

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

Nachuntersuchung osteochondralen Reparaturgewebes
am Schafknie – Ein Beitrag zur Evaluation von
Outcome-Measures im Großtiermodell

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

vorgelegt von
Ludwig Galle
aus Schwerin 2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Jan Schagemann
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Lubienski

Tag der mündlichen Prüfung: 02.02.2021

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 02.02.2021

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
2	Grundlagen	7
2.1	Hyaliner Gelenkknorpel	7
2.2	Knorpeldefekte	10
2.3	Therapieansätze	12
2.3.1	Knorpelregenerative Medizin	13
2.3.1.1	Autologe Chondrozytentransplantation	13
2.3.1.2	Knochenmarkstimulierende Techniken	14
2.3.1.3	Biomaterialien/Scaffolding	15
2.4	Outcome-Measures	15
2.4.1	Klinische Beurteilung	16
2.4.2	Makroskopische Beurteilung	17
2.4.3	Histologische Beurteilung	17
2.4.4	Magnetresonanztomografische Beurteilung	21
2.4.4.1	Kompositionelle MRT-Analyse	22
2.4.4.2	MRT-Scores	23
2.4.4.3	Korrelation von Magnetresonanztomografie und Histologie	26
3	Relevanz und Fragestellung	28
4	Material und Methodik	30
4.1	Tiermodell	30
4.1.1	Anästhesie und Lagerung	30
4.1.2	Operation und postoperatives Management	30
4.2	Outcome-Measures	32
4.2.1	Histologie	32
4.2.2	Magnetresonanztomografie	34
4.2.3	Scoring	36
4.2.3.1	Histologie	36
4.2.3.2	Magnetresonanztomografie	37
4.3	Korrelation von Magnetresonanztomografie und Histologie	52
4.4	Statistische Auswertung	52

4.5 Ethikvotum	53
5 Ergebnisse	54
5.1 Vorversuche	54
5.1.1 Histologie: Auswertung vor Schulung	54
5.1.2 Histologie: Auswertung nach erfolgter Schulung	58
5.1.3 MRT: Auswertung vor Schulung	62
5.1.4 MRT: nach erfolgter Schulung	63
5.2 Korrelation von Magnetresonanztomografie und Histologie	65
6 Diskussion	67
6.1 Methodik	68
6.1.1 Tiermodell	68
6.1.2 Outcome-Measures.....	69
6.1.3 Statistik.....	71
6.2 Fragestellung und Ergebnisse	72
6.2.1 Vorversuche	72
6.2.2 Hauptversuch	75
6.3 Schlussfolgerung und Ausblick.....	79
7 Zusammenfassung.....	81
8 Literaturverzeichnis	83
9 Anhänge	96
9.1 Abbildungsverzeichnis	96
9.2 Tabellenverzeichnis.....	100
9.3 Tabellen	101
9.4 Schulungsmaterial.....	111
9.4.1 Powerpoint-Schulung: Histologie	111
9.4.2 Powerpoint-Schulung: MRT	119
9.5 Förderung	124
9.6 Interessenkonflikt.....	124
10Danksagung.....	125

1 Einleitung

Von der Kindheit an über die Adoleszenz bis zur Seneszenz ist der Mensch durch den Bewegungsapparat in seiner Entwicklung und seinem Aktivitätsgrad beeinflusst. Die uneingeschränkte Bewegungsfähigkeit wird als Selbstverständlichkeit wahrgenommen, bis zu dem Moment, wo sie durch Erkrankungen, degenerative Alterserscheinungen oder Verletzungen eingeschränkt wird. Häufig sind es Gelenkerkrankungen, die zu diesen Einschränkungen beitragen (1, 2).

Die steigende Inzidenz von muskuloskelettalen und insbesondere chronisch degenerativen Erkrankungen wie z. B. Arthrose stellen eine zunehmende sozio-ökonomische Belastung für die Gesundheitssysteme vieler Länder dar (3–6). In einer Studie von Fuchs *et al.* von 2013 gaben ca. 20 % aller dort befragten Erwachsenen im Alter von 18 bis 79 Jahren an, unter Arthrose zu leiden, wobei am häufigsten das Kniegelenk betroffen war (7). Die Ursachen der Arthrose sind vielfältig. Es wird zwischen der primären idiopathischen Arthrose, deren Ätiologie und Pathogenese noch nicht abschließend entschlüsselt ist, und der sekundären Arthrose in Folge chronisch entzündlicher Erkrankungen (rheumatoide Arthritis), Stoffwechselerkrankungen (z. B. Gichtarthritis) oder posttraumatischer und postinfektiöser Zustände unterschieden. Aber auch Gelenkinstabilitäten, Achsabweichungen, Dysplasien und Knorpelschäden stellen eine sog. Präarthrose dar, die zur vorzeitigen Entstehung einer Arthrose prädisponieren.

Die Ursache für die o. g. degenerative Kaskade, welche schlussendlich zum Funktionsverlust führt, z. B. im Falle eines unbehandelten Schadens des Knorpelbelags, liegt in dem limitierten intrinsischen Regenerationspotenzial des originären hyalinen Gelenkknorpels begründet (8–10).

Im Falle einer progredienten Arthrose mit entsprechender Symptomatik ist die derzeitige medizinische Standardbehandlung der endoprothetische, künstliche Gelenkersatz. Dieser kann einen Teil der Symptome lindern und eine Steigerung der Lebensqualität bewirken, jedoch ist die Endoprothetik als Eingriff unumkehrbar und palliativ. Zudem sind selbst die modernsten Werkstoffe und Implantatsysteme in ihrer Haltbarkeit nach wie vor beschränkt, sodass diese ultimative Therapie in erster Linie älteren und von einer schweren Arthrose betroffenen Patienten vorbe-

halten bleiben sollte. Jüngeren, beruflich oder sportlich aktiven Patienten möchte man die über ihre Lebenszeit und aufgrund der begrenzten Standzeit der Endoprothesen notwendige(n) Wechseloperation(en) möglichst ersparen und ist auf der Suche nach innovativen regenerativen und somit gelenkerhaltenden Lösungen, die ein Fortschreiten eines zunächst fokal begrenzten und somit u. U. biologisch gut behandelbaren Knorpelschadens in eine generalisierte Arthrose verhindern (11, 12). Untersuchungen von Arøen und Martinek legen nahe, dass eine frühzeitige chirurgische Intervention der konservativen Therapie als sekundäre Arthroseprävention bei jungen Patienten überlegen ist (13, 14). Somit gilt spätestens seit den 1990er-Jahren das nahezu dogmatische Prinzip, welches besagt, dass – wo möglich und indiziert – ein biologischer, rekonstruktiver Gelenkerhalt vor einem bionischen Gelenkersatz angestrebt werden muss. Unterschiedliche regenerative Techniken zur Wiederherstellung von Knorpelläsionen sind mittlerweile klinischer Alltag. Es ist bisher jedoch noch nicht gelungen, einen allgemeingültigen Algorithmus zur Behandlung von Gelenkknorpelschäden zu etablieren (15). Ursache hierfür sind die Diversität der unterschiedlichen regenerativen Therapien und die Inhomogenität des betroffenen Patientenkollektivs. Daher sind Erhebungen und Auswertungen klinischer Ergebnisse (sog. *Outcome-Measures*) nach knorpelregenerativen Maßnahmen von großer Bedeutung, um dem Ziel eines Therapiealgorithmus näher zu kommen. Nachuntersuchungsmethoden müssen grundsätzlich standardisiert, valide und deren Ergebnisse reproduzierbar sein. Obwohl die histologische Nachuntersuchung des Regenerat- oder Neoknorpels nach wie vor als Goldstandard gilt, ist sie invasiv, mit operativen Risiken verbunden und somit ethisch selten vertretbar (16–19). Es gibt aber kaum ein nichtinvasives Verfahren, welches die feingewebliche Analyse in gleicher Qualität ersetzen könnte (20–22). Allein die Magnetresonanztomografie (MRT) scheint hierfür theoretisch geeignet. Allerdings hat sich bisher noch kein MRT-Protokoll mit festgelegten Sequenzen und semiquantitativen Analyseparametern als Standard durchsetzen können. Ein solcher MRT-Score, welcher sich auch mit den technischen Mitteln einer Klinik der Regelversorgung umzusetzen ließe, wäre ein zielführendes diagnostisches Mittel zur nichtinvasiven Beurteilung von knorpelregenerativen Maßnahmen.

2 Grundlagen

Bezogen auf den adulten humanen Organismus werden drei Arten von Knorpel unterschieden: elastischer, fibröser und hyaliner Knorpel. Elastischer Knorpel ist Bestandteil der Luftröhre und der Nasenscheidewand. Fibröser Knorpel findet sich z. B. in den Bandscheiben oder in den *Menisci*. Hyaliner Knorpel, welcher Fokus der vorliegenden Arbeit ist, findet sich an den Enden artikulierender Knochen und bildet somit die Gelenkflächen (8). Hyaliner Gelenkknorpel ist ein hochspezialisiertes Gewebe. Mit seinen einzigartigen biomechanischen Eigenschaften schafft hyaliner Knorpel eine glatte, friktionsarme und viskoelastische Oberfläche, was Formstabilität und Mobilität ermöglicht.

Im Gegensatz zu anderen Geweben oder Organen mesenchymalen Ursprungs ist adulter Gelenkknorpel jedoch zellarm, avaskulär und anerval, und weist einen niedrigen Zellmetabolismus auf. Gelenkknorpel ist somit ein bradytrophes Gewebe, welches nur eingeschränkt auf neue, extreme biomechanische Anforderungen und Veränderungen mittels Neosynthese extrazellulärer Matrix (EZM) und ultrastruktureller Umbauvorgänge reagieren kann. Die intrinsische Regenerationsfähigkeit von Gelenkknorpel ist deshalb stark limitiert.

Ist der hyaline Gelenkknorpel in seiner Integrität verletzt, wird der entstandene Defekt durch morphologisch und biomechanisch minderwertiges und inkompetentes Faser- bzw. Narbengewebe ersetzt. Bleibt der Defekt unbehandelt, setzt eine degenerative Kaskade ein, an deren Ende arthrotische Verschleißumformungen stehen (8, 23).

2.1 Hyaliner Gelenkknorpel

Hyaliner Knorpel besteht zu 70–80 % aus H₂O und zu ca. 20–30 % aus EZM. Im Gegensatz zu parenchymatösen Geweben finden sich in adultem Knorpelgewebe lediglich 5–10 % Chondrozyten (Nassgewicht) (24, 25). Die Hauptbestandteile der knorpelspezifischen EZM sind Proteoglykane und Kollagene. Die hohe Wasserbindungsfähigkeit wird durch das negativ geladene Proteoglykan Aggrekan vermittelt, welches ca. 9 % der Gesamtzusammensetzung ausmacht (24, 26, 27). Kolla-

gene machen ca. 10–20 % der EZM aus. In hyalinem Knorpel bestehen 90 % des Kollagens aus Typ-II-Fasern. Kollagen Typ II ist maßgeblich an der Zugfestigkeit und Stabilität des Knorpels beteiligt (24). Die verbleibenden 10 % verteilen sich hauptsächlich auf Kollagen Typ VI, welches wohl für die Verbindung der EZM mit den Chondrozyten verantwortlich ist (28), sowie auf Kollagen Typ IX und Typ XI (8, 24, 27, 29). Kollagen Typ IX und Typ XI haben vermutlich durch Bildung von Querverbindungen eine stabilisierende Wirkung auf die Knorpelmatrix (30). Kollagen Typ XI nimmt hierbei eine Zwischenstellung zwischen Kollagenen und Proteoglykanen ein, welche ohne die bündelnden Fähigkeiten der Kollagene, insbesondere hier Kollagen Typ XI, deutlich mehr Platz einnehmen würden (24).

Hyaliner Knorpel ist nicht – wie lange angenommen – ein homogenes Gewebe, sondern aus Zonen mit hochspezifischer Zellularität sowie Zusammensetzung und Anordnung der EZM aufgebaut. Für die vorliegende Arbeit wird folgende, von Ruderer *et al.* beschriebene zonale Einteilung bestehend aus Tangentialzone, Transitionalzone, Radiärzone und mineralisierte Zone genutzt (Abbildung 1) (31). Eine besondere Funktion nimmt die Grenzlinie, die *Tidemark*, ein; diese dünne kalzifizierte Knorpelschicht trennt den Anteil des hyalinen Knorpels vom subchondralen Knochen (32).

Die oberflächliche Tangentialzone oder *Lamina splendens* ist mit einigen 100 µm die dünnste aller Knorpelschichten (33). Die in dieser Zone vorhandenen Chondrozyten weisen eine flache, spindelähnliche Form auf und sind in einer einzelnen Lage entlang ihrer Längsachse parallel zur Oberfläche angeordnet. Die EZM der Tangentialzone besteht aus dicht und einheitlich parallel zur Oberfläche angeordneten Kollagenfasern vom Typ II und Typ IX (34). Die Konzentration der Kollagenfasern ist in der Tangentialzone im Vergleich zu den nachfolgenden Zonen am höchsten. Zusätzlich zeigen sie untereinander einen hohen Vernetzungsgrad. Die Tangentialzone dient als mechanische Schutzschicht vor Scherkräften und Abnutzung (8, 34). Das Proteoglykan PRG4, auch Lubricin genannt, spielt in diesem Zusammenhang eine besondere Rolle (35, 36).

Die Transitionalzone befindet sich unterhalb der Tangentialzone. Als Übergangszone zur Radiärzone macht sie 20–70 % der Knorpeldicke aus. Die parallele Aus-

richtung der Zellen ist aufgehoben. Die Chondrozyten weisen einen spheroidalen Phänotyp auf und sind teils in kleinen Zellclustern angeordnet.

Ihre Längsausrichtung ist uneinheitlich. Die Kollagenfasern dieser Schicht weisen keine einheitliche Orientierung auf. Dafür nimmt die Proteoglykankonzentration zu. Aus der uneinheitlichen Zusammensetzung ergibt sich eine deutlich reduzierte Zugfestigkeit bei jedoch steigender Druckfestigkeit (8, 33, 37).

Die Radiärzone schließt sich an die Transitionalzone an. In der Tiefe grenzt sie an die *Tidemark* und bildet somit den Übergang zur kalzifizierten Zone. Die jetzt überwiegend runden Chondrozyten bilden senkrecht zur Oberfläche verlaufende Kolumnen. Dieser Anordnung folgen auch die Kollagenfasern. Während der Kollagenanteil weiter sinkt, steigt der Anteil an Proteoglykanen (8). Hieraus erklärt sich ein weiterer Anstieg der Druckfestigkeit bei abnehmender Zugfestigkeit (34).

Die mineralisierte Zone grenzt sich von den darüber liegenden Zonen durch die *Tidemark* ab. In ihr sind Kalziumphosphatkristalle eingelagert. Eine wichtige Rolle ist die Verankerung in der subchondralen Knochenlamelle. Die mineralisierte Zone ist zellarm, die darin befindlichen Chondrozyten sind hypertroph. Im Gegensatz zu den darüber liegenden Zonen können hier vermehrt sowohl Kollagen Typ X als auch alkalische Phosphatase (AP) nachgewiesen werden (10). Die genaue Funktion der AP ist noch nicht eindeutig geklärt. Sie kann aber als Marker zur Abschätzung der knochenbildenden Aktivität genommen werden, wie Golub und Boesze-Battaglia beschreiben (38). Funktionell spielt die mineralisierte Zone eine wichtige Rolle in der (begrenzten) posttraumatischen Knorpelregeneration, aber auch in der Entwicklung einer Osteoarthritis (24, 26, 34).

Die biomechanischen Eigenschaften des hyalinen Knorpels sind einzigartig. Viskoelastizität, Formstabilität, Widerstandskraft gegen Scherkräfte und ein sehr niedriger Friktionskoeffizient werden maßgeblich durch die zonale Ultrastruktur des Gewebes sowie deren spezifische EZM-Zusammensetzung und Zellularität vermittelt (8, 10). Auf die biomechanischen Eigenschaften wird in der vorliegenden Arbeit nicht näher eingegangen.

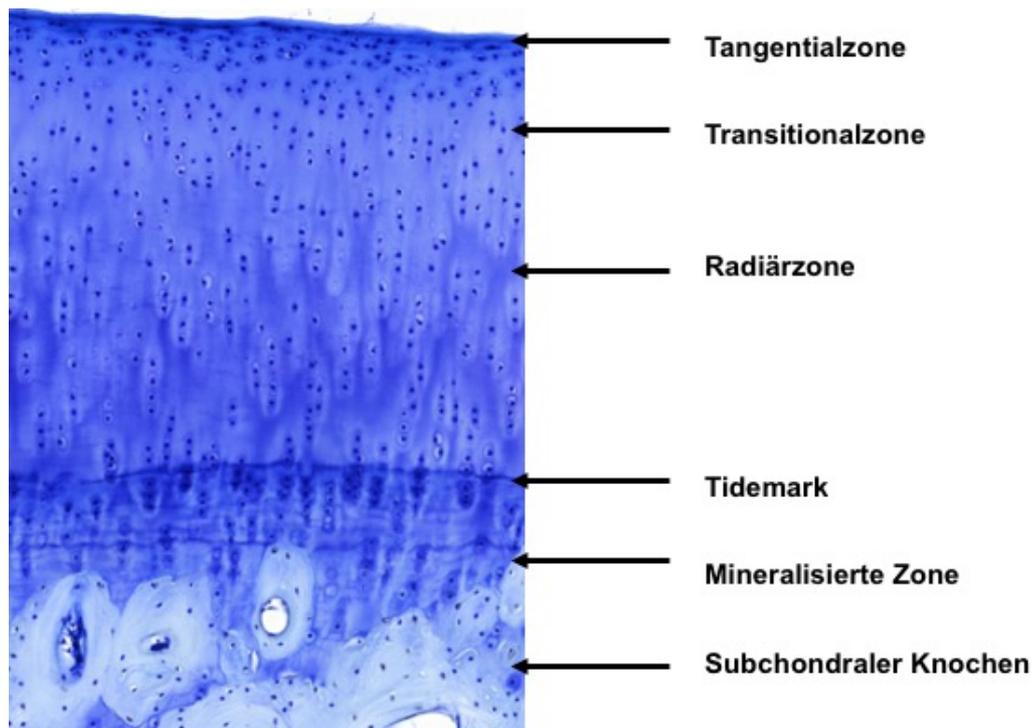


Abbildung 1: Schematische Darstellung der charakteristischen Zoneneinteilung am gesunden, hyalinen Gelenkknorpel in Tangentialzone, Transitionalzone, Radiärzone, *Tidemark* mit mineralisierter Zone und subchondralem Knochen (Lichtmikroskopisches Präparat aus der Kontrollgruppe [unbehandelt; Schaf 6], Toluidinblau-Färbung; mit freundlicher Genehmigung von N. Rudert).

2.2 Knorpeldefekte

Akute wie auch chronische Läsionen des hyalinen Gelenkknorpels sind häufig (1, 2). Letztere sind oftmals Folge von Stoffwechselerkrankungen oder chronisch degenerativer und chronisch entzündlicher Erkrankungen, oder sind posttraumatisch oder postinfektiös bedingt. Akute Knorpelschäden sind i. d. R. traumatisch. Im Falle von fokalen Knorpelläsionen wird der verloren gegangene oder defekte hyaline Knorpel durch morphologisch und biomechanisch minderwertiges fibröses, teilweise sogar verknöchertes Gewebe (intraläsionale Osteophyten) ersetzt. Solche unbehandelten Knorpelschäden äußern sich häufig im Sinne einer deutlich eingeschränkten Gelenkfunktion und damit einhergehenden Schmerzen (23). Außerdem prädisponieren unbehandelte Knorpelschäden zu einer vorzeitig einsetzenden Degeneration und schlussendlich zur Entwicklung einer manifesten Arthrose (39). Zu Letzterem trägt vor allem auch die eingeschränkte intrinsische Selbstheilungskapazität des Gelenkknorpels bei (1, 13, 41–42).

Die einer Knorpelläsion zugrunde liegenden Pathomechanismen sind komplex und noch nicht abschließend entschlüsselt, der aktuelle Stand der Forschung wurde von Schagemann *et al.* zusammengefasst (27) und wird im Weiteren verkürzt dargestellt:

Die alterungsbedingten degenerativen Veränderungen zeigen Parallelen zur Entwicklung der Osteoarthrose. Man sollte sie jedoch eher als eine gemeinsame Endstufe verschiedener Erkrankungen auffassen (8, 9). Die degenerative Kaskade sowie die zugrunde liegenden Mechanismen auf molekularer sowie genetischer Ebene müssen noch entschlüsselt werden (10). Sicher ist, dass der stete Ausgleich und Erhalt der Integrität der knorpelspezifischen EZM essenziell für die biomechanischen Eigenschaften des Gelenkknorpels ist. Darüber hinaus ist Knorpel über die gesamte Lebenszeit einer ständigen intrinsischen Veränderung (*Remodeling*) unterworfen (10). Chondrozyten registrieren extrinsische biomechanische Stimuli wie z. B. vermehrte mechanische Beanspruchungen und Veränderungen in der originären EZM. Auf solche Anforderungen und Veränderungen reagieren die Zellen mit der Synthese, Expression und ultrastrukturellen Organisation fehlender Matrixmoleküle. Wird diese limitierte Kapazität z. B. durch andauernde Kompressionsbelastung oder kurzzeitige Druckspitzen oder aber auch durch eine fortdauernde Ruhigstellung des Gelenkes überschritten, so wird die Genexpression entscheidender Matrixkomponenten herabreguliert. Die Homöostase – oder molekulare und morphologische Integrität – des Knorpels ist gestört und schlussendlich kann eine Knorpelläsion entstehen (8, 43, 44). Es gibt Hinweise darauf, dass zu Beginn des degenerativen Prozesses vor allem eine Veränderung auf molekularem Level stattfindet (8). Das physiologisch im Gelenkknorpel vorherrschende Kollagen Typ II wird durch knorpelunspezifisches Kollagen Typ I und Typ X ersetzt (45, 46). Die strukturelle Integrität der Proteoglykane und Glykosaminoglykane löst sich zunehmend auf (47). Hiervon scheint insbesondere das Aggrekan betroffen zu sein. Durch die hieraus resultierenden Veränderungen der Ladungsdichte und Kettenlänge der Glykosaminoglykane kommt es zu Gewebeswellung, erhöhter Porosität und für die Funktion und Nutrition des Knorpels fatalem Wasserverlust (48). Die erhöhte proteolytische Aktivität führt zu einer Hypertrophie der Chondrozyten und zu einer Hochregulation von AP und Kollagen Typ I und Typ X (10). Hierdurch wird das Knorpelgewebe noch anfälliger für weitere Schädigungen –

sowohl auf biomechanischer als auch molekularer Ebene. Die intrinsischen Reparaturmechanismen können die o. g. Prozesse zwar kurzfristig kompensieren, der Knorpelstoffwechsel wird aber zunehmend katabol, was wiederum zu einer vermehrten Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen führt. Ist die limitierte intrinsische Regenerationsfähigkeit des Gelenkknorpels erschöpft, droht progredienter, degenerativer Verschleiß bis hin zum vollständigen Verlust des Knorpelbelags (8–10).

2.3 Therapieansätze

Goldstandard für die Behandlung der symptomatischen Arthrose ist der alloplastische, künstliche Gelenkersatz. Der künstliche Gelenkersatz ist allerdings unumkehrbar und nur zeitlich begrenzt haltbar und daher keine Option für junge und aktive Patienten. Allerdings existiert aktuell keine kurative Therapie der Arthrose. Daher gilt es, Präarthrosen frühzeitig zu diagnostizieren und zu beheben. Hierzu zählen auch fokale Knorpelschäden, für deren Wiederherstellung eine Vielfalt von Methoden entwickelt worden ist (11, 12). Bei fokalen Knorpelschäden ist die frühzeitige chirurgische Intervention der konservativen Therapie als sekundäre Arthro-seprävention v. a. bei jungen Patienten überlegen (13, 14). Durch heterogene Einflusskriterien wie z. B. Alter, Geschlecht, Deformitäten und Komorbiditäten ist es bisher jedoch nicht gelungen, einen Algorithmus zur Behandlung von Knorpelschäden zu etablieren (15).

Seit den 1980er-Jahren stehen verschiedene Techniken zur biologischen Wiederherstellung von Knorpelschäden zur Verfügung. Unterschieden werden Ansätze des *Tissue-Engineerings* (*Ex-vivo*-Synthese von Knorpelersatzgewebe) und knorpelregenerative Methoden (*In-vivo*-Regeneration von Knorpelersatzgewebe).

Die Transplantation von Knorpel oder osteochondralem Verbundgewebe ist streng genommen keine regenerative Technik, da Knorpelgewebe nur im- oder transplantiert wird, ohne neues zu regenerieren, und soll daher nur in aller Kürze Erwähnung finden: Unterschieden werden Autografts, also körpereigene Gewebespenden (z. B. Mosaikplastik oder osteochondrale Autografts, OATS) und Allografts, bei denen Gewebe aus Spendern entnommen wird. Letztere sind aktuell aufgrund verschiedener legislativer und medizinrechtlicher Zulassungsbestimmungen nur in

einigen Ländern zugelassen (49, 50). Bei der sog. Mosaikplastik werden z. B. aus weniger belasteten Arealen des betroffenen Gelenkes intakte osteochondrale Zylinder ausgestanzt und im *Press-fit*-Verfahren in den Defekt eingepasst und eingeklemmt (51). Aufgrund der hohen Morbidität der Spenderareale werden autograftbasierte Verfahren aber zunehmend verlassen. Sie werden heute eher als *Salvage*-Prozeduren herangezogen, also Verfahren, auf die man zurückgreifen kann, wenn die nachfolgend beschriebenen knorpelregenerativen Maßnahmen versagen sollten (52).

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf klinisch etablierte Techniken der knorpelregenerativen Medizin. Auf deren Prinzipien soll im Weiteren näher eingegangen werden.

2.3.1 Knorpelregenerative Medizin

In der knorpelregenerativen Medizin werden, wie von Schagemann et al. beschrieben (10), abgesehen von diversen innovativen experimentellen Konzepten und *Off-Label*-Anwendungen, zwei grundsätzlich verschiedene zellbasierte Ansätze unterschieden, die nachfolgend zusammengefasst werden sollen: die Transplantation autologer Chondrozyten (ACT) und das weite Feld der knochenmarkstimulierenden Techniken.

2.3.1.1 Autologe Chondrozytentransplantation

Die Prinzipien der ACT wurden von einer schwedischen Arbeitsgruppe um M. Brittberg umfassend untersucht, angewandt und 1994 veröffentlicht (16). Bei der klassischen ACT wird zunächst eine Knorpelbiopsie entnommen, aus der anschließend die Chondrozyten enzymatisch aus der EZM isoliert werden. Die gewonnenen Zellen werden dann *in vitro* kultiviert und ggf. passagiert. In einer zweiten OP wird der Defekt debridiert und mit einem autologen Periostlappen gedeckt. In diese sog. bioaktive Kammer wird abschließend die im Labor erzeugte Zellsuspension injiziert. Im Rahmen des Komplikationsmanagements von Periostlappendelamination oder Hypertrophie des Knorpelersatzgewebes wurde nach Alternativen geforscht (53). Im Gegensatz zur klassischen ACT wird bei der matrixgekoppelten autologen Chondrozytenimplantation (MACI) die Zellsuspension nicht unter einen Periostlappen injiziert, sondern unter eine Membran aus z. B. Kollagen oder

Hyaluronsäure, oder die Zellen werden direkt auf bzw. in dieser Membran *in vitro* kultiviert und dann *in situ* implantiert (54, 55). Auch die prozessierte Reimplantation von autologen Knorpelfragmenten oder Chondrosphären stellt einen innovativen Ansatz dar. So sind in den letzten Jahrzehnten unterschiedliche Generationen der ACT entwickelt worden, die alle auf den Urprinzipien der klassischen ACT basieren. Obwohl die Kultivierung von Chondrozyten vorteilhaft scheint, ist derzeit nicht gesichert, ob der damit verbundene hohe operative aber auch finanzielle Aufwand, z. B. eine zweite Operation und der Zeitverlust durch die Kultivierung, gegenüber mesenchymalen Stammzellen einen Vorteil bringt (10).

2.3.1.2 Knochenmarkstimulierende Techniken

Das Ziel aller knochenmarkstimulierenden Verfahren ist es, mesenchymale Stammzellen aus dem subchondralen Knochen zu rekrutieren, im Defekt zu immobilisieren und zur Synthese und Ausreifung knorpelspezifischer EZM anzuregen (11). Vorteilhaft an mesenchymalen Stammzellen ist, dass sie sowohl im Knochenmark als auch im Binde- und Fettgewebe vorkommen (56–58). Zudem können sie sich vermehren, ohne ihre Multipotenz zu verlieren (59). Außerdem können sie das Zellmilieu und die biochemischen Prozesse in ihrer unmittelbaren Umgebung (Apoptose und Narbenbildung) beeinflussen (10, 60). Die klassische Technik der Mikrofrakturierung wurde in den 1980er-Jahren von R. Steadman publiziert und ist weltweit etabliert (51). Hierbei wird der freiliegende subchondrale Knochen im zuvor debridierten Defekt punktuell mit einem Chondropick oder K-Draht perforiert, um eine Blutung iatrogen zu provozieren und dann den sogenannten *Super Clot* – einen Thrombus, der sowohl Knochenmarkstammzellen als auch chondrogene Botenstoffe enthält (61) – im Defekt zu etablieren. Auch die klassische Mikrofrakturierung wurde im Laufe der Jahre modifiziert und optimiert: Die autologe matrixinduzierte Chondrogenese (AMIC) kombiniert die Vorteile der matrixgekoppelten Knorpeldefektdeckung und der Knochenmarkstimulation erfolgreich zu einem Hybridverfahren. Die AMIC-Technik wurde als operatives Verfahren erstmalig 2005 von Behrens *et al.* beschrieben (62). Die AMIC bedient sich dabei einer Matrix aus Kollagen Typ I und Typ III (Chondro-Gide®, Geistlich-Pharma, Schweiz), die nach erfolgter Mikrofrakturierung in den Defekt eingepasst und mit Fibrinkleber fixiert wird. Die aus dem subchondralen Knochen einwan-

dernden Zellen werden in diesem Kollagengerüst dreidimensional immobilisiert und finden ein chondrogenes Milieu vor (62, 63).

2.3.1.3 Biomaterialien/Scaffolding

Die Entwicklung matrixgekoppelter, knorpelregenerativer Techniken wie z. B. MACI oder AMIC haben dazu geführt, dass Indikationen zu knorpelregenerativen Maßnahmen weiter gestellt werden. Ob das *Outcome* langfristig besser ist, ist zur Zeit noch nicht abschließend zu beurteilen (10, 64). Das ideale Biomaterial und deren ultrastruktureller Aufbau jedoch ist derzeit noch nicht abschließend festgelegt und ist Gegenstand aktueller Forschung (65, 66):

Das Gerüst der verwendeten Matrix sollte idealerweise im Defekt sowohl die Wachstumsfaktoren also auch die Zellen zurückhalten und es den Zellen ermöglichen, sich an die Matrix anzuheften und mit ihr zu interagieren (67, 68). Die Ausgangsmaterialien für die Knorpelmatrix können in drei Gruppen eingeteilt werden (67): Biopolymere, halbsynthetische Polymere und Hybride aus Biopolymeren und halbsynthetischen Polymeren. Da sich Biopolymere an der natürlichen Zusammensetzung der originären EZM orientieren, gibt es keine relevanten Immunantworten und daraus resultierende Abstoßungsreaktionen. Vorteil der semisynthetischen Polymere ist ihre kontrollierbare Auf- und Abbaubarkeit und die damit verbundene Gewebespezifität und -stabilität. Dies ist insbesondere bei größeren, nicht lokal begrenzten und mehrschichtigen Defekten vorteilhaft (10, 69, 70).

Das Themenfeld Biomaterialien und *Scaffolding* ist umfangreich und kann z. B. in einer Übersicht von Hutmacher *et al.* näher eingesehen werden (71).

2.4 Outcome-Measures

Die Erhebung und Auswertung klinischer Ergebnisse nach knorpelregenerativen Maßnahmen ist wesentlich, um über Gewebequalität, biomechanische Kompetenz, Langlebigkeit und klinische Zufriedenheit Aussagen treffen zu können. Die Validierung und Durchführung dieser Ansätze wurde erst begonnen und muss noch weitergeführt werden (51). Nachuntersuchungsmethoden als Qualitätsindikatoren des Knorpelgewebe sollten standardisiert und valide sein, deren Ergebnisse

reproduzierbar. Entsprechend der Empfehlung der *International Cartilage Repair & Joint Preservation Society* (ICRS) sind klinische Nachuntersuchungen anhand patienten- oder untersucherbasierter Scores geeignet, um subjektive Daten, wie z. B. Schmerz oder Einschränkungen im täglichen Leben oder beim Sport, und z. T. semiobjektive Daten, wie Gelenkschwellung, Instabilität oder Beweglichkeit des Gelenkes, zu erheben (72). Valider aber auch risikobehaftet ist eine feingewebliche Beurteilung von entnommenem Regeneratgewebe anhand etablierter histologischer Protokolle und entsprechender histologischer Scores (73). Die Auswertung mittels MRT ist hingegen nichtinvasiv und kann grundsätzlich jederzeit wiederholt werden. Somit wäre sie theoretisch den anderen diagnostischen Modalitäten überlegen (73). Ob und wie das MRT das Knorpelregeneratgewebe wiedergeben kann, ist in verschiedenen Studien untersucht worden (74–77). Die Ergebnisse der aufgeführten Studien sind allerdings variabel. So konnten Streitparth *et al.* eine deutliche Korrelation einzelner Parameter nachweisen (75). Roberts *et al.* fanden eine Korrelation der Gesamtscores von MRT und Histologie, jedoch nicht für die Gesamtstichprobe, sondern nur dann, wenn bestimmte Operationen aus der Auswertung ausgeschlossen wurden (kombinierte ACT und Mosaikplastik) (77).

2.4.1 Klinische Beurteilung

Bei klinischen Nachuntersuchungen können grundsätzlich eine arztzentrierte Evaluation einerseits und eine patientenzentrierte Evaluation andererseits unterschieden werden. Die über lange Zeit favorisierte Beurteilung bevorzugte die subjektive Einschätzung des jeweiligen Operateurs, ohne die subjektive Einschätzung des Patienten wie Schmerzreduktion oder Alltagsfähigkeit zu berücksichtigen. Ein Beispiel ist der *International Knee Documentation Committee Score* (IKDC) oder auch der Lysholm-Score. Um der Veränderungen der Medizin zu einer mehr partizipativen und patientenzentrierten Wahrnehmung gerecht zu werden, wurden jedoch zunehmend Fragebögen entwickelt, die vom Patienten selbst auszuwerten sind (PRO = *Patient-reported Outcome*). Als Beispiele seien hier der *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS) und der *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC) genannt. Die aktuell verfügbare Literatur stellt keinen der Scores als überlegen oder spezifisch heraus. Auch die Korre-

lation zur Auswertung mittels MRT scheint nur eingeschränkt gegeben (78). Wenn sich die o. g. Scores dennoch grundsätzlich als robust, also reliabel und valide erweisen, könnten sie zur Messung der Patientenzufriedenheit herangezogen werden. Allerdings zeigten sich klinische Scores bisher nicht prädiktiv für die Qualität des Knorpelersatzgewebes und die zu erwartenden Langzeitergebnisse (73).

2.4.2 Makroskopische Beurteilung

Zur makroskopischen Einteilung und Beurteilung von Knorpeldefekten und Regeneratgewebe wird bevorzugt die Klassifikation nach Outerbridge eingesetzt. Hierzu findet nach makroskopischer Evaluation während der Operation eine Einteilung in vier Schweregrade statt (79). Diese grundsätzliche Vorgehensweise wurde vom *Oswestry Arthroscopy Score* (OAS) und ICRS-Score respektive übernommen und in Studien validiert (83, 84). Zusätzlich zur überwiegend auf die Schichtdicke abzielenden Beurteilung nach Outerbridge muss bei der Anwendung des ICRS-Scores die Höhe des Ersatzknorpels im Vergleich zur Umgebung, die Integration des Ersatzknorpels in die Umgebung sowie das makroskopische Erscheinungsbild berücksichtigt werden (82). Der OAS-Score berücksichtigt zusätzlich noch die Farbe des Ersatzknorpels sowie die Steifheit des Ersatzgewebes in der Tastprobe (80). Nachteil einer jeden makroskopischen Beurteilung ist jedoch, dass lediglich die Knorpeloberfläche beurteilt werden kann. Eine direkte Beurteilung der tiefer liegenden Schichten sowie biomechanischer und morphologischer Eigenschaften ist bisher nur eingeschränkt möglich (82–85).

2.4.3 Histologische Beurteilung

In einem von Orth *et al.* publizierten Review werden histologische und histomorphometrische Nachuntersuchungen in der Darstellung von Knorpelschäden und Reparaturgewebe nach wie vor als der Goldstandard angesehen (86). In einer tierexperimentellen Studie lassen sich auch Proben ganzer Gelenke gut asservieren und verarbeiten. In klinischen Studien sind solche Proben allerdings nur mittels Biopsie und einem damit verbundenen zweiten Eingriff zu gewinnen. Zudem ist die Auswertung mittels Histomorphometrie fehleranfällig, da sie keine qualitative Aussage über das untersuchte Gewebe treffen kann. Und auch die Bildqualität ist stark abhängig von der Güte der gewonnenen Proben sowie deren weiterer Verarbeitung. Entsprechend den Empfehlungen der ICRS zur Beurteilung von Re-

generatknorpel sind daher Erhebungen mittels Score durch Untersucher unerlässlich (87). Diese zeigen allerdings nur geringe Inter- und Intra-raterübereinstimmungen. Somit ist es in Hinblick auf solche Scores notwendig, Untersucher einzuarbeiten. Außerdem sollten die Untersucher unabhängig auswerten und die Auswertung randomisiert werden. Ein weiterer potenzieller Nachteil der histologischen Auswertung ist, dass diese normalerweise nur zu einem Zeitpunkt erhoben werden kann und damit nur eingeschränkt Verlaufsbeurteilungen möglich sind (87).

In der Praxis haben sich zwei unterschiedliche Gruppen von Scores etabliert, die entwickelt wurden, um entweder den Verlauf einer Osteoarthritis oder die Qualität von Knorpelersatzgewebe zu messen, wobei zwischen Tiermodellen und Humanstudien unterschieden werden muss.

Um degenerative Veränderungen im Rahmen einer Osteoarthritis beschreiben und beurteilen zu können, wurde 1971 von Mankin *et al.* das *Histological Histochemical Grading System* (HHGS) vorgestellt (88). Dieses wird in vier Subkategorien unterteilt: Struktur des Knorpels, Zellmorphologie, Zellanfärbung und Integrität der *Tidemark*. In den einzelnen Subscores können je nach Qualität Punkte vergeben werden, aus denen ein Gesamtscore mit 0 (normal) bis 14 (schwere Degeneration) gebildet wird. Der sogenannte Mankin-Score wurde durch Vergleiche mit biochemischen Analysen und makroskopischen Betrachtungen validiert (88). Jedoch wird der Mankin-Score v. a. in Bezug auf die schlechte Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und die geringe Differenzierungsmöglichkeit zwischen den verschiedenen Verschleißgraden kritisiert (89–91).

Um die methodischen Defizite des HHGS zu verbessern, der durchaus für ein breites klinisches und experimentelles Anwendungsfeld nutzbar sein könnte, wurde von der *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) der gleichnamige OARSI-Score entwickelt und zur Diskussion gestellt. Im Gegensatz zum HHGS unterteilt der OARSI-Score die Schwere der Verschleißumformungen von 0 (normal) bis 6 (stärkster Verschleiß). Und um eine genaue Differenzierung zu erreichen, beinhaltet der Score verschiedene Subparameter, welche das jeweilige Stadium genau definieren (92). Der OARSI-Score zeigt im Vergleich zum HHGS eine geringere Intra-ratervariabilität bei gleich guter Reliabilität. Eine Validierung

anhand biochemischer und makroskopischer Parameter, wie beim HHGS und von Rutgers *et al.* gefordert (17, 96), steht allerdings noch aus.

Der sogenannte O'Driscoll-Score wurde von der Arbeitsgruppe um den Namensgeber des Scores zur Beurteilung von Knorpelregeneratgewebe im Tiermodell entwickelt und publiziert (97, 98). Ursprünglich wurde der O'Driscoll-Score genutzt, um die Qualität des Knorpelregenerats im Kleintiermodell zu beschreiben. Der O'Driscoll-Score umfasst die vier folgenden Parameter: 1. Aufbau des vorherrschenden Gewebes, 2. verschleißbedingte Änderungen auf Zellebene, 3. strukturelle Eigenschaften und 4. degenerative Veränderungen im angrenzenden Gewebe. Hinzu kommen diverse Subscores, welche die Auswertung des O'Driscoll-Scores weiter präzisieren, aber auch zeitaufwendig gestalten (17, 99).

Konkurrierende Arbeitsgruppen hatten es sich zum Ziel gesetzt, den über lange Zeit als Standard etablierten O'Driscoll-Score zu vereinfachen. Da dieser in der Anwendung häufig als zu komplex und lang empfunden wurde, wurden von Pineda *et al.* ein Alternativscore entwickelt. Von Wakitani *et al.* erfolgte eine Modifikation dieses Scores (17). Der Wakitani-Score beschränkt sich auf fünf Parameter: 1. Zellmorphologie, 2. Matrixfärbung, 3. Oberflächenstruktur, 4. Knorpeldicke, 5. Integration des Spendergewebes. Die letzten beiden Parameter werden in Bezug auf das angrenzende Gewebe gewertet. Der Pineda-Score reduziert sich weiter auf nur vier Kategorien: 1. Defektfüllung, 2. Subchondrale Verbindung, 3. Matrixfärbung und 4. Zellmorphologie (97); dieser wurde im Gegensatz zum Wakitani-Score validiert (96).

Um auch *in vitro* generierten Knorpel beurteilen zu können, haben die Arbeitsgruppen um O'Driscoll respektive Grogan verschiedene weitere Scores entwickelt (101, 102). Der vereinfachte O'Driscoll-Score (MODS) korrelierte gut mit einer sog. automatisierten Histomorphometrie (98); der durch Grogan *et al.* entwickelte Score korrelierte zusätzlich biochemisch (99).

Ein weiterer Score zur Bewertung von Regeneratknorpel, der besonders auf die Bewertung von bioptisch entnommenen Proben in klinischen Humanstudien entworfen wurde, ist der sogenannte Oswestry- oder OsScore. Hinsichtlich der Parameter wurden hier 1. Gewebemorphologie, 2. Matrix-Färbung, 3. Oberflächenaufbau, 4. Chondrozytengruppierung, 5. Verknöcherung, 6. Hinweise auf Blutgefäße

und 7. die basale Verankerung berücksichtigt. Die in den einzelnen Parametern vergebenen Punkte werden zu einem Gesamtscore aufaddiert. In einer ausgewählten Studie zeigte der OsScore eine gute Korrelation zum O'Driscoll-Score, allerdings auch eine hohe Interratervariabilität (77).

Die ICRS entwickelte 2001 – stellvertretend durch ihr *Histological Endpoint Committee* – ein System, welches im Gegensatz zu den Vorhergehenden ein visuelles Referenzsystem anstatt verbaler Beschreibungen nutzen sollte. Hierzu wurde webbasiertes Bildmaterial zur Verfügung gestellt, anhand dessen man die einzelnen Parameter des Scores bewerten können sollte. Die Vorstellung war, dass hierdurch eine geringere Inter- und Intratervariabilität entsteht. Zudem sollte der Score flexibel für zukünftige Updates sein und mit anderen Scores kompatibel – insbesondere auch in Hinblick auf eine vergleichende Auswertung, z. B. mit MRT-generierten Bildern (100). Nach den Empfehlungen der ICRS kann der Score sowohl auf präklinische als auch klinische Studien angewandt werden, was einen weiteren Vorteil für den Vergleich mit anderen *Outcome-Measures* darstellt (87). Bewertet werden hier 1. die Oberfläche, 2. die Matrix selbst, 3. die Chondrozytenverteilung, 4. die Vitalität der Zellpopulation, 5. der subchondrale Knochen und 6. die eventuelle Verknöcherung der Knorpelschicht (100).

Eine weitere Anpassung und Verbesserung des o. g. ICRS-1-Scores wurde von der Arbeitsgruppe „*Histology*“ der ICRS entwickelt (101). Dieser sog. ICRS 2 berücksichtigt die in Abbildung 6 genannten Parameter. Eine weitere Neuerung war die Einführung einer visuellen Analogskala (VAS) von null bis 100 zur Bewertung des jeweiligen Parameters. Auch benennt der ICRS 2 als erster Score visuelle Merkmale anhand von histologischen Beispielbildern im Gegensatz zu einer rein schriftlichen Beschreibung der Merkmale. Hierdurch wurde eine verbesserte Differenzierung ermöglicht (104, 105). Der ICRS 2 wurde mit dem ICRS 1 sowie dem MODS (98) korreliert und zeigte im Vergleich zu diesen eine signifikant geringere Inter- und Intratervariabilität (101).

2.4.4 Magnetresonanztomografische Beurteilung

Die Magnetresonanztomografie hat sich in der klinischen Forschung als schnelle, nichtinvasive, und nahezu überall verfügbare Untersuchungsmethode etabliert. In Hinblick auf die Untersuchung von knorpelregenerativen Maßnahmen wurden spezielle knorpelsensitive MRT-Sequenzen entwickelt, welche mittlerweile etabliert sind. Die Auswertung solcher MRT-Untersuchungen bzw. knorpelsensitiver Sequenzen ist jedoch anspruchsvoll und abhängig von den erzeugten Bildern und der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers (76). Um die MR-tomografische Befunderhebung zu standardisieren und den komplexen gewebespezifischen Begebenheiten der Knorpelregeneration Rechnung zu tragen, wurden verschiedene MRT-Scores (s. 2.4.4.2) entwickelt und zumindest in Forschung und hochspezialisierten Zentren etabliert. Diese Scores wurden entwickelt, um eine morphologische Analyse des Ersatzgewebes zu ermöglichen und dem Anwender eine abschließende Beurteilung zu erleichtern.

Zur MR-tomografischen Beurteilung von Knorpelersatzgewebe wird die Anwendung von Scannern mit einer magnetischen Feldstärke von 1,5 oder 3 Tesla empfohlen. Und um Knorpelgewebe ausreichend detailliert darstellen zu können, sollten verschiedene knorpelsensitive Sequenzen zur Anwendung kommen. Hierzu zählen fettsupprimierte, dreidimensionale Gradientenechosequenzen (fs GRE) und flüssigkeitsgewichtete Spin-Echo-Sequenzen mit Fettunterdrückung (fs FSE/TSE), protonengewichtete fettsupprimierte Sequenzen (PDW) sowie T2-gewichtete oder intermediär gewichtete Fast-Spin-Echo-Sequenzen. Die dreidimensionalen fs-GRE-Sequenzen erlauben die akkurate Darstellung der Dicke und Oberfläche des Knorpels, da eine dreidimensionale Raumorientierung möglich ist.

Die FSE-Sequenzen sind für Beurteilung der Knorpelstruktur und fokaler Knorpeldefekte aufgrund ihres geringen Bildrauschens und der exzellenten Auflösung deutlich besser geeignet (106, 107). In Abhängigkeit von den unterschiedlichen knorpelregenerativen Techniken können insbesondere in den GRE-Sequenzen Artefakte die Bildbeurteilung erschweren (21).

2.4.4.1 Kompositionelle MRT-Analyse

Die klassischen MRT-Protokolle erlauben durchaus eine Beschreibung der Morphologie des Regeneratknorpels. Es können jedoch keine direkten Rückschlüsse auf die biomechanischen Eigenschaften, Funktionalität, die Langlebigkeit und Qualität des Gewebes gezogen werden. Kompositionelles MRT könnte diesbezüglich helfen, biochemische und mikrostrukturelle Veränderungen im Knorpel darzustellen, bevor diese morphologisch in regulären MRT-Sequenzen sichtbar werden (8, 108).

Am häufigsten angewandt – da es auf fast allen Systemen nutzbar ist und keine Kontrastmittelapplikation notwendig macht – ist das T2-Mapping samt Modifizierung (T2*-Mapping). Diese Sequenzen eignen sich insbesondere zur Darstellung der Kollagenstruktur und des Wassergehaltes. Das T2*-Mapping gleicht die Nachteile des T2-Mappings durch schnellere Sequenzen aus, zeigt sich aber gleichzeitig anfällig für Artefakte (106).

T1-Rho-*Imaging* eignet sich insbesondere, um frühe Knorpeldegenerationen darzustellen. Allerdings ist diese Sequenz noch nicht sehr weit verbreitet. Sie bietet sich grundsätzlich als gute Ergänzung zu T2- und T2*-Mapping an (107).

Natriumnachweise eignen sich gut, um den Glykosaminoglykangehalt des Zielgewebes darzustellen (108). Eine Validierung steht jedoch noch aus, da u. a. auch spezialisierte Hardware benötigt wird (109). Anders als das T2-Mapping mit seiner herausragenden Eigenschaft, die Kollagenstruktur abzubilden, nutzt die Technik namens *Delayed Gadolinium enhanced MR-Imaging of Cartilage* (dGEMRIC) den elektrischen Diffusionsgradienten in Knorpel, um mit einem speziellen MRT-Kontrastmittel (Gd-DTPA2-) die Flüssigkeitsverschiebungen im Knorpel darzustellen. Intakter hyaliner Knorpel hat eine negative Ladung, was durch den hohen Gehalt an Proteoglykanen bedingt ist. Das ebenfalls negativ geladene Kontrastmittel wird von der negativen Ladung der Proteoglykane abgestoßen und diffundiert daher in Bereiche, in denen eine weniger hohe Konzentration an Proteoglykanen vorherrscht; in letzter Konsequenz also in Areale geschädigten Knorpels. Dieses Phänomen lässt sich durch eine entsprechende Anreicherung in den T1-Sequenzen darstellen und nachweisen. Die klinische Korrelation ist durch diverse Studien belegt (21). Nachteil der Methode ist, dass naturgemäß vor der Untersu-

chung intravenös Kontrastmittel appliziert werden muss und somit eine größere Latenzzeit zur Untersuchung vorhanden ist. Dies schränkt die Praktikabilität im klinischen Alltag deutlich ein.

Neben o. g. Techniken existieren noch weitere Untersuchungsprotokolle wie z. B. Magnetization Transfer Contrast (MTC) und GAG Chemical Exchange Saturation Transfer (gagCEST*), diffusionsgewichtete Sequenz, Ultrashort Echo-Timing, die aber aufgrund der komplexen Untersuchungsbedingungen und schwierigen Auswertungen auch in Studien bisher nicht in breitem Ausmaß Anwendung gefunden haben (21). Auf die detaillierten Funktionsprinzipien der einzelnen Modalitäten soll nachfolgend nicht weiter eingegangen werden, da sich die vorgelegte Arbeit mit der Aussagekraft klassischer knorpelsensitiver MRT-Sequenzen beschäftigt.

2.4.4.2 MRT-Scores

Die semiquantitative Auswertung von MRTs in Hinblick auf die Gelenkstruktur im Allgemeinen sowie den Knorpelbelag im Speziellen anhand von Scores hat zwei Schwerpunkte: Sie sollen die Beurteilung von Verschleißumformungen und der Entwicklung einer Osteoarthritis ermöglichen und v. a. standardisieren. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Darstellung und Beurteilung von Ersatzgewebe, z. B. als Resultat knorpelregenerativer Operationen.

Ein erster, vielfältig genutzter Score in diesem Bereich ist der von Peterfy *et al.* entwickelte sog. *Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score* (WORMS) (110). Zur MR-tomografischen Analyse humaner Kniegelenke wurden diese in fünfzehn Bereiche unterteilt, in denen wiederum jeweils fünf Kriterien beurteilt werden sollten: 1. Knorpelsignal, 2. Morphologie, 3. subchondrale Veränderungen des Knochenmarks, 4. subchondrale Zystenbildung sowie 5. die Ausbildung von Gelenkrandosteophyten.

Eine ähnliche Herangehensweise nutzt das *Knee Osteoarthritis Scoring System* (KOSS). Im Unterschied zum WORMS wird aber eine deutlich detaillierte Beschreibung der unterschiedlichen Merkmale genutzt (111). Der KOSS-Score unterscheidet Knorpeldefekte, Osteophyten, subchondrale Zysten, Knochenmarködeme, Meniskuseinrisse, Meniskusdislokationen, Meniskusdegenerationen, Ge-

lenkerguss und Bakerzysten, und beurteilt den Schweregrad jeweils auf einer Ordinalskala.

Um die Schwächen des WORMS zu adressieren, wurde durch Hunter und Kollegen der sogenannte *Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score* (BLOKS) entwickelt und mit dem WORMS verglichen (112). Limitierender Faktor des WORMS ist, dass alle Parameter einzeln aber gleichwertig bewertet werden, und so einen gleich großen Effekt auf den Gesamtscore haben, was in der Auswertung zu Verzerrungen führen kann (113). Daher versucht der BLOKS diesen Effekt abzumildern, indem er seine Ergebnisse enger zu den klinischen Beurteilungen (z. B. Schmerz) korreliert (112). Zumindest in Bezug auf einzelne Parameter (Korrelation der morphologischen Veränderungen zu Schmerz und Vorhersage von degenerativen Veränderungen) zeigte er sich reliabel (112).

Eine weitere Verbesserung o. g. Scores sollte die Entwicklung des *MRI Osteoarthritis Knee Scores* (MOAKS) sein. Dieser Score wurde ebenfalls von Hunter *et al.* entwickelt (114). Die Autoren versuchten nach Auswertung von Stärken und Schwächen der jeweiligen Scores Verbesserungsvorschläge von erfahrenen MRT-Radiologen zu integrieren (114). Im WORMS fanden sie die Meniskusbeurteilung zu unklar, da die Bewertungsgrundlagen aus verschiedenen Modalitäten zusammengesetzt werden. Ein Kritikpunkt am BLOKS war, dass die Bewertung der Knochenmarkläsionen zu umständlich und in Teilen redundant war (114). Bei der Entwicklung des MOAKS wurde daher versucht, Redundanzen zu reduzieren, Definitionen eindeutiger zu gestalten und insbesondere die Bewertung von Knochenmarkläsionen und der Meniskusbewertung zu überarbeiten (114).

Der 2004 von Marlovits *et al.* publizierte Score namens *Magnetic Resonance Observation of Cartilage Tissue* (MOCART) zielte auf die differenzierte MRTomografische Analyse von Knorpelersatzgewebe speziell nach knorpelregenerativen Maßnahmen ab (115). Dieser Score in seiner ursprünglichen Form umfasste neun Variablen und wurde im Verlauf modifiziert (116), um eine Auswertung von hochauflösenden 2-D- und isotropischen 3-D-Sequenzen zu ermöglichen (3-D-MOCART). Gerade durch eben diese Modifikation war eine detaillierte Beschreibung der lateralen Integration, der Vergleich zum umgebenden Gelenkknorpel und insbesondere des subchondralen Knochens möglich (119, 120). Der MOCART

kann laut einem Übersichtsartikel von Guerhazi *et al.* auf alle Arten der Knorpelregeneration angewandt werden (21). Viele aktuelle Studien nutzen den MOCART-Score als *Outcome-Measure* (81, 121). Neben histologischen Nachuntersuchungen wird er häufig mit klinischen Scores verglichen. Die Korrelation war in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich (81, 122). So konnten Marlovits *et al.* in einer Studie für alle neun Parameter des 2-D-MOCART-Scores Korrelationen mit der KOOS-Skala finden (120). In einem Review von Blackman *et al.* zeigte sich, dass der Gesamtscore des MOCART in kurzen Nachuntersuchungsintervallen mit den Werten von IKDC und KOOS korrelierte (78). In den längeren Nachuntersuchungsintervallen konnte dieser Effekt nicht mehr gezeigt werden. Neben dem mittlerweile weit etablierten MOCART-Score wurden vereinzelt weitere MRT-Scores beschrieben (80, 124), die aber im Vergleich zum MOCART-Score keine größere Verbreitung gefunden haben und daher hier keine weitere Berücksichtigung finden sollen. Blackman *et al.* stellten in einem Review fest, dass überwiegend der MOCART-Score genutzt wurde, um die Ergebnisse nach knorpelregenerativen Maßnahmen morphologisch per Schnittbildgebung zu beurteilen (78). Diese Feststellung wurde durch ein unabhängiges Review von de Windt *et al.* gestützt (119). Nachteil beider MOCART-Scores ist allerdings, dass ausschließlich die umschriebene Defektregion Gegenstand der Analyse ist und die Beschaffenheit der umgebenden Kniebinnenstrukturen sowie der Zustand des gesamten Gelenkes keine Berücksichtigung finden (21).

Somit war die Entwicklung des *Cartilage Repair Osteoarthritis Knee Scores* (CROAKS) die scheinbar logische Konsequenz. Der CROAKS verbindet den neuen und validierten 3-D-MOCART-Score mit dem MOAKS (117, 125). Er erlaubt neben der Beurteilung des Reparaturgewebes auch eine der verschiedenen Unterregionen des Gelenkes. Durch dieses Tool werden somit auch Veränderungen im Bereich der Kniebinnenstrukturen und des Knochenmarks, wie subchondrale Zysten und Knochenmarkläsionen, Osteophyten oder eine *Synovialitis* detektiert; wodurch der Score – obgleich sehr umfassend – hypothetisch ebenfalls auf alle bisher bekannten knorpelregenerativen Techniken angewandt werden könnte (21).

Während o. g. Scores eher zur Analyse von operativ generiertem Knorpelgewebe entwickelt wurden, schlugen Jungmann *et al.* die Einführung eines *Area Measu-*

rement and Depth & Underlying Structures Scores (AMADEUS) vor, um eine möglichst umfassende Darstellung von Defekten des Gelenkknorpels wie auch degenerativen Veränderungen auch präoperativ zu ermöglichen. Der AMADEUS wurde also entworfen, um eine einheitliche Beschreibung der 3-D-Defektausdehnung und des subchondralen Knochens anhand eines eindeutigen dreistelligen Codes auch im klinischen Alltag praktikabel zu gestalten. Darüber hinaus sollte der AMADEUS-Score geeignet sein, die Kommunikation und Abstimmung bei Multicenterstudien zu erleichtern, um auf diese Weise u. a. die Vergleichbarkeit zu erhöhen (123). Ob sich dies in der klinischen Anwendung bestätigt, muss in weiteren Studien gezeigt werden.

2.4.4.3 Korrelation von Magnetresonanztomografie und Histologie

Die feingewebliche Analyse von Regeneratknorpel scheint so lange Goldstandard zu sein, bis eine Korrelation mit weniger invasiven Modalitäten wie z. B. dem semiquantitativen MRT reproduziert und validiert werden kann. Die aktuell verfügbare Literatur spiegelt jedoch nur wenige Studienmodelle wider, die sich dieses Themas annehmen. In einer klinischen Studie von Henderson *et al.* mit 57 eingeschlossenen Patienten wurden die Ergebnisse nach autologer Chondrozyten-Implantation am Knie klinisch, makroskopisch, histologisch und per MRT bewertet (121). Dabei verglichen die Autoren überwiegend makroskopische Ergebnisse mit MRT-Befunden, und nutzten hierfür einen selbstentworfenen MRT-Score. Ein direkter Vergleich von MRT zu Histologie oder eine semiquantitative Auswertung einzelner Parameter in Korrelation zum MRT erfolgte allerdings nicht (121). In einem ovinen Tiermodell von Goebel *et al.* hingegen konnte ein Zusammenhang sowohl zwischen dem 2-D-MOCART als auch dem modifizierten 3-D-MOCART-Score mit der histologischen Beurteilung per Wakitani- und Sellers-Score gezeigt werden (76). Die Autoren identifizierten dabei einzelne korrelierende Parameter (Defektfüllung und Gesamtpunktzahl). Allerdings wurden für diese Studie nur das Reparaturgewebe selbst und nicht das ganze Gelenk untersucht. Zudem wurden die Untersuchungen an einem experimentellen 9,4-Tesla-MRT durchgeführt (76). Die Arbeitsgruppe von Streitparth *et al.* stellte ebenfalls ein ovines Tiermodell vor, in dem Stichproben nach knorpelregenerativen Maßnahmen semiquantitativ im MRT mit einer indirekten Arthrographie nachuntersucht wurden (75). Die Autoren nutzen hierzu den erstmals von Marlovits *et al.* beschriebenen MOCART-Score

und verglichen diesen mit den histologischen Ergebnissen, welche anhand eines modifizierten Wakitani-Scores erhoben wurden. In der Korrelationsanalyse stellte sich eine gute Korrelation auch einzelner Parameter (Defektfüllung, Integration, intakte Oberfläche, Signalintensität, subchondrale Verankerung) heraus (78, 127). Ein gemeinsamer Standard, welcher auch in der alltäglichen Praxis Anwendung finden könnte, lässt sich aus den genannten Arbeiten jedoch nicht ableiten.

3 Relevanz und Fragestellung

Valide und umfassende *Outcome-Measures* sind unabdingbar, um das Ergebnis einer spezifischen knorpelregenerativen Maßnahme messen und ihren Erfolg abschätzen zu können. Klinische Tests sind nicht invasiv, jedoch nur semiobjektiv und lassen keine Rückschlüsse bzgl. biochemischer Zusammensetzung, biomechanischer Kompetenz und Langlebigkeit des Ersatzgewebes zu. Goldstandard ist daher immer noch die histologische Beurteilung. Histologische Untersuchungen erlauben eine morphologische, aber auch kompositionelle Analyse. Eine reproduzierbare Beurteilung der Gewebequalität gelingt mittels validierter histologischer Scores. Auch wenn histologische Analysen aus methodischer Sicht aussagekräftiger und sinnvoller erscheinen, ist eine Histologie immer mittels Biopsie zu asserivieren. Ein solcher zweiter operativer Eingriff ist jedoch invasiv, mit erneuten operativen Risiken verbunden, und somit aus ethischer Sicht nur schwer zu rechtfertigen. Je nach Literatur wird eine Gesamtkomplikationsrate für Arthroskopien und knorpelregenerative Maßnahmen von 1,8–8,2 % beschrieben (128, 129). Bei freiwilliger Durchführung einer *Second-Look-Operation* kann neben den beschriebenen Risiken zusätzlich eine Stichprobenverzerrung (*Selection-Bias*) entstehen. Sie wird somit nicht als Studienendpunkt empfohlen (76, 90).

Eine Modalität, die geeignet erscheint, die Morphologie und eingeschränkt auch die Zusammensetzung des Regeneratknorpels zu beurteilen, ist das MRT. Diese bildgebende Technik ist nicht invasiv und für die meisten Patienten verfügbar, sodass sogar eine Darstellung von zeitlichen Verläufen möglich wäre. Auf das Knorpelgewebe abgestimmte Sequenzen und Scores, z. B. der semiquantitative MO-CART-Score, helfen, zu einer Gesamtbeurteilung des Regeneratknorpels zu gelangen.

Allerdings scheint eine erhebliche Diskrepanz zwischen klinischen Ergebnissen und MRT-Scores zu bestehen (122, 130). Zudem scheinen die aktuell verfügbaren MRT-Studienprotokolle für den klinischen Alltag nicht praktikabel und eher experimenteller Natur zu sein – dies gilt insbesondere für den Bereich des kompositionellen MRTs.

Im Bereich der knorpelregenerativen Medizin existieren nur wenige Untersuchungen zur Korrelation von MRT und dem Goldstandard Histologie (77–80, 127).

Vor diesem Hintergrund ist das Ziel der vorliegenden Arbeit zu beantworten, ob sich invasive histologische Probenentnahmen zur Beurteilung der Qualität des Regeneratknorpels durch einen vereinfachten, anhand von überall verfügbaren Sequenzen auswertbaren, MRT-Score gleichwertig ersetzen lassen und somit verzichtbar sind. In den Vorversuchen soll zunächst die Anwendbarkeit des histologischen ICRS-2-Scores und des MR-tomografischen MOCART-3-D-Scores auf in einem Großtiermodell erzeugten Regeneratknorpel getestet werden und gleichzeitig der MOCART Score durch die Korrelation mit der Histologie für diese Anwendung validiert werden. Durch den Hauptversuch soll überprüft werden, ob einzelne Parameter der beiden o. g. Scores miteinander korrelieren, und ob sich hieraus ggf. ein neuer vereinfachter MRT-Score ableiten ließe, der auch außerhalb von spezialisierten Forschungseinrichtungen aussagekräftig und im klinischen Alltag genutzt werden kann.

4 Material und Methodik

Im Rahmen der Habilitationsarbeit von Priv.-Doz. Dr. med. habil. J. C. Schagemann wurden biodegradierbare und biphasische, d. h. biomimetische Implantate zur Rekonstruktion ausgedehnter, aber fokaler artifizierender osteochondraler Kniegelenkdefekte entwickelt und deren Potenzial zur biologischen Wiederherstellung osteochondraler Defekte im Großtiermodell analysiert (10). Die Auswertung der gewonnenen Gewebepräparate mittels MRT und die Identifikation von MRT-Parametern, die mit histologischen Parametern des ICRS-2-Scores korrelieren, sind Gegenstand der vorliegenden Dissertationsarbeit.

4.1 Tiermodell

4.1.1 Anästhesie und Lagerung

Entsprechend der Empfehlungen der ICRS wurden als Versuchstiere adulte Schafe gewählt, da das ovine Kniegelenk biomechanische Ähnlichkeiten mit dem menschlichen Kniegelenk aufweist (128). Die Versuchstiere (n = 12 adulte, weibliche Schafe; Alter 3–6 Jahre; Durchschnittsgewicht 75,6 kg; Gewichtsspanne 62–84 kg) hatten bis zur OP freien Zugang zu Wasser. Die letzte Fütterung wurde 12 h präoperativ durchgeführt. Die Schafe erhielten eine intramuskuläre Analgosedierung mittels 0,7 mg Ketamin/kg KG (Ketanest®, Pfizer Pharma, USA) und 0,5 mg Xylazin/kg KG (Serumwerk Bernburg AG, Deutschland), und zusätzlich eine Spinalanästhesie mit 1,6 ml Bupivacain 0,5 % (Carbostesin®, Aspen Pharma, Südafrika). Während der Operation wurden die Vitalparameter der Versuchstiere engmaschig überwacht. Als Antibiotikaprophylaxe erhielten die Tiere einmalig 1 g Ampicillin plus 0,5 g Sulbactam (Fresenius Kabi, Deutschland) intravenös. Für die Operation wurden die Schafe stabil auf die rechte Seite gelagert und das linke Bein in Extension gebracht.

4.1.2 Operation und postoperatives Management

Die jeweils linken unteren Extremitäten wurden standardisiert steril abgewaschen und abgedeckt. Zur Darstellung des Kniegelenkes wurde der Midvastus-Zugang unter medialer Umschneidung und Subluxation der Patella nach lateral gewählt. Nach Darstellung der medialen Femurkondylen wurden in der Hauptbelastungs-

zone artifizielle, konstant große osteochondrale Defekte (Breite 6 mm, Länge 20 mm, max. Tiefe 5 mm) gesetzt. Hierfür wurde ein standardisierter Kastenmeißel verwendet. Die Schafe wurden in 2 Behandlungsgruppen à n = 6 Schafen unterteilt. Die Defekte der Schafe der Behandlungsgruppe 1 wurden mit einer Kombination aus Orthoss® (Geistlich-Pharma, Schweiz) und Chondro-Gide® (Geistlich-Pharma, Schweiz) behandelt. Die Defekte der Schafe in Behandlungsgruppe 2 wurden mit einem maßgefertigten biphasischen Implantat aus Poly-ε-Caprolacton (PCL, Sigma-Aldrich, USA) behandelt. Die Zuordnung der Defekte zur jeweiligen Behandlungsgruppe erfolgte randomisiert. In der Gruppe 1 wurde Orthoss®-Granulat in 0,9%iger Natriumchloridlösung (Braun Melsungen, Deutschland) eingeweicht, in den Defekt eingesetzt und dann mit einer Chondro-Gide® in passender Größe gedeckt. Das Konstrukt wurde mit Fibrinkleber (Tissucol®, Baxter, Deutschland) und Polydioxanon-(PDS-)Faden (PDSII®, Ethicon, USA) der Stärke 4/0 fixiert. Für die Behandlung der Gruppe 2 wurde das entfernte osteochondrale Fragment als Schablone genutzt, um zunächst das makroporöse PCL-Gerüst auf die gleiche Größe und v. a. Form unter Beachtung der originären Oberflächenkonvexität des Gelenkes zuzuschneiden. Auf dieses zugeschnittene makroporöse Gerüst wurde ein passendes nanofibröses PCL-Vlies (Sigma-Aldrich, USA) von 2 mm Dicke mit PDS (Ethicon, USA) der Stärke 4/0 aufgenäht. Das entstandene biphasische Implantat wurde dann in Pressfit-Technik in den ausgestanzten Defekt eingepasst. Eine stabile Fixierung der jeweiligen Implantate innerhalb der Defekte konnte nach zehnmaliger Streckung und Beugung des Knies dokumentiert werden. Die Wunden wurden anschließend mit Vicrylfäden (Vicryl® Ethicon, USA) der Stärke 0 und 2/0 und Monocrylfäden (Monocryl®, Ethicon, USA) der Stärke 3/0 schichtweise verschlossen. Postoperativ wurden die Tiere drei Tage in kleinen Zwingern gehalten, um die Belastung durch Bewegung einzuschränken. Nach drei Tagen durften die Tiere sich frei bewegen. Zur postoperativen Analgesie erhielten die Tiere Metamizol 35mg/kg KG (Novaminsulfon-ratiopharm®, Ratiopharm, Deutschland) intravenös oder intramuskulär. Bei einem Schaf (n = 1) fand sich 2 Monate postoperativ eine Mittelfußfraktur auf der nicht operierten Seite. Diese heilte konservativ aus. Das betroffene Schaf belastete jedoch 3 Monate postoperativ größtenteils das operierte Bein. Je ein Versuchstier jeder Gruppe fiel aufgrund letaler Pneumonie aus dem Nachuntersuchungsproto-

koll, für diese konnte keine Bildgebung, sondern lediglich histologische Präparate asserviert werden. 19,5 Monate postoperativ wurden die verbliebenen $n = 10$ Schafe analgosediert (s. o.) und mittels 100 mg/kg KG Thiopental (Trapanal®, Byk-Gulden, Deutschland) und 2 mM/kg Kaliumchlorid 7,45 % (Braun Melsungen, Deutschland) eingeschläfert.

4.2 Outcome-Measures

4.2.1 Histologie

Vor der weiteren Prozessierung wurden die arthrotomierten Gelenke *in toto* makroskopisch untersucht und fotografiert, um Veränderungen wie Osteophyten, Zysten, *Synovialitis*, Implantathypertrophie oder *Pannus* zu dokumentieren. Die Gelenke wurden während dieser Arbeitsschritte feucht gehalten. Anschließend wurde der gesamte Defekt aus der linken medialen Femurkondyle, der korrespondierende tibiale Anteil des Gelenkes sowie ein korrespondierender Anteil der unbehandelten rechten medialen Femurkondyle und des rechten Tibiaplateaus entsprechend den Empfehlungen des ICRS mit einer oszillierenden Säge unter ständiger Kühlung entnommen (87). Die entnommenen Präparate wurden danach lichtgeschützt bei 5 °C in einer 4%igen Paraformaldehydlösung fixiert und gepuffert. Daraufhin wurden die Präparate bei 37 °C in 100%iger EDTA-Lösung für 13 Wochen entkalkt. Im Anschluss daran wurden die Präparate in Paraffin eingebettet. Von diesen wurden anschließend Schnitte von 5 µm Dicke angefertigt, jeweils vom anterioren, mittleren und posterioren Abschnitt des Ersatzgewebes, um potenzielle Unterschiede sowie lokal besondere Reaktionen in diesen darstellen zu können. Die so angefertigten Schnitte wurden entsprechend Standardprotokollen für Hämatoxylin-Eosin- und Toluidinblau-Färbung gefärbt und asserviert. Beispielhaft ist hier in Abb. 2 ein Normalbefund und in Abb. 3 ein Knorpeldefekt zu sehen.

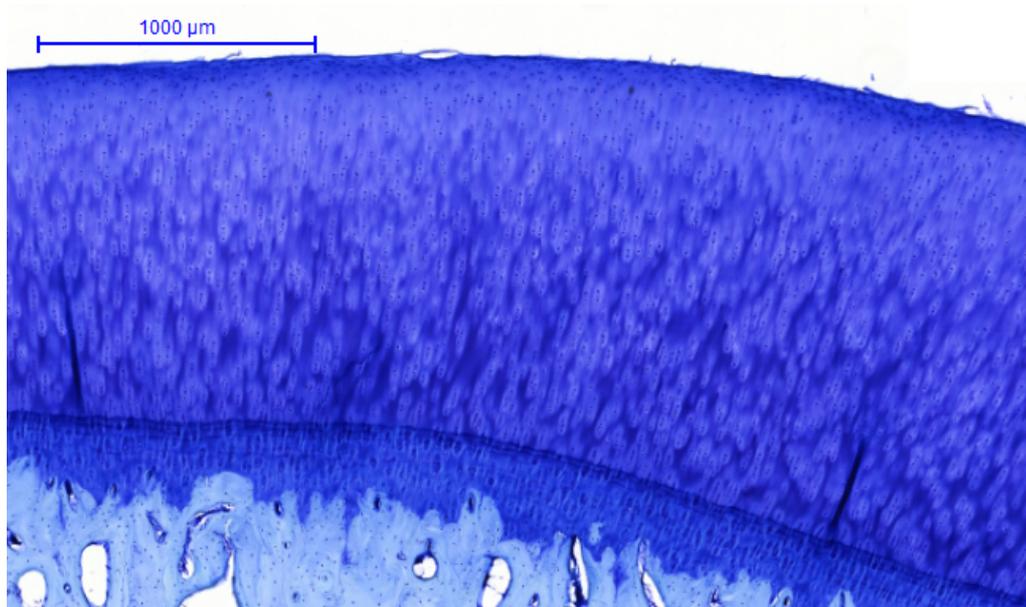


Abbildung 2: Lichtmikroskopisches Präparat in Toluidinblau-Färbung von intaktem Knorpel (Schaf 12 Kontrollgruppe; mit freundlicher Genehmigung von Nicola Rudert).

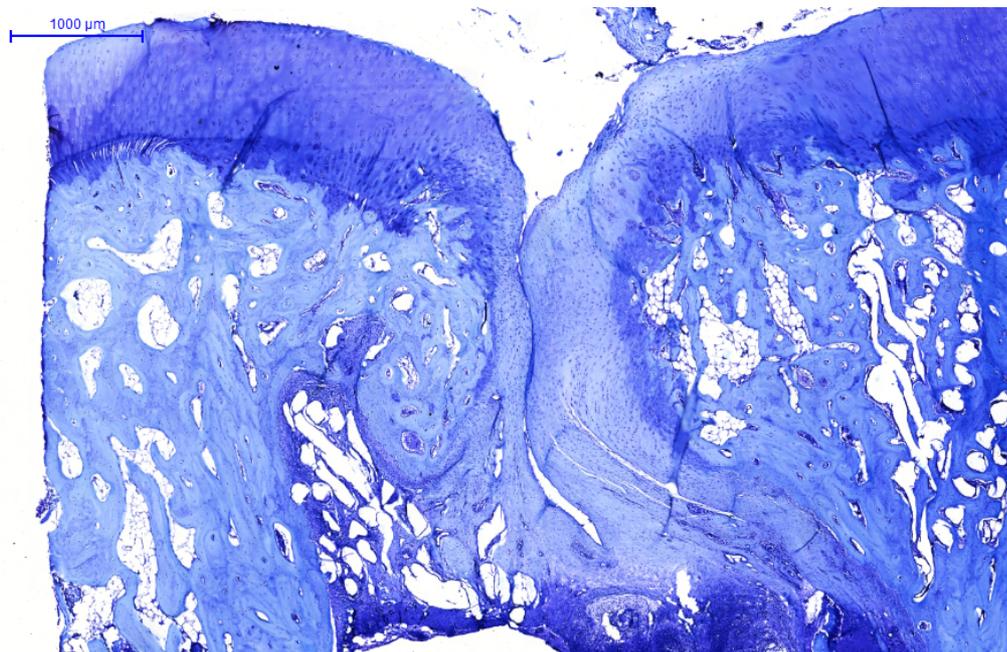


Abbildung 3: Lichtmikroskopisches Präparat in Toluidinblau-Färbung nach Knorpelreparatur (Schaf 9 Therapiegruppe; mit freundlicher Genehmigung von Nicola Rudert).

4.2.2 Magnetresonanztomografie

Die Untersuchungen wurden am 9. und 10. November 2012 im Institut für Radiologie und Neuroradiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins Campus Lübeck durchgeführt. Für die Schnittbildgebung wurde jeweils die gesamte ex-artikulierte Extremität als Präparat kalt, aber nicht gefroren in einem MRT-Scanner (Ingenia, R3.2 3 Tesla, Philips Medical Systems, Niederlande) untersucht.

Eine Mikroskopierspule wurde direkt auf Höhe des medialen und lateralen Kollateralbandes angelegt. Das Bildvolumen und die zu untersuchenden Präparate wurden in das Isozentrum des Magneten gelegt. Das Protokoll bestand aus einer fs-PDW-Sequenz in sagittaler und koronarer Schichtführung, einer koronaren T2w- und T1w-TSE-Sequenz und einer zusammengesetzten 3-dimensionalen Multiecho-T1w-Fast-Field-Echo-(FFE-)GRE-Sequenz. Die genutzten Scanparameter sind in Tabelle 1 im Anhang zusammengefasst. Beispielhaft findet sich ein koronares MRT-Bild eines unbehandelten Knies in Abb. 4 und ein Defekt in Abb. 5.



Abbildung 4: Koronares MRT-Bild der Studie (Schaf 12 unbehandelt [T1W_HR_aTSE Sequenz]).



Abbildung 5: Koronares MRT-Bild der Studie (Schaf 9 behandelt [T1W_HR_aTSE Sequenz]).

4.2.3 Scoring

4.2.3.1 Histologie

Für die Auswertung der histologischen Präparate des Regeneratknorpels wurden drei unabhängige Rater ausgewählt, die sowohl Erfahrung im Bereich der Mikroskopie als auch der Knorpelregeneration aufwiesen (JCS, LG, SH/DV, Sektion für Orthopädie, UKSH Campus Lübeck). Die Rater bekamen die Präparate in einem Vorversuch einfach verblindet vorgelegt und führten die Auswertung initial anhand des ICRS-2-Scores (Abb. 6) aus. In der Ergebnisanalyse zeigte sich jedoch keine statistisch ausreichende Interraterreliabilität, also Übereinstimmung der verschiedenen Beurteiler. In der anschließenden Analyse und Befragung der Rater stellte sich heraus, dass die Zuordnung der Werte zu den einzelnen Parametern nicht klar genug definiert war. Daher erfolgte für den Hauptversuch eine Schulung der Rater bzgl. des ICRS-2-Scores anhand einer Powerpoint-Präsentation (Kapitel 9.4.1, Abbildungen 34–49) mit eindeutiger Festlegung der Ausprägung der Merkmale und deren entsprechender Bewertung. Zur visuellen Darstellung der Minimal- und Maximalvarianten wurde jeweils das originale Bildmaterial von Mainil-Varlet et al. genutzt (101). Die Schulung dauerte ca. zwei Stunden. Im Zuge der Präsentation wurde die Bewertung ebenfalls an original vorliegenden histologischen Präparaten eingeübt, welche aber in der späteren Bewertung keine Berücksichtigung fanden. Im direkten Anschluss erfolgte die individuelle, verblindete Auswertung durch die Rater. Für den Hauptversuch musste aus logistischen Gründen Untersucher SH durch Untersucher DV ersetzt werden. Die übrigen Untersucher blieben gleich (JCS, LG). Um die Intraraterreliabilität des ICRS-2-Scores zu demonstrieren, wurden von einem Untersucher (LG) die Präparate insgesamt zweimal begutachtet. Der Abstand zur ersten Evaluation betrug hier ca. vier Wochen, um einen Erkennungsfehler (*Recognition-Bias*) möglichst klein zu halten.

ICRS-2-Scoring-Parameter			
1.	Gewebemorphologie (Unter Pol. Licht)	0 %	Vollschichtige Kollagenfasern
		100 %	Normale Knorpel-Doppelbrechung
2.	Matrixfärbung (Metachromasia)	0 %	Keine Färbung
		100 %	Volle Färbung
3.	Zellmorphologie	0 %	Keine runden / ovalen Zellen
		100 %	Hauptsächlich runde / ovale Zellen
4.	Chondrozytengruppierung (4 oder mehr zusammenliegende Zellen)	0 %	Vorhanden
		100 %	Nicht vorhanden
5.	Oberflächenrelief	0 %	Delaminierung
		100 %	Glatte Oberfläche
6.	Periostale Verankerung	0 %	Keine Verankerung
		100 %	Volle Verankerung
7.	Bildung einer Tidemark (linea limitans)	0 %	Keine Verkalkungsfront
		100 %	Tidemark
8.	Subchondrale Knochenveränderungen (Markfibrose)	0 %	Abnormal
		100 %	Normal
9.	Entzündung	0 %	Vorhanden
		100 %	Nicht vorhanden
10.	Abnormale Verkalkungen / Verknöcherungen	0 %	Vorhanden
		100 %	Nicht vorhanden
11.	Vaskularisierung (innerhalb des Ersatzgewebes)	0 %	Vorhanden
		100 %	Nicht vorhanden
12.	Zusammenfassende Beurteilung Oberfläche	0 %	Komplettverlust / Zerstörung
		100 %	Normaler Knorpel
13.	Zusammenfassende Beurteilung Mitte	0 %	Fibröses Bindegewebe
		100 %	Normaler hyaliner Knorpel
14.	Zusammenfassende Beurteilung insgesamt	0 %	Schlecht (Bindegewebe)
		100 %	Gut (hyaliner Knorpel)

Abbildung 6: Studienfragebogen des ICRS-2-Scores mod. nach Mainil-Varlet et al. (101).

4.2.3.2 Magnetresonanztomografie

Die MRT-Befundung erfolgte durch drei in muskuloskelettaler Radiologie erfahrene Untersucher auf Facharzt-niveau für Radiologie (FJ, IW, SA, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, USKH Campus Lübeck). Zwecks standardisierter Analyse wurde ein Fragebogen erstellt, welcher alle Parameter des MOCART-3-D-Scoringverfahrens (Abb. 7) umfasste (116). Außerdem wurde ein Subscore entworfen (Abb. 8). Dieser enthielt vier Zusatzfragen, die im Gegensatz zum 3-D-MOCART-Score eine VAS mit einer Skala von 0–100 zur Auswertung heranzog. Die Zusatzfragen orientierten sich hierbei an den im Vergleich zum histologischen ICRS-2-Score fehlenden Parametern, um eine mögliche Vergleichbarkeit im weiteren Verlauf besser darstellen zu können. Für die theoretische Einführung wurden beispielhaft MRT-Bilder der Präparate genutzt, die in der anschließenden Bewer-

tung aber keine Berücksichtigung fanden, um auch hier einen Erkennungsfehler (*Recognition-Bias*) vorab zu vermeiden. In der Auswertung des Vorversuches zeigte sich jedoch auch hier eine relativ große Diskrepanz bzgl. der Interrater- und Intraraterreliabilität. Als Konsequenz wurde die Einführungsschulung überarbeitet und die Auswertungsmodalitäten für die einzelnen Untersucher wurden möglichst genau festgelegt, um zufällige Fehler soweit wie möglich zu minimieren. Um eine gemeinsame Referenz für die Bewertung zu finden, wurden anhand einer Powerpoint-Präsentation beispielhaft die Minimal- und Maximalvariante des jeweils erwarteten Befundes demonstriert. Jeder beschriebene Parameter des ursprünglichen 2-D-MOCART-Scores wurde, soweit sinnvoll möglich, in eine grafische Darstellung umgesetzt und um die Parameter des 3-D-MOCART-Scores ergänzt (Kap. 9.4.2 Abbildungen 50–60) (118). Bzgl. der Intraraterreliabilität wurde die Untersuchung von Rater SA nach ca. 4 Wochen nach der ersten Auswertung erneut durchgeführt, um auch in diesem Fall einen etwaigen Erkennungsfehler bestmöglich zu minimieren.

In der Auswertung der Score-Bewertungen der Kontrollgruppe zeigte sich eine 100%ige Übereinstimmung. Bei einer Stichprobengröße von eins ließ sich keine sinnvolle Statistik errechnen.

1. Defektfüllung	0 %	0	
	0-25 %	0	
	25-50 %	5	
	50-75 %	10	
	75-100 %	10	
	100 %	15	
	100-125 %	15	
	125-150 %	5	
	150-200 %	0	
2. Knorpelinterface (Integration des Ersatzgewebes mit dem angrenzenden Knorpel) in 2 Ebenen	Sagittal Vollständig	Koronar Vollständig	15
	Grenzdemarkierung	Grenzdemarkierung	10
	Sichtbarer Defekt < 50 %	Sichtbarer Defekt < 50 %	5
	Sichtbarer Defekt > 50 %	Sichtbarer Defekt > 50 %	0
3. Knocheninterface (Integration des Ersatzgewebes in den subchondralen Knochen)	Komplett intakt		5
	Partiell abgelöst		0
	Vollständig abgelöst		0
4. Oberflächenstruktur	Intakt		10
	Beschädigt < 50 % Tiefe		5
	Beschädigt > 50 % Tiefe		0
	Verklebungen		0
5. Reparaturgewebestruktur	Homogen		5
	Inhomogen		0
	Spaltenbildung		0
6. Signalintensität	Normal (identisch mit angrenzendem Knorpel)		15
	Fast normal (wenige Gebiete mit Veränderungen)		10
	Nicht normal (große Veränderungsgebiete)		0
7. Subchondrale Lamina	Intakt		5
	Nicht intakt		0
8. Chondrale Osteophyten	Nicht vorhanden		5
	Osteophyt mit < 50 % der Dicke des Knorpelersatzgewebes		5
	Osteophyt mit > 50 % der Dicke des Knorpelersatzgewebes		0
9. Knochenmarködem	Nicht vorhanden		5
	Klein (<1cm)		0
	Mittel (<2 cm)		0
	Groß (< 4 cm)		0
	Diffus		0
10. Subchondraler Knochen	Intakt		5
	Nicht intakt (Granulationsgewebe; Zysten; Sklerose)		0
11. Gelenkerguss	Nicht vorhanden		15
	Klein		10
	Mittel		10
	Groß		0

Abbildung 7: Studienfragebogen des 3-D-MOCART-Scores modifiziert nach Welsch *et al.* (116).

Bitte bewerten Sie im Folgenden noch einmal das Präparat anhand von 4 Fragen.
 Hier wird eine Skala von 0-100 % als Bewertungsmaßstab genommen.
 0 entspricht dem schlechtesten Ergebnis und 100 dem bestmöglichen Ergebnis.

Frage 1:

Gibt es in den vorliegenden Bildern Anzeichen für eine Entzündung (Ödem, Weichteilschwellung, Gelenkerguss)?

Frage 2:

Wie bewerten Sie insgesamt die Oberfläche des Knorpeldefektes von schlecht (0) bis sehr gut (100)?

Frage 3:

Wie bewerten Sie insgesamt die Mitte des Defektes von schlecht (0) bis sehr gut (100)?

Frage 4:

Wie bewerten Sie den Defekt insgesamt von schlecht (0) bis sehr gut (100)?

1	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100
2	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100
3	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100
4	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100

Abbildung 8: Studienfragebogen für den MRT-Zusatzscore.

In der folgenden Übersicht der MRT-Bilder (s. Abb. 9-28) finden sich beispielhafte Präparate für die jeweiligen Parameter des MOCART-Scores jeweils in Minimal- und Maximalausprägung. Für die Parameter *chondrale Osteophyten* und *subchondraler Knochen* wurde jeweils nur ein pathologisches Bild aufgeführt.



Abbildung 9: 1. Parameter des MOCART-Scores *Defektfüllung*: Sagittales MRT-Bild mit guter Defektfüllung (Schaf 4 behandelt) [PDW_HR_SPAIR Sequenz]

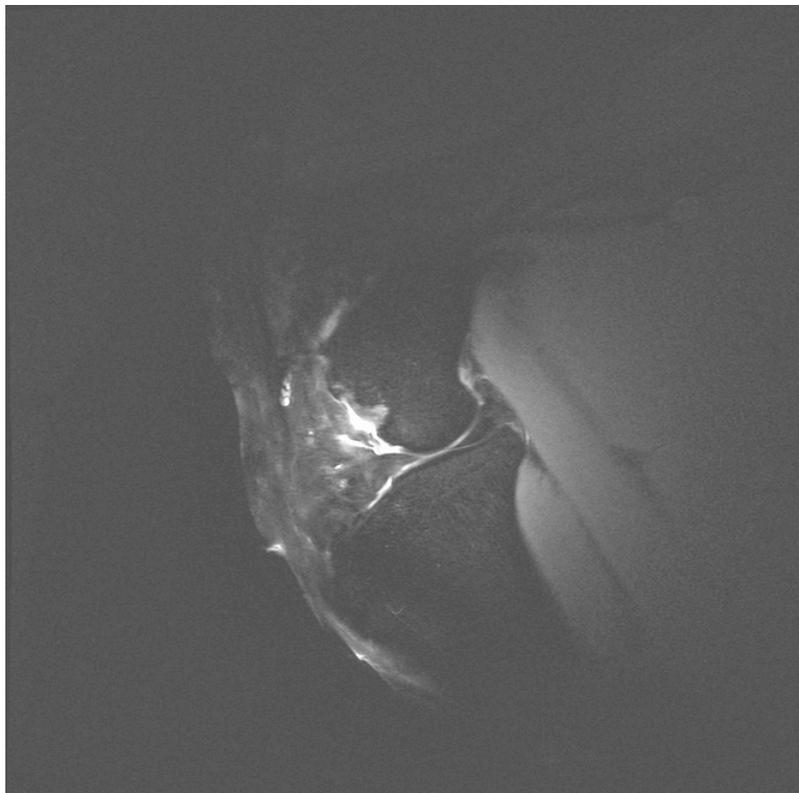


Abbildung 10: 1. Parameter des MOCART-Scores *Defektfüllung*: Sagittales MRT-Bild mit kaum abgrenzbarer Defektfüllung (Schaf 10 [PDW_HR_SPAIR Sequenz])



Abbildung 11: 2. Parameter des MOCART-Scores *Knorpelinterface*: Sagittales MRT-Bild mit fast vollständiger Integration in den angrenzenden Knorpel (Schaf 4 [PDW_HR_SPAIR Sequenz])



Abbildung 12: 2. Parameter des MOCART-Scores *Knorpelinterface*: Sagittales MRT-Bild eines großen Defektes der lateralen Integration (Schaf 8 [PDW_HR_SPAIR Sequenz])



Abbildung 13: 3. Parameter des MOCART-Scores *Knocheninterface*: Koronares MRT-Bild mit guter Integration in den subchondralen Knochen (Schaf 4 [T1W_HR_aTSE Sequenz])



Abbildung 14: 3. Parameter des MOCART-Scores *Knocheninterface*: Koronares MRT-Bild mit schlechter Integration in den subchondralen Knochen (Schaf 9 [T1W_HR_aTSE Sequenz])

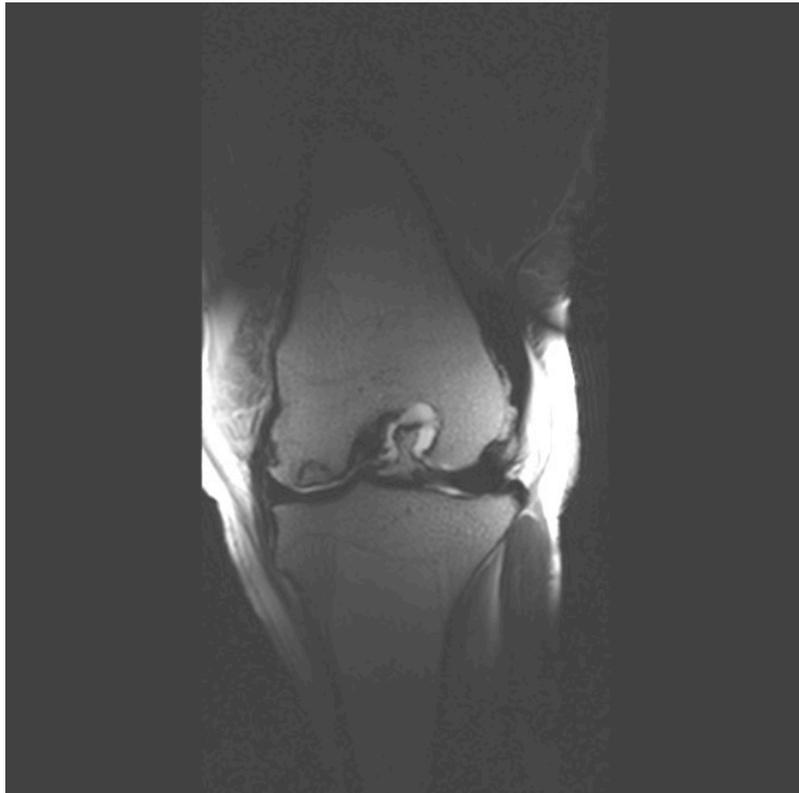


Abbildung 15: 4. Parameter des MOCART-Scores *Oberflächenstruktur*: Koronares MRT-Bild mit überwiegend intakter Oberflächenstruktur (Schaf 4 [T2W_TSE Sequenz])

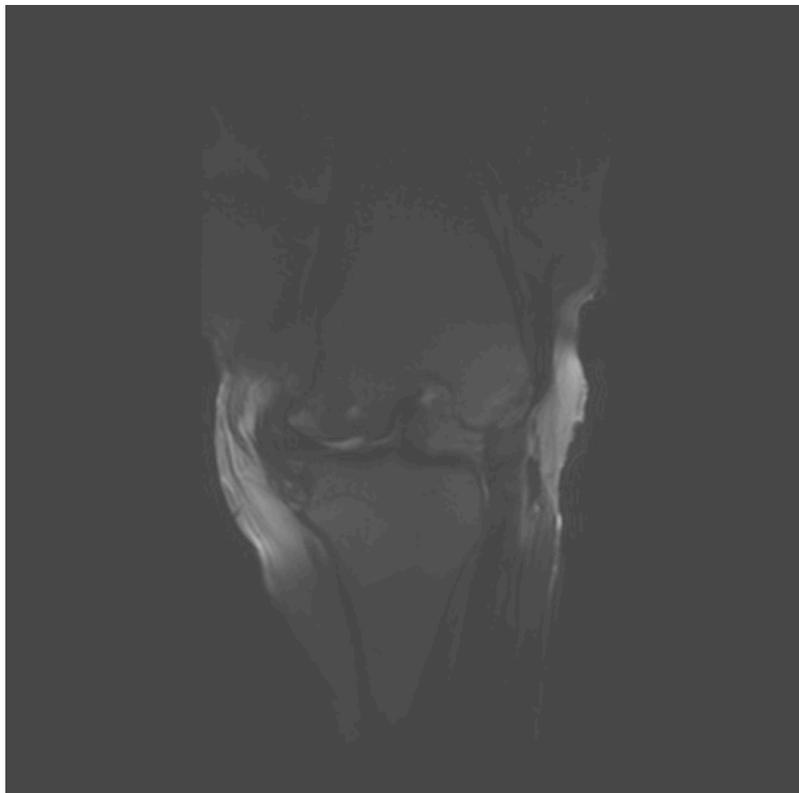


Abbildung 16: 4. Parameter des MOCART-Scores *Oberflächenstruktur*: Koronares MRT-Bild mit beschädigter Oberflächenstruktur (Schaf 9 [T2W_TSE Sequenz])

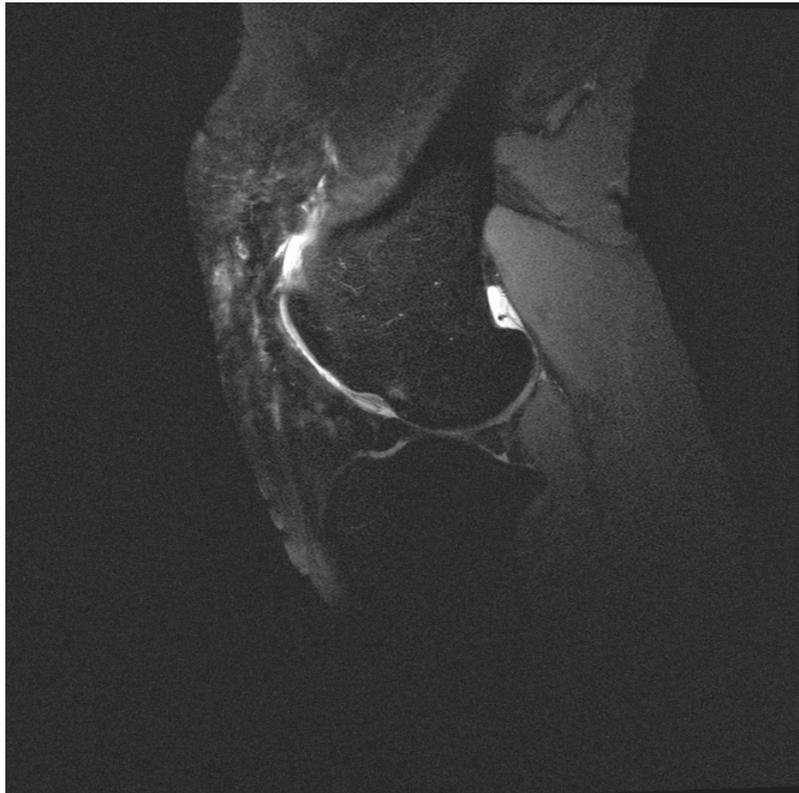


Abbildung 17: 5. Parameter des MOCART-Scores *Reparaturgewebestruktur*. Sagittales MRT-Bild mit relativ homogener Reparaturgewebestruktur (Schaf 3 [PDW_HR_SPAIR Sequenz])

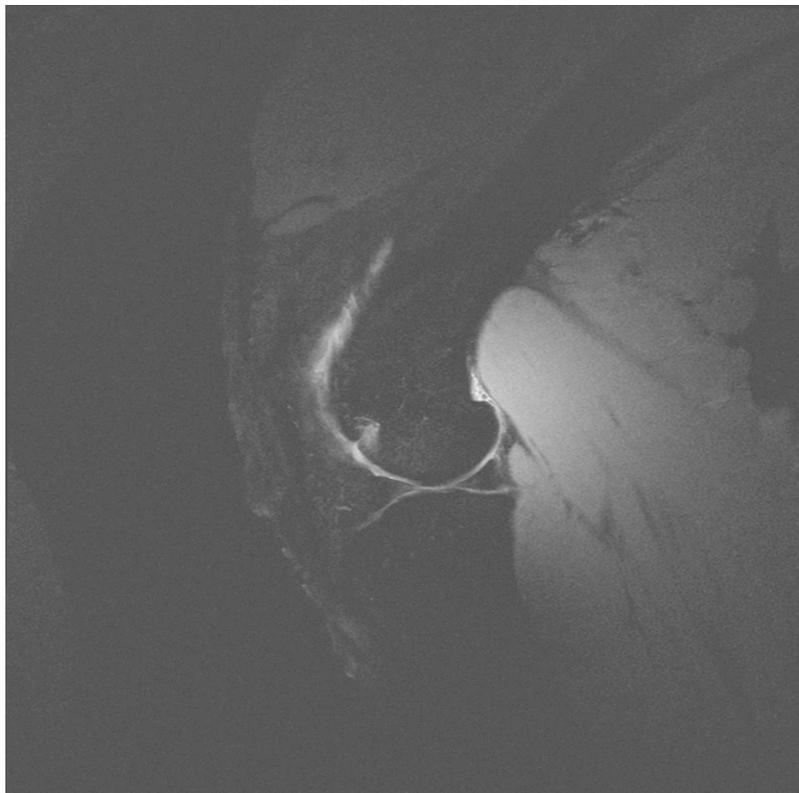


Abbildung 18: 5. Parameter des MOCART-Scores *Reparaturgewebestruktur*. Sagittales MRT-Bild mit inhomogener Reparaturgewebestruktur (Schaf 12 [PDW_HR_SPAIR Sequenz])



Abbildung 19: 6. Parameter des MOCART-Scores *Signalintensität*: Sagittales MRT-Bild mit fast identischer Signalintensität zum angrenzenden Knorpel (Schaf 4 [PDW_HR_SPAIR Sequenz])



Abbildung 20: 6. Parameter des MOCART-Scores *Signalintensität*: Sagittales MRT-Bild mit stark veränderter Signalintensität zum angrenzenden Knorpel (Schaf 9 [PDW_HR_SPAIR Sequenz])



Abbildung 21: 7. Parameter des MOCART-Scores *subchondrale Lamina*: Koronares MRT-Bild mit intakter subchondraler Lamina (Schaf 4 [T1W_HR_aTSE Sequenz])



Abbildung 22: 7. Parameter des MOCART-Scores *subchondrale Lamina*: Koronares MRT-Bild mit nicht intakter subchondraler Lamina (Schaf 7 [T1W_HR_aTSE Sequenz])



Abbildung 23: 8. Parameter des MOCART-Scores *chondrale Osteophyten*: Koronares MRT-Bild mit chondralem Osteophyten (Schaf 2 [T1W_HR_aTSE Sequenz])



Abbildung 24: 9. Parameter des MOCART-Scores *Knochenmarködem*: Koronares MRT-Bild mit kleinem Knochenmarködem (Schaf 9 [T2W_TSE Sequenz])



Abbildung 25: 9. Parameter des MOCART-Scores *Knochenmarködem*: MRT-Bild eines Präparates ohne Knochenmarksödem (Schaf 4 [T2W_TSE Sequenz])



Abbildung 26: 10. Parameter des MOCART-Scores *subchondraler Knochen*: Koronares MRT-Bild eines dorsalen Anschnittes von subchondralen Zysten (Schaf 9 [T1W_HR_aTSE Sequenz])

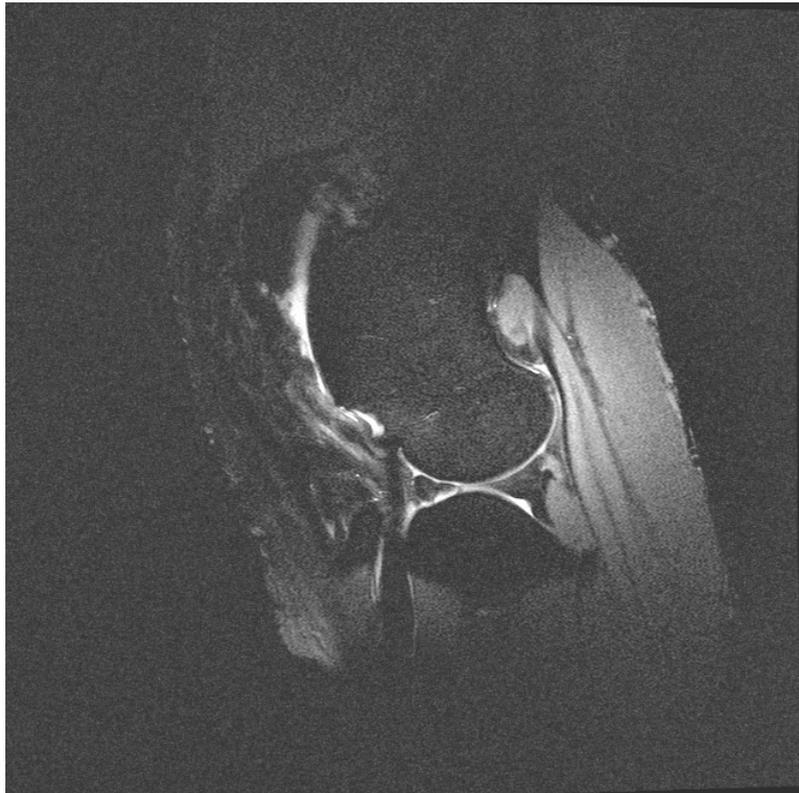


Abbildung 27: 11. Parameter des MOCART-Scores *Gelenkerguss*: Sagittales MRT-Bild eines kleinen Gelenkergusses (Schaf 4 [PDW_HR_SPAIR Sequenz])

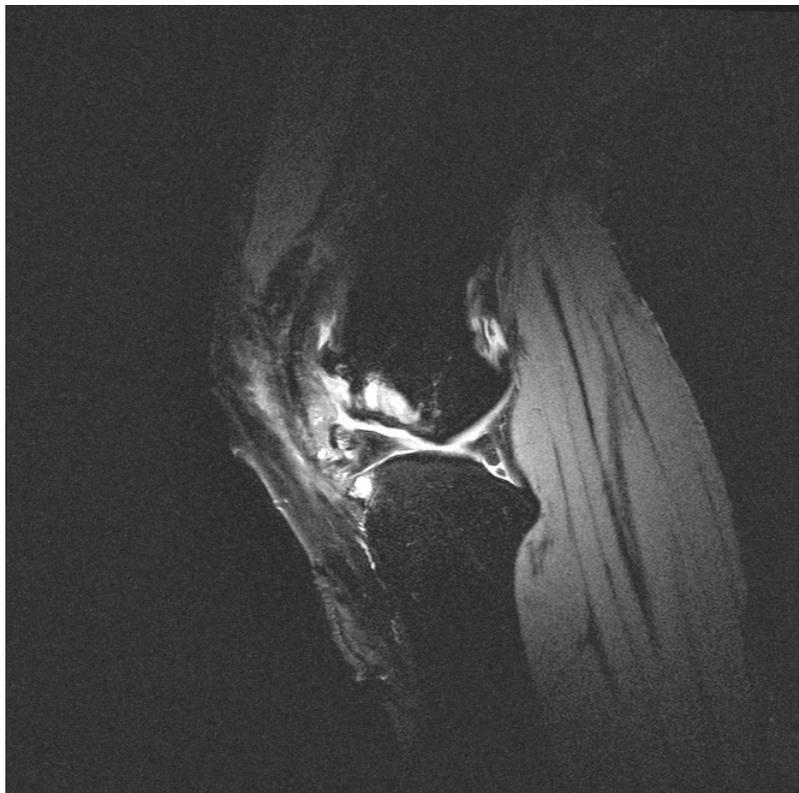


Abbildung 28: 11. Parameter des MOCART-Scores *Gelenkerguss*: Sagittales MRT-Bild eines mittleren Gelenkergusses (Schaf 9 [PDW_HR_SPAIR Sequenz])

4.3 Korrelation von Magnetresonanztomografie und Histologie

Um eine Korrelation einzelner histologischer und MR-tomografischer Parameter zu überprüfen, aber gleichzeitig zufallsbedingte statistisch signifikante Korrelationen zu vermeiden, wurde für den Vergleich eine Paarung von Parametern vorgenommen, die ähnliche Strukturen beschreiben, wie z. B. *Beurteilung der Oberfläche* (ICRS-2-Score) zu *Defektfüllung* (MOCART) oder *periostale Verankerung* (ICRS-2-Score) mit *Knocheninterface* (MOCART). Bei Parametern, für die es keine 100%ige Übereinstimmung gab, wurde versucht, Parameter zu paaren, die in Teilbereichen übereinstimmen, z. B. *Beurteilung der Mitte* in der Histologie zu *Oberflächenstruktur* im MRT oder der Parameter *Gelenkerguss* (MOCART) als Ausdruck einer *Entzündung* (ICRS-2-Score). Bei sehr unspezifischen Parametern wie etwa Signalintensität wurde versucht, Parameter zu korrelieren, die Teilaspekte konkret abfragen, sich aber in der gleichen Endstrecke wiederfinden (z. B. Vas-kularisierung).

4.4 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden zunächst mit Microsoft Excel erfasst und deskriptiv analysiert. Hierzu wurden das arithmetische Mittel (\bar{x}) und die Standardabweichung (SD) berechnet. Zur Überprüfung der Annahme der Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test berechnet (129). Nach Prüfung der Normalverteilung wurden für den Vergleich zweier unabhängiger Gruppen der t-Test für unabhängige Stichproben genutzt. Zeigte sich eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, also eine Verletzung der Normalverteilungsannahme, wurde der Mann-Whitney-U-Test (auch Wilcoxon-Rangsummentest) genutzt.

Zur Untersuchung der Korrelation wurde der Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) nach Shrout und Fleiss genutzt, welcher das Maß an Übereinstimmung unterschiedlicher Untersucher bei der Beurteilung verschiedener Merkmale beschreibt. Es wurde sowohl die Interraterreliabilität als Maß der Übereinstimmung unterschiedlicher Untersucher (Rater) berechnet, als auch die Intraraterreliabilität, um die Wiederholbarkeit zu testen (130). Für die Einzelergebnisse wurde hier die

ICC-(3,1)- (*Single-Score-two-way-mixed*) Variante gerechnet, für die Gesamtergebnisse mit ICC-(3,k) (*Average-Score-two-way-mixed*) (130). Es wurde jeweils das unjustierte Maß genutzt. Zu jedem Korrelationskoeffizienten wurde das 95-%-Konfidenzintervall (KI) bestimmt. Zur Interpretation des Effektes des Korrelationskoeffizienten wurden die Bezugsgrößen aus Tabelle 2 genutzt.

Wie bei anderen Korrelationskoeffizienten kann der ICC Werte zwischen $-1,0$ und $+1,0$ annehmen. Da Reliabilitätsmaße definitionsgemäß auf einen Wertebereich von 0 bis 1 beschränkt sind, indizieren negative ICC-Werte eine Reliabilität von 0 (131). Für die grafische Darstellung des paarweisen Zusammenhangs zweier Parameter wurden Streudiagramme (Punktwolken) mit eingezeichneten Regressionsgeraden angefertigt. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 5\%$ festgelegt, d. h. p-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

Zur Kompilation und Berechnung der entsprechenden Daten und Analyseergebnisse wurde die Softwareversion R 3.4.3 genutzt (132). Unterstützung bei der Auswertung und der Programmierung der Analyse-Skripte mit R erfolgte durch Dr. Friedrich Pahlke (Firma Evidat, www.evidat.com)

Tabelle 2: Bewertung des Korrelationskoeffizienten unter Annahme von drei verschiedenen Ratern und mindestens 30 Proben modifiziert nach Koo *et al.* (133).

Interpretation des Korrelationskoeffizienten		
≤ 0	=	kein Zusammenhang
$> 0-0,49$	=	schwacher Zusammenhang
$\geq 0,5-0,74$	=	mittelstarker Zusammenhang
$\geq 0,75-0,89$	=	starker Zusammenhang
$\geq 0,9-1,0$	=	sehr starker Zusammenhang

4.5 Ethikvotum

Die unter Absatz 4.1 beschriebenen Tierversuche wurden durch das Ministerium für Landwirtschaft, Umwelt und ländliche Räume genehmigt (V312-72241.122-15(109-11/10)).

5 Ergebnisse

5.1 Vorversuche

5.1.1 Histologie: Auswertung vor Schulung

Um die Anwendbarkeit des ICRS-2-Score auf die vorliegende Stichprobe zu überprüfen, wurden die Präparate einfach verblindet einzeln vorgelegt und von den Ratern jeweils unabhängig geprüft und die Korrelation geprüft (s. Tabelle 3). Bei 10 Schafen lagen insgesamt 31 Präparate in der Therapiegruppe und 11 Präparate in der Kontrollgruppe vor.

In der histologischen Auswertung des Regeneratgewebes anhand des ICRS-2-Scores fand sich lediglich in Bezug auf zwei Parameter eine statistisch signifikante Übereinstimmung in der Berechnung des ICC: die Parameter *Oberflächenrelief* (ICC: 0,502–0,806) und *Bildung einer Tidemark* (ICC: 0,446–0,647). Beide zeigten eine mittlere bis starke Übereinstimmung, die unabhängig vom jeweiligen Rater war.

Beispielsweise war die Korrelation bei *Oberflächenrelief* besonders stark bei den Ratern JCS und LG (ICC 0,806, KI [0,634; 0,9014]) (Abbildung 9). Bei den Parametern *Markfibrose* (ICC: 0,305–0,571), *Entzündung* (ICC: 0,335–0,371), *Beurteilung Oberfläche* (ICC: 0,483–0,652), *Beurteilung Mitte* (ICC: 0,486–0,671) und *Beurteilung insgesamt* (ICC: 0,432–0,625) zeigte sich bei jeweils zwei Raterpaaren eine statistisch signifikante, schwache bis mittelstarke Übereinstimmung. Die weiteren Übereinstimmungen waren nicht statistisch signifikant.

Tabelle 3: Korrelationskoeffizienten der Interraterreliabilitätsanalyse der Voruntersuchung in der Therapiegruppe mit ICRS-2-Score (n = 31 histologische Präparate).

Parameter	Rater 1	Rater 2	ICC	95-%-KI für ICC	p-Wert ICC
Matrixfärbung	JCS	SH	0,1505	[-0,0911; 0,4357]	0,1582
Matrixfärbung	JCS	LG	0,1269	[-0,1183; 0,3999]	0,1705
Matrixfärbung	SH	LG	0,2499	[-0,0829; 0,5419]	0,0699
Zellmorphologie	JCS	SH	0,1373	[-0,211; 0,4596]	0,2203
Zellmorphologie	JCS	LG	0,0412	[-0,265; 0,3617]	0,4005
Zellmorphologie	SH	LG	0,0026	[-0,3487; 0,3524]	0,4944
Chondrozytengruppierung	JCS	SH	0,1185	[-0,1296; 0,3944]	0,1891
Chondrozytengruppierung	JCS	LG	0,3435	[0,019; 0,6107]	0,0191
Chondrozytengruppierung	SH	LG	0,2218	[-0,1338; 0,5285]	0,1085
Oberflächenrelief	JCS	SH	0,5775	[0,2852; 0,7714]	0,0002
Oberflächenrelief	JCS	LG	0,8055	[0,634; 0,9014]	< 0,0001
Oberflächenrelief	SH	LG	0,5019	[0,1917; 0,7226]	0,0013
Periostale Verankerung	JCS	SH	0,2313	[-0,0841; 0,5205]	0,0761
Periostale Verankerung	JCS	LG	0,6003	[0,3205; 0,7844]	0,0001
Periostale Verankerung	SH	LG	0,273	[-0,0475; 0,5562]	0,0491
Bildung einer Tidemark	JCS	SH	0,5451	[0,2486; 0,7498]	0,0005
Bildung einer Tidemark	JCS	LG	0,6471	[0,3859; 0,8125]	< 0,0001
Bildung einer Tidemark	SH	LG	0,4466	[0,1191; 0,6877]	0,0044
Markfibrose	JCS	SH	0,241	[-0,0653; 0,5246]	0,0631
Markfibrose	JCS	LG	0,5714	[0,2489; 0,7737]	0,0007
Markfibrose	SH	LG	0,3048	[-0,0564; 0,5933]	0,0476
Entzündung	JCS	SH	0,3712	[0,0468; 0,6314]	0,0129
Entzündung	JCS	LG	0,3354	[-0,0232; 0,6151]	0,0328
Entzündung	SH	LG	0,1353	[-0,2264; 0,4635]	0,2308
Abnormale Verkalkungen	JCS	SH	0,3176	[-0,0198; 0,5965]	0,0328
Abnormale Verkalkungen	JCS	LG	0,3339	[0,0109; 0,6029]	0,0214
Abnormale Verkalkungen	SH	LG	-0,0552	[-0,4127; 0,308]	0,6143
Vaskularisierung	JCS	SH	0,1229	[-0,0956; 0,3823]	0,1629
Vaskularisierung	JCS	LG	0,1691	[-0,1124; 0,4551]	0,1265
Vaskularisierung	SH	LG	-0,0328	[-0,3725; 0,3175]	0,5717
Beurteilung Oberfläche	JCS	SH	0,4825	[0,0756; 0,7336]	0,0104
Beurteilung Oberfläche	JCS	LG	0,6521	[0,3973; 0,8147]	< 0,0001
Beurteilung Oberfläche	SH	LG	0,2887	[-0,0782; 0,5932]	0,0702
Beurteilung Mitte	JCS	SH	0,6711	[0,3228; 0,8427]	0,0005
Beurteilung Mitte	JCS	LG	0,4864	[0,1615; 0,7154]	0,0023
Beurteilung Mitte	SH	LG	0,2981	[-0,0773; 0,6035]	0,0681
Beurteilung insgesamt	JCS	SH	0,4322	[0,004; 0,7072]	0,0239
Beurteilung insgesamt	JCS	LG	0,6247	[0,2962; 0,8102]	0,0004
Beurteilung insgesamt	SH	LG	0,2313	[-0,0987; 0,5447]	0,1118

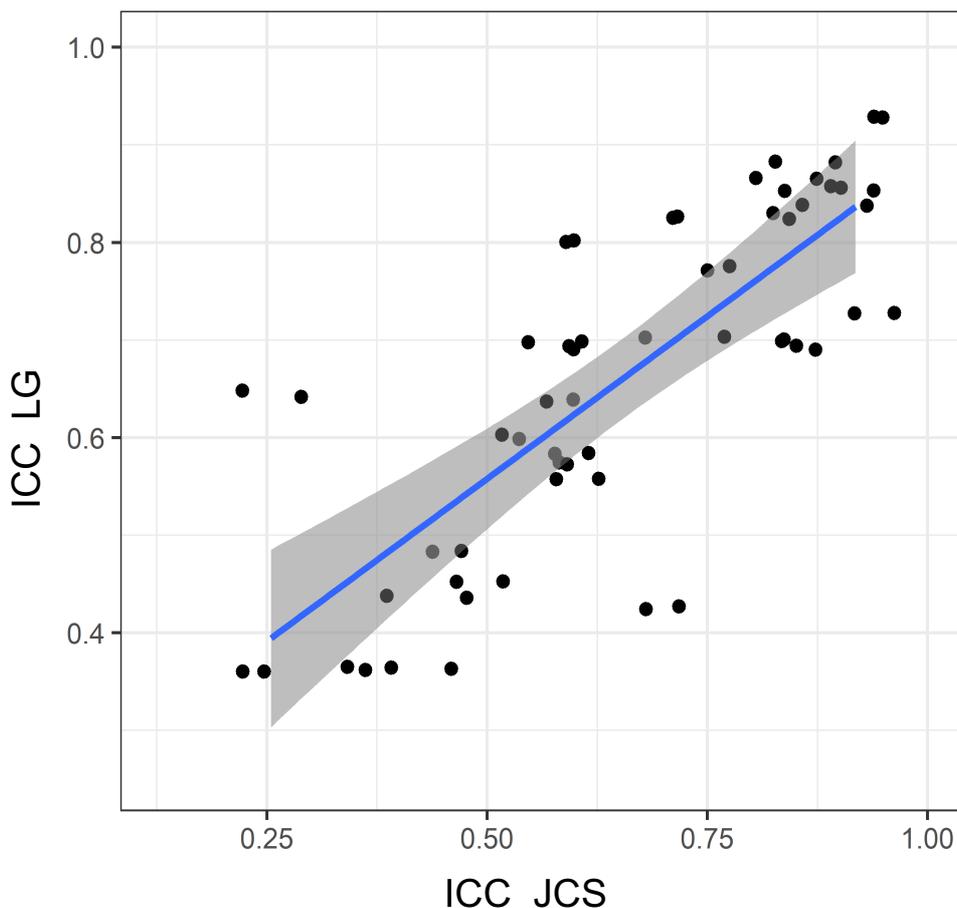


Abbildung 29: Streudiagramm der Interraterkorrelation (JCS vs. LG) per ICC des Parameters *Oberflächenrelief* der Auswertung (vor Schulung) mittels ICRS-2-Scores.

In der histologischen Auswertung des gesunden Kontrollgewebes zeigte sich eine deutlich geringere Übereinstimmung der Untersucher (Tabelle 4). In der Auswertung der *Matrixfärbung* gab es eine signifikante mittelstarke Übereinstimmung beim Raterpaar JCS vs. SH (ICC: 0,711, KI [0,2584; 0,9116]). Außerdem konnte beim Parameter *Chondrozytengruppierung* bei einem Raterpaar eine starke signifikante Übereinstimmung LG vs. SH (ICC: 0,759, KI [0,2944; 0,9302]) gefunden werden. Beim Parameter *Markfibrose* gab es ein korrelierendes Raterpaar mit einem mittelstarken Zusammenhang SH vs. LG (ICC: 0,520, KI [-0,1186; 0,846]).

Tabelle 4: Darstellung der Interraterkorrelation der histologischen Auswertung (vor Schulung) des gesunden Kontrollgewebes per ICC und anhand des ICRS-2-Scores (n = 11 Präparate).

Parameter	Rater 1	Rater 2	ICC	95%-KI für ICC	p-Wert ICC
Matrixfärbung	JCS	SH	0,711	[0,2584; 0,9116]	0,0029
Matrixfärbung	JCS	LG	0,0903	[-0,5096; 0,6328]	0,3885
Matrixfärbung	SH	LG	0,2354	[-0,2561; 0,6886]	0,1845
Zellmorphologie	JCS	SH	0,0939	[-0,5483; 0,6435]	0,3895
Zellmorphologie	JCS	LG	0,0908	[-0,5187; 0,6351]	0,3892
Zellmorphologie	SH	LG	0,3506	[-0,211; 0,7617]	0,1084
Chondrozytengruppierung	JCS	SH	0,1135	[-0,5676; 0,661]	0,3718
Chondrozytengruppierung	JCS	LG	0,1276	[-0,3689; 0,6287]	0,3201
Chondrozytengruppierung	SH	LG	0,759	[0,2944; 0,9302]	0,0025
Oberflächenrelief	JCS	SH	-0,1303	[-0,6544; 0,4808]	0,6595
Oberflächenrelief	JCS	LG	-0,2574	[-0,6541; 0,3397]	0,8195
Oberflächenrelief	SH	LG	0,1485	[-0,2075; 0,5938]	0,2391
Periostale Verankerung	JCS	SH	0,3571	[-0,1318; 0,7533]	0,0829
Periostale Verankerung	JCS	LG	0,2439	[-0,3216; 0,7083]	0,2013
Periostale Verankerung	SH	LG	0,332	[-0,1372; 0,7368]	0,0954
Bildung einer Tidemark	JCS	SH	-0,1822	[-0,6273; 0,4142]	0,7346
Bildung einer Tidemark	JCS	LG	0,0917	[-0,421; 0,6121]	0,3732
Bildung einer Tidemark	SH	LG	0,2994	[-0,1544; 0,7154]	0,1118
Markfibrose	JCS	SH	0,3501	[-0,1582; 0,753]	0,0915
Markfibrose	JCS	LG	0,5229	[-0,0933; 0,8512]	0,0551
Markfibrose	SH	LG	0,5195	[-0,1186; 0,846]	0,0493
Entzündung	JCS	SH	-0,05	[-0,3387; 0,4173]	0,6026
Entzündung	JCS	LG	-0,1852	[-0,738; 0,4568]	0,7087
Entzündung	SH	LG	0,357	[-0,2104; 0,7657]	0,1059
Abnormale Verkalkungen	JCS	SH	0,0174	[-0,5128; 0,5732]	0,4769
Abnormale Verkalkungen	JCS	LG	-0,1588	[-0,4488; 0,3481]	0,7741
Abnormale Verkalkungen	SH	LG	0,3776	[-0,2281; 0,7804]	0,1044
Vaskularisierung	JCS	SH	-0,0231	[-0,1789; 0,3143]	0,5826
Vaskularisierung	JCS	LG	0,4353	[-0,088; 0,7974]	0,0515
Vaskularisierung	SH	LG	0,1447	[-0,3519; 0,6385]	0,2971
Beurteilung Oberfläche	JCS	SH	0,1145	[-0,5066; 0,6504]	0,3621
Beurteilung Oberfläche	JCS	LG	0,0335	[-0,2766; 0,4922]	0,4320
Beurteilung Oberfläche	SH	LG	0,0322	[-0,2762; 0,4903]	0,4343
Beurteilung Mitte	JCS	SH	0,281	[-0,4092; 0,7451]	0,2019
Beurteilung Mitte	JCS	LG	0,0885	[-0,1728; 0,5014]	0,2974
Beurteilung Mitte	SH	LG	0,1227	[-0,1595; 0,5393]	0,2434
Beurteilung insgesamt	JCS	SH	0,1161	[-0,4193; 0,6321]	0,3447
Beurteilung insgesamt	JCS	LG	0,1404	[-0,195; 0,5793]	0,2419
Beurteilung insgesamt	SH	LG	0,0342	[-0,2389; 0,4693]	0,4229

5.1.2 Histologie: Auswertung nach erfolgter Schulung

Nach erfolgter Schulung (Tabelle 5) fand sich in der histologischen Auswertung für einen Parameter (*abnormale Verkalkungen*) bei zwei Raterpaaren eine sehr starke signifikante Übereinstimmung: DV vs. LG (ICC: 0,921, KI [0,8431; 0,9607] und LG vs. JCS (ICC: 0,958, KI [0,916; 0,980], siehe Abbildungen 30 und 31).

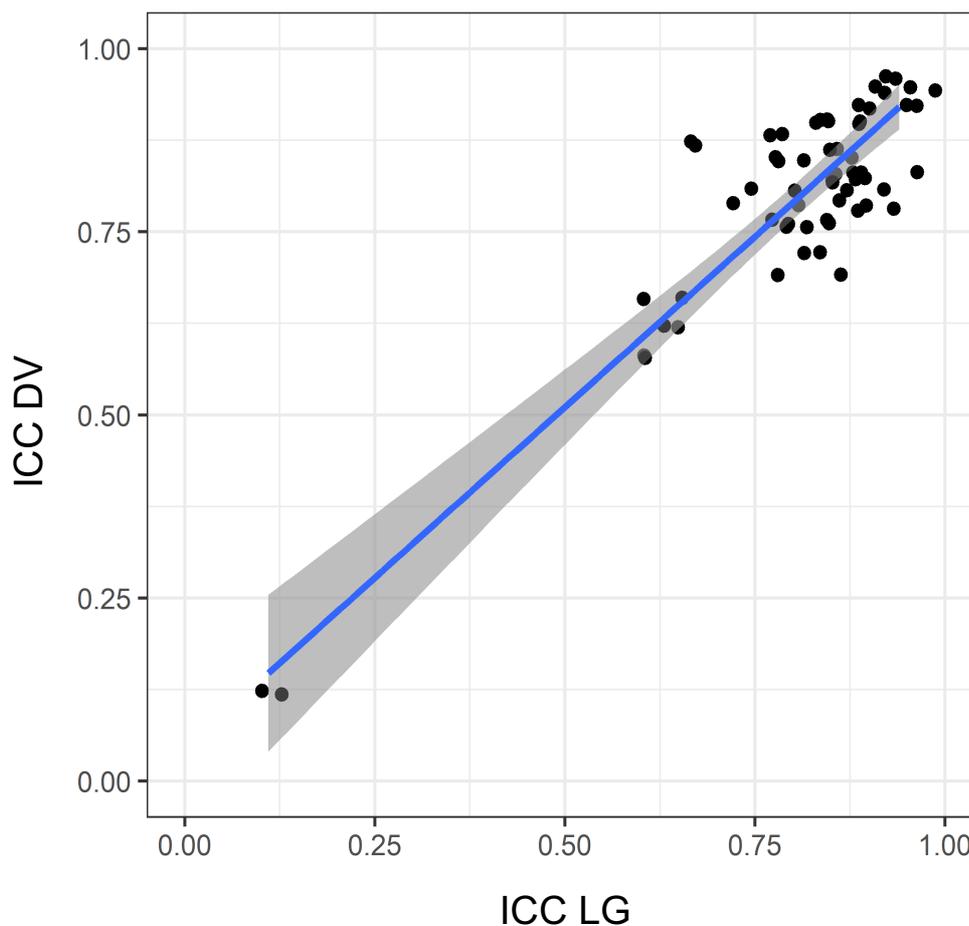


Abbildung 30: Darstellung der Interraterreliabilität (DV vs. LG) per ICC des Parameters *abnormale Verkalkungen* der zweiten Auswertung (nach Schulung) mit ICRS-2-Score als Streudiagramm.

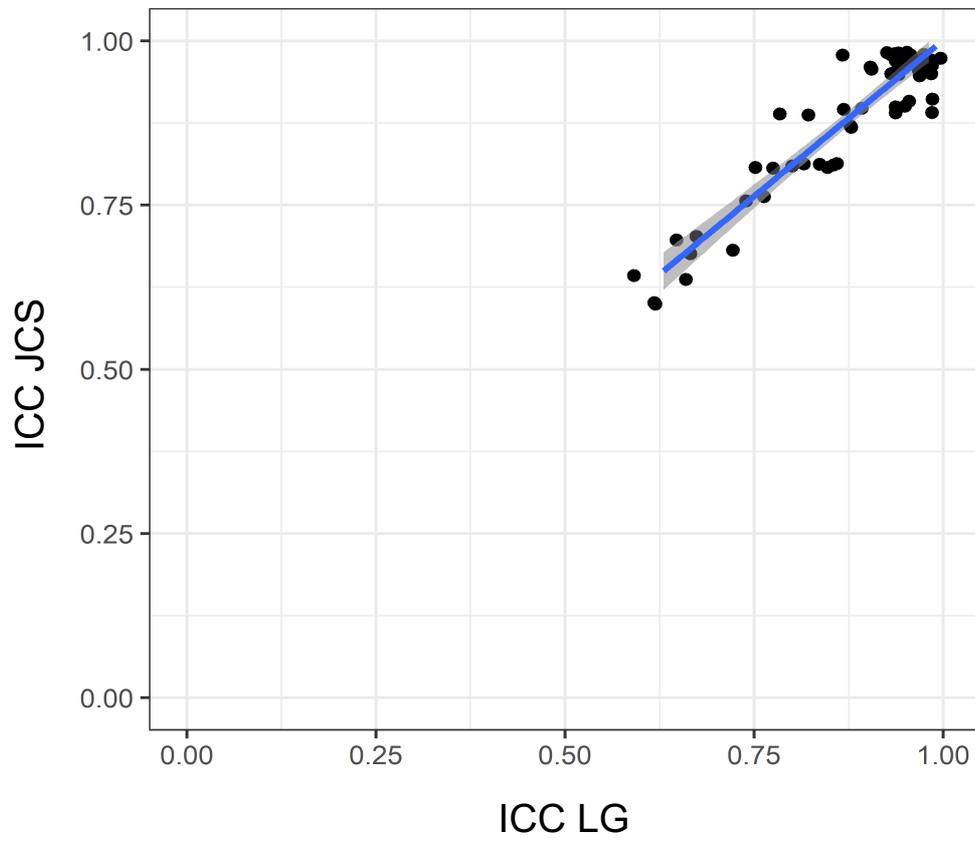


Abbildung 31: Darstellung der Interraterreliabilität (JCS vs. LG) per ICC des Parameters *abnormale Verkalkungen* der zweiten Auswertung (nach Schulung) mit ICRS-2-Score als Streudiagramm.

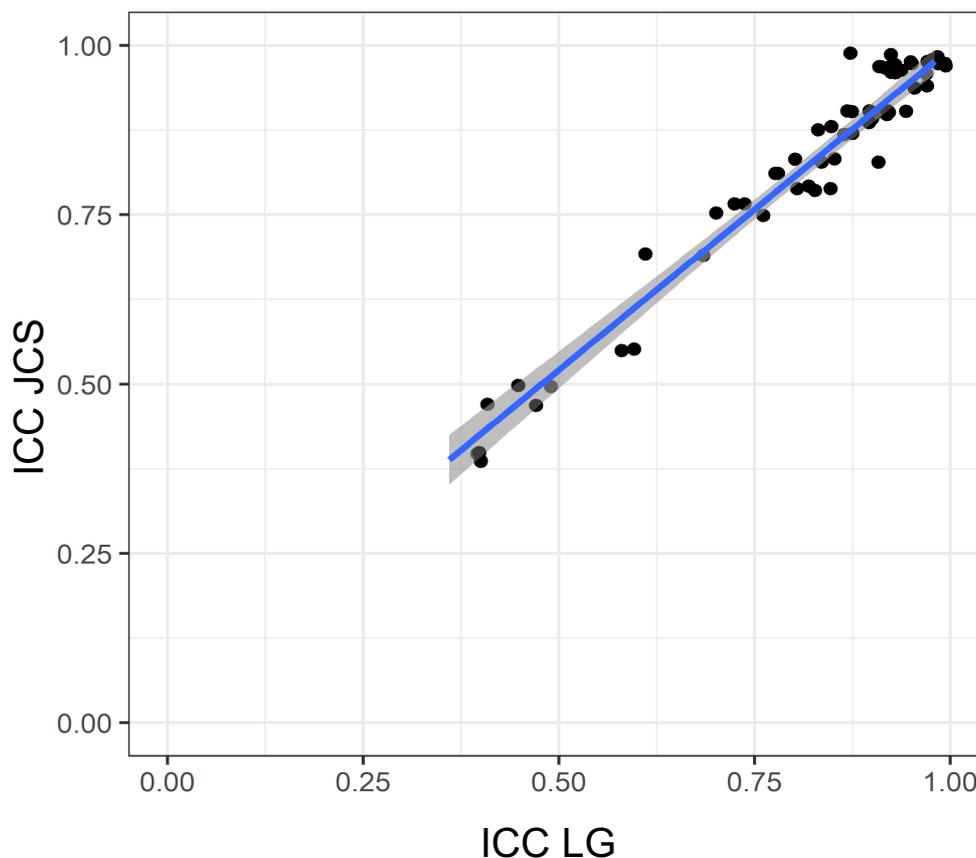


Abbildung 32: Darstellung der Interraterreliabilität (JCS vs. LG) per ICC des Parameters *Matrixfärbung* der zweiten Auswertung (nach Schulung) mit ICRS-2-Score als Streudiagramm.

Alle anderen Parameter des ICRS-2-Scores zeigten in allen Raterkonstellationen statistisch signifikante Übereinstimmungen, z. B. zeigte der Parameter *Matrixfärbung* in allen Raterpaaren – mit Ausnahme der Intraraterbewertung – eine statistisch signifikante Übereinstimmung. Die Raterpaarung LG vs. JCS zeigte hier einen sehr starken signifikanten Zusammenhang (ICC: 0,979, KI [0,957; 0,989]) (siehe Abbildung 32).

Für den Parameter *Zellmorphologie* zeigte sich bei allen Raterpaaren ein mittelstarker bis sehr starker signifikanter Zusammenhang (ICC: 0,561–0,973). Der Intraraterkorrelationskoeffizient zeigte eine mittelstarke Übereinstimmung (ICC: 0,597, KI [0,3185; 0,7824]). Außerdem war beim Parameter *Chondrozytengruppierung* bei allen Raterpaaren, sowohl bei der Auswertung der Inter- (ICC: 0,431–0,935) als auch der Intrarater (ICC: 0,431, KI [0,1095; 0,6740]) ein schwacher bis sehr starker Zusammenhang nachzuweisen. Der Parameter *Oberflächenrelief*

zeigte ebenfalls für alle Raterpaare einen signifikanten Zusammenhang im schwachen bis sehr starken Bereich (ICC: 0,484–0,984). Die Intraraterkorrelation zeigte hier einen ICC-Wert von 0,760 mit KI von [0,4919; 0,8826]. Beim Parameter *periostale Verankerung* zeigte sich bei allen Raterpaaren ein mittlerer bis sehr starker Zusammenhang (ICC: 0,626–0,987). Der Intraraterkorrelationskoeffizient zeigte einen mittleren Zusammenhang (ICC: 0,739, KI [0,5241; 0,8654]). Außerdem zeigte sich bei der Auswertung des Parameters *Bildung einer Tidemark* für alle Paare ein mittelstarker bis hoher Zusammenhang (ICC: 0,542–0,995). Die Intraraterübereinstimmung war hier ebenfalls mittelstark (ICC: 0,768, KI [0,5503; 0,8842]). Für den Parameter *Markfibrose* fand sich für alle Raterpaare eine mittelstarke bis sehr starke Übereinstimmung (ICC: 0,722–0,976). Der Zusammenhang beim Intraraterkorrelationskoeffizienten war stark (ICC: 0,794, KI [0,6157; 0,8948]). Der Parameter *Entzündung* zeigte ebenfalls für alle Paare statistisch signifikant mittelstarke bis hohe Zusammenhänge (ICC: 0,607–0,983) mit einem mittelstarken Intraraterzusammenhang (ICC: 0,747, KI [0,478; 0,8844]). Für den folgenden Parameter *Vaskularisierung* zeigte sich eine schwache bis hohe Übereinstimmung für alle Raterpaare (ICC: 0,403–0,958); der Intraraterzusammenhang war mittelstark (ICC: 0,523, KI [0,2215; 0,7355]). Für den Parameter *Gesamtbeurteilung Oberfläche* zeigte sich ebenfalls für alle Raterpaare ein schwacher bis sehr starker Zusammenhang (ICC: 0,462–0,977) mit einem mittelstarken Intraraterkorrelationskoeffizient (ICC: 0,682, KI [0,4308; 0,834]). Der Parameter *Beurteilung Mitte* zeigte ebenfalls signifikante, mittelstarke bis sehr starke Zusammenhänge (ICC: 0,555–0,972) für alle Paare. Der Intraraterzusammenhang zeigte sich mittelstark bis stark (ICC: 0,798, KI [0,624; 0,8969]). Für den Parameter *Beurteilung insgesamt* konnte für den Interraterzusammenhang eine mittelstarke bis hohe Korrelation (ICC: 0,651–0,979) und eine starke Korrelation im Intraraterzusammenhang (ICC: 0,800, KI [0,6245; 0,8988]) gezeigt werden.

In der histologischen Auswertung nach Schulung des gesunden Gewebes der Kontrollgruppe zeigte sich – ähnlich wie in der ersten Auswertung vor Schulung – deutlich weniger statistisch signifikante Zusammenhänge (Tabelle 6): Für den Parameter *Matrixfärbung* gab es zwei statistisch signifikante Raterpaarungen: LG vs. JCS (ICC: 0,797, KI [0,4202; 0,9404]) und LG vs. DV (ICC: 0,632, KI [0,0676; 0,887]); ebenso wie für den Parameter *Markfibrose* mit LG vs. JCS (ICC: 0,789, KI [0,0813; 0,9488]) und LG vs. DV (ICC: 0,774, KI [0,1398; 0,9428]). Jeweils ein Raterpaar zeigt

te statistisch signifikante Übereinstimmungen bei den Parametern *Zellmorphologie*, nämlich JCS vs. DV (ICC: 0,580, KI [0,0475; 0,8637]), und *Chondrozytengruppierung*, bei JCS vs. DV (ICC: 0,549 KI [-0,0194; 0,8537]).

5.1.3 MRT: Auswertung vor Schulung

In der MR-tomografischen Auswertung des Regeneratgewebes wurden analog zum Vorgehen der histologischen Auswertungen die Bilder von drei unabhängigen, verblindeten Ratern ausgewertet. Für die Mehrheit der Parameter konnten nur bei einzelnen Raterpaaren signifikante Zusammenhänge festgestellt werden (Tabelle 7): Für den Parameter *Defektfüllung* fand sich beim Raterpaar SA vs. FJ ein statistisch signifikanter Zusammenhang mittlerer Stärke (ICC: 0,5135, KI [-0,184; 0,8557]). Der Parameter *Knorpelinterface* zeigte bei einem Paar eine statistisch signifikante starke Übereinstimmung FJ vs. IW (ICC: 0,766 [0,284; 0,937]). Der Intraratervergleich SA vs. SA zeigte für diesen Parameter ebenfalls einen signifikanten mittelstarken Zusammenhang (ICC: 0,546 [-0,1357; 0,8669]). Der Parameter *Knocheninterface* zeigte erneut nur für ein Raterpaar, nämlich FJ vs. IW (ICC: 0,8163, KI [0,447; 0,9503]), einen starken signifikanten Zusammenhang. Für den Parameter *Oberflächenstruktur* zeigten sich signifikante Zusammenhänge mittlerer Stärke bei der Paarung FJ vs. IW (ICC: 0,658, KI [0,1249; 0,901]) und in der Intrarateranalyse für SA vs. SA (ICC: 0,64, KI [0,0917; 0,8951]). Für den nachfolgenden Parameter *Reparaturgewebestruktur* fand sich eine signifikante Übereinstimmung im Intraraterzusammenhang SA vs. SA (ICC: 1, KI [1; 1]). Auch für den Parameter *Signalintensität* konnte nur im Intraraterzusammenhang eine mittlere Übereinstimmung bei SA vs. SA (ICC: 0,625, KI [0,0929; 0,8885]) nachgewiesen werden. Beim Parameter *subchondrale Lamina* fand sich bei der Paarung FJ vs. IW ein schwach signifikanter Zusammenhang (ICC: 0,471, KI [-0,0812; 0,8267]). Der Parameter *chondrale Osteophyten* zeigte keine statistisch signifikante Übereinstimmung. Für den Parameter *Knochenmarködem* zeigte sich nur in einer Paarung ein mittlerer statistisch signifikanter Zusammenhang, nämlich bei FJ vs. IW (ICC: 0,609, KI [-0,0322; 0,8882]). Nachfolgend fanden sich für den Parameter *subchondraler Knochen* statistisch signifikante Zusammenhänge mittlerer Stärke bei zwei Paaren: SA vs. FJ (ICC: 0,64, KI [0,0917; 0,8951]) und SA vs. IW (ICC: 0,64, KI [0,0917; 0,8951]), allerdings nicht im Intraratervergleich. Der an-

schließende Parameter *Gelenkerguss* zeigte keine statistisch signifikanten Zusammenhänge. Für den Parameter *Gesamtscore* gab es einen mittleren statistisch signifikanten Effekt für FJ vs. IW (ICC: 0,739, KI [0,2121; 0,9296]) und beim Intraraterzusammenhang SA vs. SA (ICC: 0,718, KI [0,2042; 0,9216]). Für die folgende Extrafrage 1 „Gibt es in den vorliegenden Bildern Anzeichen für eine Entzündung?“ gab es bei einem Paar (FJ vs. IW) einen mittelstarken Effekt (ICC: 0,6505, KI [0,0631; 0,9009]). Die anschließende Extrafrage 2 „Wie bewerten Sie insgesamt die Oberfläche des Knorpeldefektes von schlecht bis gut?“ hatte bei der Paarung SA vs. FJ einen mittelstarken Effekt (ICC: 0,5506, KI [-0,1207; 0,8683]). Darüber hinaus zeigte sich für die Paarung FJ vs. IW ein mittelstarker Effekt (ICC: 0,5036, KI [-0,0773; 0,8445]) sowie im Intraratervergleich ein ebenso mittelstarker Effekt (ICC: 0,5109, KI [-0,0463; 0,8445]). Für die darauffolgende Extrafrage 3 „Wie bewerten Sie insgesamt die Mitte des Defektes von schlecht bis gut?“ zeigte sich bei der Paarung FJ vs. IW ein mittelstarker Effekt (ICC: 0,5948, KI [-0,0444; 0,883]) sowie ein mittelstarker Effekt im Intraratervergleich (ICC: 0,51, KI [-0,0607; 0,8457]). Abschließend fand sich bei der Extrafrage 4 „Wie bewerten Sie insgesamt den Defekt von schlecht bis gut?“ (Extrafrage 4) in der Paarung FJ vs. IW ein mittelstarker Effekt (ICC: 0,6086, KI [-0,0148; 0,8873]) sowie ein mittelstarker Effekt im Intraratervergleich (ICC: 0,5025, KI [-0,0754; 0,8437]).

5.1.4 MRT: nach erfolgter Schulung

Nach erfolgter Schulung fand sich für alle Raterpaarungen für den Parameter *Defektfüllung* ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit mittlerem bis starkem Effekt (ICC: 0,741–0,971; Tabelle 8). Der Intraraterkorrelationskoeffizient zeigte einen starken Zusammenhang (ICC: 0,757, KI [0,2621; 0,9342]). Für den Parameter *Knorpelinterface* zeigte sich über alle Paare hinweg ein mittlerer bis starker Zusammenhang (ICC: 0,688–0,951) und ein Intraraterkorrelationskoeffizient ICC von 0,91, KI [0,6906; 0,977]. Für den Parameter *Knocheninterface* zeigte sich für alle Paare ein starker bis sehr starker Zusammenhang (ICC: 0,8–1) mit einem Intraratervergleich von ICC 0,8, KI [0,4082; 0,9455]. Der Parameter *Oberflächenstruktur* zeigte starke bis sehr starke Effekte (ICC: 0,87–1) mit ICC 0,9302 und KI [0,7596; 0,9819] im Intraratervergleich. Für den nachfolgenden Parameter *Reparaturgewebestruktur* gab es lediglich Übereinstimmungen bei SA vs. FJ (ICC: 0,8163, KI

[0,4468; 0,9503]), SA vs. IW (ICC: 1, KI [1; 1]) und FJ vs. IW (ICC: 0,8163, KI [0,4468; 0,9503]). Beim Intraraterzusammenhang gab es keine signifikante Übereinstimmung. Im Folgenden konnten für den Parameter *Signalintensität* für alle Paare bis auf SA vs. FJ (Messzeitpunkt zwei zu eins) signifikante Übereinstimmungen im mittleren bis starken Bereich bezüglich des Intraraterzusammenhangs (ICC: 0,556, KI [-0,0513; 0,8666]) gezeigt werden. Die Paarung SA vs. FJ zeigte sich mit einem ICC von 0,5025, KI [-0,1275; 0,847] und einem p-Wert von 0,0536 knapp nicht signifikant. Der Parameter *subchondrale Lamina* zeigte nur bei vier von sechs Paarungen einen mittleren bis starken Zusammenhang (ICC: 0,571–1). Bei zwei Paaren und im Intraratervergleich konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Außerdem konnte für den Parameter *chondrale Osteophyten* bei allen Paarungen und im Intraratervergleich eine Übereinstimmung von näherungsweise 100 % (ICC: 1, KI [1;1]) nachgewiesen werden. Im Gegensatz hierzu zeigte sich der Parameter *Knochenmarködem* erneut nur bei einem Paar mit einer statistisch signifikanten Übereinstimmung, nämlich SA vs. IW (ICC: 1, KI [1; 1]). Der darauffolgende Parameter *subchondraler Knochen* zeigte nur in der Kombination SA vs. IW in beiden Versuchen und im Intraratervergleich eine sehr starke Übereinstimmung (ICC: 1, KI [-1; 1]). Der Parameter *Gelenkerguss* zeigte für die beiden Kombinationen SA vs. IW mittelstarke bis sehr starke Zusammenhänge (ICC: 0,571–1). Der Intraratervergleich zeigte ebenfalls mittelstarke Zusammenhänge (ICC: 0,571, KI [0,0183; 0,8689]). Für den Parameter *Gesamtscore* zeigten sich über alle Raterpaare und im Intraratervergleich starke bis sehr starke Zusammenhänge (ICC: 0,799–0,997). Für die erste Extrafrage „Gibt es in den vorliegenden Bildern Anzeichen für eine Entzündung?“ gab es in der Paarung SA vs. FJ (ICC: 0,5065, KI [-0,0648; 0,8439]) und in der Paarung SA vs. IW (ICC: 0,479, KI [-0,0767; 0,8309]) schwache bis mittelstarke Zusammenhänge. Nachfolgend zeigte sich bei der Extrafrage 2 „Wie bewerten Sie insgesamt die Oberfläche des Knorpeldefektes von schlecht bis gut?“ über alle Raterpaare und den Intraraterzusammenhang ein starker bis sehr starker Zusammenhang (ICC: 0,845–0,962). Für die anschließende Extrafrage 3 „Wie bewerten Sie insgesamt die Mitte des Defektes von schlecht bis gut?“ zeigte sich erneut einen starker bis sehr starker Zusammenhang über alle Kombinationen (ICC: 0,837–0,953). Abschließend konnte für die Extrafrage 4 „Wie bewerten Sie insgesamt den Defekt von schlecht bis gut?“ erneut für alle Kombinationen ein statistisch

signifikanter Zusammenhang im starken bis sehr starken Bereich (ICC: 0,78–0,93) gezeigt werden.

Als Kontrolle zur Therapiegruppe wurde das MRT eines nicht operierten Gelenkes genutzt. Die Bewertung erfolgte analog zu den Therapiegruppen. Dabei zeigte sich, dass sowohl in der Auswertung vor Schulung als auch in der Auswertung nach Schulung eine einhundertprozentige Übereinstimmung bestand. Dies war unabhängig vom Rater.

5.2 Korrelation von Magnetresonanztomografie und Histologie

Entsprechend des Studiendesigns wurden thematisch passende Parameter des MOCART-3-D-Scores und des ICRS-2-Scores miteinander gepaart und anhand der Daten nach der jeweiligen Schulung auf Korrelation geprüft (siehe Tabelle 9):

Tabelle 9: Korrelation von gepaarten Parametern des 3-D-MOCART und ICRS-2-Scores (n = 10) und Darstellung der Inter- und Intraraterkorrelation per ICC.

MRT-Parameter	Histol. Parameter	ICC	95-%-KI für ICC	p-Wert ICC
Defektfüllung	Beurteilung Oberfläche	0,4384	[-1,1585; 0,8589]	0,1933
Knocheninterface	Periostale Verankerung	0,4611	[-0,643; 0,8546]	0,1464
Oberflächenstruktur	Oberflächenrelief	0,378	[-1,6409; 0,8475]	0,2475
Oberflächenstruktur	Beurteilung Mitte	0,5497	[-0,8359; 0,8886]	0,1248
Reparaturgewebestruktur	Zellmorphologie	0,2606	[-0,5913; 0,7657]	0,2611
Reparaturgewebestruktur	Abnormale Verkalkungen	0,0969	[-0,3965; 0,6272]	0,3701
Signalintensität	Matrixfärbung	0,2094	[-0,6262; 0,7424]	0,2994
Signalintensität	Zellmorphologie	0,5112	[-0,5635; 0,8703]	0,1179
Signalintensität	Entzündung	0,3926	[-0,534; 0,8236]	0,1809
Signalintensität	Vaskularisierung	0,24	[-0,5475; 0,7508]	0,2720
Subchondrale Lamina	Bildung einer Tidemark	0,5182	[-0,6708; 0,8755]	0,1241
Chondrale Osteophyten	Abnormale Verkalkungen	0	[-0,1377; 0,3276]	0,5000
Knochenmarködem	Markfibrose	0,413	[-0,6308; 0,8358]	0,1706
Knochenmarködem	Entzündung	0,6429	[-0,55; 0,9129]	0,0780
Subchondraler Knochen	Markfibrose	0,0236	[-0,149; 0,3917]	0,4252
Gelenkerguss	Entzündung	0,5476	[-1,0434; 0,8906]	0,1382
Score	Beurteilung insgesamt	0,628	[-0,3783; 0,9056]	0,0674
Anhalt für eine Entzündung	Chondrozytengruppierung	0,2436	[-0,5392; 0,752]	0,2690
Anhalt für eine Entzündung	Entzündung	0,5937	[-0,8368; 0,9018]	0,1101
Anhalt für eine Entzündung	Vaskularisierung	0,4107	[-1,036; 0,8475]	0,2005
Gesamtbewertung Oberfläche	Oberflächenrelief	0,5885	[-0,9199; 0,9011]	0,1167
Gesamtbewertung Oberfläche	Beurteilung Oberfläche	0,6875	[-0,4059; 0,9243]	0,0597
Gesamtbewertung Mitte des Defektes	Beurteilung Mitte	0,6454	[-0,5792; 0,914]	0,0795
Gesamtbewertung des Defektes	Beurteilung insgesamt	0,7302	[-0,1725; 0,9342]	0,0385

6 Diskussion

Die übergeordnete Fragestellung der vorliegenden Arbeit war, ob sich invasive histologische Probenentnahmen zur Beurteilung der Qualität von Regeneratknorpel durch einen vereinfachten MRT-Score gleichwertig ersetzen und somit verzichtbar machen lassen. In den Vorversuchen sollte zunächst die Anwendbarkeit des histologischen ICRS-2-Scores und des MR-tomografischen MOCART-3-D-Scores auf in einem Großtiermodell erzeugten Regeneratknorpel getestet werden. Im Hauptversuch sollte dann geprüft werden, ob einzelne Parameter der beiden o. g. Scores miteinander korrelieren, und ob sich hieraus ggf. ein neuer vereinfachter MRT-Score ableiten ließe.

Die Analyse der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigte, dass unter Berücksichtigung des gewählten Studiendesigns beide untersuchten semiquantitativen Testformen – sowohl der MOCART-3-D-Score als auch der ICRS-2-Score – eine niedrige Interrater- und Intraratervariabilität aufwiesen. Die hier vorliegenden Ergebnisse legen somit nahe, dass sich o. g. Scores grundsätzlich auch auf *Ex-vivo*-Präparate von Regeneratknorpel anwenden lassen. Die Vorversuche zeigten jedoch, dass ohne vorausgehende Schulung keine ausreichende Intra- und Interraterkorrelation erreicht werden konnte, obwohl sich der Versuchsaufbau strikt an den Empfehlungen der ICRS orientierte (76, 90). Nach einer fundierten inhaltlichen Schulung u. a. auch anhand von repräsentativen Beispielbildern konnte dann sowohl in Bezug auf das MRT als auch den histologischen Score eine gute Konsistenz und Inter- als auch Intraraterreliabilität erzielt werden. Auch Wirtz und Caspar postulieren in diesem Zusammenhang, dass eine eindeutige Schulung die Korrelation verbessern kann (131). Für die einzelnen, die Struktur beschreibenden Parameter beider Scores zeigten sich hingegen aber selbst nach Schulung keine signifikanten Korrelationen. Lediglich für die globalen Parameter *Beurteilung der Oberfläche* im MRT und *Gesamtbeurteilung* histologisch konnten in der anschließenden Korrelationsanalyse Hinweise auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang gefunden werden.

Im Folgenden sollen Methodik, Fragestellung und Relevanz der Ergebnisse detailliert diskutiert werden.

6.1 Methodik

6.1.1 Tiermodell

Entsprechend der Empfehlungen der ICRS wurde das Schaf als Großtiermodell gewählt, da das ovine Kniegelenk biomechanisch Ähnlichkeiten mit dem menschlichen zu haben scheint (128). Darüber hinaus können vergleichbare Defektgrößen wie beim Menschen in der Hauptbelastungszone des Gelenkes artifiziell kreiert und realisiert werden (131, 137). Ein Nachteil des Schafmodells ist jedoch die im Gegensatz zu humanen Gelenken sehr variable Knorpeldicke. Außerdem liegt eine deutlich kräftigere subchondrale Lamelle vor (135). Eine weitere Einschränkung in der Verwendung von Schafen als knorpelregeneratives Modell ist die Tendenz zur vermehrten Bildung von subchondralen Zysten und damit einer deutlichen Veränderung der Mikroanatomie des Gelenkes (139, 140).

Um ein Höchstmaß an Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden standardisierte prä-, peri- und postoperative Protokolle angewandt. Es wurden ausschließlich adulte, muskuloskelettal ausgewachsene Versuchstiere eingeschlossen, um ein erhöhtes osteochondrales Regenerationspotenzial im Wachstum ausschließen zu können. Die perioperative Letalität lag bei 0 % und alle Versuchstiere rehabilitierten erwartungsgemäß. Im weiteren Verlauf mussten n = 2 Schafe aufgrund studienunabhängiger Erkrankungen frühzeitig eingeschläfert werden, sodass diese nur eingeschränkt in die statistische Auswertung miteinbezogen werden konnten. Im Gegensatz zu Kleintiermodellen wie z. B. Maus oder Ratte, welche in der Regel gezielt für wissenschaftliche Studien gezüchtet werden, ist im Schafmodell eine Aussage über die Krankheitsvorgeschichte und Anfälligkeit nur schwer vorhersagbar. Dies kann sich entsprechend nachteilig auf die Stichprobengröße und somit auch auf die damit verbundene statistische Aussagekraft auswirken (138).

Bedingt durch die kleine Anzahl der Stichprobe der vorliegenden Arbeit sind verallgemeinernde Aussagen nur eingeschränkt möglich, eine größere Stichprobe würde die Genauigkeit der Ergebnisse erhöhen. Dieser „Wunsch“ steht im Gegensatz zu den Leitlinien im Aufbau eines Tiermodells, die sich an den drei „Rs“ von Russell und Burch orientieren (139): *Reduction*, *Replacement*, *Refinement*. Sinngemäß wird eine kleinstmögliche Stichprobengröße, ein Verzicht auf Tierversuche,

wenn möglich und ggfs. eine soweit wie mögliche Verfeinerung des Versuchsaufbaus empfohlen. Als Alternative könnte ein bilaterales Modell wie von Orth *et al.* beschrieben dienen (140). Die letztgenannten Autoren räumen jedoch ein, dass ein bilaterales Modell insofern limitiert ist, als dass eine Entlastung der operierten Gliedmaße nur bedingt möglich wäre, was wiederum einen Einfluss auf den Studienausgang haben könnte. Dennoch wäre es für zukünftige Untersuchungen wünschenswert, eine größere Stichprobe zur Verfügung zu haben, um einerseits die Reproduzierbarkeit zu prüfen und andererseits die Robustheit der Scores zu bestätigen.

6.1.2 Outcome-Measures

Vor dem Hintergrund der negativen Ergebnisse der Vorversuche mit einer eingeschränkten Intra- und Interraterkorrelation wurde sowohl für das MR-tomografische als auch histologische Scoring ein spezifisches Schulungsprogramm entwickelt. Um eine gemeinsame Referenz für die Bewertung zu finden, wurden anhand einer Powerpoint-Präsentation beispielhaft die Minimal- und Maximalvariante des jeweils erwarteten Befundes demonstriert. Zu jedem einzelnen Parameter wurde ein entsprechendes Bildpaar bereitgestellt. Die Auswertung erfolgte direkt im Anschluss an die Schulung. Für die Intraraterevaluation wurde keine erneute Schulung durchgeführt. Trotzdem zeigte sich eine signifikante Korrelation, sodass eine einmalige ausführliche Schulung zu dem jeweiligen Score ausreichend zu sein schien. Dennoch, die lediglich einmalige Bestimmung der Intraratervariabilität limitiert die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit – obgleich sie mit geringen Modifikationen z. B. von Mainil-Varlet *et al.* in gleicher Weise durchgeführt wurde (101).

Für die vorliegende Studie konnten qualitativ hochwertige histologische Präparate angefertigt werden. Die histologische Prozessierung erfolgte entsprechend der ICRS-Empfehlungen für standardisierte Studienendpunkte (87). Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist jedoch, dass für die histologische Auswertung keine Polarisationsmikroskopie zur Verfügung stand. Dies scheint aber relevant. So beschreiben Changoor *et al.*, dass durch die Polarisationsmikroskopie eine präzisere Beurteilung der Feinstruktur von Reparaturgewebe und insbesondere der Kollagenorganisation möglich ist (141), was durch die von Hoemann *et al.* verfassten

Richtlinien der ICRS zur histologischen Endpunktanalyse von Knorpelgewebe gestützt wird (87). Dennoch, die histologische Auswertung von Regeneratknorpel ist aussagekräftig, sinnvoll und zumindest in experimentellen Studien eine etablierte Methode zur Beurteilung von Struktur und Zusammensetzung (90, 131). In der Vergangenheit wurden verschiedene Scores bzw. Systeme entwickelt und publiziert, um die histologische Befunderhebungen zu objektivieren (99, 101, 102, 143, 144). Der ICRS-2-Score hat gegenüber anderen Scores wie z. B. dem MODS oder ICRS-1-Score den Vorteil einer erhöhten Reproduzierbarkeit (87). Eine Schwäche des in der vorliegenden Arbeit genutzten ICRS-2-Scores ist jedoch, dass er ursprünglich für die Anwendung auf umschriebene Biopsien entwickelt wurde und dementsprechend nicht zur Beurteilung ganzer Gelenke oder von Teilkompartimenten geeignet scheint. So wird im ICRS-2-Score auf die laterale Integration des Regenerates im umgebenden Gelenk nicht weiter eingegangen. Es besteht allerdings Konsens, dass die laterale Integration ein wesentlicher Aspekt erfolgreicher (osteo-)chondraler Regeneration ist (74, 90, 147). Scores wie z. B. der MODS oder eine Modifikation des MODS wie die von Mrosek *et al.* berücksichtigen dies (101, 104, 148). Ein potenzieller methodischer Kritikpunkt an der vorliegenden Auswertung ist, dass zwischen dem ersten und zweiten Experiment ein Rater ausgetauscht werden musste. In den ICRS-Leitlinien werden jedoch zwei bis drei unabhängige Untersucher empfohlen, sodass der Wechsel nicht nachteilig sein dürfte (87). Bonasia *et al.* nutzen für ihr Review vier Untersucher, von denen zwei als in Histologie unerfahren beschrieben werden (147). In der Erstbeschreibung des ICRS-2-Scores durch Mainil-Varlet *et al.* werden ebenfalls nur drei Untersucher in die Auswertung einbezogen (101).

Entsprechend den Empfehlungen der ICRS wurden bei der MRT-Untersuchung der Präparate Sequenzen und Einstellungen genutzt, die an fast allen klinisch genutzten MRTs, und damit in der alltäglichen Praxis, umgesetzt werden können, wie auch bereits von diversen Forschungsgruppen um Mithoefer, Trattinig, Recht und Marlovits beschrieben (20, 76, 123, 150). In der Praxis hingegen zeigte sich die geringe Knorpeldicke der Präparate als erschwerender Faktor in der Beurteilung, was u. a. auch von Streitparth *et al.* bestätigt wurde (75). Der hier genutzte MRT-Fragebogen umfasste primär die Parameter des MOCART-3-D-Scores (116). Von Marlovits *et al.* wird der originäre MOCART-(2-D-)Score als einfach,

wiederholt anwendbar und konsistent beschrieben (118, 123). In der vorliegenden Studie wurde der von Welsch *et al.* modifizierte MOCART-3-D-Score vorrangig genutzt, um den höheren Differenzierungsgrad der subchondralen Veränderungen zu berücksichtigen und ggfs. für zukünftige Studien vermehrt von der zusätzlichen Möglichkeit der 3-D-Beschreibung des Defektes Gebrauch machen zu können (116). Sowohl der ursprüngliche MOCART-Score als auch der weiterentwickelte MOCART-3-D-Score mit seinen allgemeingültigen Parametern scheinen technisch geeignet, im Tiermodell erzeugte Präparate zu beurteilen, obgleich beide ursprünglich zur Beurteilung humaner Gelenke entworfen wurden (79, 127). Dennoch finden die anatomischen Besonderheiten des Schafmodells, wie z. B. die sehr variable Knorpeldicke des Kniegelenkes und der vergleichsweise sehr dichte und harte subchondrale Knochen, in diesem MRT-Score naturgemäß keine Berücksichtigung (151, 152).

6.1.3 Statistik

Für die statistische Auswertung wurde bewusst der ICC gewählt, da dieser für die Auswertung mehrerer Rater zu unterschiedlichen Messzeitpunkten besser geeignet ist als z. B. der Pearson-Korrelationskoeffizient (131). Hoemann *et al.* empfehlen in ihrem Paper daher ebenfalls die Nutzung des ICC, da dieser sich in dem vorliegenden Studiendesign gegenüber dem Pearson-Korrelationskoeffizienten überlegen zeigt (87). Für die vorliegende Arbeit wurde die unjustierte Bewertung des ICC gewählt. Hierbei werden die Mittelwerte der unterschiedlichen Rater als Fehlervarianz verrechnet (131). Die Nutzung des ICC für die Auswertung folgte den Gepflogenheiten ähnlicher Arbeiten. Jedoch ist bei der Nutzung des ICC zu bedenken, dass der Korrelationskoeffizient nur die linearen Trends in den einzelnen Messungen zeigt – nicht jedoch die absolute Übereinstimmung (151). Durch diese Eigenschaft lassen sich die ICCs verschiedener Studien auch nicht direkt miteinander vergleichen (151). Eine mögliche Alternative wäre diesbezüglich die Bland-Altman-Methode, da diese es ermöglicht, die gemessenen Werte gegen den Messfehler zu vergleichen (152). Allerdings wäre es in der vorliegenden Studie aufgrund der unterschiedlichen Skalierungen der beiden Scores nur schwer möglich gewesen, eine Vergleichbarkeit herzustellen.

6.2 Fragestellung und Ergebnisse

6.2.1 Vorversuche

Der im Methodikteil ausführlich beschriebene ICRS-2-Score soll – so die Autoren – eine niedrige Interratervariabilität und eine damit verbundene erhöhte Reproduzierbarkeit aufweisen (101). In anderen Studien wurden hauptsächlich entweder ein modifizierter Wakitani-Score oder Sellers-Score verwandt (79, 127). In einem Review von Rutgers *et al.* wird der ICRS-2-Score als am besten geeignet für die Bewertung von Knorpelreparaturgewebe beschrieben, da er jedes relevante Kriterium umfasst und einzeln bewertet (17). Dies zeigte sich auch in der vorliegenden Studie. Allerdings konnte die beschriebene niedrige Interratervariabilität im initialen Studien-Setup nicht auf Anhieb erreicht werden. Die histologische Auswertung mittels ICRS-2-Scores ließ einen hohen Differenzierungsgrad aufgrund der implementierten VAS mit einer kontinuierlichen Bewertungsmöglichkeit von 0–100 zu. Einerseits bestätigen ausgewählte Untersuchungen, dass letztgenannter Aspekt in der subjektiven Bewertung zu präziseren Auswertungen führt (100, 103, 153). Andererseits zeigte sich in den vorliegenden Ergebnissen, dass ein sehr hoher Grad an Standardisierung in der Auswertung befolgt werden muss, um vergleichbare Ergebnisse zu erreichen. Von den Autoren des ICRS-2-Scores wird dieser Nachteil ebenfalls eingeräumt (101). Aufgrund der hieraus resultierenden Notwendigkeit einer vorgeschalteten Schulung der Rater scheint die Durchführung einer entsprechenden Auswertung mit einem deutlich erhöhten Zeitaufwand verbunden, welcher die Anwendbarkeit im klinischen Alltag einschränken könnte. Die Schulungsnotwendigkeit wird zwar von verschiedenen Autoren erwähnt, in den meisten Studien jedoch selten detailliert beschrieben, sodass ein Vergleich nur bedingt möglich ist. In einer von Bonasia *et al.* durchgeführten Studie wurden zehn verschiedene semiquantitative histologische Scores miteinander verglichen (147) und auch in dieser Studie gab es einen hohen Schulungsbedarf und -aufwand. Sogar bei der Auswertung der *per se* als homogen anzusehenden histologischen Kontrollgruppe stellte sich heraus, dass eine erhebliche Bandbreite an Interpretationsspielraum zu existieren scheint. Dies ist wiederum als Zeichen eines relevanten subjektiven Wahrnehmungsfehlers in der Untersuchung zu werten, der partiell per Schulung ausgeglichen werden kann, aber dennoch teilweise bestehen bleibt. Die

aktuell verfügbare Literatur zeigt diverse Versuche, um diese systemimmanenten Schwächen zu verbessern und systematische Fehler zu reduzieren (101, 104, 148). Nach den Empfehlungen von Wirtz und Caspar sollte in der Schulung insbesondere auf Milde-/Härtefehler, Reihungseffekte (Primär- und Rezenzeffekte) und Fehler der zentralen Tendenz fokussiert werden, um gerade diese auszugleichen (131). Darüber hinaus ist die Nutzung einer spezifischen Bilddatenbank für histologische Präparate als durchaus sinnvoll zu betrachten, wie auch von Mainil-Varlet *et al.* vorgeschlagen (103, 104). Konsequenterweise wäre eine vergleichbare Datenbank von Referenzbildern für die Auswertung von MR-tomografischen Bildern wünschenswert, eine Idee die auch in einer neueren Arbeit von Schreiner *et al.* aufgegriffen wird (154). Eine weitere Möglichkeit wäre, die Parameter des Scores einzeln als Summenscore zusammenzufassen und eine zusätzliche Variable für die Gesamtbeurteilung separat zu erfassen. Der jeweils frei wählbare Bildausschnitt ermöglicht eine hohe Bandbreite an Interpretationsmöglichkeiten, dies zeigt sich insbesondere in der histologischen Auswertung beim Parameter Matrixfärbung. Dies steht im Gegensatz zu den Erfahrungen von Mainil-Varlet *et al.*, welche den Parameter Matrixfärbung zusammen mit der Gesamtbewertung als robust mit wenig Variabilität beschreiben (101). Bei der Analyse der hier vorliegenden Ergebnisse konnte das nur für die Gesamtbeurteilung bestätigt werden. Eine zu detaillierte Aufgliederung der einzelnen Parameter könnte somit u. U. gar nicht zielführend sein, da es die Subjektivität der Untersuchung erhöht, und andererseits eine Korrelation einzelner Parameter ja auch nicht zu bestehen scheint. Auch Mainil-Varlet *et al.* und Bonasia *et al.* diskutierten dies bereits früher (104, 149). Insbesondere in Hinblick auf klinische Studien kann dies hilfreich sein, um hier z. B. eher einen vereinfachten Score anzuwenden, anstatt eine zu starke Unterteilung der Merkmale zu nutzen.

Für die Analyse der MR-tomografisch akquirierten Bilder wurde für die vorliegende Arbeit der modifizierte MOCART-3-D-Score genutzt. Im Vorversuch zeigten sich jedoch – vergleichbar zu den Ergebnissen der histologischen Auswertung – nur wenige Raterpaarungen in einzelnen Fragen als statistisch signifikant übereinstimmend. Daher erfolgte für den Hauptversuch analog zur histologischen Auswertung eine spezifische, vorgeschaltete Schulung. Hier wurden die von Welsch *et al.* erweiterten Parameter des ursprünglichen MOCART-Scores von Marlovits *et al.* in

eine grafische Darstellung umgesetzt (115). Die Auswertung der Ergebnisse nach Schulung zeigte erwartungsgemäß eine deutliche Zunahme der Korrelation. Jedoch gab es nach wie vor einzelne MRT-Parameter, in denen nicht alle Rater eine signifikante Korrelation aufwiesen. In der vorliegenden Auswertung waren es die Parameter *Reparaturgewebestruktur*, *subchondrale Lamina*, *Knochenmarködem* und *Entzündung*. Möglicherweise ist dies für die Parameter *Knochenmarködem* und *Entzündung* darauf zurückzuführen, dass in der Schulung hierfür keine eindeutige grafische Darstellung existierte. Beide Parameter ließen keine sinnvolle Darstellung der Minimal- und Maximalvarianten in dem für die anderen Parameter grafisch genutzten Schema zu. Repräsentative MRT-Beispielbilder wären hier möglicherweise eine gute Ergänzung und sollten eventuell in zukünftigen Studien genutzt werden. Diese Annahme wird in einer aktuellen Arbeit von Schreiner *et al.* unterstrichen. Die Autoren konstatieren, dass trotz des großen technischen Fortschrittes in den letzten Jahre die meisten Studien weiterhin auf 1,5 Tesla Scannern durchgeführt wurden, auf welchen es technisch schwierig ist, 3D Sequenzen in adäquater Auflösung durchzuführen. Daher wird als Zugeständnis der Autoren das zweidimensionale Scanprotokoll das Original MOCART auch für den 2.0 Score beibehalten. Weiterhin räumen die Autoren ein, dass in den Arbeiten, welche den MOCART-Score nutzen, die Bilder fast ausschließlich von Experten beurteilt werden. Diese Tatsache erschwert die Anwendung des Scores außerhalb von klinischen Studien mit weniger erfahrenen Beurteiler deutlich. Dies wird auch von den Autoren eingeräumt (154) und deckt sich gut mit den vorliegenden Ergebnissen. Schlussfolgernd muss davon ausgegangen werden, dass für die Parameter die Referenzen nicht klar genug definiert waren. So gelang es trotz Schulung nicht, für alle Rater eine Korrelation für die Parameter *Gelenkerguss* und *Knochenmarködem* zu erzielen, was aus theoretischer Ableitung her möglich sein sollte. In einer Validierungsstudie für den originalen MOCART-Score (im Vergleich mit klinischen Ergebnissen) beschreiben Marlovits *et al.* eine sehr hohe Korrelation des Parameters *Reparaturgewebestruktur* (120). Der Parameter *subchondraler Knochen* existiert als Variable erst im MOCART-3-D-Score. In einer Studie von Goebel *et al.*, in der *Ex-vivo*-Präparate eines Schafmodells sowohl histologisch als auch MR-tomografisch untersucht wurden, konnten die Autoren gute Korrelationen für die Parameter *Defektfüllung*, *Gesamtpunktzahl* und *subchondrale Knochenplat-*

te nachweisen (76). Sowohl der originale MOCART-Score als auch der modifizierte MOCART-3-D-Score zeigten in dieser Studie starke Korrelationen für den Parameter *Knochenmarködem*. Sie nutzten allerdings auch eine weniger differenzierte binäre Bewertung für diesen Parameter (ja/nein). Für die Variable *Reparaturgewebestruktur* fanden die Autoren jedoch auch nur einen mittleren Zusammenhang (76). In der ursprünglichen Einführung des MOCART-3-D-Scores beschreiben die Autoren sowohl für den Parameter *Reparaturgewebestruktur* als auch für den Parameter *Knochenmarködem* eine deutlich niedrigere Korrelation im Vergleich zu den anderen Variablen (116). Die Autoren begründen dies mit der Nutzung einer speziellen 3-D-True-FISP-Sequenz des genutzten MRTs, hier sei im Vergleich die Artefaktbildung deutlich höher, was eine entsprechende Auswertung erschwere (116). Diese Annahme wird von denselben Autoren in einem weiteren Artikel bestätigt (155). Möglicherweise ist dies auch ein beeinflussender Faktor in der vorliegenden Arbeit. Hier wurde eine 3-D-m-FFE-Sequenz genutzt, die Ähnlichkeiten aufzeigt. Nichtsdestoweniger wäre der MOCART-3-D-Score sogar geeignet, Veränderungen des Reparaturgewebes im zeitlichen Verlauf darzustellen. In der Erstbeschreibung des erweiterten MOCART-3-D-Scores von Welsch et al. wird dies in der Tat vorgenommen (116). Diese nahezu *dynamische* Eigenschaft des o. g. Scores könnte insbesondere bei klinischen Verlaufskontrollen nach knorpelregenerativen Maßnahmen einen Zugewinn an Informationen insbesondere in Hinblick auf unterschiedliche zeitliche Phasen regenerativer Prozesse im Speziellen und die Chondrogenese in der Bildgebung im Allgemeinen erbringen. Inwieweit dieses Feature auch in Bezug auf *Ex-vivo*-Studien und Präparate sinnvoll zu realisieren wäre, bleibt hingegen fraglich.

6.2.2 Hauptversuch

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass für die Kombination *Gesamtbewertung des Defektes* (MRT) und *Beurteilung insgesamt* (Histologie), eine signifikante Korrelation besteht. Für den Summenscore des MOCART-3-D-Scores im Vergleich zu *Beurteilung insgesamt* des ICRS-2-Scores zeigte sich zwar ein Zusammenhang, dieser war jedoch wider Erwarten nicht statistisch signifikant. Im Gegensatz zu den Arbeiten anderer Autoren gelang es in dieser Studie nicht, die Korrelation einzelner struktureller Variablen nachzuweisen.

Goebel *et al.* konnten zeigen, dass sowohl der MOCART-2-D- als auch -3-D-Score in bestimmten Kategorien vorhersagbar mit der Histologie korreliert (76). Interessanterweise waren es vor allem die Parameter *Defektfüllung* und *Gesamtpunktzahl*, die gut miteinander korrelierten. In der vorliegenden Arbeit konnte dies nur bei der Gesamtbewertung nachvollzogen werden. Zudem konnten die Autoren für diese Parameter eine hohe Intra- und Interraterreliabilität im MOCART-2-D- und -3-D-Score nachweisen, auch wenn der MOCART-3-D-Score hier zu höheren durchschnittlichen Werten neigte. In der genannten Studie von Goebel *et al.* wurden im Gegensatz zu der vorliegenden Studie für die histologische Auswertung jedoch nicht der ICRS-2-Score, sondern der Sellers- und Wakitani-Score genutzt. Der Sellers-Score zeigte als einziger eine Korrelation mit dem Parameter *subchondraler Knochen*. Für die Studie wurden zudem die MRT-Bilder an einem Forschungs-MRT-Scanner mit 9,4 Tesla durchgeführt. Außerdem wurden die einzelnen histologischen Schnitte per MRT analysiert, und nicht das gesamte Gelenk wie in der vorliegenden Studie.

Tins *et al.* untersuchten das *Outcome* nach ACT ein Jahr postoperativ mittels MRT und bioptisch entnommener und histologisch aufgearbeiteter Proben (74). Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie handelte es sich um eine klinische Studie und nicht um ein Tiermodell. Tins *et al.* nutzten zur Auswertung kein semiquantitatives Verfahren – weder histologisch noch MR-tomografisch. Jedoch nutzten die o. g. Autoren zur Auswertung der MRT-Bilder ähnliche Parameter wie der MOCART-Score. Histologisch wurden die entnommenen Präparate mit einem Polarisationsmikroskop betrachtet und nach der Einteilung der ICRS mit vier Unterpunkten bewertet. Eine Korrelation bezüglich der Knorpelqualität im Polarisationsmikroskop zu den einzelnen MR-Parametern konnte von den Autoren nicht nachgewiesen werden. Die Autoren selbst hinterfragten, ob die Polarisationsmikroskopie denn im Hinblick auf die Langzeitergebnisse signifikante Ergebnisse zeigen könnte.

Eine klinische Studie von Roberts *et al.* untersuchte ebenfalls das Ergebnis nach einer ACI-Technik (ACI: autologe Chondrozytenimplantation) – teilweise in Kombination mit einer Mosaikplastik (77). Anhand von Probiopsien wurden immunhistochemische Präparate angefertigt und bewertet, und anschließend mit der MRT-Beurteilung der Regenerate verglichen. Der Nachuntersuchungszeitraum lag zwischen 9 und 34 Monaten. Für die semiquantitative histologische Bewertung wurde

der Oswestry-Score genutzt und gegen den modifizierten O'Driscoll-Score verglichen. Von den Autoren wurde der Oswestry-Score als besser anwendbar beschrieben. Die MRT-Bilder wurden anhand eines selbstentwickelten Scores mit nur 4 Parametern und einer ordinalskalierten Beurteilung (normal, fast normal 1, nicht normal 0) verglichen. Wurden Patienten mit kombinierten Operationen (ACI plus Mosaikplastik) in die Auswertung miteinbezogen, so gab es keine signifikante Übereinstimmung. Bei alleiniger Berücksichtigung der mit ACI behandelten Patienten gab es eine mittelstarke Korrelation zwischen den Gesamtsummen des Oswestry-Scores und des MRT-Scores. Von Korrelationen einzelner Parameter wird hingegen nicht berichtet, was die Ergebnisse der hier durchgeführten Analysen stützt. Ein möglicher Nachteil der o. g. Studie könnte jedoch die geringe Differenzierungsmöglichkeit innerhalb des MRT-Scores sein.

Eine Arbeit von Pepin *et al.* verglich in einem caninen Tiermodell histomorphometrische Bilder mit Messung an einem 7-Tesla-Scanner. Somit sind auch hier die Werte nicht unmittelbar vergleichbar. Zudem stellt sich hiermit bei der Verwendung von Scannern > 1,5 Tesla die Frage nach klinischer Anwendbarkeit und Relevanz, oder ob es sich vielmehr um experimentelle Ansätze handelt. Dennoch, sowohl die Ergebnisse von Pepin *et al.* (157) als auch die von Roberts *et al.* (77) legen nahe, dass ein Vergleich von Histologie und MRT grundsätzlich möglich ist und Korrelationen durchaus existieren mögen (157).

Im Gegensatz zu den o. g. ausgewählten Studien und den hier vorliegenden Ergebnissen konnten Streitparth *et al.* (78, 127) in einem ovinen Großtiermodell zur Nachuntersuchung zweier verschiedener biodegradierbarer Matrices gute Korrelation einzelner Parameter nachweisen. Die Autoren schlussfolgerten, dass insbesondere bei einem Wakitani-Score über 25 mit einem hohen hyalinen Knorpelanteil im MRT eine hohe Bewertung der Parameter *Defektfüllung*, *Integration*, *Oberflächenstruktur*, *Signalintensität* sowie *subchondraler Knochenstruktur* erwartet werden könne und *vice versa* (75). Das Studiendesign wich jedoch von den üblichen insofern ab, als dass die Versuchstiere unter Anästhesie im MRT, die Regeneratgewebe somit *in vivo* untersucht wurden. Zudem wurde zwecks Erhöhung des Kontrastes intravenös Gd-DTPA verabreicht i. S. e. indirekten Arthrographie. Die Ergebnisse von Streitparth *et al.* werden grundsätzlich in einer zweiten Arbeit

derselben Forschungsgruppe bestätigt (124), in der jedoch ein osteochondrales Autograft (OATS) mit einer Kollagenmatrix und gemörsertem Spenderknochen verglichen wurde (124). Obgleich die nicht gegebene Unabhängigkeit dieser beiden Arbeiten – da diese aus einer Arbeitsgruppe stammen – die Übertragbarkeit der Ergebnisse limitiert, scheint es vorteilhaft, eine indirekte MR-Arthrographie mit Gd-DTPA anstatt eines nativen MRTs durchzuführen, da hierdurch ein deutlich höherer Kontrast in der Abgrenzung des Knorpels zur Gelenkhöhle sowie eine Verbesserung der Darstellung der inneren Knorpelstruktur erreicht wird (158, 159). Allerdings verkompliziert dies das Studiendesign und schränkt die Praktikabilität deutlich ein, da das Kontrastmittel entweder am lebenden Tier intravenös injiziert werden müsste oder die gewonnenen Präparate *ex vivo* in ein entsprechendes Kontrastmedium eingelegt werden müssten.

Christensen *et al.* untersuchten in einer der wenigen aktuellen tierexperimentellen Studien anhand von Göttinger Minischweinen die Auswertung verschiedener osteochondraler Reparaturmaßnahmen. MRT und CT wurden jeweils nach drei und sechs Monaten postoperativ durchgeführt sowie eine histologische Untersuchung nach ebenfalls sechs Monaten als Studienendpunkt. In dieser Auswertung fanden sie Hinweise auf eine vermehrte Bildung hyalinen Knorpels bei MACI. Die Autoren werteten die Ergebnisse jedoch nur deskriptiv ohne Scores aus, so dass die Aussagekraft für die vorliegende Arbeit nur sehr begrenzt ist. (156).

Validierungsstudien von MRT-Scores mit histologischen Endpunkten finden sich über die o.g. Studien hinaus kaum. In neueren Publikationen wird vermehrt der Schwerpunkt auf die Korrelation klinischer Ergebnisse anhand von Patienten-Fragebögen (PRO = *Patient-reported Outcome*) und der Auswertung von MRT-Bildern mit semiquantitativen Scores gelegt. So konnten Kreuz *et al.* einen positiven Zusammenhang für die Signalintensität und *quality-of-life* Subskalen verschiedener klinischer Scores nachweisen. Für die semiquantitative Auswertung wurde allerdings ein modifizierter Henderson-Kreuz-Score nicht der MOCART Score genutzt (160). Im Gegensatz hierzu stehen die Ergebnisse verschiedener Autoren, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der klinischen Beurteilung und Auswertung per MRT zeigen konnten (161–167). So konnten z.B. Niemeyer *et al.* in einer prospektiv randomisierten Nachuntersuchung von ACI und

Mikrofrakturierung einerseits die Nicht-Unterlegenheit von ACI zeigen und auch Verbesserungen der Scores im zeitlichen Verlauf. Sie fanden jedoch keine signifikante Korrelation zwischen dem KOOS und MOCART Score (165).

Zellner *et al.* konnten in einer Nachuntersuchung von matrixbasierten autologen Chondrozytentransplantaten eine deutliche Verbesserung der klinischen Ergebnisse mittels IKDC und des Cincinnati-Scores über einen Verlauf von drei Jahren zeigen. Auch hier gelang jedoch keine Korrelation zur ebenfalls durchgeführten Nachuntersuchung per MOCART-Score (168). Dies unterstreicht erneut die Schwierigkeit, Therapieergebnisse anhand von MRT-Bildern und hier insbesondere unter Zuhilfenahme des MOCART-Scores zu evaluieren.

6.3 Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass sich der MOCART-Score grundsätzlich auch im Großtiermodell zur nicht invasiven, MR-tomografischen Analyse von osteochondralem Regeneratgewebe anwenden lässt. Insbesondere die MOCART-3-D-spezifischen Score-Parameter scheinen geeignet, tiefer liegende, osteochondrale Veränderungen zu beschreiben. Bis auf die Parameter der Gesamtbewertung konnten jedoch für einzelne, spezifische und strukturelle Parameter beider Auswertungsmodalitäten (Histologie: ICRS-2-Score; MRT: MOCART-3-D-Score) keine Korrelationen nachgewiesen werden. Somit konnte die eingangs gestellte Hypothese dieser Arbeit, ob sich invasive Probenentnahmen und histologische Untersuchungen nach knorpelregenerativen Eingriffen zur Beurteilung der Qualität des Reparaturgewebes unter Zuhilfenahme eines vereinfachten MRT-Scores vermeiden ließen, nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit reichen weder aus, den Goldstandard Histologie per MRT zu ersetzen, noch einen vereinfachten MRT-Score abzuleiten.

Die Auswertung der aktuell zu diesem Thema verfügbaren Literatur legt nahe, dass die durchaus positiven publizierten Ergebnisse – was die Korrelation von Histologie und MRT angeht – hochgradig vom Studiendesign abhängig sind. Die Auswahl des Tiermodells muss sorgfältig erfolgen, da Anatomie und Biomechanik kaum humanen Gegebenheiten gleichzusetzen sind (149). Zudem scheint sowohl

in der Erstbeschreibung des ICRS-2-Scores als auch in der vorliegenden Arbeit eine unabhängige Zusatzfrage zur Gesamtbeurteilung des Präparates zusätzlich zu einem Gesamtsummenscore hilfreich zu sein. Darüber hinaus stellte sich eine Auswertung anhand von visuellen Markern einerseits (z. B. Bildvorlagen, histologische Referenzen) sowie eine frei wählbare Bewertungsmöglichkeit andererseits als sinnvolle Variante in Bezug auf beide Modalitäten der subjektiven Bewertung heraus. Praktisch ließe sich dies gut in einer Erweiterung der von Mainil-Varlet *et al.* vorgeschlagenen Datenbank mit Beispielbildern lösen (100). Ein ähnlicher Ansatz wird von Reis Mello Souza *et al.* genutzt, um die verschiedenen operativen Verfahren in der Knorpelreparatur grafisch darzustellen und somit die radiologische Auswertung zu verbessern (169). Die vorliegende Arbeit zeigt, dass schematische Zeichnungen ebenfalls hilfreich sind, um einen visuellen Referenzrahmen zu definieren, wie Marlovits *et al.* bestätigen (115). Hier sollte in zukünftigen Studien, auch in Kollaboration mit anderen Autoren, versucht werden, die Referenzstandards zu vereinheitlichen. Dies wird auch von Schreiner *et al.* gefordert (154). In der thematisch verwandten MRT-Analyse von degenerativen Veränderungen im Rahmen rheumatischer Gelenkveränderungen konnten Østergaard *et al.* ähnliche Erfahrungen berichten. Insbesondere der Abgleich mit erfahrenen Kollegen, sowie die Nutzung eines Referenzatlas von MRT-Bildern wurde als wichtig benannt, eine Erfahrung, die sich ebenfalls in der vorliegenden Arbeit wiederfindet. Dennoch zeigte sich zwar eine gute Übereinstimmung in der Bewertung der Abwesenheit von pathologischen Veränderungen. Wie auch in der vorliegenden Arbeit zeigten sich in der Bewertung pathologischer Veränderungen deutlich größere Unterschiede in der Bewertung (170,171).

Während eine standardisierte Auswertung mittels automatisierter Prozesse sicher erstrebenswert ist, ließen sich durch die o. g. Maßnahmen die Inter- und auch Intra-rater-variabilität reduzieren und die Vergleichbarkeit verschiedener Studien deutlich vereinfachen. Ein weiterer Aspekt, welcher in der vorliegenden Arbeit Bedeutung fand, ist, dass eine zu genaue Unterteilung einzelner Parameter möglicherweise für die Beurteilung und schlussendlich auch den Vergleich mit klinischen Ergebnissen gar nicht sinnvoll ist. Ein Lösungsansatz könnte die Bildung spezifischer Gesamtscores für einzelne Gelenkabschnitte (z. B. Oberfläche, subchondraler Knochen) sein.

7 Zusammenfassung

Valide *Outcome-Measures* sind unabdingbar, um das Ergebnis knorpelregenerativer Maßnahmen messen und ihren Erfolg abschätzen zu können. Klinische Tests sind nicht invasiv, jedoch nur semiobjektiv und lassen keine Rückschlüsse bzgl. biochemischer Zusammensetzung, biomechanischer Kompetenz und Langlebigkeit des Ersatzgewebes zu. Goldstandard ist daher die histologische Beurteilung. Eine reproduzierbare Beurteilung der Gewebequalität gelingt mittels validierter histologischer Scores. Auch wenn histologische Analysen aus methodischer Sicht aussagekräftig und sinnvoll erscheinen, ist eine Histologie jedoch obligat mittels Biopsie zu asservieren. Eine weitere Modalität, die geeignet erscheint, die Morphologie und eingeschränkt auch die Zusammensetzung des Regeneratknorpels zu beurteilen, ist das MRT, eine bildgebende, nicht invasive und verfügbare Methode. Auf Knorpelgewebe abgestimmte Sequenzen und semiquantitative Scores helfen, Qualität und Quantität des Regeneratknorpels zu beschreiben. Aktuelle Literatur zeigt jedoch, dass z. T. eine erhebliche Diskrepanz zwischen klinischem *Outcome*, MRT- und histologischem Befund zu bestehen scheint.

Vor diesem Hintergrund sollte durch die vorliegende Arbeit die Hypothese geprüft werden, ob sich invasive histologische Probenentnahmen zur Beurteilung der Qualität des Regeneratknorpels durch einen vereinfachten MRT-Score gleichwertig ersetzen und somit verzichtbar machen lassen. In den Vorversuchen sollte die Anwendbarkeit des histologischen ICRS-2-Scores und des MR-tomografischen MOCART-3-D-Scores auf Regeneratknorpel im Großtiermodell getestet werden. Im Hauptversuch sollte überprüft werden, ob einzelne Parameter der beiden o. g. Scores miteinander korrelieren, und ob sich hieraus ein neuer, vereinfachter MRT-Score ableiten ließe.

Die vorliegende Studie zeigte, dass sich sowohl der MR-tomografische MOCART-3-D-Score als auch der histologische ICRS-2-Score grundsätzlich auch auf Großtiermodelle zur Analyse von osteochondralem Regeneratgewebe anwenden lässt. Insbesondere die MOCART-3-D-spezifischen Parameter schienen geeignet, tiefer liegende, also osteochondrale Veränderungen zu beschreiben. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die beiden genutzten Auswertungsmodalitäten in

Parametern der Gesamtbewertung korrelierten. Für einzelne, spezifische und strukturelle Parameter, wie die die Beschreibung der Oberfläche oder der Binnenstruktur konnten jedoch keine Korrelationen nachgewiesen werden. Somit konnte die eingangs gestellte Hypothese dieser Arbeit, ob sich invasive Probenentnahmen und feingewebliche Untersuchungen nach knorpelregenerativen Eingriffen zur Beurteilung der Qualität des Reparaturgewebes unter Zuhilfenahme eines vereinfachten MRT-Scores vermeiden ließen, nicht bestätigt werden. In der vorliegenden Arbeit konnten lediglich in Bezug auf wenige Variablen Hinweise darauf gefunden werden, dass MRT-Parameter mit histologischen Parametern korrelieren. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit reichen weder aus, den goldenen Standard Histologie per MRT zu ersetzen, noch einen vereinfachten MRT-Score abzuleiten.

Möglicherweise ist eine zu detaillierte Aufgliederung der einzelnen Parameter nicht zielführend, da es die Subjektivität der Untersuchung erhöht, und andererseits eine Korrelation einzelner Parameter ja nicht zu bestehen scheint. Zudem besteht je nach Studiendesign ein hohes Maß an Schulungsbedarf, um Korrelationen zu erreichen. Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen sollten zukünftige Studien u. a. auf eine Nachuntersuchung mit einem vereinfachten Score fokussieren unter Einbeziehung spezifischer und methodischer Schulungen und visueller Beispiele.

8 Literaturverzeichnis

1. Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG. Cartilage Injuries: a Review of 31,516 Knee Arthroscopies. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 1997;13:456–60.
2. Hjelle K, Solheim E, Strand T, Muri R, Brittberg M. Articular Cartilage Defects in 1,000 Knee Arthroscopies. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 2002;18:730–4.
3. Buckwalter JA, Brown T. The Impact of Osteoarthritis: Implications for Research. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;427:6–15.
4. Smith GD, Knutsen G, Richardson JB. A clinical review of cartilage repair techniques. *J Bone Jt Surgery-British Vol.* 2005;87:445–9.
5. Dawson J, Linsell L, Zondervan K, Rose P, Randall T, Carr A, et al. Epidemiology of Hip and Knee Pain and its Impact on Overall Health Status in Older Adults. *Rheumatology.* 2004;43:497–504.
6. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee Pain and Osteoarthritis in Older Adults : a Review of Community Burden and Current use of Primary Health Care. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:91–7.
7. Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C. Prävalenz ausgewählter muskuloskelettaler Erkrankungen. *Bundesgesundheitsblatt.* 2013;56:678–86.
8. Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ. Articular Cartilage and Osteoarthritis. *Instr Course Lect Acad Orthop Surg.* 2005;54:465–80.
9. Pearle AD, Warren RF, Rodeo SA. Basic Science of Articular Cartilage and Osteoarthritis. *Clin Sports Med.* 2005;24:1–12.
10. Schagemann JC. Cellular Targeting Towards Osteochondral Tissue Generation by Means of Tailored Scaffolding. Lübeck; 2016.
11. Versier G, Dubrana F. Treatment of Knee Cartilage Defect in 2010. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2011;97:140–53.
12. Kane P, Frederick R, Tucker B, Dodson CC, Anderson JA, Ciccotti MG, et al. Surgical Restoration/Repair of Articular Cartilage Injuries in Athletes. *Phys Sportsmed.* 2013;41:75–86.
13. Årøen A, Løken S, Heir S, Alvik E, Ekeland A, Granlund OG, et al. Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies. *Am J Sports Med.* 2004;32:211–5.
14. Schewe B, Weise K. Therapie von Knorpelschäden. *Trauma und Berufskrankheit.* 2006;8:49–54.
15. Salzmann GM, Niemeyer P, Steinwachs M, Kreuz PC, Südkamp NP, Mayr HO. Cartilage Repair Approach and Treatment Characteristics across the Knee Joint: a European Survey. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011;131:283–91.

16. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of Deep Cartilage Defects in the Knee with Autologous Chondrocyte Transplantation. *N Engl J Med*. 1994;331:889–95.
17. Rutgers M, van Pelt MJP, Dhert WJA, Creemers LB, Saris DBF. Evaluation of Histological Scoring Systems for Tissue-Engineered, Repaired and Osteoarthritic Cartilage. *Osteoarthr Cartil*. 2010;18:12–23.
18. Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grøntvedt T, Isaksen V, Ludvigsen TC, et al. A Randomized Trial Comparing Autologous Chondrocyte Implantation with Microfracture: Findings at Five Years. *J Bone Jt Surgery-Am Vol*. 2007;89:2105–12.
19. Saris DBF, Vanlauwe J, Victor J, Haspl M, Bohnsack M, Fortems Y, et al. Characterized Chondrocyte Implantation Results in Better Structural Repair When Treating Symptomatic Cartilage Defects of the Knee in a Randomized Controlled Trial Versus Microfracture. *Am J Sports Med*. 2008;36:235–46.
20. Trattnig S, Winalski CS, Marlovits S, Jurvelin JS, Welsch GH, Potter HG. Magnetic resonance imaging of cartilage repair: A review. *Cartilage*. 2011;2:5–26.
21. Guermazi A, Roemer FW, Alizai H, Winalski CS, Welsch G, Brittberg M, et al. State of the art: MR imaging after Knee Cartilage Repair Surgery. *Radiology*. 2015;277:23–43.
22. Nieminen MT, Nissi MJ, Mattila L, Kiviranta I. Evaluation of chondral repair using quantitative MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36:1287–99.
23. Buckwalter JA, Brown TD. Joint Injury, Repair, and Remodeling. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;423:7–16.
24. Kuettner KE. Biochemistry of Articular Cartilage in Health and Disease. *Clin Biochem*. 1992;25:155–63.
25. Poole CA, Matsuoka A, Schofield JR. Morphologic Changes in the Cellular Microenvironment of Chondrons Isolated from Osteoarthritic Cartilage. *Arthritis Rheum*. 1991;34:22–35.
26. Aigner T, Stöve J. Collagens - Major Component of the Physiological Cartilage Matrix, Major Target of Cartilage Degeneration, Major Tool in Cartilage Repair. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003;55:1569–93.
27. Schagemann JC, Chung H-W, Mrosek EH, O'Driscoll SW, Reinholz GG. Glycosaminoglycans and proteoglycans. In: Wnek GE, Bowlin GL, editors. *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*. 2te Aufl. New York: Informa; 2018. p. 1195–209.
28. Amenta PS, Gil J, Martinez-Hernandez A. Connective Tissue of Rat Lung II: Ultrastructural Localization of Collagen Types III, IV, VI. *J Histochem Cytochem*. 1988;36:1167–73.
29. Eyre D. Collagen of Articular Cartilage. *Arthritis Res*. 2002;4:30–5.
30. Bruns J, Steinhagen J. Der Knorpelschaden als präarthrotische Deformität – Biologische Grundlagen. *Dtsch Z Sportmed*. 2000;51:42–7.

31. Rudert M, Wirth CJ. Knorpelregeneration und Knorpelersatz. *Orthopäde*. 1998;27:309–21.
32. Marlovits S, Vécsei V. Möglichkeiten zur chirurgischen Therapie von Knorpeldefekten – Teil 1: Grundlagen der Korpelbiologie und der Heilung von Knorpeldefekten. *Acta Chir Austriaca*. 2000;32:124–9.
33. Poole CA, Flint MH, Beaumont BW. Morphological and Functional Interrelationships of Articular Cartilage Matrices. *J Anat*. 1984;138:113–138.
34. Sophia Fox AJ, Bedi A, Rodeo SA. The Basic Science of Articular Cartilage: Structure, Composition, and Function. *Sports Health*. 2009;1:461–8.
35. Jeng L, Ng kee Kwong F, Spector M. Articular Cartilage. In: Atala A, Lanza R, Thomson JA, Nerem R, editors. *Principles of Regenerative Medicine*. 2te Aufl. Amsterdam: Elsevier; 2011. p. 761–77.
36. Schmidt TA, Gastelum NS, Nguyen QT, Schumacher BL, Sah RL. Boundary Lubrication of Articular Cartilage: Role of Synovial Fluid Constituents. *Arthritis Rheum*. 2007;56:882–91.
37. Brighton CT, Kitajima T, Hunt RM. Zonal Analysis of Cytoplasmic Components of Articular Cartilage Chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 1984;27:1290–9.
38. Golub EE, Boesze-Battaglia K. The Role of Alkaline Phosphatase in Mineralization. *Curr Opin Orthop*. 2007;18:444–8.
39. Messner K, Maletius W. The Long-Term Prognosis for Severe Damage to Weight-Bearing Cartilage in the Knee: A 14-Year Clinical and Radiographic Follow-up in 28 Young Athletes. *Acta Orthop Scand*. 1996;67:165–8.
40. Gomoll AH, Madry H, Knutsen G, van Dijk N, Seil R, Brittberg M, et al. The subchondral bone in articular cartilage repair: Current problems in the surgical management. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc*. 2010;18:434–47.
41. Hunziker EB, Herrmann W, Schenk RK, Mueller M, Moor H. Cartilage Ultrastructure after High Pressure Freezing , and Low Temperature Embedding I.Chondrocyte Ultrastructure-Implications Freeze Substitution - Implications for the Theories of Mineralization and Vascular Invasion. *J Cell Biol*. 1984;98:267–76.
42. Bay-Jensen A-C, Hoegh-Madsen S, Dam E, Henriksen K, Sondergaard BC, Pastoureau P, et al. Which Elements are Involved in Reversible and Irreversible Cartilage Degradation in Osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2010;30:435–42.
43. Muir H. The Chondrocyte, Architect of Cartilage. *Biomechanics, Structure, Function and Molecular Biology of Cartilage Matrix Macromolecules*. *BioEssays*. 1995;17:1039–48.
44. Kuettner KE, Cole AA. Cartilage Degeneration in Different Human Joints. *Osteoarthr Cartil*. 2005;13:93–103.
45. Gay S, Müller PK, Lemmen C, Remberger K, Matzen K, Kühn K. Immunohistological Study on Collagen in Cartilage-Bone Metamorphosis and Degenerative Osteoarthrosis. *Klin Wochenschr*. 1976;54:969–76.

46. Adam M, Deyl Z. Altered Expression of Collagen Phenotype in Osteoarthritis. *Clin Chim Acta*. 1983;133:25–32.
47. Knudson CB, Knudson W. Cartilage Proteoglycans. *Semin Cell Dev Biol*. 2001;12:69–78.
48. Cs - Szabó G, Roughley PJ, Plaas AHK, Glant TT. Large and Small Proteoglycans of Osteoarthritic and Rheumatoid Articular Cartilage. *Arthritis Rheum*. 1995;38:660–8.
49. Demange M, Gomoll AH. The Use of Osteochondral Allografts in the Management of Cartilage Defects. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2012;5:229–35.
50. Tírico LEP, Demange MK, Santos LAU, de Rezende MU, Helito CP, Gobbi RG, et al. Development of a Fresh Osteochondral Allograft Program Outside North America. *Cartilage*. 2016;7:222–8.
51. Farr J, Cole B, Dhawan A, Kercher J, Sherman S. Clinical Cartilage Restoration: Evolution and Overview. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469:2696–705.
52. Matricali GA, Dereymaeker GPE, Luyten FP. Donor Site Morbidity After Articular Cartilage Repair Procedures: a Review. *Acta Orthop Belg*. 2010;76:669–74.
53. Niemeyer P, Pestka JM, Kreuz PC, Erggelet C, Schmal H, Suedkamp NP, et al. Characteristic Complications After Autologous Chondrocyte Implantation for Cartilage Defects of the Knee Joint. *Am J Sports Med*. 2008;36:2091–9.
54. Hunziker EB. Articular Cartilage Repair: Are the Intrinsic Biological Constraints Undermining this Process Insuperable. *Osteoarthr Cartil*. 1999;7:15–28.
55. Brittberg M. Cell Carriers as the Next Generation of Cell Therapy for Cartilage Repair. *Am J Sports Med*. 2010;38:1259–71.
56. De Bari C, Dell'Accio F, Luyten FP. Human Periosteum-Derived Cells Maintain Phenotypic Stability and Chondrogenic Potential Throughout Expansion Regardless of Donor Age. *Arthritis Rheum*. 2001;44:85–95.
57. Vandenabeele F, Bari C De, Moreels M, Lambrichts I, Dell'Accio F, Lippens PL, et al. Morphological and Immunocytochemical Characterization of Cultured Fibroblast-Like Cells Derived from Adult Human Synovial Membrane. *Arch Histol Cytol*. 2003;66:145–53.
58. Wickham MQ, Erickson GR, Gimble JM, Vail TP, Guilak F. Multipotent Stromal Cells Derived From the Infrapatellar Fat Pad of the Knee. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;412:196–212.
59. Augello A, De Bari C. The Regulation of Differentiation in Mesenchymal Stem Cells. *Hum Gene Ther*. 2010;21:1226–38.
60. Caplan AI. Adult Mesenchymal Stem Cells for Tissue Engineering Versus Regenerative Medicine. *J Cell Physiol*. 2007;213:341–7.

61. Asik M, Ciftci F, Sen C, Erdil M, Atalar A. The Microfracture Technique for the Treatment of Full-Thickness Articular Cartilage Lesions of the Knee: Midterm Results. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg*. 2008;24:1214–20.
62. Gille J, Moeckel G, Bark S, Behrens P. Novel Cartilage Repair Strategies – The AMIC Technique. *J Orthop*. 2012;4:99–104.
63. Benthien JP, Behrens P. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) A One-Step Procedure for Retropatellar Articular Resurfacing. *Acta Orthop Belg*. 2010;76:260–3.
64. Rai V, Dilisio MF, Dietz NE, Agrawal DK. Recent Strategies in Cartilage Repair: A Systemic Review of the Scaffold Development and Tissue Engineering. *J Biomed Mater Res Part A*. 2017;105:2343–54.
65. Seo S-J, Mahapatra C, Singh RK, Knowles JC, Kim H-W. Strategies for Osteochondral Repair: Focus on Scaffolds. *J Tissue Eng*. 2014;5:1–14.
66. Benders KEM, van Weeren PR, Badylak SF, Saris DBF, Dhert WJA, Malda J. Extracellular Matrix Scaffolds for Cartilage and Bone Regeneration. *Trends Biotechnol*. 2013;31:169–76.
67. Tuan RS, Chen AF, Klatt BA. Cartilage Regeneration. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013;21:303–311.
68. Hunziker EB. Biologic repair of articular cartilage: Defect models in experimental animals and matrix requirements. *Clin Orthop Relat Res*. 1999;367:135–46.
69. Kreuz PC, Müller 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;11:1–11.
70. Lu, Lichun and Zhu, Xun and Valenzuela, Richard G and Currier, Bradford L and Yaszemski MJ. Biodegradable Polymer Scaffolds for Cartilage Tissue Engineering. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;391:251–70.
71. Hutmacher DW. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials*. 2000;21:2529–43.
72. Roos EM, Engelhart L, Ranstam J, Anderson AF, Irrgang JJ, Marx RG, et al. ICRS Recommendation Document: Patient-Reported Outcome Instruments for Use in Patients With Articular Cartilage Defects. *Cartilage*. 2011;2:122–36.
73. Mithoefer K, Saris DBF, Farr J, Kon E, Zaslav K, Cole BJ, et al. Guidelines for the Design and Conduct of Clinical Studies in Knee Articular Cartilage Repair. *Cartilage*. 2011;2:100–21.
74. Tins BJ, McCall IW, Takahashi T, Cassar-Pullicino V, Roberts S, Ashton B, et al. Autologous Chondrocyte Implantation in Knee Joint: MR Imaging and Histologic Features at 1-Year Follow-Up. *Radiology*. 2005;234:501–8.
75. Streitparth F, Schöttle P, Schlichting K, Schell H, Fischbach F, Denecke T, et al. Osteochondral Defect Repair After Implantation of Biodegradable Scaffolds: Indirect Magnetic Resonance Arthrography and Histopathologic Correlation. *Acta radiol*. 2009;50:765–74.

76. Goebel L, Zurakowski D, Müller A, Pape D, Cucchiarini M, Madry H. 2D and 3D MOCART Scoring Systems Assessed by 9.4T High-Field MRI Correlate With Elementary and Complex Histological Scoring Systems in a Translational Model of Osteochondral Repair. *Osteoarthr Cartil.* 2014;22:1386–95.
77. Roberts S, McCall IW, Darby AJ, Menage J, Evans H, Harrison PE, et al. Autologous Chondrocyte Implantation for Cartilage Repair: Monitoring its Success by Magnetic Resonance Imaging and Histology. *Arthritis Res Ther.* 2002;5:60–73.
78. Blackman AJ, Smith M V, Flanigan DC, Matava MJ, Wright RW, Brophy RH. Correlation Between Magnetic Resonance Imaging and Clinical Outcomes After Cartilage Repair Surgery in the Knee. *Am J Sports Med.* 2013;41:1426–34.
79. Bös L, Ellermann A. Arthroskopische Diagnostik und Klassifikation von Knorpelschäden. *Dtsch Z Sportmed.* 2003;54:181–3.
80. van den Borne MPJ, Raijmakers NJH, Vanlauwe J, Victor J, de Jong SN, Bellemans J, et al. International Cartilage Repair Society (ICRS) and Oswestry Macroscopic Cartilage Evaluation Scores Validated for use in Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) and Microfracture. *Osteoarthr Cartil.* 2007;15:1397–402.
81. Smith GD, Taylor J, Almqvist KF, Erggelet C, Knutsen G, Portabella MG, et al. Arthroscopic Assessment of Cartilage Repair: A Validation Study of 2 Scoring Systems. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 2005;21:1462–7.
82. Brittberg M, Winalski CS. Evaluation of Cartilage Injuries and Cartilage Repair. *J Bone Jt Surgery-American Vol.* 2000;85:58–69.
83. Mickevicius T, Maciulaitis J, Usas A, Gudas R. Quantitative Arthroscopic Assessment of Articular Cartilage Quality by Means of Cartilage Electromechanical Properties. *Arthrosc Tech.* 2018;7:763–6.
84. Schagemann JC, Rudert N, Taylor ME, Sim S, Quenneville E, Garon M, et al. Bilayer Implants: Electromechanical Assessment of Regenerated Articular Cartilage in a Sheep Model. *Cartilage.* 2016;7:346–60.
85. Kuroki H, Nakagawa Y, Mori K, Kobayashi M, Yasura K, Okamoto Y, et al. Ultrasound Properties of Articular Cartilage in the Tibio-Femoral Joint in Knee Osteoarthritis: Relation to Clinical Assessment (International Cartilage Repair Society grade). *Arthritis Res Ther.* 2008;10:1–9.
86. Orth P, Peifer C, Goebel L, Cucchiarini M, Madry H. Comprehensive Analysis of Translational Osteochondral Repair: Focus on the Histological Assessment. *Prog Histochem Cytochem.* 2015;50:19–36.
87. Hoemann C, Kandel R, Roberts S, Saris DB., Creemers L, Mainil-Varlet P, et al. International Cartilage Repair Society (ICRS) Recommended Guidelines for Histological Endpoints for Cartilage Repair Studies in Animal Models and Clinical Trials. *Cartilage.* 2011;2:153–72.
88. Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, Zarins A. Biochemical and Metabolic Abnormalities in Articular Cartilage From Osteo-Arthritic Human Hips. *J*

- Bone Jt Surgery-American Vol. 1971;53:523–36.
89. van der Sluijs JA, Geesink RG., van der Linden AJ, Bulstra SK, Kuyser R, Drukker J. The Reliability of the Mankin Score for Osteoarthritis. *J Orthop Res.* 1992;10:58–61.
 90. Ostergaard K, Petersen J, Andersen CB, Benutzen K, Salter DM. Histologic/histochemical Grading System for Osteoarthritic Articular Cartilage: Reproducibility and Validity. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1766–71.
 91. Ostergaard K, Andersen CB, Petersen J, Bendtzen K, Salter DM. Validity of Histopathological Grading of Articular Cartilage from Osteoarthritic Knee Joints. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:208–13.
 92. Pritzker KPH, Gay S, Jimenez SA, Ostergaard K, Pelletier JP, Revell K, et al. Osteoarthritis Cartilage Histopathology: Grading and Staging. *Osteoarthr Cartil.* 2006;14:13–29.
 93. Custers RJH, Creemers LB, Verbout AJ, van Rijen MHP, Dhert WJA, Saris DBF. Reliability, Reproducibility and Variability of the Traditional Histologic/Histochemical Grading System versus the new OARSI Osteoarthritis Cartilage Histopathology Assessment System. *Osteoarthr Cartil.* 2007;15:1241–8.
 94. O'Driscoll SW, Keeley FW, Salter RB. The Chondrogenic Potential of Free Autogenous Periosteal Grafts for Biological Resurfacing of Major Full-Thickness Defects in Joint Surfaces Under the Influence of Continuous Passive Motion. *J Bone Jt Surgery-American Vol.* 1986;68:1017–35.
 95. O'Driscoll SW, Keeley FW, Salter RB. Durability of Regenerated Articular Cartilage Produced by Free Autogenous Periosteal Grafts in Major Full-Thickness Defects in Joint Surfaces Under the Influence of Continuous Passive Motion. *J Bone Jt Surgery-American Vol.* 1988;70:595–606.
 96. Moojen DJF, Saris DBF, Auw Yang KG, Dhert WJ a, Verbout a J. The Correlation and Reproducibility of Histological Scoring Systems in Cartilage Repair. *Tissue Eng.* 2002;8:627–34.
 97. Pineda S, Pollack A, Stevenson S, Goldberg V, Caplan AI. A Semiquantitative Scale for Histologic Grading of Articular Cartilage Repair. *Acta Anat (Basel).* 1992;143:335–40.
 98. O'Driscoll SW, Marx RG, Beaton DE, Miura Y, Gallay SH, Fitzsimmons JS. Validation of a Simple Histological-Histochemical Cartilage Scoring System. *Tissue Eng.* 2001;7:313–20.
 99. Grogan SP, Barbero A, Winkelmann V, Rieser F, Fitzsimmons JS, O'Driscoll S, et al. Visual Histological Grading System for the Evaluation of in Vitro-Generated Neocartilage. *Tissue Eng.* 2006;12:2141–9.
 100. Mainil-Varlet P, Aigner T, Brittberg M, Bullough P, Hollander A, Hunziker E, et al. Histological Assessment of Cartilage Repair: A Report by the Histology Endpoint Committee of the International Cartilage Repair Society (ICRS). *J Bone Jt Surgery-American Vol.* 2003;85:45–57.
 101. Mainil-Varlet P, Van Damme B, Nestic D, Knutsen G, Kandel R, Roberts S. A New Histology Scoring System for the Assessment of the Quality of Human

- Cartilage Repair: ICRS II. *Am J Sports Med.* 2010;38:880–90.
102. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The Validation of Visual Analogue Scales as Ratio Scale Measures for Chronic and Experimental Pain. *Pain.* 1983;17:45–56.
 103. Roemer FW, Kwok CK, Hannon MJ, Crema MD, Moore CE, Jakicic JM, et al. Semiquantitative Assessment of Focal Cartilage Damage at 3 T MRI: A Comparative Study of Dual Echo at Steady State (DESS) and Intermediate-Weighted (IW) Fat Suppressed Fast Spin Echo Sequences. *Eur J Radiol.* 2011;80:126–31.
 104. Mohr A. The Value of Water-Excitation 3D FLASH and Fat-Saturated PDw TSE MR Imaging for Detecting and Grading Articular Cartilage Lesions of the Knee. *Skeletal Radiol.* 2003;32:396–402.
 105. Binks DA, Hodgson RJ, Ries ME, Foster RJ, Smye W, McGonagle D, et al. Quantitative Parametric MRI of Articular Cartilage: a Review of Progress and Open Challenges. *Br J Radiol.* 2013;86:1–16.
 106. Mamisch TC, Hughes T, Mosher TJ, Mueller C, Trattnig S, Boesch C, et al. T2 Star Relaxation Times for Assessment of Articular Cartilage at 3 T: a Feasibility Study. *Skeletal Radiol.* 2012;41:287–92.
 107. Holtzman DJ, Theologis AA, Carballido-Gamio J, Majumdar S, Li X, Benjamin C. T(1 ρ) and T(2) Quantitative Magnetic Resonance Imaging Analysis of Cartilage Regeneration Following Microfracture and Mosaicplasty Cartilage Resurfacing Procedures. *J Magn Reson Imaging.* 2010;32:914–23.
 108. Keenan KE, Besier TF, Pauly JM, Han E, Rosenberg J, Smith RL, et al. Prediction of Glycosaminoglycan Content in Human Cartilage by Age, T1 ρ and T2 MRI. *Osteoarthr Cartil.* 2011;19:171–9.
 109. Trattnig S, Welsch GH, Juras V, Szomolanyi P, Mayerhoefer ME, Stelzener D, et al. Na-23 MR Imaging at 7 T After Knee Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Transplantation: Preliminary Results. *Radiology.* 2010;257:175–84.
 110. Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, Tirman PFJ, Miaux Y, White D, et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the Knee in Osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2004;12:177–90.
 111. Kornaat PR, Ceulemans RYT, Kroon HM, Riyazi N, Kloppenburg M, Carter WO, et al. MRI Assessment of Knee Osteoarthritis: Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS) - Inter-Observer and Intra-Observer Reproducibility of a Compartment-Based Scoring System. *Skeletal Radiol.* 2005;34:95–102.
 112. Hunter DJ, Lo GH, Gale D, Grainger AJ, Guermazi A, Conaghan PG. The Reliability of a New Scoring System for Knee Osteoarthritis MRI and the Validity of Bone Marrow Lesion Assessment: BLOKS (Boston-Leeds Osteoarthritis Knee Score). *Ann Rheum Dis.* 2008;67:206–11.
 113. Conaghan PG, Tennant A, Peterfy CG, Woodworth T, Stevens R, Guermazi A, et al. Examining a whole-organ magnetic resonance imaging scoring system for osteoarthritis of the knee using Rasch analysis. *Osteoarthr Cartil.*

- 2006;14:116–21.
114. Hunter DJ, Guermazi A, Lo GH, Grainger AJ, Conaghan PG, Boudreau RM, et al. Evolution of Semi-Quantitative Whole Joint Assessment of Knee OA: MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score). *Osteoarthr Cartil.* 2011;19:990–1002.
 115. Marlovits S, Striessnig G, Resinger CT, Aldrian SM, Vecsei V, Imhof H, et al. Definition of pertinent parameters for the evaluation of articular cartilage repair tissue with high-resolution magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol.* 2004;52:310–9.
 116. Welsch GH, Zak L, Mamisch TC, Resinger C, Marlovits S, Trattnig S. Three-Dimensional Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue (MOCART) Score Assessed With an Isotropic Three-Dimensional True Fast Imaging With Steady-State Precession Sequence at 3.0 Tesla. *Invest Radiol.* 2009;44:603–12.
 117. Choi YS, Potter HG, Chun TJ. MR Imaging of Cartilage Repair in the Knee and Ankle. *Radiographics.* 2008;28:1043–59.
 118. de Windt TS, Welsch GH, Brittberg M, Vonk L, Marlovits S, Trattnig S, et al. Correlation Between Magnetic Resonance Imaging and Clinical Outcomes After Knee Cartilage Repair: Letter to the Editor. *Am J Sports Med.* 2013;41:48–50.
 119. de Windt TS, Welsch GH, Brittberg M, Vonk LA, Marlovits S, Trattnig S, et al. Is Magnetic Resonance Imaging Reliable in Predicting Clinical Outcome After Articular Cartilage Repair of the Knee? *Am J Sports Med.* 2013;41:1695–702.
 120. Marlovits S, Singer P, Zeller P, Mandl I, Haller J, Trattnig S. Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue (MOCART) for the Evaluation of Autologous Chondrocyte Transplantation: Determination of Interobserver Variability and Correlation to Clinical Outcome After 2 years. *Eur J Radiol.* 2006;57:16–23.
 121. Henderson IJP, Tuy B, Connell D, Oakes B, Hettwer WH. Prospective Clinical Study of Autologous Chondrocyte Implantation and Correlation With MRI at Three and 12 months. *J Bone Jt Surgery-British Vol.* 2003;85:1060–6.
 122. Roemer FW, Guermazi A, Trattnig S, Apprich S, Marlovits S, Niu J, et al. Whole Joint MRI Assessment of Surgical Cartilage Repair of the Knee: Cartilage Repair Osteoarthritis Knee Score (CROAKS). *Osteoarthr Cartil.* 2014;22:779–99.
 123. Jungmann PM, Welsch GH, Brittberg M, Trattnig S, Braun S, Imhoff AB, et al. Magnetic Resonance Imaging Score and Classification System (AMADEUS) for Assessment of Preoperative Cartilage Defect Severity. *Cartilage.* 2017;8:272–82.
 124. Streitparth F, Schöttle P, Schell H, Lehmkuhl L, Madej T, Wieners G. Indirect MR-Arthrography in Osteochondral Autograft and Crushed Bone Graft With a Collagen Membrane — Correlation With Histology. *Eur J Radiol.* 2009;70:155–64.

125. Salzler MJ, Lin A, Miller CD, Herold S, Irrgang JJ, Harner CD. Complications After Arthroscopic Knee Surgery. *Am J Sports Med.* 2014;42:292–6.
126. Jameson SS, Downen D, James P, Deehan DJ. The Burden of Arthroscopy of the Knee. *J Bone Jt Surgery-British Vol.* 2011;93:1327–33.
127. Krusche-Mandl I, Schmitt B, Zak L, Apprich S, Aldrian S, Juras V, et al. Long-Term Results 8 Years After Autologous Osteochondral Transplantation: 7 T gagCEST and Sodium Magnetic Resonance Imaging With Morphological and Clinical Correlation. *Osteoarthr Cartil.* 2012;20:357–63.
128. Hurtig MB, Buschmann MD, Fortier LA, Hoemann CD, Hunziker EB, Jurvelin JS, et al. Preclinical Studies for Cartilage Repair: Recommendations From the International Cartilage Repair Society. *Cartilage.* 2011;2:137–52.
129. Shaphiro SS, Wilk MB. An Analysis of Variance Test for Normality. *Biometrika.* 1965;52:591–611.
130. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass Correlations: Uses in Assessing Rater Reliability. *Psychol Bull.* 1979;86:420–8.
131. Wirtz M, Caspar F. Beurteilerübereinstimmung und Beurteilerreliabilität. 1te Aufl. Göttingen: Hogrefe; 2002. 234 p.
132. R: A Language and Environment for Statistical Computing. [Internet]. R Foundation for Statistical Computing. [cited 2018 Aug 22]. Available from: www.R-project.org
133. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med.* 2016;15:155–63.
134. Frisbie DD, Cross MW, McIlwraith CW. A Comparative Study of Articular Cartilage Thickness in the Stifle of Animal Species Used in Human Pre-Clinical Studies Compared to Articular Cartilage Thickness in the Human Knee. *Vet Comp Orthop Traumatol J.* 2006;19:142–6.
135. Chevrier A, Kouao ASM, Picard G, Hurtig MB, Buschmann MD. Interspecies Comparison of Subchondral Bone Properties Important for Cartilage Repair. *J Orthop Res.* 2015;33:63–70.
136. Orth P, Goebel L, Wolfram U, Ong MF, Gräber S, Kohn D, et al. Effect of Subchondral Drilling on the Microarchitecture of Subchondral Bone: Analysis in a Large Animal Model at 6 Months. *Am J Sports Med.* 2012;40:828–36.
137. von Rechenberg B, Akens MK, Nadler D, Bittmann P, Zlinszky K, Kutter A, et al. Changes in Subchondral Bone in Cartilage Resurfacing — an Experimental Study in Sheep Using Different Types of Osteochondral Grafts. *Osteoarthr Cartil.* 2003;11:265–77.
138. Moran CJ, Ramesh A, Brama PAJ, Byrne JMO, Brien FJO, Levingstone TJ. The Benefits and Limitations of Animal Models for Translational Research in Cartilage Repair. *J Exp Orthop.* 2016;3:1–12.
139. Russell W, Burch R. The Principles of Humane Experimental Technique. 1te Aufl. London: Methuen & Co. Ltd; 1959. 69–146 p.

140. Orth P, Zurakowski D, Alini M, Cucchiari M. Reduction of Sample Size Requirements by Bilateral Versus Unilateral Research Designs in Animal Models for Cartilage Tissue Engineering. *Tissue Eng Part C Methods*. 2013;19:885–91.
141. Changoor A, Tran-Khanh N, Méthot S, Garon M, Hurtig MB, Shive MS, et al. A Polarized Light Microscopy Method for Accurate and Reliable Grading of Collagen Organization in Cartilage Repair. *Osteoarthr Cartil*. 2011;19:126–35.
142. Orth P, Zurakowski D, Wincheringer D, Madry H. Reliability, Reproducibility, and Validation of Five Major Histological Scoring Systems for Experimental Articular Cartilage Repair in the Rabbit Model. *Tissue Eng Part C Methods*. 2012;18:329–39.
143. Orth P, Madry H. Complex and elementary histological scoring systems for articular cartilage repair. *Histol Histopathol*. 2015;30:911–9.
144. Hunziker EB. Articular Cartilage Repair: Basic Science and Clinical Progress. A Review of the Current Status and Prospects. *Osteoarthr Cartil*. 2002;10:432–63.
145. Khan IM, Gilbert SJ, Singhrao SK, Duance VC, Archer CW. Cartilage Integration: Evaluation of the Reasons for Failure of Integration During Cartilage Repair. A Review. *Eur Cells Mater*. 2008;16:26–39.
146. Mrosek EH, Schagemann JC, Chung HW, Fitzsimmons JS, Yaszemski MJ, Mardones RM, et al. Porous Tantalum and Poly- ϵ -Caprolactone Biocomposites for Osteochondral Defect Repair: Preliminary Studies in Rabbits. *J Orthop Res*. 2010;28:141–8.
147. Bonasia DE, Marmotti A, Massa ADF, Ferro A, Blonna D, Castoldi F, et al. Intra- and Inter-Observer Reliability of ten Major Histological Scoring Systems Used for the Evaluation of in Vivo Cartilage Repair. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc*. 2015;23:2484–93.
148. Recht M, Bobic V, Burstein D, Disler D, Gold G, Gray M, et al. Magnetic Resonance Imaging of Articular Cartilage. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;391:379–96.
149. Osterhoff G, Löffler S, Steinke H, Feja C, Josten C, Hepp P. Comparative Anatomical Measurements of Osseous Structures in the Ovine and Human Knee. *Knee*. 2011;18:98–103.
150. Ahern BJ, Parvizi J, Boston R, Schaer TP. Preclinical Animal Models in Single Site Cartilage Defect Testing: A Systematic Review. *Osteoarthr Cartil*. 2009;17:705–13.
151. Van Stralen KJ, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Agreement between methods. *Kidney Int*. 2008;74:1116–20.
152. Altman DG, Bland J. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;327:307–10.

153. Klimek L, Bergmann K-C, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, Jung K, et al. Visual Analogue Scales (VAS): Measuring Instruments for the Documentation of Symptoms and Therapy Monitoring in Cases of Allergic Rhinitis in Everyday Health Care. *Allergo J Int.* 2017;26:16–24.
154. Schreiner MM, Raudner M, Marlovits S, Bohndorf K, Weber M, Zalaudek M, et al. The MOCART (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue) 2.0 Knee Score and Atlas. *Cartilage.* 2019;9:1–17.
155. Welsch GH, Zak L, Mamisch TC, Paul D, Lauer L, Mauerer A, et al. Advanced Morphological 3D Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue (MOCART) Scoring Using a New Isotropic 3D Proton-Density, Turbo Spin Echo Sequence With Variable Flip Angle Distribution (PD-SPACE) Compared to an Isotropic 3D Steady-Stat. *J Magn Reson Imaging.* 2011;33:180–8.
156. Christensen BB, Foldager CB, Olesen ML, Vingtoft L, Rölfing JHD, Ringgaard S, et al. Experimental articular cartilage repair in the Göttingen minipig: the influence of multiple defects per knee. *J Exp Orthop.* 2015;2:1–11.
157. Pepin SR, Griffith CJ, Wijdicks CA, Goerke U, McNulty MA, Parker JB, et al. A Comparative Analysis of 7.0 Tesla Magnetic Resonance Imaging and Histology Measurements of Knee Articular Cartilage in a Canine Posterolateral Knee Injury Model: A Preliminary Analysis. *Am J Sports Med.* 2009;37:119–24.
158. Burstein D, Velyvis J, Scott KT, Stock KW, Kim Y, Jaramillo D, et al. Protocol Issues for Delayed Gd(DTPA)₂-Enhanced MRI (dGEMRIC) for Clinical Evaluation of Articular Cartilage. *Magn Reson Med.* 2001;45:36–41.
159. Kwack K, Cho JH, Kim MS, Yoon C, Yoon S, Choi JW, et al. Comparison Study of Intraarticular and Intravenous Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage in a Canine Model. *Acta radiol.* 2009;49:65–74.
160. Kreuz PC, Kalkreuth RH, Niemeyer P, Uhl M, Erggelet C. Long-Term Clinical and MRI Results of Matrix-Assisted Autologous Chondrocyte Implantation for Articular Cartilage Defects of the Knee. *Cartilage.* 2019;10:305–13.
161. Murata D, Kunitomi Y, Harada K, Tokunaga S, Takao S, Nakayama K. Osteochondral regeneration using scaffold-free constructs of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells made by a bio three-dimensional printer with a needle-array in rabbits. *Regen Ther.* 2020;15:77–89.
162. Siebold R, Suezzer F, Schmitt B, Trattng S, Essig M. Good clinical and MRI outcome after arthroscopic autologous chondrocyte implantation for cartilage repair in the knee. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2018;26:831–9.
163. Shetty AA, Kim SJ, Ahmed S, Trattng S, Kim SA, Jang HJ. A cost-effective cell- and matrix-based minimally invasive single-stage chondroregenerative technique developed with validated vertical translation methodology. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018;100:240–6.

164. Kon E, Filardo G, Brittberg M, Busacca M, Condello V, Engebretsen L, et al. A multilayer biomaterial for osteochondral regeneration shows superiority vs microfractures for the treatment of osteochondral lesions in a multicentre randomized trial at 2 years. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2018;26:2704–15.
165. Niemeyer P, Laute V, Zinser W, Becher C, Kolombe T, Fay J, et al. A Prospective, Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Noninferiority Trial to Compare the Clinical Efficacy of Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation With Spheroid Technology Versus Arthroscopic Microfracture for Cartilage Defects o. *Orthop J Sport Med.* 2019;7:1–11.
166. Albrecht C, Reuter CA, Stelzeneder D, Zak L, Tichy B, Nürnberger S, et al. Matrix Production Affects MRI Outcomes after Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Transplantation in the Knee. *Am J Sports Med.* 2017;45:2238–46.
167. D'Ambrosi R, Giacco F, Ragone V, Ursino N. Arthroscopic treatment of osteochondral knee defects with resorbable biphasic synthetic scaffold: clinical and radiological results and long-term survival analysis. *Int Orthop.* 2019;43(9):2183–9.
168. Zellner J, Grechenig S, Pfeifer CG, Krutsch W, Koch M, Welsch G, et al. Clinical and Radiological Regeneration of Large and Deep Osteochondral Defects of the Knee by Bone Augmentation Combined With Matrix-Guided Autologous Chondrocyte Transplantation. *Am J Sports Med.* 2017;45:3069–80.
169. Souza ARM, E Castro ADA, Fonseca EKUN, Nunes LMAO, Baptista E, Hartmann LG de C. Magnetic resonance imaging aspects after surgical repair of knee cartilage: Pictorial essay. *Radiol Bras.* 2020;53:201–7.
170. Østergaard M, Edmonds J, McQueen F, Peterfy C, Lassere M, Ejbjerg B, et al. An introduction to the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:3–7.
171. Østergaard M, Eshed I, Althoff CE, Poggenborg RP, Diekhoff T, Krabbe S, et al. Whole-body magnetic resonance imaging in inflammatory arthritis: Systematic literature review and first steps toward standardization and an omeract scoring system. *J Rheumatol.* 2017;44:1699–705.

9 Anhänge

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schematische Darstellung der charakteristischen Zoneneinteilung am gesunden, hyalinen Gelenkknorpel in Tangentialzone, Transitionalzone, Radiärzone, <i>Tidemark</i> mit mineralisierter Zone und subchondralem Knochen (Lichtmikroskopisches Präparat aus der Kontrollgruppe [unbehandelt; Schaf 6], Toluidinblau-Färbung; mit freundlicher Genehmigung von N. Rudert).	10
Abbildung 2:	Lichtmikroskopisches Präparat in Toluidinblau-Färbung von intaktem Knorpel (Schaf 12 Kontrollgruppe; mit freundlicher Genehmigung von Nicola Rudert).....	33
Abbildung 3:	Lichtmikroskopisches Präparat in Toluidinblau-Färbung nach Knorpelreparatur (Schaf 9 Therapiegruppe; mit freundlicher Genehmigung von Nicola Rudert).....	33
Abbildung 4:	Koronares MRT-Bild der Studie (Schaf 12 unbehandelt [T1W_HR_aTSE Sequenz]).	35
Abbildung 5:	Koronares MRT-Bild der Studie (Schaf 9 behandelt [T1W_HR_aTSE Sequenz]).	35
Abbildung 6:	Studienfragebogen des ICRS-2-Scores mod. nach Mainil-Varlet et al. (104).	37
Abbildung 7:	Studienfragebogen des 3-D-MOCART-Scores modifiziert nach Welsch <i>et al.</i> (119).	39
Abbildung 8:	Studienfragebogen für den MRT-Zusatzscore.	40
Abbildung 9:	1. Parameter des MOCART-Scores <i>Defektfüllung</i> : Sagittales MRT-Bild mit guter Defektfüllung (Schaf 4 behandelt) [PDW_HR_SPAIR Sequenz].....	41
Abbildung 10:	1. Parameter des MOCART-Scores <i>Defektfüllung</i> : Sagittales MRT-Bild mit kaum abgrenzbarer Defektfüllung (Schaf 10 [PDW_HR_SPAIR Sequenz]).....	41
Abbildung 11:	2. Parameter des MOCART-Scores <i>Knorpelinterface</i> : Sagittales MRT-Bild mit fast vollständiger Integration in den angrenzenden Knorpel (Schaf 4 [PDW_HR_SPAIR Sequenz])...42	
Abbildung 12:	2. Parameter des MOCART-Scores <i>Knorpelinterface</i> : Sagittales MRT-Bild eines großen Defektes der lateralen Integration (Schaf 8 [PDW_HR_SPAIR Sequenz]).....	42
Abbildung 13:	3. Parameter des MOCART-Scores <i>Knocheninterface</i> : Koronares MRT-Bild mit guter Integration in den subchondralen Knochen (Schaf 4 [T1W_HR_aTSE Sequenz]).....	43

Abbildung 14:	3. Parameter des MOCART-Scores <i>Knocheninterface</i> : Koronares MRT-Bild mit schlechter Integration in den subchondralen Knochen (Schaf 9 [T1W_HR_aTSE Sequenz])...43	43
Abbildung 15:	4. Parameter des MOCART-Scores <i>Oberflächenstruktur</i> : Koronares MRT-Bild mit überwiegend intakter Oberflächenstruktur (Schaf 4 [T2W_TSE Sequenz]).....44	44
Abbildung 16:	4. Parameter des MOCART-Scores <i>Oberflächenstruktur</i> : Koronares MRT-Bild mit beschädigter Oberflächenstruktur (Schaf 9 [T2W_TSE Sequenz]).....44	44
Abbildung 17:	5. Parameter des MOCART-Scores <i>Reparaturgewebestruktur</i> : Sagittales MRT-Bild mit relativ homogener Reparaturgewebestruktur (Schaf 3 [PDW_HR_SPAIR Sequenz]).....45	45
Abbildung 18:	5. Parameter des MOCART-Scores <i>Reparaturgewebestruktur</i> : Sagittales MRT-Bild mit inhomogener Reparaturgewebestruktur (Schaf 12 [PDW_HR_SPAIR Sequenz]).....45	45
Abbildung 19:	6. Parameter des MOCART-Scores <i>Signalintensität</i> : Sagittales MRT-Bild mit fast identischer Signalintensität zum angrenzenden Knorpel (Schaf 4 [PDW_HR_SPAIR Sequenz]).....46	46
Abbildung 20:	6. Parameter des MOCART-Scores <i>Signalintensität</i> : Sagittales MRT-Bild mit stark veränderter Signalintensität zum angrenzenden Knorpel (Schaf 9 [PDW_HR_SPAIR Sequenz])...46	46
Abbildung 21:	7. Parameter des MOCART-Scores <i>subchondrale Lamina</i> : Koronares MRT-Bild mit intakter subchondraler Lamina (Schaf 4 [T1W_HR_aTSE Sequenz]).....47	47
Abbildung 22:	7. Parameter des MOCART-Scores <i>subchondrale Lamina</i> : Koronares MRT-Bild mit nicht intakter subchondraler Lamina (Schaf 7 [T1W_HR_aTSE Sequenz]).....47	47
Abbildung 23:	8. Parameter des MOCART-Scores <i>chondrale Osteophyten</i> : Koronares MRT-Bild mit chondralem Osteophyten (Schaf 2 [T1W_HR_aTSE Sequenz]).....48	48
Abbildung 24:	9. Parameter des MOCART-Scores <i>Knochenmarködem</i> : Koronares MRT-Bild mit kleinem Knochenmarködem (Schaf 9 [T2W_TSE Sequenz]).....49	49
Abbildung 25:	9. Parameter des MOCART-Scores <i>Knochenmarködem</i> : MRT-Bild eines Präparates ohne Knochenmarksödem (Schaf 4 [T2W_TSE Sequenz]).....49	49
Abbildung 26:	10. Parameter des MOCART-Scores <i>subchondraler Knochen</i> : Koronares MRT-Bild eines dorsalen Anschnittes von subchondralen Zysten (Schaf 9 [T1W_HR_aTSE Sequenz]).....50	50
Abbildung 27:	11. Parameter des MOCART-Scores <i>Gelenkerguss</i> : Sagittales MRT-Bild eines kleinen Gelenkergusses (Schaf 4 [PDW_HR_SPAIR Sequenz]).....51	51

Abbildung 28: 11. Parameter des MOCART-Scores <i>Gelenkerguss</i> : Sagittales MRT-Bild eines mittleren Gelenkergusses (Schaf 9 [PDW_HR_SPAIR Sequenz]).....	51
Abbildung 29: Streudiagramm der Interraterkorrelation (JCS vs. LG) per ICC des Parameters <i>Oberflächenrelief</i> der Auswertung (vor Schulung) mittels ICRS-2-Scores.....	56
Abbildung 30: Darstellung der Interraterreliabilität (DV vs. LG) per ICC des Parameters <i>abnormale Verkalkungen</i> der zweiten Auswertung (nach Schulung) mit ICRS-2-Score als Streudiagramm.	58
Abbildung 31: Darstellung der Interraterreliabilität (JCS vs. LG) per ICC des Parameters <i>abnormale Verkalkungen</i> der zweiten Auswertung (nach Schulung) mit ICRS-2-Score als Streudiagramm.	59
Abbildung 32: Darstellung der Interraterreliabilität (JCS vs. LG) per ICC des Parameters <i>Matrixfärbung</i> der zweiten Auswertung (nach Schulung) mit ICRS-2-Score als Streudiagramm.	60
Abbildung 33: Darstellung des Vergleiches (ICC) der Parameter <i>Gesamtbeurteilung des Defektes</i> (MRT-Extrafrage 4) mit <i>Beurteilung insgesamt</i> (ICRS-2-Score) als Streudiagramm.	66
Abbildung 34: ICRS-2-Scoring-Hilfen Powerpoint-Präsentation; Abbildung 14- 29 modifiziert nach Mainil-Varlet et al. mit Erlaubnis von Sage Publishing © (104).	111
Abbildung 35: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Knorpelaufbau allgemein.	111
Abbildung 36: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Gewebemorphologie.	112
Abbildung 37: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Matrixfärbung.	112
Abbildung 38: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Zellmorphologie.....	113
Abbildung 39: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Chondrozytencluster.	113
Abbildung 40: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Oberflächenrelief.....	114
Abbildung 41: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie periostale Verankerung (basale Integration).	114
Abbildung 42: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Tidemark.	115
Abbildung 43: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie subchondrale Veränderungen.....	115
Abbildung 44: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Entzündung.	116
Abbildung 45: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Verkalkungen.	116
Abbildung 46: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Vaskularisierung.....	117
Abbildung 47: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Zusammenfassung Oberfläche.	117
Abbildung 48: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Zusammenfassung Mitte.....	118
Abbildung 49: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Zusammenfassung insgesamt.	118
Abbildung 50: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Power-Point Präsentation; Abbildung 30- 40 modifiziert nach Marlovits et al. mit Erlaubnis von Elsevier© (118).....	119

Abbildung 51: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Folie Defektfüllung.	119
Abbildung 52: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Folie Knorpelinterface.	120
Abbildung 53: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Folie Knocheninterface.	120
Abbildung 54: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Folie Oberflächenstruktur.	121
Abbildung 55: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Folie Reparaturgewebestruktur... ..	121
Abbildung 56: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Folie Signalintensität.	122
Abbildung 57: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Folie subchondrale Lamina.	122
Abbildung 58: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Folie chondrale Osteophyten.	123
Abbildung 59: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Folie subchondraler Knochen.	123
Abbildung 60: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Folie Knochenmarködem & Gelenkerguss.	124

9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Scan Parameter MRT (Abkürzungen: PD = proton density; TSE = turbo spin echo; fs = fat saturated; SLT = slice thickness; FOV = field of view; FA = flip angle; Acq. = acquired; TR = echo time; TR = repetition time; cor, sag = coronal und sagittal;).	101
Tabelle 2: Bewertung des Korrelationskoeffizienten unter Annahme von drei verschiedenen Ratern und mindestens 30 Proben modifiziert nach Koo <i>et al.</i> (136).	53
Tabelle 3: Korrelationskoeffizienten der Interraterreliabilitätsanalyse der Voruntersuchung in der Therapiegruppe mit ICRS-2-Score (n = 31 histologische Präparate).	55
Tabelle 4: Darstellung der Interraterkorrelation der histologischen Auswertung (vor Schulung) des gesunden Kontrollgewebes per ICC und anhand des ICRS-2-Scores (n = 11 Präparate).	57
Tabelle 5: Korrelationskoeffizienten der Interrateranalyse der Therapiegruppe (nach Schulung) mit ICRS-2-Score (n = 31).	102
Tabelle 6: Darstellung der Inter- und Intraraterkorrelation (nach Schulung) in der Kontrollgruppe mit ICRS-2-Score (n = 11).	104
Tabelle 7: Darstellung Inter- und Intraraterkorrelation (vor Schulung) in der Therapiegruppe mit MOCART-3-D-Score (n = 10) 1* entspricht hier näherungsweise 100%.	106
Tabelle 8: Darstellung der Inter- und Intraraterkorrelation (nach Schulung) in der Therapiegruppe mit MOCART-3-D-Score (n = 10) 1* entspricht hier näherungsweise 100%.	108
Tabelle 9: Korrelation von gepaarten Parametern des 3-D-MOCART und ICRS-2-Scores (n = 10) und Darstellung der Inter- und Intraraterkorrelation per ICC.	65

9.3 Tabellen

Tabelle 1: Scan Parameter MRT (Abkürzungen: PD = proton density; TSE = turbo spin echo; fs = fat saturated; SLT = slice thickness; FOV = field of view; FA = flip angle; Acq. = acquired; TR = echo time; TR = repetition time; cor, sag = coronal und sagittal;).

Sequenz	Orientierung	SLT [mm]	TR/TE [ms]	Slices	FA [degree]	FOV [mm]	Matrix [pixel]	Acq. Pixel [mm]
PD fs	sagittal	1,6	5800/30	30	90	160 x 160	572 x 420	0,29 x 0,38
PD fs	coronal	2	4300/100	20	90	160 x 80	572 x 417	0,29 x 0,19
T1 TSE	coronal	2	795/15	20	90	160 x 80	300 x 292	0,53 x 0,27
T2 TSE	coronal	1,6	5800/30	20	90	160 x 80	268 x 262	0,59 x 0,30
3D mFFE	sagittal	1,2	40/9, 18, 27, 36	90	15	160 x 160	268 x 267	0,60 x 0,60

Tabelle 5: Korrelationskoeffizienten der Interrateranalyse der Therapiegruppe (nach Schulung) mit ICRS-2-Score (n = 31).

Parameter	Rater 1	Rater 2	ICC	95%-KI für ICC	p-Wert ICC
Matrixfärbung	LG	JCS	0.9788	[0,9569; 0,9897]	< 0.0001
Matrixfärbung	LG	JCS	0.3314	[-0,029; 0,6127]	0,0350
Matrixfärbung	LG	DV	0.4013	[0,0672; 0,6565]	0,0102
Matrixfärbung	LG	DV	0.7442	[0,4629; 0,8782]	< 0.0001
Matrixfärbung	JCS	DV	0.4387	[0,1102; 0,6821]	0,0055
Matrixfärbung	LG	LG	0.2861	[-0,0802; 0,5809]	0,0607
Zellmorphologie	LG	JCS	0.9729	[0,9316; 0,988]	< 0.0001
Zellmorphologie	LG	JCS	0.5837	[0,3003; 0,7737]	0,0002
Zellmorphologie	LG	DV	0.5598	[0,2586; 0,7611]	0,0005
Zellmorphologie	LG	DV	0.9374	[0,8735; 0,9694]	< 0.0001
Zellmorphologie	JCS	DV	0.561	[0,2671; 0,7603]	0,0004
Zellmorphologie	LG	LG	0.5975	[0,3185; 0,7824]	0,0001
Chondrozytengruppierung	LG	JCS	0.9346	[0,8695; 0,9679]	< 0.0001
Chondrozytengruppierung	LG	JCS	0.4496	[0,1288; 0,6879]	0,0039
Chondrozytengruppierung	LG	DV	0.4534	[0,1368; 0,6896]	0,0033
Chondrozytengruppierung	LG	DV	0.8382	[0,6907; 0,9186]	< 0.0001
Chondrozytengruppierung	JCS	DV	0.4517	[0,1317; 0,6893]	0,0037
Chondrozytengruppierung	LG	LG	0.4306	[0,1095; 0,6742]	0,0051
Oberflächenrelief	LG	JCS	0.9842	[0,9669; 0,9924]	< 0.0001
Oberflächenrelief	LG	JCS	0.7211	[0,407; 0,8685]	0,0001
Oberflächenrelief	LG	DV	0.4992	[0,1925; 0,7199]	0,0012
Oberflächenrelief	LG	DV	0.7262	[0,5028; 0,8583]	< 0.0001
Oberflächenrelief	JCS	DV	0.4842	[0,1719; 0,7106]	0,0018
Oberflächenrelief	LG	LG	0.7552	[0,4919; 0,8826]	< 0.0001
Periostale Verankerung	LG	JCS	0.9865	[0,9724; 0,9934]	< 0.0001
Periostale Verankerung	LG	JCS	0.7125	[0,4801; 0,8508]	< 0.0001
Periostale Verankerung	LG	DV	0.6575	[0,4054; 0,8178]	< 0.0001
Periostale Verankerung	LG	DV	0.7989	[0,6225; 0,8979]	< 0.0001
Periostale Verankerung	JCS	DV	0.6255	[0,3593; 0,7988]	< 0.0001
Periostale Verankerung	LG	LG	0.7393	[0,5241; 0,8654]	< 0.0001
Bildung einer Tidemark	LG	JCS	0.9946	[0,9888; 0,9974]	< 0.0001
Bildung einer Tidemark	LG	JCS	0.7625	[0,5477; 0,8803]	< 0.0001
Bildung einer Tidemark	LG	DV	0.5458	[0,245; 0,7513]	0,0005
Bildung einer Tidemark	LG	DV	0.7728	[0,5817; 0,8833]	< 0.0001
Bildung einer Tidemark	JCS	DV	0.5429	[0,2431; 0,749]	0,0005
Bildung einer Tidemark	LG	LG	0.7679	[0,5503; 0,8842]	< 0.0001
Markfibrose	LG	JCS	0.9761	[0,9511; 0,9884]	< 0.0001
Markfibrose	LG	JCS	0.8036	[0,6324; 0,9001]	< 0.0001
Markfibrose	LG	DV	0.7552	[0,5535; 0,8736]	< 0.0001
Markfibrose	LG	DV	0.8343	[0,6843; 0,9165]	< 0.0001
Markfibrose	JCS	DV	0.7216	[0,4994; 0,8551]	< 0.0001

Markfibrose	LG	LG	0.7938	[0,6157; 0,8948]	< 0.0001
Entzündung	LG	JCS	0.9832	[0,9658; 0,9919]	< 0.0001
Entzündung	LG	JCS	0.772	[0,4739; 0,8967]	< 0.0001
Entzündung	LG	DV	0.6067	[0,3112; 0,792]	0,0002
Entzündung	LG	DV	0.8644	[0,7374; 0,9323]	< 0.0001
Entzündung	JCS	DV	0.6233	[0,3388; 0,801]	< 0.0001
Entzündung	LG	LG	0.747	[0,4278; 0,8844]	0,0001
Abnormale Verkalkungen	LG	JCS	0.9584	[0,916; 0,9797]	< 0.0001
Abnormale Verkalkungen	LG	JCS	0.0874	[-0,2096; 0,3953]	0,2895
Abnormale Verkalkungen	LG	DV	-0,0009	[-0,2899; 0,3166]	0,5023
Abnormale Verkalkungen	LG	DV	0.9205	[0,843; 0,9607]	< 0.0001
Abnormale Verkalkungen	JCS	DV	0.0533	[-0,2278; 0,3581]	0,3629
Abnormale Verkalkungen	LG	LG	0.0087	[-0,2944; 0,3328]	0,4788
Vaskularisierung	LG	JCS	0.9578	[0,9144; 0,9795]	< 0.0001
Vaskularisierung	LG	JCS	0.5373	[0,2391; 0,7448]	0,0005
Vaskularisierung	LG	DV	0.4032	[0,0784; 0,6552]	0,0082
Vaskularisierung	LG	DV	0.832	[0,6795; 0,9154]	< 0.0001
Vaskularisierung	JCS	DV	0.4242	[0,1029; 0,6696]	0,0056
Vaskularisierung	LG	LG	0.523	[0,2215; 0,7355]	0,0007
Beurteilung Oberfläche	LG	JCS	0.9772	[0,9503; 0,9892]	< 0.0001
Beurteilung Oberfläche	LG	JCS	0.6331	[0,3487; 0,8075]	< 0.0001
Beurteilung Oberfläche	LG	DV	0.4781	[0,1662; 0,7061]	0,0020
Beurteilung Oberfläche	LG	DV	0.7812	[0,5927; 0,8884]	< 0.0001
Beurteilung Oberfläche	JCS	DV	0.4621	[0,1478; 0,6953]	0,0027
Beurteilung Oberfläche	LG	LG	0.682	[0,4308; 0,834]	< 0.0001
Beurteilung Mitte	LG	JCS	0.9722	[0,9433; 0,9865]	< 0.0001
Beurteilung Mitte	LG	JCS	0.8188	[0,6597; 0,908]	< 0.0001
Beurteilung Mitte	LG	DV	0.5546	[0,256; 0,7569]	0,0005
Beurteilung Mitte	LG	DV	0.7461	[0,5351; 0,8692]	< 0.0001
Beurteilung Mitte	JCS	DV	0.5897	[0,3035; 0,7785]	0,0002
Beurteilung Mitte	LG	LG	0.7979	[0,624; 0,8969]	< 0.0001
Beurteilung insgesamt	LG	JCS	0.9795	[0,9568; 0,9902]	< 0.0001
Beurteilung insgesamt	LG	JCS	0.8138	[0,6516; 0,9053]	< 0.0001
Beurteilung insgesamt	LG	DV	0.651	[0,3948; 0,8142]	< 0.0001
Beurteilung insgesamt	LG	DV	0.7497	[0,5406; 0,8712]	< 0.0001
Beurteilung insgesamt	JCS	DV	0.6852	[0,4428; 0,8345]	< 0.0001
Beurteilung insgesamt	LG	LG	0.8004	[0,6245; 0,8988]	< 0.0001

Tabelle 6: Darstellung der Inter- und Intraraterkorrelation (nach Schulung) in der Kontrollgruppe mit ICRS-2-Score (n = 11).

Parameter	Rater 1	Rater 2	ICC	95%-KI für ICC	p-Wert ICC
Matrixfärbung	LG	JCS	0.7966	[0,4202; 0,9404]	0,0008
Matrixfärbung	LG	JCS	0.3333	[-0,1589; 0,7415]	0,0978
Matrixfärbung	LG	DV	0.0156	[-0,6143; 0,5982]	0,4817
Matrixfärbung	LG	DV	0.6316	[0,0676; 0,8866]	0,0163
Matrixfärbung	JCS	DV	0.2084	[-0,4144; 0,6998]	0,2552
Matrixfärbung	LG	LG	0	[-0,4954; 0,5518]	0,5000
Zellmorphologie	LG	JCS	0.1612	[-0,1948; 0,602]	0,2202
Zellmorphologie	LG	JCS	0.0035	[-0,1146; 0,285]	0,4838
Zellmorphologie	LG	DV	0.1504	[-0,3363; 0,6392]	0,2865
Zellmorphologie	LG	DV	-0.0237	[-0,177; 0,3106]	0,5861
Zellmorphologie	JCS	DV	0.5802	[0,0475; 0,8637]	0,0176
Zellmorphologie	LG	LG	-0.1095	[-0,3321; 0,3304]	0,7474
Chondrozytengruppierung	LG	JCS	0.4415	[-0,1; 0,8027]	0,0534
Chondrozytengruppierung	LG	JCS	0.1029	[-0,0677; 0,4497]	0,2205
Chondrozytengruppierung	LG	DV	0.3662	[-0,3273; 0,7846]	0,1365
Chondrozytengruppierung	LG	DV	0.1787	[-0,1311; 0,595]	0,1798
Chondrozytengruppierung	JCS	DV	0.5499	[-0,0194; 0,8537]	0,0285
Chondrozytengruppierung	LG	LG	0.0081	[-0,1215; 0,3063]	0,4650
Oberflächenrelief	LG	JCS	-0.043	[-0,2862; 0,3878]	0,6023
Oberflächenrelief	LG	JCS	0.1161	[-0,0615; 0,4765]	0,2132
Oberflächenrelief	LG	DV	0.1948	[-0,4181; 0,6911]	0,2674
Oberflächenrelief	LG	DV	-0.0516	[-0,606; 0,5393]	0,5644
Oberflächenrelief	JCS	DV	-0.0289	[-0,4049; 0,4841]	0,5488
Oberflächenrelief	LG	LG	-0.087	[-0,3198; 0,3489]	0,7006
Periostale Verankerung	LG	JCS	0.0303	[-0,1291; 0,3642]	0,3922
Periostale Verankerung	LG	JCS	0.0158	[-0,1801; 0,3915]	0,4528
Periostale Verankerung	LG	DV	-0.2228	[-0,8035; 0,4433]	0,7358
Periostale Verankerung	LG	DV	0.268	[-0,2125; 0,7041]	0,1471
Periostale Verankerung	JCS	DV	0.0806	[-0,1878; 0,5005]	0,3179
Periostale Verankerung	LG	LG	-0.0073	[-0,3831; 0,4988]	0,5125
Bildung einer Tidemark	LG	JCS	0.0536	[-0,1301; 0,41]	0,3339
Bildung einer Tidemark	LG	JCS	0.0417	[-0,186; 0,4409]	0,3908
Bildung einer Tidemark	LG	DV	0.2011	[-0,2542; 0,6601]	0,2100
Bildung einer Tidemark	LG	DV	0.3289	[-0,1414; 0,7351]	0,0963
Bildung einer Tidemark	JCS	DV	0.2405	[-0,1606; 0,6677]	0,1455
Bildung einer Tidemark	LG	LG	0.2857	[-0,3342; 0,7382]	0,1783
Markfibrose	LG	JCS	0.7895	[0,0813; 0,9488]	0,0153
Markfibrose	LG	JCS	0.2046	[-0,1348; 0,6256]	0,1640
Markfibrose	LG	DV	0.0159	[-0,6271; 0,6014]	0,4816
Markfibrose	LG	DV	0.7774	[0,1398; 0,9428]	0,0105
Markfibrose	JCS	DV	0.0281	[-0,404; 0,5467]	0,4562

Markfibrose	LG	LG	0.2798	[-0,2; 0,7103]	0,1360
Entzündung	LG	JCS	-0.0714	[-0,7209; 0,5541]	0,5792
Entzündung	LG	JCS	-0.0189	[-0,2841; 0,4235]	0,5428
Entzündung	LG	DV	0.0237	[-0,5749; 0,5953]	0,4711
Entzündung	LG	DV	0.3373	[-0,1527; 0,7432]	0,0945
Entzündung	JCS	DV	0.1964	[-0,385; 0,6862]	0,2573
Entzündung	LG	LG	0.0707	[-0,2334; 0,5153]	0,3543
Abnormale Verkalkungen	LG	JCS	0.0305	[-0,346; 0,5247]	0,4471
Abnormale Verkalkungen	LG	JCS	0.1272	[-0,1372; 0,5321]	0,2259
Abnormale Verkalkungen	LG	DV	-0.2474	[-0,7255; 0,3857]	0,7831
Abnormale Verkalkungen	LG	DV	0.4269	[-0,121; 0,8089]	0,0956
Abnormale Verkalkungen	JCS	DV	0.2578	[-0,4071; 0,7308]	0,2165
Abnormale Verkalkungen	LG	LG	-0.2948	[-0,7172; 0,3262]	0,8370
Vaskularisierung	LG	JCS	-0.049	[-0,336; 0,4168]	0,6012
Vaskularisierung	LG	JCS	-0.0593	[-0,1794; 0,2544]	0,7368
Vaskularisierung	LG	DV	-0.5723	[-0,9998; 0,1238]	0,9489
Vaskularisierung	LG	DV	0.1867	[-0,2845; 0,6561]	0,2339
Vaskularisierung	JCS	DV	0.0246	[-0,3935; 0,5389]	0,4607
Vaskularisierung	LG	LG	-0.0194	[-0,367; 0,4758]	0,5351
Beurteilung Oberfläche	LG	JCS	0.254	[-0,1779; 0,6843]	0,1425
Beurteilung Oberfläche	LG	JCS	-0.1067	[-0,2217; 0,2772]	0,8247
Beurteilung Oberfläche	LG	DV	-0.1413	[-0,6881; 0,4822]	0,6666
Beurteilung Oberfläche	LG	DV	0.1485	[-0,4589; 0,6658]	0,3191
Beurteilung Oberfläche	JCS	DV	-0.0696	[-0,4867; 0,4764]	0,6053
Beurteilung Oberfläche	LG	LG	-0.0719	[-0,3089; 0,3618]	0,6681
Beurteilung Mitte	LG	JCS	0	[-0,1178; 0,2814]	0,5000
Beurteilung Mitte	LG	JCS	0.0186	[-0,0824; 0,2715]	0,4002
Beurteilung Mitte	LG	DV	-0.2705	[-0,8428; 0,4102]	0,7753
Beurteilung Mitte	LG	DV	0.2965	[-0,1557; 0,7134]	0,1134
Beurteilung Mitte	JCS	DV	-0.0297	[-0,2153; 0,3435]	0,5904
Beurteilung Mitte	LG	LG	-0.2544	[-0,5496; 0,3083]	0,8525
Beurteilung insgesamt	LG	JCS	0.0123	[-0,3033; 0,4803]	0,4754
Beurteilung insgesamt	LG	JCS	-0.0422	[-0,1487; 0,2364]	0,7001
Beurteilung insgesamt	LG	DV	-0.3251	[-0,8675; 0,3628]	0,8203
Beurteilung insgesamt	LG	DV	0.5531	[-0,1033; 0,8785]	0,0845
Beurteilung insgesamt	JCS	DV	0.0176	[-0,3753; 0,5236]	0,4706
Beurteilung insgesamt	LG	LG	-0.1789	[-0,406; 0,318]	0,8246

Tabelle 7: Darstellung Inter- und Intraraterkorrelation (vor Schulung) in der Therapiegruppe mit MOCART-3-D-Score (n = 10) 1* entspricht hier näherungsweise 100%.

Parameter	Rater 1	Rater 2	ICC	95%-KI für ICC	p-Wert ICC
Defektfüllung	SA	FJ	0.5135	[-0,184; 0,8557]	0,0643
Defektfüllung	SA	FJ	0.2623	[-0,4679; 0,7543]	0,2312
Defektfüllung	SA	IW	-0.1613	[-0,6135; 0,4548]	0,7062
Defektfüllung	SA	IW	0.4255	[-0,12; 0,806]	0,0635
Defektfüllung	FJ	IW	0.122	[-0,4139; 0,6525]	0,3398
Defektfüllung	SA	SA	0.3721	[-0,3346; 0,7995]	0,1383
Knorpelinterface	SA	FJ	-0.0678	[-0,6291; 0,5527]	0,5812
Knorpelinterface	SA	FJ	0.3676	[-0,214; 0,7842]	0,1059
Knorpelinterface	SA	IW	-0.2723	[-0,7855; 0,4104]	0,7854
Knorpelinterface	SA	IW	0.335	[-0,2617; 0,7712]	0,1336
Knorpelinterface	FJ	IW	0.7662	[0,284; 0,937]	0,0041
Knorpelinterface	SA	SA	0.5455	[-0,1357; 0,8669]	0,0508
Knocheninterface	SA	FJ	-0.2353	[-0,5355; 0,3443]	0,8317
Knocheninterface	SA	FJ	0	[-0,2005; 0,4021]	0,5000
Knocheninterface	SA	IW	-0.2273	[-0,605; 0,3771]	0,7962
Knocheninterface	SA	IW	0	[-0,2639; 0,4567]	0,5000
Knocheninterface	FJ	IW	0.8163	[0,4468; 0,9503]	0,0007
Knocheninterface	SA	SA	0	[-0,6021; 0,6021]	0,5000
Oberflächenstruktur	SA	FJ	-0.2	[-0,6191; 0,4143]	0,7559
Oberflächenstruktur	SA	FJ	0.2286	[-0,1638; 0,6729]	0,1594
Oberflächenstruktur	SA	IW	-0.1928	[-0,7493; 0,477]	0,7098
Oberflächenstruktur	SA	IW	0.3077	[-0,187; 0,7415]	0,1217
Oberflächenstruktur	FJ	IW	0.6582	[0,1249; 0,901]	0,0098
Oberflächenstruktur	SA	SA	0.64	[0,0917; 0,8951]	0,0135
Reparaturgewebestruktur	SA	FJ	0	[-0,3343; 0,5022]	0,5000
Reparaturgewebestruktur	SA	FJ	0	[-0,3343; 0,5022]	0,5000
Reparaturgewebestruktur	SA	IW	0	[-0,413; 0,5406]	0,5000
Reparaturgewebestruktur	SA	IW	0	[-0,413; 0,5406]	0,5000
Reparaturgewebestruktur	FJ	IW	-0.0976	[-0,7601; 0,5637]	0,6027
Reparaturgewebestruktur	SA	SA	1*	[-1; 1]	< 0.0001
Signalintensität	SA	FJ	0.2703	[-0,254; 0,7282]	0,1648
Signalintensität	SA	FJ	0.2921	[-0,1541; 0,7236]	0,1224
Signalintensität	SA	IW	-0.1183	[-0,7922; 0,5551]	0,6216
Signalintensität	SA	IW	0.1547	[-0,4364; 0,682]	0,3113
Signalintensität	FJ	IW	0.5161	[-0,0399; 0,8465]	0,0341
Signalintensität	SA	SA	0.625	[0,0929; 0,8885]	0,0126
Subchondrale Lamina	SA	FJ	-0.08	[-0,4976; 0,4913]	0,6174
Subchondrale Lamina	SA	FJ	0.1818	[-0,4932; 0,7099]	0,2985
Subchondrale Lamina	SA	IW	-0.3636	[-0,913; 0,3675]	0,8338
Subchondrale Lamina	SA	IW	-0.0678	[-0,7472; 0,5838]	0,5714
Subchondrale Lamina	FJ	IW	0.4706	[-0,0812; 0,8267]	0,0468

Subchondrale Lamina	SA	SA	-0.2857	[-0,8379; 0,4181]	0,7845
Chondrale Osteophyten	SA	FJ	0	[-0,5016; 0,5735]	0,5000
Chondrale Osteophyten	SA	IW	0.2286	[-0,4861; 0,7373]	0,2593
Chondrale Osteophyten	SA	IW	0	[-0,413; 0,5406]	0,5000
Chondrale Osteophyten	FJ	IW	0	[-0,413; 0,5406]	0,5000
Chondrale Osteophyten	SA	SA	0	[-0,5016; 0,5735]	0,5000
Knochenmarködem	SA	FJ	0.1	[-0,5267; 0,6608]	0,3825
Knochenmarködem	SA	FJ	0.3077	[-0,2097; 0,7457]	0,1292
Knochenmarködem	SA	IW	0.1	[-0,5267; 0,6608]	0,3825
Knochenmarködem	SA	IW	0.3077	[-0,2097; 0,7457]	0,1292
Knochenmarködem	FJ	IW	0.6087	[-0,0322; 0,8882]	0,0298
Knochenmarködem	SA	SA	-0.1739	[-0,7924; 0,5086]	0,6808
Subchondraler Knochen	SA	FJ	0	[-0,5016; 0,5735]	0,5000
Subchondraler Knochen	SA	FJ	0.64	[0,0917; 0,8951]	0,0135
Subchondraler Knochen	SA	IW	0	[-0,5016; 0,5735]	0,5000
Subchondraler Knochen	SA	IW	0.64	[0,0917; 0,8951]	0,0135
Subchondraler Knochen	FJ	IW	0.4	[-0,3368; 0,8136]	0,1279
Subchondraler Knochen	SA	SA	0	[-0,6021; 0,6021]	0,5000
Gelenkerguss	SA	FJ	0.3721	[-0,3346; 0,7995]	0,1383
Gelenkerguss	SA	FJ	0	[-0,3343; 0,5022]	0,5000
Gelenkerguss	SA	IW	0.325	[-0,2123; 0,7577]	0,1221
Gelenkerguss	SA	IW	0	[-0,6927; 0,6223]	0,5000
Gelenkerguss	FJ	IW	-0.1379	[-0,5731; 0,462]	0,6856
Gelenkerguss	SA	SA	0	[-0,413; 0,5406]	0,5000
Gesamtscore	SA	FJ	0.2358	[-0,188; 0,6863]	0,1625
Gesamtscore	SA	FJ	0.4596	[-0,1162; 0,8386]	0,0989
Gesamtscore	SA	IW	0.0733	[-0,5028; 0,6357]	0,4087
Gesamtscore	SA	IW	0.4692	[-0,0806; 0,8259]	0,0475
Gesamtscore	FJ	IW	0.7392	[0,2121; 0,9296]	0,0055
Gesamtscore	SA	SA	0.7178	[0,2042; 0,9216]	0,0066
Extrafrage 1	SA	FJ	0.2745	[-0,3507; 0,7468]	0,1932
Extrafrage 1	SA	FJ	0.1053	[-0,6301; 0,6823]	0,3892
Extrafrage 1	SA	IW	0.0443	[-0,4882; 0,6084]	0,4419
Extrafrage 1	SA	IW	0.0776	[-0,6523; 0,668]	0,4181
Extrafrage 1	FJ	IW	0.6505	[0,0631; 0,9009]	0,0172
Extrafrage 1	SA	SA	0.2769	[-0,2748; 0,7365]	0,1680
Extrafrage 2	SA	FJ	0.4067	[-0,1928; 0,8039]	0,0877
Extrafrage 2	SA	FJ	0.5506	[-0,1207; 0,8683]	0,0475
Extrafrage 2	SA	IW	0.1555	[-0,1638; 0,5987]	0,2155
Extrafrage 2	SA	IW	0.2994	[-0,1665; 0,7314]	0,1201
Extrafrage 2	FJ	IW	0.5036	[-0,0773; 0,8445]	0,0467
Extrafrage 2	SA	SA	0.5109	[-0,0463; 0,8445]	0,0359
Extrafrage 3	SA	FJ	0.3176	[-0,1391; 0,7418]	0,1153
Extrafrage 3	SA	FJ	0.0284	[-0,4584; 0,5855]	0,4603

Extrafrage 3	SA	IW	0.2504	[-0,1902; 0,699]	0,1539
Extrafrage 3	SA	IW	0.2781	[-0,306; 0,7424]	0,1775
Extrafrage 3	FJ	IW	0.5948	[-0,0444; 0,883]	0,0320
Extrafrage 3	SA	SA	0.51	[-0,0607; 0,8457]	0,0405
Extrafrage 4	SA	FJ	0.2389	[-0,1998; 0,6922]	0,1647
Extrafrage 4	SA	FJ	0.3513	[-0,2807; 0,7829]	0,1323
Extrafrage 4	SA	IW	-0.0377	[-0,4992; 0,5365]	0,5531
Extrafrage 4	SA	IW	0.3563	[-0,3479; 0,7926]	0,1486
Extrafrage 4	FJ	IW	0.6086	[-0,0148; 0,8873]	0,0272
Extrafrage 4	SA	SA	0.5025	[-0,0754; 0,8437]	0,0460

Tabelle 8: Darstellung der Inter- und Intraraterkorrelation (nach Schulung) in der Therapiegruppe mit MOCART-3-D-Score (n = 10) 1* entspricht hier näherungsweise 100%.

Parameter	Rater 1	Rater 2	ICC	95%-KI für ICC	p-Wert ICC
Defektfüllung	SA	FJ	0.7835	[0,2891; 0,9432]	0,0032
Defektfüllung	SA	FJ	0.8069	[0,1798; 0,9541]	0,0086
Defektfüllung	SA	IW	0.9709	[0,8942; 0,9926]	< 0.0001
Defektfüllung	SA	IW	0.7407	[0,2368; 0,9291]	0,0056
Defektfüllung	FJ	IW	0.7616	[0,3263; 0,9338]	0,0019
Defektfüllung	SA	SA	0.7568	[0,2621; 0,9342]	0,0048
Knorpelinterface	SA	FJ	0.8586	[0,4995; 0,9637]	0,0005
Knorpelinterface	SA	FJ	0.7014	[0,1559; 0,9173]	0,0081
Knorpelinterface	SA	IW	0.9514	[0,8278; 0,9875]	< 0.0001
Knorpelinterface	SA	IW	0.8643	[0,5144; 0,9652]	0,0004
Knorpelinterface	FJ	IW	0.9	[0,6585; 0,974]	< 0.0001
Knorpelinterface	SA	SA	0.9109	[0,6906; 0,977]	< 0.0001
Knocheninterface	SA	FJ	1*	[1; 1]	< 0.0001
Knocheninterface	SA	FJ	0.8	[0,4082; 0,9455]	0,0010
Knocheninterface	SA	IW	1*	[1; 1]	< 0.0001
Knocheninterface	SA	IW	0.8	[0,4082; 0,9455]	0,0010
Knocheninterface	FJ	IW	1*	[1; 1]	< 0.0001
Knocheninterface	SA	SA	0.8	[0,4082; 0,9455]	0,0010
Oberflächenstruktur	SA	FJ	0.9396	[0,7894; 0,9844]	< 0.0001
Oberflächenstruktur	SA	FJ	0.8696	[0,5532; 0,9661]	0,0004
Oberflächenstruktur	SA	IW	1*	[1; 1]	< 0.0001
Oberflächenstruktur	SA	IW	0.9302	[0,7596; 0,9819]	< 0.0001
Oberflächenstruktur	FJ	IW	0.9396	[0,7894; 0,9844]	< 0.0001
Oberflächenstruktur	SA	SA	0.9302	[0,7596; 0,9819]	< 0.0001
Reparaturgewebstruktur	SA	FJ	0.8163	[0,4468; 0,9503]	0,0007
Reparaturgewebstruktur	SA	FJ	0.2174	[-0,217; 0,6789]	0,1865
Reparaturgewebstruktur	SA	IW	1*	[1; 1]	< 0.0001
Reparaturgewebstruktur	SA	IW	0.3077	[-0,2097; 0,7457]	0,1292
Reparaturgewebstruktur	FJ	IW	0.8163	[0,4468; 0,9503]	0,0007

Reparaturgewebstruktur	SA	SA	0.3077	[-0,2097; 0,7457]	0,1292
Signalintensität	SA	FJ	0.625	[0,0816; 0,8891]	0,0135
Signalintensität	SA	FJ	0.5025	[-0,1275; 0,847]	0,0536
Signalintensität	SA	IW	1*	[1; 1]	< 0.0001
Signalintensität	SA	IW	0.5561	[-0,0513; 0,8666]	0,0343
Signalintensität	FJ	IW	0.625	[0,0816; 0,8891]	0,0135
Signalintensität	SA	SA	0.5561	[-0,0513; 0,8666]	0,0343
Subchondrale Lamina	SA	FJ	0.5714	[0,0183; 0,8689]	0,0219
Subchondrale Lamina	SA	FJ	0.5714	[0,0183; 0,8689]	0,0219
Subchondrale Lamina	SA	IW	1*	[1; 1]	< 0.0001
Subchondrale Lamina	SA	IW	0.4	[-0,3368; 0,8136]	0,1279
Subchondrale Lamina	FJ	IW	0.5714	[0,0183; 0,8689]	0,0219
Subchondrale Lamina	SA	SA	0.4	[-0,3368; 0,8136]	0,1279
Chondrale Osteophyten	SA	FJ	1*	[-1; 1]	< 0.0001
Chondrale Osteophyten	SA	FJ	1*	[-1; 1]	< 0.0001
Chondrale Osteophyten	SA	IW	1*	[-1; 1]	< 0.0001
Chondrale Osteophyten	SA	IW	1*	[-1; 1]	< 0.0001
Chondrale Osteophyten	FJ	IW	1*	[-1; 1]	< 0.0001
Chondrale Osteophyten	SA	SA	1*	[-1; 1]	< 0.0001
Knochenmarködem	SA	FJ	0.2286	[-0,4861; 0,7373]	0,2593
Knochenmarködem	SA	FJ	0.2286	[-0,4861; 0,7373]	0,2593
Knochenmarködem	SA	IW	1	[1; 1]	1,0000
Knochenmarködem	SA	IW	0.4	[-0,3368; 0,8136]	0,1279
Knochenmarködem	FJ	IW	0.2286	[-0,4861; 0,7373]	0,2593
Knochenmarködem	SA	SA	0.4	[-0,3368; 0,8136]	0,1279
Subchondraler Knochen	SA	FJ	0	[-0,5016; 0,5735]	0,5000
Subchondraler Knochen	SA	FJ	0	[-0,5016; 0,5735]	0,5000
Subchondraler Knochen	SA	IW	1*	[-1; 1]	< 0.0001
Subchondraler Knochen	SA	IW	1*	[-1; 1]	< 0.0001
Subchondraler Knochen	FJ	IW	0	[-0,5016; 0,5735]	0,5000
Subchondraler Knochen	SA	SA	1*	[-1; 1]	< 0.0001
Gelenkerguss	SA	FJ	0.4255	[-0,2699; 0,8208]	0,1030
Gelenkerguss	SA	FJ	0	[-0,5207; 0,5796]	0,5000
Gelenkerguss	SA	IW	1*	[1; 1]	< 0.0001
Gelenkerguss	SA	IW	0.5714	[0,0183; 0,8689]	0,0219
Gelenkerguss	FJ	IW	0.4255	[-0,2699; 0,8208]	0,1030
Gelenkerguss	SA	SA	0.5714	[0,0183; 0,8689]	0,0219
Gesamtscore	SA	FJ	0.8868	[0,4318; 0,9737]	0,0019
Gesamtscore	SA	FJ	0.7998	[0,1615; 0,9523]	0,0095
Gesamtscore	SA	IW	0.9967	[0,9866; 0,9992]	< 0.0001
Gesamtscore	SA	IW	0.8979	[0,6626; 0,9732]	< 0.0001
Gesamtscore	FJ	IW	0.9022	[0,526; 0,977]	0,0008
Gesamtscore	SA	SA	0.9124	[0,7035; 0,9772]	< 0.0001
Extrafrage 1	SA	FJ	0.5065	[-0,0648; 0,8439]	0,0395

Extrafrage 1	SA	FJ	0.4072	[-0,2745; 0,8121]	0,1098
Extrafrage 1	SA	IW	0.4625	[-0,1448; 0,8287]	0,0631
Extrafrage 1	SA	IW	0.479	[-0,0767; 0,8309]	0,0464
Extrafrage 1	FJ	IW	0.1357	[-0,2878; 0,6283]	0,2899
Extrafrage 1	SA	SA	0.4595	[-0,2087; 0,8325]	0,0794
Extrafrage 2	SA	FJ	0.8455	[0,4693; 0,9599]	0,0006
Extrafrage 2	SA	FJ	0.851	[0,5351; 0,9601]	0,0002
Extrafrage 2	SA	IW	0.9474	[0,8112; 0,9865]	< 0.0001
Extrafrage 2	SA	IW	0.9119	[0,6872; 0,9774]	< 0.0001
Extrafrage 2	FJ	IW	0.9277	[0,6696; 0,9826]	0,0001
Extrafrage 2	SA	SA	0.9624	[0,8564; 0,9905]	< 0.0001
Extrafrage 3	SA	FJ	0.8805	[0,5645; 0,9695]	0,0002
Extrafrage 3	SA	FJ	0.8587	[0,5276; 0,963]	0,0005
Extrafrage 3	SA	IW	0.9062	[0,6693; 0,9759]	< 0.0001
Extrafrage 3	SA	IW	0.8369	[0,494; 0,9563]	0,0004
Extrafrage 3	FJ	IW	0.9527	[0,7413; 0,9891]	0,0001
Extrafrage 3	SA	SA	0.8607	[0,5489; 0,9632]	0,0002
Extrafrage 4	SA	FJ	0.7911	[0,362; 0,9437]	0,0015
Extrafrage 4	SA	FJ	0.8016	[0,4126; 0,9459]	0,0009
Extrafrage 4	SA	IW	0.834	[0,4926; 0,9553]	0,0004
Extrafrage 4	SA	IW	0.7784	[0,3226; 0,9403]	0,0029
Extrafrage 4	FJ	IW	0.8797	[0,6015; 0,9684]	0,0001
Extrafrage 4	SA	SA	0.9303	[0,757; 0,982]	< 0.0001

9.4 Schulungsmaterial

9.4.1 Powerpoint-Schulung: Histologie

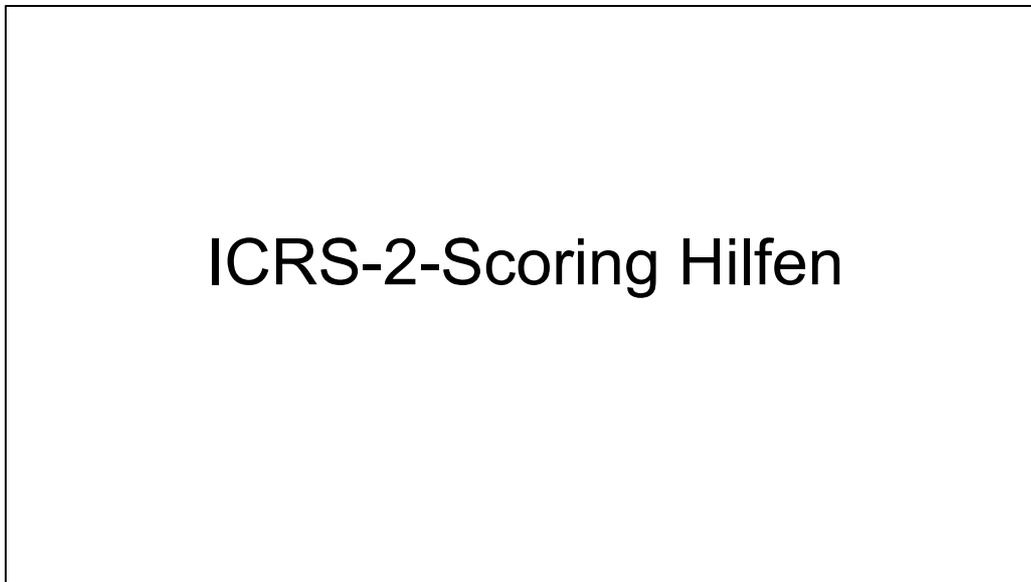


Abbildung 34: ICRS-2-Scoring-Hilfen Powerpoint-Präsentation; Abbildung 14- 29 modifiziert nach Mainil-Varlet et al. mit Erlaubnis von Sage Publishing © (101).

Studie

- Schafmodell
- 2 Gruppen
- 1 Gruppe mit biphasischem Implantat
- 1 Gruppe mit Kontrollimplantat aus Orthoss© und Chondrogide©

Knorpelaufbau allgemein

superficial, tangential zone	flat	tangential	low
middle, transitional zone	spheroidal	random	high
deep, radial zone	columnar	perpendicular	higher
tidemark			none
calcified layer	large	COL10, AP	none
subchondral, trabecular bone			

Abbildung 35: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Knorpelaufbau allgemein.

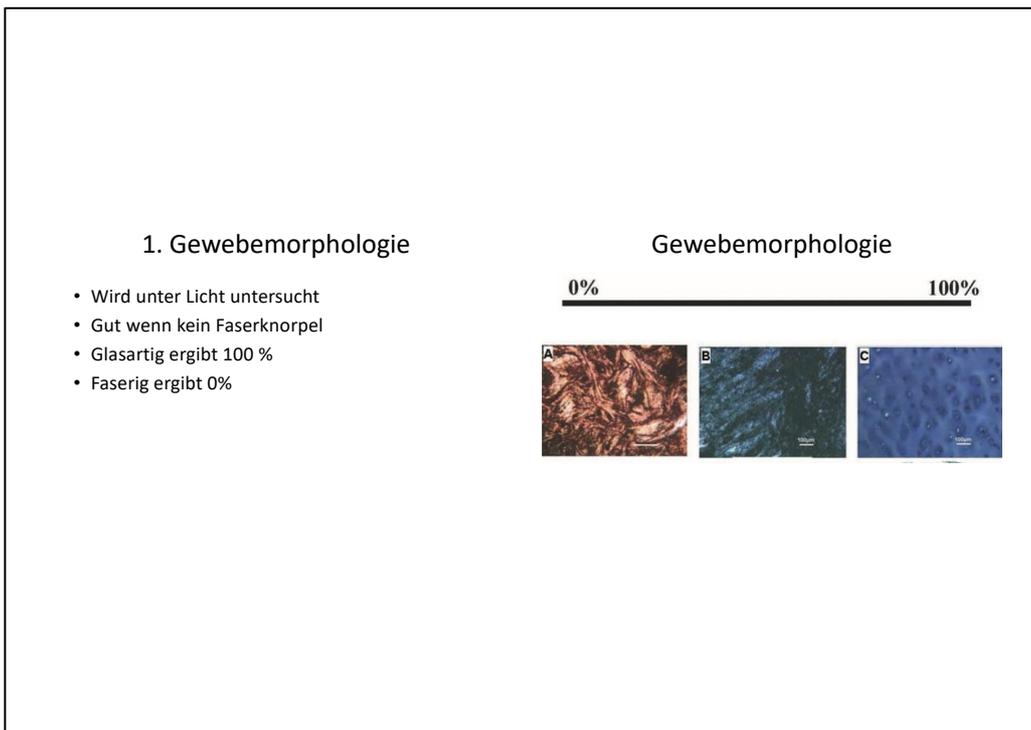


Abbildung 36: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Gewebemorphologie.

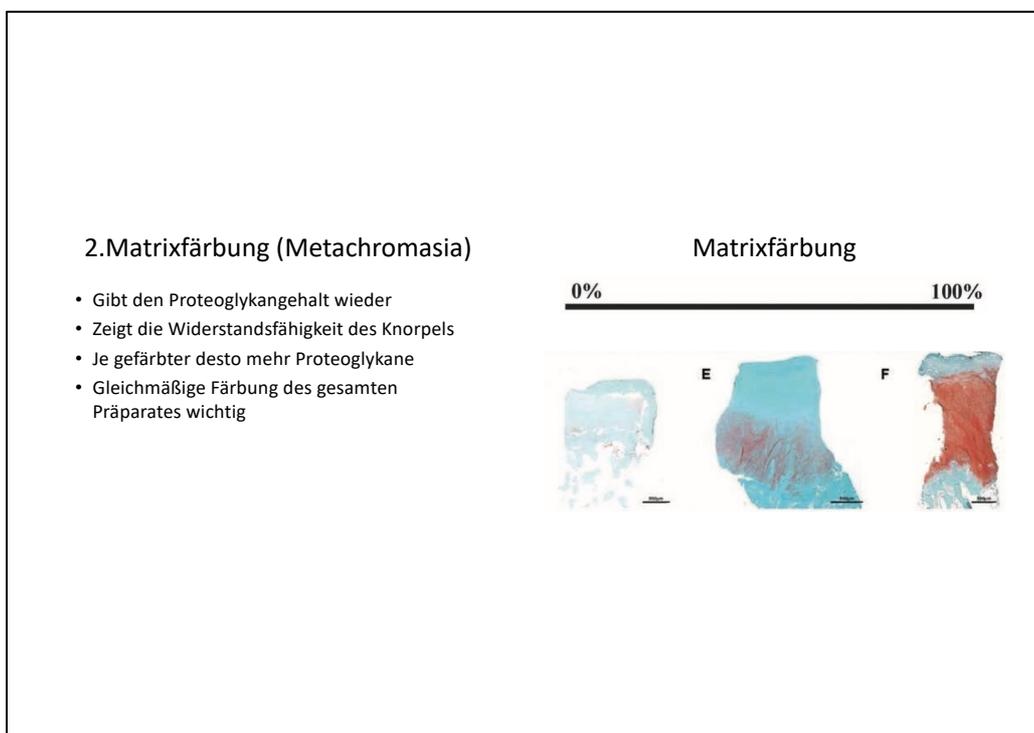


Abbildung 37: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Matrixfärbung.

3. Zellmorphologie

- Gesunde normale Chondrozyten sind rund und glatt
- Nicht gesunde Chondrozyten sind eher oval länglich und spindelförmig

Zellmorphologie

0%

100%

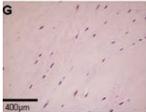
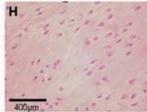
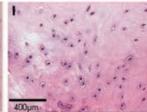




Abbildung 38: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Zellmorphologie.

4. Chondrozytencluster

- Gruppierungen von 4 oder mehr Chondrozyten sind ein Cluster
- Viele Cluster wahrscheinlich schlecht
- Je größer die Cluster desto schlechter die Wertung

Chondrozytencluster

0%

100%

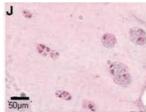
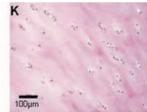
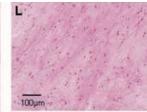




Abbildung 39: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Chondrozytencluster.

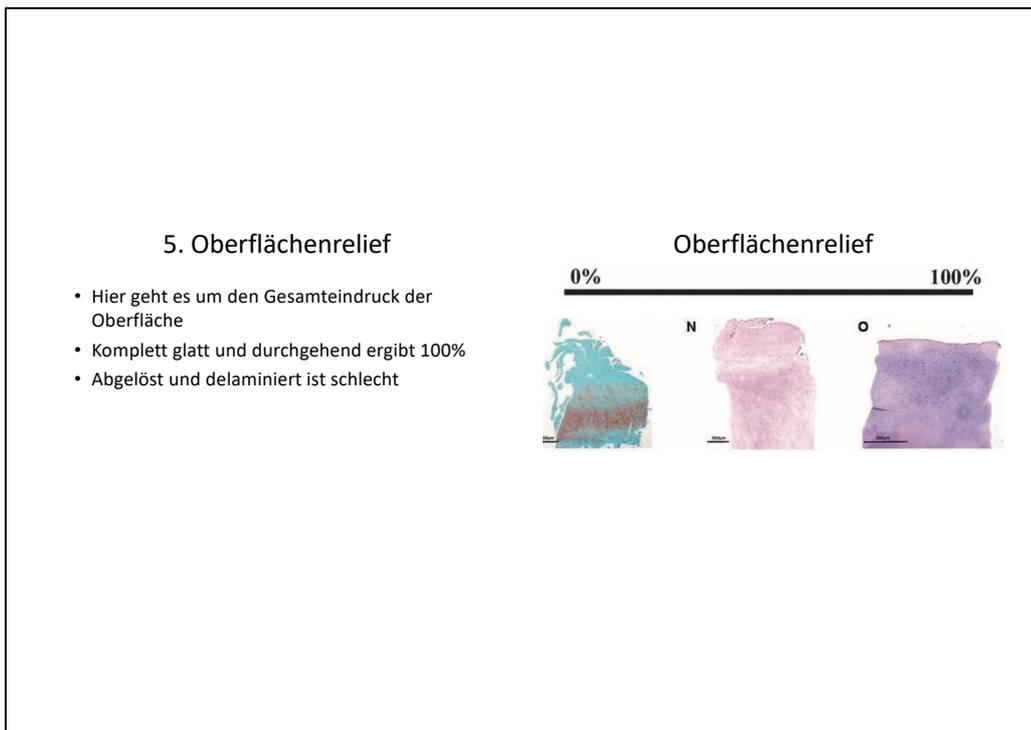


Abbildung 40: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Oberflächenrelief.

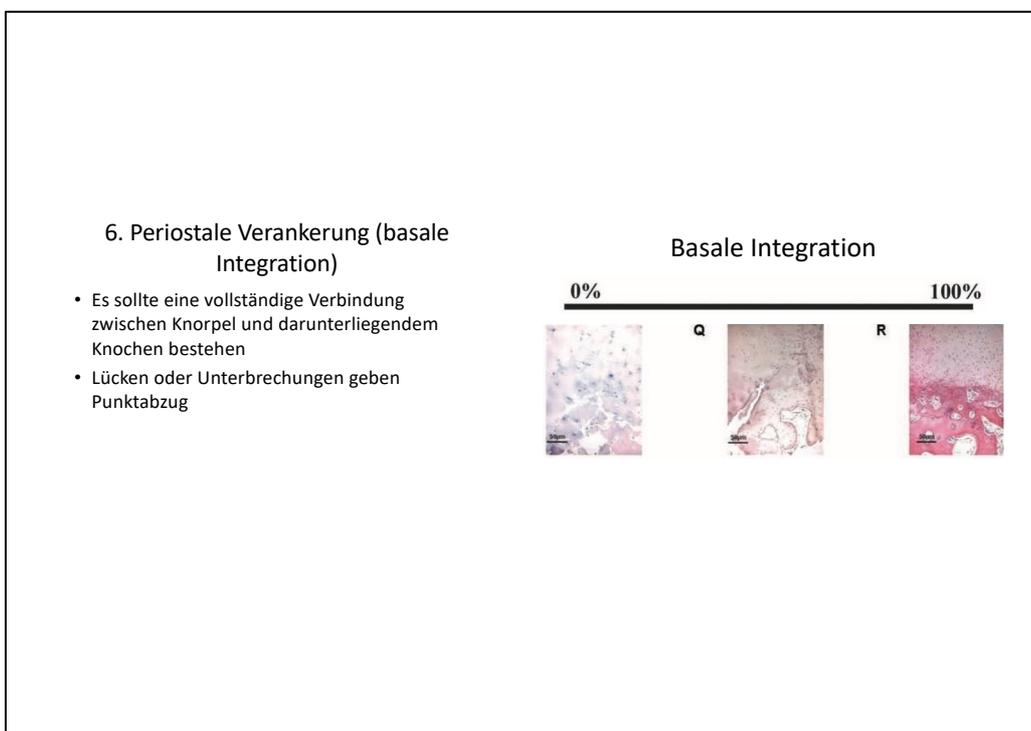


Abbildung 41: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie periostale Verankerung (basale Integration).

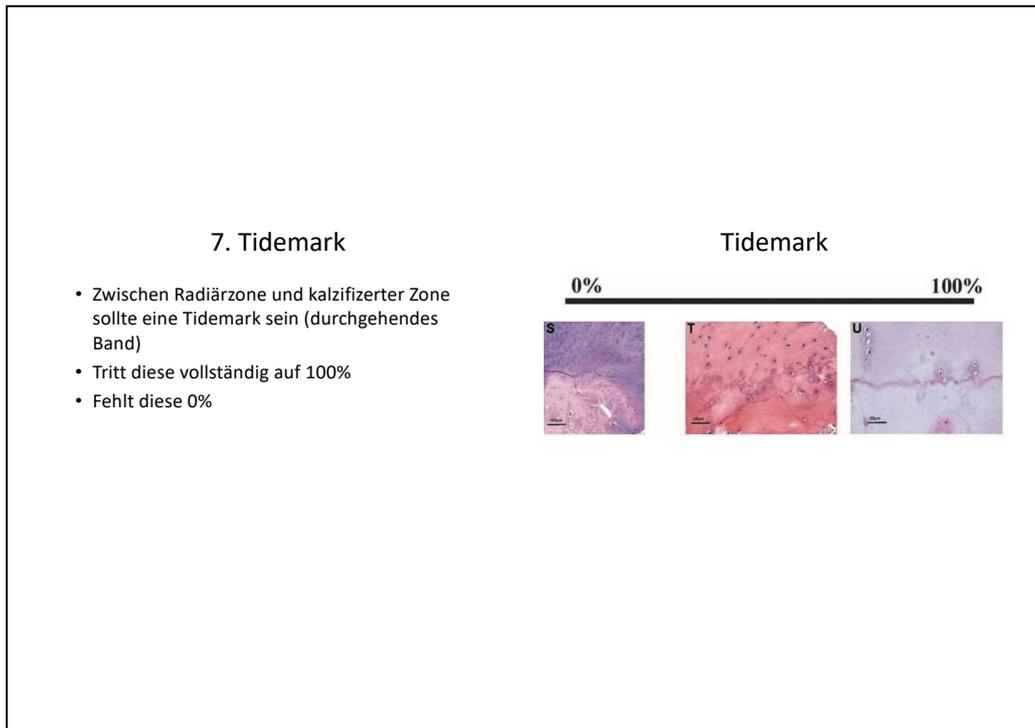


Abbildung 42: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Tidemark.



Abbildung 43: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie subchondrale Veränderungen.

9. Entzündung

- Lymphozyten
- Gefäße
- Alles Anhalt für Entzündung gibt 0%

Abbildung 44: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Entzündung.

10. Verkalkungen (innerhalb des Reparaturgewebes)

- Im Reparaturgewebe sollten keine Kalzifizierungen auftreten
- Ausgedehnte Kalzifizierungen ergibt 0%

Verkalkungen

0% 100%

Abbildung 45: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Verkalkungen.

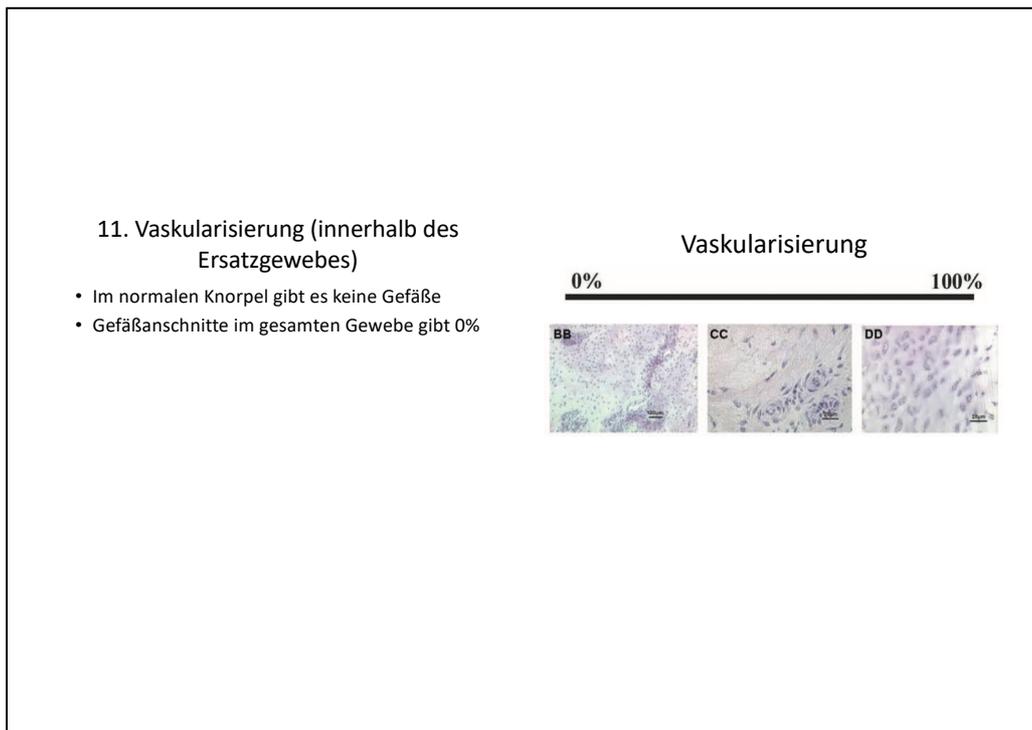


Abbildung 46: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Vaskularisierung.

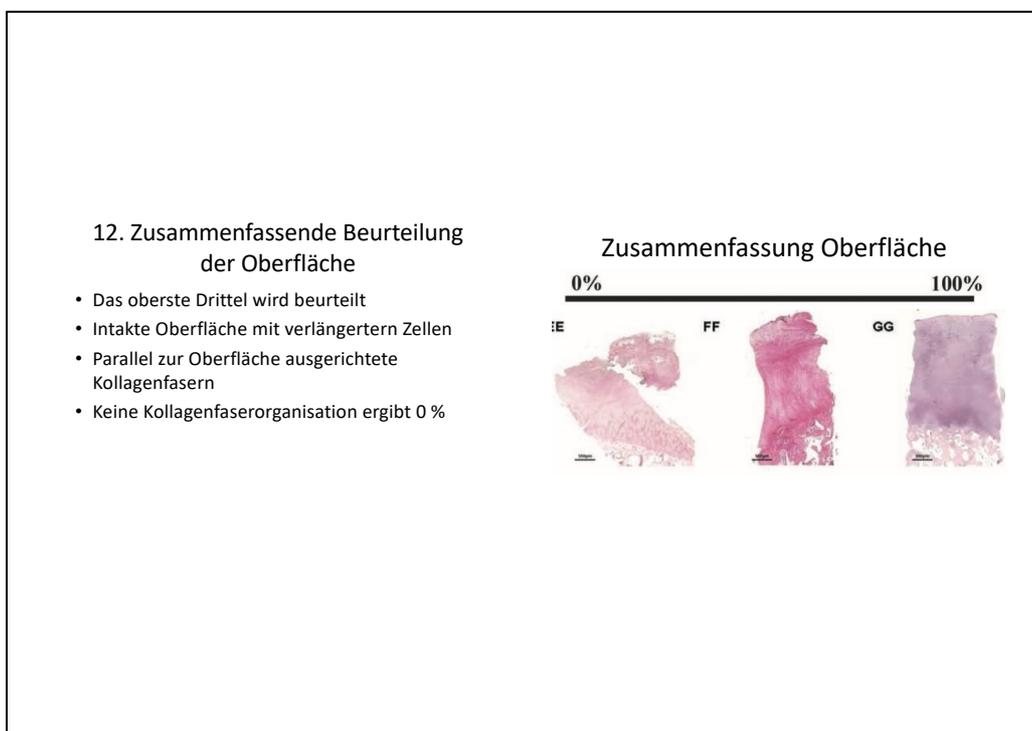


Abbildung 47: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Zusammenfassung Oberfläche.

13. Zusammenfassende Beurteilung der Mitte

- Die unteren 2/3 werden beurteilt
- Es sollten viele Proteoglykane vorhanden sein (färbung)
- Ohne sichtbare Kollagenfasern (polfilter)
- Und gut in den angrenzenden Knochen integriert

Zusammenfassung Mitte

0% 100%

Abbildung 48: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Zusammenfassung Mitte.

14. Zusammenfassende Beurteilung insgesamt

- Fasergewebe ist der 0% Anker
- Voll hyaliner Knorpel ist der 100 % Anker
- Faserknorpel ist irgendwo bei 50%

Zusammenfassung insgesamt

0% 100%

Abbildung 49: ICRS-2-Scoring-Hilfen Folie Zusammenfassung insgesamt.

9.4.2 Powerpoint-Schulung: MRT



Abbildung 50: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Power-Point Präsentation; Abbildung 30- 40 modifiziert nach Marlovits et al. mit Erlaubnis von Elsevier© (115).

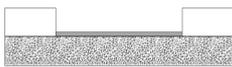
Defektfüllung		
0%	0	
0-25%	0	Inkomplett <50%
25-50%	5	
50-75%	10	Inkomplett >50%
75-100%	10	
100%	15	Komplett
100-125%	15	
125-150%	5	Hypertrophie
150-200%	0	
>200%	0	

Abbildung 51: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Folie Defektfüllung.

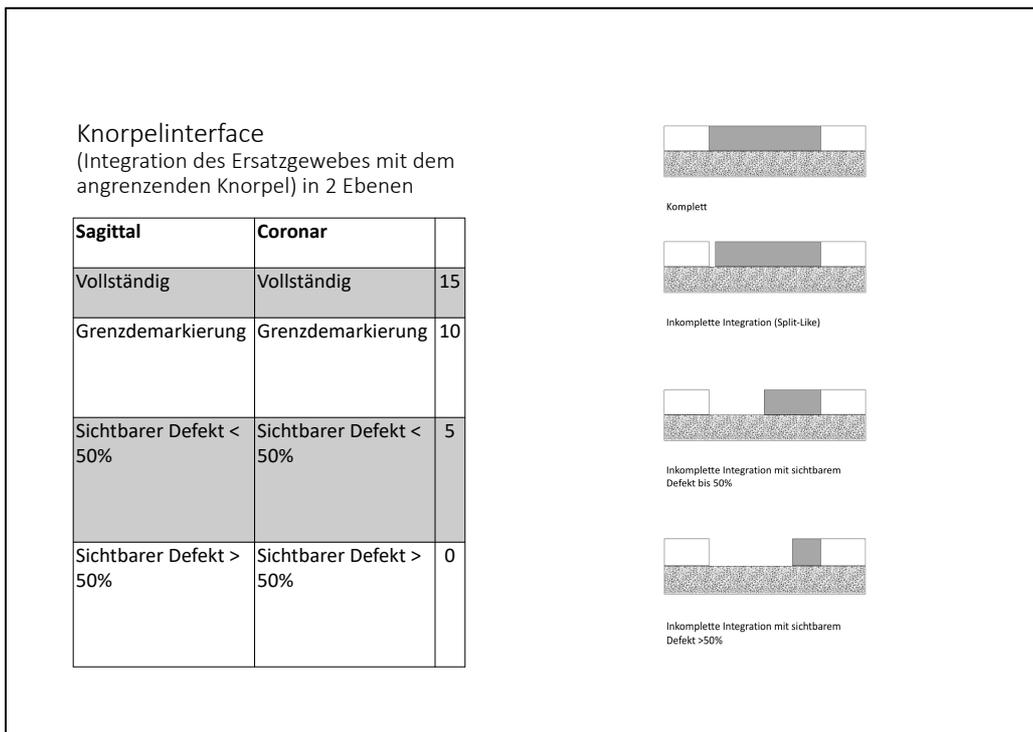


Abbildung 52: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Folie Knorpelinterface.

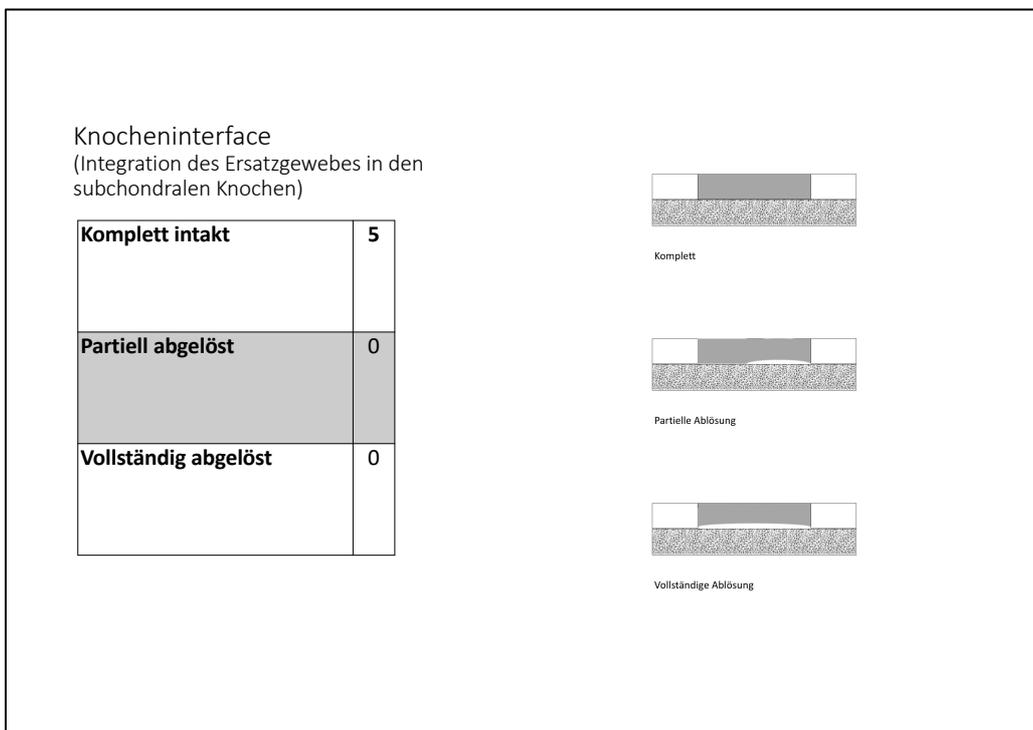


Abbildung 53: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Folie Knocheninterface.

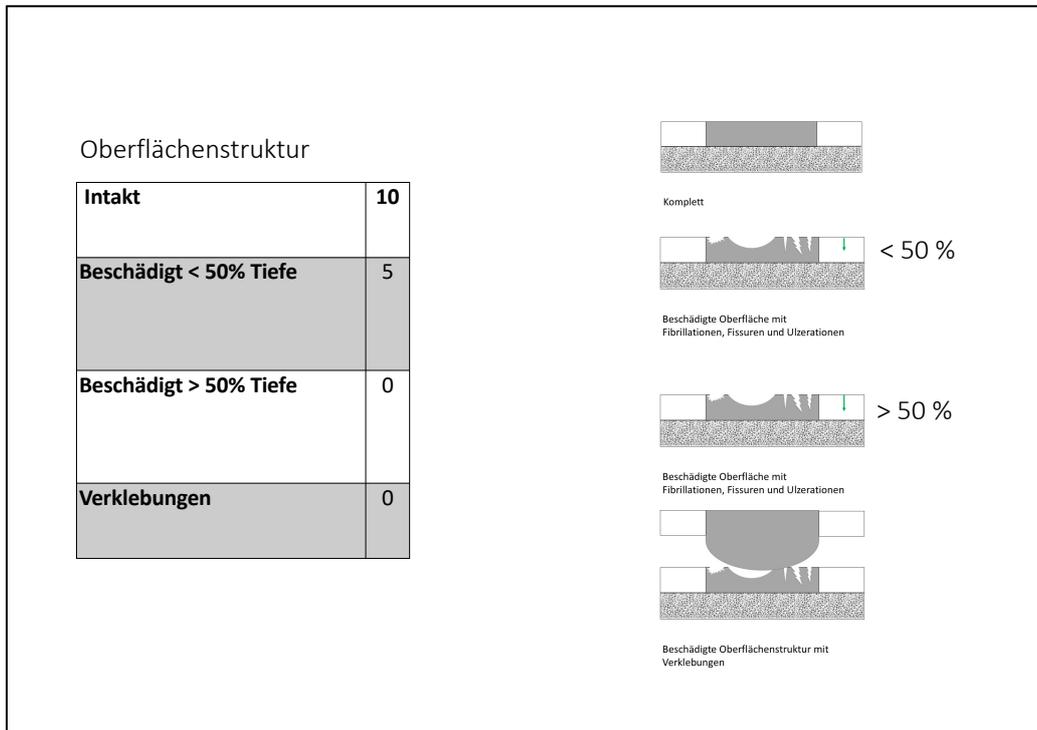


Abbildung 54: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Folie Oberflächenstruktur.

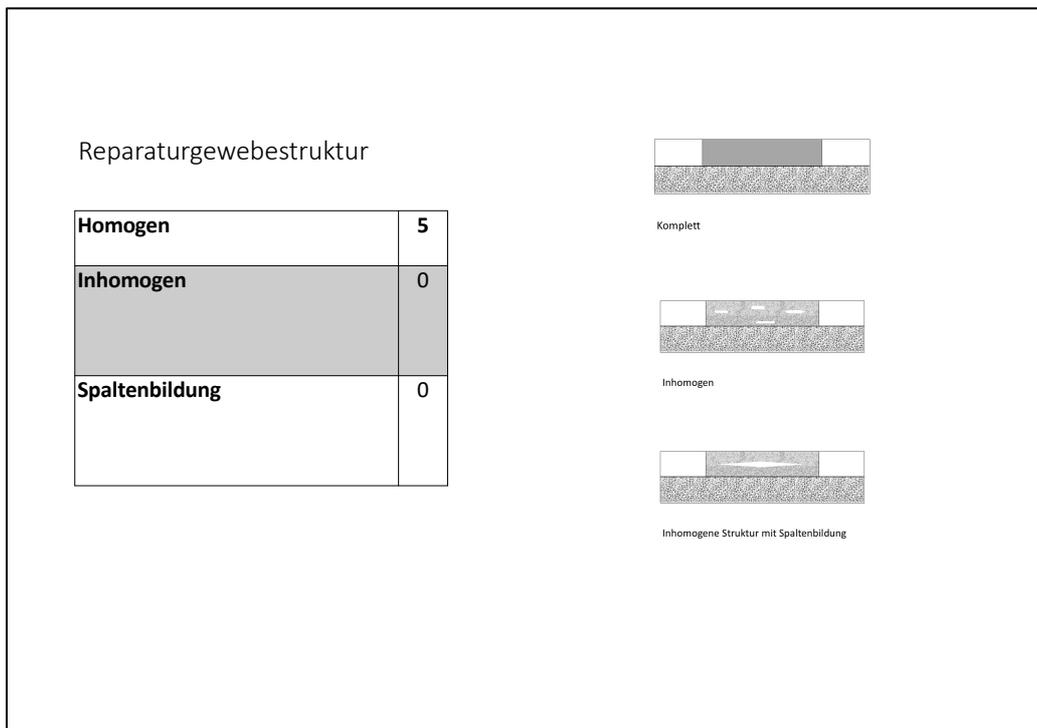


Abbildung 55: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Folie Reparaturgewebestruktur.

Signalintensität

Normal (identisch mit angrenzendem Knorpel)	15
Fast normal (wenige Gebiete mit Veränderungen)	10
Nicht normal (große Veränderungsgebiete)	0

- Bitte in den T2 FSE und 3D mFFE bewerten
- Entscheidend ist hier die Signalintensität zum angrenzenden Knorpel

Regulär

Hypointens

Hyperintens

Abbildung 56: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Folie Signalintensität.

Subchondrale Lamina

Intakt	5
Nicht intakt	0

Subchondrale Lamina intakt

Subchondrale Lamina fehlt

Abbildung 57: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Folie subchondrale Lamina.

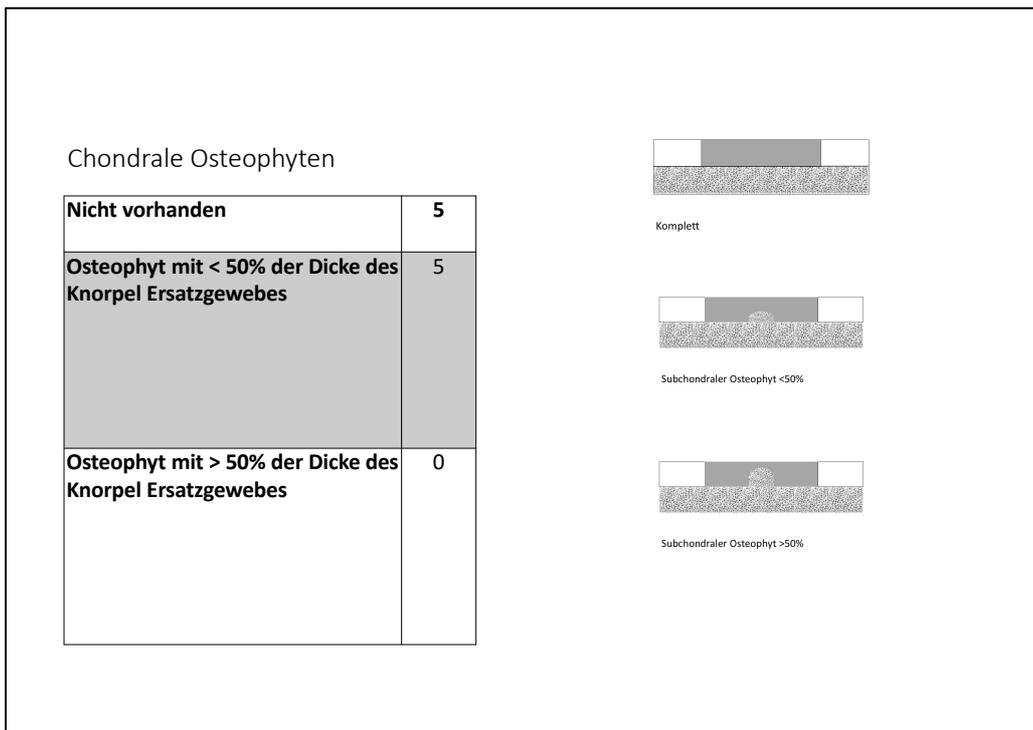


Abbildung 58: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Folie chondrale Osteophyten.

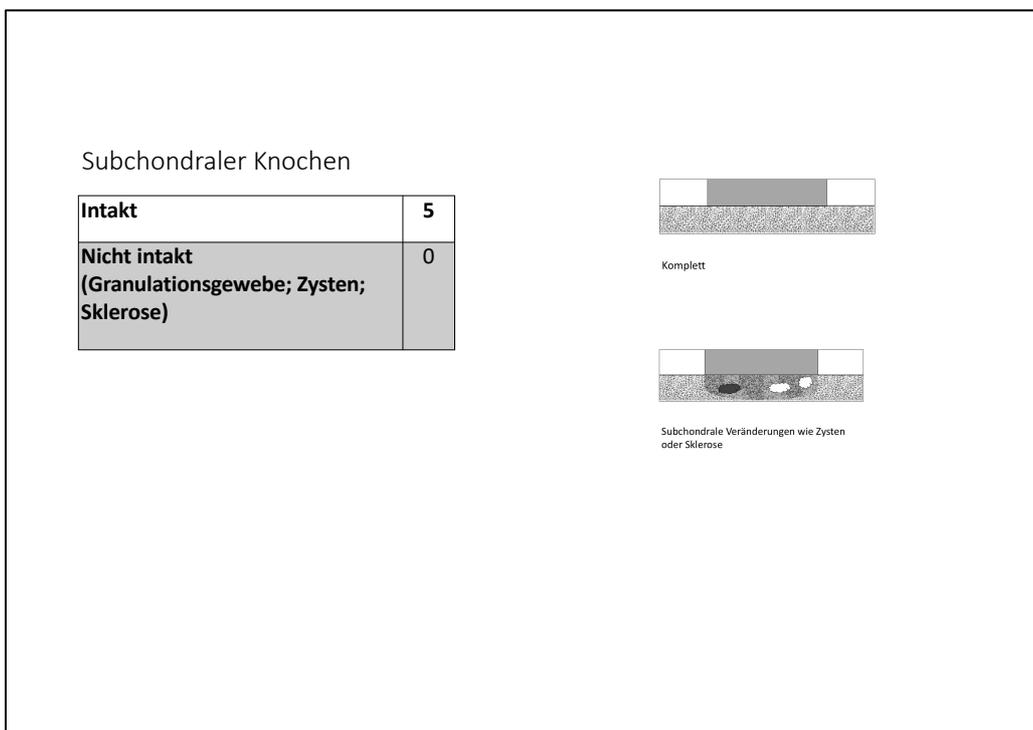


Abbildung 59: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Folie subchondraler Knochen.

Knochenmarködem		Gelenkerguss	
Nicht vorhanden	5	Nicht vorhanden	15
Klein (<1cm)	0	Klein	10
Mittel (<2 cm)	0	Mittel	10
Groß (< 4 cm)	0	Groß	0
Diffus	0		

Abbildung 60: MOCART-3-D-Scoring-Hilfen Folie Knochenmarködem & Gelenkerguss.

9.5 Förderung

Die Studie wurde durch die Universität Lübeck (E43-2008) und ein sach- und themengebundenen MSD Sharp & Dohme Stipendium unterstützt. Die Implantate Chondro-Gide® und Orthoss® wurden freundlicherweise durch die Firma Geistlich-Pharma-AG zur Verfügung gestellt.

9.6 Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

10 Danksagung

Ich möchte zuallererst Herrn Prof. Dr. med. Christian Jürgens und Prof. Dr. med. Andreas Paech für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit in Ihrer Klinik zu promovieren, sowie für die Überlassung der dafür notwendigen Ressourcen danken. Ein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jan C. Schagemann für die ausdauernde Betreuung, die stets guten fachlichen Anregungen und den damit verbundenen Gedankenaustausch. Darüber hinaus möchte ich meiner Frau Dr. med. Franziska Noll für Ihre Geduld und ihre motivierenden Worte, sowie Ihre Unterstützung bei der Fehlerkorrektur danken. Ein weiterer Dank gilt Prof. Dr. med. Matthias Klinger für die technische und räumliche Unterstützung bei der mikroskopischen Auswertung. Dr. med. Svea Hoge und Dr. med. Dominik Vogt danke ich recht herzlich für die Beurteilung der mikroskopischen Präparate. Bei Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen möchte ich mich bedanken, dass wir die Ressourcen der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin nutzen durften, um MRT-Bilder der Schafpräparate anzufertigen. Ein herzlicher Dank gilt auch Prof. Dr. med. Alex Frydrychowicz & Dr. med. Robert Duschka für die Unterstützung bei der Erstellung der Bilder und insbesondere bei der Erstellung der MRT-Protokolle. Frau Dr. med. Susanne Anton, Dr. med. Isabel Adametz und Dr. med. Fabian Jakob danke ich für die Auswertung der Magnetresonanztomographie-Bilder. Ein weiterer Dank gilt Frau Nicola Rudert für die Überlassung der digitalen Histologiebilder.

Ein großer Dank gilt auch meinen Eltern, insbesondere meinem Vater für die Förderung, Unterstützung, Geduld und konstruktive Kritik.