

**Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Physikalische  
Medizin und Rehabilitation / Campus Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Volkmar Jansson**

---

Transplantathypertrophie nach Matrixgestützter Autologer  
Chondrozytentransplantation (MACT) – Einflussfaktoren und  
MR-tomographische Beurteilung mittels T2-Relaxationszeit

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

vorgelegt von  
Ansgar M. T. Loitzsch  
aus  
Mönchengladbach  
Jahr  
2016

**Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Pietschmann

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Robert Stahl  
Prof. Dr. med. Marcus Schmitt-Sody

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Niethammer

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 28.07.2016

**Meinen Eltern Renate und Ralf in Dankbarkeit gewidmet**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>6</b>
<b>1.1 Hyaliner Gelenkknorpel .....</b>	<b>6</b>
1.1.1 Bedeutung von Knorpelschäden .....	6
1.1.2 Aufbau des hyalinen Gelenkknorpels .....	7
1.1.3 Autologe Chondrozytentransplantation (ACT) .....	9
1.1.4 Transplantathypertrophie – Komplikationen nach MACT .....	12
<b>1.2 Knorpeldarstellung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) .....</b>	<b>15</b>
1.2.1 dGEMRIC .....	17
1.2.2 T2-Relaxationszeit & T2-Mapping .....	18
<b>1.3 Zielsetzung/Fragestellung .....</b>	<b>19</b>
<b>2. Material, Patienten &amp; Methoden .....</b>	<b>21</b>
<b>2.1 Die Matrixgestützte Autologe Chondrozytentransplantation (MACT) .....</b>	<b>21</b>
2.1.1 Indikationsstellung .....	21
2.1.2 MACT - Novocart® 3D .....	23
2.1.3 Operationstechnik .....	25
2.1.4 Postoperativer Verlauf .....	27
<b>2.2 Gesamtes Patientenkollektiv .....</b>	<b>28</b>
2.2.1 Patientenkollektiv der Hypertrophiegruppe .....	30
2.2.2 Patientenkollektiv der Kontrollgruppe .....	31
<b>2.3 Radiologische Kontrolluntersuchung .....</b>	<b>31</b>
<b>2.3.1 Magnetresonanztomographie (MRT) .....</b>	<b>32</b>
2.3.2 Hypertrophiequotient .....	34
2.3.3 Modifizierter MOCART-Score .....	36
2.3.4 PaCaSe-Software („Patellar Cartilage Segmentation“) .....	38
2.3.4.1 Patientenkollektiv für Segmentation .....	42
2.3.5 T2-Relaxationszeit & T2-Mapping .....	43

<b>2.4 Statistische Auswertung .....</b>	<b>46</b>
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>47</b>
<b>3.1 Transplantathypertrophie .....</b>	<b>47</b>
3.1.1 Inzidenz & Verlauf der Transplantathypertrophie.....	47
3.1.2 Risikofaktoren für die Entstehung einer Transplantathypertrophie .....	53
<b>3.2 Radiologische Verlaufskontrolle .....</b>	<b>54</b>
3.2.1 MOCART-Score.....	54
3.2.2 T2-Relaxationszeit: Transplantat in der Hypertrophie- und Kontrollgruppe	60
3.2.3 T2-Relaxationszeit: Transplantat vs. physiologischer Knorpel.....	62
3.2.4 T2-Relaxationszeit: Hypertrophiertes Transplantat und Gegenlager .....	68
3.2.5 T2-Relaxationszeit: Einflussfaktor Transplantatlokalisation .....	70
3.2.6 T2-Relaxationszeit: Einflussfaktor Patientenalter .....	75
3.2.7 T2-Relaxationszeit: Einflussfaktor Patientengeschlecht .....	80
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>84</b>
<b>4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....</b>	<b>84</b>
<b>4.2 Diskussion der Methoden.....</b>	<b>86</b>
4.2.1 Hypertrophiebestimmung und modifizierter MOCART-Score.....	86
4.2.2 Segmentation und Berechnung der T2-Relaxationszeit .....	87
<b>4.3 Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>90</b>
4.3.1 Hypertrophiebestimmung .....	90
4.3.2 Modifizierter MOCART-Score .....	91
4.3.3 Segmentation und Berechnung der T2-Relaxationszeit .....	93
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>97</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>100</b>
<b>7. Danksagung.....</b>	<b>109</b>
<b>8. Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>111</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Hyaliner Gelenkknorpel

### 1.1.1 Bedeutung von Knorpelschäden

„Gesundheit ist ein Zustand optimaler Leistungsfähigkeit eines Individuums, für die wirksame Erfüllung der Rollen und Aufgaben (...) [in einer Gesellschaft, die zunehmendem Leistungsdruck unterliegt]“ (Talcott Parsons, 1902 - 1979). Eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit und des körperlichen Wohlbefindens zum Beispiel durch Schmerzen, stellt für viele Menschen einen Verlust an Lebensqualität dar [1].

Stetig steigende Ausgaben für Gesundheit in Deutschland (300,4 Milliarden Euro, 2012 [2]) symbolisieren das große Interesse an Gesundheitsprävention und –erhaltung. Die größte Patientengruppe, die sich im Jahre 2013 im Vorsorge- und Rehabilitationsbereich in Deutschland in vollstationärer Behandlung befand, zeigte eine Hüft- oder Kniegelenksarthrose [3]. Der demographische Wandel in Deutschland lässt eine zunehmende Prävalenz der Arthrose erwarten.

Eine Zunahme der Operationen in Deutschland um 34% zwischen den Jahren 2005 und 2013 repräsentiert den Stellenwert der Chirurgie in der Erhaltung der Gesundheit. Dabei stellen Eingriffe am Gelenkknorpel, arthroskopische und offene Operationen, einen erheblichen Anteil (6%) an der Gesamtzahl der durchgeführten Eingriffe dar [4]. Curl et al. stellten bei 63% der 31.510 durchgeführten Kniearthroskopien einen Defekt des Gelenkknorpels fest. Ein großer Teil (20%) der diagnostizierten Patienten zeigte eine Knorpelläsion, die bis auf den subchondralen Knochen reichte. 5% der arthroskopierten Patienten, die einen vollschichtigen Knorpeldefekt hatten, waren jünger als 40 Jahre [5, 6].

Die Arthrose des Kniegelenks basiert auf degenerativ oder traumatisch verändertem Knorpel, der nur bedingt zur adäquaten Regeneration in der Lage ist [7, 8]. Bereits in jungen Lebensjahren können traumatisch erworbene Knorpeldefekte oder Knorpelnekrosen (Osteochondrosis dissecans) zu präarthrotischen Zuständen führen. Fußballer und Langstreckenläufer haben diesbezüglich ein erhöhtes Risiko [9].

Es konnte eine Inzidenz für Knorpelschäden von 30/100.000 Personen bei Männern im Alter von 20 bis 30 Jahren ermittelt werden [10].

Um eine frühzeitige Abnahme der Lebensqualität durch eingeschränkte Mobilität oder dauerhafte Schmerzen und gehäufte Absenzen vom Arbeitsplatz zu verhindern, spielen operative orthopädisch-unfallchirurgische Behandlungsmöglichkeiten eine übergeordnete Rolle [11, 12]. Ein weiteres Augenmerk ist auf die direkten und indirekten Kosten zu legen, die bei der Behandlung oder dem Ausfall von Arbeitskraft entstehen [13].

Dies gilt im Besonderen für jüngere Patienten im Alter von 30 – 40 Jahren, bei denen es einen frühzeitigen Gelenkersatz zu vermeiden gilt [14]. Da sich bereits bei geringen Knorpeldefekten ein erhöhtes Risiko für eine sekundäre Arthrose nachweisen lässt, müssen umschriebene Knorpelschäden adäquat und frühzeitig behandelt werden [15-17]. Hierfür gilt es das richtige Verfahren zu wählen.

Eine zentrale Herausforderung stellen die besonderen Eigenschaften des hyalinen Gelenkknorpels dar, um ein widerstandsfähiges, schmerzfreies und funktionstüchtiges Gelenk zu rekonstruieren.

### **1.1.2 Aufbau des hyalinen Gelenkknorpels**

Knorpel spielt bereits in der Embryonalzeit eine entscheidende Rolle. Viele Skelettelemente werden zunächst knorpelig angelegt [18]. Man zählt ihn zur Gruppe der Stützgewebe und unterscheidet vier Typen:

- Hyaliner Knorpel
- Elastischer Knorpel
- Fasernknorpel
- Fetaler Knorpel

Beim Erwachsenen kommt der hyaline Knorpel am häufigsten vor. Dieser lässt sich unter anderem an den Rippen, der Nase, am Kehlkopf oder den Bronchien finden.

Darüber hinaus spielt er eine herausragende Rolle für die Gelenke, in denen er ebenfalls eine wichtige Rolle einnimmt [19].

Grundsätzlich setzt sich der hyaline Gelenkknorpel aus Zellen (Chondrozyten und Chondroblasten) sowie Interzellulärsubstanz zusammen (*siehe Abbildung 1*). Diese Interzellulärmatrix besteht im Wesentlichen aus folgenden Bausteinen [18]:

- Wasser (80%)
- Kollagen (Typ II, IX, X und XI)
- Hyaluronan, Chondroitin-4-/6-Sulfat (Glykosaminglykane)
- Aggrecan (Proteoglykan)
- Glykoproteinen

Durch diese Zusammensetzung aus Matrix und Zellen erreicht der Knorpel seine spezifischen Eigenschaften. Diese zeichnen sich vor allem durch Druckelastizität, besondere Gleitfähigkeit, Stabilität und eine hohe Wasserbindungsfähigkeit aus. Für letzteres Charakteristikum sind insbesondere die Verbindung aus Aggrecan und Hyaluronanmolekülen verantwortlich.

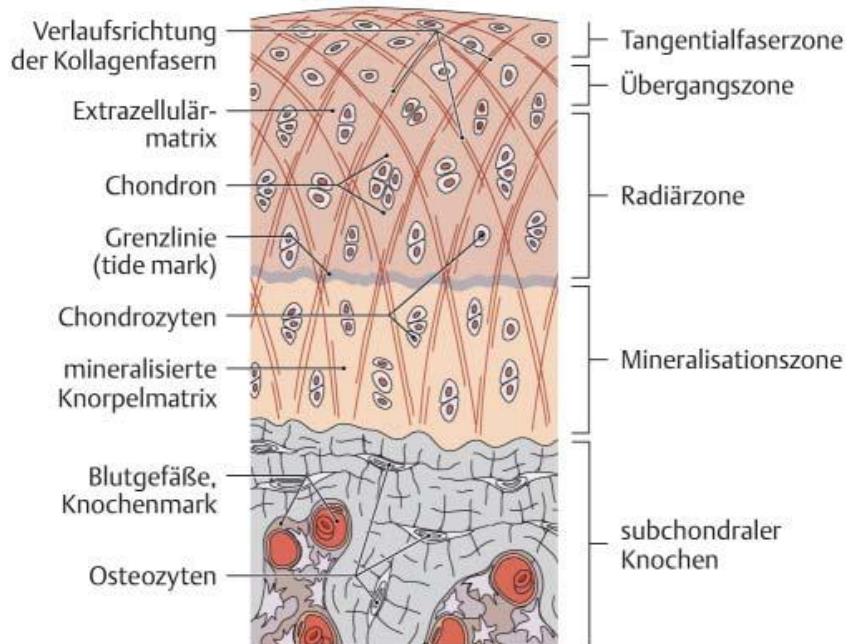


Abbildung 1: Aufbau des hyalinen Gelenkknorpels [20]

Eine fehlende beziehungsweise verminderte Versorgung des Knorpels mit Blutgefäßen, eine signifikante Abnahme der Anzahl an Chondrozyten im Alter [21, 22], geringe Mitoseraten der Chondrozyten und ein herabgesetzter Metabolismus führen zu einer ungenügenden Regenerationsfähigkeit des Gewebes bei Verletzung der Integrität beziehungsweise zu verminderter Widerstandsfähigkeit.

Bei der Affektion des subchondralen Knochenmarks kann es zur Einschwemmung multipotenter Zellen kommen, die sich zu Chondrozyten differenzieren und eine Reparatur des Knorpeldefektes einleiten können [23]. Ist diese vermindert oder ganz unterbunden können Knorpelverletzungen nicht adäquat heilen. Es kann kein neuer belastungsfähiger Knorpel gebildet werden. Im zeitlichen Verlauf erhöht sich das Risiko für eine Gelenkarthrose.

Um diesem Prozess entgegen zu wirken werden seit Jahrzehnten Verfahren entwickelt entstandene Defekte erfolgreich zu behandeln. In dieser Entwicklung spielen autologe Knorpelzellen, die operativ entnommen, in vitro mittels Regulatoren (Wachstumshormone, TGF) stimuliert und in vivo reimplantiert werden, eine bedeutende Rolle [24, 25].

### **1.1.3 Autologe Chondrozytentransplantation (ACT)**

Der Grundstein der heutigen Autologen Chondrozyten Transplantation (dtsch. ACT) bzw. Autologous Chondrocyte Implantation (engl. ACI) wurde Ende der achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts in Schweden durch Brittberg et al. gelegt und 1994 erstmals publiziert [26, 27]. Autolog / Autologous meint in diesem Zusammenhang, dass der Spender und der Empfänger der Knorpelzellen ein und dieselbe Person ist.

Auf dem Weg zur Entwicklung und klinischen Anwendung der autologen Chondrozytentransplantation (ACT) kamen und kommen Alternativverfahren zur Behandlung von Knorpeldefekten zum Einsatz. Grundsätzlich können konservative (zum Beispiel Physikalische Therapie, NSAR, orale Glykosaminglykane [23]) und operative Verfahren unterschieden werden. Die invasiven Techniken können ein weiteres Mal in knochenmarkstimulierende Verfahren und Transplantationstechniken unterteilt werden (*siehe Tabelle*) [28].

---

## Knochenmarkstimulierende Techniken

---

- **Anterograde Anbohrung**
  - **Retrograde Anbohrung**
  - **Abrasionsarthroplastik**
  - **Mikrofrakturierung [29]**
- 

*Tabelle 1a: Knochenmarkstimulierende Techniken zur Therapie von Knorpelschäden*

---

---

## Transplantierende Techniken

---

### **Osteochondrale Transplantation:**

- **Mosaikplastik (S&N / Smith & Nephew) [30]**
  - **Osteochondral Autograft Transfer (OATS / Arthrex®)**
- 

### **Autologe Chondrozytentransplantation:**

- **1. Generation**
  - **2. Generation [31]**
  - **3. Generation**
- 

*Tabelle 1b: Transplantierende Techniken zur Therapie von Knorpelschäden*

---

Die Indikationsstellung für die Anwendung dieser Verfahren richtet sich bis heute nach Defektgröße in der Fläche, Defekttiefe, Patientenalter, Begleitverletzungen (Kreuzband, Meniskus) und ggf. arthrotischen Gelenzkzuständen, die kurz- bis mittelfristig zu einem endoprothetischen Gelenkersatz führen.

Bei knochenmarkstimulierenden Verfahren konnte die Bildung minderwertigen Regneratgewebes, mit einem hohen Anteil an Bindegewebe, beobachtet werden [32]. Dieses kollagenreiche Gewebe kann aufgrund seiner biomechanischen Eigenschaften vergleichbaren Belastungen, wie hyaliner Knorpel, nicht ausgesetzt werden [33]. Entsprechende Weiterentwicklungen der Therapieverfahren wurden frühzeitig unternommen, um langfristig bessere histologische und klinische Ergebnisse zu erzielen [34].

Die osteochondrale Transplantation bietet sehr gute klinische Ergebnisse. Bei größeren Defekten ( $> 5\text{cm}^2$ ) entwickeln sich oft Osteoarthrosen an der Entnahmestelle der Knorpel-Knochen-Zylinder [35]. Diese Entwicklungen machen die weitere Erforschung der autologen Chondrozytentransplantation notwendig.

Die klassische ACT mit Periostlappen (1. Generation) stellte einen ersten Schritt zur Verwendung von autologen Knorpelzellen dar. Hierfür werden Chondrozyten in einem ersten Eingriff bei dem betroffenen Patienten entnommen. Im Anschluss erfolgt eine extrakorporale Aufbereitung der Knorpelzellen. Hierbei werden die Chondrozyten enzymatisch von dem umgebenden Gewebe isoliert und mittels Wachstumsfaktoren in einem geeigneten Nährmedium kultiviert.

Während der zweiten Operation wird der Knorpeldefekt mit einem Periostlappen übernäht. Dieser stammt in der Regel von der medialen Tibia. Nachdem der Defekt mit dem Periostlappen wasserdicht verschlossen wurde, spritzt der Operateur die Zellsuspension mit den Chondrozyten in den Defekt (siehe Abbildung 2). Es zeigte sich hyalinartiges Ersatzgewebe in postoperativen, histologischen Untersuchungen [36]. Die Entnahmestelle des Periostlappens an der Tibia stellt aber einen potenziellen Faktor für postoperativ erhöhte Morbidität dar [37, 38]. Des Weiteren kam es bei der Verwendung dieser Deckungsmethode häufig zu Transplantathypertrophien und Transplantatkalzifikationen [39, 40].

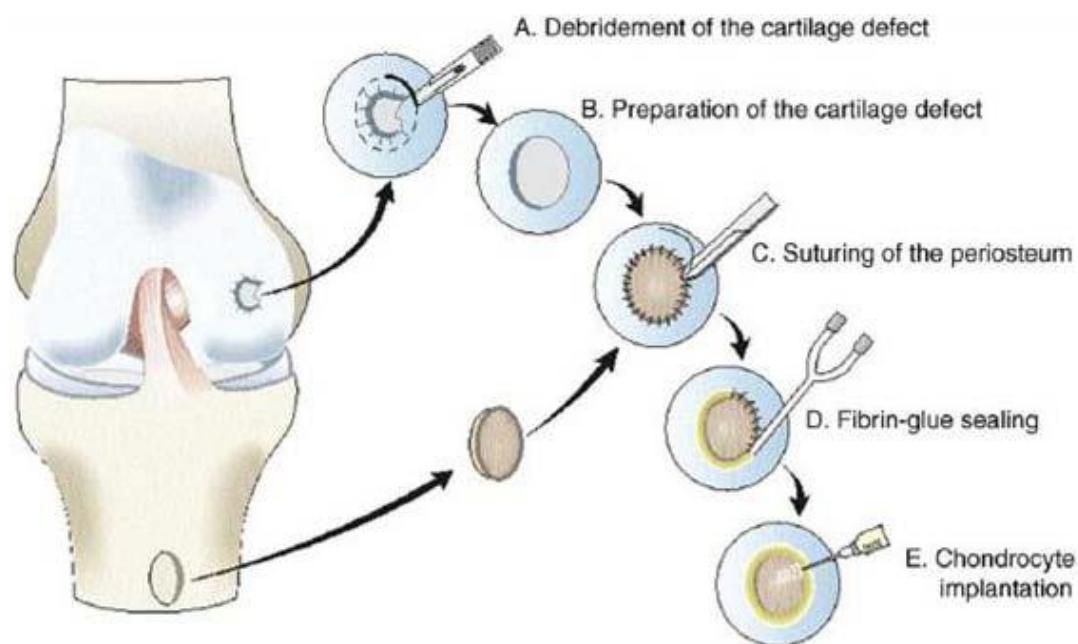


Abbildung 2: Ablauf einer ACT mit Verwendung eines Periostlappens der Tibia[41]

Eine Weiterentwicklung des Verfahrens bestand in einem Ersatz des Periostlappens durch eine Kollagenmembran (2. Generation) [31].

Aktuell ist die Forschung bei der dritten Generation Zelltherapie angelangt, die eine extrakorporale Kultivierung von Chondrozyten auf Zellträgern mit anschließender Reimplantation vorsieht [42, 43]. Diese wird als Matrixgestützte Autologe Chondrozytentransplantation (dtsch. MACT) bzw. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation (engl. MACI) bezeichnet.

Diese MACT weist gegenüber den Verfahren der 1 und 2 Generationen weitere Vorteile auf [44]:

- Einfachere Handhabung
- Keine Periostlappenpräparation (Morbidität sinkt)
- Begleittherapien (z.B. Spongiosoplastik, Beinachsenkorrektur) möglich

Die Bewertung der MACT (3. Generation) mittels Langzeitstudien steht noch aus [45]. Die vorhandenen Daten scheinen das Verfahren der MACT als einen Fortschritt in der Versorgung von symptomatischen Knorpeldefekten zu bestätigen [46]. Einen Faktor den es bei der Analyse einer operativen Methode ebenfalls zu berücksichtigen gilt ist das Auftreten von postoperativen Komplikationen.

#### **1.1.4 Transplantathypertrophie – Komplikationen nach MACT**

Durch Niemeyer et al. konnte der überwiegende Anteil (88,5%) der postoperativ arthroskopisch oder magnetresonanztomographisch festgestellten Komplikationen nach einer MACT in vier Gruppen eingeteilt werden. Hierbei handelte es sich um die Transplantathypertrophie, eine schlechte Einheilung des Transplantates in das umliegende gesunde Knorpelgewebe, qualitativ minderwertiges Regeneratgewebe sowie die Delaminierung [47].

Das Augenmerk soll an dieser Stelle und in der folgenden Studie auf das Vorkommen der Transplantathypertrophie, als eine der möglichen Komplikationen nach Durchführung einer MACT, gelegt werden (*siehe Abbildung 3*). Am häufigsten konnte ein überschießendes Wachstum des Knorpeltransplantates nach einer autologen Chondrozytentransplantation in Kombination mit einem Periostlappen (1. Generation) zur Transplantatabdeckung beobachtet werden [48-50].

Ein signifikanter Rückgang der Transplantathypertrophie zeigte sich nach dem Ersatz des Periostlappens durch eine I/III-kollagen-Membran (2. Generation) [51, 52]. Dieser Effekt schlug sich auch in einer Kosten-Nutzen-Rechnung für den Patienten positiv nieder. Die Kosten pro QALY (Quality Adjusted Life Year) lagen bei der Durchführung einer ACT mit Kollagenmembran mit \$ 9243 um \$ 223 niedriger als bei dem Operationsverfahren mit Periostlappen (\$ 9466) [53].

Dabei darf der Zugewinn an Lebensqualität bei ausbleibenden Zweiteingriffen, weniger postoperativen Schmerzen, Vermeidung von Bewegungsblockaden und einer besseren Belastbarkeit des Gelenkes nach MACT mit Kollagenmembran nicht vernachlässigt werden.

Transplantathypertrophien verschiedenen Grades [54] konnten ebenfalls nach der Anwendung der MACT (3. Generation) beobachtet werden (*siehe Abbildung 3*). Diese zeigten keinen Einfluss auf das klinische Ergebnis, das mittels eines Scores des IKDC (International Knee Documentation Committee) ermittelt wurde [55].

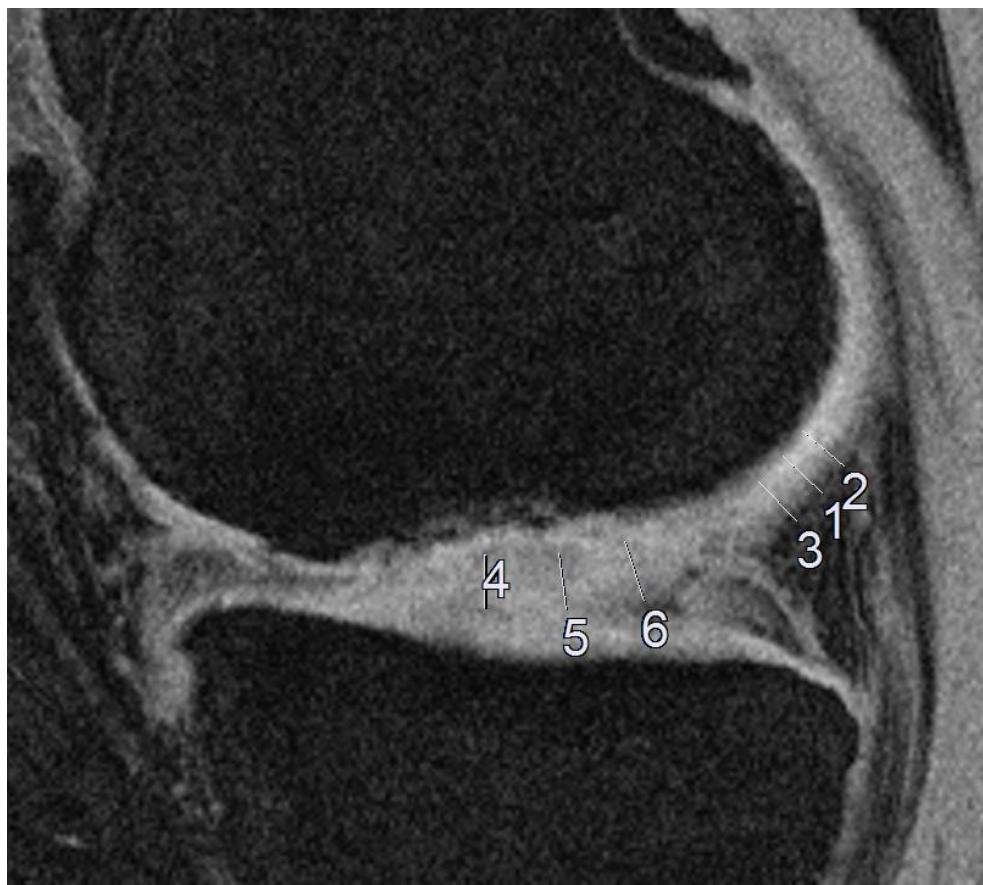


Abbildung 3: Transplantathypertrophie nach MACT (3D Novocart®, TETEC, Reutlingen);  
MRT (Magnetom Sonata®, Siemens, Erlangen), Medialer Femur sagittal

Jedoch stellt sich die Frage nach Auswirkungen auf das korrespondierende, artikulierende Gegenlager durch eine Transplantathypertrophie. Auch ein möglicher Qualitätsunterschied des hypertrophierten Transplantates im Vergleich zu normal dimensionierten Transplantaten ist von Interesse. Mögliche Risikofaktoren für eine Transplantathypertrophie wurden bisher nicht in größeren Patientenkollektiven diskutiert.

Eine exakte Beurteilung der histologischen Entwicklung transplantiert er Knorpelzellen bedarf zunächst einer erneuten operativen Intervention und einer anschließenden histologischen Aufarbeitung.

Um im postoperativen Follow-Up anatomisch-histologische Korrelationen zu erstellen, ist es ethisch nicht vertretbar, jeden Patienten erneut zu arthroskopieren, nur um Gewebeproben zu entnehmen. Aus diesem Grunde sind nicht-invasive Verfahren in der Verlaufskontrolle anzuwenden. An dieser Stelle haben sich Untersuchungsmethoden

mittels Magnetresonanztomographie etabliert und konnten in der Vergangenheit bereits in verschiedenen Studien erfolgreich angewendet werden [56, 57].

## 1.2 Knorpeldarstellung mittels Magnetresonanztomographie (MRT)

„Die Bildgebung mittels MRT ist die Methode der Wahl zur Beurteilung von Gelenkknorpel“ [58]. Zur Evaluation von Gelenkknorpel bietet die Magnetresonanztomographie gegenüber der Arthroskopie grundsätzlich den Vorteil, dass es sich hierbei um ein nichtinvasives Verfahren handelt. Neben der Beurteilung degenerativ bzw. traumatisch bedingter chondraler Läsionen, spielt die MRT eine entscheidende Rolle in der Operationsplanung und der postoperativen Verlaufskontrolle [59]. Die optimale MRT-Sequenz für die Darstellung von Gelenkknorpel sollte die Beurteilung folgender Punkte ermöglichen [60]:

- Beurteilung der subchondralen Grenzlamelle und deren Dicke
- Beurteilung von Knochenmarködem, subchondralen Zysten und Granulationsgewebe
- Beurteilung von Knorpelstruktur (Kontrast zwischen oberflächlicher und tieferer Knorpelschicht)
- Beurteilung der biochemischen Zusammensetzung
- Beurteilung von normalem und abnormalem Knorpel
- Beurteilung von Knorpeldefekten und deren Verlaufslinien mit hohem Kontrast
- Beurteilung umliegender Strukturen (Menisci, Ligamenta)

Die konventionelle Magnetresonanztomographie bietet die Möglichkeit Knorpel morphologisch zu beurteilen [61, 62]. Der MOCART - (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue) - Score stellt hierfür ein etabliertes Bewertungsprotokoll dar [63]. Die „hauptsächlich eingesetzte Sequenz zur Knorpeldiagnostik ist die moderat T2w (weight) FS - (Fat Sat) - TSE (Turbo Spin Echo) / FSE - (Fast Spin Echo) - Sequenz“ [64]. Sie kann sehr gut zur Beurteilung der Knorpelbinnenstruktur herangezogen werden. Ebenfalls gute Knorpeldarstellungen, im Speziellen für die Beurteilung der Knorpeloberfläche und –dicke, können mittels T1w-3D – GRE - (Gradient Echo) - Sequenzen (*siehe Abbildungen 4a und 4b*) erzielt werden [65, 66]. Diese sind jedoch anfälliger für Suszeptibilitätsartefakte als die T2w-

Sequenzen. Des Weiteren ist für diese Sequenz eine verlängerte Akquisitionszeit von 7 bis 10 Minuten, im Gegensatz zur T2w FS - TSE-Sequenz, nötig [60].

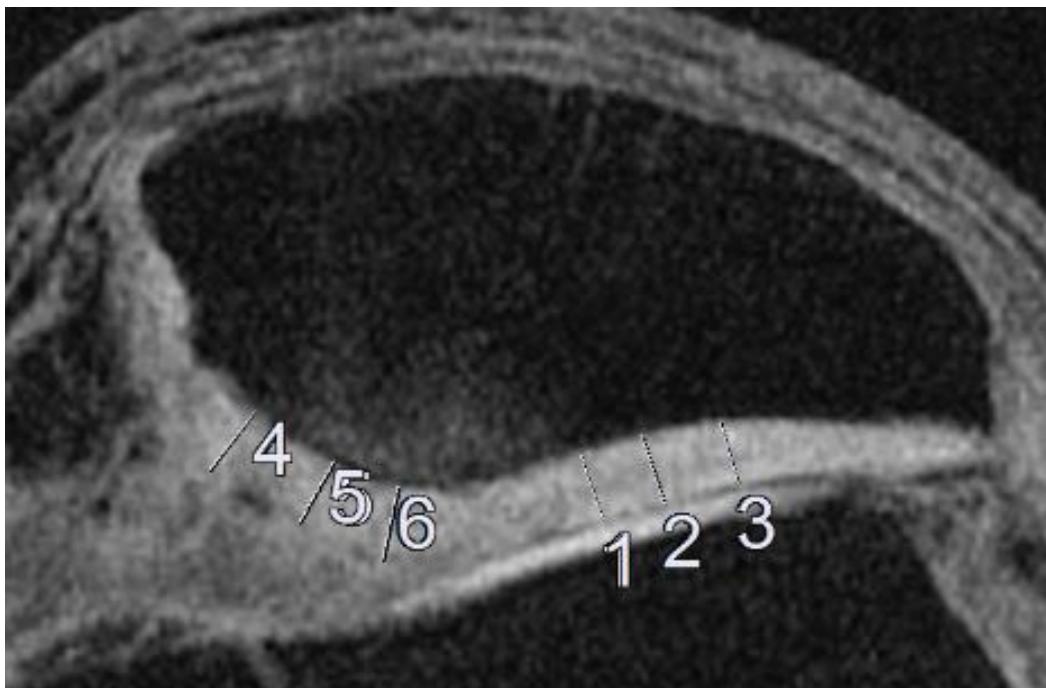


Abbildung 4a: Axial T1w, 3D, GRE Bild (Magnetom Sonata®, Siemens, Erlangen)  
Gesunder Knorpel (1-3), MACT an der Patella (4-6)

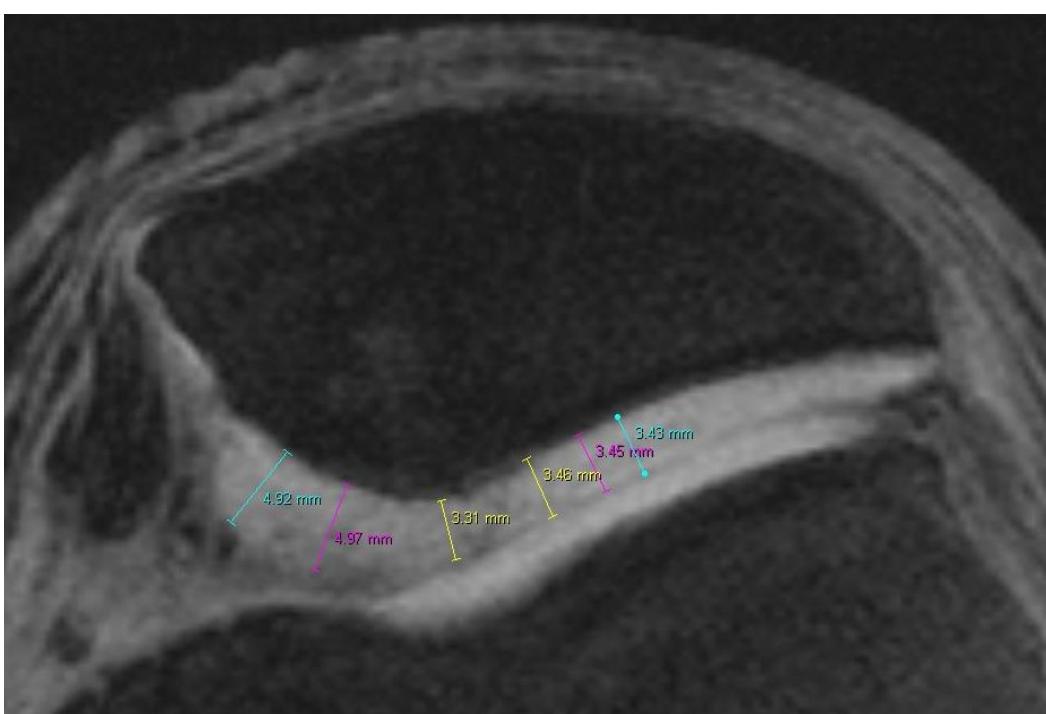


Abbildung 4b: Axial T1w, 3D, GRE Bild (Magnetom Symphony®, Siemens, Erlangen)  
Gesunder Knorpel (laterale PAT), MACT an der Patella (mediale PAT)

Für die Beurteilung des hyalinen Gelenkknorpels stehen mit der Methode des dGEMRIC (delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage), des T2-Mapping und der diffusionsgewichteten Sequenzen drei weitere Optionen zur Verfügung.

Diese ermöglichen Rückschlüsse auf die biochemische Zusammensetzung des untersuchten Gewebes. Hierbei wird das Augenmerk vor allem auf den Wasser-, Proteoglykan- und Kollagengehalt des Gelenkknorpels gelegt [62, 67-71].

### 1.2.1 dGEMRIC

dGEMRIC ist die Abkürzung für ein Bildgebungsverfahren, das mittels Magnetresonanztomographie durchgeführt werden kann. Die Methode ist die des „Delayed Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage“. Bei diesem Verfahren macht man sich die Ladung von Gadopentetat-Dimeglin (Gd-DTPA), einem Kontrastmittel auf Gadolinium-Basis, zu Nutze. Die Annahme besteht darin, dass Glykosaminglykane die negative Ladungsdichte im Knorpel repräsentieren. Bei Verabreichung des Kontrastmittels intravenös (ebenfalls negative Ladung) kommt es zu elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen dem Kontrastmittel und den Glykosaminglykanen im Knorpelgewebe. Die Menge des Kontrastmittels, das sich im Knorpelgewebe anreichert, ist invers proportional zur Konzentration der Glykosamininglykane an der gleichen Stelle. Im gesunden Knorpel befinden sich viele Glykosamininglykane und somit reichert sich das Kontrastmittel in geringeren Dosen an [59, 72, 73] (*siehe Abbildung 5*). Ein Rückschluss auf die Glykosamininglykan-Konzentration im Gelenkknorpel und die Evaluation des Knorpelzustandes ist damit möglich [74].

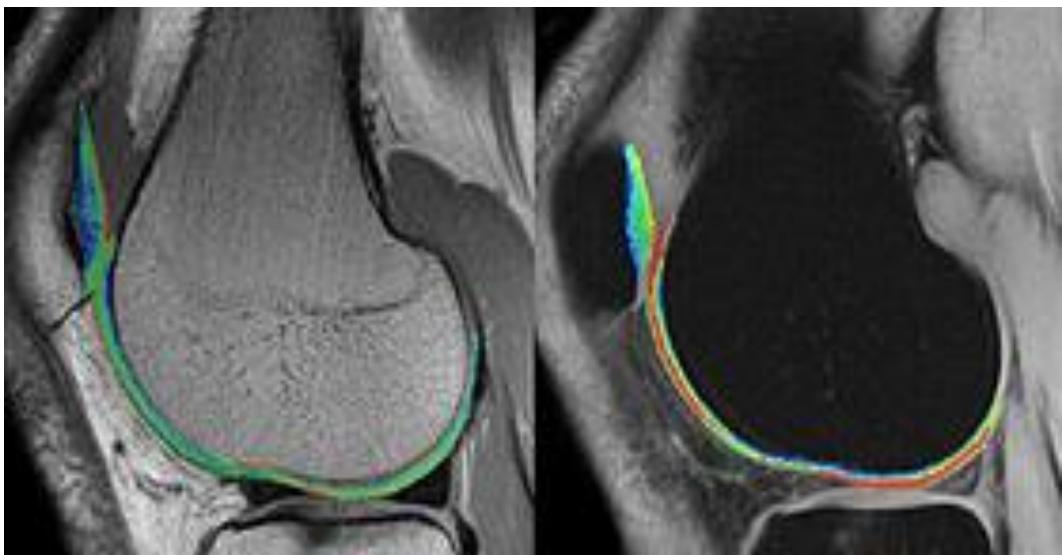


Abbildung 5: „MRT des Knies mit funktioneller Darstellung des Knorpels [(dGEMRIC)]“ [75]

Eine Komplikation, die bei der Verwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel auftreten kann, ist die nephrogene systemische Fibrose. Es ist eine äußerst seltene unerwünschte Nebenwirkung, die in der Regel bei Patienten mit Niereninsuffizienz Stadium III auftritt [76]. Eine weitere Methode zur Knorpelquantifizierung stellt die Bestimmung der T2-Relaxationszeit/das T2-Mapping dar. Dieses MRT-Verfahren wird ohne i.v.-Kontrastmittel durchgeführt.

### 1.2.2 T2-Relaxationszeit & T2-Mapping

Das T2-Mapping ist ein sensitives, aber unspezifisches Verfahren zur Beurteilung der biochemischen Eigenschaften von Gelenkknorpel (*siehe Abbildung 6*). Das Verfahren dient zum Beispiel der Darstellung von Änderungen in der Knorpelmatrix und der Beurteilung von Therapieverfahren. In Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der T2-Relaxationszeit und der Knorpelarchitektur nachgewiesen werden. Ausschlaggebend waren hierfür die Konzentration von Kollagen, der Verlauf der Kollagenfasern und der Wassergehalt im Knorpel [77-79]. Je nach räumlicher Architektur des Kollagengerüsts hat diese Anordnung des Kollagens Auswirkungen auf die Höhe der T2-Relaxationszeiten, die mittels MRT erhoben werden. Entsprechende T2-Werte werden auf eine hyalinartige Anordnung der Kollagenbestandteile im untersuchten Gewebe zurückgeführt [80]. Durch histologische Untersuchungen belegt [81] zeigten sich Abweichungen der T2-Relaxationszeiten für tiefer und näher an der Knorpeloberfläche

liegende Gewebeschichten [82]. Einflüsse auf die Ergebnisse von quantitativen Messversuchen konnten auch für das Alter beobachtet werden [83].

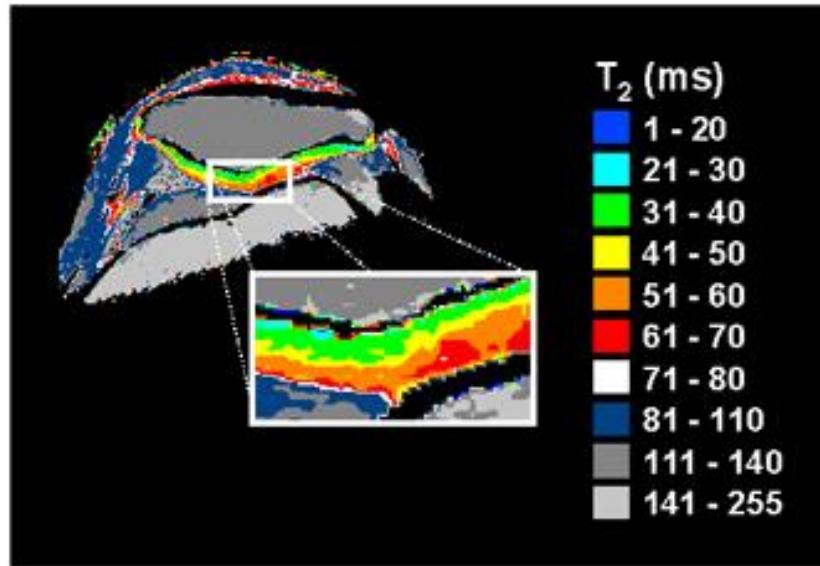


Abbildung 6: T2 Mapping des hyalinen Gelenkknorpels der Patella [84]

Für die Berechnung der T2-Relaxationszeiten werden spezielle MRT-Sequenzen verwendet. Hierbei handelt es sich um die T1w 3D FLASH (Fast Low-Angle Shot) - WE (Water excitation) - Sequenz zur Knorpelsegmentation. Des Weiteren wird eine FS (fatsat) ME (multiecho) TSE (turbo spin-echo) - Sequenz zur Berechnung der T2-Relaxationszeit verwendet [65, 85, 86].

Kijowski et al. konnten zeigen, dass die Sensitivität einer MRT-Untersuchung zur Detektion von Knorpeldefekten signifikant verbessert werden konnte, wenn zu einem Routine-Protokoll ein T2-Mapping hinzugefügt wurde [87]. Die T2-Relaxationszeit kann zur biochemischen Beurteilung von Gelenkknorpel und zur Verlaufsbeurteilung, nach knorpelrekonstruierenden Eingriffen, angewendet werden [88-90].

### 1.3 Zielsetzung/Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Beurteilung der Matrixgestützten Autologen Chondrozytentransplantation (MACT) im postoperativen Mittel- bis Langzeitverlauf. Da häufig junge Patienten von umschriebenen Knorpeldefekten betroffen sind, diese Defekte mit einer großen Einschränkung im täglichen Leben einhergehen und hohe Kosten für das Gesundheitssystem bedeuten, wird eine zuverlässige Therapieoption für

lokalisierte Knorpeldefekte benötigt. Für die postoperative Verlaufskontrolle hat sich der Einsatz der Magnetresonanztomographie etabliert.

Der Stellenwert der biochemischen Magnetresonanztomographie und die Bedeutung für die Klinik im Zusammenhang mit autologer Chondrozytentransplantation ist nicht geklärt. Deshalb erfolgt in dieser zum Teil retro- und prospektiv durchgeführten Studie eine Beurteilung der Knorpeltransplantate mittels Magnetresonanztomographie. Hierbei wurden die verwendeten Novocart® 3D -Transplantate sowohl morphologisch (MOCART) als auch biochemisch (T2) beurteilt. Diese Untersuchungen wurden im postoperativen Follow-Up zu vorgeschriebenen Zeitpunkten durchgeführt.

Die gesammelten Daten sollen Informationen zu folgenden Punkten liefern:

- Zeitpunkt und Dauer für das Auftreten einer Transplantathypertrophie als Komplikation einer autologen Chondrozytentransplantation
- Risikofaktoren für die Entstehung einer Transplantathypertrophie
- T2-Relaxationszeiten für die Transplantate im zeitlichen Verlauf
- T2-Relaxationszeiten für den gesunden Knorpel im zeitlichen Verlauf
- Einfluss eines hypertrophierten Transplantates auf die T2-Relaxationszeit des Gegenlagers
- Einflussfaktoren auf die T2-Relaxationszeit der Transplantate (Alter, Geschlecht, Transplantatlokalisierung)
- Zusammenhang zwischen T2-Relaxationszeit und MOCART-Score

Diese Studie soll einen Beitrag zur Beurteilung der derzeit durchgeführten Knorpelersatztherapie (MACT – Novocart® 3D) leisten, mögliche Probleme aufzeigen und zur Verbesserung der Therapie von lokalisierten Knorpeldefekten beitragen.

## 2. Material, Patienten & Methoden

### 2.1 Die Matrixgestützte Autologe Chondrozytentransplantation (MACT)

#### 2.1.1 Indikationsstellung

Die Entscheidung zur Durchführung einer Matrixgestützten Autologen Chondrozytentransplantation (MACT) sollte sich an den Empfehlungen der „Arbeitsgemeinschaft für klinische Geweberegeneration“ der DGOU (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie) orientieren [91]. Für die Indikationsstellung zur MACT erfolgte im Rahmen dieser Studie zunächst eine klinische-orthopädische Untersuchung, eine Magnetresonanztomographie (1,5 Tesla Gerät der Firma Siemens, Erlangen) im Institut für Klinische Radiologie der LMU München in Großhadern und eine Arthroskopie des betroffenen Gelenkes. Letztere invasive, aber obligatorische Maßnahme im Rahmen der definitiven Indikationsstellung diente unter anderem der Einteilung des Knorpeldefektes nach Outerbridge [92] (*Siehe Tabelle 2*).

---

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

---

*Tabelle 2 : Klassifikation nach Outerbridge[93]*

Außerdem konnte das Defektstadium mittels ICRS – Score (International Cartilage Repair Society, Clinical Cartilage Injury Evaluation System – 2000) beurteilt und eingeteilt werden [94].

Neben der ACT bestehen weitere invasive und konservative Therapieverfahren zur Behandlung chondraler Defekte am Femur beziehungsweise der Patella. Hierbei handelt es sich um die Osteochondrale Transplantation (OATS / Arthrex®, Mosaikplastik / S & N®), Knochenmarkstimulierende Verfahren (Mikrofrakturierung, Abrasionsarthroplastik) und konservative Behandlungsmöglichkeiten (zum Beispiel physikalisch-physiotherapeutische Therapie) [23].

Einen orientierenden Überblick über das passende Therapieverfahren in Bezug auf das Patientenalter (Mittelwert in dieser Studie 34,4 Jahre  $\pm$  Standardabweichung (SD) 12,2 Jahre) und die Defektgröße (Mittelwert in dieser Studie 5,4 cm<sup>2</sup>  $\pm$  SD 2,6 cm<sup>2</sup>), die auch im Rahmen dieser Studie zum Einsatz kamen, soll Tabelle 3 geben.

	Knochenmarkstimulierende Verfahren	Osteochondrale Transplantation	ACT / MACT
<b>Kinder/</b>	+++	-	-
<b>Jugendliche</b>			
<b>Defektgröße bis</b>	+++	++	-
<b>ca. 2 cm<sup>2</sup></b>			
<b>Defektgröße</b>	+	+++	++
<b>1 – 3 cm<sup>2</sup></b>			
<b>Defektgröße</b>	-	+	+++
<b>2,5 – 10 cm<sup>2</sup></b>			

*Tabelle 3: Verfahrenswahl aufgrund der Defektgröße (cm<sup>2</sup>) und des Patientenalters (Jahre) [95]*

Als Voraussetzungen für eine ACT galten ein tragfähiger Umgebungsknorpel, intakte korrespondierende Gelenkflächen, maximal zwei unabhängige Defekte unter Ausschluss korrespondierender Defekte (sogenannte „Kissing lesions“) und eine freie Gelenkbeweglichkeit. Intakte Bandstrukturen und eine physiologische Beinachse mussten gegeben sein oder operativ hergestellt werden [96].

Ein Vorteil bei der Verwendung von Novocart® 3D besteht darin, dass resorbierbare Pins zur Befestigung des Transplantates verwendet werden konnten, sollte der umliegende Knorpel nicht ausreichende Stabilität für die Befestigung mittels Einzelknopfnaht bieten.

Bei einer osteochondralen Defektzone musste in der gleichen oder einer separaten Sitzung eine autologe Spongiosaplastik vor der Implantation des Transplantates vorgenommen werden. In der Regel war die Anwendung von Novocart® 3D bis zu einer Defektiefe von 7 mm ohne weitere Maßnahmen gut möglich.

„Der theoretische Vorteil der autologen Chondrocytentransplantation [ACT] ist die Möglichkeit, aus körpereigenen Chondrozyten ein Reparaturgewebe zu bilden.“ [97]

Die wichtigsten Indikationen für die Durchführung dieses Verfahrens sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

- 
- Vollsichtiger, symptomatischer Knorpelschaden III. und IV. Grades nach Outerbridge beziehungsweise ICRS
  - Osteochondrosis dissecans Stadium III und IV nach ICRS-OCD
  - Defektgröße  $\geq 2,5 \text{ cm}^2$ , keine maximale Größenbegrenzung
  - Versagen anderer knorpelreparierender Maßnahmen
- 

*Tabelle 4: Indikationen für eine MACT [91, 97]*

Neben großflächigen, degenerativen Knorpelschäden (Gonarthrose) stellten entzündliche und rheumatische Gelenkerkrankungen Kontraindikationen für eine MACT dar. Darüber hinaus stellte die Ablehnung des Verfahrens durch den Patienten oder die Ablehnung des Patienten durch die anästhesiologische Abteilung, zum Beispiel aufgrund schwerer internistischer Grunderkrankungen, weitere absolute Kontraindikationen dar.

Pathologische Beinachsen, Bandinstabilitäten und Meniskusschäden stellen per se Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoarrose dar. Um ein möglichst gutes Outcome nach einer autologen Chondrozytentransplantation zu erzielen mussten die oben genannten Komponenten spätestens im Rahmen einer MACT korrigiert werden.

### **2.1.2 MACT - Novocart® 3D**

Die TETEC AG – a B. Braun Company (Reutlingen, Baden-Württemberg) ist für die Herstellung von Novocart® 3D verantwortlich. Das in dieser Studie verwendete Transplantat besteht im Wesentlichen aus einem biphasischen, dreidimensionalen Trägermaterial, den aufbereiteten, körpereigenen Knorpelzellen und physiologischen Knorpelmatrixbestandteilen.

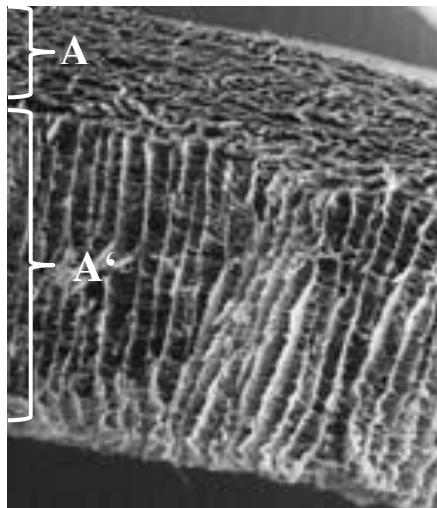


Abbildung 7: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme des verwendeten Trägermaterials [98];

$A$  = Membran,  $A'$  = Schwamm;

Das kollagenbasierte Trägermaterial ist bovinen Ursprungs bestehend aus einer Membran (A) und einem Schwamm (A') und ist resorbierbar (*siehe Abbildung 7*). Der Schwamm besteht aus säulenartig angeordneten Poren definierter Größe. Diese Struktur ermöglicht eine homogene Verteilung der Knorpelzellen und der Knorpelmatrix.

Die Chondrozyten wurden nach Entnahme im Rahmen des ersten Eingriffes mittels Kollagenasen aus dem Knorpelgerüst gelöst und isoliert. Es erfolgte eine zweiwöchige Kultivierung der Knorpelzellen in Brutschränken. Sowohl die von der TETEC AG, Reutlingen angewendeten Kulturbedingungen für die Chondrozyten (zum Beispiel der Zusatz von Differenzierungsfaktoren bzw. die mechanische Stimulation), als auch das 3D-Kulturenvironment haben einen nachweisbaren Einfluss auf das qualitative Ergebnis des Transplantates und die Langezeitprognose des Patienten [99-102].

Im letzten Schritt wurden die kultivierten Knorpelzellen auf das Trägermaterial aufgebracht, steril verpackt und an den behandelnden Arzt für den zweiten Eingriff versendet.

Die Herstellungsduer von Novocart® 3D (*siehe Abbildung 8*) beträgt ab dem Zeitpunkt der operativen Knorpelzellentnahme, im Rahmen des ersten Eingriffs, drei Wochen [103].

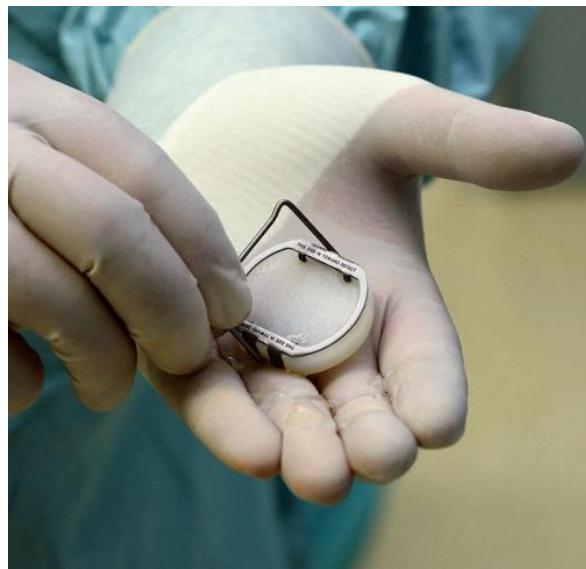


Abbildung 8: Novocart® 3D auf einer Poyethylenplatte, gestützt von einem Metallrahmen, vor der Implantation in den Knorpeldefekt nach steriler Entnahme aus dem Transportgefäß [98]

### 2.1.3 Operationstechnik

Die Versorgung eines vollschichtigen, lokalisierten Knorpeldefektes am Femur oder der Patella lief nach endgültiger Indikationsstellung im Wesentlichen in drei Schritten ab (siehe Abbildung 9).

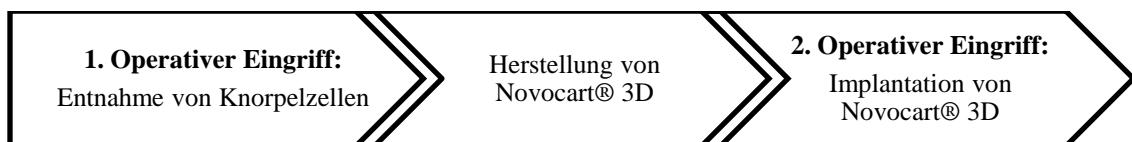


Abbildung 9: Ablauf der Behandlung mit Novocart® 3D bei Knorpeldefekten im Kniegelenk

Im ersten Schritt nach der Indikationsstellung wurde ein arthroskopischer Zugang über das anterolaterale Portal gewählt. Das Débridement des Knorpeldefektes diente der Herstellung gesunder, vitaler Knorpelränder und der möglichst präzisen Vermessung des Knorpelschadens ( $\text{cm}^2$ ). Bei Defektflächen  $\leq 10 \text{ cm}^2$  war die Entnahme zweier Knorpelknochenzylinder für die anschließende Chondrozytenisolation ausreichend. Die Länge der Knorpel-Knochen-Stanzen betrug 7-8 mm bei einem Durchmesser von  $\approx 4$  mm. Für die Biopsie wurde eine extra für diesen Zweck von der TETEC AG – a B. Braun Company hergestellte Entnahmetrephine verwendet. Bei Knorpeldefekten  $> 10 \text{ cm}^2$  beziehungsweise bei zwei voneinander unabhängigen Knorpelschäden erfolgte die Entnahme von drei Stanzen in vergleichbarer Größe.

Es folgte eine sterile, unverzügliche Asservierung der Biopsate in einer speziellen Nährlösung, die inklusive einer Blutprobe des Patienten zur Herstellung von Novocart® 3D nach Reutlingen verschickt wurde (*Siehe Abbildung 10*).



*Abbildung 10 : Knorpelbiopsie zur Herstellung von Novocart® 3D in Nährlösung nach dem ersten operativen Eingriff [98]*

Die Herstellung von Novocart® 3D erfolgte in den Räumen der TETEC AG – a B. Braun in Reutlingen. Für die Herstellung von Novocart® 3D mussten die gewonnenen autologen Knorpelzellen auf ein kollagenbasiertes, dreidimensionales Trägermaterial aufgebracht werden. Zunächst wurden die im ersten operativen Schritt gewonnenen Knorpel-Knochen-Zylinder aus dem Nährmedium entfernt und der Knorpelanteil von dem Knochenanteil gelöst. Es folgte eine manuelle Zerkleinerung des Knorpels mittels Skalpell und eine Behandlung mit Kollagenasen, um die Chondrozyten aus der Matrix zu lösen. Hierbei galt es eine Einwirkzeit der Kollagenasen von ungefähr 8 Stunden zu berücksichtigen. Die isolierten Chondrozyten wurden im weiteren Verlauf in speziell angefertigten Brutschränken circa zwei Wochen kultiviert. Der letzte Schritt in der Herstellung von Novocart® 3D bestand in dem Aufbringen der kultivierten Chondrozyten auf das Trägermaterial (*siehe Abbildung 7*). Wichtig hierbei war die Verwendung der schwammartigen Seite des Trägermaterials beim Aufbringen der Chondrozyten, um eine homogene Verteilung der Knorpelzellen zu gewährleisten.

Der zweite operative Eingriff, in Form einer offenen Arthrotomie parapatellar, konnte nach circa drei Wochen durchgeführt werden. Nach einem erneuten Débridement erfolgte die Defektumschneidung mit einer großen adäquaten Ringstanze. Diese diente ebenfalls dem Ausstanzen des Knorpeltransplantates aus der gelieferten circa 11 cm<sup>2</sup>

messenden Matrix. Nach der sauberen Präparation der intakten subchondralen Grenzlamelle konnte Novocart® 3D implantiert werden. Bei osteochondralen Defekten musste zunächst eine autologe Spongiosaplastik durchgeführt werden.

Die Implantation von Novocart® 3D erfolgte mit der schwammartigen Seite zur subchondralen Grenzlamelle zeigend. Die Transplantatseite mit der Membran stellte somit die Oberfläche zum artikulierenden Knorpel dar. Abschließend wurde das Transplantat mit dem umliegenden Knorpel mittels Einzelknopfnähten und resorbierbaren Fäden vernäht [103, 104] (*siehe Abbildung 11*).

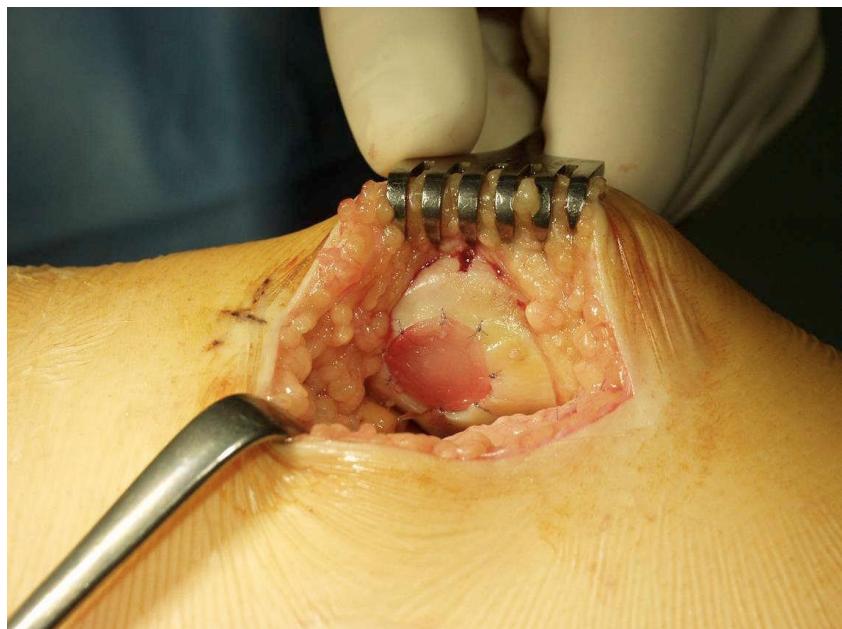


Abbildung 11: Implantation von Novocart® 3D (TETEC AG – a B. Braun Company Reutlingen)[93]

#### 2.1.4 Postoperativer Verlauf

Die postoperative Behandlung der Patienten sollte sich an den Empfehlungen der „Arbeitsgemeinschaft für klinische Geweberegeneration“ der DGOU (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie) orientieren [91].

Grundsätzlich können zwei verschiedene Nachbehandlungsschemata unterschieden werden. Die entsprechende Wahl der postoperativen Behandlung war von der Lage des Transplantates abhängig. Lag dieses im Bereich der Hauptbelastungszone des Gelenkes (medialer / lateraler Femurcondylus (FC); *siehe Tabelle 5*), erfolgte der Belastungsaufbau langsamer. Befand sich das Transplantat im Bereich der Patella (PAT) beziehungsweise des retropatellaren Gleitlagers konnte die Belastung des

Gelenkes früher gestartet und gesteigert werden (*siehe Tabelle 5*). Sportarten, bei denen große axiale Kräfte (v.a. beim Transplantat am Femur) wirken bzw. Risikosportarten, waren für sechs bis zwölf Monate zu meiden [105].

<b>Femurcondylus:</b>	<b>Patella / retropatellares Gleitlager:</b>
Keine Bewegungseinschränkung postoperativ	Vollbelastung ab Drainage-Zug in Extension
CPM (Continous Passive Motion) ab Drainage-Zug; 3–8 h / Tag	CPM (Continous Passive Motion) ab Drainage-Zug; 3–8 h / Tag
Bodenkontakt für 6 Wochen	Steigerung des Bewegungsumfanges (Extension – Flexion) im Verlauf:
Zunehmende Belastung ab 7. Woche post-op.; 15-20kg / Woche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Woche 0 – 30°</li> <li>• 3. Woche 0 – 60°</li> <li>• 5. Woche 0 – 80°</li> </ul>
Sport ab 6. Woche postoperativ (Schwimmen, Radfahren, Rudern)	Sport ab 6. Woche postoperativ (Schwimmen, Radfahren, Rudern)
Low-Impact Sportarten ab 3. Monat postoperativ	Low-Impact Sportarten ab 3. Monat postoperativ

*Tabelle 5: Empfohlene postoperative Behandlung nach MACT je nach Defeklokalisation [106]*

Darüber hinaus wurden im postoperativen nach drei, sechs und zwölf Monaten Kontroll-MRT-Untersuchungen durchgeführt. Weitere Untersuchungen erfolgten im Jahrestakt.

## 2.2 Gesamtes Patientenkollektiv

Das gesamte Patientenkollektiv wurde im Zeitraum 04/2004 bis 01/2011 am Femur beziehungsweise an der Patella bei bestehenden Knorpeldefekten mittels Matrixgestützter Autologer Chondrozytentransplantation (MACT) in der Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Physikalische Medizin und Rehabilitation des Klinikum Großhadern, operiert. Insgesamt unterzogen sich 103 Patienten in diesem Zeitraum einer Matrix-

gestützten Autologen Chondrozytentransplantation. Als Einschlusskriterium für die weitere Datenerhebung galt eine Teilnahme an mindestens drei MRT-Kontrolluntersuchungen im Institut für Klinische Radiologie im Klinikum Großhadern.

Nach Berücksichtigung des Einschlusskriteriums ergab sich ein Patientenkollektiv von 91 Patienten, das sich aus 39 Frauen (42,86%) und 52 Männern (57,14%) zusammensetzte. Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation lag im Durchschnitt bei 34,45 Jahren (SD 12,24). Die Bestimmung des Body-Mass-Index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) ergab im Mittel einen Wert von 25,87  $\text{kg}/\text{m}^2$  (SD 4,30). Es wurden Knorpeldefekte in Ausdehnung zwischen 5,00 und 15,00  $\text{cm}^2$  versorgt. Die Defektgröße betrug im Durchschnitt 5,35  $\text{cm}^2$  (SD 2,58).

Am medialen Femurcondylus (med. FC) wurden 44 Operationen (48,4%), am lateralen Femurcondylus (lat. FC) 6 (6,6%), an der medialen Patella (med. PAT) 30 (33,0%) und an der lateralen Patella (lat. PAT) 11 (12,1%) durchgeführt. Der Knorpeldefekt war bei 53 Patienten (58,2%) am rechten und bei 38 Patienten (41,8%) am linken Knie lokalisiert.

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen wurde das gesamte Patientenkollektiv in eine Hypertrophiegruppe, eine Kontrollgruppe und eine dritte Gruppe unterteilt. Nur für die Patienten der Hypertrophie- und Kontrollgruppe wurde die Bestimmung der T2-Relaxationszeit an vier Lokalisationen vorgenommen.

<b>Gesamtes Patientenkollektiv</b>	
Anzahl (%)	91 (100%)
BMI, Mittelwert $\pm$ SD (Bandbreite), $\text{kg}/\text{m}^2$	$25,87 \pm 4,30$ (19,00 - 38,30)
Alter, Mittelwert $\pm$ SD (Bandbreite), J.	$34,35 \pm 12,24$ (11 - 66)
Defektgröße, Mittelwert $\pm$ SD (Bandbreite), $\text{cm}^2$	$5,35 \pm 2,58$ (2,00 - 15,00)

*Tabelle 6: Übersicht gesamtes Patientenkollektiv*

## OP-Zeitraum 04/2004 - 01/2011:

N = 103

$\geq 3$  Kontrolluntersuchungen:

N = 91

< 3 Kontrolluntersuchungen:

N = 12

**Hypertrophiegruppe:**

$\geq 2$  Hypertrophiequotienten

$\geq 1,10$

N = 20

**Kontrollgruppe:**

N = 21

Abbildung 7: Gesamtes untersuchtes Patientenkollektiv und die Gruppenzusammenstellung

### 2.2.1 Patientenkollektiv der Hypertrophiegruppe

Die Zuteilung zur Gruppe der Patienten mit Transplantathypertrophie erfolgte anhand der Bestimmung des Hypertrophiequotienten. Dieser Quotient wurde anhand von MRT-Bildern, die im Rahmen der Kontrolluntersuchungen angefertigt wurden, ermittelt. Wurde bei einem Patienten in  $\geq 2$  Kontrolluntersuchungen ein Hypertrophiequotient  $\geq 1,10$  festgestellt, erfolgte die Zuteilung zu dieser Gruppe (siehe Tabelle 8).

Neben der Bestimmung des Hypertrophiequotienten erfolgte für dieses Kollektiv im Rahmen der Kontrolluntersuchung auch die Bestimmung der T2-Relaxationszeit des Transplantates und drei weiterer Stellen des Gelenkknorpels.

<b>Hypertrophiegruppe</b>	
Anzahl (%)	20 (49)
BMI, Mittelwert $\pm$ SD (Bandbreite), kg/m <sup>2</sup>	24,67 $\pm$ 3,88 (19,00 - 32,10)
Alter, Mittelwert $\pm$ SD (Bandbreite), J.	33,73 $\pm$ 12,87 (12,00 - 57,80)
Defektgröße, Mittelwert $\pm$ SD (Bandbreite), cm <sup>2</sup>	5,83 $\pm$ 2,73 (2,00 - 15,00)

Tabelle 8: Hypertrophiegruppe

## 2.2.2 Patientenkollektiv der Kontrollgruppe

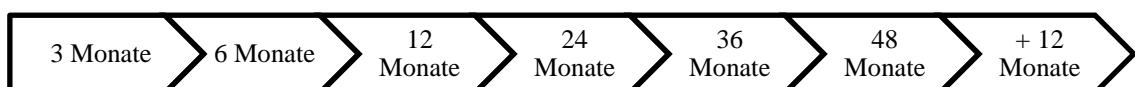
Die Patienten der Kontrollgruppe wurden aus dem gesamten Patientenkollektiv, nach Ausschluss der Patienten mit Transplantathypertrophie, rekrutiert. Die Etablierung einer Kontrollgruppe erfolgte vor allem mit Hinblick auf die Bestimmung der T2-Relaxationszeiten des Knorpeltransplantates und drei weiterer Knorpelareale des Gelenkknorpels. Die Einführung einer zweiten Gruppe und die damit verbundene Erhebung der T2-Relaxationszeiten diente dem Vergleich der Ergebnisse mit der Hypertrophiegruppe. Eine bessere Bewertung und Einordnung der T2-Relaxationszeiten konnte damit sichergestellt werden. Die Zuteilung der Patienten zur Kontrollgruppe erfolgte unter dem Gesichtspunkt, eine möglichst gute Vergleichbarkeit beider Gruppen, mit Hinblick auf potenzielle Einflussfaktoren [Alter (a), Defektgröße (cm<sup>2</sup>), BMI (kg/m<sup>2</sup>)] auf die Transplantatentwicklung und -qualität, zu erzielen (*Siehe Tabelle 9*).

<b>Kontrollgruppe</b>	
Anzahl (%)	21 (51)
BMI, Mittelwert $\pm$ SD (Bandbreite), kg/m <sup>2</sup>	26,29 $\pm$ 4,50 (19,60 - 35,30)
Alter, Mittelwert $\pm$ SD (Bandbreite), J.	35,24 $\pm$ 12,30 (17,29 – 66,00)
Defektgröße, Mittelwert $\pm$ SD (Bandbreite), cm <sup>2</sup>	5,25 $\pm$ 2,92 (4,00 - 12,00)

*Tabelle 9: Kontrollgruppe*

## 2.3 Radiologische Kontrolluntersuchung

Die Radiologischen Kontrolluntersuchungen wurden mittels Magnetresonanztomographie im Institut für Klinische Radiologie im Klinikum Großhadern durchgeführt. Die vorgesehenen magnetresonanztomographischen Kontrolluntersuchungen wurden zunächst nach drei, sechs und zwölf Monaten post operationem durchgeführt. Im weiteren Verlauf sollte eine Wiedervorstellung des Patienten kontinuierlich im Abstand von zwölf Monaten erfolgen (*siehe Abbildung 12*).



*Abbildung 12: MRT-Kontrolluntersuchungen im post-operativen Verlauf*

### 2.3.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Kontrolluntersuchungen wurden mit Hilfe eines 1,5 Tesla Gerätes (Magnetom® Sonata, Avanto bzw. Symphony) der Firma Siemens, Erlangen, basierend auf einem standardisierten Protokoll, durchgeführt. Es wurde eine kommerziell erhältliche zirkulär polarisierte 1-Kanal-Kniespule verwendet. Die Kontrolluntersuchungen wurden streng standardisiert nach einem festgelegten Protokoll durchgeführt (*siehe Tabelle 10*).

<b><u>Sequenzen:</u></b>	<b><u>Zeit in Minuten (min):</u></b>
1. PD (Proton Density) TSE fs koronar 384 Matrix	3:50
2. T1 koronar 384 Matrix	2:36
3. PD TSE fs sagittal 384 Matrix	3:50
4. PD TSE fs axial 384 Matrix	4:37
5. T1 FLASH 3D WE sagittal	5:18
6. T2 Map	
6.1. T2 Map koronar bei MACI am FC (weiter mit 7.1.)	12:50
<b><u>Oder</u></b>	
6.2. T2 Map axial bei MACI an der PAT (weiter mit 7.2)	12:50
7.1. T1 FLASH 3D WE koronar	3:03
<b><u>Oder</u></b>	
7.2. T1 FLASH 3D axial	3:03
<b><u>Post-Kontrasmittelgabe (KM):</u></b>	
8. T1 koronar fs 384 Matrix	2:36 min
<b><u>Oder</u></b>	
8. T1 axial fs 384 Matrix	2:53 min

*Tabelle 10: Übersicht über das Untersuchungsprotokoll der MRT-Kontrolluntersuchung*

Wenn das Knorpeltransplantat am Femur lokalisiert war, wurden die Sequenzen 6 bis 8 in koronarer Schichtführung durchgeführt. Für den Fall einer Knorpeltransplantation an der Patella kam bezüglich Sequenz 6 bis 8 eine axiale Schnittbildgebung zum Einsatz. Eine möglichst gute Beurteilbarkeit des Knorpels lässt sich durch den Einsatz der T1 FLASH 3D WE-Sequenz erreichen [107]. Diese Sequenz diente unter anderem zur Vermessung der Knorpeldicke (*siehe Abbildung 13*).



*Abbildung 13: Magnetresonanztomographie (Magnetom® Sonata, Siemens) des Kniegelenks, T1 FLASH 3D sag.*

### 2.3.2 Hypertrophiequotient

Für die Vermessung des hyalinen Gelenkknorpels am Femur beziehungsweise an der Patella wurden MRT-Bilder (T1 FLASH 3D sag./ax.) in sagittaler beziehungsweise axialer Schnittbildführung ausgewertet, da deren Verwendung für diesen Zweck adäquat ist [108]. Die Datenermittlung erfolgte in der Orthopädischen Poliklinik im Klinikum Großhadern mit der Software Syngo® (Siemens Medical Systems, Erlangen). Die MRT-Bilder inklusive Messungen wurden mittels IrfanView (Irfan Skiljan, Wien, Österreich) als JPG.-Datei gespeichert und durch einen erfahrenen Orthopäden kontrolliert.

Der Hypertrophiequotient setzt sich aus sechs quantitativen Messungen (in cm) der Gelenkknorpeldicke zusammen. Aus den drei Messungen an der dicksten Stelle im Knorpeltransplantat wurde ein Mittelwert berechnet. Dieser Wert wurde durch den Mittelwert dreier Messungen im benachbarten, gesunden Knorpel dividiert. Um mögliche Messungenauigkeiten, insbesondere im Bereich des Knorpeltransplantates, (z.B. durch postoperatives Knochenmarködem) zu vermeiden, wurde eine Hilfslinie entlang der Knorpel-Knochen-Grenze ermittelt. Diese Linie zeigt den kontinuierlichen Verlauf der Knorpel-Knochen-Grenze über das Transplantat hinweg. Die sechs durchgeföhrten Messungen in den zwei Bereichen („Transplantat“ und „gesunder Knorpel“) sollten orthogonal zu dieser Hilfslinie beziehungsweise zur Knorpel-Knochen-Grenze verlaufen (*siehe Abbildung 14*). Die Messungen im gesunden Knorpel am Femur wurden nach Möglichkeit immer ventral des Transplantates durchgeföhr.

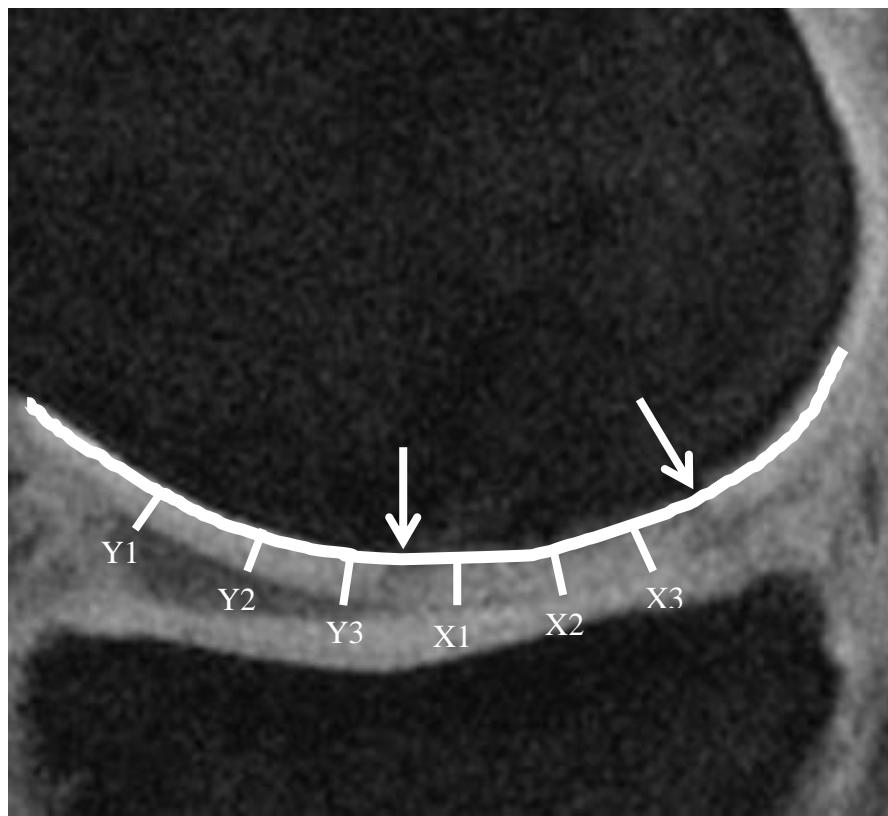


Abbildung 14: Bestimmung des Hypertrophiequotienten am Femur, (Magnetom® Symphony, Siemens, Erlangen), T1 FLASH 3D sagittal:  
 X1 bis X3 Bestimmung der Knorpeldicke im Transplantat;

Y1 bis Y3 Bestimmung der Knorpeldicke im gesunden Gewebe;  
 Eingrenzung des Knorpeltransplantates durch die Pfeile;

Rechenbeispiel zu Abbildung 14:

$$\text{Hypertrophiequotient} = (X_1 + X_2 + X_3) / (Y_1 + Y_2 + Y_3)$$

Zur Klassifizierung der Transplantathypertrophie wurde die Einteilung nach Kreuz et al verwendet [54].

Grad der Hypertrophie	Hypertrophiequotient
<b>1</b>	110% bis < 125%
<b>2</b>	≥ 125% bis < 150 %
<b>3</b>	≥ 150% bis < 200%
<b>4</b>	≥ 200%

Tabelle 11: Gradeinteilung der Transplantathypertrophie nach Kreuz et al. [109]

Bei einem mindestens zweizeitig positivem Hypertrophiequotienten ( $\geq 110\%$ ) wurde in dieser Studie von dem Vorliegen einer Transplantathypertrophie ausgegangen. Es erfolgte die Zuordnung dieser Patienten zur Hypertrophiegruppe.

### **2.3.3 Modifizierter MOCART-Score**

Der modifizierte MOCART-Score (*siehe Tabelle 12*) dient der Beurteilung des Zustandes und der Einheilungstendenz des Knorpeltransplantates. Hierfür wurden den MOCART-Kategorien 1 bis 9 Punktewerte zugeteilt und durch die jeweilige Befundung eine Gesamtsumme errechnet. Eine höhere Gesamtsumme korreliert positiv mit einer besseren Einheilung. Dieser modifizierte MOCART-Score wurde für jede MRT-Kontrolluntersuchung erhoben und durch einen erfahrenen Radiologen mit Spezialgebiet muskuloskelettale Bildgebung bestätigt. Die zu bewertenden Kategorien orientieren sich an den geschilderten Kriterien von Marlovits et al für den MOCART-Score [63].

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

Tabelle 12: Modifizierter MOCART-Score für MRT [93]

### 2.3.4 PaCaSe-Software („Patellar Cartilage Segmentation“)

Die PaCaSe-Software wurde 2007 am Lehrstuhl für Informatikanwendungen in der Medizin & Augmented Reality an der Technischen Universität München entwickelt. Die Segmentation des Gelenkknorpels am Femur beziehungsweise an der Patella dient der Erstellung von Slic-Dateien. Diese Dateien können im weiteren Verlauf zur Ermittlung der T2-Relaxationszeit herangezogen werden [110].

Zunächst mussten Digital Imaging and Communications in Medicine-Dateien (DICOM) aus den MRT-Bildsätzen der Kontrolluntersuchungen, im Institut für Klinische Radiologie im Klinikum Großhadern, generiert werden. Diese DICOM-Dateien konnten im Anschluss im Programm „PaCaSe“ bearbeitet werden. Die DICOM-Serien wurden zunächst gefiltert geöffnet und die passende Bildserie (*siehe Tabelle 13*) und Echozeit (13,2ms) ausgewählt.

Transplantatlokalisierung	Bildserie
<b>Femur</b>	Multiecho coronar 20-3 intp Map
<b>Patella</b>	T2 Map axial/transversal 22 slc

*Tabelle 13: Verwendete Bildserie zur Knorpelsegmentation mittels „PaCaSe“*

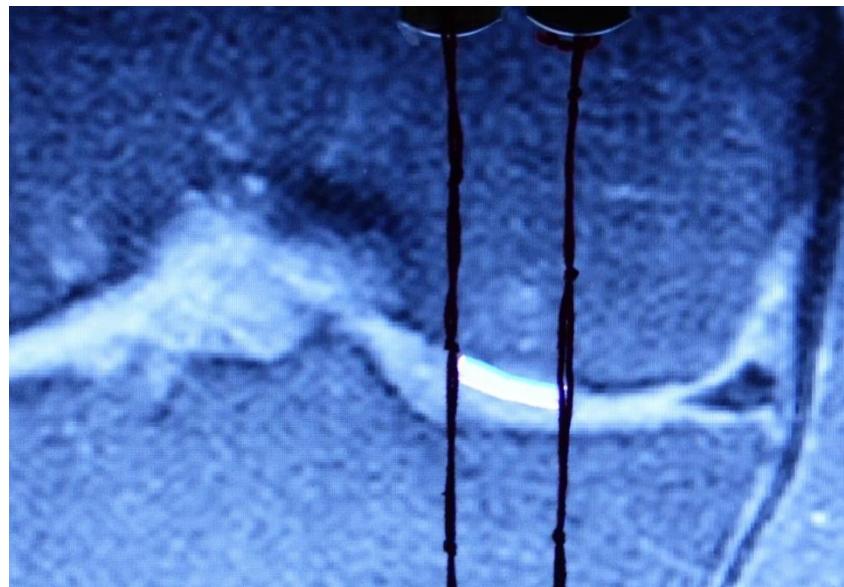
Des Weiteren musste der „Slice location based algorithm: 3mm“ bestätigt werden. An diesem Punkt konnte das Verfahren der Segmentation begonnen und die Slic-Datei erstellt werden.

Die Knorpelsegmentation erfolgte an vier verschiedenen Lokalisationen: am Femur, der Patella und gegebenenfalls an der Tibia (*siehe Tabelle 14*). Hierbei wurde stets das Transplantat (zum Beispiel medialer Femurcondylus (FC) (1), linkes Kniegelenk) und das ipsilaterale Gegenlager zum Transplantat (zum Beispiel mediales Tibiaplateau (TP) (2), linkes Kniegelenk), sowie der gesunde Knorpel auf der anderen Seite des Femur beziehungsweise der Patella (zum Beispiel lateraler FC (3), linkes Kniegelenk) und das entsprechende Gegenlager (zum Beispiel laterales Tibiaplateau (4), linkes Kniegelenk) segmentiert. Für die Segmentation des Femurs wurde die coronare, für die Patellasegmentation die axiale/transversale Schnittbildführung verwendet.

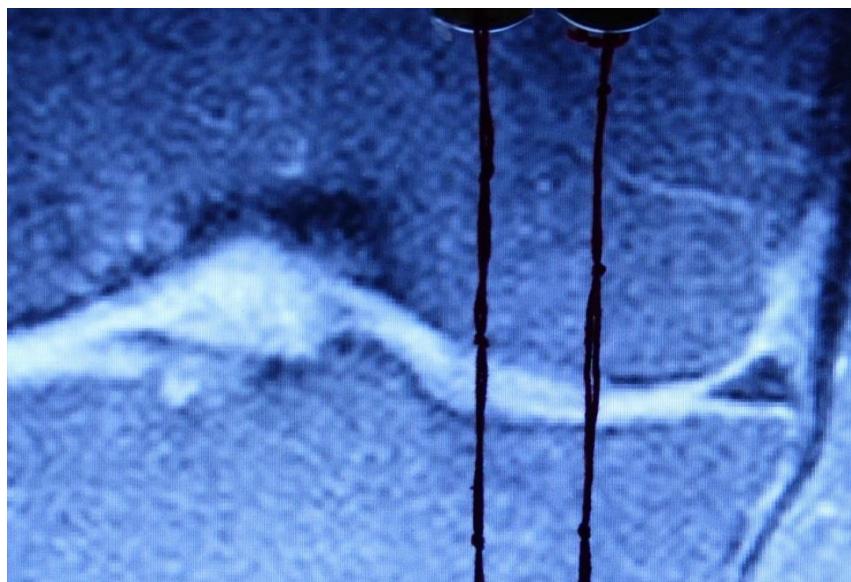
Transplantatlokalisierung	Zugehörige Segmentationsstellen
<b>Medialer FC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medialer FC (Transplantat)</li> <li>• Mediales TP (Gegenlager)</li> <li>• Lateraler FC (Gegenseite)</li> <li>• Laterales TP (Gegenseite)</li> </ul>
<b>Lateraler FC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lateraler FC (Transplantat)</li> <li>• Laterales TP (Gegenlager)</li> <li>• Medialer FC (Gegenseite)</li> <li>• Mediales TP (Gegenseite)</li> </ul>
<b>Mediale Patella (PAT)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediale PAT (Transplantat)</li> <li>• Medialer FC (Gegenlager)</li> <li>• Laterale PAT (Gegenseite)</li> <li>• Lateraler FC (Gegenseite)</li> </ul>
<b>Laterale PAT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laterale PAT (Transplantat)</li> <li>• Lateraler FC (Gegenlager)</li> <li>• Mediale PAT (Gegenseite)</li> <li>• Medialer FC (Gegenseite)</li> </ul>

*Tabelle 14: Übersicht zur Transplantatlokalisierung und den zugehörigen Segmentationsstellen*

Die Knorpelsegmentation wurde in drei unmittelbar aufeinander folgenden MRT-Schnittbildern durchgeführt. Ein komplettes und in maximaler Größe abgebildetes Transplantat diente als Auswahlkriterium (*siehe Abbildung 17*). Um stets die gleiche Größe des Knorpels an den passenden Stellen in den drei aufeinander folgenden Schnittbildern zu segmentieren, wurde eine Konstruktion aus Bindfaden und kommerziell erwerblichen Metallhaken verwendet (*siehe Abbildung 15 und 16*). Diese Konstruktion wurde an der Bildschirmoberkante des Laptops befestigt. Durch die zur Bildschirmkante orthogonal herabhängenden Bindfäden konnte das zu segmentierende Knorpelareal zunächst genau abgegrenzt werden. Durch die unveränderte Lage der Bindfäden, bei Auswahl des darauf folgenden Bildes und unbewegter Bildposition, konnte das identische Segment in gleicher Größe in den nächsten beiden Schnittbildern segmentiert werden. Dies sollte eine möglichst gute Vergleichbarkeit der T2-Zeiten ermöglichen.



*Abbildung 15: Segmentation des Transplantates nach Eingrenzung mittels Metallhaken und Bindfäden, Femur, DICOM Femur, cor*



*Abbildung 16: Zu segmentierendes Transplantat im nächsten MRT-Schnitbild, unveränderte Lage der Metallhaken und Bindfäden, DICOM Femur, cor*

Die drei für die Transplantatsegmentation ausgewählten Schnittbilder wurden im weiteren Arbeitsprozess ebenfalls für die drei weiteren Segmentationsstellen verwendet. Nach Auswahl der passenden Schnittbilder konnte mit der Segmentation der „Knorpel-Knochen-Grenze“ begonnen werden (siehe Abbildung 18). Im zweiten Schritt wurde die „Knorpel-Knorpel-Grenze“ segmentiert (siehe Abbildung 19).

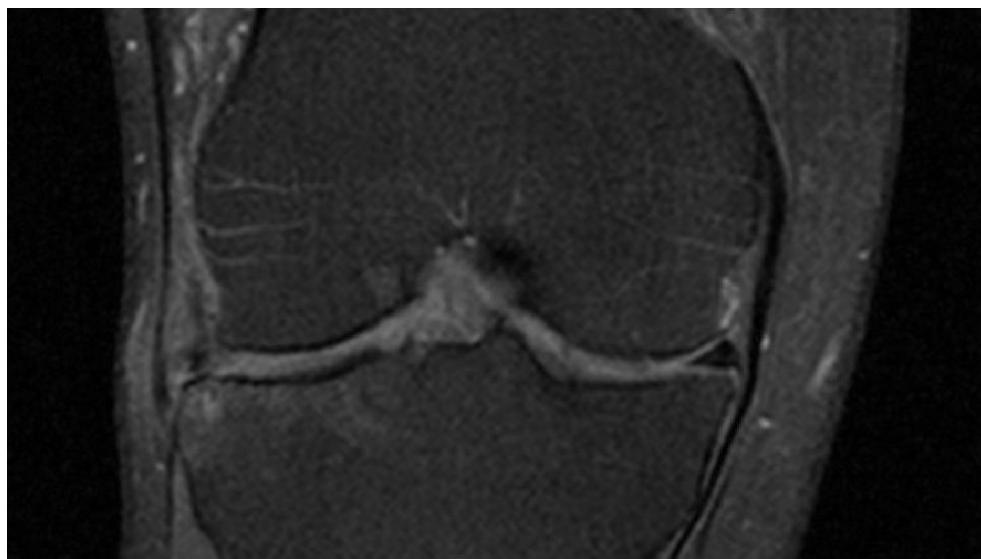


Abbildung 17: Knorpelsegmentation mittels „PaCaSe“ am medialen Femur, koronar

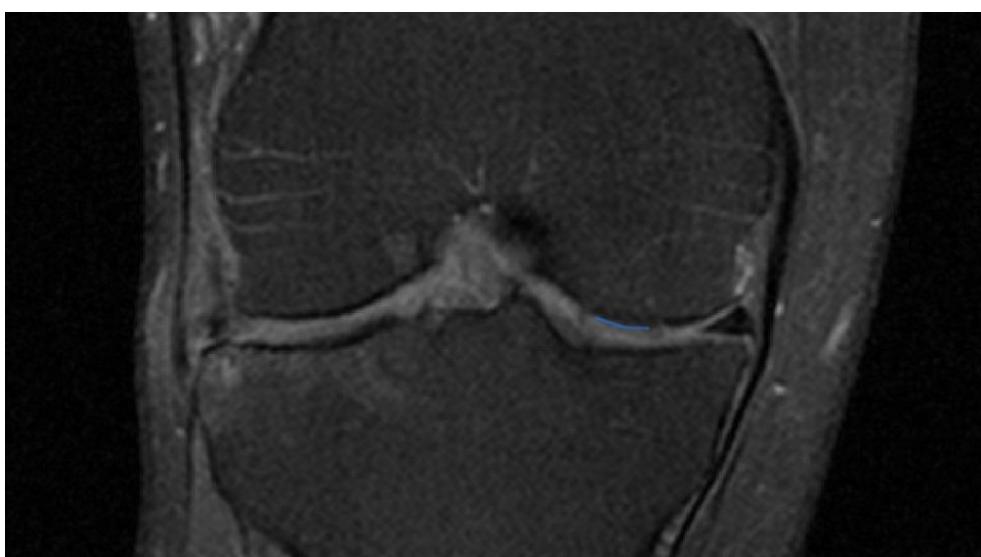


Abbildung 18: Segmentation der „Knorpel-Knochen-Grenze“ mittels „PaCaSe“ am medialen Femur, koronar

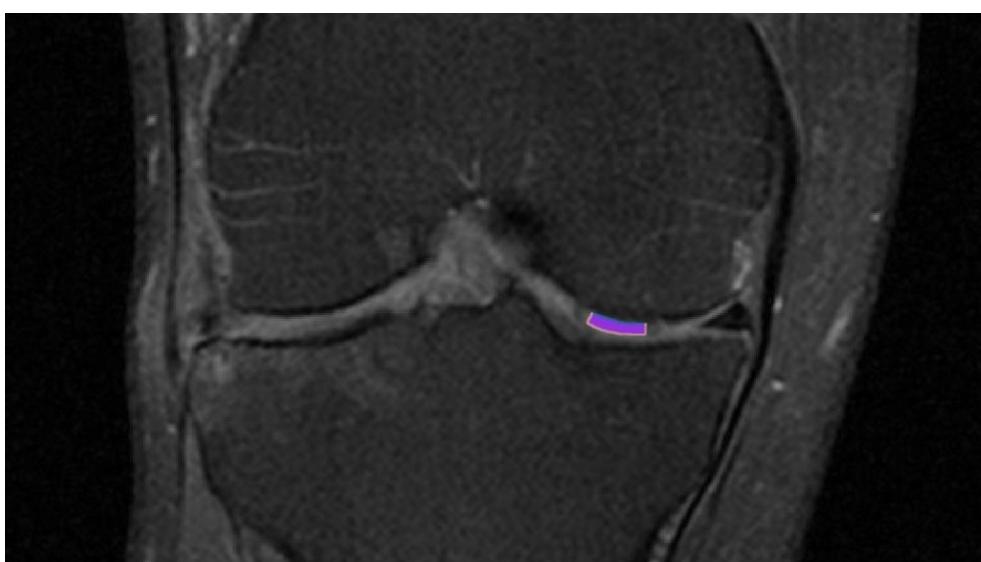


Abbildung 19: Segmentation der „Knorpel-Knorpel-Grenze“ mittels „PaCaSe“ am medialen Femur, koronar

Nach der Markierung einer Segmentationsstelle in drei aufeinander folgenden Schnittbildern konnten diese Segmentationen in Form einer einzelnen Slic-Datei abgespeichert werden. Es erfolgte eine adäquate Benennung der Dateien, um einen fehlerfreien Gebrauch bei der Berechnung der T2-Relaxationszeiten zu gewährleisten. Hierfür wurde ein Zahlencode für die Verschlüsselung der Segmentationsstellen etabliert (*siehe Tabelle 15*).

**Patientenname – Medialer FC/Transplantat – Kontrolluntersuchung**

**Patientenname – 11 – 3y**

**Patientenname – Medialer FC/Gesunder Knorpel – Kontrolluntersuchung**

**Patientenname – 12 – 3y**

Anatomische Struktur	Zahl für anatomisches Korrelat	Transplantierter Knorpel	Gesunder Knorpel
<b>Medialer FC</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>12</b>
<b>Lateraler FC</b>	<b>2</b>	<b>21</b>	<b>22</b>
<b>Mediale PAT</b>	<b>3</b>	<b>31</b>	<b>32</b>
<b>Laterale PAT</b>	<b>4</b>	<b>41</b>	<b>42</b>
<b>Mediales TP</b>	<b>5</b>	---	<b>52</b>
<b>Laterales TP</b>	<b>6</b>	---	<b>62</b>

*Tabelle 15: Codierung der Segmentationsstelle bei der Abspeicherung der Segmentation als Slic-Datei*

Die Segmentationen wurden durch einen erfahrenen Radiologen mit Spezialgebiet muskuloskelettale Bildgebung aus dem Institut für Klinische Radiologie am Klinikum Großhadern geprüft.

#### **2.3.4.1 Patientenkollektiv für Segmentation**

Die Auswahl der zu segmentierenden Patienten erfolgte anhand des Hypertrophiequotienten (Hypertrophiegruppe, N = 20) und einer Match-Pair Analyse aus dem verbliebenen Patientenkollektiv (Kontrollgruppe, N = 21).

Die Zuordnung zur Hypertrophiegruppe erfolgte, wenn mindestens zwei positive Hypertrophiequotienten ( $\geq 110\%$ ) im Verlauf der Kontrolluntersuchungen festgestellt

werden konnten. Die Bildung der Kontrollgruppe orientierte sich an erhobenen Daten in der Hypertrophiegruppe [Mittelwert und Grenzwerte von u.a. Alter (a), BMI (kg/m<sup>2</sup>), Defektgröße (cm<sup>2</sup>) und Defektlokalisation]. Diese Zusammenstellung soll eine möglichst gute Vergleichbarkeit der ermittelten T2-Zeiten zwischen den beiden Gruppen gewährleisten (*siehe Tabelle 24*).

### **2.3.5 T2-Relaxationszeit & T2-Mapping**

In dieser Studie wurde zur Berechnung der T2-Relaxationszeiten die Software PMI – Version 0,4 (Platform for Research in Medical Imaging – Version 0,4) verwendet. Sie wurde von Sourbron S, Biffar AF, Ingrisch M, Fierens Y, Luypaert R (2009), PMI 0.4: platform for research in medical imaging. Proceedings of ESMRMB, Antalya, entwickelt. Eine Modifikation der Software zum Einlesen der Slic-Dateien und zur Optimierung der Segmentation wurde durch Herrn Havla, Lukas (M. Sc. Biom.Eng., Josef-Lissner-Laboratory for Biomedical Imaging, Institut für Klinische Radiologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München) vorgenommen.

In diesem Arbeitsschritt erfolgte die Zusammenführung der DICOM-Dateien („Digital Imaging and Communications in Medicine-Dateien“) mit der Knorpelsegmentation, die mittels „PaCaSe“ (Patellar Cartilage Segmentation, Informatikanwendungen in der Medizin & Augmented Reality an der Technischen Universität München, 2007) erstellt wurde.

Zunächst wurde nach dem Start des Programmes eine Studie in Form einer pmi.-Datei angelegt und gesondert gespeichert. Eine Benennung der Datei erfolgte mit Patientenname und Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung. In diese Studie konnte im nächsten Schritt die passende DICOM-Datei importiert werden (*siehe Abbildung 20*). Im Falle der Bearbeitung eines Patienten mit einer Knorpeltransplantation am Femur handelte es sich dabei um die MRT-Serie Multiecho-coronare-20-3 intp-Map. Bei einer Knorpeltransplantation an der Patella war es die MRT-Serie Multiecho-axial-20-3 intp-Map (*siehe Abbildung 21 und 22*).



Abbildung 20: Import der DICOM-Datei in die Software PMI-0,4; MRT-Serie Multiecho-coronare-20-3  
*intp-Map*

Nach erfolgreichem Import der DICOM-Datei in die Software PMI-0,4 konnte im nächsten Schritt die erste Segmentation in Form der Slic-Datei hinzugefügt werden. Bei unpassender Projektion der Segmentation auf den Knorpel konnte die Position der ROIs (Region of Interest) mittels „Flip-Funktion“ angepasst werden. Die ROIs wurden in anterior-posterior-Richtung geflipped.

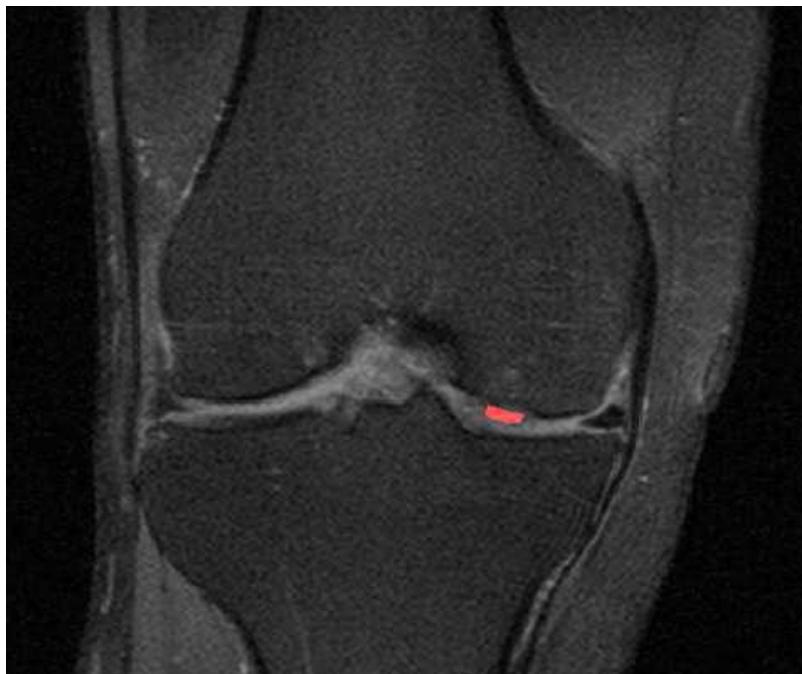


Abbildung 21: Import der Slic-Datei in die Software PMI-0,4; MRT-Serie Multiecho-coronare-20-3 intp-Map

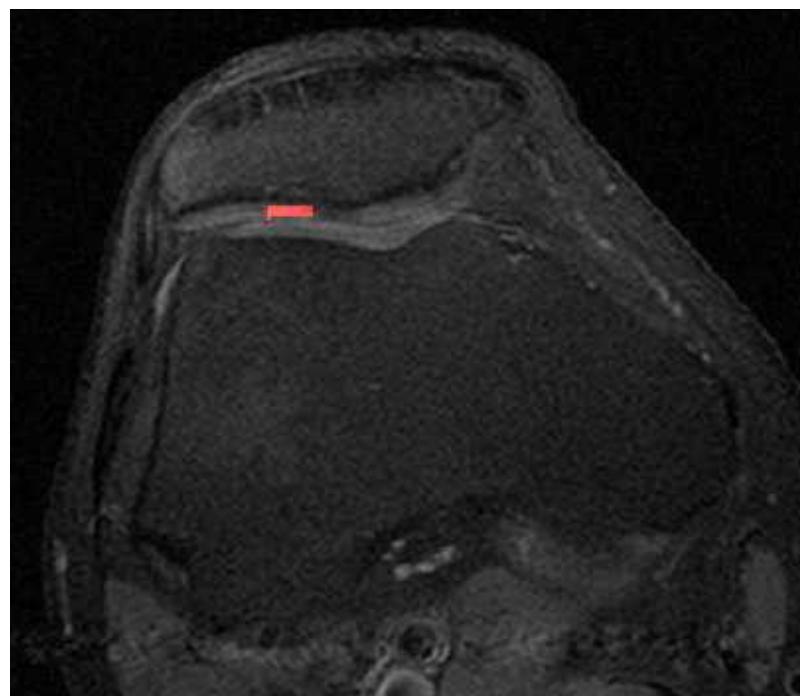


Abbildung 22: Import der Slic-Datei in die Software PMI-0,4; MRT-Serie Multiecho-axial-20-3 intp-Map

Daraufhin erfolgte die Analyse der ROIs und die Berechnung der T2-Relaxationszeiten [111]. Für die Berechnung wurde der segmentierte Knorpel vom subchondralen Knochen bis zur Knorpeloberfläche in drei Schichten unterteilt. Neun weitere Unterteilungen wurden von medial nach lateral vorgenommen. Daraus resultierten 27 ROIs [112].

Die T2-Relaxationszeiten wurden als 1 Mittelwert und Median pro Segmentationsschicht ausgegeben. Somit erhielt man 3 Mittelwerte und 3 Mediane pro Lokalisation, an deren in drei aufeinanderfolgenden Schnittbildern segmentiert wurde. Aus diesen drei Zahlenwerten wurde wiederum ein Mittelwert und ein Median bestimmt, der im weiteren Verlauf der Auswertung herangezogen und beurteilt wurde. Die T2-Zeiten konnten aus der PMI-0,4-Software exportiert und als excel.-Datei abgespeichert werden.

## 2.4 Statistische Auswertung

Alle Erhebungsmerkmale wurden anhand geeigneter Lage- und Streuungsmaße sowie graphischer Methoden beschrieben. Die Beurteilung der T2-Zeiten im Verlauf erfolgte in Abhängigkeit von dem Alter beziehungsweise dem Geschlecht des Patienten, Transplantat-lokalisation, Defektgröße ( $\text{cm}^2$ ), BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) und dem Hypertrophie Grad anhand von Random Intercept Models. Letztere wurden mit der Prozedur MIXED des Statistical Analysis System SAS Version 9.2 für Linux (SAS Institute, Cary, NC, USA) gefittet.

Der T-Test wurde für den Vergleich der Hypertrophie- und Kontrollgruppe verwendet. Für den Vergleich der T2-Relaxationszeiten zu verschiedenen Kontrollzeitpunkten wurden je nach Stichprobe Nicht-Parametrische-Tests verwendet. Bei unabhängigen Stichproben erfolgte der Einsatz des Whitney-U-Tests. Der Wilcoxon-Test kam bei verbundenen Stichproben zum Einsatz. Es erfolgte eine Anpassung des Signifikanzniveaus mittels Bonferroni-Methode. Die Durchführung der Tests erfolgte mit IBM SPSS Statistics 21. Das Level statistischer Signifikanz wurde bei  $p < 0,05$  angesetzt. Die statistische Auswertung wurde unter Anleitung von Herrn Dr. med. Alexander Crispin, MPH (Wissenschaftlicher Mitarbeiter am IBE der Ludwig-Maximilians-Universität München) durchgeführt.

### **3. Ergebnisse**

In die vorliegende Studie wurden 91 Patienten eingeschlossen. Im ersten Schritt erfolgte die Bestimmung der Hypertrophiequotienten. Es erfolgte, bei diagnostizierter Transplantathypertrophie, die Zuteilung zur Hypertrophiegruppe ( $N = 20$ ). Die Etablierung der Kontrollgruppe orientierte sich an bestimmten Eigenschaften des Knorpeldefekts (Defektlokalisation (FC / PAT), Defektgröße ( $\text{cm}^2$ )) und erhobenen Patientencharakteristika (Alter (Jahre), Geschlecht, BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )). Eine gute Vergleichbarkeit der Kontrollgruppe mit der Hypertrophiegruppe war hierdurch gewährleistet. Die Messungen der T2-Relaxationszeiten wurden für die beiden oben genannten Gruppen durchgeführt.

#### **3.1 Transplantathypertrophie**

Eine Transplantathypertrophie wurde angenommen, wenn der Quotient aus dem Mittelwert dreier Messungen der Transplantatdicke (cm) und dem Mittelwert dreier Messungen der physiologischen Knorpeldicke (cm)  $\geq 1,1$  war. Darüber hinaus musste der Hypertrophiequotient in einer zweiten radiologischen Kontrolluntersuchung  $\geq 1,1$  sein, um eine echte Transplantathypertrophie zu bestätigen. Die Einteilung des Hypertrophiegrades erfolgte gemäß Tabelle 11.

##### **3.1.1 Inzidenz & Verlauf der Transplantathypertrophie**

Die Entstehung einer Transplantathypertrophie konnte im Verlauf der Studie bei 20 Patienten in den MR-tomographischen Kontrolluntersuchungen festgestellt werden. Dies entspricht insgesamt einer Hypertrophiequote von 22%. In 12 Fällen (60%) war das betroffene Transplantat am medialen (10 / 50%) beziehungsweise lateralen (2 / 10%) Femurcondylus lokalisiert. Es wurden 8 Fälle (40%) von Transplantathypertrophie an der medialen (5 / 25%) beziehungsweise lateralen (3 / 15%) Patella dokumentiert. Neuentstehungen von Transplantathypertrophie konnten bis längstens 24 Monate postoperativ nachgewiesen werden.

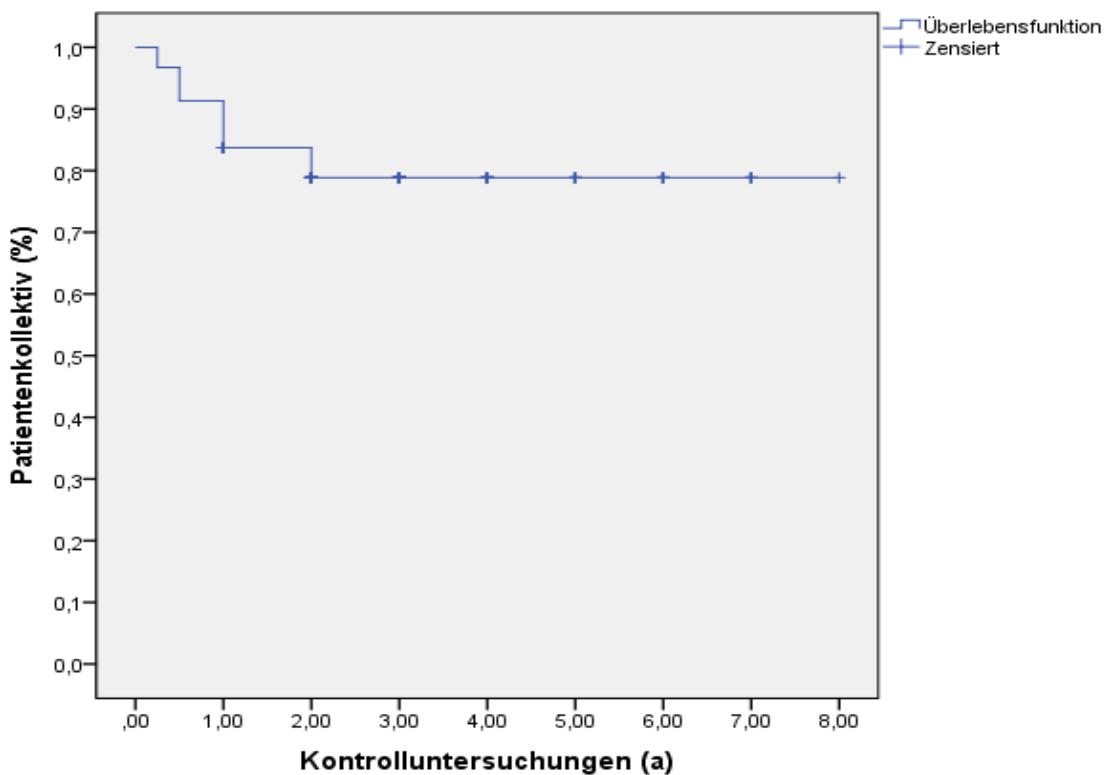


Abbildung 23: Die Entstehung einer Transplantathypertrophie im Verlauf der Zeit (a = Jahre) als positives Ereignis in Form einer Kaplan-Meier-Kurve

15 Patienten (75%) entwickelten die Transplantathypertrophie im ersten Jahr nach der Knorpeltransplantation. Bei weiteren 5 Patienten (25%) konnte in der Kontrolluntersuchung 24 Monate postoperativ eine neu entstandene Transplantathypertrophie festgestellt werden.

In 75% (N = 15) der Fälle handelte es sich bei einer neu entstandenen Transplantathypertrophie um eine Größenzunahme ersten Grades. Weitere 25% (N = 5) der kontrollierten Patienten zeigten eine neu entstandene Transplantathypertrophie zweiten Grades. Die Neuentstehung einer Hypertrophie dritten Grades (Abbildung 24, THY III neu) konnte nicht beobachtet werden. Jedoch entwickelte ein Patient (N = 1 / 5%, THY III) auf dem Boden einer Hypertrophie zweiten Grades eine drittgradige Transplantathypertrophie im Zeitraum 12 bis 24 Monate postoperativ. Diese bildete sich nach 24 Monaten Persistenz wieder in eine Hypertrophie geringerer Ausprägung (1. Grades) zurück (siehe Abbildung 24).

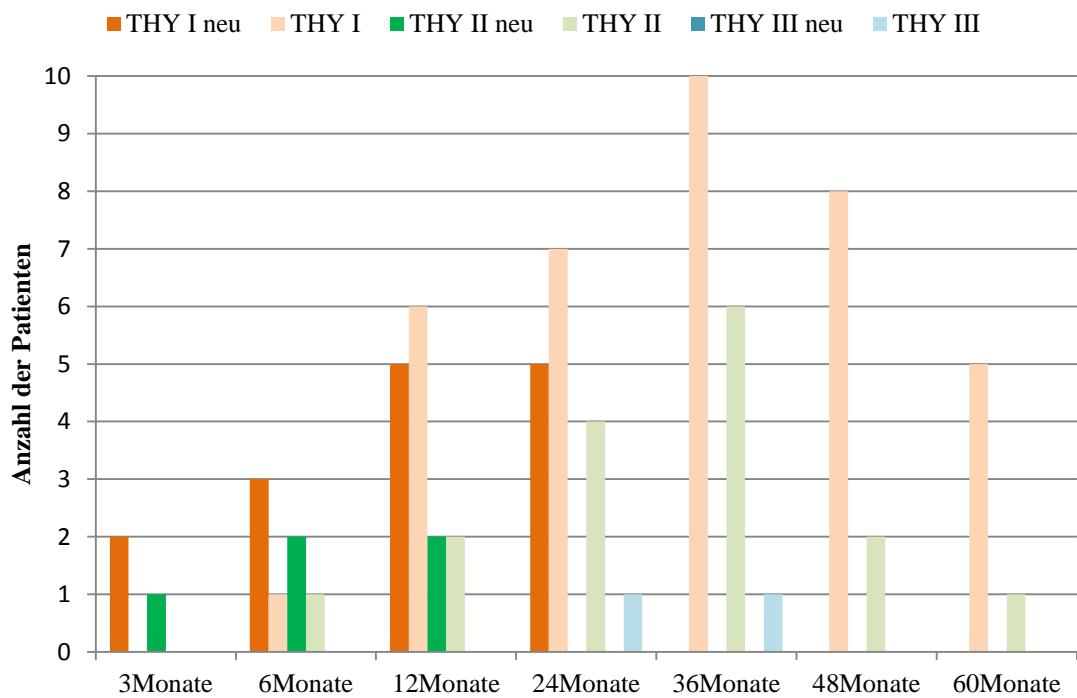


Abbildung 24: Übersicht über den Zeitpunkt der TH-Entstehung, die TH-Persistenz und den Grad der Hypertrophie

Postoperativer Verlauf der Transplantathypertrophie										
Pat.-ID	Geschlecht	Alter	Defekt- lokalisation	Hypertrophiegrad						
				3	6	12	24	36	48	60
				M	Mo.	Mo.	Mo.	Mo.	Mo.	Mo.
o.										
7	Männlich	15,6	lat. FC	2	2	2	2	2	/	1
8	Männlich	32,7	med. FC	0	0	1	1	0	0	0
14	Weiblich	46,3	med. PAT	0	0	1	2	2	2	2
15	Weiblich	46,3	med. FC	0	0	0	1	0	1	1
19	Männlich	42,2	med. FC	1	1	1	1	1	1	1
20	Männlich	24,4	lat. FC	0	0	2	3	3	1	1
29	Weiblich	18,8	med. PAT	0	2	2	2	2	1	/
34	Weiblich	47,9	lat. PAT	1	0	1	0	0	/	1
38	Männlich	34,2	med. FC	0	2	1	1	1	0	0
45	Männlich	57,8	med. FC	0	0	1	1	0	0	/
47	Weiblich	26,1	med. FC	0	0	0	1	1	1	/
48	Weiblich	45,6	med. FC	0	1	1	0	1	0	0
56	Männlich	37,8	med. FC	0	1	1	1	2	/	/
57	Männlich	48,7	med. PAT	0	0	1	2	1	1	/
58	Männlich	37,9	med. FC	0	1	1	1	/	/	/
64	Weiblich	14,3	lat. PAT	0	0	1	1	1	/	/
65	Weiblich	22,4	med. PAT	0	0	1	1	2	/	/
69	Weiblich	31,8	med. FC	0	0	0	1	/	1	/
85	Männlich	40,1	lat. PAT	0	0	1	/	2	/	/
87	Männlich	12,0	med. PAT	0	0	2	2	/	/	/

Tabelle 16: Entwicklung einer Transplantathypertrophie und Grad der Transplantathypertrophie

Die Anzahl der zu kontrollierenden Patienten mit einer Transplantathypertrophie ist im Zeitraum von 3 Monaten postoperativ (N = 20) bis zur Kontrolluntersuchung nach 48 Monaten (N = 12) um 40% zurückgegangen. Nach 60 Monaten waren es noch 9 Patienten (45%), die zur regelmäßigen Kontrolluntersuchung erschienen.

Auf der Basis dieser erhobenen Daten konnte eine Rückbildung der Transplantathypertrophie im zeitlichen Verlauf gezeigt werden. Hierfür wurde ein Mittelwert für jeden Kontrollzeitpunkt aus den bestimmten Hypertrophiequotienten der untersuchten Patienten errechnet.

Die Mittelwertbestimmung der Hypertrophiequotienten erfolgte pro Kontrolluntersuchung, sowohl für die Patienten mit diagnostizierter Transplantathypertrophie (N = 20 / 22%) als auch für den Rest des Patientenkollektivs (N = 71 / 78%). Bei der Ausgangsuntersuchung drei Monate postoperativ zeigten sich ähnliche Mittelwerte der Hypertrophiequotienten bei den Patienten der Hypertrophiegruppe (HG) (0,94 / N = 20) und dem restlichen Patientenkollektiv (0,86 / N = 69). Dies entsprach einem absoluten Unterschied von 0,08 beziehungsweise einem um 9,3% größeren Hypertrophiequotienten bei den Patienten mit Transplantathypertrophie. Die maximale Differenz der Mittelwerte beider Gruppen konnte 24 Monate postoperativ mit einem Wert von 0,34 ermittelt werden. Das entspricht in der Gruppe der Patienten mit Transplantathypertrophie (TH) einer Zunahme des Mittelwerts um 32%. Diese Berechnung resultierte aus einem Mittelwert von 0,9 (N = 59) in der Gruppe der Patienten ohne Transplantathypertrophie beziehungsweise einem Mittelwert von 1,24 (N = 17) in der Patientengruppe mit Transplantathypertrophie (*siehe Tabelle 17*). Ab diesem Zeitpunkt konnte eine zunehmende Abnahme des Hypertrophiequotienten in der Patientengruppe mit Transplantathypertrophie und eine damit verbundene Angleichung der Mittelwerte beider Kollektive verzeichnet werden (*siehe Abbildung 25*). 60 Monate nach der Knorpeltransplantation wurde für die Gruppe ohne Transplantathypertrophie ein Mittelwert von 0,89 (N = 18) und für die Patienten mit Transplantathypertrophie ein Durchschnittsquotient von 1,02 (N = 9) angegeben.

Während der Hypertrophiequotient in der Patientengruppe mit Transplantathypertrophie zunächst ansteigt und im Verlauf wieder auf den Ausgangswert abfällt, bleibt der Quotient bei den Patienten ohne Transplantathypertrophie konstant. Er lag im Durchschnitt bei 0,89.

Kontrollunter- suchung	Patientenkollektiv		Anzahl der Patienten (N)	Anzahl der Patienten (N)
	ohne TH	mit TH		
<b>3 Monate</b>	0,89	0,94	68	20
<b>6 Monate</b>	0,90	1,06	69	20
<b>12 Monate</b>	0,89	1,19	69	20
<b>24 Monate</b>	0,90	1,24	59	19
<b>36 Monate</b>	0,88	1,20	47	17
<b>48 Monate</b>	0,89	1,16	27	12
<b>60 Monate</b>	0,89	1,02	18	9

Tabelle 17: Übersicht über die Entwicklung des Hypertrophiequotienten in der Patientengruppe mit bzw. ohne Transplantathypertrophie

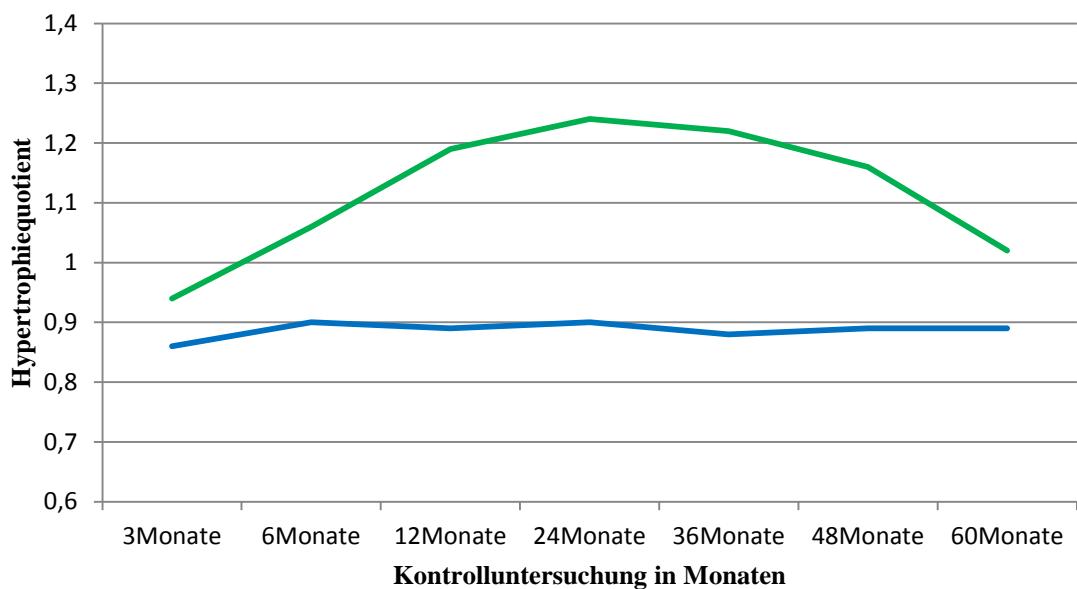


Abbildung 25: Verlauf des Hypertrophiequotienten in der Patientengruppe mit (—) bzw. ohne (—) Transplantathypertrophie

Fazit: Die Transplantathypertrophie nach MACT scheint ein passageres Phänomen zu sein, das sich im postoperativen Verlauf nach spätestens 60 Monaten wieder zurückbildet. Sollte ein Patient eine Transplantathypertrophie entwickeln tritt diese bis spätestens 24 Monate nach der Operation auf. Eine spätere Entstehung wurde nicht beobachtet.

### 3.1.2 Risikofaktoren für die Entstehung einer Transplantathypertrophie

In diesem Abschnitt wird der potenzielle Einfluss von drei Patienten- und drei Knorpeldefekteigenschaften auf die Entstehung einer Transplantathypertrophie getestet (siehe Tabelle 18).

Patient	Knorpeldefekt
• Alter (J.) zum Zeitpunkt der Operation	• Defektlokalisierung (FC/PAT)
• Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )	• Defektgröße (cm <sup>2</sup> )
• Geschlecht (w/m)	• Beinseite (rechts/links)

Tabelle 18: Übersicht zu den geprüften Eigenschaften der Patienten und Knorpeldefekte

Die Hypertrophiegruppe setzte sich aus N = 8 (40%) weiblichen und N = 12 (60%) männlichen Patienten zusammen. Demgegenüber standen 31 (43%) Frauen und 40 (56%) Männer im Patientenkollektiv ohne Transplantathypertrophie (Siehe Abbildung 26).

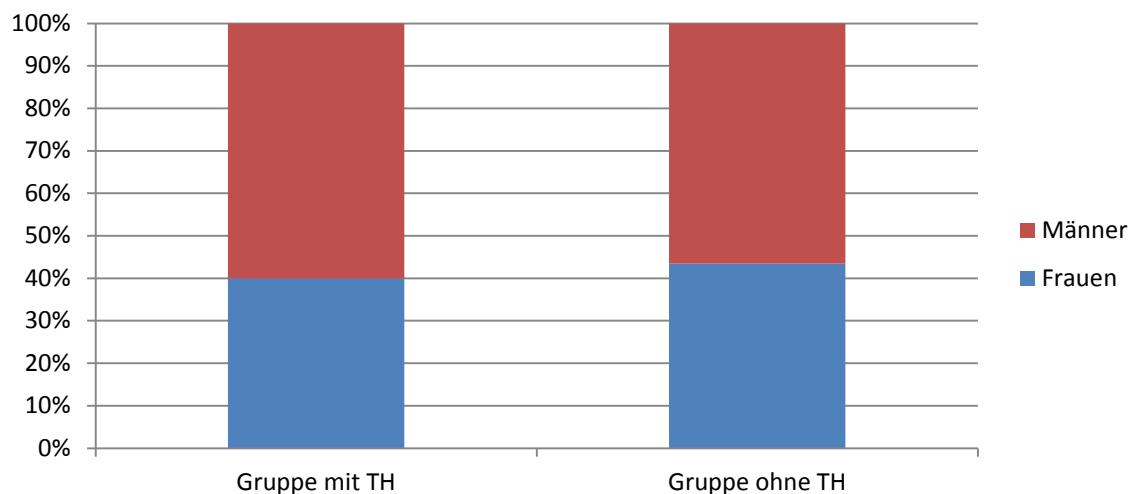


Abbildung 26: Geschlechtsspezifische Zusammensetzung der beiden Patientengruppen;  
Kein signifikanter Unterschied zu ermitteln

In 62% (N = 44) der Fälle wurde das rechte Bein in der Patientengruppe ohne TH operiert. 27 Mal (38%) das linke Knie. Die Verteilung in der Hypertrophiegruppe setzte sich aus 11 (55%) Operationen am rechten und 9 (45%) Transplantationen am linken Bein zusammen. Weitere untersuchte Merkmale waren die Defektlokalisierung, die

Defektgröße, das Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation und der Body-Mass-Index (BMI) (siehe Tabelle 19).

<b>Patientengruppe mit bzw. ohne Transplantathyptrophie (TH)</b>			
	<b>Gruppe mit TH</b>	<b>Gruppe ohne TH</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Anzahl (%)</b>	20 (22)	71 (78)	
<b>BMI, Mittelwert <math>\pm</math> SD (Bandbreite), (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,67 $\pm$ 3,88 (19,00 - 32,10)	26,20 $\pm$ 4,38 (19,20 - 38,30)	0,252
<b>Alter, Mittelwert <math>\pm</math> SD (Bandbreite), (J.)</b>	33,73 $\pm$ 12,87 (12,00 - 57,80)	34,53 $\pm$ 12,14 (11,00 - 6,00)	0,941
<b>Defektgröße, Mittelwert <math>\pm</math> SD (Bandbreite), (cm<sup>2</sup>)</b>	5,83 $\pm$ 2,73 (2,00 - 15,00)	5,22 $\pm$ 2,54 (2,00 - 12,00)	0,229

*Tabelle 19: Charakteristika der Patienten und der Knorpeldefekte beider Gruppen ;  
T-Test*

Fazit: Es gibt in dieser Studie keinen Hinweis dafür, dass die untersuchten Merkmale wie zum Beispiel Defektgröße (cm<sup>2</sup>), Geschlecht, Patientenalter (siehe Tabelle 18) einen Einfluss auf die Entstehung einer Transplantathyptrophie haben oder einen Risikofaktor darstellen.

### 3.2 Radiologische Verlaufskontrolle

#### 3.2.1 MOCART-Score

Die Erstellung des modifizierten MOCART-Scores erfolgte nach einem standardisierten Schema (siehe Tabelle 12). Die maximal erreichbare Punktzahl lag bei 19, das Minimum bei 0. Die Beurteilung des modifizierten MOCART-Scores wurde zunächst für alle Patienten (N = 91), ohne Rücksicht auf eine Gruppenzuteilung, durchgeführt. Im Durchschnitt konnte die Punktzahl bei der ersten Kontrolluntersuchung 3 Monate postoperativ mit 9,9 ( $\pm$  1,5 SD) ermittelt werden.

Einen Hinweis auf den Verlauf der Mittelwerte des modifizierten MOCART-Scores im gesamten Patientenkollektiv zeigt die Abbildung 27. Die absoluten Werte können Tabelle 20 entnommen werden.

Modifizierter MOCART-Score		
Kontrolluntersuchung	Mittelwert $\pm$ SD	Range (Min. – Max.)
<b>3 Monate</b>	$9,9 \pm 1,5$	7,0 – 13,0
<b>6 Monate</b>	$11,2 \pm 1,9$	0,0 – 15,0
<b>12 Monate</b>	$12,4 \pm 2,4$	4,0 – 17,0
<b>24 Monate</b>	$13,0 \pm 2,4$	7,0 – 17,0
<b>36 Monate</b>	$13,1 \pm 2,1$	7,0 – 17,0
<b>48 Monate</b>	$12,6 \pm 2,3$	8,0 – 17,0

Tabelle 20: Mittelwerte des modifizierten MOCART-Scores im gesamten Patientenkollektiv im zeitlichen Verlauf

Verglichen mit den erhobenen Werten drei Monate nach der Knorpeloperation (9,9 Punkte) konnte bei der darauf folgenden Kontrolluntersuchung (6 Monate postoperativ) ein signifikant ( $p < 0,05$ ) besserer MOCART-Score ermittelt werden. Der absolute Mittelwert im gesamten Patientenkollektiv entsprach zu diesem Zeitpunkt 11,2. Dies ging mit einer Steigerung des Ausgangswertes um 13% einher. Auch im nächsten halben Jahr konnte eine Zunahme des Scores um 11% verzeichnet werden ( $p < 0,05$ ).

In den weiteren Beobachtungen ein, zwei, drei und vier Jahre postoperativ, ergab sich im Mittel (12,6) eine Stabilisierung des MOCART-Score ohne starke Ab- oder Zunahmen ( $p > 0,05$ ). Von 41 erhobenen Werten 48 Monate nach der Knorpeltransplantation, ergab sich in 14 (34%) Fällen ein Wert  $\geq 14$ . Demgegenüber stand eine Häufigkeit von 2 (5%) behandelten Patienten mit einem Score  $\leq 8$ . Im Vergleich zu den Daten, die sechs Monate postoperativ erhoben wurden, entsprach die Zunahme der Anzahl der Patienten mit einem Wert  $\geq 14$  nahezu einer Verdreifachung. Sechs Monate postoperativ konnte bei 5 Kontrollen ein Score in Höhe von 14 festgestellt werden. Außerdem zeigte sich eine Drittelfung der Patientenzahl ( $N = 6$ ) mit einem MOCART  $\leq 8$ , bei einem Vergleich der beiden oben genannten Kontrollzeitpunkte (siehe Abbildung 27).

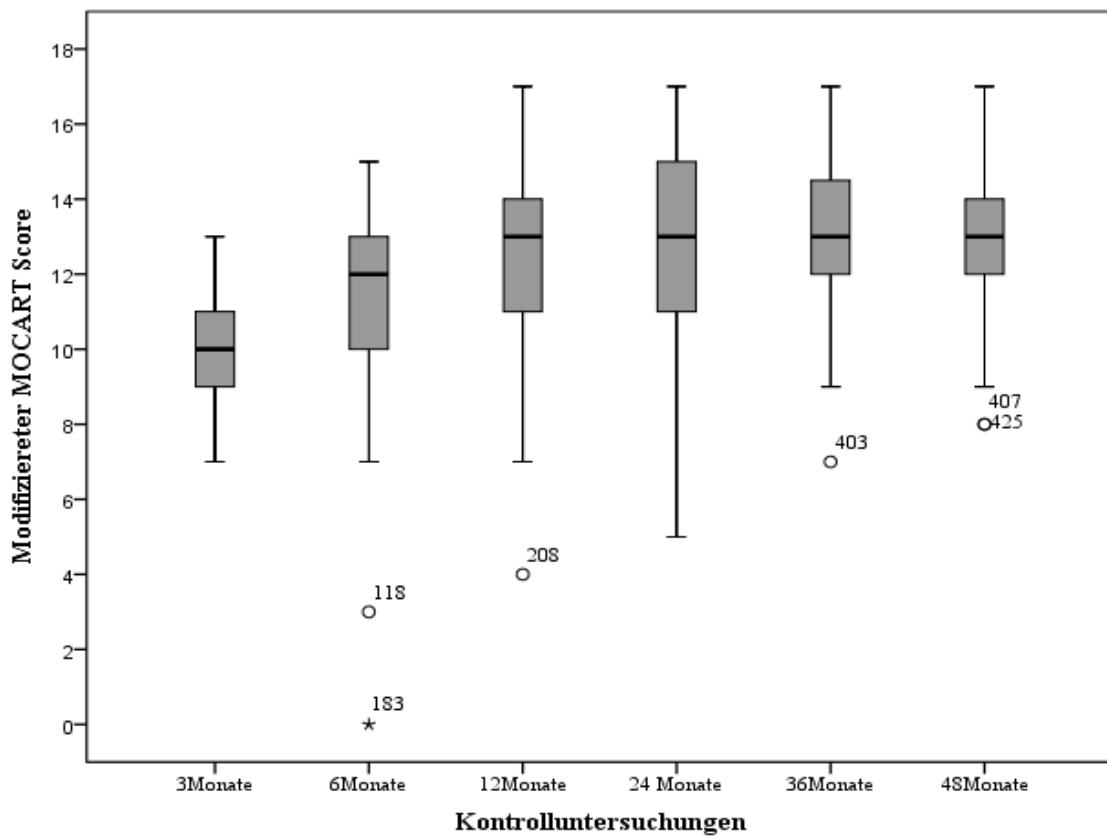


Abbildung 27: Modifizierter MOCART-Score im zeitlichen Verlauf des gesamten Patientenkollektiv;  
Bei den Ziffern (Patientencodierung) 118, 183, 208, 403, 407, 425 handelt sich um gemessene Ausreißer

**Wilcoxon-Test:**

- 3 Monate versus 6 Monate ( $p < 0,001$ )
- 6 Monate versus 12 Monate ( $p < 0,001$ )
- 12 Monate versus 24 Monate ( $p = 0,206$ )
- 24 Monate versus 36 Monate ( $p = 0,873$ )
- 36 Monate versus 48 Monate ( $p = 0,290$ )

Die Begutachtung der Defektfüllung zeigte nach sechs Monaten bei 42 von 89 (47%) Patienten das Erreichen einer mit dem umliegenden Knorpel vergleichbaren Höhe. Eine Transplantathypertrophie konnte zu diesem Zeitpunkt in 7 (8%) Fällen diagnostiziert werden. Defektfüllungen  $\leq 50\%$  wurden 4 (4%) mal beschrieben. Eine komplette Transplantateinheilung lag bei 29% der Untersuchten vor. Bei der Mehrheit (52 / 89) zeigte sich eine persistierende Lücke zwischen Transplantat und umliegendem Knorpel (58%). Dieser Befund bildete sich im Verlauf zurück. Nach 36 Monaten waren dies noch 24 / 59 (40%). Die Bewertung der MRT-Bilder ergab bei den meisten Patienten nach sechs Monaten einen bestehenden Gelenkerguss 67 / 89 (75%). Adhäsionen konnten MR-morphologisch zu keinem Zeitpunkt bewiesen werden.

Nach der geschilderten Analyse des MOCART-Scores für das gesamte Patientenkollektiv wurden die Werte ein zweites Mal einer Auswertung zugeführt. Hierfür erfolgte die Aufteilung der Patienten in zwei Gruppen. Die Transplantatlokalisierung war in diesem Fall das Zuordnungskriterium. Unterschieden wurde zwischen der Lage des Transplantates am Femurcondylus (medial und lateral) und der Lokalisation an der Patella (medial und lateral). Die Anzahl der Patienten, die pro Gruppe für die Kontrolluntersuchungen zur Verfügung standen sind in Tabelle 21 zusammengefasst.

Kontrolluntersuchung	Femurcondylus (N)	Patella (N)
<b>3 Monate</b>	47	42
<b>6 Monate</b>	45	43
<b>12 Monate</b>	46	38
<b>24 Monate</b>	39	34
<b>36 Monate</b>	35	24
<b>48 Monate</b>	29	12

*Tabelle 21: Anzahl der kontrollierten Patienten in der Gruppe mit Defektlokalisierung am FC bzw. an der PAT*

Sowohl in der Gruppe der Patienten mit der Transplantatlokalisierung Femurcondylus als auch im Patientenkollektiv mit Transplantat an der Patella konnte eine signifikante Steigerung des modifizierten MOCART jeweils bei den ersten beiden Kontrolluntersuchungen (drei Monate und sechs Monate postoperativ) verzeichnet werden ( $p < 0,05$ ).

Der Mittelwert lag in beiden Gruppierungen bei der ersten Wiedervorstellung nach drei Monaten ungefähr bei 10,0 und steigerte sich jeweils um 20% bis zum Follow-Up nach 36 Monaten. Während in der „Femurcondylus-Gruppe“ ein Rückgang zwischen der vorletzten (36 Monate postoperativ) und letzten (48 Monate postoperativ) berücksichtigten Nachuntersuchung um 6%-Punkte zu bemerken war, konnte der Mittelwert in der „PAT-Gruppe“ um 4%-Punkte zulegen (siehe Tabelle 22).

<b>Kontrolluntersuchung</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Range FC</b>	<b>Range PAT</b>
	<b>FC <math>\pm</math> SD</b>	<b>PAT <math>\pm</math> SD</b>	<b>(Min. – Max.)</b>	<b>(Min. – Max.)</b>
<b>3 Monate</b>	9,7 $\pm$ 1,5	10,1 $\pm$ 1,5	7,0 – 13,0	7,0 – 13,0
<b>6 Monate</b>	11,2 $\pm$ 1,9	11,2 $\pm$ 2,0	7,0 – 15,0	3,0 – 14,0
<b>12 Monate</b>	12,3 $\pm$ 2,5	12,6 $\pm$ 2,3	7,0 – 17,0	4,0 – 15,0
<b>24 Monate</b>	12,9 $\pm$ 2,1	13,1 $\pm$ 2,6	8,0 – 17,0	5,0 – 17,0
<b>36 Monate</b>	13,1 $\pm$ 2,4	12,9 $\pm$ 1,8	7,0 – 17,0	9,0 – 16,0
<b>48 Monate</b>	12,3 $\pm$ 2,4	13,4 $\pm$ 1,7	8,0 – 17,0	10,0 – 16,0

Tabelle 22: Gruppenspezifische Mittelwerte des modifizierten MOCART-Scores im zeitlichen Verlauf

Beim Vergleich des modifizierten MOCART-Scores beider Gruppen konnte zu keinem Zeitpunkt der durchgeföhrten Kontrolluntersuchungen ein signifikanter ( $p < 0,05$ ) Unterschied zwischen den ermittelten Werten festgestellt werden (siehe Abbildung 28).

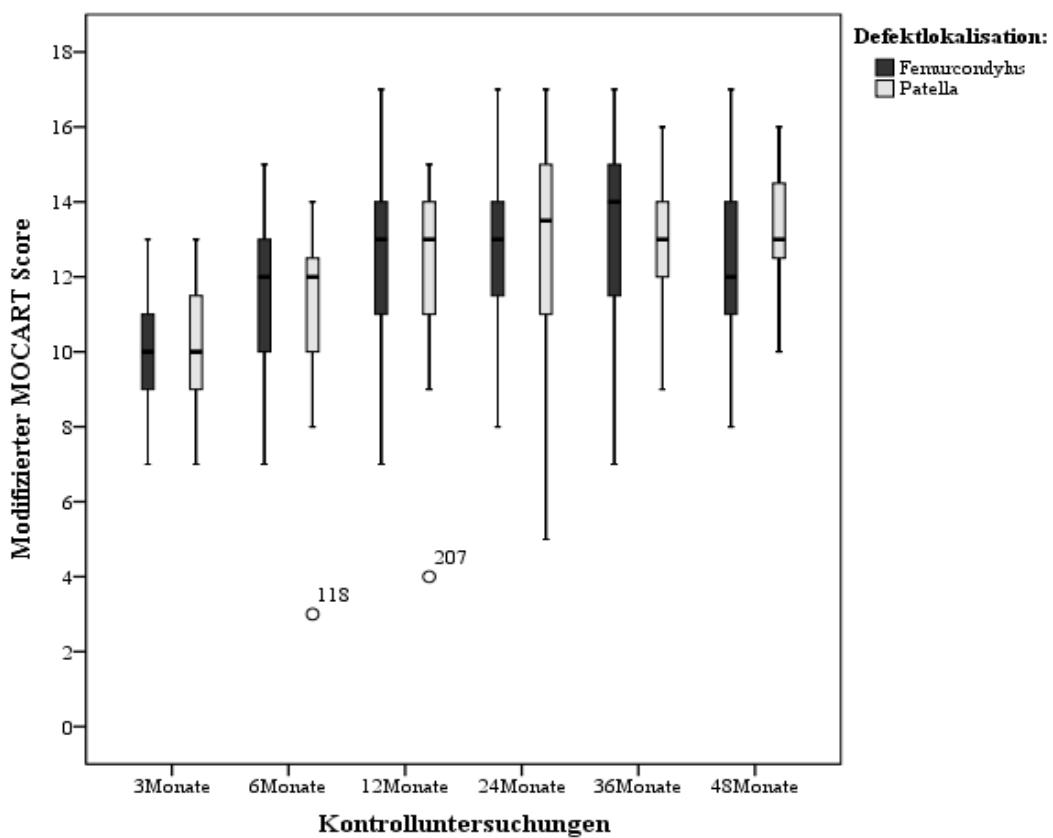


Abbildung 28: Entwicklung des modifizierten MOCART Scores im Verlauf der Kontrolluntersuchungen  
Bei den Ziffern 118, 207 handelt sich um gemessene Ausreißer

**Mann-Whitney-U-Test:**

- 3 Monate ( $p = 0,230$ )
- 6 Monate ( $p = 0,844$ )
- 12 Monat ( $p = 0,537$ )
- 24 Monate ( $p = 0,451$ )
- 36 Monate ( $p = 0,473$ )
- 48 Monate ( $p = 0,167$ )

Bei der Durchführung der „Mixed Procedure“ wurde gezeigt, dass in diesem Patientenkollektiv ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem modifizierten MOCART Score und der T2-Relaxationszeit besteht. Pro Einheit um die der modifizierte MOCART Score zunimmt sinkt die T2-Relaxationszeit um einen Zahlenwert von 2,6 ms. Dies stellte bei  $p = 0,0094$  einen hochsignifikanten Zusammenhang dar.

### 3.2.2 T2-Relaxationszeit: Transplantat in der Hypertrophie- und Kontrollgruppe

Für die Ermittlung der T2-Relaxationszeiten mittels Magnetresonanztomographie (Siemens, Erlangen) wurden zwei Patientengruppen etabliert. Eine Gruppe mit im Vorfeld festgestellter Transplantathypertrophie (N = 20) und eine Kontrollgruppe ohne Transplantathypertrophie (N = 21). Eine bessere Vergleichbarkeit der T2-Relaxationszeiten der beiden Patientenkollektive wurde durch die Berücksichtigung der gleichmäßigen Ausprägung verschiedener Patienten- und Transplantateigenschaften in beiden Gruppen optimiert (*siehe Kapitel 2.2.1 und 2.2.2*). Es konnte im Vergleich der berücksichtigten Charakteristika kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ) zwischen beiden Kollektiven festgestellt werden.

Bei der Bestimmung der T2-Relaxationszeiten der Transplantate wurde in beiden Gruppen ein Rückgang der Teilnehmerzahl, an den Kontrolluntersuchungen im gesamten Untersuchungszeitraum, festgestellt. Der Ausgangswert, drei Monate postoperativ, von N = 19 in der Hypertrophiegruppe nahm bis zur letzten berücksichtigten MRT-Untersuchung um 47% (HG) ab. In der Kontrollgruppe kam es zunächst zu einem Anstieg um N = 1 zwischen der ersten (3 Monate postoperativ) und der zweiten (6 Monate postoperativ) Kontrolluntersuchung um N = 1. Der Ausgangswert, drei Monate postoperativ von N = 18 in der Kontrollgruppe nahm bis zur letzten berücksichtigten MRT-Untersuchung effektiv um 44% (KG) ab. Nach 48 Monaten standen pro Gruppe noch N = 10 Patienten zur Verfügung (*siehe Tabelle 23*).

Kontrolluntersuchungen	Teilnehmerzahl HG (N)	Teilnehmerzahl KG (N)
<b>3 Monate</b>	19	18
<b>6 Monate</b>	19	19
<b>12 Monate</b>	17	16
<b>24 Monate</b>	16	14
<b>36 Monate</b>	13	13
<b>48 Monate</b>	10	10

*Tabelle 23: Teilnehmerzahl an den Kontrolluntersuchungen im zeitlichen Verlauf*

Der Vergleich der T2-Relaxationszeiten des Transplantates beider Gruppen (HG und KG) im Verlauf der Kontrolluntersuchungen ergab zu einem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,03$ ). Dieser wurde bei der Kontrolluntersuchung 36 Monate nach der Transplantation festgestellt. Bei den 37 untersuchten Patienten konnte im Mittel nach 6 Monaten ein T2-Wert von  $44,05 \pm 12,2$  Millisekunde (ms) berechnet werden. Im weiteren Follow-Up zeigte sich nach 48 Monaten ein Abfall der T2-Zeiten um 10,2 ms (23%) auf  $33,3 \pm 2,5$  ms, verglichen mit der Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten ein signifikanter Rückgang der erhobenen Werte ( $p < 0,001$ ) (siehe Tabelle 24).

Kontrolluntersuchungen	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD	p – Wert
	in ms (HG)	in ms (KG)	
<b>3 Monate</b>	$48,0 \pm 18,4$	$56,4 \pm 18,2$	0,666
<b>6 Monate</b>	$45,6 \pm 16,3$	$42,5 \pm 8,6$	0,280
<b>12 Monate</b>	$39,3 \pm 8,3$	$34,7 \pm 7,3$	0,850
<b>24 Monate</b>	$34,8 \pm 7,3$	$32,2 \pm 7,0$	0,742
<b>36 Monate</b>	$34,6 \pm 5,7$	$38,2 \pm 13,9$	0,03
<b>48 Monate</b>	$34,2 \pm 7,4$	$32,3 \pm 9,1$	0,693

Tabelle 24: T2-Relaxationszeit der Transplantate im zeitlichen Verlauf der HG und KG:

Signifikanter Unterschied der T2-Zeiten zwischen den beiden Gruppen im Verlauf

Die T2-Zeit in der Hypertrophiegruppe stabilisierte sich ab der Kontrolluntersuchung 24 Monate postoperativ bei einem Wert von 34,5 ms. Dies entsprach einer Abnahme von 13,5 ms (28%) seit der ersten Kontrolluntersuchung. Verglichen mit der Kontrollgruppe erfolgte die Abnahme der T2-Zeit (ms) in der Hypertrophiegruppe ein wenig langsamer. Am Ende des Follow-Up war eine absolute Differenz der T2-Zeit von  $1,9 \pm 8,3$  ms im Vergleich der beiden Gruppen, ohne signifikante Bedeutung, zu ermitteln.

Fazit: Nach eingehender Prüfung gab es in der Summe keinen Hinweis auf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den T2-Zeiten der Knorpeltransplantate aus der Hypertrophie- beziehungsweise aus der Kontrollgruppe. Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem MOCART-Score und der T2-Relaxationszeit gezeigt werden. In diesem Patientenkollektiv ging ein steigender MOCART-Score mit einer abnehmenden T2-Relaxationszeit einher.

### 3.2.3 T2-Relaxationszeit: Transplantat vs. physiologischer Knorpel

Im Weiteren wurden die T2-Relaxationszeiten der Transplantate mit den T2-Werten physiologischer / gesunder Knorpelareale verglichen. Im Vergleich zwischen den T2-Relaxationszeiten der Transplantate der Hypertrophie- und Kontrollgruppe gab es im zeitlichen Verlauf keinen Anhalt für signifikante Unterschiede. Gleiches galt ebenfalls für den Vergleich der T2-Zeiten der gesunden Knorpelareale untereinander ( $p > 0,05$ ). Die Berechnungen für die T2-Zeiten gesunder Knorpelstellen erfolgten an drei verschiedenen Lokalisationen (*siehe Kapitel 2.3.4*).

Somit beschränkten sich die weiteren Überlegungen, auf die T2-Zeiten des Transplantates der Hypertrophiegruppe und die Werte des gesunden Knorpels einer Lokalisation.

Drei und sechs Monate nach dem operativen Eingriff zeigten sich signifikante Unterschiede der T2-Relaxationszeit zwischen Transplantat und physiologischem / gesundem Knorpel. Mittelwerten der Transplantate von  $48,0 \pm 18,4$  ms (3 Monate post-op.) und  $45,6 \pm 16,3$  ms (6 Monate post-op.) standen Zeiten von  $33,2 \pm 7,0$  ms (3 Monate post-op.) und  $31,8 \pm 4,8$  ms (6 Monate post-op.) gegenüber. Dies entsprach statistisch signifikanten Unterschieden zu beiden Zeitpunkten.  $p = 0,018$  (3 Monate post-op.) und  $p = 0,02$  (6 Monate post-op.) (*siehe Tabelle 25*).

Kontroll- untersuchung	Mittelwert Transplantat $\pm$ SD	Mittelwert Gesunder Knorpel $\pm$ SD	p - Wert	Quotient
<b>3 Monate</b>	$48,0 \pm 18,4$	$33,2 \pm 7,0$	0,018	1,4
<b>6 Monate</b>	$45,6 \pm 16,3$	$31,8 \pm 4,8$	0,020	1,4
<b>12 Monate</b>	$39,3 \pm 8,3$	$31,0 \pm 4,7$	0,098	1,3
<b>24 Monate</b>	$34,8 \pm 7,3$	$31,4 \pm 5,1$	0,163	1,1
<b>36 Monate</b>	$34,6 \pm 5,7$	$29,9 \pm 5,5$	0,825	1,2
<b>48 Monate</b>	$34,2 \pm 7,4$	$31,5 \pm 3,3$	0,030	1,1

*Tabelle 25: T2-Relaxationszeit Knorpeltransplantat und gesunder Knorpel im zeitlichen Verlauf*

Die Berechnung der T2-Zeiten für den physiologischen Knorpel zeigte konstante Werte, ohne signifikante Abweichungen, über den gesamten Kontrollzeitraum bis 48 Monate nach der Knorpeltransplantation (*siehe Abbildung 29*).

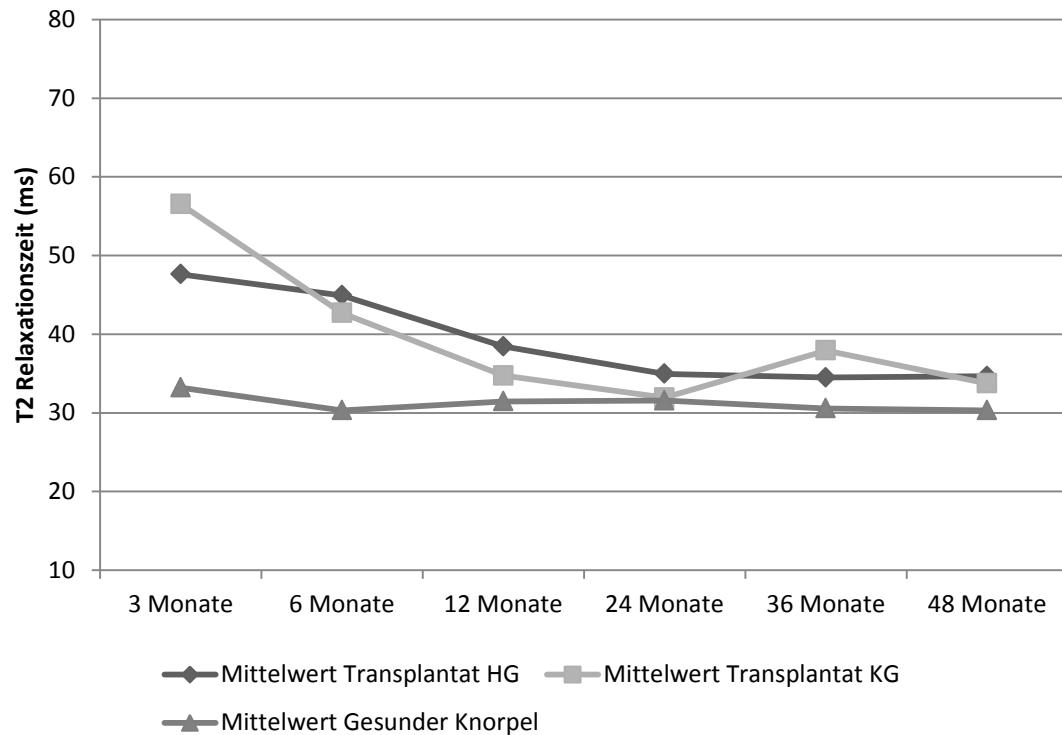


Abbildung 29: T2-Relaxationszeit: Knorpeltransplantat HG, KG und gesunder Knorpel

Ein gebildeter Quotient aus „T2-Zeit-Transplantatknorpel“ und „T2-Zeit-Gesunder-Knorpel“ beschrieb eine fallende Tendenz im Rahmen des Follow-Up. Der Ausgangs- und zugleich Maximalwert von 1,4 stammte aus den Daten der Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten. Der Minimalwert von 1,1 wurde das erste Mal zum Zeitpunkt 24 Monate postoperativ erreicht. Dieser Quotient bestätigte sich bei der letzten Datenerfassung nach 48 Monaten (*siehe Tabelle 25*). Insgesamt entsprach dies einem Rückgang um 21% im Zeitraum der berücksichtigten Nachuntersuchungen.

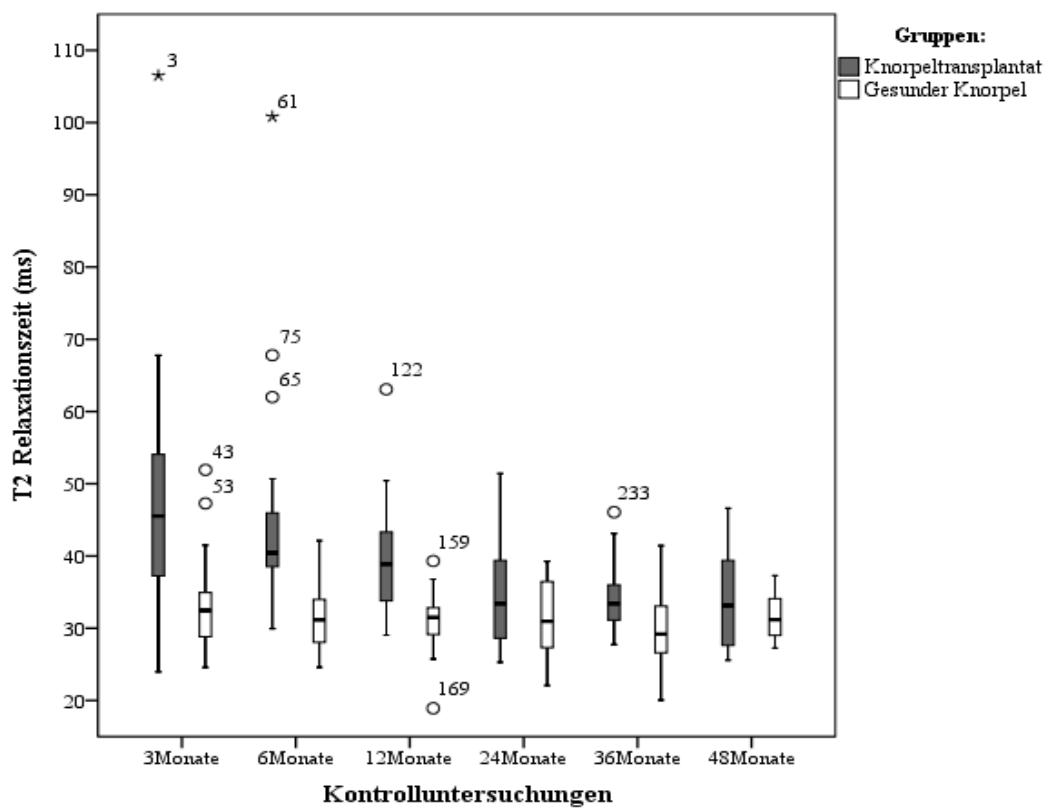


Abbildung 30: T2-Relaxationszeit Knorpeltransplantat und gesunder Knorpel im zeitlichen Verlauf  
 Bei den Ziffern 3, 43, 53, 61, 65, 75, 122, 159, 169, 233 handelt sich um gemessene Ausreißer

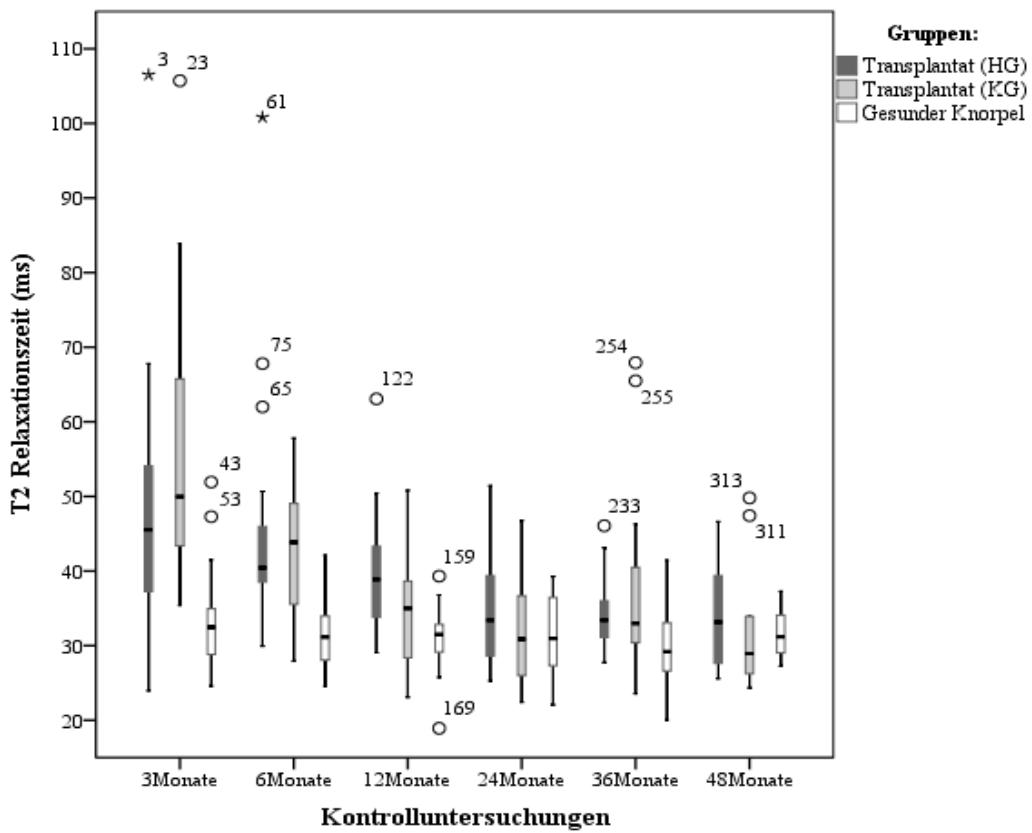


Abbildung 31: T2-Relaxationszeit Knorpeltransplantat (Hypertrophie- und Kontrollgruppe) und gesunder Knorpel im zeitlichen Verlauf

Bei den Ziffern 3, 23, 43, 53, 61, 65, 75, 122, 159, 169, 233, 254, 255, 311, 313 handelt sich um gemessene Ausreißer

Bei einer Anzahl von  $N = 9$  Patienten konnten im Zeitraum 6 bis 8 Jahre nach dem operativen Eingriff noch Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. Zu diesem Zeitpunkt erschienen noch 3 weibliche und 6 männliche Patienten zu den MRT-Untersuchungen. In diesem Zusammenhang erfolgte die Bestimmung der T2-Relaxationszeiten für diese Gruppe (siehe Tabelle 26). 7 (77,8%) der zu kontrollierenden Knorpeltransplantate waren am medialen oder lateralalen Femurcondylus lokalisiert. Bei den anderen beiden (22,2%) Patienten wurde eine Knorpeltransplantation an der medialen oder lateralen Patella vorgenommen.

Kontrolluntersuchung:	Mittelwert $\pm$ SD (ms)
72 Monate	$40,9 \pm 18,1$
84 Monate	$41,3 \pm 27,6$
96 Monate	$49,9 \pm 31,3$

Tabelle 26: T2-Relaxationszeiten für das Knorpeltransplantat zu bestimmten Zeitpunkten bei einer Patientenzahl von  $N = 9$

Es zeigte sich eine Zunahme der T2-Relaxationszeit im Vergleich zu den Kontrolluntersuchungen 48 Monate postoperativ. Ein Anstieg von  $34,2 \pm 7,4$  ms (48 Monate postoperativ) auf  $40,9 \pm 18,1$  ms (72 Monate postoperativ) war zu verzeichnen. Das entsprach im Durchschnitt einer relativen Zunahme um 19,6%. Den Verlauf der logarithmierten T2-Relaxationszeiten zeigt Abbildung 32a.

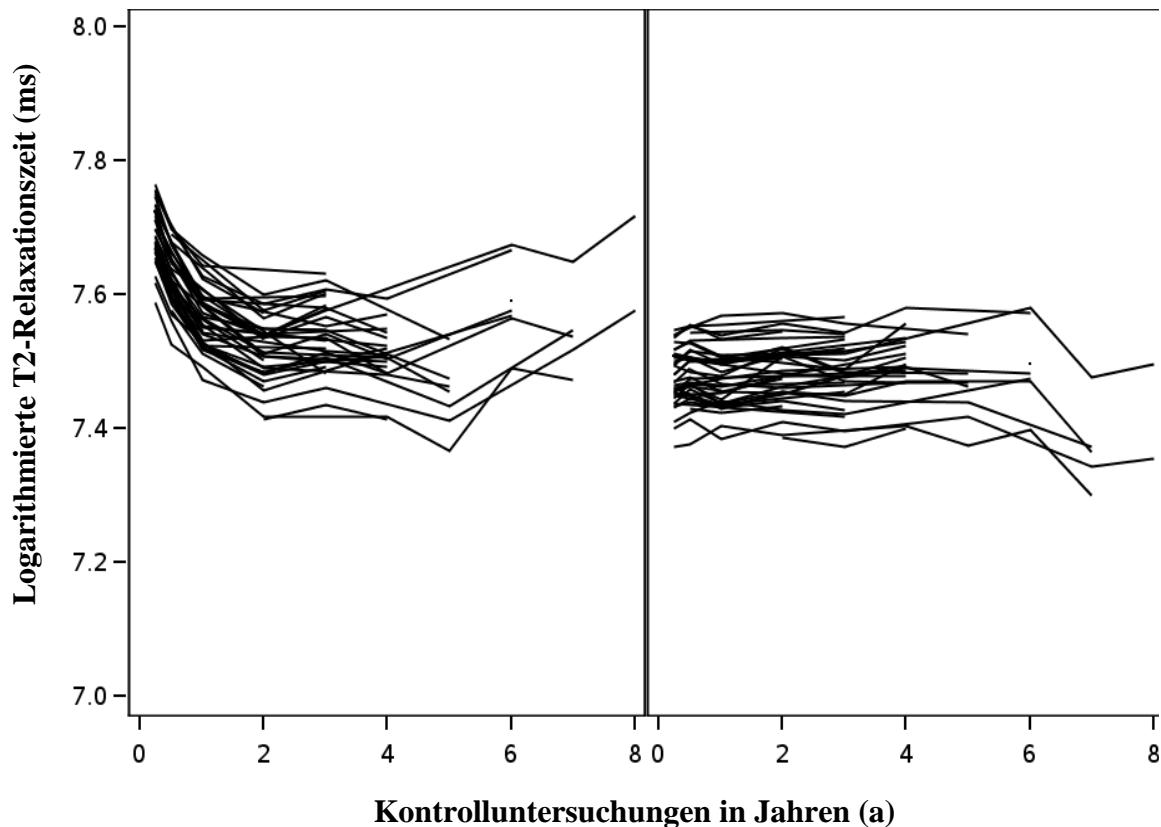


Abbildung 32a: Verlauf der logarithmierten T2-Relaxationszeit für die Transplantate (links) und den gesunden Knorpel (rechts)

Fazit: In der Kontrolluntersuchung nach 12 Monaten konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Transplantate und dem physiologischen / gesunden Knorpel ermittelt werden. Eine Angleichung der T2-Relaxationszeiten der beiden verglichenen Gruppen (Transplantat und physiologischer Knorpel) erfolgte im ersten Jahr. Die Abnahme der T2-Relaxationszeiten lässt sich mittels T2-Mapping darstellen (siehe Abbildung 32b) Darüber hinaus konnte bei einer kleinen verbliebenen Anzahl kontrollierter Patienten ( $N = 9$ ) ein erneuter Anstieg der T2-Relaxationszeit nach circa 6 Jahren beobachtet werden. Da es sich hierbei aber um eine sehr kleine Stichprobe handelt ist eine abschließende Interpretation der Werte nicht möglich. Hierfür werden weitere Untersuchungsergebnisse im Langzeitverlauf benötigt.

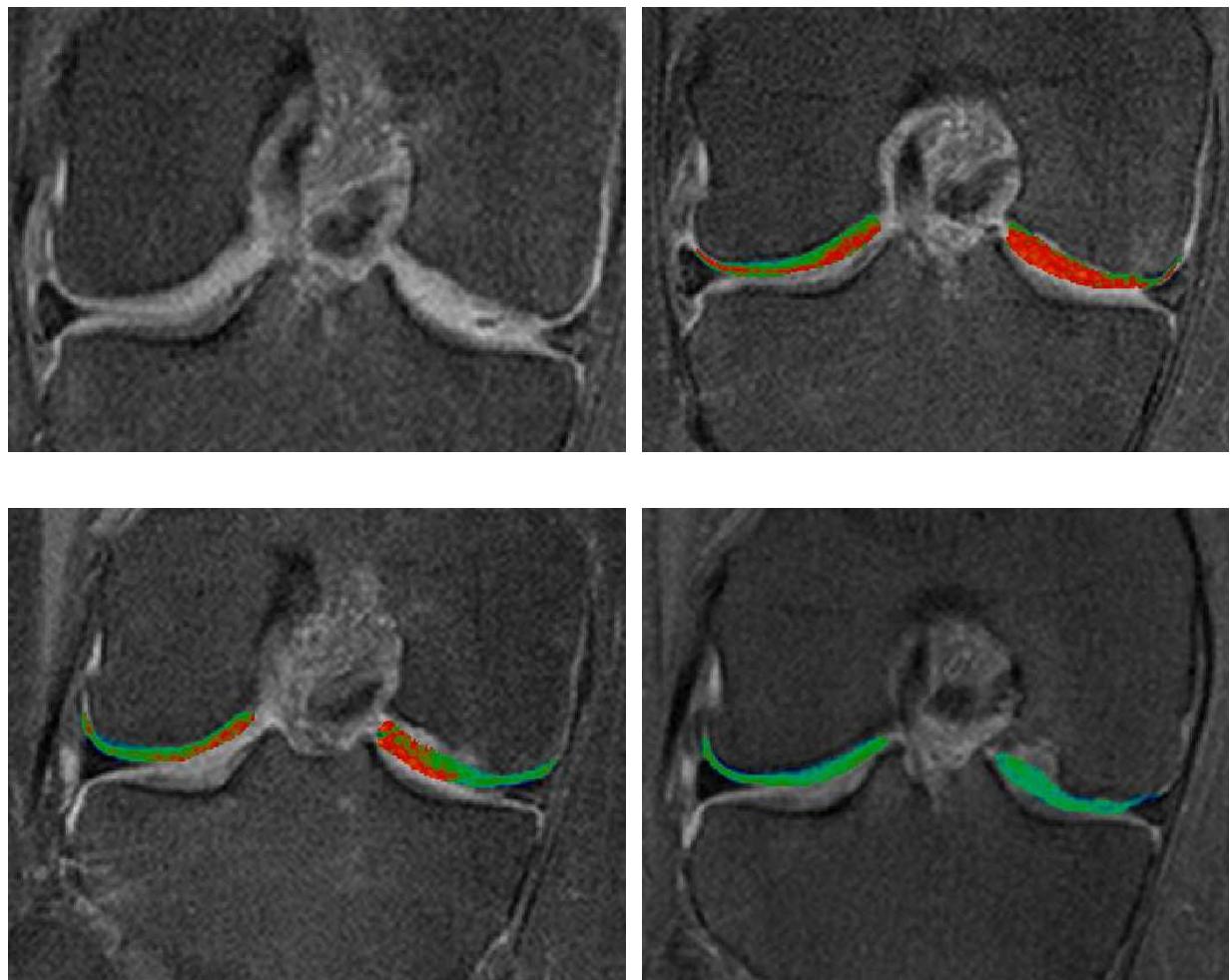


Abbildung 32b: T2-Mapping, Knorpeltransplantat am medialen FC (im coronaren MRT-Bild rechts);

Links oben: Femur coronar 6 Monate postoperativ, ME-Sequenz

Rechts oben: Femur coronar 6 Monate postoperativ, T2-Mapping

Links unten: Femur coronar 24 Monate postoperativ, T2-Mapping

Rechts unten: Femur coronar 48 Monate postoperativ, T2-Mapping

### 3.2.4 T2-Relaxationszeit: Hypertrophiertes Transplantat und Gegenlager

Die folgenden Ausführungen beschäftigen sich mit einem möglichen Einfluss des hypertrophierten Transplantates auf den Knorpel des entsprechenden Gegenlagers. In diesem Abschnitt ging es darum herauszufinden, ob die quantitativen Berechnungen mittels T2-Relaxationszeit einen ersten Hinweis auf qualitative Änderungen im Knorpel des Gegenlagers geben könnten. Verursacht durch ein überdimensioniertes Transplantat. Hierfür hat man sich auf die Transplantathypertrophie am Femurcondylus konzentriert. Der korrelierende Gelenkpartner war in diesem Fall das mediale und laterale Tibiaplateau. Eine Anzahl von 12 Patienten aus der Hypertrophiegruppe stand den Bewertungen zur Verfügung. Davon waren 10 (83%) Transplantathypertrophien am medialen FC und 2 (17%) am lateralen FC lokalisiert. Die T2-Relaxationszeit der hypertrophierten Transplantate betrug 3 Monate postoperativ im Mittel  $49,9 \pm 17,3$  ms. Bei den Berechnungen zeigte sich eine hoch signifikante Abnahme der T2-Relaxationszeit auf einen Wert von  $33,6 \pm 6,4$  ms bis 48 Monate nach der Operation ( $p < 0,000$ ). Demgegenüber steht eine konstante T2-Relaxationszeit des Tibiaplateaus, ohne signifikante Schwankungen, über den gesamten Beobachtungszeitraum von 48 Monaten. Der erste ermittelte Wert von  $27,6 \pm 3,4$  ms 3 Monate postoperativ wies keinen statistisch signifikanten ( $p > 0,05$ ) Unterschied zur letzten bestimmten T2-Relaxationszeit  $27,4 \pm 3,2$  ms, 48 Monate nach dem Eingriff, auf (*siehe Tabelle 27*). Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit den T2-Relaxationszeiten für das Tibiaplateau, das dem Transplantat gegenüber lag, in der Gruppe ohne Transplantathypertrophie zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zu den verschiedenen Kontrollzeitpunkten.

Ein Rückgang der zu verzeichnenden Hypertrophien konnte ebenfalls beobachtet werden. Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen nach 48 Monaten hatten sich 4 (33%) Transplantathypertrophien zurück gebildet. Dies konnte MR-morphologisch mit Bestimmung des Hypertrophiequotienten bewiesen werden. Weitere 3 (25%) Individuen sind zur Kontrolluntersuchung nach 4 Jahren nicht erschienen. Die verbliebenen 5 Patienten zeigten noch eine geringe Transplantathypertrophie 1. Grades.

Kontrolluntersuchung	T2-Relaxationszeit $\pm$ SD	
	(HG)	(KG)
<b>3 Monate</b>	$27,6 \pm 3,5$	$29,2 \pm 11,6$
<b>6 Monate</b>	$26,7 \pm 3,0$	$27,3 \pm 3,7$
<b>12 Monate</b>	$27,0 \pm 3,2$	$27,1 \pm 5,6$
<b>24 Monate</b>	$25,0 \pm 2,8$	$24,2 \pm 4,0$
<b>36 Monate</b>	$25,8 \pm 3,0$	$26,0 \pm 2,3$
<b>48 Monate</b>	$27,4 \pm 3,3$	$27,2 \pm 1,9$

*Tabelle 27: T2-Relaxationszeit des entsprechenden Gegenlagers zum hypertrophierten bzw. nicht-hypertrophierten Knorpeltransplantat*

Fazit: Es bestand bei diesen Untersuchungen kein nachweisbarer Einfluss einer Transplantathypertrophie auf die T2-Relaxationszeit des korrelierenden Gegenlagers im Vergleich zu den Knorpeltransplantaten die keine Hypertrophie aufwiesen.

Allerdings konnte ein Einfluss aller Knorpeltransplantate mit Lokalisation am Femurkondylus auf die T2-Relaxationszeit des korrespondierenden Tibiaplateaus, unabhängig von einer Transplantathypertrophie, gezeigt werden. Im Vergleich der T2-Relaxationszeiten des Tibiaplateaus (medial / lateral) das dem Knorpeltransplantat am Femurcondylus direkt gegenüber lag mit den T2-Relaxationszeiten der Tibiaplateaus (medial / lateral) die auf der jeweils kontralateralen Seite lagen, konnte zu jedem Kontrollzeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die T2-Relaxationszeiten, die für die Tibiaknorpelregionen jeweils direkt gegenüber von einem Transplantat bestimmt werden konnten, waren im Durchschnitt statistisch signifikant höher, als die T2-Zeiten die für das kontralaterale Tibiaplateau ermittelt wurden ( $p < 0,000$ ). Der Mittelwert für die T2-Relaxationszeit der Tibiaplateaus, die kein Gegenlager zu den Knorpeltransplantaten darstellten, betrug  $23,8 \pm 3,9$  ms. Die kleinste gemessene Zeit lag bei 16,6 ms und das Maximum bei 36,2 ms. Es konnten keine statistisch signifikanten Schwankungen der T2-Relaxationszeiten im Verlauf der Kontrolluntersuchungen für das Tibiaplateau festgestellt werden.

### 3.2.5 T2-Relaxationszeit: Einflussfaktor Transplantatlokalisation

Zunächst erfolgte die Bestimmung der T2-Relaxationszeiten für die Transplantate der Hypertrophie- und Kontrollgruppe. Im anschließenden Vergleich der T2-Zeiten, konnte für die Werte der Knorpeltransplantate beider Gruppen kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ) beschrieben werden. Das nächste Augenmerk wurde auf die Ermittlung potenzieller Einflussfaktoren auf die T2-Relaxationszeiten gelegt. Zunächst stand die Transplantatlokalisation im Fokus der Berechnungen. Die Unterteilung der Patienten erfolgte in eine Gruppe mit Transplantatlokalisation an der Patella ( $N = 19$ ) und ein Kollektiv mit einer Knorpeltransplantation am Femurcondylus ( $N = 22$ ). Hierbei konnte keine weitere Unterteilung in mediale und laterale Kompartimente, aufgrund zu geringer Fallzahlen, gemacht werden.

Die Gruppe mit der Transplantatlokalisation am FC setzte sich aus 22 (53,7%) Patienten zusammen. Hiervon waren 13 (59,1%) Patienten männlichen und 9 Personen (40,9%) weiblichen Geschlechts. Das Vergleichskollektiv zählte insgesamt 19 Individuen, von denen 9 (47,4%) männlich und 10 (52,6%) weiblich waren. In dieser Gruppenzusammensetzung wurde auf die gleichmäßige Verteilung bestimmter Patienten- und Transplantateigenschaften geachtet (*siehe Tabelle 28*). Ein signifikanter Unterschied wurde mittels T-Test ausgeschlossen. Dies ermöglichte eine bessere Vergleichbarkeit der T2-Relaxationszeiten im weiteren Verlauf.

Patienten- gruppe	Mittelwert Alter $\pm$ SD (J.)	Range Alter	Mittelwert Defektgröße $\pm$ SD (cm $^2$ )	Range Defektgröße (cm $^2$ )	Mittelwert BMI $\pm$ SD (kg/m $^2$ )	Range BMI
<b>FC</b>	$34,6 \pm 10,8$	15,6 – 57,8	$5,8 \pm 2,9$	2,1 – 15,0	$24,5 \pm 3,3$	19,0 – 31,1
<b>PAT</b>	$32,9 \pm 12,7$	12,0 – 48,7	$5,2 \pm 2,6$	2,0 – 12,0	$26,7 \pm 4,7$	19,2 – 35,3
<b>p – Wert</b>	0,646		0,493		0,092	

*Tabelle 28: Femurcondylus-Gruppe und Patella-Gruppe im Vergleich*

Zunächst erfolgte eine jeweils separate Betrachtung der T2-Relaxationszeiten für die Femurcondylus- beziehungsweise Patella-Gruppe. Die Zahl der teilnehmenden Probanden ging in der Gruppe mit Knorpeltransplantat am Femurcondylus von  $N = 21$  bei der Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten auf  $N = 11$  nach 48 Monaten zurück. Das entspricht einer relativen Abnahme um 47,6%.

Ein signifikanter Rückgang der T2-Relaxationszeiten konnte bei den Nachuntersuchungen 6 Monate ( $p = 0,02$ ) und 12 Monate postoperativ ( $p = 0,026$ ), verglichen mit der jeweiligen (3 Monate bzw. 6 Monate) Voruntersuchung, festgestellt werden. Der erste erhobene Mittelwert nach 3 Monaten belief sich in der FC-Gruppe auf  $49,8 \pm 16,8$  ms. Im weiteren Verlauf erfolgte ein sukzessiver Rückgang T2-Relaxationszeit auf  $36,2 \pm 8,7$  ms nach 48 Monaten. Beim Vergleich der T2-Werte 48 Monate nach der Knorpeltransplantation mit den T2-Zeiten 6 Monate postoperativ ( $47,0 \pm 14,2$  ms) zeigte sich ein signifikanter ( $p = 0,012$ ) Rückgang im Follow-Up um 23,4% (siehe Tabelle 29 und Abbildung 33).

Kontrolluntersuchung	Mittelwert $\pm$ SD	Range (Min. – Max.)
	(ms)	(ms)
<b>3 Monate</b>	$49,8 \pm 16,8$	$31,0 – 106,5$
<b>6 Monate</b>	$47,0 \pm 14,2$	$29,9 – 100,8$
<b>12 Monate</b>	$39,7 \pm 7,4$	$30,8 – 63,1$
<b>24 Monate</b>	$33,1 \pm 6,5$	$25,3 – 46,4$
<b>36 Monate</b>	$38,7 \pm 12,7$	$23,6 – 67,9$
<b>48 Monate</b>	$36,2 \pm 8,7$	$25,6 – 49,8$

*Tabelle 29: T2-Relaxationszeiten des Transplantates bei Transplantatlokalisierung am Femurcondylus*

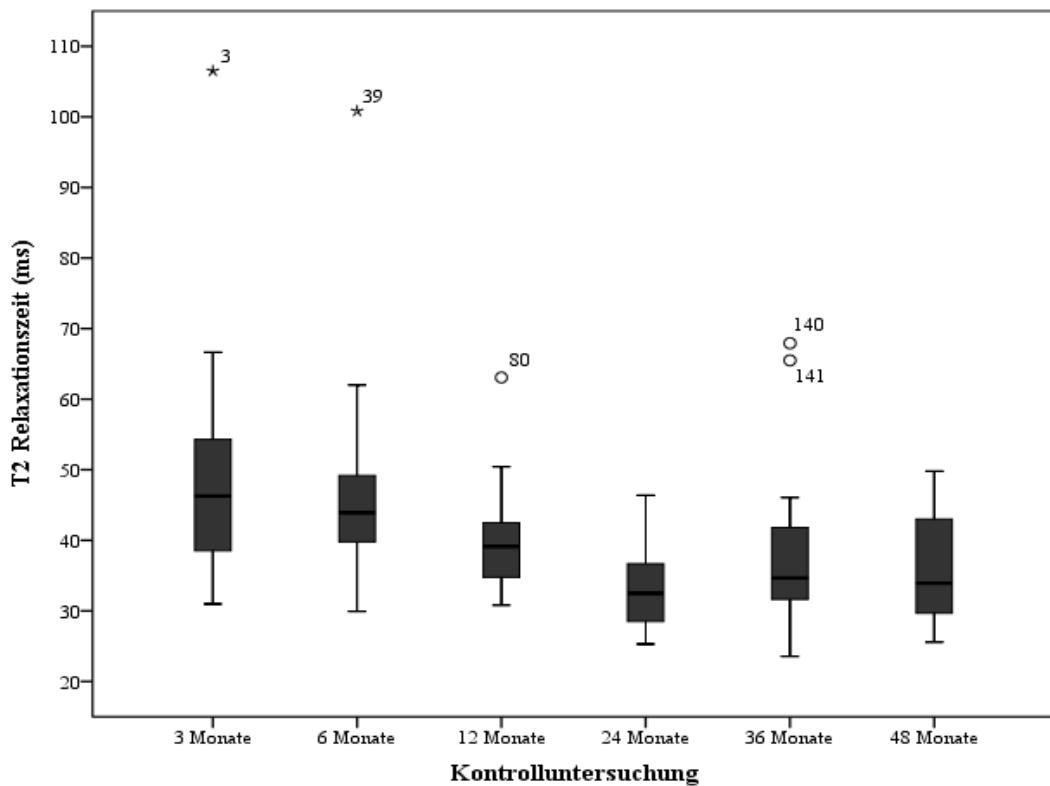


Abbildung 33: T2-Relaxationszeit im zeitlichen Verlauf bei Patienten mit Transplantat am FC

Bei den Ziffern 3, 39, 80, 140, 141 handelt sich um gemessene Ausreißer

**Wilcoxon-Test:**

3 Monate versus 6 Monate ( $p = 0,020$ )

6 Monate versus 12 Monate ( $p = 0,026$ )

12 Monate versus 24 Monate ( $p = 0,925$ )

24 Monate versus 36 Monate ( $p = 0,859$ )

36 Monate versus 48 Monate ( $p = 0,314$ )

Auch in der Gruppe mit einer MACT an der Patella war ein Rückgang der Patientenzahl zu verzeichnen. Waren es drei Monate postoperativ noch  $N = 19$  Patienten, konnte 48 Monate bei 9 (47,4%) Patienten eine Kontrolluntersuchung durchgeführt werden. Die Teilnehmer dieses Kollektivs zeigten zunächst drei Monate nach dem Eingriff im Mittel eine höhere T2-Relaxationszeit ( $51,4 \pm 16,3$  ms) als das Vergleichskollektiv der Patienten mit MACT am Femurcondylus. Zu bemerken war ein schnellerer Rückgang der T2-Zeiten. Nach 36 Monaten konnte für die PAT-Gruppe ein Mittelwert von  $33,2 \pm 5,8$  ms ausgegeben werden. Dies entsprach einem Wert, der um 13,1%-Punkte niedrigerer lag als in der FC-Gruppe ( $38,7 \pm 12,7$  ms). Eine signifikante Rückbildung der T2-Zeiten erfolgte zwischen den Kontrolluntersuchungen 6 Monate / 12 Monate ( $p = 0,04$ ) und 12 Monate / 24 Monate ( $p = 0,017$ ).

Insgesamt ist der Rückgang der T2-Relaxationszeit in der PAT-Gruppe zwischen dem 6 Monat und 48 Monat mit durchschnittlich 4 ms sehr deutlich ( $p = 0,003$ ) (siehe Tabelle 30 und Abbildung 34).

Kontrolluntersuchung	Mittelwert $\pm$ SD	Range (Min. – Max.)
	(ms)	(ms)
<b>3 Monate</b>	$51,4 \pm 16,3$	23,9 – 83,9
<b>6 Monate</b>	$40,4 \pm 10,5$	27,9 – 67,8
<b>12 Monate</b>	$33,5 \pm 7,7$	23,1 – 50,8
<b>24 Monate</b>	$34,0 \pm 8,3$	22,4 – 51,4
<b>36 Monate</b>	$33,2 \pm 5,8$	27,2 – 46,3
<b>48 Monate</b>	$36,2 \pm 6,2$	24,4 – 44,6

Tabelle 30: T2-Relaxationszeiten des Transplantates bei Transplantatlokalisierung an der Patella

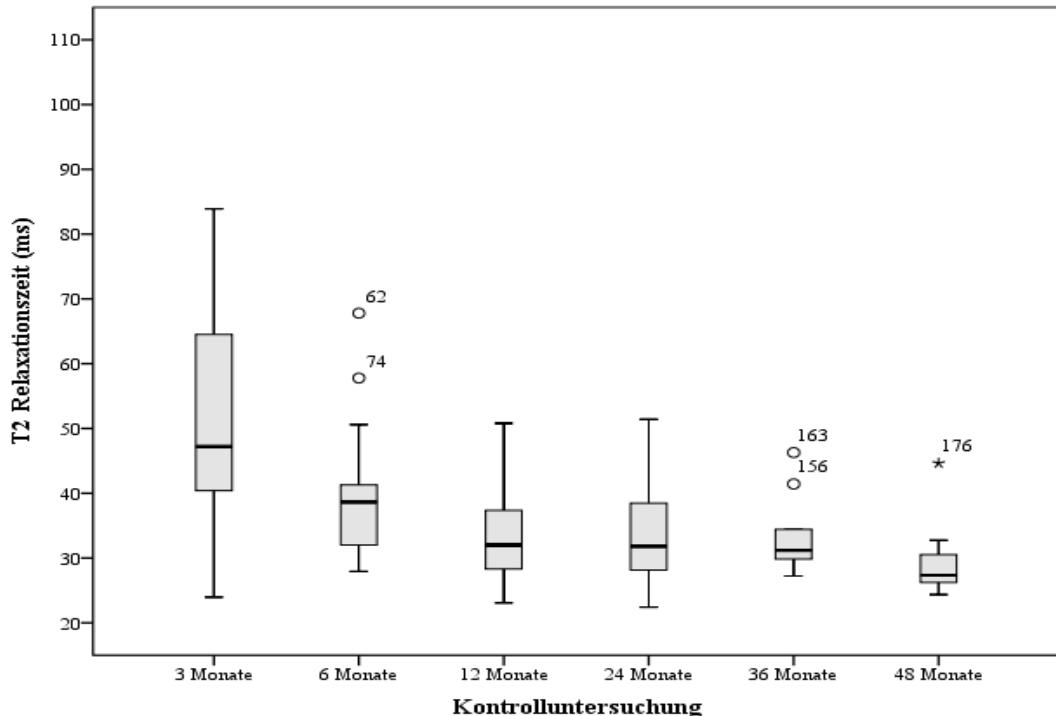


Abbildung 34: T2-Relaxationszeit im zeitlichen Verlauf bei Patienten mit Transplantat am FC

Bei den Ziffern 62, 74, 156, 163, 176 handelt sich um gemessene Ausreißer

Wilcoxon-Test:

3 Monate versus 6 Monate ( $p = 0,279$ )

6 Monate versus 12 Monate ( $p = 0,040^*$ )

12 Monate versus 24 Monate ( $p = 0,017^*$ )

24 Monate versus 36 Monate ( $p = 0,307$ )

36 Monate versus 48 Monate ( $p = 0,424$ )

Im darauf folgenden Schritt erfolgte eine vergleichende Beurteilung der T2-Relaxationszeiten beider Gruppen (FC und PAT) zu den verschiedenen Kontrollzeitpunkten. Die Analyse der erhobenen Daten ergab im postoperativen Verlauf einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,016$  / „The mixed Procedure“) der T2-Relaxationszeit zwischen den Patienten mit Transplantat am Femurcondylus beziehungsweise an der Patella (siehe Tabelle 31 und Abbildung 35).

<b>Kontrolluntersuchung</b>	<b>Mittelwert <math>\pm</math> SD</b>	<b>Mittelwert <math>\pm</math> SD</b>
	<b>(ms) / PAT</b>	<b>(ms) / FC</b>
<b>3 Monate</b>	$51,4 \pm 16,3$	$49,8 \pm 16,8$
<b>6 Monate</b>	$40,4 \pm 10,5$	$47,0 \pm 14,2$
<b>12 Monate</b>	$33,5 \pm 7,7$	$39,7 \pm 7,4$
<b>24 Monate</b>	$34,0 \pm 8,3$	$33,1 \pm 6,5$
<b>36 Monate</b>	$33,2 \pm 5,8$	$38,7 \pm 12,7$
<b>48 Monate</b>	$36,2 \pm 6,2$	$36,2 \pm 8,7$

*Tabelle 31: T2-Relaxationszeiten des Transplantates bei Transplantatlokalisierung an der Patella bzw. am Femurcondylus*

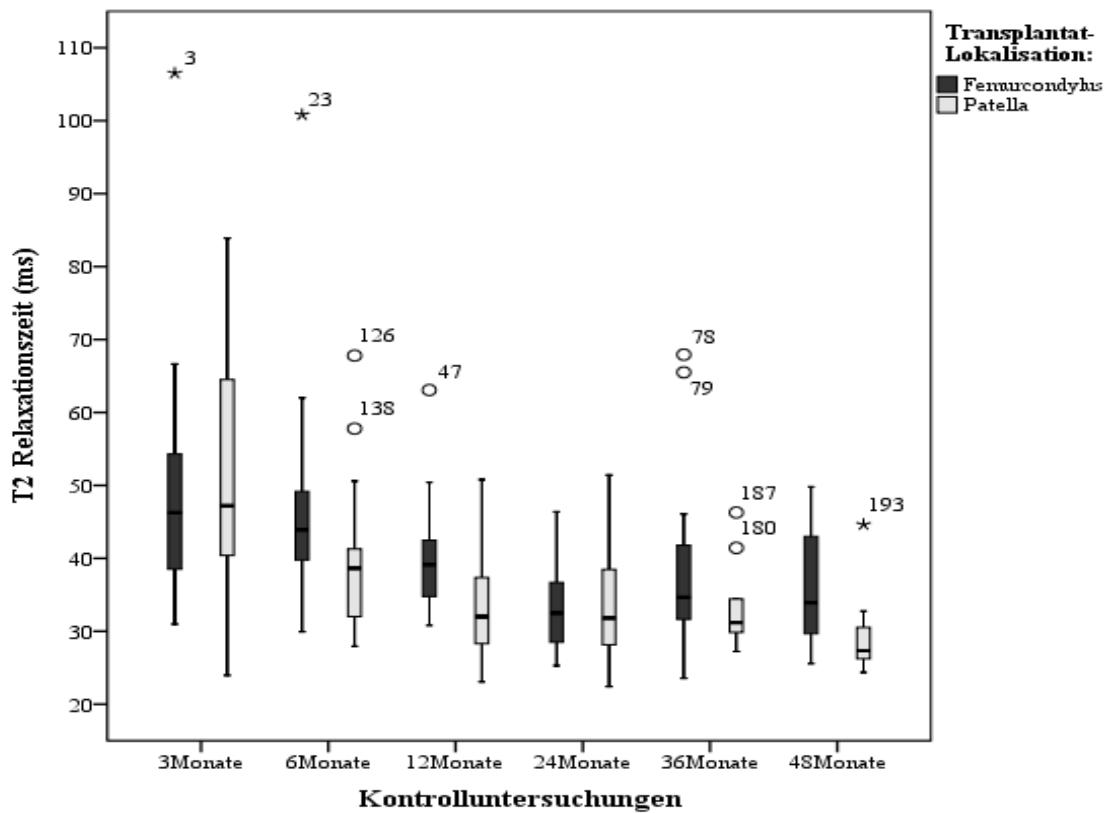


Abbildung 35: T2-Relaxationszeiten beider Gruppen (FC und PAT) im zeitlichen Verlauf  
Bei den Ziffern 3, 23, 47, 78, 79, 126, 138, 180, 187, 193 handelt sich um gemessene Ausreißer

Mann-Whitney-U-Test:  
3 Monate ( $p = 0,528$ )

6 Monate ( $p = 0,036$ )

12 Monat ( $p = 0,014$ )

24 Monate ( $p = 0,902$ )

36 Monate ( $p = 0,164$ )

48 Monate ( $p = 0,05$ )

Fazit: Die Transplantatlokalisierung hat einen signifikanten ( $p = 0,0161$ ) Einfluss auf die Höhe der T2-Relaxationszeit im zeitlichen Verlauf der Kontrolluntersuchungen.

### 3.2.6 T2-Relaxationszeit: Einflussfaktor Patientenalter

Für diese Berechnungen wurde das Patientenkollektiv ( $N = 41$ ), für das die T2-Relaxationszeiten erhoben wurden, in zwei Gruppen aufgeteilt. Das eine Kollektiv beinhaltete die Patienten deren Alter  $\leq 35$  Jahre war ( $N = 20$ ). Die verbliebenen Probanden, die das 35 LJ. bereits vollendet hatten, bildeten die zweite Gruppe ( $N = 21$ ). Eine ungleichmäßige Verteilung der Defektlokalisierungen, als möglicher Einflussfaktor

auf die T2-Relaxationszeit, wurde ausgeschlossen. Die Anzahl der Patienten mit einem Knorpeldefekt an der Patella war mit  $N = 9$  in jeder Gruppe genau identisch. Defekte mit Lage am Femurcondylus kamen in der Gruppe  $> 35$  Lebensjahr einmal mehr vor ( $N = 12$ ). In dem Patientenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von  $23,8 \pm 6,9$  Jahre lag die absolute Häufigkeit von Defekten am Femur bei  $N = 11$  (siehe Abbildung 36).

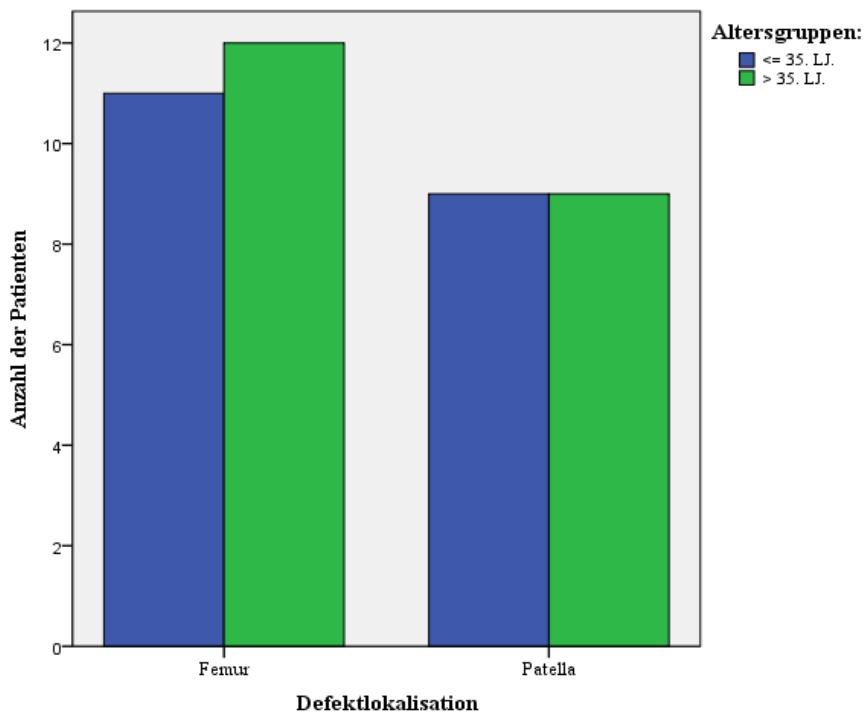


Abbildung 36: Verteilung der Knorpeldefekte in der Gruppe mit Patienten  $\leq 35$  Jahren und  $> 35$  Jahren

Die Werte für den Body-Mass-Index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) zeigten im Vergleich beider Gruppen einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,0008$ ). Der BMI bei den Patienten mit einem Alter  $> 35$  Jahren ist im Durchschnitt 20,9% höher als bei den jüngeren Patienten. Das entspricht im Mittel einem absoluten Wert von 5-BMI-Punkten. Dieser signifikante Unterschied konnte für die weiteren Überlegungen vernachlässigt werden, da ein Einfluss des Body-Mass-Index auf die T2-Relaxationszeit im Vorfeld mittels „The Mixed Procedure“ ausgeschlossen wurde ( $p = 0,9877$ ). Für die Defektgröße zeigte sich keine signifikante Differenz ( $p = 0,885$ ). Der Altersdurchschnitt von  $23,8 \pm 6,9$  Jahre, bei gleicher Anzahl weiblicher ( $N = 10$ ) und männlicher ( $N = 10$ ) Patienten, in der Gruppe  $\leq 35$  Jahre unterschied sich signifikant von dem Kollektiv mit einem mittleren Alter von  $43,5 \pm 5,4$  Jahre ( $p < 0,001$ ). Neun (42,9%) weibliche Patienten standen, in der Gruppe der älteren Patienten, zwölf (57,1%) männlichen Probanden gegenüber (siehe Tabelle 32).

Patienten- gruppe	Mittelwert Alter $\pm$ SD (J.)	Range Alter	Mittelwert Defektgröße $\pm$ SD (cm <sup>2</sup> )	Range Defektgröße	Mittelwert BMI $\pm$ SD (kg/m <sup>2</sup> )	Range BMI
$\leq 35$ . LJ.	$23,8 \pm 6,9$	$12,0 - 34,2$	$5,2 \pm 2,4$	$2,0 - 12,0$	$23,9 \pm 3,8$	$19,0 - 31,0$
$>35$ . LJ.	$43,5 \pm 5,4$	$35,2 \pm 57,8$	$5,3 \pm 3,2$	$2,0 - 15,0$	$28,5 \pm 4,3$	$22,3 - 38,3$
p – Wert	0,000		0,885		0,0008	

Tabelle 32: Gruppe  $\leq 35$ . Lebensjahr und Gruppe  $> 35$ . Lebensjahr im Vergleich

T-Test für den Vergleich der Mittelwerte;

Bei der Bewertung der T2-Relaxationszeiten in dieser Konstellation musste mit Blick auf die gesamte Untersuchungszeit in der Summe eine Abnahme der Teilnehmerzahlen in beiden Gruppen berücksichtigt werden. Ein Rückgang der untersuchten Patienten war bei den jüngeren Probanden von N = 17 drei Monate nach der Operation auf N = 11 bei der letzten durchgeführten Kontrolluntersuchung zu verzeichnen (35,2%). Zwischenzeitig kam es zu einem Anstieg der Teilnehmerzahl bei den Kontrolluntersuchungen nach 6 Monaten postoperativ. In der Vergleichsgruppe lag der relative Verlust der Teilnehmer nach 4 Jahren bei 55,6% (siehe Tabelle 33).

Kontrolluntersuchungen	Teilnehmerzahl der	Teilnehmerzahl der
	Gruppe $\leq 35$ . LJ. (N)	Gruppe $> 35$ . LJ. (N)
<b>3 Monate</b>	17	18
<b>6 Monate</b>	19	18
<b>12 Monate</b>	17	16
<b>24 Monate</b>	17	12
<b>36 Monate</b>	11	8
<b>48 Monate</b>	11	8

Tabelle 33: Teilnehmerzahl an den Kontrolluntersuchungen im zeitlichen Verlauf

Im Vergleich der T2-Relaxationszeiten steht für beide Gruppen ein signifikanter Rückgang im Verlauf der Kontrolluntersuchungen zu Buche (siehe Tabelle 34 und Abbildung 37). Die Patienten mit einem Alter  $\leq 35$  Jahren zeigten einen Rückgang von  $39,5 \pm 8,2$  ms (6 Monate postoperativ) auf  $31,5 \pm 9,2$  ms 48 Monate nach der Knorpeltransplantation (p = 0,027). Ein T2-Minimalwert von 20,6 ms wurde in der Kontrolluntersuchung nach 48 Monaten einmalig erreicht. Eine Abnahme der T2-

Minimal- bzw. T2-Maximalwerte zeigte sich in beiden Gruppierungen vor allem bis zur dritten Kontrolluntersuchung, 12 Monate nach dem operativen Eingriff. Danach konnten konstante Grenzen für die ermittelten T2-Relaxationszeiten beobachtet werden.

Auch bei dem älteren Patientenkollektiv, mit einem Mindestalter von 35,0 Jahren, wurde ein signifikanter Rückgang der T2-Werte zwischen dem 6. und 48. Monat festgestellt ( $p = 0,021$ ). Der Ausgangswert lag bei  $58,8 \pm 21,0$  ms und nahm im Verlauf um circa 34% auf  $37,4 \pm 6,6$  ms ab. Der gleichzeitige Rückgang der Streuung um den Mittelwert war mit einer Homogenisierung der T2-Relaxationszeiten der Transplantate der Patienten im zeitlichen Verlauf vereinbar.

Kontrolluntersuchung	Mittelwert $\pm$ SD	Range	p – Wert
	(ms)	(Min. – Max.) (ms)	
<b>3 Monate</b>			
• $\leq 35$ . LJ.	$49,3 \pm 14,2$	$31,0 – 83,9$	0,258
• $> 35$ . LJ.	$58,8 \pm 21,0$	$35,4 – 106,5$	
<b>6 Monate</b>			
• $\leq 35$ . LJ.	$39,5 \pm 8,2$	$29,9 – 62,0$	0,020
• $> 35$ . LJ.	$48,2 \pm 15,7$	$32,0 – 100,8$	
<b>12 Monate</b>			
• $\leq 35$ . LJ.	$34,1 \pm 8,7$	$23,1 – 63,1$	0,001
• $> 35$ . LJ.	$39,6 \pm 4,8$	$31,8 – 50,8$	
<b>24 Monate</b>			
• $\leq 35$ . LJ.	$30,8 \pm 7,0$	$21,0 – 46,4$	0,038
• $> 35$ . LJ.	$36,6 \pm 7,0$	$28,3 – 51,4$	
<b>36 Monate</b>			
• $\leq 35$ . LJ.	$29,6 \pm 5,1$	$23,6 – 43,1$	0,015
• $> 35$ . LJ.	$38,2 \pm 9,8$	$27,7 – 65,5$	
<b>48 Monate</b>			
• $\leq 35$ . LJ.	$31,5 \pm 9,2$	$20,6 – 49,8$	0,062
• $> 35$ . LJ.	$37,4 \pm 6,6$	$27,6 – 47,4$	

Tabelle 34: T2-Relaxationszeiten der Gruppen  $\leq 35$ . LJ. und  $> 35$ . LJ. im zeitlichen Verlauf;

Vergleich der T2-Relaxationszeiten beider Gruppen zu jedem Kontrollzeitpunkt mittels

Mann-Whitney-U-Test

Über den gesamten Zeitraum der Kontrolluntersuchungen zeigten sich erhöhte T2-Werte für die Gruppe mit den Patienten die älter als 35 Jahre waren. Im Durchschnitt lagen die T2-Zeiten der jüngeren Gruppe, über den gesamten Beobachtungszeitraum, im Vergleich mit dem älteren Kollektiv um 7,3 ms niedriger. Dieser Unterschied war abgesehen von der ersten (3 Monate postoperativ) und letzten (48 Monate postoperativ) Kontrolluntersuchung stets signifikant. Für die MRT-Untersuchung nach 48 Monaten musste angemerkt werden, dass sich noch 8 Patienten in der Gruppe der Patienten mit einem Alter > 35 Jahre befanden.

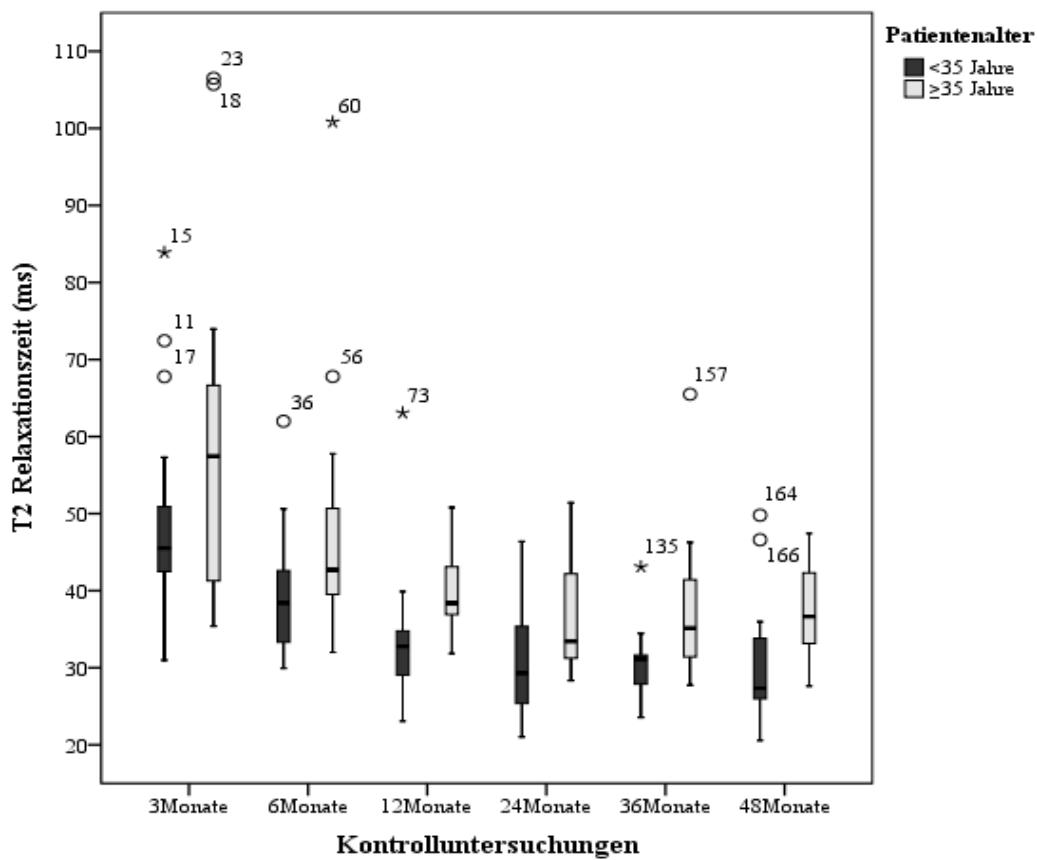


Abbildung 37: T2-Relaxationszeiten beider Gruppen ( $\leq 35$ . LJ. und  $> 35$ . LJ.) im zeitlichen Verlauf

Bei den Ziffern 11, 15, 17, 18, 23, 36, 56, 60, 73, 135, 157, 164, 166 handelt sich um gemessene Ausreißer

**Mann-Whitney-U-Test:**

3 Monate ( $p = 0,258$ )

6 Monate ( $p = 0,020$ )

12 Monat ( $p = 0,001$ )

24 Monate ( $p = 0,038$ )

36 Monate ( $p = 0,015$ )

48 Monate ( $p = 0,062$ )

Fazit: Es zeigt sich ein signifikanter Einfluss des Alters auf die T2-Relaxationszeit. Hierfür gibt es ebenfalls Hinweise in der statistischen Auswertung mittels „The Mixed Procedure“. Ein p-Wert von 0,0435 lässt sich errechnen. Darüber hinaus konnte eine durchschnittliche Zunahme der T2-Relaxationszeit um 2 ms pro Lebensjahr bestimmt werden.

### 3.2.7 T2-Relaxationszeit: Einflussfaktor Patientengeschlecht

Eine abschließende Betrachtung galt dem Patientengeschlecht als möglichen Einflussfaktor auf die T2-Relaxationszeit. Die Einteilung erfolgte in eine Patientengruppe weiblichen beziehungsweise männlichen Geschlechts. In dem Kollektiv der Frauen konnte man maximal auf N = 19 Teilnehmerinnen zurückgreifen. Bei den Männern war eine maximale Anzahl von N = 22, bei der Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten, zu verzeichnen. Zur letzten berücksichtigten MRT-Untersuchung erschienen im weiblichen Kollektiv noch N = 8 Patienten. Die Teilnehmerzahl bei den Männern lag bei N = 10. Das entspricht einem Rückgang der verfügbaren Kontrollzeiten pro Patientengruppe um  $\geq 50\%$  (siehe Tabelle 35).

Kontrolluntersuchungen	Teilnehmerzahl	
	weiblicher Patienten (N)	männlicher Patienten (N)
<b>3 Monate</b>	19	21
<b>6 Monate</b>	16	22
<b>12 Monate</b>	14	19
<b>24 Monate</b>	14	16
<b>36 Monate</b>	10	17
<b>48 Monate</b>	8	10

Tabelle 35: Teilnehmerzahl an den Kontrolluntersuchungen im zeitlichen Verlauf

Der Vergleich der erhobenen Patienten- und Transplantateigenschaften beider Kollektive zeigte eine ausgeglichene Statistik. Das Patientenalter zum Operationszeitpunkt lag bei den Männern im Mittel 4,7 Jahre höher als bei den Frauen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte sich nicht.

Der Patient mit dem höchsten Alter war zum Zeitpunkt des Eingriffs 57,8 Jahre alt und zählte zur Gruppe der männlichen Patienten (*siehe Tabelle 36*).

Patienten- gruppe	Mittelwert Alter $\pm$ SD (J.)	Range Alter	Mittelwert Defektgröße $\pm$ SD (cm <sup>2</sup> )	Range Defektgröße	Mittelwert BMI $\pm$ SD (kg/m <sup>2</sup> )	Range BMI
<b>Weiblich</b>	$30,9 \pm 10,5$	$14,3 - 46,3$	$5,4 \pm 2,3$	$2,0 - 15,0$	$25,8 \pm 4,2$	$19,2 - 32,2$
<b>Männlich</b>	$35,6 \pm 12,2$	$12,0 - 57,8$	$4,7 \pm 2,3$	$2,0 - 10,5$	$26,1 \pm 4,6$	$19,0 - 35,3$
<b>p – Wert</b>	0,193		0,441		0,797	

*Tabelle 36: Weibliches und Männliches Patientenkollektiv im Vergleich;*

*T-Test für den Vergleich der Mittelwerte;*

Bei der Betrachtung der errechneten T2-Relaxationszeiten war ein signifikanter Unterschied zwischen weiblichem und männlichem Kollektiv nur nach 48 Monaten ( $p = 0,035$ ) zu bemerken. Eine starke Abnahme der Teilnehmer und kleine Vergleichskollektive mit  $N = 8$  und  $N = 10$  bis zu diesem Kontrollzeitpunkt waren zu verzeichnen. Für beide Gruppen konnte ein signifikanter Rückgang der T2-Zeiten im Zeitraum 6 Monate postoperativ bis 48 Monate nach der Operation notiert werden. Der männliche Ausgangswert von  $45,6 \pm 15,0$  ms beschrieb einen Rückgang über 3,5 Jahre auf  $37,1 \pm 8,6$  ( $p = 0,050$ ). Sowohl die T2-Relaxationszeit bei der Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten (- 4,5 ms) als auch der T2-Wert nach 48 Monaten (- 8,4 ms) lag in der Gruppe der weiblichen Patienten niedriger, als bei den Männern. Eine Abnahme von  $41,1 \pm 9,7$  ms auf  $28,7 \pm 7,2$  ms konnte festgehalten werden ( $p = 0,002$ ). Eine Stabilisierung der Mittelwerte und eine Abnahme der Streuung um den Mittelwert zeigten sich ab der Kontrolluntersuchung 12 Monate postoperativ (*siehe Tabelle 37*).

Kontrolluntersuchung	Mittelwert $\pm$ SD (ms)	Range (Min. – Max.) (ms)	p – Wert
<b>3 Monate</b>			
• <b>Weiblich</b>	$47,7 \pm 14,9$	$24,0 – 83,9$	0,310
• <b>Männlich</b>	$55,5 \pm 20,6$	$28,4 – 106,5$	
<b>6 Monate</b>			
• <b>Weiblich</b>	$41,1 \pm 9,7$	$31,4 – 67,8$	0,280
• <b>Männlich</b>	$45,6 \pm 15,0$	$24,7 – 100,8$	
<b>12 Monate</b>			
• <b>Weiblich</b>	$33,5 \pm 6,0$	$26,7 – 45,1$	0,258
• <b>Männlich</b>	$39,2 \pm 8,9$	$23,1 – 63,1$	
<b>24 Monate</b>			
• <b>Weiblich</b>	$32,1 \pm 8,1$	$21,0 – 51,4$	0,152
• <b>Männlich</b>	$36,8 \pm 7,8$	$21,5 – 46,8$	
<b>36 Monate</b>			
• <b>Weiblich</b>	$30,0 \pm 4,9$	$23,6 – 41,4$	0,473
• <b>Männlich</b>	$39,1 \pm 12,0$	$27,2 – 67,9$	
<b>48 Monate</b>			
• <b>Weiblich</b>	$28,7 \pm 7,2$	$20,6 – 44,6$	0,035
• <b>Männlich</b>	$37,1 \pm 8,6$	$22,8 – 49,8$	

Tabelle 37: T2-Relaxationszeiten der weiblichen Gruppe und männlichen Gruppe im zeitlichen Verlauf;  
Vergleich der T2-Relaxationszeiten der beiden Gruppen zu jedem Kontrollzeitpunkt mittels  
Mann-Whitney-U-Test

Die Vergleiche der T2-Relaxationszeiten beider Gruppen zu den definierten Kontrolluntersuchungen zeigten im Zeitraum 3 Monate bis 36 Monate keine statistisch signifikanten Unterschiede. Eine Ausnahme stellte das Untersuchungsergebnis 48 Monate postoperativ dar. Hier lag ein p-Wert  $< 0,05$  bei geringer Patientenzahl vor (siehe Tabelle 37).

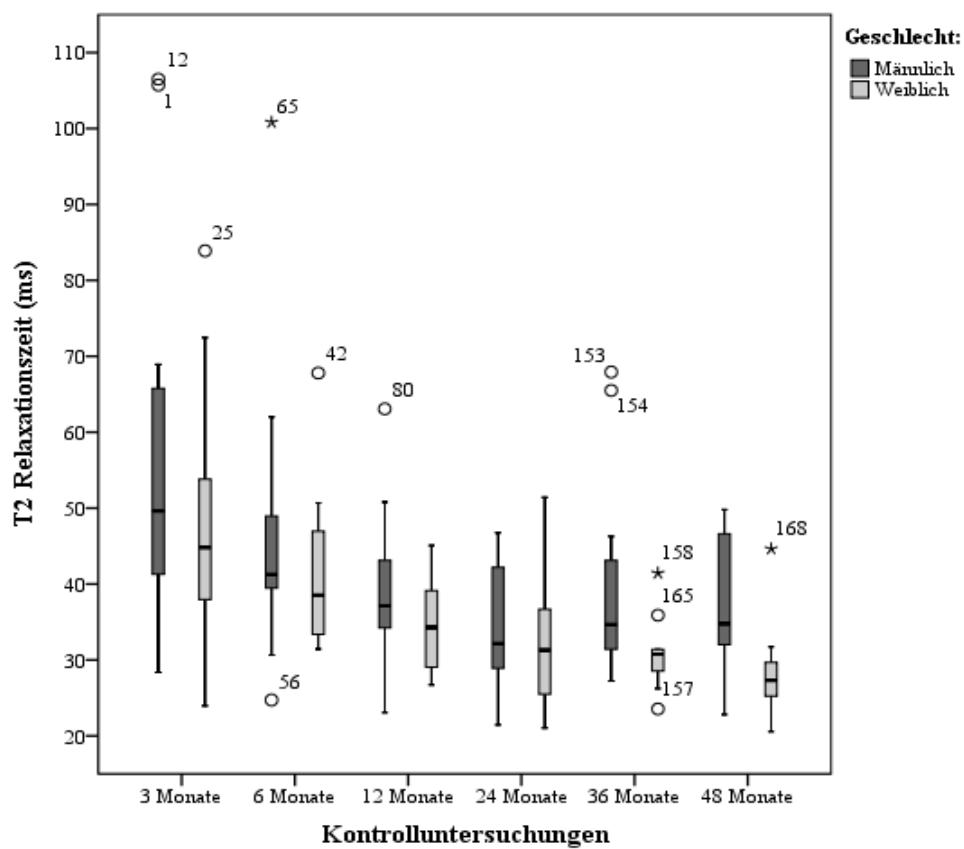


Abbildung 38: T2-Relaxationszeiten beider Gruppen (Weiblich und Männlich) im zeitlichen Verlauf

Bei den Ziffern 1, 12, 25, 42, 56, 65, 80, 153, 154, 157, 158, 15, 168 handelt sich um gemessene Ausreißer

**Mann-Whitney-U-Test:**

3 Monate ( $p = 0,310$ )

6 Monate ( $p = 0,280$ )

12 Monat ( $p = 0,258$ )

24 Monate ( $p = 0,152$ )

36 Monate ( $p = 0,473$ )

48 Monate ( $p = 0,035$ )

Fazit: In der Summe und im Gesamtüberblick gab es in diesem Patientenkollektiv keinen statistischen Hinweis für einen relevanten Einfluss des Geschlechts auf die T2-Relaxationszeit ( $p = 0,3603$ ). Unter Berücksichtigung der anderen Einflussfaktoren konnte dieses Ergebnis mittels „The Mixed Procedure“ bestätigt werden.

## 4. Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde eine radiologische Beurteilung der implantierten Novocart® 3D-Konstrukte im postoperativen Follow-Up durchgeführt. Novocart® 3D ist ein Therapieverfahren, das zur 3. Generation der Knorpelersatzverfahren mit autologen Chondrozyten zählt. Es wird vor allem zur Behandlung umschriebener, ganzschichtiger Knorpeldefekte angewendet.

Bei der Datenerfassung wurde zum einen das Augenmerk auf die Entstehung, Persistenz und die Risikofaktoren einer Transplantathypertrophie nach MACT gelegt. Des Weiteren erfolgte die Untersuchung der implantierten Knorpeltransplantate mittels konventioneller (MOCART) und biochemischer (T2-Relaxationszeit) Magnetresonanztomographie bis einschließlich 48 Monate postoperativ.

91 der 103 operierten Individuen konnten in diese prospektive Studie eingeschlossen werden. Für die Erhebung der T2-Relaxationszeiten wurden zwei Patientengruppen mit vergleichbaren Patienten- und Defekteigenschaften etabliert. Es erfolgte die Zuteilung von 20 Patienten in die Hypertrophiegruppe. Bei ihnen wurde im Vorfeld eine Transplantathypertrophie mittels MRT festgestellt. Ein zweites Patientenkollektiv wurde im Sinne einer Kontrollgruppe ( $N = 21$ ) eingeführt. Diese Patienten zeigten keine Transplantathypertrophie.

Die relative Häufigkeit einer Transplantathypertrophie lag im Rahmen dieser Arbeit bei 22%. Es konnte gezeigt werden, dass es sich bei einer Transplantathypertrophie um eine temporäre Erscheinung handelt. Der Großteil der diagnostizierten Transplantathypertrophien bildete sich in dieser Studie bis spätestens 60 Monate nach der Operation ohne operative Intervention zurück. Eine Neuentstehung einer Transplantathypertrophie fand nur bis 24 Monate nach der Knorpeltransplantation statt. Neben dem BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), dem Alter und dem Geschlecht des Patienten gab es auch für die Transplantatlokalisation und Defektgröße keinen statistischen Hinweis, dass es sich hierbei um einen möglichen Risikofaktor für die Entstehung einer Transplantathypertrophie handeln könnte.

Es wurden T2-Relaxationszeiten für den transplantierten und physiologischen Knorpel bestimmt. Die Angleichung der T2-Relaxationszeiten zwischen dem transplantierten und dem gesunden Knorpel war 12 Monate nach dem Eingriff abgeschlossen. Für das Patientenalter ( $p = 0,0435$ ) und die Defektlokalisation ( $p = 0,0161$ ) konnte ein statistisch signifikanter Einfluss auf die T2-Relaxationszeit gezeigt werden. Dies bedeutet erhöhte T2-Relaxationszeiten für transplantierten Knorpel bei älteren Patienten und für Transplantate mit Lokalisation an der Patella. Grundsätzlich zeigten sich erhöhte T2-Relaxationszeiten für die Knorpeltransplantate zu Beginn des Reifungsprozesses, kurz nach der Knorpeltransplantation. Von einem abgeschlossenen Reifungsprozess kann nach einer Angleichung der T2-Relaxationszeiten zwischen physiologischem und transplantiertem Knorpel ausgegangen werden. Erhöhte T2-Werte für ältere Patienten und für Transplantate mit Lokalisation an der Patella geben einen möglichen Hinweis auf verzögerte oder unvollständige Knorpelzellreifung in diesen Transplantaten. Die vorliegende Ausarbeitung konnte erstmals einen statistisch signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,0094$ ) zwischen dem MOCART-Score und der T2-Relaxationszeit nachweisen. In unserem Patientenkollektiv korrelierten diese Parameter negativ miteinander. Dies zeigt, dass beide Verfahren den Einheilungsprozess der Knorpeltransplantate suffizient beschreiben können. Während dies für den MOCART-Score bereits mehrfach beschrieben wurde, fehlte dieser Beweis bisher für die T2-Relaxationszeit. Für die Messung der T2-Relaxationszeiten der Transplantate konnte im postoperativen Follow-Up kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Hypertrophie- ( $N = 20$ ) und der Kontrollgruppe ( $N = 21$ ) festgestellt werden. Ein Einfluss des hypertrophierten Transplantates auf die T2-Relaxationszeit des korrelierenden Gegenlagers war nicht zu beobachten.

In den Kontrolluntersuchungen 6 und 12 Monate postoperativ konnte eine statistisch signifikante Verbesserung des erhobenen modifizierten MOCART-Scores gezeigt werden. Für die Messungen 24 Monate postoperativ und im weiteren postoperativen Verlauf ergaben sich keine weiteren statistisch signifikanten Verbesserungen bezüglich des MOCART-Scores.

Für ein Patientenkollektiv von 9 Patienten zeigte sich für die Kontrolluntersuchungen 60 Monate, 72 Monate und 84 Monate nach der Knorpeltransplantation ein Anstieg der T2-Relaxationszeit. Dies kann auf Strukturänderungen der Knorpeltransplantate im

Langzeitverlauf hinweisen. Weitere Langzeituntersuchungen der T2-Relaxationszeiten werden für eine Verifizierung und Diskussion dieses Anstiegs benötigt.

## 4.2 Diskussion der Methoden

### 4.2.1 Hypertrophiebestimmung und modifizierter MOCART-Score

Die Bilderstellung mittels 1,5 T Magnetresonanztomographie (Magnetom® Symphony / Avanto / Sonata, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) erfolgte im Institut für Klinische Radiologie der LMU München im Klinikum Großhadern. T2-FSE und 3D-GE-FS-Sequenzen wurden für die Bestimmung des Hypertrophiequotienten und die Ermittlung des modifizierten MOCART-Scores, im Rahmen eines etablierten Protokolls, erstellt. Die Erhebung des MOCART-Scores und die Vermessung der Transplantatdicke erfolgte an Arbeitsplätzen in der Poliklinik der Orthopädischen Klinik im Klinikum Großhadern. Es wurde die Imaging Software Syngo (Siemens, Healthcare Deutschland) verwendet.

Die 3D-FLASH-Sequenzen stellen ein validiertes Verfahren zur Beurteilung von Gelenkknorpel dar [107]. Die Bestimmung des Hypertrophiequotienten orientierte sich an dem Verfahren, das von Kreuz et al. 2007 [54] beschrieben wurde. Mit der Bestimmung der Transplantathypertrophie hat man sich einer der charakteristischsten und am häufigsten auftretenden Komplikationen nach MACT gewidmet [47, 50]. Die Verwendung des modifizierten MOCART-Scores basiert auf der Entwicklung von Marlovits et al. [63]. Es handelt sich hierbei um einen etablierten Score mit 9 zu bewertenden Kategorien, der europaweit am häufigsten zur Beurteilung von Knorpeltransplantaten und deren Einheilung zum Einsatz kommt [102, 113-118]. Der modifizierte MOCART-Score wurde bereits mehrfach in erfolgreichen Studien der Arbeitsgruppe aus München, Klinikum Großhadern, in der Forschung zur Knorpeltransplantation im Knie eingesetzt [102, 112, 119].

Die Datenerhebung erfolgte für 91 Patienten, die jedoch nicht alle regelmäßig zu den Kontrolluntersuchungen erscheinen konnten. Eine Abnahme der Teilnehmerzahl im zeitlichen Verlauf war zu verzeichnen. Die Bearbeitung der MRT-Bilder wurde vor allem im frühen postoperativen Verlauf durch metallischen Abrieb, der während der

Operation entsteht, erschwert. Durch diese metallischen Partikel kann es bei der postoperativ durchgeführten Bildgebung mittels MRT zu Suszeptibilitätsartefakten kommen. Bei traumatischen oder operativen Verletzung der subchondralen Grenzlamelle bzw. des subchondralen Knochens zeigte sich MR-morphologisch ein Knochenmarködem (Bone-Bruise). Dieses erschwert gegebenenfalls die Vermessung der Knorpel- / Transplantatdicke in dem betroffenen Bereich. Für diese Fälle wurde eine Verbindungsline zwischen zwei Abschnitten mit klar abgrenzbaren Knorpel-Knochen-Grenzen eingezeichnet. Diese führte über die Bone-Bruise-Zone hinweg. Das Vermessen der Knorpeldicke wurde durch das seltene Fehlen der 3D-FLASH-Sequenz erschwert.

Die Befundung der konventionellen MRT-Bilder stellt hohe Ansprüche an die Fähigkeiten des Radiologen. Dennoch können nicht alle Knorpelläsionen entdeckt werden und es kann sinnvoll sein ergänzende Bildgebung, wie zum Beispiel das T2-Mapping und die T2-Relaxationszeit zur sensitiveren Bildbeurteilung heranzuziehen [120, 121]. Dies ist im klinischen Alltag bei kurzer Bildakquisitionszeit (circa 5 Minuten) möglich [87].

#### **4.2.2 Segmentation und Berechnung der T2-Relaxationszeit**

Die Bilderstellung mittels 1,5 T Magnetresonanztomograph (Magnetom® Symphony / Avanto / Sonata, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) erfolgte im Institut für Klinische Radiologie der LMU München im Klinikum Großhadern. Die T2-Relaxationszeiten wurden mit Hilfe von T2-Maps berechnet, die wir über Spinecho-Sequenzen in Multiecho-Technik, akquirierten. Die Berechnung der T2-Relaxationszeiten erfolgte für die Patienten der Hypertrophie- (N = 20) und Kontrollgruppe (N = 21). Eine Abnahme der Teilnehmerzahl im festgelegten Follow-Up (3 Monate, 6 Monate, 12 Monate, 24 Monate, 36 Monate, 48 Monate) war zu beobachten. Eine Mindestzahl von N = 10 Patienten pro Gruppe wurde aber nicht unterschritten. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte aufgrund der abnehmenden Teilnehmerzahl vorerst bis 48 Monate postoperativ.

Das biochemische Monitoring (T2-Relaxationszeit, dGEMRIC) nach knorpelregenerativen Verfahren mittels MRT stellt seit Jahren ein etabliertes, nichtinvasives

Verfahren zur Kontrolle des Operationsergebnisses dar [88, 89, 122-124]. Bei einer MRT-Untersuchung mittels dGEMRIC sind i.v.-Kontrastmittelgaben erforderlich. Somit ist diese Untersuchungsmethode invasiv und relativ risikoträchtig. Die von uns angewendete Ermittlung der T2-Relaxationszeit bedarf keiner Medikamentenapplikation. Es sind lediglich die allgemeinen Ausschlusskriterien für eine MRT-Untersuchung zu berücksichtigen. Dies ergibt eine Risikoreduktion für den Patienten. Die im Follow-Up notwendigen Kontrolluntersuchungen sind von daher bedenkenlos durchführbar. Darüber hinaus ist das Verfahren des dGEMRIC zeitaufwändiger als die Bestimmung der T2-Zeit.

Eine Studie von Glaser et al. weist „auf eine gute Diskriminationsfähigkeit der T2-Relaxationszeit zwischen gesunden und degenerativ veränderten Knorpelarealen hin“ [125]. Die T2-Relaxationszeit repräsentiert in erster Linie den Kollagengehalt, das Kollagennetzwerk und den Wassergehalt des Knorpels [78, 126-128]. In durchgeführten Studien zur T2-Relaxationszeit von hyalinem Gelenkknorpel konnten signifikante Unterschiede für die T2-Relaxationszeiten in Abhängigkeit von der Schicht im Gelenkknorpel gezeigt werden. Es wurde in der Regel zwischen einer knochennahen und gelenkspaltnahen Knorpelschicht unterschieden [83]. Diese signifikante Abweichung der T2-Relaxationszeiten bzgl. der genannten Schichten konnte für hyalines bzw. hyalinartiges Gewebe gezeigt werden [80, 89]. In dieser Studie wurde nur eine T2-Relaxationszeit für die gesamte Knorpeldicke berücksichtigt.

Lokalisationen für die Berechnung der T2-Relaxationszeit waren das Knorpeltransplantat, eine Stelle mit MR-morphologisch gesundem Knorpel und das jeweilige Gegenlager. Eine Transplantathypertrophie nach MACT hat nach einer Studie von Pietschmann et al. keine Auswirkungen auf das klinische Outcome des Patienten [55]. Im Rahmen dieser Studie sollte ein möglicher, mittels MRT nachweisbarer Einfluss der Transplantathypertrophie auf den Gelenkknorpel des anatomischen Gegenlagers untersucht werden. Hierzu konnten keine bereits existierenden Befunde in der Literatur gefunden werden.

In dieser Studie wurden nur T2-Relaxationszeiten für den Knorpel in seiner gesamten Höhe en bloc berechnet. Eine schichtweise Betrachtung der T2-Relaxationszeiten, wie es auch praktiziert wird [83, 121, 129], wäre möglicherweise aufschlussreicher gewesen. Signifikante Veränderungen der T2-Relaxationszeit für die oberflächliche

Schicht des transplantierten Knorpels, können in einer ganzheitlichen Betrachtung ohne Rücksicht auf Knorpelschichten verloren gehen. Allerdings spiegelt eine Aufteilung in eine oberflächliche und eine tiefere Schicht nicht die anatomische Struktur von Knorpel (vertikale Ausrichtung) wider. Ein signifikanter Unterschied der T2-Zeiten für die oberflächliche und tiefere Knorpelschicht stellt ein Gütekriterium für hyalinen Knorpel dar [80, 89]. Diese Bewertung konnte in dieser Studie nicht vorgenommen werden.

Das Patientenkollektiv sollte nichtinvasiv nachuntersucht werden. Eine histologische Kontrolle der Knorpeltransplantate mittels Biopsie wurde im Rahmen dieser Studie nicht praktiziert. Somit konnte keine Korrelation histologischer Befunde mit den T2-Relaxationszeiten vorgenommen werden.

Bisher gibt es noch keinen Goldstandard für die Untersuchung von T2-Relaxationszeiten. Die Frage nach Mehrkanal-Kniespule, die Magnetfeldstärke sowie die Auswahl des Kernspintomographen sind bislang noch nicht klar definiert. Dies wäre für weitere wissenschaftliche Auswertungen sinnvoll. Dass Magnetresonanztomographen unterschiedlicher Hersteller abweichende Ergebnisse liefern können wurde bereits aufgezeigt [130]. Würde man die Kontrolluntersuchungen an baugleichen Magnetresonanztomographen / am selben Gerät durchführen, könnte daraus eine bessere Vergleichbarkeit der T2-Relaxationszeiten im postoperativen Follow-Up resultieren.

Möglicherweise ist auch die Proteoglykankonzentration im Knorpel mitentscheidend für das klinische Langzeit-Outcome eines Patienten und die langfristige Entwicklung einer Osteoarthrose [131]. Da die Proteoglykane weder in der konventionellen MRT noch beim T2-Mapping berücksichtigt werden, wäre eine gleichzeitige Durchführung von T2-Mapping und dGEMRIC für die Zukunft ein interessanter Ansatz. Die Untersuchungszeit durch den Einsatz von i.v.-Kontrastmittel würde sich jedoch signifikant verlängern.

Ebenfalls stellen die Patientenlagerung im Gerät, Bewegungsartefakte während der Untersuchung, vorausgegangene Belastung des Kniegelenkes [132], Freizeitaktivitäten des Patienten und nicht zuletzt die Knorpelsegmentation durch den Untersucher mögliche Einflüsse auf die T2-Relaxationszeiten dar. Auch diesbezüglich wären eindeutigere Vorgaben für das Studiendesign sinnvoll. So wurde zum Beispiel eine

Ruhepause von 30 Minuten in Rückenlage des Patienten vor der MRT-Untersuchung von Welsch et al. und Trattnig et al. in deren Protokoll integriert [113, 114].

## 4.3 Diskussion der Ergebnisse

### 4.3.1 Hypertrophiebestimmung

Eine etablierte Methode zur Bestimmung der Transplantathypertrophie wurde durch Kreuz et al. eingeführt [54]. Diese diente der Beurteilung der Knorpeltransplantate, die der 1. Generation ACT angehörten und mit Periostlappen versorgt wurden. 29 / 102 (28%) entwickelten in der Arbeit von Kreuz et al. eine Transplantathypertrophie.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv (N = 92) lag die Inzidenz der Transplantathypertrophie in der vorliegenden Studie bei 22%. In Verlaufsstudien zur MACT mit radiologischer Kontrolle konnten Zak et al. 2014 eine Hypertrophiequote von 24% nach 6 Monaten ermitteln [133]. Bei Niethammer et al. waren von 41 untersuchten Patienten 11 (27%) von einer Transplantathypertrophie nach MACT betroffen [119]. Die aktuellen Erhebungen zur Häufigkeit einer Transplantathypertrophie nach MACT liegen bei circa 25%. In der Literatur zeigt sich eine Bandbreite der relativen Häufigkeit von 9 bis 40% [38, 117, 134].

Die Neuentstehung einer Transplantathypertrophie nach MACT konnte im vorliegenden Patientenkollektiv nur bis 24 Monate nach der Operation beobachtet werden, wobei 75% der diagnostizierten Transplantathypertrophien bereits im ersten Jahr postoperativ entstanden sind. Diese Beobachtungen konnte auch durch Pietschmann et al. gemacht werden [55]. Für das klinische Outcome spielen die Hypertrophien 1. und 2. Grades keine Rolle [55, 133]. Bei einer Hypertrophie 3. Grades musste in 50% der Fälle eine korrigierende Arthroskopie durchgeführt werden [54]. Somit stellt die Transplantathypertrophie nach MACT keine klinische Komplikation im engeren Sinne dar, die eine erneute Intervention erfordert. In dieser Arbeit konnte keine Neuentstehung einer Transplantathypertrophie > 2. Grades beobachtet werden.

Die Entstehungsursache für eine Transplantathypertrophie nach MACT ist weiterhin ungeklärt. Ein Risikofaktor stellt die Osteochondrosis dissecans (OD) und das frische

Kniebinnentrauma mit anschließender Versorgung mit MACT dar [55, 119]. Für den BMI (kg/m<sup>2</sup>), das Patientenalter, das Patientengeschlecht, die Defektgröße (cm<sup>2</sup>) oder die Defektlokalisation (FC / PAT) als möglichen Risikofaktor für eine Transplantathypertrophie gab es in dieser Studie keinen Hinweis. Eine Bestätigung der Beobachtungen durch Henderson et al., die eine Transplantathypertrophie mit der Defektgröße und der Transplantatlokalisation in Zusammenhang gebracht haben, kann durch die erhobenen Daten nicht erfolgen [135].

Ein intrinsisches Hypertrophiepotenzial der implantierten Chondrozyten [136], eine Stimulierung durch Wachstumsfaktoren oder eine vorübergehende Hypertrophie im Rahmen der Transplantatreifung sind in weitere Überlegungen einzuschließen. Für den letzten Punkt spricht die Beobachtung im Rahmen dieser Studie, dass bei 50% der Patienten nach 24 Monaten oder 36 Monaten eine Rückbildung der Transplantathypertrophie zu verzeichnen war. Dies könnte für einen temporären Prozess im Rahmen der Transplantatreifung sprechen.

Ein negativer Einfluss auf die Erhebung klinischer Scores (zum Beispiel IKDC) durch eine Transplantathypertrophie nach MACT konnte bisher nicht bewiesen werden. Zu einem möglichen Einfluss der Transplantathypertrophie auf den Gelenkknorpel des korrespondierenden Gegenlagers gab es bislang keine Daten. Ein diesbezüglich möglicher Zusammenhang wurde im Rahmen dieser Arbeit, auf der Basis von erhobenen T2-Relaxationszeiten, diskutiert.

#### **4.3.2 Modifizierter MOCART-Score**

Die morphologische Bewertung von Knorpeltransplantaten wurde durch Marlovits et al. 2006 mit dem MOCART-Score standardisiert [63]. Seither ist dies europaweit der am häufigsten zur Beurteilung von Knorpeltransplantaten verwendete Score [114, 123, 137-139]. Der Verlauf des MOCART-Scores zeigte in dieser Studie bis zur Kontrolluntersuchung nach 24 Monaten eine stetige Zunahme. Statistisch signifikante Verbesserungen des MOCART-Scores ergaben sich für die Kontrolluntersuchungen nach 6 Monaten und 12 Monaten im Vergleich zur jeweiligen Voruntersuchung (3 Monate bzw. 6 Monate postoperativ). Bei Niethammer et al. zeigte sich bis 24 Monate postoperativ eine statistisch signifikante zunehmende Verbesserung des MOCART-

Scores [119]. Eine weitere Änderung des MOCART-Scores im postoperativen Verlauf blieb auch bei Welsch et al. aus, die eine Bewertung der Transplantate nach 20 und 31 Monaten vornahmen [121].

In der Kontrolluntersuchung nach 12 Monaten konnten für dieses Patientenkollektiv im Durchschnitt 12,4 / 19 Punkte (65%) bei der morphologischen Beurteilung des Knorpeltransplantates vergeben werden. Dies liegt im Bereich der von Stelzeneder et al. und Eshed et al. postulierten 70% [140, 141]. Der maximale Durchschnittswert von 13,1 Punkten bei der Erhebung des MOCART-Scores wurde nach 36 Monaten erreicht. Das entspricht einem relativen Anteil von 69% an der maximal erreichbaren Gesamtpunktzahl. Die maximale Punktzahl (19) wurde in dieser Studie, wie bei der Mehrheit der in der Literatur beschriebenen Fälle, nie erreicht.

Ein statistischer Zusammenhang zwischen dem MOCART-Score und dem klinischen Outcome konnte neben Salzmann et al. 2014 auch in weiteren Studien gezeigt werden [63, 137, 141-143]. In einem Review von de Windt et al. wird der Zusammenhang in Frage gestellt. Weitere Ergebnisse zu einer abschließenden Beurteilung werden benötigt [144, 145]. Der Vergleich der in dieser Studie erhobenen radiologischen Daten mit dem klinischen Outcome muss in einer gesonderten Erhebung vorgenommen werden. Diese Beurteilung war nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Wie bei Welsch et al. konnte auch in dieser Untersuchung kein signifikanter Unterschied für den MOCART-Score zwischen den Transplantaten mit Lokalisation an der Patella beziehungsweise am Femurcondylus im zeitlichen Verlauf gefunden werden [114].

Bei unserem Patientenkollektiv konnte ein statistisch signifikanter ( $P = 0,0094$ ) Zusammenhang zwischen der T2-Relaxationszeit und dem MOCART-Score festgestellt werden. Eine Erhöhung des MOCART-Scores um einen Punkt ging mit einer Abnahme der T2-Relaxationszeit einher. Dies würde den Einheilungs- und Reifungsprozess des Knorpeltransplantates wiedergeben. Mit den Kontrolluntersuchungen konnte im zeitlichen Verlauf eine Zunahme des MOCART-Scores und eine Abnahme der T2-Relaxationszeit beschrieben werden. Eine Korrelation des MOCART-Scores mit der T2-Relaxationszeit konnte in der Studie von Salzmann et al. im Gegensatz zu diesen Erhebungen nicht gezeigt werden [137].

Da es einen beschriebenen Zusammenhang zwischen dem MOCART-Score und dem klinischen Outcome gibt, ist auch eine Korrelation zwischen klinischem Outcome und T2-Relaxationszeit denkbar. Dies gilt es in weiteren Studien auf den Prüfstand zu stellen. Ein Beitrag der Magnetresonanztomographie könnte diesbezüglich eine frühzeitige Erkennung sich anbahnender und klinisch manifestierender Probleme im Bereich des Gelenkknorpels sein. Dies würde es dem behandelnden Arzt ermöglichen rechtzeitig Maßnahmen zum Erhalt der Gelenkfunktion und nicht zuletzt der Lebensqualität einzuleiten. Ein relativ geringer Aufwand im Sinne der Untersuchung mittels MRT könnte einen großen klinischen Nutzen haben.

#### **4.3.3 Segmentation und Berechnung der T2-Relaxationszeit**

Zur Beurteilung des hyalinen Gelenkknorpels stellt die biochemische Magnetresonanztomographie (z.B. T2-Relaxationszeit) eine sensitivere Methode zur Entdeckung chondraler Läsionen als die konventionelle Magnetresonanztomographie dar [120]. Die Bestimmung der T2-Relaxationszeit und der Gebrauch von T2-Mapping kommt bereits regelmäßig im Zusammenhang mit Knorpelreparaturverfahren zum Einsatz [112, 132, 146-150].

Für die Auswertung der T2-Relaxationszeiten lagen die Ergebnisse von bis zu 38 Patienten zu einem Zeitpunkt vor. Nicht alle 41 Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, erschienen regelmäßig zu Ihren Kontrolluntersuchungen. Dennoch sind Studien mit einem vergleichbaren umfassenden Patientenkollektiv bisher selten durchgeführt worden.

Die Untersuchung der T2-Relaxationszeiten von hypertrophierten und nicht-hypertrophierten Knorpeltransplantaten im zeitlichen Verlauf ergab im Wesentlichen keine signifikanten Unterschiede (3 Monate:  $p = 0,666$ ; 6 Monate  $p = 0,280$ ; 12 Monate  $p = 0,850$ ; 24 Monate  $p = 0,742$ ; 36 Monate  $p = 0,030$ ; 48 Monate  $p = 0,693$ ). Einen Hinweis auf unterschiedliche Mengen an Kollagen, einen abweichenden Kollagenfaserverlauf beziehungsweise einen erhöhten Wassergehalt in einem hypertrophierten Transplantat im Vergleich zu einem normaldimensionierten Transplantat gab es nicht. Diese Beobachtung deckt sich exakt mit den veröffentlichten Ergebnissen von

Niemeyer et al. Im radiologischen (T2-Relaxationszeit) und histologischen Vergleich von hypertrophiertem und nicht-hypertrophiertem Transplantatknorpel von operierten Patienten mit Transplantathypertrophie konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden [151]. Eine mögliche Auswirkung des hypertrophierten Knorpeltransplantates auf den Knorpel des Gelenkpartners konnte mittels T2-Relaxationszeit nicht gezeigt werden.

Allerdings zeigten sich für den Gelenkknorpel des Tibiplateaus signifikant erhöhte T2-Werte, wenn dieser gegenüber von einem Knorpeltransplantat lag. Dies war unabhängig davon, ob es sich dabei um ein hypertrophiertes oder normal dimensioniertes Transplantat handelte. Durchschnittlich lag der T2-Wert für diese Bereiche 4 ms höher als für die Vergleichslokalisierungen. Die Werte für den unbeeinflussten Tibiplateauknorpel lag bei 23,8 ms. Ein Wert der vergleichbar mit den erhobenen Daten (21,3 ms) von Salzmann et al. ist [137]. Eine Langzeitbeurteilung möglicher Folgen einer Knorpeltransplantation am Gelenkpartner müssen für die Zukunft berücksichtigt und bewertet werden. Die erhobenen Daten könnten ein erster Hinweis auf signifikante Änderungen im Knorpelmilieu sein, mit potenziellen Auswirkungen im Langzeitverlauf. Ein fehlerhaftes Kollagennetzwerk, das mit der T2-Zeit unter anderem beurteilt werden kann, stellt einen Indikator für defektes Knorpelgewebe dar [121].

Für beide Gruppen zeigte sich eine Angleichung der T2-Zeiten im Verlauf der Kontrolluntersuchungen und eine abnehmende Standardabweichung von 18 ms (3 Monate postoperativ) auf 7 ms (48 Monate postoperativ). Dies entspricht einer Homogenisierung der T2-Zeiten in der untersuchten Gruppe. Bereits 2014 wurde von Niethammer et al. in einem Patientenkollektiv von  $N = 13$  Patienten ein Reifungsprozess der Transplantate mittels T2-Relaxationszeit beschrieben [112]. Breinan et al. stellten eine Vermehrung von Knorpelzellen im Kaninchen während den ersten drei Monaten nach einer Knorpelzellimplantation fest [152].

Ein signifikanter Unterschied zwischen den T2-Zeiten für die Transplantate und für den gesunden Knorpel konnte in dieser Studie bis 6 Monate postoperativ gezeigt werden. Dies kommt den Erhebungen von Watanabe et al., die einen Reifungsprozess von circa 9 Monaten beschrieben haben, nahe [153]. Die T2-Relaxationszeit kann mit der Beurteilung der Transplantatreifung einen entscheidenden Faktor bei der Entscheidung, ob sportliche Aktivitäten angemessen sind, hilfreich sein. Ein vorzeitiger Beginn zu

hoher körperlicher Belastung kann sich negativ auf das klinische Outcome auswirken [154].

Die T2-Werte für gesunden Knorpel und für die Knorpeltransplantate lagen im Zeitraum von 24 Monate bis 48 Monate postoperativ bei 30 bis 34 ms. Ähnliche Werte wurden in der Literatur auch von Dunn et al. und Nissi et al. beschrieben. [137, 149, 155]. Bei beginnenden degenerativen Veränderungen am Gelenkknorpel konnte eine Schwellung durch Wassereinlagerungen beobachtet werden [156]. Diese könnten mit T2-Relaxationszeit-Messung detektiert werden.

Faktoren mit Einfluss auf die T2-Relaxationszeit waren in dieser Studie das Patientenalter ( $p = 0,0435$ ) und die Transplantatlokalisierung ( $p = 0,0161$ ). Steinwachs et al. zeigten ein schlechteres Outcome nach Knorpeltransplantationen an der Patella [48]. In der vorliegenden Studie zeigten sich im Durchschnitt höhere T2-Relaxationszeiten für die Knorpeltransplantate am Femurcondylus. Diese Feststellung deckt sich mit den Ergebnissen von Welsch et al. [114]. Grundsätzlich ist ein einfacher Vergleich der T2-Relaxationszeiten für Gelenkknorpel von unterschiedlichen Lokalisationen schwierig, da für jede Lokalisation andere T2-Zeiten erhoben werden. Dies resultiert unter anderem aus den unterschiedlichen Belastungen der Knorpelgewebe und einer abweichenden Ultrastruktur des Gewebes [157, 158]. Auch die Durchführung und abweichende Aufnahmerichtung der Bilder (axial, sagittal) kann einen Einfluss auf die Höhe der T2-Zeiten nehmen [159]. Für die Beurteilung der verschiedenen Knorpelgewebe sind die Verläufe der T2-Relaxationszeiten entscheidender als absolute Werte.

Für die Einteilung in eine Gruppe mit älteren beziehungsweise jüngeren Patienten wurde das 35. Lebensjahr als Referenzalter genommen. Statistisch signifikant unterschiedliche T2-Relaxationszeiten für beide Gruppen konnten quasi im gesamten postoperativen Follow-Up festgestellt werden. Hierbei lagen die T2-Zeiten der Knorpeltransplantate für das ältere Kollektiv zu jedem Zeitpunkt mit durchschnittlich 6 ms höher als die durchschnittlich ermittelten 32 ms der jüngeren Patienten. Diese Beobachtungen entsprechen den Ergebnissen von Mosher et al., die einen Wert von 34 ms im Durchschnitt für das jüngere Kollektiv (38 Jahre) feststellten [83]. Eine mögliche Erklärungen könnte ein erhöhter Wassergehalt des Knorpels im höheren Alter sein [131]. Erhöhte T2-Relaxationszeiten konnten durch Watson et al. für Tiere mit

nachgewiesener Osteoarthrose nachgewiesen werden [160]. In der Annahme, dass es zum Beginn degenerativer Veränderungen des Knorpels zu einer erhöhten Wassereinlagerung durch Verschiebungen in der Matrixzusammensetzung kommt, könnte dies zu erhöhten T2-Relaxationszeiten führen. Da vor allem ältere Patienten von einem degenerativen Prozess betroffen sind, kann dies durch die Erhebung der T2-Relaxationszeit bestätigt werden. Die Knorpelqualität hat einen signifikanten Einfluss auf das klinische Outcome [102]. Deshalb sollte in einer weiteren Studie geklärt werden, ob die Beschwerdefreiheit, die klinische Performance und die Zufriedenheit älterer Patienten im Vergleich zu jüngeren Individuen geringer beziehungsweise schlechter ist. Eine nichtinvasive Einschätzung der transplantierten Knorpelzellen und eine präoperative Bestimmung der zu entnehmenden Knorpelzellen mit adäquater Qualität, könnte mittels MRT und T2-Relaxationszeit unternommen werden.

Eine Korrelation der T2-Relaxationszeit mit dem MOCART-Score konnte in diesem Patientenkollektiv festgestellt werden ( $p = 0,0094$ ). Steigende MOCART-Werte gingen mit sinkenden T2-Relaxationszeiten einher. Dieser Zusammenhang lässt sich gut auf den Einheilungs- und Reifungsprozess der Knorpeltransplantate übertragen. Im ersten Jahr zeigen sich im Durchschnitt ein steigender MOCART-Score und eine abnehmende T2-Relaxationszeit.

Für ein verbliebenes Patientenkollektiv von 9 Personen konnte nach 60 Monaten ein erneuter Anstieg der T2-Relaxationszeit für die Knorpeltransplantate festgestellt werden. Aldrian et al. beschrieben 2014 für ihr Patientenkollektiv ( $N = 16$ ) nach 5 Jahren ein schlechteres Abschneiden der nachuntersuchten Patienten, bei der Erhebung klinischer Scores (IKDC, KOOS) [138]. Vermutlich lassen ansteigende T2-Relaxationszeiten in der Spätkontrolle eine nachfolgende klinische Verschlechterung des Patienten vermuten. Um den Verdacht einer zufälligen Übereinstimmung unserer Daten und der Erhebung von Aldrian et al. auszuräumen, bedarf es an dieser Stelle weiterer Untersuchungen mit größeren Stichproben.

## 5. Zusammenfassung

Die klinische Anwendung der autologen Knorpelzelltransplantation hat ihren Ursprung in den neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts. Seither gab es eine stetige Weiterentwicklung der Therapieverfahren zur Behandlung von umschriebenen, vollschichtigen Knorpeldefekten, zum Beispiel am Femurcondylus und der Patella. Derzeit findet die Matrix gestützte autologe Chondrozytentransplantation (MACT) weltweit Anwendung. Dieses Verfahren wird zur dritten Generation der autologen Chondrozytentransplantation (ACT) gezählt. Für die postoperative Verlaufsbeurteilung haben sich radiologische Verfahren mittels Magnetresonanztomographie bewährt. Es wird die konventionelle von der biochemischen, quantitativen Bildgebung unterschieden. Die Bestimmung der T2-Relaxationszeit wird zur zweiten Gruppierung gezählt und ist sensitiver für die Darstellung chondraler Läsionen als die alleinige Anwendung konventioneller MRT-Bildgebung.

Zielsetzung dieser prospektiven klinischen Studie war die Langzeitbeobachtung der implantierten Novocart® 3D-Konstrukte (TETEC AG – a B. Braun Company, Reutlingen) mit radiologischer Bildgebung. Die Operationen fanden im Klinikum Großhadern der LMU München in der Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Physikalische Medizin und Rehabilitation (Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Volkmar Jansson) statt. Im Mittelpunkt der Untersuchungen standen die Erhebung der Inzidenz von Transplantathypertrophien, deren Entstehungszeitpunkt, die Persistenz von Transplantathypertrophien und mögliche Risikofaktoren für deren Entstehung. Darüber hinaus erfolgte die Beurteilung von transplantiertem und gesundem Knorpel mittels konventioneller Magnetresonanztomographie, sowie der T2-Relaxationszeit.

Diese Datenerhebungen erfolgten im Vergleich mit bereits existierenden Studien für ein relativ großes Patientenkollektiv (N = 91). Die Kontrolluntersuchungen im postoperativen Verlauf erfolgten im Institut für Klinische Radiologie (Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR) im Klinikum Großhadern der LMU München. Ein etabliertes Untersuchungsprotokoll kam in einem festgelegten Nachuntersuchungsrythmus zum Einsatz. Für die Bestimmung des Hypertrophiequotienten erfolgte die Bildakquisition mittels spezieller MRT-Sequenzen (T1-3D-GE-FS und T2-FSE). Dabei handelt es sich um validierte Sequenzen für die Beurteilung von Gelenkknorpel. Die

Bestimmung der T2-Relaxationszeiten wurde für die Patienten mit diagnostizierter Transplantathypertrophie (N = 20) und eine Kontrollgruppe (N = 21) durchgeführt. Die hierfür notwendige Knorpelsegmentation erfolgte für das Knorpeltransplantat, sowie für drei weitere Knorpelvergleichsareale desselben Kniegelenkes.

Die relative Häufigkeit einer Transplantathypertrophie lag bei 22%. Es gab keinen statistischen Hinweis auf einen Einflussfaktor für die Entstehung einer Transplantathypertrophie für die untersuchten Patienten. Hierzu wurden BMI (kg/m<sup>2</sup>), Patientenalter, Geschlecht bzw. die Transplantateigenschaften Defektgröße (cm<sup>2</sup>) und Transplantatlokalisierung untersucht. Die Transplantathypertrophie entwickelte sich zu 75% im ersten postoperativen Jahr und bildet sich im weiteren Verlauf bis 60 Monate nach dem Eingriff in den meisten Fällen wieder zurück. Dem zur Folge stellt die Transplantathypertrophie nach den aktuellen Erhebungen keine klinische Komplikation dar, da sie meist nur ein- bis zweitgradig in Erscheinung tritt.

Es gab keinen statistisch signifikanten Hinweis für einen Unterschied in der Struktur des Kollagennetzwerkes, der Kollagenmenge bzw. des Wassergehaltes von hypertrophierten Knorpeltransplantaten im Vergleich zu nicht hypertrophierten Transplantaten. Darüber hinaus gab es in diesem Patientenkollektiv keinen Nachweis dafür, dass eine Transplantathypertrophie einen Einfluss auf die T2-Relaxationszeit des gegenüberliegenden Gelenkknorpels hat. Durchschnittlich erhöhte T2-Relaxationszeiten konnten für den Gelenkknorpel des Tibiplateaus gemessen werden, wenn dieser einem Knorpeltransplantat am Femurcondylus direkt gegenüber lag. Eine statistische Signifikanz war gegeben. Hierbei spielte es keine Rolle, ob es sich um ein hypertrophiertes oder nicht hypertrophiertes Transplantat handelte.

Eine statistisch signifikante Abnahme der T2-Relaxationszeit der Knorpeltransplantate konnte für die Kontrolluntersuchungen nach 6 Monaten und 12 Monaten gezeigt werden. Dieser Zeitraum lässt sich mit der Transplantatreifung vereinbaren. Eine Korrelation zwischen MOCART-Score und T2-Relaxationszeit zeigte sich im Rahmen dieser Arbeit. Eine Zunahme des MOCART-Scores ging mit einer abnehmenden T2-Relaxationszeit einher. Diese Beobachtung wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben. Statistisch signifikante Einflüsse auf die T2-Relaxationszeit konnten für das Patientenalter und die Transplantatlokalisierung erhoben werden. Für ein kleines

Patientenkollektiv von  $N = 9$  zeigte sich ein Anstieg der T2-Relaxationszeit nach 60 Monaten.

Für dieses Patientenkollektiv konnte zum ersten Mal ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem MOCART-Score und der T2-Relaxationszeit aufgezeigt werden. Die T2-Relaxationszeit gibt eine nichtinvasive Möglichkeit die Einheilung von transplantierten Chondrozyten zu beobachten. Frühzeitig entdeckte Änderungen der T2-Relaxationszeiten, die mit einer gestörten Einheilung des Transplantates einhergehen, können zu einer rechtzeitigen Intervention durch den behandelnden Arzt führen. Sowohl für das Alter als auch die Transplantatlokalisierung konnte ein signifikanter Einfluss auf die T2-Relaxationszeit gezeigt werden. Daraus ergibt sich, dass das Patientenalter bei der Indikationsstellung zur autologen Chondrozytentransplantation berücksichtigt werden sollte. Bei einer Transplantathypertrophie kann, ohne Nachweis von signifikanten Einflüssen auf den Knorpel des korrespondierenden Gegenlagers, ein abwartendes Verhalten indiziert sein. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die T2-Zeiten eines hypertrophierten und eines normal dimensionierten Transplantates. Am ehesten kann von einer temporären Reifungsstörung ohne Qualitätsverlust ausgegangen werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Cross, M., et al., *The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(7): p. 1323-30.
2. Bundesamt, S. *Gesundheitsausgaben nach Ausgabenträgern*. 2015 [cited 2015 17.01.2015]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Gesundheitsausgaben/Tabellen/Ausgabentraeger.html>.
3. Bundesamt, S. *Hüft- oder Kniegelenksarthrosen sind häufigster Behandlungsgrund in der Reha*. 2015 [cited 2015 17.01.2015]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/VorsorgeRehabilitationseinrichtungen/Tabellen/DiagnosenVorsorgeReha.html>.
4. Bundesamt, S. *Operationen in Krankenhäusern: Plus von 30 % zwischen 2005 und 2013*. 2015 [cited 2015 17.01.2015]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Gesundheit.html>.
5. Curl, W.W., et al., *Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies*. Arthroscopy, 1997. **13**(4): p. 456-60.
6. Trattnig, S., et al., *MR imaging of osteochondral grafts and autologous chondrocyte implantation*. Eur Radiol, 2007. **17**(1): p. 103-18.
7. Messner, K. and J. Gillquist, *Cartilage repair. A critical review*. Acta Orthop Scand, 1996. **67**(5): p. 523-9.
8. Mankin, H.J., *The response of articular cartilage to mechanical injury*. J Bone Joint Surg Am, 1982. **64**(3): p. 460-6.
9. Driban, J.B., et al., *Is Participation in Certain Sports Associated With Knee Osteoarthritis? A Systematic Review*. J Athl Train, 2015.
10. Schewe, B.F., J.; Weise, K.;, *Knorpelverletzungen am Kniegelenk*. Orthopädie und Unfallchirurgie up2date, 2008: p. 77-94.
11. Minas, T., *Chondrocyte implantation in the repair of chondral lesions of the knee: economics and quality of life*. Am J Orthop (Belle Mead NJ), 1998. **27**(11): p. 739-44.
12. Buckwalter, J.A., *Articular cartilage injuries*. Clin Orthop Relat Res, 2002(402): p. 21-37.
13. Clar, C., et al., *Clinical and cost-effectiveness of autologous chondrocyte implantation for cartilage defects in knee joints: systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess, 2005. **9**(47): p. iii-iv, ix-x, 1-82.
14. Robertsson, O., et al., *Patient satisfaction after knee arthroplasty: a report on 27,372 knees operated on between 1981 and 1995 in Sweden*. Acta Orthop Scand, 2000. **71**(3): p. 262-7.
15. Minas, T., et al., *Autologous chondrocyte implantation for joint preservation in patients with early osteoarthritis*. Clin Orthop Relat Res, 2010. **468**(1): p. 147-57.
16. Buckwalter, J.A., *Articular cartilage: injuries and potential for healing*. J Orthop Sports Phys Ther, 1998. **28**(4): p. 192-202.
17. Messner, K. and W. Maletius, *The long-term prognosis for severe damage to weight-bearing cartilage in the knee: a 14-year clinical and radiographic follow-up in 28 young athletes*. Acta Orthop Scand, 1996. **67**(2): p. 165-8.
18. Welsch, U. and T. Deller, *Sobotta Lehrbuch Histologie*. 2014, Elsevier: München. p. 712.

19. Ulfig, N., *Kurzlehrbuch Histologie*. Vol. 2. Auflage. 2005, Stuttgart: Thieme.
20. Aumüller, G. and L.J. Wurzinger, *Duale Reihe Anatomie*. 2010, Thieme: Stuttgart.
21. Stockwell, R.A., *The cell density of human articular and costal cartilage*. J Anat, 1967. **101**(Pt 4): p. 753-63.
22. Roy, S. and G. Meachim, *Chondrocyte ultrastructure in adult human articular cartilage*. Ann Rheum Dis, 1968. **27**(6): p. 544-58.
23. Martinek, V. and A.B. Imhoff, *Treatment of cartilage defects*. Deutsche Zeitschrift Fur Sportmedizin, 2003. **54**(3): p. 70-76.
24. Imhoff, A.B.B., A., *Knieinstabilität und Knorpelschaden: Das instabile Knie und der Knorpelschaden des Sportlers*. 1998, Darmstadt: Steinkopff Verlag.
25. Nehrer, S.S., M., *Tissue Engineering in Cartilage Repair - In Vitro und In Vivo Experimente an zellaugmentierten Kollagenimplantaten*. p. 67-74.
26. Brittberg, M., et al., *Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation*. N Engl J Med, 1994. **331**(14): p. 889-95.
27. Brittberg, M., *Autologous chondrocyte transplantation*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 1999(367): p. S147-S155.
28. Niemeyer, P., et al., *Operative treatment of cartilage lesions in the knee joint*. Sportverletzung-Sportschaden, 2007. **21**(1): p. 41-50.
29. Steadman, J.R., et al., *[The microfracture technic in the management of complete cartilage defects in the knee joint]*. Orthopade, 1999. **28**(1): p. 26-32.
30. Hangody, L., et al., *Mosaicplasty for the treatment of articular defects of the knee and ankle*. Clin Orthop Relat Res, 2001(391 Suppl): p. S328-36.
31. Haddo, O., et al., *The use of chondrocyte membrane in autologous chondrocyte implantation*. Knee, 2004. **11**(1): p. 51-5.
32. Bentley, G., et al., *A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee*. J Bone Joint Surg Br, 2003. **85**(2): p. 223-30.
33. Knutsen, G., et al., *A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years*. J Bone Joint Surg Am, 2007. **89**(10): p. 2105-12.
34. Martinek, V., et al., *Treatment of osteochondral injuries. Genetic engineering*. Clin Sports Med, 2001. **20**(2): p. 403-16, viii.
35. Hangody, L., et al., *Clinical experiences with autologous osteochondral mosaicplasty in an athletic population: a 17-year prospective multicenter study*. Am J Sports Med, 2010. **38**(6): p. 1125-33.
36. Grande, D.A., et al., *The repair of experimentally produced defects in rabbit articular cartilage by autologous chondrocyte transplantation*. J Orthop Res, 1989. **7**(2): p. 208-18.
37. Ossendorf, C., et al., *Autologous chondrocyte implantation (ACI) for the treatment of large and complex cartilage lesions of the knee*. Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol, 2011. **3**: p. 11.
38. Micheli, L.J., et al., *Autologous chondrocyte implantation of the knee: Multicenter experience and minimum 3-year follow-up*. Clinical Journal of Sport Medicine, 2001. **11**(4): p. 223-228.
39. Peterson, L., et al., *Autologous chondrocyte transplantation - Biomechanics and long-term durability*. American Journal of Sports Medicine, 2002. **30**(1): p. 2-12.
40. Henderson, I., B. Tuy, and B. Oakes, *Reoperation after autologous chondrocyte implantation: INDICATIONS AND FINDINGS*. Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume, 2004. **86-B**(2): p. 205-211.

41. Marlovits, S., et al., *Autologous chondrocyte transplantation for the treatment of articular cartilage defects in the knee joint: techniques and results*. Radiologe, 2004. **44**(8): p. 763-772.
42. Brittberg, M., *Cell carriers as the next generation of cell therapy for cartilage repair: a review of the matrix-induced autologous chondrocyte implantation procedure*. Am J Sports Med, 2010. **38**(6): p. 1259-71.
43. Marlovits, S., et al., *Cartilage repair: Generations of autologous chondrocyte transplantation*. European Journal of Radiology, 2006. **57**(1): p. 24-31.
44. Anders, S., et al., *Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation (MACT). Minimally invasive technique in the knee*. Operative Orthopadie Und Traumatologie, 2008. **20**(3): p. 208-219.
45. Versier, G. and F. Dubrana, *Treatment of knee cartilage defect in 2010*. Orthop Traumatol Surg Res, 2011. **97**(8 Suppl): p. S140-53.
46. Brittberg, M., *Cell Carriers as the Next Generation of Cell Therapy for Cartilage Repair A Review of the Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation Procedure*. American Journal of Sports Medicine, 2010. **38**(6): p. 1259-1271.
47. Niemeyer, P., et al., *Characteristic Complications After Autologous Chondrocyte Implantation for Cartilage Defects of the Knee Joint*. American Journal of Sports Medicine, 2008. **36**(11): p. 2091-2099.
48. Steinwachs, M.R., et al., *Current treatment for cartilage damage in the patellofemoral joint*. Orthopade, 2008. **37**(9): p. 841-847.
49. Peterson, L., et al., *Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee*. Clin Orthop Relat Res, 2000(374): p. 212-34.
50. Harris, J.D., et al., *Failures, re-operations, and complications after autologous chondrocyte implantation-a systematic review*. Osteoarthritis Cartilage, 2011. **19**(7): p. 779-91.
51. Gomoll, A.H., et al., *Use of a type I/III bilayer collagen membrane decreases reoperation rates for symptomatic hypertrophy after autologous chondrocyte implantation*. Am J Sports Med, 2009. **37 Suppl 1**: p. 20s-23s.
52. Kon, E., et al., *Arthroscopic second-generation autologous chondrocyte implantation compared with microfracture for chondral lesions of the knee: prospective nonrandomized study at 5 years*. Am J Sports Med, 2009. **37**(1): p. 33-41.
53. Samuelson, E.M. and D.E. Brown, *Cost-Effectiveness Analysis of Autologous Chondrocyte Implantation A Comparison of Periosteal Patch Versus Type I/III Collagen Membrane*. American Journal of Sports Medicine, 2012. **40**(6): p. 1252-1258.
54. Kreuz, P.C., et al., *Classification of graft hypertrophy after autologous chondrocyte implantation of full-thickness chondral defects in the knee*. Osteoarthritis and Cartilage, 2007. **15**(12): p. 1339-1347.
55. Pietschmann, M.F., et al., *The Incidence and Clinical Relevance of Graft Hypertrophy After Matrix-Based Autologous Chondrocyte Implantation*. American Journal of Sports Medicine, 2012. **40**(1): p. 68-74.
56. Alparslan, L., et al., *Postoperative magnetic resonance imaging of articular cartilage repair*. Semin Musculoskelet Radiol, 2001. **5**(4): p. 345-63.
57. Trattnig, S., et al., *Matrix-based autologous chondrocyte implantation for cartilage repair: noninvasive monitoring by high-resolution magnetic resonance imaging*. Magnetic Resonance Imaging, 2005. **23**(7): p. 779-787.
58. Marlovits, S., et al., *Magnetic resonance imaging for diagnosis and assessment of cartilage defect repairs*. Injury-International Journal of the Care of the Injured, 2008. **39**: p. S13-S25.

59. Recht, M.P., et al., *MRI of articular cartilage: Revisiting current status and future directions*. American Journal of Roentgenology, 2005. **185**(4): p. 899-914.
60. Vanhoenacker, F.M., M. Mass, and J.L. Gielen, *Imaging of Orthopedic Sports Injuries*. 2007: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
61. Brittberg, M. and C.S. Winalski, *Evaluation of cartilage injuries and repair*. Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume, 2003. **85A**: p. 58-69.
62. Trattnig, S., et al., *MR imaging of osteochondral grafts and autologous chondrocyte implantation*. European Radiology, 2007. **17**(1): p. 103-118.
63. Marlovits, S., et al., *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*. European Journal of Radiology, 2006. **57**(1): p. 16-23.
64. Glaser, C., *Praktisches zur präoperativen Knorpelbildung*. Radiologie up2date. **9**(02): p. 103-116.
65. Burgkart, R., et al., *Magnetic resonance imaging-based assessment of cartilage loss in severe osteoarthritis: Accuracy, precision, and diagnostic value*. Arthritis & Rheumatism, 2001. **44**(9): p. 2072-2077.
66. Welsch, G.H., et al., *Advanced morphological and biochemical magnetic resonance imaging of cartilage repair procedures in the knee joint at 3 Tesla*. Seminars in Musculoskeletal Radiology, 2008. **12**(3): p. 196-211.
67. Pinker, K., et al., *Longitudinal Evaluation of Cartilage Composition of Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Transplants with 3-T Delayed Gadolinium-Enhanced MRI of Cartilage*. American Journal of Roentgenology, 2008. **191**(5): p. 1391-1396.
68. Trattnig, S., et al., *Quantitative T-2 mapping of matrix-associated autologous chondrocyte transplantation at 3 Tesla - An in vivo cross-sectional study*. Investigative Radiology, 2007. **42**(6): p. 442-448.
69. Trattnig, S., et al., *Three-dimensional delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) for in vivo evaluation of reparative cartilage after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation at 3.0T: Preliminary results*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2007. **26**(4): p. 974-982.
70. Williams, A., et al., *Glycosaminoglycan distribution in cartilage as determined by delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC): potential clinical applications*. AJR Am J Roentgenol, 2004. **182**(1): p. 167-72.
71. Trattnig, S., et al., *MR imaging of cartilage and its repair in the knee - a review*. European Radiology, 2009. **19**(7): p. 1582-1594.
72. Burstein, D., et al., *Protocol issues for delayed Gd(DTPA)(2-)-enhanced MRI: (dGEMRIC) for clinical evaluation of articular cartilage*. Magnetic Resonance in Medicine, 2001. **45**(1): p. 36-41.
73. Bashir, A., M.L. Gray, and D. Burstein, *Gd-DTPA2- as a measure of cartilage degradation*. Magn Reson Med, 1996. **36**(5): p. 665-73.
74. Nieminen, M.T., et al., *Evaluation of chondral repair using quantitative MRI*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2012. **36**(6): p. 1287-1299.
75. ETHIANUM; 2015 [cited 2015 26.01.2015]; Available from: <http://ethianum-klinik-heidelberg.de/de-ethianum/virtueller/radiologie/mrt-magnetresonanztomographie.html>.
76. Kuo, P.H., et al., *Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis*. Radiology, 2007. **242**(3): p. 647-9.
77. Goodwin, D.W., H.Q. Zhu, and J.F. Dunn, *In vitro MR imaging of hyaline cartilage: Correlation with scanning electron microscopy*. American Journal of Roentgenology, 2000. **174**(2): p. 405-409.

78. Nieminen, M.T., et al., *T-2 relaxation reveals spatial collagen architecture in articular cartilage: A comparative quantitative MRI and polarized light microscopic study*. Magnetic Resonance in Medicine, 2001. **46**(3): p. 487-493.
79. Liess, C., et al., *Detection of changes in cartilage water content using MRI T-2-mapping in vivo*. Osteoarthritis and Cartilage, 2002. **10**(12): p. 907-913.
80. Watrin-Pinzano, A., et al., *Evaluation of cartilage repair tissue after biomaterial implantation in rat patella by using T2 mapping*. Magnetic Resonance Materials in Physics Biology and Medicine, 2004. **17**(3-6): p. 219-228.
81. Buckwalter, J.A. and H.J. Mankin, *Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions*. Instr Course Lect, 1998. **47**: p. 477-86.
82. Smith, H.E., et al., *Spatial variation in cartilage T2 of the knee*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2001. **14**(1): p. 50-55.
83. Mosher, T.J., B.J. Dardzinski, and M.B. Smith, *Human articular cartilage: Influence of aging and early symptomatic degeneration on the spatial variation of T2 - Preliminary findings at 3 T*. Radiology, 2000. **214**(1): p. 259-266.
84. Cincinnati;, I.R.C. *Quantitative MRI of Cartilage and Synovium in Juvenile Rheumatoid Arthritis*. 2015 [cited 2015 31.01.2015]; Available from: <https://irc.cchmc.org/research/msk/cartilage.php>.
85. Glaser, C., et al., *Global and regional reproducibility of T-2 relaxation time measurements in human patellar cartilage*. Magnetic Resonance in Medicine, 2006. **56**(3): p. 527-534.
86. Mendlik, T., et al., *T2 quantitation of human articular cartilage in a clinical setting at 1.5 T: Implementation and testing of four multiecho pulse sequence designs for validity*. Investigative Radiology, 2004. **39**(5): p. 288-299.
87. Kijowski, R., et al., *Evaluation of the Articular Cartilage of the Knee Joint: Value of Adding a T2 Mapping Sequence to a Routine MR Imaging Protocol*. Radiology, 2013. **267**(2): p. 503-513.
88. Mamisch, T.C., et al., *Quantitative T2 Mapping of Knee Cartilage: Differentiation of Healthy Control Cartilage and Cartilage Repair Tissue in the Knee with Unloading-Initial Results*. Radiology, 2010. **254**(3): p. 818-826.
89. White, L.M., et al., *Cartilage T2 assessment: Differentiation of normal hyaline cartilage and reparative tissue after arthroscopic cartilage repair in equine subjects*. Radiology, 2006. **241**(2): p. 407-414.
90. Welsch, G.H., et al., *T2 and T2\*mapping in patients after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation: initial results on clinical use with 3.0-Tesla MRI*. European Radiology, 2010. **20**(6): p. 1515-1523.
91. Niemeyer, P., et al., [Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: a guideline by the working group "Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedic Surgery and Traumatology (DGOU)]. Z Orthop Unfall, 2013. **151**(1): p. 38-47.
92. Outerbridge, R.E., *The etiology of chondromalacia patellae*. J Bone Joint Surg Br, 1961. **43-b**: p. 752-7.
93. Niethammer, T.R., *Matrix gestützte Autologe Chondrozyten Transplantation (MACT) am Kniegelenk*, in *Orthopädische Klinik und Poliklinik, Klinikum Großhadern*. 2010, LMU München. p. 127.
94. Brittberg, M., et al., *ICRS Clinical Cartilage Injury Evaluation system - 2000*. 2000 [cited 2015 03.01.2015]; Available from: [http://www.cartilage.org/\\_files/contentmanagement/ICRS\\_evaluation.pdf](http://www.cartilage.org/_files/contentmanagement/ICRS_evaluation.pdf).
95. Behrens, P., et al., [Indications and implementation of recommendations of the working group "Tissue Regeneration and Tissue Substitutes" for autologous chondrocyte transplantation (ACT)]. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 2004. **142**(5): p. 529-39.

96. Behrens, P., et al., *Recommendations for indication and application of ACT of the joined advisory board of the German societies for Traumatology (DGU) and Orthopaedic Surgery (DGOOC)*. Zeitschrift Fur Orthopadie Und Ihre Grenzgebiete, 2004. **142**(5): p. 529-539.
97. Madry, H. and D. Pape, *Autologous chondrocyte transplantation*. Orthopade, 2008. **37**(8): p. 756-+.
98. Company, T.-a.B.B. *Prospekt NOVOCART® 3D; 3D-ACT – Matrixgestützte Autologe Chondrozytentransplantation – Pharmazeutischer Hersteller und pharmazeutisches* 2014 [cited 2015 04.01.2015]; Available from: <http://www.tetec-ag.de/cps/rde/xchg/cw-tetec-de-int/hs.xsl/products.html?id=00020744060000000007&prid=PRID00007894>.
99. Albrecht, C., et al., *Gene expression and cell differentiation in matrix-associated chondrocyte transplantation grafts: a comparative study*. Osteoarthritis Cartilage, 2011. **19**(10): p. 1219-27.
100. Albrecht, C., et al., *Changes in the endogenous BMP expression during redifferentiation of chondrocytes in 3D cultures*. Int J Mol Med, 2010. **26**(3): p. 317-23.
101. Nuernberger, S., et al., *The influence of scaffold architecture on chondrocyte distribution and behavior in matrix-associated chondrocyte transplantation grafts*. Biomaterials, 2011. **32**(4): p. 1032-40.
102. Pietschmann, M.F., et al., *Cell quality affects clinical outcome after MACI procedure for cartilage injury of the knee*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2009. **17**(11): p. 1305-11.
103. Fritz, J., Schewe, B., Weise, K., *Video Novocart® 3D - Technik der autologen Chondrozyten Transplantation*. 2014: Homepage TETEC a B. Braun. p. 10 Minuten 36 Sekunden.
104. Company, T.-a.B.B. *Das von TETEC und Partnern entwickelte biphasische Trägermaterial für NOVOCART® 3D*. 2014 [cited 2015 04.01.2015]; Available from: <http://www.tetec-ag.de/cps/rde/xchg/cw-tetec-de-int/hs.xsl/7349.html>.
105. Kreuz, P.C., et al., *Importance of sports in cartilage regeneration after autologous chondrocyte implantation: a prospective study with a 3-year follow-up*. Am J Sports Med, 2007. **35**(8): p. 1261-8.
106. Pietschmann, M.F., et al., *[Post-treatment rehabilitation after autologous chondrocyte implantation: State of the art and recommendations of the Clinical Tissue Regeneration Study Group of the German Society for Accident Surgery and the German Society for Orthopedics and Orthopedic Surgery]*. Unfallchirurg, 2014. **117**(3): p. 235-41.
107. Eckstein, F., et al., *The Morphology of articular-cartilage assessed by Magnetix-Resonance-Imaging (MRI) - Reproducability and anatomical correlation*. Surgical and Radiologic Anatomy, 1994. **16**(4): p. 429-438.
108. Eckstein, F., et al., *[Knee joint cartilage in magnetic resonance tomography. MR chondrovolumetry (MR-CVM) using fat-suppressed FLASH 3D sequence]*. Radiologe, 1995. **35**(2): p. 87-93.
109. Kreuz, P.C., et al., *Classification of graft hypertrophy after autologous chondrocyte implantation of full-thickness chondral defects in the knee*. Osteoarthritis Cartilage, 2007. **15**(12): p. 1339-47.
110. König, L., et al., *Semi-automatic Segmentation of the Patellar Cartilage in MRI*, in *Bildverarbeitung für die Medizin 2007*, A. Horsch, et al., Editors. 2007, Springer Berlin Heidelberg. p. 404-408.
111. Raya, J.G., et al., *T(2) Measurement in Articular Cartilage: Impact of the Fitting Method on Accuracy and Precision at Low SNR*. Magnetic Resonance in Medicine, 2010. **63**(1): p. 181-193.

112. Niethammer, T.R., et al., *Graft maturation of autologous chondrocyte implantation: magnetic resonance investigation with T2 mapping*. Am J Sports Med, 2014. **42**(9): p. 2199-204.
113. Trattnig, S., et al., *Matrix-based autologous chondrocyte implantation for cartilage repair with Hyalograft (R) C: Two-year follow-up by magnetic resonance imaging*. European Journal of Radiology, 2006. **57**(1): p. 9-15.
114. Welsch, G.H., et al., *Evaluation and comparison of cartilage repair tissue of the patella and medial femoral condyle by using morphological MRI and biochemical zonal T2 mapping*. European Radiology, 2009. **19**(5): p. 1253-1262.
115. Ebert, J.R., et al., *A randomized trial comparing accelerated and traditional approaches to postoperative weightbearing rehabilitation after matrix-induced autologous chondrocyte implantation: findings at 5 years*. Am J Sports Med, 2012. **40**(7): p. 1527-37.
116. Ochs, B.G., et al., *Remodeling of articular cartilage and subchondral bone after bone grafting and matrix-associated autologous chondrocyte implantation for osteochondritis dissecans of the knee*. Am J Sports Med, 2011. **39**(4): p. 764-73.
117. Zeifang, F., et al., *Autologous Chondrocyte Implantation Using the Original Periosteum-Cover Technique Versus Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation A Randomized Clinical Trial*. American Journal of Sports Medicine, 2010. **38**(5): p. 924-933.
118. Blackman, A.J., et al., *Correlation between magnetic resonance imaging and clinical outcomes after cartilage repair surgery in the knee: a systematic review and meta-analysis*. Am J Sports Med, 2013. **41**(6): p. 1426-34.
119. Niethammer, T.R., et al., *Graft hypertrophy of matrix-based autologous chondrocyte implantation: a two-year follow-up study of NOVOCART 3D implantation in the knee*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2014. **22**(6): p. 1329-36.
120. Hannila, I., et al., *Patellar cartilage lesions: Comparison of magnetic resonance imaging and T2 relaxation-time mapping*. Acta Radiologica, 2007. **48**(4): p. 444-448.
121. Welsch, G.H., et al., *Quantitative T2 Mapping during Follow-up after Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Transplantation (MACT): Full-Thickness and Zonal Evaluation to Visualize the Maturation of Cartilage Repair Tissue*. Journal of Orthopaedic Research, 2009. **27**(7): p. 957-963.
122. Niemeyer, P., et al., *Long-term outcomes after first-generation autologous chondrocyte implantation for cartilage defects of the knee*. Am J Sports Med, 2014. **42**(1): p. 150-7.
123. Welsch, G.H., et al., *Evaluation of Cartilage Repair Tissue After Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Transplantation Using a Hyaluronic-Based or a Collagen-Based Scaffold With Morphological MOCART Scoring and Biochemical T2 Mapping Preliminary Results*. American Journal of Sports Medicine, 2010. **38**(5): p. 934-942.
124. Vasiliadis, H.S., et al., *Autologous chondrocyte implantation in cartilage lesions of the knee: long-term evaluation with magnetic resonance imaging and delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging technique*. Am J Sports Med, 2010. **38**(5): p. 943-9.
125. Glaser, C., et al., *T2 relaxation time in patellar cartilage - Global and regional reproducibility at 1.5 Tesla and 3 Tesla*. Rofo-Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Rontgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren, 2007. **179**(2): p. 146-152.
126. Grunder, W., M. Wagner, and A. Werner, *MR-microscopic visualization of anisotropic internal cartilage structures using the magic angle technique*. Magn Reson Med, 1998. **39**(3): p. 376-82.

127. Xia, Y., J.B. Moody, and H. Alhadlaq, *Orientational dependence of T-2 relaxation in articular cartilage: A microscopic MRI (mu MRI) study*. Magnetic Resonance in Medicine, 2002. **48**(3): p. 460-469.
128. Mlynarik, V., et al., *Transverse relaxation mechanisms in articular cartilage*. Journal of Magnetic Resonance, 2004. **169**(2): p. 300-307.
129. Domayer, S.E., et al., *T2 mapping and dGEMRIC after autologous chondrocyte implantation with a fibrin-based scaffold in the knee: Preliminary results*. European Journal of Radiology, 2010. **73**(3): p. 636-642.
130. Balamoody, S., et al., *Magnetic resonance transverse relaxation time T2 of knee cartilage in osteoarthritis at 3-T: a cross-sectional multicentre, multivendor reproducibility study*. Skeletal Radiology, 2013. **42**(4): p. 511-520.
131. Roughley, P.J., *Structural changes in the proteoglycans of human articular cartilage during aging*. J Rheumatol, 1987. **14 Spec No**: p. 14-5.
132. Mosher, T.J., Y. Liu, and C.M. Torok, *Functional cartilage MRI T2 mapping: evaluating the effect of age and training on knee cartilage response to running*. Osteoarthritis and Cartilage, 2010. **18**(3): p. 358-364.
133. Zak, L., et al., *Results 2 Years After Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Transplantation Using the Novocart 3D Scaffold: An Analysis of Clinical and Radiological Data*. Am J Sports Med, 2014. **42**(7): p. 1618-1627.
134. Bartlett, W., et al., *Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee*. Journal of Bone and Joint Surgery-British Volume, 2005. **87B**(5): p. 640-645.
135. Henderson, I., J. Gui, and P. Lavigne, *Autologous chondrocyte implantation: Natural history of postimplantation periosteal hypertrophy and effects of repair-site debridement on outcome*. Arthroscopy-the Journal of Arthroscopic and Related Surgery, 2006. **22**(12): p. 1318-1324.
136. Li, K.W., et al., *Mechanical compression modulates proliferation of transplanted chondrocytes*. J Orthop Res, 2000. **18**(3): p. 374-82.
137. Salzmann, G.M., et al., *Long-term T2 and Qualitative MRI Morphology After First-Generation Knee Autologous Chondrocyte Implantation: Cartilage Ultrastructure Is Not Correlated to Clinical or Qualitative MRI Outcome*. Am J Sports Med, 2014. **42**(8): p. 1832-1840.
138. Aldrian, S., et al., *Clinical and Radiological Long-term Outcomes After Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Transplantation: A Prospective Follow-up at a Minimum of 10 Years*. Am J Sports Med, 2014. **42**(11): p. 2680-8.
139. Marlovits, S., et al., *Definition of pertinent parameters for the evaluation of articular cartilage repair tissue with high-resolution magnetic resonance imaging*. European Journal of Radiology, 2004. **52**(3): p. 310-319.
140. Stelzeneder, D., et al., *Repair tissue quality after arthroscopic autologous collagen-induced chondrogenesis (ACIC) assessed via T2\* mapping*. Skeletal Radiol, 2013. **42**(12): p. 1657-64.
141. Eshed, I., et al., *Assessment of cartilage repair after chondrocyte transplantation with a fibrin-hyaluronan matrix - Correlation of morphological MRI, biochemical T2 mapping and clinical outcome*. European Journal of Radiology, 2012. **81**(6): p. 1216-1223.
142. Blackman, A.J., et al., *Correlation Between Magnetic Resonance Imaging and Clinical Outcomes After Cartilage Repair Surgery in the Knee: A Systematic Review and Meta-analysis*. The American journal of sports medicine, 2013. **41**(6): p. 1426-34.
143. Perera, J.R., P.D. Gikas, and G. Bentley, *The present state of treatments for articular cartilage defects in the knee*. Ann R Coll Surg Engl, 2012. **94**(6): p. 381-7.

144. de Windt, T.S., et al., *Correlation between magnetic resonance imaging and clinical outcomes after knee cartilage repair: letter to the editor*. Am J Sports Med, 2013. **41**(11): p. Np48-50.
145. de Windt, T.S., et al., *Is magnetic resonance imaging reliable in predicting clinical outcome after articular cartilage repair of the knee? A systematic review and meta-analysis*. Am J Sports Med, 2013. **41**(7): p. 1695-702.
146. Salzmanni, G.M., et al., *T2 assessment and clinical outcome following autologous matrix-assisted chondrocyte and osteochondral autograft transplantation*. Osteoarthritis and Cartilage, 2009. **17**(12): p. 1576-1582.
147. Apprich, S., et al., *Quantitative T2 mapping of the patella at 3.0 T is sensitive to early cartilage degeneration, but also to loading of the knee*. European Journal of Radiology, 2012. **81**(4): p. E438-E443.
148. Mamisch, T.C., et al., *T2 star relaxation times for assessment of articular cartilage at 3 T: a feasibility study*. Skeletal Radiology, 2012. **41**(3): p. 287-292.
149. Dunn, T.C., et al., *T2 relaxation time of cartilage at MR imaging: Comparison with severity of knee osteoarthritis*. Radiology, 2004. **232**(2): p. 592-598.
150. Friedrich, K.M., et al., *T2 Measurements of Cartilage in Osteoarthritis Patients With Meniscal Tears*. American Journal of Roentgenology, 2009. **193**(5): p. W411-W415.
151. Niemeyer, P., et al., *Evaluation and analysis of graft hypertrophy by means of arthroscopy, biochemical MRI and osteochondral biopsies in a patient following autologous chondrocyte implantation for treatment of a full-thickness-cartilage defect of the knee*. Arch Orthop Trauma Surg, 2015.
152. Breinan, H.A., et al., *Autologous chondrocyte implantation in a canine model: change in composition of reparative tissue with time*. J Orthop Res, 2001. **19**(3): p. 482-92.
153. Watanabe, A., et al., *Time course evaluation of reparative cartilage with MR imaging after autologous chondrocyte implantation*. Cell Transplant, 2005. **14**(9): p. 695-700.
154. Niethammer, T.R., et al., *Early resumption of physical activities leads to inferior clinical outcomes after matrix-based autologous chondrocyte implantation in the knee*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2014. **22**(6): p. 1345-52.
155. Nissi, M.J., et al., *Proteoglycan and collagen sensitive MRI evaluation of normal and degenerated articular cartilage*. Journal of Orthopaedic Research, 2004. **22**(3): p. 557-564.
156. Maroudas, A. and P. Bullough, *Permeability of articular cartilage*. Nature, 1968. **219**(5160): p. 1260-1.
157. Ahmed, A.M., D.L. Burke, and A. Yu, *In-vitro measurement of static pressure distribution in synovial joints--Part II: Retropatellar surface*. J Biomech Eng, 1983. **105**(3): p. 226-36.
158. Gomez, S., et al., *Collagen fibrils are differently organized in weight-bearing and not-weight-bearing regions of pig articular cartilage*. J Exp Zool, 2000. **287**(5): p. 346-52.
159. Mosher, T.J. and B.J. Dardzinski, *Cartilage MRI T2 relaxation time mapping: Overview and applications*. Seminars in Musculoskeletal Radiology, 2004. **8**(4): p. 355-368.
160. Watson, P.J., et al., *Cartilage swelling and loss in a spontaneous model of osteoarthritis visualized by magnetic resonance imaging*. Osteoarthritis and Cartilage, 1996. **4**(3): p. 197-207.

## 7. Danksagung

Auf den folgenden 2 Seiten möchte ich mich bei Menschen bedanken, die den Weg zur Promotion ermöglicht und mich auf diesem Weg in den letzten Jahren begleitet und unterstützt haben.

Zunächst gilt mein Dank Herrn PD Dr. med. Matthias Pietschmann, der mir das Thema für die vorliegende Arbeit überließ. Durch seine Unterstützung konnte das Projekt zielgerichtet entwickelt und zum Abschluss gebracht werden.

Mein ganz besonderer, herzlicher Dank gilt Herrn Dr. med. Thomas Niethammer, der für mich der ideale Betreuer war. Ich möchte mich ausdrücklich für die sehr gute Unterstützung, Hilfestellung und Beratung während der letzten Jahre bedanken.

Für die Einweisung in den Umgang mit den Programmen zur Segmentation und die Schulung zur Beurteilung von MRT-Bildern möchte ich mich bei Frau Dr. med. Annie Horng bedanken.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Lukas Havla, M. Sc. Biom.Eng., der sich immer Zeit für die Entwicklung und Verbesserung der Programme zur Auswertung der T2-Relaxationszeiten genommen hat.

Bei Herrn Dr. med. Alexander Crispin, Mitarbeiter am IBE der LMU in Großhadern, möchte ich mich für die Unterstützung bei der Auswertung der Ergebnisse bedanken.

Für die Versorgung mit ergänzender Literatur und für die konstruktiven Gespräche möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Helmut Fredrich bedanken.

Dass die Grafiken und Tabellen in dieser Form zustande gekommen sind verdanke ich meinem guten Freund Herrn Dr. med. (univ.) Johannes Linsenmeyer.

Mein Dank gilt darüber hinaus meinen beiden Schwestern Miriam und Meike Loitzsch, sowie Armin Mutzel und Timo Plachta für die eingebrachten Verbesserungsvorschläge.

Dauerhafte und ununterbrochene Unterstützung, für die ich mich bedanken möchte, habe ich von meiner langjährigen Freundin Julia Hörmann uneingeschränkt bekommen. Vielen Dank.

Zum Abschluss möchte ich meinen lieben Eltern Renate und Ralf für die Unterstützung in den letzten 27,5 Jahren danken. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

## 8. Eidesstattliche Versicherung

Loitzsch, Ansgar Mirko Thorbjörn

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Transplantathypertrophie nach Matrix gestützter autologer Chondrozytentransplantation (MACT) – Einflussfaktoren und MR-tomographische Beurteilung mittels T2-Relaxationszeit“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Amberg, den 12.12.2015

---

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand