

R. Dorotka
R. Kotz
S. Trattnig
S. Nehrer

Mittelfristige Ergebnisse mit der autologen Knorpelzelltransplantation an Knie- und Sprunggelenk

Ein- bis Sechsjahresergebnisse

**Mid-term results of autologous chondrocyte transplantation in knee and ankle
A one- to six-year follow-up study**

■ **Zusammenfassung** *Hintergrund* Die Reimplantation autologer Knorpelzellen stellt eine neue Technik in der Rekonstruktion von Knorpeldefekten dar. Dabei werden bei einem arthroskopischen Eingriff aus unbelasteten

Arealen Knorpelschuppen gewonnen und einige Wochen danach bei einem Zweiteingriff der Knorpeldefekt mit der Suspension mit den vermehrten Zellen aufgefüllt und einem Periostlappen verschlossen. *Methode* An unserer Klinik wurde seit 1996 bei 10 Patienten die autologe Chondrozytentransplantation (ACT) angewendet. In 6 Fällen am Kniegelenk und in 4 Fällen am Sprunggelenk. Das Patientenalter lag im Schnitt bei 30 Jahren, die Defektgröße lag durchschnittlich bei 4 cm². Bei 4 Patienten wurde mit der Entnahme ein Paralleleingriff notwendig. *Ergebnisse* Der Nachuntersuchungszeitraum lag im Schnitt bei 2½ Jahren. 6 Patienten zeigten ein gutes bis ausgezeichnetes, 3 Patienten ein mäßiges und ein Patient ein schlechtes Ergebnis. Die modifizierte Cincinnati Rating Scale verbesserte sich von 2,4 auf 7,1 Punkte, der Lysholmscore von 59,2 auf 86,6 Punkte. Der AOFAS-Score für die Sprunggelenke verbesserte sich von 33 auf 76, der subjektive OSG-Score von 28 auf 74 Punkte. *Schlussfolgerung* Trotz unserer mittelfristigen Nachuntersuchungszeit konnten wir zeigen, dass die ACT sowohl für Knie- als auch Sprunggelenk bei den meisten Patienten eine Verbesserung erzielen konnte. Die ACT erscheint in beiden Gelenken als

Erfolg versprechendes Therapiekonzept.

■ **Summary** *Background* The reimplantation of autologous chondrocytes is a new technique in reconstruction of cartilage defects; initial results achieved with this technique have been promising. In an arthroscopic procedure, scales of cartilage are obtained from intact cartilage. The chondrocytes are then multiplied in special laboratories. A few weeks later, in a second procedure, the cartilage defect is filled with the cell suspension and closed with a flap of periosteum. *Method* At our department, autologous chondrocyte transplantation (ACT) has been used in 10 patients since 1996, in 6 cases in the knee joint, and in 4 cases in the ankle joint. The mean age of the patients was 30 years. The mean size of the defect was 4 cm². In 4 patients, a parallel surgical procedure was required at the time of removal. *Results* The mean duration of follow-up was 2½ years. Six patients had good to excellent results, 3 patients had moderate results, and one patient a poor result. The modified Cincinnati rating scale was improved from 2.4 to 7.1 points, and the Lysholm score from 59.2 to 86.6 points. The AOFAS score for ankle joints had improved from 33 to 76. *Conclusion* We were able to show

Eingegangen: 20. Mai 2003
Akzeptiert: 11. Dezember 2003

Dr. Ronald Dorotka
Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz
Univ.-Prof. Dr. Stefan Nehrer (✉)
Universitätsklinik für Orthopädie Wien
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien, Austria
Tel.: 4 04 00/40 58
Fax: 4 04 00/40 29
E-Mail: stefan.nehrer@akh-wien.ac.at

Univ.-Prof. Dr. Siegfried Trattnig
Universitätsklinik für Radiodiagnostik
Wien
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien, Austria

that ACT achieves improvement in the knee as well as ankle joint in the majority of patients. ACT appears to be a promising therapeutic concept for both joints.

■ **Schlüsselwörter** Autologe Knorpelzelltransplantation – Knie – Sprunggelenk – Knorpelrekonstruktion – Knorpeldefekt

■ **Key words** Autologous chondrocyte transplantation – knee – ankle – cartilage repair – cartilage defect

Einleitung

Die eingeschränkte Heilungsfähigkeit von Gelenksknorpel ist seit mehr als drei Jahrhunderten in der Literatur beschrieben [10, 18], und noch immer ein aktuelles Thema in Orthopädie und Rheumatologie. Mögliche Heilungsprozesse finden über Einwandern pluripotenter Stammzellen aus dem Knochenmark oder Mitwirkung synovialer Faktoren und Zellen statt [5]. Dieser Reparaturversuch endet aber meist mit der Bildung von fibrokartilaginärem Narbengewebe, das die biomechanischen Eigenschaften von Knorpel auf lange Sicht nicht erreichen kann. Wird der subchondrale Knochen nicht verletzt und keine Blutung induziert, findet meist überhaupt kein Heilungsprozess statt [14]. In weiterer Folge droht die Dekompensation der Gelenkfunktion im Sinne der klassischen Osteoarthrose. Die primäre Regeneration des Knorpels könnte die Folgeschäden verhindern. Besonders beim jüngeren Patienten mit posttraumatischen Knorpelveränderungen sind die Möglichkeiten stark eingeschränkt, da der Einsatz des endoprothetischen Gelenkersatzes in dieser Altersgruppe sehr kritisch zu sehen ist. Daher sind auch aufwendigere Verfahren gerechtfertigt, die Funktion von Gelenken mit Knorpeldefekten durch biologische Methoden zu erhalten.

Die klassische, chirurgische Behandlung des Knorpeldefektes umschließt Methoden, die durch Herbeiführen einer Blutung aus dem subchondralen Knochen unter Umwandlung des Blutkoagulums einen Heilungsprozess im Defekt induzieren [11, 22]. Sie führen aber zu einer fibrokartilaginären Narbenbildung im Defekt und erreichen keine Regeneration der Struktur und Form von hyalinem Gelenksknorpel.

Bei der im letzten Jahrzehnt entwickelten Technik der autologen Knorpelzelltransplantation wird ein Periostlappen über den Defekt genäht und darunter eine Zellsuspension von autologen, kultivierten Knorpelzellen eingebracht [3, 4]. Erste klinische Studien zeigen eine deutliche Verbesserung der Gelenkfunktion vor allem bei isolierten Knorpelläsionen am Femurkondyl, wobei die Regeneration von hyalinem, knorpelartigem Gewebe bei Kontrollbiopsien nachgewiesen werden konnte [15, 20].

Wir berichten über unsere Ein- bis Sechsjahresergebnisse in der Anwendung der autologen Knorpelzelltransplantation an Knie- und Sprunggelenken.

Patienten und Methode

Autologe Knorpelzelltransplantationen werden an der Universitätsklinik für Orthopädie in Wien seit April 1996 durchgeführt. Bisher wurden 7 Männer und 3 Frauen dem Suspensionsverfahren unterzogen. Das durchschnittliche Alter zum Transplantationszeitpunkt lag bei 30 ± 10 Jahren (15–45) (Mittelwert \pm Standardabweichung). Die Methode wurde bei 6 Kniegelenken und 4 Sprunggelenken angewendet. Das Verfahren war zum Zeitpunkt der Eingriffe CE-zertifiziert, und wurde mittlerweile von der FDA für Knorpeldefekte im distalen Femur zugelassen. Die Operationen wurden im Rahmen einer Anwendungsstudie durchgeführt, vor jedem Eingriff erfolgten eine ausführliche Aufklärung und eine schriftliche Einwilligungserklärung durch die Patienten.

Operationsmethode: Im Rahmen eines arthroskopischen Eingriffes werden aus unbelasteten Gelenkzonen Knorpelbiopsien im Ausmaß von etwa 100–300 mg entnommen, per Expressbotendienst an ein Speziallabor geschickt (Genzyme, Cambridge; USA) und dort nach Vermehrung der Knorpelzellen über etwa 4 Wochen in Form einer flüssigen Suspension (etwa 14 Millionen Chondrozyten in 0,4 ml Nährmedium) zurückgesandt. In einem offenen Eingriff erfolgt ein Debridement des Defektes, von der proximalen, medialen Tibia wird ein Periostlappen entnommen, mit 6/0 Vicryl über den Defekt bis auf eine kleine Öffnung dicht vernäht und danach die Zellsuspension eingespritzt. Zuletzt wird der Defekt mit 2 Nähten und Fibrinkleber verschlossen. Die Nachbehandlung sieht ein streng entlastendes Intervall von 6 Wochen vor, wobei jedoch früh unter heilgymnastischer Anleitung und mit Bewegungsmaschine aktiv und passiv bewegt wird. Nach einem weiteren Zeitraum von 6 Wochen mit Teilbelastung kann voll belastet werden, sportliche Aktivität kann jedoch erst frühestens nach 6 Monaten empfohlen werden.

Erhoben wurden demographische und perioperative Daten. Der klinische Zustand der Patienten wurde sowohl präoperativ als auch zum Nachuntersuchungszeitpunkt im Rahmen des Knee-Society- und Lysholmscores sowie der modifizierten Cincinnati Rating Scale Overall Condition [21] evaluiert. Bei am Sprunggelenk operierten Patienten kamen der AOFAS-Score (Ankle-Hindfoot Scale) [12], der

Tab. 1 Verwendetes Graduierungssystem zur Beurteilung postoperativer MR-Bilder

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Integrität des Transplantates	Transplantat fehlt	< 50% aufgefüllt	> 50% aufgefüllt	vollständig aufgefüllt
Oberfläche des Transplantates	fehlende Oberfläche	Oberflächendefekt > 50%	Oberflächendefekt < 50% oder überschießende Oberfläche	glatt
Signalverhalten (T2-gewichtet im Vergleich zu gesundem Knorpel)	flüssig isointens	deutlich hyperintens	mäßig hyperintens	isointens
Subchondrales Transplantataraal	Zysten und/oder Sklerose	Granulationsgewebe	Ödem	unauffällig

MHH-Score und der MHH-Outcome-Fragebogen-OSG/USG zur Anwendung [23], zusätzlich ein subjektiver OSG-Score [24]. Die Cincinnati Rating Scale wurde außerdem modifiziert für Sprunggelenke beurteilt. Die Beurteilung der postoperativen MR-Bilder erfolgte durch einen unabhängigen Radiologen. Das verwendete Graduierungsschema ist in Tabelle 1 dargestellt. Für die Beurteilbarkeit der Aufnahmen waren eine dedizierte Extremitätenspule, eine hohe Auflösung in plane (kleines FOV, hohe Matrix) und out of plane (< 2 mm) sowie der Einsatz knorpelsensitiver MR-Sequenzen (duale T2/fast spin echo, 3D-Gradientenecho mit frequenzselektiver Fettunterdrückung) Voraussetzung.

Prä- und postoperative Ergebnisse der modifizierten Cincinnati Rating Scale Overall Condition wurden mit dem zweiseitigen, gepaarten t-Test auf signifikante Unterschiede getestet. Als signifikanter Unterschied wurde ein p-Wert unter 0,05 festgelegt.

Ergebnisse

Die durchschnittliche Schmerzannahme wurde vor der Operation mit 5 Jahren angegeben, in 5 Fällen war der Knorpeldefekt durch Sport verursacht, in 3 Fällen lag eine Osteochondritis dissecans vor, in einem Fall war der Defekt durch ein expandierendes Hämangiom bedingt. 7 Patienten waren insgesamt zwölf Mal voroperiert, 10 Eingriffe davon waren arthroskopisch, die bei 6 Patienten durchgeführt wurden. In 2 Fällen wurde der Defekt bereits mikrofrakturiert, in einem Fall war zuvor schon eine vordere Kreuzbandplastik durchgeführt worden, in 3 Fällen ein arthroskopisches Debridement, in 2 Fällen eine Bohrung des osteochondritischen Ödemareals und bei 2 Patienten außerdem eine Meniskusteilresektion. Bei einem Patient wurde bereits der Versuch unternommen, den Defekt am Talus mit einer Spongiasplastik zu decken, in einem anderen Fall wurde

das Dissekat aus dem oberen Sprunggelenk im Rahmen eines offenen Eingriffs geborgen.

Die Defekte lagen im Kniegelenksbereich in allen 6 Fällen am medialen Femurkondyl; im Talusbereich je 2-mal medial und im vorderen Anteil. Zur besseren Übersicht wurde bei 2 Sprunggelenken eine Osteotomie des medialen Malleolus notwendig. Mehrfachdefekte fanden sich in 4 Kniegelenken femoropatellar und in einem Sprunggelenk. Die Defekte waren analog zu Outerbridge durchwegs Grad 3 und 4 zuzuordnen und waren im Schnitt $4 \pm 1,7 \text{ cm}^2$ (2–6) groß (Knie: $4,8 \pm 1,5 \text{ cm}^2$; Talus: $2,5 \pm 0,5 \text{ cm}^2$). Die zur Knorpelzellzüchtung entnommenen Biopsate stammten ausnahmslos aus dem Defektgelenk. Es wurden durchschnittlich $156 \pm 68 \text{ mg}$ (90–280) Knorpel entnommen. Zum Zeitpunkt der Entnahme wurden bei 5 Patienten Paralleleingriffe notwendig, es handelte sich hier um Fragmententfernungen, Debridements, Mikrofrakturen sowie in einem Fall um eine Meniskusrefixation kombiniert mit einer vorderen Kreuzbandplastik nach Clancy. Es wurden keine parallelen Spongiosaauffüllungen durchgeführt.

Der Body-mass-Index lag zum Zeitpunkt der Transplantation mit 24 ± 3 im Normalbereich. Der Zeitraum zwischen Knorpelentnahme und Transplantation durchschnittlich bei 4 ± 2 Monaten (2–7).

Der Nachuntersuchungszeitraum lag im Schnitt bei 29 Monaten (12–74 Monate). Von Seiten der Kniegelenke zeigte sich eine klinische Verbesserung im Rahmen des Lysholmscores von präoperativ 59 ± 14 Punkten (32–71) auf 87 ± 14 (62–100) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, ebenso im Knee-Society-Score von 66 ± 13 auf 86 ± 12 für den Schmerz und von 66 ± 12 auf 88 ± 15 für die Funktion. Der MHH-Score besserte sich im Schnitt von 56 ± 12 (46–76) auf 89 ± 8 (83–100) Punkte, der MHH-Outcome-Fragebogen-OSG/USG von 42 ± 23 (24–74) auf 83 ± 11 (72–98) Punkte, der subjektive OSG-Score von 28 ± 14 (10–45) auf 74 ± 21 (42–100) Punkte. Der AOFAS-Score steigerte sich von 33 ± 17 (16–57) auf 76 ± 17 (60–100) Punkte. Weitere Ergeb-

Tab. 2 Patientendaten präoperativ und zum Nachuntersuchungszeitpunkt

Fall	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	
Am Kniegelenk operierte Patienten																										
1	15	24	1	5	mäßig	keine	5	0	130	130	ja	0	0	keine	uneingeschränkt	unbegrenzt	71	100	3	9	2	2	2	2	2	16
2	21	7	2	2	stark	gering	5	0	130	130	VKB-Rupt	0	gering	nur bei intens. Aktivität	2 km	unbegrenzt	70	90	2	8	3	3	2	3	3	16
3	35	84	3	6	mäßig	deutlich nur bei intensiver Aktivität	0	0	130	130	ja	0	mäßig	nur bei intens. Aktivität	500 m	>2 km	68	81	2	4	3	3	2	3	19	
4	19	48	1	6	mäßig	keine	5	0	130	130	ja	0	gering	keine	2 km	unbegrenzt	32	100	3	10	2	1	2	1	12	
5	44	24	2	6	stark	deutlich nur bei intensiver Aktivität	5	0	120	150	ja	0	gering	nur bei intens. Aktivität	2 km	>2 km	65	62	3	5	2	2	2	2	26	
Am Sprunggelenk operierte Patienten																										
1	25	200	0	stark	Deutlich bei intens. Aktivität		0	0	40	50	ja	selten	stark	nur bei intens. Aktivität	stark beeinträchtigt	>2 km	49	83	3	6	-	-	-	-	74	
2	42	36	0	3	stark	gering	5	-15	20	50	ja	Nur auf unebenem Boden	gering	nur bei intens. Aktivität	stark beeinträchtigt	>2 km	46	84	0	4	-	-	-	-	27	
3	29	12	0	2	mäßig	keine	20	20	40	60	ja	0	mäßig	keine	beeinträchtigt	unbegrenzt	76	100	3	10	3	2	3	3	27	
4	26	156	1	2	stark	Leicht bei intens. Aktivität	0	30	30	40	ja	0	gering	keine	beeinträchtigt	unbegrenzt	52	87	3	8	2	2	3	2	17	

Erklärung der Abkürzungen: *A* Alter zum Transplantationszeitpunkt. *B* Dauer der präoperativen Beschwerden in Monaten. *C* Präoperativ durchgeführte arthroskopische Eingriffe. *D* Defektgröße in cm². *E* Schmerzen präoperativ. *F* Schmerzen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. *G* Extensionsausmaß präoperativ (*Gb* Dorsalextension im OSG). *H* Extensionsausmaß Nachuntersuchung (*Hb* Dorsalextension im OSG). *I* Flexion präoperativ (*Ib* Plantarflexion im OSG). *J* Flexion Nachuntersuchung (*Jb* Plantarflexion im OSG). *K* Bandstabilität präoperativ. *L* Instabilität Nachuntersuchung. *M* Ergussneigung präoperativ. *N* Schwellungsneigung Nachuntersuchung. *O* Geheleistung präoperativ. *P* Geheleistung Nachuntersuchung. *Q* Lysholmscore präoperativ (*Qb* MHH-Score). *R* Lysholmscore Nachuntersuchung (*Rb* MHH-Score). *S* Cincinnati-Score präoperativ. *T* Cincinnati-Score Nachuntersuchung. *U* Graduierung der Transplantatintegrität im MR. *V* Graduierung der Transplantatoberfläche im MR. *W* Graduierung des Signalverhaltens im MR. *X* Graduierung des subchondralen Transplantatatareals im MR. *Y* Nachuntersuchungszeitraum in Monaten

nisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst, jene aus der modifizierten Cincinnati Rating Scale sind für jeden Patienten in Abbildung 1 dargestellt. Trotz der kleinen Patientenzahl war die Zunahme des Score-Ergebnisses statistisch signifikant ($p=0,002$; zweiseitiger, gepaarter t-Test).

Ein Patient zeigte keine Besserung gegenüber seinem präoperativen Zustand, bei ihm wurde 9 Monate nach der Knorpelzelltransplantation aufgrund der starken Schmerzsymptomatik eine neuerliche Kniearthroskopie notwendig, die eine insuffiziente Defektfüllung zeigte. Eine 3 Monate danach durchgeführte Mosaikplastik führte letztlich zu einem subjektiv guten Ergebnis, das nach 2 Jahren unverändert war. Bei einem weiteren Patient wurde ebenfalls eine Folgearthroskopie am Knie durchgeführt, hier zeigte sich 3 Monate nach Transplantation eine Gewebhypertrophie mit Lappendelamination bei unauffäl-

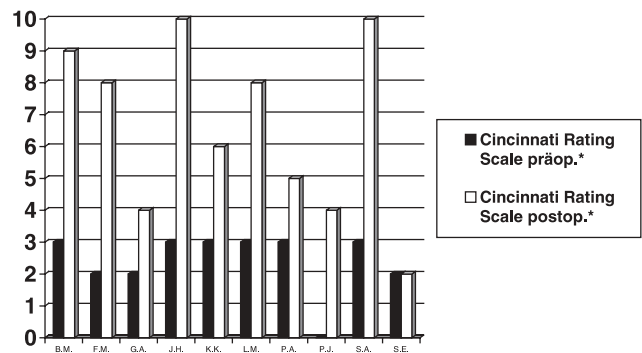


Abb. 1 Modifizierte Cincinnati Rating Scale Overall Condition präoperativ gegenüber zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung für jeden Patienten [exzellent (9, 10 Punkte): Sport ohne Einschränkung; sehr gut (7, 8): geringe Sporteinschränkung, Beschwerden nach Sport; gut (5, 6): eingeschränkte Sportfähigkeit; mäßig (3, 4): moderate Aktivitätseinschränkung, kein Sport; schlecht (0–2): signifikante Aktivitätseinschränkung]. * Differenz statistisch signifikant ($p=0,002$)

liger Defektfüllung. Eine arthroskopische Sanierung einer lateralen Meniskusruptur wurde bei einem weiteren Patienten 21 Monate nach Transplantation notwendig. Der Defekt am medialen Femurkondyl zeigte sich aufgefüllt und von der Konsistenz geringgradig weicher als der angrenzende Knorpel. Bei einer Patientin konnte 23 Monate nach Transplantation in einem arthroskopischen Eingriff eine vollständige Defektauffüllung mit allerdings ebenfalls weicherem Ersatzgewebe festgestellt werden. Bei den Sprunggelenken wurden 2 Patienten reoperiert: In einem Fall wurde routinemäßig die Schraube 15 Monate postoperativ aus dem medialen Malleolus entfernt. Die zweite Patientin klagte sieben Monate nach Transplantation nach einem schmerzfreien Intervall über neuerliche Beschwerden und Einklemmungsphänomene. In einer Re-Arthroskopie wurde bei unauffällig aufgefülltem Defekt eine Periostlappenhypertrophie festgestellt, die geglättet wurde. Bei dieser Gelegenheit wurde auch hier die Schraube vom medialen Malleolus entfernt. Die Patientin war 10 Monate danach beschwerdefrei und wieder sportfähig.

Insgesamt waren 3 Patienten zum Nachuntersuchungszeitpunkt vollkommen beschwerdefrei, 3 klagten über geringe, 3 über mäßige Belastungsbeschwerden. Ein Patient wurde durch ein anderes Verfahren (Mosaikplastik) beschwerdefrei.

Bei 7 Patienten (5 Knie, 2 OSG) konnten aufgrund der adäquaten Aufnahmetechnik und Bildqualität die MR-Bilder der letzten Nachuntersuchung evaluiert werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 angeführt. Mit Ausnahme eines Patienten konnten in dem von uns entwickelten MR-Graduierungssystem in allen Kategorien durchwegs Grad 2 oder Grad 3 Defektheilungen beobachtet werden (Abb. 2). In jenem Fall, wo Granulationsgewebe im subchondralen Bereich und ein Oberflächendefekt von mehr als der Hälfte gesehen werden konnten, lag mit 12 Monaten das kürzeste Nachuntersuchungsintervall vor.

Diskussion

Bereits 1971 wurden von Bentley und Mitarbeitern artikuläre Chondrozyten isoliert und in Gelenkdefekte von Kaninchen transplantiert [2]. Die Methode wurde von Brittberg und Peterson verbessert [4] und 1994 konnten die ersten Ergebnisse nach Implantation autologer Chondrozytensuspensionen in Knorpeldefekte an Kniegelenken von Patienten vorgestellt werden [3]. Aufgrund der guten Resultate war die Anwendung bei voroperierten, jungen Patienten gerechtfertigt, weswegen sie 1996 an unserer Klinik eingeführt wurde.

Mit Ausnahme eines Patienten verbesserte sich in allen anderen 9 Fällen der Zustand des betroffenen Gelenkes. In 4 von diesen Patienten konnte das Fortbestehen einer vollständigen Defektfüllung arthroskopisch bis 23 Monate nach der Transplantation nachgewiesen werden. Je ein Patient aus der Knie- und Sprunggelenksgruppe konnte uneingeschränkt der gewohnten sportlichen Aktivität nachgehen, wobei es sich hier in einem Fall um einen Amateurzehnkämpfer handelte.

Peterson und Mitarbeiter beobachteten an einem größeren Patientenkollektiv nach einem Nachuntersuchungszeitraum von 2–9 Jahren eine deutliche Verbesserung der Gelenkfunktion bei Anwendung der gleichen Operationsmethode bei alleinigen Defekten am Femurkondyl, jedoch bei multiplen Defekten oder Patelladefekten sowie zusätzlich notwendiger Bandrekonstruktion weniger gute Resultate [20]. Jener von uns operierte Patient, bei dem gleichzeitig eine vordere Kreuzbandplastik durchgeführt werden musste, erzielte ein sehr gutes Ergebnis mit einer Steigerung im Cincinnati-Score von 2 auf 8 Punkte. Allerdings zeigte sich in unserem am Kniegelenk operierten Patientengut ein Zusammenhang zwischen der Anzahl durchgeführter Voroperationen und schlechterem Nachuntersuchungsergebnis. Zwei der insgesamt vier mehr als einmalig voroperierten Fälle berichteten über Schmerzen nach intensiver körperlicher Aktivität, die dann allerdings deutlich ausfielen. Die Art der Voroperation dürfte keinen Einfluss auf die klinischen Ergebnisse haben, da in allen Fällen das Narbengewebe unmittelbar vor Einbringen der Zellsuspension vollständig entfernt wird. Die in einem Fall zweizeitig durchgeführte Kreuzbandplastik stellt allerdings eine notwendige Voraussetzung für den Erfolg der ACT dar, da bei gleichzeitig bestehenden Instabilitäten mit einem schlechteren Ergebnis zu rechnen ist.

Bei den am Sprunggelenk operierten Patienten zeigte sich eine Verbesserung im MHH-Score um 33 Punkte und im Rahmen des MHH-Outcome-Fragebogens eine Verdoppelung um 41 Punkte. Giannini et al. stellten bei ihren 8 am Talus mit gleicher Methode versorgten Patienten ebenfalls eine deutliche Verbesserung fest. Bei aus dem Reparationsgewebe entnommenen Biopsien konnte hyaliner Knorpel mit Expression chondrozytenspezifischer Proteine nachgewiesen werden [8].

Bei Auswertung der MR-Bilder wurden durchwegs gute und sehr gute Ergebnisse hinsichtlich der evaluierten Parameter Integrität, Oberfläche, Signalverhalten und subchondrale Umgebung festgestellt. Der in einem Fall gesehene mehr als 50%ige Oberflächendefekt sowie Granulationszeichen im subchondralen Bereich korrelierten nicht mit dem klinischen Befinden des Patienten. In diesem Fall wurde der Patient

Abb. 2 MR-tomographischer Verlauf eines Patienten mit Osteochondritis dissecans am medialen Femurkondyl. **a**, 1,5×1 cm großer Defekt unmittelbar vor Knorpelzellentnahme bei Zustand nach bereits erfolgter Bohrung des Areals 1 Jahr zuvor. Ausgeprägtes Knochenmarksödem. **b** 6 Wochen nach ACT gut integriertes Knorpelzelltransplantat, perifokales postoperatives Knochenmarködem. **c** Unverändert im Niveau liegendes Transplantat und Rückgang des subchondralen Ödems ein Jahr nach ACT. **d** Zunehmende Integration des Transplantates in die umgebende Region bei weiterhin bestehendem, adäquatem Überzug im Niveau des angrenzenden Knorpels. Unverändert subchondrale Hyperintensität 3 Jahre nach ACT



knapp 12 Monate nach der Knorpelzelltransplantation MR-tomographisch nachuntersucht. Burkart und Imhoff konnten bereits in ihrer MR-Studie zeigen, dass die Umbauvorgänge nach Knorpelzelltransplantationen etwa 1 Jahr dauern [6]. Insgesamt muss allerdings eine einheitliche MR-Nachuntersuchungstechnik gefordert werden, um speziell zur Entwicklung geeigneter und aussagekräftiger Graduierungssysteme vergleichbare Untersuchungsparameter und Bildqualitäten vorliegen zu haben. Das von uns verwendete Graduierungssystem hat sich aus der klinischen Routine abgeleitet.

Nachteile der ACT sind, neben den hohen Kosten von rund 10.000 US\$, die bei Verwendung einer flüssigen Zellsuspension zur Defektabdeckung notwendige Entnahme eines tibialen Perioststückes sowie die Erforderlichkeit einer zweizeitigen Operation. Als Nachteile einzeitiger Verfahren können für die Mikrofrakturierung [19] ein weniger belastungsfähiges Narbengewebe und für die Mosaikplastik [9] die eingeschränkte Verfügbarkeit von Spenderzylindern und Probleme im Entnahmegebiet angeführt werden. In einer neueren, prospektiven, randomisierten Vergleichsstudie an insgesamt 100 Patienten war die ACT der Mosaikplastik hinsichtlich der Funktion signifikant überlegen [1]. Außerdem konnte in einer rezenten Arbeit auch gezeigt werden, dass die überdurchschnittlich hohen Kosten des Verfah-

rens gegenüber konservativen Methoden durch postoperative Reduktion der Abwesenheit vom Arbeitsplatz und auch der Gesundheitsausgaben kompensiert werden konnten [13]. In der einzigen verfügbaren langfristigen Nachuntersuchung durch die Erstbeschreiber der Methode an 101 Patienten konnten sie an Komplikationen bei je rund 10% der Patienten symptomatische Periostlappenhypertrophien und ein Transplantatversagen feststellen. Auch in unserem Patientengut trat ein Transplantatversagen auf. Übereinstimmend mit den Erstbeschreibern beobachteten auch wir das Manifestwerden einer Lappenhypertrophie innerhalb der ersten Monate, die nach Glättung keine weiteren Symptome hinterließ [20]. In einer multizentrisch aufgearbeiteten Studie mit größerem Kollektiv lag die Komplikationsrate dieser Erscheinungen bei 1051 Patienten allerdings unter 1,5% [7]. Wenn aber ein suffizientes Einwachsen des Transplantats nicht erreicht werden kann, muss bei dieser Methode mit der Entstehung fibrocartilaginären Ersatzgewebes gerechnet werden [16, 17].

Die autologe Knorpelzelltransplantation stellt eine geeignete Form der operativen Behandlung chondraler Defekte in Knie- und Sprunggelenk vor allem bei jüngeren Patienten dar. Eine Verbesserung der Funktion und eine Schmerzreduktion kann erwartet werden.

Literatur

1. Bentley G, Biant LC, Carrington RWJ, Akmal M, Goldberg A, Williams AM, Skinner JA, Pringle J (2003) A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg* 85-B:223–230
2. Bentley G, Greer RB III (1971) Homotransplantation of isolated epiphyseal and articular cartilage chondrocytes into joint surfaces of rabbits. *Nature* 230:385–388
3. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L (1994) Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 331:889–895
4. Brittberg M, Nilsson A, Lindahl A, Ohlsson C, Peterson L (1996) Rabbit articular cartilage defects treated with autologous cultured chondrocytes. *Clin Orthop* 326:270–283
5. Buckwalter J, Rosenberg L, Coutts R, Hunzider E, Reddi A, Mow V (1988) Articular cartilage: Injury and repair. In: Woo SY, Buckwalter J (eds) *Injury and repair of the musculoskeletal soft tissues*. AAOS, Park Ridge, IL, pp 465–482
6. Burkart A, Imhoff AB (2000) Bildgebung nach autologer Chondrozyten-transplantation- Korrelation kernspintomographischer, histologischer und arthroskopischer Befunde. *Orthopäde* 29:135–144
7. Erggelet C, Browne JE, Fu F, Mandelbaum BR, Micheli LJ, Mosely JB (2000) Die autologe Chondrozyten-Transplantation zur Behandlung von Knorpeldefekten des Kniegelenkes. *Zentralbl Chir* 125:516–522
8. Giannini S, Buda R, Grigolo B, Vanini F (2001) Autologous chondrocyte transplantation in osteochondral lesions of the ankle joint. *Foot Ankle* 22:513–571
9. Hangody L, Kish G, Karpai Z, Udvarhelyi I, Szigeti I, Bely M (1998) Mosaicplasty for the treatment of articular cartilage defects: application in clinical practice. *Orthopedics* 21: 751–756
10. Hunter W (1773) On the structure and disease of articulating cartilage. *Philos Trans R Soc Lond* 42b:514–521
11. Johnson L (1991) Arthroscopic abrasion arthroplasty. *Operative arthroscopy* (ed: Mc Ginty JB et al) Raven Press New York, pp 341–360
12. Kitaoka HB, Alexander IJ, Adelaar RS, Nunley JA, Myerson MS, Sanders M (1994) Clinical rating systems for the ankle-hindfoot, midfoot, hallux and lesser toes. *Foot & Ankle International* 15:349–353
13. Lindahl A, Brittberg M, Peterson L (2001) Health economics benefits following autologous chondrocyte transplantation for patients with focal chondral lesions of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 9: 358–363

14. Mankin HJ (1974) The reaction of articular cartilage to injury and osteoarthritis (second of two parts). *N Engl J Med* 291:1335–1340
15. Minas T, Chiu R (2000) Autologous chondrocyte implantation. *Am J Knee Surg* 13:41–50
16. Nehrer S, Minas T (2000) Treatment of cartilage defects. *Investigative Radiology* 35:639–646
17. Nehrer S, Spector M, Minas T (1999) Evaluation of tissue retrieved after failed articular cartilage repair procedures: a histological and immunohistochemical comparative analysis. *Clin Orthop* 365:149–162
18. Paget J (1969) Healing of cartilage. *Clin Orthop* 64:7–8
19. Pässler HH (2000) Die Mikrofrakturierung zur Behandlung von Knorpeldefekten. *Zentralbl Chir* 125:500–504
20. Peterson L, Minas T, Brittberg M, Nilsson A, Sjögren-Jansson E, Lindahl A (2000) Two- to 9-Year Outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop* 374:212–234
21. Roos E (2000) Rigorous statistical reliability, validity, and responsiveness testing of the Cincinnati Knee Rating System in 350 subjects with uninjured, injured, or anterior cruciate ligament-reconstructed knee. *Am J Sports Med* 28 (3):436–438.
22. Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK, Rodrigo JJ (1999) Die Technik der Mikrofrakturierung zur Behandlung von kompletten Knorpeldefekten im Kniegelenk. *Orthopäde* 28:26–32
23. Thermann H, Hüfner T, Roehler A, Tscherne H (1996) Schraubenarthrodese des oberen Sprunggelenkes. *Orthopäde* 25:166–176
24. Wülker N, Wirth CJ, Rudert M (1996) Die Behandlung der fibularen Kapselband-Ruptur. Eine Multicenter-Studie. *Z Orthop* 134:149–154