

-Aus der Klinik für Orthopädie  
der Universität zu Lübeck  
Kommissarischer Direktor: Priv. Doz. Dr. Martin Russlies

---

# **Mittelfristige Ergebnisse der matrixgekoppelten, autologen Chondrozytentransplantation (MACT)**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

**-Aus der medizinischen Fakultät-**

vorgelegt von  
Thomas Bitter  
aus Bielefeld

Lübeck 2004

*Gewidmet meinen Großeltern*

1. Berichtstatter: Privatdozent Dr. med. habil. Peter Behrens

2. Berichtstatter: Professor Dr. med. Christian Jürgens

Tag der mündlichen Prüfung: 22.05.2006

Zum Druck genehmigt, Lübeck den: 22.05.2006

## Abkürzungen

ACT	Autologe Chondrozytentransplantation
AMIC	Autologe, matrixinduzierte Chondrogenese
ICRS	International cartilage repair society
IKDC	Intenational knee defect classification
MACI <sup>®</sup>	Matrixgekoppelte, autologe Chondrozytenimplantation
MACT	Matrixgekoppelte, autologe Chondrozytentransplantation
MRT	Magnetresonanztomographie
OATS	Osteochondral autograft transplantation system
PAF	Partiell autologer Fibrinkleber

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Methodik</b> .....	<b>11</b>
<b>2.1 Die matrixgekoppelte autologe Chondrozytentransplantation</b> .....	<b>11</b>
<b>2.2 Befunderhebung</b> .....	<b>13</b>
2.2.1 Scores .....	13
2.2.2 Erste Untersuchung .....	14
2.2.3 Gewinnung perioperativer Daten .....	14
2.2.4 Postoperative Nachuntersuchung .....	15
<b>2.3 Patientengut</b> .....	<b>15</b>
2.3.1 Kriterien zur Operationsindikation.....	16
2.3.2 Patientenkollektiv .....	16
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>20</b>
<b>3.1 Subjektive Parameter</b> .....	<b>20</b>
3.1.1 Zustand des Knies postoperativ im Vergleich zum präoperativen.....	20
3.1.2 Funktion des Knies und dessen Auswirkung .....	22
3.1.3 Würden sie sich wieder operieren lassen?.....	23
<b>3.2 Komplikationen</b> .....	<b>24</b>
<b>3.3 Gesamtscores</b> .....	<b>25</b>

3.3.1 Scores im Gesamtkollektiv.....	25
3.3.2 Gesamtscores in der Endpunktanalyse .....	32
3.3.3 Gesamtscores in Abhängigkeit vom Alter.....	35
3.3.4 Gesamtscores in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	42
3.3.5 Gesamtscores in Abhängigkeit von der Defektlokalisierung .....	47
3.3.6 Gesamtscores in Abhängigkeit von der Defektgröße.....	53
3.3.7 Gesamtscores in Abhängigkeit von Voroperationen.....	60
<b>3.4 Ergebnisse der Knieuntersuchungen.....</b>	<b>65</b>
3.4.1 Ergebnisse der Knieuntersuchungen im Gesamtkollektiv .....	65
3.4.2 Ergebnisse der Knieuntersuchungen in Abhängigkeit vom ICRS-Score.....	66
<b>3.5 Ergebnisse der Magnetresonanztomographie .....</b>	<b>69</b>
<b>3.6 Ergebnisse der arthroskopischen Untersuchungen .....</b>	<b>70</b>
<b>3.7 Ergebnisse der Histologischen Untersuchung .....</b>	<b>72</b>
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>78</b>
<b>4.1 Ergebnisse anderer Maßnahmen.....</b>	<b>78</b>
<b>4.2 Einordnung der eigenen Ergebnisse in den internationalen Vergleich.....</b>	<b>87</b>
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>92</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>94</b>
<b>7. Danksagung.....</b>	<b>109</b>
<b>8. Lebenslauf .....</b>	<b>110</b>

## **1. Einleitung**

Knorpeldefekte und konsekutive Arthrosen bedeuten für Patienten Schmerzen und Mobilitätsverlust durch Bewegungseinschränkung, welche eine erhebliche Minderung ihrer Lebensqualität zur Folge haben.

Im humanen hyalinen Knorpel befindet sich ein Zellvolumen von nur 1-10%. Dieses leitet sich von Mesenchymzellen ab, welche im Laufe ihrer Entwicklung mit der Sekretion von Interzellulärsubstanz beginnen und sich gleichzeitig zu Chondroblasten differenzieren. Mit fortschreitender Abscheidung werden die Chondroblasten auseinander gedrängt und erreichen so das Stadium des enddifferenzierten Chondrozyten. Die azellulären Bestandteile hyalinen Knorpels setzen sich größtenteils aus Wasser (65-80% des Knorpelvolumens), einer amorphen Grundsubstanz (die Matrix), in die Grundsubstanz eingelagerten fibrillären Elemente sowie Mineralsalzen zusammen. Die amorphe Grundsubstanz besteht hauptsächlich aus Glycosaminoglycanen und Hyaluronsäure-Proteoglycan-Aggregaten. Bei den fibrillären Komponenten ist besonders das Kollagen-II mit einem Anteil von 90% hervorzuheben (Eikenberg et al. 1992, Urban 1990). Zusätzlich finden sich geringe Anteile an Kollagen V, VI, IX, X und XI. Die funktionellen Eigenschaften des hyalinen Knorpels hängen insbesondere von der extrazellulären Matrix ab. Diese verhält sich ähnlich wie ein Schwamm: unter Druckeinfluss gibt sie Wasser ab, unter Entlastung nimmt sie das Wasser wieder auf. So ist hyaliner Knorpel befähigt, statische und dynamische Druckkräfte aufzunehmen und flächenhaft zu verteilen.

Die Regenerationspotenz von Gelenkknorpel ist sehr gering. Als Ursachen hierfür sind vor allem morphologische Gesichtspunkte anzuführen: zum einen befinden sich die zur Produktion von Kollagen Typ II und Proteoglykanen befähigten Chondrozyten im menschlichen Körper in einem finalen Differenzierungsstadium, in dem sie sich nicht mehr teilen und zum anderen mangelt es den Chondrozyten aufgrund ihrer Einbindung in die Matrix an Migrationsfähigkeit, um so defekte Bereiche zu repopularisieren und aktiv am Heilungsprozess zu partizipieren. Des weiteren stellt der Knorpel ein bradytrophes Gewebe dar, dessen Regenerationsfähigkeit im Vergleich zu anderen Gewebearten deutlich vermindert ist (Buckwalter et al. 1990).

Bereits die Mikrotraumatisierung des Gelenkknorpels induziert eine Veränderung des Aufbaus der extrazellulären Matrix. Der Verlust von Proteoglykanen und Kollagen Typ II wird inadäquat durch Kollagen Typ I, seltener auch Typ VI, Typ IX oder Typ X ausgeglichen (Buckwalter et al. 1990, Cheung et al. 1980, Hjiertquist et al. 1980). Dies führt zur Bildung

von biomechanisch minderwertigerem „Faserknorpel“, welcher langfristig degeneriert und zu schlechteren biomechanischen Eigenschaften führt (Metz 2001).

Es gibt mannigfaltige Ansätze und Überlegungen zu Therapiemöglichkeiten, aus denen sich bis heute zahlreiche Behandlungsformen entwickelten.

Die für die Patienten schonensten Methoden sind die nicht-invasiven. Hierunter finden sich Therapien wie Elektrostimulation, Magnettherapie, Injektionen von Kortison oder Hyaluronsäure.

Ein minimal invasives operatives Verfahren ist die Arthroskopie mit Debridement und Lavage (Baumgaertner 1990). Nachdem bereits Pridie im Jahre 1959 die Bohrung einsetzte, entwickelte unter anderem Ficat die Spongialisierung, Johnsen die Abrasion sowie Steadman die Mikrofrakturierung mit dem Ziel der Eröffnung der subchondralen Markhöhle des Knochens (Ficat et al. 1979, Steadman 1999, Johnson 2001). Ein weiterer Ansatz der operativen Therapie besteht in der Deckung von Defekten durch autogene Transplantation von Perichondrium (Hominga et al. 1990, Bruhns und Behrens 1997) beziehungsweise Periost (O'Discoll 1998). Autologes osteochondrales Material wird als Gelenkknorpelersatz ebenfalls zur Deckung von lokalisierten Defekten verwendet. Im Rahmen dieser als Mosaikplastik oder OATS (osteochondral autograft transplantation system) - Technik bezeichneten Operationsverfahren können einzelne aber auch multiple vollständige Zylinder mit Knorpel und darunter liegenden Knochenanteilen aus minder belasteten Bereichen des Gelenkes transplantiert werden (Schacher et al. 1982, Bobic 1996). Alternativ hierzu können Allografts von Fremdorganspendern als Transplantate verwendet werden (Bobic 1999, Knutsen et al. 2004).

Basierend auf der Idee, die eigenen Chondrozyten im Dienste der Regeneration der Defektzone zur Proliferation anzuregen, behandelte Peterson große und tiefe Knorpeldefekte mit autologer Chondrozytentransplantation (ACT) (Brittberg et al 1994, Peterson et al 2000). Jedoch ändern Chondrozyten in zweidimensionalen Zellkulturen ihren Phänotyp und dedifferenzieren zu fibroblastären Zellen, welche die Fähigkeit zur Produktion von Kollagen Typ II und Proteoglykanen nicht mehr besitzen (von der Mark et al. 1977).

Mit der Intention, die Redifferenzierung der Chondrozyten zu fördern, wurden verschiedenste Trägermaterialien für die Chondrozyten entwickelt. Benja und Shaffer zeigten bereits 1982, dass Agarosegele die Differenzierung von fibroblastären Zellen zu Chondrozyten fördert. Daraufhin wurden weitere Gele wie zum Beispiel Hyaluronsäuregele (Butnario-Ephrat et al. 1991), Alginat (Grandolfo et al. 1993), Polyethenoxid (Sims et al. 1996) sowie ein Alginat-Fibrin Gemisch (Perka et al. 2000) getestet. Ein weiterer Ansatz besteht in der Verwendung

von Kollagenmatrices. Aufbauend auf die experimentellen Ergebnisse von Speer (Speer et al. 1979) wurden Chondrozyten auf KollagenMatrixen vom Typ I (Frenkel et al. 1997) beziehungsweise Typ II (Nehrer et al. 1998) gebracht und zur Behandlung lokalisierter Knorpeldefekte verwendet.

In der Klinik für Orthopädie der Universität zu Lübeck wurde erstmals 1998 ein neues Therapieverfahren entwickelt, welches all diesen Problemen Rechnung tragen sollte: Im Gegensatz zu den bisher erörterten Methoden dient hier als Trägermaterial für die sogenannte matrixgekoppelte, autologe Chondrozytentransplantation (MACT) eine Kollagen-I/III-Matrix (Chondro-Gide®, Firma Geistlich Biomaterials, Wollhusen, Schweiz). Zur Kultivierung der Zellen wird patienteneigenes Serum verwendet (Behrens et al. 1999). Mikroskopische Untersuchungen des gebildeten Biokomposits zeigten eine starke Adhärenz der Chondrozyten an die Kollagen-I/III-Matrix sowie die Ausbildung der für Chondrozyten typischen sphärischen Morphologie. Mit enzymatischen Nachweismethoden konnte eine Redifferenzierung bei 93 Prozent der aufgebrauchten Zellen beobachtet werden. Weiterhin ließ sich mit immunhistologischen Methoden Typ-II-Kollagen nachweisen (Russlies et al. 2002). Fuss (Fuss et al. 2000) berichtete in transmissionselektronenmikroskopischen Aufnahmen von größtenteils chondrozytentypischer Morphologie der Zellen.

Den vielversprechenden experimentellen Ergebnissen soll nun in dieser Arbeit eine klinische Evaluation des praktischen, operativen Einsatzes der matrixgekoppelten, autologen Chondrozytentransplantation folgen.

Im Zeitraum von November 1998 bis März 2001 wurden 40 Patienten mit der matrixgekoppelten, autologen Chondrozytentransplantation behandelt. 38 dieser Patienten wiesen lokalisierte Knorpeldefekte im Knie auf, zwei lokalisierte Knorpeldefekte im oberen Sprunggelenk. Im Rahmen der klinischen Nachuntersuchung wurden im Zeitraum von November 1998 bis Oktober 2002 diese 38 Kniepatienten begleitet, von denen 31 bereits einen Zeitraum von zwei Jahren oder länger seit der Operation hinter sich hatten. Die hieraus hervorgegangenen Ergebnisse wurden dokumentiert und mit den präoperativen verglichen.

### *Ziele dieser Arbeit*

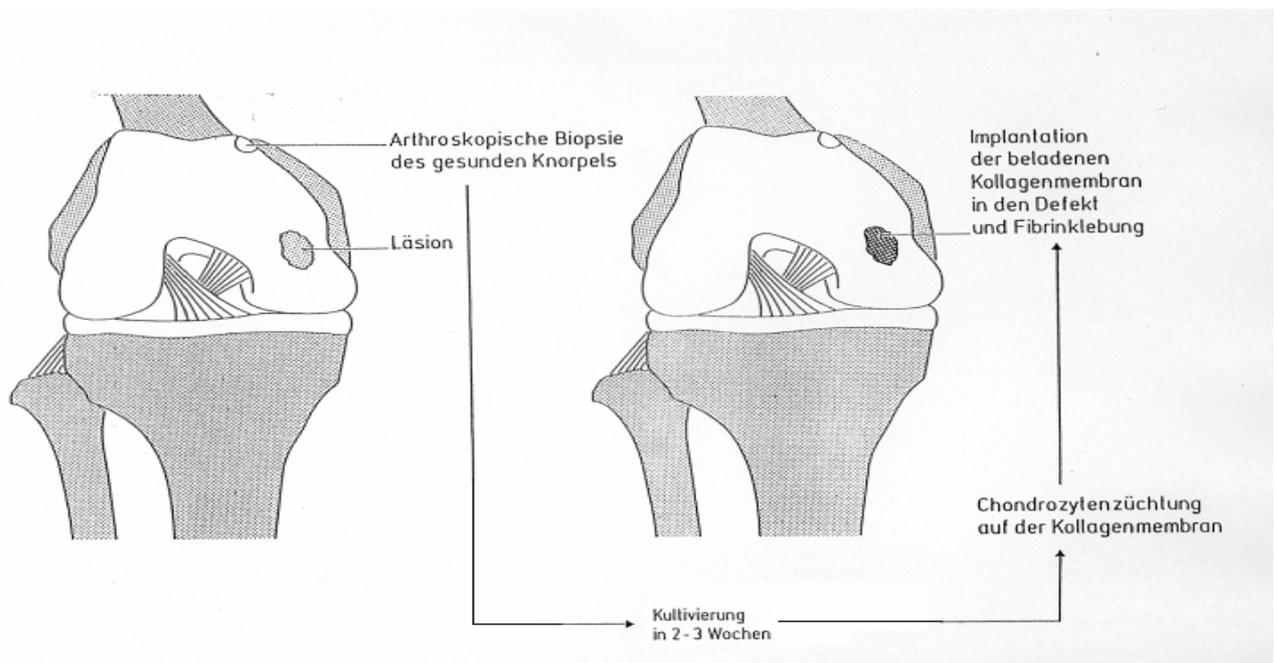
Ziel dieser Studie war es, die folgenden Fragen zu klären:

- Lassen sich subjektive und objektive Erfolge bei der Behandlung lokaler Knorpeldefekte mit der matrixgekoppelten, autologen Chondrozytentransplantation nachweisen?
- Welche Kriterien beeinflussen das postoperative Ergebnis?
- Stimmen die subjektiven und objektiven Ergebnisse mit denen arthroskopischer, histologischer und bildgebender Verfahren überein?

## 2. Methodik

### 2.1 Die matrixgekoppelte autologe Chondrozytentransplantation

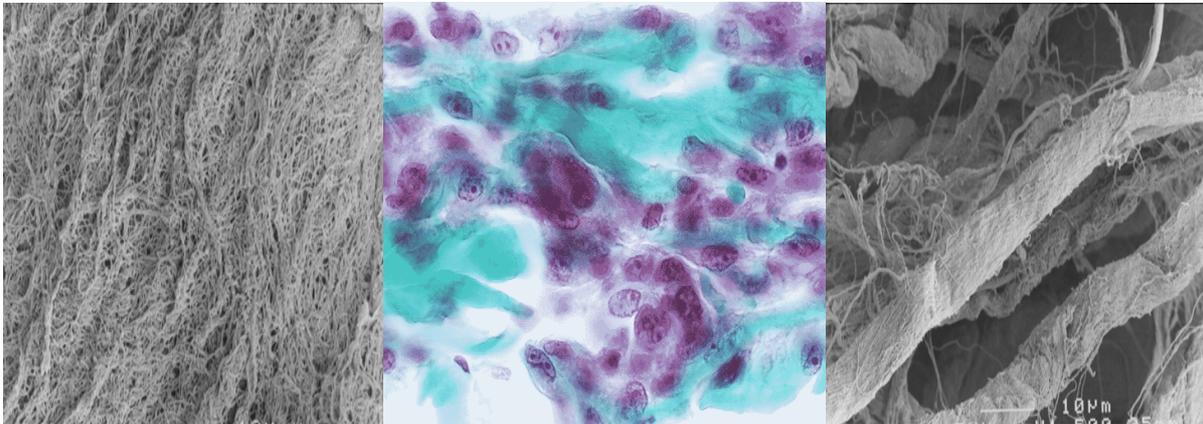
Nach Ausreizung konservativer Maßnahmen und diagnostisch durch bildgebende Verfahren verifizierten Knorpelschäden wurde die Indikation zur Arthroskopie gestellt. Diese wurde unter Vollnarkose beziehungsweise Spinalanästhesie sowie Oberschenkelblutsperre durchgeführt. Nach Inspektion des Defektbereiches fand bei lokalisierten Knorpeldefekten III. bis IV. Grades nach Outerbridge (Outerbridge 1961) in der selben Sitzung eine Gewebeentnahme statt.



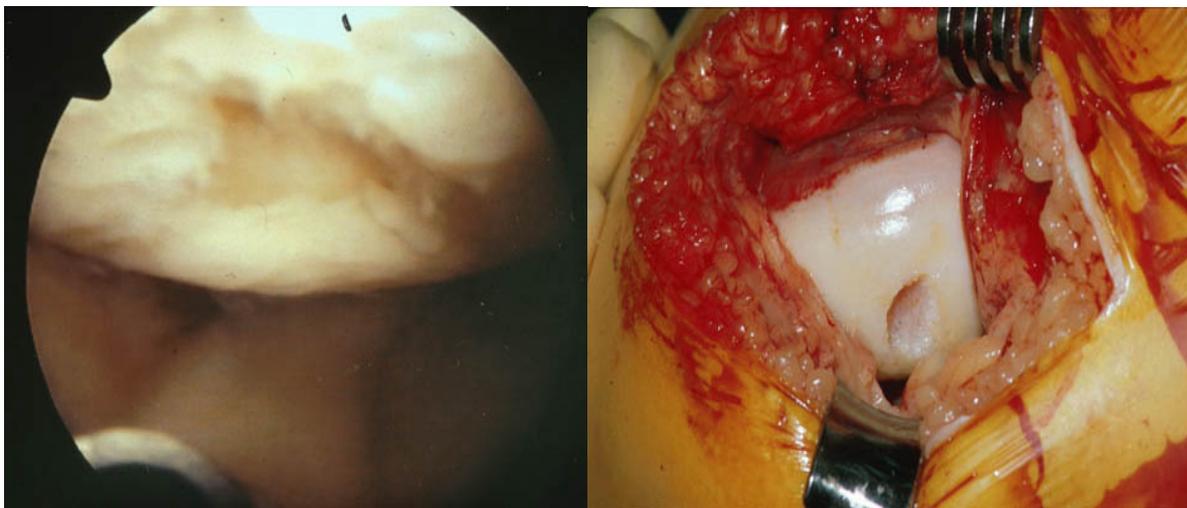
**Abbildung 1: Schematische Darstellung der matrixgekoppelten autologen Chondrozytentransplantation (MACT).**

Hierbei wurde aus dem wenig belasteten Notchbereich mit Hilfe eines Meißels eine suffiziente Menge an Knorpel zur Zellgewinnung entnommen und zusammen mit autogenem Serum in einem Transportbehälter zur Firma Verigen Transplantation Service (VTS, Kopenhagen, Dänemark) gesendet. Die bevorzugte Entnahmestelle stellte die in 32 Fällen genutzte medioapikale Region des medialen Femurkondylus dar, in zwei Fällen wurde der Knorpel vom lateralen Femurkondylus extrahiert. Die durchschnittliche Entnahmemenge betrug 220mg Knorpelgewebe ( 41mg bis 880mg). Mittels enzymatischem Abbaus der sie umgebenden Matrix erfolgte eine Isolation der Chondrozyten aus dem gewonnenen Biopsat.

In Folge dessen wurden die Chondrozyten für vier Wochen kultiviert, bevor sie drei Tage vor der Implantation auf die Kollagen-I/III-Matrix (Chondro-Gide®, Firma Geistlich Biomaterials, Wollhusen, Schweiz) aufgebracht wurden (etwa eine Million Zellen pro cm<sup>2</sup>) (siehe Abbildung 2).



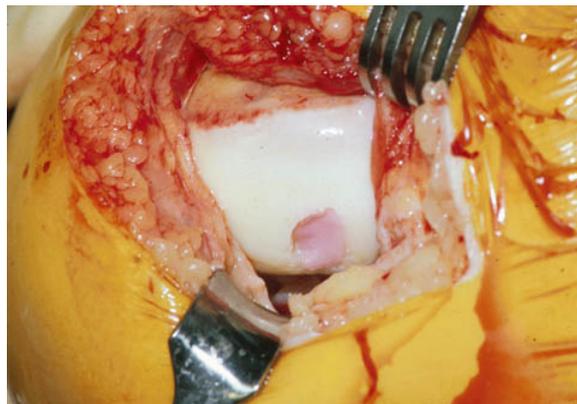
**Abbildung 2a/b/c: Glatte Seite der Kollagen I/III-Matrix (links), Histologische Darstellung der Chondrozyten auf der Matrix nach drei Tagen (Masson-Goldner, 40x) (mitte), Rauhe Seite der Kollagen I/III-Matrix (rechts).**



**Abbildung 3a/b: Arthroskopische Darstellung eines Defektbereiches Grad IV nach Outerbridge (links), Offene Darstellung des Defektbereiches nach Arthrotomie des Kniegelenks (rechts).**

In den letzten drei Tagen erfolgte zusätzlich die Kultivierung mit autologem Serum. Insgesamt kam es so zu einer Vervielfachung der Zellzahl; im Mittel von  $0,34 \times 10^6$  bei Entnahme zu  $16,34 \times 10^6$  bei Beladung der Matrix. Auch die Zellvitalität, gemessen nach Trypan-Blau Färbung mittels Auszählung in der Neubauer-Zählkammer änderte sich im Durchschnitt von 70,8% auf 95,2%.

In einer zweiten, offenen Operation erfolgte die Implantation der Chondrozyten in den Defektbereich. Dieser Eingriff wurde unter Vollnarkose und Blutsperre durchgeführt. Nach Arthrotomie erfolgte das Debridement des Defektbereiches bis auf die subchondrale Lamelle. Daraufhin wurde entsprechend einer dem Ausmaß und der Geometrie des Defektes entsprechenden Schablone ein äquivalentes Exemplar aus der chondrozytenbeladenen Chondro-Gide<sup>®</sup>-Matrix herausgeschnitten und mit der zellbeladenen Fläche zum subchondralen Knochen zeigend in den Defekt eingepasst (siehe Abbildung 4).



**Abbildung 4: Implantation der chondrozytenbeladenen Matrix.**

Zur Fixation des Implantates wurde partiell-autologer Fibrinkleber (PAF, Tissucol<sup>®</sup>, Immuno) verwendet. Nach Anpressen des Implantates und einer Kontrolle bezüglich der Transplantatsstabilität mittels Durchbewegen des Knies erfolgte die Einlage eines intraartikulären Redons und der Wundverschluß.

Postoperativ wurde nach einer Woche mit passive Bewegungsübungen von bis zu sechs Stunden täglich auf der CPM-Schiene (Continuous-passive-motion) begonnen. Einer sechswöchigen Tippbelastung folgte mit unterstützenden krankengymnastischen Übungen zur Stabilisierung und Muskelkräftigung eine zunehmende Belastungssteigerung. Die Vollbelastung war nach 18 Wochen erreicht.

## **2.2 Befunderhebung**

### **2.2.1 Scores**

Als Grundlage zur Bewertung subjektiver und objektiver klinischer Parameter dienten vier verschiedene Scores: Der Meyers-Score, der Tegner-Lysholm-Aktivitätsscore, der Lysholm-Gillquist-Score sowie der ICRS-Score.

### **2.2.2 Erste Untersuchung**

Nachdem entsprechend den durch klinische und bildgebende Diagnostik gewonnenen Befunden die Indikation zur Arthroskopie gestellt worden war, erfolgte begleitend die Aufnahme der Patienten in das Studienprotokoll. Hier wurde neben Alter, Gewicht und Größe auch bestehende Allergien sowie die Anzahl und die Facharztbezeichnung zuvor konsultierter Ärzte erfasst. Bezüglich des zu behandelnden Knies machten die Patienten Angaben über die Art (traumatisch oder schleichend) der Schädigung, bisherige konservative Therapiemaßnahmen und Art und Anzahl zuvor erfolgter Operationen. Ferner wurden die Funktion, Blockierungserscheinungen, Instabilitäten und Belastbarkeit des Knies sowie das Ausmaß der daraus resultierenden Einschränkung ihres Alltages klassifiziert. In einer ausführlichen klinischen Untersuchung wurden Bewegungsmaße, Umfang, Patellaposition, die mechanische Achse, anteroposteriore sowie mediolaterale Bandstabilität, etwaige Ergussbildung und Krepitationen und ferner Druckschmerzhaftigkeiten im Bereich des Gelenkspaltes geprüft und notiert.

Die Patienten durchliefen ein standardisiertes Programm bildgebender Verfahren. Röntgenaufnahmen des Knies in zwei Ebenen, zum einen im anterior-posterioren, zum anderen im seitlichen Strahlengang folgten magnetresonanztomographische (MRT) Aufnahmen. Innerhalb eines ausführlichen Aufklärungsgespräches wurden die Patienten präoperativ über die Technik der matrixgekoppelten, autologen Chondrozytentransplantation informiert. Etwaige Risiken und Komplikationen, sowie alternative Therapieoptionen wurden erläutert. Alle an der Studie beteiligten Patienten gaben vor dem Eingriff ihre schriftliche Einwilligung. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät hatte die Studie am 06.05.1998 (Aktenzeichen 98/056) genehmigt gehabt.

### **2.2.3 Gewinnung perioperativer Daten**

Daten wie Anzahl, Lokalisation und Größe des Defektes konnten aus den Operationsprotokollen abgeleitet werden. Gleichfalls konnten hieraus auch Informationen über Operationsdauer, Dauer der Blutsperre und besondere intraoperative Befunde und Maßnahmen gewonnen und dokumentiert werden.

Die von der Firma Verigen Transplantation Service (VTS, Kopenhagen, Dänemark) übermittelten Daten bezüglich Resultate der Zellkultivierung, insbesondere Zellzahl und Vitalität wurden vermerkt.

#### **2.2.4 Postoperative Nachuntersuchung**

Im Rahmen postoperativer Kontrolluntersuchungen wurden die Patienten 3, 6, 12, 18, 24 und 36 Monate nach dem Eingriff einbestellt. Hier erfolgte eine Befragung der Patienten im Sinne der vier verschiedenen Fragebögen. Wurden der Meyers-Score, der Tegner-Lysholm-Aktivitätsscore und der Lysholm-Gilquist-Score bei jedem Besuch angewandt, fand der ICRS-Score entsprechend den Vorgaben der International Cartilage Repair Society (ICRS) nur präoperativ und bei den Untersuchungen ab zwölf Monaten postoperativ Verwendung. Neben der Befragung erfolgte eine eingehende klinische Untersuchung des betroffenen Kniegelenkes. Die Evaluation erfolgte mittels des „2000 Knee Evaluation Form“, der ein Teil des „ICRS Evaluation Package“ darstellt.

Magnetresonanztomographische Aufnahmen zur Verlaufskontrolle wurden nach 3, 6, 12 und 24 Monaten angefertigt.

Durch die bei sechs Patienten gestellte Indikation zur diagnostischen Re-Arthroskopie konnte eine arthroskopische Beurteilung des Implantates zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt werden.

Im Rahmen dieser Arthroskopien konnten Biopsate von zwei Millimeter Durchmesser aus dem Defektareal gewonnen werden, bestehend aus dem Regeneratgewebe und dem subchondralen Knochen. Nach Fixation in 4 % Formaldehyd wurden die Proben an das Institut für Anatomie der Christian Albrecht Universität Kiel gesendet. Dort wurden die Biopsien in Paraffin eingebettet und 7 ¼ mm dicke Schnitte angefertigt. In folge dessen konnten die Präparate mit Toluidinblau sowie einer Spezialfärbung zum Nachweis von Kollagen Typ I und Kollagen Typ II eingefärbt und evaluiert werden.

#### **2.3 Patientengut**

Das Patientengut umfasst 38 Patienten, bei denen sich die Operationsindikation aus einem lokalisierten Knorpelschaden im Knie ergab. Zwei weitere Patienten wurden aufgrund eines lokalisierten Knorpelschadens im oberen Sprunggelenk einer Operation zugeführt. Somit wurden insgesamt 40 Patienten zwischen November 1998 und März 2001 mit der MACT behandelt

### 2.3.1 Kriterien zur Operationsindikation

Entsprechend des bei der Ethikkommission eingereichten Antrages (Aktenzeichen 98/056) Einschlusskriterien: Männer oder Frauen im Alter von 18 bis 60 Jahren mit lokalisierten Knorpelschäden am Knie und einer schriftlichen Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie.

Ausschlusskriterien: eine entzündliche Arthritis, ein nicht stabiles Kniegelenk, eine totale Menishektomie, eine unkorrigierbare varus oder valgus Abnormität, ein am Idealgewicht des Metropolitan Life Index gemessenes Übergewicht von 50 Prozent oder mehr, eine unkorrigierbare Fehlstellung der Patella sowie eine fehlende Einverständniserklärung

### 2.3.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv beinhaltete 19 männliche beziehungsweise weibliche Personen (jeweils 50%). Das Durchschnittsalter dieser Patienten zum Zeitpunkt der MACT betrug 35,29 Jahre. Der Jüngste Patient war 18, der älteste 58 Jahre alt. 12 Patienten (31,58%) waren zwischen 18 und 32 Jahren, 21 Patienten (55,26%) zwischen 33 und 46 sowie fünf weitere (13,16%) im Bereich von 47 bis 60 Jahren. Mit 85,38 kg lag das Durchschnittsgewicht innerhalb einer Spanne von 57kg und 160kg (siehe Diagramm 1), wobei acht Personen keine Angaben machten.

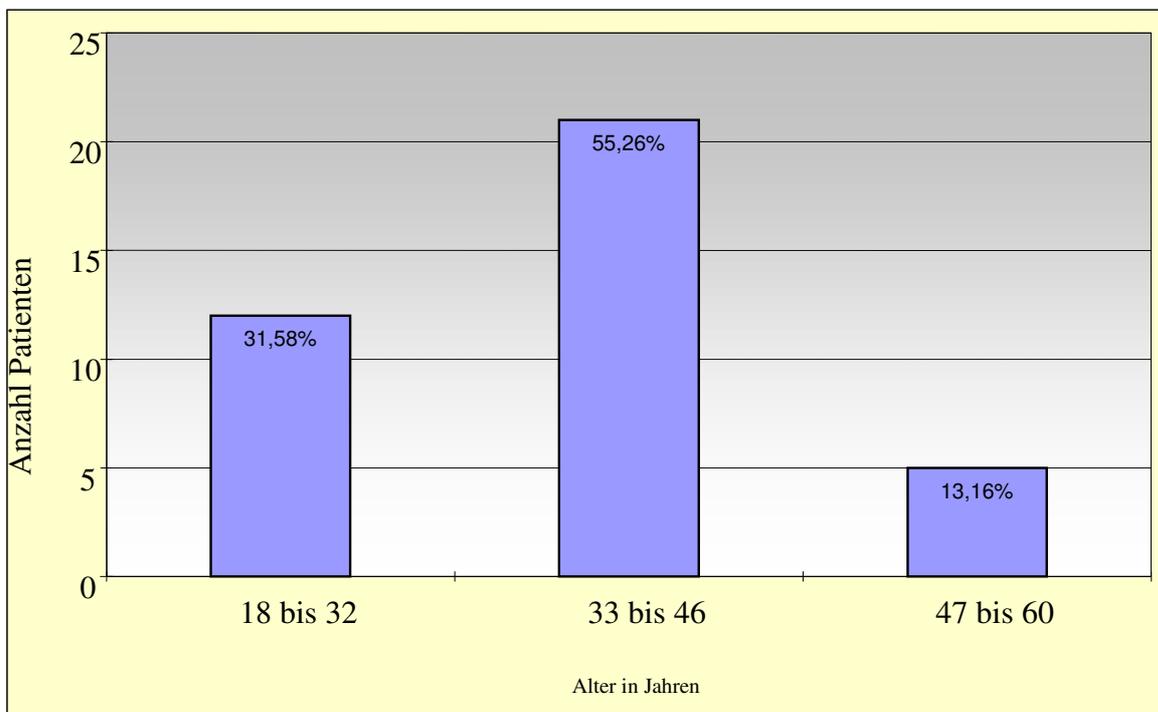


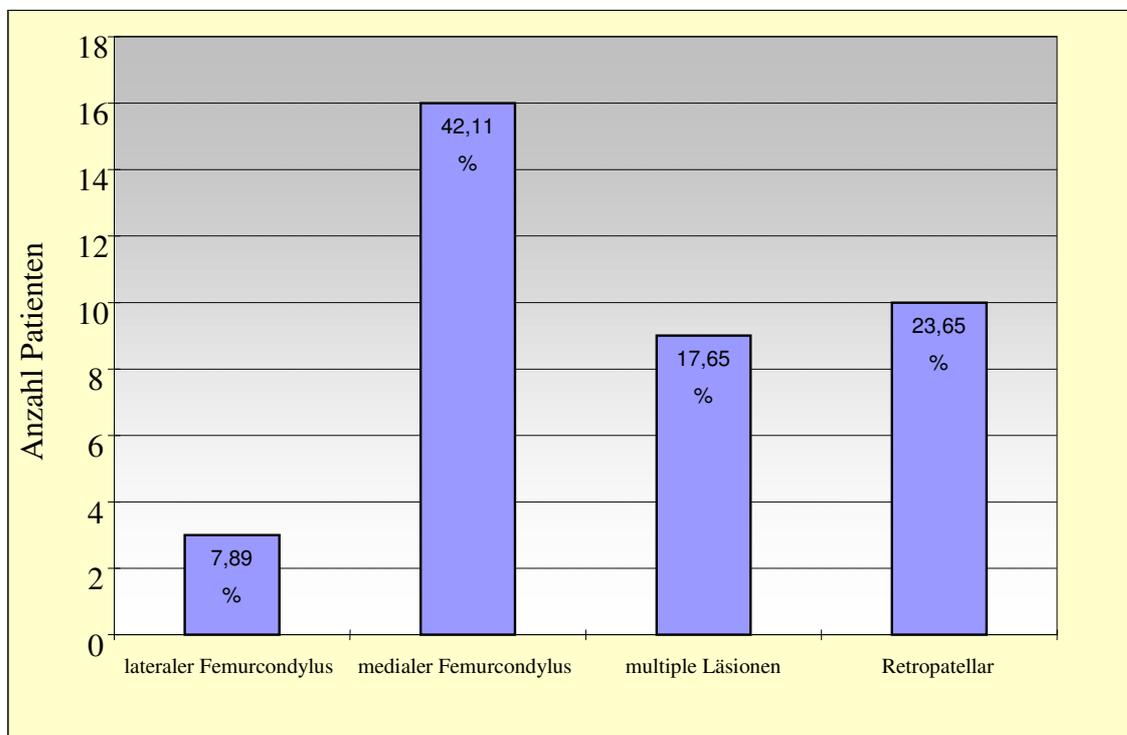
Diagramm 1: Verteilung des Patientenalters zum Zeitpunkt der Operation (n=38).

Dies gilt auch für den Body-Maß-Index (BMI), welcher in der Mitte bei 28,06 (19,61 bis 58,06) lag. Der kleinste Patient war 160cm groß, der größte 190cm. Der Durchschnittswert liegt bei einer Länge von 174,63cm.

Bei sechs von 38 Patienten waren Allergien bekannt. Neben einer Unverträglichkeit gegen Penicillin, von der drei Patienten berichteten, gaben zwei an gegen Hausstaub und Milben allergisch zu reagieren. Jeweils einer Person war eine Allergie gegen Kontrastmittel und Nickel-III-Sulfat beziehungsweise Diclofenac, Erdbeeren und Nüsse bekannt. Von zwei Patienten lagen keine Angaben vor.

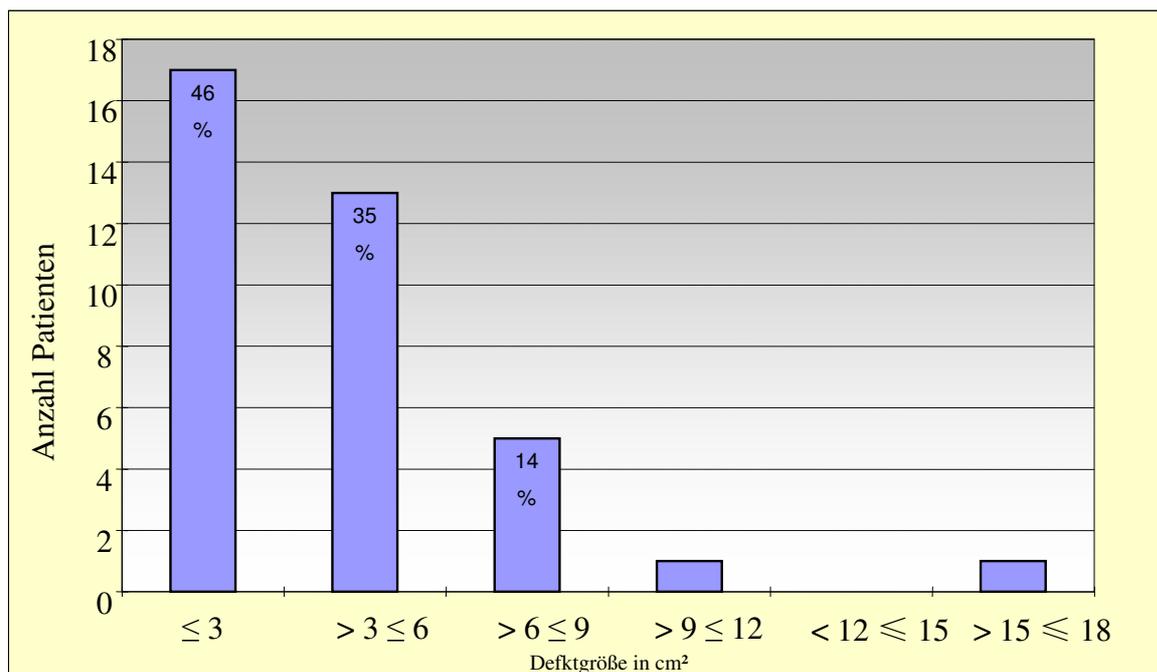
Eine Ursache für die Knorpelläsion des Knies war bei vielen Patienten nicht eruierbar. So gaben 20 befragte (58,82%) als Antwort auf diese Frage „unbekannt“ an. Bei acht Personen (23,53%) ergab sich ursächlich ein Unfall für den Schaden, sechs Personen (17,65%) brachten „tägliche Aktivitäten“ in kausalen Zusammenhang mit diesem Ereignis.

Die Lokalisation des Defektes war überwiegend am medialen Kondylus zu finden. 16 Patienten (42,11%) wiesen hier einen behandlungsbedürftigen Schaden auf. Bei zehn Personen (26,32%) lag er isoliert retropatellar. Mit einer Häufigkeit von drei (7,89%) war ein alleiniger Schaden des lateralen Kondylus am seltensten. Bei weiteren neun Personen (23,68%) fanden sich multiple Läsionen (siehe Diagramm 2).



**Diagramm 2: Verteilung der Lokalisation des Knorpeldefektes (n=38).**

Die Defektgröße variierte zwischen insgesamt  $0,64\text{cm}^2$  und  $17,75\text{cm}^2$ , wobei zu erwähnen ist, dass die Flächen bei multiplen Läsionen kumulativ addiert wurden. Der Mittelwert lag bei  $4,08\text{cm}^2$ . Mit einer Häufigkeit von 17 (45,95%) war der Bereich von null bis drei Quadratzentimetern am häufigsten vertreten. In den Größenbereich zwischen drei und sechs Quadratzentimetern ließen sich die Knorpeldefekte von 13 Patienten (35,11%) einordnen. Weitere fünf Defektbereiche waren zwischen sechs und neun Quadratzentimetern groß. Darüber hinaus fand sich bei einer Person eine Defektgröße im Bereich neun bis zwölf und weiterhin eine mit einer Läsion zwischen 15 und 18 Quadratzentimetern (siehe Diagramm 3). Elf Patienten (32,35%) hatten sich vor diesem Eingriff noch keiner Operation am betroffenen Knie unterzogen, 13 Patienten (38,23%) waren zu diesem Zeitpunkt bereits einmal operiert, vier Patienten (11,76%) hatten bereits zwei Eingriffe hinter sich, bei einer Person waren es drei (2,9%) und fünf weitere (14,71%) waren bereits mehr als drei mal operiert worden. Bei vier Patienten (11,71%) konnten keine eruierten Angaben erfragt werden.



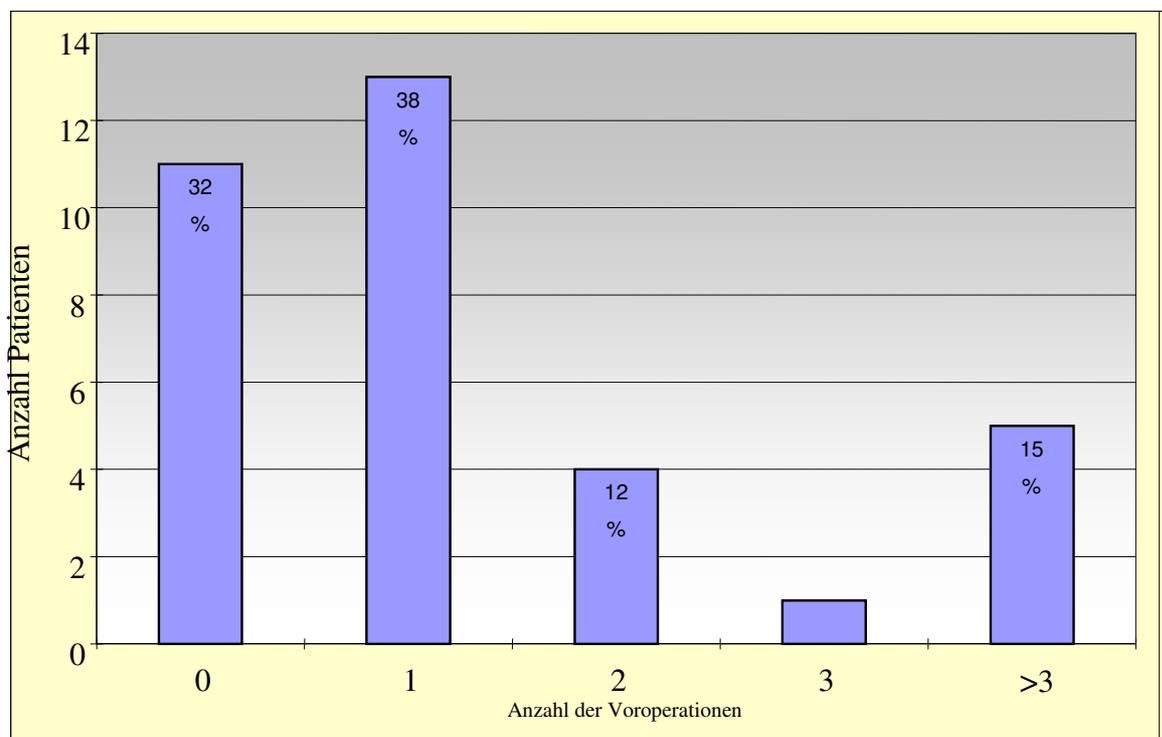
**Diagramm 3: Verteilung der Defektgröße im Patientenkollektiv (n=37).**

Insgesamt wurden am Gesamtkollektiv 47 Voroperationen durchgeführt (siehe Diagramm 4). Mit 28 (59,57%) Eingriffen waren Debridements, Lavages und Mikrofrakturierungen die häufigsten Operationen, gefolgt von zehn (21,28%) Meniskus-Operationen. Zwei Patienten (4,3%) gaben an, dass bei ihnen eine rein diagnostische Arthroskopie durchgeführt wurde. Andere Operationsarten, wie Umstellungsosteotomie, Rekonstruktion des vorderen

Kreuzbandes, Periostdübelung und Gelenkkörperentfernung wurden jeweils nur einmal durchgeführt.

Bevor die Patienten in die Orthopädische Klinik des Universitätsklinikums Lübeck kamen, konsultierten sie vorher ein bis fünf Ärzte. Elf Personen (35,48%) befanden sich zuvor in der Behandlung eines Arztes, zehn (32,26%) begaben sich zu zwei Kollegen, fünf weitere (16,13%) suchten drei Ärzte auf. Vier Personen (12,90%) stellten sich bei vier verschiedenen Ärzten vor und bei einem Patienten war sogar die Konsultation fünf verschiedener Ärzte zu vermerken. Sieben Personen machten zu diesem Punkt keine Angaben.

Eine überwiegende Mehrheit der Patienten (28) suchte Fachärzte für Orthopädie auf. Daneben begaben sie sich in die Behandlung bei Allgemeinmedizinern (7) und Chirurgen (6). Auch zu diesem Punkt lagen bei sieben Patienten keine Daten vor.



**Diagramm 4: Verteilung der Anzahl an Voroperationen unter dem Patientenkollektiv.**

### **3. Ergebnisse**

Alle hier dargestellten Ergebnisse sind im Rahmen der klinischen Nachuntersuchung der MACT im Zeitraum zwischen November 1998 und Oktober 2002 erfasst und dokumentiert worden.

Zum Zeitpunkt des Abschlusses dieser Studie lag bei 31 Patienten die Operation bereits 24 Monate oder länger zurück. Von diesen 31 Patienten war es möglich, bei 25 (80,65%) Ergebnisse nach 2 Jahren postoperativ zu eruieren.

Bereits 15 Personen hatten im Oktober 2002 einen Zeitraum von 36 Monaten oder länger seit der Operation hinter sich. In diesem Rahmen konnten Ergebnisse nach drei Jahren von elf Patienten (73,33%) erfasst und ausgewertet werden.

Insgesamt war es möglich, bei 32 von 38 Patienten (84,21%) valide präoperative und postoperative Untersuchungsergebnisse zu erzielen, welche in diese Studie mit einfließen. Der längste Nachuntersuchungszeitraum beträgt 36 Monate, der kürzeste 6. Die mittlere Nachuntersuchungszeit beträgt 26,25 Monate.

Zwölf Patienten konnten bis 36 Monate nachuntersucht werden, vierzehn bis 24 Monate, einer bis 18 Monate, vier bis zwölf Monate und eine Person nur bis 6 Monate postoperativ .

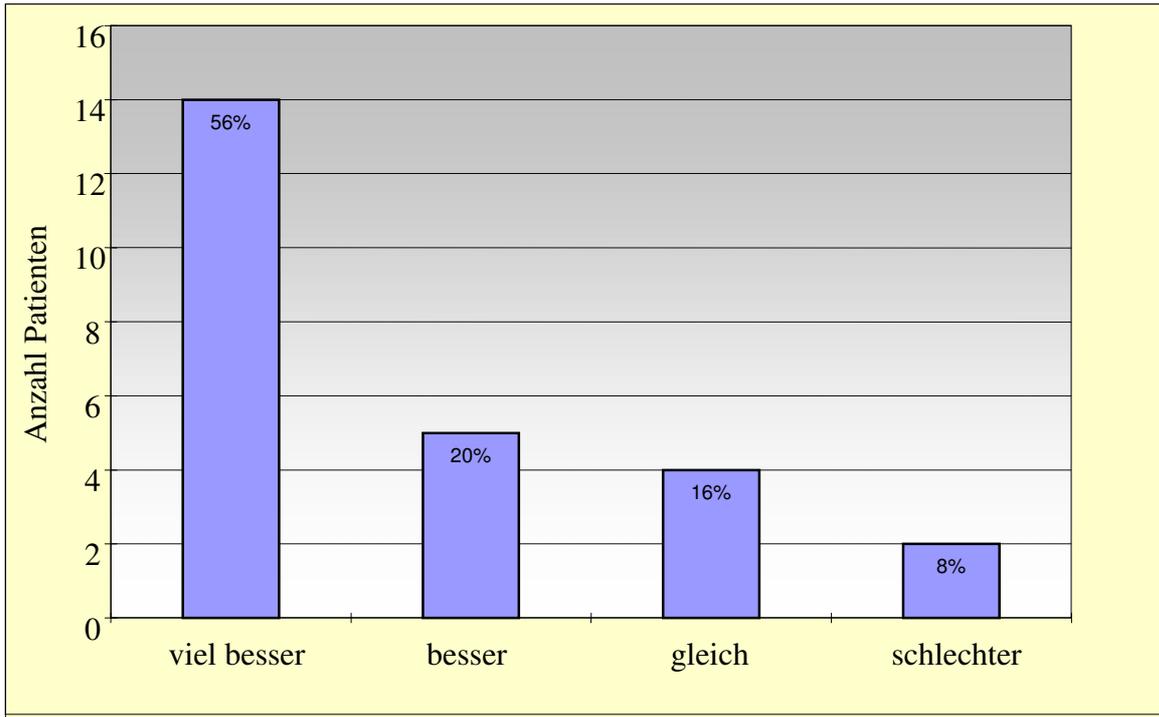
#### **3.1 Subjektive Parameter**

##### **3.1.1 Zustand des Knies postoperativ im Vergleich zum präoperativen**

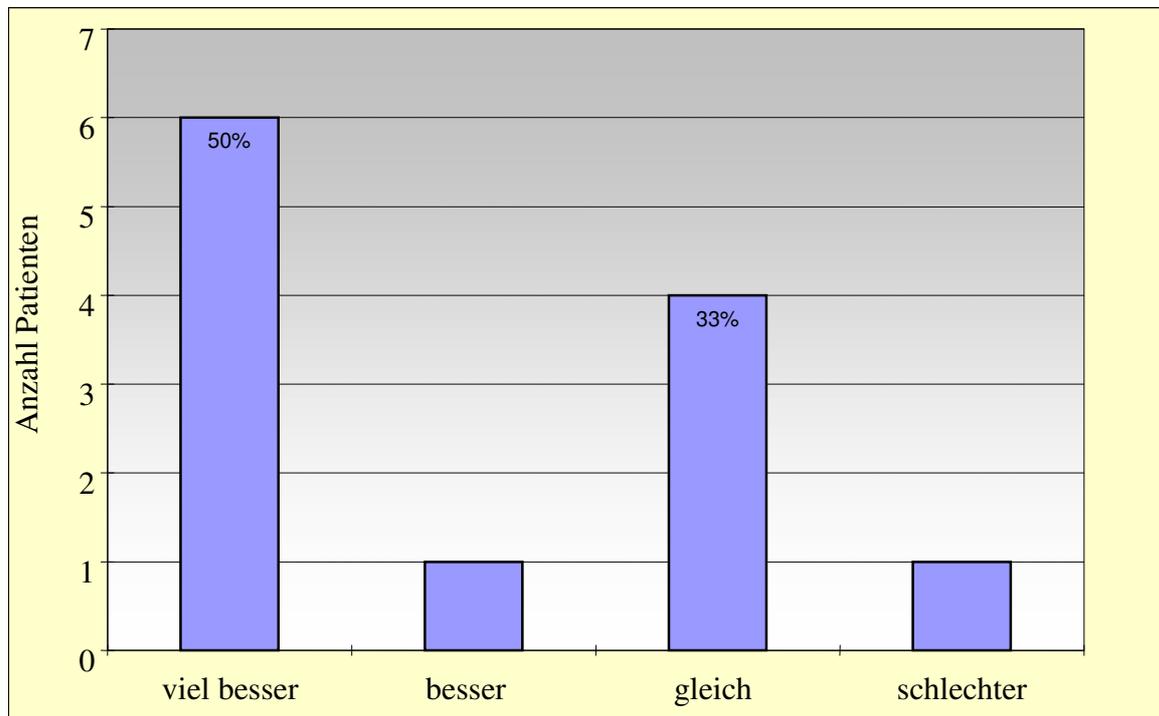
Im Rahmen der klinischen Nachuntersuchung wurde zur Erfassung subjektiver Parameter nach 24 und 36 Monaten den Patienten die Frage gestellt, wie sie den Zustand des Knies im Vergleich zu dem präoperativen beurteilten. Die möglichen Antworten hierauf waren „viel besser“, „besser“, „gleich“, „schlechter“ oder „viel schlechter“.

Nach 2 Jahren wertet ein überwiegender Anteil von 14 Patienten (56%) den Zustand des Knies als viel besser. Weitere fünf Patienten (20%) bewerten ihr Knie im Vergleich zum präoperativen Status mit besser. Demnach ist eine subjektive Besserung des Kniezustandes bei insgesamt 19 von 25 Patienten (76%) eingetreten. Von keiner subjektiven Veränderung des Kniestatus berichteten vier Patienten (16%). Bei zwei Patienten (8%) war subjektiv eine Verschlechterung des Zustandes eingetreten (siehe Diagramm 5).

Als Parameter, welche als Begründungen für die entsprechenden Wertungen eine Rolle spielten, galten hauptsächlich Schmerzen und die Gelenkfunktion.



**Diagramm 5: Subjektive Einschätzung des Kniezustands 24 Monate postoperativ im Vergleich zu präoperativ (n=25) .**



**Diagramm 6: Subjektive Einschätzung des Kniezustands 36 Monate postoperativ im Vergleich zum präoperativen (n=12).**

Nach 36 Monaten gaben sechs von zwölf befragten Patienten (50%) ihren postoperativen Kniezustand im Vergleich zum präoperativen als viel besser an. Bei einer war er besser. Vier Personen (33,33%) gaben subjektiv keine Veränderungen an und eine Person (8,33%) bezeichnete ihren Zustand sogar als schlechter im Vergleich (siehe Diagramm 6).

### **3.1.2 Funktion des Knies und dessen Auswirkung**

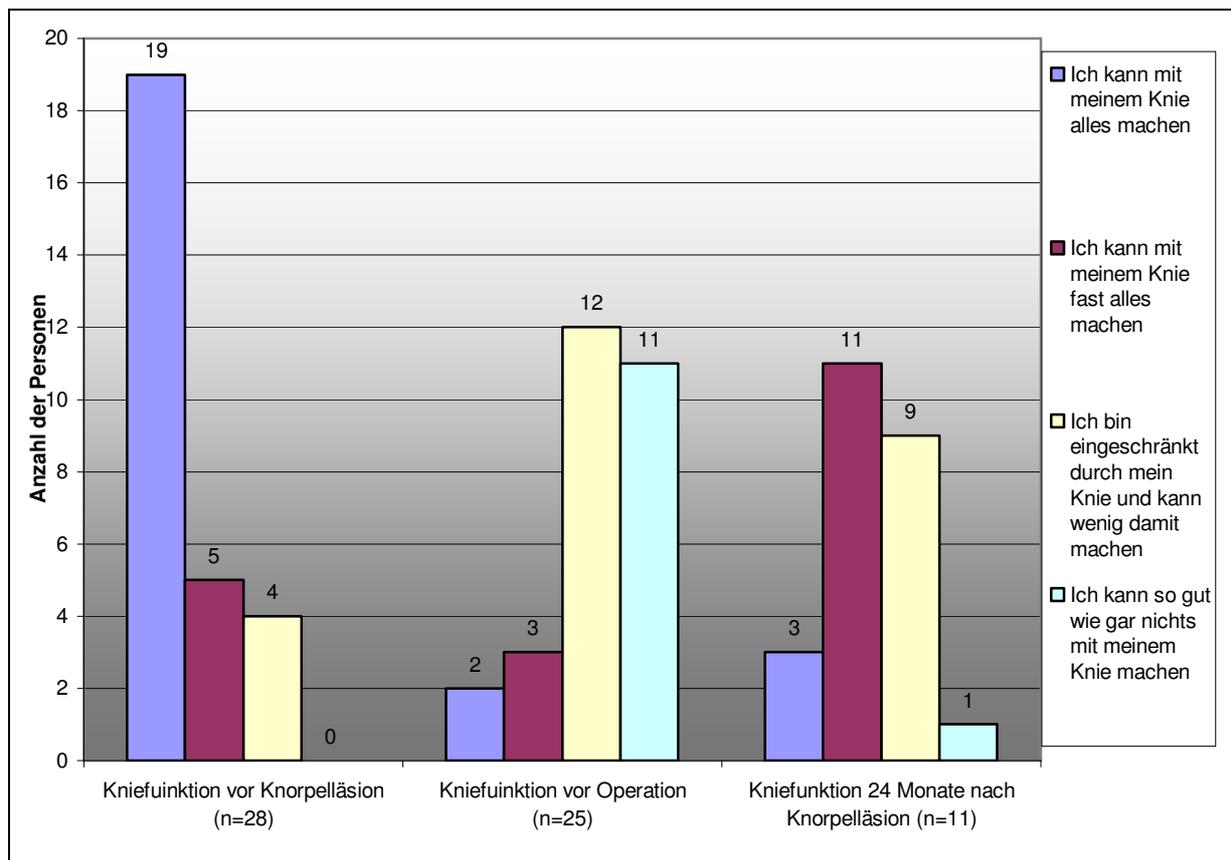
Eine weitere Frage zur Erfassung der subjektiven Beurteilung der MACT-Operation bezieht sich auf die Funktion des Knies und dessen Auswirkung auf die Lebensqualität. Hier sollte von den Patienten die Funktion des Knies und konsekutive Beeinträchtigung der Lebensqualität vor der Verletzung, vor der Operation sowie schließlich aktuell zwei Jahre nach der Operation (beziehungsweise eineinhalb Jahre bei denen die noch keine 24 Monate postoperativ erreicht hatten) verglichen werden. Als Antwortmöglichkeiten gab es: „Ich kann mit meinem Knie alles machen“, „ich kann mit meinem Knie fast alles machen“, „ich bin eingeschränkt durch mein Knie und kann wenig damit machen“ und „ich kann so gut wie gar nichts mit meinem Knie machen“.

Vor der Knorpelverletzung, so erinnern sich die Patienten, konnte eine große Mehrheit von 19 (67,86%) alles mit ihrem Knie machen, weitere fünf (17,86%) konnten fast alles mit dem Knie machen. Vier Patienten (14,29%) fühlten sich bereits vor der bemerkten Läsion der Knorpelfläche des Knies eingeschränkt. Bei zehn Personen des Gesamtkollektives lagen keine verwertbaren Angaben vor.

Dieses Bild änderte sich bei der Betrachtung der Kniefunktion nach eingetretener Knorpelläsion direkt vor der Operation. Nun werten nur noch zwei Patienten (7,14%) die Funktion des Knies und konsekutive Beeinträchtigung ihres Lebens als uneingeschränkt, drei Personen (10,71%) geben an, fast alles mit dem Knie machen zu können. Eine Einschränkung durch ihr Knie, welche so gravierend ist, dass sie daher nur wenig machen können wird von einer Mehrzahl von zwölf Patienten (42,86%) angeführt. Weitere elf (39,29%) geben zu diesem Zeitpunkt sogar an, so gut wie gar nichts mit dem Knie machen zu können.

Zwei Jahre nach der MACT-Operation geben von den hier insgesamt evaluierten 25 Personen drei (12,50%) eine uneingeschränkte Funktion des Knies an, elf (45,83%) fühlen sich geringfügig eingeschränkt und geben an, mit dem Knie fast alles machen zu können. Neun Patienten (37,50%) berichten, durch das Knie eingeschränkt zu sein und wenig damit machen zu können. Eine totale Beeinträchtigung der Lebensqualität in der Form, dass sie aufgrund des Knies so gut wie gar nichts machen können wird von einer Person (4,17%) berichtet.

Drei der zur Kniefunktion vor der Verletzung und Operation befragten Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt noch nicht die zwei Jahre postoperativ erreicht. Von diesen, nach 18 Monaten befragten, gab zum aktuellen Status einer an mit dem Knie fast alles machen zu können. Die anderen beiden berichteten von einer durch eine eingeschränkte Kniefunktion beeinträchtigte Lebensqualität (siehe Diagramm 7).



**Diagramm 7: Subjektive Beurteilung der Kniefunktion .**

Insgesamt wird deutlich, dass entsprechend der subjektiven Einschätzungen der Patienten eine Kniefunktion, wie sie vor der Knorpelläsion bestand durch die MACT nicht vollständig erreicht werden kann. Jedoch ist es möglich die durch die Knieverletzung entstandene Beeinträchtigung durch diese Technik mindern und zu verbessern.

### 3.1.3 Würden sie sich wieder operieren lassen?

Zur abschließenden Beurteilung der Patientenzufriedenheit wurden die Patienten mit der Frage konfrontiert, ob sie sich ein weiteres mal einem Operationsverfahren mit der MACT-Technik unterziehen würden.

Nach zwölf Monaten antworteten von 26 befragten Personen 21 (80,77%) mit ja auf diese Frage. Vier Personen (15,38%) verneinten dies und eine (3,85%) war sich nicht sicher.

Zwei Jahre nach der Operation würden sich 18 (72,0%) von 25 interviewten Personen ein weiteres mal mit der MACT behandeln lassen. Die anderen sieben (28,0%) würden dem nicht zustimmen.

Von den elf nach drei Jahren befragten Personen gaben acht (66,67%) an, sich erneut einer Therapie mit der MACT zu unterziehen. Vier Personen (33,33%) wären dazu nicht bereit.

### **3.2 Komplikationen**

In diesem Abschnitt soll eine Übersicht über die postoperativ aufgetretenen Komplikationen gegeben werden, welche weitere Behandlungen und im speziellen weitere Eingriffe am betroffenen Knie erforderlich machten.

Direkt nach der Operation traten bei zwei Patienten Komplikationen auf. Hierbei handelte es sich um anhaltende Gelenkergüsse, welche abpunktiert wurden.

Ein weiterer Patient entwickelte sieben Monate nach MACT im Bereich des medialen Femurkondylus progrediente Schmerzen. Im weiteren Verlauf der Beobachtung stellten sich Gelenkbeschwerden in Arm-Schulterbereich, der Hüftgelenke und des kontralateralen Knies ein. Aufgrund der Anamnese ( der Patient hatte über Jahre in kühlen, feuchten Räumen gearbeitet) und der Laborbefunde wurde die Diagnose einer Polyarthrose gestellt.

Im Rahmen eines stationären Aufenthaltes entwickelte ein Patient, der zur Laminektomie und Spondylodese stationär aufgenommen worden war, auf dem Boden einer tiefen Beinvenenthrombose eine Lungenembolie. Diese Komplikation trat elf Monate nach MACT auf; der Patient war vor der Operation an der Wirbelsäule unter Vollbelastung mobil.

Ein Jahr nach der Transplantation ergab sich aufgrund progredienter, unter Belastung auftretender Beschwerden medialseitig bei einer Person die Indikation zu einem erneuten Eingriff mittels des ACT-Verfahrens an deren betroffenem Knie.

Aufgrund zunehmend stärker gewordenen Schmerzen und funktionellen Einschränkungen entschloss sich ein weiterer Patient im 19. postoperativen Monat zum Einbau einer Endoprothese am transplantierten Gelenk.

24 Monate nach der MACT-Operation am lateralen Femurkondylus konsultierte ein weiterer Patient dieses Gesamtkollektives mit retropatellaren Beschwerden die Klinik für Orthopädie. Bei der hier durchgeführten diagnostischen Arthroskopie wurde die Indikation für eine erneute Transplantation autologer Chondrozyten gestellt.

Nach 28 Monaten entschloss sich ein Patient des Kollektives aufgrund neu aufgetretener, medial betonter, belastungsabhängiger Gelenkschmerzen zur Re-Arthroskopie, innerhalb

derer ein Debridement mit Lavage bei gutem arthroskopischem Gesamtbild durchgeführt wurde.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die zum Endpunkt dieser Studie erreichte Prozentzahl von 81,58% (31 von 38 Patienten) an Patienten ohne Komplikationen, welche einen erneuten Eingriff am betroffenen Knie nach sich zogen, als ein Erfolg gewertet werden kann. Innerhalb des ersten Jahres ergaben sich derartige Komplikationen bei drei, innerhalb des zweiten Jahres bei zwei und innerhalb des dritten Jahres bei bis dato zwei Patienten, unter der Einschränkung, dass dieser Zeitpunkt erst von 15 Patienten erreicht wurde.

### **3.3 Gesamtscores**

#### **3.3.1 Scores im Gesamtkollektiv**

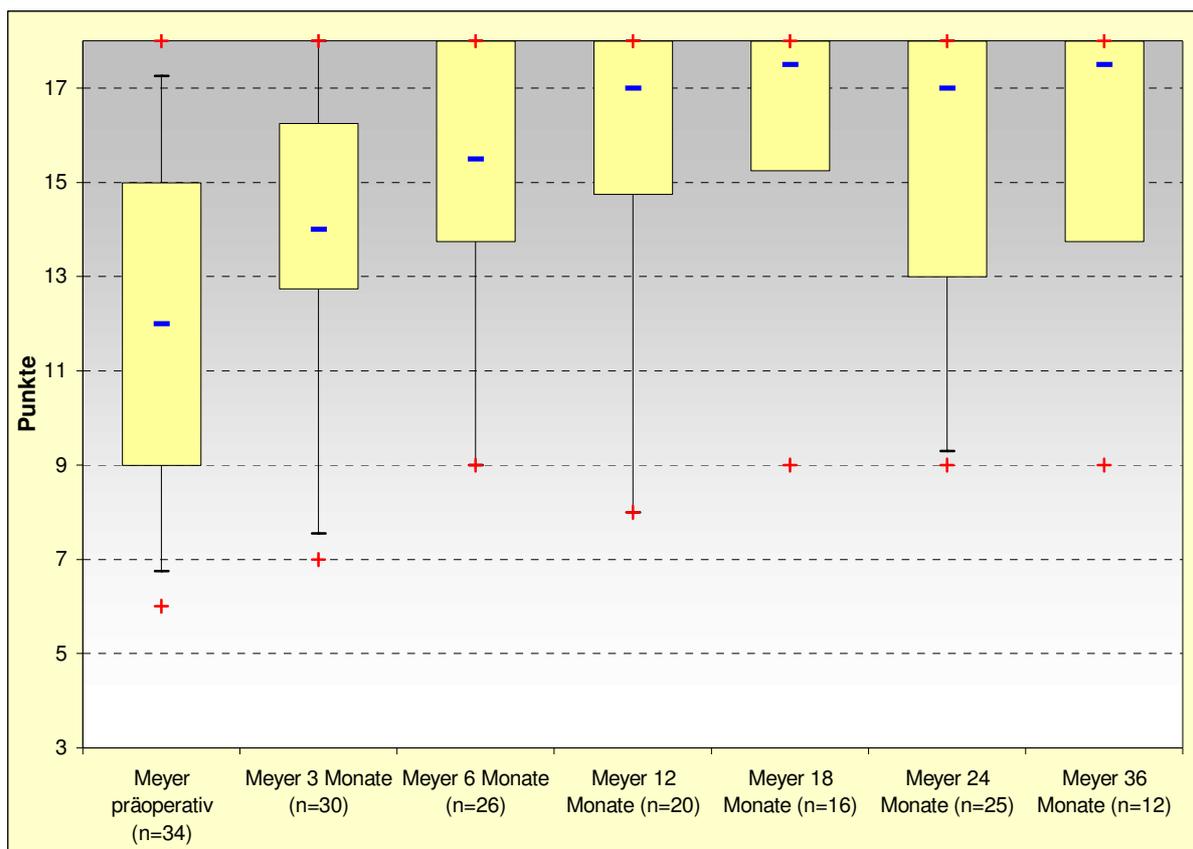
##### **3.3.1.1 Meyers-Score im Gesamtkollektiv**

Der Meyers-Score erfasst Schmerz, Funktion und das Ausmaß der Beweglichkeit des Knies auf einer Skala von eins bis sechs mit jeweiligen Zuordnungen. Das erreichbare Maximum besteht in einer Punktzahl von 18 und das Minimum liegt bei drei.

Bei der Betrachtung der Meyers-Scores vor der Operation ergab sich bei 34 befragten Personen ein Mittelwert von 12,03 Punkten mit einer Standardabweichung von  $\pm 3,42$  Punkte. Drei Monate nach der Operation stieg der Mittelwert auf  $14,17 \pm 2,87$  Punkte bei 30 involvierten Patienten. Weitere drei Monate später erhöhte sich der Mittelwert der nun 26 befragten Personen auf  $15,04 \pm 2,81$  Punkte. Nach einem Jahr lag der Durchschnittswert bei  $15,9 \pm 3,31$  Punkten bei 20 gültigen Fällen. 18 Monate nach der MACT-Operation ergab sich unter den 16 hier nachuntersuchten Patienten ein Mittel von  $16,31 \pm 2,63$  Punkten. Bei der 24-Monats-Untersuchung zeigte sich ein mit  $15,52 \pm 2,82$  Punkten niedrigerer Durchschnittswert bei den 25 hier befragten Patienten.

Im Vergleich mit dem präoperativen Wert ergibt sich eine signifikante Verbesserung des Scores nach 24 Monaten im Wilcoxon-Test ( $p < 0,001$ ,  $n = 23$ ). Auch der über alle Untersuchungszeitpunkte angewandte Friedman-Test zeigt eine Signifikanz bezüglich der Werteunterschiede ( $p = 0,015$ ,  $n = 9$ ).

Die in der Darstellung illustrierte Verschlechterung der Ergebnisse nach 24 Monaten verglichen mit denen nach 18 Monaten ist vor dem Hintergrund eines Vertrauensniveaus von 95% als nicht signifikant zu bezeichnen ( $p = 0,124$ ,  $n = 15$ ).



**Diagramm 8: Box-Plot des Meyers-Scores im Gesamtkollektiv.**

Drei Jahre nach der Operation lag der Mittelwert der zwölf befragten Personen bei  $16,08 \pm 2,91$  Punkten. Diese augenscheinlich ebenfalls deutliche Veränderung des Mittelwertes im Vergleich zu dem nach 24 Monaten stellt sich im statistischen Test nach Wilcoxon als nicht signifikant heraus ( $p=0,054$ ,  $n=11$ ) (siehe Diagramm 8).

Im Vergleich mit dem präoperativen Wert ist die nach 36 Monaten erreichte Verbesserung des Scorewertes signifikant ( $p<0,01$ ,  $n=12$ ). Auch der Friedman-Test inklusive des Drei-Jahres-Ergebnisses zeigt eine Signifikanz ( $p=0,049$ ,  $n=7$ ).

Somit lässt sich abschließend folgern, dass der Meyers-Score im Gesamtkollektiv nach zwei wie auch nach drei Jahren eine signifikante Verbesserung zeigt. Etwaige Inkongruenzen bezüglich der Unterschiede einzelner Nachuntersuchungsergebnisse stellen sich als nicht signifikant heraus und scheinen daher eher zufälliger Natur zu sein.

Entsprechend der im Meyers-Score vorgenommenen Klassifikation der Ergebnisse in exzellent (entspricht 18 Punkten), gut (entspricht 15 bis 17 Punkten), annehmbar (entspricht zwölf bis 14 Punkte) und schlecht (weniger als zwölf Punkte) ergibt sich die folgende

prozentuale Häufigkeitendarstellung, welche ebenfalls die oben eruierte Verbesserung der Scorewerte postoperativ illustriert (siehe Diagramm 9).

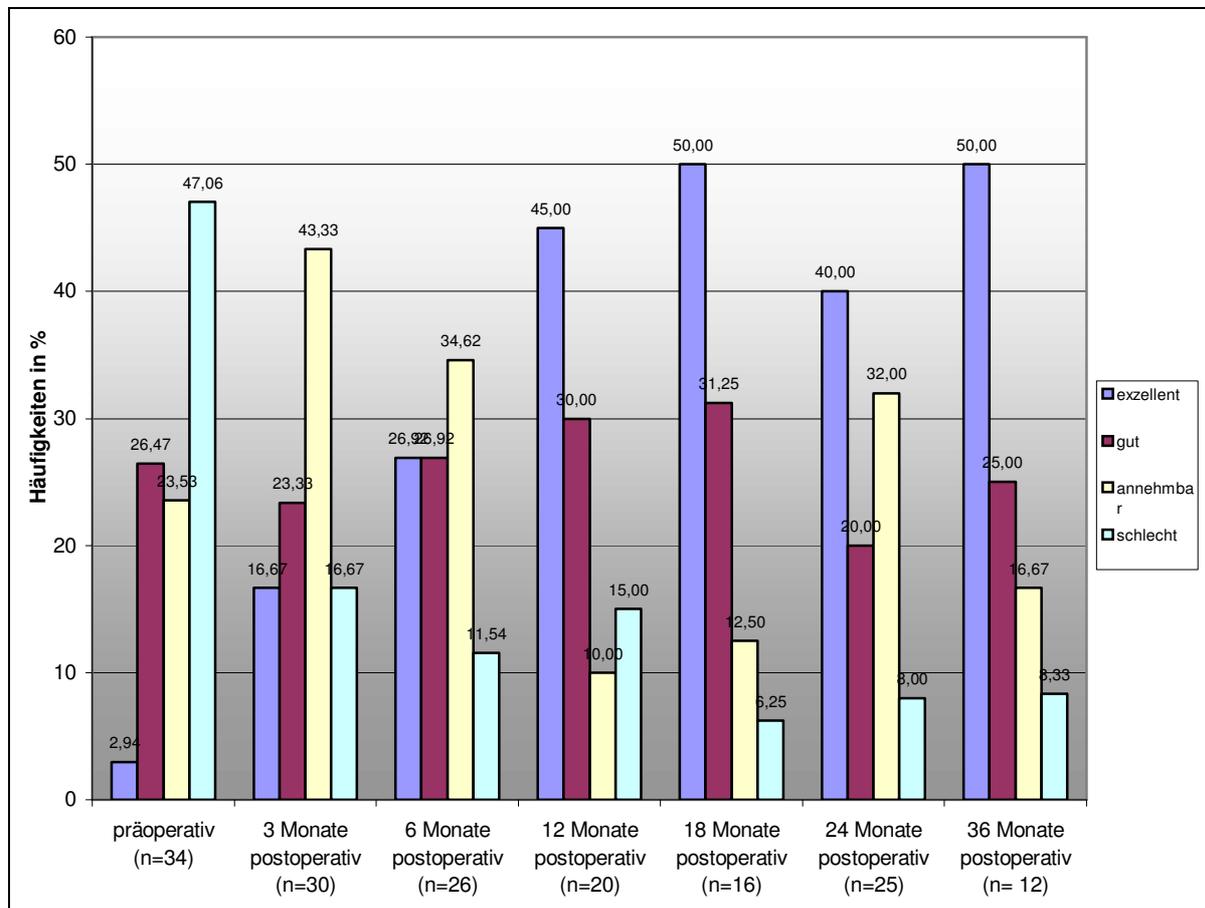
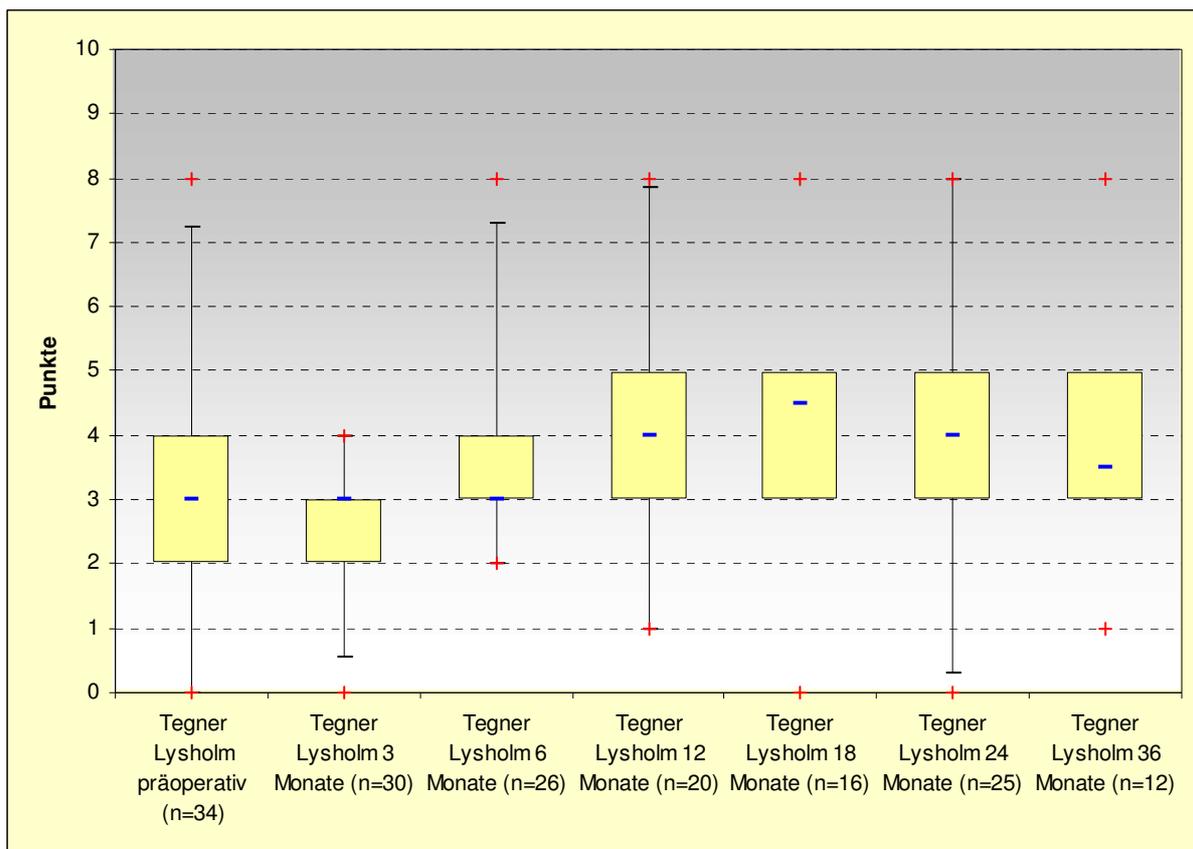


Diagramm 9: Häufigkeitsverteilung der Klassifikation des Meyers-Scores.

### 3.3.1.2 Tegner-Lysholm-Score im Gesamtkollektiv

Der Tegner-Lysholm-Score beschreibt das Aktivitätsniveau der Patienten. Auf einer Skala von null bis zehn ordneten sich die Patienten bei den Untersuchungen einem bestimmten Aktivitätslevel zu. Vor dem Eingriff lag unter den 34 befragten der Mittelwert bei  $3,24 \pm 2,0$  Punkten. Drei Monate nach der Operation verringerte sich dieser Wert auf  $2,53 \pm 0,94$  Punkte bei 30 Befragten, zurückzuführen sicherlich auf die bereits erwähnte postoperative Entlastung und damit verbundene Minderaktivität. Nach sechs Monaten lag der Durchschnittswert der 26 hier involvierten Probanden bei  $3,54 \pm 1,93$  Punkten. Ein Jahr nach der Operation ergab sich unter den 20 interviewten Personen ein Mittelwert von  $3,8 \pm 1,74$  Punkten. Nach 18 Monaten befand sich der Tegner-Lysholm-Score der 16 untersuchten Personen im Mittel bei  $4,18 \pm 2,1$  Punkten. Die Untersuchung zwei Jahre nach dem Eingriff ergab für die 25 Patienten einen Durchschnittswert von  $4,04 \pm 2,09$  Punkten.



**Diagramm 10: Box-Plot des Tegner-Lysholm-Scores im Gesamtkollektiv.**

Auch hier stellt sich wieder ein rückläufiges Ergebnis nach 24 Monaten verglichen mit dem nach 18 Monaten und ein verbessertes Ergebnis gegenüber dem präoperativen Wert dar. Unter Anwendung des Wilcoxon-Tests ist eine Signifikanz der Verbesserung nach 24 Monaten im Vergleich zum präoperativen Wert abzuleiten ( $p=0,01$ ,  $n=25$ ). Dagegen fällt die Verschlechterung verglichen mit dem 18-Monats-Wert nicht signifikant aus ( $p=0,23$ ,  $n=15$ ). Infolgedessen kann man hieraus deduzieren, dass innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre eine Zunahme des Aktivitätsniveaus erreicht wird.

36 Monate nach dem Eingriff erreichten die zwölf befragten Patienten im Durchschnitt einen Score von  $3,92 \pm 2,02$  Punkten (siehe Diagramm 10).

Auch dieses Ergebnis impliziert zwar eine Verbesserung gegenüber dem präoperativen, der bereits nach 24 Monaten ersichtliche rückläufige Trend hält jedoch an, so dass dieser Wert eine weitere Verschlechterung bezogen auf den Zwei-Jahres-Wert bedeutet. Dies lässt sich auch anhand statistischer Tests belegen. Stellt sich gegenüber dem 24-Monats-Ergebnis keine signifikante Veränderung im Wilcoxon-Test heraus ( $p=0,25$ ,  $n=11$ ), so zeigt sich im Vergleich mit dem nach 18 Monaten erreichten Wert eine signifikante Verschlechterung

( $p=0,02$ ,  $n=8$ ). Am bedeutendsten ist der Vergleich mit dem präoperativen Wert. Hier ist nach 36 Monaten keine signifikante Verbesserung mehr zu verzeichnen ( $p=0,21$ ,  $n=12$ ). Auch der Friedman-Test zeigt nach 36 Monaten keine Signifikanz ( $p=0,58$ ,  $n=7$ ).

Zusammenfassend bedeutet dies das den Patienten bezogen auf eine Zeitspanne von drei Jahren mit der MACT-Technik keine Verbesserung ihres Aktivitätsniveaus erreicht werden konnte. Zwar stieg der Wert innerhalb der ersten 18 Monate stark an, jedoch fiel er in den darauffolgenden Nachuntersuchungen derart ab, dass nach drei Jahren keine signifikante Verbesserung mehr vorhanden ist.

### **3.3.1.3 Lysholm-Gilquist-Score im Gesamtkollektiv**

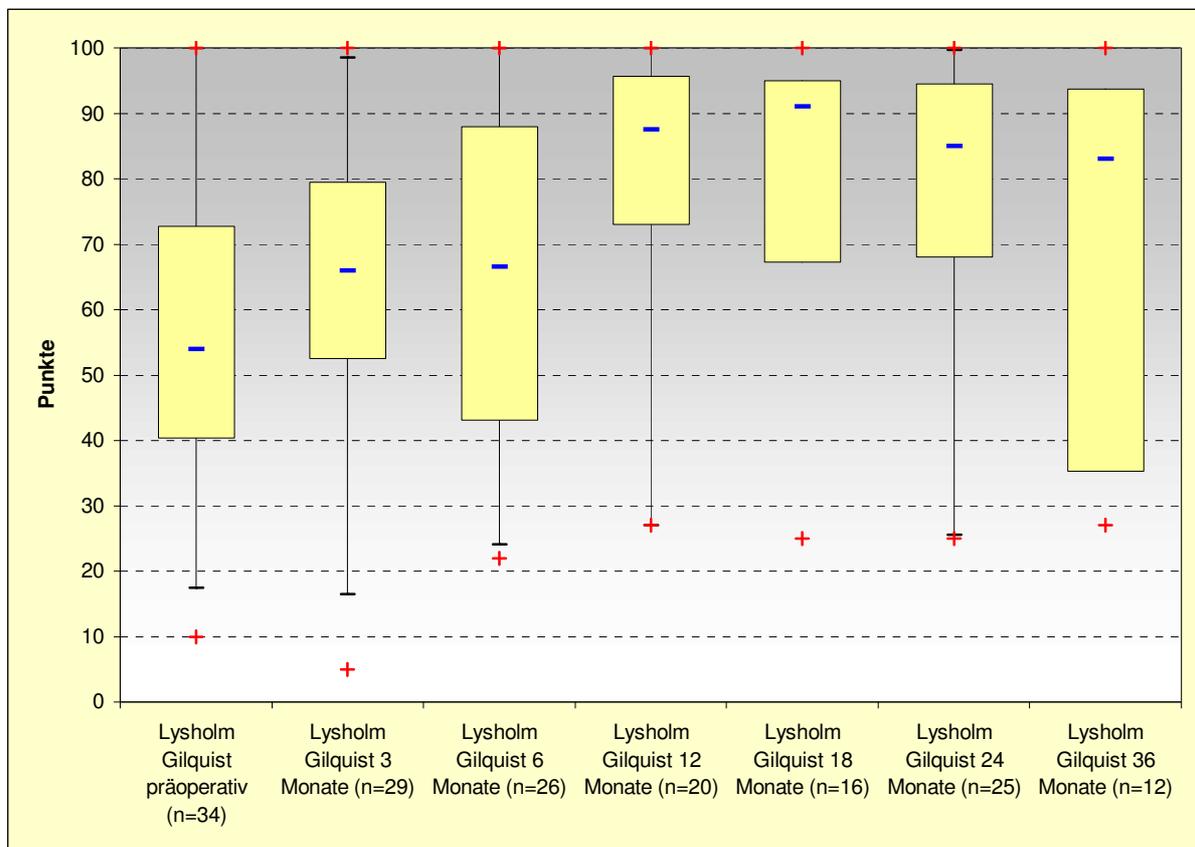
Der Lysholm-Gilquist-Score beinhaltet neun Fragen, deren Antworten in unterschiedlicher Gewichtung der Punkteverteilung addiert werden. Mit maximal fünf erreichbaren Punkten werden die Fragen nach Hinken, Gehhilfen, Einhocken und Atrophie der Muskulatur bewertet. Mit höchstens zehn Punkten fließen Antworten bezüglich Treppensteigen und Schwellung des Knies in die Wertung ein und für Fragen nach Instabilitätsgefühlen und Schmerzen werden maximal 30 Punkte verteilt. So beträgt die erreichbare Höchstpunktzahl 100 und das Minimum liegt bei null.

Bei der ersten Untersuchung lag der Mittelwert der 34 Patienten bei  $55,5 \pm 23,40$  Punkten. Drei Monate nach der Operation erhöhte er sich auf  $63,79 \pm 21,65$  Punkte bei 29 befragten Patienten. Weitere drei Monate später lag er für die 26 gültig Untersuchten bei  $66,38 \pm 23,89$  Punkten. Nach einem Jahr ergab sich unter den 20 involvierten Probanden ein Durchschnittswert von  $78,6 \pm 24,36$  Punkten. Bei der 18-Monats-Untersuchung lag dieser dann für die 16 hier untersuchten Fälle bei  $77,44 \pm 25,0$  Punkten. Zwei Jahre nach dem Eingriff ergab sich im Zuge der hier bei 25 Patienten durchgeführten Nachuntersuchung ein Mittelwert von  $77,56 \pm 22,47$  Punkten.

Innerhalb des Zwei-Jahres-Beobachtungszeitraumes zeigt sich ein konstanter Anstieg der Durchschnittswerte innerhalb des ersten Jahres und eine relative Konstanz der Werte im zweiten Jahr. Dies bestätigt auch der Wilcoxon-Test, der eine signifikante Veränderung der Werte vom präoperativen zum 24-Monats-Ergebniss zeigt ( $p<0,001$ ,  $n=25$ ) und der Friedman-Test, welcher aufgrund der Ähnlichkeit der 12, 18 und 24-Monats-Ergebnisse keine Signifikanz aufweist ( $p=0,45$ ,  $n=9$ ).

36 Monate postoperativ verringert sich der Mittelwert für die zwölf befragten Personen auf  $69,58 \pm 29,16$  Punkte (siehe Diagramm 11). Die hier implizierte Verschlechterung erweist sich im statistischen Test nach Wilcoxon als nicht signifikant gegenüber dem 24-Monats-Wert

( $p=0,25$ ,  $n=11$ ). Jedoch muss angemerkt werden, dass das nach drei Jahren erzielte Ergebnis auch nicht mehr signifikant besser ist als das präoperative ( $p=0,09$ ,  $n=12$ ).



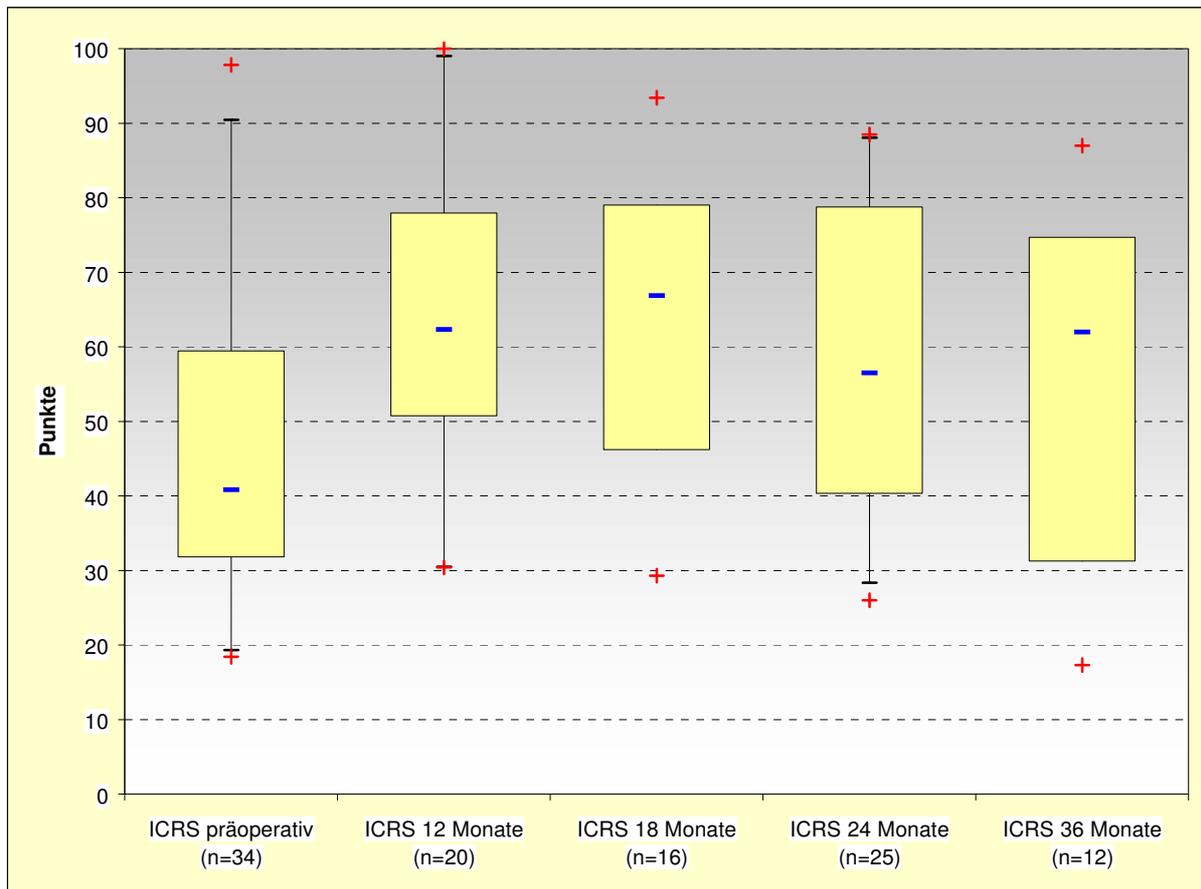
**Diagramm 11: Box-Plot des Lysholm-Gilquist-Scores im Gesamtkollektiv.**

Daraus lässt sich folgern, dass bezogen auf den Lysholm-Gilquist-Score die Patienten drei Jahre nach der Operation keine signifikante Verbesserung ihrer klinischen Symptomatik mehr aufweisen. Einschränkend ist hinzuzufügen, dass die Rückläufigkeit des Ergebnisses zufälliger Natur zu sein scheint und eine endgültige Betrachtung wohl erst mit einer größeren Fallzahl möglich sein wird.

### 3.3.1.4 ICRS-Score im Gesamtkollektiv

Der hier aus dem ICRS-Scorebogen dargestellte „2000 International knee defect classification (IKDC) subjective knee evaluation form“ enthält 18 gewertete Fragen. Die Angabe des Ergebnisses erfolgt relativ. Dies bedeutet, dass von dem Absoluten Ergebnis der Minimalwert abgezogen und dann die Differenz durch den Maximalwert geteilt wird. So ergibt sich ein Minimalwert von null und ein Höchstwert von 100.

Vor der Operation lag der Durchschnitt von 34 gültigen Fällen bei  $45,57 \pm 19,66$  Punkten. Nach einem Jahr ergab sich bei den 20 untersuchten ein Mittelwert von  $63,03 \pm 18,34$  Punkten. Dieser stieg unter den 16 involvierten Patienten nach 18 Monaten leicht auf  $64,07 \pm 18,87$  Punkte. Zwei Jahre nach der Operation lag der aus 25 Patientenuntersuchungen ermittelte Durchschnittswert bei  $59,68 \pm 20,01$  Punkten.



**Diagramm 12: Box-Plot des ICRS-Scores im Gesamtkollektiv.**

Das nach 24 Monaten erzielte Ergebnis liegt zwar unterhalb des 18-Monats-Wertes, jedoch deutlich oberhalb des präoperativen. Die Anwendung des Wilcoxon-Tests ergibt eine signifikante Verbesserung im Vergleich des präoperativen Wertes mit dem zwei Jahre nach der Operation ( $p > 0,001$ ,  $n = 25$ ) ebenso wie der Friedman-Test ( $p < 0,01$ ,  $n = 10$ ). Die Rückläufigkeit des 24-Monats-Wertes bezogen auf den nach 18 Monaten stellt sich unter zur Hilfenahme des Wilcoxon-Tests als nicht signifikant heraus ( $p = 0,33$ ,  $n = 15$ ).

Daraus lässt sich ableiten, dass die Patienten 24 Monate nach dem Eingriff eine signifikante Besserung ihrer klinischen Symptomatik nach dem ICRS-Score erreicht haben. Der ange deutete Abwärtstrend im Vergleich zu den vorherigen Ergebnissen stellt sich zwar als nicht signifikant dar, sollte aber dennoch beachtet werden.

Der Mittelwert drei Jahre nach der MACT-Operation liegt für die 12 gültig befragten Patienten bei  $54,85 \pm 24,4$  Punkten (siehe Diagramm 12).

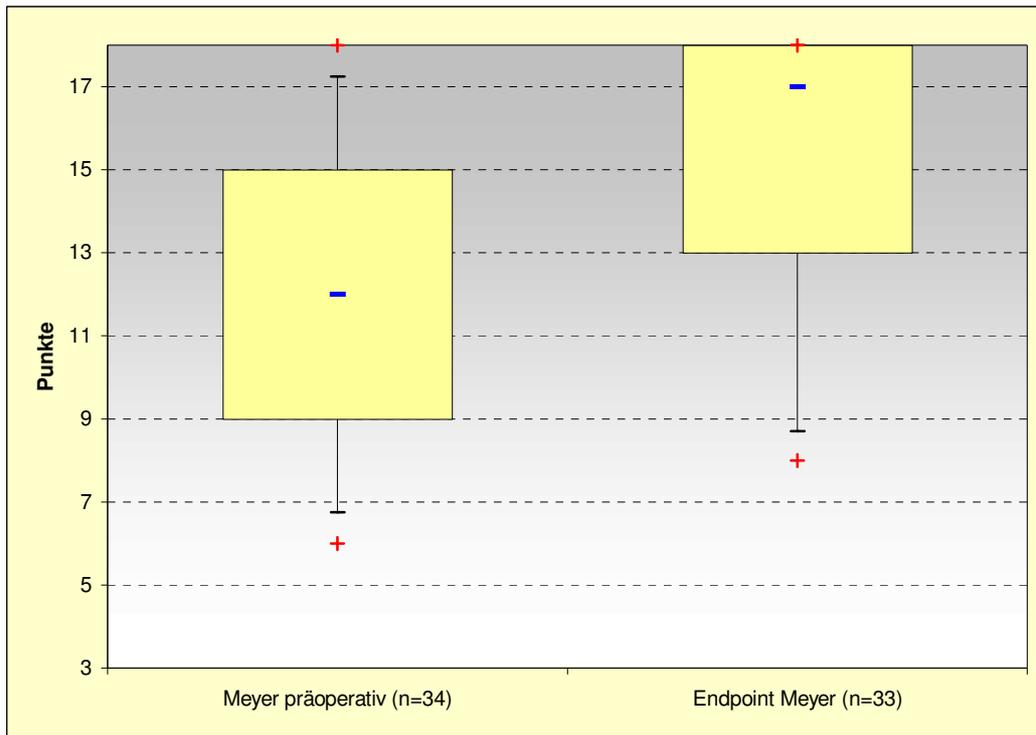
Die daraus ablesbare deutliche Verschlechterung der Werte wird durch den Wilcoxon-Test unterstrichen. Auch wenn sich die Verschlechterung im Vergleich zum 24-Monats-Wert als nicht signifikant herausstellt ( $p=0,21$ ,  $n=11$ ), ist nun, nach 36 Monaten, auch bezüglich der Verbesserung gegenüber dem präoperativen Ergebnis keine Signifikanz mehr feststellbar ( $p=0,08$ ,  $n=12$ ). Der Friedmann-Test hingegen zeigt auch nach 36 Monaten signifikante Ergebnisse an ( $p=0,047$ ,  $n=8$ ), was auf insgesamt unterschiedliche Einzelergebnisse verweist. Hingewiesen werden sollte auch noch auf die relativ große Standardabweichung des 36-Monats-Ergebnisses, welches auf eine weite Streuung der individuellen Ergebnisse hindeutet. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass wiederum unter dem Vorbehalt, dass die Rückläufigkeit des Ergebnisses zufälliger Natur zu sein scheint auch bezogen auf den ICRS-Score keine signifikante Verbesserung der Symptomatik über einen Zeitraum von drei Jahren mit der MACT-Technik erreicht werden kann.

### **3.3.2 Gesamtscores in der Endpunktanalyse**

Im Gegensatz zu der vorher durchgeführten differenzierten Betrachtung der Scorewerte zu verschiedenen Zeitpunkten mit jeweils nur einem Teil der Patienten bezieht die Endpunktanalyse das letzte ermittelte Nachuntersuchungsergebnis für alle Patienten mit ein und mittelt dann die seit der Operation verstrichene Zeitspanne.

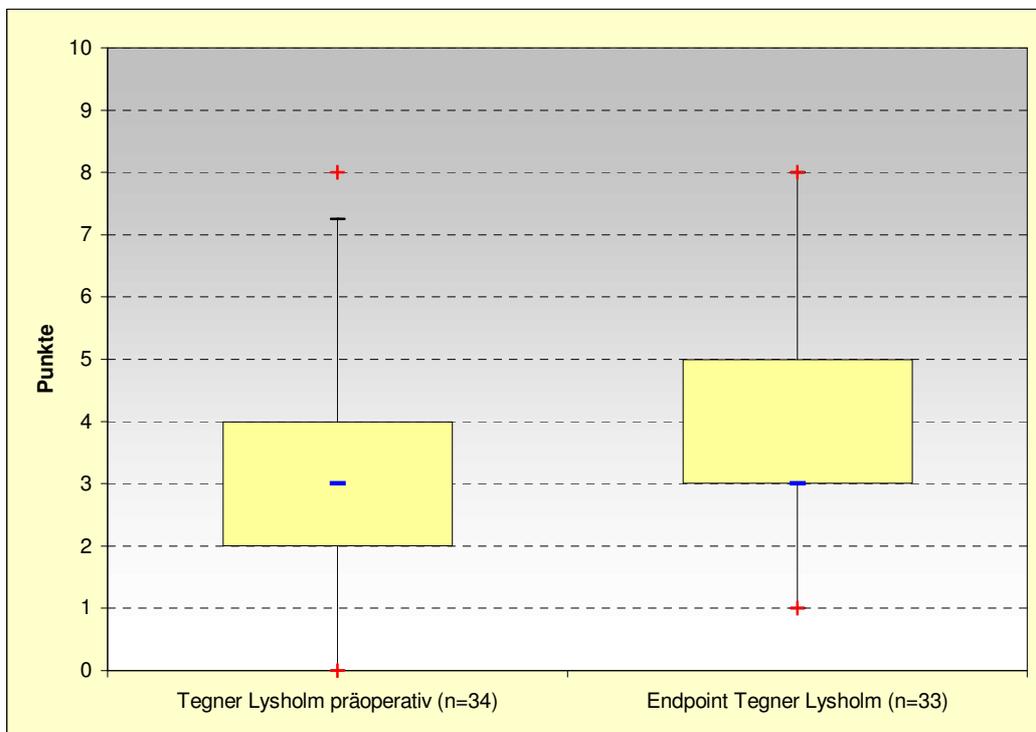
#### **3.3.2.1 Meyers-Score in der Endpunktanalyse**

Vor der Operation ergab sich bei den 34 gültig befragten Personen ein Mittelwert von 12,03 Punkten mit einer Standardabweichung von  $\pm 3,42$  Punkte. Innerhalb eines mittleren Nachuntersuchungszeitraumes von 26,25 Monaten erhöhte sich dieser Wert im Durchschnitt für alle 33 nachuntersuchten Patienten auf  $15,21 \pm 3,12$  Punkte (siehe Diagramm 13). Diese Verbesserung des Scorewertes stellt sich im Wilcoxon-Test als signifikant heraus ( $p < 0,001$ ). Somit lässt sich bezogen auf alle Patienten insgesamt auf eine postoperativ verbesserte Klinik im Sinne des Meyers-Scores schließen.



**Diagramm 13: Box-Plot des Meyers-Scores in der Endpunktanalyse.**

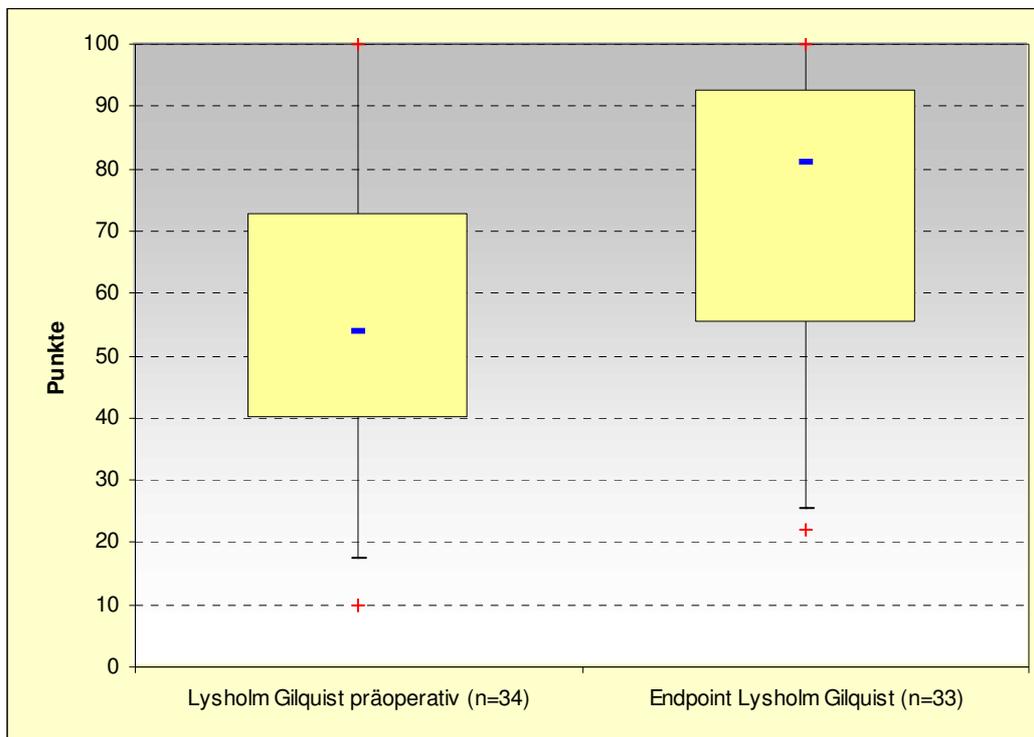
### 3.3.2.2 Tegner-Lysholm-Score in der Endpunktanalyse



**Diagramm 14: Box-Plot des Tegner-Lysholm-Scores in der Endpunktanalyse.**

Vor dem Eingriff lag unter den 34 befragten der Mittelwert bei  $3,24 \pm 2,0$  Punkten. Innerhalb des mittlern Untersuchungszeitraumes von 26,25 Monaten ergab sich für die 33 Patienten eine Steigerung des Durchschnittswertes auf  $3,85 \pm 1,91$  Punkte (siehe Diagramm 14). Auch diese Veränderung zeigt sich nach dem Wilcoxon-Test als statistisch signifikant ( $p=0,041$ ). Dies demonstriert eine postoperative Zunahme der Aktivität der Patienten im Sinne des Tegner-Lysholm-Scores.

### 3.3.2.3 Lysholm-Gilquist-Score in der Endpunktanalyse



**Diagramm 15: Box-Plot des Lysholm-Gilquist-Scores in der Endpunktanalyse.**

Bei der präoperativen Untersuchung lag der Mittelwert der 34 Patienten bei  $55,5 \pm 23,40$  Punkten. Dieser stieg auf  $71,61 \pm 25,31$  Punkte nach einem durchschnittlichen Untersuchungszeitraum von 26,25 Monaten für die 33 involvierten Personen (siehe Diagramm 15). Die Signifikanz der Verbesserung kann mittels des Wilcoxon-Tests belegt werden ( $p<0,001$ ).

Hieraus ist abzuleiten, dass die durch den Lysholm-Gillquist-Test ermittelten klinischen Parameter sich nach dem Eingriff für die Patienten gebessert haben.

### 3.3.2.4 ICRS-Score in der Endpunkt-Analyse

Der vor der Operation ermittelte Durchschnittswert 34 gültiger Fällen lag bei  $45,57 \pm 19,66$  Punkten. Während des mittleren Untersuchungszeitraumes von 26,91 Monaten erhöhte sich das Durchschnittsergebnis auf  $56,56 \pm 21,58$  Punkte bei 31 gültigen Fällen und erreichte eine nach dem Wilcoxon-Test signifikante Verbesserung ( $p < 0,001$ ) (siehe Diagramm 16).

Alles in allem ergab sich für die Patienten postoperativ eine Besserung ihrer klinischen Symptomatik nach Definition des ICRS-Scorebogens.

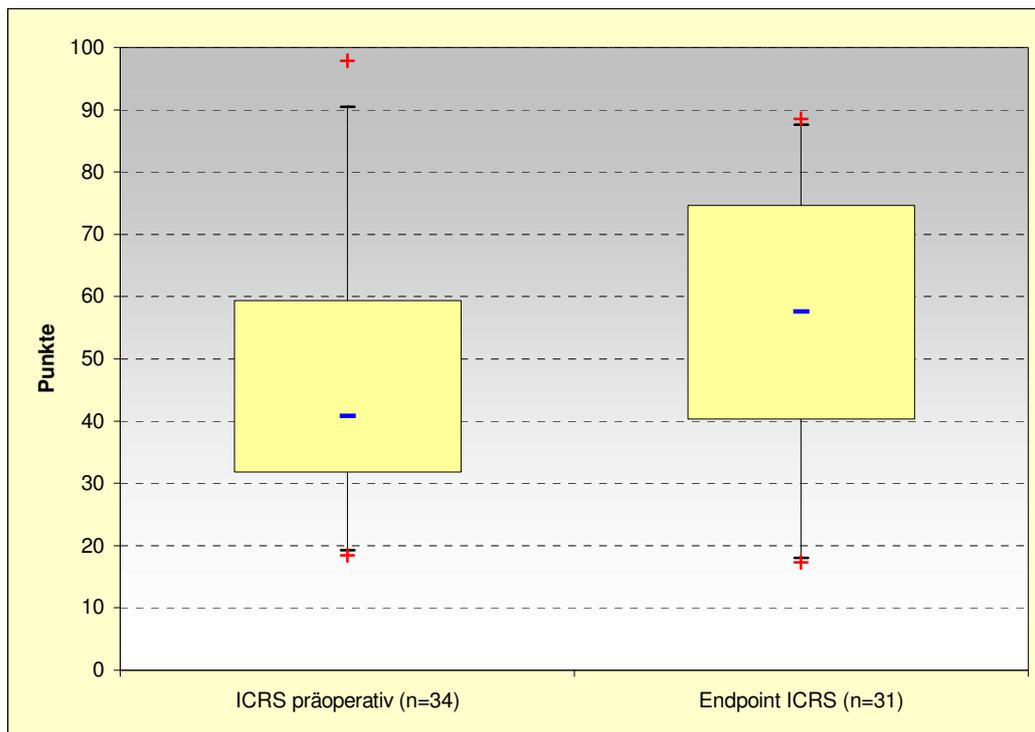


Diagramm 16: Box-Plot des ICRS-Scores in der Endpunktanalyse.

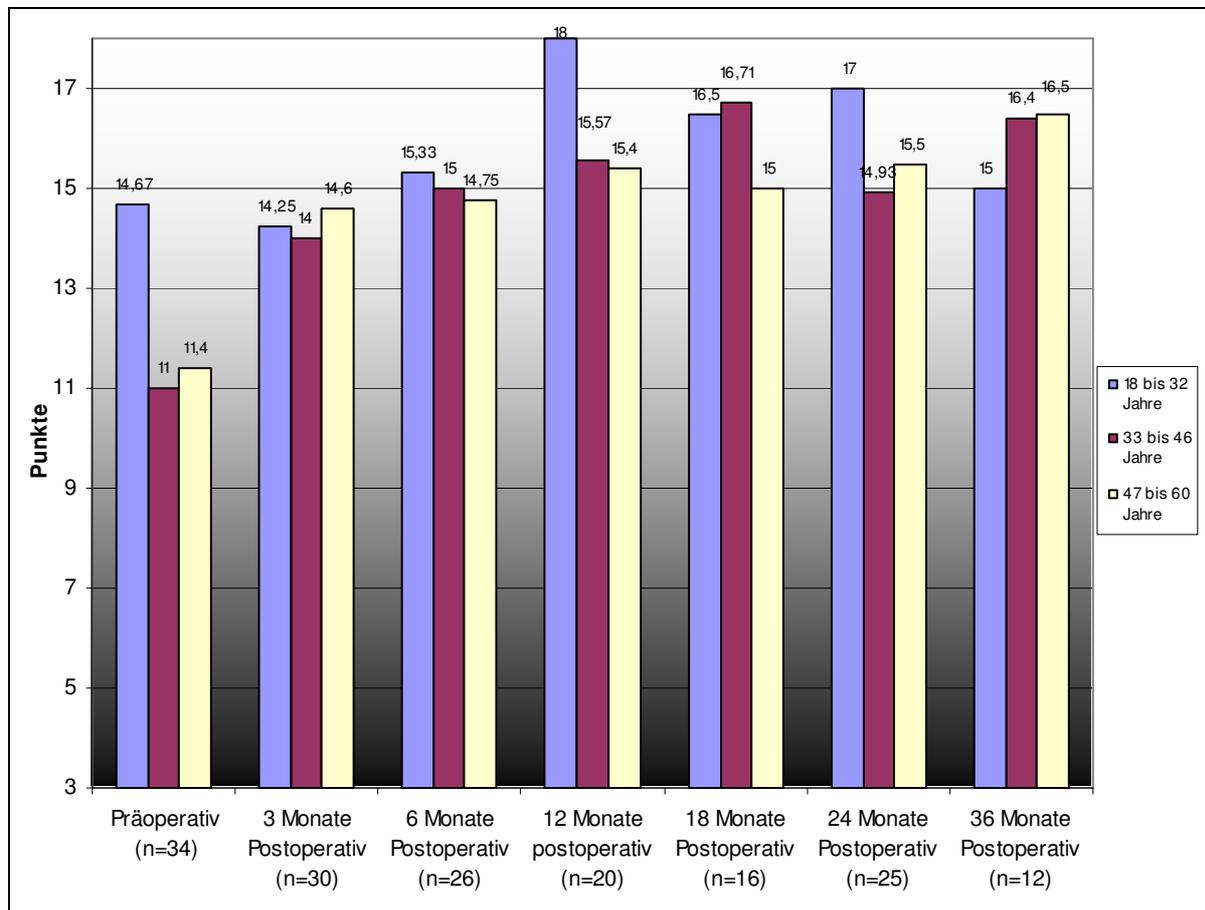
### 3.3.3 Gesamtscores in Abhängigkeit vom Alter

Zur Untersuchung der Abhängigkeit des Ergebnisses vom Alter der Patienten wurden diese in drei Gruppen unterteilt. Die erste beinhaltete Patienten mit einem Alter zum Operationszeitpunkt von 18 bis 32 Jahren. In der zweiten Gruppe befanden sich Patienten mit einem Alter zwischen 32 und 46 Jahre und der dritten wurden Patienten mit einem Alter von 46 bis 60 Jahren zugeordnet.

#### 3.3.3.1 Meyers-Score in Abhängigkeit vom Alter

Von den 34 präoperativ untersuchten waren neun zwischen 18 und 32 Jahren alt. Ihr Score lag im Mittel bei  $14,67 \pm 1,66$  Punkten. In der Gruppe der 32 bis 46 jährigen ergab sich ein

Mittelwert von  $11,0 \pm 3,37$  Punkten ( $n=20$ ). Die dritte Gruppe der 46 bis 60 jährigen wies präoperativ einen Mittelwert von  $11,4 \pm 3,91$  auf ( $n=5$ ).



**Diagramm 17: Mittelwert-Diagramm des Meyers-Scores in Abhängigkeit vom Patientenalter zum Operationszeitpunkt.**

Drei Monate postoperativ lag in der Gruppe 18 bis 32 Jahren der Durchschnittswert bei  $14,25 \pm 3,62$  Punkten ( $n=8$ ). Die zweite Gruppe erreichte einen Mittelwert von  $14,0 \pm 2,76$  Punkten ( $n= 17$ ), die dritte einen von  $14,60 \pm 2,6$  Punkten ( $n=5$ ).

Nach sechs Monaten lag die erste bei  $15,33 \pm 2,66$  Punkten ( $n= 6$ ), die zweite bei  $15,0 \pm 3,07$  Punkten ( $n=16$ ) und die dritte bei  $14,75 \pm 2,5$  Punkten ( $n=4$ ).

Ein Jahr nach der Operation ergab sich für die Gruppe der bei Operationstermin 18 bis 32 jährigen ein Durchschnitt von  $18 \pm 0$  ( $n=3$ ). Unter den damals 32 bis 46 jährigen lag das Mittel bei  $15,57 \pm 3,7$  Punkten ( $n=12$ ). Die älteste Gruppe der 46 bis 60 jährigen erreichte einen Durchschnittswert von  $15,4 \pm 3,21$  Punkten ( $n=5$ ).

Bei der Nachuntersuchung 18 Monate post Operation ergab sich für die erste Gruppe ein Mittel von  $16,50 \pm 2,35$  Punkten ( $n=6$ ), für die zweite von  $16,71 \pm 1,6$  Punkten ( $n=7$ ) und für die dritte lag der Durchschnittswert bei  $15,0 \pm 5,2$  Punkten ( $n=3$ ).

Zwei Jahre nach dem Eingriff lag der Mittelwert der einst 18 bis 32 jährigen bei  $17,0 \pm 2$  Punkten ( $n=6$ ). Die ehemals 32 bis 46 jährigen kommen auf einen Mittelwert von  $14,93 \pm 2,6$  Punkten ( $n=15$ ). Bei den zum Operationszeitpunkt 46 bis 60 jährigen war das Mittel bei  $15,5 \pm 4,36$  Punkten ( $n=4$ ). Nach 36 Monaten ergab sich ein Mittel für die erste Gruppe von  $15,0 \pm 5,2$  Punkten ( $n=3$ ), für die zweite Gruppe von  $16,4 \pm 2,07$  Punkten ( $n=5$ ) und für die dritte Gruppe von  $16,5 \pm 2,38$  Punkten ( $n=4$ ) (siehe Diagramm 17).

Weiterhin lässt sich sagen dass ein präoperativ bestehender Unterschied der Scoreergebnisse im Kruskal-Wallis-Test sich als signifikant erweist ( $p=0,025$ ). Nach der Operation lässt sich ein Unterschied der Ergebnisse in Abhängigkeit vom Alter zu keinem Zeitpunkt mehr nachweisen ( 3 Monate:  $p=0,92$ ; 6 Monate:  $p=0,95$ ; 12 Monate:  $p=0,18$ ; 18 Monate:  $p=0,99$ ; 24 Monate:  $p=0,23$ ; 36 Monate:  $p=0,97$ ).

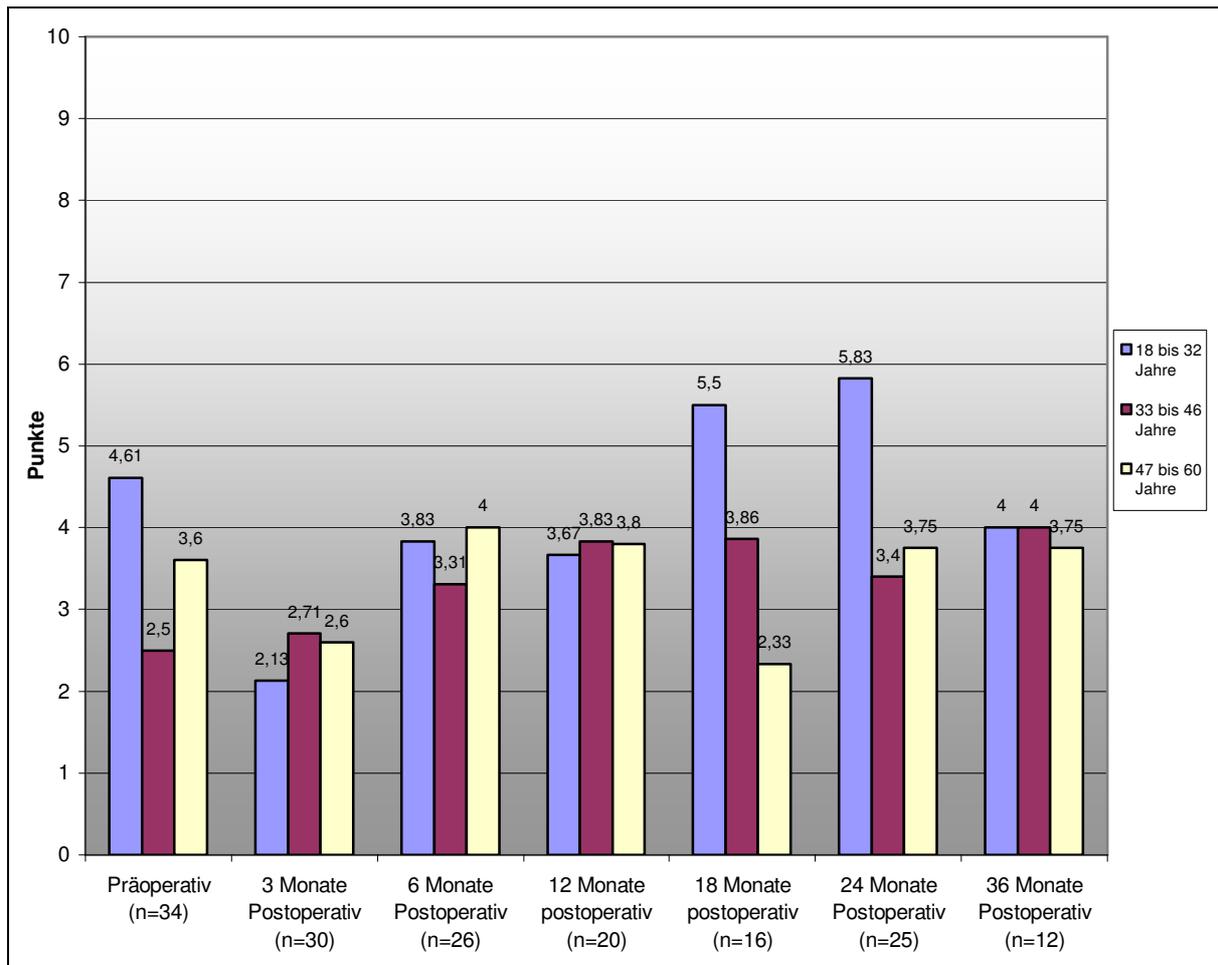
### **3.3.3.2 Tegner-Lysholm-Score in Abhängigkeit vom Alter**

Präoperativ lag für die Gruppe der 18 bis 32 jährigen der Mittelwert bei  $4,67 \pm 2,18$  Punkten ( $n=9$ ). Der Teil der Patienten mit einem Alter von 32 bis 46 Jahren lagen bei einem Mittel von  $2,50 \pm 1,43$  Punkten ( $n=20$ ). Das Kollektiv der Patienten mit einem Alter zwischen 46 und 60 Jahren erreichte einen Durchschnitt von  $3,6 \pm 2,51$  Punkten ( $n=9$ ).

Drei Monate nach dem Eingriff ergab sich für die erste Gruppe ein Mittel von  $2,13 \pm 1,25$  Punkten ( $n=8$ ), für die zweite von  $2,71 \pm 0,75$  Punkten ( $n=17$ ) und für die dritte von  $2,6 \pm 0,55$  Punkten ( $n=5$ ).

Nach sechs Monaten ändert sich dies auf  $3,83 \pm 1,33$  Punkte ( $n=6$ ) in der jüngsten Altersstufe,  $3,31 \pm 1,01$  ( $n=16$ ) Punkte in der mittleren Altersschicht und  $4,0 \pm 2,71$  Punkte ( $n=4$ ) bei den älteren Patienten.

12 Monate nach dem Eingriff ergibt sich für die zum OP-Zeitpunkt 18 bis 32 Jahre alten ein Durchschnittswert von  $3,67 \pm 1,53$  Punkten ( $n=3$ ), für die damals 32 bis 46 jährigen von  $3,83 \pm 1,53$  Punkten ( $n=12$ ) und für die zu der Zeit 46 bis 60 Jahre alten Patienten von  $3,8 \pm 2,59$  Punkten.



**Diagramm 18: Mittelwertdiagramm des Tegner-Lysholm-Scores in Abhängigkeit vom Patientenalter zum Operationszeitpunkt .**

Die 18 Monate postoperativ durchgeführte Nachuntersuchung zeigte in der ersten Gruppe einen Mittelwert von  $5,5 \pm 2,07$  Punkten ( $n=6$ ). Die zweite Gruppe erreichte zu diesem Zeitpunkt im Mittel  $3,86 \pm 1,57$  Punkte ( $n=7$ ), die dritte  $2,33 \pm 2,08$  Punkte ( $n=3$ ).

Im 24. Monat nach dem Eingriff lag der Durchschnittswert für die Gruppe der 18 bis 32 jährigen bei  $5,83 \pm 1,94$  Punkten ( $n=6$ ), für die 32 bis 46 jährigen bei  $3,4 \pm 1,4$  Punkten ( $n=15$ ) und für die 46 bis 60 jährigen bei  $3,75 \pm 3,3$  Punkten ( $n=4$ ).

Nach drei Jahren ergab sich für die erste Gruppe ein Mittel von  $4,0 \pm 2,65$  Punkten ( $n=3$ ), für die zweite lag der Durchschnitt bei  $4,0 \pm 1,0$  Punkten und die dritte Gruppe erreichte einen Wert von  $3,75 \pm 2,99$  Punkten (siehe Diagramm 18).

Bezüglich des Tegner-Lysholm-Aktivitätsscores lässt sich bei Anwendung des Kruskal-Wallis-Tests zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung eine signifikante Differenz der Werte erkennen . ( Präoperativ:  $p=0,09$ ; 3 Monate:  $p=0,40$ ; 6 Monate:  $p=0,78$ ; 12 Monate:  $p=0,79$ ; 18 Monate:  $p=0,12$ ; 24 Monate:  $p=0,059$ ; 36 Monate:  $p=0,82$ )

### 3.3.3.3 Lysholm-Gillquist-Score in Abhängigkeit vom Alter

Der Score der zwischen 18 und 32 Jahren alten Patienten lag vor der Operation im Mittel bei  $73,89 \pm 14,52$  Punkten. In der Gruppe der 32 bis 46 jährigen ergab sich ein Mittelwert von  $47,30 \pm 19,62$  Punkten (n=20). Die dritte Gruppe der 46 bis 60 jährigen wies präoperativ einen Mittelwert von  $55,20 \pm 34,26$  Punkten auf (n=5).

Drei Monate postoperativ lag in der Gruppe 18 bis 32 Jahren der Durchschnittswert bei  $67,88 \pm 19,69$  Punkten (n=8). Die zweite Gruppe erreichte einen Mittelwert von  $60,19 \pm 21,72$  Punkten (n= 16), die dritte einen von  $68,8 \pm 26,75$  Punkten (n=5).

Nach sechs Monaten lag die erste bei  $74,17 \pm 17,97$  Punkten (n= 6), die zweite bei  $65,06 \pm 25,08$  Punkten (n=16) und die dritte bei  $60,0 \pm 29,8$  Punkten (n=4) im Mittel.

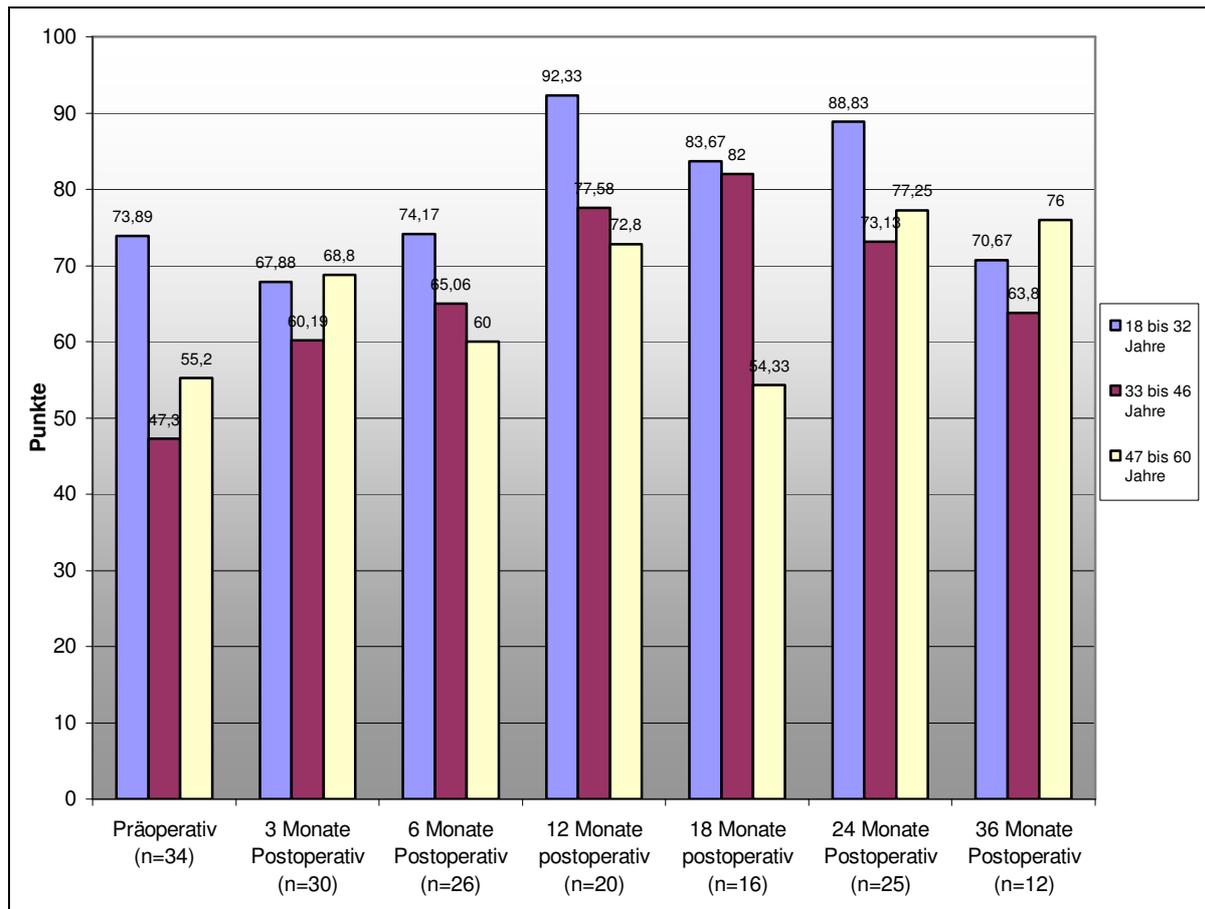
Ein Jahr nach der Operation ergab sich für die Gruppe der bei Operationstermin 18 bis 32 jährigen ein Durchschnitt von  $92,33 \pm 4,04$  (n=3). Unter den damals 32 bis 46 jährigen lag das Mittel bei  $77,58 \pm 25,29$  Punkten (n=12). Die älteste Gruppe der 46 bis 60 jährigen erreichte einen Durchschnittswert von  $72,8 \pm 29,4$  Punkte (n=5).

Bei der Nachuntersuchung 18 Monate post Operation ergab sich für die erste Gruppe ein Mittel von  $83,67 \pm 12,99$  Punkten (n=6), für die zweite von  $82,0 \pm 24,01$  Punkten (n=7) und für die dritte lag der Durchschnittswert bei  $54,33 \pm 39,31$  Punkten (n=3).

Zwei Jahre nach dem Eingriff lag der Mittelwert der einst 18 bis 32 jährigen bei  $88,83 \pm 9,77$  Punkten (n=6). Die ehemals 32 bis 46 jährigen kommen auf einen Mittelwert von  $73,13 \pm 22,1$  Punkten (n=15). Bei den zum Operationszeitpunkt 46 bis 60 jährigen war das Mittel bei  $77,25 \pm 35,37$  Punkten (n=4).

Nach 36 Monaten ergab sich ein Mittel für die erste Gruppe von  $70,67 \pm 37,9$  Punkten (n=3), für die zweite Gruppe von  $63,8 \pm 28,52$  Punkten (n=5) und für die dritte Gruppe von  $76,0 \pm 31,06$  Punkten (n=4) (siehe Diagramm 19).

Präoperativ ist unter Anwendung des Krusal-Wallis-Tests eine signifikante Differenz der Werte erkennbar ( $p < 0,01$ ). Nach der Operation kann dies zu keinem Zeitpunkt mehr eruiert werden (3 Monate:  $p=0,55$ ; 6 Monate:  $p=0,61$ ; 12 Monate:  $p=0,60$ ; 18 Monate:  $p=0,68$ ; 24 Monate:  $p=0,21$ ; 36 Monate:  $p=0,59$ ).



**Diagramm 19: Mittelwertdiagramm des Lysholm-Gilquist-Scores in Abhängigkeit vom Patientenalter zum Operationszeitpunkt .**

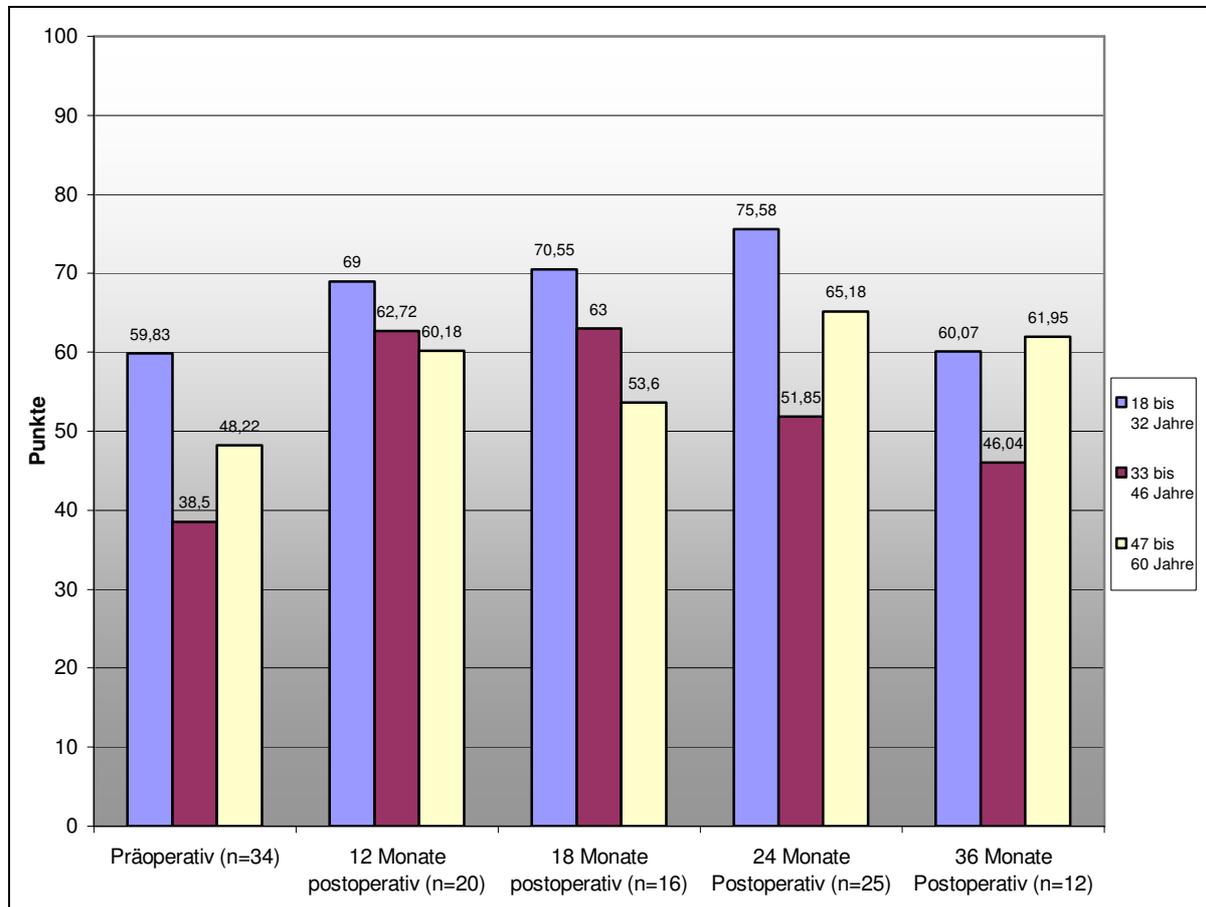
### 3.3.3.4 ICRS-Score in Abhängigkeit vom Alter

Präoperativ lag für die Gruppe der 18 bis 32 jährigen der Mittelwert bei  $59,83 \pm 20,53$  Punkten (n=9). Der Teil der Patienten mit einem Alter von 32 bis 46 Jahren lagen bei einem Mittel von  $38,50 \pm 13,95$  Punkten (n=20). Das Kollektiv der Patienten mit einem Alter zwischen 46 und 60 Jahren erreichte einen Durchschnitt von  $48,22 \pm 26,57$  Punkten (n=9).

Zwölf Monate nach dem Eingriff ändern sich die Mittelwerte auf  $69,0 \pm 16,97$  Punkte (n=6) in der jüngsten Altersstufe,  $62,72 \pm 16,05$  (n=16) Punkte in der mittleren Altersschicht und  $60,18 \pm 26,61$  Punkte (n=4) bei den älteren Patienten.

Die 18 Monate postoperativ durchgeführte Nachuntersuchung zeigte in der ersten Gruppe einen Mittelwert von  $70,55 \pm 18,99$  Punkten (n=6). Die zweite Gruppe erreichte zu diesem Zeitpunkt im Mittel  $63,0 \pm 16,5$  Punkte (n=7), die dritte  $53,6 \pm 25,64$  Punkte (n=3).

Im 24. Monat nach dem Eingriff lag der Durchschnittswert für die Gruppe der 18 bis 32 jährigen bei  $75,58 \pm 16,02$  Punkten ( $n=6$ ), für die 32 bis 46 jährigen bei  $51,85 \pm 18,86$  Punkten ( $n=15$ ) und für die 46 bis 60 jährigen bei  $65,18 \pm 16,23$  Punkten ( $n=4$ ).



**Diagramm 20: Mittelwertdiagramm des ICRS-Scores in Abhängigkeit vom Patientenalter zum Operationszeitpunkt.**

Nach drei Jahren ergab sich für die erste Gruppe ein Mittel von  $60,07 \pm 36,52$  Punkten ( $n=3$ ), für die zweite lag der Durchschnitt bei  $46,04 \pm 25,32$  Punkten ( $n=5$ ) und die dritte Gruppe erreichte einen Wert von  $61,95 \pm 14,68$  Punkten (siehe Diagramm 20).

Ein signifikanter Unterschied der Werte bei den verschiedenen Altersgruppen lässt sich vor der Operation ( $p=0,039$ ) und nach 24 Monaten ( $p=0,039$ ) im Kruskal-Wallis-Test nachweisen. In Anbetracht dessen, das jedoch die mittlere Altersstufe jeweils signifikant schlechter abschneidet als die höhere ist aus diesem Ergebnis keinesfalls die Schlussfolgerung zu ziehen, das jüngere Patienten im ICRS-Score eine bessere Entwicklung nehmen. Dies wird auch unterstützt von der zu keinem anderen Nachuntersuchungszeitpunkt vorhandenen

signifikanten Divergenz der Werte (12 Monate:  $p=0,64$ ; 18 Monate:  $p=0,57$ ; 36 Monate:  $p=0,51$ ).

Somit ist bei der klinischen Beurteilung der Patienten nach dem Meyers-Score, dem Tegner-Lysholm-Score, dem Lysholm-Gilquist-Score und dem ICRS-Score postoperativ keine Abhängigkeit der Ergebnisse vom Alter nachweisbar.

### 3.3.4 Gesamtscores in Abhängigkeit vom Geschlecht

#### 3.3.4.1 Meyers-Scores in Abhängigkeit vom Geschlecht

Die in diese Studie einbezogenen Männer hatten vor der Operation einen Durchschnittswert von  $12,29 \pm 3,29$  Punkten ( $n=17$ ), die Frauen von  $11,76 \pm 3,61$  Punkten ( $n=17$ ). Im dritten postoperativen Monat lag die maskuline Fraktion bei  $13,73 \pm 3,26$  Punkten ( $n=15$ ), die feminine bei  $14,6 \pm 2,44$  Punkten.

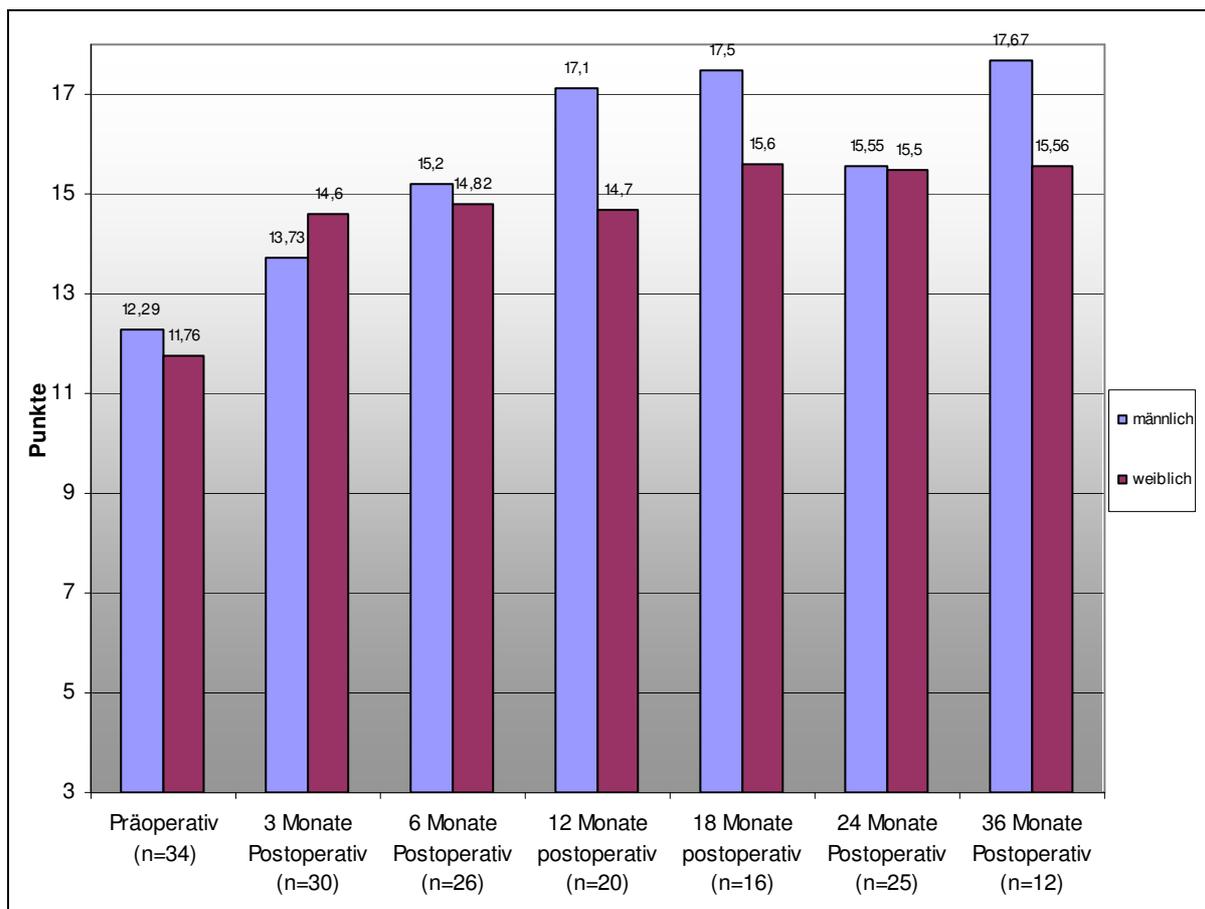


Diagramm 21: Mittelwertdiagramm des Meyers-Scores in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten .

Weitere drei Monate später ergab sich ein Ergebnis von  $15,2 \pm 2,78$  Punkten ( $n=15$ ) bei den Männern und von  $14,82 \pm 2,96$  Punkten bei den Frauen. Nach einem Jahr lag der Mittelwert für die Herren bei  $17,1 \pm 1,2$  Punkte ( $n=10$ ) und für die Damen bei  $14,7 \pm 4,3$  Punkten ( $n=10$ ). 18 Monate nach dem Eingriff lag die männliche Gruppe bei  $17,5 \pm 0,55$  Punkten ( $n=6$ ) und die weibliche bei  $15,6 \pm 3,13$  Punkten ( $n=10$ ). Zwei Jahre post Operation veränderte sich dieses Ergebnis auf  $15,55 \pm 2,81$  Punkte ( $n=11$ ) für das männliche Geschlecht und  $15,5 \pm 2,93$  Punkte ( $n=14$ ) für das weibliche.

Nach drei Jahren ergibt sich ein Mittelwert von  $17,67 \pm 0,58$  Punkten ( $n=3$ ) für die Männer und  $15,56 \pm 3,21$  Punkten ( $n=9$ ) für die Frauen (siehe Diagramm 21).

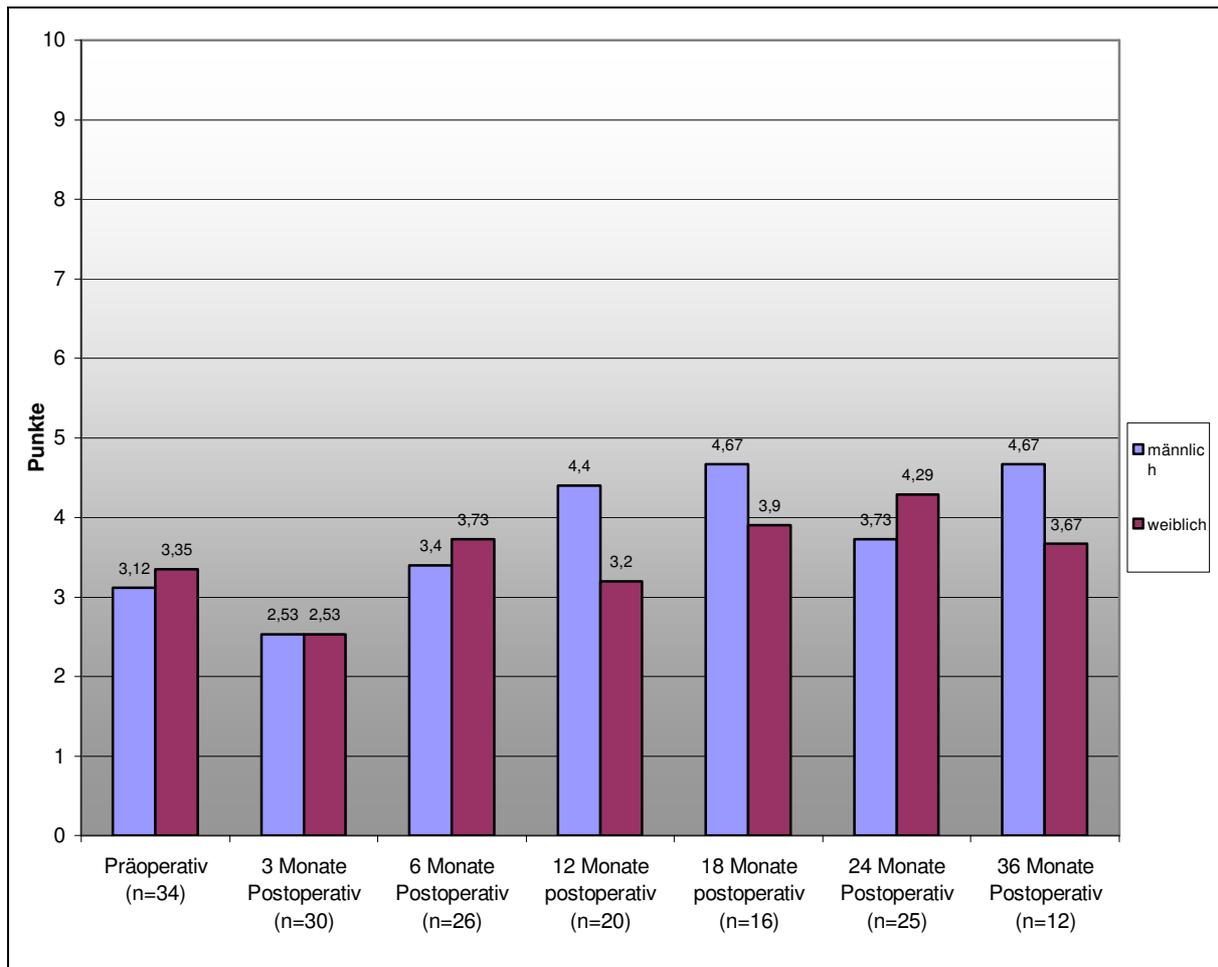
Diese Entwicklungen zeigen im Kruskal-Wallis-Test jeweils keine signifikanten Divergenzen ( Präoperativ:  $p=0,57$ ; 3 Monate:  $p=0,6$ ; 6 Monate:  $p=0,79$ ; 12 Monate:  $p=0,6$ ; 18 Monate:  $p=0,38$ ; 24 Monate:  $p=0,86$ ; 36 Monate:  $p=0,32$ ).

#### **3.3.4.2 Tegner-Lysholm-Score in Abhängigkeit vom Geschlecht**

Die Probanden männlichen Geschlechtes wiesen vor dem Eingriff einen Mittelwert von  $3,12 \pm 1,62$  Punkten ( $n=17$ ) auf. Drei Monate nach der Operation lag er bei  $2,53 \pm 1,13$  Punkten ( $n=15$ ), sechs Monate danach bei  $3,40 \pm 0,99$  Punkten, nach einem Jahr bei  $4,4 \pm 0,84$  Punkten ( $n=10$ ), nach 18 Monaten bei  $4,67 \pm 0,82$  Punkten, zwei Jahre nach dem Eingriff bei  $3,73 \pm 1,42$  Punkten ( $n=11$ ) und nach drei Jahren bei  $4,67 \pm 0,58$  Punkten ( $n=3$ ).

Die weiblichen Patienten erreichten vor der Operation einen Durchschnittswert von  $3,35 \pm 2,37$  Punkten ( $n=17$ ). Im dritten postoperativen Monat lag der Wert dann bei  $2,53 \pm 0,74$  Punkten ( $n=15$ ). Nach sechs Monaten ergab sich ein Mittel von  $3,73 \pm 1,85$  Punkten ( $n=11$ ). Ein Jahr nach dem Eingriff befand sich der Durchschnittswert bei  $3,2 \pm 2,2$  Punkten ( $n=10$ ), nach 18 Monaten bei  $3,9 \pm 2,6$  Punkten ( $n=10$ ), nach 24 Monaten bei  $4,29 \pm 2,52$  Punkten ( $n=14$ ) und nach 36 Monaten bei  $3,67 \pm 2,29$  Punkten (siehe Diagramm 22) .

Der statistische Test nach Kruskal-Wallis ergibt keine Signifikanz, sowohl präoperativ als auch zu jedem postoperativen Zeitpunkt ( Präoperativ:  $p=0,68$ ; 3 Monate:  $p=0,67$ ; 6 Monate:  $p=0,89$ ; 12 Monate:  $p=0,051$ ; 18 Monate:  $p=0,22$ ; 24 Monate:  $p=0,6$ ; 36 Monate:  $p=0,3$ )



**Diagramm 22: Mittelwertdiagramm des Tegner-Lysholm-Scores in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten .**

### 3.3.4.3 Lysholm-Gillquist-Score in Abhängigkeit vom Geschlecht

Vor der Operation lag der Mittelwert des männlichen Anteiles des Gesamtkollektives bei  $54,82 \pm 22,97$  Punkten ( $n=17$ ) und der des weiblichen bei  $56,18 \pm 24,53$  Punkten ( $n=17$ ).

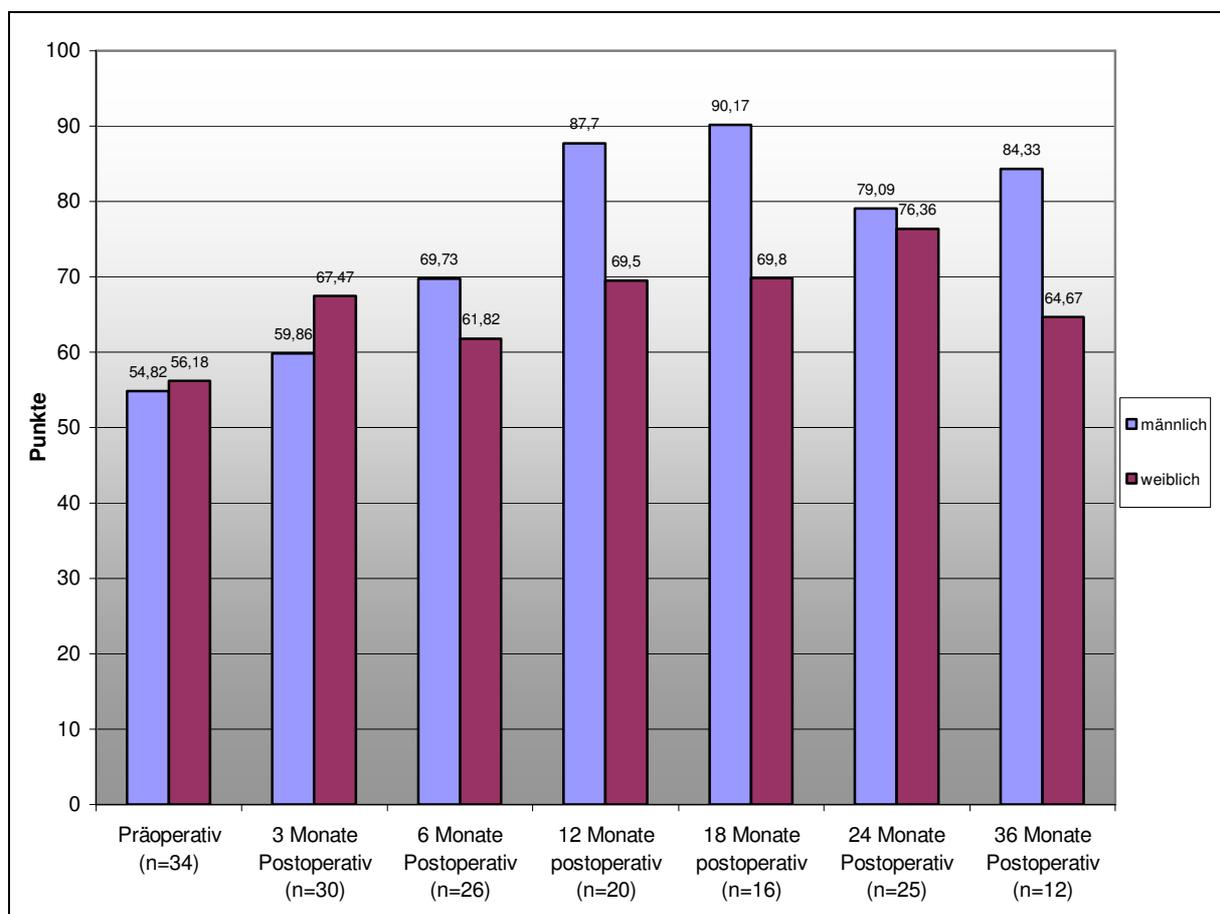
Bei der ersten postoperativen Nachuntersuchung ergab sich für die Männer ein Durchschnitt von  $59,86 \pm 23,1$  Punkten ( $n=14$ ) und für die Frauen von  $67,47 \pm 20,29$  Punkten ( $n=15$ ).

Sechs Monate nach dem Eingriff lag das Mittel für den männlichen Teil bei  $69,73 \pm 23,55$  Punkten ( $n=15$ ), für den weiblichen Teil betrug es  $61,82 \pm 24,7$  Punkte ( $n=11$ ). Nach zwölf Monaten ergab sich ein Durchschnittswert für die maskuline Fraktion von  $87,7 \pm 9,98$  Punkten ( $n=10$ ) und für die feminine von  $69,5 \pm 31,13$  Punkten ( $n=10$ ). 18 Monate post Operation lag der Wert für die Männer bei  $90,17 \pm 9,99$  Punkten ( $n=6$ ), während er bei den Frauen  $69,80 \pm 28,52$  Punkte ( $n=10$ ) betrug. Nach zwei Jahren kam der männliche Anteil auf

einen Mittelwert von  $79,09 \pm 20,04$  Punkten ( $n=11$ ) und der weibliche Durchschnitt lag bei  $76,36 \pm 24,67$  Punkten ( $n=14$ ).

Drei Jahre nach der Operation ergab sich für die Männer ein Mittelwert von  $84,33 \pm 3,06$  Punkten ( $n=3$ ) und für die Frauen lag der Durchschnitt bei  $64,67 \pm 32,53$  Punkten ( $n=9$ ) (siehe Diagramm 23).

Die Entwicklung zeigt im Kruskal-Wallis-Test weder präoperativ noch postoperativ signifikanten Divergenzen (Präoperativ:  $p=0,9$ ; 3 Monate:  $p=0,36$ ; 6 Monate:  $p=0,41$ ; 12 Monate:  $p=0,38$ ; 18 Monate:  $p=0,28$ ; 24 Monate:  $p=1$ ; 36 Monate:  $p=0,78$ ).

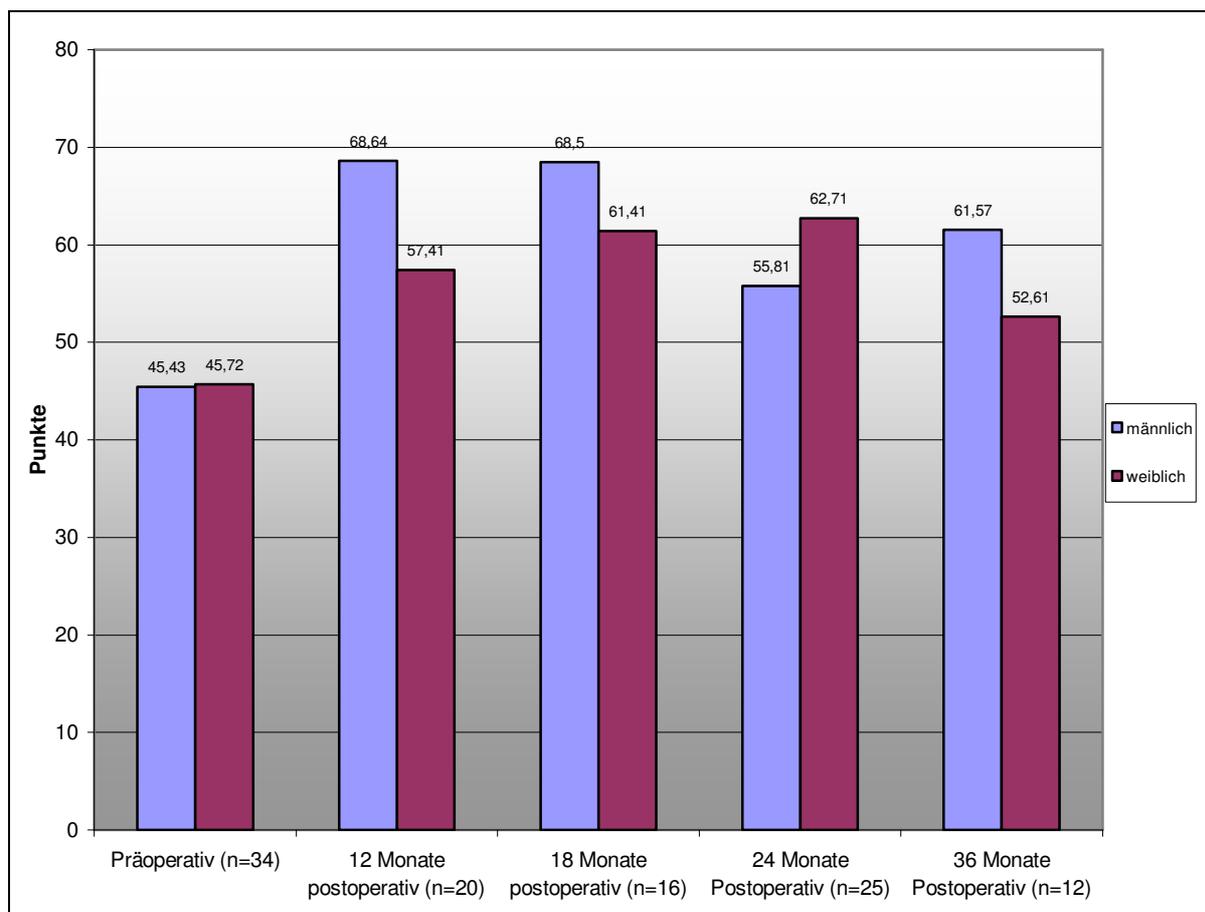


**Diagramm 23: Mittelwertdiagramm des Lysholm-Gilquist-Scores in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten .**

### 3.3.4.4 ICRS-Score in Abhängigkeit vom Geschlecht

Die Patienten männlichen Geschlechtes wiesen vor dem Eingriff einen Mittelwert von  $45,43 \pm 18,34$  Punkten ( $n=17$ ) auf. Die weiblichen Patienten erreichten vor der Operation einen Durchschnittswert von  $45,72 \pm 21,48$  Punkten ( $n=17$ ).

Nach einem Jahr lag der Mittelwert für die Männer bei  $68,64 \pm 8,99$  Punkten ( $n=10$ ) und für die Frauen bei  $57,41 \pm 23,65$  Punkten ( $n=10$ ). 18 Monate nach dem Eingriff lag die männliche Gruppe bei  $68,50 \pm 11,3$  Punkten ( $n=6$ ) und die weibliche bei  $61,41 \pm 22,39$  Punkten ( $n=10$ ). Zwei Jahre post Operation veränderte sich dieses Ergebnis auf  $55,81 \pm 20,52$  Punkte ( $n=11$ ) für das männliche Geschlecht und  $62,71 \pm 19,82$  Punkte ( $n=14$ ) für das weibliche. Nach drei Jahren ergibt sich ein Mittelwert von  $61,57 \pm 18,67$  Punkten ( $n=3$ ) für die Männer und  $52,61 \pm 26,63$  Punkten ( $n=9$ ) für die Frauen (siehe Diagramm 24).



**Diagramm 24: Mittelwertdiagramm des ICRS-Scores in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten .**

Der ICRS-Score zeigt bei Anwendung des Kruskal-Wallis-Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern ( Präoperativ:  $p=0,85$ ; 12 Monate:  $p=0,21$ ; 18 Monate:  $p=0,59$ ; 24 Monate:  $p=0,37$ ; 36 Monate:  $p=0,71$ ).

Insgesamt kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die postoperativ erzielten klinischen Ergebnisse in allen Scores unabhängig vom Geschlecht der Patienten sind.

### 3.3.5 Gesamtscores in Abhängigkeit von der Defektlokalisierung

#### 3.3.5.1 Meyers-Score in Abhängigkeit von der Defektlokalisierung

Patienten mit einem Defekt am lateralen Femurkondylus erreichten vor der Operation einen Durchschnittswert von  $15,33 \pm 1,53$  (n=3), drei Monate nach dem Eingriff von  $15,5 \pm 3,54$  (n=2). Sechs Monate danach lag er bei  $15,5 \pm 3,54$  (n=2), nach einem Jahr bei  $18,0$  (n=1) und 36 Monate post Operation bei  $9,0$  (n=1). 18 und 24 Monate nach dem Eingriff gab es keinen Patienten mit Defekt am lateralen Femurkondylus.

Die 16 Patienten mit einem defekten medialen Femurkondylus erreichten vor der Operation einen Mittelwert von  $12,31 \pm 3,84$  Punkten, drei Monate danach von  $14,0 \pm 3,49$  Punkten (n=14), sechs Monate nach dem Eingriff von  $14,50 \pm 3,01$  Punkten (n=14), zwölf Monate post Operation von  $15,4 \pm 3,5$  Punkten (n=10) und 18 Monate danach von  $16,13 \pm 3,04$  Punkten. Bei der Zwei-Jahres-Untersuchung ergab sich für diese Gruppe ein Mittel von  $15,55 \pm 3,05$  Punkten (n=11) und nach drei Jahren befand er sich bei  $16,0 \pm 2,37$  Punkten (n=6).

Patienten mit multiplen Läsionen erreichten vor dem Eingriff einen Scorewert, der im Mittel bei  $10,25 \pm 2,96$  Punkten (n=8) lag. Drei Monate post Operation lag der Durchschnittswert dann bei  $13,0 \pm 1,91$  Punkten (n=7), sechs Monate danach bei  $15,17 \pm 2,32$  Punkten (n=6), zwölf Monate nach der Transplantation bei  $14,0 \pm 4,24$  Punkten (n=4), 18 Monate später bei  $15,0 \pm 4,24$  Punkten (n=2) und zwei Jahre nach dem Eingriff lag der Mittelwert bei  $14,71 \pm 2,21$  Punkten (n=7). Nach 36 Monaten ergab sich ein Durchschnitt von  $17,0 \pm 1,41$  Punkten (n=2).

Präoperativ erreichte die Patientengruppe mit retropatellarem Defekt ein Mittel von  $12,0 \pm 2,52$  Punkten (n=7). Das Drei-Monats-Ergebnis lag für sie im Durchschnitt bei  $15,29 \pm 1,98$  Punkten (n=7). Sechs Monate nach der Operation befand sich das mittlere Ergebnis bei  $16,5 \pm 3,0$  Punkten (n=4), weitere sechs Monate später bei  $18,0 \pm 0$  Punkten (n=5), im 18. postoperativen Monat bei  $17,0 \pm 1,67$  Punkten (n=6), nach 24 Monaten bei  $16,29 \pm 3,15$  Punkten (n=7) und drei Jahre nach der Transplantation bei  $18,0 \pm 0$  Punkten (n=3) (siehe Diagramm 25).

Die Unterschiede zu den verschiedenen Zeitpunkten sind bis auf das Ergebnis zwölf Monate nach der Operation (  $p=0,025$ ) im Kruskal-Wallis-Test nicht signifikant verschieden. ( Präoperativ:  $p=0,19$ ; 3 Monate:  $p=0,31$ ; 6 Monate:  $p=0,54$ ; 18 Monate:  $p=0,70$ ; 24 Monate:  $p=0,22$ ; 36 Monate:  $p=0,15$ ).

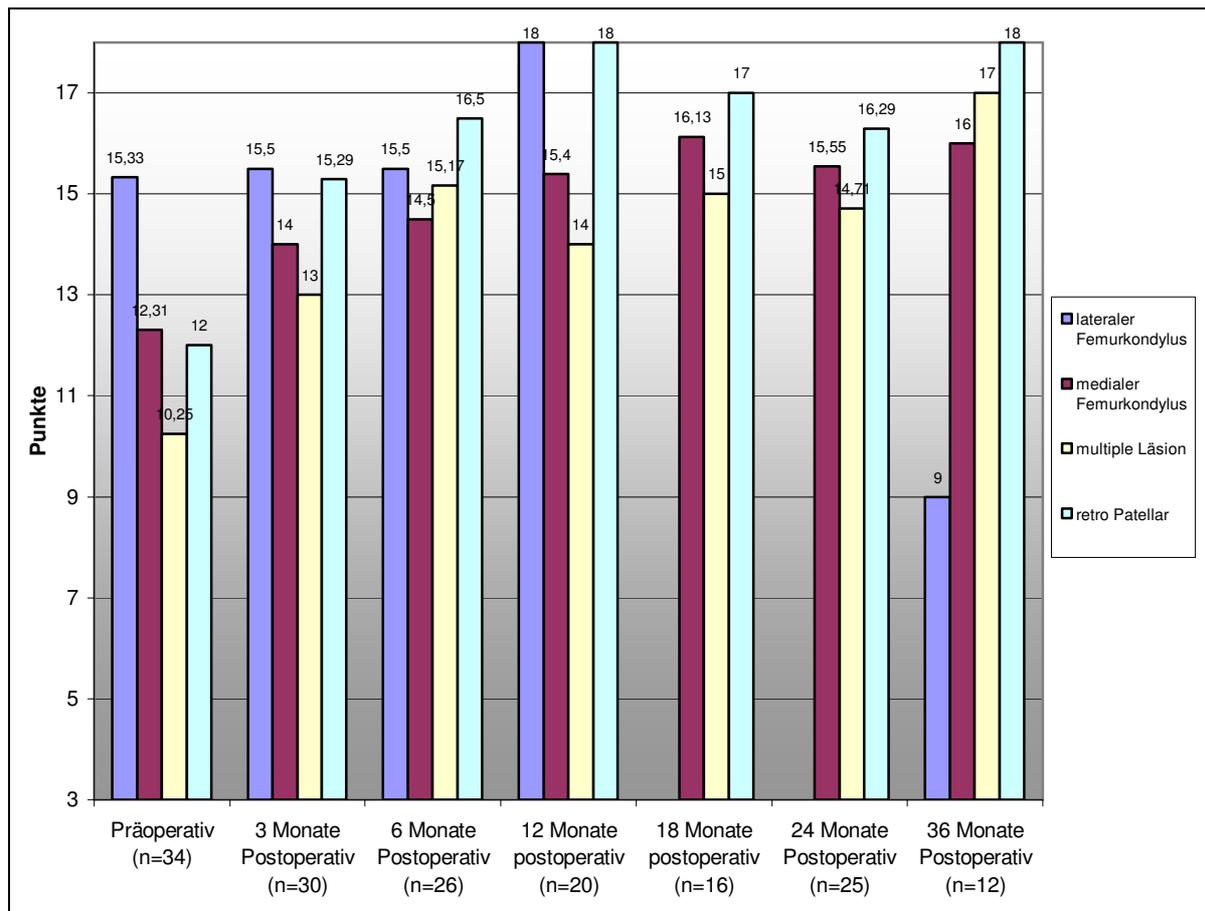


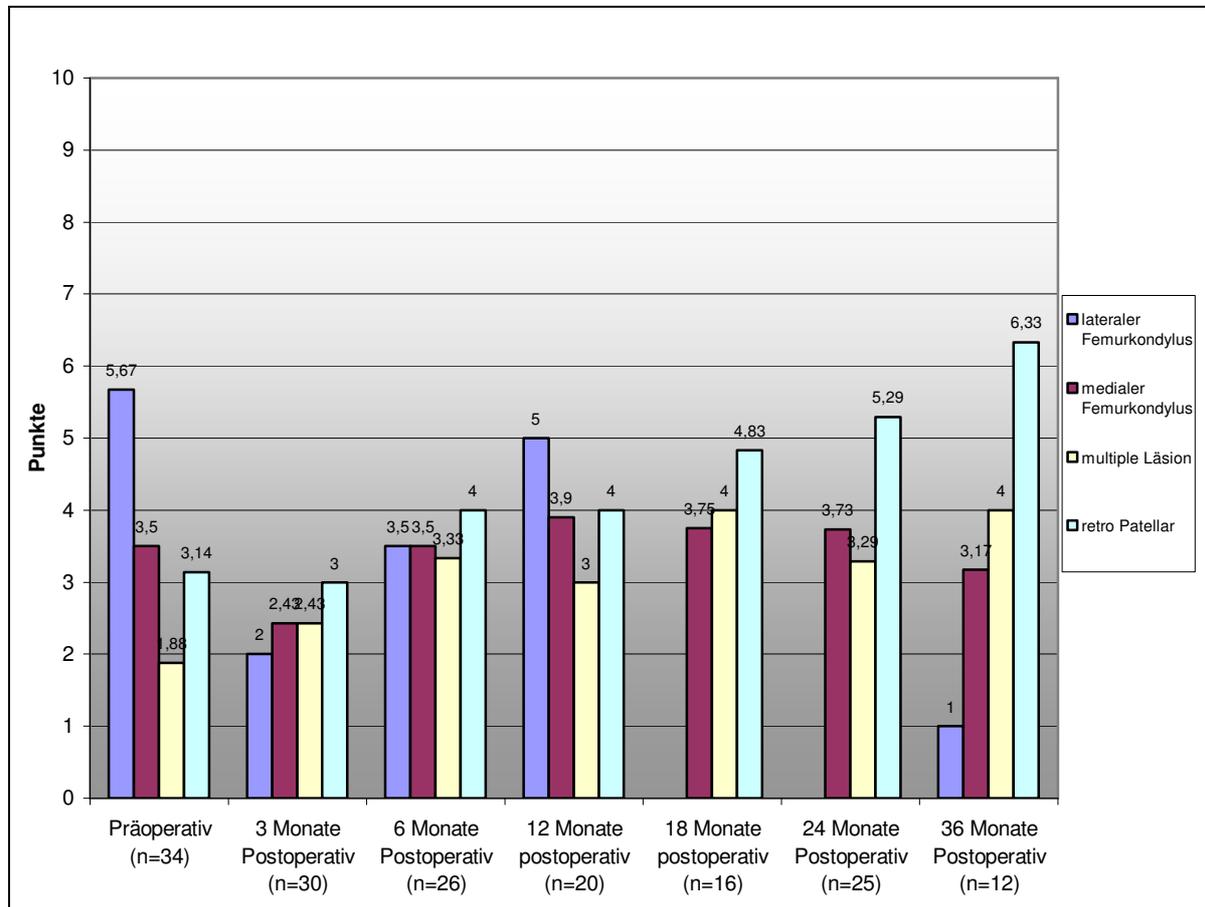
Diagramm 25: Mittelwertdiagramm des Meyers-Scores in Abhängigkeit von der Defektlokalisation .

### 3.3.5.2 Tegner-Lysholm-Score in Abhängigkeit von der Defektlokalisation

Präoperativ lag für die Gruppe mit einem Defekt am lateralen Kondylus des Femurs der Mittelwert bei  $5,67 \pm 2,31$  Punkten ( $n=3$ ). Der Teil der Patienten mit einem Defekt am medialen Femurkondylus lagen bei einem Mittel von  $3,5 \pm 1,93$  Punkten ( $n=16$ ). Das Kollektiv der Patienten mit multiplen Defekten erreichte einen Durchschnitt von  $1,88 \pm 1,36$  Punkten ( $n=8$ ) und die Patienten mit retropatellarem Schaden lagen bei einem mittleren Ergebnis von  $3,14 \pm 1,77$  Punkten ( $n=7$ ).

Drei Monate nach dem Eingriff ergab sich für die erste Gruppe ein Mittel von  $2,0 \pm 2,83$  Punkten ( $n=2$ ), für die zweite von  $2,43 \pm 0,85$  Punkten ( $n=14$ ), für die dritte von  $2,43 \pm 0,79$  Punkten ( $n=7$ ) und für die vierte von  $3,0 \pm 0,58$  Punkten ( $n=7$ ). Nach sechs Monaten ändert sich dies auf  $3,5 \pm 0,71$  Punkte ( $n=2$ ) in der Gruppe mit Defekt des lateralen Femurkondylus,  $3,5 \pm 1,79$  ( $n=14$ ) Punkte in der mit defektem medialen Femurkondylus,  $3,33 \pm 0,52$  Punkte ( $n=6$ ) in der mit multiplen Läsionen und  $4,0 \pm 1,15$  Punkte ( $n=4$ ) in der mit retropatellarem Defekt.

Die 12 Monate postoperativ durchgeführte Nachuntersuchung zeigte in der ersten Gruppe einen Mittelwert von  $5,0 \pm 0$  Punkten ( $n=1$ ). Die zweite Gruppe erreichte zu diesem Zeitpunkt im Mittel  $3,9 \pm 2,08$  Punkte ( $n=10$ ), die dritte  $3,0 \pm 1,63$  Punkte ( $n=4$ ) und die vierte  $4,0 \pm 1,22$  Punkte ( $n=5$ ).



**Diagramm 26: Mittelwertdiagramm des Tegner-Lysholm-Scores in Abhängigkeit von der Defektlokalisierung .**

18 Monate nach dem Eingriff ergibt sich für die Patienten mit einem Defekt am medialen Femurkondylus ein Durchschnittswert von  $3,75 \pm 2,13$  Punkten ( $n=8$ ), für die Patienten mit multiplen Defekten von  $4,0 \pm 1,41$  Punkten ( $n=2$ ) und für die Patienten mit retropatellarem Schaden von  $4,83 \pm 1,72$  Punkten ( $n=6$ ). Patienten mit einem Defekt am lateralen Kondylus des Femurs konnten zu diesem Zeitpunkt nicht nachuntersucht werden.

Im 24. Monat nach dem Eingriff lag der Durchschnittswert für die Gruppe mit Defekt des medialen Femurkondylus bei  $3,73 \pm 2,28$  Punkten ( $n=11$ ), für die mit multiplen Läsionen bei  $3,29 \pm 0,95$  Punkten ( $n=7$ ) und für die mit retropatellarem Defekt bei  $5,29 \pm 2,29$  Punkten

(n=7). Auch hier fand sich unter den nachuntersuchten Patienten keiner mit Defekt am lateralen Femurkondylus.

Nach drei Jahren ergab sich für die erste Gruppe ein Mittel von  $1,0 \pm 0$  Punkten (n=1), für die zweite lag der Durchschnitt bei  $3,17 \pm 1,33$  Punkten (n=6) Die dritte Gruppe erreichte einen Wert von  $4,0 \pm 1,41$  Punkten (n=2) und die vierte von  $6,33 \pm 1,53$  Punkten (n=3) (siehe Diagramm 26).

Unter Anwendung des statistischen Tests nach Kruskal-Wallis zeigt sich kein signifikanter Ergebnisunterschied zu irgendeinem Zeitpunkt ( Präoperativ:  $p=0,07$ ; 3 Monate:  $p=0,50$ ; 6 Monate:  $p=0,70$ ; 12 Monate:  $p=0,58$ ; 18 Monate:  $p=0,73$ ; 24 Monate:  $p=0,20$ ; 36 Monate:  $p=0,07$ ).

### **3.3.5.3 Lysholm-Gillquist-Score in Abhängigkeit von der Defektlokalisation**

Der Score der Patienten mit einem Defekt am lateralen Femurkondylus lag vor der Operation im Mittel bei  $68,0 \pm 27,78$  Punkten (n=3). In der Gruppe der Patienten mit einem defekten medialen Femurkondylus ergab sich ein Mittelwert von  $57,75 \pm 24,88$  Punkten (n=16). Die Gruppe der Patienten mit multiplen Läsionen wies präoperativ einen Mittelwert von  $41,13 \pm 19,96$  Punkten auf (n=8). Die Patientengruppe mit retropatellarem Defekt erreichte einen Wert von  $61,43 \pm 18,33$  Punkten (n=7) vor der Transplantation.

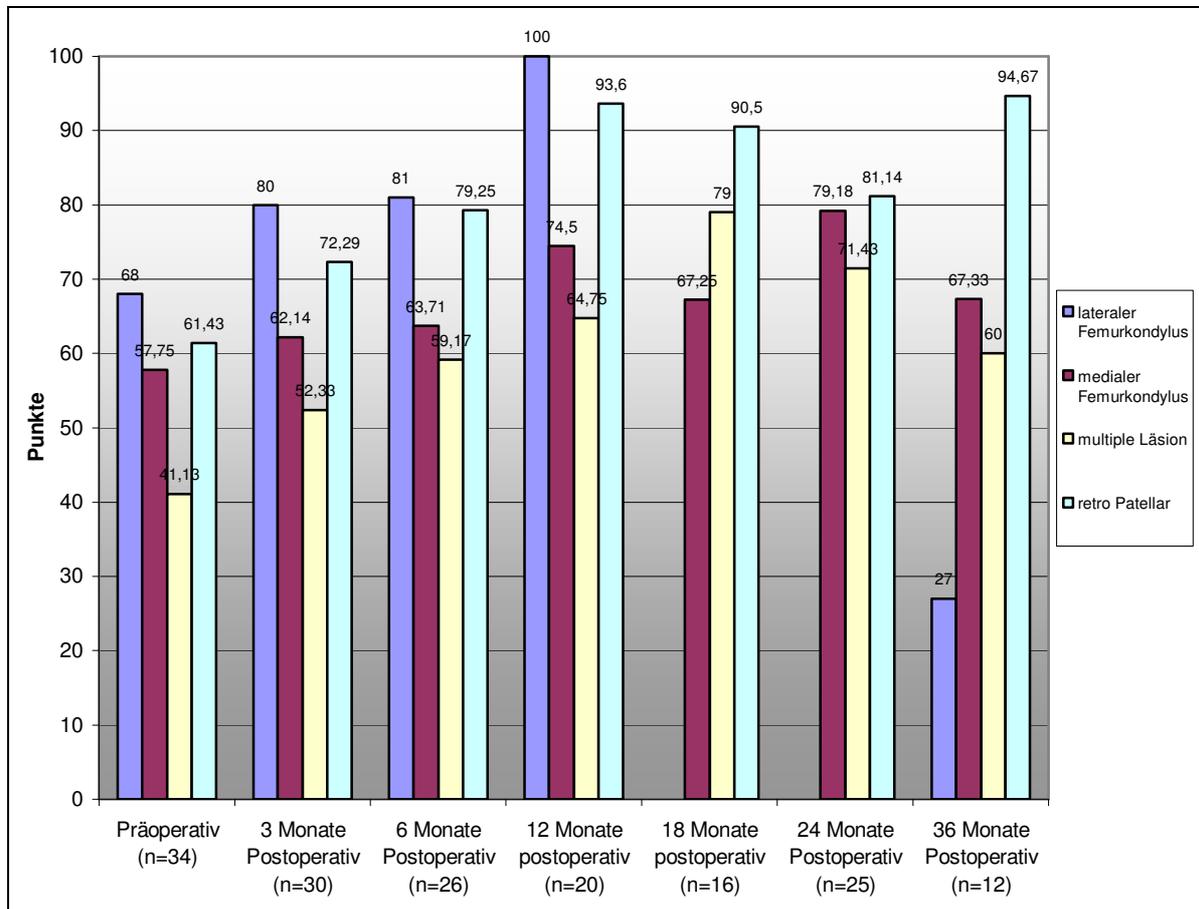
Drei Monate postoperativ lag in der Gruppe mit Defekt des lateralen Femurkondylus der Durchschnittswert bei  $80,0 \pm 24,04$  Punkten (n=2). Die Gruppe mit Defekt am medialen Femurkondylus erreichte einen Mittelwert von  $62,14 \pm 24,27$  Punkten (n= 14), die mit multiplen Defekten einen von  $52,33 \pm 12,74$  Punkten (n=6) und die mit retropatellarem Defekt einen von  $72,29 \pm 19,22$  Punkten (n=7).

Nach sechs Monaten lag die erste Gruppe bei  $81,0 \pm 22,63$  Punkten (n= 2), die zweite bei  $63,71 \pm 26,05$  Punkten (n=14), die dritte bei  $59,17 \pm 17,49$  Punkten (n=6) und die vierte bei  $79,25 \pm 25,18$  Punkten (n=4) im Mittel.

Ein Jahr nach der Operation ergab sich für die Patienten mit einem Defekt am lateralen Femurkondylus ein Durchschnittswert von  $100,0 \pm 0$  Punkten (n=1). Unter den Patienten mit einem defekten medialen Femurkondylus lag das Mittel bei  $74,50 \pm 27,30$  Punkten (n=10). Die Patienten mit multiplen Läsionen erreichten einen Durchschnitt von  $64,75 \pm 25,57$  Punkten (n=4) und die mit retropatellarem Defekt einen von  $93,6 \pm 4,62$  Punkten (n=5).

Bei der Nachuntersuchung 18 Monate post Operation ergab sich für die zweite Gruppe ein Mittel von  $67,25 \pm 30,65$  Punkten (n=8), für die dritte von  $79,0 \pm 18,38$  Punkten (n=2) und für

die vierte lag der Durchschnittswert bei  $90,5 \pm 10,95$  Punkten ( $n=6$ ). Patienten aus der ersten Gruppe gab es hier nicht.



**Diagramm 27: Mittelwertdiagramm des Lysholm-Gilquist-Scores in Abhängigkeit von der Defektlokalisation .**

Zwei Jahre nach dem Eingriff lag der Mittelwert der Gruppe mit Defekt des medialen Femurkondylus bei  $79,18 \pm 26,99$  Punkten ( $n=11$ ). Die mit multiplen Defekten kommen auf einen Mittelwert von  $71,43 \pm 10,74$  Punkten ( $n=7$ ). Bei denen mit retropatellarem Defekt war das Mittel bei  $81,14 \pm 22,80$  Punkten ( $n=7$ ). Die Gruppe mit lateralem Femurkondylusschaden war zu diesem Nachuntersuchungszeitpunkt nicht vertreten.

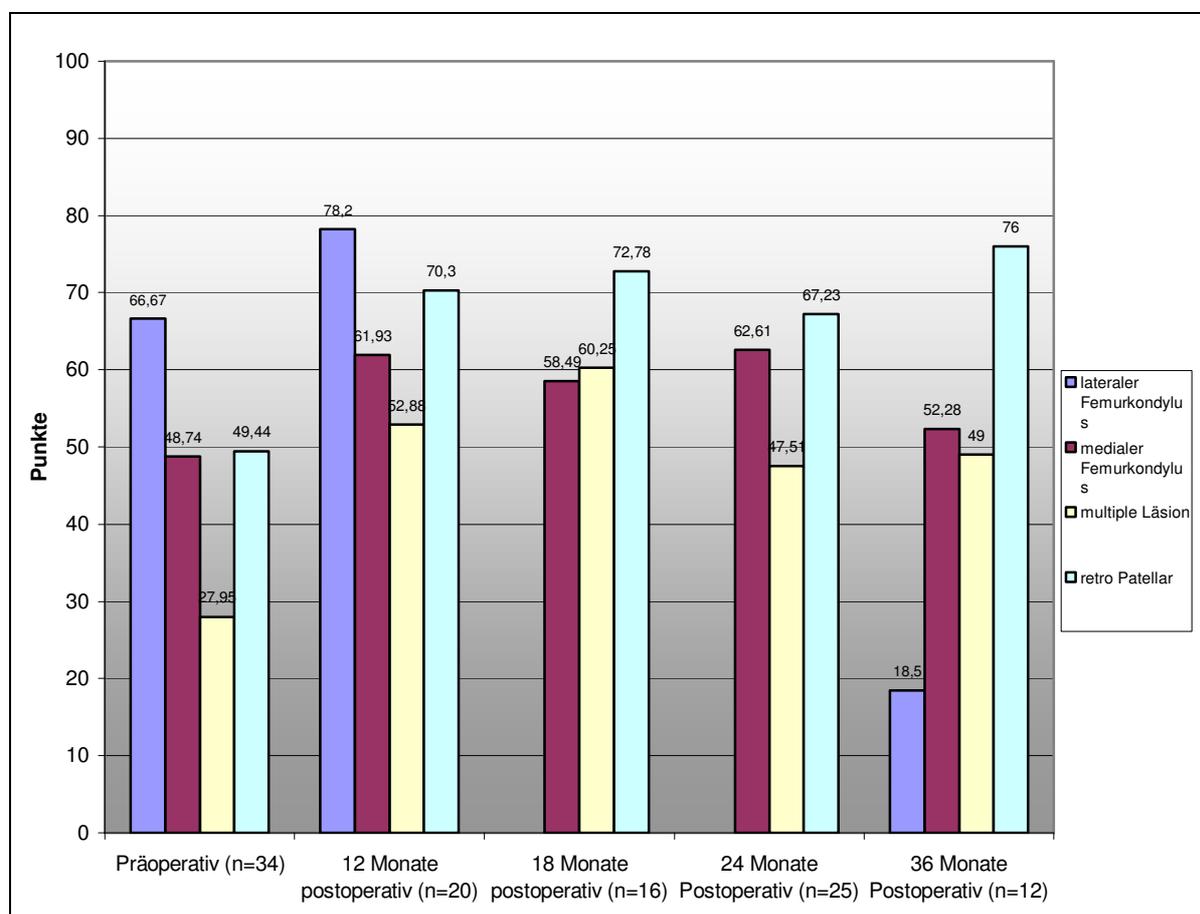
Nach 36 Monaten ergab sich ein Mittel für die erste Gruppe von  $27,0 \pm 0$  Punkten ( $n=1$ ), für die zweite Gruppe von  $67,33 \pm 30,06$  Punkten ( $n=6$ ), für die dritte Gruppe von  $60,0 \pm 29,7$  Punkten ( $n=2$ ) und für die vierte von  $94,67 \pm 4,51$  Punkten ( $n=3$ ) (siehe Diagramm 27).

Abgesehen von dem Ergebnis zwölf Monate nach der Operation ( $p=0,048$ ) sind die Scorewerte zu den verschiedenen Zeitpunkten im Kruskal-Wallis-Test nicht signifikant

verschieden. (Präoperativ:  $p=0,19$ ; 3 Monate:  $p=0,11$ ; 6 Monate:  $p=0,44$ ; 18 Monate:  $p=0,12$ ; 24 Monate:  $p=0,12$ ; 36 Monate:  $p=0,16$ ).

### 3.3.5.4 ICRS-Score in Abhängigkeit von der Defektlokalisierung

Präoperativ lag für die Gruppe mit einem Defekt am lateralen Kondylus des Femurs der Mittelwert bei  $66,67 \pm 27,08$  Punkten ( $n=3$ ). Die Patienten mit einem Defekt am medialen Femurkondylus erreichten einen Mittel von  $48,74 \pm 18,01$  Punkten ( $n=16$ ), die mit multiplen Defekten kamen auf einen Durchschnitt von  $27,95 \pm 8,39$  Punkten ( $n=8$ ) und die mit retropatellarem Schaden lagen bei einem mittleren Ergebnis von  $49,44 \pm 17,58$  Punkten ( $n=7$ ).



**Diagramm 28: Mittelwertdiagramm des ICRS-Scores in Abhängigkeit von der Defektlokalisierung.**

Die zwölf Monate postoperativ durchgeführte Nachuntersuchung ergab in der ersten Gruppe einen Mittelwert von  $78,2 \pm 0$  Punkten ( $n=1$ ). Die zweite Gruppe erreichte zu diesem Zeitpunkt im Mittel  $61,93 \pm 21,66$  Punkte ( $n=10$ ), die dritte  $52,88 \pm 14,02$  Punkte ( $n=4$ ) und die vierte  $70,3 \pm 12,84$  Punkte ( $n=5$ ).

Nach 18 Monaten änderte sich dies auf einen Mittelwert von  $58,49 \pm 20,52$  Punkte ( $n=8$ ) in der Gruppe mit defektem medialen Femurkondylus,  $60,25 \pm 25,39$  Punkte ( $n=2$ ) in der mit multiplen Läsionen und  $72,78 \pm 14,23$  Punkte ( $n=6$ ) in der mit retropatellarem Defekt. Patienten der Gruppe mit geschädigtem lateralen Femurkondylus gab es hier nicht.

Zwei Jahre nach dem Eingriff lag der Mittelwert der Patienten mit einem Defekt am medialen Femurkondylus bei  $62,61 \pm 20,0$  Punkten ( $n=11$ ). Die mit multiplen Läsionen kamen auf einen Mittelwert von  $47,51 \pm 10,07$  Punkte ( $n=7$ ). Bei denen mit retropatellarem Knorpeldefekt war der Durchschnittswert  $67,23 \pm 24,06$  Punkten ( $n=7$ ). Zu dieser Nachuntersuchung erschien kein Patient mit defektem lateralen Kondylus des Femurs.

Nach drei Jahren ergab sich für die erste Gruppe ein Mittel von  $18,5 \pm 0$  Punkten ( $n=1$ ), für die zweite lag der Durchschnitt bei  $52,28 \pm 23,22$  Punkten ( $n=6$ ) Die dritte Gruppe erreichte einen Wert von  $49,0 \pm 29,42$  Punkten ( $n=2$ ) und die vierte von  $76,0 \pm 10,41$  Punkten ( $n=3$ ) (siehe Diagramm 28).

Bezüglich des ICRS-Scores lässt sich unter Anwendung des Kruskal-Wallis-Tests nur zum präoperativen Zeitpunkt der Untersuchung eine signifikante Differenz der Werte erkennen. (Präoperativ:  $p=0,008$ ; 3 Monate:  $p=0,37$ ; 6 Monate:  $p=0,19$ ; 12 Monate:  $p=0,25$ ; 18 Monate:  $p=0,37$ ; 24 Monate:  $p=0,19$ ; 36 Monate:  $p=0,27$ ).

Zusammenfassend lässt sich also keine Beziehung zwischen der klinischen Entwicklung entsprechend der in den Scores ermittelten Werte und der Defektlokalisierung deduzieren.

### **3.3.6 Gesamtscores in Abhängigkeit von der Defektgröße**

Zur Untersuchung der Abhängigkeit des Ergebnisses von der Defektgröße wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt. Die erste beinhaltete Patienten mit einer Defektgröße von null bis drei Quadratzentimetern. In der zweiten Gruppe befanden sich Patienten, deren Knorpeldefekt zwischen drei und sechs Quadratzentimetern groß war und der dritten wurden Patienten mit einem Knorpelschaden von sechs bis 18 Quadratzentimetern zugeordnet.

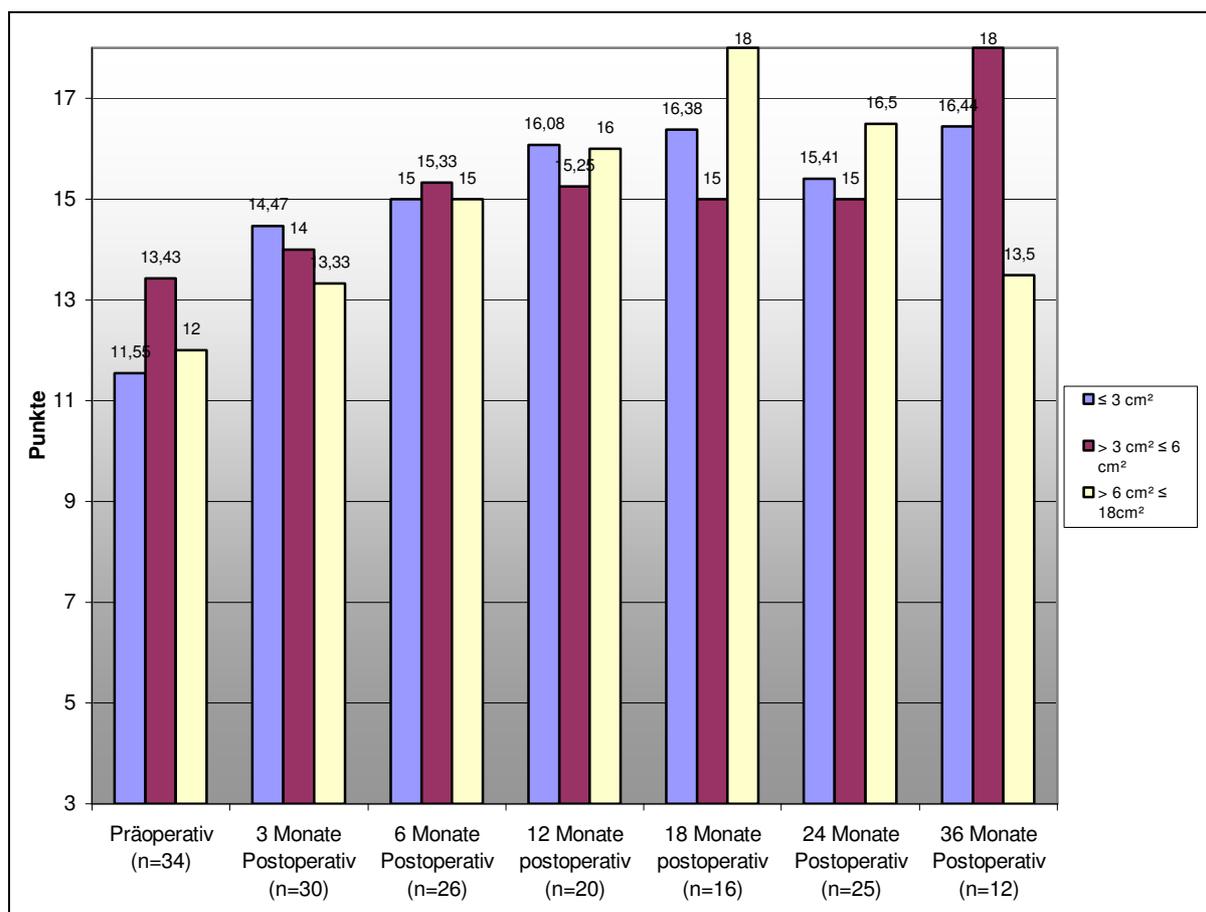
#### **3.3.6.1 Meyers-Score in Abhängigkeit von der Defektgröße**

Der Score der Patienten mit Defektgrößen von null bis drei Quadratzentimetern lag im Mittel bei  $11,55 \pm 3,41$  Punkten ( $n=20$ ). In der Gruppe der Patienten mit einer Defektgröße von drei bis sechs Quadratzentimetern ergab sich ein Mittelwert von  $13,43 \pm 3,41$  Punkten ( $n=7$ ). Die

Gruppe mit Defektgrößen von sechs bis 18 Quadratzentimetern wies präoperativ einen Mittelwert von  $12,0 \pm 3,56$  Punkten auf ( $n=7$ ).

Drei Monate postoperativ lag in der Gruppe null bis drei Quadratzentimeter der Durchschnittswert bei  $14,47 \pm 2,84$  Punkten ( $n=19$ ). Die zweite Gruppe erreichte einen Mittelwert von  $14,0 \pm 2,92$  Punkten ( $n=5$ ), die dritte einen von  $13,33 \pm 3,27$  Punkten ( $n=6$ ).

Nach sechs Monaten lag die erste bei  $15,0 \pm 2,62$  Punkten ( $n=17$ ), die zweite bei  $15,33 \pm 3,79$  Punkten ( $n=3$ ) und die dritte bei  $15,0 \pm 3,41$  Punkten ( $n=6$ ).



**Diagramm 29: Mittelwertdiagramm des Meyer-Scores in Abhängigkeit von der Defektgröße.**

Ein Jahr nach der Operation ergab sich für die Gruppe mit Knorpelschaden in einer Größe von null bis drei Quadratzentimetern ein Durchschnitt von  $16,08 \pm 0,91$  ( $n=13$ ). Unter den Patienten mit drei bis sechs Quadratzentimetern großen Defektarealen lag das Mittel bei  $15,25 \pm 4,86$  Punkten ( $n=4$ ). Die Gruppe mit Defektgrößen von sechs bis 18 Quadratzentimetern erreichte einen Durchschnittswert von  $16,0 \pm 1,73$  Punkten ( $n=3$ ).

Bei der Nachuntersuchung 18 Monate post Operation ergab sich für die erste Gruppe ein Mittel von  $16,38 \pm 2,57$  Punkten ( $n=13$ ), für die zweite von  $15,0 \pm 4,25$  Punkten ( $n=2$ ) und für die dritte lag der Durchschnittswert bei  $18,0 \pm 0$  Punkten ( $n=1$ ).

Zwei Jahre nach dem Eingriff lag der Mittelwert für die Patienten mit dem kleinsten Schaden bei  $15,41 \pm 3,06$  Punkten ( $n=17$ ). Die mit mittelgroßem Schaden kommen auf einen Mittelwert von  $15,0 \pm 2,45$  Punkten ( $n=4$ ). Bei denen mit der größten Schadensfläche war das Mittel bei  $16,5 \pm 2,38$  Punkten ( $n=4$ ).

Nach 36 Monaten ergab sich ein Mittel für die erste Gruppe von  $16,44 \pm 2,07$  Punkten ( $n=9$ ), für die zweite Gruppe von  $18,0 \pm 0$  Punkten ( $n=1$ ) und für die dritte Gruppe von  $13,5 \pm 6,36$  Punkten ( $n=2$ ) (siehe Diagramm 29).

Weder vor noch nach der Operation lässt sich im Kruskal-Wallis-Test ein Unterschied der Ergebnisse in Abhängigkeit von der Defektgröße zu irgendeinem Zeitpunkt nachweisen (Präoperativ:  $p=0,43$ ; 3 Monate:  $p=0,58$ ; 6 Monate:  $p=0,97$ ; 12 Monate:  $p=0,55$ ; 18 Monate:  $p=0,61$ ; 24 Monate:  $p=0,69$ ; 36 Monate:  $p=0,58$ ).

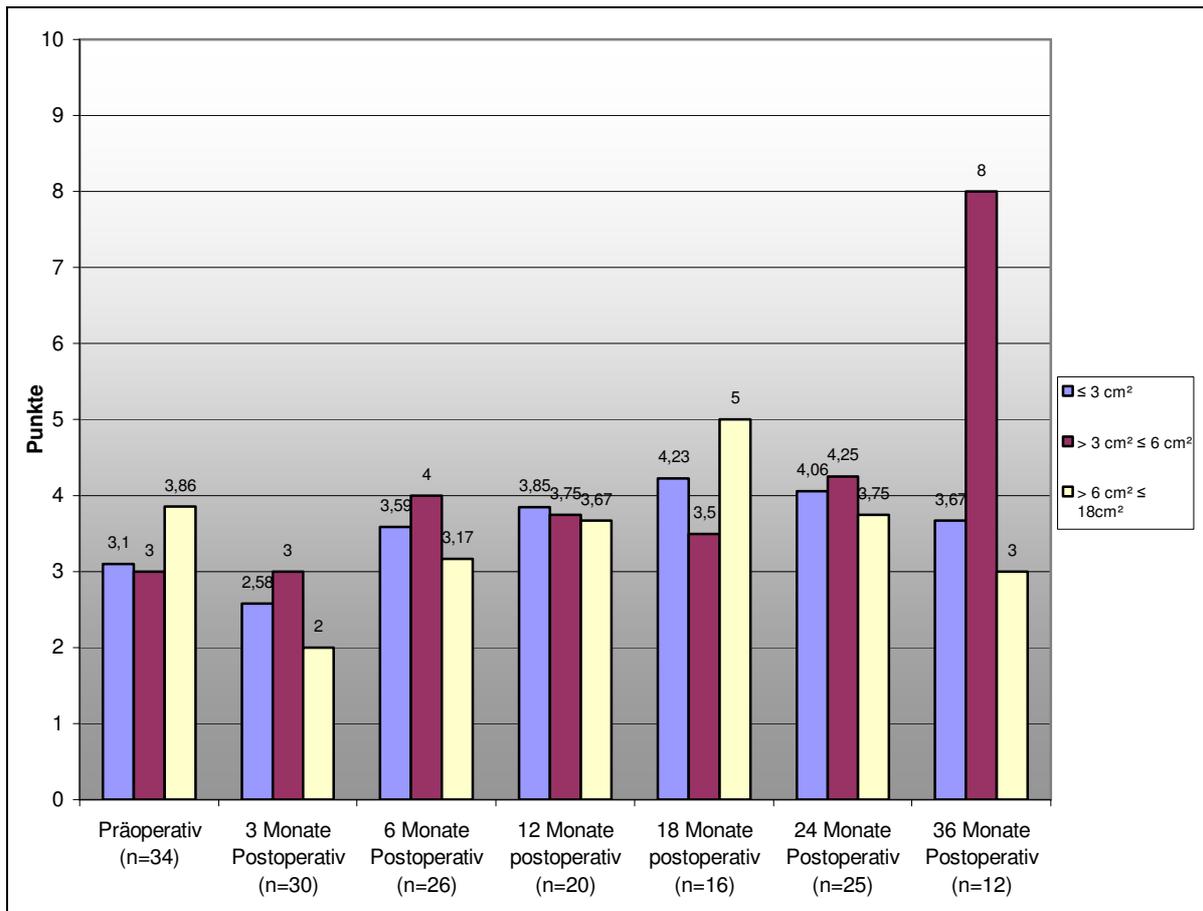
### **3.3.6.2 Tegner-Lysholm-Score in Abhängigkeit von der Defektgröße**

Präoperativ lag für die Gruppe mit einer Defektgröße von null bis drei Quadratzentimetern der Durchschnitt bei  $3,10 \pm 2,17$  Punkten ( $n=20$ ). Der Teil der Patienten mit einer Defektgröße von drei bis sechs Quadratzentimetern lag bei einem Mittel von  $3,0 \pm 0,58$  Punkten ( $n=7$ ). Das Kollektiv der Patienten mit einem Knorpelschaden zwischen sechs und 18 Quadratzentimetern Größe erreichte einen Durchschnitt von  $3,86 \pm 2,48$  Punkten ( $n=7$ ).

Drei Monate nach dem Eingriff ergab sich für die erste Gruppe ein Mittel von  $2,58 \pm 0,84$  Punkten ( $n=19$ ), für die zweite von  $3,0 \pm 0,71$  Punkten ( $n=5$ ) und für die dritte von  $2,0 \pm 1,26$  Punkten ( $n=6$ ).

Nach sechs Monaten ändert sich dies auf  $3,59 \pm 1,66$  Punkte ( $n=17$ ) für Patienten mit geringer Defektfläche,  $4,0 \pm 0$  ( $n=3$ ) Punkte bei den Patienten mit mittlerer Schadensgröße und  $3,17 \pm 0,75$  Punkte ( $n=6$ ) für die Patienten mit großem Transplantationsareal.

12 Monate nach dem Eingriff ergibt sich für die mit einer Defektgröße von null bis drei Quadratzentimetern ein Durchschnittswert von  $3,85 \pm 1,91$  Punkten ( $n=3$ ), für die mit einem Knorpelschaden zwischen drei und sechs Quadratzentimetern von  $3,75 \pm 1,89$  Punkten ( $n=12$ ) und für die Patienten mit Defektgrößen von sechs bis 18 Quadratzentimetern von  $3,67 \pm 1,15$  Punkten.



**Diagramm 30: Mittelwertdiagramm des Tegner-Lysholm-Scores in Abhängigkeit von der Defektgröße.**

Die 18 Monate postoperativ durchgeführte Nachuntersuchung zeigte in der ersten Gruppe einen Mittelwert von  $4,23 \pm 2,31$  Punkten ( $n=13$ ). Die zweite Gruppe erreichte zu diesem Zeitpunkt im Mittel  $3,5 \pm 0,71$  Punkte ( $n=2$ ), die dritte  $5 \pm 0$  Punkte ( $n=1$ ).

Im 24. Monat nach dem Eingriff lag der Durchschnittswert für die Gruppe der Patienten mit null bis drei Quadratzentimeter messender Schadensfläche bei  $4,06 \pm 2,19$  Punkten ( $n=17$ ), für die mit drei bis sechs Quadratzentimetern messender bei  $4,25 \pm 2,63$  Punkten ( $n=4$ ) und für die mit sechs bis 18 Quadratzentimeter großem Defektbereich bei  $3,75 \pm 1,5$  Punkten ( $n=4$ ).

Nach drei Jahren ergab sich für die erste Gruppe ein Mittel von  $3,67 \pm 1,5$  Punkten ( $n=9$ ), für die zweite lag der Durchschnitt bei  $8,0 \pm 0$  Punkten ( $n=1$ ) und die dritte Gruppe erreichte einen Wert von  $3,0 \pm 2,83$  Punkten ( $n=2$ ) (siehe Diagramm 30).

Bezüglich des Tegner-Lysholm-Aktivitätsscores lässt sich bei Anwendung des Kruskal-Wallis-Tests zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung eine signifikante Differenz der Werte erkennen

( Präoperativ: p=0,40; 3 Monate: p=0,32; 6 Monate: p=0,38; 12 Monate: p=0,95; 18 Monate: p=0,6; 24 Monate: p=0,97; 36 Monate: p=0,25).

### 3.3.6.3 Lysholm-Gillquist-Score in Abhängigkeit von der Defektgröße

Der Score der Patienten mit Defektgrößen von null bis drei Quadratzentimetern lag vor der Operation im Mittel bei  $59,95 \pm 23,32$  Punkten (n=20). In der Gruppe der Patienten mit einer Defektgröße von drei bis sechs Quadratzentimetern ergab sich ein Mittelwert von  $48,86 \pm 15,71$  Punkten (n=7). Die dritte Gruppe der Patienten mit Defektgrößen von sechs bis 18 Quadratzentimetern wies präoperativ einen Mittelwert von  $49,43 \pm 29,75$  Punkten auf (n=7).

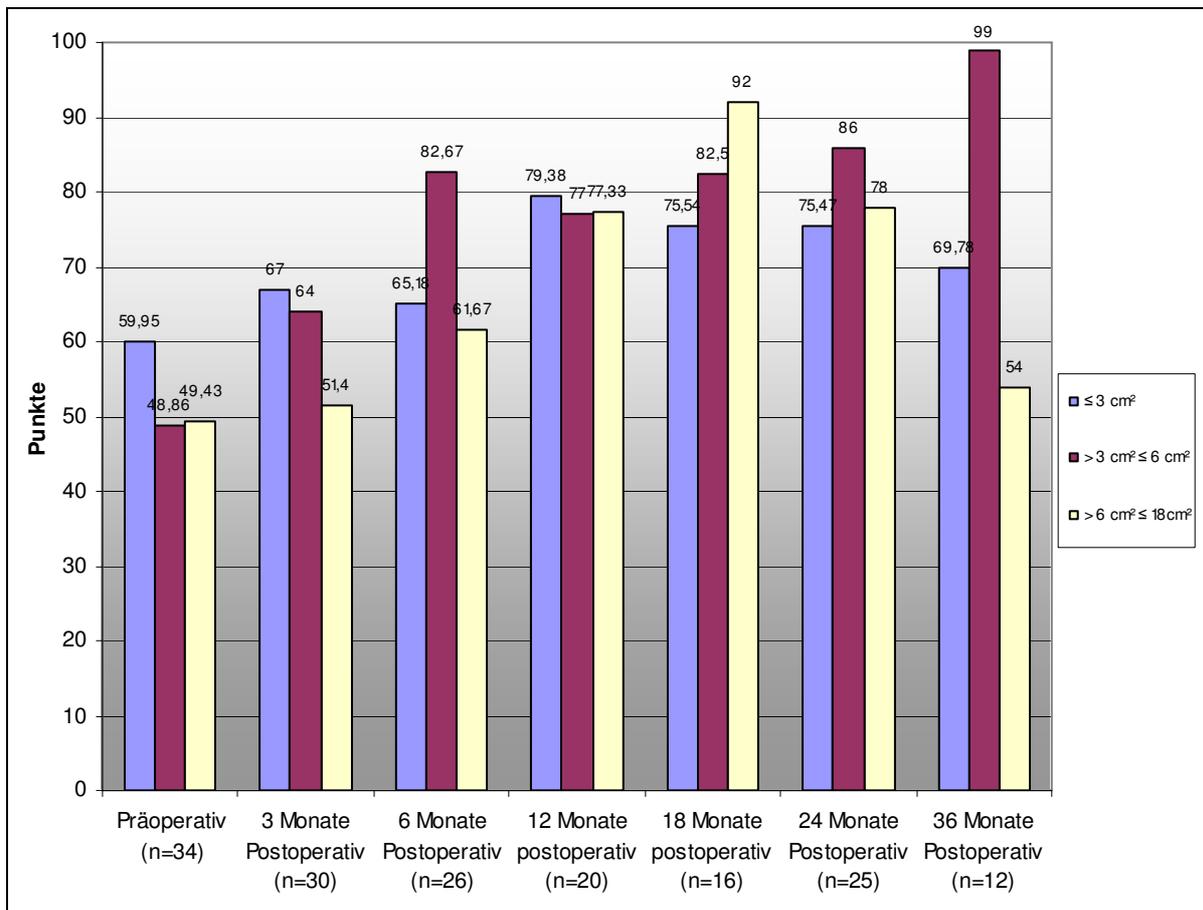


Diagramm 31: Mittelwertdiagramm des Lysholm-Gilquist-Scores in Abhängigkeit von der Defektgröße.

Drei Monate postoperativ lag in der Gruppe mit null bis drei Quadratzentimetern großen Knorpeldefekten der Durchschnittswert bei  $67,0 \pm 18,79$  Punkten (n=19). Die zweite Gruppe erreichte einen Mittelwert von  $64,0 \pm 23,74$  Punkten (n= 5), die dritte einen von  $51,4 \pm 29,77$  Punkten (n=5).

Nach sechs Monaten lag die erste bei  $65,18 \pm 24,66$  Punkten (n= 17), die zweite bei  $82,67 \pm 17,62$  Punkten (n=3) und die dritte bei  $61,67 \pm 24,36$  Punkten (n=6) im Mittel.

Ein Jahr nach der Operation ergab sich für die Gruppe derer, bei denen ein Schaden von null bis drei Quadratzentimetern vorlag, ein Durchschnitt von  $79,38 \pm 25,49$  ( $n=13$ ). Unter denen mit einer Transplantationsfläche von drei bis sechs Quadratzentimetern lag das Mittel bei  $77,0 \pm 33,64$  Punkten ( $n=4$ ). Die Gruppe mit dem größten Defektareal von sechs bis 18 Quadratzentimetern erreichte einen Durchschnittswert von  $77,33 \pm 5,51$  Punkten ( $n=3$ ).

Bei der Nachuntersuchung 18 Monate post Operation ergab sich für die erste Gruppe ein Mittel von  $75,54 \pm 26,64$  Punkten ( $n=13$ ), für die zweite von  $82,5 \pm 23,33$  Punkten ( $n=2$ ) und für die dritte lag der Durchschnittswert bei  $92,0 \pm 0$  Punkten ( $n=1$ ).

Zwei Jahre nach dem Eingriff lag der Mittelwert der Patienten mit einer Defektgröße von null bis drei Quadratzentimetern bei  $75,47 \pm 25,04$  Punkten ( $n=6$ ). Die Patienten mit ehemals drei bis sechs Quadratzentimetern großem Knorpelschaden kommen auf einen Mittelwert von  $86,0 \pm 12,19$  Punkten ( $n=15$ ). Bei den Patienten, deren Defektareal zum Operationszeitpunkt sechs bis 18 Quadratzentimetern betrug, war das Mittel bei  $78,0 \pm 20,7$  Punkten ( $n=4$ ).

Nach 36 Monaten ergab sich ein Mittel für die erste Gruppe von  $69,78 \pm 28,6$  Punkten ( $n=9$ ), für die zweite Gruppe von  $99,0 \pm 0$  Punkten ( $n=1$ ) und für die dritte Gruppe von  $54,0 \pm 31,18$  Punkten ( $n=2$ ) (siehe Diagramm 31).

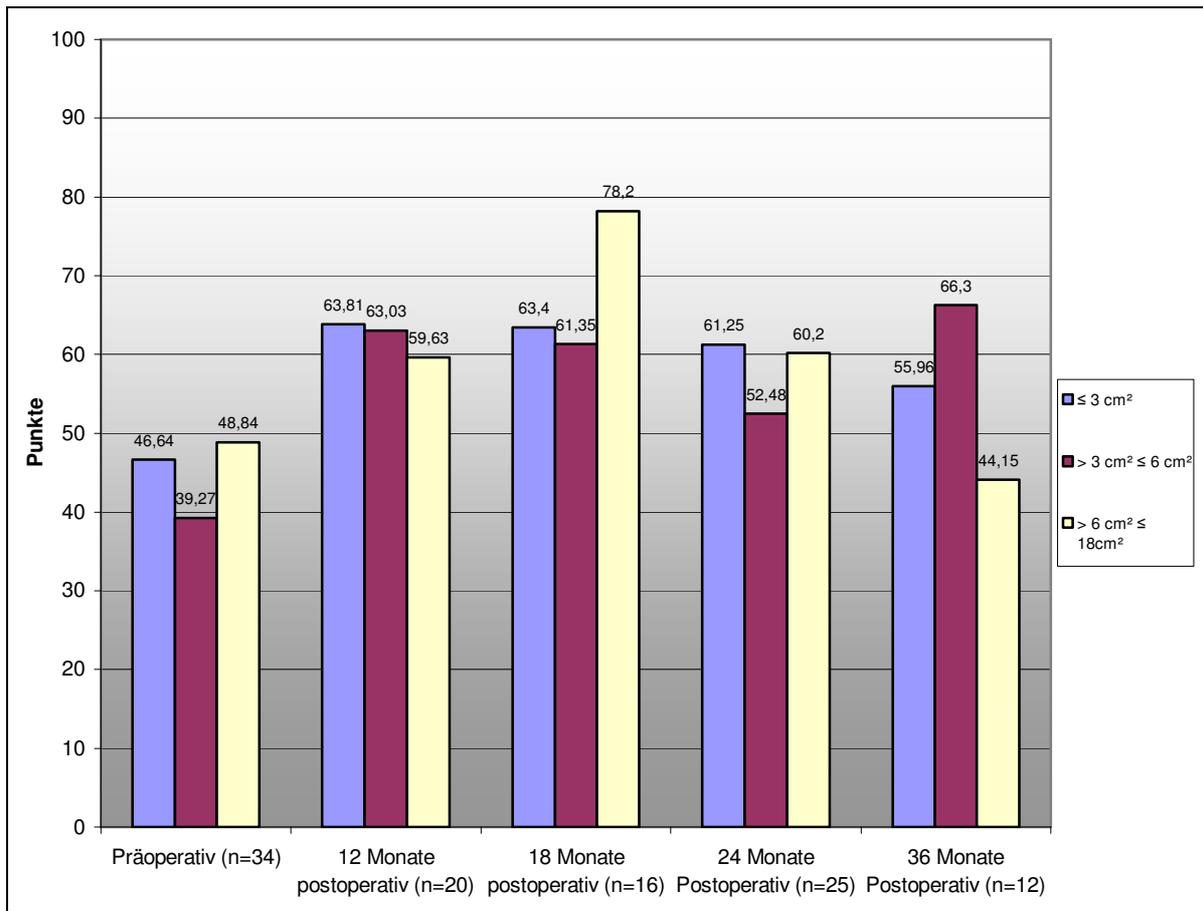
Unter Anwendung des Krusal-Wallis-Tests ist präoperativ keine signifikante Differenz der Werte erkennbar ( $p=0,46$ ). Auch nach der Operation zeigt sich zu keinem Zeitpunkt eine Signifikanz der Divergenz der Werte (3 Monate:  $p=0,62$ ; 6 Monate:  $p=0,52$ ; 12 Monate:  $p=0,46$ ; 18 Monate:  $p=0,94$ ; 24 Monate:  $p=0,84$ ; 36 Monate:  $p=0,25$ ).

#### **3.3.6.4 ICRS-Score in Abhängigkeit von der Defektgröße**

Präoperativ lag für die Gruppe mit der kleinsten Knorpelschadensfläche der Mittelwert bei  $46,64 \pm 19,54$  Punkten ( $n=20$ ). Der Teil der Patienten mit mittlerer Größe des Knorpelschadens lagen bei einem Mittel von  $39,27 \pm 18,06$  Punkten ( $n=7$ ). Das Kollektiv der Patienten mit der größten Ausdehnung des Defektes im Knorpel erreichte einen Durchschnitt von  $48,84 \pm 23,01$  Punkten ( $n=7$ ).

Zwölf Monate nach dem Eingriff ändern sich die Mittelwerte auf  $63,81 \pm 20,4$  Punkte ( $n=13$ ) in der jüngsten Altersstufe,  $63,03 \pm 20,9$  ( $n=4$ ) Punkte in der mittleren Altersschicht und  $59,63 \pm 4,55$  Punkte ( $n=3$ ) bei den älteren Patienten.

Die 18 Monate postoperativ durchgeführte Nachuntersuchung zeigte in der ersten Gruppe einen Mittelwert von  $63,4 \pm 19,14$  Punkten ( $n=13$ ). Die zweite Gruppe erreichte zu diesem Zeitpunkt im Mittel  $61,35 \pm 26,94$  Punkte ( $n=2$ ), die dritte  $78,2 \pm 0$  Punkte ( $n=1$ ).



**Diagramm 32: Mittelwertdiagramm des ICRS-Scores in Abhängigkeit von der Defektgröße.**

Im 24. Monat nach dem Eingriff lag der Durchschnittswert für die Gruppe der Patienten mit Defektgrößen von null bis drei Quadratzentimetern bei  $61,25 \pm 20,7$  Punkten ( $n=17$ ), für die mit einer Defektgröße von drei bis sechs Quadratzentimetern bei  $52,48 \pm 18,73$  Punkten ( $n=4$ ) und für die mit Defektgrößen zwischen sechs und 18 Quadratzentimetern bei  $60,2 \pm 21,98$  Punkten ( $n=4$ ).

Nach drei Jahren ergab sich für die erste Gruppe ein Mittel von  $55,96 \pm 24,65$  Punkten ( $n=3$ ), für die zweite lag der Durchschnitt bei  $66,3 \pm 0$  Punkten ( $n=5$ ) und die dritte Gruppe erreichte einen Wert von  $44,15 \pm 36,27$  Punkten (siehe Diagramm 32).

Der statistische Test nach Kruskal-Wallis ergibt zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Wertedifferenz (Präoperativ:  $p=0,59$ ; 12 Monate:  $p=0,76$ ; 18 Monate:  $p=0,86$ ; 24 Monate:  $p=0,84$ ; 36 Monate:  $p=0,81$ ).

Zusammenfassend ergibt sich in allen vier Scores keine Abhängigkeit von der Defektgröße.

### 3.3.7 Gesamtscores in Abhängigkeit von Voroperationen

Um zu untersuchen ob die Scoreergebnisse eine Abhängigkeit von Voroperationen zeigen, wurde das Gesamtkollektiv in zwei Gruppen unterteilt. Zum einen diejenigen, für die die MACT-Operation der erste Eingriff am betroffenen Knie darstellte (nicht voroperiert) und zum anderen die Patienten, welche sich bereits vorher eines Eingriffes an dem Knie unterzogen hatten (voroperiert).

#### 3.3.7.1 Meyers-Score in Abhängigkeit von Voroperationen

Im Meyers-Score ergab sich vor der Operation für die operierten ein Mittelwert von  $12,0 \pm 3,09$  Punkten ( $n=23$ ). Die nicht voroperierten kamen auf einen Durchschnittswert von  $11,9 \pm 4,36$  Punkten ( $n=10$ ).

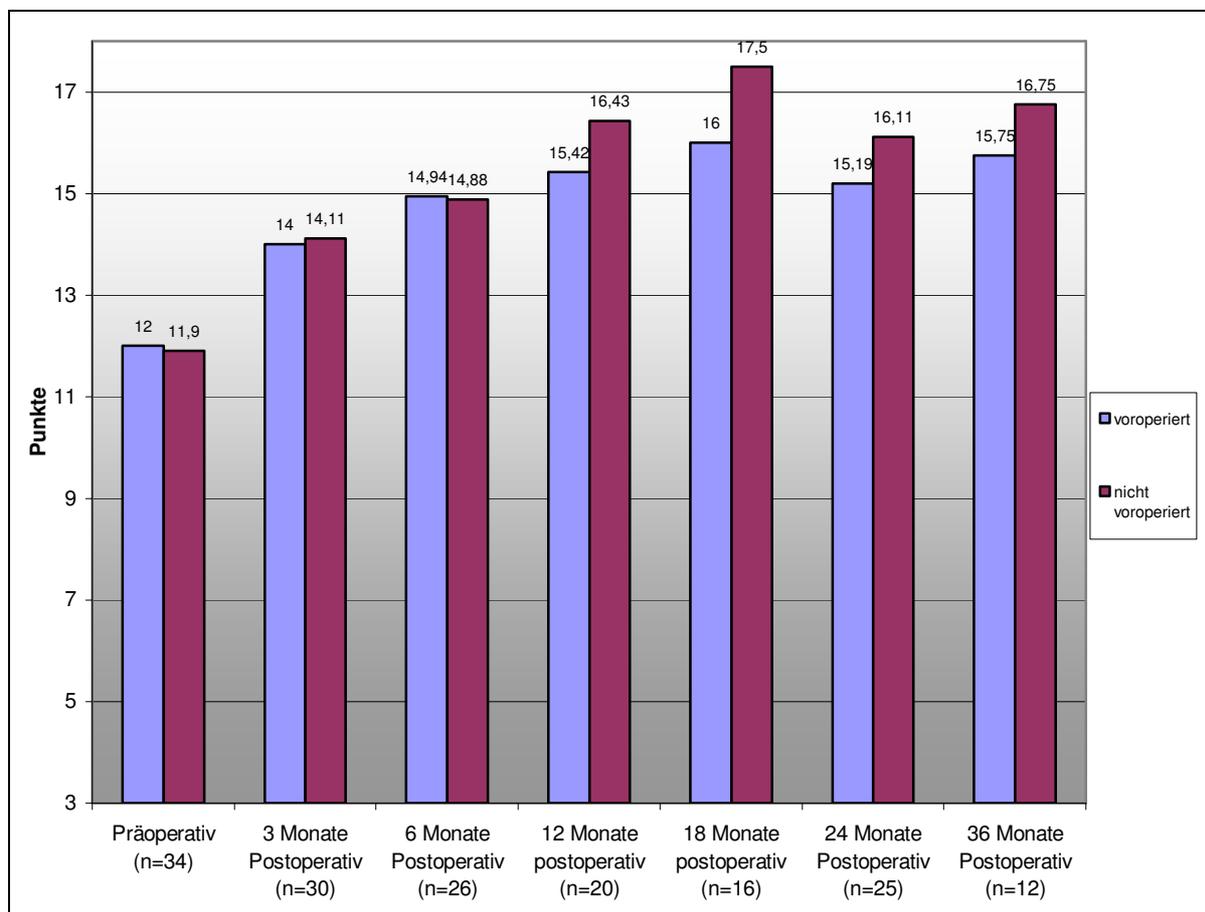


Diagramm 33: Mittelwertdiagramm des Meyers-Scores in Abhängigkeit von Voroperationen.

Nach drei Monaten änderte sich dies für die Patienten mit vorherigem Eingriff am Knie auf  $14,0 \pm 3,08$  Punkte ( $n=20$ ) im Mittel und für die anderen auf  $14,11 \pm 2,32$  Punkte ( $n=9$ ). Im sechsten postoperativen Monat ergab sich ein Durchschnittswert von  $14,94 \pm 2,54$  Punkten

(n=17) für die voroperierten Patienten und  $14,88 \pm 3,48$  Punkten (n=8) für die nicht voroperierten. Die erste Gruppe erreichte ein Jahr danach einen Durchschnitt von  $15,42 \pm 3,23$  Punkten (n=12) und die zweite kam auf  $16,43 \pm 3,74$  Punkte (n=7). 18 Monate nach der Operation wiesen die voroperierten einen Durchschnittswert von  $16,0 \pm 2,89$  Punkten (n=12) und die nicht voroperierten von  $17,5 \pm 1,25$  Punkten (n=4) auf. Nach 24 Monaten erreichte die erste Gruppe einen Mittelwert von  $15,19 \pm 3,03$  Punkten (n=16). Die zweite Gruppe kam auf einen Wert von  $16,11 \pm 2,42$  Punkten (n=9).

36 Monate nach dem Eingriff ergab sich für die Fraktion der voroperierten ein Scoreergebnis, welches im Durchschnitt bei  $15,75 \pm 3,2$  Punkten (n=) lag. Die anderen kamen auf ein Mittel von  $16,75 \pm 2,5$  Punkten (n=4) (siehe Diagramm 33). Eine signifikante Divergenz der Werte zeigte sich bei Anwendung des Kruskal-Wallis-Tests nicht (Präoperativ: p=0,95; 3 Monate: p=0,92; 6 Monate: p=0,79; 12 Monate: p=0,12; 18 Monate: p= 0,33; 24 Monate: p=0,39; 36 Monate: p=0,36).

### **3.3.7.2 Tegner-Lysholm-Score in Abhängigkeit von Voroperationen**

Vor der Transplantation erreichten die voroperierten Patienten einen mittleren Scorewert von  $3,39 \pm 2,02$  Punkten (n=23). Die nicht voroperierten kamen auf  $2,9 \pm 2,13$  Punkte (n=10). Drei Monate post Operation ergab sich für die erste Gruppe ein Durchschnittswert von  $2,4 \pm 0,94$  Punkten (n=20). Die zweite Gruppe erreichte einen Mittelwert von  $2,67 \pm 0,87$  Punkten (n=9). Weitere drei Monate später lag der Wert für die voroperierten Patienten bei  $3,47 \pm 1,18$  Punkten (n=17) und bei  $3,63 \pm 1,92$  Punkten (n=8) für die nicht voroperierten. Nach einem Jahr kamen die Patienten mit vorherigem Eingriff am Knie auf einen Durchschnittswert von  $3,5 \pm 1,45$  Punkten (n=12) und die anderen auf  $4,14 \pm 2,27$  Punkte (n=7) und nach 18 Monaten auf  $4,5 \pm 2,2$  Punkte (n=12) beziehungsweise  $3,25 \pm 1,71$  Punkte (n=4). Zwei Jahre nach der Transplantation ergab sich für die bereits zuvor operativ behandelten ein Mittelwert von  $4,06 \pm 2,14$  Punkte (n=16) und für die bis zur Transplantation nur konservativ versorgten von  $4,0 \pm 2,12$  Punkten (n=9).

Dies änderte sich bei der 36-Monats-Nachuntersuchung auf  $3,63 \pm 1,92$  Punkte (n=8) für die erste Gruppe und  $4,5 \pm 2,38$  Punkte (n=4) für die zweite (siehe Diagramm 34).

Im Kruskal-Wallis-Test stellen sich Differenzen der Werte zwischen den Gruppen zu allen Zeitpunkten als nicht signifikant heraus (Präoperativ: p=0,57; 3 Monate: p=0,49; 6 Monate: p=0,85; 12 Monate: p=0,54; 18 Monate: p= 0,29; 24 Monate: p=0,93; 36 Monate: p=0,73).

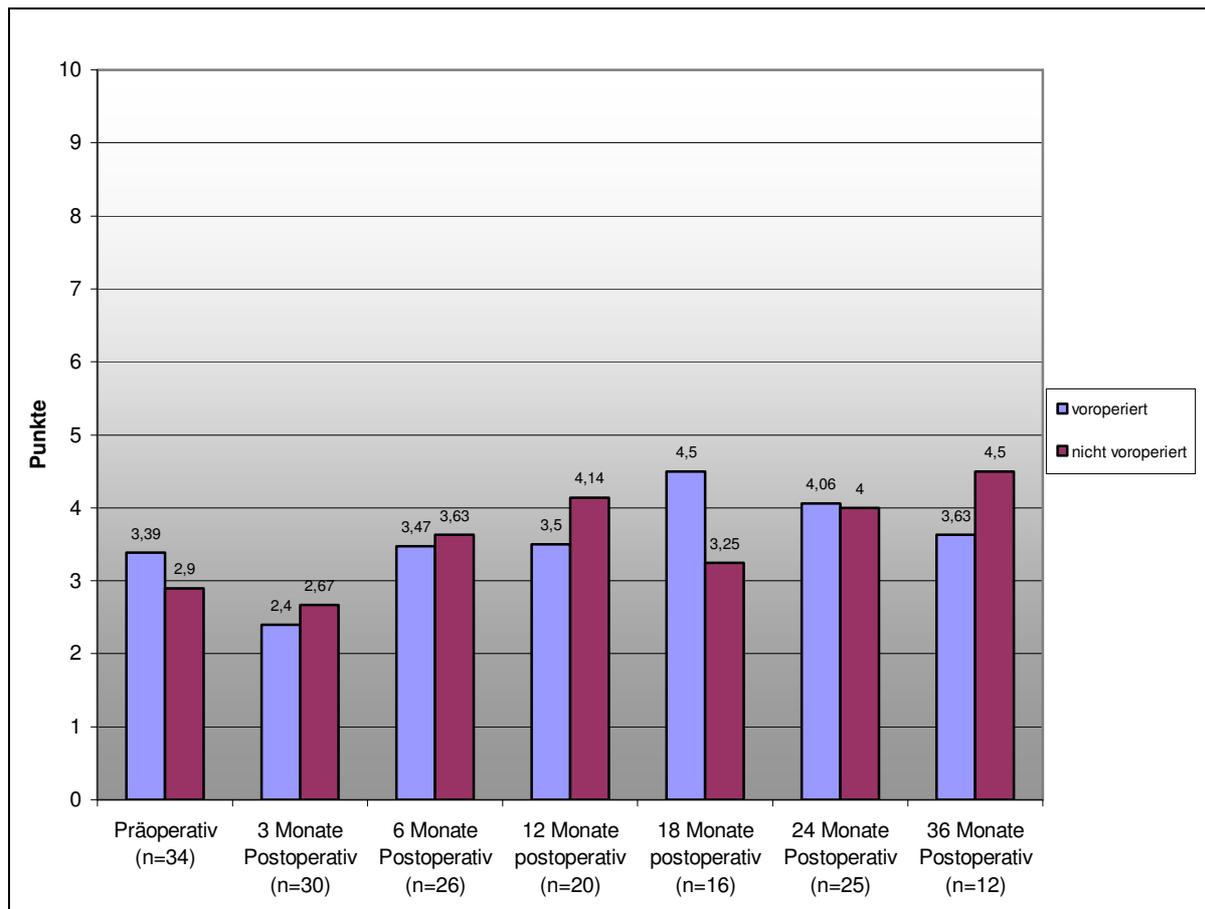
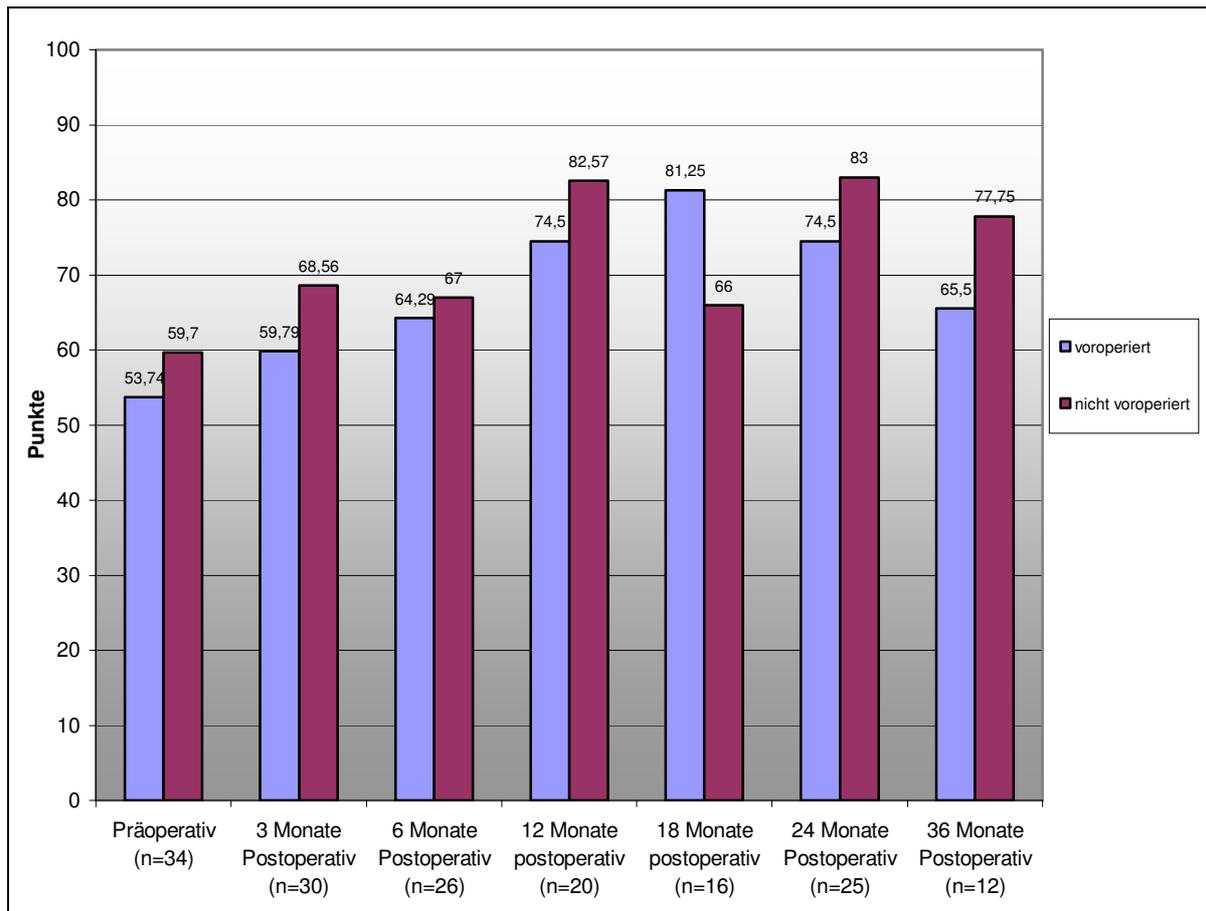


Diagramm 34: Mittelwertdiagramm des Tegner-Lysholm-Scores in Abhängigkeit von Voroperationen.

### 3.3.7.3 Lysholm-Gillquist-Score in Abhängigkeit von Voroperationen

Präoperativ ergaben sich für die operativ vorbehandelten ein Mittelwert von  $53,74 \pm 11,17$  Punkten ( $n=23$ ) und von  $59,7 \pm 18,69$  Punkten ( $n=10$ ) für die nur konservativ vorbehandelten. Bei der Nachuntersuchung drei Monate nach dem Eingriff ergab sich für die erste Gruppe ein durchschnittlicher Scorewert von  $59,79 \pm 23,26$  Punkten ( $n=19$ ). Bei der zweiten lag er bei  $68,56 \pm 14,89$  Punkten ( $n=9$ ). Im sechsten postoperativen Monat erreichte der voroperierte Anteil der Patienten einen Mittelwert von  $64,29 \pm 23,03$  Punkten ( $n=17$ ) und die anderen einen von  $67,0 \pm 26,1$  Punkten ( $n=8$ ). Ein Jahr nach Operation erreichten sie  $74,5 \pm 24,81$  Punkte ( $n=12$ ) beziehungsweise  $82,57 \pm 24,95$  Punkte ( $n=7$ ). Weitere sechs Monate später lag der Mittelwert für die erste Gruppe bei  $81,25 \pm 20,87$  Punkten ( $n=12$ ) und bei  $66,0 \pm 35,98$  Punkten ( $n=4$ ) für die zweite. Die Patienten mit Voroperation am betroffenen Knie kamen nach zwei Jahren im Mittel auf ein Scoreergebnis von  $74,5 \pm 22,39$  Punkten ( $n=16$ ) und die ohne auf  $83,0 \pm 22,87$  Punkte ( $n=9$ ).



**Diagramm 35: Mittelwertdiagramm des Lysholm-Gilquist-Scores in Abhängigkeit von Voroperationen.**

Drei Jahre nach dem Eingriff erreichte die erste Gruppe einen Durchschnittswert von  $65,5 \pm 27,72$  Punkten ( $n=8$ ) und die zweite einen von  $77,75 \pm 34,52$  Punkten ( $n=4$ ) (siehe Diagramm 35).

Der statistische Test nach Kruskal-Wallis zeigt keinerlei Signifikanzen im Vergleich der verschiedenen Gruppen zu den jeweiligen Zeitpunkten (Präoperativ:  $p=0,51$ ; 3 Monate:  $p=0,55$ ; 6 Monate:  $p=0,98$ ; 12 Monate:  $p=0,27$ ; 18 Monate:  $p=0,90$ ; 24 Monate:  $p=0,18$ ; 36 Monate:  $p=0,35$ ).

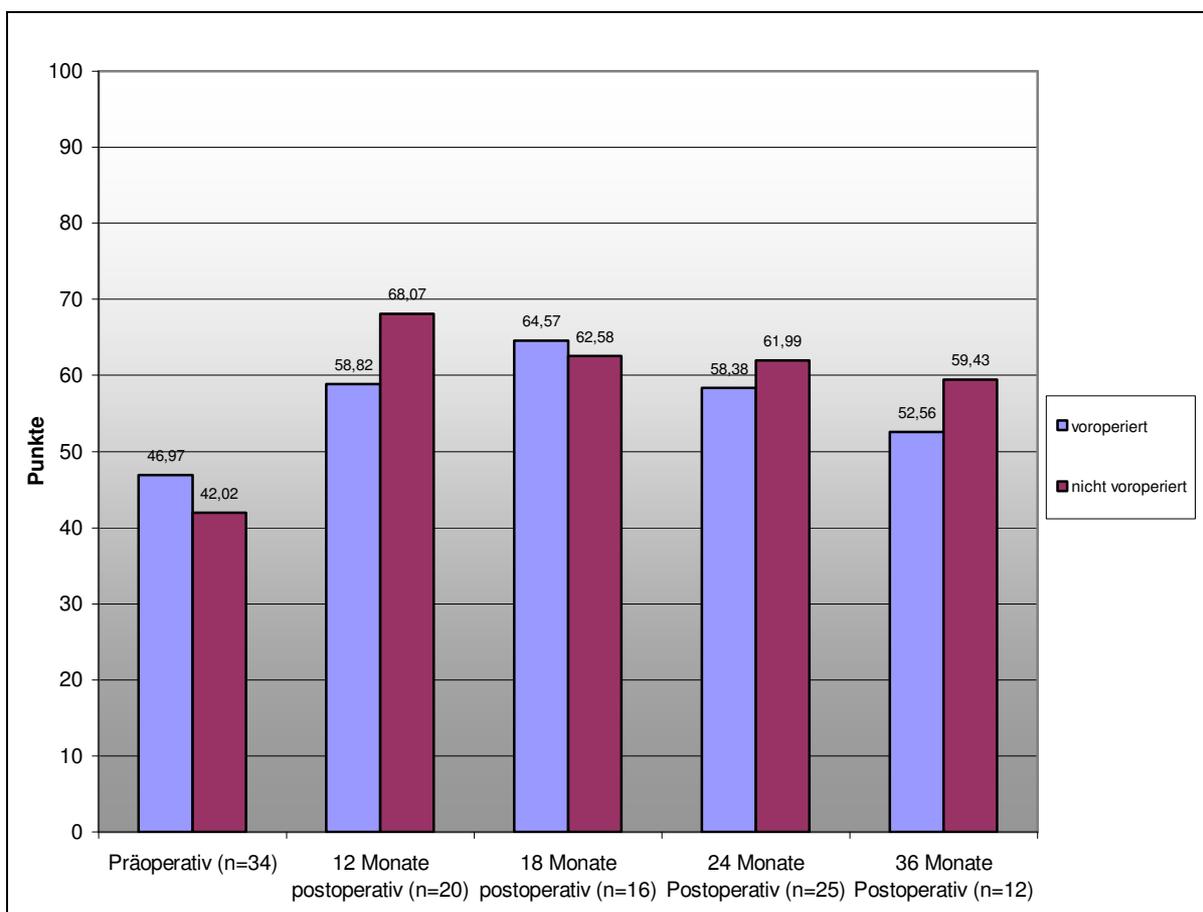
### 3.3.7.4 ICRS-Score in Abhängigkeit von Voroperationen

Vor der Transplantation erreichte der voroperierte Patiententeil einen Mittelwert von  $46,97 \pm 19,2$  Punkten ( $n=23$ ) und der nicht voroperierte einen von  $42,02 \pm 22,28$  Punkten ( $n=10$ ).

Zwölf Monate nach dem Eingriff ergab sich für die erste Gruppe ein Durchschnittswert von  $58,82 \pm 16,56$  Punkten ( $n=12$ ) und für die zweite von  $68,07 \pm 21,42$  Punkten ( $n=7$ ). Nach 18 Monaten lagen die zuvor bereits operativ versorgten bei  $64,57 \pm 12,22$  Punkten ( $n=12$ ) im Mittel und die rein konservativ behandelten bei  $62,58 \pm 20,51$  Punkten ( $n=4$ ). Bei der 24-

Monats-Untersuchung kam die erste Gruppe auf  $58,38 \pm 20,85$  Punkte ( $n=16$ ) und die zweite auf  $61,99 \pm 19,42$  Punkte ( $n=9$ ). Drei Jahre post Operation ergab sich für die Fraktion der voroperierten Patienten ein mittlerer Scorewert von  $52,56 \pm 23,82$  Punkten ( $n=8$ ) und für die nicht voroperierten von  $59,43 \pm 28,6$  Punkten ( $n=4$ ) (siehe Diagramm 36).

Der zum Nachweis signifikanter Unterschiede eingesetzte Kruskal-Wallis-Test ergab keine signifikanten Differenzen zu irgendeinem Zeitpunkt vor oder nach der Transplantation (Präoperativ:  $p=0,38$ ; 12 Monate:  $p=0,27$ ; 18 Monate:  $p=1$ ; 24 Monate:  $p=0,82$ ; 36 Monate:  $p=0,67$ ).



**Diagramm 36: Mittelwertdiagramm des ICRS-Scores in Abhängigkeit von Voroperationen.**

Alles in allem kann man aus diesen Ergebnissen folgern, dass die Art der Vorbehandlung, sei es rein konservativ oder auch operativ, keinen Einfluss auf die klinische Entwicklung der Patienten nach der MACT-Operation hat.

### **3.4 Ergebnisse der Knieuntersuchungen**

#### **3.4.1 Ergebnisse der Knieuntersuchungen im Gesamtkollektiv**

Orientierend am 2000 IKDC (International knee defect classification) Knee Examination Form wurden die Knie der Patienten auf Achsstellung, Patellaposition, Patelladislokation, Bewegungsausmaß, Schwellung, Bandinstabilitäten und Krepitationen untersucht. Zur Auswertung wurden die Untersuchungsergebnisse entsprechend dem schlechtesten Einzelergebnis in vier Gruppen unterteilt. Grad A bedeutet, das Knie ist normal, Grad B steht für ein annähernd normales Knie, Grad C für ein anormales Knie und Grad D für ein stark anormales Knie.

Präoperativ wiesen 14 von 34 Patienten (41,18%) ein klinisch normales Knie auf. Bei weiteren zehn Personen ergab sich ein annähernd normales Knie (29,41%). Für sechs Patienten (17,65%) zeigte die Untersuchung einen anormalen Kniebefund. Stark anormal war das Untersuchungsergebnis für vier Patienten (11,76%).

Ein Jahr nach der Knorpeltransplantation wiesen 14 von 20 Patienten (70,0%) einen normalen Untersuchungsbefund auf. Bei fünf Personen (25,0%) war er annähernd normal und eine Person (5,0%) erreichte nur ein anormales Ergebnis bei der Knieuntersuchung.

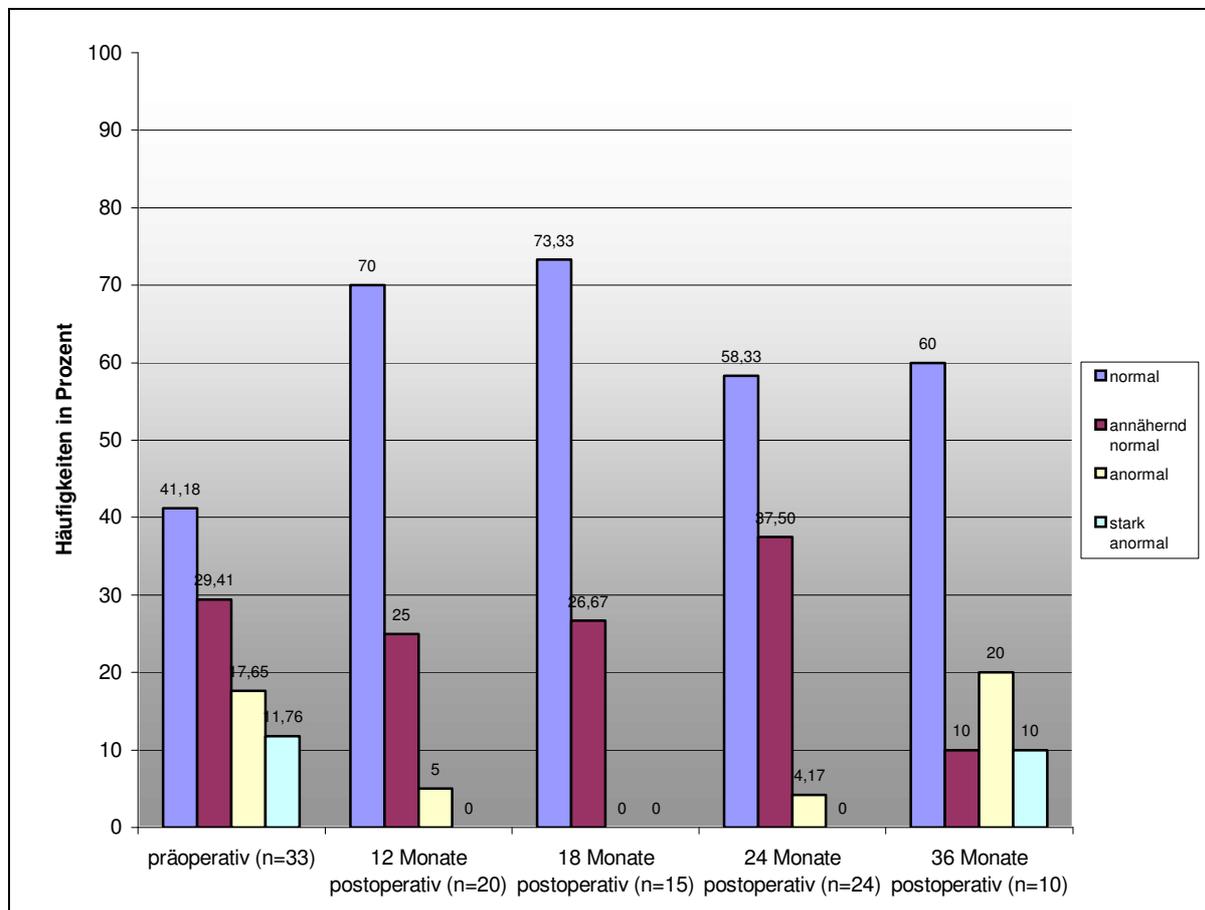
Nach 18 Monaten war das Ergebnis für elf von 20 Personen (73,33%) normal und für vier (26,67%) annähernd normal.

Zwei Jahre nach dem Eingriff erzielten 14 Personen (58,33%) ein normales Untersuchungsergebnis für das Knie, neun (37,5%) ein annähernd normales und eine (4,17%) ein anormales.

Während vor der Transplantation 41,18% einen normalen Kniebefund erreichten, steigerte sich dies innerhalb der ersten 18 Monate um 32,15% auf 73,33%. Nach zwei Jahren kam es zu einem Rückgang um 15% auf 58,33%. Patienten mit anormalem oder stark anormalem Kniebefund hatten vor der Operation einen Anteil von 29,41% am Gesamtkollektiv. Dieser verminderte sich um 29,41% auf 0% nach 18 Monaten und stieg danach wieder etwas an auf 4,17%.

Nach drei Jahren wiesen sechs Personen (60,0%) ein normales Knie nach den Befunden der Knieuntersuchung auf. Eine Person (10,0%) erreichte ein annähernd normales Ergebnis. Bei zweien (20,0%) musste ein anormaler Kniebefund attestiert werden und eine weitere Person (10,0%) erzielte sogar nur ein stark anormales Untersuchungsergebnis (siehe Diagramm 37).

In Relation zu den vorherigen Ergebnissen bedeutet dies eine Zunahme sowohl des Anteils an normal befundenen Knien als auch an anormal beziehungsweise stark anormal eingestuftem Knien um 1,67% beziehungsweise 25,83%.



**Diagramm 37: Ergebnisse der Knieuntersuchungen im IKDC-Score.**

Insgesamt illustriert dieses Ergebnis eine recht deutliche Verbesserung der Untersuchungsbefunde der Knie als ein objektiver Parameter zur Beurteilung der MACT-Operation in den ersten zwei Jahren. Sowohl der Anteil an normalen Knien als auch der Anteil an anormalen und stark anormalen Knien veränderte sich zu Gunsten der Patienten. Nach drei Jahren muss man jedoch eine stark zunehmende Tendenz bezüglich des Anteils an abnormen und stark abnormen Patienten registrieren, welcher den vorher beschriebenen Erfolg in Frage stellt.

### 3.4.2 Ergebnisse der Knieuntersuchungen in Abhängigkeit vom ICRS-Score

Um eine eventuelle Differenz der Entwicklung der Knieuntersuchungs-Ergebnisse bei verschiedenen guten Score-Werten darzustellen wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt. In der ersten Gruppe befanden sich die Patienten mit einem Scorewert zwischen

null und 50 zum jeweiligen Zeitpunkt und in der zweiten Gruppe die mit einem Scorewert zwischen 50 und 100.

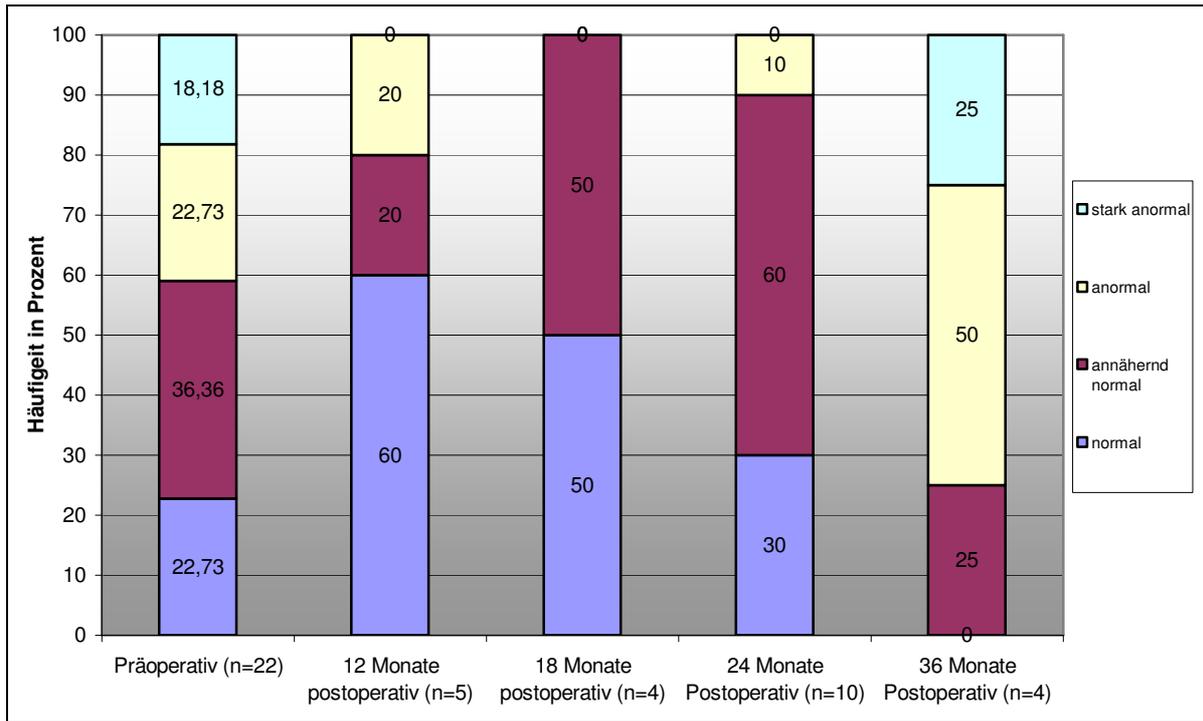
Präoperativ hatten in der ersten Gruppe fünf von 22 (22,73%) ein normales, acht (36,36%) ein annähernd normales, fünf (22,73%) ein anormales und vier (18,18%) ein stark anormales Untersuchungsergebnis. In der zweiten Gruppe war für neun von zwölf Personen (75,0%) der Befund normal, für zwei (16,67%) annähernd normal und für einen Patienten (8,33%) anormal.

Ein Jahr nach dem Eingriff war bei den Patienten mit niedrigeren Scorewerten das Resultat der Untersuchung für drei von fünf (60,0%) normal, für einen (20,0%) annähernd normal und für einen (20,0%) anormal. In der anderen Gruppe wiesen elf von 15 (73,33%) ein klinisch normales Knie auf. Bei vieren (26,67%) war dies annähernd normal.

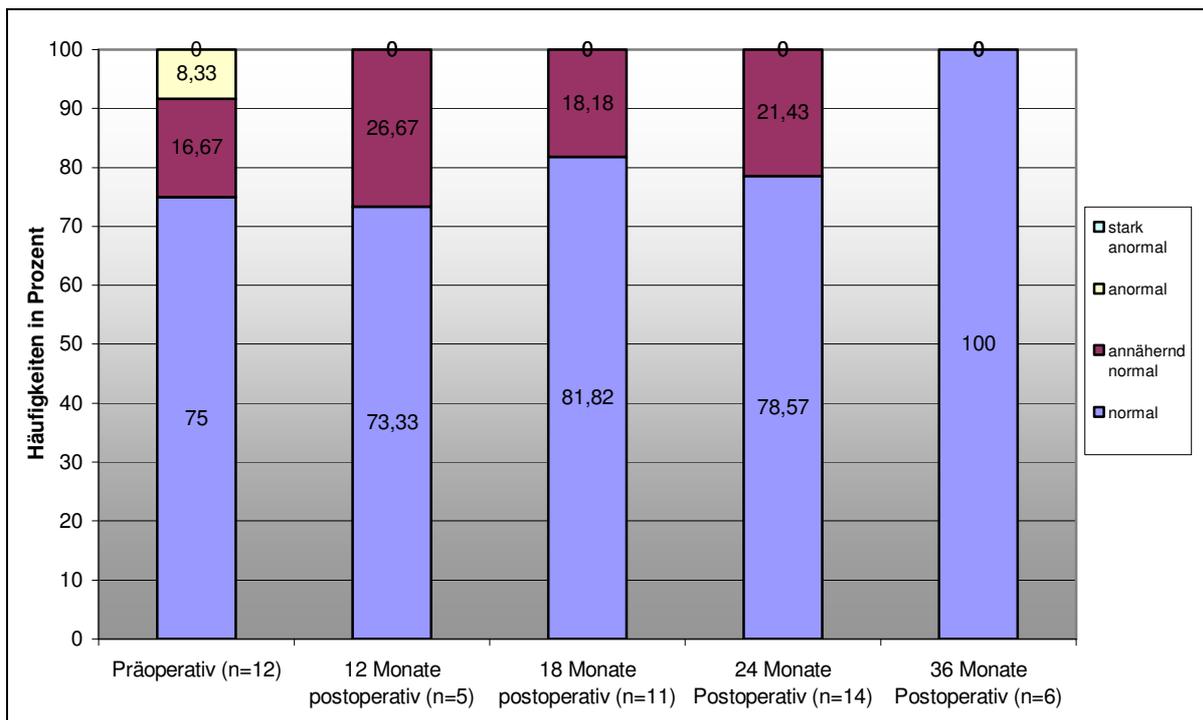
Im 18. postoperativen Monat ergab sich ein normaler Kniebefund für zwei von vier Personen (50,0%) der ersten Gruppe und ein annähernd normaler Befund für die anderen beiden (50,0%). In der zweiten Gruppe wiesen neun von elf Personen (81,82%) ein normales Resultat der Untersuchung auf und zwei (18,18%) ein annähernd normales.

Das Patientenkollektiv mit null bis 50 Punkten nach 24 Monaten erreichte in drei von insgesamt zehn Fällen (30,0%) ein normales, in sechs Fällen (60,0%) ein annähernd normales und in einem Fall (10,0%) ein anormales Untersuchungsergebnis. Das mit 50 bis 100 Punkten kam auf einen normalen Kniebefund bei elf von 14 Patienten (78,57%) und bei den anderen drei Personen (21,43%) auf ein annähernd normales Ergebnis. Nach drei Jahren ergab sich für die erste Gruppe bei einer von vier Personen (25,0%) ein annähernd normales Knie, bei zweien (50,0%) ein anormales und bei einer weiteren (25,0%) ein stark anormales Knie in der Untersuchung. Die zweite Gruppe kam in sechs von sechs Fällen (100,0%) auf einen normalen Kniebefund (siehe Diagramm 38, Diagramm 39).

Hieraus lässt sich ableiten, dass es eine starke Korrelation zwischen den Scorewerten und den klinischen Untersuchungsbefunden für diese Patienten zu geben scheint. Daher kann die klinische Untersuchung als ein wichtiger objektiver Parameter mit großer Aussagekraft hinsichtlich der klinischen Entwicklung der Patienten eingestuft werden.



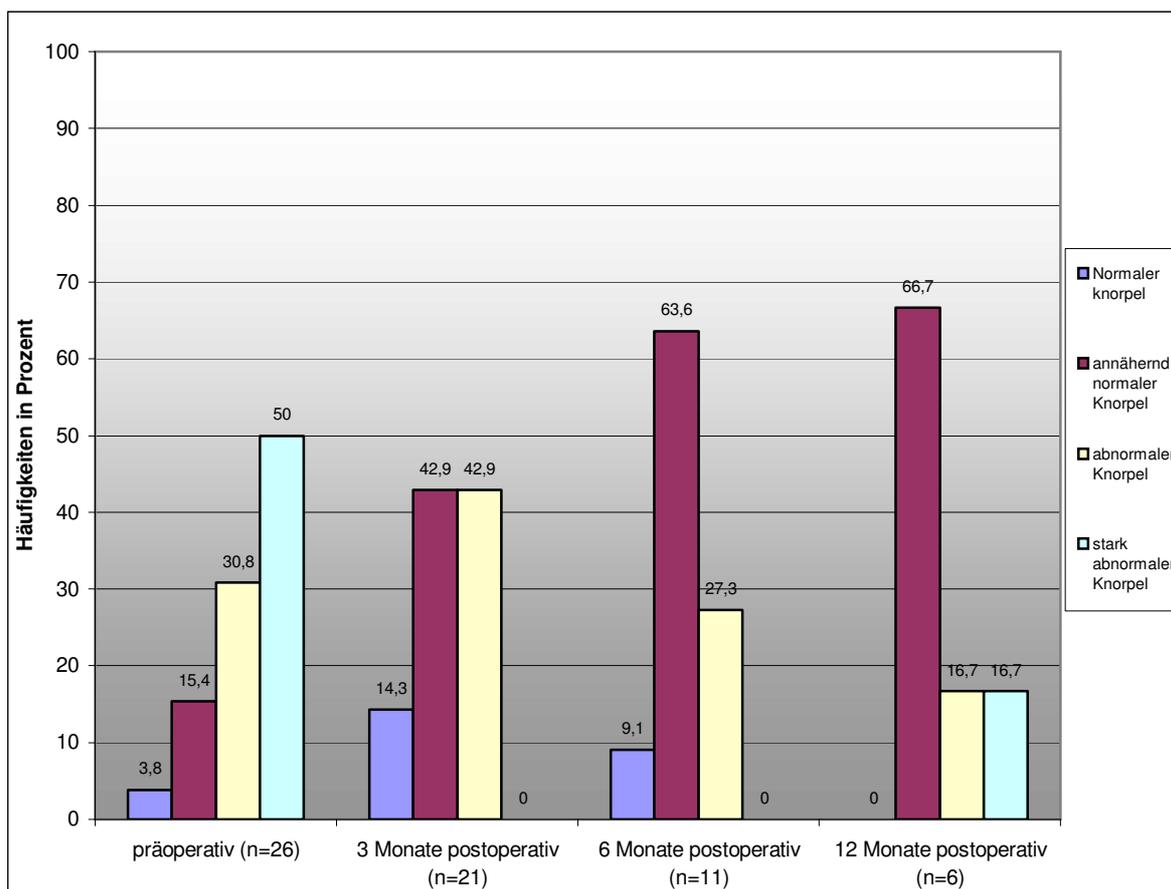
**Diagramm 38: Ergebnisse der Knieuntersuchungen in Abhängigkeit von den ICRS-Scorewerten: Gruppe 1: ICRS-Score 0-50 Punkte.**



**Diagramm 39: Ergebnisse der Knieuntersuchungen in Abhängigkeit von den ICRS-Scorewerten: Gruppe 2: ICRS-Score 50-100 Punkte.**

### 3.5 Ergebnisse der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographischen Ergebnisse konnten nur bis zum zwölften postoperativen Monat verfolgt werden. Die Beurteilung erfolgte entsprechend der im ICRS-Score vorgesehenen Einteilung in vier Gruppen mit normalem Knorpel, annähernd normalem Knorpel (superfizielle Läsionen), anormalem Knorpel (Läsionen größer als 50% der Knorpeltiefe) und stark anormalem Knorpel (Läsionen bis auf den subchondralen Knochen). Präoperativ zeigten sich bei einer von 26 involvierten Personen (3,8%) magnetresonanztomographisch ein normales Knie. Superfizielle Läsionen wiesen die Knie von 4 Patienten (15,4%) auf, mehr als 50 Prozent der Knorpeltiefe einbeziehende Läsionen ergaben sich bei 8 Personen (30,8%) und Läsionen bis auf den subchondralen Knochen traten bei 13 Patienten (50%) auf.



**Diagramm 40: Ergebnisse der Auswertung der MRT-Aufnahmen entsprechend des ICRS-Scores.**

Die im dritten postoperativen Monat angefertigten Aufnahmen zeigten bei 3 von insgesamt 21 Patienten (14,8%) normalen Knorpel, bei 9 untersuchten (42,9%) annähernd normalen, und ebenfalls bei 9 Patienten (42,9%) anormalen Knorpel.

Nach sechs Monaten wies ein Patient (9,1%) von 11 Untersuchten normale Knorpelverhältnisse im operierten Knie auf. Leichte Läsionen zeigten die Aufnahmen bei 7 Patienten (63,6%) und schwere Läsionen mussten bei 3 Patienten (27,2%) diagnostiziert werden.

Ein Jahr nach der Operation konnte bei keinem Patienten ein Normalbefund diagnostiziert werden. Bei vier von sechs Patienten (66,67%) beschränkte sich die Läsion auf superfizielle Regionen. Jeweils eine Person (16,67%) hatte magnetresonanztomographisch eine tiefe beziehungsweise die subchondrale Knochenlamelle erreichende Läsion (siehe Diagramm 40). Soweit aus diesen kleine Fallzahlen Tendenzen abzuleiten sind zeigt sich im Vergleich zum präoperativen Ergebnis insgesamt eine Verbesserung der diagnostizierten Verhältnisse, welches sich dadurch belegen lässt, dass der Anteil der Patienten mit stark anormalen Knorpelverhältnissen von 50 Prozent um 33,3 Prozent auf 16,7 Prozent abgenommen hat, ebenso wie der Anteil der Patienten mit anormalen Verhältnissen, welcher von 30,8% um 14,1% auf 16,7% verringert hat.

Jedoch sollte hier auch einschränkend erwähnt werden, dass im Gegensatz zu den klinischen Ergebnissen die MRT-Ergebnisse bereits innerhalb des ersten postoperativen Jahres rückläufig sind. Als Beispiel hierfür sei der nicht mehr vorhandene Anteil an Patienten mit normalem Knie und der wiederaufgetretene Prozentsatz an Patienten mit stark anormalen Knorpelverhältnissen.

### **3.6 Ergebnisse der arthroskopischen Untersuchungen**

Innerhalb der dreijährigen, postoperativen Evaluationsphase stellte sich bei sechs Patienten die Indikation zur diagnostischen Re-Arthroskopie. Hierbei wurden die Integration in die Umgebung sowie die Härte des Regeneratknorpels mittels Tasthaken überprüft und bioptische Stenzen zur histologischen Untersuchung (Ergebnisse siehe Kapitel 3.9) entnommen.

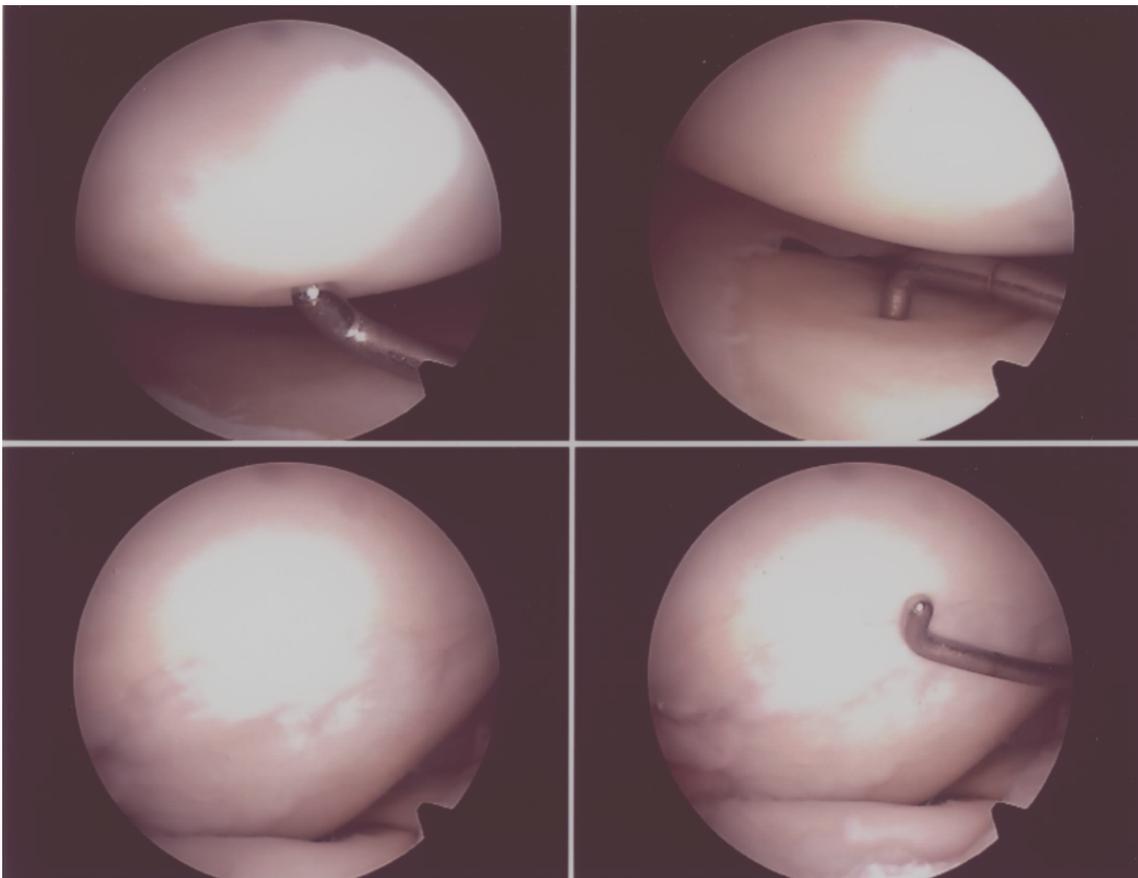
Bei diesen Second-Look-Arthroskopien zeigte sich bei einem Patienten im vierten postoperativen Monat eine Ablösung des Transplantates im Sinne eines Transplantatversagens. Eine weitere Arthroskopie im siebten postoperativen Monat bei einem Patienten zeigte noch keine komplette Verhärtung der Transplantatregion aber bereits eine befriedigende Integration an den Defekträndern in die Umgebung.

Die Härte des Regeneratknorpels schien mit zunehmender postoperativer Dauer zuzunehmen. So zeigten Arthroskopien bei Patienten nach zwölf, 19, 24 (siehe Abbildung 6) und 27 Monaten mit Defekten am medialen Kondylus in drei Fällen und multiplen Läsionen in einem Fall jeweils verhältnismäßig hartes Knorpelgewebe, welches jedoch nie die Konsistenz des

umgebenden, gesunden hyalinen Knorpels erreichte sowie eine gute Integration in die angrenzenden Areale. Eine Hypertrophie oder Kalzifizierung beziehungsweise Ossifikation des Transplantates wurde in keinem Fall beobachtet.

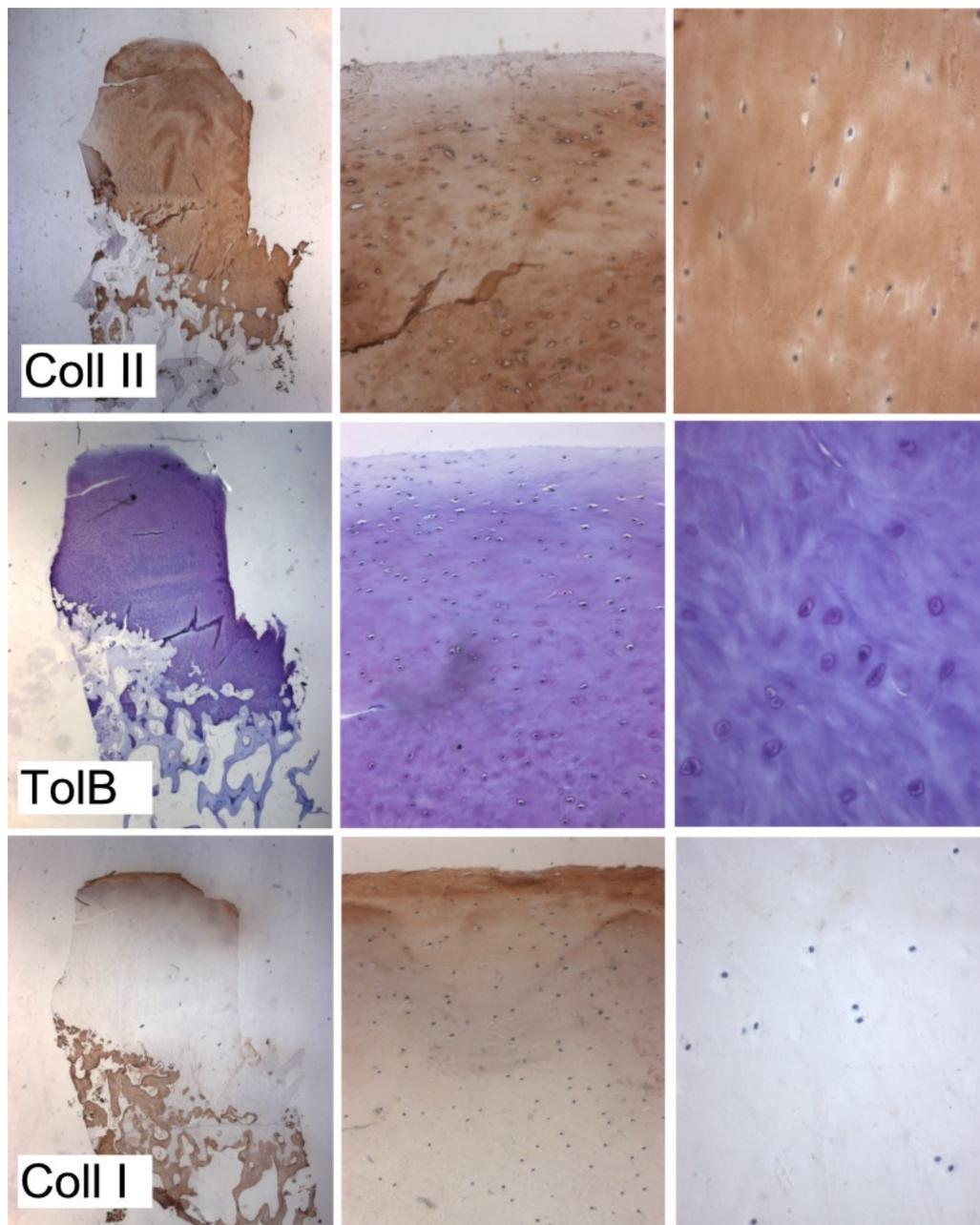
Eine Korrelation zu den teilweise schlechten klinischen Ergebnissen dieser Patienten, welche sich hauptsächlich aufgrund von persistierender Schmerzen zu einer Re-Arthroskopie entschieden, konnte nicht gefunden werden.

Alles in allem zeigten sich arthroskopisch für die hier untersuchten Patienten gute Einheilungen und relativ harte Konsistenzen der Transplantate.



**Abbildung 6: Das arthroskopische Bild des medialen Femurkondylus zeigt 24 Monate postoperativ eine gute Integration des Implantates in die Defektumgebung.**

### 3.7 Ergebnisse der Histologischen Untersuchung



**Abbildung 7: Histologische Darstellung des Regeneratgewebes 2 Jahre nach Behandlung mit MACI. Links Übersicht, Mitte Oberfläche in mittlerer Vergrößerung, Rechts stärkere Vergrößerung aus tieferen Zonen.**

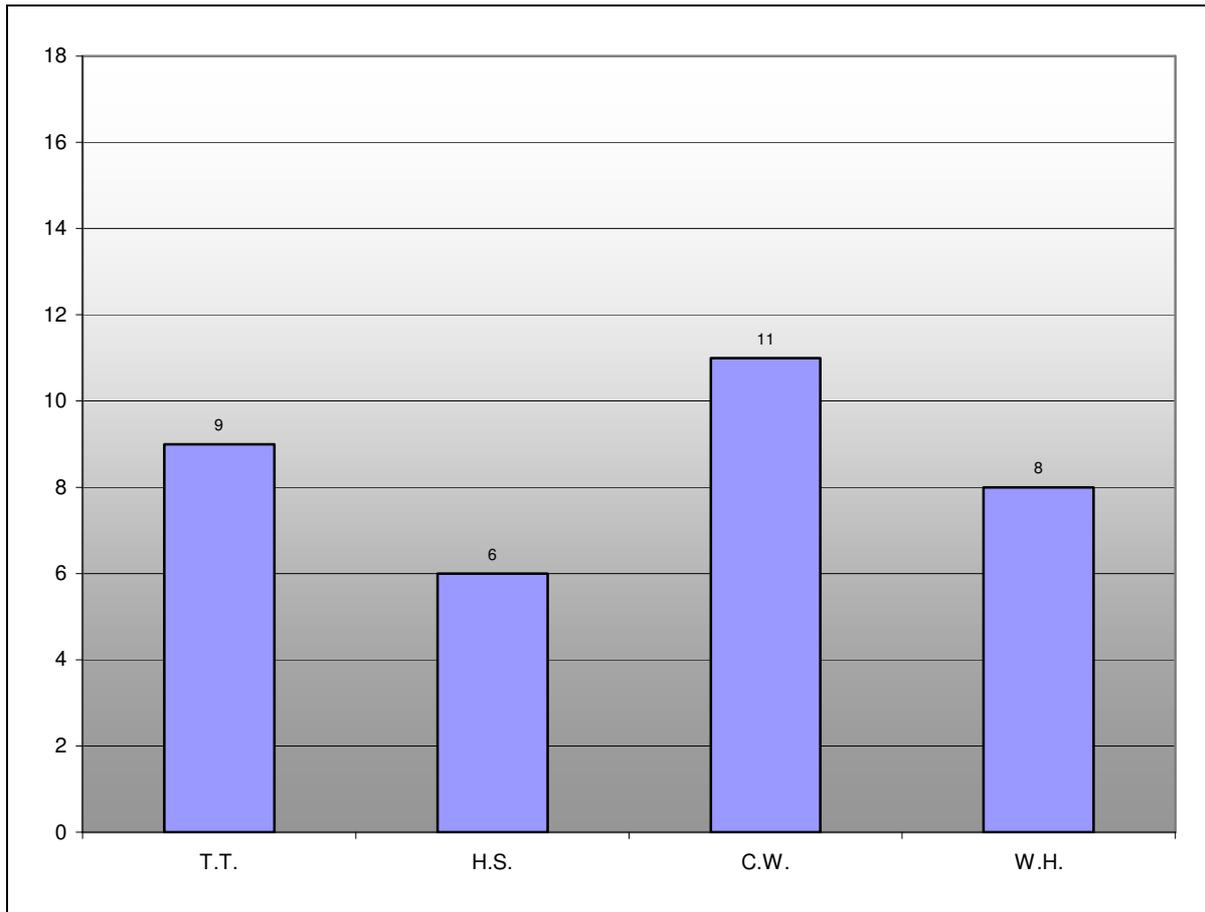
Die histologische Aufarbeitung von vier Präparaten zwölf Monate und später nach Implantation zeigte im ICRS Visual Histological Assessment Scale-Score bei 3 Patienten eine glatte, kontinuierliche Oberfläche des Regeneratgewebes, bei einem erschien sie diskontinuierlich mit Irregularitäten. Die Matrix selber stellte sich bei 3 Biopsaten (75%) als

fibrocartilaginäres, bei einem (25%) als fibröses Bindegewebe dar. Eine histologische Probe (25%) zeigte eine gemischte Anordnung von Chondronen und Clustern, bei einem weiteren (25%) fanden sich sowohl Cluster als auch unorganisierte, separat liegende Zellen. Zwei Präparate (50%) hingegen wiesen gänzlich unorganisierte und einzeln liegende Zellen auf. Überwiegend lebendige Zellen fanden sich in allen vier Histologien (100%) . Ebenso fand sich in allen vier Präparaten (100%) ein vermehrter Umbau des subchondralen Knochengewebes. Die Zone des mineralisierten Knorpels stellte sich in allen vier Biopsaten (100%) als anormal beziehungsweise in anormaler Position befindlich dar (siehe Tabelle 1). Im ICRS Visual Histological Assessment Scale ergab sich somit ein Mittelwert des Gesamtscores von 8,5 (Minimum: 6, Maximum: 11; siehe Diagramm 41).

Insgesamt lässt sich also sagen, dass die vier untersuchten Histologien in keinem Fall hyalinen Knorpel zeigten und auch isogene Zellgruppen in separaten Chondronen, umgeben von einer interterritorialen Matrix nur in einem Fall teilweise sichtbar waren. Eine Korrelation zu den klinischen Ergebnissen der Patienten war in den vier Fällen nicht ersichtlich, genauere statistische Untersuchungen wären bei einer derart kleinen Fallzahl jedoch nicht valide.

Patienten	I	II	III	IV	V	VI
	Oberfläche	Matrix	Zellanordnung	Viabilität	Knochen	Mineralisation
T.T.	3	1	0	3	2	0
H.S.	0	1	0-1	3	2	0
C.W.	3	1	2	3	2	0
W.H.	3	0-1	0	3	2	0

**Tabelle 1: Ergebnisse der histologischen Untersuchung im ICRS Visual Histological Assessment Scale-Score –Score.**



**Diagramm 41: Gesamtergebnisse der histologischen Untersuchung im ICRS Visual Histological Assessment Scale (n=4)**

Lfd.Nr.	Alter zum OP-Zeitpunkt	Geschlecht	Groesse	Gewicht	BMI	Defektlokalisierung	Defktgrösse	Ursache	Voroperiert	Meyer präoperativ (n=34)	Tegner Lysholm präoperativ (n=34)	Lysholm Gilquist präoperativ (n=34)
1	48	weiblich	164	58	21,56	medialer Femurcondylus	≤ 3 cm <sup>2</sup>	unbekannt	nein	18	8	100
2	58	weiblich	165	70	25,71	Retropatellar	> 3 ≤ 6 cm <sup>2</sup>	unbekannt	nein	9	3	49
3	35	männlich	184	75	22,15	medialer Femurcondylus	≤ 3 cm <sup>2</sup>	Unfall	nein	9	2	63
4	19	männlich	184	96	28,36	lateraler Femurcondylus	> 6 ≤ 18 cm <sup>2</sup>	unbekannt	ja	17	7	100
5	52	weiblich	170	84	29,07	medialer Femurcondylus	≤ 3 cm <sup>2</sup>	bei täglicherAktivität	ja	9	2	27
6	51	weiblich	170	97	33,56	medialer Femurcondylus	≤ 3 cm <sup>2</sup>	Unfall	ja	9	2	20
7	27	weiblich	168	57	20,20	Retropatellar	≤ 3 cm <sup>2</sup>	bei täglicherAktivität	ja	15	3	75
8	19	weiblich	168	61	21,61	Retropatellar	≤ 3 cm <sup>2</sup>	unbekannt	ja	15	6	88
9	40	männlich	180	85	26,23	medialer Femurcondylus	≤ 3 cm <sup>2</sup>	unbekannt	ja	9	3	42
10	37	männlich	170	68	23,53	multiple Läsionen	> 3 ≤ 6 cm <sup>2</sup>	unbekannt	nein	10	3	42
11	41	männlich				multiple Läsionen	> 3 ≤ 6 cm <sup>2</sup>	unbekannt	nein			
12	43	weiblich	165	78	28,65	medialer Femurcondylus	≤ 3 cm <sup>2</sup>	unbekannt	nein	7	1	46
13	35	männlich	182	86	25,96	multiple Läsionen	> 6 ≤ 18 cm <sup>2</sup>	unbekannt	ja	10	3	61
14	44	weiblich	176	105	33,90	multiple Läsionen	≤ 3 cm <sup>2</sup>	bei täglicherAktivität	ja	8	1	38
15	51	weiblich	182	97	29,28	medialer Femurcondylus	≤ 3 cm <sup>2</sup>	unbekannt	ja	12	3	80
16	36	männlich	183	85	25,38	Retropatellar	≤ 3 cm <sup>2</sup>	unbekannt	ja	11	1	54
17	43	männlich	190	108	29,92	multiple Läsionen	> 6 ≤ 18 cm <sup>2</sup>	bei täglicherAktivität	ja	9	3	41
18	39	weiblich	172	58	19,61	multiple Läsionen	≤ 3 cm <sup>2</sup>	bei täglicherAktivität	nein	6	0	45
19	42	männlich	180	95	29,32	medialer Femurcondylus	> 6 ≤ 18 cm <sup>2</sup>	Unfall	ja	14	3	63
20	35	männlich	182	97	29,28	multiple Läsionen	> 6 ≤ 18 cm <sup>2</sup>	Unfall	ja	12	0	10
21	43	männlich	184	88,5	26,14	medialer Femurcondylus	≤ 3 cm <sup>2</sup>	Unfall	nein	13	3	83
22	35	männlich				medialer Femurcondylus	> 3 ≤ 6 cm <sup>2</sup>	unbekannt	nein	17	4	50
23	19	weiblich	178	88	27,77	lateraler Femurcondylus	> 6 ≤ 18 cm <sup>2</sup>	unbekannt	ja	15	7	50
24	28	weiblich	168	90	31,89	Retropatellar	≤ 3 cm <sup>2</sup>	unbekannt	nein	13	2	64
25	18	weiblich	170	80	27,68	medialer Femurcondylus	≤ 3 cm <sup>2</sup>	unbekannt	ja	16	7	81
26	20	weiblich				Retropatellar	≤ 3 cm <sup>2</sup>					
27	23	weiblich	183	72	21,50	Retropatellar	≤ 3 cm <sup>2</sup>	Unfall	ja	12	5	68
28	36	männlich	183	92	27,47	medialer Femurcondylus	> 3 ≤ 6 cm <sup>2</sup>	Unfall	nein	17	3	55
29	36	männlich	187	90	25,74	medialer Femurcondylus	≤ 3 cm <sup>2</sup>	unbekannt	ja	17	6	90
30	34	weiblich	166	160	58,06	Retropatellar	≤ 3 cm <sup>2</sup>	unbekannt	ja	9	2	32
31	30	weiblich	160	93	36,33	multiple Läsionen	> 3 ≤ 6 cm <sup>2</sup>	unbekannt	ja	16	2	72
32	44	männlich				lateraler Femurcondylus	> 3 ≤ 6 cm <sup>2</sup>			14	3	54
33	34	weiblich	163	63	23,71	multiple Läsionen	> 3 ≤ 6 cm <sup>2</sup>	Unfall	ja	11	3	20
34	38	männlich	162	85	32,39	medialer Femurcondylus	≤ 3 cm <sup>2</sup>	bei täglicherAktivität	ja	10	2	36
35	41	männlich				medialer Femurcondylus	> 6 ≤ 18 cm <sup>2</sup>	unbekannt	ja	7	4	21
36	28	männlich				medialer Femurcondylus	≤ 3 cm <sup>2</sup>	unbekannt	ja	13	3	67
37	18	männlich				Retropatellar						
38	21	weiblich				Retropatellar	> 3 ≤ 6 cm <sup>2</sup>					

Lfd.Nr.	ICRS präoperativ (n=34)	Meyer 3 Monate (n=30)	Tegner Lysholm 3 Monate (n=30)	Lysholm Gilquist 3 Monate (n=29)	Meyer 6 Monate (n=26)	Tegner Lysholm 6 Monate (n=26)	Lysholm Gilquist 6 Monate (n=26)	Meyer 12 Monate (n=20)	Tegner Lysholm 12 Monate (n=20)	Lysholm Gilquist 12 Monate (n=20)	ICRS 12 Monate (n=20)	Meyer 18 Monate (n=16)
1	88	18	3	100	18	8	100	18	8	100	99	18
2	29,3	13	3	75				18	4	91	66,3	18
3	40,3	14	3	69	18	3	98	18	4	85	72,8	
4	97,8	13	0	63	13	3	65					
5	23,9	12	2	28	12	2	28	11	1	27	30,4	9
6	38	14	3	61	14	3	58	13	3	61	42,3	
7	58,6	17	4	97	18	5	100	18	4	97	77,1	18
8	71,7	17	3	69	12	3	49	18	5	90	80,4	18
9	32,6	18	3	87	14	5	43	17	5	96	62	17
10	19,6	11	3	57	11	4	63					
11												
12	28,2	11	2	50	9	2	42	8	1	27	33,6	15
13	42,3	13	3	66	17	4	77	17	3	81	61,9	18
14	22,8	11	3	55	16	3	57					
15	61,9	16	2	80	15	3	54	17	3	85	61,9	
16	32,6	14	3	34	18	5	100	18	5	100	78,2	18
17	28,2	15	3	41	16	3	43	14	3	71	54,4	
18	18,4	16	1	62	14	3	36					
19	46,6	18	3	82	18	4	84					
20	35,8	13	2		17	3	79	17	5	80	62,6	
21	41,3	14	4	67	14	2	41	18	5	95	79,3	18
22	70,6											
23	53,2											
24	34,5	14	2	79	18	3	68	18	2	90	49,5	
25	72,8	16	2	71	17	6	88					18
26												
27	68,4	18	3	81								16
28	50	16	3	58	17	4	88	17	5	90	75	
29	64,1	14	2	62	14	2	71					17
30	51	14	3	71								14
31	32,6	12	2	33								12
32	48,9	18	4	97	18	4	97	18	5	100	78,2	
33	23,9							8	1	27	32,6	
34	34,7							17	4	79	62	
35	38	8	1	5	9	2	22					
36	48,9	7	1	50	14	3	75					17
37												
38												

Lfd.Nr.	Tegner Lysholm 18 Monate (n=16)	Lysholm Gilquist 18 Monate (n=16)	ICRS 18 Monate (n=16)	Meyer 24 Monate (n=25)	Tegner Lysholm 24 Monate (n=25)	Lysholm Gilquist 24 Monate (n=25)	ICRS 24 Monate (n=25)	Meyer 36 Monate (n=12)	Tegner Lysholm 36 Monate (n=12)	Lysholm Gilquist 36 Monate (n=12)	ICRS 36 Monate (n=12)
1	3	39	51,1	18	3	99	77,1	18	3	100	79,4
2	4	99	80,4	18	8	99	80,4	18	8	99	66,3
3				18	4	87	77,1	18	4	85	74,7
4											
5	0	25	29,3	9	0	25	46,7	13	1	34	44,5
6											
7	4	95	78,2	18	6	95	77,1	18	5	95	74,7
8	5	95	82,6	18	5	95	83,6	18	6	90	87
9	5	90	60,4	13	5	78	39,2	17	5	87	40,2
10				16	4	82	44,6				
11											
12	1	31	39,5	13	1	27	33,9	13	3	27	17,3
13	5	92	78,2	18	5	81	54	18	5	81	69,8
14				13	3	64	40,2	16	3	39	28,2
15				17	4	86	56,5	17	3	71	57,6
16	5	100	78,2	10	2	32	26				
17				13	2	50	34,4				
18				13	3	71	49,4				
19				18	5	100	87				
20				17	3	81	65,4				
21	5	95	79,3	18	6	93	80,4				
22											
23								9	1	27	18,5
24				18	5	97	74,7				
25	8	94	93,4	17	8	90	85				
26											
27	8	81	72,8	18	8	85	88,5				
28				13	2	92	40,3				
29	3	93	60,9	17	3	94	65,5				
30	3	73	44,5	14	3	65	40,3				
31	3	66	42,3	13	3	71	44,6				
32											
33											
34											
35											
36	5	71	54								
37											
38											

**Tabelle 2: Nachuntersuchungsergebnisse der matrixgekoppelten, autologen Chondrozytentransplantation (MACT) in der Übersicht**

## **4. Diskussion**

Isolierte Gelenkknorpelschäden sind aufgrund fehlender Innervation des Knorpels initial nicht schmerzhaft und müssen nicht immer mit konsekutiv symptomatischen Beschwerden einhergehen (Otte 2000). Auch arthrotische Endzustände folgen nicht in allen Fällen obligat aus Knorpelschäden (Buckwalter 2002). Dennoch ist es unbestritten, dass Knorpelläsionen das Arthroserisiko erhöhen. Dies wurde zum Beispiel von Messner in einer Untersuchung an 28 jungen Sportlern mit isolierten traumatischen Knorpeldefekten über 14 Jahre gezeigt. Als Resultat beschrieb er innerhalb von 14 Jahren bei mehr als 40 Prozent dieser Patienten Zeichen einer Arthroseentstehung im Spontanverlauf (Messner et al. 1996) und unterstrich damit die allgemeine Lehrmeinung, dass Knieverletzungen mit Knorpelschäden das Risiko für die Entwicklung einer Arthrose signifikant erhöhen (Cooper et al. 1994, Sahlstrom et al. 1997, Jensen et al. 1999, Lau et al. 2000, Hunter et al. 2002, Triantafillopoulos et al. 2002). Auch persistierende Beschwerden nach isolierten Knorpelläsionen sowohl traumatischer wie auch nicht traumatischer Genese gelten laut verschiedener Studien als häufig (Anderson et al. 1997, De Smet et al. 1997, Gudas et al. 2002).

Hieraus lässt sich schließen, dass bei diagnostizierten isolierten Gelenkknorpeldefekten die Notwendigkeit für entsprechende Behandlungsmaßnahmen besteht, in denen Nutzen und Risiken der entsprechenden Therapieoptionen adäquat balanciert sein sollten.

Die matrixgekoppelte, autologe Chondrozytentransplantation (MACT) unter Betrachtung alternativer Therapieverfahren in ein solches Schema einzuordnen und entsprechend zu bewerten war das Ziel und der Anspruch an diese Dissertation und soll im folgenden dargelegt werden.

### **4.1 Ergebnisse anderer Maßnahmen**

#### *Konservative Behandlung*

Eine rein konservative Behandlung sollte hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen erwogen werden, da zum einen häufig eine spontane Ausheilung des Defektes eintritt (Bruns et al. 1992, Sales de Gauzy et al. 1999) und zum anderen ein offener Gelenkeingriff als präarthrotischer Faktor fungieren kann (Lukoschek et al. 1988).

Dementgegen sollte im Erwachsenenalter auch im symptomfreien Stadium von einer rein konservativen Behandlung abgesehen werden, da in verschiedenen Studien die langfristigen

Ergebnisse von Patienten ohne operative Intervention bedeutend schlechter waren als die mit (Bruns et al. 1992, Anderson et al. 1997, Gudas et al. 2002, Gaissmaier et al. 2003).

### *Debridement und Lavage*

Wie Hunziker herausfand, besteht der Einfluss dieser Methode auf den Heilungsprozess zum einen in dem Herausspülen von Entzündungsmediatoren aus dem Gelenk und zum anderen in der Entfernung von Proteoglykanen der Extrazellulärmatrix, welche eine Adhäsion von Reparaturzellen erschweren (Wei et al. 1997, Hunziker et al. 1999).

Moseley stellte in seiner 2002 veröffentlichten, prospektiv randomisierten, placebokontrollierten Studie bei diesem Verfahren ernüchternde Resultate fest (Moseley et al. 2002). Ebenso attestierte Marlovits keine vom Debridement und Lavage ausgehende langfristige Beschwerdefreiheit oder gar biologische Rekonstruktion des Knorpels (Marlovits et al. 2000). Bernard zeigte in einer fünfjährigen Studie, dass der Erfolg dieser Therapie für jüngere Patienten größer ist als für ältere (Bernard et al. 2004). Aus all diesem wird ersichtlich, dass der therapeutische Wert dieser Therapieoption trotz experimentell erwiesener Wirkungen (Hunziker et al. 1999, Wei et al. 1997) wohl eher als gering einzustufen ist.

### *Knochenmarkstimulierende Verfahren*

Bei Verfahren wie zum Beispiel der Bohrung nach Pridie (Pridie 1959) oder der Mikrofakturierung (Steadmann 1999) bildet sich ein durch die subchondrale Läsionen hervorgerufenen Hämatom, eines als „fibrin-clot“ bezeichnetes Blutkoagel, in dem sich mesenchymale Stammzellen befinden sollen. Diese sind aufgrund ihres noch geringen Differenzierungsstadiums dazu befähigt sich zu chondrogenen (beziehungsweise osteogenen) Zellen zu entwickeln und so Knorpelgewebe zu ersetzen (Pridie 1959, Ficat et al. 1979, Steadmann 1999, Johnson 2001). Allerdings entsteht überwiegend bindegewebiger Faserknorpel mit variabler Anzahl von Chondrozyten und Fibrozyten auf einer unorganisierten Matrix, welcher in Abhängigkeit von der Defektgröße und der einwirkenden Belastung wieder abgetragen wird (Mitchell et al. 1976, Schmidt et al. 1989, Marlovits et al. 2000).

Verschiedene Autoren stellten heraus, dass die Ergebnisse knochenmarksstimulierender Verfahren abhängig von der Defektlokalisation und dem Patientenalter waren (Anderson et al. 1997, Steadman et al. 1999, Gross 2002).

In einer Langzeitstudie zur Mikrofrakturierung zeigte Steadman, dass Patienten im Alter von 13 bis 45 Jahren zum Operationszeitpunkt nach durchschnittlich 11,3 Jahren eine signifikante Verbesserung der Kniefunktion aufwiesen und von einer Schmerzlinderung berichteten (Steadman et al 2003).

Im Vergleich Knochenmarkstimulierender Verfahren mit autologer Chondrozytentransplantation (ACT) zur Behandlung von Knorpeldefekten der Femurkondylen mit einer Größe von mehr als zwei Zentimeter zeigten sich in einer prospektiv randomisierten Studien klinisch bessere Ergebnisse der Mikrofrakturierung im ersten postoperativen Jahr und bessere Resultate der ACT ab dem zweiten postoperativen Jahr (Erggelet et al. 2002). Als Begründung hierfür nannten der Autor zum einen die bei der ACT notwendigen Arthrotomie, welche innerhalb der ersten Monate nach dem Eingriff größere Beschwerden verursache als die Arthroskopie bei der Mikrofrakturierung. Zum anderen ergaben histologische Untersuchungen eine bessere Knorpelqualität bei der ACT, welche ursächlich für die besseren Ergebnisse der ACT über einen längeren postoperativen Zeitraum sei. Im Gegensatz dazu zeigte eine andere prospektiv randomisierte Studie nach zwei Jahren signifikant bessere Ergebnisse der Mikrofrakturierung im Vergleich mit der ACT. Weiterhin zeigten sich hier bessere klinische Resultate für jüngere und aktivere Patienten Histologisch ergaben sich in dieser Publikation keine Unterschiede im Vergleich Mikrofrakturierung mit ACT (Knutsen et al. 2004).

#### *Transplantation von Periost und Perichondrium*

Diese Technik basiert auf dem 1867 beschriebenen osteogenen Potential eines frei transplantierten Periostlappens (Ollier 1867) und den in Folge dessen gewonnenen Erkenntnissen, dass Periost (Brittberg 1996) und Perichondrium (Bulstra et al. 1990) pluripotente Stammzellen, welche zu synthese-fähigen Chondroblasten differenzieren können und Wachstumsfaktoren enthalten.

Nach einer anfänglich guten Wiederherstellung der Gelenkknorpelfläche (Homminga et al. 1990) zeigten beide Verfahren eine erhebliche Versagerquote (Hunziker et al. 2002) welche sich in einer starken Tendenz zur Kalzifizierung und späteren enchondralen Ossifikation der Transplantate (Bab et al 1982) sowie zur Hypertrophie des Regenerates (Beckers et al. 1992) ausdrückte. Weiterhin zeigte sich, dass die Zellen nach anfänglicher Kollagen Typ II-Synthese vermehrt Kollagen Typ I und III exprimierten (Marlovits et al. 1998).

Angermann et al. beobachteten 14 Patienten über sechs bis neun Jahre, welche aufgrund einer Osteochondrosis dissecans mit Periostlappen versorgt wurden. Waren im ersten postoperativen Jahr neun von 14 Patienten schmerzfrei, so verringerte sich diese Zahl innerhalb des weiteren Nachuntersuchungszeitraumes auf zwei. Dementgegen entwickelten sechs Patienten innerhalb dieser Zeit eine Arthrose. Histologisch konnte nur in einem Fall hyalinartiger Knorpel nachgewiesen werden (Angermann et al. 1998). In einem Kollektiv von 180 Personen berichtete O'Driscoll ebenfalls über enttäuschende Resultate (O'Driscoll 2002). Daher lässt sich zusammenfassend sagen, dass aufgrund der hohen Revisions- und Versagerrate eine reine Periostlappentransplantation nicht mehr empfohlen werden kann. Bei der Transplantation von Perichondrium kamen die Autoren zu recht unterschiedlichen Ergebnissen. In einer 29 Patienten umfassenden Studie in einem zwei bis zehnjährigen Nachuntersuchungszeitraum zeigten 58 Prozent gute beziehungsweise sehr gute Resultate (Bruns et al. 1999). Dementgegen stellte Bouwmeester nach 52 Monaten nur 38 Prozent gute und 55 Prozent schlechte Ergebnisse fest (Bouwmeester et al. 1997). Eine retrospektive Auswertung zweier vormals prospektiv angelegter Studien mit der Intention, die Perichondriumtransplantation mit subchondraler Bohrung zu vergleichen, zeigte sogar ausgesprochen schlechte langfristige Ergebnisse. Nach einem Nachuntersuchungsintervall von zehn bis elf Jahren war es aufgrund außerordentlich schlechter Resultate nur noch möglich 14 von 88 transplantierten Patienten beziehungsweise elf von 150 mit subchondraler Bohrung in die Studie zu integrieren (Bouwmeester et al. 2002). Weiterhin zeigte sich sowohl für die Transplantation von Periost wie auch Perichondrium eine Abhängigkeit der Ergebnisse vom Alter der Patienten (O'Driscoll et al. 2001). Abschließend kann man aus den hier erwähnten Studien ableiten, dass die Transplantation von Perichondrium zu recht unterschiedlichen Ergebnissen führt, welche alles in allem wohl auch nicht dem Anspruch einer langfristig erfolgreichen biologischen Rekonstruktion gerecht werden.

### *Osteochondrale Verfahren*

Im Gegensatz zu allogenen Knorpel-Knochen-Transplantaten, welche aufgrund ihrer potentiellen Immunogenität und erhöhten Infektionsrisikos auf Ausnahmen beschränkt werden sollten (Gross 2002), ist die OATS (osteochondral autograft transplantation system)-Technik beziehungsweise Mosaikplastik ein häufig angewandtes Therapieverfahren.

Auch wenn die Knochen-Knorpel-Stanzen längerfristig ihre biomechanische Qualität verlieren, indem sie zu Faserknorpel degenerieren (Wirth et al. 1996), so sind die klinischen

Ergebnisse für kleine und mittelgroße Defekte über mittelfristige Beobachtungszeiträume in verschiedenen Studien als durchweg positiv zu bezeichnen (Bobic 1999, Brucker et al. 2002, Hangody et al. 1998, Jakob et al. 2002, Weise et al. 2000, Imhoff et al. 1998). Hangody berichtete sogar von guten bis exzellenten Resultaten bei 79 bis 92 Prozent seiner 831 Patienten nach 10 Jahren (Hangody et al. 2003). Bei Defekten größeren Ausmaßes berichteten Jakob et al. allerdings bei Anwendung der Mosaikplastik von einer hohen Komplikations- und Reoperationsrate (Jakob et al. 2002). Des weiteren treten hier zunehmend Komorbiditäten an der Entnahmestelle mit Schmerzen im femoropatellaren Gleitlager in den Vordergrund (Hunziker et al. 2002, Jakob et al. 2002, Weise et al. 2000). Ein zusätzliches Problem bei der Deckung größerer Areale mittels der Mosaikplastik stellen die entstehenden Inkongruenzen dar, welche über anormale Belastungsdrücke und konsekutiv veränderte Stoffwechsellleistungen zu einer zunächst lokalen Knorpeldegeneration führen (Brucker et al. 2002, Hunziker et al. 2002). Da ab einer Defektgröße von 3 bis 4 cm<sup>2</sup> die Gefahr einer sekundär pathologisch wirksamen Stufenbildung erheblich zunimmt (Brucker et al. 2002, Jakob et al. 2002) scheint hier die Grenze für einen erfolgreichen Einsatz der Knorpel-Knochen-Transplantation zu sein. Dies bestätigte auch Bentley in einer prospektiv, randomisierten Studie, in der er nach durchschnittlich 19 Monaten die Ergebnisse der Mosaikplastik mit denen der ACT verglich (Bentley et al., 2003). Klinisch zeigte sich bei den 100 Patienten mit einer durchschnittlichen Defektgröße von 4,66 cm<sup>2</sup> signifikant bessere Resultate nach Anwendung der ACT als nach Therapie mit Mosaikplastik. Bei der Mosaikplastik ergaben sich bereits innerhalb dieses Zeitraumes 26 Prozent Ausfälle. Zusammenfassend lässt sich folgern, dass das Ausmaß der erreichten Kongruenz der Gelenkflächen ein wichtiger Prognosefaktor für den Erfolg eines Rekonstruktionsverfahrens ist (Otte et al. 2000). Somit sollte die OATS-Technik und die Mosaikplastik der Deckung kleinerer Defekte von bis zu 3-4 cm<sup>2</sup> vorbehalten werden und für größere Areale nicht zum Einsatz kommen.

#### *Autologe Chondrozytentransplantation (ACT)*

Basierend auf dem experimentell nachgewiesenen Wirkungsprinzip, dass Chondrozyten nach Reimplantation überleben und zur hochwertigen Defektauffüllung beitragen können (Dell'Accio et al. 2001, Dell'Accio et al. 2003) gilt die autologe Chondrozytentransplantation derzeit als erfolgsversprechendste Methode zur Behandlung lokalisierter Knorpeldefekte. In 37 arthroskopisch nach zwei bis neun Jahren gewonnenen Biopsaten zeigte sich zu 80 Prozent

hyalinartiger Knorpel, welcher den biomechanischen Eigenschaften des hyalinen Knorpel nahe kommt, jedoch nicht die zonale Strukturbildung unverletzten Gelenkknorpels aufweist (Richardson et al. 1999, Peterson et al. 2000, Roberts et al. 2001, Gerber et al. 2002, Peterson 2002, Peterson et al. 2002,). Aufgrund eines längeren Umbauvorganges liegt die endgültige Gewebequalität nicht von 24 Monaten postoperativ vor (Bentley et al. 2003, Burkart et al. 2000, Gillis et al. 2001, Roberts et al. 2001).

Für einen kurz- und mittelfristigen Nachbeobachtungszeitraum liegen diverse vielversprechende klinische Studien vor. So berichteten Eggerlet et al in einer Multicenterstudie über 1051 Patienten im Alter von durchschnittlich 34,7 Jahren und mit einer mittleren Defektgröße von 4,6 cm<sup>2</sup> (Eggerlet et al. 2000). Diese erreichten nach 36 Monaten eine Steigerung des Cincinnati-Knee-Scores um 3,67 Punkte und zeigten eine Abhängigkeit von Defektgröße und -lokalisierung im Sinne besserer Resultate für kleinere Defekte und jüngere Patienten. Außerordentlich gute Ergebnisse wies eine von Löhnert et al. durchgeführte Studie auf (Löhnert et al. 2002). In einem Nachuntersuchungszeitraum von 24 Monaten wiesen klinisch insgesamt 87 Prozent erfolgreiche Ergebnisse auf. In der Magnetresonanztomographie zeigten 85 Prozent regenerierten Knorpel und histologisch ergaben 88 Prozent der evaluierten Biopsien hyalinartigen Knorpel. In einer von Dominikus veröffentlichten Studie zeigten Patienten mit retropatellarem Defekt schlechtere Ergebnisse als andere (Dominikus 2000). Anderson kam in einer randomisierten Studie über 14 bis 59 Monate, welche den Effekt der ACT mit dem knochenmarkstimulierenden Verfahren verglich, zu dem Schluss, das die ACT sowohl subjektiv wie auch semiobjektiv anhand des Cincinnati-Knee-Scores (Erhöhung von 3,1 auf 7,1 im Gegensatz zur Mikrofrakturierung 4,3 auf 5,7 Punkte) bessere Ergebnisse liefert (Anderson et al. 2002). Minas fand bei der Untersuchung von 164 ACT-Patienten über 24 Monate heraus, dass es bei Patienten, welche eine Umstellungsosteotomie benötigten, keine Verbesserung bis zur durchgeführten Osteotomie gab und das insgesamt nur Verbesserungen eintraten, wenn das patellofemorale Gelenk nicht betroffen war (Minas 2000). Micheli et al untersuchten die Ergebnisse nach drei Jahren bei 50 Patienten nach ACT und konnten eine hohe Überlebensrate der Transplantate nach 36 Monaten von 94 Prozent feststellen ( Micheli et al. 2001). Speziell auf junge Patienten bezog sich eine 24 Fälle umfassende Studie von Bahuaud et al., welche innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von zwölf Monaten anhand des Lysholm-Gillquist-, Tegner-Lysholm- und Cincinnati-Knee-Scores eine signifikante Verbesserung der klinischen Ergebnisse im Vergleich zu vor dem Eingriff zeigten. Im zwölften postoperativen Monat

waren sogar alle zu diesem Zeitpunkt untersuchten Patienten (elf) schmerzfrei. In einer arthroskopischen Analyse an 29 Patienten, ein Jahr nach durchgeführter ACT stellten sich zwei Patienten mit 50 prozentiger Defektauffüllung heraus, bei denen eine zweite ACT durchgeführt werden musste (Vasara et al. 2002). Die Integration des Transplantates war in den meisten Fällen gut, jedoch wurden einige Fälle mit Periosthypertrophie beobachtet, die behoben werden mussten. Bei der Evaluierung der Härte des Knorpels und des Transplantates zeigte sich nach 12 Monaten eine Verbesserung der Festigkeit des Regenerates um 65 Prozent. Die Festigkeitsanalyse korrelierte allerdings nicht mit den klinischen Ergebnissen, welche in der Auswertung durch den Brittberg-Score, Lysholm-Gillquist-Score und Tegner-Lysholm-Aktivitätsscore 15 Patienten mit exzellentem beziehungsweise gutem Ergebnis ergab und bei 20 Patienten eine Verbesserung nach zwölf Monaten gegenüber dem präoperativem Zustand aufwies.

Begründet darin, dass die endgültige Gewebequalität nicht vor dem 24. postoperativen Monate vorliegt (Burkart et al. 2000, Gillis et al. 2001, Roberts et al. 2001, Bentley et al. 2003) sind viele dieser Studien, besonders die, welche einen Zeitraum von weniger als 24 Monate umfassen zwar hoffnungsvolle Momentaufnahmen, jedoch ohne große Validität. Dies sollte eher von längerfristigen Studien zu erwarten sein.

Peterson untersuchte retrospektiv das Ergebnis von 101 Patienten in einem Nachuntersuchungszeitraum von zwei bis zu neun Jahren postoperativ (Peterson et al. 2000). Gute bis exzellente Resultate erzielten in der Gruppe mit isoliertem Defekt an der femoralen Kondyle 92 Prozent, mit multiplen Defekten 67 Prozent, Osteochondritis dissecans 89 Prozent und retropatellare Läsionen 65 Prozent. Arthroskopien bei 53 Patienten ergaben gute Defektauffüllung, gute Adhäsion an den subchondralen Knochen sowie gute Integration in das umliegende Knorpelgewebe. Periosthypertrophien wurden in 26 Arthroskopien (49%) beobachtet und ein Transplantatversagen zeigte sich in sieben Fällen (13,2%). Histologische Untersuchungen ergaben eine Abhängigkeit der guten bis exzellenten klinischen Ergebnisse von dem hyalinartigen Knorpel. In einer weiteren Studie prüften Peterson et al. die zwei bis zehnjährigen Nachuntersuchungsergebnisse von Patienten mit Osteochondritis dissecans (Peterson et al. 2003). Bei diesem relativ jungen Kollektiv (Durchschnittsalter 26,4 Jahre) ergaben sich für 93 Prozent der Patienten auf Basis fünf verschiedener Scores gute bis exzellente klinische Resultate. Auch Mandelbaum et al. stellten in ihrer Multicenterstudie mit 891 Patienten mit einem Nachuntersuchungszeitraum von 4,5 Jahren nach zwei Jahren eine signifikante Verbesserung von Schmerzen und Schwellung fest (Mandelbaum et al. 2000).

Gleiches gilt für Eggerlet et al., die in ihrer auf insgesamt vier bis sechs Jahre angelegten Studie eine Verbesserung des Cincinnati-Knee-Scores von präoperativ 3,6 auf 6,9 nach 6 Monaten, 8,1 nach 12 Monaten und 9,5 nach 24 Monaten feststellten (Eggerlet et al. 2000).

Die einzigen häufig beschriebenen Komplikationen bestehen in einer arthroskopisch behandelbaren Transplantathypertrophie (Eggerlet et al. 2000, Peterson et al. 2000). Ossifikationen von Transplantaten wurden auch nach längeren Verlaufszeiten nicht beobachtet (Peterson et al. 2000).

In histologischen Untersuchungen fand Brittberg in 11 von 15 Präparaten (73,3%) hyalinartigen Knorpel (Brittberg et al. 1994). Bei Knutsen fanden sich in 39% der Fälle zumindest teilweise hyalinartiger Knorpel, dem entgegen wiesen 43% der untersuchten 32 Biopsien überwiegend fibrokartilaginäres Bindegewebe auf (Knutsen et al. 2004).

Mittlerweile gibt es auf allen Gebieten Erweiterungen und Fortschritte bei der Autologen Chondrozytentransplantation (ACT). So berichtete Marcacci über Frühergebnisse von 16 Patienten, die eine Arthroskopische Chondrozytentransplantation erhalten haben (Marcacci et al. 2002) und somit den Risiken und Komplikationen der Arthrotomie nicht ausgesetzt waren. Auch wenn es nach sechs Monaten zu einer subjektiven Besserung von Schwellungen und Schmerzen kam, so bleibt es hier abzuwarten, wie sich die Ergebnisse im Laufe der Zeit entwickeln. Eine weitere Ausweitung in der Anwendung der autologen Chondrozytentransplantation stellt die Behandlung anderer Gelenke dar. Giannini et al. und Koulalis et al berichteten jeweils über gute Frühergebnisse bei der Transplantation autologer Chondrozyten zur Behebung lokaler Knorpeldefekte am Talus (Giannini et al. 2002, Koulalis et al. 2002).

Breinan berichtete jedoch, dass kein Unterschied zwischen der Transplantation von Chondrozyten mit Periostlappen und Periostlappen alleine 12 bis 18 Monaten postoperativ bestehe (Breinan et al. 1997) und stellte somit die Notwendigkeit der ACT in Frage.

Zusammenfassend lässt sich aus den erwähnten Studien über die Methode der autologen Chondrozytentransplantation sagen, dass sie zur Behandlung lokalisierter Knorpeldefekte im Knie aufgrund durchweg guter Ergebnisse unter Einhaltung der Empfehlungen und Leitlinien zur Indikation (Behrens et al. 2004) geeignet zu sein scheint. Für die Behandlung degenerativer Knorpelschäden mit ACT liegen derzeit noch keine validen Daten vor, so dass hier die Ergebnisse zukünftiger Studien abgewartet werden sollten.

### *Matrixgekoppelte autologe Chondrozytentransplantation (MACT)*

Aufbauend auf den positiven Ergebnissen der Autologen Chondrozytentransplantation wurde in verschiedenen Zentren nach geeigneten Trägermaterialien geforscht, welche die Transplantation des Periostlappens ablösen sollte. Hierfür galt das experimentelle Augenmerk vor allem den Kollagenmatrices. So wurden von Frenkel und Nehrer erstmals KollagenMatrixen vom Typ I (Frenkel et al. 1997) beziehungsweise Typ II (Nehrer et al. 1998) als Trägermaterialien für Chondrozyten verwendet.

Im Gegensatz zu den bereits recht fortgeschrittenen Nachuntersuchungsergebnissen der ACT sind die Auswertungen der MACT meist noch in einem recht frühen postoperativen Stadium und somit von eher geringer Validität.

Vielversprechende Frühergebnisse werden jedoch von verschiedenen Autoren berichtet. Eine von Basad et al. durchgeführte randomisierte, prospektive und kontrollierte Studie vergleicht die Effekte der matrixgekoppelten autologen Chondrozytenimplantation MACI<sup>®</sup> mit denen der Mikrofrakturierung (Basad et al. 2003). Dabei stellte sich nach einem Jahr für die zu diesem Zeitpunkt sechs nachuntersuchten Patienten eine Verbesserung aller vier Scores (Meyers, Tegner-Lysholm, Lysholm-Gillquist, ICRS) heraus, welche größer waren als die in der mit Mikrofrakturierung behandelten Gruppe. Steinwachs verglich die ACT mit der MACT und bekam nach zwölf Monaten im IKDC-Score eine Verbesserung von 3,85 präoperativ auf 1,8 nach zwölf Monaten im Schnitt in der MACT-Gruppe und von 3,81 auf 2,15 in der ACT-Gruppe (Steinwachs et al. 2003). Auch wenn die Angabe der Anteile der einzelnen Gruppen mit verschiedenen Kniebefunden als kumulative Durchschnittszahl etwas sonderbar ist, so zeigt es doch eine tendenziell leicht stärkere Verbesserung in der MACT-Gruppe bei den Knieuntersuchungen. Eine von Nehrer durchgeführte Studie an 23 Patienten zeigte sechs Monate post OP bei der Evaluierung der Ergebnisse mittels VAS-Skala, Lysholm-Score, ICRS und IKDC-Score keine größeren Komplikationen, einen Abfall des VAS-Scores von 77,9 auf 16,4 Punkten, eine verbesserte Gelenkfunktion entsprechend des Tegner-Lysholm-Aktivitätsscores und zwölf Monate post OP ähnliche Ergebnisse wie nach sechs Monaten (Nehrer et al. 2002). In einer weiteren Studie, welche 37 mit der MACT behandelte Patienten beinhaltet, zeigte sich nach zwölf Monaten bei 94,4 Prozent der Patienten eine subjektive Verbesserung der Kniesymptome, des Aktivitätslevel und der Funktionalität. Arthroskopisch zeigte in der Mehrheit der Fälle normales Knorpelgewebe im Defektbereich (Kon et al. 2002). Marlovits berichtete in seiner 10 Patienten umfassenden, 12 postoperative Monate einschließenden Studie von einer Reduktion von Schmerz und Schwellungen 6 Monate nach

dem Eingriff sowie nach einem Jahr von einer signifikanten Verbesserung bei allen Patienten, welche aber keine Wiederherstellung des Zustandes vor der Verletzung darstelle (Marlovits et al. 2002). Zu äußerst positiven Frühergebnissen kam Cherubino bei 18 ausgewerteten Patienten: 17 Patienten zeigten eine klinische und funktionelle Verbesserung, ein Patient blieb ohne Veränderung (Cherubino et al. 2002). Am Ende des Nachuntersuchungszeitraumes (18 Monate) war der ICRS-Score vergleichbar mit dem gesunder Kniegelenke. Im MRT zeigte sich Defektauffüllung in allen Fällen mit Ausnahme eines Patienten mit Sprunggelenkdefektes. Des weiteren wurde von ihnen die Bildung von hyalinartigem Knorpel beobachtet.

#### **4.2 Einordnung der eigenen Ergebnisse in den internationalen Vergleich**

Die von uns eruierten Ergebnisse stellen einen weiteren Mosaikstein zur gesamten Beurteilung der matrixgekoppelten, autologen Chondrozytentransplantation dar, da erstmals Ergebnisse von länger als 18 Monate vorliegen und somit die geforderten 24 Monate in denen die endgültige Gewebequalität vorliegen sollte (Bentley et al. 2003, Burkart et al. 2000, Gillis et al. 2001, Roberts et al. 2001) erfüllt und sogar mit den 36-Monats-Ergebnissen übertoffen werden.

Kritisch muss man die Struktur dieser prospektiven Studie beurteilen, da weder Kontrollgruppen, noch Randomisierungen oder Verblindungen vorlagen. Dies schränkt die Validität der Aussage und die Möglichkeit der Verallgemeinerung der für dieses Patientenkollektiv gewonnenen Ergebnisse ein. Jedoch stellt sich bei Betrachtung der Literatur heraus, das nur ein geringer Teil der zu diesem Themenkomplex durchgeführten Untersuchungen die oben genannten Kriterien erfüllt. Dies hat gewiss auch mit der Größe des Eingriffs zu tun, welcher eine Randomisierung oder gar eine Verblindung erschwert.

Das Patientenkollektiv in dieser Studie hatte zum Zeitpunkt der MACT ein Durchschnittsalter von 35,29 Jahre und lag damit im mittleren Bereich bezogen auf andere Studien. Der Mittelwert der Defektgröße lag bei 4,08 cm<sup>2</sup> und somit ebenfalls in einem auch von anderen Studien angegebenen Bereich. Insgesamt unterlief das Gesamtkollektiv im Mittel 1,38 Voroperationen pro Person, welches ebenfalls keine Besonderheit im Vergleich mit anderen Studien darstellt.

Die subjektiven Einschätzungen durch die Patienten weisen darauf hin, dass die durchgeführte Operation zu guten Resultaten innerhalb der ersten ein bis zwei Jahre führt, welches durch

76% der Patienten belegt werden kann, die ihren Zustand nach zwei Jahren mit besser oder viel besser im Vergleich zu vor dem Eingriff empfinden. Jedoch zeigt sich bereits durch die subjektive Evaluation eine rückläufige Patientenzufriedenheit im dritten postoperativen Jahr, welches eine Verminderung des oben erwähnten Prozentsatzes auf 58,33% nach drei Jahren illustriert. Auch die Zustimmung zu einem erneuten Eingriff nach dieser Methode sinkt von 80,77% nach 12 auf 72,0% nach 24 und 66,67% nach 36 Monaten und belegt somit ebenfalls die insgesamt rückläufige subjektive Einschätzung der MACT-Operation im Laufe der postoperativ verstrichenen Zeit. Verglichen mit anderen Ergebnissen liegen die positiven kurzfristigen Ergebnisse nach zwei Jahren etwas unter den Ergebnissen anderer Autoren, besonders denen der ACT, welche Patientenzufriedenheiten von bis zu 95 Prozent nach zwei Jahren angeben (Burkhardt et al. 2000). Eine Minderung der Patientenzustimmung zu einem späteren Zeitpunkt wurde bis dato außer in unserer Studie in keiner anderen hier zum Thema autologe beziehungsweise matrixgekoppelte, autologe Chondrozytentransplantation aufgeführten erwähnt.

Die weit verbreitete Endpunktanalyse, in der die individuellen Endpunkte der Patienten evaluiert werden, zeigte in unserer Studie im Vergleich zu den präoperativen Werten in allen Scores eine signifikante Verbesserung. Zu solch späten mittleren Untersuchungszeitpunkten zeigten alle ACT-Studien ebenfalls eine signifikante Verbesserung der jeweils verwendeten, oft unterschiedlichen Scores (Eggerlet et al. 2000, Mandelbaum et al. 2000, Eggerlet et al. 2000, Peterson et al. 2000, Anderson et al. 2002, Peterson et al. 2003). Auch diverse Autoren von Studien über Osteochondrale Verfahren konnten von mittelfristigen Erfolgen berichten, welche sich in starken Scoreerhöhungen zeigten (Hangody et al. 1998, Imhoff et al. 1998, Bobic 1999, Weise et al. 2000, Brucker et al. 2002, Jakob et al. 2002, Hangody et al. 2003). Eine von Bruns et al durchgeführte Studie über Perichondriumtransplantation zeigte ebenfalls überwiegend positive mittelfristige Ergebnisse bei diesem Verfahren (Bruns et al 1999). Knochenmarksstimulierende Verfahren zeigten mittelfristig in einer Vergleichsstudie bessere Ergebnisse als die ACT (Knutsen et al. 2004), in einer anderen schlechtere (Erggelet et al. 2002). Debridement und Lavage konnten in keiner vergleichenden Studie gute mittel- bis langfristige Ergebnisse belegen. Vergleichbare Studien zur MACT mit mittelfristigen Ergebnissen liegen derzeit wie erwähnt noch nicht vor.

Die in dieser Studie dargelegte Rückläufigkeit der Scorewerte bei den nach drei Jahren untersuchten Patienten im Vergleich zu den nach 18 Monaten und zwei Jahren ermittelten Werten, welche sogar eine signifikante Besserung im Vergleich zu den präoperativen Werten

nicht mehr aufzeigt, ist von anderen Autoren bei Verwendung der ACT oder MACT nicht beschrieben worden. Eine weitere Verifizierung wäre mit der Fortführung dieser Studie und der Erfassung weiterer Patienten nach 36 Monaten möglich, eine abschließende Beurteilung der MACT ist sicher nur im Rahmen einer großen prospektiven, kontrollierten und randomisierten Studie möglich.

Ein weiteres, von bisherigen Untersuchungen abweichendes positives Resultat ist die nicht vorhandene Abhängigkeit der Ergebnisse von dem Alter der Patienten, der Defektgröße, der Defektlokalisation und Anzahl der Voroperationen. Besonders die Defektlokalisation wurde in mehreren Publikationen zur ACT als ein entscheidendes Kriterium für erfolgreiche Ergebnisse ausgemacht (Engelhardt et al. 2001, Peterson et al. 2000, La Prade et al. 1999, Minas 2001, Bruns et al. 1999). Minas stellte fest, dass Voroperationen im Sinne einer Umstellungsosteotomie die Indikation zur ACT einschränken (Minas 2000). Die Mosaikplastik beziehungsweise OATS zeigte hingegen eine starke Abhängigkeit von der Defektgröße (Bentley et al. 2003). Bei der Transplantation von Periost und Perichondrium stellte O'Driscoll eine starke Abhängigkeit vom Patientenalter heraus (O'Driscoll et al. 2001). Soweit sich dies bei dem vorher erwähnten verallgemeinern lässt, kann die Operationsindikation aufbauend auf den Ergebnissen dieser Studie innerhalb der von der AG – ACT und Tissue Engineering beschriebenen Grenzen (Behrens et al. 2004) ohne weitere Einschränkungen gestellt werden.

Bei den Ergebnissen des 2000 IKCD Knee Examination Form zeigte sich analog zu den Klinischen Ergebnissen ein rückläufiger Wert nach 36 Monaten, der sich nicht vergleichbar zu den Ergebnissen anderer Publikationen, besonders denen der ACT (Eggerlet et al. 2000, Anderson et al. 2002, Peterson et al. 2000) aber auch bezüglich Osteochondraler Verfahren (Hangody et al. 2003) verhält und somit das Verfahren der MACT zumindest bezogen auf das hier untersuchte Patientenkollektiv als weniger erfolgreiche Operationsmethode erscheinen lässt.

In den arthroskopischen Nachuntersuchungen von sechs Patienten zeigte sich bei einem Patienten eine Transplantatablösung. Eine nach sieben Monaten durchgeführte Arthroskopie kam in punkto Härte und Defektintegration zu weniger guten Ergebnissen als vier nach zwölf, 19, 24 und 27 Monaten durchgeführte. Diese zeigten allesamt eine gute Integration des Defektareals in die Umgebung und eine relativ harte Konsistenz, welche die des umliegenden hyalinen Knorpels jedoch nicht erreichte. Dies korreliert auch mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen, sowohl für die MACT (Kon et al. 2002, Cherubino et al. 2002)

als auch für die ACT (Peterson et al. 2000, Micheli et al. 2001, Vasara et al. 2002). Eine gute Wiederherstellung der Gelenkfläche wurde von mehreren Autoren ebenfalls für die osteochondralen Verfahren (Bobic 1999, Weise et al. 2000, Hangody et al. 2003) sowie zu Beginn auch für die Periost und Perichondriumtransplantation von Hominga et al beschrieben (Homminga et al. 1990). Eine in Studien über die ACT beschriebene Transplantathypertrophie (Eggerlet et al. 2000, Peterson et al. 2000) konnte in unserer Untersuchung der MACT nicht gefunden werden. Ebenso konnten keine Anzeichen für Ossifikationen gesehen werden, welches den Ergebnissen der ACT-Nachuntersuchungen zwar entspricht (Peterson et al. 2000), jedoch ein starkes Problem bei der Transplantation von Periost beziehungsweise Perichondrium alleine darstellt (O'Driscoll et al. 2001).

Ein aufgrund der kleinen Fallzahlen sehr unvalides Ergebnis für das erste postoperative Jahr ergab die Untersuchung der MRT-Aufzeichnungen. Ein klarer Anstieg des nach zwölf Monaten gemessenen ICRS-Scores im Vergleich zu den präoperativen Werten stand ein leichter Rückgang im Vergleich zu sechs Monaten gegenüber. Frühergebnisse anderer Autoren zeigten ebenfalls eine klare Verbesserung gegenüber dem präoperativen Status bei der MACT (Cherubino et al. 2002) beziehungsweise ACT (Robinson et al. 2000). Letztendlich muss jedoch bezüglich eines validen Vergleiches mit anderen Studien auf die Auswertung der MRT-Bilder zu späteren postoperativen Zeitpunkten verwiesen werden.

Histologische Untersuchungen bei vier Patienten 1 Jahr oder länger nach Operation ergaben zwar überwiegend lebendige Zellen in allen Präparaten, die jedoch in 50% der Fälle einzeln und unorganisiert angeordnet waren und in 75% von einer fibrokartilaginären, in 25% sogar von einer fibrösen Matrix umgeben waren. Dies divergiert von den bisher beschriebenen Ergebnissen anderer Autoren: Brittberg fand in 11 von 15 Präparaten (73,3%) hyalin-artigen Knorpel (Brittberg et al. 1994), bei Knutsen fanden sich in 39% der Fälle zumindest teilweise hyalinartiger Knorpel, dem entgegen wiesen 43% der untersuchten 32 Biopsien überwiegend fibrokartilaginäres Bindegewebe auf (Knutsen et al. 2004). Jedoch ist die Aussagekraft einer Fallzahl von vier begrenzt und somit in ihrer Validität bezogen auf das ganze Kollektiv gering. Ferner konnte eine Korrelation der Histologischen Befunde zu den Klinischen Ergebnissen (entsprechend dem Meyers-Score, dem Tegner-Lysholm-Aktivitätsscore, dem Lysholm-Gilquist-Score und dem ICRS-Score) nicht eruiert werden.

Die MACT stellt bis heute ein sehr kostenintensives Verfahren dar. Beliefen sich zu Beginn der Studie die Aufwendungen pro Transplantation auf 16.000 DM, so konnte dieser Preis auf etwa 5000 € im Jahre 2003 gesenkt werden. Jedoch ist die Anzüchtung der Zellen nicht im

Leistungskatalog des Bundesausschusses Ärzte und Krankenkassen, so dass die Krankenkassen eine Kostenübernahme nicht leisten. Dieser wirtschaftliche Aspekt zeigt, dass zukünftige Forschungsansätze sich auch mit der Kostenfrage zu beschäftigen haben. Ein im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck begonnenes Projekt der so genannten autologen, matrixinduzierten Chondrogenese (AMIC) orientiert sich daran und beinhaltet die einzeitige Implantation einer Kollagenmatrix gekoppelt mit einer Knochenmarkseröffnung ohne vorherige Kultivierung von Chondrozyten.

## **5. Zusammenfassung**

Eine neue Therapieoption zur Behandlung lokalisierter Knorpeldefekte im Knie stellt die matrixgekoppelte, autologe Chondrozytentransplantation (MACT) dar. Eine klinisch prospektive Studie sollte klären, ob sich subjektive und objektive Erfolge bei der Behandlung der Beschwerden mit der matrixgekoppelten, autologen Chondrozytentransplantation (MACT) in einem Zeitraum von bis zu drei Jahren nach der Operation nachweisen lassen.

Im Zeitraum von November 1998 bis März 2001 wurden 38 Patienten mit lokalisierten Knorpeldefekten dritten bis vierten Grades (nach Outerbridge) im Knie mit der matrixgekoppelten, autologen Chondrozytentransplantation (MACT) behandelt. Im Rahmen der klinischen Nachuntersuchung wurden im Zeitraum von November 1998 bis Oktober 2002 diese Kniepatienten begleitet, von denen 31 einen Zeitraum von zwei Jahren oder länger und 12 Patienten drei Jahre oder länger seit der Operation hinter sich hatten. Als Grundlage zur Evaluation des Therapieerfolges dienten vier verschiedene Scores: der Meyers-Score, der Tegner-Lysholm-Score, der Lyshom-Gillquist-Score sowie der ICRS-Score. Die aus den nach 3, 6, 12, 18, 24 und 36 Monaten durchgeführten Nachuntersuchungen hervorgegangenen postoperativen Ergebnisse wurden dokumentiert und mit den präoperativen verglichen.

In der subjektiven Einschätzung geben nach zwei Jahren 66,7% (n=25) und nach drei Jahren 58,3% (n=12) der Befragten an, das es ihnen viel besser oder besser als vor der Operation gehe. Die vier Scores zeigen in der individuellen Endpunktanalyse alle eine signifikante Besserung der Beschwerden. Jedoch muss einschränkend ergänzt werden, dass ab dem 18. postoperativen Monat die Ergebnisse rückläufig sind, so dass im Gegensatz zur Untersuchung 24 Monate postoperativ es drei Jahre nach dem Eingriff in keinem der vier Scores mehr zu einer signifikanten Verbesserung im Vergleich zum präoperativen Status kommt. Alle Resultate zeigten sich unabhängig von Alter, Geschlecht, Defektlokalisierung, Defektgröße und Anzahl der Voroperationen. Auch bei der klinischen Untersuchung der Patienten zeigte sich in den ersten zwei Jahren eine Verbesserung: im Gegensatz zu 70,6% präoperativ (n=38) erreichen 24 Monate post OP 95,9% (n=25) entsprechend dem 2000 IKDC Knee Examination Form einen normalen oder annähernd normalen Kniebefund. Dieser Anteil reduziert sich jedoch nach drei Jahren wieder auf 70%. Komplikationen, die zu erneuten Eingriffen am betroffenen Knie führten stellten sich bei sieben von 38 Patienten heraus. Bei vier von sechs Patienten (66,67%) zeigte sich nach zwölf Monaten magnetresonanztomographisch

entsprechend des ICRS-Scores annähernd normaler Knorpel. Jeweils eine Person (16,67%) wies anormalen beziehungsweise stark anormalen Knorpel auf.

Arthroskopisch zeigte sich in vier von sechs Fällen (66,6%) eine gute Integration in die Umgebung und ein verhältnismäßig fester Knorpel. Eine Arthroskopie (16,6%) offenbarte eine Transplantatablösung und eine weitere (16,6%) eine befriedigende Integration und Festigkeit zu einem frühen postoperativen Zeitpunkt.

Histologische Untersuchungen bei vier Patienten ein Jahr oder länger nach Operation ergaben zwar überwiegend aktive Zellen in allen Präparaten, die jedoch in zwei von vier Fällen (50%) einzeln und unorganisiert angeordnet waren und in drei Präparaten (75%) von einer fibrocartilaginären, in einem (75%) sogar von einer fibrösen Matrix umgeben waren.

Den insgesamt guten Ergebnissen in der individuellen Endpunktanalyse und der Arthroskopie stehen rückläufige Daten nach zwei bis drei Jahren sowie eine überwiegend fibrocartilaginäre Matrix in den vier histologischen Untersuchungen gegenüber, so dass der Erfolg dieser Operationsmethode noch nicht abschließend zu beurteilen ist. Die Indikation zur Operation kann auf der Basis unserer Resultate unabhängig von Alter (18-58 Jahre), Geschlecht, Defektlokalisation, Defektgröße (1-18cm<sup>2</sup>) und Anzahl der Voroperationen (0-6) gestellt werden.

## **6. Literaturverzeichnis**

**Anderson AF, Mandelbaum B, Erggelet C, Micheli LJ, Fu FH, Moseley J, Browne JE:**

A Controlled Study of Autologous Chondrocyte Implantation versus Marrow Stimulation Techniques for Full-Thickness Articular Cartilage Lesions of the Femur. AAOS Annual Meeting 2002, 13.-17.02.2002, Dallas, TX, USA, Paper No: 023

**Anderson AF, Pagnani MJ:**

Osteochondritis dissecans of the femoral condyles. Long-term results of excision of the fragment. Am J Sports Med 1997; 25: 830–834.

**Anderson AF, Richards DB, Pagnani MJ, Hovis WD:**

Antegrade drilling for osteochondritis dissecans of the knee. Arthroscopy 1997; 13: 319–324.

**Angermann P, Riegels-Nielsen P, Pedersen H:**

Osteochondritis dissecans of the femoral condyle treated with periosteal transplantation. Poor outcome in 14 patients followed for 6–9 years. Acta Orthop Scand 1998; 69: 595–597.

**Bab I, Sela J, Stein H:**

Transplantation of free perichondrial grafts into rabbit articular cartilage is associated with matrix vesicle calcification. Acta Anat 1982; 113: 53-60

**Bahuaud H, Maitrot RC, Bouvet R, Kerdiles N, Tovagliari F, Synave J, Buisson P, Thierry JF, Versier A, Romanet JP, Chauvin F, Gillet JP, Allizard JP, de Belenet H:**

Implantation of autologous chondrocytes for cartilagenous lesions in young patients. A study of 24 cases; Chirurgie 1998 Dec;123(6):568-71

**Basad E, Stürz H, Steinmeyer J:**

Treatment of chondral defects by matrix-guided autologous chondrocyte implantation (MACI®). In: Hendrich C, Nöth U, Eulert J: Cartilage surgery and future perspectives; Springer 2003: 49 – 56.

**Baumgaertner MR, Cannon WD, Vittori JM, Schmidt JM, Maurer RC:**

Arthroscopic debridement of the arthritic knee. Clin Orthop Rel Res 1990; 253: 197-202

**Beckers JM, Bulstra SK, Kuijer R, Bouwmeester SJ, Linden AJ van der:**

Analysis of the clinical results after perichondral transplantation for cartilage defects of the human knee. 19<sup>th</sup> Symposium of the European Society of Osteoarthritis Nordwijkerhout, Netherlands 1992; p 157

**Behrens P, Bosch U, Bruns J, Erggelet C, Esenwein SA, Gaissmaier C, Krackhardt T Löhnert J, Marlovits S, Meenen NM, Mollenhauser J, Nehrer S, Niethard FU Nöth U, Perka C, Richter W, Schäfer D, Schneider U, Steinwachs M, Weise K:**

Indikations- und Durchführungsempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft "Gewebereneration und Gewebeersatz" zur Autologen Chondrozytentransplantation. Z Orthop 2004; 142: 529–539.

**Behrens P, Ehlers EM, Kochermann KU, Rohwedel J, Russlies M, Plötz W:**

New therapy procedure for localized cartilage defects: Encouraging results with autologous chondrocyte implantation. MMW Fortschr Med 1999; 141:49–51

**Bentley G, Biant LC, Carrington RW Akmal M, Goldberg A, Williams AM, Skinner JA, Pringle J:**

A prospective randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. J Bone Joint Surg Br 2003; 85: 223–230.

**Bernard J, Lemon M, Patterson HM:**

Arthroscopic washout of the knee- a 5-year survival analysis. The Knee 2004; 11: 233-235

**Bobic V:**

Arthroscopic osteochondral autografts transplantation in anterior cruciate ligament reconstruction. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 1996; 3: 262-264

**Bobic, V:**

Autologous osteo-chondral grafts in the management of articular cartilage lesions. Orthopäde 1999; 28: 19-25

**Bouwmeester SJ, Beckers JM, Kuijer R, van der Linden AJ, Bulstra SK:**

Long-term results of rib perichondrial grafts for repair of cartilage defects in the human knee. *Int Orthop* 1997; 21: 313–317.

**Bouwmeester PS, Kuijer R, Homminga GN, Bulstra SK, Geesink RG:**

A retrospective analysis of two independent prospective cartilage repair studies: autogenous perichondrial grafting versus subchondral drilling 10 years follow up. *J Orthop Res* 2002; 20: 267–273

**Breinan HA, Martin SD, Hsu HP, Spector M:**

Healing of canine articular cartilage defects treated with microfracture, a type-II collagen matrix, or cultured autologous chondrocytes. *J.Orthop. Res.* 2000; 18: 781-789.

**Breinan HA, Minas T, Hsu HP:**

Effects of of cultured autologous chondrozytes on repair of chondral defects in a canine model. *J Bone Joint Surg* 1997; 79A:1439-1451

**Brittberg M:**

Cartilage repair. 1996; Göteborg University, Göteborg, Sweden

**Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isasson O, Peterson L:**

Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331: 889-895

**Brucker P, Agneskircher JD, Burkart A, Imhoff AB:**

Mega-OATS: Technik und Ergebnisse. *Unfallchirurg* 2002; 105: 443–449.

**Bruns J, Behrens P:**

Perichondriumtransplantation bei Gelenkschäden. *TW Sport + Medizin* 1997; 9: 90-94

**Bruns J, Rosenbach B:**

Osteochondrosis dissecans of the talus. Comparison of results of surgical treatment in adolescents and adults. Arch Orthop Trauma Surg 1992; 12: 23–27

**Bruns J, Steinhagen J:**

Transplantation chondrogener Gewebe zur Behandlung von Gelenkknorpeldefekten. Orthopäde 1999; 28: 52–60.

**Buckwalter JA:**

Articular cartilage injuries. Clin Orthop 2002; 402: 21–37.

**Buckwalter JA, Rosenberg L, Hunziker E:**

Articular cartilage: composition, structure, response to injury and methods of facilitating repair. 1990. Raven Press, New York

**Bulstra SK, Homminga GN, Buurmann W, Terwindt-Rouwenhorst E, Linden AJ van der:**

The potential of adult human perichondrium to form hyalin cartilage in vitro. J Orthop Res 1990; 3: 328-335

**Burkart A, Imhoff AB:**

Bildgebung nach autologer Chondrozytentransplantation. Korrelation kernspintomographischer, histologischer und arthroskopischer Befunde. Orthopäde 2000; 29: 135–144.

**Butnario-Ephrat M, Robinson D, Mendes D G, Halperin N, Nero Z:**

Resurfacing of goat articular cartilage by chondrocytes derived from bone marrow. Clin Orthop Rel Res 1991; 330: 234-243

**Cherubino P, Grassi FA, Bulgheroni P, Ronga M:**

Treatment of deep articular cartilage defects of knee and ankle with matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI®): early results. 4th ICRS Symposium 2002; Toronto, Canada, June 15–18.

**Cheung H, Lynch K, Johnson R, Brewer B:**

In vitro synthesis of tissue specific type II collagen by healing cartilage. I. Short-term repair of cartilage by mature rabbits. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 211-219

**Cooper C, McAlindon T, Snow S:**

Mechanical and constitutional risk factors for symptomatic knee osteoarthritis: differences between medial tibiofemoral and patellofemoral disease. *J Rheumatol* 1994; 21: 307–313.

**Dell'Accio F, De Bari C, Luyten FP:**

Molecular markers predictive of the capacity of expanded human articular chondrocytes to form stable cartilage in vivo. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1608–1619.

**Dell'Accio F, Vanlauwe J, Bellemans J, Neys J, De Barri C, Luyten FP:**

Expanded phenotypically stable chondrocytes persist in the repair tissue and contribute to cartilage matrix formation and structural integration in a goat model of autologous chondrocyte implantation. *J Orthop Res* 2003; 21: 123–131.

**De Smet AA, Ilahi OA, Graf BK:**

Untreated osteochondritis dissecans of the femoral condyles: prediction of patient outcome and MR findings. *Skeletal Radiol* 1997; 26: 463–467.

**Dominkus C:**

Neue Entwicklungen in der Knorpelzelltransplantation. *JATROS Orthopädie* 2000: 22-24

**Eikenberg E F, Mandler M, Bürgin K, Winterthaler K H, Bruckner P:**

Fibrillar organization in cartilage. In: Kuettner K (ed) *Articular cartilage and osteoarthritis* 1992; Raven Press, New York

**Engelhardt M, Mortier J, Megerle T, Leonhard T, Bläsius K, Erggelet C, Friedrich M, Hoffmann M, Kabelka B, Kaiser T, Kohl P, Steinwachs M:**

Ergebnisse nach autologer Knorpelzelltransplantation am Kniegelenk. *Arthritis + Rheuma* 21 2001; 5: 279-284.

**Erggelet C, Anderson AF, Arciero R:**

Marrow stimulation techniques versus autologous chondrocyte implantation for treatment of full-thickness chondral defects of the knee: comparison of patient outcomes at 3–5 years. Transactions of the 4th ICRS symposium 2002; Toronto, Canada, June 15–18.

**Erggelet C, Browne JE, Fu F, Mandelbaum BR, Micheli LJ, Mosely JB:**

Die Behandlung von Knorpeldefekten des Kniegelenks mit autologer Chondrozyten-Transplantation- Ergebnisse einer internationalen Multicenterstudie. Osteologie 2000; 9: 38-45.

**Erggelet C, Steinwachs MR, Reichelt A:**

The operative treatment of full thickness cartilage defects in the knee joint with autologous chondrocyte transplantation. Saudi Medical Journal; Vol.21(8) 2000: 715-721

**Ficat RP, Ficat C, Gedeon P, Toussaint JB:**

Spongialization: a new treatment for diseased patella. Clin Orthop 1979; 144: 74 – 83

**Frenkel SR, Toolan B, Menche D, Pitman MI, Pachence JM:**

Chondrocyte transplantation using a collagen bilayer matrix for cartilage repair. J Bone Joint Surg 1997; 79-B: 831-836

**Fuss M, Ehlers EM, Russlies M, Rohwedel J, Behrens P:**

Characteristics of human chondrocytes, osteoblasts and fibroblasts seeded onto a type I/III collagen sponge under different culture conditions. A light, scanning and transmission electron microscopy study. Anat Anz 2000; 182(4):303-10

**Gaissmaier C, Fritz J, Mollenhauer j, Schneider U, Marlovits S, Anders J, Schewe B, Weise K:**

Verlauf klinisch symptomatischer Knorpelschäden des Kniegelenkes: Ergebnisse ohne und mit biologischer Rekonstruktion. Dtsch Ärztebl 2003; 100: A2448-A2453

**Gerber BE, Robinson D, Nevo Z:**

Mechanical resistance of biological repair cartilage: comparative in vivo tests of different surgical repair procedures. Int J Artif Organs 2002; 25: 1109–1115.

**Giannini S, Vannini F, Buda R:**

Osteoarticular grafts in the treatment of OCD of the talus: mosaicplasty versus autologous chondrocyte transplantation. *Foot Ankle Clin* 2002; 7: 621–633.

**Gillis A, Bashir A, McKeon B, Scheller A, Gray ML, Burstein D:**

Magnetic resonance imaging of relative glycosaminoglycan distribution in patients with autologous chondrocyte transplants. *Invest Radiol* 2001; 36: 743–748.

**Grandolfo P, Dandrea P, Paoletti M, Martina M, Sivestrini G, Bonucci E, Fittur F:**

Culture and differentiation of chondrocytes entrapped in alginate beads. *Calcif tissue Int* 1993; 52: 42-48

**Gross AE:**

Repair of cartilage defects in the knee. *J Knee Surg* 2002; 15: 167–169.

**Gudas R, Kunigiskis K, Kalensinskas RJ:**

Long-term follow-up of osteochondritis dissecans. *Medicina* 2002; 38: 284–288.

**Hangody L, Kish G, Karpati Z, Udvarhelyi I, Szigeti I, Bely M:**

Mosaicplasty for the treatment of articular cartilage defects: application in clinical practice. *Orthopedics* 1998; 21: 751–756.

**Hagondy L, Füles P :**

Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full thickness defects of weight-bearing joints. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85: 25-32

**Hirotsu H, Tetsuo I:**

Chondrocyte mitosis in the articular cartilage of femoral heads with various diseases. *Acta Othop Scand* 1975; 46: 979 – 986

**Hjertquist S O, Lemmperg R:**

Histological autoradiographic and microchemical studies of spontaneously healing osteochondral articular defects in adult rabbits. *Caleif Tissue Res* 1980; 8: 54-72

**Homminga GN, Bulstra SK, Bouwmeester PSM, Linden AJ van der:**

Perichondral grafting for cartilage lesions of the knee. *J Bone Joint Surg (B)* 1990; 72: 1003-1007

**Hunter DJ, March L, Sambrook PN:**

Knee osteoarthritis: the influence of environmental factors. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 93–100.

**Hunter W:**

On the structure of articulating cartilages. *Philos Trans Roy Soc* 1743; 42  
B: 514-521

**Hunziker EB:**

Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 432–463.

**Hunziker EB, Kapfinger E:**

Removal of Proteoglycans from the surface of defects in articular cartilage transiently enhances coverage by repair cells. *J Bone Joint Surg* 1999 ; 80-B: 144-150

**Imhoff AB, Öttl GM, Burkart A, Traub S:**

Osteochondrale Transplantation an verschiedenen Gelenken; *Orthopäde* 1999(28): 33-44

**Jakob RP, Franz T, Gautier E, Mainil-Varlet P:**

Autologous osteochondral grafting in the knee: Indication, results, and reflections. *Clin Orthop* 2002; 401: 170–184.

**Jensen CH, Rofail S:**

Knee injury and obesity in patients undergoing total knee replacement: a retrospective study in 115 patients. *J Orthop Sci* 1999; 4: 5–7.

**Johnson LL:**

Arthroscopic abrasion arthroplasty: a review. *Clin Orthop* 2001; 391: 306–317.

**Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, Drogset JO, Grontvedt T, Solheim E, Strand T, Roberts S, Isaksen V, Johnsen O:**

Autologous chondrocyte implantation versus microfracture. A prospective randomised Norwegian multicenter-trial. *Transactions of the 4th ICRS Symposium 2002*; Toronto, Canada, June 15–18.

**Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, Drogset JO, Grontvedt T, Solheim E, Strand T, Roberts S, Isaksen V, Johnsen O:**

Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomised trial. *J Bone Joint Surg* 2004 ; 86-A: 455-464.

**Kon E, Marcacci M, Zanasi S, Brocchetta D:**

Hyalograft C implantation in knee cartilage lesions: a long-term follow-up project. *4th ICRS Symposium 2002*; Toronto, Canada, June 15–18.

**Koulalis D, Schultz W, Heyden M:**

Autologous chondrocyte transplantation for osteochondritis dissecans of the talus. *Clin Orthop* 2002; 395: 186–192.

**La Prade RF, Swiontkowski MF:**

*New Horizons in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee*"; LAMA 1999; 10: 281.

**Lau EC, Cooper C, Lam D, Chan VN, Tsang KK, Sham A:**

Factors associated with osteoarthritis of the hip and knee in Hong Kong Chinese: obesity, joint injury, and occupational activities. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 855–862.

**Löhnert J, Ziozios I:**

Indication, technique and results after autologous chondrocytes

transplantation (ACT) in the knee joint. ICRS Symposium in Toronto, Kanada 15.-18.06.02 . 2002.

**Lukoschek M, Burr DB, Boyd RD, Schaffler MB, Radin EL:**

Die Arthrotomie – ein präarthrotischer Faktor? Akt Traumatol 1988; 18: 163–167.

**Mandelbaum BR, Browne JE, Fu F, Micheli L, Mosely JB, Erggelet C, Minas T, Peterson L:**

Articular cartilage lesions of the knee. Am J Sports Med Vol.26 No.6 1998:853-861.

**Marcacci M, Zaffagnini S, Kon E, Visani A, Iacono F, Loreti L:**

Arthroscopic autologous chondrocyte transplantation: technical note. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 10 2002: 154-159

**Mark K von der, Gauss V, Mark H von der, Müller P:**

Relationship between cell shape and type of collagen synthesized as chondrocytes lose their cartilage phenotype in culture. Nature 1977; 267: 531-532

**Marlovits S, Moser D, Kruber D, Grasslobler M, Kutscher-Lissberg F, Malotivts T, Vecsei V:**

Morphological observations of the aged human articular chondrocytes in cell culture. Bone 1998; [Suppl] 22: Abs C151

**Marlovits S, Striessnig G, Resinger C, Kutscha-Lissberg F, Vecsei V:**

Matrix associated chondrocyte transplantation (MACI®) for the repair of cartilage defects - early clinical results after 12 months. 4th ICRS Symposium 2002; Toronto, Canada, June 15–18.

**Marlovits S, Vecsei V:**

Möglichkeiten zur chirurgischen Therapie von Knorpeldefekten – Teil 2: Chirurgische Behandlungsoptionen zur biologischen Knorpelreparatur. Acta Chir Austriaca 2000; 32: 185–194.

**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: 165–168.

**Metz J:**

Makroskopie, Histologie und Zellbiologie des Gelenkknorpels. In: Eggerlet C, Steinwachs M (eds) *Gelenkknorpeldefekte*. Steinkopff, Darmstadt 2001: 3-13

**Micheli LJ, Browne JE, Erggelet C, Fu FH, Mandelbaum B, Moseley B, Zurakowski D:**

Autologous chondrocyte implantation of the knee: multicenter experience and minimum 3-year follow up: *Clin J Sport Med* 2001;11: 223-228

**Minas T:**

Autologous Chondrocyte Implantation for Focal Chondral Defects of the Knee"; *Clin.Orthopaedics And Related Reasearch* 2001; 391: 349-361

**Mitchell N, Shepard N:**

The resurfacing of adult rabbit articular cartilage by multiple perforations through the subchondral bone. *J Bone Joint Surg Am* 1976; 58: 230–233.

**Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ:**

A controlled trial of arthroscopic surgery for a osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2002; 347: 81–88.

**Nehrer S, Breinan H H, Adhkar S, Shortkoff S, Minas T, Sledge C B, Yannas I V, Spector M:**

Characteristics of articular chondrocytes seeded in collagen matrices in vitro. *Tissue Engineering* 1998; 2: 175-183

**Nehrer S, Schatz K, Marlovits S, Vecsei V, Kotz R:**

Preliminary resluts of matrix-assisted chondrocyte transplantation using a hyaluronan matrix. 4th ICRS Symposium 2002; Toronto, Canada, June 15–18.

**Ollier L:**

Traite experimental et clinique de la reneration des os et de la production artificielle du tissu ossex. 1867 ;Victor Masson et fils

O'Discroll SW: The healing and regeneration of articular cartilage. J Bone Joint Surg Am. 1998; 80(12):1795-812

**O'Driscoll SW:**

Symposia 4: Outcomes of surgical cartilage repair: long-term results. Periosteal grafts. 4th ICRS Symposium 2002; Toronto, Canada, June 15–18

**O'Driscoll SW, Saris DB, Ito Y, Fitzimmons JS:**

The chondrogenic potential of periosteum decreases with age. J Orthop Res 2001; 19: 95–103.

**Otte P:**

Struktur des Krankheitsbildes. In: Otte P, eds.: Der Arthrose-Prozess. Gelenkerhaltung – Gefährdung – Destruktion Teil 1: Osteochondrale Strukturen. Nürnberg: Novartis Pharma Verlag 2000; 9–11.

**Outerbridge RE:**

The etiology of chondromalacia patellae. J Boen Joint Surg Br 1961, 43: 752-767

**Perka C, Spitzer RS, Lindenhayn K, Sittinger M, Schultz O:**

Matrix-mixed culture: New methodology for chondrocyte culture and preparation of cartilage transplants. J Biomed Mater Res 2000; 49: 305-311

**Peterson L:**

Articular cartilage transplantation 13 years experience. J Bone Joint Surg Br 2002; 84: 242.

**Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A:**

Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. Am J Sports Med 2002; 30:2–12.

**Peterson L, Minas T, Brittberg M, Lindahl A:**

Treatment of osteochondrosis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation . J Bone Joint Surg Br 2003; 85: 17-24

**Peterson L, Minas T, Brittberg M, Nilsson A, Sjögren- Jansson E, Lindahl A:**

Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. Clin Ortho Rel Res 2000; 374: 212-234.

**Pridie KHA:**

Method of resurfacing osteoarthritic knee joints. J Bone Joint Surg (B) 1959 ; 41: 618 – 619

**Richardson JB, Caterson B, Evans EH, Ashton BA, Roberts S:**

Repair of human articular cartilage after implantation of autologous chondrocytes. J Bone Joint Surg Br 1999; 81: 1064–1068.

**Roberts S, Hollander AP, Caterson B, Menage J, Richardson JB:**

Matrix turnover in human cartilage repair tissue in autologous chondrocyte implantation. Arthritis Rheum 2001; 44: 2586–2598.

**Robinson D, Ash H, Aviezer D, Agar G, Halperin N, Nevo Z:**

Autologous chondrocyte transplantation for reconstruction of isolated joint defects: the Assaf Harofeh Experience. IMAJ 2000; 2: 290-295

**Russlies M, Behrens P, Wunsch L, Gille J, Ehlers E M:**

A cell-seeded biocomposite for cartilage repair. Ann Anat 2002; 184(4):317-23

**Sahlstrom A, Montgomery F:**

Risk analysis of occupational factors influencing the development of arthrosis of the knee. Eur J Epidemiol 1997; 13: 675–679.

**Sales de Gauzy J, Mansat C, Darodes PH, Cahuzac JP:**

Natural course of osteochondritis dissecans in children. J Pediatr Orthop B 1999; 8: 26–18.

**Schachar N, Mc Allister D, Stevenson M, Novak K, Mc Gaun L:**

Metabolic and biochemical status of articular cartilage following cyro-preservation and transplantation in a rabbit model. *J Orthop Res* 1992; 10: 603-609

**Schmidt H, Hasse E:**

Arthroscopic surgical treatment of circumscribed cartilage damage with spongiolization or pridge drilling. *Beitr Orthop Traumatol* 1989; 36: 35–37.

**Sims CD, Butler PEM, Casanova R, Lee BT, Randolph MA, Lee WPA, Vacanti CA, Yaremchuk MJ:**

Injectable cartilage using polyethylene oxide polymer substrates. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98: 843-850

**Speer D, Chvapil M, Volz RG, Holmes MD:**

Enhancement of healing in osteochondral defects by collagen implantation. *Clin Orthop Rel Res* 1979; 144: 326-335

**Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK, Rodrigo JJ:**

Die Technik der Mikrofrakturierung zur Behandlung von kompletten Knorpeldefekten im Kniegelenk. *Orthopäde* 1999; 28: 26–32.

**Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, , Kocher MS, Gill TJ Rodkey T:**

Outcome of microfracture for traumatic chondral defects in the knee: average 11-year follow up. *Arthroscopy* 2003; 19:477-484

**Steinwachs MR, Kreuz PC:**

Clinical results of autologous chondrocyte transplantation (ACT) using al collagen mambrane. In: Hendrich C, Nöth U, Eulert J: *Cartilage surgery and future perspectives*; Springer 2003: 49–56.

**Triantafillopoulos IK, Papagelopoulos PJ, Politi PK, Nikiforidis PA:**

Articular changes in experimentally induced patellar trauma. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2002; 10: 144–153

**Urban J:**

Disc biochemistry in relation to the function. In: Weinstein J N, Wiesel S W *The lumbar spine* 1990; Saunders, Philadelphia

**Wei X, Gao J, Messner K:**

Maturation-dependent repair of untreated osteochondral defects in the rabbit knee joint. *J Biomed Mater Res* 1997; 34: 63-72

**Weise K, Krackhardt T, Gaissmaier C:**

Die operative Behandlung von Gelenkknorpeldefekten unter besonderer Berücksichtigung der autologen Knorpelzelltransplantation: Grundlagen – Ergebnisse – Ausblick. *OP-Journal* 2000; 16: 150–159

**Wirth C J, Rudert M:**

Techniques of cartilage growth enhancement: A review of literature. *Arthrosc J Arthrosc Rel Surg* 1996; 12: 300-308

**Vasara A, Vuorenmaa M, Jurvelin JS, Peterson L, Lindahl A, Kiviranta I:**

Arthroscopic indentation analysis and clinical follow-up 1 year after autologous chondrocyte transplatio. *ICRS Symposium in Toronto, Kanada 15.-18.06.02 . 2002.*

## **7. Danksagung**

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Privatdozent Dr. med. habil. Peter Behrens sehr herzlich für die Überlassung dieses Themas sowie die gewährleistete hervorragende Unterstützung bei der Umsetzung dieses Promotionsvorhabens danken.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. rer. nat. habil. Bodo Kurz für die Auswertung der histologischen Proben.

Weiterhin danke ich Frau Sybille Offenhäuser für die praktische Unterstützung meiner Arbeit.

Einen zusätzlichen Dank für die wissenschaftliche Unterstützung und Kongressvorbereitung sei allen Mitgliedern der Orthopädischen Klinik der Universität zu Lübeck, insbesondere Herrn Privatdozent Dr. med. habil. Martin Russlies und Herrn Dr. rer. nat. Wolfgang Köller ausgesprochen.

Mein persönlicher Dank für die immerwährende großartige Unterstützung gilt meiner Freundin Frau Birte Kohlmeier, meinen Eltern Herrn und Frau Reinhard und Rosemarie Bitter sowie meiner Oma Frau Hanna Bitter.

## **8. Lebenslauf**

### **Thomas Bitter**

---

Geburtsdatum/ -ort: 23.08.1978 in Bielefeld  
Familienstand: ledig  
Konfession: evangelisch

#### **Schullaufbahn**

---

1985- 1989 Grundschole Bielefeld Brake  
1989- 1998 Städtisches Gymnasium Bielefeld- Heepen

#### **Wehrdienst**

---

11/1998- 08/1999 6.Sanitätsregiment 7, Hemer

#### **Studium**

---

10/1999- 05/2006 Medizinstudium an der Universität zu Lübeck  
08/2001 Physikum  
08/2002 1.Staatsexamen  
03/2005 2.Staatsexamen  
05/2006 3.Staatsexamen