

Nehrer S

# Operative Knorpeltherapie im Sport – von der Mikrofrakturierung bis zum Tissue Engineering

## *Cartilage Repair and Sports – From Microfracture to Tissue Engineering*

Zentrum für Regenerative Medizin, Donau Universität Krems

### ZUSAMMENFASSUNG

Gelenkverletzungen im Sport sind häufig mit Knorpelschäden verbunden und limitieren langfristig die Prognose und sportliche Belastbarkeit des betroffenen Patienten. Die operative Versorgung von Knorpeldefekten hat einen hohen Stellenwert in der Versorgung von sportlich aktiven Patienten. Seit Jahrzehnten werden sehr aufwendige Versuche unternommen die ungenügende Regenerationsfähigkeit von Knorpel zu verbessern. Von der Mikrofrakturierung über die osteochondrale Transplantation bis hin zu den modernen Zelltransplantationsmethoden, haben sich in den letzten 20 Jahren viele Operationstechniken etabliert. Entscheidend für die operativen Methoden der Knorpelbehandlung ist, ob es gelingt den Knorpeldefekt wieder mit biomechanisch suffizientem Gewebe zu füllen. Die Implantation von kultivierten autologen Knorpelzellen ermöglicht eine deutliche Verbesserung der Heilung von Knorpeldefekten. Durch die Einführung von Biomaterialien ist die Knorpelzelltransplantation einfacher und sicherer geworden, da die Zellen im oder am Biomaterial transportiert werden und so effizient im Defekt verteilt werden können. Die klinischen Studien mit Verlaufskontrollen zeigen deutlich verkürzte Operationszeiten, signifikante Verbesserung in den klinischen Verlaufskontrollen und exzellente Geweberegeneration. Diese vergleichbaren Ergebnisse haben wesentlich zum Durchbruch der biomaterial-augmentierten Zelltransplantation beigetragen. Bei symptomatischen Defekten der Knorpeloberfläche erscheint eine frühzeitige Operation sinnvoll, vor allem bei Defekten über 1,5 Zentimeter im Durchmesser die (37). Die Wiederherstellung der Mikrostruktur des Knorpels und der Gleit- und Dämpfungseigenschaften ist Voraussetzung um die sportliche Belastungsqualität zu erlangen (32), denn Reparatur ist nicht genug, vollständige Regeneration muss das Ziel der modernen biotechnologischen Verfahren sein.

**Schlüsselwörter:** Knorpeldefekt, Mikrofrakturierung, Knorpelzelltransplantation, Biomaterialien.

### EINLEITUNG

Die Oberfläche des Gelenkknorpels dient zur Lastübertragung bei gleichzeitiger Schmierung der gleitenden Flächen. Der Knorpel erreicht dabei Eigenschaften, die weit über den Reibungseigenschaften von Eis-auf-Eis liegen. Das Zusammenspiel von Kollagenfasern als Gerüstsubstanz und Glukosaminglykanen als wasserbindendes Quellungsmaterial erzeugt die prallelastischen Eigenschaften, die die Dämpfungseigenschaften mit dem Schmiermechanismus durch Abpressen der interstitiellen Flüssigkeit bewerkstelligen (7). Die Wasserbindung korreliert mit dem Gehalt an Proteoglykanen und ist an ein intaktes Kollagengerüst gebunden. Defekte an der Oberfläche aber auch mikroskopische Verletzungen der Matrix führen

### SUMMARY

Joint injuries in sports are often associated with cartilage defects and permanently limit the activity of the patient. Therefore the surgical treatment of cartilage defects is very important in the treatment of active sportsmen. Many attempts have been made to create treatment strategies to overcome the deficit of cartilage in regeneration. Microfracture, osteochondral transplantation and autologous chondrocyte transplantation have been established over the last 30 years. The introduction of cultured autologous cells with the periosteal flap has revolutionized the approach to cartilage defects with a cell-based therapy. The use of biomaterials has simplified the operation, made it faster and safer and has achieved similar or even better results than classic chondrocyte transplantation. This development has supported the breakthrough of biomaterial-assisted cell transplantation. Most important is that the surgical treatment can fill the defect with cartilage-like tissue and provide a biomechanically sufficient surface on the joint. Symptomatic defects of cartilage, especially greater than 2cm<sup>2</sup>, should be treated early. Autologous chondrocyte transplantation can provide sufficient repair tissue close to normal cartilage. The regeneration of the microstructure of cartilage with its biomechanics is crucial to maintain sports activity after such a defect. Research will help to provide regeneration of articular cartilage instead of repair and new biotechnology methods will help to achieve this goal.

**Key Words:** Cartilage defect, microfracture, autologous chondrocyte transplantation, biomaterials.

zu Ausschwemmung dieser wasserbindenden Moleküle und damit zu einem Qualitätsverlust der biomechanischen Eigenschaften (8). Durch längere körperliche Belastungen kommt es durch Flüssigkeitsverlust zur Höhenminderung des Knorpelbelages, in bestimm-

accepted: February 2012

published online: May 2012

DOI: 10.5960/dzsm.2012.009

Nehrer S: Operative Knorpeltherapie im Sport – von der Mikrofrakturierung bis zum Tissue Engineering. Dtsch Z Sportmed 63 (2012) 137-142.

ten Arealen, die besonders hohem statischen Druck ausgesetzt sind (wie im Femoropatellargelenk) können es bis zu 5% sein. So finden wir hier auf Grund der Hebelverhältnisse Belastungsspitzen vom 6- fachen, die bei abrupten Bewegungen bis zum 30-fachen des Körpergewichtes kurzzeitig einwirken können. Die Patella zeigt deshalb den dicksten Knorpelbelag mit bis zu 6mm Dicke. Gelenkbelastungen mit einer lang andauernder Gewichtseinwirkung können den Kompensationsmechanismus vom Gelenkknorpel übersteigen und zu nachhaltigen Schäden führen, besonders wenn auf Grund von Traumen die Mikrostruktur des Knorpels gestört ist. Trotzdem ist die Knorpelzelle auf abwechselnde Belastungen zum Aufrechterhalten der Flüssigkeitsströme im Interstitium angewiesen, so dass Sportarten mit zyklischen Belastungen und geringer Gewichtsbelastung (z.B. Radfahren) positiv zu bewerten sind.

Gelenkverletzungen im Sport sind häufig mit Knorpelschäden verbunden und limitieren langfristig die Prognose und sportliche Belastbarkeit des betroffenen Patienten. So konnte Curl bei 31.516 Arthroskopien bei 19.827 Patienten relevante Knorpeldefekte finden, mit durchschnittlich 2,5 Defekten pro Kniegelenk, wobei viele klinisch stumm waren und die Patienten aus anderen Gründen operiert wurden. Knorpeldefekte stellen daher generell ein diagnostisches und therapeutisches Problem dar, denn die Tatsache, dass der Gelenkknorpel nicht oder nur insuffizient heilt ist altbekannt. Seit Jahrzehnten werden sehr aufwendige Versuche unternommen die ungenügende Regenerationsfähigkeit von Knorpel zu verbessern; von der Mikrofrakturierung über die osteochondrale Transplantation bis hin zu den modernen Zelltransplantationsmethoden haben sich in den letzten 20 Jahren viele Operationstechniken etabliert. Doch letztendlich bleibt die Frage in wieweit die betroffenen Patientenpopulation von Sportlern im mittleren Alter wieder in den Sport zurückkehren können und auf welchem Niveau? Und was sollen wir jungen Patienten mit Knorpeldefekten raten wie sie ihr Gelenk weiter belasten sollen? Im Folgenden werden die einzelnen Methoden vorgestellt und besonders sportrelevante Punkte diskutiert.

### MIKROFRAKTURIERUNG

Die direkte operative Behandlung von Knorpeldefekten umfasst bisher die arthroskopische Knorpelglättung und das Debridement, die Knorpelbohrung nach Pridie, die Abrasionsarthroplastik nach Johnson und in den letzten Jahren die von Steadman (43) eingeführte Mikrofrakturierung. Ziel dieser direkten operativen Methoden ist es durch Eröffnung der Blutgefäße, der subchondralen Lamelle eine Einblutung zu induzieren und damit pluripotente Stammzellen in den Defekt einzubringen. Alle diese Methoden können die vollständige Regeneration vom Gelenkknorpel nicht erreichen, und führen zu einem fibrocartilaginärem Mischgewebe; die strukturelle Ausbildung und mechanische Qualität dieser Gewebe ist dabei nicht vorhersehbar und macht damit die klinische Prognose unsicher.

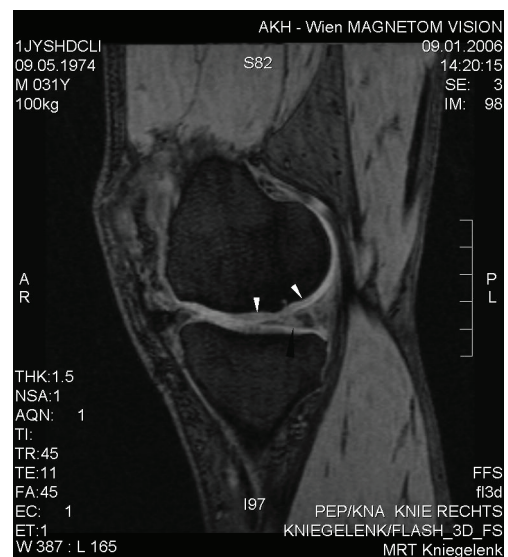
Bei der Mikrofrakturierung wird nach exaktem Debridement und Säuberung des Defektes die subchondrale Knochenlamelle mit spitzen, gering eingebogenen Meißeln perforiert. Am besten wird an der Peripherie begonnen und im Abstand von 2-3mm Perforationen durchgeführt und zentralwärts der gesamte Defekt mikrofrakturiert. Entscheidend ist, dass der Markraum dadurch eröffnet wird, was am Aufsteigen von Fettaggen aus dem Knochenmark und Einblutungen nach Öffnen der Blutsperre kontrolliert werden

kann. Die Knochenbrücken zwischen den Perforationen müssen erhalten bleiben um einen größeren Substanzverlust des Knochenstockes zu verhindern.

Die klinischen Ergebnisse von Steadman (43) zeigen im langjährigen Verlauf bei ca. 75% der Patienten gute klinische Ergebnisse, eine kritischere Analyse durch Kreuz zeigte, dass die Ergebnisse nach 18 Monaten deutlich schlechter werden und größere Defekte und ältere Patienten eine schlechtere Prognose haben. Das klinische Ergebnis nach Mikrofrakturierung wurde bei Gobbi (15) nach durchschnittlich 72 Monaten allgemein als gut angegeben, so stieg der Lysholmscore bei 53 Sportler von 56 auf 87 signifikant an, wobei aber nur ein geringer Anteil der Sportler wieder das vorherige Leistungsniveau erreicht haben; 80% dieser Sportler mussten ihre Aktivitäten deutlich reduzieren.

### KNORPEL-KNOCHEN TRANSPLANTATIONEN, MOSAIKPLASTIK

Verschiedene Autoren- wie Bobic (5) und Hangody (19) berichten über die Technik der Mosaikplastik, bei dieser werden aus Randzonen des Kniegelenkes osteochondrale Zylinder entnommen und im Pressfit-Verfahren in die Defektzone transplantiert. Mittelfristige Ergebnisse bei 831 Patienten zeigten Erfolgsraten von 92% bei isolierten Femurdefekten. Probleme mit der Entnahmestelle werden nur in 3% angegeben, wobei in seinen Studien auch eine Überlegenheit zur Mikrofrakturierung festgestellt werden konnte. Das Kollektiv von Sportler zeigte eine hohe und relativ schnelle Rückkehr zum Sport, auch auf höchstem Niveau, so sind 74% von 96 Sportler nach durchschnittlich 4,2 Monaten wieder in den Sport zurückgekehrt und nur 8% zeigten eine deutlich schlechtere Leistungsfähigkeit. Trotzdem werden in Einzelfällen langfristig



**Abbildung 1:** MRT eines Fünfjahresergebnisses nach Knorpeltransplantation bei einem voll sportfähigen, beschwerdefreien Patienten. Der vorbestehende Defekt ist eingezeichnet (weiße Pfeile), die degenerative Meniskusläsion (schwarzer Pfeil) war vorbestehend (Bild: Domayer, Trattng et al.).

gelegentlich deutliche Einbußen der Belastbarkeit des betroffenen Gelenkes berichtet, nicht zuletzt auch wegen der Entnahmestellen-Morbidität. Problematisch erscheint auch die Stabilität bei nicht randständigen Zylindern und das Erreichen einer kontinuierlichen Gelenkfläche (23). Deshalb empfehlen wir nicht mehr als 3 Zylinder zu implantieren, wobei 6 und 8 mm Durchmesser chirurgisch am besten zu handhaben sind

Manik (29) verwendet frische Allografts bei großen posttraumatischen Defekten. Die Transplantate sind aber nur sehr limitiert verfügbar, mit einem hohen logistischen Aufwand verbunden und oft schwierig zu fixieren. Sie tragen ein erhöhtes immunologisches und infektiöses Risiko. Bei schweren Gelenkdestruktionen nach Unfall oder Tumor erscheinen solche Verfahren bei vermindertem Anspruch sicher gerechtfertigt. Beim jüngeren, sportlichen Patienten sind sie aber kritischer zu sehen, wobei aber die Erlangung der Sportfähigkeit meist sowieso nicht im Vordergrund steht (Abb. 1).

### UMSTELLUNGSOSTEOTOMIEN

Als indirekte Methoden haben sich gelenknahe Umstellungs- und Korrekturosteotomien in der Behandlung von Knorpelschäden bewährt und können besonders bei assoziierten Fehlstellungen oft sinnvoll kombiniert werden. Die Durchführung von Knorpelbehandlungen ohne notwendige Achskorrekturen erscheint obsolet, da die biomechanische Überlastung jedwede Regeneration von Gewebe zunichte macht. In neueren Studien (Seeger, 2009) konnten gezeigt werden, dass viele sportlich aktive Patienten ihr sportliches Niveau nach Umstellung sogar steigern konnten, nur 30% zeigten ein vermindertes Belastungsniveau. Die Sportfähigkeit hat sich speziell durch Einführung der open-wedge Techniken deutlich verbessert; einerseits weil durch die Korrektur im Openwedgverfahren keine Beinverkürzung eintritt und die Korrektur physiologischen am Drehpunkt der Deformität erfolgt. Die veränderte muskuläre Koordination und sportspezifische Technik kann aber in der weiteren Leistungsentwicklung limitierend sein.

### AUTOLOGE CHONDROZYTENTRANSPANTATION MIT DEM PERIOSTLAPPEN

Die Einführung der autologen Knorpelzelltransplantation (6) stellte einen neuen Ansatz in der Therapie von Knorpeldefekte dar (27,28). Durch das Einbringen der autologen kultivierten Zellen stehen im Defekt chondrogene Zellen zur Verfügung die eine Knorpelregeneration ermöglichen (4,20). In der Praxis werden dem Patient arthroskopisch kleine Knorpelstücke aus nicht gewichtsbelasteten Arealen der Gelenkfläche des betroffenen Gelenkes steril entnommen. Die Biopsie wird in einem Spezialcontainer an das Zellkulturlabor geschickt, wo innerhalb von 48 Stunden die Aufbereitung der Knorpelzellen beginnen muss. Die Chondrocyten (ungefähr 400.000) werden enzymatisch isoliert und in Zellkultur expandiert. Zum Zeitpunkt der Implantation wird eine Zellsuspension mit 12 bis 20 Millionen Zellen geliefert und in den präparierten Knorpeldefekt eingebracht, der mit einem eingenähten Periostlappen wasserdicht abgedeckt ist. Das Periost wird über eine kleine Hautinzision an der vorderen Tibiakante in entsprechender Größe entnommen. Um eine optimale Fixierung des Lappens zu erreichen, wird der Knorpeldefekt mit dem Skalpell umschnitten und

das vorhandene Narbengewebe bis auf die subchondrale Lamelle vollständig entfernt, wobei Blutungen unbedingt vermieden werden müssen. Die Ränder des Periosteums werden mit der Zirkumferenz des Defektes mit resorbierbarem Nahtmaterial vernäht und mit Fibrin wasserdicht versiegelt.

Brittberg (6) berichtet über eine signifikante klinische Verbesserung nach autologer Knorpelzellimplantation bei einem relativ kleinen Patientenkollektiv. Die Kontrollbiopsien nach einem Jahr zeigten eine Einheilung des Periostlappens unter Umwandlung in widerstandsfähiges hyalinartiges Gewebe. Die Ergebnisse differierten aber nach der Lokalisation des Defektes: Patella und Tibiadeфекte zeigten ein deutlich schlechteres Ergebnis als Femurdefekte. Inzwischen wurde von der schwedischen Arbeitsgruppe unter der Leitung von Lars Peterson (40) mehr als 1000 Patienten mit dieser Methode operiert, wobei die mittelfristige Erfolgsrate für isolierte Defekte am Femurkondyl bei 92% liegt. Bei Mehrfachdefekten, Kombinationsverletzungen und Defekten im femoropatellaren Gleitlager liegt die Erfolgsrate zwischen 72% und 85%. Die Langzeitverläufe der ersten hundert Patienten zeigen eine gute Haltbarkeit des Ergebnisses bis zu 10 Jahren postoperativ. Die Sportfähigkeit konnte in einer Studie von Mithöfer an 45 Fußballer und 20 sportlich aktiven Patienten untersucht werden, wobei nach einem Jahr 38% der Fußballer wieder ihren Sport aufgenommen hatten, vor allem die Profifußballer mit 83% schafften deutlich häufiger diesen Wiedereinstieg. Bei den sportlich aktiven Patienten erreichten 96% wieder ein akzeptables Sportniveau. Auffallend war, dass Sportler die innerhalb von 12 Monaten nach der Verletzung operiert wurden, häufiger in den Sport zurückkehrten und, dass mehrfache Voroperationen ein negativer Prädiktor des Ergebnisses waren. Minas (33) berichtet, dass bei komplexen Defekten und Salvageindikationen die Sportfähigkeit nicht im Vordergrund steht, die Patienten sind nach jahrelangem Leiden oft mit einem im Alltag schmerzfreien Knie zufrieden.

### BIOMATERIALIEN

Viele Biomaterialien wurden sowohl im Labor als auch in Tierexperimenten erforscht, um das möglichst beste Material zur Anwendung für die Knorpelzelltransplantation im Menschen zu entwickeln. Biomaterialien dienen als Transportmittel für die Zellen und sind alle in der Lage die chondrozytische Entwicklung der Knorpelzelle zu unterstützen, Poliferation und Zellmigration zu erlauben und die Synthese von knorpelspezifischen Proteinen zu fördern. Die meisten Tiermodelle zeigen, dass zell- augmentierte Implantation deutlich besser abschneiden als die Implantation von Biomaterialien alleine. Basierend auf diesen Ergebnissen wurden klinische Machbarkeit und Sicherheitsstudien durchgeführt, wobei die meisten nicht auf randomisierten kontrollierten Studiendesigns beruhen. Insgesamt erscheint die Autologe Chondrozyten Transplantation mit dem Periostlappen die Benchmark für die Entwicklung neuer Biomaterialien und muss daran auch gemessen werden.

### KOLLAGENMEMBRAN

Die Kollagenmembran war das erste Biomaterial das in klinischen Studien verwendet wurde (44). Zugrunde liegend war die Idee den Periostlappen, der oft schwierig zu heben und vernähen

ist, durch eine Kollagenmembran zu ersetzen. Bei dieser Methode wird die Membran an den präparierten Knorpelrand genäht und dann die Chondrozyten-Suspension unter die Membran gespritzt. Die Membran ist zweilagig und besteht aus Kollagen Typ 1 und 3 (16). Die Oberflächenschicht ist eher dicht und mechanisch widerstandsfähig, die zum Defekt gekehrte Seite porös und soll den Knorpelzellen eine optimale Besiedelung ermöglichen. In neueren Anwendungstechniken wird diese Membran vor der Implantation besiedelt, wobei den Chondrozyten ca. 30 Minuten zur Anhaftung belassen werden, um dann mit einem Fibrinkleber in den Defekt geklebt zu werden. Die Fixierung der Membran mit Fibrin wird sowohl hinsichtlich der Stabilität als auch auf den Einfluss der Knorpelzellen noch immer kontrovers diskutiert (22). Vergleichende Studien von Behrens (2), der Mikrofrakturierung und 5-Jahres Verlaufstudien zeigen vergleichbare Ergebnisse mit dem Periostlappen bei Verwendung der Kollagenmembran. In den letzten Jahren wurde die Kollagenmembran auch in einer zellfreien Methode, kombiniert mit der Mikrofrakturierung angewendet. Hier gibt es erste Ergebnisse, die auch eine klinische Verbesserung der Symptomatik zeigen. Insbesondere ist aber die Frage, ob die Gewebequalität die durch eine augmentierte Mikrofrakturierung entsteht einer Zelltransplantation entsprechen kann (45). Die experimentellen Daten zeigen hier einen deutlichen Nachteil der zellfreien Implantation (9).

### HYALURONSÄURE

Nach der Kollagenmembran wurde vor allem Hyaluronsäure als Vlies für die Zelltransplantation klinisch angewendet (14,42). Basierend auf den Untersuchungen, dass Knorpelzellen in Hyaluronkollagen exprimieren können und grundlegenden Tiermodellen wurde dieses Material zur Zelltransplantation angewendet (12, 13, 17). Es wird eine Knorpelbiopsie gewonnen, die Zellen expandiert und in der Folge auf das Vlies aufgebracht und noch für eine Woche bis zehn Tage am Vlies kultiviert, um danach implantiert werden zu können. Das Vlies ist ein nichtgewobenes Netz von Hyaluronatfibrillen die miteinander dicht verwoben sind. Die Follow-up Daten in drei, fünf und bis zu acht Jahresverlauf von Nehrer (28, 34) und Mac-caci (30, 31) zeigten einen befriedigenden Verlauf, vor allem für den fokalen isolierten Knorpeldefekt. Indikationen bei Arthrose oder mehreren Knorpeldefekten zeigten keinen klinischen Erfolg und mussten nach 2-3 Jahren mit künstlichen Gelenkersatz behandelt werden. Besonders Patienten unter 35 Jahren mit umschriebenen Defekten hatten eine Erfolgsrate von über 90%. Die Implantation kann ohne vernähen der Matrix erfolgen; die raue Oberfläche des Biomaterials erlaubt eine gute Haftung am subchondralen Knochen. Wichtig ist nur ein eingeschränkter Bewegungsumfang während der Rehabilitation in den ersten vier Wochen.

### PLA/PGA MEMBRAN

Die Polylactide und Polyglykole stellen eine sehr stabile Membran dar, die aufgrund ihrer mechanischen Eigenschaften bei der Implantation mit Nähten oder Dübeln fixiert werden kann (11). In mittleren Follow-up von 3 bis zu 5 Jahren sind die Ergebnisse mit dem Periostlappen vergleichbar, wobei auch arthritische Läsionen durchaus einen positiven Verlauf zeigen können (39). Auch hier

ist eine zellfreie Anwendung kombiniert mit Mikrofrakturierung zurzeit in klinischer Erprobung. Wie bei der Kollagenmembran ist die Kombination mit Mikrofrakturierung mit einer Elevation der subchondralen Lamelle, Ausdünnung des Knorpels und minderer Gewebequalität kombiniert.

In einer neuen Anwendung von PLA Membran wurden mit Knorpelstückchen augmentiert (CAIS); hier werden kleine Knorpelartikel, die mit einem Shaver aus dem Knie genommen und auf die Membran aufgeklebt werden, in einer Einschnitt-Implantation sofort in den Knorpeldefekt eingebracht, wobei die Fixierung mit einem Dübel erfolgt. Bei den 2-Jahres Ergebnissen einer in den USA und Europa durchgeführten Studie zeigen die in dieser Weise behandelten Patienten ein deutlich besseres Ergebnis als bei einer Mikrofrakturierung.

### KOLLAGENGEL

Die Verwendung von Kollagengelen hat gegenüber Membranen den Vorteil, dass der Chondrozyt im Gel in einer dreidimensionalen Umgebung ist und somit die optimale Voraussetzung findet, um den chondrozytischen Phänotyp zu exprimieren (18, 24, 26). In dieser Technik werden die Knorpelzellen sofort in das Gel eingegossen, wodurch sich ein Erhalt des chondrozytischen Phänotyps ergibt. Die Implantation von Gelen setzt natürlich einen sehr umschriebenen Defekt voraus, der mit einer entsprechenden Operation vorpräformiert wird, sodass sich das Gel in dem Defekt stabilisiert. Defekte die nicht umschrieben sind, müssen mit einer Kollagenmembran augmentiert werden oder stellen keine Indikation für die Verwendung des Gels dar. Auch hier gibt es vergleichende Studien, dass Periostlappen und die Verwendung von Gel gleichwertig erscheinen (41).

Andere Produkte auf dem Gebiet der Matrix-assistierten Zelltransplantation sind Fibrin (21,35) oder Chitosan, die in ersten klinischen Anwendungen und experimentellen Studien durchaus Potenzial zeigen, für die Implantation von autologen Zellen geeignet zu sein. Auch die Verwendung von Wachstumshormonen zur Stimulierung der Zellproliferation und Erhaltung des Phänotyps wurde bereits mit FGF (Fibroblast Growth Factor, 35) untersucht.

Die Studienlage bei Verwendung von Biomaterialien zur autologen Zelltransplantation zeigt, dass isolierte Defekte annähernd ähnliche Resultate in den mittelfristigen Follow-up bis zu 5 Jahren ergeben (1, 3, 10). Langfristige Studien und vergleichende randomisierte Studien sind sicher noch notwendig um die Qualität der einzelnen Biomaterialien differenzierter herausarbeiten zu können (25). Insgesamt hat aber die Verwendung von Biomaterialien mit Zellen eine deutliche Verbesserung der Effizienz und Logistik dieser Operationen mit sich gebracht. Die Verwendung von zellfreien Biomaterialien muss sicher noch kritisch hinterfragt werden bis die Effektivität und Qualität der Geweberegeneration mit diesen Biomaterialien ohne Zellen auch entsprechend abgesichert ist.

### ZUSAMMENFASSUNG

Die operative Versorgung von Knorpeldefekten hat einen hohen Stellenwert in der Versorgung von sportlich aktiven Patienten. Bei symptomatischen Defekten der Knorpeloberfläche erscheint eine frühzeitige Operation sinnvoll, wobei bei Defekten über 1,5 Zen-



timeter im Durchmesser die Knorpeltransplantation als wichtige Option zur Verfügung steht (37). Entscheidend für die operativen Methoden der Knorpelbehandlung ist sicher, ob es gelingt den Knorpeldefekt wieder mit Gewebe zu füllen und, ob der subchondrale Knochen keine Stresszeichen, wie Ödem oder vermehrte Sklerose entwickelt. Die Ausbildung eines Knochenödems zeigt immer, dass die Knorpeloberfläche nicht in der Lage ist eine biomechanisch suffiziente Lastübertragung zu gewährleisten. Problematisch erscheinen somit Patienten mit einem ausschließlichen Belastungsschmerz im Sport, da hier selbst bei morphologisch gelungener Reparatur des Defektes die Sportfähigkeit nicht immer gewährleistet ist. Somit ist die Wiederherstellung der Mikrostruktur des Knorpels und der Gleit- und Dämpfungseigenschaften Voraussetzung um die Belastungsqualität zu erlangen (32).

Trotz der Euphorie um wiederhergestellte Gelenkoberflächen bleibt zu sagen: Reparatur ist nicht genug, vollständige Regeneration muss das Ziel der modernen biotechnologischen Verfahren sein.

*Angaben zu finanziellen Interessen und Beziehungen, wie Patente, Honorare oder Unterstützung durch Firmen: Keine.*

## LITERATUR

- BARTLETT W, SKINNER JA, GOODING CR, CARRINGTON RWJ, FLANAGAN A. M, BRIGGS T. W. R., BENTLEY G: Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br* 5 (2005) 640-645. doi:10.1302/0301-620X.87B5.15905.
- BEHRENS P, BITTER T, KURZ B, RUSSLIES M: Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACT/MACI)—5-year follow-up. *The Knee* 13 (2006) 194-202. doi:10.1016/j.knee.2006.02.012. Medline.
- BENTLEY G, BIANI LC, CARRINGTON RWT, AKMAL M, GOLDBERG A, WILLIAMS AM, AKMAL M, GOLDBERG A, WILLIAMS AM, SKINNER JA, PRINGLE J: A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *The Journal of Bone and Joint Surgery, British Volume* 85 (2003) 223-230. doi:10.1302/0301-620X.85B2.13543. Medline.
- BENYA PD, SHAFER JD: Dedifferentiated chondrocytes reexpress the differentiated collagen phenotype when cultured in agarose gels. *Cell* 30 (1982) 215-224. doi:10.1016/0092-8674(82)90027-7. Medline.
- BOBIC V: Arthroscopic osteochondral autograft transplantation in anterior cruciate ligament reconstruction: a preliminary clinical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 4 (1996) 262-264.
- BRITTEBERG M, LINDAHL A, NILSSON A, OHLSSON C, ISAKSSON O, PETERSON L: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *The New England Journal of Medicine* 331 (1994) 889-895. doi:10.1056/NEJM199410063311401. Medline.
- BUCKWALTER J, HUNZIKER EB, ROSENBERG LC, COUTTS RD, ADAMS ME, EYRE DR: Articular cartilage: composition and structure, in Injury and repair of the musculoskeletal soft tissues, S.-Y. Woo and J. Buckwalter, Editors. 1988, AAOS: Park Ridge, IL. p. 405-425.
- CAPLAN AJ, ELYADERANI M, MOCHIZUKI Y, WAKITANI S, GOLDBERG VM: Principles of cartilage repair and regeneration. *Clin Orthop Relat Res* 342 (1997) 254-269. doi:10.1097/00003086-199709000-00033. Medline.
- DOROTKA R, WINDBERGER U, MACFELDA K, BINDREITER U, TOMA C, NEHRER S: Repair of articular cartilage defects treated by microfracture and a three-dimensional collagen matrix. *Biomaterials* 26 (2005) 3617-3629. doi:10.1016/j.biomaterials.2004.09.034. Medline.
- ENGELHARDT M, MORTIER J, MEGERLE T, LEONHARD T: Ergebnisse nach autologer Knorpelzelltransplantation am Kniegelenk. *Arthritis und Rheuma* 21 (2001) 279-285.
- ERGGELET C, SITTINGER M, LAHM A: The arthroscopic implantation of autologous chondrocytes for the treatment of full-thickness cartilage defects of the knee joint. *Arthroscopy* 19 (2003) 108-110. doi:10.1053/jars.2003.50025. Medline.
- GIGANTE A, BEVILACQUA C, CAPPELLA M, MANZOTTI S, GRECO F: Engineered articular cartilage: influence of the scaffold on cell phenotype and proliferation. *Journal of Materials Science, Materials in Medicine* 14 (2003) 713-716. doi:10.1023/A:1024915817061. Medline.
- GIGANTE A, BEVILACQUA C, RICEVUTO A, MATTIOLI-BELMONTE M, GRECO F: Membrane-seeded autologous chondrocytes: cell viability and characterization at surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1 (2007) 88-92. doi:10.1007/s00167-006-0115-9. Medline.
- GOBBI A, KON E, BERRUTO M, FRANCISCO R, FILARDO G, MARCACCI M: Patellofemoral full-thickness chondral defects treated with Hyalograft-C: a clinical, arthroscopic, and histologic review. *The American Journal of Sports Medicine* 34 (2006) 1763-1773. doi:10.1177/0363546506288853. Medline.
- GOBBI A, NUNAG P, MALINOWSKI K: Treatment of full thickness chondral lesions of the knee with microfracture in a group of athletes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 13 (2005) 213-221. Epub. 2004 May:14.
- GOODING CR, BARTLETT W, BENTLEY G, SKINNER JA, CARRINGTON R, FLANAGAN A: A prospective, randomised study comparing two techniques of autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects in the knee: Periosteum covered versus type I/III collagen covered. *The Knee* 13 (2006) 203-210. doi:10.1016/j.knee.2006.02.011. Medline.
- GRIGOLO B, LISIGNOLI G, PIACENTINI A, FIORINI M, GOBBI P, MAZZOTTI G, FIORINI M, GOBBI P, MAZZOTTI G, DUCA M, PAVESIO A, FACCHINI A: Evidence for redifferentiation of human chondrocytes grown on a hyaluronan-based biomaterial (HYAff 11): molecular, immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Biomaterials* 23 (2002) 1187-1195. doi:10.1016/S0142-9612(01)00236-8. Medline.
- HÄUSELMANN HJ, FERNANDES RJ, MOK SS, SCHMID TM, BLOCK JA, AYDELOTTE MB, SCHMID TM, BLOCK JA, AYDELOTTE MB, KUETTNER KE, THONAR EJ: Phenotypic stability of bovine articular chondrocytes after long-term culture in alginate beads. *Journal of Cell Science* 107 (1994) 17-27 Medline.
- HANGODY L, KISH G, KÁRPÁTI Z, UDVARHELYI I, SZIGETI I, BÉLY M: Mosaicplasty for the treatment of articular cartilage defects: Application in clinical practice. *Orthopedics* 21 (1996) 751-756.
- HENDERSON I, LAVIGNE P, VALENZUELA H, OAKES B: Autologous chondrocyte implantation: superior biologic properties of hyaline cartilage repairs. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 455 (2007) 253-261. doi:10.1097/01.blo.0000238829.42563.56. Medline.
- HENDRICKSON DA, NIXON AJ, GRANDE DA, TODHUNTER RJ, MINOR RM, ERB H, LUST G: Chondrocyte-fibrin matrix transplants for resurfacing extensive articular cartilage defects. *J Orthop Res* 4 (1994) 485-497. doi:10.1002/jor.1100120405. Medline.
- HOMMINGA GN, BUMA P, KOOT HW, VAN DER KRAAN PM, VAN DEN BERG WB: Chondrocyte behavior in fibrin glue in vitro. *Acta Orthop Scand* 64 (1993) 441-445. doi:10.3109/17453679308993663. Medline.
- HORAS U, DPINKOVIC G, HERR T: Aigner, Schettler R, Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint a prospective, comparative trial. *J Bone Joint Surg Am* 85 185-192 Medline.
- IWASA J, OCHI M, UCHIO Y, KATSUBE K, ADACHI N, KAWASAKI K: Effects of cell density on proliferation and matrix synthesis of chondrocytes embedded in atelocollagen gel. *Artificial Organs* 27, 249-255. doi:10.1046/j.1525-1594.2003.07073.x. Medline.
- JAKOBSEN, RB, ENGBRETSSEN L, SLAUTERBECK JR: An analysis of the quality of cartilage repair studies. *The Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume* 87 (2005) 2232-2239. doi:10.2106/JBJS.D.02904. Medline.
- KIMURA T, YASUI N, OHSAWA S, ONO K: Chondrocytes embedded in collagen gels maintain cartilage phenotype during long-term cultures. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 186 (1984) 231-239 Medline.
- KNUTSEN G, ENGBRETSSEN L, LUDVIGSEN TC, DROGSET JO, GRØNTVEDT T, SOLHEIM E, STRAND T, ROBERTS S, ISAKSEN V, JOHANSEN O: Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in

- the knee. A randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 86-A (2004) 455-464 Medline.
28. **KNUTSEN G, DROGSET JO, ENGBRETSSEN L, GRØNTVEDT T, ISAKSEN V, LUDVIGSEN TC, ROBERTS S, SOLHEIM E, STRAND T, JOHANSEN O:** A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. *J Bone Joint Surg Am* 89 (2007) 2105-2112. doi:10.2106/JBJS.G.00003. Medline.
  29. **MANKIN HJ, FOGELSON FS, THRASHER AZ, JAFFER F:** Massive resection and allograft transplantation in the treatment of malignant bone tumors. *The New England Journal of Medicine* 294 (1976), 1247-1255. doi:10.1056/NEJM197606032942301. Medline.
  30. **MARACCI M, ZAFFAGNINI S, KON E, VISANI A, IACONO F, LORETI I:** Arthroscopic autologous chondrocyte transplantation: technical note. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 10 (2002) 154-159.
  31. **MARACCI M, KON E, ZAFFAGNINI S, FILARDO G, DELCOGLIANO M, NERI MP, IACONO F, HOLLANDER AP:** Arthroscopic second generation autologous chondrocyte implantation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 15 (2007) 610-619. doi:10.1007/s00167-006-0265-9.
  32. **MARLOVITS S, SINGER P, ZELLER P, MANDL I, HALLER J, TRATTNIG S:** Magnetic resonance observation of cartilage repair tissue (MOCART) for the evaluation of autologous chondrocyte transplantation: determination of interobserver variability and correlation to clinical outcome after 2 years. *Eur J Radiol* 57 (2006) 16-23. doi:10.1016/j.ejrad.2005.08.007.
  33. **MINAS T:** Autologous chondrocyte implantation for focal chondral defects of the knee. *Clin Orthop Relat Res* 391 (2001) S349-361. doi:10.1097/00003086-200110001-00032.
  34. **NEHRER S, DOROTKA R, DOMAYER S, STELZENEDER D, KOTZ R:** Treatment of full-thickness chondral defects with hyalograft C in the knee: a prospective clinical case series with 2 to 7 years' follow-up. *The American Journal of Sports Medicine*, 37 (1\_suppl, Suppl 1) 81S-87S. doi:10.1177/0363546509350704. Medline.
  35. **NEHRER S, CHIARI C, DOMAYER S, BARKAY H, YAYON A:** Results of chondrocyte implantation with a fibrin-hyaluronan matrix: a preliminary study. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 466 (2008) 1849-1855. doi:10.1007/s11999-008-0322-4. Medline.
  36. **NEHRER S, SPECTOR M, MINAS T:** Histologic analysis of tissue after failed cartilage repair procedures. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 365 (1999) 149-162. doi:10.1097/00003086-199908000-00020. Medline.
  37. **NEHRER S, MINAS T:** Treatment of articular cartilage defects. *Investigative Radiology* 35 (2000) 639-646. doi:10.1097/00004424-200010000-00009. Medline.
  38. **NEHRER S, DOMAYER S, DOROTKA R, SCHATZ K, BINDREITER U, KOTZ R:** Three-year clinical outcome after chondrocyte transplantation using a hyaluronan matrix for cartilage repair. *European Journal of Radiology* 57 (2006) 3-8. doi:10.1016/j.ejrad.2005.08.005. Medline.
  39. **OSSENDORF C, KAPS C, KREUZ PC, BURMESTER GR, SITTINGER M, ERGGELET C:** Treatment of posttraumatic and focal osteoarthritic cartilage defects of the knee with autologous polymer-based three-dimensional chondrocyte grafts: 2-year clinical results. *Arthritis Research & Therapy* 9 (2007) R41. doi:10.1186/ar2180. Medline.
  40. **PETERSON L, BRITTBURG M, KIVIRANTA I, AKERLUND EL, LINDAHL A:** Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *The American Journal of Sports Medicine* 30 (2002) 2-12 Medline.
  41. **SCHNEIDER U, RACKWITZ L, ANDEREYA S, SIEBENLIST S, FENSKY F, REICHERT J, LÖER I, BARTHEL T, RUDERT M, NÖTH U:** A Prospective Multicenter Study on the Outcome of Type I Collagen Hydrogel-Based Autologous Chondrocyte Implantation (CaRes) for the Repair of Articular Cartilage Defects in the Knee. *Am J Sports Med* 39 (2011) 2558-2565.
  42. **SOLCHAGA LA, DENNIS JE, GOLDBERG VM, CAPLAN AI:** Hyaluronic acid-based polymers as cell carriers for tissue-engineered repair of bone and cartilage. *J Orthop Res* 17 (1999) 205-213. doi:10.1002/jor.1100170209. Medline.
  43. **STEADMAN JR, BRIGGS KK, RODRIGO JJ, KOCHER MS, GILL TJ, RODKEY WG:** Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *Arthroscopy* 19 (2003) 477-484. doi:10.1053/jars.2003.50112. Medline.
  44. **STEINWACHS M, KREUZ PC:** Autologous chondrocyte implantation in chondral defects of the knee with a type I/III collagen membrane: a prospective study with a 3-year follow-up. *Arthroscopy* 23 (2007) 381-387. doi:10.1016/j.arthro.2006.12.003. Medline.
  45. **ZHENG MH, WILLERS C, KIRILAK L, YATES P, XU J, WOOD D, SHIMMIN A:** Matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI): biological and histological assessment. *Tissue Engineering* 13 (2007) 737-746. doi:10.1089/ten.2006.0246. Medline.

**Korrespondenzadresse:****Prof. Dr. Stefan Nehrer****Fakultät für Gesundheit und Medizin****Zentrum für Regenerative Medizin****Department für Klinische Medizin und Biotechnologie****Donau Universität Krems****Dr.-Karl-Dorrek-Str. 30****3500 Krems****Österreich****E-Mail: stefan.nehrer@donau-uni.ac.at**