

**Aus der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Jürgens**

**Langfristige Ergebnisse der Autologen Matrix-Induzierten
Chondrogenese (AMIC)**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion der Medizin-

vorgelegt von
Sabreen Mkalaluh
aus Irbid (Jordanien)

Lübeck 2015

Meiner Mutter in besonderer Dankbarkeit gewidmet

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Justus Gille

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Henning Frenzel

Tag der mündlichen Prüfung: 25.08.2015

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 25.08.2015

- Promotionskommission der Sektion für Medizin-

1. EINLEITUNG:	6
1.1. KNORPELGEWEBE:	7
1.2. KNORPELSCHÄDEN:	9
1.3. PATHOGENESE:	11
1.4. KLINIK BEI KNORPELSCHADEN:	12
1.5. DIAGNOSTIK DER KNORPELLÄSIONEN:	12
1.6. KLASSIFIKATION VON KNORPELSCHÄDEN:	14
1.7. THERAPIEVERFAHREN BEI KNORPELSCHÄDEN:	16
1.7.1. KONSERVATIVE THERAPIE:	16
1.7.2. CHIRURGISCHE THERAPIEVERFAHREN:	17
1.8. FRAGESTELLUNG DER ARBEIT:	21
2. MATERIAL UND METHODEN:	22
2.1. DIE AUTOLOGE MATRIX-INDUZIERTER CHONDROGENESE (AMIC):	22
2.2. INDIKATIONEN UND AUSSCHLUSSKRITERIEN:	24
2.3. DATENERHEBUNG:	25
2.4. SCORES:	26
2.4.1. LYSHOLM-SCORE (MODIFIZIERT NACH LYSHOLM UND GILLQUIST):	26
2.4.2. VISUELLE ANALOGSKALA (VAS):	26
2.4.3. KNEE INJURY AND OSTEOARTHRITIS OUTCOME SCORE (KOOS):	27
2.5. PATIENTENKOLLEKTIV:	27
2.6. STATISTISCHE AUSWERTUNG:	28
2.7. ETHIK-VOTUM:	29
3. ERGEBNISSE:	30
3.1. PATIENTENMERKMALE:	30
3.2. SCORES IM GESAMTKOLLEKTIV:	33
3.2.1. LYSHOLM-SCORE IM GESAMTKOLLEKTIV:	33
3.2.2. VISUELLE ANALOGSKALA (VAS) IM GESAMTKOLLEKTIV:	34
3.2.3. KNEE INJURY AND OSTEOARTHRITIS OUTCOME SCORE (KOOS) IM GESAMTKOLLEKTIV:	35
3.3. GESAMTSCORES IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER:	39
3.3.1. LYSHOLM-SCORE IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER:	39
3.3.2. VAS IN ABHÄNGIGKEIT VON DEN ALTERSGRUPPEN:	40
3.3.3. KOOS IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER:	41
3.4. GESAMTSCORES IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT:	43
3.5. GESAMTSCORES IN ABHÄNGIGKEIT VON DER DEFECTLOKALISATION:	44
3.6. GESAMTSCORES IN ABHÄNGIGKEIT VON DER DEFECTGRÖÖE:	44
3.7. GESAMTSCORES IN ABHÄNGIGKEIT VON VERLETZUNGEN:	45
3.8. EINFLUSS VON VOROPERATIONEN:	46
3.9. ABHÄNGIGKEIT DER ERGEBNISSE VON SONSTIGEN VARIABLEN:	47
4. DISKUSSION:	49

5. ZUSAMMENFASSUNG:	59
6. ABKÜRZUNGEN:	61
7. TABELLENVERZEICHNIS:	62
8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS:	62
9. LITERATURVERZEICHNIS:	64
10. ANHANG:	74
10.1. ETHIKVOTUM:	74
10.2. LYSHOLM-SCORE (MODIFIZIERTER SCORE NACH LYSHOLM UND GILLQUIST):	75
10.3. KNEE INJURY AND OSTHEOARTHRTIS OUTCOME SCORE (KOOS):	76
10.4. BERECHNUNG DES KOOS:	80
10.5. VISUELLE ANALOGSKALA (VAS):	80
10.6. PUBLIKATION:	81
11. DANKSAGUNG:	87
12. LEBENSLAUF:	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

1. Einleitung:

Knorpelschäden im Kniegelenk sind häufig und können unterschiedliche Ursachen haben [1]. Läsionen des Gelenkknorpels können durch traumatische Ereignisse beim Sport, während der Arbeit oder Freizeit entstehen, können aber auch durch angeborene Fehlbildungen (z.B. Genu varum) oder durch metabolische Störungen und Gelenküberlastung z.B. bei Adipositas verursacht sein [2-5]. Hinzu kommen altersbedingte Gelenkdegenerationen, die als primäre Arthrose bezeichnet werden [3].

Heutzutage spielt der Sport eine zunehmende Rolle in allen Altersgruppen. Während der Sport Kindern und Jugendlichen einen neuen Sozialraum für Erfahrungen und Entfaltungsmöglichkeiten bietet, bedeutet der Sport für viele Erwachsene einen Ausgleich zum Beruf und Alltag. Ältere Menschen betrachten den Sport wiederum als medizinische Präventionsmaßnahme [6-9]. Die Zunahme der sportlichen Aktivitäten führt in der Bevölkerung unweigerlich zum Anstieg von Überlastungsschäden und auch Verletzungen, die den Gelenkknorpel betreffen. Hierbei zählt die Verletzung des Kniegelenks zu den häufigsten Sportverletzungen [10]. Vor diesem Hintergrund erscheinen Präventionsprogramme zur Unfallvermeidung besonders wichtig.

Angeborene Fehlbildungen des Stütz- und Bewegungsapparats und internistische Grunderkrankungen können Gelenk- und Knorpelläsionen verursachen [3]. Adipositas belastet besonders gewichtstragende Gelenke und fördert den degenerativen Prozess des Gelenkknorpels [11, 12]. Aus diesem Grund sind Methoden und Behandlungskonzepte gefordert, welche den Erhalt der Gelenkfunktion und -stabilität gewährleisten bevor ein irreversibler Knorpelschaden eintritt.

Zur operativen Therapie des artikulären Knorpelschadens stehen zahlreiche Behandlungsmethoden zur Verfügung, die sich in ihrem klinischen Aufwand unterscheiden, jedoch konnte keines der Verfahren bisher eine klinische Überlegenheit im Vergleich mit anderen Verfahren aufweisen [13]. Vor diesem Hintergrund sind innovative Therapieverfahren wünschenswert, die einzzeitig durchgeführt werden können und langfristig die Gelenkfunktion wiederherstellen und die Entstehung einer Arthrose verhindern [1].

1.1. Knorpelgewebe:

Das Stützgewebe des menschlichen Körpers wird vom Knochen- und Knorpelgewebe gebildet [14]. Das Knorpelgewebe entwickelt sich aus dem Mesenchym und ist erstmals in der fünften Woche der Embryonalperiode zu finden. An den Stellen, an denen Knorpelgewebe entstehen soll, verdichten sich die chondrogenen Mesenchymzellen und bilden die so genannten Chondrifikationszentren, wo sie sich zu Chondroblasten entwickeln [15]. Das Knorpelgewebe überzieht Gelenkflächen, verbessert die Gelenkkongruenz und setzt die Reibung zwischen den beteiligten Knochen herab [16]. Außerdem stellt das Knorpelgewebe die Vorstufe bei der indirekten Ossifikation von Knochen dar [17].

Das Knorpelgewebe besitzt zwei Zellformen: die teilungsfähigen Chondroblasten und die teilungsunfähigen Chondrozyten [14]. Funktionell sind sowohl die Chondrozyten als auch die Chondroblasten für die Sekretion der Knorpelmatrix zuständig [14]. Außerdem sind die Chondrozyten an der Regulierung verschiedener zellulärer Vorgängen zum Beispiel durch die Synthese von verschiedenen Matrix-Metallo-Proteinasen (MMP) beteiligt [17]. Die Aktivität der MMPs wird im gesunden Gewebe strikt reguliert, denn eine überschießende Reaktion der MMPs kann wesentlich zur Entstehung von Knorpelläsionen beitragen [17].

Während die synthetisch aktiven Knorpelzellen nur 20% des Gesamtvolumens darstellen, bildet die extrazelluläre Matrix einen Anteil von 80% [14].

Die Zusammensetzung der Faserkomponenten der Knorpelmatrix unterscheidet sich je nach Knorpeltyp, jedoch zeichnen sich alle Typen durch ihren hohen Gehalt an Proteoglykanen (hauptsächlich Aggrecan) und Hyaluronsäure aus, deren Aggregate für die typische Konsistenz und Formstabilität des Knorpels verantwortlich sind [14, 18]. Die Knorpelzellen bilden isogene Zellgruppen, welche mit dem umgebenden Knorpelhof zusammen als Chondrone bezeichnet werden [18, 19]. Der Matrixsaum zwischen den einzelnen Chondronen enthält keine Zellen und wird als Interterritorium bezeichnet [18].

Man unterscheidet drei Knorpeltypen: Faserknorpel, elastischer Knorpel und hyaliner Knorpel, auf den im Folgenden näher eingegangen werden soll. Abbildungen 1.a-1.c zeigen das histologische Bild der unterschiedlichen Knorpeltypen [20].

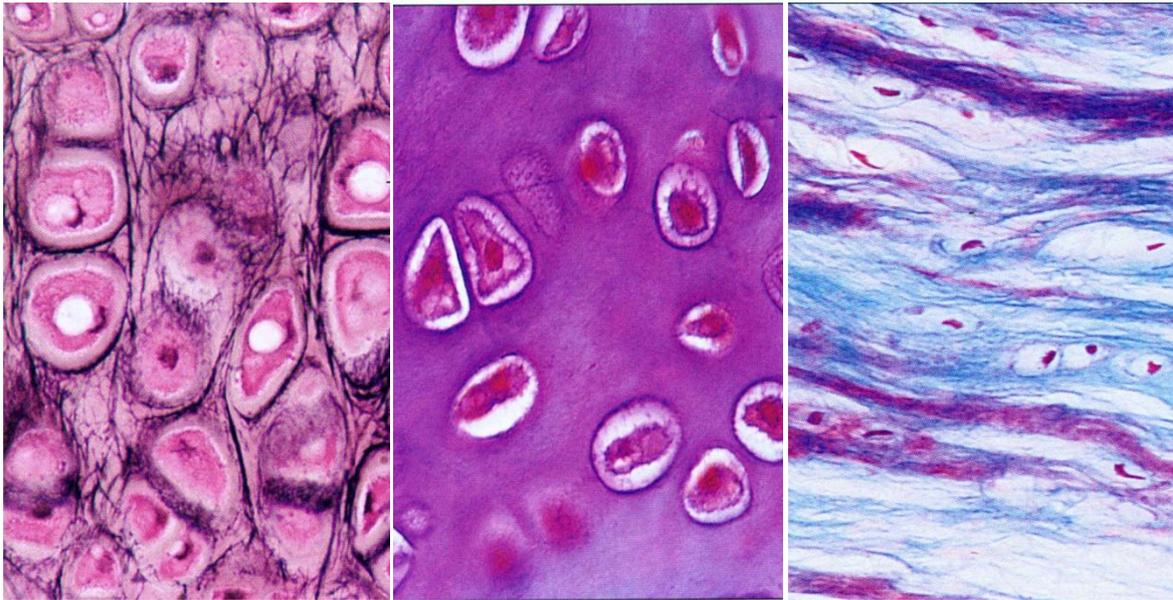


Abbildung 1.a

Abbildung 1.b

Abbildung 1.c

Abbildung 1.a: Histologisches Bild von elastischem Knorpel, Ohrmuschel. 640x Vergrößerung.

Abbildung 1.b: Histologisches Bild von hyalinem Knorpel, Trachea. 300x Vergrößerung.

Abbildung 1.c: Histologisches Bild von Faserknorpel, Discus intervertebralis. 200x Vergrößerung.

Hyaliner Knorpel:

Hyaliner Knorpel ist der am häufigsten vorkommende Knorpeltyp im menschlichen Körper. Er erscheint milchig-trüb, ist von derber Konsistenz (gr. Hyalos = Glas) und überzieht fast alle Gelenkflächen mit Ausnahme vom Kiefer- und Sternoklavikulargelenk, deren Gelenkfläche mit Faserknorpel versehen ist [14, 16, 18, 21]. Der Gelenkknorpel enthält keine Blutgefäße und wird hauptsächlich durch Diffusion mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt. Dies geschieht über zwei Wege; zum einen über den Kapillarplexus des subchondralen Knochens und zum anderen durch die Synovialflüssigkeit [14]. Über diesen Mechanismus der Diffusion kann nur eine Ernährungsstrecke von 3 - 4 mm erreicht werden [14]. Der Stoffwechsel der Chondrozyten läuft anaerob ab [14].

Die extrazelluläre Matrix besteht aus Wasser (80%) und organischen Molekülen (20%): Kollagenfasern (60%), Proteoglykanen (30%) und verschiedene Glykoproteinen (5-10%) [14].

Im hyalinen Gelenkknorpel liegt zu 90% der Kollagen Typ II vor. Der restliche Anteil (10%) bilden andere Kollagen Typen wie I, III, V, VI, IX, X, XI und XIV [14].

Aggrecan ist ein großes, aus 2397 Aminosäuren aufgebautes Molekül, das aus drei globulären Domänen besteht. Zwischen der 2. und der 3. Domäne ist die Bindungsstelle für die Glycosaminoglykanen, an die wiederum Chondroitinsulfat und Keratansulfat binden können. Über die erste globuläre Domäne ist das Aggrecanmolekül mit dem Hyaluronan verknüpft. Die Glycosaminoglykane sind durch ihre negative Ladung in der Lage, Wasser zu binden, und damit kann das Aggrecan als Stoßdämpfer dienen. Wenn Druck auf das Gelenk bei Bewegung ausgeübt wird, federt das Aggrecan diesen Druck durch Auspressen des Wassers aus den Glycosaminoglycanbindungen ab. Wenn der Druck nachlässt, wird Wasser wieder gebunden [22]. Außer dem Proteoglykan Aggrecan enthält der hyaline Knorpel auch Biglycan, Decorin, Fibromodulin und Perlecan [14].

Der hyaline Knorpel ist in Zonen aufgebaut, die seine viskoelastischen Eigenschaften mit den Bestandteilen der extrazellulären Matrix zusätzlich fördern. In der Zone IV sind die Kollagenfibrillen mit dem subchondralen Knochen verbunden, während sie in Zone III radial zur Gelenkoberfläche ziehen. In der Zone II ändern sie die Richtung, um parallel zur Oberfläche zu verlaufen. Ganz an der Oberfläche zeigen sie einen tangentialen Verlauf (Zone I) [21, 23].

1.2. Knorpelschäden:

In einer retrospektiven Studie über 25124 Arthroscopien des Kniegelenks wurden in 60% der Fälle Knorpelläsionen gefunden [24]. In einer anderen Studie mit 993 Arthroscopien wurden bei 11% der Patienten ein vollschichtiger Knorpelschaden sowie in 66% der Fälle pathologische Knorpelbefunde bei einem Patientenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von 35 Jahren beschrieben [25]. Diese Zahlen und andere Studien lassen den Schluss zu, dass Knorpelschäden im Kniegelenk häufig vorkommen.

In einer Querschnitts-Fall-Kontrollstudie wurden im MRT des Kniegelenks asymptomatischer Schwimmer im Alter von 14-15 Jahren in 69,2% der Fälle Abnormalitäten des Gelenkknorpels detektiert, obwohl das Schwimmen als Sportart das Kniegelenk wenig beansprucht [26]. Eine andere retrospektive Studie mit 352 amerikanischen Nationalfußballspielern beschrieb in 17,3% der Fälle osteochondrale Knorpelläsionen [27].

Spahn et al. belegten in einer retrospektiven Studie, dass der Grad der Knorpelläsion bei symptomatischen Nicht-Sportlern signifikant höher ist als bei symptomatischen Sportlern, und dass es in der Altersgruppe zwischen 17 und 34 Jahren keine Korrelation zwischen der Knorpelläsion und der sportlichen Aktivität besteht [28].

Adipositas ist mit einer höheren Prävalenz und Schweregrad der Kniegelenkserkrankungen assoziiert [12]. Übergewichtige Menschen zeigen ein vierfach höheres Risiko für einen Meniskusriss und ein zweifach erhöhtes Risiko für hochgradige Knorpelläsionen im Vergleich zu Normalgewichtigen schon im mittleren Lebensalter. Zusätzlich zeigt sich bei ihnen eine schnellere Progression der Schädigungen [12].

Außerdem scheinen Frauen im Alter höhergradige Knorpelläsionen als Männer aufzuweisen und stärker durch Gelenkbeschwerden beeinträchtigt zu sein [28, 29]. Es werden sowohl Unterschiede in der Gelenkanatomie und -kinetik als auch hormonelle Einflüsse als Ursache diskutiert [29]. Eine andere Studie fand heraus, dass eine steigende Anzahl an Geburten ein erhöhtes Risiko für patellare Knorpelläsionen des Kniegelenkes bedingt [30]. Pathologische Bewegungsmuster und Gelenkfehlstellungen können zu Fehlbelastungen und damit zu Schäden des Gelenkknorpels führen [2, 3]. Besonders betroffen hiervon ist das Kniegelenk, wenn eine Achsenabweichung der Beine vorliegt [2]. Dennoch stellt die mechanische Fehlbeanspruchung nicht immer die alleinige Ursache bei der Entstehung von Knorpelschäden dar [2].

Eine weitere Ursache für Knorpelläsionen ist die Osteochondrosis dissecans [2]. Dabei handelt es sich um eine umschriebene aseptische subchondrale Osteonekrose, die mit ihrer Gelenkfläche abgestoßen wird und als freier Gelenkkörper (sogenannte Gelenkmaus) in der Gelenkhöhle vorliegen kann [4]. Dieser kann sich durch belastungsabhängige Knieschmerzen und rezidivierende Einklemmungen bemerkbar machen [31]. Die Ätiologie der Osteochondrosis dissecans ist bislang nicht eindeutig geklärt. Angeschuldigt werden lokale Durchblutungsstörungen, mechanische Einflüsse sowie genetische Faktoren [4]. In der Zusammenfassung ergibt sich, dass Knorpelschäden entweder direkt (z.B. durch Frakturen mit Gelenkknorpelbeteiligung) oder indirekt nach traumatischen Gelenkschädigungen (z.B. bei Instabilität nach Kreuzbandriss) entstehen können. Weitere Ursachen des Gelenkknorpelschadens stellen avaskuläre Nekrosen von Gelenkanteilen (z.B. bei

Osteochondrosis dissecans), primäre oder sekundäre Achsfehlstellungen (z.B. Varusgonarthrose) sowie Arthritiden dar, die bakterieller oder autoimmuner Genese sein können [2, 4, 11, 23].

1.3. Pathogenese:

Eine Schädigung des Gelenkknorpels und des subchondralen Knochens kann durch eine Vielfalt von Mechanismen erfolgen [2, 3]. Die Regenerationsantwort auf den jeweiligen Schaden kann unterschiedlich ausfallen: bereits kleine Knorpelverletzungen auf Zellebene können zu einem Absterben von Chondrozyten sowie zu einer Knorpelerweichung führen [32]. Eine Zerstörung des Kollagennetzwerkes führt zu einem ausgeprägten Anschwellen des Knorpels, einem Phänomen, das auch in frühen Phasen der Arthrose beobachtet werden kann. Bis jetzt ist unbekannt, ab welchem Punkt der Schaden irreversibel ist und zu einem progressiven Verlust an Gelenkknorpelbestandteilen führt. Insgesamt weisen Schäden des Gelenkknorpels selten eine Spontanheilung auf, unabhängig davon, ob der Defekt akuter, chronischer oder degenerativer Genese ist [5]. Neue Erkenntnisse über die Pathogenese der degenerativen Knorpelschäden erhofft man sich im Zeitalter der Systembiologie aus der molekularen Arthroseforschung. Im Rahmen von zahlreichen Kandidatengenanalysen und genomweiten Kopplungsanalysen konnten zwei Kandidatengene isoliert werden. Dies ist zum einen ASPN (Asporin) und zum anderen FRZB (frizzled-related protein B), deren Assoziation mit der Knie- bzw. Hüftgelenksarthrose bestätigt werden konnte [33]. Es wird angenommen, dass ASPN auf der einen Seite als Protein der extrazellulären Matrix vermutlich den Wachstumsfaktor transforming growth factor bindet und damit seine Wirkung beeinflusst, auf der anderen Seite wird das FRZB als Antagonist der wnt-Signalübertragung mit einer veränderten Stabilität von Knochen und Knorpel in Verbindung gebracht [34, 35]. Die bereits im Zusammenhang mit der humanen Arthrose stehenden Metalloproteasen MMP₁₃ und Adams₅ wurden in einem Rattenmodell als differenziell exprimiert identifiziert [36]. Außerdem wurde im Modell der STR/ort-Maus ein inverses Verhältnis von Matrixumbau und Fettstoffwechsel im Verlauf der Entstehung der Arthrose beschrieben [37]. Eine andere Studie kommt im Rahmen der Proteomics-Analyse zu dem Ergebnis, dass das alpha B-crystallin eine wichtige Mediatorfun-

ktion im veränderten Stoffwechsel degenerativen Knorpels innehat [38]. Trotzdem bleiben noch viele Fragen bei der Aufklärung der genetischen Ursachen und der daraus zu gewinnenden Rückschlüsse auf die Ätiologie der Arthrose offen [33].

1.4. Klinik bei Knorpelschaden:

Beschwerden bei Knorpelschäden sind häufig unspezifisch; somit ist die klinische Untersuchung in vielen Fällen nicht zielführend [2, 39]. Aus diesem Grund sind Knorpelläsionen schwer zu diagnostizieren und werden oftmals erst mit bildgebenden Verfahren erfasst [2, 40]. Hinzu kann zwischen der traumatischen Knorpelschädigung und der Erstvorstellung ein beschwerdefreies Intervall liegen [2]. Selbst große Defekte und fortgeschrittene Gelenkdegenerationen können klinisch stumm verlaufen [39, 41].

Belastungsabhängige Schmerzen können Ausdruck einer Synovialitis bzw. eines begleitenden Gelenkergusses sein [41]. Folgen dieser Gelenkschmerzen können Gelenksteifigkeit, Einschränkung der Mobilität und Reduktion der Lebensqualität des Betroffenen sein [42, 43].

1.5. Diagnostik der Knorpelläsionen:

Die Diagnostik von Knorpelläsionen umfasst eine ausführliche Anamnese vor allem über Schmerzlokalisierung und -charakter und über ein mögliches Unfallgeschehen als Erklärung für die bestehenden Beschwerden. Außerdem sind die Berufsanamnese und Angaben zu sportlichen Aktivitäten wichtige Bausteine der Anamnese [44]. Anschließend erfolgt die körperliche Untersuchung mit dem Augenmerk auf die Beurteilung des Bewegungsumfanges nach der Neutral-Null-Methode [2].

Als erstes bildgebendes Verfahren kommt das konventionelle Röntgen in zwei Ebenen (a.-p. und seitlich) zum Einsatz [2]. Hierbei wird zum Beispiel die Bestimmung des Gelenkspalts als indirekter Indikator für die Knorpeldicke herangezogen [40].

Die Magnetresonanztomographie (MRT) gilt heutzutage als Methode der ersten Wahl in der klinischen Praxis, um Knorpelläsionen und subchondrale Veränderungen zu detektieren, da sie sich hierbei durch ihre hohe Sensitivität gegenüber dem konventionellen Rönt-

gen auszeichnet [2, 45]. Gelenkspaltverschmälerungen und Knochenmarködeme können Hinweise auf vorhandene Knorpelläsionen geben [40].

Die Arthroskopie wird sowohl zum diagnostischen als auch therapeutischen Zweck in der klinischen Praxis eingesetzt. Sie ermöglicht dem Kliniker die Lokalisation und das Ausmaß der Läsion exakt zu bestimmen und bei gegebener Indikation therapeutische Maßnahmen in derselben Sitzung zu ergreifen [46]. Diagnostische Beispielbilder finden sich in Abbildungen 2.a-2.d.



Abbildung 2.a



Abbildung 2.b



Abbildung 2.c



Abbildung 2.d

Abbildung 2.a: Röntgenaufnahme (a.p- Projektion) mit aufgehobenem innerem Gelenkspalt bei Arthrose [47].

Abbildung 2.b: Arthroskopisches Bild einer degenerativen Knorpelschädigung mit freiliegendem Knochen [48].

Abbildung 2.c und d: MRT-Aufnahmen (T2 Wichtung) des Kniegelenks mit Gelenkspaltverschmälerung bei Knorpelschaden und Knochenmarködem [49].

1.6. Klassifikation von Knorpelschäden:

Zur Einteilung von Knorpelläsionen hat sich die Klassifikation nach Outerbridge aufgrund der einfachen visuellen Zuordnung der arthroskopischen Befunde in der klinischen Praxis durchgesetzt [23, 50]. In der Klassifikation nach Outerbridge entspricht Grad 0 dem Normalbefund. Bei Grad 1 wird eine Erweichung der Oberfläche ohne sichtbare Schädigung oder Fibrillation beobachtet. Während bei Grad 2 der Knorpelschaden die halbe Schichtdicke betrifft und die Oberfläche deutliche Fibrillationen zeigt, geht die drittgradige Knorpelläsion mit tiefen Fissuren bzw. Kratern einher. Letztlich stellt Grad 4 das Endbild des Gelenksschadens, die so genannte „Knochenglatze“ dar, da das subchondrale Knochengewebe freiliegt [50]. Abbildungen 3a-3d zeigen arthroskopische Bilder der Outerbridge Klassifikation [23].

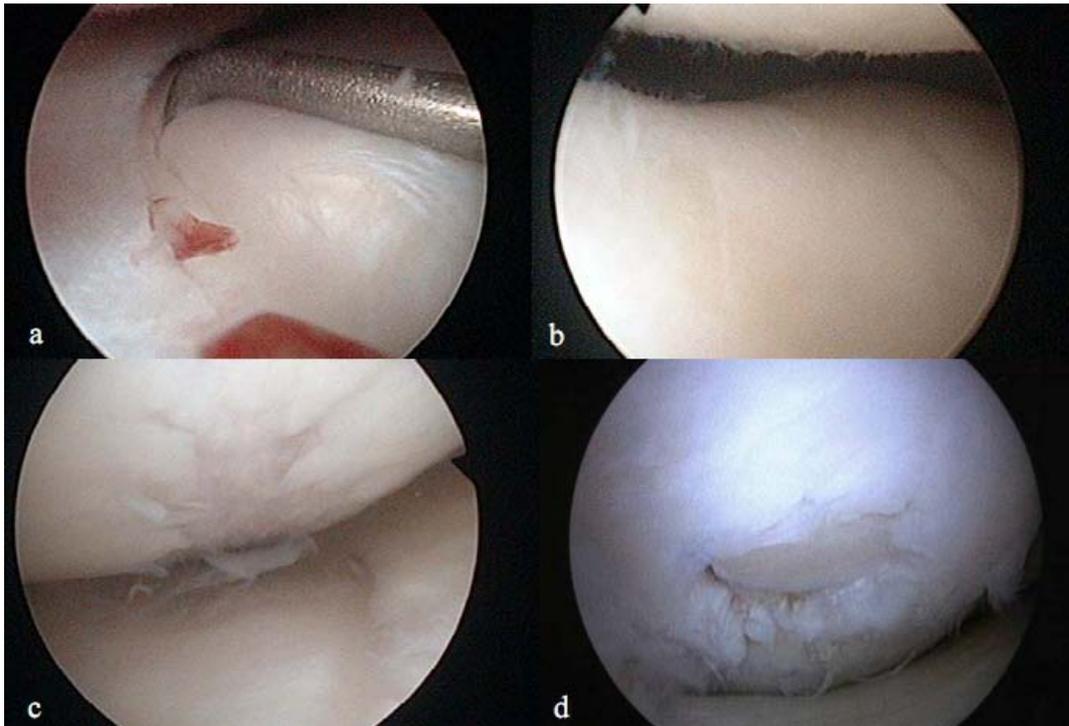


Abbildung 3.a: Erweichung des Tibiaknorpels im ventralen Anteil ohne weitere sichtbare Schädigung (Grad 1).

Abbildung 3.b: Knorpelschaden des patellofemorales Gelenks mit Auffaserungen und kleinen Einrissen (Grad 2).

Abbildung 3.c: Tiefe Knorpelaufbrüche im Bereich der Femurcondyle (Grad 3).

Abbildung 3.d: Endbild des Knorpelschadens „Knochenglatze“ (Grad 4).

Die International Repair Society of Cartilage (ICRS) hat die Einteilung nach Outerbridge übernommen und in ihre Richtlinien integriert [23, 50]. Während der erstgradige Knorpelschaden oberflächliche Läsionen zeigt, sind beim zweitgradigen Knorpelschaden oberflächliche Fissuren schon nachweisbar. Erreichen Defekte mehr als 50% der Knorpeldicke, entspricht dies Grad 3. Die vollständige Knorpeldestruktion mit Beteiligung des subchondralen bzw. spongiösen Knochens stellt Grad 4 dar. Tabelle 1 zeigt die detaillierte ICRS-Klassifikation [23].

Grad	Beschreibung
0	Keine Knorpelschädigung erkennbar. Glatte, intakte Oberfläche
I A	Annähernd normaler Knorpel. Oberflächliche Läsion und Erweichung der Oberfläche
I B	Und/oder oberflächliche Fissuren bzw. Risse
II	Defekte erreichen bis zu 50% der gesamten Knorpeldicke (pathologisch)
III A	Defekte erreichen > 50% der gesamten Knorpeldicke (stark pathologisch)
III B	Defekte erreichen die Zone des mineralisierten Knorpels
III C	Defekte erreichen die subchondrale Lamelle
III D	Blasenbildung kann periläsional auftreten
IV A	Defekte reichen bis kurz unter die subchondrale Lamelle oder
IV B	tief in den spongiösen Knochen

Tabelle 1: Klassifikation von Gelenkknorpelschäden nach den ICRS-Richtlinien, modifiziert nach Albrecht et al. [23].

1.7. Therapieverfahren bei Knorpelschäden:

„From Hippocrates to the present age it is universally allowed that ulcerated cartilage is a troublesome thing and that, once destroyed, is not repaired“. Mit diesem Satz beschrieb der schottische Anatom und Chirurg Sir William Hunter 1743 die Heilungschancen des geschädigten Knorpels [51]. Noch 270 Jahre danach stellt die Knorpeldefektbehandlung eine große Herausforderung im Fachgebiet der Unfallchirurgie und Orthopädie dar [1]. Während eine Spontanheilung eines Knorpelschadens beim Erwachsenen eher eine Ausnahme bleibt, kommt sie bei Kindern und Jugendlichen häufiger vor [39].

Bei der Wahl des therapeutischen Vorgehens sollen folgende Kriterien in Betracht gezogen werden: Ätiologie der Knorpelläsion, patientenspezifisches Behandlungsziel (u.a. Funktionsverbesserung, Schmerzreduktion), Patientenalter, BMI, Defektgröße, sportliche Aktivität und Begleitverletzungen [40].

1.7.1. Konservative Therapie:

Knorpeldefekte können sowohl konservativ als auch operativ je nach Symptomatik und Patientenwunsch behandelt werden. Mit den konservativen Therapieverfahren wird nur

eine Linderung von Schmerzen angestrebt, da mit diesen Verfahren keine kausale Behandlung möglich ist [1].

Nichtmedikamentöse und medikamentöse Therapiemöglichkeiten stehen bei der konservativen Therapie zur Verfügung, die sich von der Gewichtsreduktion bis hin zur intraartikulären Injektion von Glukokortikoiden erstrecken können [52].

In einer Kohortenstudie wurde festgestellt, dass eine Gewichtsreduktion von 5 kg über 10 Jahre das Risiko einer Kniegelenkarthrose um 50% reduzieren konnte [52]. Als nicht-chirurgische und nicht-pharmakologische Behandlungsstrategien von Gelenkbeschwerden werden ebenfalls physikalische Therapien (Wärme- und Kältetherapieverfahren), Massagen, Akupunktur, Wassersport und Aerobic eingesetzt [53, 54].

Paracetamol ist Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung unkomplizierter Gelenkbeschwerden. Bei unzureichender Wirksamkeit werden auch nichtsteroidale Antirheumatika (z.B. Ibuprofen, Diclofenac) und COX2-Inhibitoren aufgrund ihrer antiphlogistischen Wirkungskomponente empfohlen [55]. Bestehen Kontraindikationen für die chirurgische Intervention oder für den Einsatz von NSAR, können bei therapierefraktären Schmerzen das WHO-Schema für die Schmerztherapie und intraartikuläre Injektion von Glukokortikoiden in Betracht gezogen werden [55].

Die Behandlung mit Glukosaminen und Chondroitinsulfat erbrachte in Studien unterschiedliche Ergebnisse. In einigen Studien wurde eine Symptombesserung und Verringerung der Gelenkspaltverschmälerung beobachtet, während in anderen Untersuchungen kein Unterschied zur Placebogruppe festgestellt wurde [40]. Die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure hat eine symptomatische Besserung im Vergleich zum Placebo gezeigt [40]. Ein chondroprotektiver Effekt konnte bislang pharmakologisch jedoch nicht nachgewiesen werden [55].

1.7.2. Chirurgische Therapieverfahren:

Das spontane Regenerationspotenzial des Knorpelgewebes ist sehr begrenzt und stellt damit einen Limitationsfaktor bei der Behandlung von Knorpelläsionen dar [56]. Die frühzeitige chirurgische Intervention bei Knorpeldefekten ist der konservativen Therapie im Hinblick auf eine langfristige Defektheilung mit Prävention der Entwicklung einer sekundären Arthrose vor allem bei jungen Patienten überlegen [25, 39].

Es stehen verschiedene operative Behandlungsmethoden zur Auswahl [13]. Zu den häufigsten chirurgischen Interventionsverfahren werden das Débridement und Lavage gezählt [23]. Bei der Lavage wird das Gelenk gespült, um lose Fragmente oder Entzündungszellen zu entfernen. Beim Débridement wird die Knorpeloberfläche zusätzlich geglättet [23]. Aus einer prospektiv-randomisierten und placebokontrollierten Studie ergaben sich enttäuschende Ergebnisse für beide Verfahren sowie keine Überlegenheit gegenüber der Placebogruppe [57].

Knochenmarkstimulierende Verfahren:

Knochenmarkstimulierende Behandlungskonzepte nutzen das Proliferationspotenzial mesenchymaler Stromazellen des subchondralen Knochens in der Bildung von Reparaturgewebe aus [58]. Bei der Pridie-Anbohrung werden mittels eines Bohrers Löcher in die subchondrale Lamelle innerhalb des Knorpeldefekts gesetzt. Somit werden Einblutungen induziert; auf diese Weise gelangen mesenchymale Stromazellen in den Defekt und können durch Ausbildung von faserknorpeligem Ersatzgewebe den Defekt ausfüllen. Diese knochenmarkstimulierende Methode wurde fast vollständig durch die von Steadmann modifizierte Technik der Mikrofrakturierung ersetzt [23, 59-62]. Bei der Mikrofrakturierung wird der subchondrale Raum mit Spezialmeißeln eröffnet; es kommt zur Ausbildung von Faserknorpel in dem Defektareal, welcher hyalinem Knorpel qualitativ unterlegen ist [23, 59]. Die Mikrofrakturierung ist aber dennoch das bevorzugte Therapieverfahren bei Knorpelläsionen unter $2,5 \text{ cm}^2$, wobei die besten klinischen Ergebnisse bei jungen Patienten (< 40 Jahre) zu beobachten waren [59].

Mosaikplastik (Autologer Osteochondraler Transfer):

Bei der sogenannten Mosaikplastik wird ein Knochenknorpelzylinder aus einem nicht oder wenig belasteten Gelenkbereich entnommen und in den Knorpeldefekt eingebracht [39]. Diese Methode ist durch die begrenzte Verfügbarkeit der Spenderzylinder limitiert [39, 63]. Eine retrospektive Studie mit 152 Fällen hat eine signifikante Verbesserung im Lysholm-Score in einem jungen Patientenkollektiv mit einer durchschnittlichen Läsionsgröße von $2,7 \text{ cm}^2$ gezeigt [64].

Autologe Chondrozytenimplantation (ACI) der ersten Generation:

Bei der seit 1987 verwendeten autologen Chondrozytenimplantation wird eine Knorpelbiopsie aus einer wenig belasteten Knorpelfläche entnommen, um anschließend die gewonnenen Knorpelzellen im Labor zu isolieren und zu kultivieren. Beim Zweiteingriff wird die Zellsuspension unter einen Periostlappen injiziert, der zuvor in den Defekt eingenäht wurde. Abschließend wird der Injektionsschlitz mit Fibrinkleber verschlossen [65].

Ossendorf et al. beschrieben 2007 nach einer durchschnittlichen Follow-up-Periode von 36 Monaten die ACI als geeignete Behandlungsmethode bei großen osteochondralen Knorpeldefekten im Kniegelenk (Durchschnittsgröße $6,61 \text{ cm}^2$), wobei die Komplikationsrate 11% betrug [66]. In einer weiteren Arbeit zu diesem Verfahren wurden ebenfalls gute Ergebnisse bei Patienten mit komplexen und großen Knorpeldefekten beobachtet. Allerdings mussten sich 27 der 51 Studienpatienten innerhalb der Follow-up-Periode erneut einem chirurgischen Eingriff aufgrund persistierender Beschwerden unterziehen [65]. Zu den Komplikationen der ACI zählen die Ablösung bzw. Lockerung des Periostlappens, der Zellverlust in die Gelenkhöhle sowie die periostale Hypertrophie [67, 68].

Matrixgekoppelte Autologe Chondrozytenimplantation (MACI):

Um die periostale Lappenhypertrophie zu vermeiden, wird bei der MACI der Periostlappen durch eine zellbeladene Matrix aus Biomaterialien ersetzt [39, 69]. Mit diesem Verfahren können gute bis sehr gute Ergebnisse sowohl klinisch als auch histologisch erzielt werden [69]. Durch die Verwendung von Matrices kann ebenfalls der Zellverlust in die Gelenkhöhle vermindert werden [23].

Sowohl die ACI als auch die MACI stellen etablierte Behandlungsoptionen für Knorpeldefekte am Kniegelenk dar und führen auch im Langzeitverlauf zu guten klinischen Ergebnissen. Der wesentliche Nachteil dieser Verfahren besteht in dem zweizeitigen operativen Vorgehen; hierdurch steigen auch die Behandlungskosten im Vergleich zu den einzeitigen Operationen an [63, 66, 69].

Autologe Matrix-Induzierte Chondrogenese (AMIC):

Die AMIC ist ein innovatives Therapieverfahren zur Behandlung lokalisierter Knorpelläsionen, das erstmals 2005 von Behrens et al. beschrieben wurde [58, 70]. Dieses einzeitige Verfahren beinhaltet im Wesentlichen zwei Operationsschritte: im ersten Schritt werden

die im subchondralen Knochenmark vorhandenen mesenchymalen Stromazellen durch die Mikrofrakturierung in den Reparaturprozess involviert, und als nächster Schritt wird eine Kollagenmatrix (Kollagen Typ I und III) mittels Fibrinkleber im Defekt fixiert, in die die Zellen einwandern können um sich dort chondrogen zu differenzieren [58, 71, 72].

Im Tiermodell stellte sich die AMIC sowohl in der histologischen als auch in der biomechanischen Analyse als gleichwertig mit der MACI heraus. Im Vergleich zur Mikrofrakturierung zeigte sich sowohl für die AMIC als auch für die MACI eine signifikant bessere Defektfüllung [23].

In der klinischen Anwendung zeigte die AMIC nach einem Jahr zufriedenstellende histologische Ergebnisse sowie ein fast normales arthroskopisches Bild bei second-look Arthroskopien [73].

In unserem eigenen Patientengut konnten wir gute mittelfristige Ergebnisse der AMIC aufzeigen; in den ersten zwei Jahren postoperativ kam es zu einer signifikanten Verbesserung in allen Bewertungsscores [74, 75]. Eine der Fragestellungen der vorliegenden Arbeit ist, ob diese guten mittelfristigen Ergebnisse auch im langfristigen Verlauf konstant bleiben.

1.8. Fragestellung der Arbeit:

In dieser Arbeit sollen folgende Fragen behandelt werden:

1. Gibt es eine funktionelle Verbesserung gemessen mittels Lysholm- und KOOS-Scores beim Einsatz der Autologen Matrix-Induzierten Chondrogenese (AMIC) in der Behandlung von Knorpelläsionen?
2. Gibt es eine Verbesserung der subjektiven Schmerzwahrnehmung gemessen mittels der Visuellen Analogskala (VAS) bei der AMIC?
3. Bleiben die guten mittelfristigen Ergebnisse der AMIC auch langfristig erhalten?
4. Welchen Stellenwert hat bzw. wird die AMIC in der Behandlung von Knorpelläsionen des Kniegelenks haben und welche Faktoren beeinflussen das klinische Outcome nach der AMIC?

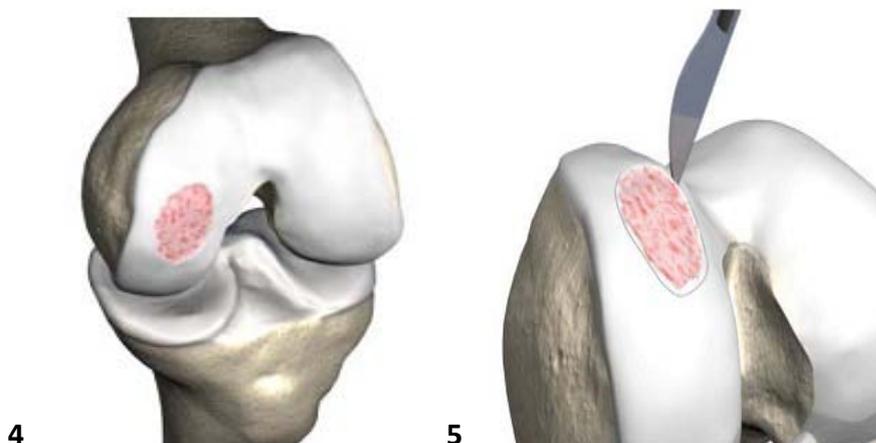
2. Material und Methoden:

2.1. Die Autologe Matrix-Induzierte Chondrogenese (AMIC):

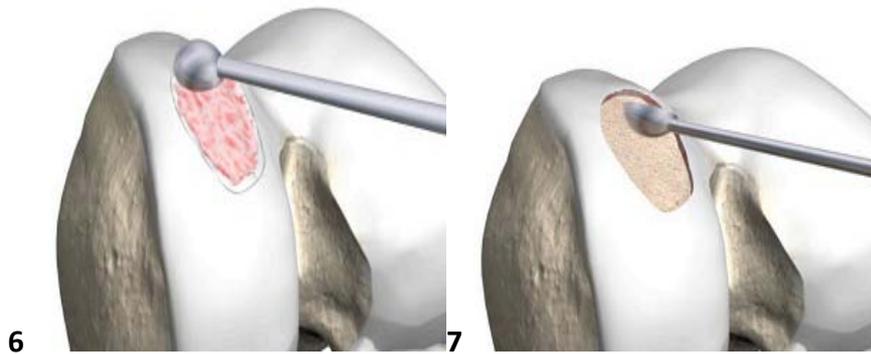
Die Autologe Matrix-Induzierte Chondrogenese (AMIC) ist ein innovatives Verfahren zur Behandlung von chondralen und osteochondralen Läsionen [75]. Dieses minimal-invasive Verfahren kombiniert die Mikrofrakturierung zur Gewinnung mesenchymaler Stromazellen aus dem subchondralen Knochengewebe mit der Verwendung einer zweischichtigen Matrix aus porcinem Kollagen Typ I/III (Chondro-Gide, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Schweiz), die zum einen die Einwanderung und Anhaftung der Knochenmarkzellen fördert, und zum anderen ein Ausschwemmen der Zellen in den Gelenkspalt verhindern soll [76, 77].

Die Autologe Matrix-Induzierte Chondrogenese kann sowohl offen-chirurgisch als auch arthroskopisch-assistiert durchgeführt werden [58].

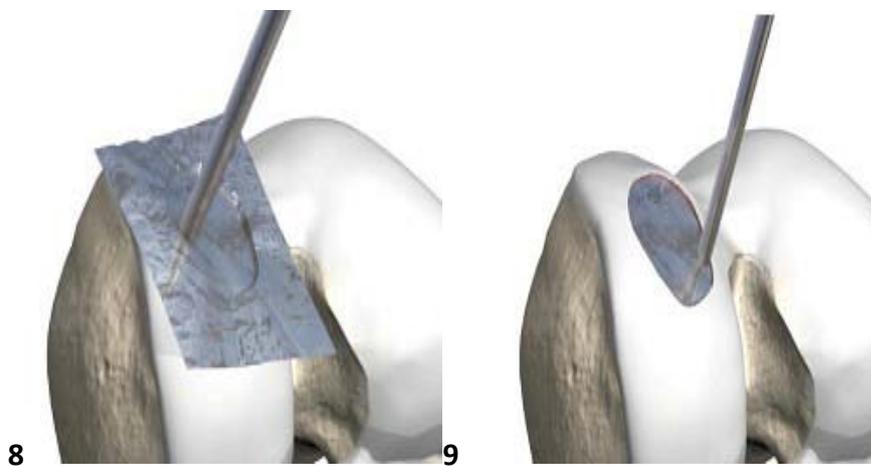
Die AMIC lässt sich schematisch in folgenden operativen Schritten gliedern (Abbildungen 4-13) [23, 58, 78].



Abbildungen 4-5: Die Arthroskopie bzw. Mini-Arthrotomie dienen der Klassifikation und Bestimmung des Ausmaßes der Knorpelläsion. Anschließend erfolgt ein Umranden des Defektes mit dem Skalpell, um einen stabilen Rand des Knorpeldefektes zu erhalten.



Abbildungen 6-7: Degeneratives Knorpelgewebe und lose Knorpelfragmente werden mittels scharfen Löffels oder Kürette abgetragen.



Abbildungen 8-9: Mit einer sterilen Aluminiumschablone wird ein Abdruck des Defekts erstellt, wonach die Kollagenmatrix auf die Defektgröße zugeschnitten wird.

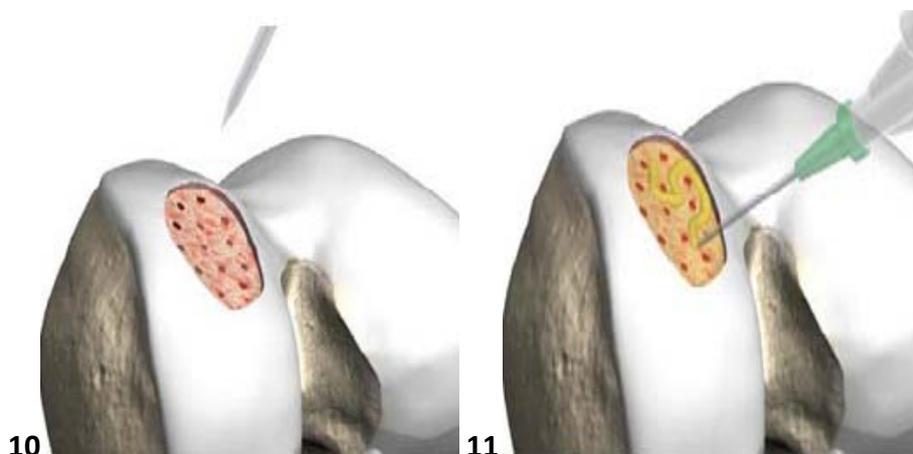
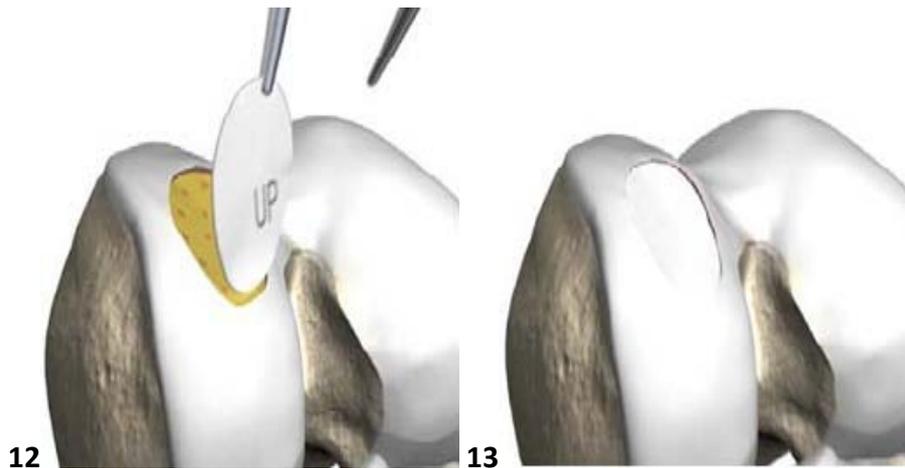


Abbildung 10 -11: Die subchondrale Knochenlamelle wird in einem Abstand von 4-5 mm gemäß der Mikrofrakturierung nach Steadman perforiert [62]. Alternativ ist eine K-Draht-Bohrung möglich [79]. Anschließend wird Fibrinkleber in den Defekt eingebracht.



Abbildungen 12-13: Die Kollagenmatrix wird in den Defekt eingeklebt. Anschließend bleibt das Kniegelenk bis zum Abbinden des Fibrinklebers in Extensionsstellung. Abschließend wird durch mehrmaliges Durchbewegen des Kniegelenks die Stabilität der Matrix überprüft. Mit dem Vernähen der Wunde wird die Operation abgeschlossen.

2.2. Indikationen und Ausschlusskriterien:

Die Autologe Matrix-Induzierte Chondrogenese (AMIC) wird bei klinisch symptomatischen chondralen und osteochondralen Läsionen Grad III und IV nach der Outerbridge-Klassifikation mit einer Läsionsgröße von $2 \text{ cm}^2 - 8 \text{ cm}^2$ durchgeführt. Das Patientenalter sollte zwischen 18-55 Jahren liegen [77].

Mehr als zwei oder korrespondierende Knorpelschäden („kissing lesions“), Arthrose des Kniegelenks, systemische immunvermittelte Gelenkerkrankungen, entzündliche Reaktionen, Varus- und Valgusfehlstellungen sowie eine totale Menishektomie zählen zu den Kontraindikationen beim Einsatz des AMIC-Verfahrens. Hinzu gelten ebenfalls eine Allergie gegen Kollagen, Hämophilie A und B und Adipositas permagna mit einem BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ als Ausschlusskriterien [77, 78].

In der vorliegenden Studie wurden auch Patienten mit Läsionsgrößen $> 8 \text{ cm}^2$, multiplen Knorpelschäden sowie begleitenden Pathologien des Kniegelenksapparats und Patienten > 55 Jahre aufgenommen, um den Einfluss dieser Komponenten auf die AMIC-Ergebnisse zu überprüfen.

Tabelle 2 zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden AMIC-Studie.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
➤ Chondrale und osteochondrale Läsionen Grad III und IV (Outerbridge-Klassifikation)	➤ Systemische, immunvermittelte Krankheit oder Infektion des Knies, einschließlich Arthrose
➤ Fokale, traumatische Defekte	➤ Entzündliche Reaktionen in den Gelenken
➤ Größe der Läsion 1,0 – 12,0 cm ²	➤ Hämophilie A/B
➤ 18-70 Jahre	➤ Allergie gegen Kollagen
➤ Osteochondrale Läsionen in Verbindung mit Knochentransplantation	

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien beim Einsatz des AMIC-Verfahrens.

Die postoperative Nachbehandlung nach AMIC besteht initial in einer Teilbelastung des Beines bei Knorpeldefekten an den Femurkondylen und dem Tibiaplateau sowie einer Bewegungslimitierung des Kniegelenkes bei patellofemorale Knorpelläsionen [78]. In der postoperativen Phase kann eine Schmerztherapie nach dem WHO-Schema z.B. mit einem nichtsteroidalen Entzündungshemmer durchgeführt werden [77]. Im weiteren Verlauf kann unter physiotherapeutischer Anleitung eine zunehmende Belastungssteigerung sowie ein Muskelaufbautraining begonnen werden [77].

2.3. Datenerhebung:

Die Basisdaten der Patienten (u.a. Alter, Gewicht und Genese der Knorpelläsion) wurden prospektiv erfasst. Mittels numerischer Bewertungsschemata, dem Lysholm-Score modifiziert nach Lysholm und Gillquist, dem Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score „KOOS“ und der Visuellen Analogskala „VAS“ wurden die funktionellen Ergebnisse ermittelt [80-82].

2.4. Scores:

2.4.1. Lysholm-Score (modifiziert nach Lysholm und Gillquist):

1982 entwickelten Lysholm und Gillquist den Lysholm-Score zur Evaluation von Funktionalität und Stabilität des Kniegelenks, der bis heute in der internationalen Literatur Anwendung findet [83]. Ursprünglich beruhte der Lysholm-Score auf der Larson-Knieskala von 1967, welche 1979 von Oretrop erstmalig modifiziert wurde [83, 84].

Der Lysholm-Score umfasst acht verschiedene Kategorien (Hinken, Benutzung von Gehhilfe, Blockierung, Instabilität, Schmerzen, Schwellung, Treppensteigen, Hocken) [85]. Je nach Ausprägung der klinischen Symptomatik kann ein Gesamtscore von 0 bis 100 Punkten erzielt werden. Somit kann der Lysholm-Score der Erfassung des klinischen Outcomes nach operativen Interventionen am Kniegelenk sowie dem Vergleich verschiedener chirurgischer Verfahren dienen [83, 85, 86]. Briggs et al. fanden heraus, dass der durchschnittliche Lysholm-Score bei jungen Probanden mit normaler Kniefunktion 94 Punkte beträgt. Es besteht zwischen dem Lysholm-Score und dem Alter keine Korrelation sowie es auch zwischen den Geschlechtern keine signifikanten Differenzen gibt [86]. Scorewerte von ≥ 85 werden als gut und sehr gut interpretiert. Während Scorewerte von 84-65 Punkten als befriedigendes Ergebnis gelten, wird ein Ergebnis von unter 65 Punkten als schlecht definiert [83].

In dieser Arbeit kommt der modifizierte Lysholm-Score nach Lysholm und Gillquist von 1982 in deutscher Übersetzung zur Anwendung, der im Anhang detailliert aufgeführt ist (Anhang 10.2.) [80].

2.4.2. Visuelle Analogskala (VAS):

Die von Hayes und Patterson im Jahr 1921 beschriebene Visuelle Analogskala (VAS) ist eine lineare graphische Bewertungsskala, die der Darstellung des subjektiven Schmerzempfindens zwischen den Endpunkten „keine Schmerzen“ und „stärkste vorstellbare Schmerzen“ dient [87-89]. Aus diesem Grund findet die VAS häufig Anwendung bei der Überwachung der Schmerzintensität sowie in der Beurteilung des schmerztherapeutischen Behandlungserfolges [89]. Grant et al. bewiesen, dass subjektive Messskalen wie

die VAS und die Borg-Skala den Effekt von medikamentösen Interventionen sehr gut detektieren können und dass die VAS geeignet ist, den Therapieerfolg zu überwachen [90, 91].

Die Patienten dieser Studie bewerteten den durchschnittlichen Grad an Schmerzen über den ganzen Tag verteilt. Die VAS ist im Anhang dargestellt (Anhang 10.5.) [82].

2.4.3. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS):

Der Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) ist ein selbstanleitender und krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung des klinischen Zustandes von Patienten mit Verletzungen der Menisken, Kreuzbänder und bei Knorpelschäden, welcher auf der Basis von Expertenmeinungen, dem WOMAC Osteoarthritis-Index, Pilotstudien und Angaben in der Literatur entwickelt wurde [92-94].

Der KOOS umfasst fünf Subskalen: Symptome, Schmerzen, Sport und Freizeit, Aktivitäten des täglichen Lebens und Beeinflussung der Lebensqualität durch das betroffene Knie, die anhand von 42 Fragen ermittelt werden, wobei sich die Angaben auf die letzte Woche vor der Befragung beziehen [85, 92]. Die Berechnung der jeweiligen Subskala erfolgt durch Addition der erzielten Punkte, die anschließend in Skalenwerte von 0 bis 100 umgerechnet werden. Dabei bedeuten 0 extreme Beeinträchtigungen und 100 Beschwerdefreiheit im Hinblick auf das Kniegelenk [85, 95]. Roos et al. zeigten, dass die schwedische Version des KOOS-Fragebogens als reliabel und valide zur Erhebung des klinischen Outcomes bei Patienten mit Rekonstruktionen des vorderen Kreuzbandes sowie zur Evaluation von anderen Knieverletzungen und deren Behandlungserfolg betrachtet werden kann [92, 94]. Im Anhang sind der KOOS und seine Berechnung zu finden (Anhang 10.3. und 10.4.) [81, 96].

2.5. Patientenkollektiv:

Das Patientenkollektiv umfasst 66 Patienten, darunter waren 26 Patienten weiblich (39,4%) und 40 männlich (60,6%), die in der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie des

Universitätsklinikums Schleswig-Holstein – Campus Lübeck in den Jahren 2005 – 2013 operiert wurden.

Detaillierte Angaben bezüglich Alter, Geschlecht, Voroperationen, Defektlokalisations- und -größe und Unfallmechanismen finden sich im Kapitel „Ergebnisse“.

2.6. Statistische Auswertung:

Die Daten wurden mit Microsoft Excel erfasst und anschließend mit IBM SPSS Statistics Version 22 statistisch ausgewertet. Die Daten wurden zunächst deskriptiv analysiert, um die einzelnen Parameter bezüglich Skalierung und Verteilung zu klassifizieren. Abhängig davon wurden im Anschluss geeignete Analyse- und Testverfahren angewendet. Das Signifikanzniveau wurde zu Beginn mit $\alpha = 0,05$ festgelegt, d.h. Gruppenunterschiede wurden in der vorliegenden Arbeit nur dann als signifikant angesehen, wenn der p-Wert $\leq 0,05$ ist.

Für intervallskalierte, normalverteilte Daten wurde die Überprüfung auf Gruppenunterschiede wie folgt durchgeführt: sofern die Gruppenvariable genau zwei Ausprägungsstufen hatte, wurde der t-Test für ungepaarte oder gepaarte Stichproben benutzt, je nachdem, ob die Daten unabhängig oder abhängig waren. Wenn drei oder mehr Ausprägungsstufen bei der Gruppenvariable vorlagen, wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit anschließenden Post-Hoc Tests verwendet, wobei die p-Werte nach der Methode von Bonferroni korrigiert wurden. Da für alle untersuchten Daten Normalverteilung angenommen werden konnte, wurden keine nichtparametrischen Tests durchgeführt.

Darüber hinaus sollte überprüft werden, ob sich Zusammenhänge zwischen verschiedenen Parametern nachweisen lassen. Zu diesem Zweck wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Für intervallskalierte oder dichotome Variablen wurde der Korrelationskoeffizient r nach Pearson berechnet. Andernfalls wurde Spearman's ρ_s benutzt. Zu jedem Korrelationskoeffizienten wurde zudem überprüft, ob der Zusammenhang – sofern gegeben – signifikant ist.

2.7. Ethik-Votum:

Der Ethik-Antrag auf Studienerweiterung zum Thema „Mittelfristige Ergebnisse der Autologen Matrix-Induzierten Chondrogenese (AMIC)“ wurde unter dem Aktenzeichen 08-065 von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck geprüft und am 25.02.2013 mit einem positivem Votum abgeschlossen (Anhang 10.1.).

3. Ergebnisse:

3.1. Patientenmerkmale:

Zum Zeitpunkt des Eingriffs betrug das Durchschnittsalter der Patienten $35,98 \pm 12,18$ Jahre, wobei der jüngste Patient 18 und der älteste 70 Jahre alt waren.

Um die Abhängigkeit der funktionellen Ergebnisse vom Alter zum Operationszeitpunkt zu untersuchen, wurden die Patienten in 3 Altersgruppen eingeteilt. Die erste Gruppe umfasste 28 (42,4%) Patienten im Alter von 18-32, die zweite Gruppe 24 Patienten (36,4%) von 33-46 Jahren und die dritte Gruppe 14 Patienten (21,2%) im Alter von 47-70 Jahren.

Die Knorpelläsionen der Patienten dieser Studie waren bei 36 Patienten rechts und in den übrigen 30 Fällen links lokalisiert. Die Knorpelläsionen lagen in der Mehrzahl am medialen Femurkondylus (27 Defekte, 41,5%) und retropatellar (23 Defekte, 35,4%). Hingegen fanden sich nur 9 (13,8%) Läsionen am lateralen Femurkondylus und jeweils 3 (4,6%) Defekte sowohl am lateralen Tibia-Plateau als auch an der Trochlea ossis femoris. Bei einem Patienten war die Defektlokalisierung nicht angegeben.

Abbildung 14 zeigt die Verteilung der Defektlokalisationen.

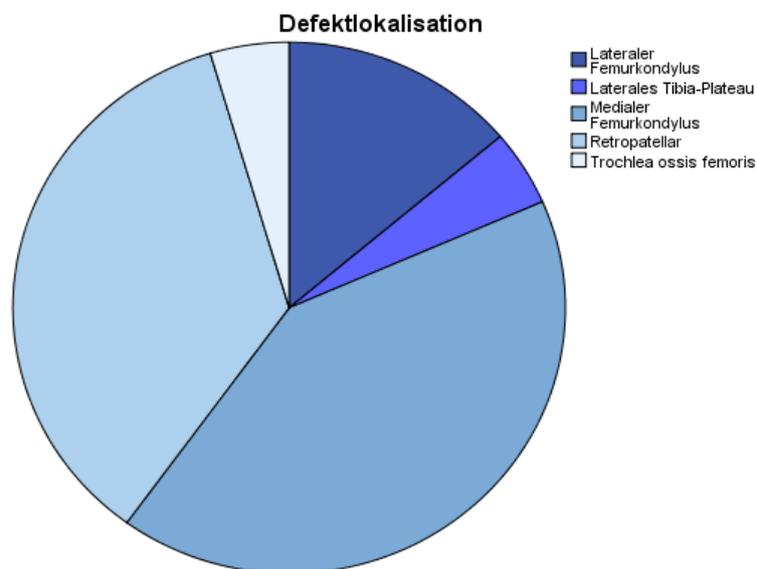


Abbildung 14: Verteilung der Defektlokalisationen.

Die Knorpelläsionen wurden in 55 (83,7%) Fällen dem Grad IV nach Outerbridge zugeordnet, während 5 Fälle (8,1%) als Grad III sowie in 2 (3,2%) weiteren Fällen als Grad II klassifiziert wurden. Bei 4 Fällen lag keine Defektklassifikation vor.

Die Defektgröße variierte zwischen 1 cm² und 12 cm², wobei die Durchschnittsgröße bei 3,39 cm² (\pm 2,03) lag. Die Defektgröße war in drei Fällen nicht angegeben.

Abbildung 15 stellt die durchschnittliche Defektgröße in Abhängigkeit von der Defektlokalisierung dar.

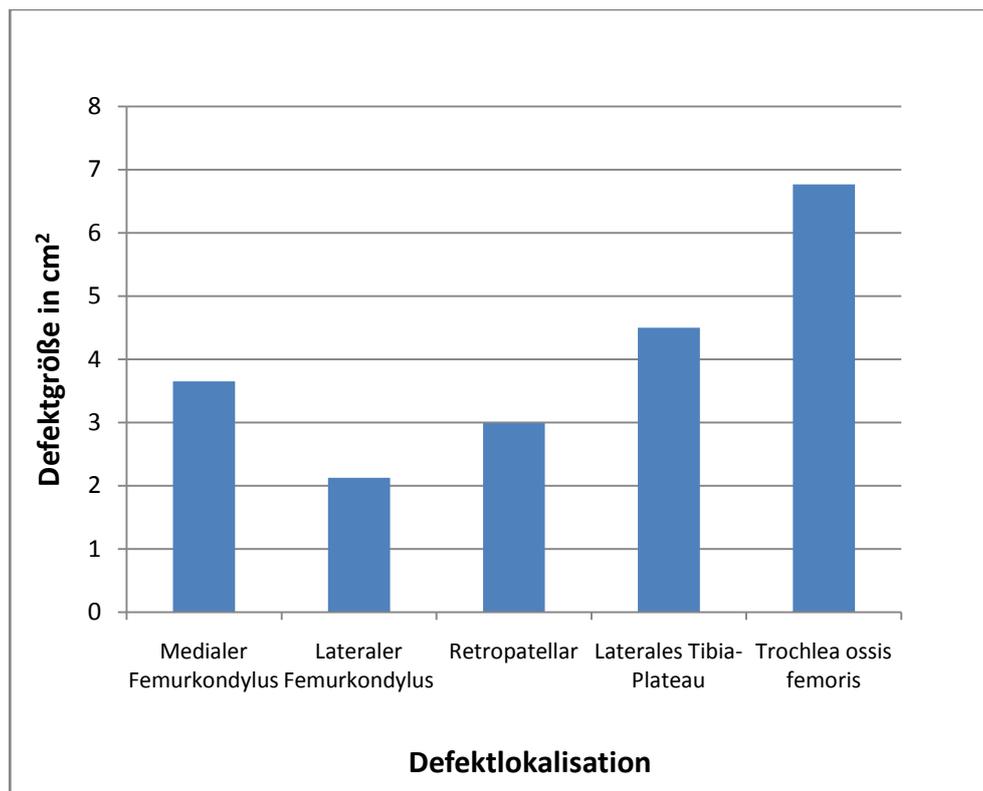


Abbildung 15: Verteilung der durchschnittlichen Defektgröße auf die verschiedenen Defektlokalisationen.

Um die funktionellen Ergebnisse in Abhängigkeit von der Defektgröße zu untersuchen, wurden die Patienten in 4 Gruppen aufgeteilt; Gruppe 1: > 0-3 cm², Gruppe 2: > 3-6 cm², Gruppe 3: > 6-9 cm² und Gruppe 4: > 9-12 cm².

Abbildung 16 zeigt die Verteilung der Patientenzahl auf die Gruppen 1-4.

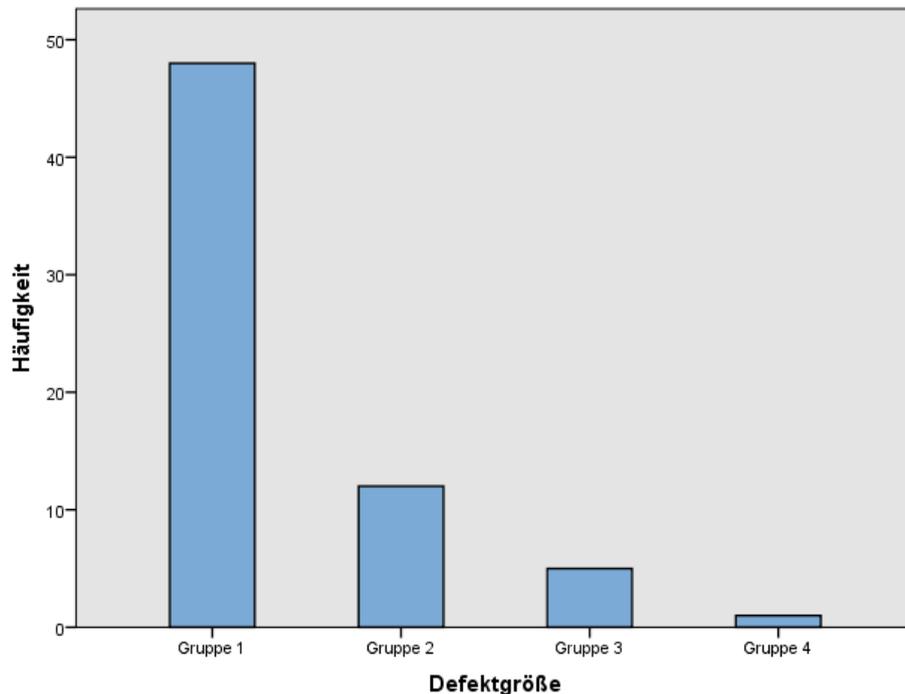


Abbildung 16: Verteilung der Patienten auf die Defektgruppen.

Eine traumatische Knorpelverletzung ließ sich bei 16 Patienten (24,2%) eruieren, wobei 75,8% der Patienten (n = 50) keine Unfallanamnese hatten. Nichtsdestotrotz führten einige der Patienten die Knorpelläsionen auf repetitive Mikrotraumatisierungen zurück; 17 (25,8%) Patienten berichteten über einen Zusammenhang mit sportlichen Aktivitäten, weitere 34 (51,5%) Patienten gaben Alltagsaktivitäten als mögliche Ursache an. In der Gruppe der traumatischen Knorpelschäden waren bei 5 (7,6%) Patienten die Knorpelläsionen im Rahmen von Berufsunfällen entstanden, wobei 3 (4,5%) weitere Patienten den Knorpelschaden auf Verkehrsunfälle zurückführten. 7 Patienten machten diesbezüglich keine Angaben.

Voroperationen können das postoperative Ergebnis beeinflussen, wobei deren Einfluss auch in dem vorliegenden Patientengut untersucht wurde. Insgesamt waren 31 Patienten (47%) am Kniegelenk voroperiert; 20 Patienten davon (64,5%) hatten sich einem einzigen Eingriff vor der AMIC unterzogen und jeweils 4 Patienten waren zweimal bzw. dreimal voroperiert (diagnostische Arthroskopien n = 3, Lavage/ Débridement n = 15, ACI n = 6, Mikrofrakturierung n = 3, MACI n = 1). Bei 3 Patienten wurde die Anzahl der Voroperationen nicht angegeben. Bei 35 (53%) Patienten war die AMIC der erste Eingriff am Kniege-

lenk. Von 43 Patienten hatten 12 (27,9%) begleitende Meniskusläsionen (4 lateral, 8 medial), die bei 10 Patienten operativ adressiert wurden.

3.2. Scores im Gesamtkollektiv:

3.2.1. Lysholm-Score im Gesamtkollektiv:

Beim Lysholm-Score betrug der Mittelwert präoperativ 47,11 bei einer Standardabweichung von $\pm 21,17$ und einer Spannweite von 6 – 93 ($n = 56$). Ein Jahr nach der Operation stieg der Mittelwert auf 78,05 ($\pm 21,8$, 17 - 100, $n = 44$) an, der im zweiten postoperativen Jahr nahezu konstant blieb und 79,70 ($\pm 21,83$, 32 - 100, $n = 20$) betrug. Im 3. Jahr wurde ein Mittelwert von 66,29 ($\pm 29,47$, 22 - 100, $n = 7$) und im 4. Jahr 65,00 ($\pm 39,24$, 8 - 100, $n = 5$) ermittelt. Im 5. Jahr ließ sich ein Mittelwert von 73,29 ($\pm 20,99$, 18 - 95, $n = 17$) er rechnen.

Es gab eine signifikante Verbesserung der klinischen Ergebnisse im 1., 2. und 5. Jahr verglichen mit den präoperativen Werten ($p \leq 0,05$). Für das 3. und 4. Jahr waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar ($p_{3,J} = 0,055$ und $p_{4,J} = 0,245$). Vergleicht man den Mittelwert der postoperativen Ergebnisse über den gesamten Beobachtungszeitraum ($81,81 \pm 16,01$, $n = 42$) mit dem präoperativen Ausgangswert ($45,60 \pm 21,47$, $n = 42$), so findet sich eine signifikante Verbesserung der klinischen Ergebnisse ($p = 0,0001$).

Abbildung 17 zeigt die Ergebnisse des Lysholm-Scores über den Beobachtungszeitraum.

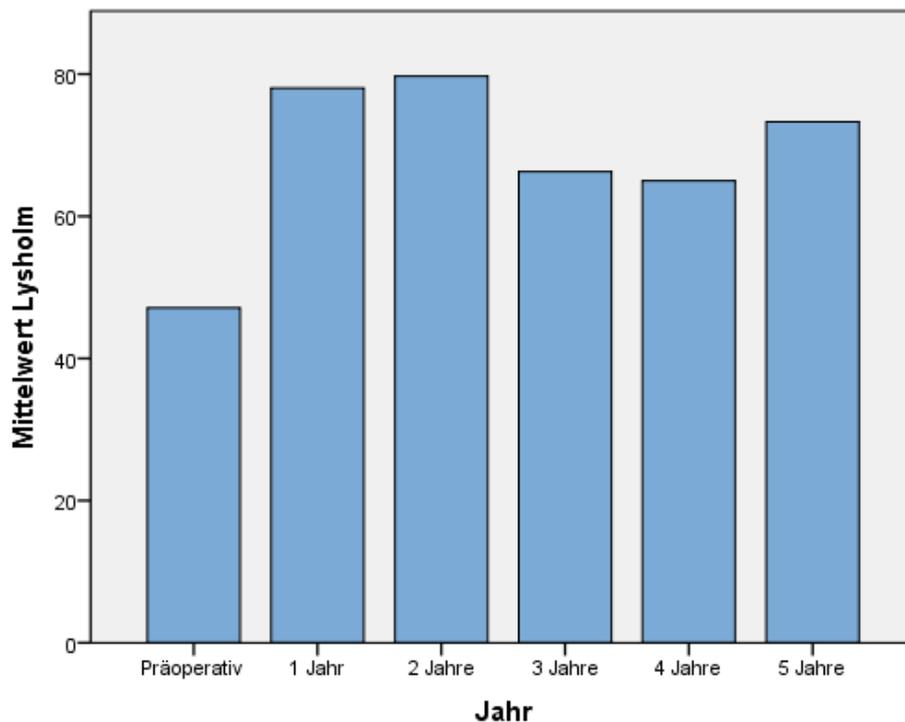


Abbildung 17: Graphische Darstellung des Lysholm-Scores über den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren.

3.2.2. Visuelle Analogskala (VAS) im Gesamtkollektiv:

Präoperativ lag der Mittelwert der Visuellen Analogskala (VAS) zur Erfassung der Schmerzintensität bei 5,95 ($\pm 1,98$, 1 - 10, $n = 56$). Ein Jahr nach dem Eingriff sank der Mittelwert auf 2,66 ($\pm 2,40$, 0 - 10, $n = 44$) und im zweiten Jahr auf 2,35 ($\pm 2,56$, 0 - 9, $n = 20$). Im dritten Jahr postoperativ betrug der Mittelwert 3,43 ($\pm 3,31$, 0 - 9, $n = 7$), jedoch lag der Mittelwert im 4. Jahr bei 2,25 ($\pm 2,87$, 0 - 6, $n = 4$). Im 5. Jahr errechnete sich ein Mittelwert von 3,24 ($\pm 1,99$, 0 - 7, $n = 17$).

Die postoperativen Ergebnisse zeigten eine signifikante Verbesserung der Schmerzintensität verglichen mit dem präoperativen Ausgangswert ($p \leq 0,05$). Der postoperative Mittelwert ($2,26 \pm 1,81$, $n = 42$) über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigte eine klinisch signifikante Verbesserung des Schmerzempfindens im Vergleich zum präoperativen Zustand (Mittelwert = $6,12 \pm 2,00$, $p = 0,0001$).

Abbildung 18 zeigt die Ergebnisse der VAS über den Beobachtungszeitraum.

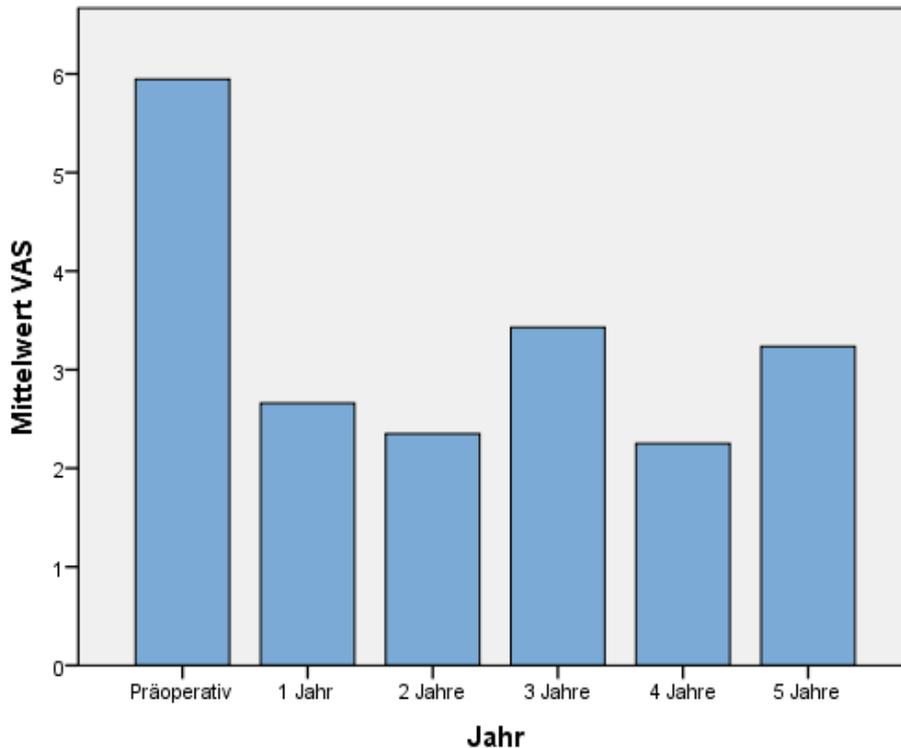


Abbildung 18: Graphische Darstellung der VAS-Werte über den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren.

3.2.3. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)

im Gesamtkollektiv:

Gesamt-KOOS:

Präoperativ betrug der Mittelwert des Gesamt-KOOS $48,67 \pm 17,41$ (14,29 - 97,02, n = 39), der sich ein Jahr postoperativ auf $83,82 \pm 9,78$ (66,07 - 99,40, n = 23) verbesserte. Im zweiten postoperativen Jahr blieb der Mittelwert auf demselben Niveau und betrug $85,02 \pm 10,99$ (63,69 - 92,86, n = 6). 3 Jahre bzw. 4 Jahre postoperativ wurde nur ein Patient eingeschlossen, wobei der Gesamt-KOOS 89,29 bzw. 93,45 betrug. Im 5. Jahr errechnete sich ein Mittelwert von $74,78 \pm 21,22$ (38,69 - 97,02, n = 16). Vergleicht man den präoperativen Mittelwert von $45,99 \pm 19,01$ (n = 26) mit dem postoperativen Mittelwert über den gesamten Beobachtungszeitraum von $84,56 \pm 8,89$ (n = 26) ergibt sich eine signifikante Verbesserung (p = 0,0001).

Der präoperative Gesamt-KOOS $47,01 \pm 18,81$ (n = 23) verbesserte sich nach einem Jahr mit dem Wert $83,82 \pm 9,78$ (n = 23) signifikant (p = 0,0001). Der Gesamt-KOOS im zweiten

Jahr zeigte eine signifikante Verbesserung ($p = 0,022$), da der präoperative Mittelwert $42,99 \pm 30,59$ ($n = 6$) und der des zweiten postoperativen Jahres $85,02 \pm 10,99$ ($n = 6$) betrug. Für das 5. Jahr ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen ($p = 0,053$). Im Weiteren wird auf die Subskalen separat eingegangen. Abbildung 19 zeigt den klinischen Verlauf des Gesamt-KOOS.

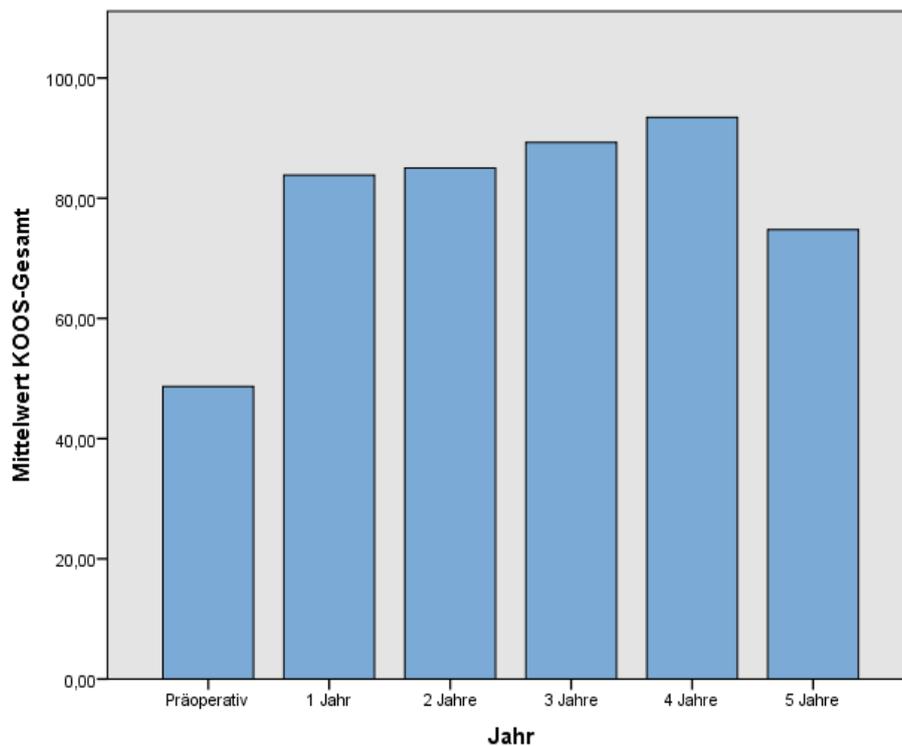


Abbildung 19: Darstellung der Ergebnisse des Gesamt-KOOS über den Verlaufszeitraum von 5 Jahren.

KOOS-Symptome:

Die KOOS-Subskala „Symptome“ ergab präoperativ einen Mittelwert von 53,07 bei einer Standardabweichung von $\pm 23,05$ (6 - 96,43, $n = 39$). Ein Jahr postoperativ verbesserte sich der Mittelwert auf $86,01 \pm 10,37$ (57,14 - 100, $n = 24$) und lag im 2. Jahr bei $81,55 \pm 10,69$ (67,86 - 92,86, $n = 6$). 3 Jahre postoperativ betrug der KOOS eines Patienten in der Subskala „Symptome“ 89,29. Im 4. Jahr betrug der KOOS eines weiteren Patienten 96,43. 5 Jahre postoperativ ließ sich ein Mittelwert der Subskala „Symptome“ von $74,78 \pm 20,80$ (35,71 - 100, $n = 16$) berechnen. Im T-Test für gepaarte Stichproben war die Verbesserung der Ergebnisse im 1. sowie im 5. Jahr im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert signifikant ($p \leq 0,05$). Im 2. Jahr war die Verbesserung statistisch nicht signifikant ($p = 0,089$).

KOOS-Schmerzen:

Die KOOS-Subskala „Schmerzen“ ergab präoperativ einen Mittelwert von 53,75 bei einer Standardabweichung von $\pm 19,70$ (6,00 - 97,22, n = 39). Ein Jahr postoperativ verbesserte sich der Mittelwert auf $89,81 \pm 7,63$ (72,22 - 100, n = 24) und lag im 2. Jahr bei $87,96 \pm 10,04$ (69,44 - 94,44, n = 6). 3 Jahre postoperativ betrug der KOOS eines Patienten in der Subskala „Schmerzen“ 91,67. Im 4. Jahr betrug der KOOS „Schmerzen“ eines weiteren Patienten 97,22. 5 Jahre postoperativ ließ sich ein Mittelwert der Subskala „Schmerzen“ von $79,69 \pm 20,76$ (41,67 - 100,00, n = 16) ermitteln. Die Verbesserungen der KOOS-Ergebnisse im 1. und 2. Jahr waren signifikant ($p \leq 0,05$), jedoch nicht im 5. Jahr ($p = 0,113$).

KOOS-Sport und Freizeit:

In der Subskala „Sport und Freizeit“ lag der präoperative Mittelwert bei $24,64 \pm 16,20$ (0,00 – 100, n = 39). Ein Jahr postoperativ stieg der Mittelwert auf $67,92 \pm 20,27$ (25 – 100, n = 24) und im 2. Jahr auf $71,67 \pm 23,17$ (25 – 85, n = 6) an. 3 Jahre postoperativ betrug der KOOS eines Patienten in der Subskala „Sport und Freizeit“ 85,00. Im 4. Jahr betrug der KOOS-Sport und Freizeit eines weiteren Patienten 75,00. 5 Jahre postoperativ wurde ein Mittelwert von $53,44 \pm 28,68$ (10 – 90, n = 16) ermittelt.

In dieser Subskala konnten die funktionellen Verbesserungen im 1., 2. und 5. Jahr im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert als statistisch signifikant ($p \leq 0,05$) bewertet werden.

KOOS-Lebensqualität:

Präoperativ lag der Mittelwert der Subskala „Lebensqualität“ bei $28,44 \pm 17,46$ (0,00 - 87,50, n = 39), der sich auf $64,95 \pm 22,51$ (25 - 93,75, n = 23) ein Jahr postoperativ sowie auf $70,83 \pm 24,26$ (25 - 87,50, n = 6) im zweiten postoperativen Jahr verbesserte. 3 Jahre postoperativ betrug der KOOS eines Patienten in der Subskala „Lebensqualität“ 68,75. Im 4. Jahr betrug der KOOS-Lebensqualität eines weiteren Patienten 87,50. 5 Jahre postoperativ wurde ein Mittelwert von $61,33 \pm 24,18$ (12,50 - 93,75, n = 16) erreicht. Im 1. und 5. Jahr waren die Verbesserungen der funktionellen Ergebnisse signifikant ($p \leq 0,05$), im 2. Jahr dagegen nicht ($p = 0,063$).

KOOS-Aktivitäten des täglichen Lebens:

In der Subskala „Aktivitäten des täglichen Lebens“ lag der präoperative Mittelwert bei $55,93 \pm 19,75$ (17 - 98,53, n = 39), der nach einem Jahr auf $89,71 \pm 8,08$ (70,59 – 100, n = 24) sowie nach zwei Jahren auf $92,16 \pm 7,48$ (77,94 - 98,53, n = 6) anstieg. 3 Jahre postoperativ betrug der KOOS eines Patienten in der Subskala „Aktivitäten des täglichen Lebens“ 94,12. Im 4. Jahr betrug der KOOS-Aktivitäten des täglichen Lebens eines weiteren Patienten 97,06. Im 5. Jahr wurde ein Mittelwert von $81,62 \pm 20,50$ (47,06 -100, n = 16) ermittelt. Die erzielten Verbesserungen in der Subskala „Aktivitäten des täglichen Lebens“ im 1., 2. und 5. Jahr waren als statistisch signifikant zu werten ($p \leq 0,05$). Die Abbildungen 20-24 stellen die Ergebnisse der Subskalen des KOOS dar.

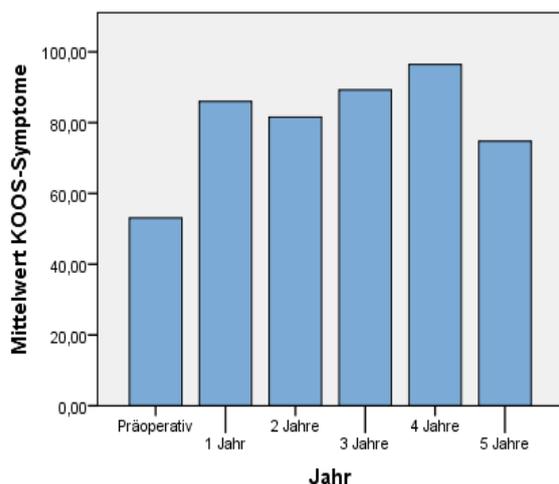


Abbildung 20: Mittelwerte KOOS-Symptome.

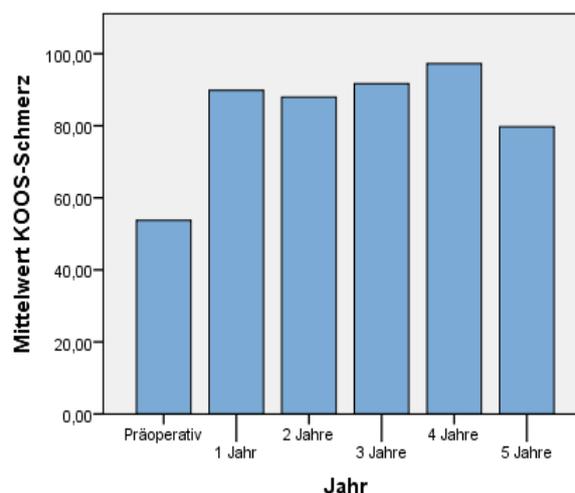


Abbildung 21: Mittelwerte KOOS-Schmerz.

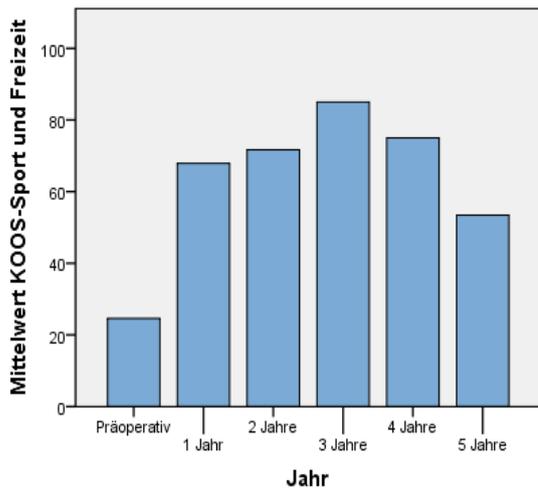


Abbildung 22: Mittelwerte Sport und Freizeit.

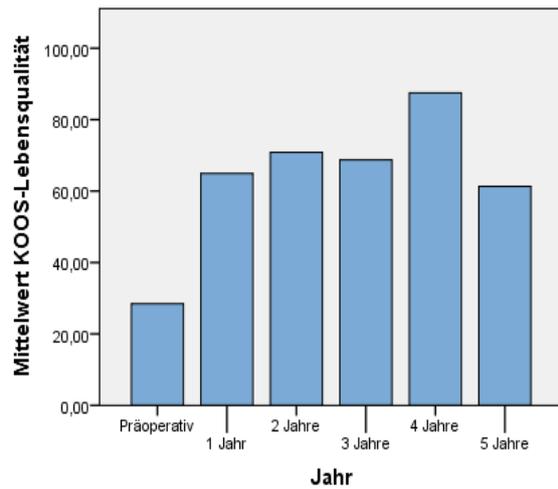


Abbildung 23: Mittelwerte KOOS-Lebensqualität.

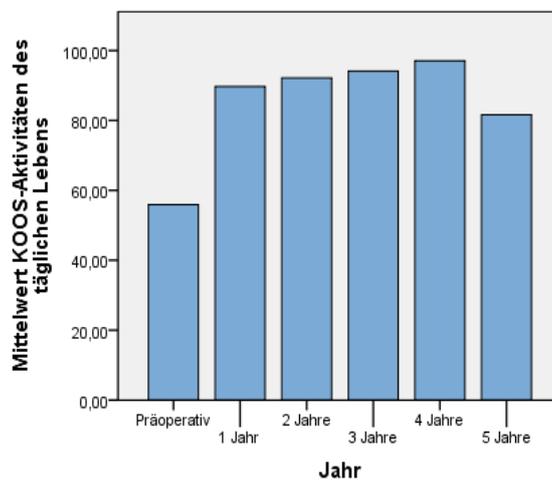


Abbildung 24: Mittelwerte KOOS-Aktivitäten des täglichen Lebens.

3.3. Gesamtscores in Abhängigkeit vom Alter:

3.3.1. Lysholm-Score in Abhängigkeit vom Alter:

Die postoperativen Werte des Lysholm-Scores zeigten in allen Altersgruppen eine Verbesserung im Vergleich zu den präoperativen Werten. Für die Ergebnisse des Lysholm-Scores im 4. Jahr lag ein starker Zusammenhang mit dem Alter vor ($\rho = 0,894$). Da sowohl in der Altersgruppe 18-32 als auch in der Altersgruppe 33-46 jeweils nur ein Patient im 4. Jahr eingeschlossen wurde, ist dieses Ergebnis jedoch nicht aussagekräftig. Die übrigen Ergebnisse lieferten keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Abbildung 25 zeigt die Mittelwerte des Lysholm-Scores in Abhängigkeit von der Altersgruppe.

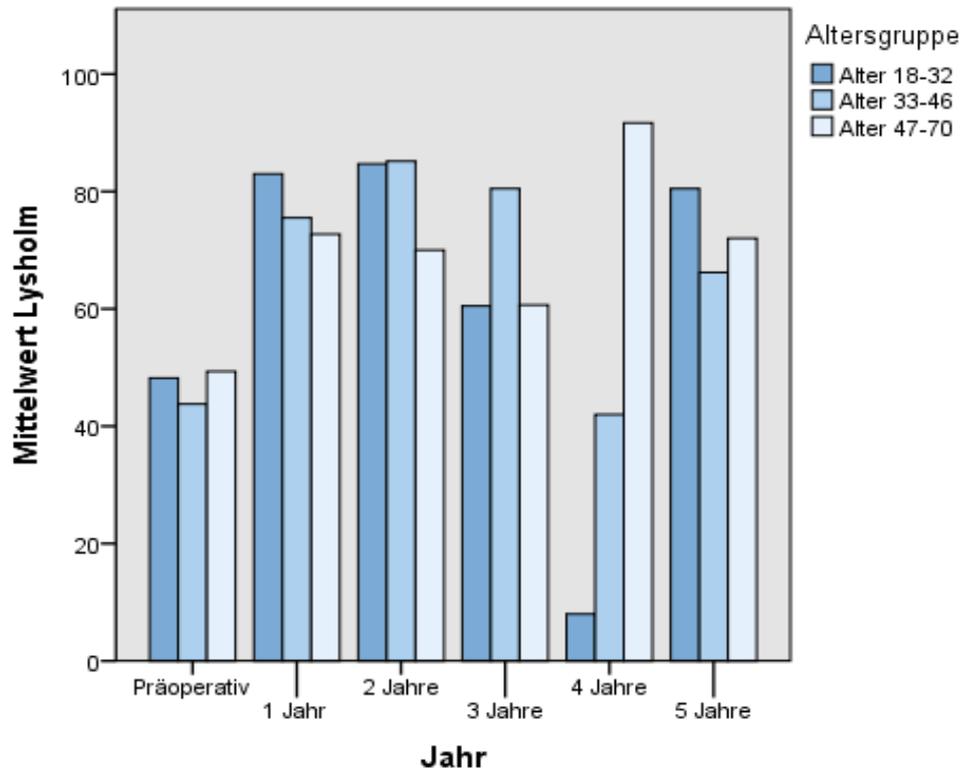


Abbildung 25: Abhängigkeit der Werte des Lysholm-Scores vom Alter der Patienten.

3.3.2. VAS in Abhängigkeit von den Altersgruppen:

In allen Altersgruppen konnte eine deutliche Verbesserung der Schmerzintensität in den Verlaufsuntersuchungen nachgewiesen werden. Die erzielten Verbesserungen in Bezug auf die Schmerzintensität zeigten aber keine signifikanten Abhängigkeiten mit den Altersgruppen. Abbildung 26 zeigt die VAS-Ergebnisse verteilt auf die Altersgruppen.

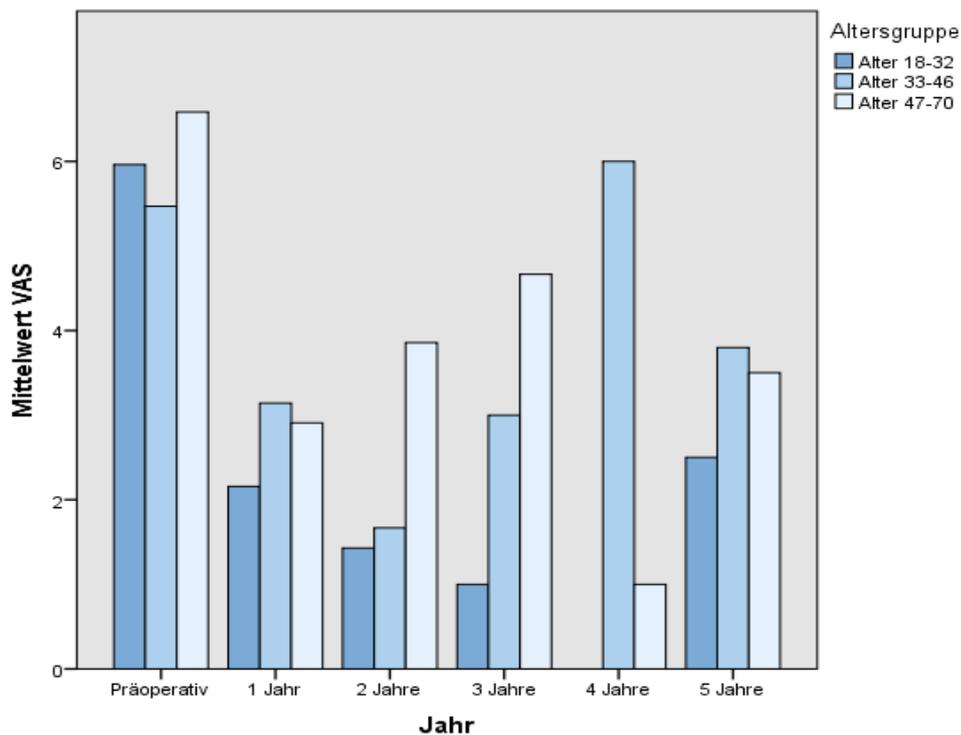


Abbildung 26: Abhängigkeit der VAS-Werte vom Alter der Patienten.

3.3.3. KOOS in Abhängigkeit vom Alter:

In der Subskala „KOOS-Schmerz“ lag der präoperative Mittelwert der Altersgruppe 18-32 bei $58,01 \pm 16,74$ (13 - 83,33, n = 20), in der Altersgruppe 33-46 bei $56,68 \pm 21,41$ (19 - 97,22, n = 12) sowie in der Altersgruppe 47-70 bei $36,57 \pm 17,54$ (6 - 55,56, n = 7). Bei dieser Subskala lässt sich ein schwach negativer Zusammenhang feststellen ($\rho_s = -0,382$). Bezüglich dieser Subskala ließ sich zwischen der Altersgruppe 18-32 und der Altersgruppe 47-70 ein signifikanter Unterschied nachweisen ($p = 0,036$). Je älter die Patienten waren, umso ausgeprägter war die präoperative Schmerzsymptomatik.

Die Altersgruppe 18-32 Jahren zeigte einen präoperativen Mittelwert von $60,92 \pm 19,53$ (17 - 97,06, n = 20) in der Subskala „Aktivitäten des täglichen Lebens“, während die Altersgruppe 33-46 einen Mittelwert von $54,35 \pm 20,33$ (20,59 - 98,53, n = 12) aufwies. Für die Altersgruppe 47-70 wurde ein Mittelwert von $44,39 \pm 16,15$ (21 - 72,06, n = 7) berechnet. In dieser Subskala findet sich ein schwacher Zusammenhang ($\rho_s = -0,338$). Knorpelläsionen im Kniegelenk scheinen ältere Patienten stärker in ihren alltäglichen Aktivitäten als jüngere Patienten zu beeinträchtigen.

Die weiteren Ergebnisse des KOOS ergaben keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der Altersgruppen untereinander.

Die Abbildungen 26-31 zeigen die ermittelten Ergebnisse in Abhängigkeit von dem Alter.

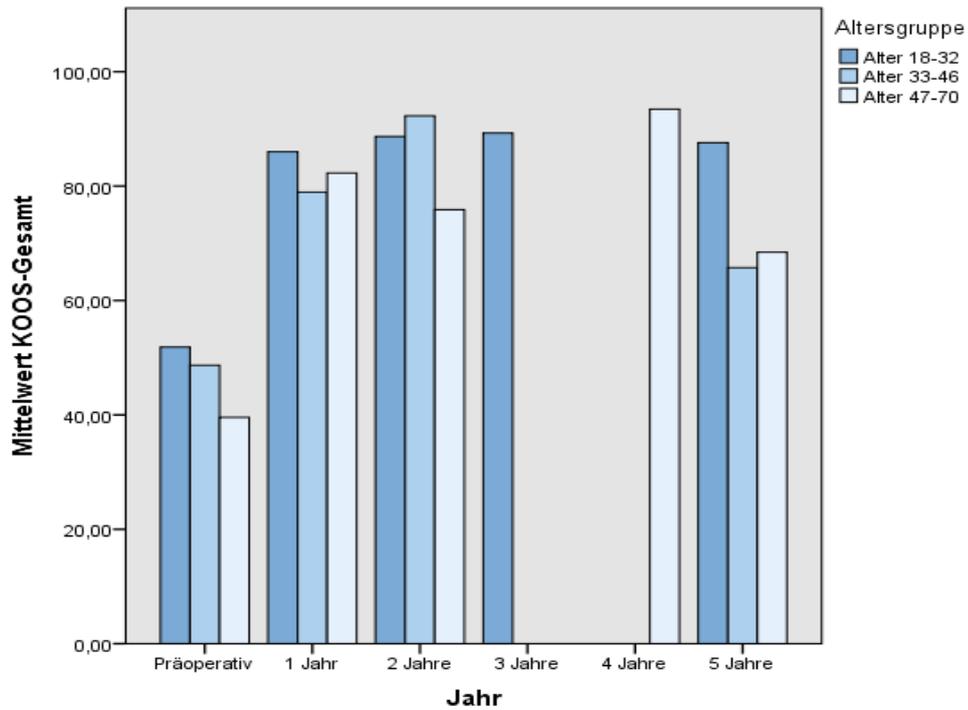


Abbildung 26: KOOS-Gesamtwerte in Abhängigkeit vom Alter.

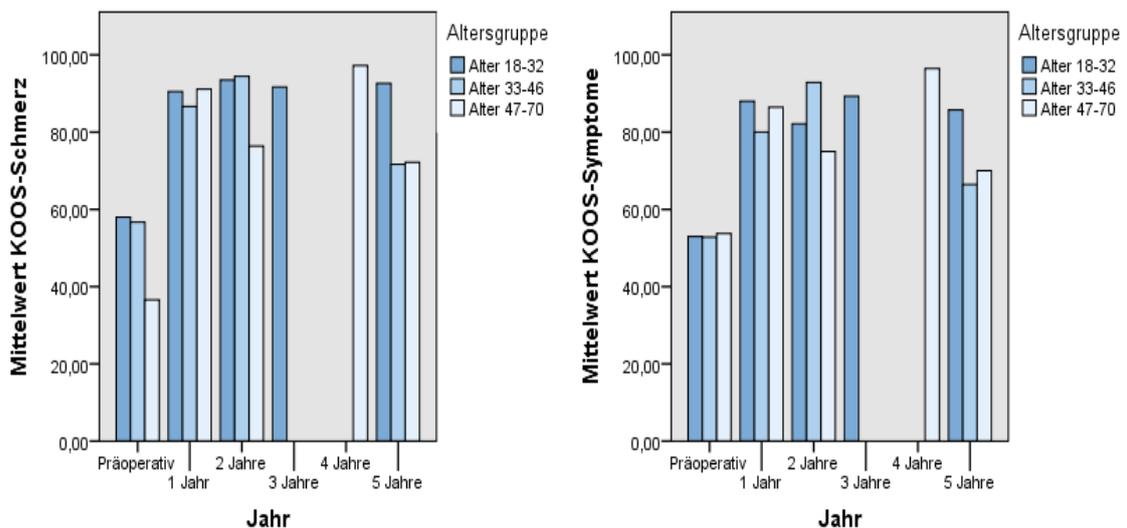


Abbildung 27-28: KOOS-Schmerzen und KOOS-Symptome in Abhängigkeit vom Alter.

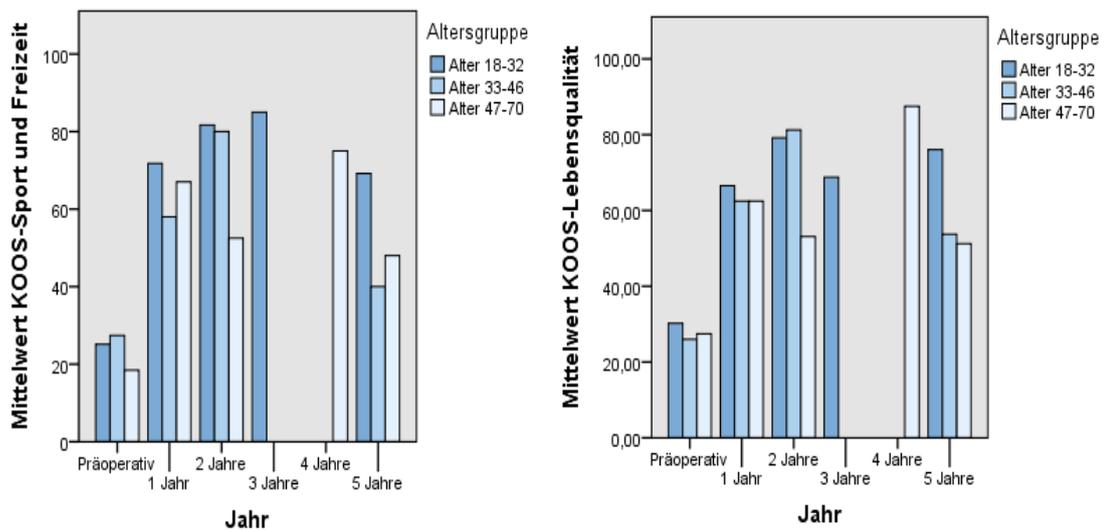


Abbildung 29-30: KOOS-Sport und Freizeit und KOOS-Lebensqualität in Abhängigkeit vom Alter.

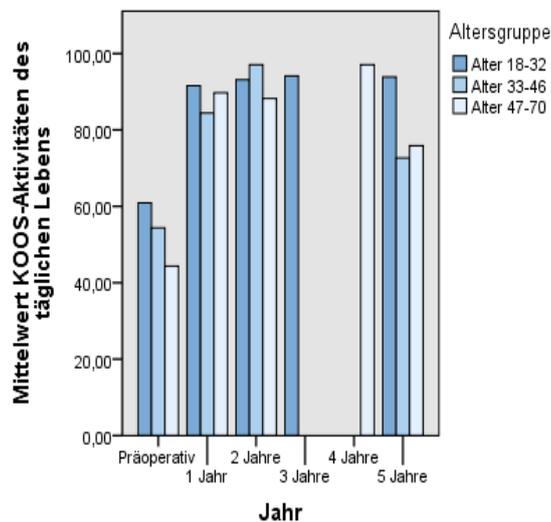


Abbildung 31: KOOS-Aktivitäten des täglichen Lebens in Abhängigkeit vom Alter.

3.4. Gesamtscores in Abhängigkeit vom Geschlecht:

Im ersten postoperativen Jahr betrug die durchschnittliche Schmerzintensität in der VAS bei den männlichen Patienten $1,88 \pm 1,94$ (0,00 – 8, n = 24) und bei den weiblichen Patienten $3,60 \pm 2,60$ (0,00 – 10, n = 20). Dieser Unterschied zwischen den Geschlechtern ist als signifikant zu betrachten ($p = 0,016$); demnach hatten Frauen ein Jahr nach der Indexoperation mehr Schmerzen im Vergleich zu den Männern.

Im Gesamt-KOOS erzielten die männlichen Patienten im ersten postoperativen Jahr einen Mittelwert von $88,19 \pm 8,91$ (73,81 - 99,40, n = 12) und die weiblichen Patienten $79,06 \pm$

8,68 (66,07 - 92,86, n = 11). Dieser Unterschied im Gesamt-KOOS zwischen den Geschlechtern war ebenfalls als signifikant zu betrachten ($p = 0,021$).

In der Subskala „KOOS-Sport und Freizeit“ des ersten postoperativen Jahres lag der Mittelwert der Männer bei $77,08 \pm 17,51$ (40 – 100, n = 12) und der Frauen bei $58,75 \pm 19,20$ (25 – 80, n = 12). Hinzu betrug der „KOOS-Aktivität des täglichen Lebens“ desselben Jahres bei den männlichen Patienten $93,38 \pm 5,66$ (85,29 - 100, n = 12) und bei den weiblichen Patienten $86,03 \pm 8,66$ (70,59 - 97,06, n = 12). Die Unterschiede in den beiden Subskalen zwischen den Geschlechtern waren signifikant ($p = 0,023$ bzw. $p = 0,022$). Männer scheinen von der AMIC mehr als Frauen in Bezug auf sportliche und alltägliche Aktivitäten zu profitieren. Im 5. Jahr betrug der Mittelwert der Männer in der Subskala „KOOS-Lebensqualität“ $42,50 \pm 23,13$ (12,50 - 68,75, n = 5) und der der Frauen $69,89 \pm 20,12$ (31,25 - 93,75, n = 11). 5 Jahre postoperativ haben Frauen einen höheren Score in Bezug auf die Lebensqualität ($p = 0,030$).

3.5. Gesamtscores in Abhängigkeit von der Defektlokalisierung:

Bezüglich der Defektlokalisierung ließen sich für die Gesamtscores keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Es kann somit zusammengefasst werden, dass die Defektlokalisierung keinen Einfluss auf das postoperative Ergebnis hat.

3.6. Gesamtscores in Abhängigkeit von der Defektgröße:

Bei Betrachtung des Gesamt-KOOS unterschieden sich die Gruppen 1 und 2 im ersten postoperativen Jahr signifikant voneinander ($p = 0,006$); Gruppe 1 erreichte einen Mittelwert von $84,32 \pm 9,97$ (66,07 - 99,40) und Gruppe 2 einen Mittelwert von $78,57 \pm 7,58$ (73,21 - 83,93). Außerdem unterschieden sich beide Gruppen ebenfalls im ersten postoperativen Jahr in der KOOS-Subskala „Lebensqualität“ ($p = 0,041$), während der Mittelwert der Gruppe 1 bei $66,07 \pm 22,76$ (25 - 93,75, n = 21) lag, erzielte die Gruppe 2 einen Mittelwert von $53,13 \pm 22,10$ (37,50 - 68,75, n = 2). Ein mittelstarker Zusammenhang lässt sich sowohl beim Gesamt-KOOS ($\rho_s = -0,569$) als auch bei KOOS-

Lebensqualität ($\rho_s = -0,440$) im ersten postoperativen Jahr ermitteln. Damit korrelieren kleinere Defektgrößen mit besseren Ergebnissen in diesen Kategorien.

Im Lysholm-Score und VAS waren keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der Defektgröße festzustellen.

3.7. Gesamtscores in Abhängigkeit von Verletzungen:

Wie bereits in Kapitel 3.1. dargestellt, wiesen 16 Patienten (24,2%) eine traumatische Knorpelverletzung auf, wobei 75,8% der Patienten ($n = 50$) keine Unfallanamnese hatten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Unfallanamnese lässt sich in den präoperativen VAS-Werten finden ($p = 0,005$). Der Mittelwert der Patienten mit Unfallanamnese betrug $7,50 \pm 0,97$ (6 – 9, $n = 10$) und ohne Unfallanamnese $5,61 \pm 2,01$ (1 – 10, $n = 46$).

Betrachtet man die funktionellen Ergebnisse in Bezug auf die Unfallmechanismen, fanden sich signifikante Unterschiede unter den Patienten je nach Unfallmechanismus ($p \leq 0,05$). Im präoperativen Lysholm-Score betrug der Mittelwert der Gruppe „Verletzung bei alltäglichen Aktivitäten“ $43,29 \pm 19,36$ (10 – 69, $n = 28$) und der Gruppe „Arbeitsunfälle“ $80,00 \pm 13,29$ (62 – 93, $n = 4$, $p = 0,005$). Im selben Score erreichte die Gruppe „Sportverletzungen“ einen Mittelwert von $46,00 \pm 20,14$ (11 – 81, $n = 16$, $p = 0,015$). Diese Unterschiede unter den Gruppen waren als signifikant zu betrachten.

Die drei oben verglichenen Gruppen zeigten in der präoperativen VAS ebenfalls signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$). Patienten mit sportlichen oder berufsbedingten Läsionen gaben im Durchschnitt eine niedrigere Schmerzintensität als Patienten der Gruppe „Alltägliche Aktivitäten“ an.

Außerdem unterschieden sich die Gruppen „Arbeitsunfälle“ und „Sportverletzungen“ signifikant voneinander im Gesamt-KOOS ($p = 0,012$). Patienten mit Arbeitsunfällen wiesen präoperativ einen höheren Gesamt-KOOS als diejenigen mit einer Verletzung beim Sport auf.

Im Hinblick auf die präoperative KOOS-Subskala „Symptome“ fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „Arbeitsunfälle“ und „Sportverletzungen“. Patienten mit einer Sportanamnese hatten präoperativ einen Mittelwert von $38,44 \pm 23,73$ (6 -

85,71, n = 12), während der Mittelwert der Gruppe „Arbeitsunfälle“ bei $80,36 \pm 13,83$ (64,29 - 96,43, n = 4) lag. Da dieser Unterschied als signifikant zu betrachten war ($p = 0,010$), lässt sich hieraus schließen, dass Patienten mit einer Verletzung beim Sport deutlich mehr Symptome präoperativ in Bezug auf die Knorpelverletzung zu beklagen haben als diejenigen, welche sich den Knorpelschaden im Rahmen eines Arbeitsunfalls zugezogen hatten.

Beide Gruppen „Arbeitsunfälle“ und „Sportverletzungen“ unterschieden sich signifikant im präoperativen Ausgangswert der KOOS-Subskala „Sport und Freizeit“ ($p = 0,006$).

Patienten mit Läsionen im Rahmen von Arbeitsunfällen hatten präoperativ höhere KOOS-Werte als Patienten mit einer Sportverletzung.

Betrachtet man den präoperativen KOOS im Hinblick auf die Lebensqualität, sind Patienten mit der Anamnese „Verletzungen bei alltäglichen Aktivitäten“ oder „Sportverletzungen“ stärker beeinträchtigt als diejenigen mit den berufsbedingten Knorpelläsionen (Alltägliche Aktivität vs. Arbeitsunfälle $p = 0,026$, Arbeitsunfälle vs. Sport $p = 0,008$).

3.8. Einfluss von Voroperationen:

Patienten wurden auf den Einfluss von Voroperationen auf das funktionelle Ergebnis im Rahmen der Nachkontrollen untersucht.

Patienten mit einer AMIC als erstmaliges operatives Behandlungsverfahren am Kniegelenk erreichten im Lysholm-Score nach einem Jahr einen höheren Mittelwert von $85,45 \pm 16,12$ (34 - 100, n = 22), während der Mittelwert voroperierter Patienten $70,64 \pm 24,45$ (17 - 94) betrug. Der Mittelwertunterschied war signifikant ($p = 0,022$).

Ebenfalls ein Jahr postoperativ zeigten beide Gruppen in der VAS signifikante Unterschiede ($p = 0,008$). Voroperierte Patienten wiesen im Durchschnitt Schmerzwerte von $3,59 \pm 2,67$ (0 - 10, n = 22) auf, während diejenigen Patienten ohne Voroperationen im Krankheitsverlauf durchschnittliche Schmerzwerte von $1,73 \pm 1,70$ (0 - 6, n = 22) angaben.

Voroperationen hatten einen signifikanten Einfluss auf die KOOS-Subskala „Symptome“ bei der Nachuntersuchung 5 Jahre postoperativ ($p = 0,025$). Voroperierte Patienten erreichten einen Score von $66,07 \pm 21,84$ (35,71 - 100, n = 10), während der Mittelwert der zweiten Gruppe bei $89,29 \pm 5,98$ (82,14 - 96,43, n = 6) lag.

Außerdem wurden die voroperierten Patienten in Abhängigkeit der Anzahl der Voroperationen miteinander verglichen. Präoperativ und im 1. Jahr unterschieden sich Patienten mit einem einzigen vorherigen Eingriff von Patienten mit dreimaligen Eingriffen im Lysholm-Score signifikant voneinander ($p = 0,001$). In der Visuellen Analogskala unterschieden sich beide Patientengruppen im 1. und 5. postoperativen Jahr ebenfalls signifikant voneinander ($p = 0,005$ bzw. $p = 0,029$). Beim KOOS unterschieden sich beide Gruppen in den Subskalen Symptome ($p = 0,012$), Sport und Freizeit ($p = 0,034$), Lebensqualität ($p = 0,017$) und Aktivitäten des täglichen Lebens ($p = 0,013$) im 5. Jahr signifikant voneinander. Daraus lässt sich schließen, dass mehrmalige Voroperationen mit schlechteren klinischen Ergebnissen korrelieren.

Hinzu wurden die Patienten mit und ohne begleitende Meniskusläsionen verglichen. Die statistische Untersuchung ergab keine Korrelation zwischen den funktionellen Ergebnissen und einer bestehenden Meniskusläsion.

3.9. Abhängigkeit der Ergebnisse von sonstigen Variablen:

Die AMIC kann sowohl offen-chirurgisch als auch arthroskopisch-assistiert durchgeführt werden. In 17 Fällen wurde der Eingriff arthroskopisch-assistiert und in 8 weiteren minimal-invasiv durchgeführt. Die statistische Auswertung ergab keinen signifikanten Einfluss des operativen Vorgehens auf das funktionelle Endergebnis.

Die bei der AMIC verwendete Kollagenmatrix kann sowohl mit einem kommerziellen Fibrinkleber geklebt oder aber auch genäht werden. Die KOOS-Subskala „Symptome“ zeigte nach einem Jahr einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,018$). Patienten, bei denen der Fibrinkleber verwendet wurde, erreichten bessere Score-Werte. Allerdings ist zu erwähnen, dass in der zweiten Gruppe nur 2 Patienten eingeschlossen waren.

Die AMIC wurde bei 30 Patienten als kombinierten Eingriff durchgeführt. 20 Patienten wiesen gleichzeitig einen zweiten Knorpeldefekt auf, wobei weitere 4 drei Knorpel-läsionen hatten. Vier Patienten unterzogen sich gleichzeitig einer Umstellungsosteotomie

und in zwei weiteren Fällen wurde der zweite Eingriff nicht näher bezeichnet. Die statistische Analyse zeigte keinen signifikanten Einfluss von operativen Kombinationseingriffen auf die funktionellen Ergebnisse.

Da das BMI von nur 8 Patienten bekannt war, wurde auf eine statistische Analyse diesbezüglich verzichtet.

4. Diskussion:

Hunter's Aussage zur Heilungsfähigkeit des Knorpelgewebes aus dem Jahre 1743 „ulcerated cartilage is a troublesome thing and that, once destroyed, is not repaired“ hat nach wie vor kaum an Aktualität verloren [51]. Ein konservativer Therapieansatz bei artikulären Knorpelschäden ist rein symptomatisch und kann häufig nur eine kurzfristige Schmerzbekämpfung erzielen [1, 97]. Erste chirurgische Ansätze die Knorpelläsionen mit Gelenklavage und Débridement zu behandeln, blieben ebenfalls rein symptomatisch und zeigten keinen Vorteil gegenüber Placebo, so dass knochenmarkstimulierende chirurgische Verfahren in der Behandlung von Knorpelläsionen etabliert wurden [57, 98, 99].

Der erste Ansatz in dieser Hinsicht erfolgte schon 1959 von Pridie, wobei es sich um ein Anbohren der Knorpel-Knochengrenzfläche handelt [23, 99]. Diese Methode wurde im Laufe der Zeit von der Mikrofrakturierung nach Steadmann verdrängt [23, 59]. Die Bandbreite weiterer operativer Verfahren reicht von der Mosaikplastik über die autologe Chondrozytenimplantation (ACI) bis hin zur Matrix-Assoziierten Chondrozytenimplantation (MACI) [98].

Ein innovativer Therapieansatz in der Behandlung lokalisierter Knorpeldefekte stellt die einzeitige Autologe Matrix-Induzierte Chondrogenese (AMIC) dar [75]. Bei diesem autologen Therapieansatz werden im Knochenmark vorhandene mesenchymale Stromazellen durch die nach Steadmann etablierte Mikrofrakturierung im Bereich des Knorpeldefektes gewonnen und eine additiv eingesetzte Membran dient als Zellgerüst zur Verbesserung der Zellanheftung und des Zellwachstums [58, 77, 100]. Am häufigsten findet eine Kollagen Typ I/III-Membran Verwendung (Chondro-Gide, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Schweiz) [77].

Vergleicht man die Ergebnisse verschiedener chirurgischer Verfahren in der Knorpeldefekttherapie miteinander, so beobachtet man in den meisten Fällen kurzfristig eine Verbesserung im Vergleich zum präoperativen Zustand [101, 102]. Mittel- oder langfristige Ergebnisse fehlen für viele dieser Therapieverfahren [68, 74, 103-107]. Vor diesem Hintergrund stellt die richtige Wahl des Behandlungsverfahrens für den behandelnden Arzt eine besondere Herausforderung dar [1].

Eine wichtige Fragestellung ist, welche Faktoren das klinische Ergebnis postoperativ beeinflussen könnten, um eine Hilfestellung bei der Wahl der Therapie bieten zu können

[101]; hierüber ist bisher nur wenig bekannt. Behery et al. führten eine Metaanalyse aus 27 Studien mit 1450 Patienten durch [108]. Während Übergewicht sowie das weibliche Geschlecht Risikofaktoren für die Entstehung eines Knorpelschadens sind, beeinflussen vor allem die Defektlokalisierung und -größe das klinische Ergebnis nach operativen Knorpelersatztherapien [108].

In kleineren Fallserien über den Einsatz der AMIC mit zumeist nur kurzem bis mittlerem Verlaufszeitraum zeigten sich in der klinischen Anwendung vielversprechende Ergebnisse [75, 100]. Die vorliegende Studie zeigt nun erstmalig die langfristigen Ergebnisse einer großen Fallserie. Zudem erfolgt eine Analyse der Faktoren, die einen möglichen Einfluss auf das Ergebnis haben.

Die Patienten der Studienpopulation zeigten einen deutlichen Anstieg im Lysholm-Score von präoperativ 45,60 auf 81,81 im langfristigen Verlauf, wobei der Unterschied signifikant war. Einen niedrigeren Anstieg, jedoch ebenfalls signifikant erreichten Patienten 5 Jahre nach der Mikrofrakturierung [109]. Dabei betrug der durchschnittliche Lysholm-Score 71 (präoperativ 51) und lag damit unter den Werten der aktuellen AMIC-Studie [109]. Schiavone et al. führten ein 36-monatiges Follow-up nach AMIC durch; dabei stieg der durchschnittliche IKDC-Score von 32 auf 82 und der Lysholm-Score von 38 auf 74 [110]. MRT-Kontrollen zeigten eine gute Defektfüllung des Knorpelschadens sowie eine Reduktion des osteochondralen Ödems in 58,8% der Fälle [110].

Niemeyer et al. stellten in ihrer Untersuchung zu den langfristigen Ergebnissen der ACI der ersten Generation einen Anstieg des Lysholm-Scores von präoperativ 42 auf 71 dar [111]. Die ACI der zweiten Generation (MACI) erbrachte im langfristigen Verlauf ein ähnliches klinisches Ergebnis mit einem Anstieg des Lysholm-Score von präoperativ 51,8 auf 80,7 [112].

In der Zusammenfassung führen alle genannten Verfahren gemessen an den Werten des Lysholm-Scores im Vergleich zu den präoperativen Werten zu einer signifikanten Verbesserung des klinischen Outcomes. Dennoch sind die Ergebnisse nach der Mikrofrakturierung schlechter als die Werte sowohl nach der ACI als auch nach der AMIC, wobei diese beiden Verfahren zu vergleichbaren Ergebnissen führten.

In der vorliegenden Studie zeigten die Patienten über den gesamten postoperativen Beobachtungszeitraum eine signifikante Schmerzreduktion im Vergleich zu den präoperativen Werten; die VAS-Werte sanken von durchschnittlich 6,12 auf 2,26. Im Vergleich mit den Angaben der Literatur zeigt sich, dass die ACI der ersten Generation zu einer ähnlichen Schmerzreduktion von durchschnittlich 7,2 auf 2,1 im langfristigen Verlauf führte [111]. Eine fünfjährige Analyse nach Mikrofrakturierung zeigte eine Schmerzreduktion von 52 auf 30 (VAS 0 - 100), welche mit den Werten nach AMIC und ACI vergleichbar erscheint [109].

In der vorliegenden Arbeit zeigte der Gesamt-KOOS eine signifikante Verbesserung der postoperativen Werte im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten mit einem Anstieg von 45,99 auf 84,56. Am meisten profitierten die Patienten von der AMIC im Bereich der Subgruppen „Aktivitäten des täglichen Lebens“ und „Sport und Freizeit“, in denen die Ergebnisse im gesamten Untersuchungszeitraum signifikant besser waren. Im Einklang hiermit zeigte die ACI der zweiten Generation (MACI) im Verlauf von 4 Jahren signifikante Verbesserungen in allen Subgruppen im Vergleich zum präoperativen Zustand [112]. In einer weiteren Untersuchung der ACI der zweiten Generation erreichten die Patienten eine signifikante Verbesserung des KOOS vor allem in den Subskalen „Schmerzen“ (69 auf 89), „Aktivitäten des täglichen Lebens“ (72 auf 96) und „Lebensqualität“ (25 auf 56) [113]. In der Subskala „Sport und Freizeit“ zeigte sich erst im vierten Untersuchungsjahr ein signifikanter Anstieg von 10 auf 65 [67]. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie mit einem Anstieg in den Subskalen „Aktivitäten des täglichen Lebens“ und „Sport und Freizeit“.

In einer aktuellen, randomisiert-kontrollierten Studie mit einem Verlaufszeitraum von 5 Jahren wurde die Mikrofrakturierung mit der ACI der 1. Generation verglichen. Hierbei zeigte sich in beiden Patientengruppen eine klinische Verbesserung im KOOS, jedoch waren die ACI-Ergebnisse im Frühstadium besser als die der Mikrofrakturierung [107]. Vergleicht man die Ergebnisse dieser Untersuchung mit den Werten der aktuellen Studie, so zeigen sich vergleichbare Werte nach ACI, Mikrofrakturierung und AMIC im Frühstadium, wobei die Werte der Mikrofrakturierung ab einem mittleren Beobachtungszeitraum schlechter werden.

Nach fünfjähriger Untersuchung zeigten weder der Lysholm-Score noch die VAS einen signifikanten Zusammenhang mit dem Patientenalter. Dies bedeutet, dass in allen Altersgruppen eine signifikante Verbesserung der Schmerzsymptomatik sowie der Kategorien des Lysholm-Scores erzielt werden konnte. Es zeigte sich lediglich in der Analyse der KOOS-Subskala „Schmerzen“, dass bei älteren Patienten die präoperative Schmerzsymptomatik ausgeprägter war. Zudem waren ältere Patienten der Studienpopulation präoperativ stärker in der Bewältigung der alltäglichen Aktivitäten eingeschränkt als jüngere Patienten. Ob ausschließlich das Patientenalter hierfür ursächlich ist, kann nicht abschließend beurteilt werden, da auch weitere Komorbiditäten, die in der vorliegenden Untersuchung nicht erfasst wurden, Limitationen bei der Bewältigung alltäglicher Aktivitäten darstellen können. In der Literatur wird im Gegensatz hierzu das Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Eingriffs als prognostischer Faktor für das Outcome nach knorpelchirurgischen Operationen beschrieben. So ist zum Beispiel das klinische Ergebnis der Mikrofrakturierung abhängig vom Patientenalter; ältere Menschen profitieren weniger von der Operation als junge Patienten [59, 114, 115].

Für die autologe Chondrozytenimplantation untersuchten Niemeyer et al. den Einfluss des Alters anhand des Lysholm-Scores, des Tegner-Scores, des IKDC und der Cincinnati Sportskala [116]. Hierbei erzielten Patienten, welche älter als 40 Jahre waren kein schlechteres klinisches Ergebnis als jüngere Patienten [116]. Somit scheinen das Outcome sowohl der AMIC als auch der ACI im Gegensatz zur Mikrofrakturierung unabhängig vom Alter der Patienten zu sein [116]. Im Gegensatz hierzu berichten andere Arbeitsgruppen von einem Einfluss des Alters auf das Ergebnis nach Knorpelersatztherapie [117]. Ein Übersichtsartikel zum Einfluss des Alters auf die operative Knorpelbehandlung kommt zu dem Ergebnis, dass Patienten, welche jünger als 30 Jahre alt waren mehr von den meisten chirurgischen Therapieverfahren profitieren als ältere Patienten [117]. Zur selben Feststellung waren Rodriguez-Merchan et al. in ihrer Untersuchung gekommen [118]. Ursächlich hierfür könnte sein, dass ein höheres Lebensalter mit einem größeren Ausmaß an Knorpeldegeneration und Knorpeldefektgröße einhergeht. Belegt wurde diese Annahme durch eine arthroskopische Studie der Arbeitsgruppe von Spahn et al., welche herausfand, dass es eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und der Entwicklung degenerativer Knorpelläsionen besteht [28].

In einer Studie zu den mittelfristigen Ergebnissen der AMIC wurden für den Lysholm-Score, Tegner-Score und Meyer-Score keine signifikanten Unterschiede zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht gefunden; dies stimmt jedoch nicht mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit überein [75]. Hier zeigte sich anhand der VAS, dass Frauen ein Jahr nach der Intervention mehr Schmerzen als Männer hatten. Außerdem zeigten Männer im ersten postoperativen Jahr signifikant bessere Ergebnisse sowohl im Gesamt-KOOS, als auch in den Subskalen „Aktivität des täglichen Lebens“ und „Sport und Freizeit“. Männer scheinen hierbei in Bezug auf sportliche und alltägliche Aktivitäten von der AMIC mehr zu profitieren. Im Langzeitverlauf (5 Jahre postoperativ) weisen jedoch Frauen im Gegensatz zu den Männern eine signifikante Verbesserung ihrer Lebensqualität auf. Die Ursache der geschlechtsabhängigen Ergebnisse ergibt sich aus unseren Daten nicht, da keine wesentlichen Unterschiede z.B. von Größe oder Lokalisation der Knorpeldefekte nachgewiesen werden konnten. Dies steht im Gegensatz zu den Angaben der Literatur; die geschlechtsspezifischen Unterschiede werden dort unter anderem auf die Tatsache zurückgeführt, dass Frauen erst bei höhergradiger Knorpeldegeneration eine medizinische Behandlung aufsuchen bzw. über höhergradige Läsionen im Vergleich zu den männlichen Patienten bei der ärztlichen Erstvorstellung verfügen [28, 29].

Analog zu den Ergebnissen der aktuellen Studie fanden sich geschlechtsspezifische Unterschiede auch beim Einsatz anderer knorpelchirurgischer Verfahren. So untersuchten Kreuz et al., ob sich geschlechtsspezifische Unterschiede im klinischen Ergebnis nach der ACI der ersten Generation ergeben [119, 120]. Während sich bei beiden Geschlechtern eine signifikante Verbesserung feststellen ließ, präsentierten die männlichen Patienten einen signifikant besseren Gesamt-KOOS im Laufe des Untersuchungszeitraums als Patientinnen [120]. In einer anderen Untersuchung zeigten ebenfalls Kreuz et al., dass männliche Patienten auch im Lysholm-Score und IKDC bessere Resultate nach der ACI der ersten Generation erzielten [119]. Außerdem zeigten Frauen mit patellarer Defektlokalisierung die schlechtesten Ergebnisse in beiden Scores [119]. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied wurde ebenfalls nach der Mikrofrakturierung beobachtet [121]. Sowohl bei der Mikrofrakturierung als auch der ACI zeigten Frauen eine höhere Versagensrate [107]. Allerdings zeigten Frauen in einer magnetresonanztomographischen Untersuchung nach ACI der ersten Generation keinen signifikanten Unterschied in der Defektfüllung im Vergleich mit den Männern [119]. Die aktuelle Untersuchung umfasst nicht die Durchführung

von MRT-Untersuchungen, so dass keine Angaben über eine geschlechtsabhängige Defektfüllung nach der AMIC gemacht werden können. Zur weiteren Abklärung der geschlechtsspezifischen Unterschiede sollte in zukünftigen Studien diese Fragestellung adressiert werden.

Aus der Literatur ist bekannt, dass die Knorpeldefektgröße das klinische Ergebnis einer Knorpelersatztherapie beeinflussen kann [102, 122]. Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, so lässt sich kein wesentlicher Einfluss der Defektgröße auf den Lysholm-Score und die VAS feststellen. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen des KOOS-Scores. Eine Defektgröße kleiner als 6 cm^2 korrelierte sowohl im Gesamt-KOOS als auch in der Subskala „Lebensqualität“ im ersten postoperativen Jahr mit einer signifikanten Verbesserung im Vergleich zum präoperativen Zustand. In einer Studie zum mittelfristigen Verlauf der AMIC wurde festgestellt, dass die Defektgröße keinen Einfluss auf das klinische Outcome gemessen anhand verschiedener Scores z.B. Lysholm-Score aufwies [75]. Anders verhält sich der Einfluss der Defektgröße auf das postoperative Ergebnis bei anderen chirurgischen Verfahren. Während die Mikrofrakturierung als Therapie der Wahl bei kleinen Knorpeldefekten bis zu einer Größe von $2\text{-}2,5 \text{ cm}^2$ gilt, ist sie bei größeren Defekten anderen chirurgischen Verfahren unterlegen [117, 123]. In einer Übersichtsarbeit untersuchten Proffen et al. den Einfluss der Knorpeldefektgröße bei der ACI und Mikrofrakturierung auf das postoperative Outcome [124]. Es zeigte sich zusammenfassend, dass die Wahl des Therapieverfahrens in Abhängigkeit der Defektgröße erfolgen sollte, da die Ergebnisse nach der Mikrofrakturierung bei größeren Knorpeldefekten schlechter waren als bei der ACI [124]. Übereinstimmend mit dieser Studie zeigten sich auch in weiteren Untersuchungen mit zunehmender Defektgröße schlechtere Ergebnisse nach der Mikrofrakturierung, welche sich jedoch bei der ACI nicht durchgehend nachweisen ließen [122].

Während die Defektgröße bei der AMIC das klinische Ergebnis nicht wesentlich beeinträchtigt, fanden Harris et al. in einer Metaanalyse von 30 Studien heraus, dass eine Defektgröße von mehr als 4 cm^2 der einzige prädiktive Faktor für bessere klinische Ergebnisse, wenn die ACI mit anderen Verfahren verglichen wird [102]. Basierend auf diesen Daten empfiehlt die Amerikanische Gesellschaft für Unfallchirurgie und Orthopädie (AAOS) die Mikrofrakturierung lediglich bei Defektgrößen unter 4 cm^2 , wohingegen die ACI auch

bei größeren Läsionen eingesetzt werden kann [124]. Angaben über die AMIC finden sich in den Leitlinien der AAOS nicht.

Die anatomischen Kompartimente des Kniegelenkes sind unterschiedlich häufig von der Schädigung ihrer Knorpelfläche betroffen [24, 125]. Die Häufigkeitsverteilung der Defektlokalisationen der vorliegenden Arbeit stimmt mit der Häufigkeitsverteilung anderer Studien überein [28, 125]. Dabei scheinen der mediale Femurkondylus mit der patellaren Gelenkfläche am häufigsten betroffen zu sein [24, 28]. Die Hypothese, dass die Defektlokalisation das klinische Ergebnis beeinflussen könnte, ließ sich bei den langfristigen Ergebnissen der AMIC dieser Studienpopulation nicht bestätigen. Somit scheint die Defektlokalisation kein prognostischer Faktor im langfristigen Verlauf beim Einsatz der AMIC zu sein. Diese Beobachtung deckt sich nicht mit den Angaben der Literatur zu anderen knorpelchirurgischen Verfahren. Balain et al. zeigten in einer Untersuchung nach der Mikrofrakturierung mit einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 37 Monaten, dass Patienten mit patellarer oder lateraler Defektlokalisation ein besseres klinisches Outcome als diejenigen mit medialer Defektlokalisation aufwiesen [114]. Eine andere Untersuchung zu diesem Aspekt zeigte die besten klinischen Ergebnisse nach der Mikrofrakturierung in den Femurkondylen [115]. Salzmann et al. stellten zudem fest, dass patellar lokalisierte Läsionen mit einem höheren Risiko an Re-Interventionen nach der Mikrofrakturierung behaftet sind [121]. Diese Beobachtung könnte durch die Tatsache erklärt werden, welche eine MRT-Untersuchung lieferte; an den Femurkondylen zeigte sich eine signifikant bessere Defektfüllung als an anderen Defektlokalisationen [115]. Im Gegensatz dazu zeigten patellar gelegene Knorpeldefekte keine schlechteren Ergebnisse beim Einsatz der ACI der ersten Generation, welche mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie übereinstimmen [65].

In der vorliegenden Studie wurden voroperierte Patienten mit Patienten, welche erstmalig knorpelchirurgisch behandelt wurden verglichen. Beide Gruppen unterschieden sich im ersten postoperativen Jahr signifikant voneinander in den Werten des Lysholm-Scores und der VAS; im weiteren Beobachtungszeitraum kam es zu einem Angleichen der Werte. Es kann vermutet werden, dass sich nicht-voroperierte Patienten initial schneller als voroperierte Patienten erholen, was jedoch im weiteren Verlauf keinen wesentlichen Einfluss

mehr hat. Hingegen verbleibt 5 Jahre postoperativ in der KOOS-Subskala „Symptome“ ein Unterschied zwischen den voroperierten und nicht-voroperierten Patienten. Somit könnte der Faktor „Voroperationen“ als möglicher prognostischer Faktor im Frühstadium nach der AMIC gelten, dessen Einfluss im weiteren Verlauf jedoch an Bedeutung verliert. Die Anzahl der Voroperationen behält jedoch auch im Langzeitverlauf einen wesentlichen Einfluss auf das postoperative Ergebnis. Je nach klinischem Score lässt sich eine negative Korrelation mit einer zunehmenden Anzahl an Voroperationen feststellen. Daraus folgt, dass sowohl Voroperationen als auch deren Anzahl das klinische Ergebnis negativ beeinflussen können. Auch in der Literatur ist beschrieben, dass Voroperationen ungeachtet der knorpelchirurgischen Methode das klinische postoperative Outcome beeinflussen können [100]. Pestka et al. untersuchten den Einfluss der Voroperationen beim Einsatz der ACI nach misslungener Mikrofrakturierung und kamen zu dem Ergebnis, dass die ACI nach fehlgeschlagener Mikrofrakturierung zu signifikant schlechteren klinischen Ergebnissen führt und eine höhere Versagensrate bedingt [126]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Minas et al., die feststellten, dass nach Voroperationen mit Perforation der subchondralen Grenzlamelle das Ergebnis der ACI schlechter wird [127]. Außerdem wiesen junge Patienten mit einer niedrigen Anzahl an Voroperationen die besten klinischen Ergebnisse sowohl nach der Mikrofrakturierung als auch der ACI auf [102].

Aus der täglichen Praxis ist bekannt, dass Knorpelschäden auch mit Begleitschäden der Kreuzbänder oder Menisken einhergehen können [2]. Zudem können anlagebedingt oder posttraumatisch Beinachsenfehlstellungen vorliegen. Hieraus ergibt sich die Frage, ob die gleichzeitige Behandlung solcher Verletzungen bzw. Deformitäten das klinische Ergebnis der Knorpeldefekttherapie beeinflussen bzw. unterstützend wirken kann.

Bei 30 Patienten der vorliegenden Studie wurde die AMIC als kombinierten Eingriff (z.B. Umstellungsosteotomie oder Kissing Läsionen) durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass die operative Versorgung von Begleitschäden erforderlich ist, um vergleichbare Ergebnisse wie in den Fällen ohne Begleitpathologie zu erzielen. In der Literatur wird beschrieben, dass das Bestehen solcher Pathologien das langfristige Ergebnis der Knorpelchirurgie verschlechtert [2]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Balain et al., die den Einfluss kombinierter Eingriffe (u.a. partielle Meniskektomie, Kreuzbandersatzplastik) bei der

Mikrofrakturierung untersuchten [114]. Weder die Zufriedenheit der Patienten noch das klinische Ergebnis wurden durch operative Kombinationseingriffe negativ beeinflusst [114]. Sogar Patienten mit komplexen Knorpelschäden (u.a. Kissing Läsionen) zeigten nach der ACI-Behandlung vergleichbare Ergebnisse wie Patienten mit einem singulären Defekt [65]. Außerdem verbesserte die Rekonstruktion des patellofemorales und tibiofemorales Bandapparats das klinische Resultat, wenn sie gleichzeitig mit der Knorpelbehandlung stattfand [122].

Obwohl grobe Achsenfehlstellungen als Kontraindikationen beim Einsatz der AMIC gelten, kann eine Knorpelersatztherapie erfolgreich sein, wenn die Beinachsendiformität operativ korrigiert wird. Dies beschreibt der Fallbericht eines 6 cm² großen osteochondralen Knorpeldefektes bei bestehender Varusachsendiformität [128]. Durch die gleichzeitige Umstellungsosteotomie konnte eine signifikante Verbesserung in der Lebensqualität, Schmerzreduktion und eine komplette Defektdeckung mit hyaline-ähnlichem Knorpelgewebe erzielt werden [128]. Dies deckt sich ebenfalls mit den AMIC-Fällen der vorliegenden Studie, in denen eine Korrektur der Beinachsendiformität vorgenommen wurde.

Die Ursache von Knorpelschäden ist vielfältig; sie können unmittelbar posttraumatisch als auch durch rezidivierende Mikrotraumen sowie Fehlstellungen entstehen [2]. In dieser Arbeit wurde der Einfluss der verschiedenen Ursachen der Knorpelläsionen auf das postoperative Ergebnis untersucht. In den Fällen eines trauma-assoziierten Knorpelschadens waren die postoperativen Werte der VAS signifikant höher als in den Fällen ohne stattgehabtes Unfallereignis. Bei genauer Betrachtung der Unfallanamnese zeigt sich, dass sport- und berufsbedingte Unfälle präoperativ eine bessere Gelenkfunktion im Lysholm-Score und eine niedrigere Schmerzintensität in der VAS als bei Verletzungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens aufweisen. Trotz der präoperativen Unterschiede wurden die langfristigen Ergebnisse der AMIC nicht durch den Unfallhergang beeinflusst. Ein Vergleich mit den Angaben der Literatur ist nicht möglich, da bis dato der Einfluss des Unfallhergangs auf das Outcome nach Knorpelersatztherapie nicht publiziert wurde.

Knorpelersatztherapien wie die AMIC können offen-chirurgisch mittels Arthrotomie oder auch arthroskopisch-assistiert durchgeführt werden. In der aktuellen Studie bestand kein Einfluss der chirurgischen Vorgehensweise auf das langfristige Ergebnis nach der AMIC.

Dies deckt sich mit den Angaben in der Literatur, da die Ergebnisse nach der ACI der ersten wie auch zweiten Generation im Langzeitverlauf nicht vom gewählten Operationsverfahren (offen vs. arthroskopisch) beeinflusst wurden [102].

In der Zusammenfassung verfügt die vorliegende Untersuchung über die höchste Patientenzahl und den längsten bis dato publizierten Beobachtungszeitraum nach AMIC. Es konnte gezeigt werden, dass die AMIC auch im Langzeitverlauf ein effektives und sicheres Verfahren in der Behandlung lokalisierter Knorpelschäden am Kniegelenk ist. Es soll darauf hingewiesen werden, dass keine Ergebnisverschlechterung nach zwei Jahren Beobachtungszeitraum eintritt, wie dies für die Mikrofrakturierung nachgewiesen wurde [102]. Auch wenn die Ergebnisse der AMIC und Mikrofrakturierung im Rahmen einer randomisierten Untersuchung sich nach 2 Jahren Beobachtungszeitraum nicht wesentlich voneinander unterscheiden, so ist nachgewiesen, dass sich die Ergebnisse der Mikrofrakturierung mittelfristig verschlechtern, während die guten Ergebnisse der AMIC konstant bleiben, wie dies die vorliegende Untersuchung gezeigt hat [74, 102].

Im Vergleich mit der Literatur zeigt sich, dass die Ergebnisse der AMIC der vorliegenden Untersuchung vergleichbar sind mit den langfristigen Ergebnissen der ACI [67, 129]. Die ACI ist durch das erforderliche zweizeitige operative Vorgehen technisch anspruchsvoller und teurer [69, 72].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen zudem, dass weder das Patientenalter, die Knorpeldefektlokalisierung oder -größe, die Genese des Knorpelschadens, die Wahl des operativen Zugangs oder begleitende operative Eingriffe den Langzeitverlauf nach der AMIC beeinflussen.

5. Zusammenfassung:

Einleitung: Die Autologe Matrix-Induzierte Chondrogenese (AMIC) ist ein innovatives Verfahren zur Behandlung von Gelenkknorpelschäden. Dieses Verfahren kombiniert die Mikrofrakturierung zur Gewinnung mesenchymaler Stromazellen mit der Verwendung einer zweischichtigen Kollagen Typ I/III-Membran. Bis dato wurden nur wenige Studien mit kurzem Verlaufszeitraum und kleinen Fallzahlen über die AMIC veröffentlicht.

Fragestellung: Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist, welche langfristigen Ergebnisse nach der AMIC bei der Behandlung von Knorpelläsionen am Kniegelenk in Bezug auf Lebensqualität, Schmerzfreiheit, sportliche und alltägliche Beeinträchtigungen in der bisher größten Fallserie erzielt werden können. Außerdem sollte der mögliche Einfluss von Faktoren wie z.B. Defektlokalisierung und -größe, Patientenalter, Anzahl der Voroperationen herausgearbeitet werden.

Material und Methoden: Für die vorliegende Studie wurden Patienten im Rahmen einer konsekutiven Fallserie erfasst, die aufgrund eines Gelenkknorpeldefektes am Kniegelenk mittels AMIC in der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein – Campus Lübeck behandelt wurden. Die Basisdaten der Patienten wurden prospektiv erfasst. Mittels des Lysholm-Scores (modifiziert nach Lysholm und Gillquist), des Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) und der Visuellen Analogskala (VAS) wurden die Ergebnisse ermittelt. Der Beobachtungszeitraum betrug 5 Jahre.

Ergebnisse: Eingeschlossen wurden 66 Patienten (40 männlich, 26 weiblich) im Alter von 18-70 Jahren (Mittelwert $35,98 \pm 12,18$). Die Defektgröße variierte zwischen 1 cm^2 und 12 cm^2 , wobei die Durchschnittsgröße bei $3,39 \text{ cm}^2 \pm 2,03$ lag.

Im Lysholm-Score waren die Verbesserungen der klinischen Ergebnisse im 1., 2. und 5. Jahr verglichen mit dem präoperativen Ausgang signifikant ($p \leq 0,05$). Es zeigte sich in allen Untersuchungsjahren eine statistisch signifikante Verbesserung der Schmerzintensität in der VAS verglichen mit den präoperativen Ausgangswerten. Der postoperative Mittelwert ($2,26 \pm 1,81$, $n = 42$) zeigte eine klinisch signifikante Verbesserung des Schmerzempfindens im Vergleich zum präoperativen Zustand (Mittelwert = $6,12 \pm 2,00$, $p \leq 0,05$). Im KOOS zeigten sich signifikante Verbesserungen in den Subskalen über den fünfjährigen Beobachtungszeitraum.

Zusammenfassung: Die Wiederherstellung des Gelenkknorpels bei eingetretenem Substanzdefekt bleibt weiterhin eine große Herausforderung auf dem Fachgebiet der Orthopädie und Unfallchirurgie. In der vorliegenden Studie konnten gute Ergebnisse der AMIC in dem Beobachtungszeitraum von bis zu 5 Jahren beschrieben werden. Bereits im Verlauf der ersten zwei Jahre postoperativ kam es zu einer signifikanten Verbesserung in allen numerischen Bewertungsscores, die im weiteren Verlauf nahezu konstant blieben. Es bleibt jedoch abzuwarten, ob ein Fortschreiten der Knorpelschädigung und die Entwicklung einer Arthrose verhindert werden können. Zudem sind weitere randomisierte Untersuchungen erforderlich, um einen Vergleich der AMIC mit konkurrierenden Knorpelersatztherapien zu ermöglichen.

6. Abkürzungen:

ACI:	Autologe Chondrozytenimplantation
ACL-Rekonstruktion:	Anterior Cruciate Ligament-Rekonstruktion
ACT:	Autologe Chondrozytentransplantation
AMIC:	Autologe Matrix-Induzierte Chondrogenese
AAOS:	American Association of Orthopedic Surgeons
a.p.:	anterior-posterior
BMI:	Body-Mass-Index
bzw.:	beziehungsweise
COX2-Hemmer:	Cyclooxygenase 2-Hemmer
ICRS:	International Cartilage Repair Society
IKDC:	International Knee Documentation Committee
IL-1:	Interleukin-1
KOOS:	Knee Injury and Osteoarthritis Score
MACI:	Matrix-Assoziierte Chondrozytenimplantation
MACT:	Matrixgekoppelte Autologe Chondrozytentransplantation
MMP:	Matrix-Metallo-Proteinase
MRT:	Magnetresonanztomographie
TNF-alpha:	Tumornekrosefaktor-alpha
VAS:	Visuelle Analogskala
z.B.:	zum Beispiel

7. Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1:	Klassifikation von Gelenkknorpelschäden nach den ICRS-Richtlinien, modifiziert nach Albrecht et al..
Tabelle 2:	Ein- und Ausschlusskriterien beim Einsatz des AMIC-Verfahrens.

8. Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1.a.:	Elastischer Knorpel, Ohrmuschel.
Abbildung 1.b.:	Hyaliner Knorpel, Trachea.
Abbildung 1.c:	Faserknorpel, Discus intervertebralis.
Abbildung 2.a.:	Röntgenaufnahme (a.p- Projektion) mit aufgehobenem innerem Gelenkspalt bei Arthrose.
Abbildung 2.b.:	Arthroskopisches Bild einer degenerativen Knorpelschädigung mit freiliegendem Knochen.
Abbildung 2.c und 2.d.:	MRT-Aufnahmen (T2 Wichtung) des Kniegelenks mit Gelenkspaltverschmälerung bei Knorpelschaden und Knochenmarködem.
Abbildung 3 a.-d.:	Arthroskopische Bilder der Outerbridge Klassifikation.
Abbildung 4-13:	Operative Schritte der AMIC.
Abbildung 14:	Verteilung der Defektlokalisationen.
Abbildung 15:	Verteilung der durchschnittlichen Defektgröße auf die verschiedenen Defektlokalisationen.
Abbildung 16:	Verteilung der Patienten auf die Defektgrößengruppen 1-4.
Abbildung 17:	Graphische Darstellung des Lysholm-Scores über den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren.
Abbildung 18:	Graphische Darstellung der VAS-Werte über den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren.
Abbildung 19:	Darstellung der Ergebnisse des Gesamt-KOOS über den Verlaufszeitraum von 5 Jahren.

- Abbildung 20-24: Ergebnisse der Subskalen des KOOS.
- Abbildung 25: Abhängigkeit der Werte des Lysholm-Scores vom Alter der Patienten.
- Abbildung 26: Abhängigkeit der VAS Werte vom Alter der Patienten.
- Abbildung 27-31: Subskalen des KOOS und Gesamt-KOOS in Abhängigkeit von den Altersgruppen.

9. Literaturverzeichnis:

1. Simon, T.M. and D.W. Jackson, *Articular cartilage: injury pathways and treatment options*. Sports Med Arthrosc, 2006. **14**(3): p. 146-54.
2. Siewert J.R., S.H.J., *Chirurgie*. In: Raschke M.J, Haas N.P. (Hrsg): *Unfallchirurgie*. Vol. 9.Auflage. 2012, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 1119.
3. Riede N.U., S.H.E., Werner M, *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 2004, Stuttgart: Thieme.
4. Thomas, C., *Histopathologie. Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differenzialdiagnostik*. 2006 . Stuttgart: Schattauer.
5. Buckwalter, J.A., *Articular cartilage: injuries and potential for healing*. J Orthop Sports Phys Ther, 1998. **28**(4): p. 192-202.
6. Breuer, C., *Zur Dynamik der Sportnachfrage im Lebenslauf*. Sport und Gesellschaft, Lucius Verlag Stuttgart, Jahrgang 1 (2004), Heft 1: p. S: 50-72. Unter: <http://sportundgesellschaft.de/index.php/sportundgesellschaft/article/download/27/23>. Tag des Zugriffs: 19.03.2013.
7. https://www.sport.kit.edu/rd_download/bb3.pdf. Zugriffsdatum: 15.11.2014.
8. www.uni-bayreuth.de/blick-in-die-forschung/26-2011.pdf. Zugriffsdatum: 15.11.2014.
9. www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/.../03_04_teil_1_kapitel_02.pdf? Die Bedeutung des Sports in der Gesellschaft. Zugriffsdatum: 15.11.2014.
10. Weimer, S. *Risikante Sportarten. Vor allem Untrainierte ziehen sich häufig Schäden an Knochen, Knorpeln und Sehnen*. 29.10.2012
11. Böcker W, D.H., Heitz P.U., Höfler G., Kreipe H, Moch H *Pathologie*. In: Bruder E, Aigner Th (Hrsg): *Gelenke*. 2012, München: Urban & Fischer bei Elsevier.
12. Laberge MA, B.T., Virayavanich W, Nardo L, Nevitt MC, Lynch J, McCulloch CE, Link TM, *Obesity increases the prevalence and severity of focal knee abnormalities diagnosed using 3T MRI in middle-aged subjects--data from the Osteoarthritis Initiative*. Skeletal Radiol., 2012 Jun. **41**(6): p. 633-41.
13. Benthien, J.P., M. Schwaninger, and P. Behrens, *We do not have evidence based methods for the treatment of cartilage defects in the knee*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2011. **19**(4): p. 543-52.

14. Benninghoff A, D.D., *Anatomie. Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie. In: Drenckhahn D, Hunziker E (Hrsg.): Knorpelgewebe. Band 1.* 2008, München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
15. Moore K.L., P.T.V.N., Viebahn C, *Embryologie: Entwicklungsstadien - Frühentwicklung - Organogenese - Klinik.* 2007, München: Elsevier, Urban & Fischer.
16. Aumüller G, A.G., Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, Wurzinger L.J. , *Anatomie. Duale Reihe.* 2.Auflage. 2010, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
17. Löffler G, P.P.E., Heinrich P.C., *Biochemie & Pathobiochemie. In: Deutzmann R, Bruckner-Tudermann L, Bruckner P (Hrsg): Binde-und Stützgewebe.* 8.Auflage. 2007, Heidelberg: Springer.
18. Welsch., U., *Lehrbuch Histologie.* Vol. 3.Auflage. 2010, München: Urban & Fischer. S: 90-124.
19. Welsch., U., *Sobotta. Atlas Histologie.* 7.Auflage. 2005, München: Urban & Fischer/Elsevier.
20. Marieb E.N., M.J.B., Wilhelm P.B., *Human Anatomy,* ed. t. Edition. 2009, United States: Pearson.Benjamin Cummings.
21. Voll M, W.K., Schünke M, Schulte E, Schumacher U. , *Lernatlas der Anatomie. Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem.* 2. überarbeitete Auflage. 2007, Stuttgart: Thieme Verlag.
22. Berg J.M., T.J.L., Stryer L. , *Stryer Biochemie* 7.Auflage. 2012, Heidelberg: Springer Spektrum Akademischer Verlag.
23. Gille, J.J., *Matrixinduzierte Knorpelersatztherapie. Med.Habil.Schr. Lübeck, 2009.*
24. Widuchowski, W., J. Widuchowski, and T. Trzaska, *Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies.* Knee, 2007. **14**(3): p. 177-82.
25. Aroen, A., et al., *Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies.* Am J Sports Med, 2004. **32**(1): p. 211-5.
26. Soder, R.B., et al., *MRI of the knee in asymptomatic adolescent swimmers: a controlled study.* Br J Sports Med, 2012. **46**(4): p. 268-72.
27. Nepple, J.J., et al., *Full-thickness knee articular cartilage defects in national football league combine athletes undergoing magnetic resonance imaging: prevalence, location, and association with previous surgery.* Arthroscopy, 2012. **28**(6): p. 798-806.

28. Spahn G, W.J., Hofmann GO, Schiele R., *Prevalence and Distribution of Knee Cartilage Lesions in Sportspeople and Non-Sportspeople: Results of a Retrospective Arthroscopic Study*. Sportverletzung Sportschaden, 2013 Feb 14.
29. Hame, S.L. and R.A. Alexander, *Knee osteoarthritis in women*. Curr Rev Musculoskelet Med, 2013.
30. Wei S, J.G., Venn A, Cicuttini F, March L, Otahal P, Cross M, Dalton M, Dwyer T, Ding C, *The association between parity and knee cartilage in young women*. Rheumatology (Oxford), 2012 Nov. **51(11)**: p. 2039-45.
31. Niethard F.U., P.J., Biberthaler P., *Orthopädie und Unfallchirurgie. Duale Reihe*. Vol. 6. Auflage. 2009, Stuttgart: Thieme Verlag.
32. Duda, G.N., et al., *Chondrocyte death precedes structural damage in blunt impact trauma*. Clin Orthop Relat Res, 2001(393): p. 302-9.
33. Müller-Hilke, *Zur Pathogenese der Arthrose - eine Momentaufnahme*. Z Rheumatol, 2007. **66**: p. 703-705.
34. Müller-Hilke, *Zur pathogenese der Arthrose- eine Momentaufnahme*. Z Rheumatol., 2007. **66**: p. 703-705.
35. Kizawa H. et al., *Global analyses of gene expression in early experimental osteoarthritis*. Arthritis Rheum, 2007. **56(6)**: p. 1854-68.
36. Appleton, C.T., et al., *Global analyses of gene expression in early experimental osteoarthritis*. Arthritis Rheum, 2007. **56(6)**: p. 1854-68.
37. Watters, J.W., et al., *Inverse relationship between matrix remodeling and lipid metabolism during osteoarthritis progression in the STR/Ort mouse*. Arthritis Rheum, 2007. **56(9)**: p. 2999-3009.
38. Lambrecht, S., et al., *Differential expression of alphaB-crystallin and evidence of its role as a mediator of matrix gene expression in osteoarthritis*. Arthritis Rheum, 2009. **60(1)**: p. 179-88.
39. Schewe B, W.K., *Therapie von Knorpelschäden. Was ist gesichert? Trauma und Berufskrankheit 2006, 6.April.2006*. **8(Supplement 1)**: p. 49-54.
40. Madry H, G.U., Knusten G, *Knorpelrekonstruktion und Gelenkerhalt: Medikamentöse und operative Möglichkeiten. Cartilage Repair and Joint Preservation: Medical and Surgical Treatment Options*. Deutsches Ärzteblatt, 2011. **108(40)**: p. 669-77.
41. Felson, D.T., *Risk factors for osteoarthritis: understanding joint vulnerability*. Clin Orthop Relat Res, 2004(427 Suppl): p. S16-21.

42. Gaught, A.M. and K.A. Carneiro, *Evidence for determining the exercise prescription in patients with osteoarthritis*. Phys Sportsmed, 2013. **41**(1): p. 58-65.
43. De Filippis, L., et al., [*Epidemiology and risk factors in osteoarthritis: literature review data from "OASIS" study*]. Reumatismo, 2004. **56**(3): p. 169-84.
44. Brkic M., W.P., Vogl T.J., Meurer A., *Diagnostik des Kniegelenks. Teil 1: Klinische Untersuchung*. Orthopädie und Unfallchirurgie up2date 8, 2013: p. 359-378.
45. Javaid, M.K., et al., *Pre-radiographic MRI findings are associated with onset of knee symptoms: the most study*. Osteoarthritis Cartilage, 2010. **18**(3): p. 323-8.
46. von Recum J., W.A., *Arthroskopie ohne vorherige MRT*. Trauma und Berufskrankheit 2008.10, 2008: p. (Supplement 3) 352-356.
47. Aschenbrenner I., B.P., *Arthrose. DGU-Patienteninformationen. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie*. Aug.2012.
48. Gigante A, C.S., Calcagno S., Busilacchi A., Enea D, *Arthroscopic Knee Cartilage Repair With Covered Microfracture and Bone Marrow Concentrate*. Arthroscopy Techniques 2012. **1**(2): p. e175-e180.
49. Lübeck, K.f.R.U.-S.
50. Bös L., E.A., *Arthroskopische Diagnostik und Klassifikation von Knorpelschäden. Arthroscopic diagnosis and classification of articular cartilage lesions*. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 2003: p. 181-183.
51. Liese, J., *Humane demineralisierte Knochenmatrix (DBM) in Tissue Engineering von humanem Knorpelgewebe*. Med.Diss. Charite-Berlin. Nov.2009 .
52. Wehling, M., *Klinische Pharmakologie*. 2011, Stuttgart: Thieme.
53. Adams, T., et al., *Physical therapy management of knee osteoarthritis in the middle-aged athlete*. Sports Med Arthrosc, 2013. **21**(1): p. 2-10.
54. Atkins DV, E.D., *The effects of self-massage on osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial*. Int J Ther Massage Bodywork, 2013. **6**(1): p. 4-14.
55. Karow T, L.-R.R., *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2013. In: Analgetika und Schmerztherapie*. 21. Auflage. 2012, Pulheim: Thomas Karow.
56. Lind, M., et al., [*Surgery on articular cartilage: from debridement to tissue engineering*]. Ugeskr Laeger, 2005. **167**(40): p. 3763-7.

57. Moseley, J.B., et al., *A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee*. N Engl J Med, 2002. **347**(2): p. 81-8.
58. Gille, J., Moeckel G, Bark S, Behrens P, *Novel Cartilage Repair Strategies - The AMIC Technique*. Journal of Orthopedics, 2012. **4**, no **3**: p. 99-104.
59. Steinwachs, M.R., T. Guggi, and P.C. Kreuz, *Marrow stimulation techniques*. Injury, 2008. **39 Suppl 1**: p. S26-31.
60. Steadman, J.R., Rodkey W.G., Singleton S.B., Briggs K.K., *Microfracture technique for full-thickness chondral defects: Technique and clinical results*. Operative Techniques in Orthopaedics, Oct.1997. **7**(4): p. 300-304.
61. Steadman, J.R., Rodkey W.G., Briggs K.K., Rodrigo J.J., *Die Technik der Mikrofrakturierung zur Behandlung von kompletten Knorpeldefekten im Kniegelenk*. Orthopäde. Springer Verlag 1999, 1999. **28**: p. 26-32.
62. Bernholt J., H.J., *Knorpelersatzgewebe durch Mikrofrakturierung. Cartilage repair using microfracture technique*. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 2003. Jahrgang 54(6): p. 218-221.
63. Valderrabano, V., et al., *Reconstruction of osteochondral lesions of the talus with autologous spongiosa grafts and autologous matrix-induced chondrogenesis*. Am J Sports Med, 2013. **41**(3): p. 519-27.
64. Emre, T.Y., et al., *Factors affecting the outcome of osteochondral autografting (mosaicplasty) in articular cartilage defects of the knee joint: retrospective analysis of 152 cases*. Arch Orthop Trauma Surg, 2013.
65. Ossendorf, C., et al., *Autologous chondrocyte implantation (ACI) for the treatment of large and complex cartilage lesions of the knee*. Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol, 2011. **3**: p. 11.
66. Ossendorf, C., et al., *Autologous chondrocyte implantation for the treatment of large full-thickness cartilage lesions of the knee*. Saudi Med J, 2007. **28**(8): p. 1251-6.
67. Kreuz, P.C., et al., *Treatment of focal degenerative cartilage defects with polymer-based autologous chondrocyte grafts: four-year clinical results*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(2): p. R33.
68. Erggelet C, K.P., Mrosek EH, Schagemann JC, Lahm A, Ducommun PP, Ossendorf C, *Autologous chondrocyte implantation versus ACI using 3D-bioresorbable graft for the treatment of large full-thickness cartilage lesions of the knee*. Arch Orthop Trauma Surg, 2010 Aug. **130**(8): p. 957-64.

69. Behrens, P., et al., *Matrix-associated autologous chondrocyt transplantation/implantation (MACT/MACI)--5-year follow-up*. Knee, 2006. **13**(3): p. 194-202.
70. Piontek, T., et al., *All-arthroscopic AMIC procedure for repair of cartilage defects of the knee*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2012. **20**(5): p. 922-5.
71. Benthien, J.P. and P. Behrens, *Autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC). A one-step procedure for retropatellar articular resurfacing*. Acta Orthop Belg, 2010. **76**(2): p. 260-3.
72. Benthien, J.P. and P. Behrens, *The treatment of chondral and osteochondral defects of the knee with autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC): method description and recent developments*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2011. **19**(8): p. 1316-9.
73. Gigante A, C.S., Cecconi S, Ramazzotti S, Enea D, *Use of collagen scaffold and autologous bone marrow concentrate as a one-step cartilage repair in the knee: histological results of second-look biopsies at 1 year follow-up*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2011 Jan-Mar. **24** (1Suppl 2): p. 69-72.
74. Gille, J., et al., *Outcome of Autologous Matrix Induced Chondrogenesis (AMIC) in cartilage knee surgery: data of the AMIC Registry*. Arch Orthop Trauma Surg, 2013. **133**(1): p. 87-93.
75. Gille, J., et al., *Mid-term results of Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis for treatment of focal cartilage defects in the knee*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2010. **18**(11): p. 1456-64.
76. Neumann, K., et al., *Chondrogenic differentiation capacity of human mesenchymal progenitor cells derived from subchondral cortico-spongious bone*. J Orthop Res, 2008. **26**(11): p. 1449-56.
77. http://www.geistlich-surgery.com/amic_knie_de.html, *Chondro-Gide. AMIC im Knie.Geistlich Surgery. Datum des Zugriffs: 14.01.2014*.
78. Wimmer, E., *Mittelfristige Ergebnisse der autologen matrixinduzierten Chondrogenese (AMIC)*. Medizinische Dissertation. Universität zu Lübeck. 2010.
79. Knoferle, J., et al., *Apolipoprotein e4 produced in GABAergic interneurons causes learning and memory deficits in mice*. J Neurosci, 2014. **34**(42): p. 14069-78.
80. www.fomt.info/Frageboegen/Lysholm-Score.pdf. Zugriffsdatum: 30.11.2014.
81. www.koos.nu/KOOSAustria-German.pdf. Zugriffsdatum: 30.11.2014.

82. <http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/weber-lars-2011-02-14/HTML/chapter2.html>. Zugriffsdatum: 30.11.2014.
83. Wolter, M., *Die Nachbehandlung der vorderen Kreuzbandplastik mit und ohne Orthese - eine Vergleichsstudie*. Medizinische Dissertation. Ludwig-Maximilians-Universität München. 2009.
84. Lysholm, J. and J. Gillquist, *Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale*. Am J Sports Med, 1982. **10**(3): p. 150-4.
85. Schmidt, V., *Klinische und radiologische Ergebnisse 2 bis 5 Jahre nach partieller Meniskusresektion bzw. Meniskusnaht*. Medizinische Dissertation. Universität Ulm. 2008.
86. Briggs, K.K., et al., *Lysholm score and Tegner activity level in individuals with normal knees*. Am J Sports Med, 2009. **37**(5): p. 898-901.
87. Funke F., R.U.-D., *Visual Analogue Scales in Online Surveys: Non-Linear Data Categorization by Transformation with Reduced Extremes*. University of Zurich.
88. Reips U-D., F.F., *Interval-level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator*. Behavior Research Methods, 2008. **40** (3): p. 699-707.
89. Jensen, M.P., C. Chen, and A.M. Brugger, *Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain*. J Pain, 2003. **4**(7): p. 407-14.
90. Grant, S., et al., *A comparison of the reproducibility and the sensitivity to change of visual analogue scales, Borg scales, and Likert scales in normal subjects during submaximal exercise*. Chest, 1999. **116**(5): p. 1208-17.
91. www.arztbibliothek.de/mdb/downloads/nvl/kreuzschmerz/ph/kreuzschmerz-se1.pdf, *Visuelle Analogskala (VAS)*. Datum des Zugriffs: 07.06.2013.
92. Roos, E.M., et al., *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--development of a self-administered outcome measure*. J Orthop Sports Phys Ther, 1998. **28**(2): p. 88-96.
93. Kick, S.M., *Testtheoretische Überprüfung einer deutschen Version des Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) bei Patienten mit fortgeschrittener Gonarthrose*. Universität Ulm. 2005.
94. Roos, E.M., et al., *Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--validation of a Swedish version*. Scand J Med Sci Sports, 1998. **8**(6): p. 439-48.

95. Achtnich, A.E., *Klinische und röntgenologische Ergebnisse nach zementfreiem Kniegelenksoberflächenersatz Typ LCS. Medizinische Dissertation Charite-Universitätsmedizin Berlin. 2012.*
96. Rößner, A., *Änderung der Aktivität und der Lebensqualität nach Implantation eines bikondylären Oberflächenersatzes bei Gonarthrose. Dissertation. Universität Gießen, 2006.*
97. Diehl, P., et al., *[Conservative therapy of osteoarthritis]. Orthopade, 2013. 42(2): p. 125-39.*
98. Redler, L.H., et al., *Management of articular cartilage defects of the knee. Phys Sportsmed, 2012. 40(1): p. 20-35.*
99. Steinwachs, M.R., et al., *[Current treatment for cartilage damage in the patellofemoral joint]. Orthopade, 2008. 37(9): p. 841-7.*
100. Anders, S., et al., *A Randomized, Controlled Trial Comparing Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC(R)) to Microfracture: Analysis of 1- and 2-Year Follow-Up Data of 2 Centers. Open Orthop J, 2013. 7: p. 133-43.*
101. Henn, R.F., 3rd and A.H. Gomoll, *A review of the evaluation and management of cartilage defects in the knee. Phys Sportsmed, 2011. 39(1): p. 101-7.*
102. Harris, J.D., et al., *Autologous chondrocyte implantation: a systematic review. J Bone Joint Surg Am, 2010. 92(12): p. 2220-33.*
103. Anders, S., et al., *[Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation (MACT). Minimally invasive technique in the knee]. Oper Orthop Traumatol, 2008. 20(3): p. 208-19.*
104. Van Assche, D., et al., *Autologous chondrocyte implantation versus microfracture for knee cartilage injury: a prospective randomized trial, with 2-year follow-up. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2010. 18(4): p. 486-95.*
105. Negrin, L., et al., *Clinical outcome after microfracture of the knee: a meta-analysis of before/after-data of controlled studies. Int Orthop, 2012. 36(1): p. 43-50.*
106. Schiavone Panni A, C.S., Vasso M., *The management of knee cartilage defects with modified amic technique: preliminary results. Int J Immunopathol Pharmacol, 2011: p. 149-52.*
107. Vanlauwe, J., et al., *Five-year outcome of characterized chondrocyte implantation versus microfracture for symptomatic cartilage defects of the knee: early treatment matters. Am J Sports Med, 2011. 39(12): p. 2566-74.*

108. Behery O, S.R., Harris JD, Flanigan DC, *Treatment of cartilage defects of the knee: expanding on the existing algorithm*. Clin J Sport Med, 2014. Jan;24. **(1)**: p. 21-30.
109. Solheim, E., et al., *Microfracture treatment of single or multiple articular cartilage defects of the knee: a 5-year median follow-up of 110 patients*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2010. **18**(4): p. 504-8.
110. Schiavone Panni A, C.S., Vasso M., *The management of knee cartilage defects with modified amic technique: preliminary results*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2011: p. 149-52.
111. Niemeyer, P., et al., *Long-term outcomes after first-generation autologous chondrocyte implantation for cartilage defects of the knee*. Am J Sports Med, 2014. **42**(1): p. 150-7.
112. Kreuz, P.C., et al., *Repair of focal cartilage defects with scaffold-assisted autologous chondrocyte grafts: clinical and biomechanical results 48 months after transplantation*. Am J Sports Med, 2011. **39**(8): p. 1697-705.
113. Kreuz P.C., M.S., Ossendorf C., Kaps C., Erggelet C., *Treatment of focal degenerative cartilage defects with polymer-based autologous chondrocyte grafts: four-year clinical results*. Arthritis Res Ther, 2009(11(2):R33): p. Published online 2009 March.
114. Balain, B., et al., *Effects of knee compartment, concomitant surgery and smoking on medium-term outcome of microfracture*. Knee, 2012. **19**(4): p. 440-4.
115. Kreuz, P.C., et al., *Results after microfracture of full-thickness chondral defects in different compartments in the knee*. Osteoarthritis Cartilage, 2006. **14**(11): p. 1119-25.
116. Niemeyer, P., et al., *Autologous chondrocyte implantation for treatment of focal cartilage defects in patients age 40 years and older: A matched-pair analysis with 2-year follow-up*. Am J Sports Med, 2010. **38**(12): p. 2410-6.
117. Bekkers, J.E., M. Inklaar, and D.B. Saris, *Treatment selection in articular cartilage lesions of the knee: a systematic review*. Am J Sports Med, 2009. **37 Suppl 1**: p. 148S-55S.
118. Rodriguez-Merchan, E.C., *Regeneration of articular cartilage of the knee*. Rheumatol Int, 2013. **33**(4): p. 837-45.
119. Kreuz, P.C., et al., *Influence of sex on the outcome of autologous chondrocyte implantation in chondral defects of the knee*. Am J Sports Med, 2013. **41**(7): p. 1541-8.

120. Kreuz PC, M.S., Erggelet C, von Keudell A, Tischler T, Kaps C, Niemeier P, Hirschmüller A., *Is gender influencing the biomechanical results after autologous chondrocyte implantation?* Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2014 Jan;22((1)): p. 72-9.
121. Salzmänn, G.M., et al., *Reoperative characteristics after microfracture of knee cartilage lesions in 454 patients.* Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2013. **21**(2): p. 365-71.
122. Behery, O., et al., *Treatment of cartilage defects of the knee: expanding on the existing algorithm.* Clin J Sport Med, 2014. **24**(1): p. 21-30.
123. Basad, E., et al., *Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomised study.* Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2010. **18**(4): p. 519-27.
124. Proffen, B., A. von Keudell, and P. Vavken, *[Evidence-based therapy for cartilage lesions in the knee - regenerative treatment options].* Z Orthop Unfall, 2012. **150**(3): p. 280-9.
125. Widuchowski, W., et al., *Isolated full thickness chondral injuries. Prevalance and outcome of treatment. A retrospective study of 5233 knee arthroscopies.* Acta Chir Orthop Traumatol Cech, 2008. **75**(5): p. 382-6.
126. Pestka, J.M., et al., *Clinical outcome of autologous chondrocyte implantation for failed microfracture treatment of full-thickness cartilage defects of the knee joint.* Am J Sports Med, 2012. **40**(2): p. 325-31.
127. Minas T, G.A., Rosenberger R, Royce RO, Bryant T., *Increased failure rate of autologous chondrocyte implantation after previous treatment with marrow stimulation techniques.* Am J Sports Med, 2009 May 27((5)): p. 902-8.
128. de Girolamo, L., et al., *Modified autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC) for the treatment of a large osteochondral defect in a varus knee: a case report.* Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2012. **20**(11): p. 2287-90.
129. Niemeier, P., et al., *First-generation versus second-generation autologous chondrocyte implantation for treatment of cartilage defects of the knee: a matched-pair analysis on long-term clinical outcome.* Int Orthop, 2014. **38**(10): p. 2065-70.

10. Anhang:

10.1. Ethikvotum:



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck - Ratzeburger Allee 160 - 23538 Lübeck

Herrn
PD Dr. med. Justus Gille
Klinik für Chirurgie des Stütz- und
Bewegungsapparates

im Hause

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. F. Gieseler
Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 500 4639
Fax: +49 451 500 3026
janine.erdmann@medizin.uni-
luebeck.de

Aktenzeichen: 08-065
Datum: 25. Februar 2013

**Mittelfristige Ergebnisse der autologen matrix-induzierten Chondrogenese - AMIC
Hier: Studierenerweiterung – Ihr Schreiben vom 14. März 2013**

Sehr geehrter Herr Dr. Gille,

die Studierenerweiterung um die Datenerhebung und eine klinische Nachuntersuchung im Rahmen des
vorbestehenden Nachuntersuchungsprotokolls nehme ich zur Kenntnis.

Es bedarf keiner weiteren Begutachtung durch die Kommission.

Mit freundlichen Grüßen und den besten Wünschen für den
weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich

Ihr


Prof. Dr. med. Frank Gieseler
Stellv. Vorsitzender

10.2. Lysholm-Score (modifizierter Score nach Lysholm und Gillquist):

LYSHOLM SCORE (MODIFIZIERTER SCORE NACH LYSHOLM UND GILLQUIST)

HINKEN	
• nein	5
• wenig oder zeitweise	3
• stark oder immer	1
BELASTUNG	
• Vollbelastung	5
• Gehstützen oder Stock	3
• Belastung nicht möglich	0
BLOCKIERUNG	
• keine Blockierung und kein Gefühl der Einklemmung	15
• Gefühl der Einklemmung aber keine Blockierung	10
• gelegentliche Blockierung	6
• häufige Blockierung	2
• blockiertes Gelenk bei Untersuchung	0
INSTABILITÄT	
• Niemals "giving way" Phänomen	25
• "giving way" selten während des Sports oder anderer schwerer Anstrengung	20
• "giving way" häufig während des Sports oder anderer schwerer Anstrengung (oder unmöglich, daran teilzunehmen)	15
• "giving way" gelegentlich während Tätigkeiten des Alltags	10
• "giving way" oft während Tätigkeiten des Alltags	5
• "giving way" bei jedem Schritt	0
SCHMERZEN	
• keine	25
• unregelmäßig and gering während schwerer Anstrengung	20
• deutlich/ausgeprägt während schwerer Anstrengung	15
• deutlich während oder nach dem Gehen von mehr als 2km	10
• deutlich während oder nach dem Gehen von weniger als 2km	5
• ständig	0
SCHWELLUNG	
• keine	10
• bei schwere Anstrengung	6
• bei gewöhnlicher Anstrengung	2
• ständig	0
TREPPENSTEIGEN	
• kein Problem	10
• ein wenig beeinträchtigt	6
• Schritt für Schritt	2
• nicht möglich	0
HOCKEN	
• kein Problem	5
• wenig beeinträchtigt	4
• nicht über 90°	2
• nicht möglich	0

Ergebnis:

10.3. Knee Injury and Osteoarthritis outcome Score (KOOS):

Knee and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), German version LK1.01

1

„KOOS“ KNIEFRAGEBOGEN

Datum: ____/____/____ Geburtsdatum: ____/____/____

Patienten Nr: _____

ANLEITUNG: Dieser Ankreuzbogen befragt Sie, welchen Eindruck Sie von Ihrem Knie haben. Die dadurch gewonnene Information wird uns helfen zu überwachen, wie es Ihnen mit Ihrem Knie geht und wie gut Sie in der Lage sind, Ihre üblichen Aktivitäten zu verrichten. Beantworten Sie bitte jede Frage durch ankreuzen des zugehörigen Kästchens. Bitte nur ein Kästchen pro Frage ankreuzen. Wenn Sie sich unsicher sind, wie Sie die Frage beantworten sollen, wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen am zutreffendsten erscheint.

Symptome

Diese Fragen beziehen sich auf Beschwerden von Seiten Ihres Kniegelenkes in der **vergangenen Woche**.

S1. Haben Sie Schwellungen an Ihrem Knie?

niemals selten manchmal oft immer

S2. Fühlen Sie manchmal ein Mahlen, hören Sie manchmal ein Klicken oder irgendein Geräusch, wenn Sie Ihr Knie bewegen?

niemals selten manchmal oft immer

S3. Bleibt Ihr Knie manchmal hängen, oder blockiert es, wenn Sie es bewegen?

niemals selten manchmal oft immer

S4. Können Sie Ihr Knie ganz ausstrecken?

immer oft manchmal selten nie

S5. Können Sie Ihr Knie ganz beugen?

immer oft manchmal selten nie

Steifigkeit

Die nachfolgenden Fragen betreffen die Steifigkeit Ihres Kniegelenkes während der **letzten Woche**. Unter Steifigkeit versteht man ein Gefühl der Einschränkung oder Verlangsamung der Fähigkeit Ihr Kniegelenk zu bewegen.

Für jede der nachfolgenden Aktivitäten sollen Sie das Ausmaß der Schwierigkeiten angeben, welche Sie durch Ihr Kniegelenk innerhalb der letzten Woche erfahren haben.

S6. Wie stark ist Ihre KniestEIFigkeit morgens direkt nach dem Aufstehen?

keine schwach mäßig stark sehr stark

S7. Wie stark ist Ihre KniestEIFigkeit nach dem Sie saßen, lagen, oder sich ausruhten im **Verlauf des Tages**?

keine schwach mäßig stark sehr stark

„KOOS“ KNIEFRAGEBOGEN

Knee and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), German version LK1.01

2

Schmerzen

P1. Wie oft tut Ihnen Ihr Knie weh?

niemals monatlich wöchentlich täglich immer

Wie ausgeprägt waren Ihre Schmerzen in der **vergangenen Woche** als Sie z.B.:

P2. sich im Knie drehen?

keine schwach mäßig stark sehr stark

P3. Ihr Knie ganz ausstrecken?

keine schwach mäßig stark sehr stark

P4. Ihr Knie ganz beugen?

keine schwach mäßig stark sehr stark

P5. auf ebenem Boden gehen?

keine schwach mäßig stark sehr stark

P6. Treppen herauf oder heruntergehen?

keine schwach mäßig stark sehr stark

P7. nachts im Bett liegen?

keine schwach mäßig stark sehr stark

P8. saßen oder lagen, z.B. auf der Couch?

keine schwach mäßig stark sehr stark

P9. aufrecht standen?

keine schwach mäßig stark sehr stark

Aktivitäten des täglichen Lebens

Die nachfolgenden Fragen beziehen sich auf Ihre körperliche Leistungsfähigkeit. Hierunter verstehen wir Ihre Fähigkeit sich selbständig zu bewegen bzw. sich selbst zu versorgen.

Für jede der nachfolgenden Aktivitäten sollen Sie das Ausmaß der Schwierigkeiten angeben, welche Sie durch Ihr Kniegelenk innerhalb der **letzten Woche** erfahren haben.

Welche Schwierigkeiten hatten Sie **letzte Woche** als Sie z.B.:

A1. Treppen herunterstiegen?

keine wenig einige große sehr große

A2. Treppen hinaufstiegen?

keine wenig einige große sehr große

A3. vom Sitzen aufstanden?

keine wenig einige große sehr große

Welche Schwierigkeiten hatten Sie **letzte Woche** als Sie z.B.:

A4. standen?

keine wenig einige große sehr große

A5. sich bückten um z.B. etwas vom Boden aufzuheben?

keine wenig einige große sehr große

A6. auf ebenen Boden gingen?

keine wenig einige große sehr große

A7. ins Auto ein- oder ausstiegen?

keine wenig einige große sehr große

A8. einkaufen gehen?

keine wenig einige große sehr große

A9. Strümpfe/Socken anzogen?

keine wenig einige große sehr große

A10. vom Bett aufstehen?

keine wenig einige große sehr große

A11. Strümpfe/Socken auszogen?

keine wenig einige große sehr große

A12. im Bett lagen und sich drehen, ohne das Knie dabei zu beugen?

keine wenig einige große sehr große

A13. in oder aus der Badewanne kamen?

keine wenig einige große sehr große

A14. saßen?

keine wenig einige große sehr große

A15. sich auf die Toilette setzten oder aufstehen?

keine wenig einige große sehr große

A16. schwere Hausarbeit verrichteten (schrubben, Garten umgraben, ...)?

keine wenig einige große sehr große

A17. leichte Hausarbeit verrichteten (Staub wischen, kochen, ...)?

keine wenig einige große sehr große

Sport und Freizeit

Die nachfolgenden Fragen beziehen sich auf Ihre körperliche Belastbarkeit im Rahmen eher sportlicher Aktivitäten. Für jede der nachfolgenden Aktivitäten sollen Sie das Ausmaß der Schwierigkeiten angeben, welche Sie durch Ihr Kniegelenk innerhalb der letzten Woche erfahren haben.

Hatten Sie Schwierigkeiten **letzte Woche** als Sie z.B.:

SP1. in die Hocke gingen?

keine wenig einige große sehr große

SP2. rannten?

keine wenig einige große sehr große

SP3. hüpfen?

keine wenig einige große sehr große

SP4. sich auf Ihrem kranken Knie umdrehen?

keine wenig einige große sehr große

SP5. sich hinknieten?

keine wenig einige große sehr große

Beeinflussung der Lebensqualität durch das betroffene Knie

Q1. Wie oft spüren Sie Ihr erkranktes Knie?

nie monatlich wöchentlich täglich immer

Q2. Haben Sie Ihre Lebensweise verändert um eventuell Ihrem Knie schadende Tätigkeiten zu vermeiden?

nicht wenig etwas stark vollständig

Q3. Wie sehr macht es Ihnen zu schaffen, daß Ihr Knie nicht stabil ist?

gar nicht wenig einiges schlimm sehr schlimm

Q4. Wie würden Sie insgesamt die Schwierigkeiten bewerten die Sie durch das Knie haben?

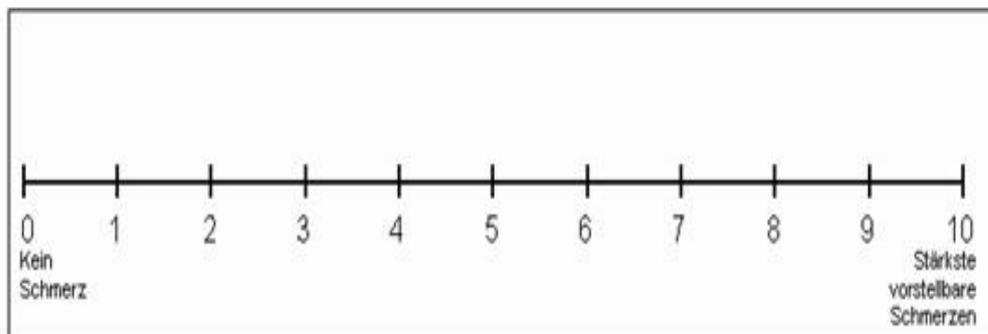
keine wenig etwas große sehr große

Vielen Dank für die Beantwortung aller Fragen dieses Fragebogens

10.4. Berechnung des KOOS:

1. Schmerz (PAIN)	$100 - \frac{\text{total score P1 to P9} \times 100}{36}$	=	_____
2. Symptome (SYMPTOMS)	$100 - \frac{\text{total score S1 to S7} \times 100}{28}$	=	_____
3. Funktionen des täglichen Lebens (ADL)	$100 - \frac{\text{total score A1 to A17} \times 100}{68}$	=	_____
4. Funktionen beim Sport (SPORT&RECREATION)	$100 - \frac{\text{total score SP1 to SP5} \times 100}{20}$	=	_____
5. Lebensqualität (QUALITY OF LIFE)	$100 - \frac{\text{total score Q1 to Q4} \times 100}{16}$	=	_____
6. KOOS gesamt	$100 - \frac{\text{total score F1 to F42} \times 100}{168}$	=	_____

10.5. Visuelle Analogskala (VAS):



10.6. Publikation:



Online Submissions: <http://www.wjgnet.com/esps/>
Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
DOI: 10.5312/wjo.v5.i4.444

World J Orthop 2014 September 18; 5(4): 444-449
ISSN 2218-5836 (online)
© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

TOPIC HIGHLIGHT

WJO 5th Anniversary Special Issues (5): Knee

Enhanced microfracture techniques in cartilage knee surgery: Fact or fiction?

Stefan Bark, Tomasz Piontek, Peter Behrens, Sabreen Mkalaluh, Deike Varoga, Justus Gille

Stefan Bark, Sabreen Mkalaluh, Justus Gille, Department of Trauma and Reconstructive Surgery, University of Schleswig-Holstein, Campus Luebeck, 23562 Luebeck, Germany
Tomasz Piontek, Rehasport Clinic, 60-201 Poznań, Poland
Peter Behrens, Chirurgie, Unfallchirurgie, Notfälle und Orthopädie (CUNO) Hamburg, 22045 Hamburg, Germany
Deike Varoga, Department of Orthopaedic and Trauma Surgery, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, 24105 Kiel, Germany

Author contributions: All authors created clinical studies which are presented in this paper; Bark S wrote the paper and Gille J corrected it.

Correspondence to: Bark Stefan, MD, Department of Trauma and Reconstructive Surgery, University of Schleswig-Holstein, Ratzeburger Allee 160, 23538 Campus Luebeck, Germany. stefan.bark@uksh.de
Telephone: +49-451-5002642

Received: January 3, 2014 Revised: May 28, 2014

Accepted: June 10, 2014

Published online: September 18, 2014

techniques. PubMed and the Cochrane database were searched to identify relevant studies. We used a comprehensive search strategy with no date or language restrictions to locate studies that examined the AMIC[®] technique and microfracture. Search keywords included cartilage, microfracture, AMIC[®], knee, Chondro-Gide[®]. Besides this, we included our own experiences and study authors were contacted if more and non published data were needed. Both cartilage repair techniques represent an effective and safe method of treating full-thickness chondral defects of the knee in selected cases. While results after microfracture deteriorate with time, mid-term results after AMIC[®] seem to be enduring. Randomized studies with long-term follow-up are needed whether the grafted area will maintain functional improvement and structural integrity over time.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key words: Cartilage; Microfracture; Autologous, Matrix-Induced Chondrogenesis; Knee; Chondro-Gide[®]

Core tip: Articular cartilage has a limited healing potential which presents a well-known circumstance in orthopedic surgery. This fact has led to a variety of surgical techniques for treating articular defects and currently the microfracturing presents the most commonly used procedure. The aim of this article is to give an overview about actual studies regarding microfracture and the AMIC[®] technique in cartilage knee surgery and to show recent developments.

Abstract

The limited intrinsic healing potential of human articular cartilage is a well-known problem in orthopedic surgery. Thus a variety of surgical techniques have been developed to reduce joint pain, improve joint function and delay the onset of osteoarthritis. Microfractures as a bone marrow stimulation technique present the most common applied articular cartilage repair procedure today. Unfortunately the deficiencies of fibrocartilaginous repair tissue inevitably lead to breakdown under normal joint loading and clinical results deteriorate with time. To overcome the shortcomings of microfracture, an enhanced microfracture technique was developed with an additional collagen I / III membrane (Autologous, Matrix-Induced Chondrogenesis, AMIC[®]). This article reviews the pre-clinical rationale of microfractures and AMIC[®], presents clinical studies and shows the advantages and disadvantages of these widely used

Bark S, Piontek T, Peter B, Mkalaluh S, Varoga D, Gille J. Enhanced microfracture techniques in cartilage knee surgery: Fact or fiction? *World J Orthop* 2014; 5(4): 444-449 Available from: <http://www.wjgnet.com/2218-5836/full/v5/i4/444.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.5312/wjo.v5.i4.444>



INTRODUCTION

Articular cartilage has a limited healing potential which presents a well-known circumstance in orthopedic surgery^[1]. The affected patients suffer from pain, stiffness and loss of quality of life. This fact has led to a variety of surgical techniques for treating articular defects and currently the microfracturing presents the most commonly used procedure^[2]. Pridie recognized the potential of mesenchymal stem cell (MSCs) stimulation for the aim of cartilage repair in the 1950s while Steadman *et al*^[3] described further developments of penetrating the subchondral bone for the recruitment of MSCs in the 1990s. In microfracture (MFx) the MSCs migrate in the fibrin network of the blood clot and this clot is transformed into repair tissue by the contained bone marrow components. In this context the blood clot is not mechanically stable to withstand tangential forces^[4,5]. Therefore Benthien *et al*^[6] developed the Autologous, Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC[®]) technique. This procedure uses a natural collagen I / III scaffold (Chondro-Gide[®], Geistlich Pharma AG, Switzerland) which covers the microfractured area and stabilizes the formed blood clot. Several clinical results of AMIC[®] have already been published^[6-9].

The aim of this article is to give an overview about actual studies regarding microfracture and the AMIC[®] technique in cartilage knee surgery and to show recent developments.

PRE-CLINICAL RATIONALE

The potential of mesenchymal stem cell (MSCs) stimulation for the aim of cartilage repair was first described by Pridie^[10]. Steadman developed out of this the microfracture technique^[3]. Both techniques have similarities including focal penetration of the subchondral plate to expose cartilage defects to the benefits of cellular and growth factors influx, as well as improving anchorage of the new tissue to the underlying subchondral bone and to some extent surrounding cartilage. However, while functional outcomes have been reported, there is a paucity of data on the histological, biochemical and molecular changes in human patients^[5,11].

Regarding the application of a collagen membrane in cartilage defects like used in AMIC[®], Kramer *et al*^[12] showed in an in-vitro work that a membrane consisting of collagen can retain cartilage building cells, like, *e.g.*, mesenchymal stem cells from bone marrow after microfracturing. In conclusion MSCs, found in the membrane, were successfully differentiated into adipogenic, osteogenic and chondrogenic lineage. Dickhut *et al*^[13,14] demonstrated in another in-vitro study that a biphasic carrier made of collagen type I/III, like for, *e.g.*, Chondro-Gide[®] (Geistlich Pharma AG, Switzerland) used for AMIC[®], supports chondrogenesis of MSCs and further that in comparison to collagen-free-membrane the form stability of the repair tissue was enhanced.

Gille *et al*^[15] tested in a sheep study with a follow-up period of 12 mo the addition of a collagen membrane

to microfractured areas. The authors confirmed that the average thickness of the repair tissue was greater when a collagen I / III scaffold was used compared to microfracture alone.

CLINICAL STUDIES

Microfractures

While clinical efficacy of the MFx technique for articular cartilage repair in the knee has recently been subjected to an evidence-based systematic analysis (28 studies describe 3122 patients), the published data about AMIC is in comparison still limited^[16].

In general diverse factors are known to influence the clinical outcome after microfractures: size and location of the defect, sex and age of the patient, surgical technique and postoperative rehabilitation program^[17,18].

Regarding the size of the defect Gudas *et al*^[19] showed in a prospective randomized clinical study that the International Knee Documentation Committee (IKDC) score in young athletes showed significant worse outcome in the microfractured group if the lesion was greater as 2 cm² and concluded that the lesion size affects the outcome of microfracture.

According to this, Knutsen *et al*^[20] presented in another prospective randomized clinical study comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture significant higher short form 36 (SF-36) scores in MFx group associated with lesions under 4 cm² and also concluded that the lesion size is associated with MFx outcome.

De Windt *et al*^[21] analyzed in a prospective cohort study the prognostic value of the defect location (medial *vs* lateral) on clinical outcome 3 years after cartilage therapy for a focal cartilage lesion in autologous chondrocyte implantation (ACI) and MFx. The authors found a significant better Knee and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) for medial than for lateral lesions and therefore concluded that the defect location is related to clinical outcome of ACI and MFx. Another prospective cohort study by Kreuz *et al*^[22] confirmed the effect of defect location for clinical outcome after microfracture procedure. IKDC and Cincinnati score as well as MRI findings showed significant better outcome when MFx was performed in femoral condyle versus tibia, trochlea and retropatellar regions.

In a prospective study by Mithoefer *et al*^[23] a lower body mass index (BMI) correlated with higher scores for the activities of daily living and SF-36 after microfracture in 48 symptomatic patients with isolated full-thickness articular defects in the knee joint. Worst results were seen in patients with a BMI > 30 kg/m².

Highlighting the patients age, de Windt *et al*^[24] showed in a prospective study treating 55 patients with MFx and ACI that the KOOS improvement was significantly better for patients under 30 years compared with older patients^[25]. Data of a randomized controlled trial with 80 human subjects treated with ACI or MFx by Knutsen, are

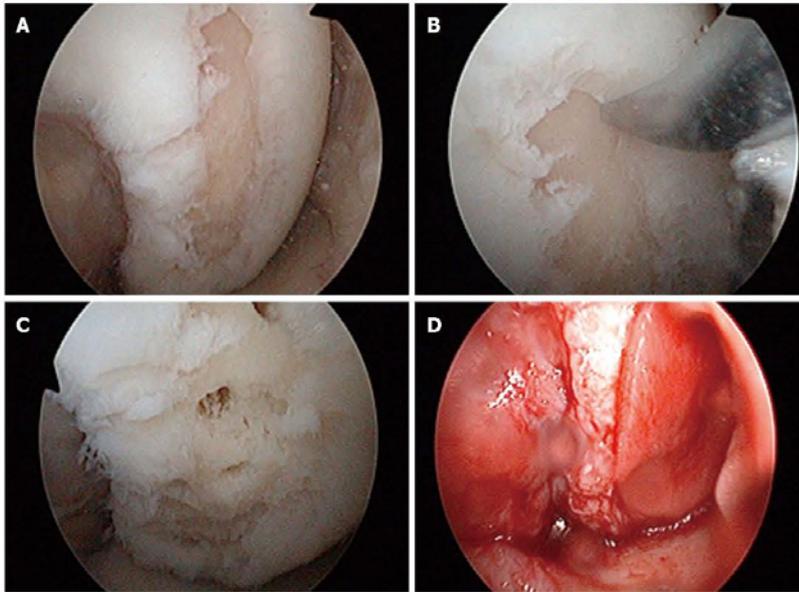


Figure 1 Twenty years old female with a chondral defect on the lateral condyl after trauma. The AMIC® technique was done arthroscopic assisted: after debridement of the chondral defect (A), numerous perforations of the subchondral lamina were performed (B, C). The implantation of the matrix was performed under dry, arthroscopic conditions, as published before (D)^[27].

in accordance with findings from de Windt *et al.*^[23]. Both authors concluded that the patient age influences the clinical outcome of ACI as of MFx. In contrast we could not show a significant impact of age on the results after AMIC®^[24].

Autologous, matrix-induced chondrogenesis

To overcome the shortcomings of the microfracture technique, an enhanced procedure was first described in 2005 by Behrens *et al.*^[25] and first initial results were presented by our study group. Figure 1 shows step-by-step an arthroscopically AMIC® procedure. In a prospective series, we investigated 27 patients with a follow-up-period up to 62 mo and a mean of 37 mo. The mean age of the patients was 39 years (range 16-50 years) and the mean defect size was 4.2 cm² (range 1.3-8.8 cm²). 87% of the patients were subjectively highly satisfied and the outcome scores applied [Lysholm, International Cartilage Repair Society (ICRS), Meyer, Tegner, Cincinnati] showed significant increase up to 24 mo. Patients with lesions larger 8 cm² had greatly reduced scores. In this series, a potential gender-specific dimorphism was obvious; males had significantly higher values in the ICRS score compared with their female counterparts^[24]. We couldn't approve these findings in a recent study evaluating 57 patients treated with AMIC®^[8]. In this study a significant decrease of pain in the visual analogue scale (VAS) from a mean of 7.0 preoperatively to 2.7 at 1 year and 2.0 at 2 years postoperatively was found (Figure 2). Improvement of the Lysholm score also showed significant results with a

mean score of 50.1 preoperatively, 79.9 at 1 year and 85.2 at 2 years postoperatively (Figure 2). Younger patients with no ligamentous instability, meniscal deficiency or patellofemoral malalignment had the best outcome^[8].

Kusano *et al.*^[26] presented clinical and radiographic results in a retrospective study with a mean follow-up of 29 mo of patients treated with AMIC for full-thickness cartilage defects of the knee. They found significant improvements in the IKDC, Lysholm, Tegner and VAS pain score. Moreover, the patients were satisfied while the MRI findings showed generally incomplete or inhomogeneous tissue filling.

A current randomized, controlled trial by Anders *et al.*^[7] compared the AMIC technique with microfracture during 1- and 2-year follow-up. The authors included 38 patients with a mean defect size of 3.4 cm² and mean age of 37 years. The clinical follow-up was performed with the modified Cincinnati and the IKDC score. MRI findings revealed a homogenous defect filling in the majority of patients (Figure 3). No significant statistical differences could be found between the groups but improvements in both scores were seen at 1- and 2-years postoperatively. It is open to debate if a significant difference of both groups has to be expected within the first 2 years of follow-up.

Modifications to the original AMIC technique may have a promising future. An arthroscopic approach of the AMIC® technique was published by Piontek *et al.*^[27]. Compared to open surgery, the described arthroscopic technique may offer advantages including minimal soft

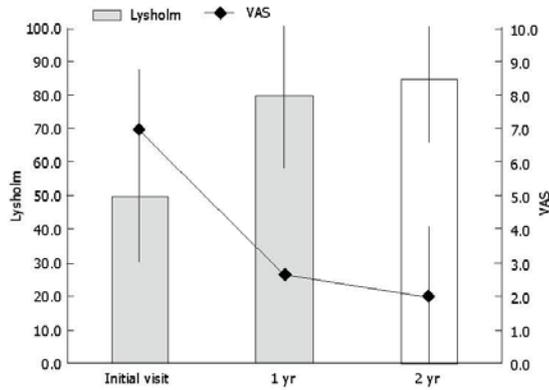


Figure 2 Significant improvements of the mean Lysholm and visual analogue scale score after 1 year and further increased values up to 2 years postoperatively in patients with cartilage knee defects treated with AMIC[®]. VAS: Visual analogue scale.



Figure 3 The same patient showing enhanced defect filling demonstrated by follow-up magnetic resonance imaging before surgery (A) and 3 (B), 6 (C), 12 (D) and 24 mo (E) after the index procedure.

tissue trauma and minimal blood loss. Dhollander *et al.*^[26] *e.g.*, performed a modified so called AMIC plus technique (AMIC plus platelet-rich-plasma gel) and were able to show clinical improvements. Emerging techniques, *e.g.*, the addition of concentrated bone marrow from the iliac crest or platelet rich plasma gel may be beneficial, but the impact needs to be proven in further studies^[27]. Benthien *et al.*^[28] and Chen *et al.*^[29] presented in a recent study first results with a so called nanofracture[®].

CONCLUSION

In conclusion both techniques (microfracture and AMIC[®]) present an effective and safe method of treating full-thickness chondral defects of the knee. While results

after microfractures deteriorate with time, clinical outcome after AMIC[®] seems to be more enduring. By now, only one randomized trial has been published comparing microfractures and AMIC[®]. This limitation involves the extent to which the findings can be generalized beyond the cases studied. The number of cases is too small for broad generalizations. However, these limitations should be seen as fruitful avenues for future research along the same lines.

REFERENCES

- 1 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 Res Ther* 2007; **9**: R41 [PMID: 17451597 DOI: 10.1186/ar2180]
- 2 Wright TM, Maher SA. Current and novel approaches to treating chondral lesions. *J Bone Joint Surg Am* 2009; **91** Suppl 1: 120-125 [PMID: 19182038 DOI: 10.2106/JBJS.H.01390]
 - 3 Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK, Rodrigo JJ. The microfracture technic in the management of complete cartilage defects in the knee joint. *Orthopade* 1999; **28**: 26-32 [PMID: 10081041]
 - 4 Cerynik DL, Lewullis GE, Joves BC, Palmer MP, Tom JA. Outcomes of microfracture in professional basketball players. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009; **17**: 1135-1139 [PMID: 19296083 DOI: 10.1007/s00167-009-0765-5]
 - 5 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* 2005; **26**: 3617-3629 [PMID: 15621252 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.09.034]
 - 6 Benthien JP, Behrens P. The treatment of chondral and osteochondral defects of the knee with autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC): method description and recent developments. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011; **19**: 1316-1319 [PMID: 21234543 DOI: 10.1007/s00167-010-1356-1]
 - 7 Anders S, Volz M, Frick H, Gellissen J. A Randomized, Controlled Trial Comparing Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC®) to Microfracture: Analysis of 1- and 2-Year Follow-Up Data of 2 Centers. *Open Orthop J* 2013; **7**: 133-143 [PMID: 23730377 DOI: 10.2174/1874325001307010133]
 - 8 Gille J, Behrens P, Volpi P, de Girolamo L, Reiss E, Zoch W, Anders S. Outcome of Autologous Matrix Induced Chondrogenesis (AMIC) in cartilage knee surgery: data of the AMIC Registry. *Arch Orthop Trauma Surg* 2013; **133**: 87-93 [PMID: 23070222 DOI: 10.1007/s00402-012-1621-5]
 - 9 Pascarella A, Ciatti R, Pascarella F, Latte C, Di Salvatore MG, Liguori L, Iannella G. Treatment of articular cartilage lesions of the knee joint using a modified AMIC technique. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010; **18**: 509-513 [PMID: 20012016 DOI: 10.1007/s00167-009-1007-6]
 - 10 Insall JN. Intra-articular surgery for degenerative arthritis of the knee. A report of the work of the late K. H. Pridie. *J Bone Joint Surg Br* 1967; **49**: 211-228 [PMID: 6026508]
 - 11 Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK. Microfracture to treat full-thickness chondral defects: surgical technique, rehabilitation, and outcomes. *J Knee Surg* 2002; **15**: 170-176 [PMID: 12152979]
 - 12 Kramer J, Böhmsen F, Lindner U, Behrens P, Schlenke P, Rohwedel J. In vivo matrix-guided human mesenchymal stem cells. *Cell Mol Life Sci* 2006; **63**: 616-626 [PMID: 16482398 DOI: 10.1007/s00018-005-5527-z]
 - 13 Dickhut A, Gottwald E, Steck E, Heisel C, Richter W. Chondrogenesis of mesenchymal stem cells in gel-like biomaterials in vitro and in vivo. *Front Biosci* 2008; **13**: 4517-4528 [PMID: 18508526 DOI: 10.2741/3020]
 - 14 Dickhut A, Dexheimer V, Martin K, Lauinger R, Heisel C, Richter W. Chondrogenesis of human mesenchymal stem cells by local transforming growth factor-beta delivery in a biphasic resorbable carrier. *Tissue Eng Part A* 2010; **16**: 453-464 [PMID: 19705961 DOI: 10.1089/ten.tea.2009.0168]
 - 15 Gille J, Kunow J, Boisch L, Behrens P, Bos I, Hoffmann C, Köller W, Russlies M, Kurz B. Cell-Laden and Cell-Free Matrix-Induced Chondrogenesis versus Microfracture for the Treatment of Articular Cartilage Defects: A Histological and Biomechanical Study in Sheep. *Cartilage* 2010; **1**: 29-42 [DOI: 10.1177/1947603509358721]
 - 16 Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med* 2009; **37**: 2053-2063 [PMID: 19251676 DOI: 10.1177/0363546508328414]
 - 17 Hurst JM, Steadman JR, O'Brien L, Rodkey WG, Briggs KK. Rehabilitation following microfracture for chondral injury in the knee. *Clin Sports Med* 2010; **29**: 257-265, viii [PMID: 20226318 DOI: 10.1016/j.csm.2009.12.009]
 - 18 Steinwachs MR, Guggi T, Kreuz PC. Marrow stimulation techniques. *Injury* 2008; **39** Suppl 1: S26-S31 [PMID: 18313469 DOI: 10.1016/j.injury.2008.01.042]
 - 19 Gudas R, Kalesinskas RJ, Kimtys V, Stankevicius E, Toliulis V, Bernotavicius G, Smailys A. A prospective randomized clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint in young athletes. *Arthroscopy* 2005; **21**: 1066-1075 [PMID: 16171631 DOI: 10.1016/j.arthro.2005.06.018]
 - 20 Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, Drogset JO, Grentvedt 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* 2004; **86-A**: 455-464 [PMID: 14996869]
 - 21 de Windt TS, Bekkers JE, Creemers LB, Dhert WJ, Saris DB. Patient profiling in cartilage regeneration: prognostic factors determining success of treatment for cartilage defects. *Am J Sports Med* 2009; **37** Suppl 1: 58S-62S [PMID: 19934438 DOI: 10.1177/0363546509349765]
 - 22 Kreuz PC, Steinwachs MR, Erggelet C, Krause SJ, Konrad G, Uhl M, Südkamp N. Results after microfracture of full-thickness chondral defects in different compartments in the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; **14**: 1119-1125 [PMID: 16815714 DOI: 10.1016/j.joca.2006.05.003]
 - 23 Mithoefer K, Williams RJ, Warren RF, Potter HG, Spock CR, Jones EC, Wickiewicz TL, Marx RG. The microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions in the knee. A prospective cohort study. *J Bone Joint Surg Am* 2005; **87**: 1911-1920 [PMID: 16140804 DOI: 10.2106/JBJS.D.02846]
 - 24 Gille J, Schuseil E, Wimmer J, Gellissen J, Schulz AP, Behrens P. Mid-term results of Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis for treatment of focal cartilage defects in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010; **18**: 1456-1464 [PMID: 20127072 DOI: 10.1007/s00167-010-1042-3]
 - 25 Behrens P. Matrixgekoppelte Mikrofrakturierung. *Arthroskopie* 2005; **18**: 193-197 [DOI: 10.1007/s00142-005-0316-0]
 - 26 Kusano T, Jakob RP, Gautier E, Magnussen RA, Hoogewoud H, Jacobi M. Treatment of isolated chondral and osteochondral defects in the knee by autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC). *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012; **20**: 2109-2115 [PMID: 22198419 DOI: 10.1007/s00167-011-1840-2]
 - 27 Piontek T, Ciemniowska-Gorzela K, Szulc A, Naczek J, Slomczykowski M. All-arthroscopic AMIC procedure for repair of cartilage defects of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012; **20**: 922-925 [PMID: 21910000 DOI: 10.1007/s00167-011-1657-z]
 - 28 Dholander AA, De Neve F, Almqvist KF, Verdonk R, Lambrecht S, Elewaut D, Verbruggen G, Verdonk PC. Autologous matrix-induced chondrogenesis combined with platelet-rich plasma gel: technical description and a five pilot patients report. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011; **19**: 536-542 [PMID: 21153540 DOI: 10.1007/s00167-010-1337-4]
 - 29 de Girolamo L, Bertolini G, Cervellini M, Sozzi G, Volpi P. Treatment of chondral defects of the knee with one step matrix-assisted technique enhanced by autologous concentrated bone marrow: in vitro characterisation of mesenchymal stem cells from iliac crest and subchondral bone. *Injury* 2010; **41**: 1172-1177 [PMID: 20934693 DOI: 10.1016/j.injury.2010.09.027]
 - 30 Benthien JP, Behrens P. Reviewing subchondral cartilage surgery: considerations for standardised and outcome predictable cartilage remodelling: a technical note. *Int Orthop* 2013; **37**: 2139-2145 [PMID: 23917852 DOI: 10.1007/s00264-013-2025-z]
 - 31 Chen H, Hoemann CD, Sun J, Chevrier A, McKee MD, Shive MS, Hurtig M, Buschmann MD. Depth of subchondral

perforation influences the outcome of bone marrow stimulation cartilage repair. *J Orthop Res* 2011; 29: 1178-1184 [PMID: 21671261 DOI: 10.1002/jor.21386]

32 Oheim R, Behrens P, Volpi P, de Girolamo L, Eric ER,

Zoch W, Anders S, Gille J. Mid-term results of autologous matrix induced chondrogenesis (amic) in cartilage knee surgery. *Br J Sports Med* 2013; 47: e3 [DOI: 10.1136/bjsports-2013-092558.6]

P- Reviewer: Chen YK, Yao CL, Zhou S **S- Editor:** Wen LL
L- Editor: A **E- Editor:** Wu HL



11. Danksagung:

Ein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Christian Jürgens und Herrn Prof. Dr. med. Andreas Paech für die Möglichkeit, in der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein – Campus Lübeck promovieren zu dürfen. Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. med. Justus Gille für seine Anleitung und kompetente und kontinuierliche Betreuung. Seine wertvolle und unermüdliche Unterstützung waren entscheidend für die erfolgreiche Durchführung meiner Dissertation.

Für die technische Unterstützung bedanke ich mich ganz herzlich bei Herrn R. Wendlandt aus dem Labor für Biomechanik.

Außerdem danke ich Frau Dr. C. Hemmelmann aus dem Institut für medizinische Biometrie und Statistik für ihre Beratung.

Ich bedanke mich bei den Dres. Andreas Müller, Valentin Dikov, Harald Eichsteadt, Igor Tudorache und Alaa Thabet für ihre Unterstützung.

Großer Dank gilt meiner Mentorin Frau Dr. Imke Weyers und Herrn PD. Dr. Mathias Klinger aus dem Institut für Anatomie der Universität zu Lübeck.

Meinen unendlichen Dank möchte ich meiner Deutschlehrerin Frau Müller-Herrling aussprechen, denn ohne ihre Unterstützung hätte sich mein Lebensweg wahrscheinlich anders gestaltet. In diesem Zusammenhang danke ich auch Herrn Schröder, Herrn Wolter und Herrn Buck, ohne deren Einsatz wäre ich niemals in der Lage gewesen, meinen Lebensraum zu verwirklichen.

Zum Schluss möchte ich mich ganz besonders bei meiner Mutter aus ganzem Herzen für ihre große Liebe und grenzenlose Geduld bedanken; alles was ich besitze, habe ich ihr einzig und allein zu verdanken. Einen besonderen Dank haben auch meine ganze Familie; Mohammad, Enas, Jumana, Malak, Bilal sowie meine Freundin Nazan Puluca und mein lieber „Hakan Abi“ verdient.

