyten bewirken, ist Gegenstand intensiver Forschung.

Ein weiterer interessanter Therapieansatz wird aktuell von Candrian et al. verfolgt. Dabei werden nasale Chondrozyten über einen Zeitraum von 2 Wochen im Scaffold kultiviert. Hierbei konnte, verglichen mit kultiviertem artikulären Knorpel, eine vermehrte Synthese von Glycosaminoglycanen und Kollagen II nachgewiesen werden (²⁹). Klinische Untersuchungen werden jedoch den Nutzen dieses Verfahrens erst noch überprüfen müssen, ob die Entwicklung von stabilem Gelenkknorpel aus nasalen Chondrozyten möglich ist.

Als eine mögliche, neue Behandlungsalternative von Knorpeldefekten entwickelt sich die sog. autologe matrixinduzierte Chondrogenese (AMIC®). Dabei werden die Knorpeldefekte mit einem zellfreien Kollagenkonstrukt (Bsp.: Chondro-Gide®, Geistlich, Schweiz) versorgt. Zuvor wird die Freisetzung der mesenchymalen Stammzellen aus dem Knochenmark mittels Mikrofrakturierung induziert. Das Kollagenkonstrukt dient bei dieser Methode als Matrix für die Einwanderung von mesenchymalen Stammzellen, die proliferieren und sich zu adulten Chondrozyten differenzieren können. Hierbei entsteht hyalin ähnlicher Knorpel (⁷⁹). Da bei diesem Verfahren nur ein einzeitiges operatives Vorgehen notwendig ist, reduzieren sich die Kosten und der logistische Aufwand. Außerdem wird dabei auf eine traumatisierende Knorpelentnahme verzichtet. Derzeit wird diese Methode kontrovers diskutiert. Für die Erzeugung von Regeneratknorpel ist eine Eröffnung des subchondralen Raumes notwendig, was Müller et al. im Tierversuch nachweisen konnte (¹¹⁸). Erstmals zeigte Breinan et al. einen positiven Effekt durch die additive Nutzung einer Kollagen II Matrix neben der Durchführung einer Mikrofrakturierung (¹⁹). Während Erggelet bei der Benutzung eines zellfreien Polymer nach drei Monaten bessere Ergebnisse zeigte als bei der alleinigen Durchführung einer Mikrofrakturierung (³⁷), konnte Dorotka et al. keinen Vorteil dieser Methode in größeren Gruppen nach einem Jahr nachweisen (³⁵). Die inhomogenen Ergebnisse dieser tierexperimentellen Studien lassen sich unter anderem auf die unterschiedlichen Beschaffenheiten der Matrizen zurückführen. Bei der Implantation einer entkalkifizierten Knochenmatrix konnte Zhang et al. einen Vorteil dieses Verfahrens bei Hunden zeigen (¹⁷⁵). Wegener et al. erzielte durch Implantation eines PGLA-fleece (poly glycolic-co-lactic acid) bessere Ergebnisse (¹⁷⁰).

Mesenchymale Progenitorzellen oder Stammzellen aus dem Knochenmark können sich *in vitro* zu hyalinem Knorpel differenzieren (^{69:136}). Diese können aus humanem Bindegewebe oder aus dem Knochenmark des Femurs entnommen werden und aufgrund ihres multilineären Potentials zu unterschiedlichen Gewebearten differenzieren (⁸²). Die isolierten mesenchymalen Stammzellen werden mit Wachstums- und Differenzierungsfaktoren kultiviert. Dabei wird das Gen CEP-68 als Marker für die Identifizierung der Chondrozyten in Zellpopulationen genutzt (¹⁵⁸). Durch die Zugabe des Wachstumsfaktors BMP6 kann die Differenzierung zu Chondrozyten aus mesenchymalen Stammzellen aus dem Knochenmark gefördert werden. Die Synthese extrazellulärer Matrix

kann durch TGF β -1-Gentransfer in Chondrozyten stimuliert werden (¹¹⁵). Wakitani et al. konnte beim Vergleich der Periostlappenplastik und der Kombination mit kultivierten mesenchymalen Stammzellen eine höhere Qualität des entstandenen Ersatzknorpels zeigen (¹⁶⁷). Im Tierversuch zeigten Yan et al. gute histologische Ergebnisse bei der Behandlung von Knorpeldefekten mit mesenchymalen Stammzellen aus dem Knochenmark mit guter Integration des hyalinen Knorpels in den umliegenden Gelenkknorpel (¹⁷⁴).

5. Zusammenfassung

Es ist seit langem bekannt, dass die intrinsische Regenerationsfähigkeit von hyalinem Gelenkknorpel begrenzt ist. Von großem Interesse sind daher die Untersuchung biologischer Mechanismen und die Entwicklung neuer Methoden für die Behandlung großer Knorpeldefekte. In dieser prospektiven experimentellen Studie wurden die langfristigen klinischen und radiologischen Ergebnisse der Matrix gestützten Autologen Chondrozyten Transplantation (MACT) als Weiterentwicklung der klassischen ACT zur Behandlung von fokalen Defekten am Kniegelenkknorpel untersucht.

Zielsetzung dieser Studie war die Erfassung subjektiver und objektiver Ergebnisse der MACT bei der Behandlung lokaler Knorpeldefekte anhand der klinischen und radiologischen Nachuntersuchungsbefunde. Dabei wurden insbesondere individuelle Kriterien untersucht, die das postoperative Ergebnis beeinflussen und somit von prognostischer Bedeutung sind. Erstmals wurde der Einfluss der Zellqualität auf den implantierten MACT Konstrukten auf das postoperative Ergebnis überprüft und das Zellwachstum der MACT Konstrukte im in-vitro Modell beschrieben. Darüber hinaus wurde ein auf MRT basierender Bewertungs-Score für Knorpelregenerate in einer modifizierten Form angewandt und evaluiert. Dieser ermöglichte erstmalig eine statistische Auswertung der magnetresonanztomographischen Befunde.

Bei insgesamt 28 Patienten wurden chondrale und osteochondrale Läsionen mit einem von autologen Chondrozyten besiedelten dreidimensionalen Kollagenvlies (Novocart®3D) behandelt. Die Auswertung beschreibt die klinischen Ergebnisse verschiedener Scores nach einem Jahr postoperativ. Außerdem wurden die radiologischen MRT Untersuchungen standardisiert befundet und mit dem modifizierten MOCART Score evaluiert. In 21 Fällen konnte die Qualität der präoperativen MACT Konstrukte licht- und elektronenmikroskopisch untersucht werden. Diese wurden mit den klinischen Ergebnissen korreliert.

In der postoperativen Nachuntersuchung kam es sowohl im „International knee defect classification“ (IKDC) und der Visuelle Analogskala (VAS) Score als auch in der radiologischen Untersuchung mit dem modifizierten MOCART Score zu signifikanten

Verbesserungen zum Beobachtungsende nach einem Jahr. Zu diesem Zeitpunkt zeigten 89,3 % der Patienten im Brittberg Clinical Rating Systems BCR „sehr gute“ oder „gute“ klinische Ergebnisse. Im Vergleich mit der klassischen ACT ist die intraoperative Technik erleichtert und zeigte im Beobachtungszeitraum vergleichbare Ergebnisse im IKDC.

Ein wichtiger prognostischer Faktor für die klinischen Ergebnisse nach MACT ist die Ätiologie der Knorpeldefekte. Die MACT führt gerade bei Knorpeldefekten nach akutem Trauma oder Osteochondrosis dissecans zu einem guten klinischen Erfolg. Dabei ist die MACT auch als second-line Therapie geeignet, um auch bei Patienten nach bereits erfolglosen knorpelchirurgischen Operationsverfahren, wie zum Beispiel der Mikrofrakturierung, gute und sehr gute Ergebnisse zu erzielen. Individuelle Kriterien wie Alter, Geschlecht oder Body-Mass-Index hatten auf das postoperative Ergebnis nach einem Jahr keinen Einfluss. Größere Defekte zeigten keine schlechteren Ergebnisse. Die Einjahresergebnisse von Patienten mit retropatellaren Knorpeldefekt waren nicht schlechter als femoral gelegene Knorpeldefekte.

Histologisch zeigten sich die MACT Konstrukte vor der Reimplantation mit einem hyalin-ähnlichem Knorpel. Sowohl Zellvitalität als auch Zellzahl hatten auf das klinische Ergebnis nach einem Jahr keinen Einfluss. Hingegen konnten schlechtere Einjahresergebnisse bei steigender Nekroserate festgestellt werden. Das in der in-vitro Zellkultur beobachtete Zellwachstum zeigte eine Vervielfachung der vitalen Zellen während des Beobachtungszeitraumes von drei Wochen.

Der Gold-Standard der nicht-invasiven Verlaufskontrolle nach MACT ist die MRT. Der modifizierte MOCART Score bietet sich hierbei zur Beurteilung des Regeneratknorpels an, weist jedoch aufgrund von Artefaktbildungen Limitierungen im frühen Follow-up auf.

Zur genaueren Beurteilung bedarf es weiterführender histologischer und molekularbiologischer Untersuchungen um die Weiterentwicklung der MACT zu fördern.

6. Literaturverzeichnis

1. Agneskirchner, J. D., Brucker, P., Burkart, A., and Imhoff, A. B.: Large osteochondral defects of the femoral condyle: press-fit transplantation of the posterior femoral condyle (MEGA-OATS). *Knee. Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 10:160-168, 2002.
2. Allen, R. G., Burstein, D., and Gray, M. L.: Monitoring glycosaminoglycan replenishment in cartilage explants with gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *J. Orthop. Res.* 17:430-436, 1999.
3. Andereya, S., Maus, U., Gavenis, K., Muller-Rath, R., Miltner, O., Mumme, T., and Schneider, U.: [First clinical experiences with a novel 3D-collagen gel (CaReS) for the treatment of focal cartilage defects in the knee]. *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* 144:272-280, 2006.
4. Andereya, S., Maus, U., Gavenis, K., Muller-Rath, R., Miltner, O., Mumme, T., and Schneider, U.: [First clinical experiences with a novel 3D-collagen gel (CaReS) for the treatment of focal cartilage defects in the knee]. *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* 144:272-280, 2006.
5. Bachmann, G., Basad, E., Lommel, D., and Steinmeyer, J.: [MRI in the follow-up of matrix-supported autologous chondrocyte transplantation (MACI) and microfracture]. *Radiologe.* 44:773-782, 2004.
6. Bachmann, G., Basad, E., Lommel, D., and Steinmeyer, J.: [MRI in the follow-up of matrix-supported autologous chondrocyte transplantation (MACI) and microfracture]. *Radiologe.* 44:773-782, 2004.
7. Bader, D. L. and Kempson, G. E.: The short-term compressive properties of adult human articular cartilage. *Biomed. Mater. Eng.* 4:245-256, 1994.

8. Baltzer, A. W., Moser, C., Jansen, S. A., and Krauspe, R.: Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis. Cartilage*. 2008.
9. Bartlett, W., Skinner, J. A., Gooding, C. R., Carrington, R. W., Flanagan, A. M., Briggs, T. W., and Bentley, G.: Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomised study. *J. Bone Joint Surg. Br.* 87:640-645, 2005.
10. Bartlett, W., Skinner, J. A., Gooding, C. R., Carrington, R. W., Flanagan, A. M., Briggs, T. W., and Bentley, G.: Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomised study. *J. Bone Joint Surg. Br.* 87:640-645, 2005.
11. Bartlett, W., Skinner, J. A., Gooding, C. R., Carrington, R. W., Flanagan, A. M., Briggs, T. W., and Bentley, G.: Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomised study. *J. Bone Joint Surg. Br.* 87:640-645, 2005.
12. Bartlett, W., Skinner, J. A., Gooding, C. R., Carrington, R. W., Flanagan, A. M., Briggs, T. W., and Bentley, G.: Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomised study. *J. Bone Joint Surg. Br.* 87:640-645, 2005.
13. Behrens, P., Bitter, T., Kurz, B., and Russlies, M.: Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACT/MACI)--5-year follow-up. *Knee*. 13:194-202, 2006.

14. Behrens, P., Bosch, U., Bruns, J., Erggelet, C., Esenwein, S. A., Gaissmaier, C., Krackhardt, T., Lohnert, J., Marlovits, S., Meenen, N. M., Mollenhauer, J., Nehrer, S., Niethard, F. U., Noth, U., Perka, C., Richter, W., Schafer, D., Schneider, U., Steinwachs, M., and Weise, K.: Indications and implementation of recommendations of the working group "Tissue Regeneration and Tissue Substitutes" for autologous chondrocyte transplantation (ACT). *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* 142:529-539, 2004.
15. Behrens, P., Ehlers, E. M., Kochermann, K. U., Rohwedel, J., Russlies, M., and Plotz, W.: [New therapy procedure for localized cartilage defects. Encouraging results with autologous chondrocyte implantation]. *MMW. Fortschr. Med.* 141:49-51, 1999.
16. Bert, J. M. and Maschka, K.: The arthroscopic treatment of unicompartmental gonarthrosis: a five-year follow-up study of abrasion arthroplasty plus arthroscopic debridement and arthroscopic debridement alone. *Arthroscopy.* 5:25-32, 1989.
17. Blevins, F. T., Steadman, J. R., Rodrigo, J. J., and Silliman, J.: Treatment of articular cartilage defects in athletes: an analysis of functional outcome and lesion appearance. *Orthopedics.* 21:761-767, 1998.
18. Breinan, H. A., Martin, S. D., Hsu, H. P., and Spector, M.: Healing of canine articular cartilage defects treated with microfracture, a type-II collagen matrix, or cultured autologous chondrocytes. *J. Orthop. Res.* 18:781-789, 2000.
19. Breinan, H. A., Martin, S. D., Hsu, H. P., and Spector, M.: Healing of canine articular cartilage defects treated with microfracture, a type-II collagen matrix, or cultured autologous chondrocytes. *J. Orthop. Res.* 18:781-789, 2000.
20. Briggs, T. W., Mahroof, S., David, L. A., Flannelly, J., Pringle, J., and Bayliss, M.: Histological evaluation of chondral defects after autologous chondrocyte implantation of the knee. *J. Bone Joint Surg. Br.* 85:1077-1083, 2003.

21. Brittberg, M., Lindahl, A., Nilsson, A., Ohlsson, C., Isaksson, O., and Peterson, L.: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N. Engl. J. Med.* 331:889-895, 1994.
22. Brittberg, M., Lindahl, A., Nilsson, A., Ohlsson, C., Isaksson, O., and Peterson, L.: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N. Engl. J. Med.* 331:889-895, 1994.
23. Brittberg, M., Lindahl, A., Nilsson, A., Ohlsson, C., Isaksson, O., and Peterson, L.: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N. Engl. J. Med.* 331:889-895, 1994.
24. Brittberg, M., Lindahl, A., Nilsson, A., Ohlsson, C., Isaksson, O., and Peterson, L.: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N. Engl. J. Med.* 331:889-895, 1994.
25. Buckwalter, J. A., Mankin, H. J., and Grodzinsky, A. J.: Articular cartilage and osteoarthritis. *Instr. Course Lect.* 54:465-480, 2005.
26. Burkart, A. and Imhoff, A. B.: [Diagnostic imaging after autologous chondrocyte transplantation. Correlation of magnetic resonance tomography, histological and arthroscopic findings]. *Orthopade.* 29:135-144, 2000.
27. Burkart, A. C., Schoettle, P. B., and Imhoff, A. B.: [Surgical therapeutic possibilities of cartilage damage]. *Unfallchirurg.* 104:798-807, 2001.
28. Burkart, A. C., Schoettle, P. B., and Imhoff, A. B.: [Surgical therapeutic possibilities of cartilage damage]. *Unfallchirurg.* 104:798-807, 2001.

29. Candrian, C., Vonwil, D., Barbero, A., Bonacina, E., Miot, S., Farhadi, J., Wirz, D., Dickinson, S., Hollander, A., Jakob, M., Li, Z., Alini, M., Heberer, M., and Martin, I.: Engineered cartilage generated by nasal chondrocytes is responsive to physical forces resembling joint loading. *Arthritis Rheum.* 58:197-208, 2008.
30. Cherubino, P., Grassi, F. A., Bulgheroni, P., and Ronga, M.: Autologous chondrocyte implantation using a bilayer collagen membrane: a preliminary report. *J. Orthop. Surg. (Hong. Kong.)*. 11:10-15, 2003.
31. Clegg, D. O., Reda, D. J., Harris, C. L., Klein, M. A., O'Dell, J. R., Hooper, M. M., Bradley, J. D., Bingham, C. O., III, Weisman, M. H., Jackson, C. G., Lane, N. E., Cush, J. J., Moreland, L. W., Schumacher, H. R., Jr., Oddis, C. V., Wolfe, F., Molitor, J. A., Yocum, D. E., Schnitzer, T. J., Furst, D. E., Sawitzke, A. D., Shi, H., Brandt, K. D., Moskowitz, R. W., and Williams, H. J.: Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N. Engl. J. Med.* 354:795-808, 2006.
32. Colwell, C. W., Jr., D'Lima, D. D., Hoenecke, H. R., Fronek, J., Pulido, P., Morris, B. A., Chung, C., Resnick, D., and Lotz, M.: In vivo changes after mechanical injury. *Clin. Orthop. Relat Res.*S116-S123, 2001.
33. Curl, W. W., Krome, J., Gordon, E. S., Rushing, J., Smith, B. P., and Poehling, G. G.: Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy.* 13:456-460, 1997.
34. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Arbeitskreis Arthrose. 2001.
35. Dorotka, R., Bindreiter, U., Macfelda, K., Windberger, U., and Nehrer, S.: Marrow stimulation and chondrocyte transplantation using a collagen matrix for cartilage repair. *Osteoarthritis. Cartilage.* 13:655-664, 2005.

36. Ebert, J. R., Robertson, W. B., Lloyd, D. G., Zheng, M. H., Wood, D. J., and Ackland, T.: Traditional vs accelerated approaches to post-operative rehabilitation following matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI): comparison of clinical, biomechanical and radiographic outcomes. *Osteoarthritis. Cartilage*. 2008.
37. Erggelet, C., Neumann, K., Endres, M., Haberstroh, K., Sittinger, M., and Kaps, C.: Regeneration of ovine articular cartilage defects by cell-free polymer-based implants. *Biomaterials*. 28:5570-5580, 2007.
38. Erggelet, C., Sittinger, M., and Lahm, A.: The arthroscopic implantation of autologous chondrocytes for the treatment of full-thickness cartilage defects of the knee joint. *Arthroscopy*. 19:108-110, 2003.
39. Erggelet, C., Sittinger, M., and Lahm, A.: The arthroscopic implantation of autologous chondrocytes for the treatment of full-thickness cartilage defects of the knee joint. *Arthroscopy*. 19:108-110, 2003.
40. Ficat, R. P., Ficat, C., Gedeon, P., and Toussaint, J. B.: Spongialization: a new treatment for diseased patellae. *Clin. Orthop. Relat Res.* 74-83, 1979.
41. Fritz, J.: *Praxisleitfaden der Knorpelreparatur*. 2003.
42. Gallagher, E. J., Liebman, M., and Bijur, P. E.: Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann. Emerg. Med.* 38:633-638, 2001.
43. Gallagher, E. J., Liebman, M., and Bijur, P. E.: Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann. Emerg. Med.* 38:633-638, 2001.

44. Gallagher, E. J., Liebman, M., and Bijur, P. E.: Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann. Emerg. Med.* 38:633-638, 2001.
45. Gibson, G.: Active role of chondrocyte apoptosis in endochondral ossification. *Microsc. Res. Tech.* 43:191-204, 1998.
46. Gigante, A., Bevilacqua, C., Ricevuto, A., Mattioli-Belmonte, M., and Greco, F.: Membrane-seeded autologous chondrocytes: cell viability and characterization at surgery. *Knee. Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 15:88-92, 2007.
47. Gilbert, J. E.: Current treatment options for the restoration of articular cartilage. *Am. J. Knee. Surg.* 11:42-46, 1998.
48. Gille, J., Ehlers, E. M., Okroi, M., Russlies, M., and Behrens, P.: Apoptotic chondrocyte death in cell-matrix biocomposites used in autologous chondrocyte transplantation. *Ann. Anat.* 184:325-332, 2002.
49. Glaser, C., Tins, B. J., Trumm, C. G., Richardson, J. B., Reiser, M. F., and McCall, I. W.: Quantitative 3D MR evaluation of autologous chondrocyte implantation in the knee: feasibility and initial results. *Osteoarthritis. Cartilage.* 15:798-807, 2007.
50. Gobbi, A., Kon, E., Berruto, M., Francisco, R., Filardo, G., and Marcacci, M.: Patellofemoral full-thickness chondral defects treated with Hyalograft-C: a clinical, arthroscopic, and histologic review. *Am. J. Sports Med.* 34:1763-1773, 2006.
51. Gobbi, A., Kon, E., Berruto, M., Francisco, R., Filardo, G., and Marcacci, M.: Patellofemoral full-thickness chondral defects treated with Hyalograft-C: a clinical, arthroscopic, and histologic review. *Am. J. Sports Med.* 34:1763-1773, 2006.

52. Gobbi, A., Kon, E., Berruto, M., Francisco, R., Filardo, G., and Marcacci, M.: Patellofemoral full-thickness chondral defects treated with Hyalograft-C: a clinical, arthroscopic, and histologic review. *Am. J. Sports Med.* 34:1763-1773, 2006.
53. Goldman, R. T., Scuderi, G. R., and Kelly, M. A.: Arthroscopic treatment of the degenerative knee in older athletes. *Clin. Sports Med.* 16:51-68, 1997.
54. Gomar-Sancho, F. and Gastaldi, O. E.: Repair of osteochondral defects in articular weightbearing areas in the rabbit's knee. The use of autologous osteochondral and meniscal grafts. *Int. Orthop.* 11:65-69, 1987.
55. Grande, D. A., Pitman, M. I., Peterson, L., Menche, D., and Klein, M.: The repair of experimentally produced defects in rabbit articular cartilage by autologous chondrocyte transplantation. *J. Orthop. Res.* 7:208-218, 1989.
56. Grundmann, K., Zimmermann, B., Barrach, H. J., and Merker, H. J.: Behaviour of epiphyseal mouse chondrocyte populations in monolayer culture. Morphological and immunohistochemical studies. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histol.* 389:167-187, 1980.
57. Haasper, C., Zelle, B. A., Knobloch, K., Jagodzinski, M., Citak, M., Lotz, J., Krettek, C., and Zeichen, J.: No mid-term difference in mosaicplasty in previously treated versus previously untreated patients with osteochondral lesions of the talus. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 128:499-504, 2008.
58. Hangody, L., Kish, G., Karpati, Z., Udvarhelyi, I., Szigeti, I., and Bely, M.: Mosaicplasty for the treatment of articular cartilage defects: application in clinical practice. *Orthopedics.* 21:751-756, 1998.
59. Henderson, I., Francisco, R., Oakes, B., and Cameron, J.: Autologous chondrocyte implantation for treatment of focal chondral defects of the knee--a clinical, arthroscopic, MRI and histologic evaluation at 2 years. *Knee.* 12:209-216, 2005.

60. Henderson, I., Francisco, R., Oakes, B., and Cameron, J.: Autologous chondrocyte implantation for treatment of focal chondral defects of the knee--a clinical, arthroscopic, MRI and histologic evaluation at 2 years. *Knee*. 12:209-216, 2005.
61. Hice, G., Freedman, D., Lemont, H., and Khoury, S.: Scanning and light microscopic study of irrigated and nonirrigated joints following burr surgery performed through a small incision. *J. Foot Surg.* 29:337-344, 1990.
62. Higgins, L. D., Taylor, M. K., Park, D., Ghodadra, N., Marchant, M., Pietrobon, R., and Cook, C.: Reliability and validity of the International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Form. *Joint Bone Spine*. 74:594-599, 2007.
63. Homminga, G. N., Bulstra, S. K., Bouwmeester, P. S., and van der Linden, A. J.: Perichondral grafting for cartilage lesions of the knee. *J. Bone Joint Surg. Br.* 72:1003-1007, 1990.
64. Hurtig, M., Pearce, S., Warren, S., Kalra, M., and Miniaci, A.: Arthroscopic mosaic arthroplasty in the equine third carpal bone. *Vet. Surg.* 30:228-239, 2001.
65. Imhoff, A. B., Burkart, A., and Ottl, G. M.: [Transfer of the posterior femoral condyle. First experience with a salvage operation]. *Orthopade*. 28:45-51, 1999.
66. Jackson, D. W., Lalor, P. A., Aberman, H. M., and Simon, T. M.: Spontaneous repair of full-thickness defects of articular cartilage in a goat model. A preliminary study. *J. Bone Joint Surg. Am.* 83-A:53-64, 2001.
67. Jackson, R. W. and Dieterichs, C.: The results of arthroscopic lavage and debridement of osteoarthritic knees based on the severity of degeneration: a 4- to 6-year symptomatic follow-up. *Arthroscopy*. 19:13-20, 2003.

68. John, T., Kohl, B., Mobasheri, A., Ertel, W., and Shakibaei, M.: Interleukin-18 induces apoptosis in human articular chondrocytes. *Histol. Histopathol.* 22:469-482, 2007.
69. Johnstone, B., Hering, T. M., Caplan, A. I., Goldberg, V. M., and Yoo, J. U.: In vitro chondrogenesis of bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *Exp. Cell Res.* 238:265-272, 1998.
70. Jones, C. W., Willers, C., Keogh, A., Smolinski, D., Fick, D., Yates, P. J., Kirk, T. B., and Zheng, M. H.: Matrix-induced autologous chondrocyte implantation in sheep: objective assessments including confocal arthroscopy. *J. Orthop. Res.* 26:292-303, 2008.
71. Kerr, J. F., Wyllie, A. H., and Currie, A. R.: Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br. J. Cancer.* 26:239-257, 1972.
72. Kim, H. A., Lee, Y. J., Seong, S. C., Choe, K. W., and Song, Y. W.: Apoptotic chondrocyte death in human osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 27:455-462, 2000.
73. Kim, H. K., Moran, M. E., and Salter, R. B.: The potential for regeneration of articular cartilage in defects created by chondral shaving and subchondral abrasion. An experimental investigation in rabbits. *J. Bone Joint Surg. Am.* 73:1301-1315, 1991.
74. Kim, H. K., Moran, M. E., and Salter, R. B.: The potential for regeneration of articular cartilage in defects created by chondral shaving and subchondral abrasion. An experimental investigation in rabbits. *J. Bone Joint Surg. Am.* 73:1301-1315, 1991.

75. King, P. J., Bryant, T., and Minas, T.: Autologous chondrocyte implantation for chondral defects of the knee: indications and technique. *J. Knee. Surg.* 15:177-184, 2002.
76. Knutsen, G., Drogset, J. O., Engebretsen, L., Grontvedt, T., Isaksen, V., Ludvigsen, T. C., Roberts, S., Solheim, E., Strand, T., and Johansen, O.: A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. *J. Bone Joint Surg. Am.* 89:2105-2112, 2007.
77. Knutsen, G., Engebretsen, L., Ludvigsen, T. C., Drogset, J. O., Grontvedt, T., Solheim, E., Strand, T., Roberts, S., Isaksen, V., and Johansen, O.: Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. *J. Bone Joint Surg. Am.* 86-A:455-464, 2004.
78. Konig, A. and Kirschner, S.: [Long-term results in total knee arthroplasty]. *Orthopade.* 32:516-526, 2003.
79. Kramer, J., Bohrsen, F., Lindner, U., Behrens, P., Schlenke, P., and Rohwedel, J.: In vivo matrix-guided human mesenchymal stem cells. *Cell Mol. Life Sci.* 63:616-626, 2006.
80. Kreuz, P. C., Steinwachs, M., Erggelet, C., Lahm, A., Krause, S., Ossendorf, C., Meier, D., Ghanem, N., and Uhl, M.: Importance of sports in cartilage regeneration after autologous chondrocyte implantation: a prospective study with a 3-year follow-up. *Am. J. Sports Med.* 35:1261-1268, 2007.
81. Laupattarakasem, W., Laopaiboon, M., Laupattarakasem, P., and Sumananont, C.: Arthroscopic debridement for knee osteoarthritis. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD005118, 2008.

82. Lee, H. S., Huang, G. T., Chiang, H., Chiou, L. L., Chen, M. H., Hsieh, C. H., and Jiang, C. C.: Multipotential mesenchymal stem cells from femoral bone marrow near the site of osteonecrosis. *Stem Cells*. 21:190-199, 2003.
83. Lindahl, A., Brittberg, M., and Peterson, L.: Health economics benefits following autologous chondrocyte transplantation for patients with focal chondral lesions of the knee. *Knee. Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 9:358-363, 2001.
84. Lindahl, A., Brittberg, M., and Peterson, L.: Health economics benefits following autologous chondrocyte transplantation for patients with focal chondral lesions of the knee. *Knee. Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 9:358-363, 2001.
85. Lindahl, A., Brittberg, M., and Peterson, L.: Health economics benefits following autologous chondrocyte transplantation for patients with focal chondral lesions of the knee. *Knee. Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 9:358-363, 2001.
86. Lo, G. H., LaValley, M., McAlindon, T., and Felson, D. T.: Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA*. 290:3115-3121, 2003.
87. Magnussen, R. A., Dunn, W. R., Carey, J. L., and Spindler, K. P.: Treatment of focal articular cartilage defects in the knee: a systematic review. *Clin. Orthop. Relat Res.* 466:952-962, 2008.
88. Magnussen, R. A., Dunn, W. R., Carey, J. L., and Spindler, K. P.: Treatment of focal articular cartilage defects in the knee: a systematic review. *Clin. Orthop. Relat Res.* 466:952-962, 2008.
89. Mandelbaum, B. R., Browne, J. E., Fu, F., Micheli, L., Mosely, J. B., Jr., Erggelet, C., Minas, T., and Peterson, L.: Articular cartilage lesions of the knee. *Am. J. Sports Med.* 26:853-861, 1998.

90. Mankin, H. J.: The reaction of articular cartilage to injury and osteoarthritis (first of two parts). *N. Engl. J. Med.* 291:1285-1292, 1974.
91. Mankin, H. J.: The response of articular cartilage to mechanical injury. *J. Bone Joint Surg. Am.* 64:460-466, 1982.
92. Mankin, H. J.: The response of articular cartilage to mechanical injury. *J. Bone Joint Surg. Am.* 64:460-466, 1982.
93. Marcacci, M., Berruto, M., Brocchetta, D., Delcogliano, A., Ghinelli, D., Gobbi, A., Kon, E., Pederzini, L., Rosa, D., Sacchetti, G. L., Stefani, G., and Zanasi, S.: Articular cartilage engineering with Hyalograft C: 3-year clinical results. *Clin. Orthop. Relat Res.* 96-105, 2005.
94. Marcacci, M., Kon, E., Delcogliano, M., Filardo, G., Busacca, M., and Zaffagnini, S.: Arthroscopic autologous osteochondral grafting for cartilage defects of the knee: prospective study results at a minimum 7-year follow-up. *Am. J. Sports Med.* 35:2014-2021, 2007.
95. Marcacci, M., Kon, E., Zaffagnini, S., Filardo, G., Delcogliano, M., Neri, M. P., Iacono, F., and Hollander, A. P.: Arthroscopic second generation autologous chondrocyte implantation. *Knee. Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 15:610-619, 2007.
96. Marlovits, S., Kutscha-Lissberg, F., Aldrian, S., Resinger, C., Singer, P., Zeller, P., and Vecsei, V.: [Autologous chondrocyte transplantation for the treatment of articular cartilage defects in the knee joint. Techniques and results]. *Radiologe.* 44:763-772, 2004.
97. Marlovits, S., Mamisch, T. C., Vekszler, G., Resinger, C., and Trattnig, S.: Magnetic resonance imaging for diagnosis and assessment of cartilage defect repairs. *Injury.* 39 Suppl 1:S13-S25, 2008.

98. Marlovits, S., Singer, P., Zeller, P., Mandl, I., Haller, J., and Trattnig, S.: Magnetic resonance observation of cartilage repair tissue (MOCART) for the evaluation of autologous chondrocyte transplantation: determination of interobserver variability and correlation to clinical outcome after 2 years. *Eur. J. Radiol.* 57:16-23, 2006.
99. Marlovits, S., Singer, P., Zeller, P., Mandl, I., Haller, J., and Trattnig, S.: Magnetic resonance observation of cartilage repair tissue (MOCART) for the evaluation of autologous chondrocyte transplantation: determination of interobserver variability and correlation to clinical outcome after 2 years. *Eur. J. Radiol.* 57:16-23, 2006.
100. Marlovits, S., Striessnig, G., Kutscha-Lissberg, F., Resinger, C., Aldrian, S. M., Vecsei, V., and Trattnig, S.: Early postoperative adherence of matrix-induced autologous chondrocyte implantation for the treatment of full-thickness cartilage defects of the femoral condyle. *Knee. Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 13:451-457, 2005.
101. Maus, U., Schneider, U., Gravius, S., Muller-Rath, R., Mumme, T., Miltner, O., Bauer, D., Niedhart, C., and Andereya, S.: [Clinical results after three years use of matrix-associated ACT for the treatment of osteochondral defects of the knee]. *Z. Orthop. Unfall.* 146:31-37, 2008.
102. Maus, U., Schneider, U., Gravius, S., Muller-Rath, R., Mumme, T., Miltner, O., Bauer, D., Niedhart, C., and Andereya, S.: [Clinical results after three years use of matrix-associated ACT for the treatment of osteochondral defects of the knee]. *Z. Orthop. Unfall.* 146:31-37, 2008.
103. Maus, U., Schneider, U., Gravius, S., Muller-Rath, R., Mumme, T., Miltner, O., Bauer, D., Niedhart, C., and Andereya, S.: [Clinical results after three years use of matrix-associated ACT for the treatment of osteochondral defects of the knee]. *Z. Orthop. Unfall.* 146:31-37, 2008.

104. Maus, U., Schneider, U., Gravius, S., Muller-Rath, R., Mumme, T., Miltner, O., Bauer, D., Niedhart, C., and Andereya, S.: [Clinical results after three years use of matrix-associated ACT for the treatment of osteochondral defects of the knee]. *Z. Orthop. Unfall.* 146:31-37, 2008.
105. Messner, K. and Gillquist, J.: Cartilage repair. A critical review. *Acta Orthop. Scand.* 67:523-529, 1996.
106. Miller, G. D., Rejeski, W. J., Williamson, J. D., Morgan, T., Sevick, M. A., Loeser, R. F., Ettinger, W. H., and Messier, S. P.: The Arthritis, Diet and Activity Promotion Trial (ADAPT): design, rationale, and baseline results. *Control Clin. Trials.* 24:462-480, 2003.
107. Miller, G. D., Rejeski, W. J., Williamson, J. D., Morgan, T., Sevick, M. A., Loeser, R. F., Ettinger, W. H., and Messier, S. P.: The Arthritis, Diet and Activity Promotion Trial (ADAPT): design, rationale, and baseline results. *Control Clin. Trials.* 24:462-480, 2003.
108. Miltner, O., Schneider, U., Siebert, C. H., Niedhart, C., and Niethard, F. U.: Efficacy of intraarticular hyaluronic acid in patients with osteoarthritis--a prospective clinical trial. *Osteoarthritis. Cartilage.* 10:680-686, 2002.
109. Minas, T.: Chondrocyte implantation in the repair of chondral lesions of the knee: economics and quality of life. *Am. J. Orthop.* 27:739-744, 1998.
110. Minas, T.: Chondrocyte implantation in the repair of chondral lesions of the knee: economics and quality of life. *Am. J. Orthop.* 27:739-744, 1998.
111. Minas, T., Gomoll, A. H., Rosenberger, R., Royce, R. O., and Bryant, T.: Increased failure rate of autologous chondrocyte implantation after previous treatment with marrow stimulation techniques. *Am. J. Sports Med.* 37:902-908, 2009.

112. Minas, T. and Nehrer, S.: Current concepts in the treatment of articular cartilage defects. *Orthopedics*. 20:525-538, 1997.
113. Minas, T. and Peterson, L.: Advanced techniques in autologous chondrocyte transplantation. *Clin. Sports Med*. 18:13-vi, 1999.
114. Mitchell, N. and Shepard, N.: Effect of patellar shaving in the rabbit. *J. Orthop. Res*. 5:388-392, 1987.
115. Moller, H. D., Fu, F. H., Niyibizi, C., Studer, R. K., Georgescu, H. J., Robbins, P. D., and Evans, C. H.: [TGF-beta-1 gene transfer in joint cartilage cells. Stimulating effect in extracellular matrix synthesis]. *Orthopade*. 29:75-79, 2000.
116. Moseley, J. B., O'Malley, K., Petersen, N. J., Menke, T. J., Brody, B. A., Kuykendall, D. H., Hollingsworth, J. C., Ashton, C. M., and Wray, N. P.: A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N. Engl. J. Med*. 347:81-88, 2002.
117. Mow, V. C., Holmes, M. H., and Lai, W. M.: Fluid transport and mechanical properties of articular cartilage: a review. *J. Biomech*. 17:377-394, 1984.
118. Müller, P. E., Schimpf, F., Milz, S., Kircher, J., Dürr, H. R., Wegener, B., Pellingahr, C., and Jansson, V.: Repair of osteochondral defects in the knee by resorbable bioimplants in a rabbit model. *Acta Orthop*. 77:981-985, 2006.
119. Nehrer, S., Chiari, C., Domayer, S., Barkay, H., and Yayan, A.: Results of Chondrocyte Implantation with a Fibrin-Hyaluronan Matrix: A Preliminary Study. *Clin. Orthop. Relat Res*. 2008.
120. Nehrer, S., Spector, M., and Minas, T.: Histologic analysis of tissue after failed cartilage repair procedures. *Clin. Orthop. Relat Res*. 149-162, 1999.

121. Nehrer, S., Spector, M., and Minas, T.: Histologic analysis of tissue after failed cartilage repair procedures. *Clin. Orthop. Relat Res.* 149-162, 1999.
122. Newman, A. P.: Articular cartilage repair. *Am. J. Sports Med.* 26:309-324, 1998.
123. Niemeyer, P., Steinwachs, M., Erggelet, C., Kreuz, P. C., Kraft, N., Kostler, W., Mehlhorn, A., and Sudkamp, N. P.: Autologous chondrocyte implantation for the treatment of retropatellar cartilage defects: clinical results referred to defect localisation. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2007.
124. Ochs, B. G., Muller-Horvat, C., Rolauffs, B., Fritz, J., Weise, K., and Schewe, B.: Treatment of osteochondritis dissecans of the knee: one-step procedure with bone grafting and matrix-supported autologous chondrocyte transplantation. *Z. Orthop. Unfall.* 145:146-151, 2007.
125. Ochs, B. G., Muller-Horvat, C., Rolauffs, B., Fritz, J., Weise, K., and Schewe, B.: Treatment of osteochondritis dissecans of the knee: one-step procedure with bone grafting and matrix-supported autologous chondrocyte transplantation. *Z. Orthop. Unfall.* 145:146-151, 2007.
126. Ochs, B. G., Muller-Horvat, C., Rolauffs, B., Fritz, J., Weise, K., and Schewe, B.: Treatment of osteochondritis dissecans of the knee: one-step procedure with bone grafting and matrix-supported autologous chondrocyte transplantation. *Z. Orthop. Unfall.* 145:146-151, 2007.
127. Ossendorf, C., Kaps, C., Kreuz, P. C., Burmester, G. R., Sittinger, M., and Erggelet, C.: Treatment of posttraumatic and focal osteoarthritic cartilage defects of the knee with autologous polymer-based three-dimensional chondrocyte grafts: 2-year clinical results. *Arthritis Res. Ther.* 9:R41, 2007.
128. Outerbridge, R. E.: The etiology of chondromalacia patellae. *J. Bone Joint Surg. Br.* 43-B:752-757, 1961.

129. Peterson, L., Brittberg, M., Kiviranta, I., Akerlund, E. L., and Lindahl, A.: Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *Am. J. Sports Med.* 30:2-12, 2002.
130. Peterson, L., Brittberg, M., Kiviranta, I., Akerlund, E. L., and Lindahl, A.: Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *Am. J. Sports Med.* 30:2-12, 2002.
131. Peterson, L., Minas, T., Brittberg, M., and Lindahl, A.: Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation: results at two to ten years. *J. Bone Joint Surg. Am.* 85-A Suppl 2:17-24, 2003.
132. Peterson, L., Minas, T., Brittberg, M., Nilsson, A., Sjogren-Jansson, E., and Lindahl, A.: Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin. Orthop. Relat Res.* 212-234, 2000.
133. Peterson, L., Minas, T., Brittberg, M., Nilsson, A., Sjogren-Jansson, E., and Lindahl, A.: Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin. Orthop. Relat Res.* 212-234, 2000.
134. Pietschmann, M. F., Horng, A., Niethammer, Th., Pagenstert, I., Sievers, B., Jansson, V., Glaser, C., and Muller, P. E.: Cell quality affects clinical outcome after MACI procedure for cartilage injury of the knee. *Knee. Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2009.
135. Pietschmann, M. F., Horng, A., Niethammer, Th., Pagenstert, I., Sievers, B., Jansson, V., Glaser, C., and Muller, P. E.: Cell quality affects clinical outcome after MACI procedure for cartilage injury of the knee. *Knee. Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2009.

136. Pittenger, M. F., Mackay, A. M., Beck, S. C., Jaiswal, R. K., Douglas, R., Mosca, J. D., Moorman, M. A., Simonetti, D. W., Craig, S., and Marshak, D. R.: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 284:143-147, 1999.
137. Poole, A. R., Kojima, T., Yasuda, T., Mwale, F., Kobayashi, M., and Lavery, S.: Composition and structure of articular cartilage: a template for tissue repair. *Clin. Orthop. Relat Res.*S26-S33, 2001.
138. Rand, J. A.: Role of arthroscopy in osteoarthritis of the knee. *Arthroscopy*. 7:358-363, 1991.
139. Rand, J. A., Trousdale, R. T., Ilstrup, D. M., and Harmsen, W. S.: Factors affecting the durability of primary total knee prostheses. *J. Bone Joint Surg. Am.* 85-A:259-265, 2003.
140. Reginster, J. Y., Deroisy, R., Rovati, L. C., Lee, R. L., Lejeune, E., Bruyere, O., Giacovelli, G., Henrotin, Y., Dacre, J. E., and Gossett, C.: Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 357:251-256, 2001.
141. Reijman, M., Pols, H. A., Bergink, A. P., Hazes, J. M., Belo, J. N., Lieverse, A. M., and Bierma-Zeinstra, S. M.: Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. *Ann. Rheum. Dis.* 66:158-162, 2007.
142. Resinger, C., Vecsei, V., and Marlovits, S.: [Therapeutic options in the treatment of cartilage defects. Techniques and indications]. *Radiologe*. 44:756-762, 2004.
143. Roos, E. M. and Dahlberg, L.: Positive effects of moderate exercise on glycosaminoglycan content in knee cartilage: a four-month, randomized, controlled trial in patients at risk of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 52:3507-3514, 2005.

144. Scharf, H. P., Mansmann, U., Streitberger, K., Witte, S., Kramer, J., Maier, C., Trampisch, H. J., and Victor, N.: Acupuncture and knee osteoarthritis: a three-armed randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 145:12-20, 2006.
145. Schewe, B., Fritz, J., Jansen, P., and Weise, K.: Mid-term results of autologous chondrocyte transplantation with and without carrier matrices. *Trauma und Berufskrankheit.* 9:252-257, 2007.
146. Schmidt, H. and Hasse, E.: [Arthroscopic surgical treatment of circumscribed cartilage damage with spongiolization or Pridie drilling]. *Beitr. Orthop. Traumatol.* 36:35-37, 1989.
147. Schneider, S., Schmitt, G., Mau, H., Schmitt, H., Sabo, D., and Richter, W.: Prevalence and correlates of osteoarthritis in Germany. Representative data from the First National Health Survey. *Orthopäde.* 34:782-790, 2005.
148. Schöttle, P. B., Oetl, G. M., Agneskirchner, J. D., and Imhoff, A. B.: [Operative therapy of osteochondral lesions of the talus with autologous cartilage-bone transplantation]. *Orthopäde.* 30:53-58, 2001.
149. Scott, W. N., Rubinstein, M., and Scuderi, G.: Results after knee replacement with a posterior cruciate-substituting prosthesis. *J. Bone Joint Surg. Am.* 70:1163-1173, 1988.
150. Smith, G. D., Knutsen, G., and Richardson, J. B.: A clinical review of cartilage repair techniques. *J. Bone Joint Surg. Br.* 87:445-449, 2005.
151. Smith, G. D., Taylor, J., Almqvist, K. F., Erggelet, C., Knutsen, G., Garcia, P. M., Smith, T., and Richardson, J. B.: Arthroscopic assessment of cartilage repair: a validation study of 2 scoring systems. *Arthroscopy.* 21:1462-1467, 2005.

152. Spirt, A. A., Assal, M., and Hansen, S. T., Jr.: Complications and failure after total ankle arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.* 86-A:1172-1178, 2004.
153. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsbericht für Deutschland 1998.
154. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsbericht für Deutschland 1998.
155. Statistisches Bundesamt. Gesundheit - Ausgaben, Krankheitskosten und Personal 2004.
156. Steadman, J. R., Briggs, K. K., Rodrigo, J. J., Kocher, M. S., Gill, T. J., and Rodkey, W. G.: Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *Arthroscopy.* 19:477-484, 2003.
157. Steadman, J. R., Briggs, K. K., Rodrigo, J. J., Kocher, M. S., Gill, T. J., and Rodkey, W. G.: Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *Arthroscopy.* 19:477-484, 2003.
158. Steck, E., Benz, K., Lorenz, H., Loew, M., Gress, T., and Richter, W.: Chondrocyte expressed protein-68 (CEP-68), a novel human marker gene for cultured chondrocytes. *Biochem. J.* 353:169-174, 2001.
159. Stockwell, R. A.: The cell density of human articular and costal cartilage. *J. Anat.* 101:753-763, 1967.
160. Stockwell, R. A.: The cell density of human articular and costal cartilage. *J. Anat.* 101:753-763, 1967.
161. Sun, Y., Sturmer, T., Gunther, K. P., and Brenner, H.: [Incidence and prevalence of cox- and gonarthrosis in the general population]. *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* 135:184-192, 1997.

162. Todd, K. H. and Funk, J. P.: The minimum clinically important difference in physician-assigned visual analog pain scores. *Acad. Emerg. Med.* 3:142-146, 1996.
163. Trattnig, S., Mamisch, T. C., Welsch, G. H., Glaser, C., Szomolanyi, P., Gebetsroither, S., Stastny, O., Horger, W., Millington, S., and Marlovits, S.: Quantitative T2 mapping of matrix-associated autologous chondrocyte transplantation at 3 Tesla: an in vivo cross-sectional study. *Invest Radiol.* 42:442-448, 2007.
164. Trattnig, S., Pinker, K., Krestan, C., Plank, C., Millington, S., and Marlovits, S.: Matrix-based autologous chondrocyte implantation for cartilage repair with HyalograftC: two-year follow-up by magnetic resonance imaging. *Eur. J. Radiol.* 57:9-15, 2006.
165. Wada, Y., Watanabe, A., Yamashita, T., Isobe, T., and Moriya, H.: Evaluation of articular cartilage with 3D-SPGR MRI after autologous chondrocyte implantation. *J. Orthop. Sci.* 8:514-517, 2003.
166. Wagner, H.: Surgical treatment of osteochondritis dissecans, a cause of arthritis defomans of the knee. *Rev. Chir Orthop. Reparatrice Appar. Mot.* 50:335-352, 1964.
167. Wakitani, S., Imoto, K., Yamamoto, T., Saito, M., Murata, N., and Yoneda, M.: Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthritis. Cartilage.* 10:199-206, 2002.
168. Wang, C. T., Lin, J., Chang, C. J., Lin, Y. T., and Hou, S. M.: Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Bone Joint Surg. Am.* 86-A:538-545, 2004.

169. Wang, Y., Wluka, A. E., English, D. R., Teichtahl, A. J., Giles, G. G., O'Sullivan, R., and Cicuttini, F. M.: Body composition and knee cartilage properties in healthy, community-based adults. *Ann. Rheum. Dis.* 66:1244-1248, 2007.
170. Wegener, B., Schrimpf, F. M., Pietschmann, M. F., Milz, S., Berger-Lohr, M., Bergschmidt, P., Jansson, V., and Muller, P. E.: Matrix-guided cartilage regeneration in chondral defects. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 2008.
171. Wiberg, G.: Roentgenographic and Anatomic Studies on the Femoropatellar Joint. with Special Reference to Chondromalacia patellae. *Acta Orthop. Scan.* 12:319-410, 1941.
172. Williams, R. J., III and Harnly, H. W.: Microfracture: indications, technique, and results. *Instr. Course Lect.* 56:419-428, 2007.
173. www.biotissue-tec.com/de-ProduktePatientenChondrotissueKnorpelfunktionen.html Biotissue Technologies. 2009.
174. Yan, H. and Yu, C.: Repair of full-thickness cartilage defects with cells of different origin in a rabbit model. *Arthroscopy.* 23:178-187, 2007.
175. Zhang, X., Zheng, Z., Liu, P., Ma, Y., Lin, L., Lang, N., Fu, X., Zhang, J., Ma, K., Chen, P., Zhou, C., and Ao, Y.: The synergistic effects of microfracture, perforated decalcified cortical bone matrix and adenovirus-bone morphogenetic protein-4 in cartilage defect repair. *Biomaterials.* 2008.
176. Zheng, M. H., King, E., Kirilak, Y., Huang, L., Papadimitriou, J. M., Wood, D. J., and Xu, J.: Molecular characterisation of chondrocytes in autologous chondrocyte implantation. *Int. J. Mol. Med.* 13:623-628, 2004.

177. Zheng, M. H., Willers, C., Kirilak, L., Yates, P., Xu, J., Wood, D., and Shimmin, A.: Matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI): biological and histological assessment. *Tissue Eng.* 13:737-746, 2007.

178. Zheng, M. H., Willers, C., Kirilak, L., Yates, P., Xu, J., Wood, D., and Shimmin, A.: Matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI): biological and histological assessment. *Tissue Eng.* 13:737-746, 2007.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Proteoglykanaggregat Struktur	9
Abbildung 2: Schematische Darstellung hyalinen Knorpels	10
Abbildung 3: Knochenmarkstimulierende Techniken.....	14
Abbildung 4: Mikrofrakturierung.....	15
Abbildung 5: Schematische Darstellung OATS	16
Abbildung 6: OATS	17
Abbildung 7: Prinzip der klassische ACT	18
Abbildung 8: Knorpeldefektklassifikation nach Outerbridge	23
Abbildung 9: EM-Bild Kollagenvlies.....	25
Abbildung 11: Debridement	26
Abbildung 10: MACT Konstrukt Novocart©3D bei der Implantation	27
Abbildung 13: MACT Implantation	27
Abbildung 12: Resorbierbarer Minipin	27
Abbildung 14: Einteilung nach Wiberg.....	36
Abbildung 15: Transmissionselektronenmikroskop Zeiss CEM 902.....	39
Abbildung 16: Gesamtbewertung.....	41
Abbildung 17: IKDC Ergebnis	43
Abbildung 18: VAS Belastung.....	44
Abbildung 19: VAS Ruheschmerz	45
Abbildung 20: Brittberg Clinical rating – präoperativ	46
Abbildung 21: Brittberg Clinical Rating – nach 12 Monaten	46
Abbildung 22: Komplikationen.....	47
Abbildung 23: Korrelation Alter	49
Abbildung 24: Geschlecht	50
Abbildung 25: Body-Mass-Index	52
Abbildung 26: Ätiologie.....	53
Abbildung 27: Defektlokalisierung	55
Abbildung 28: Korrelation Knorpeldefektgröße	57

Abbildung 29: First-line vs. Second-line Therapie nach 12 Monaten.....	59
Abbildung 30: modifizierter MOCART Score.....	63
Abbildung 31: Kollagen Matrix mit Schutzmembran	65
Abbildung 32: LM-Bild: Vitaler Chondrozyt.....	66
Abbildung 33: Korrelation Zellvitalität/IKDC 1 Jahr nach MACT	67
Abbildung 34: Korrelation Nekroserate/IKDC 1 Jahr nach MACT	68
Abbildung 35: EM-Bild: Vitaler Chondrozyt.....	69
Abbildung 36: EM-Bild: Nekrotische Zelle	70
Abbildung 37: Entwicklung der Zellen im MACT Konstrukt in der in-vitro Zellkultur	71

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation nach Outerbridge.....	22
Tabelle 3: Patienten Charakteristik.....	30
Tabelle 4: Brittberg Clinical Rating	32
Tabelle 5: Übersicht Altersgruppen.....	48
Tabelle 6: Übersicht Geschlecht.....	51
Tabelle 7: Übersicht Ätiologie	53
Tabelle 8: Übersicht Defektlokalisierung.....	55
Tabelle 9: Übersicht Defektgröße.....	56
Tabelle 10: Übersicht First-line vs. Second-line Therapie	58
Tabelle 11: Übersicht Co-Operationen.....	60
Tabelle 12: MACT Übersicht	77
Tabelle 13: ACT IKDC Übersicht.....	85

7.3 Abkürzungsverzeichnis

ACT	Autologe Chondrozytentransplantation
AMIC	Autologe matrixinduzierte Chondrogenese
BCR	Brittberg clinical rating
BMI	Body-Mass-Index
EM	Elektronenmikroskopie
ICRS	International cartilage repair society
IKDC	International knee defect classification
IL-1 Ra	Interleukin-1 Rezeptor Antagonist
LM	Lichtmikroskopie
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
MACT	Matrix induzierte autologe Chondrozyten Transplantation
MRT	Magnetresonanztomographie
MSC	Mesenchymale Stammzellen
OATS	Osteochondral autograft transfer system
OD	Osteochondrosis dissecans
VAS	Visuelle analog Skala
VKB	Vorderes Kreuzband

7.4 Fragebogen

ICRS Cartilage Injury Standard Evaluation Form 2000

Patienten Fragebogen

Datum: _____

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____ Alter: _____

Operationsdatum: _____

Größe: _____ Gewicht: _____

Geschlecht: weiblich männlich

Knie: links rechts

Ist die Gegenseite betroffen? Ja Nein

Wenn ja, wie stark?

leichte Schmerzen mittlere Schmerzen starke Schmerzen

Wann traten erstmals vor der OP Beschwerden im Bereich des betroffenen Knie gelenkes auf?

Datum: _____

Ursache der Schmerzen oder des Unfalls:

Aktivität:

Haben Sie Wettkampf oder Leistungssport betrieben?

Vor erstmaligem Auftreten von Schmerzen Ja Nein

Zur Zeit Ja Nein

Betreiben Sie häufiger Freizeitsport?

Vor erstmaligem Auftreten von Schmerzen Ja Nein

Zur Zeit Ja Nein

Haben Sie gelegentlich Freizeitsport betrieben?

Vor erstmaligem Auftreten von Schmerzen Ja Nein

Zur Zeit Ja Nein

Haben Sie keinen Sport betrieben?

Vor erstmaligem Auftreten von Schmerzen Ja Nein

Zur Zeit Ja Nein

Funktion:

- 1 = Ich kann alles tun was ich will mit dem betroffenen Gelenk
- 2 = Ich kann fast alles tun was ich will mit dem betroffenen Gelenk
- 3 = Ich bin eingeschränkt, und viele Dinge die ich tun möchte sind mit dem betroffenen Gelenk nicht möglich
- 4 = Ich bin sehr eingeschränkt und kann nahezu nichts tun ohne starke Schmerzen und Behinderung durch das betroffene Gelenk.

Vor erstmaligem Auftreten von Schmerzen 1 2 3 4

Vor der Operation (Entnahme der Zellen) 1 2 3 4

Zur Zeit 1 2 3 4

IKDC Subjective knee Evaluation Form

1. Welche Aktivitäten können Sie unternehmen ohne stärkere Knieschmerzen?

- . Sehr anstrengende Aktivitäten z.B. Sprung oder Kontaktsportarten (Basketball, Fußball etc)
- . Anstrengende Aktivitäten z.B. schwere körperliche Arbeit, Skifahren oder Tennis
- . Sportliche Aktivität z.B. mittelschwere körperlich Arbeit, Joggen,
- . Leichtere Aktivitäten z.B. leichtere körperliche Arbeit, Walken, Gartenarbeit
- . Keine der genannten Aktivitäten kann durchgeführt werden

2. Wie oft hatten Sie während der letzten 4 Wochen Schmerzen im Kniegelenk?

Kein Schmerz Dauerschmerz
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3. Wenn Sie Schmerzen haben, wie stark sind diese dann?

Kein stärkster
vorstellbarer Schmerz 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Schmerz

4. Wie steif oder geschwollen war ihr Knie während der letzten 4 Wochen?

- gar nicht
- wenig
- mittelmäßig
- stark
- andauernd extrem

5. Welche Aktivitäten können Sie ohne größere Knieschwellung durchführen?

- . Sehr anstrengende Aktivitäten z.B. Sprung oder Kontaktsportarten
- . Anstrengende Aktivitäten z.B. schwere körperliche Arbeit, Skifahren oder Tennis
- . Sportliche Aktivität z.B. mittelschwere körperlich Arbeit, Joggen,
- . Leichtere Aktivitäten z.B. leichtere körperliche Arbeit, Walken, Gartenarbeit
- . Keine der genannten Aktivitäten kann durchgeführt werden

6. Hatten Sie während der letzten 4 Wochen ein Blockadefühl im Kniegelenk?

ja nein

7. Welche Aktivitäten können Sie ohne Instabilitätsgefühl durchführen?

- . Sehr anstrengende Aktivitäten z.B. Sprung oder Kontaktsportarten
- . Anstrengende Aktivitäten z.B. schwere körperliche Arbeit, Skifahren oder Tennis
- . Sportliche Aktivität z.B. mittelschwere körperlich Arbeit, Joggen,
- . Leichtere Aktivitäten z.B. leichtere körperliche Arbeit, Walken, Gartenarbeit
- . Keine der genannten Aktivitäten kann ohne Instabilitätsgefühl durchgeführt werden

8. Welche der angeführten Aktivitäten können Sie regelmäßig durchführen?

- . Sehr anstrengende Aktivitäten z.B. Sprung oder Kontaktsportarten (Basketball, Fußball etc)
- . Anstrengende Aktivitäten z.B. schwere körperliche Arbeit, Skifahren oder Tennis
- . Sportliche Aktivität z.B. mittelschwere körperlich Arbeit, Joggen,
- . Leichtere Aktivitäten z.B. leichtere körperliche Arbeit, Walken, Gartenarbeit
- . Keine der genannten Aktivitäten kann regelmäßig durchgeführt werden

9. Inwieweit beeinträchtigt ihr Knie ihre Aktivität?

	keine Probleme	wenig Probleme	mittelmäßige Probleme	große Probleme	nicht möglich
a Treppen aufwärts gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b Treppen abwärts gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c Niederknien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d Hocken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e Schneidersitz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f Aufstehen aus dem Sitzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g Rennen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h Hüpfen und Landen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i Laufen und Stehenbleiben im schnellen Wechsel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Funktion:

Wie würden Sie die Funktion ihres Kniegelenkes auf einer Skala von 1 bis 10 einschätzen. Wobei 10 die normale, uneingeschränkte Funktion darstellt und 0 die absolute Unfähigkeit die normalen Alltagstätigkeiten durchzuführen.

Funktion vor ihrer Knieverletzung:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Keine Alltags- tätigkeiten können durchgeführt werden					keine Einschränkung der Funktion					

Funktion heute:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Keine Alltags- tätigkeiten können durchgeführt werden					keine Einschränkung der Funktion					

Gesamtbewertung:

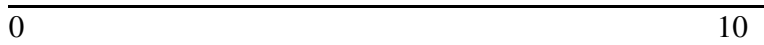
Wie bewerten Sie das persönliche Ergebnis der Matrix gestützte Autologe Chondrozyten Transplantation?

- . Sehr zufrieden
- . Zufrieden
- . Nicht zufrieden

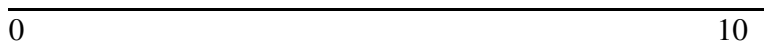
Visuelle Analog Scala (VAS)

Bitte markieren Sie auf der schwarzen Linie ein Kreuz an der Stelle an der sie Ihren Schmerz einschätzen: Hierbei entspricht 0 der absoluten Schmerzfreiheit und 10 einem höchst möglichen, als unerträglich empfundenen Schmerz

Ruhschmerz (z. B. Nachtruhe)



Belastungsschmerz (z. B. Treppensteigen)



Vielen Dank.

8. Danksagung

Für den erfolgreichen Abschluss der vorliegenden Arbeit möchte ich den folgenden Menschen herzlichst danken.

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Peter Müller, für die Überlassung des Dissertationsthemas. Durch seine hervorragende Unterstützung und viele Ideen wurden mir zahlreiche Möglichkeiten eröffnet neue Methoden zu erlernen um die vorliegende Arbeit zu vollenden.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Matthias Pietschmann. Die Zusammenarbeit mit ihm war eine wichtige Voraussetzung für das Entstehen und Gelingen der Arbeit. In zahlreichen Gesprächen hat er mir wertvolle Anregungen und fundierte Empfehlungen für meine wissenschaftliche Arbeit gegeben.

Für die Unterstützung bei der histologischen Untersuchung möchte ich mich ausdrücklich bei Herrn Prof. Dr. Mehdi Shakibaei, Anatomischen Anstalt I der Ludwig-Maximilians-Universität München bedanken.

Ein besonderes Dankeswort ist an die Zusammenarbeit mit Frau Dr. Annie Horng aus dem Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München gerichtet, die mir bei der Auswertung und Befundung der MRT Nachuntersuchung stets Hilfreich zur Seite stand.

Mein persönlicher Dank für die immerwährende großartige Unterstützung gilt meiner Freundin Frau Beate Strötz. Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern denen ich diese Arbeit widme.