

Klinische Erfahrungen mit der autologen Knorpeltransplantation (ACT)

■ Axel Jubel, Jonas Andermahr, Andreas Elsner, Gereon Schiffer, Klaus E. Rehm

Zusammenfassung

Die autologe Chondrozyten-Transplantation (ACT) wird als ein viel versprechender Ansatz einer biologischen Knorpelregeneration gewertet. Die bisher publizierten klinischen Ergebnisse zeigen einen Vorteil der ACT bei Defektgrößen $>4\text{ cm}^2$ am Kniegelenk gegenüber anderen biologischen Verfahren (z.B. Mikrofrakturierung oder Mosaikplastik). Die Indikationen zur Anwendung dieser Technik hinsichtlich der Ätiologie, Lokalisation, Größe und Tiefe des Knorpelschadens werden zurzeit noch kontrovers diskutiert, und die Kosten für die Behandlung werden von den Kostenträgern in Deutschland nicht übernommen. Neben der ACT der 1. Generation, bei der eine Zellsuspension unter einen Periostlappen injiziert wird, findet auch die matrixgekoppelte ACT (2. Generation) aufgrund der leichteren Operationstechnik bei gleich guten klinischen Resultaten eine zunehmende Verbreitung. Zur Gewährleistung einer standardisierten guten Behandlungsqualität sollten die Indikations- und Durchführungsempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Geweberregeneration und Gewebeersatz“ zur ACT der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie beachtet werden.

Clinical Experience with Autologous Cartilage Transplantation (ACT)

Autologous chondrocyte transplantation (ACT) is considered to be a highly promising procedure in biological cartilage regeneration. The results published to date show an advantage of ACT over other biological procedures (e.g., microfracturing and mosaic plasty) for defects larger than 4 cm^2 at the knee joint. However, the indications for the use of this technique with regard to aetiology, localisation, size and depth of the cartilage damage are still a subject of controversial discussion and the costs for the treatment are not reimbursed by health insurances in Germany. Besides ACT of the 1st generation in which a cell suspension is injected under periosteal flap, matrix-coupled ACT (2nd generation) are also finding increasing use due to the more simple operative technique with equally good clinical results. In order to guarantee and standardised good quality of treatment, the recommendations for indications and performance of the working group "Tissue Regeneration and Tissue Replacement with ACT" of the German Society for Accident Surgery and the German Society for Orthopaedics and Orthopaedic Surgery should be followed.

Einleitung

Traumatische Knorpelschäden werden als präarthrotische Konditionen angesehen, die im Verlauf mehrerer Jahre zu einem vorzeitigen Gelenkverschleiß füh-

ren [13]. Besonders relevant sind Knorpelläsionen der großen, lasttragenden Gelenke der unteren Extremität, wie Knie- und Sprunggelenke. Die Schädigung des Knorpels kann einmalig als Makrotrauma oder als repetitives Mikrotrauma, z.B. bei Gelenkinstabilitäten, erfolgen. Gewöhnlich treten Knorpelverletzungen nicht isoliert, sondern in Begleitung komplexer Kapsel-Band- und/

oder Meniskusverletzungen auf. Beispielsweise treten bei Rupturen des vorderen Kreuzbands in 20–40% der Fälle traumatische Knorpelläsionen auf [12, 24, 32, 34, 43]. Am Tiermodell konnte gezeigt werden, dass vollschichtige Knorpeldefekte nach Wachstumsabschluss nicht mehr ausheilen können [26]. Die kritische Defektgröße, bei der in der Regel eine therapiebedürftige Beschwerdesymptomatik auftritt, wird in der Literatur mit 1–2 cm^2 angegeben [10, 20, 36]. Die typische Symptomatik besteht in Schmerzen, Gelenkgüssen, Bewegungseinschränkungen oder sogar Gelenkblockierungen bei intraartikulären freien Gelenkkörpern aufgrund von abgelösten Knorpelfragmenten [25].

Neueste Entwicklungen auf dem Gebiet der Zellkultivierung haben in den letzten Jahren das Interesse an einer frühzeitigen biologischen Therapie von Gelenknorpelschäden geweckt [10]. Die ursprünglich von Brittberg beschriebene Technik der Knorpelzell-Transplantation wird als Chondrozyten-Transplantation der 1. Generation bezeichnet. In einem ersten Eingriff werden kleine Knorpelproben aus gering belasteten Gelenkteilen entnommen. In vitro werden die aus den Biopsien isolierten reifen Chondrozyten in einer Monolayer-Kultur vermehrt. Sobald eine ausreichende Zellzahl erreicht ist, werden die Chondrozyten als Zellsuspension unter einen Periostlappen injiziert, der zuvor über den Knorpeldefekt genäht wurde [11]. Werden die Chondrozyten vor der Transplantation in eine Matrix eingebettet, spricht man von einer matrixgekoppelten ACT oder einer ACT der 2. Generation. Die Transplantation eines Matrix-unabhängigen unreifen juvenilen Knorpelgewebes wird als ACT der 3. Generation bezeichnet (**Tab. 1**).

Die Kosten der ACT werden von den gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland derzeit nicht übernommen.

Tab. 1 Die drei Generationen der ACT

1. Generation „Brittberg“-Technik	Suspension dedifferenzierter Zellen Sicherung mit eingenähtem „Periostlappen-Deckel“
2. Generation	matrixgekoppelte Transplantation von Chondrozyten kein Periostlappen erforderlich („MACI“)
3. Generation	Transplantation von „de novo“-Knorpel kein Trägermaterial erforderlich

Epidemiologie

In einer retrospektiven Auswertung von 31 516 Kniegelenksarthroskopien wurden 19 826 Knorpelläsionen gefunden [14]. Dies entspricht einer Inzidenz von 63%. Im Mittel fanden sich 2,7 Läsionen pro Kniegelenk. Grad-IV-Läsionen nach der Outerbridge-Klassifikation [35] wurden in 20% der Fälle dokumentiert. Hardaker [17] konnte bei 132 Kniegelenksarthroskopien in 16% Knorpelschäden als Ursache für einen blutigen Kniegelenkserguss feststellen. Twyman et al. [45] verfolgten 22 Patienten, bei denen vor dem Abschluss des Skelettwachstums eine Osteochondrosis dissecans des Kniegelenkes diagnostiziert wurde. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 34 Jahren fanden sich bei 32% der Patienten radiologische Zeichen einer Arthrose. Radiologische Veränderungen im Sinne einer Arthrose lassen sich am Kniegelenk bei jeder 4. Frau und jedem 5. Mann im Alter von 65–74 Jahren nachweisen [47]. Diese Veränderungen lassen sich in vielen Fällen auf Knorpelläsionen zurückführen, die 2 bis 3 Dekaden zuvor traumatisch oder degenerativ entstanden [29]. Das Risiko eines vorzeitigen Gelenkverschleißes nach isolierten Knorpelläsionen im jugendlichen Alter ist gegenüber der Durchschnittsbevölkerung dreifach erhöht [31]. Aufgrund der hohen Inzidenz von Knorpelschäden ist die finanzielle Belastung der Kostenträger durch die nachfolgende Arthrose hoch. Es wird geschätzt, dass in Deutschland jährlich etwa 50 000 Kniegelenksendoprothesen aufgrund einer Arthrose implantiert werden müssen [47]. Die Kosten der ärztlichen Behandlung von Arthrosepatienten in den USA betragen 1997 15 Billionen Dollar [23].

Klinische Beurteilung von Knorpelschäden

Die im klinischen Alltag am häufigsten benutzte Klassifikation ist die nach Outerbridge [35]. Hier wird der Knorpelschaden nach dem arthroskopischen Erscheinungsbild in vier Schweregrade eingeteilt (**Tab. 2**).

Die „International Cartilage Repair Society“ (ICRS) publizierte im Jahr 2000 das genannte „Cartilage Injury Evaluation Pack“ (download unter www.cartilage.org). Hierzu gehört auch ein Klassifikationssystem zur Beurteilung von Knorpelläsionen (**Tab. 3**).

Indikationen

Von der Arbeitsgemeinschaft „Gewebe-regeneration und Gewebeersatz“ der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) und der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie wurden 2004 Indikations- und Durchführungsempfehlungen zur Autologen Chondrozytentransplantation (ACT) publiziert [7]. Die ACT wird als Verfahren der ersten Wahl für Knorpeldefekte ab einer Größe von 4cm² empfohlen. Für kleinere Defekte wird die ACT als Verfahren der 2. Wahl nach refraktärer Mikrofrakturierung oder Mosaikplastik angesehen. Vor einer ACT sollte der Behandlungserfolg durch das vorhergehende Verfahren allerdings mindestens 6 Monate abgewartet werden.

Zusammengefasst lauten die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft wie folgt [7]:

Vorraussetzungen zur ACT

Tragfähiger Umgebungsknorpel, intakte korrespondierende Gelenkfläche (maximal bis Grad 2 der ICRS-Klassifikation), intakter Meniskus, maximal 2 unabhängige Defekte, intakte Bandführung, physiologische oder korrigierte Beinachse, freie Gelenkbeweglichkeit.

Patientenalter	> 18 Jahre (ACT nicht vor Abschluss des Wachstums) < 50 Jahre (biologisches Alter)
Defektgrad	Grad 3 und 4 der ICRS-Klassifikation

Tab. 2 Die Outerbridge-Klassifikation

Grad I	Knorpelerweichung
Grad II	oberflächliche Knorpelaufrüche und Fissuren
Grad III	tiefe Fissuren und Lappenbildungen bis zum subchondralen Knochen
Grad IV	Der subchondrale Knochen liegt frei: „Knorpelglätze“

Tab. 3 Die ICRS-Klassifikation

Grad 0	normaler Knorpel
Grad 1	annähernd normaler Knorpel A Erweichung B Oberflächliche Fissuren (Zone 1)
Grad 2	nicht normaler Knorpel, Läsionen betreffen < 50% der Knorpeldicke
Grad 3	schwere Knorpelschädigung A Läsionen betreffen > 50% der Knorpeldicke B bis zur kalzifizierten Knorpelzone C bis auf den subchondralen Knochen D Ablösung des Knorpels
Grad 4	schwerste Knorpelschädigung Läsion durchbricht den subchondralen Knochen A oberflächlich B tief

Defektgröße

> 3 cm ² bis < 10 cm ²
Lokalisation
Kniegelenk: mediale und laterale Femurkondyle Trochlea Patella
Talus: zentrale Defekte

Ausschlusskriterien

Arthrose, Gelenksteife, Arthrofibröse, Abweichungen der physiologischen Beinachse → Korrektur vor oder während der ACT, total/subtotal resezierter Meniskus, insuffiziente Bandführung → Korrektur vor oder während der ACT, Patellamalignement → Korrektur vor oder während der ACT, entzündliche Gelenkerkrankungen, chronische Infektionskrankheiten, Tumorerkrankungen, metabolische Arthropathien, autoimmunologische

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Erkrankungen, Borreliose, Adipositas (Body-Mass-Index > 30), Schwangerschaft, Suchterkrankungen, psychische Erkrankungen mit reduzierter Compliance.

Operationstechnik

Die autologe Knorpeltransplantation wird zweizeitig durchgeführt.

Knorpelentnahme

In einem ersten Eingriff, bei dem auch die Überprüfung der Indikation erfolgt, werden arthroskopisch 2–3 kleine Knorpelproben aus einer gering belasteten Region des Kniegelenkes entnommen. Geeignete Stellen sind der mediale und laterale Rand der Interkondylärgrube oder des femoralen Gleitlagers. Inzwischen wird die Entnahme von osteochondralen Zylindern mit dünnen Hohlfräsen (4 mm) einer einfachen Zangen-PE vorgezogen, da so Chondrozyten aus allen Knorpelschichten für die Zellvermehrung herangezogen werden können.

Die Knorpelproben werden in einem sterilen Gefäß mit Nährmedium an das Labor des Transplantat-Herstellers gesandt. Die Dauer zwischen Probenentnahme und Fertigstellung des Transplantats beträgt 4–6 Wochen.

Transplantation

Für die Transplantation ist eine parapatellare Arthrotomie erforderlich. Der Defekt wird unter Beugung des Kniegelenkes eingestellt und zunächst bis zur subchondralen Knochenlamelle débridiert, ohne den subchondralen Knochen selbst zu eröffnen. Blutungen aus dem subchondralen Knochen können zu einer Ablösung des Transplantats führen. Wird eine ACT der 1. Generation durchgeführt, ist die Präparation eines zirkulären stabilen Defektrands zwingend erforderlich, um später den Periostlappen sicher fixieren zu können (Abb. 1). Bei der matrixgekoppelten Transplantation (ACG der 2. Generation) ist dieser Schritt nicht so entscheidend, da die Fixierung am Rand nur punktuell und unter zusätzlicher Verwendung von Fibrinkleber erfolgt.

Nach dem Débridement wird eine Schablone des Defektes hergestellt. Hierzu eignet sich die Aluminium-Rückseite eines Fadenpäckchens. Mithilfe dieser Schablone wird dann ein passendes Transplantat aus der Matrix (ACT der 2. Generation), oder ein Periostlappen (ACT der 1.

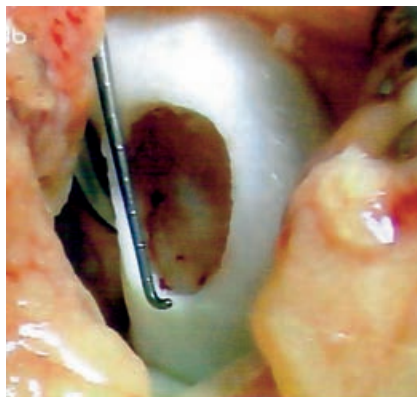


Abb. 1 ACT der 1. Generation: Die Abbildung zeigt einen umschriebenen Knorpeldefekt der lateralen Femurkondyle nach dem Débridement bei einer 32-jährigen Patientin mit zusätzlicher vorderer Kreuzbandruptur, die in der gleichen Sitzung vor der ACT behandelt wurde. Es konnte zirkulär ein stabiler Knorpelrand geschaffen werden.

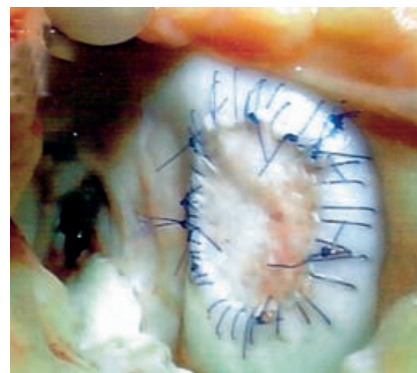


Abb. 2 ACT der 1. Generation: Die Abb. 2 zeigt den gleichen Defekt wie Abb. 1 nach Aufnähen des Periostlappens und Injektion der Chondrozytensuspension. Die beiden semizirkulären fortlaufenden Nähte wurden zur „Abdichtung“ des Defektrandes durch Einzelknopfnähte ergänzt.



Abb. 3 ACT der 2. Generation: Die mit Chondrozyten besetzte Kollagenmatrix befindet sich unmittelbar vor der Transplantation noch in einem sterilen Transportgefäß mit Nährmedium.

Generation) geschnitten. Der Periostlappen wird an der medialen Tibiakante über eine separate Hautinzision gehoben.

Der Periostlappen wird mit monofilen 5/0 bis 6/0 Einzelknopfnähten oder zwei semizirkulären fortlaufenden Nähten engmaschig am Defektrand fixiert (Abb. 2). Anschließend wird die Chondrozytensuspension unter den Periostlappen injiziert. Im Falle einer matrixgekoppelten Transplantation wird das Transplantat (Abb. 3) nach der Größenanpassung im eigenen Vorgehen mit Fibrinkleber auf dem Defekt fixiert (Abb. 4 und 5). Der Matrixrand wird mit einzelnen Nähten punktuell an den Defektrand adaptiert. Alternativ hierzu können auch degradierbare Minipins verwendet werden.

Die Verwendung von Fibrinkleber wird in der Literatur durchaus kontrovers diskutiert, da einige Autoren der Meinung

sind, das Fibrin das Anwachsen der Knorpelzellen stört.

Begleitverletzungen

Liegen subchondrale Knochendefekte vor, müssen diese vor dem Aufbringen des Transplantats mit einem Spongiosazylinder in Pressfit-Technik aufgefüllt werden. Die Entnahme der Zylinder erfolgt am Beckenkamm.

Instabilitäten des Kniegelenkes sowie Meniskusschäden und Achsfehlstellungen müssen vor der Transplantation oder in der gleichen Sitzung behoben bzw. korrigiert werden

Nachbehandlung

Die postoperative Mobilisation erfolgt sehr vorsichtig und ist abhängig von der Lokalisation der Knorpeldefekte. Im eigenen Vorgehen erhalten die Patienten

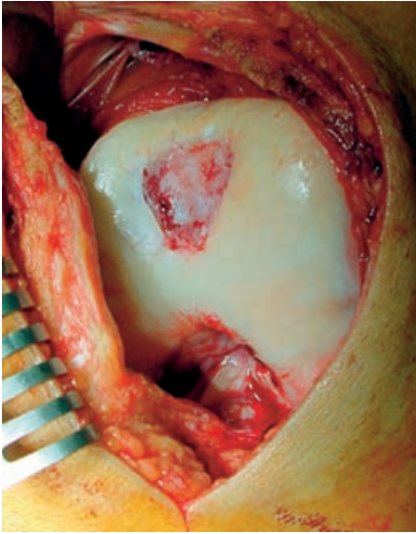


Abb. 4 ACT der 2. Generation: Knorpeldefekt im Zentrum der Trochlea bei einem 25-jährigen Fußballer nach rezidivierenden Knieanpralltraumen. Auch hier konnte am Defektrand eine stabile „Knorpelschulter“ präpariert werden. Der gegenüberliegende Knorpelbelag der Patella wies einen Schaden Grad I bis II auf, zeigte jedoch keine Defekte.

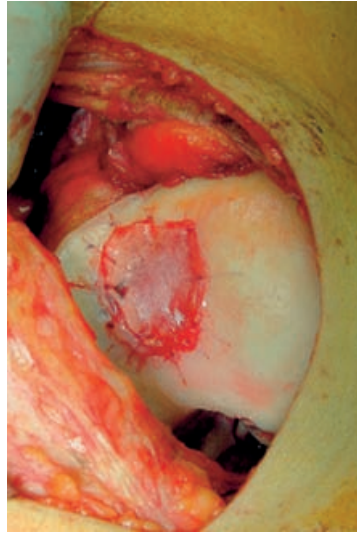


Abb. 5 ACT der 2. Generation: Knorpeldefekt der Trochlea nach Platzierung der Kollagenmatrix. Diese wurde mit Fibrinkleber auf der Unterlage fixiert, so dass am Rand nur punktuelle Verankerungen erforderlich sind.

in der ersten Woche eine Schiene in Streckstellung. Aus der Schiene heraus erfolgt in Abhängigkeit von der Schwellung und den Schmerzen mehrfach täglich eine passive Bewegung auf einer Motorschiene. In den ersten 6 Wochen wird das betroffene Bein lediglich abgerollt (10–15 kg). Ab der siebten Woche ist eine Teilbelastung von 20–30 kg möglich. Die Vollbelastung erfolgt erst nach der 12. Woche. Bei retropatellaren Knorpelschäden oder Defekten des femoralen Gleitlagers wird die Beugung innerhalb der ersten 6 Wochen auf 60° limitiert.

Training in Form von Radfahren, Schwimmen oder Joggen kann nach 6 Monaten wieder aufgenommen werden. Wettkampffähigkeit bei kniebelastenden Sportarten besteht frühestens nach 12 Monaten

Ergebnisse

Die ersten klinischen Ergebnisse der autologen Chondrozyten-Transplantation der 1. Generation wurden 1994 von der schwedischen Arbeitsgruppe um Brittberg vorgestellt [10]. Von der gleichen Arbeitsgruppe wurden 6 Jahre später die Ergebnisse bei 101 Patienten vorgestellt, die zwischen 1987 und 1995 mit einer autologen Chondrozyten-Transplantation behandelt worden waren [38]. Nach 2–9 Jahren wurden die Ergebnisse

des Eingriffs anhand mehrerer klinischer Scores sowie arthroskopisch und histochemisch erhoben. Die besten klinischen Ergebnisse fanden sich in der Subgruppe der isolierten Femurkondylen-Defekte. Mit gut und sehr gut wurden hier 92% der Patienten beurteilt. Ein hypertrophes Wachstum des Transplantats fand sich in 26 Fällen. In 7 Fällen kam es zu einem Transplantatversagen. An 37 Biopsien konnten histologische und histochemische Untersuchungen durchgeführt werden. Hierbei zeigte sich eine Korrelation zwischen guten klinischen Resultaten und dem Nachweis eines hyalinknorpelartigen Regenerats [38]. Mit der ACT können auch größere und tiefe Defekte, wie bei der Osteochondrosis dissecans, erfolgreich behandelt werden [37].

Am Kniegelenk sind die Ergebnisse bei der Behandlung von Kondylendefekten besser als bei Patelladefekten und Läsionen des Tibiaplateaus [9, 27].

In einer prospektiv randomisierten Studie mit jeweils 20 Patienten zeigten sich klinisch gleich gute Ergebnisse nach autologer Mosaikplastik und autologer Chondrozyten-Transplantation [21]. Die histologische Aufarbeitung zeigte jedoch 2 Jahre nach der Transplantation in Brittberg-Technik lediglich Faserknorpel in den Regeneraten. Die Autoren zogen hieraus die Schlussfolgerung, dass die

Brittberg-Technik mit Kosten von derzeit 6000 € pro Transplantat nicht gerechtfertigt sei [21]. Zu einem ganz anderen Ergebnis kam Bentley [9] in seiner prospektiv randomisierten Untersuchung an 100 Patienten mit einer mittleren Defektgröße von 4,66 cm². Die funktionellen und arthroskopischen Ergebnisse waren nach einem mittleren Follow-up von 19 Monaten in der Gruppe der mit ACT behandelten 58 Patienten besser als in der Mosaikplastik-Gruppe mit 42 Patienten. Er zog aus seinen Ergebnissen die Schlussfolgerung, dass die Anwendung der Mosaikplastik im Vergleich zur ACT von „zweifelhaftem“ Wert sei.

In einer weiteren prospektiv randomisierten Untersuchung mit jeweils 40 Patienten pro Gruppe, die einen einzelnen, umschriebenen Knorpeldefekt einer Femurkondyle bei einem sonst stabilen Kniegelenk aufwies, fanden sich nach 24 Monaten nur geringe Unterschiede im Lysholm-Score, SF-36 und dem VAS-Schmerz-Score nach Mosaikplastik und ACT [27]. In beiden Gruppen wurden erhebliche Verbesserungen dieser Parameter im Vergleich zur präoperativen Situation beobachtet. Die histologischen Proben, die bei 84% der Patienten nach 24 Monaten gewonnen werden konnten, zeigten keine Unterschiede in der Knorpelqualität. Ein Zusammenhang zwischen histologischer Knorpelqualität und klinischem Ergebnis konnte in dieser Untersuchung nicht festgestellt werden [27], während Peterson [38] bei seinen Langzeitverläufen eine Korrelation zwischen hyaliner Knorpelqualität und guten klinischen Ergebnissen fand.

Ein großer Nachteil der ACT der 1. Generation besteht in der für die Transplantation notwendigen Arthrotomie. Es konnte gezeigt werden, dass bei der klinischen Anwendung der ACT mehr als 26% der verfahrensbedingten Komplikationen auf die Arthrotomie zurückzuführen sind. Hierbei handelt es sich in erster Linie um die Arthrofibrose des Kniegelenkes. Die Bedeckung des Knorpeldefektes mit einem Periostlappen setzt stabile, gesunde Knorpelränder voraus, die jedoch nicht bei allen Knorpeldefekten präpariert werden können. Ein weiterer Kritikpunkt ist auch, dass durch die Befestigung des gesunden Knorpel am Defektrand geschädigt wird. Das bei der klinischen Anwendung der Periostlappen am häufigsten auftretende Problem ist die Transplantathypertrophie [38]. Ein frühzeitiger Verlust des Periostlappens kann für ein

Transplantatversagen verantwortlich sein [33].

Durch die Entwicklung geeigneter Biomaterialien als Träger für die Chondrozyten wurde versucht, die periostlappenbedingten Nachteile der ACT der 1. Generation zu vermeiden und die Indikationen zu erweitern. Mehrere Arbeitsgruppen haben Versuche mit unterschiedlichen Trägermaterialien unternommen [22, 41]. Bevorzugt wurden biodegradable natürliche oder synthetische Trägermaterialien wie z. B. Fibrin [19], Kollagen [4, 46], Agarose [39] und Alginat-Systeme [15, 18] eingesetzt, die solange als Gerüststruktur für die transplantierten Zellen dienen, bis diese ihre eigene knorpeltypische Matrix synthetisiert haben [28]. Die Entwicklung eines dreidimensionalen Regeneratgewebes im Defekt kann mit einer derartigen Matrix gefördert werden.

Der Vorteil der matrixgekoppelten Verfahren besteht in der vereinfachten Anwendung, da kein Periostlappen mehr gehoben werden muss [3, 8, 30, 40]

An bestimmten Lokalisationen kann der Eingriff sogar arthroskopisch durchgeführt werden [40]. Es konnte gezeigt werden, dass Typ I/Typ III Kollagen-Membranen (z. B. Verigen AG, Leverkusen) klinisch eine sichere Alternative zum Periostlappen darstellen [8, 42]. Ähnlich gute klinische Resultate wurden bei der Anwendung von Hyaluron-Membranen (Fida Advanced Biopolymers, Abano Terme, Italien) berichtet [16]. Das in den Defekten nachgewiesene Regeneratgewebe bestand aus einer Mischung von Faserknorpel und hyalinarartigem Knorpel [1], d. h. eine wesentliche Verbesserung der Regeneratqualität trat im Vergleich zur ACT der 1. Generation nicht ein.

Behrens et al. [6] publizierten die 2–5 Jahresergebnisse nach Trägergekoppelter ACT mit einer Kollagenmatrix bei 38 Patienten. Es konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zum präoperativen Zustand eine signifikante klinische Verbesserung, insbesondere bei denjenigen Patienten erreicht wurde, die einen 5-Jahres-Verlauf aufwiesen. Die Arbeitsgruppe von Bartlett [5] berichtete über die 1-Jahres-Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Untersuchung, bei der 44 Patienten eine Periostlappen-ACT und 47 eine trägergekoppelte ACT mit einer Kollagenmatrix erhielten. In beiden Gruppen wurden ähnlich gute klinische,

arthroskopische und histologische Frühergebnisse festgestellt. Von den Autoren wurde die leichtere operationstechnische Anwendung der matrixgekoppelten ACT als wesentlicher Vorteil herausgestellt. Im eigenen Vorgehen wird aus diesem Grund seit einem Jahr bevorzugt eine kollagenmatrixgekoppelte ACT eingesetzt.

Ein neuer Versuch, der unternommen wurde, um die strukturelle und funktionelle Qualität der Knorpelregeneration zu verbessern, bestand in der Transplantation eines trägerunabhängigen unreifen Knorpelgewebes [1]. Dieses Verfahren wird als ACT der 3. Generation bezeichnet. Adkisson [1] gelang es, aus menschlichen Chondrozyten unter speziellen Kulturbedingungen ohne Verwendung eines weiteren Trägermaterials etwa 1,5 mm dicke Knorpelscheibchen zu „züchten“. Ein ähnliches Ergebnis erzielte die Arbeitsgruppe von Häuselmann [44].

Dem Team um J. Libera gelang die Entwicklung von „Knorpelsphäroiden“ in humanem Serum, die eine große Adhäsionsfähigkeit auf menschlichen Knorpelproben aufweisen [2]. Die Sphäroide können arthroskopisch in Knorpeldefekte implantiert werden, ohne dass eine zusätzliche Bedeckung mit einem Periostlappen oder einer synthetischen Membran erforderlich ist.

Die ACT der 3. Generation befindet sich derzeit noch in der klinisch experimentellen Erforschung.

Unter Berücksichtigung der bisher publizierten Ergebnisse kann zusammengefasst festgestellt werden, dass die ACT ein viel versprechender Ansatz einer biologischen Therapie von Knorpelschäden ist. Derzeit eignen sich umschriebene lokalisierte traumatische Defekte am besten für dieses Verfahren.

Im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden liefert die ACT bessere mittelfristige Ergebnisse bei Defektgrößen >4 cm²

Die Langzeitergebnisse der prospektiv randomisierten Studien stehen noch aus. Im Vergleich zur ACT der 1. Generation liefert die matrixgekoppelte ACT (2. Generation) keine schlechteren Resultate, bringt aber eine deutliche technische Erleichterung und eine Erweiterung der Indikationen hinsichtlich der Defektgröße und Lokalisation.

Literatur

- Adkisson HD, Gillis MP, Davis EC, Maloney W and Hruska KA. In vitro generation of scaffold independent neocartilage. *Clin Orthop* 2001; 280–294
- Anderer U and Libera J. In vitro engineering of human autogenous cartilage. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1420–1429
- Bachmann G, Basad E, Lommel D and Steinmeyer J. Die MRT in der Verlaufskontrolle nach matrixgestützter autologer Chondrozytenimplantation (MACI) und Mikrofrakturierung. *Radiologe* 2004; 44: 773–782
- Bartlett W, Gooding CR, Carrington RW, Skinner JA, Briggs TW and Bentley G. Autologous chondrocyte implantation at the knee using a bilayer collagen membrane with bone graft. A preliminary report. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87: 330–332
- Bartlett W, Skinner JA, Gooding CR et al. Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87: 640–645
- Behrens P, Bitter T, Kurz B and Russlies M. Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACT/MACI)-5-year follow-up. *Knee* 2006; 13: 194–202
- Behrens P, Bosch U, Bruns J et al. Indikations- und Durchführungsempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Geweberregeneration und Gewebeersatz“ zur Autologen Chondrozyten-Transplantation (ACT). *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2004; 142: 529–539
- Behrens P, Ehlers EM, Kochermann KU, Rohwedel J, Russlies M and Plotz W. Neues Therapieverfahren für lokalisierte Knorpeldefekte. Ermutigende Resultate mit der autologen Chondrozytenimplantation. *MMW Fortschr Med* 1999; 141: 49–51
- Bentley G, Biant LC, Carrington RW 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: 223–230
- Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O and Peterson L (1994) Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 331: 889–895
- Brittberg M, Nilsson A, Lindahl A, Ohlsson C and Peterson L. Rabbit articular cartilage defects treated with autologous cultured chondrocytes. *Clin Orthop* 1996; 270–283
- Coen MJ, Caborn DN and Johnson DL. The dimpling phenomenon: articular cartilage injury overlying an occult osteochondral lesion at the time of anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 1996; 12: 502–505
- Colwell CW, Jr., D'Lima DD, Hoenecke HR et al. In vivo changes after mechanical injury. *Clin Orthop* 2001; 116–123
- Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Patterson Smith B and Poehling GG. Cartilage injuries: A review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy* 1997; 13: 456–460
- Gaissmaier C, Fritz J, Krackhardt T, Flesch I, Aicher WK and Ashammakhi N. Effect of human platelet supernatant on proliferation and matrix synthesis of human articular chondrocytes in monolayer and three-dimensional alginate cultures. *Biomaterials* 2005; 26: 1953–1960

- ¹⁶ Grigolo B, Lisignoli G, Piacentini A et al. Evidence for redifferentiation of human chondrocytes grown on a hyaluronan-based biomaterial (HYAff 11): molecular, immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Biomaterials* 2002; 23: 1187–1195
- ¹⁷ Hardaker WT, Jr., Garrett WE, Jr. and Bassett FH, 3rd. Evaluation of acute traumatic hemiarthrosis of the knee joint. *South Med J* 1990; 83: 640–644
- ¹⁸ Hauselmann HJ, Masuda K, Hunziker EB, Neidhart M, Mok SS, Michel BA and Thonar EJ. Adult human chondrocytes cultured in alginate form a matrix similar to native human articular cartilage. *Am J Physiol* 1996; 271: 742–752
- ¹⁹ Hendrickson DA, Nixon AJ, Grande DA, Todhunter RJ, Minor RM, Erb H and Lust G. Chondrocyte-fibrin matrix transplants for resurfacing extensive articular cartilage defects. *J Orthop Res* 1994; 12: 485–497
- ²⁰ Homminga GN, Bulstra SK, Bouwmeester PS and van der Linden AJ. Perichondral grafting for cartilage lesions of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 1990; 72: 1003–1007
- ²¹ Horas U, Pelinkovic D, Herr G, Aigner T and Schnettler R. Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A: 185–192
- ²² Hunziker EB. Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 432–463
- ²³ Jackson DW, Simon TM and Aberman HM. Symptomatic articular cartilage degeneration: the impact in the new millennium. *Clin Orthop* 2001; 14–25
- ²⁴ Johnson DL, Urban WP, Jr., Caborn DN, Vanarthos WJ and Carlson CS. Articular cartilage changes seen with magnetic resonance imaging-detected bone bruises associated with acute anterior cruciate ligament rupture. *Am J Sports Med* 1998; 26: 409–414
- ²⁵ Jubel A, Andermahr J, Koebke J, Hauselmann HJ and Rehm KE. Die Therapie von Gelenknorpeldefekten. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 1904–1908
- ²⁶ Jubel A, Gossmann A, Bergmann H et al. Spontaneous healing of partial thickness cartilage defects in the stifle joint of the sheep in International Proceedings – 5th Symposium of the International Cartilage Repair Society. *Medimond, Bologna* 2004; 88–7587–045–4
- ²⁷ Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A: 455–464
- ²⁸ Lu L, Zhu X, Valenzuela RG, Currier BL and Yaszemski MJ. Biodegradable polymer scaffolds for cartilage tissue engineering. *Clin Orthop* 2001; 251–270
- ²⁹ Mankin HJ. The response of articular cartilage to mechanical injury. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64: 460–466
- ³⁰ Marlovits S, Striessnig G, Kutscha-Lissberg F et al. Early postoperative adherence of matrix-induced autologous chondrocyte implantation for the treatment of full-thickness cartilage defects of the femoral condyle. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2004
- ³¹ Messner K and Maletius W. 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: 165–168
- ³² Mink JH and Deutsch AL. Occult cartilage and bone injuries of the knee: detection, classification, and assessment with MR imaging. *Radiology* 1989; 170: 823–829
- ³³ Nehrer S, Spector M and Minas T. Histologic analysis of tissue after failed cartilage repair procedures. *Clin Orthop* 1999; 149–162
- ³⁴ Noyes FR, Bassett RW, Grood ES and Butler DL. Arthroscopy in acute traumatic hemiarthrosis of the knee. Incidence of anterior cruciate tears and other injuries. *J Bone Joint Surg Am* 1980; 62: 687–695, 757
- ³⁵ Outerbridge RE. The etiology of chondromalacia patellae. *J Bone Joint Surg Br* 1961; 43: 752–767
- ³⁶ Petersen JP, Ruecker A, Stechow D et al. Present and future therapies of articular cartilage defects. *Eur J Trauma* 2003; 1: 1–10
- ³⁷ Peterson L, Minas T, Brittberg M and Lindahl A. Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation: results at two to ten years. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A Suppl 2: 17–24
- ³⁸ Peterson L, Minas T, Brittberg M, Nilsson A, Sjogren-Jansson E and Lindahl A. Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop* 2000; 212–234
- ³⁹ Rahfoth B, Weisser J, Sternkopf F, Aigner T, von der Mark K and Brauer R. Transplantation of allograft chondrocytes embedded in agarose gel into cartilage defects of rabbits. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6: 50–65
- ⁴⁰ Ronga M, Grassi FA and Bulgheroni P. Arthroscopic autologous chondrocyte implantation for the treatment of a chondral defect in the tibial plateau of the knee. *Arthroscopy* 2004; 20: 79–84
- ⁴¹ Rudert M, Hirschmann F and Wirth CJ. Das Wachstumsverhalten von Chondrozyten auf verschiedenen Biomaterialien. *Orthopäde* 1999; 28: 68–75
- ⁴² Russlies M, Behrens P, Wunsch L, Gille J and Ehlers EM. A cell-seeded biocomposite for cartilage repair. *Ann Anat* 2002; 184: 317–323
- ⁴³ Spindler KP, Schils JP, Bergfeld JA et al. Prospective study of osseous, articular, and meniscal lesions in recent anterior cruciate ligament tears by magnetic resonance imaging and arthroscopy. *Am J Sports Med* 1993; 21: 551–557
- ⁴⁴ Stoddart MJ, Ettinger L and Hauselmann HJ. Generation of a scaffold free cartilage-like implant from a small amount of starting material. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 480–492
- ⁴⁵ Twyman RS, Desai K and Aichroth PM. Osteochondritis dissecans of the knee. A long-term study. *J Bone Joint Surg Br* 1991; 73: 461–464
- ⁴⁶ Wakitani S, Kimura T, Hirooka A et al. Repair of rabbit articular surfaces with allograft chondrocytes embedded in collagen gel. *J Bone Joint Surg Br* 1989; 71: 74–80
- ⁴⁷ Wildner M, Sangha O and Behrend C. Wirtschaftlichkeitsuntersuchung zur autologen Chondrozytentransplantation (ACT). *Arthroskopie* 2000; 13: 123–131

Priv.-Doz. Dr. med. Axel Jubel

Leitender Oberarzt

Priv.-Doz. Dr. med. Jonas Andermahr

Oberarzt

Dr. med. Andreas Elsner

Assistenzarzt

Dr. med. Gereon Schiffer

Oberarzt

Prof. Dr. med. Klaus E. Rehm

Direktor

Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie der Universität zu Köln

Josef-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln