

V. Martinek, A.B. Imhoff

Therapie von Knorpelschäden

Treatment of cartilage defects

Abteilung für Sportorthopädie der Technischen Universität München

Zusammenfassung

Knorpelschäden führen am Kniegelenk zu deutlichen Funktionseinbußen und stellen grundsätzlich schwer zu behandelnde Präarthrosen dar. Die zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen sind aufgrund der nur geringen Regenerationsfähigkeit des hyalinen Knorpels limitiert. Die weit verbreitete konservative Therapie des Knorpelschadens beschränkt sich im Wesentlichen auf die Verwendung von symptom-reduzierenden Maßnahmen, da der Nachweis von struktur-modifizierender Wirkung bei den heute üblichen Medikamenten bisher nicht schlüssig erbracht werden konnte. Einen gewissen Stellenwert erreichte die verhältnismäßig günstige orale Supplementierung mit GAG, mit der in klinischen Studien auch langfristige Erfolge demonstriert werden konnten. Die knochenmark-stimulierenden Eingriffe wie Pridiebohrung, Abrasionsarthroplastik oder Mikrofrakturierung der subchondralen Platte unter dem Knorpelschaden bedingen lediglich eine Vernarbung des Defektes und haben praktisch keinen Dauereffekt. Auch die autologe Knorpelzell-Implantation mit Periost-Transplantation führt lediglich zur Bildung eines knorpelähnlichen Ersatzgewebes und besitzt nur einen fraglichen Langzeiteffekt. Mit der autologen osteochondralen Transplantation wird zwar ein vitaler und funktionsfähiger hyaliner Knorpel eingesetzt, die fehlende Randzonenintegration des transplantierten Knorpels stört jedoch die Integrität der Knorpelfläche. Außerdem entsteht ein langfristig schwer zu schätzender iatrogen Defekt an der Entnahmestelle. Trotz der genannten Nachteile führen die heute verwendeten Techniken der Knorpelbehandlung mittelfristig zur objektiven und subjektiven Besserung der behandelten Symptome. Eigene Ergebnisse mit der autologen Knorpel-Knochen-Transplantation mittels OATS Technik an verschiedenen Gelenken sind dennoch ermutigend. Zukunft werden aus dem Bereich des Tissue Engineering neue Verfahren zur Herstellung des komplexen hyalinen Knorpelgewebes unter entsprechenden biologischen und physiko-mechanischen Bedingungen in dreidimensionalen Zellkulturen auf Trägermaterialien in Bioreaktoren haben.

Schlüsselwörter: Knorpel, konservativ, operativ, Therapie, Transplantation, OATS

Knorpelschaden

Der Knorpelschaden stellt eine häufige, sowohl traumatisch als auch degenerativ bedingte Pathologie des Kniegelenkes dar (9,16). Bei arthroskopisch nach einem Knie Trauma untersuchten Personen wurden in 42% der Fälle chondrale Läsionen festgestellt (Abb. 1) (16). In einem Review von 31.516

Summary

Cartilage defects cause a significant loss of knee function and represent a first stage of the arthrosis, which is very difficult to treat. The available treatment alternatives are limited due to a minimal capability of the hyaline cartilage to regenerate. The widespread conservative treatment of cartilage defects is generally limited to the application of symptom-reducing methods, since conclusive proof of a structure-modifying effect is still lacking for the available medication. Certain relevance was reached for the relatively cheap oral supplementation with GAG's, a method which proved to show a certain long-term success in clinical studies. The procedures such as drilling, abrasion arthroplasty or microfracture of the subchondral plate stimulate bone marrow cells to repair the defect with scar tissue but miss a permanent improvement of the symptoms. Also autologous chondrocyte implantation in combination with periosteum transplantation results in the creation of a hyaline-like tissue and the long-term effect of this treatment remains questionable. Autologous osteochondral transplantation enables the transfer of a vital and functioning hyaline cartilage. However, the lacking side-to-side integration of the transplanted cartilage disturbs the integrity of the cartilage surface. In addition, the defect caused by harvesting the donor plugs represents a prognostic uncertainty. Despite the disadvantages of the treatment the methods cited show good subjective and objective improvement of the symptoms in the range of years. In the future, new engineering methods will enable production of the hyaline cartilage in bioreactors under appropriate biological and physico-mechanical conditions in three-dimensional cell cultures on scaffolds and matrices.

Key words: cartilage, conservative, operative, therapy, transplantation

Knie-Arthroskopien wurden sogar 53.569 Schäden am hyalinen Gelenkknorpel bei 62,9% der Patienten registriert, wobei die meisten Schäden die gesamte Knorpeldicke betrafen und in der Belastungszone des medialen Femurkondylus lokalisiert waren (9).

Akute Verletzungen des Gelenkknorpels entstehen entweder durch ein direktes Kontusionstrauma oder durch eine in-

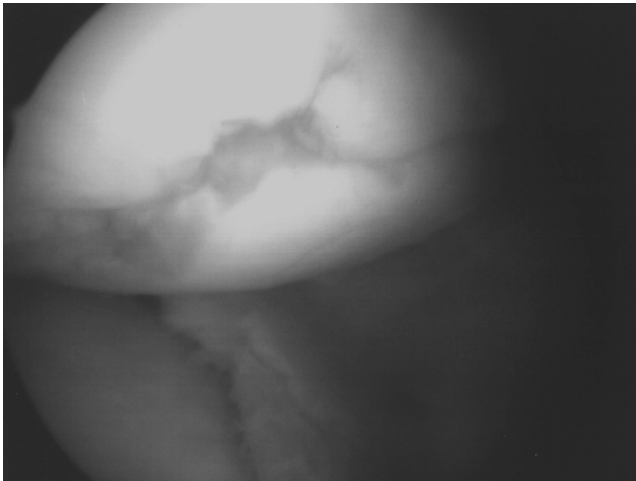


Abbildung 1: Arthroskopisches Bild eines Knorpelschadens in der Belastungszone des medialen Femurkondylus bedingt durch eine vorangegangene Innenmeniskus-Teilresektion.

direkte, das Gelenk verdrehende Verletzung. Sie sind häufig mit den Rupturen des vorderen Kreuzbandes (VKB) assoziiert (33). In einer kernspintomographischen Untersuchung wurde bei 68% der Betroffenen eine Knorpel-Knochen-Kontusion im Sinne einer "Bone bruise" nach akuter VKB-Läsion gesehen, die als eine der Ursachen für die Entstehung eines posttraumatischen Knorpelschadens diskutiert wird (11).

Ein Knorpeldefekt kann sich aber auch infolge von anderen Verletzungen im Kniegelenk erst sekundär entwickeln. Es ist heute ausreichend belegt, dass schon ein Teilverlust des protektiven Meniskus im Kniegelenk zur Degeneration des Knorpels führt (27) und früher oder später in einer Arthrose resultiert (22). Ein instabiles Kniegelenk führt im Laufe der Zeit mit entsprechender Exposition bei aktiven Personen ebenfalls unweigerlich zu Knorpelschäden, wie die Spontanverläufe nach nicht behandelten vorderen Kreuzbandrupturen eindrucksvoll belegen (15,39).

Nach einem Verlust des Knorpelgewebes, ob traumatisch oder durch einen langsamen degenerativen Prozess, entsteht ein Knorpeldefekt, der die gesamte Knorpeldicke betreffen kann. Die Folge sind Belastungsschmerzen – und im Verlauf der Zeit schließlich die Entstehung einer sekundären, das gesamte Kniegelenk betreffenden Arthrose (7).

Hyaliner Knorpel

Der hyaline Knorpel überzieht als dünne Schicht von 3 bis 5 mm die Knochenendflächen der beweglichen Gelenke und ermöglicht durch seinen einzigartigen und komplexen Aufbau einen praktisch reibungsfreien Ablauf von Bewegungen. Der Gelenkknorpel des Erwachsenen besitzt weder Blutversorgung noch lymphatische Drainage, noch neurale Elemente, zudem sind Chondrozyten von der Zufuhr der ernährenden Substanzen aus der Synovialflüssigkeit und von den reparativen zellulären Instrumenten durch die breite extrazelluläre Matrix abgeschirmt (8). Dadurch sind die Knorpelzellen nur in Fällen von kleinen Knorpelschäden mit minimalem Verlust der Matrixkomponenten in der Lage, durch Neusynthese der Proteoglykane die Knorpeloberfläche

komplett wiederherzustellen. Bei größeren Defekten ist dieser Regenerationsmechanismus jedoch überfordert und es entstehen Dauerschäden (7).

Ein wichtiger Aspekt im Heilungsprozess des Gelenkknorpels ist die Ausdehnung des Defektes in die vaskularisierte subchondrale Region. Aus dem subchondralen Knochenmark können multipotente Stammzellen mit der Fähigkeit zur chondrogenen und osteogenen Differenzierung rekrutiert werden und einen Reparaturprozess des Knorpeldefektes einleiten. Ohne Eröffnung der subchondralen Platte bleibt der Regenerationsvorgang jedoch komplett aus.

Therapie des Knorpelschadens

Während betagte Patienten mit Arthrose vom künstlichen Gelenkersatz profitieren, wird diese Behandlung jüngeren Personen wegen der heute noch diskutierten begrenzten Überlebensdauer der Prothesen nicht angeboten. Seit mehr als 250 Jahren versuchen Orthopäden und Chirurgen die Aussage von *Hunter*, der zerstörte Knorpel sei nicht reparabel, mit großer Mühe zu widerlegen (4,19,21,23,35,36,37,40). Die heute zur Verfügung stehenden Therapieverfahren (Abb. 2), die zum Teil mit einem großen wissenschaftlichen

Aufwand entwickelt wurden, müssen bisher leider als suboptimal bezeichnet werden (31).

A. Konservative Behandlungsmöglichkeiten

Die konservative Behandlung von Knorpelschäden ist zwar weit verbreitet, in vielen Fällen wird jedoch nur symptomatisch durch die meist vorhandene antiphlogistische Wirkung der konservativen Maßnahmen geholfen.

Die Ursachen der Beschwerden werden mit den konservativen Mitteln nicht entscheidend beeinflusst – zumindest fehlen hierzu bis heute die die Wirksamkeit beweisenden objektiven Erfolgsparameter (12). In der Regel wird mit den konservativen Maßnahmen versucht, die durch den Knorpelschaden bedingten Beschwerden zu lindern und vor allem die Progredienz der beginnenden Arthrose zu bremsen (41).

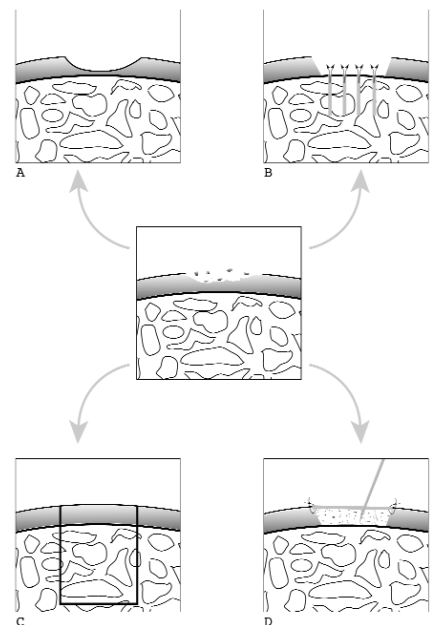


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Methoden zur Behandlung von Knorpelschäden. Debridement/Lavage (A), Prinzip der knochenmarkstimulierenden Verfahren (B), autologe osteochondrale Transplantation (C), autologe Chondrozyten-Implantation (D).

1. Physikalisch-physiotherapeutische Therapie

Die Behandlung eines symptomatischen Knorpelschadens bzw. einer beginnenden Arthrose wird nicht selten initial mit Krankengymnastik, Physiotherapie, Balneotherapie sowie Wärme- oder Kälteapplikationen angegangen. Dadurch wird die durch die Entzündungsprozesse schrumpfende Gelenkkapsel gedehnt, die Entzündung selbst reduziert, der Schmerz herabgesetzt und der Knorpel-Stoffwechsel im Gelenk günstig beeinflusst („Bewegung ohne Belastung“) (18). Eine Gewichtsreduktion bzw. Belastungsoptimierung und gegebenenfalls externe Gelenkstabilisierung wie beispielsweise mit Arthrose-Orthesen (z.B. OA-Orthese, Medi) am Kniegelenk erscheinen als sinnvolle Unterstützung dieser Maßnahmen (41). Der Knorpelschaden bzw. die degenerativen Knorpelveränderungen selbst werden mit diesen Mitteln nicht verbessert, unter bestimmten Umständen kann der Knorpel dennoch vor weiterer Degeneration geschützt werden.

2. Orale Therapie

Die Grundlagen der oralen medikamentösen Therapie von symptomatischen Knorpelschäden haben durch die experimentelle Arthrosenforschung der letzten 10 bis 15 Jahre neue Aspekte hinzugewonnen. Die zur Behandlung von Arthrose neben den schnell wirksamen nicht-steroidalen Antiphlogistika und Analgetika angewendeten Arzneimittel werden auf Vorschlag der Osteoarthritis Research Society (OARS) hinsichtlich ihrer Wirksamkeit in symptom-modifizierende und struktur-modifizierende Substanzen untergeteilt (41). Trotz intensivster Bemühungen konnte jedoch bisher kein Arzneimittel in die zweite Kategorie eingestuft werden (38,41).

Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR): Die mit weitem Abstand am häufigsten eingesetzten Medikamente bei Arthrose sind nach wie vor die NSAR (z.B. Diclofenac, Indometacin, Ibuprofen, Naproxen, Piroxicam). Diese Substanzen wirken durch ihren analgetisch/antiphlogistischen Effekt rein symptomatisch und können bei starken Arthroseschmerzen mit niedrig-dosierten Opioiden kombiniert werden (18). Die durch die Prostaglandinsynthese-Hemmung entstehen unerwünschten Nebenwirkungen der NSAR auf Gastrointestinaltrakt, Niere oder ZNS konnten durch die Entwicklung der selektiven Cox-2-Hemmer (z.B. Rofecoxib, Celecoxib) nachhaltig reduziert werden. Ungeklärt verbleibt dennoch der negative und potentiell knorpel-schädigende Effekt der NSAR auf den Chondrozyten-Stoffwechsel (18).

Glykosaminoglykane: Die orale Zufuhr von Bestandteilen der Knorpelmatrix (z.B. D-Glucosaminsulfat, Chondroitinsulfat) hat in mehreren klinischen Studien an Arthrosepatienten eine verlässliche symptom-modifizierende Wirkung gezeigt (10,38). Diese Substanzen gehören derzeit zu den gebräuchlichsten Basistherapeutika, obwohl der endgültige Beweis für die struktur-modifizierende Wirkung auf den Knorpel aussteht (5,18). Die GAG und andere Knorpelmatrix-Bestandteile können auch in Form von Nahrungszusatzmitteln supplementiert werden. Aus der Reihe der angebotenen

Präparate sticht insbesondere die Kombination mit Sauerstoffradikalfängern wie Vitamin E und Selen hervor, die einerseits eine antiphlogistische Wirkung entfalten und andererseits gegen den Knorpel-Abbau wirken (z.B. KnorpelPlus von Nutritect® bestehend aus GAG + Vitamin E + Selen)

3. Injektionstherapie

Auch die direkte intraartikuläre Applikation von symptom-modifizierenden Substanzen hat ihren Stellenwert in der Therapie von Knorpelpathologien und Arthrose erhalten.

Steroide: In der Behandlung von begrenzten Knorpelschäden hat die Kortison-Therapie keinen Stellenwert. Nur in Fällen von fortgeschrittener Arthrose, z.B. zum Hinauszögern einer Endoprothese kann eine intraartikuläre Cortison-Injektion (je nach Gelenkgröße 10-50 mg Prednisolon-Äquivalent) indiziert sein, dabei gelten bis zu 4 intra-artikuläre Injektionen pro Gelenk/Jahr in 2-4-wöchigen Abständen als zulässig (18). Es muss dennoch stets vor Augen geführt werden, dass diese Therapie selbst einen knorpel-destruierenden Effekt besitzt und mit einem deutlich erhöhten Infektionsrisiko vergesellschaftet ist.

Hyaluronsäure-Präparate: Die Hyaluronsäure ist der Hauptbestandteil der Synovialflüssigkeit und ein Baustein des hyalinen Knorpels. Verschiedene Präparate der Hyaluronsäure (z.B. Hyalart®, Hy-GAG®, Orthovisc®, Synvisc®) werden in der Regel für 3-5 intra-artikuläre Injektionen im wöchentlichen Abstand angeboten. Diesen Substanzen wird neben einer antiphlogistischen auch eine anabole Wirkung zugeschrieben, zudem soll durch die Erhöhung von Viskosität im Gelenk die Reibung herabgesetzt werden (2). Auch hier fehlt bis heute jedoch der eindeutige Beweis für eine struktur-modifizierende Wirkung auf den Knorpel, zudem konnte kein entscheidender, und die potentielle Infektionsgefahr rechtfertigender Vorteil gegenüber einer oralen GAG-Supplementierung erbracht werden (13).

IL-1-Rezeptor-Antagonist: Interleukin-1 ist ein kataboles Zytokin, das maßgeblich über die Freisetzung von Proteasen an der Knorpeldegeneration beteiligt ist. Ein neues Therapiekonzept (z.B. Orthokin®) beruht auf einer Neutralisierung dieser aggressiven Moleküle in den arthrotischen Gelenken. Dabei werden autologe Interleukin-1-Rezeptorantagonisten aus Patientenserum isoliert und ins betroffene Gelenk injiziert. Obwohl die Verfechter dieser aufwendigen und teuren Methode eine Reduktion der Gelenkschmerzen bei den Patienten angeben, fehlt auch bei dieser Methode bis heute jeglicher Beweis einer struktur-modifizierende Wirkung (41) oder zumindest der Beweis eines Vorteils gegenüber einer wesentlichen billigeren und unkomplizierteren oralen GAG-Supplementierung.

4. Alternative Maßnahmen

Einen nur geringen Stellenwert erreichten in der Behandlung des Knorpelschadens die alternativen Therapiemöglichkeiten wie die Akupunktur oder die perkutanen Stimulationsver-

fahren. Die Akupunktur findet in speziell ausgewählten Fällen zur Therapie von chronischen Schmerzen eine Verwendung, ist dennoch zur Therapie eines begrenzten symptomatischen Knorpelschadens völlig ungeeignet. Bei der pulsierenden Signaltherapie (PST) werden 9 bis 12-mal für jeweils eine Stunde elektromagnetische Signale in den Knorpel des betroffenen Gelenkes vermittelt. Diese Signale sollen, der Dauer, Frequenz und dem Ausschlag der natürlichen, körpereigenen Signale entsprechend auf das Knorpelgewebe abgestimmt, die körpereigenen Regenerationsprozesse aktivieren (20). Über den klinischen Wert dieser Methoden lässt sich aufgrund des fehlenden wissenschaftlichen Nachweises kein Urteil treffen und aus diesem Grund ist auch die Rechtfertigung für den verhältnismäßig hohen finanziellen Aufwand für den Patienten nicht gegeben.

B. Operative Therapieoptionen

1. Debridement und Lavage

Die einfachste Methode zur Behandlung eines Knorpelschadens ist die arthroskopische Lavage und Debridement von Knorpelfragmenten (Abb. 2A). Die Wirksamkeit dieser minimal-invasiven Behandlung liegt hauptsächlich in der Entfernung von aggressiven, beim Knorpelzerfall entstehenden Enzymen, die eine Synovitis verursachen und außerdem zu weiterer Knorpeldegeneration führen (25). Diese Therapie hat verständlicherweise nur einen vorübergehenden Effekt und wird lediglich als Zeitgewinn vor der Implantation einer Kniegelenksprothese bei Patienten mit fortgeschrittenen arthrotischen Veränderungen angesehen.

2. Knochenmarkstimulierende Verfahren

Basierend auf den heutigen Kenntnissen über die Pathophysiologie des Gelenkknorpels werden oberflächliche Knorpeldefekte durch Perforation der subchondralen Platte mittels Bohrungen (37), Abrasion (23) oder Mikrofrakturierung (40) behandelt (Abb. 2B). Das Ziel all dieser Vorgehen ist, durch Eröffnung der subchondralen Kortikalis eine Blutung aus dem Knochenmark zu erzeugen, und durch Einwanderung von Blut- und mesenchymalen Vorläuferzellen die Bildung eines fibrösen Knorpel-Ersatzgewebes zu induzieren (Abb. 3). Das auf diese Art und Weise entstandene Reparaturgewebe enthält jedoch einen hohen Anteil an fibrösen Elementen und ist aus funktioneller Sicht dem hyalinen

Knorpel mechanisch und funktionell weit unterlegen (17). Denn biomechanisch gesehen ist der Faserknorpel dafür ausgelegt Zugkräfte auszuhalten, der hyaline Knorpel dagegen muss Druck und Scherkräften widerstehen und zusätzlich einen möglichst reibungsfreien Ablauf der Gelenkbewegungen ermöglichen (4). Durch die knochenmark-stimulierenden Techniken können die Symptome der Patienten nur vorübergehend verbessert werden und auch die Belastbarkeit der Gelenke bleibt auf die Dauer deutlich gemindert. Die klinische Wertigkeit dieser operativen Verfahren ist deshalb insbesondere für jüngere Patienten als kontrovers zu beurteilen und wird von vielen nur als temporäre Maßnahme zum Zeitgewinn vor einer prothetischen Versorgung angesehen (17,23,31).

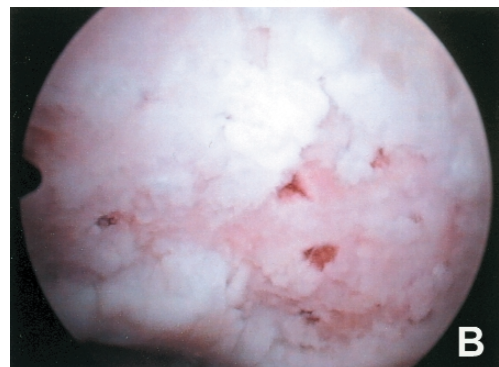
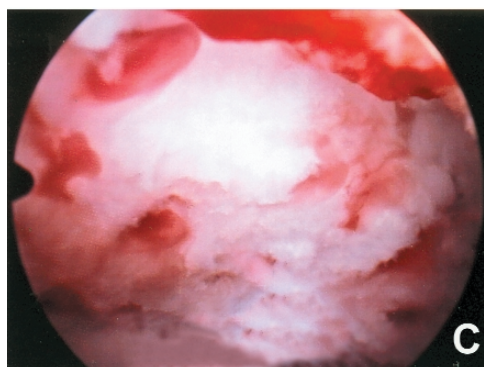
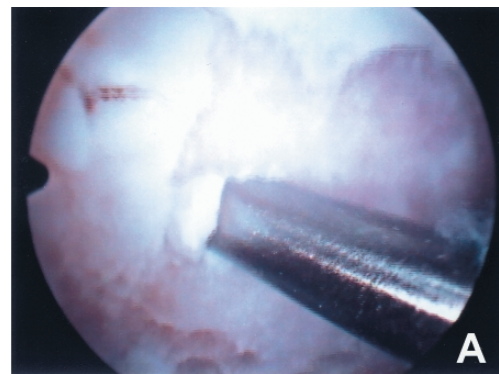
3. Transplantation von chondrogenem Gewebe

Einer der Ansätze, Knorpeldefekte zu behandeln, ist die Implantation von biologisch aktivem autologem Gewebe (6). Verwendet werden entweder das Perichondrium der Rippen oder das Periost langer Röhrenknochen (19,24). Experimentelle Studien haben nachgewiesen, dass bei entsprechender physiko-mechanischer Stimulation aus diesen Geweben Knorpel differenzieren kann (32). Der klinische Einsatz dieser Behandlungsvariante blieb bisher dennoch trotz guter experimenteller Resultate auf wenige klinische Fälle begrenzt (19,24).

4. Chondrozyten-Transplantation

Seit ca. einem Jahrzehnt werden autologe Chondrozyten zur Reparatur von Knorpeldefekten in größeren klinischen Studien eingesetzt (36). Die autologe Chondrozyten-Implantation, kurz ACI genannt, wurde von *Brittberg* aus Schweden entwickelt und wird inzwischen von zahlreichen kommerziellen Anbietern weltweit zur Knorpeltherapie angeboten

Abbildung 3: Arthroskopische Bilder der Mikrofrakturierung im Bereich des Knorpelschadens am medialen Femurkondylus. Nach Debridement der Knorpelreste wird der subchondrale Knochen im Abstand von einigen Millimetern mit einem speziellen Instrument perforiert (A,B). Dadurch können mesenchymale Vorläuferzellen aus dem Knochenmark einströmen (C), die zur Bildung eines Narbengewebes führen.



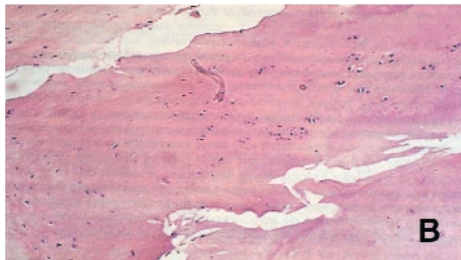


Abbildung 4: Operationssitus einer autologen Chondrozyten-Implantation (ACI). Nach Annähen eines autologen Periostlappens über den Knorpeldefekt und Abdichten der Ränder mit Fibrinkleber werden die gezüchteten Chondrozyten in die bioaktive Kammer injiziert (A). Das histologische Bild ein Jahr nach der ACI-Operation zeigt ein knorpelähnliches Gewebe mit Zeichen eines degenerativen Prozesses (B).

über den Knorpeldefekt genäht und mit Fibrinkleber abgedichtet. Anschließend werden die gezüchteten autologen Chondrozyten in diese biologische Kammer injiziert und bilden hier ein Knorpel-Regenerat (Abb. 2D und 4). Klinisch

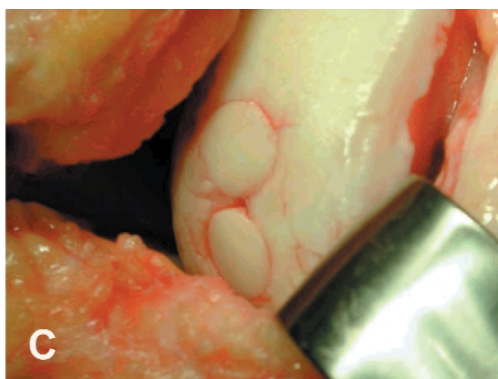
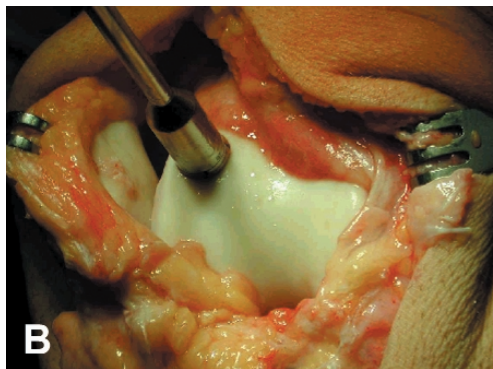
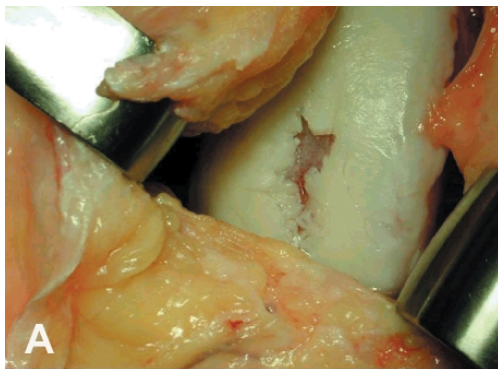


Abbildung 5: Operationssitus einer autologen osteochondralen Transplantation (OATS-Technik). Der Knorpeldefekt in der Belastungszone des medialen Femurkondylus (A) wird mit autologen osteochondralen, aus dem proximalen lateralen Rand des Femurkondylus entnommenen Zylindern (B) stufenfrei ersetzt (C).

scheint diese relativ teure Behandlung auch mittelfristig einen schmerzreduzierenden Effekt zu besitzen (36). Die histologischen Resultate sind dennoch eher enttäuschend und zei-

gen, dass 50-60% der behandelten Knorpeldefekte lediglich mit einem knorpel-ähnlichen Weichteilersatzgewebe bedeckt sind (Abb. 4B).

Eine Weiterentwicklung des ACI ist die Membran-induzierte autologe Chondrozyten-Implantation, kurz MACI genannt, die seit ca. 1 Jahr in Europa kommerziell angeboten wird (3). Die bei einer arthroskopischen Operation entnommenen autologen Chondrozyten werden in-vitro auf eine Kollagen-Membran gesiedelt und diese Konstrukte anschließend mit Fibrinkleber über den Knorpeldefekt geklebt. Über die Ergebnisse dieser Methode lassen sich wegen der nur kurzfristigen Anwendung noch keine Aussagen machen.

5. Osteochondrale Transplantation

Die osteochondrale Transplantation wurde erstmals anfangs des 20-ten Jahrhunderts durch Lexer vorgenommen und wird seit mehreren Dekaden erfolgreich zur Behandlung von Knorpeldefekten eingesetzt (14,26,42). Während in den USA zunächst vorwiegend frische oder frisch-gefrorene allogene Transplantate verwendet wurden, hat sich in Europa der Einsatz von autologem Biomaterial durchgesetzt (14,42). Wagner hatte schon in den 60-iger Jahren die autologe osteochondrale Transplantation aus dem posterioren Femurkondylus zur Therapie von Knorpeldefekten am Kniegelenk verwendet (42). Belebt wurde diese Behandlungstechnik jedoch erst anfangs der 90-iger Jahre durch Einführung eines verbesserten standardisierten Instrumentariums und der Möglichkeit arthroskopischer Implantation (1,4,29). Bei der autologen osteochondralen Transplantation, je nach Hersteller des Operationsinstrumentariums z.B. OATS (Arthrex) oder Mosaik-Plastik (S&N) genannt, werden autologe osteochondrale Zylinder aus weniger belasteten Randgebieten des Kniegelenkes, am häufigsten aus dem lateralen proximalen Femurkondylus mit Spezialinstrumentarium ausgestanzt und in so genannter Press-fit Technik anstelle der zuvor

ausgestanzten osteochondralen Defekte transplantiert (Abb. 2C und 5). Der Vorteil dieser Methode ist, dass ein vitaler, funktionstüchtiger, hyaliner Knorpel transferiert wird und die Einheilung über den im Verbund transplantierten Knochen erfolgt. Zu den Nachteilen dieser Behandlungstechnik zählt die Ent-

nahmestelle-Morbidität, d.h. der iatrogene Defekt an der Stelle der Spender-Zylinder, der nach den heute bekannten Daten zwar keine mittelfristigen Auswirkungen zeigt, dessen

langfristige Folgen jedoch noch abgewartet werden müssen. Zum anderen wird auch die fehlende Randzonen-Integration des transplantierten Knorpels, welche die Integrität der Knorpelfläche stört, zu den Negativpunkten dieser Methode gezählt (21). Die heute vorhandenen mittelfristigen Ergebnisse zeigen sowohl histologisch als auch funktionell dennoch zufriedenstellende Ergebnisse, weshalb diese relativ preisgünstige Technik von vielen orthopädischen Chirurgen favorisiert wird (1,21,29).

Zukunftsverfahren

Nach dem heutigen Wissensstand wird klar, dass die zur Behandlung von Knorpelschäden vorhandenen Techniken trotz der zum Teil versprechenden klinischen Ergebnisse in Zukunft durch bessere Verfahren ersetzt werden (34). Der Stel-

TISSUE ENGINEERING

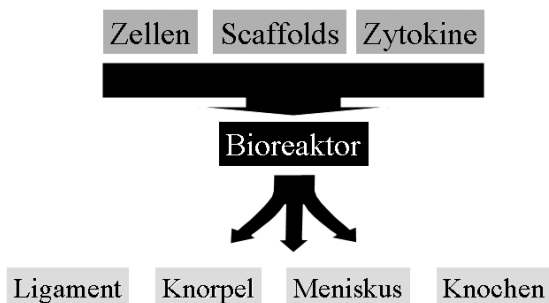


Abbildung 6: Schema des Tissue engineering

lenwert des Knorpelersatzes mit vorkultivierten Zellen ist fraglich und wird kontrovers diskutiert, ebenso die autologe osteochondrale Transplantation wegen der noch unbekannt langfristigen Auswirkungen des iatrogenen Schadens an der Entnahmestelle sowie die fehlende Randintegration der Transplantate (21,31). Aus dem Bereich des Tissue Engineering werden neue Verfahren rekrutiert, mit welchen das komplexe hyaline Knorpelgewebe unter adäquaten Bedingungen in dreidimensionalen Zellkulturen auf Trägermaterialien im Labor hergestellt wird (Abb. 6). Polymerisierte bioresorbierbare Matrices werden mit autologen, eventuell gentechnisch manipulierten Knorpel- oder Stammzellen besiedelt, unter Einwirkung von entsprechenden biologischen (Wachstumsfaktoren) und physikalischen (Druckbelastung) Stimula in Bioreaktoren gezüchtet und der in-vitro generierte hyaline Knorpel schließlich zum Knorpelersatz am Menschen verwendet (28).

Literatur

1. Agneskirchner JD, Brucker P, Burkart A, Imhoff AB: Large osteochondral defects of the femoral condyle: press-fit transplantation of the posterior femoral condyle (MEGA-OATS). *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 10 (2002) 160-168.

2. Altman R, Moskowitz R: Hyaluronate sodium injections for osteoarthritis: the truth. *Arch Intern Med* 162 (2002) 2498-2499.
3. Behrens P, Ehlers EM, Kochermann KU, Rohwedel J, Russlies M, Plotz W: New therapy procedure for localized cartilage defects. Encouraging results with autologous chondrocyte implantation. *MMW Fortschr Med* 141 (1999) 49-51.
4. Bobic V: Autologous osteo-chondral grafts in the management of articular cartilage lesions. *Orthopade* 28 (1999) 19-25.
5. Brief AA, Maurer SG, Di Cesare PE: Use of glucosamine and chondroitin sulfate in the management of osteoarthritis. *J Am Acad Orthop Surg* 9 (2001) 71-78.
6. Bruns J, Steinhagen J: Transplantation of chondrogenic tissue in the treatment of lesions of of the articular cartilage. *Orthopade* 28 (1999) 52-60.
7. Buckwalter JA, Mankin HJ: Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. *Instr Course Lect* 47 (1998) 487-504.
8. Buckwalter JA, Mankin HJ: Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *Instr Course Lect* 47 (1998) 477-486.
9. Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG: Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy* 13 (1997) 456-460.
10. Debi R, Robinson D, Agar G, Halperin N: GAG for osteoarthritis of the knee - a prospective study. *Harefuah* 138 (2000) 451-453.
11. Dimond PM, Fadale PD, Hulstyn MJ, Tung GA, Greisberg J: A comparison of MRI findings in patients with acute and chronic ACL tears. *Am J Knee Surg* 11 (1998) 153-159.
12. Erggelet C, Mandelbaum B, Lahm A: Der Knorpelschaden als therapeutische Aufgabe - Klinische Grundlagen. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 51 (2000) 48-54.
13. Felson DT, Anderson JJ: Hyaluronate sodium injections for osteoarthritis: hope, hype, and hard truths. *Arch Intern Med* 162 (2002) 245-247.
14. Ghazavi MT, Pritzker KP, Davis AM, Gross AE: Fresh osteochondral allografts for post-traumatic osteochondral defects of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 79 (1997) 1008-1013.
15. Gillquist J, Messner K: Anterior cruciate ligament reconstruction and the long-term incidence of gonarthrosis. *Sports Med* 27 (1999) 143-156.
16. Glinz W: Diagnostic arthroscopy and arthroscopic surgery: experiences with 500 knee arthroscopies. *Helv Chir Acta* 46 (1979) 25-32.
17. Goymann V: Abrasion arthroplasty. *Orthopade* 28 (1999) 11-18.
18. Hackenbroch MH: Periphere Arthrosen, in Bischoff HP (Hrsg): Praxis der Orthopädie. Band 1: Konservative Orthopädie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2001, 641-658.
19. Homminga GN, Bulstra SK, Bouwmeester PS, van der Linden AJ: Perichondral grafting for cartilage lesions of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 72 (1990) 1003-1007.
20. Hulme J, Robinson V, DeBie R, Wells G, Judd M, Tugwell P: Electromagnetic fields for the treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* (2002) CD003523.
21. Imhoff AB, Ottl GM, Burkart A, Traub S: Autologous osteochondral transplantation on various joints. *Orthopade* 28 (1999) 33-44.
22. Jackson JP: Degenerative changes in the knee after meniscectomy. *Br Med J* 2 (1969) 525-527.
23. Johnson LL: Arthroscopic abrasion arthroplasty: a review. *Clin Orthop* 391 (2001) S306-S317.
24. Korkala OL, Kuokkanen HO: Autoarthroplasty of knee cartilage defects by osteoperiosteal grafts. *Arch Orthop Trauma Surg* 114 (1995) 253-256.
25. Kruger T, Wohlrab D, Birke A, Hein W: Results of arthroscopic joint debridement in different stages of chondromalacia of the knee joint. *Arch Orthop Trauma Surg* 120 (2000) 338-342.
26. Lexer E: Substitution of whole or half joints from freshly amputated extremities by free plastic operation. *Surg Gynec Obstet* 33 (1908) 6601-6607.
27. Lutfi AM: Morphological changes in the articular cartilage after meniscectomy. An experimental study in the monkey. *J Bone Joint Surg Br* 57 (1975) 525-528.
28. Martinek V, Fu FH, Lee CW, Huard J: Treatment of osteochondral injuries. Genetic engineering. *Clin Sports Med* 20 (2001) 403-16.
29. Martinek V, Ottl G, Imhoff AB: Chondral and osteochondral lesions of the upper ankle joint. Clinical aspects, diagnosis and therapy. *Unfallchirurg* 101 (1998) 468-475.
30. Messner K: Cartilage replacement operation using pre-cultured cells. *Orthopade* 28 (1999) 61-67.

31. *Messner K, Gillquist J*: Cartilage repair. A critical review. *Acta Orthop Scand* 67 (1996) 523-529.
32. *Nakahara H, Goldberg VM, Caplan AI*: Culture-expanded human periosteal-derived cells exhibit osteochondral potential in vivo. *J Orthop Res* 9 (1991) 465-476.
33. *Noyes FR, Bassett RW, Grood ES, Butler DL*: Arthroscopy in acute traumatic hemarthrosis of the knee. Incidence of anterior cruciate tears and other injuries. *J Bone Joint Surg Am* 62 (1980) 687-95.
34. *O'Driscoll SW*: Preclinical cartilage repair: current status and future perspectives. *Clin Orthop* 391 (2001) S397-S401.
35. *O'Driscoll SW, Fitzsimmons JS*: The role of periosteum in cartilage repair. *Clin Orthop* 391 (2001) S190-S207.
36. *Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A*: Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *Am J Sports Med* 30 (2002) 2-12.
37. *Pridie KH*: A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. *J Bone Joint Surg Br* 41 (1959) 618-619.
38. *Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacovelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C*: Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 357 (2001) 251-256.
39. *Segawa H, Omori G, Koga Y*: Long-term results of non-operative treatment of anterior cruciate ligament injury. *Knee* 8 (2001) 5-11.
40. *Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ*: Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects. *Clin Orthop* 391 (2001) S362-S369.
41. *Steinmeyer J*: Drug therapy of arthrosis. *Orthopade* 30 (2001) 856-865.
42. *Wagner H*: Possibilities and experiences with cartilage transplantation. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 110 (1972) 705-708.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Vladimir Martinek
Abteilung für Sportorthopädie der TU München
Connollystrasse 32
80809 München
Fax: 089- 2892 4484
Email: vmartinek@lrz.tum.de