

Aus der Klinik für Chirurgie des Stütz-und Bewegungsapparates

Sektion Orthopädie

der Universität zu Lübeck

Leitung: Prof. Dr. med. M. Russlies

---

**Evidenzbasierte medizinische Methoden zur  
Knorpeldefektbehandlung im Kniegelenk  
in den Jahren 2002 bis 2007**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

-Aus der medizinischen Fakultät-

vorgelegt von

Manuela Schwaninger

aus Bruchsal

Lübeck 2009

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Behrens
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Alexander Woltmann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.04.2010  
zum Druck genehmigt. Lübeck, den 14.04.2010

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach  
-Dekan der Medizinischen Fakultät-

## Abkürzungen

ACI	Autologe Chondrozytenimplantation
ACT	Autologe Chondrozytentransplantation
CCTR	Cochrane Controlled Trials Register
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CDSR	Cochrane Database of Systemic Reviews
CMS	Coleman Methodik Score
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
DMDM	Dulbecco's Modified Eagles Medium
EbM	Evidenzbasierte Medizin
FDA	U.S. food and drug administration
HTA	Health Technology Assessment
ICRS	International cartilage repair society
IKDC	International knee defect classification
MACI	Matrixgekoppelte autologe Chondrozytenimplantation
MACT	Matrixgekoppelte autologe Chondrozytentransplantation
MRI	Magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OAS	Oswestry arthroscopic scores
RCT	Randomised controlled trial
SD	Standardabweichung

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	8
1.1. Embryologie des Knorpels .....	8
1.2. Morphologie des hyalinen Knorpels.....	9
1.2.1. Chondrozyten .....	9
1.2.2. Matrix.....	9
1.3. Stoffwechsel .....	10
1.4. Knorpelverletzung .....	11
1.4.1. Pathophysiologie.....	11
1.4.2. Dedifferenzierung und Redifferenzierung von Gelenkknorpelzellen.....	12
1.4.3. Einteilung nach Tiefe, Lage und Größe .....	12
1.4.3.1. Outerbridge Einteilung.....	13
1.4.3.2. ICRS Klassifikation.....	13
1.5. Therapienotwendigkeit .....	14
1.6. Therapieoptionen .....	14
1.6.1. Konservative Verfahren .....	14
1.6.2. Lavage und Debridement.....	14
1.6.3. Periost- und Perichondriumtransplantation.....	14
1.6.4. Rekrutierung mesenchymaler Stammzellen .....	15
1.6.4.1. Pridie-Bohrung .....	15
1.6.4.2. Arthroskopische Abrasionsarthroplastik (AAA).....	15
1.6.4.3. Mikrofrakturierung.....	16
1.6.5. Knorpel-Knochentransplantation.....	16
1.6.6. Chondrozytentransplantation .....	18
1.6.6.1. Chondrozyten in Suspension.....	18
1.6.6.2. Präparate von Chondrozyten in Suspension ACI/ACT.....	20

1.6.6.3. Matrixgekoppelte Chondrozytenimplantation/-transplantation .....	20
1.6.6.4. Präparate von matrixgekoppelten Chondrozyten MACI/MACT .....	20
1.7. Evidenzbasierte Medizin .....	22
1.7.1. Definition .....	22
1.7.2. Einteilung .....	22
1.7.3. Cochrane-Library .....	23
1.7.4. EbM im deutschsprachigen Bereich .....	23
1.7.5. Der Nutzen der Evidenzbasierten Medizin .....	23
1.8. Ziel dieser Arbeit .....	23
2. Material und Methoden .....	25
2.1. Fragestellung und Untersuchungszeitraum .....	25
2.2. Datenbanken .....	25
2.3. Artikelsuche .....	26
2.3.1. Suchmaschine .....	26
2.3.2. Sichtung .....	28
2.3.3. Kontrolle der Sichtung .....	28
2.4. Level of Evidence .....	29
2.5. Online Verfügbarkeit des Volltext Artikels .....	29
2.6. Modifizierter Coleman Methodik Score .....	29
2.6.1. Kontrolle der Punktevergabe .....	33
2.7. Aufschlüsselung der Veröffentlichungen .....	33
2.8. Beurteilung der operativen Verfahren anhand des Lysholm Score .....	33
2.9. Beschreibung der verwendeten Statistik .....	33
3. Ergebnisse .....	35
3.1. Häufigkeitsverteilung der Studien .....	35
3.1.1. Häufigkeitsverteilung der Studien nach Therapie und Jahr .....	35
3.1.2. Häufigkeitsverteilung der Studien nach Veröffentlichungsjahr .....	36

3.1.3. Häufigkeitsverteilung der Studien im Jahr 2002 .....	36
3.1.4. Häufigkeitsverteilung der Studien im Jahr 2003 .....	37
3.1.5. Häufigkeitsverteilung der Studien im Jahr 2004 .....	38
3.1.6. Häufigkeitsverteilung der Studien im Jahr 2005 .....	39
3.1.7. Häufigkeitsverteilung der Studien im Jahr 2006 .....	40
3.1.8. Häufigkeitsverteilung der Studien im Jahr 2007 .....	41
3.2. Häufigkeitsverteilung der Level of Evidence .....	42
3.2.1. Häufigkeitsverteilung der Level of Evidence über den Gesamtzeitraum .....	42
3.2.2. Häufigkeitsverteilung der Level of Evidence nach Veröffentlichungsjahr .....	43
3.2.3. Häufigkeitsverteilung der Level of Evidence im Jahr 2002 .....	44
3.2.4. Häufigkeitsverteilung der Level of Evidence im Jahr 2003 .....	45
3.2.5. Häufigkeitsverteilung der Level of Evidence im Jahr 2004 .....	45
3.2.6. Häufigkeitsverteilung der Level of Evidence im Jahr 2005 .....	46
3.2.7. Häufigkeitsverteilung der Level of Evidence im Jahr 2006 .....	47
3.2.8. Häufigkeitsverteilung der Level of Evidence im Jahr 2007 .....	47
3.3. Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score .....	48
3.3.1. Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score über den Gesamtzeitraum .....	48
3.3.2. Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score im Jahr 2002 .....	50
3.3.3. Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score im Jahr 2003 .....	51
3.3.4. Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score im Jahr 2004 .....	51
3.3.5. Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score im Jahr 2005 .....	52
3.3.6. Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score im Jahr 2006 .....	53
3.3.7. Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score im Jahr 2007 .....	53
3.4. Gesamtüberblick über die statistischen Werte der beurteilten Studien und des modifizierten Coleman Methodik Score.....	54
3.5. Beziehung zwischen den ausgewerteten Jahren und der Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score.....	55

3.6. Beziehung zwischen dem Level of Evidence und der Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score .....	56
3.7. Beziehung zwischen dem Operationsverfahren und der Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score ohne und mit Einschluss der kontrollierten randomisierten Studien .....	58
3.7.1. Beziehung zwischen dem Operationsverfahren* und der Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score .....	58
3.7.2. Beziehung zwischen dem Operationsverfahren** und der Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score .....	59
3.8. Beziehung zwischen dem modifizierten Coleman Methodik Score und dem Punkteanstieg des Lysholm Score .....	60
3.9. Punkteanstieg des Lysholm Scores bei den beurteilten Operationsverfahren.....	61
3.10. Beziehung zwischen dem Lysholm Score und den beurteilten Operationsverfahren .	62
4. Diskussion .....	64
5. Zusammenfassung .....	72
6. Anhang .....	74
7. Literaturverzeichnis.....	77
8. Danksagung .....	117
9. Lebenslauf .....	118

## **1. Einleitung**

### **1.1. Embryologie des Knorpels**

Knorpel ist ein Stützgewebe. Er geht direkt aus Mesenchym hervor. Die Mesenchymzellen scheiden in die zwischenzelligen Spalten Knorpelgrundsubstanz, Glykosaminoglykane (Hyaluronsäure) und Proteoglykane ab und sind damit Chondroblasten. Bei Zunahme der Grundsubstanz rücken die Zellen sekundär auseinander. Erneute Zellteilungen mit nachfolgender Vermehrung der Interzellularmatrix laufen ab. Wenn das interstitielle und das appositionelle Wachstum zum Stillstand kommen, liegen die aus den letzten Teilungen hervorgegangenen Zellen, Chondrozyten, noch in Gruppen beieinander und bilden Chondrone, die durch interterritoriale Substanzen getrennt sind (Leonhardt 1990). Umgeben wird Knorpel von Perichondrium. Hierbei handelt es sich um Bindegewebe, das nahezu überall Knorpel bedeckt, eng mit ihm verbunden ist und kontinuierlich in die Knorpelgrundsubstanz übergeht. Eine Ausnahme stellt die freie Oberfläche des Gelenkknorpels dar. Das Perichondrium ist für das Wachstum und für die Erhaltung des Knorpels wichtig. Es ist reich an Kollagenfasern vom Kollagentyp I und enthält Zellen, die Fibroblasten ähneln (Junqueira et al. 1991).

Formen des ausdifferenzierten Knorpelgewebes sind hyaliner Knorpel, elastischer Knorpel und Faserknorpel. Am weitesten verbreitet ist der hyaline Knorpel. Beim Embryo bildet er zeitweise das Skelett, wird dann aber allmählich durch Knochen ersetzt. Erhalten bleibt hyaliner Knorpel zunächst an den Epiphysenfugen und dient dort hauptsächlich dem Längenwachstum des Knochens. Auf die Dauer bleibt er an Gelenkflächen, in den Wänden der Luftwege und am ventralen Rippenansatz erhalten.

Der elastische Knorpel enthält zusätzlich zu den Strukturen des hyalinen Knorpels elastische Fasernetze, die um die Chondrone laufen, die interterritoriale Substanz durchqueren und ins Perichondrium einstrahlen.

Im Faserknorpel dominieren die Kollagenfasern, vor allem vom Typ I. Das Verhältnis Proteoglykane zu Kollagen ist erheblich zugunsten des letzteren verschoben. Die weit auseinander gedrängten zellarmen Chondrone sind zwischen Faserbündeln eingezwängt und nur von einem dünnen Saum von Knorpelgrundsubstanz umgeben.

## **1.2. Morphologie des hyalinen Knorpels**

### **1.2.1. Chondrozyten**

Hyaliner Knorpel ist aus Knorpelzellen und Matrixgewebe zusammengesetzt. Chondrozyten sind die Produzenten, der sie umgebenden Knorpelgrundsubstanz und machen dabei nur 1-2% des Gewebsvolumens aus. Nur während des Wachstumsalters sind die Chondrozyten teilungsfähig. Im Allgemeinen haben Knorpelzellen eine runde Form und weisen eine hohe Stoffwechselaktivität auf. Sie produzieren große Mengen von Proteoglykanen, Glykoproteine, Kollagen und Hyaluronsäure (Archer et al. 2003).

Die typische Knorpeldicke beträgt 2-5mm. Er besteht aus 3 unmineralisierten Schichten I-III und einer verkalkten Zone IV. In den verschiedenen Knorpelschichten unterscheiden sich die Chondrozyten jedoch in ihrer Größe, Form, räumlichen Ausrichtung und Funktion. In der Zone I, auch als oberflächige oder tangentielle Schicht bezeichnet, welche 10-20% der Knorpeldicke ausmacht, herrscht die größte Zelldichte. Hier sind die Zellen relativ klein, flach und sind in ihrer Längsachse parallel zur Knorpeloberfläche ausgerichtet. Ihre Stoffwechselaktivität ist gering. Die darunter liegende Schicht, auch Übergangzone oder Zwischenzone genannt, zeichnet sich durch Zunahme der Zellgröße und runderen Form aus. Sie repräsentiert 40-60% des Gewebes. Auch die Zellaktivität nimmt zu, was anhand von Glykogen und Fetteinlagerungen zu erkennen ist. In der basalen oder radialen Zone III, den untersten 30% des Knorpels, finden sich die größten Zellen. Diese sind säulenartig senkrecht zur Knorpeloberfläche ausgerichtet. Hier herrscht eine hohe Zellaktivität. Eine wellenförmige Grenze zur Zone IV wird durch die Tidemark gezogen. Die Chondrozyten in der Zone IV sind wieder klein, besitzen ein geringes zytoplasmatisches Volumen und sind organellenarm. Die sich hierunter befindende Endplatte trennt den Knorpel vom subchondralen Knochen (Gigante et al. 2006, Nürnberger und Marlovits 2006, Hunziker et al. 2002).

### **1.2.2. Matrix**

Die Knorpelgrundsubstanz, Matrix, besteht aus Wasser (60-70%), die Trockensubstanz setzt sich zu etwa je 40-50% aus Glykanen und Kollagen sowie etwa 10% Mineralien zusammen. Als Glykane treten Hyaluronsäure sowie Proteoglykosaminoglykane auf. Hyaluronsäure liegt als extrem langes, unverzweigtes aus Disaccharideinheiten zusammengesetztes Makromolekül vor. Proteoglykane setzten sich jeweils aus einem gestreckten zentralen Protein zusammen, von dem zahlreiche unverzweigte Glykosaminoglykanketten ausgehen. Die nicht

kovalente Verknüpfung zwischen Hyaluronsäure und Proteoglykanmolekülen wird durch ein „link protein“ vermittelt. Bis zu 140 Proteoglykanmoleküle können mit einem zentralen Hyaluronsäurestrang verbunden sein und ein so genanntes Proteoglykan-Hyaluronsäureaggregat bilden (Ohno et al.2005). Kollagen ist in die amorphe Grundsubstanz eingebettet. Im Wesentlichen handelt es sich um feine Fibrillen des Typ-II-Kollagens. Typ-II-Kollagen besteht aus 3 gleichen  $\alpha$ 1-Typ-II-Ketten (Bruckner et al.1994). Es ist durch das Vorkommen von viel Hydroxylysin gekennzeichnet, die die Tropokollagenmoleküle der Fibrillen untereinander verknüpfen und auch Disaccharide bindet.

Die hohe Druckelastizität des Knorpelgewebes geht auf das hohe Wasserbindungsvermögen zurück. Für die mechanischen Eigenschaften, die hohe Zugfähigkeit und reversible Biegsamkeit des hyalinen Knorpels spielt der Verlauf der Kollagenfasern in der Grundsubstanz eine wichtige Rolle.

### **1.3. Stoffwechsel**

Gelenkknorpel hat keinen direkten Anschluss an die Blutversorgung. Die Ernährung, der Abtransport von Abfallstoffen und die Sauerstoffversorgung des Gelenkknorpels erfolgt im Erwachsenenalter hauptsächlich durch Diffusion aus der Synovialflüssigkeit. Die intermittierende Belastung des Gelenkes trägt zum Austausch der Flüssigkeit zwischen Gelenkbinnenraum und Knorpelmatrix bei. Aufgrund der hohen Dichte behindert die extrazelluläre Matrix die Penetration von Flüssigkeit und hat zusätzlich eine Filterfunktion für Makromoleküle. Deswegen laufen Ernährung und Oxygenierung des Knorpels im Vergleich zu anderen Geweben sehr langsam ab. Sie zeigen zudem von der Synovia hinunter zum Knochen ein Versorgungsgefälle. Die Sauerstoffkonzentration im Knorpel beträgt 1-3%. Aus diesem Grund bestreiten die Chondrozyten ihren Energieumsatz anaerob (Shapiro et al. 1991). Nichtsdestotrotz sind in gesundem Knorpel die Chondrozyten in der Lage, sowohl die Synthese der Matrixkomponenten, deren Montage zu einem mechanisch stabilen Gewebe, als auch die Bildung von Enzymen, welche die Matrix abbauen, zu leisten.

## 1.4. Knorpelverletzung

### 1.4.1. Pathophysiologie

Epidemiologische Studien haben eine Beziehung zwischen Knieverletzungen und der späteren Entwicklung von Osteoarthritis gezeigt. Hierbei handelt es sich um die häufigste muskulo-skeletale Erkrankung mit Millionen von Betroffenen weltweit. Die klinischen Symptome der Osteoarthritis sind Schmerz, Bewegungseinschränkung und Fehlfunktion. Diese ist so ausgeprägt, dass 25% der Patienten ihren täglichen Tätigkeiten nicht mehr nachgehen können, häufig mit dem Ergebnis von Depression und sozialer Isolation (Kean et al. 2004). Im Mittelpunkt aller Gelenkerkrankungen steht der Knorpelschaden. Knieverletzungen verursachen zunächst oft einen kleinen Knorpeldefekt mit einem Durchmesser von 2-4mm, welcher unter bestimmten Bedingungen bis zu einer Osteoarthritis voranschreiten kann. Geschädigter Knorpel regeneriert nur bei jungen Kindern gut, sonst schlecht und häufig unvollständig. Es lassen sich vorwiegend zwei Faktoren für die Entstehung eines Knorpelschadens abgrenzen, den biologischen und den mechanischen Faktor.

Für die Störung der Gelenkbiologie können Ernährungsstörungen im Knorpel, altersbedingt durch Strukturveränderungen an den Synovialkapillaren, qualitative oder quantitative Veränderung der Synovialflüssigkeit, Abnahme des Wassergehaltes in der Knorpelmatrix oder enzymatische Destruktion verantwortlich gemacht werden.

Zur mechanischen Schädigung kommt es bei Traumen, sei es direkt durch Beschädigung des Knorpels oder auch durch Verletzung der Menisken oder Bandstrukturen mit konsekutiver Gelenkinkongruenz oder Instabilität und somit zu akuter oder chronischer Fehl- oder Überbelastung (Niethard F, Pfeil J 1992).

Wenn die Knorpelschicht durch ein Trauma oder durch einen entzündlichen Prozess zerstört ist, findet kein funktionell adäquater Ersatz *in vivo* statt. Die Heilung eines klinisch signifikanten Knorpeldefektes erfolgt durch Bildung eines faserknorpelähnlichen Narbengewebes (Temenoff et Mikos 2000). Dieses kann vom Perichondrium, indem bei Knorpelbrüchen Zellen des Perichondriums in den Bruch einwachsen und dort neuen Knorpel bilden oder vom subchondralen Knochen aus gebildet werden. Dieses Narbengewebe enthält vor allem Typ-I-Kollagen (Furukawa et al. 1980).

#### **1.4.2. Dedifferenzierung und Redifferenzierung von Gelenkknorpelzellen**

Knorpelzellen *in vivo* befinden sich in der G<sub>0</sub>-Phase, somit sind sie nicht in der Lage wieder in den Zellzyklus einzutreten. Es hat sich jedoch gezeigt, dass dieser Stillstand *in vitro* aufgebrochen werden kann und die Chondrozyten angeregt werden können, in den Zellzyklus erneut einzutreten (Benya et Padilla 1986, Marlovits et al. 2004). Diese Situation kann durch Isolation der nativen Zellen und Einbringen in eine Zellkultur erreicht werden. Beim Gebrauch eines geeigneten Mediums geben die Zellen ihren Stillstand auf und wachsen als eine einschichtige Zellkultur. Aber Chondrozyten, die sich über einen gewissen Zeitraum in einer einschichtigen Kultur vermehrt haben, zeigen molekularbiologisch und morphologisch charakteristische Unterschiede zu nativen Chondrozyten. Diese für die Zellen neue Stoffwechselsituation, welche in einem biochemischen und morphologischen Wechsel resultiert, wird als Dedifferenzierung beschrieben (Schnabel et al. 2002). Beim Wiedereintritt in den Zellzyklus *in vitro* verlieren die Chondrozyten ihre runde Form und zeigen ein flaches, den Fibroblasten ähnliches Erscheinungsbild (Tallheden et al. 2004). Sie verringern deutlich die Produktion von Kollagen Typ II und schalten auf die Synthese von Kollagen Typ I um. Dieser Vorgang ist charakteristisch für den Dedifferenzierungsprozess von Chondrozyten in einschichtigen Zellkulturen. Es scheint, dass die Chondrozyten sich nur vermehren können, wenn sie diese Dedifferenzierung durchlaufen.

Da jedoch das Ziel ist, Zellen zu vermehren und letztendlich zu transplantieren, die dem Ursprungsgewebe nahezu gleich sind, entsprechen dedifferenzierte Chondrozyten noch nicht genau diesen Kriterien. So wurden Verfahren entwickelt, die Zellen zu redifferenzieren, so dass sie ihre ursprüngliche Stoffwechselfunktion wieder aufnehmen (Marlovits et al. 2004). Eine wichtige Bedingung hierfür ist eine dreidimensionale Struktur. Hierzu wurden verschiedene Trägermaterialien verwendet. Hierzu gehören Suspensionen von Agarose- oder Alginat-Kulturen (Benya et Shaffer 1982, Bonaventure et al. 1994). Aber auch Trägersubstanzen in Form von dreidimensionalen Matrices erfüllen diese Aufgabe. Die hierfür am häufigsten verwendeten biologischen Materialien sind zusammengesetzt aus Kollagenpolymeren und Hyaluronderivaten.

#### **1.4.3. Einteilung nach Tiefe, Lage und Größe**

Die Diagnose eines Knorpelschadens kann schwierig sein. Die Anamnese, klinische Untersuchung, konventionelle Röntgenaufnahmen oder auch die Magnetresonanztomografie sind von mittelmäßiger diagnostischer Genauigkeit. In den meisten Fällen ist eine

Arthroskopie das hilfreichste diagnostische Werkzeug. Deswegen werden Klassifikationen zur Bestimmung des Knorpeldefektes durch Beurteilung des arthroskopischen Befundes verwendet. Verschiedene Einteilungssysteme werden hierzu eingesetzt.

#### **1.4.3.1. Outerbridge Einteilung**

Zur Einteilung der Knorpeldefekttiefe und zum Teil auch der Größe kann die Klassifikation nach Outerbridge verwendet werden. Es werden vier Schweregrade benannt (Outerbridge 1961).

Grad I: Lokalisierte Erweichung beziehungsweise Schwellung des Gelenkknorpels.

Grad II: Defekt bis  $\frac{1}{2}$  Inch = 12,7mm Durchmesser, Ausfaserung und Erweichung des Knorpels.

Grad III: Knorpeldefekt über  $\frac{1}{2}$  Inch Durchmesser, Knorpelrinne.

Grad IV: Erosion des Knorpels bis auf den subchondralen Knochen.

#### **1.4.3.2. ICRS Klassifikation**

Die Einteilung der Knorpelläsion gemäß der International Cartilage Repair Society beruht auf einer arthroskopisch gewonnenen Einschätzung und wurde von einer Arbeitsgruppe innerhalb der ICRS entwickelt. Ihr Ziel war es die makroskopische Bewertung des Knorpelschadens zu standardisieren. Die Klassifikation teilt sich in fünf Schweregrade.

Grad O: Normalbefund.

Grad Ia: Fast normal; Erweichung und/oder Auffaserungen.

Grad Ib: Fast normal; zusätzlich zu Ia mit oberflächlichem Einriss und Spalt.

Grad II: Anormal; Läsion reicht bis auf die Hälfte des Knorpels.

Grad IIIa: Schwer anormal; Defekt umfasst mehr als 50% der Knorpeldicke;

Grad IIIb: Schwer anormal; Defekt reicht bis auf den verkalkten Knorpel.

Grad IIIc: Schwer anormal; Defekt schließt den verkalkten Knorpel mit ein bei intaktem Knochen.

Grad IIIId: Schwer anormal; Blasenbildung.

Grad IV: Schwer anormal; Knorpel- und Knochendefekt.

## **1.5. Therapienotwendigkeit**

Da Knorpelläsionen nicht nur persistierende Beschwerden (Anderson et al. 1997, De Smet et al. 1997, Gudas et al. 2002), sondern auch das Risiko für die Entstehung einer Arthrose erhöhen, ist die Behandlung von Knorpelschäden seit langem ein therapeutisches Ziel (Cooper et al. 1994, Sahlstrom et al. 1997, Jensen et al. 1999, Lau et al. 2000, Hunter et al. 2002, Triantafillopoulos et al. 2002). Allgemein wird angenommen, dass Knorpelläsionen mit einem Durchmesser über 2cm mehr Beschwerden verursachen, früher degenerieren und schneller zu einer Osteoarthrose führen. Begrenzte Defekte, welche häufig kleiner und sehr tief erscheinen, sind vor einer raschen Degeneration verhältnismäßig gut geschützt. Die freiliegende Knochenoberfläche ist, durch den sie umgebenden intakten Knorpelrand, wie eine "Schulter" von der gegenüberliegenden Knorpelfläche getrennt (Zanasi 2006).

## **1.6. Therapieoptionen**

### **1.6.1. Konservative Verfahren**

Neben operativen Verfahren sind Injektionsbehandlungen, sei es mit Kortikoiden oder auch mit Hyaluronsäure, seit Jahren in breiter Anwendung. Intraartikuläre Cortisoninjektionen sind bereits seit 1954 beschrieben. Erste Ergebnisse zur intraartikulären Applikation von Hyaluronsäure, zunächst noch im Tierexperiment, wurden 1975 von Wigren et al. publiziert.

### **1.6.2. Lavage und Debridement**

Eine weitere Methode ist die arthroskopische Lavage und das Debridement. Die Wirkung dieses minimal-invasiven und komplikationsarmen Verfahrens besteht auf der Reduktion von Entzündungsmediatoren und von Proteoglykanen der Extrazellulärmatrix, welche eine Adhäsion von Reparaturzellen erschweren sollen (Wei et al. 1997, Hunziker et al. 1999). Anfangs sehr positiv bewertet (Baumgaertner et al. 1990, Sprague 1981) wird es jedoch zunehmend einem Placebo-Effekt gleichgesetzt (Moseley et al. 2002, Hunt et al. 2003).

### **1.6.3. Periost- und Perichondriumtransplantation**

Als weitere Technik wird die Transplantation von Periost, meistens von der Rippe oder Perichondrium eingesetzt (O'Driscoll SW 1999, Homminga et al. 1990, Bouwmeester et al.

1997). Sie basiert auf der Erkenntnis, dass darin enthaltene Wachstumsfaktoren und pluripotente Stammzellen sich zu Chondrozyten differenzieren können und hyalinen Knorpel bilden (Brittberg 1996, Bulstra et al. 1990). Hierzu wird im Bereich der sechsten oder siebten Rippe eine Hautinzision gesetzt und die Faszie des Rektusmuskels quer entlang der Muskelfasern gespalten. Das Perichondrium der Rippe hat eine natürliche Dissektionslinie und kann mit einem scharfen Spatel abgehoben werden. Es ist wichtig, das Stratum cellulare dabei nicht zu verletzen. Adhärenter Rippenknorpel muss vollständig entfernt werden. Das Transplantat wird der Knorpeldefektgröße angepasst und in Ringerlösung aufbewahrt. Durch eine mediale oder laterale parapatellare Inzision erreicht man die entsprechend medial oder lateral gelegene Läsion. Der subchondrale Knochen wird sorgfältig von Knorpelresten befreit und die Defektränder werden mit Hilfe eines Meißels bearbeitet, damit senkrechte Kanten entstehen. Das Transplantat wird mit Fibrinkleber auf dem Defekt befestigt. Zu beachten ist, dass die Knorpelseite des Transplantates in Richtung Gelenk zeigt. Mit einer feuchten Kompresse wird das Transplantat für drei Minuten angepresst. Um Mikrohämatome unter dem Transplantat zu vermeiden, wird die Blutsperrung hierfür belassen. Bevor das Gelenk verschlossen wird, wird es durchbewegt und dabei die korrekte Lage des Transplantates auf dem Defekt kontrolliert (Bruns et Steinhagen 2006).

#### **1.6.4. Rekrutierung mesenchymaler Stammzellen**

##### **1.6.4.1. Pridie-Bohrung**

Die Knorpelneubildung mittels eines, durch einen subchondralen gesetzten Defektes, hervorgerufenen Hämatom setzte bereits 1959 Pridie durch eine Bohrung ein (Pridie 1959). Er bohrte etwa 2mm durchmessende Löcher in die freiliegende Knochenoberfläche. Hierbei sollen die mesenchymalen Stammzellen in dem Hämatom in der Lage sein, aufgrund des geringen Differenzierungsstadiums, sich zu Chondrozyten und Fibrozyten zu entwickeln. Bei diesem Verfahren entsteht jedoch nur ein überwiegend bindegewebiger Faserknorpel.

##### **1.6.4.2. Arthroskopische Abrasionsarthroplastik (AAA)**

Bei der Abrasionsarthroplastik wird die freiliegende, extrem verhärtete Knochenoberfläche mit kleinen Fräsen etc. angefrischt, wie dies Johnson zu Beginn der 80er Jahre einführte. Von Friedman et al. 1984 wurde dies in einer retrospektiven Studie, in der 110 Patienten ein Jahr postoperativ nachuntersucht wurden beschrieben (Friedman 1984). Wie jedoch Johnson selbst

darlegt, handelt es sich hierbei nicht um eine kurative, sondern um eine palliative Therapie (Johnson 2001).

### **1.6.4.3. Mikrofrakturierung**

1999 entwickelte Steadman die Mikrofrakturierung. Auch hierbei ist es das Ziel den subchondralen Markraum des Knochens zu eröffnen und die Bildung eines Blutkoagels, eines so genannten „fibrin-clot“, in dem sich mesenchymale Stammzellen befinden, auszulösen. Die Indikation zur Mikrofrakturierung besteht in einem vollständigen, bis auf den subchondralen Knochen reichenden Defekt, Grad IV nach Outerbridge, oder einer instabilen vollständigen, Knorpelläsion. Ohne Blutsperre wird eine sorgfältige Arthroskopie durchgeführt. Nach Bestimmung des vollständigen tiefen Knorpeldefektes und Entfernung des verbliebenen instabilen Knorpels bis an eine feste Kante, wird die verkalkte Knorpelschicht mittels Cürettage abgetragen. Die komplette Entfernung der verkalkten Knorpelschicht ist bei diesem Verfahren, wie Tierexperimente gezeigt haben, extrem wichtig (Frisbie et al. 1999 und 2003). Nach Präparation der Läsion werden mit unterschiedlich stark abgewinkeltem Pfriem, üblicherweise 30° oder 45° Winkel, manuell Perforationen gesetzt. Hierbei wird die Spitze des Pfriems senkrecht auf den Defekt aufgesetzt. Am Rande beginnend und in die Mitte des Defektes vorarbeitend werden im Abstand von 3-4mm so dicht wie nötig, aber nicht ineinander übergehend, Mikrofrakturierungen gesetzt. Wenn die adäquate Tiefe von 2-4mm erreicht ist, können Fetttropfen in der Markhöhle gesehen werden. Nachdem eine ausreichende Anzahl an Löchern gemacht wurde, wird der Wasserdruck reduziert und beobachtet, dass Blut und Fetttropfen aus den Perforationen aufsteigen. Intraartikuläre Drainagen sollten nicht verwendet werden, da es das chirurgische Ziel ist einen Fibrin-clot zu induzieren, welcher reich an mesenchymalen Zellen ist und den Defekt bedeckt (Steadman et al. 1999, 2001 und 2002).

### **1.6.5. Knorpel-Knochen transplantation**

Bei der OATS (osteochondral autograft transplantation system) -Technik oder der Mosaikplastik handelt es sich um ein Vorgehen, bei dem ein oder mehrere Knorpel-Knochen-Zylinder aus einer geringer belasteten Gelenkregion entnommen werden und in passend vorbereitete Aufnahmelöcher in der Defektzone eingestößelt werden (Bobic 1999). Entwickelt wurde die Mosaikplastik 1991 von Hangody und in die klinische Praxis 1992

eingeführt (Hangody et al 2001). Das chirurgische Vorgehen beginnt mit einer präoperativen Antibiotikagabe und Anlage einer Blutsperrung. Für welches Vorgehen –Arthroskopie, Miniarthrotomie oder Arthrotomie- man sich entscheidet, hängt von der Art, Größe und Lage der Läsion ab. Entscheidend für den Erfolg der Operation ist ein senkrecht zur Oberfläche eingebrachtes Transplantat. Somit können bestimmte Defekte an der Trochlea arthroskopisch versorgt werden. Läsionen, welche patellotrochlear oder tibial gelegen sind, erfordern ein offen, chirurgisches Vorgehen. Arthroskopische oder offene Mosaikplastiken erfolgen in den gleichen Abläufen und Techniken. Zunächst wird der Defekt präpariert. Hierzu wird mit einem scharfen Löffel oder einem Messer der Rand senkrecht zur Oberfläche im Bereich von gesundem Knorpel gebracht. Dann wird bis auf den subchondralen Knochen mit einem halbrunden Raspatorium oder einer Fräse die Oberfläche gereinigt. Mit der Bohrhilfe wird die Größe und Anzahl der benötigten Transplantate ausgemessen. Es ist sinnvoll, die Transplantate eine Nummer größer zu wählen, damit sie sich überlappen und ineinander schneiden und somit eine größere Fläche abdecken. Zum Abschluss wird mit dem Dilator die Defekttiefe gemessen. Als Transplantatentnahmestelle wird der, an der medialen Femurkondyle gelegene Rand des Patellofemoralgelenkes obere Anteil der Notch bevorzugt. Die laterale Femurkondyle oberhalb des Sulcus terminalis oder die Notch können ebenfalls genutzt werden. Nachdem die Entnahmestelle festgelegt und gut dargestellt ist, wird der Hohlmeißel senkrecht aufgesetzt und mit einem Hammer in die entsprechende Tiefe getrieben. Die minimale Tiefe sollte der doppelte Durchmesser betragen, in der Regel sind dies bei chondralen Defekten 15mm und bei osteochondralen Defekten 25mm lange Transplantate. Der passende Stößel wird in den Hohlmeißel eingeschoben und als Hebel verwendet. Der Hohlmeißel wird nun leicht gekippt, um das Transplantat an der Spitze des Hohlmeißels abzubrechen. Nachdem das Transplantat entnommen und mit Hilfe des Stößels aus dem Hohlmeißel entfernt wurde, wird es in eine mit Kochsalzlösung getränkte Kompresse gelegt. Jetzt wird im Defektbereich das entsprechende Loch gebohrt. Im Allgemeinen ist es wünschenswert, um den intraossalen Druck zu verringern, dass die Empfängerstelle einige Millimeter tiefer ist als die Länge des Transplantates. Vor dem Einpassen des Transplantates sollte das jeweilige Loch mit Hilfe eines Dilators aufgedehnt werden, um das Transplantat leichter einbringen zu können. Es ist sinnvoll nach Bohren des ersten Loches, dieses aufzudehnen und aufzufüllen und dann erst das zweite Loch zu bohren. Dadurch kann eine sehr sichere Pressfit-Fixierung erreicht werden. Nachdem alle Löcher aufgefüllt sind, wird das Knie durchbewegt und entsprechend der Lage der behandelten Läsion Varus- oder

Valgusstress ausgeübt. Nach Einlage einer Redondrainage erfolgte der Wundverschluß. Somit wird die Läsion durch hyalinen oder hyalinartigen Knorpel erfolgreich gedeckt (Szerb et al. 2005, Bartha et al. 2006, Lahav et al. 2006).

Eine Arbeitsgruppe um Stone entnimmt einen Knorpel-Knochen-Zylinder aus der Notch des Kniegelenkes, zermörsert diesen und füllt den Defekt mit der gewonnenen Paste auf (Stone et al. 1998).

### **1.6.6. Chondrozytentransplantation**

Ein anderer Ansatz zur Defektauffüllung besteht in der Transplantation von Chondrozyten. Die dazu benötigten Chondrozyten werden meistens aus dem geschädigten Gelenk selbst entnommen und auf den Defektbereich appliziert. Dies wurde bereits 1987 bei der Osteochondrosis dissecans des Kniegelenkes in Göteborg, Schweden, erfolgreich durchgeführt, wie eine Verlaufstudie besagt (Peterson et al. 2003).

Hierbei werden zwei Verfahren unterschieden, die so genannte autologe Chondrozytenimplantation oder -transplantation (ACI/ACT) und die matrixgekoppelte Chondrozytenimplantation oder -transplantation (MACI/MACT).

#### **1.6.6.1. Chondrozyten in Suspension**

Die erste Generation von Chondrozytentransplantation wurde 1994 entwickelt und ist charakterisiert durch Injektion einer in vitro expandierten Knorpelzellsuspension unter einen Periostlappen oder eine Kollagenmembran in den Defektbereich. Hierzu wird zunächst Knorpel vom oberen Anteil der medialen oder lateralen Femurkondyle oder aus der Notch entnommen. Bei diesen Entnahmestellen handelt es sich um gering belastete Bereiche. Mit einem scharfen Löffel oder einem Hohlmeißel wird der Knorpel scheinchenweise bis auf den subchondralen Knochen herausgeschnitten. Hierbei sollte eine Blutung aus dem subchondralen Knochen ausgelöst werden, so dass die Entnahmezone durch Bildung von Faserknorpel heilt. Die einzelnen Scheiben werden im Ganzen mit Hilfe einer Faszange herausgeholt und in einen sterilen Behälter gelegt. In einem Labor werden aus dem Knorpelgewebe die Chondrozyten isoliert und kultiviert. In einer zweiten Operation wird nach Anlage einer Blutsperre und mittiger Hautinzision eine mediale oder laterale Miniarthrotomie gegebenenfalls auch Arthrotomie gemacht. Der geschädigte Bereich wird auf Größe, Tiefe, Grad und Lage des Defektes sowie auf einen Schaden der gegenüberliegenden

Knorpelfläche untersucht. Mit einem Skalpell wird der Defekt bis auf den subchondralen Knochen senkrecht ausgeschnitten, hierbei muss auch geschädigter oder gelöster Knorpel vollständig entfernt werden. Es sollte eine runde oder ovale Fläche entstehen. Bei dem Debridement sollte keine Blutung entstehen. Nun wird der längste Durchmesser und der hierzu längste, senkrecht verlaufende Durchmesser bestimmt und aus steriler Aluminiumfolie oder Papier eine Schablone hergestellt. Nach Abnahme der Blutsperre und Kontrolle auf Bluttrockenheit wendet man sich nun der Periostentnahme zu. Mögliche Entnahmestellen sind als erste Wahl die proximale mediale Tibia, distal des Pes anserinus und als zweite Wahl der mediale oder laterale Femurschaft proximal der Kondylen. Nach Inzision und sorgfältiger Darstellung des Periostes wird anhaftendes Bindegewebe, Blutgefäße und Fettgewebe entfernt. Mit Hilfe der Schablone kann die Größe und Form des Lappens bestimmt werden. Es müssen jedoch 2mm am Rand hinzugenommen werden. Das Periost wird inzidiert und von distal nach proximal abgehoben. Dies geschieht mit kleinen Schritten um Einrisse zu vermeiden. Die Oberfläche wird markiert und ständig feucht gehalten. Bei persistierender Bluttrockenheit wird der gehobene Periostlappen mit der Innenfläche auf den Defekt gelegt. Mit resorbierbarem Nahtmaterial wird der Lappen an den Ecken fixiert. Im Abstand von 3-5mm werden weitere Nähte dazwischen gesetzt. Hierbei sollen die Knoten senkrecht auf den Kanten liegen. An der Spitze des Lappens wird eine kleine Lücke belassen. Mit Fibrinkleber werden die Nahtzwischenräume abgedichtet. Nach Durchführung einer vorsichtigen Wasserprobe auf Dichtigkeit wird über die belassene Lücke die Chondrozytensuspension eingebracht. Diese wird danach ebenfalls mit Fibrinkleber verschlossen. Abschließend erfolgt der Wundverschluss (Peterson 2006).

Anstelle des Periostlappens kann auch eine Kollagenmembran verwendet werden. Die Präparation der Läsion ist unverändert. Nach Entnahme einer Schablone der Defektgröße wird diese auf die trockene Membran übertragen. Nach Kontakt mit einer Kochsalzlösung nimmt die Membran um circa 10% an Größe zu, daher sollte die trockene Membran um etwa 1mm an allen Seiten im Vergleich zur Vorlage verkleinert werden. Die noch trockene Membran wird nun in eine Kochsalzlösung gelegt und danach in derselben Weise wie der Periostlappen am Defektrand fixiert. Die Dichtigkeitsprobe und das Einbringen der Chondrozytensuspension entspricht dem Vorgehen unter Verwendung eines Periostlappens (Vanlauwe et al. 2006, Steinwachs 2006).

### **1.6.6.2. Präparate von Chondrozyten in Suspension ACI/ACT**

Carticel® (Genzyme Biosurgery)

US-Amerikanisches Produkt, Gentamycin Zusatz, Kulturdauer 14 Tage, Zellzahl 12Mio. in 0.4ml buffered Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM), Multicenterstudie vorhanden

Chondro Celect™ (TiGenix)

Belgisches Produkt, Kulturdauer 4-5 Wochen, Zellzahl mindestens  $1 \times 10^6$ /cm<sup>2</sup> Defektgröße, Multicenterstudie vorhanden

Chondro-Gide® (Geistlich Biomaterial)

Deutsches Produkt, Porcine Kollagen I/III Membran und Chondrozyten Suspension, Zellzahl mindestens  $1 \times 10^6$ /cm<sup>2</sup> Defektgröße, keine Multicenterstudie vorhanden

### **1.6.6.3. Matrixgekoppelte Chondrozytenimplantation/-transplantation**

Die zweite Generation der Knorpelzelltransplantation konzentriert sich auf die Verwendung von geeigneten Biomaterialien kombiniert mit autologen Knorpelzellen. Mit der Intention, die Redifferenzierung der Chondrozyten zu fördern, wurden verschiedene Trägermaterialien für die Chondrozyten entwickelt. Hierzu gehören Hydrogele, welche unter anderem Alginat (Grandolfo et al. 1993), Hyaluronsäure (Butnario-Ephrat et al. 1991), Polyethylenoxid (Sims et al. 1996) oder auch ein Fibrin-Hyaluronsäure-Gemisch (Park et al. 2005) enthalten. Als weiteres Trägermaterial stehen Kollagenmatrices zur Verfügung. Diese Trägermaterialien werden im Allgemeinen aus tierischem Gewebe gewonnen.

Aber auch ein synthetisches Trägermaterial findet Anwendung. Häufig verwendete synthetische Stoffe sind Polylactide.

Entsprechend ihrer physikalischen Form werden diese Trägermaterialien auf die entsprechend präparierte Knorpelläsion aufgebracht.

### **1.6.6.4. Präparate von matrixgekoppelten Chondrozyten MACI/MACT**

ArthroMatrix®

Deutsches Produkt, präoperativ systemische Antibiose,

Equines Kollagenvlies I und III, Kulturdauer 4-6 Wochen, Transplantatgröße 3x7cm, Transplantathöhe 1mm, Zellzahl 4-5Mio., Fixierung mit Fibrinkleber, sporadische arthroskopische Anwendung, keine Multicenterstudie vorhanden

Bioseed® (BioTissue Technologies)

Deutsches Produkt, Polyglactin/Poly-P-Dioxanon-Vlies 2-Komponentenmatrix, Kulturdauer 21 Tage, Transplantatgröße 30x20mm, Transplantathöhe 2mm, Zellzahl  $20 \times 10^6/\text{cm}^3$ , 4-Punkt Fixation/Naht, arthroskopische Anwendung möglich, Multicenterstudie vorhanden

CaReS® (Arthro Kinetics PLC)

Deutsches Produkt, präoperative systemische Antibiose, Rattenkollagen-I-Gel, Kulturdauer 11-15 Tage, Transplantatgröße 3,5cm, Transplantathöhe variabel, Zellzahl prozessabhängig, Fixierung mit Fibrinkleber, arthroskopische Anwendung in Entwicklung, Multicenterstudie vorhanden

Cartipatch® (TBF Banque de tissus)

Französisches Produkt, Agarose-Alginate Gel, Kulturdauer mindestens 14 Tage, Transplantatgröße 10mm/14mm/18mm Durchmesser, Transplantathöhe 4mm, Zellzahl 10 Mio./ml, keine Fixierung nötig, keine arthroskopische Anwendung möglich, Multicenterstudie vorhanden

Hyalograft®C (Fab)

Italienisches Produkt, Hyaluronfasergeflecht, Kulturdauer 4 Wochen, Transplantatgröße 120g/m<sup>2</sup>, Transplantathöhe 2mm, Zellzahl unklar, keine Fixierung nötig, arthroskopische Anwendung möglich, Multicenterstudie vorhanden

MACI® (Genzyme Biosurgery)

Dänisches Produkt, Porcine Kollagen I/III-Membran, Kulturdauer 3 Wochen, Transplantatgröße 20cm<sup>2</sup>, Transplantathöhe 1mm, Zellzahl mindestens 10Mio., Fixierung mit Fibrinkleber, arthroskopische Anwendung möglich, Multicenterstudie vorhanden

Novocart<sup>®</sup>3D (TETEC)

Deutsches Produkt, Kollagen (bovin)-Chondritinsulfat-Schwamm, Kulturdauer 12-14 Tage der Monolayer und 5-7 Tage der Träger, Transplantatgröße 11cm<sup>2</sup>, Transplantathöhe 2mm, Zellzahl 1Mio./cm<sup>2</sup>, Fixierung mit Naht/Minipins, arthroskopische Anwendung möglich, Multicenterstudie vorhanden

Chondrosphere<sup>®</sup> (co.don)

Deutsches Produkt, Patienteneigensynthetisierte Matrix, Kulturdauer 5 Wochen, Transplantatgröße Kügelchen 1mm, Transplantathöhe 1mm, Zellzahl variabel, keine Fixierung, arthroskopische Anwendung möglich, keine Multicenterstudie vorhanden

## **1.7. Evidenzbasierte Medizin**

### **1.7.1. Definition**

Evidenzbasierte Medizin (EbM) ist: Bewusste, ausdrückliche und wohlüberlegte Nutzung der besten Informationen für die Entscheidungsfindung über die Behandlung eines Patienten, Gutachtenbasierte Medizin (Zitat: Deutsche Nationalbibliothek).

EbM beruht demnach auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlich fundierten klinischen Medizin auf der Grundlage klinischer Studien, die einen Sachverhalt erhärten oder widerlegen.

### **1.7.2. Einteilung**

Eine Einteilung nach EbM-Kriterien von Studien/Veröffentlichungen ermöglicht Aussagen über die wissenschaftliche Evaluierung und über den Evidenzgrad. Nach dem ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin gelten nachfolgende Levels im Sinne der EbM:

Level I: Es gibt ausreichend Nachweise für die Wirksamkeit aus systematischen Überblicksarbeiten (Meta-Analysen) auf der Basis hochwertiger randomisiert-kontrollierter Studien.

Level II: Es gibt Nachweise für die Wirksamkeit aus zumindest einer hochwertigen, kontrollierten Studie ohne randomisierte Gruppenzuweisung.

Level III: Es gibt Nachweise für die Wirksamkeit aus methodisch gut konzipierten Studien,

Level IV: Es gibt Nachweise für die Wirksamkeit aus klinischen Berichten oder stellt die Meinung respektierter Experten dar, basierend auf klinischen Erfahrungswerten bzw. Berichten von Experten-Komitees.

### **1.7.3. Cochrane-Library**

Die Library der Cochrane Collaboration versammelt systematische Übersichtsarbeiten auf englisch seit 1992 und ist auf fast zweitausend Arbeiten angewachsen. Darüber hinaus enthält sie ein Register mit Zitaten klinischer Studien (ca. 480.000 Einträge), das über die Bestände herkömmlicher Datenbanken (Medline, EMBASE) hinausgeht. Durch ihre elektronische Verbreitung (vierteljährlich aktualisiert im Internet und auf CD-ROM mit einer umfassenden Suchfunktion) hat sie die EbM zu einer allgemein anerkannten Grundlage alltäglicher medizinischer Arbeit gemacht.

### **1.7.4. EbM im deutschsprachigen Bereich**

Die Verbreitung der EbM ist im deutschsprachigen Bereich maßgeblich durch die Institutionalisierung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (DNEbM e.V.) gefördert worden. Ziele dieser Fachgesellschaft sind die Weiterentwicklung und Verbreitung von Theorie und Praxis der Evidenzbasierten Medizin.

### **1.7.5. Der Nutzen der Evidenzbasierten Medizin**

Das gesamte medizinische Wissen verdoppelt sich derzeit alle fünf Jahre, wobei einzelne Fachgebiete eine sehr viel stärkere Dynamik aufweisen. Bei der Fülle des be- und entstehenden Wissens ist der einzelne Arzt zunehmend überfordert, das für ihn Bedeutende zu bestimmen. EbM setzt sich das Ziel, die Qualität der veröffentlichten medizinischen Daten zu bewerten und damit auch zu verbessern. Damit dient EbM dem Patienten, dem einzelnen Arzt, der einzelnen Forschungseinrichtung und der Gesundheitspolitik.

## **1.8. Ziel dieser Arbeit**

Das Ziel dieser Arbeit war heraus zu finden, welches operative Therapieverfahren zur Knorpelersatzbehandlung am Knie evidenzbasiert ist.

Hierbei taten sich folgende Fragen auf:

Sind die in den Jahren 2002 bis 2007 veröffentlichten Studien in der Lage dies zu beantworten?

Welche Mängel haben die Studien?

Zeigt sich ein Trend über die Jahre, bezüglich der beschriebenen Verfahren und der Qualität der Studien?

Stimmt der zur Beurteilung der Studienqualität herangezogene modifizierte Coleman Methodik Score mit dem Level of Evidence überein?

Nimmt mit Zunahme der Studienqualität die Erfolgsrate des operativen Verfahrens ab?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Fragestellung und Untersuchungszeitraum**

In der Literaturrecherche wurde nach klinischen Studien gesucht, welche das Ziel hatten die Resultate nach Knorpeldefektbehandlung am menschlichen Knie unter Anwendung von Mikrofrakturierung, OATS-Plastiken, ACI/ACT und MACI/MACT darzustellen. Hierzu wurde ein Publikationszeitraum von Januar 2002 bis Dezember 2007 festgelegt. Die Literaturrecherche wurde anhand gängiger medizinischer Datenbanken durchgeführt. Hierzu gehören PubMed, Embase und die Evidence Based Medicine Reviews.

### **2.2. Datenbanken**

PubMed enthält die Datenbank MEDLINE, die die Bereiche Medizin, Zahnmedizin, vorklinische Fächer, Gesundheitswesen, Krankenpflege, Tiermedizin, aber auch Randbereiche wie Biologie, Biochemie, Psychologie oder Sportmedizin umfasst. Für MEDLINE werden mehr als 4.600 biomedizinische Zeitschriften ausgewertet. Zusätzlich bietet PubMed den Zugang zu neuen, noch nicht vollständig bearbeiteten MEDLINE-Zitaten. Entspricht dem index medicus, vormals Printausgabe der Medline, ohne Schlagwörter oder Abstracts. In PubMed enthalten sind auch die Daten der Datenbank Cancerlit, die somit frei recherchiert werden können.

Embase ist eine Aufsatzdatenbank der letzten fünf Jahre mit Abstracts; aktuellsten Informationen zu Arzneimitteln und medizinischen Themen; Auswertung von über 4.550 Zeitschriften aus 70 Ländern. Der Datenbestand entspricht der klassischen Printpublikation "Excerpta Medica".

Die Evidence Based Medicine Reviews umfassen mehrere EbM-Ressourcen: Die "Cochrane Database of Systematic Reviews" (CDSR) mit systematischen Reviews zu Fragen der Therapie und Prävention, die Datenbank "Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness" (DARE) mit Bewertungen und Zusammenfassungen der medizinischen Fachliteratur durch Spezialisten des British National Health Service, das "Cochrane Central Register of Controlled Trials" (CENTRAL) (früher: Cochrane Controlled Trials Register, CCTR) sowie den ACP Journal Club mit den beiden Fachzeitschriften "ACP Journal Club" und "Evidence-Based Medicine".

## 2.3. Artikelsuche

### 2.3.1. Suchmaschine

Zur Ermittlung der in Frage kommenden Artikel wurde eine Suchmaschine im Ovid Linksolver erstellt. Diese wurde auf die Jahre 2002 bis 2007 begrenzt. Als weitere Einschlußbedingung waren nur Studien an Menschen zugelassen.

Die entsprechenden Schlüsselworte zur Literatursuche und Anzahl der gefundenen Artikel in PubMed, Embase und Evidence Based Medicine Reviews sind nachfolgend aufgelistet.

#### Knorpel

1. cartilage/	2953
2. cartilage.tw.	12814
3. cartilage, articular/	4306
4. cartilage, articular.tw.	14
5. chondrocyte\$/	4167
6. chondrocyte\$.tw.	4276
7. or/1-6	15987

#### Lokalisation

8. knee\$/	3867
9. knee\$.tw.	32772
10. exp knee joint/	8852
11. knee injuries/	3165
12. patella\$/	2004
13. patella\$.tw.	4454
14. patella/in	192
15. ((medial or lateral) adj condyle\$.tw.	290
16. or/8-15	36546

#### Mikrofrakturierung

17. microfracture\$/	9
18. microfracture\$.tw.	243
19. microfractur\$.tw.	260
20. micro fracture\$.tw.	17

21. or/17-20	276
Kombinationen zu Mikrofrakturierung	
22. 7 or 16 or 21	49321
Mosaikplastik (OATS)	
23. mosaicplasty/	12
24. mosaicplasty.tw.	99
25. mosaic plasty.tw.	3
26. OATS/	291
27. OATS.tw.	334
28. (osteocondral adj5 transplant\$).tw.	206
29. (osteocondral adj5 implant\$).tw.	61
30. or/23-29	810
Kombinationen zu Mosaikplastik	
31. 7 or 16 or 30	49723
ACT	
32. transplantation, autologous/	6619
33. transplant\$, autologous.tw.	145
34. transplatation, autologous.tw.	98
35. transplantation, autogen\$.tw.	1
36. transplant\$, autogen\$.tw.	7
37. or/32-26	6724
Kombinationen zu ACT	
38. 7 or 16 or 37	55151
ACI	
39. implantation, autologous.tw.	8
40. implant\$, autologous.tw.	21
41. implant\$, autogen\$.tw.	7
42. or/39-41	28

Kombinationen zu ACI	
43. 7 or 16 or 42	49251
MACT	
44. matri\$ adj5 transplantation.tw.	83
45. matri\$ adj5 transplant\$.tw.	129
46. 44 or 45	129
Kombinationen zu MACT	
47. 7 or 16 or 46	49322
MACI	
48. matri\$ adj5 implantation.tw.	239
49. matri\$ adj5 implant\$.tw.	741
50. 48 or 49	741
Kombinationen zu MACI	
51. 7 or 16 or 50	49501
Kombinationen zu Mikrofrakturierung, Mosaikplastik, ACI, ACT, MACI und MACT	
52. 7 or 16 or 22 or 31 or 38 or 43 or 47 or 51	56098

### **2.3.2. Sichtung**

Aus diesen 56098 ermittelten Artikeln wurde nun eine Sichtung per Hand durchgeführt. Es konnten 179 Veröffentlichungen herausgefiltert werden, welche mit dem gesuchten Thema übereinstimmten.

### **2.3.3. Kontrolle der Sichtung**

Zur Objektivierung der Sichtungsergebnisse wurden dieselben 5000 Artikel zwei fachkundigen Beurteilern vorgelegt. Diese fanden unabhängig voneinander und ohne Kenntnis der Ergebnisse der anderen dieselben neun Veröffentlichungen.

## 2.4. Level of Evidence

Diesen 179 verbleibenden Artikeln wurde ihre Evidenzstufe zugeordnet.

Stufe	Evidenz-Typ
Ia	wenigstens ein systematischer Review auf der Basis methodisch hochwertiger kontrollierter, randomisierter Studien (RCTs)
Ib	wenigstens ein ausreichend großer, methodisch hochwertiger RCT
IIa	wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung
IIb	wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs quasi-experimenteller Studien
III	mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie
IV	Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommissionen; beschreibende Studien

Tabelle 1: Evidenzstufen

Da nur 13 Artikel Stufe I und II erreichten, wurde auf eine weitere Untereinteilung in a und b verzichtet

## 2.5. Online Verfügbarkeit des Volltext Artikels

Damit die Studien nun auch inhaltlich auf ihre Qualität überprüft werden konnten, wurde der Volltextartikel hierzu herangezogen. Es zeigte sich, dass nur 130 Veröffentlichungen kostenfrei verfügbar waren. Davon waren drei Volltextartikel in litauischer Sprache verfasst, so dass diese nur anhand des englischen Abstract ausgewertet wurden. Die übrigen Publikationen waren in Englisch, Deutsch oder Französisch geschrieben, damit konnten 127 Artikel in der Volltextversion und 52 als Abstract beurteilt werden.

## 2.6. Modifizierter Coleman Methodik Score

Um jedoch die wirkliche Qualität der Studien und ihre Einstufung als Level I Evidenz basieren beurteilen zu können, wurde der von Jakobsen et al. modifizierte Coleman Methodik Score verwendet. Der Coleman Methodik Score wurde ursprünglich entwickelt und verwendet zur Beurteilung klinischer Studien bei Patellar und Achilles Tendopathien (Coleman et al. 2000, Tallon et al. 2001). Jakobsen nahm eine Veränderung in der Kategorie des postoperativen

Rehabilitationsprotokolls vor und wendete es zur Beurteilung von Knorpeldefektbehandlung am Knie an (Jakobsen et al. 2005). Der Score beinhaltet zwei Teile und zehn Kriterien. Eine endgültige Punktzahl zwischen 0 und 100 kann erreicht werden. Ein Ergebnis von 100 Punkten weist darauf hin, dass die Studie weitestgehend Zufall, verschiedene Bias und störende Faktoren ausschließt.

Teil A: Nur eine Punktzahl kann pro Kriterium vergeben werden.

Kriterien	Anzahl oder Faktor	Punktzahl
1. Studiengröße - Anzahl der Patienten		
	>60	10
	41-60	7
	20-40	4
	<20 oder nicht angegeben	0
2. Durchschnittliche Nachuntersuchungszeit in Monaten		
	>24	5
	12-24	2
	<12, nicht angegeben oder unklar	0
3. Anzahl der angewandten chirurgischen Verfahren		
	Ein chirurgisches Verfahren	10
	Mehr als ein Verfahren, aber >90% der Untersuchten unterzogen sich nur einem Verfahren	7
	Nicht angegeben, unklar oder <90% der Untersuchten unterzogen sich nur einem Verfahren	0
4. Studientyp		
	Kontrollierte randomisierte Studie	15
	Prospektive Kohortenstudie	10
	Retrospektive Kohortenstudie	0
5. Diagnostische Gewissheit		

Bei allen	5
In 80%	3
In <80%	0

#### 6. Beschreibung des operativen Verfahrens

Gut (Technik und erforderliche Details angegeben)	5
Befriedigend (nur die Technik ohne Ausarbeitung angegeben)	3
Unzureichend, nicht genannt oder unklar	0

#### 7. Beschreibung der postoperativen Rehabilitation

Gut beschrieben	10
Nicht adäquat beschrieben	5
Nicht berichtet	0

Teil B: Punkte können für jede zutreffende Aussage gegeben werden.

Kriterien:	Anzahl oder Faktor	Punktzahl
1. Ergebniskriterien	Ergebnismaßstab klar festgesetzt	2
	Zeitpunkt der Ergebnisfeststellung klar genannt (nach dem Eingriff oder im Verlauf)	2
	Verwendung von Ergebniskriterien mit hoher Zuverlässigkeit	3
	Verwendung von Ergebniskriterien mit hoher Empfindlichkeit	3
2. Verfahren für das bewertete Ergebnis		
	Untersuchungspersonen wurden angeworben (Ergebnis nicht aus der chirurgischen Akte übernommen)	5
	Vom Chirurgen unabhängiger Untersucher	4
	Schriftliche Einschätzung	3

Vervollständigung der Einschätzung durch die Untersuchten selbst, mit nur geringer Hilfe durch den Untersucher 3

### 3. Beschreibung der Untersuchungspersonenauswahl

Auswahlkriterien sind beschrieben und unvoreingenommen	5
Anwerbungsrate ist beschrieben und ist >80%	5
Ist <80%	3
Kein Ausschluss von Untersuchungspersonen ohne zufrieden stellende Erklärung oder 100% Teilnahme	5

Zu Punkt 3. in Teil A bedeute nur ein chirurgisches Verfahren wurde angewendet, dass keine ergänzenden Eingriffe, wie Umstellungsosteotomie, Bandrekonstruktion oder Meniskusresektion durchgeführt wurden und dass, das aktuell untersuchte Operationsverfahren nicht das zweite oder dritte angewandte Operationsverfahren ist.

Zu Punkt 1. in Teil B wurde als Ergebniskriterium mit hoher Zuverlässigkeit bei der Behandlung von Knorpeldefekten am Knie der Lysholm Score eingestuft (Kocher et al. 2004). Ebenso konnte der IKDC und der OAS-Score als zuverlässiges Kriterium gewertet werden (Smith et al. 2005 und van den Borne et al. 2007). Für die vielen anderen Scores, welche zum Teil eine hohe Zuverlässigkeit als Ergebniskriterium bei der Einschätzung und Behandlung von Osteoarthritis, Band- oder Meniskusschäden aufweisen, wurde dies bei der Knorpeldefektbehandlung am Knie bislang nicht belegt. Daher konnten Studien, welche entsprechende Scores verwendeten keine Punkte in diesem Abschnitt erhalten. Für Ergebniskriterien mit hoher Empfindlichkeit wurde in der Literatur das MRI genannt (Spahn et al. 2007). Dieses wurde aber auch als ein zuverlässiges Kriterium bewertet (Marlovits et al. 2006). Da das gleiche Verfahren nicht für beide Ergebniskriterien Punkte erhalten kann, wurde es nur bei den Ergebniskriterien mit hoher Empfindlichkeit gewertet. Die Beurteilung von Kriterien, wie der klinische Aspekt während einer Kontrollarthroskopie oder die dabei entnommene Histologie, werden in der Literatur nicht eingestuft. Diese sind bei einem beschwerdefreien Patienten nicht indiziert, müssen jedoch, wenn sie gewonnen werden und ein gutes Ergebnis zeigen, mit der entsprechenden Punktzahl bewertet werden.

### **2.6.1. Kontrolle der Punktevergabe**

Von diesen 179 Veröffentlichungen wurden dieselben 20 Artikel zwei fachkundigen Beurteilern vorgelegt, welche die Bewertung anhand des modifizierten Coleman Methodik Score unabhängig voneinander vornahmen, um eine objektive Bewertung der Studien sicher zu stellen.

### **2.7. Aufschlüsselung der Veröffentlichungen**

Die bis zu diesem Punkt durchgeführte Auswertung beurteilte bislang die Qualität der Veröffentlichung, nicht jedoch der beschriebenen Studie. Bei der Einstufung in die evidenzbasierten Level und bei der Punktevergabe im Coleman Methodik Score zeigte sich, dass viele Artikel keine eigene Studie beschrieben. Um diese Publikationen auszusortieren, wurden die bislang erhobenen Werte zusammengefasst und es fielen damit 46 Artikel weg. Die übrigen 133 Artikel und ihre Punktzahl, in den einzelnen Rubriken im modifizierten CMS, sind nach Autoren im Anhang alphabetisch aufgelistet.

### **2.8. Beurteilung der operativen Verfahren anhand des Lysholm Score**

Von den 133 durchgeführten Studien verwendeten 23 Autoren den Lysholm Score zur Beurteilung des postoperativen Ergebnisses (siehe Anhang). Dieser wurde abschließend herangezogen um zu ermitteln, welches operative Verfahren ein gutes postoperatives Ergebnis erbringt.

### **2.9. Beschreibung der verwendeten Statistik**

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 17.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwerte, während als Streumaße die Standardabweichungen gewählt wurden.

Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels des Shapiro-Wilk-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Während einige der getesteten Variablen keine Normalverteilung aufwiesen (Shapiro-Wilk-Test:  $p < 0,05$ ), konnte für andere Variablen eine Normalverteilung berechnet werden (Shapiro-Wilk-Test:  $p \geq 0,05$ ). Bei den Vergleichen der Stichproben wurden

daher Tests für normalverteilte Stichproben und nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen.

Beim Vergleich von mehr als 2 unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wurde der H-Test nach Kruskal und Wallis eingesetzt, während beim Vergleich von mehr als 2 unabhängigen, normalverteilten Stichproben die einfaktorielle ANOVA Anwendung fand. Zur weiteren Differenzierung, welche Parameter der ANOVA sich unterschieden, wurde bei signifikantem Ergebnis der ANOVA als post hoc Tests der Bonferroni-Test und der LSD-Test mit multiplen t-Testungen durchgeführt.

Zwei verbundene, normalverteilte Stichproben wurden mittels des t- Tests für gepaarte Stichproben verglichen.

Der Korrelation zwischen zwei Parametern wurde durch den Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Dabei wurde der Korrelationskoeffizient nach folgender Einteilung bewertet:

$r < 0,2$	sehr geringe Korrelation
$r = 0,2 - 0,5$	geringe Korrelation
$r = 0,5 - 0,7$	mittlere Korrelation
$r = 0,7 - 0,9$	hohe Korrelation
$r = > 0,9$	sehr hohe Korrelation

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant angenommen wurde.

In den grafischen Darstellungen, die ebenfalls mit SPSS erstellt wurden, wurden zur Veranschaulichung der Mediane und Quartilsabstände Boxplots verwendet. Während in den Boxen der Median sowie die 25.-75. Perzentile aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind. Die Ausreißer sind dabei Werte, die zwischen 1 1/2 - 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; sie sind in den Grafiken als Kreise dargestellt, während Extremwerte mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden und als Kreuzchen aufgetragen sind.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Häufigkeitsverteilung der Studien

##### 3.1.1. Häufigkeitsverteilung der Studien nach Therapie und Jahr

Im Zeitraum von Januar 2002 bis Dezember 2007 wurden mit Hilfe von Datenbanken und einer Suchmaschine 133 Artikel gefunden. Von diesen 133 Veröffentlichungen beschreiben 48 Artikel als Behandlungstherapie bei Knorpeldefekten am Knie die autologe Chondrozytenimplantation bzw.-transplantation. Die matrixgekoppelte autologe Chondrozytenimplantation bzw.-transplantation wird in 19 Publikationen ausgewertet. Als weitere Therapieoption wird die Mikrofrakturierung in 13 Artikel erläutert. Erwähnung findet die OATS oder Mosaikplastik in 40 Artikeln. Für die vergleichenden Studien gibt es eine Publikation, welche ACI und MACI untersucht. Ein Vergleich zwischen ACI und Mikrofrakturierung wird in zwei Artikel gezogen. Fünf Veröffentlichungen beziehen sich auf ACI und OATS. Auch der Vergleich zwischen MACI und Mikrofrakturierung wird einmal gezogen. OATS und Mikrofrakturierung werden in vier Artikeln verglichen.

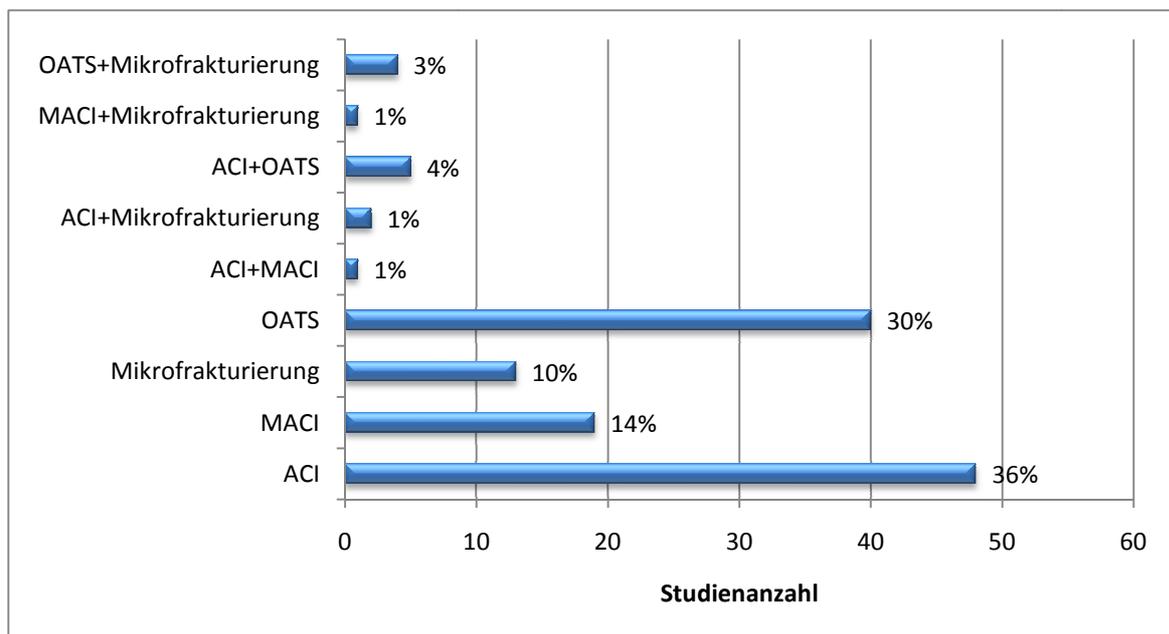


Abbildung 1: Studienanzahl nach dem Therapieverfahren über den Gesamtzeitraum

Somit zeigt sich, dass der größte Anteil der Studien mit 36% die Therapie mittels ACI betrifft. Das am zweithäufigsten beschriebene Behandlungsverfahren ist die OATS-Plastik mit 30%. Auf die MACI fallen 14% der Artikel und sie wird somit am dritthäufigsten erwähnt. Mit

10% der Publikationen befasst sich die Mikrofrakturierung, an vierter Stelle, gefolgt von den vergleichenden Studie ACI mit OATS mit 4% an fünfter Stelle. OATS vergleichend mit Mikrofrakturierung schließt sich hieran mit 3%. Je 1% der Artikel fallen auf die Gegenüberstellung von ACI mit Mikrofrakturierung, MACI mit Mikrofrakturierung und ACI mit MACI.

### 3.1.2. Häufigkeitsverteilung der Studien nach Veröffentlichungsjahr

Betrachtet man die Studien auf die Jahre verteilt, finden sich im ersten untersuchten Jahr 2002, 15 Artikel zur Knorpeldefektbehandlung am Knie. 24 Studien wurden im darauf folgenden Jahr 2003 erarbeitet. Für 2004 können 16 Publikationen erfasst werden. In 2005 finden sich 27 Artikel, wohingegen bereits im Folgejahr 2006 die Zahl der Studien auf 22 zurückgeht. Die meisten Veröffentlichungen fallen auf 2007 mit 29 Stück.

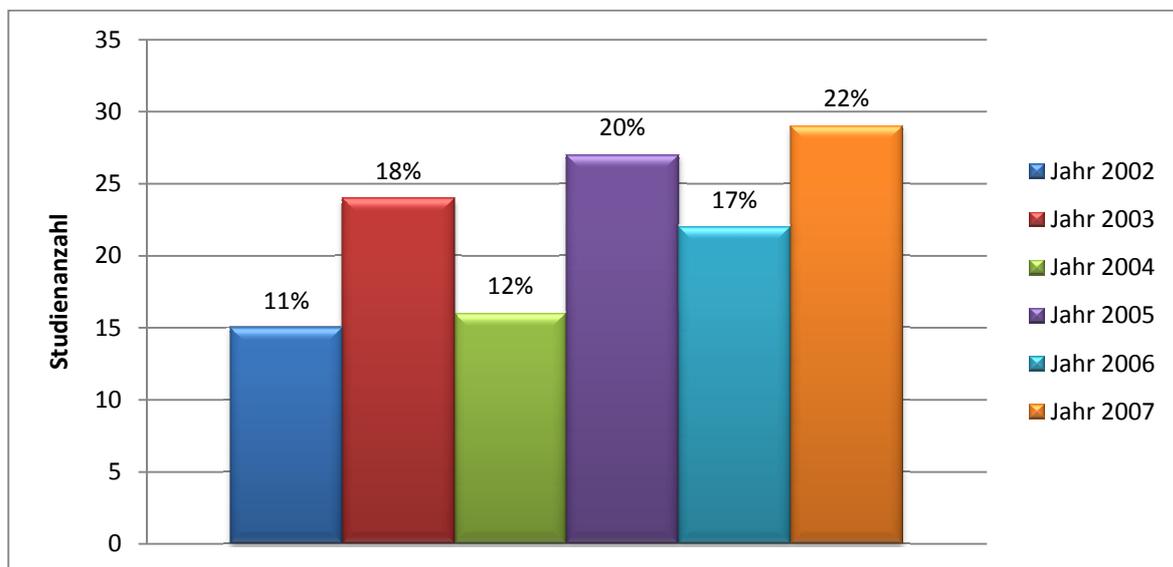


Abbildung 2: Studienanzahl nach dem Publikationsjahr

Prozentual ergibt sich, dass 22% der Studien im letzten untersuchten Jahr 2007 veröffentlicht wurden. 20% der Publikationen stammen aus dem Jahr 2005, dicht gefolgt mit 18% im Jahr 2003 und 17% im Jahr 2006. Im Jahr 2004 waren es 12% und 11% der Artikel entfallen auf das Jahr 2002.

### 3.1.3. Häufigkeitsverteilung der Studien im Jahr 2002

Veröffentlichungen über die vier festgelegten Therapieverfahren zur Knorpeldefektbehandlung am Knie erfolgten mit vier Artikeln über die ACI und 11 über die OATS-Plastik.

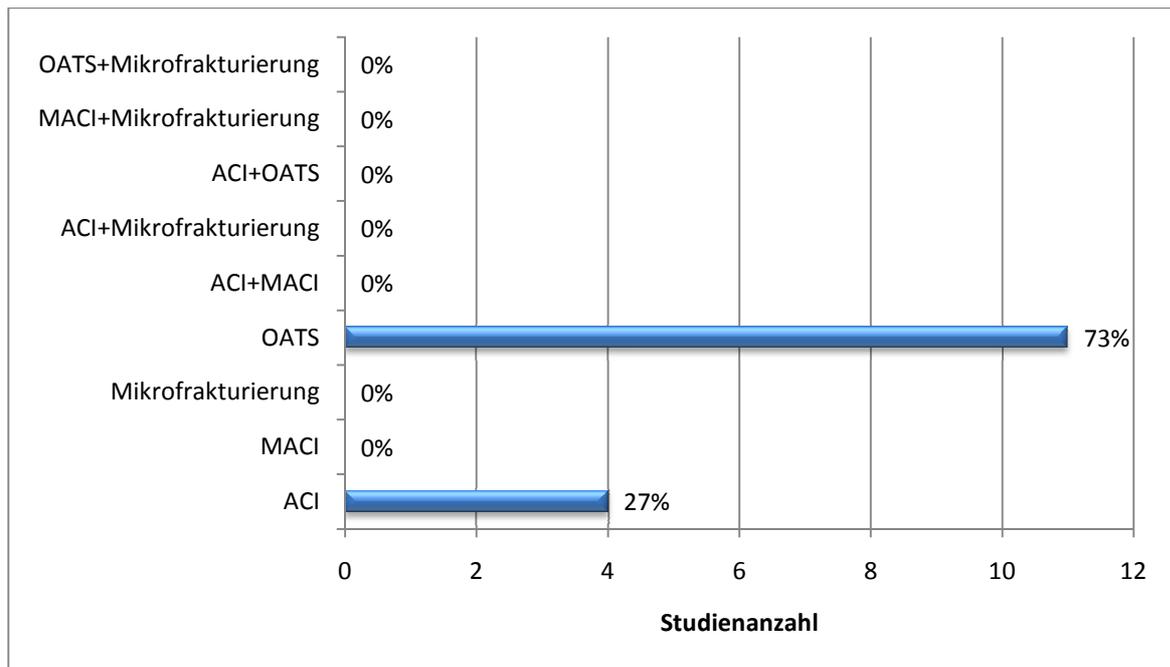


Abbildung 3: Studienanzahl nach dem Therapieverfahren im Jahr 2002

In Prozent ergibt dies: mit 73% der verfassten Studien wurde am häufigsten die OATS-Therapie beschrieben. Die übrigen 27% entfallen auf die ACI.

### 3.1.4. Häufigkeitsverteilung der Studien im Jahr 2003

Von den 24 erschienenen Artikeln betrafen sieben die autologe Chondrozytenimplantation. Es wurden vier Studien zu MACI veröffentlicht und zwei zur Mikrofrakturierung. Auf die OATS-Plastik entfielen sieben Publikationen. Der Vergleich ACI mit OATS wurde dreimal gezogen und einmal OATS mit Mikrofrakturierung.

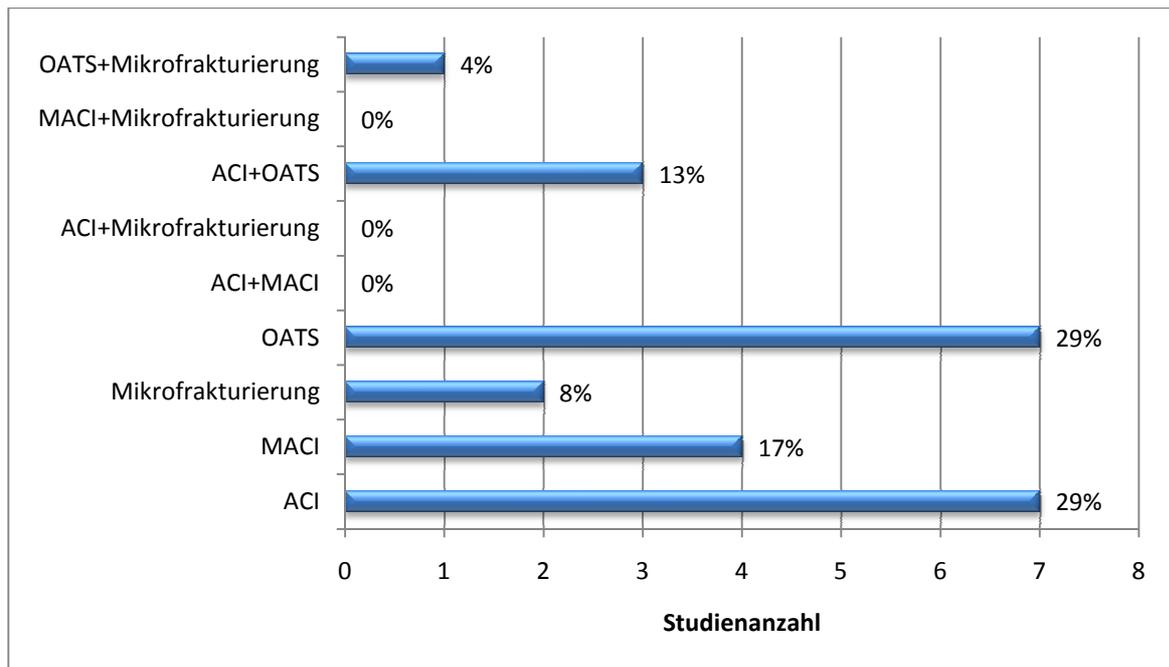


Abbildung 4: Studienanzahl nach dem Therapieverfahren im Jahr 2003

Die Verteilung ergibt je 29% für Artikel über ACI und OATS diese führen damit die Häufigkeitsverteilung an. An dritter Stelle steht im Jahr 2003 mit 17% der Veröffentlichungen MACI. Die vergleichende Studie von ACI mit OATS nimmt mit 13% den vierten Platz ein. Der fünfte Platz wird mit 8% von Publikationen über die Mikrofrakturierung belegt. Immerhin noch 4% der Artikel beschreiben den Vergleich zwischen OATS und Mikrofrakturierung. Keine Erwähnung finden 2003 Studien welche ACI mit Mikrofrakturierung vergleichen ACI mit MACI oder MACI mit Mikrofrakturierung.

### 3.1.5. Häufigkeitsverteilung der Studien im Jahr 2004

Im Jahr 2004 wurden sechs Artikel über OATS und fünf Artikel über ACI geschrieben. Für MACI konnten zwei Studienveröffentlichungen gefunden werden. Mikrofrakturierung wurde einmal erwähnt als Einzelstudie, einmal im Vergleich mit MACI und einmal im Vergleich mit OATS.

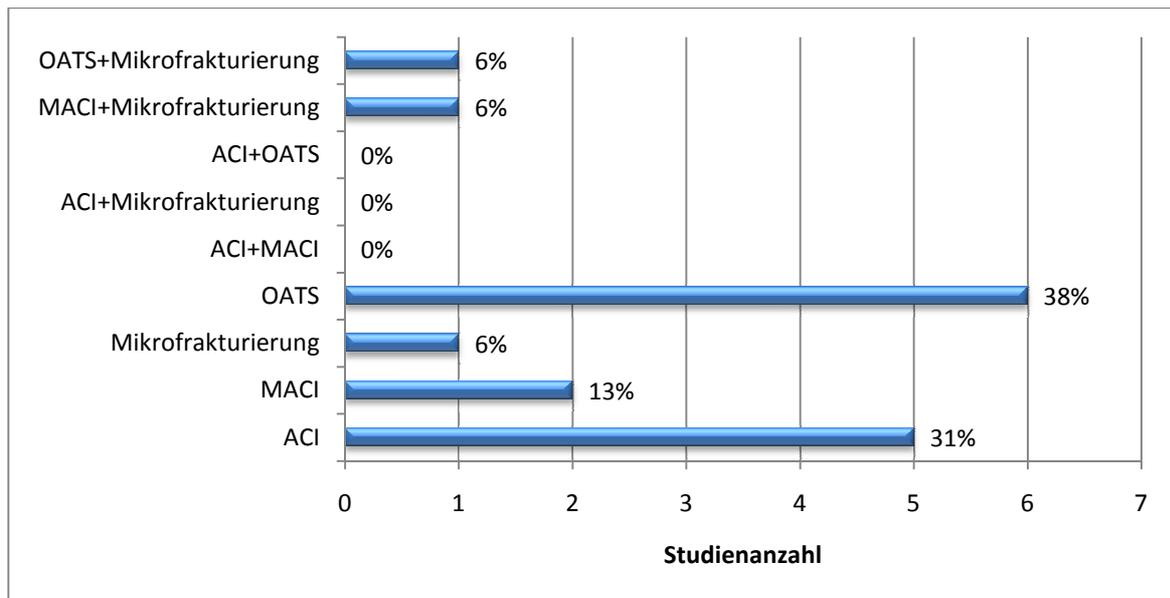


Abbildung 5: Studienanzahl nach dem Therapieverfahren im Jahr 2004

Prozentual ergibt sich somit eine Verteilung von 38% für Studien über OATS und 31% über ACI, damit verteilt sich der erste und zweite Platz im Jahr 2004 auf diese beiden Studien. Dreizehn Prozent entfallen auf Publikationen über MACI. Dies bedeute die dritthäufigsten Studien wurden über MACI herausgebracht. Somit liegen sie vor der Mikrofrakturierung mit 6%, der Vergleichsstudie MACI mit Mikrofrakturierung und der Studie OATS mit Mikrofrakturierung, welche sich gemeinsam den fünften Rang teilen.

### 3.1.6. Häufigkeitsverteilung der Studien im Jahr 2005

Die autologe Chondrozytenimplantation wurde 2005 neun Mal in einem Artikel bearbeitet. Studien über MACI und über Mikrofrakturierung erschienen in diesem Jahr je vier Stück. Veröffentlichungen über OATS gab es sechsmal. Eine vergleichende Studie ACI mit MACI wurde gefunden. ACI und OATS wurden zweimal in einem Artikel gegenübergestellt, dies erfolgte einmal mit OATS und Mikrofrakturierung.

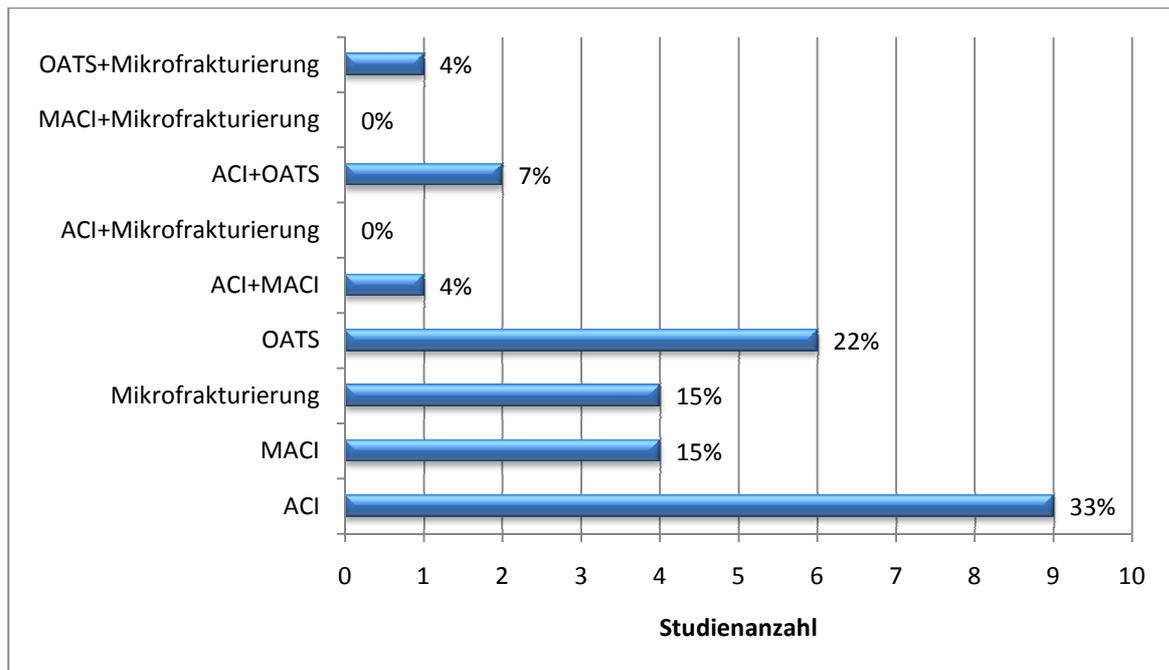


Abbildung 6: Studienanzahl nach dem Therapieverfahren im Jahr 2005

Der größte prozentuale Anteil wird mit 33% der Veröffentlichungen von ACI belegt. An zweiter Stelle stehen Artikel über OATS mit 22%. Mit je 15% der Publikationen über MACI und Mikrofrakturierung sind diese, die am dritthäufigsten beschriebenen Therapien. Ihnen folgt mit 7% die vergleichende Studie von ACI mit OATS auf dem fünften Rang. Platz sechs teilen sich mit je 4% der Artikel, ACI mit MACI und OATS mit Mikrofrakturierung vergleichend. Die übrigen vergleichenden Studien fanden in diesem Jahr keine Erwähnung.

### 3.1.7. Häufigkeitsverteilung der Studien im Jahr 2006

Sieben Studien betrafen ACI als Therapie bei der Knorpeldefektbehandlung im Kniegelenk. Über MACI wurden fünf Publikationen verfasst ebenso über Mikrofrakturierung. Im Jahr 2006 konnten vier Artikel über OATS gefunden werden, vergleichend OATS mit Mikrofrakturierung ein Artikel. Vergleichende Studien zwischen ACI und MACI, ACI und Mikrofrakturierung, ACI und OATS sowie MACI und Mikrofrakturierung wurden 2006 nicht veröffentlicht.

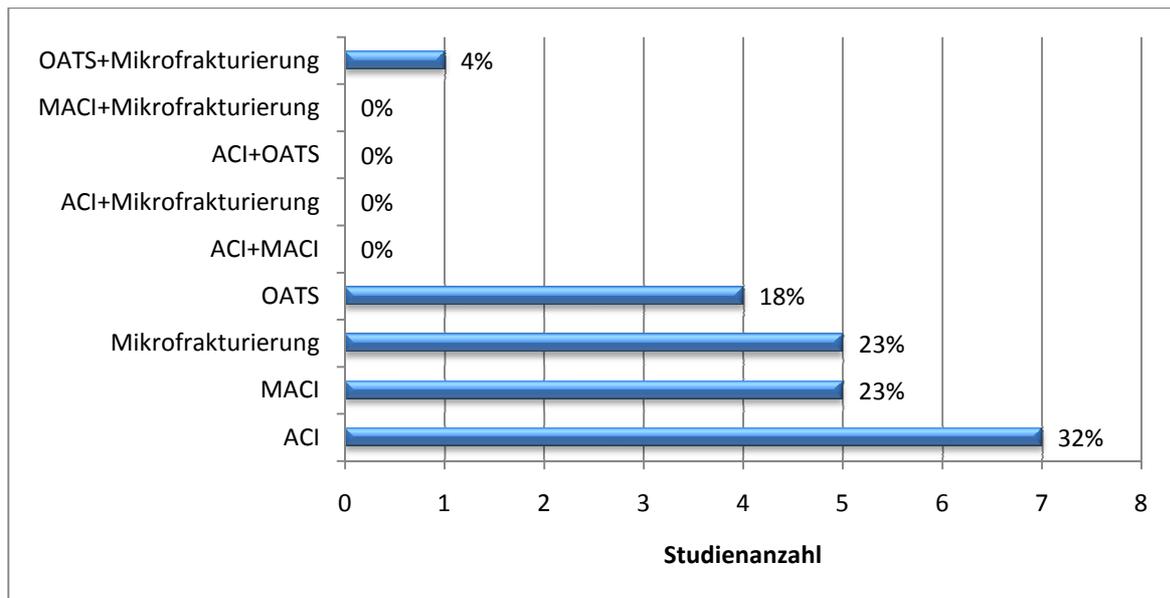


Abbildung 7: Studienanzahl nach dem Therapieverfahren im Jahr 2006

Auch im Jahr 2006 waren die meisten Veröffentlichungen mit 32% über ACI erschienen. Studien über MACI und über Mikrofrakturierung wurden mit 23% am zweithäufigsten publiziert, gefolgt von OATS mit 18% der Artikel. Als einzige vergleichende Studie wurde mit 4% OATS und Mikrofrakturierung erwähnt.

### 3.1.8. Häufigkeitsverteilung der Studien im Jahr 2007

Im Jahr 2007 wurden 16 Artikel über ACI veröffentlicht. Vier Studien zu MACI konnten gefunden werden und eine zu Mikrofrakturierung. Die Therapie mit OATS wurde sechsmal publiziert. An vergleichenden Studien gab es zwei Artikel zu ACI und Mikrofrakturierung.

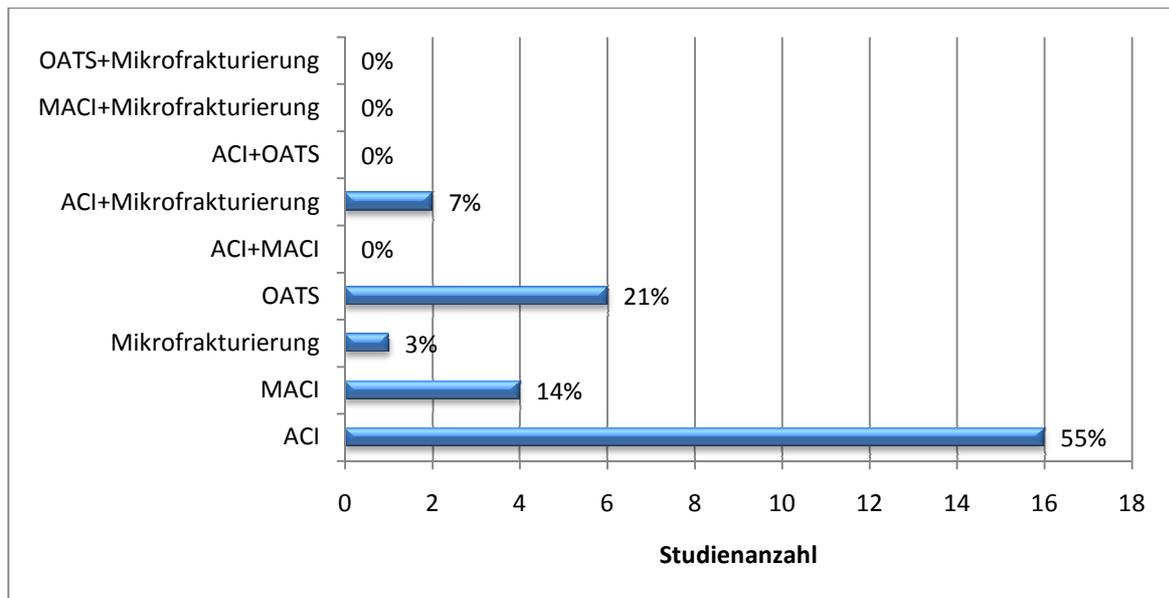


Abbildung 8: Studienanzahl nach dem Therapieverfahren im Jahr 2007

Die meisten Artikel über ACI erschienen im Jahr 2007 und waren somit deutlich, mit 55% am häufigsten. Studien über OATS folgten mit 21% an zweiter Stelle. Den dritten Rang belegt MACI mit 14%. Sieben Prozent entfallen sowohl auf Publikationen über ACI mit Mikrofrakturierung und ist damit am viert häufigsten. Hieran schließt sich auf Platz fünf mit 3% der Veröffentlichungen eine Studie über Mikrofrakturierung an.

### 3.2. Häufigkeitsverteilung der Level of Evidence

#### 3.2.1. Häufigkeitsverteilung der Level of Evidence über den Gesamtzeitraum

Es fanden sich in den untersuchten sechs Jahren 133 Artikel, davon erreichten nur zehn Veröffentlichungen den Level I. Level II konnte noch von fünf Studien erreicht werden. Die Einstufung zum Level III gelang bei sieben Publikationen. Hingegen 111 Artikel mussten dem Level IV zugeordnet werden.

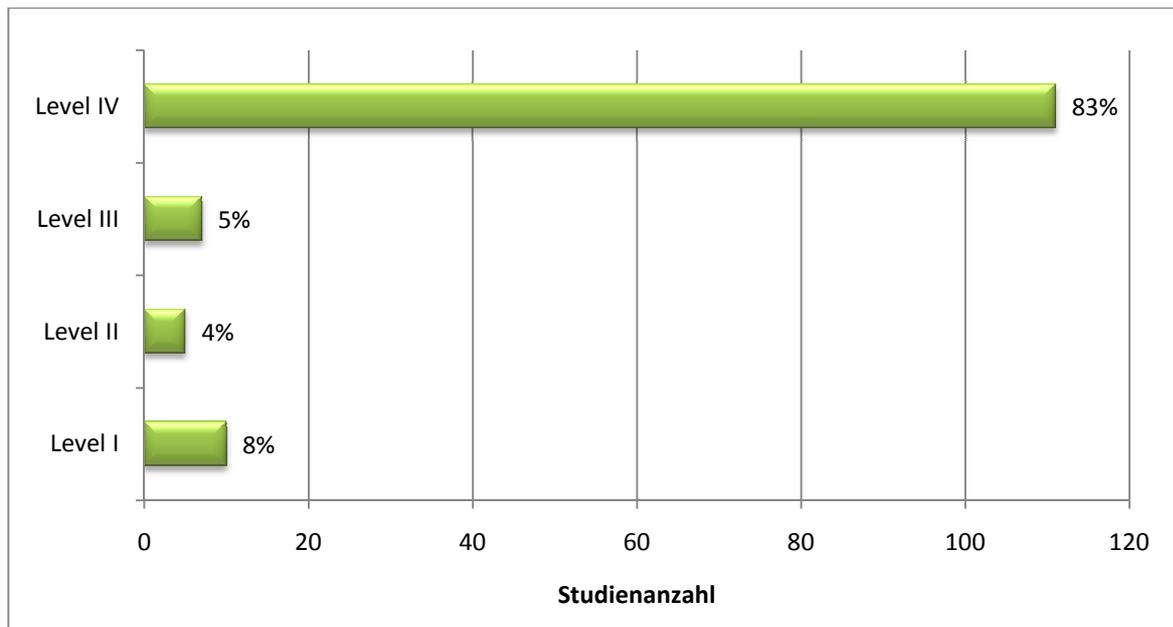


Abbildung 9: Studienanzahl nach dem Level of Evidence über den Gesamtzeitraum

Dies besagt, dass der größte Anteil der Artikel mit 83% nur Level IV erreicht. Bereits Level III wurde von nur noch 5% der Studien erlangt. Nur 4% der Veröffentlichungen entsprachen den Kriterien für Level II, wohin gegen 8% die Anforderungen für Level I erfüllten.

### 3.2.2. Häufigkeitsverteilung der Level of Evidence nach Veröffentlichungsjahr

Bezogen auf die einzelnen Jahre ergibt dies für 2002, dass von den 15 Artikeln alle Level IV zugeordnet werden mussten. Im Jahr 2003 erreichte eine Publikation Level I, eine Level II und eine III. Level IV wurden 21 Stück zugeteilt. Für das darauf folgende Jahr 2004 bringt die Auszählung drei Level I, eine Level III und 13 Level IV Studien. Die Kriterien für Level I wurden 2005 von drei Veröffentlichungen erfüllt, für Level II von zwei, für Level III von drei und für Level IV von 19. Betrachtet man das Jahr 2006 zeigt sich eine Studienverteilung von zwei im Level I, je eine im Level II und III sowie 19 Level IV Studien. Vergleichbar finden sich 2007 eine Level I, eine Level II, eine Level III und 24 Level IV Publikationen.

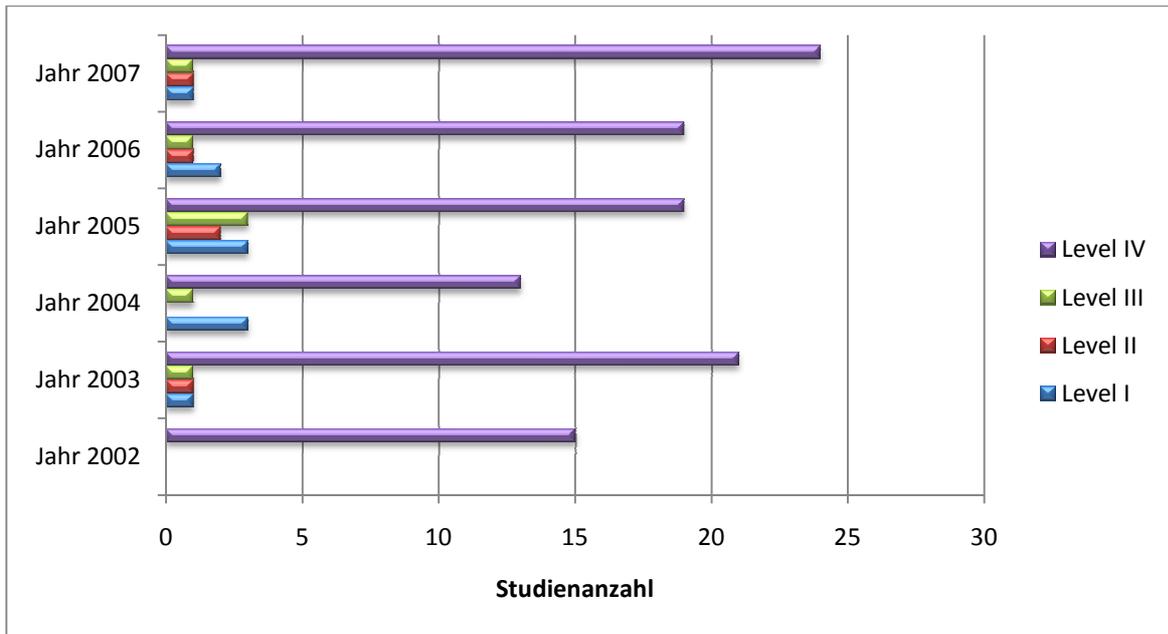


Abbildung 10: Studienanzahl nach dem Level of Evidence pro Jahr

### 3.2.3. Häufigkeitsverteilung der Level of Evidence im Jahr 2002

Im ersten untersuchten Jahr zeigt sich, dass 100% der Studien nur Level IV zugeordnet werden konnten.

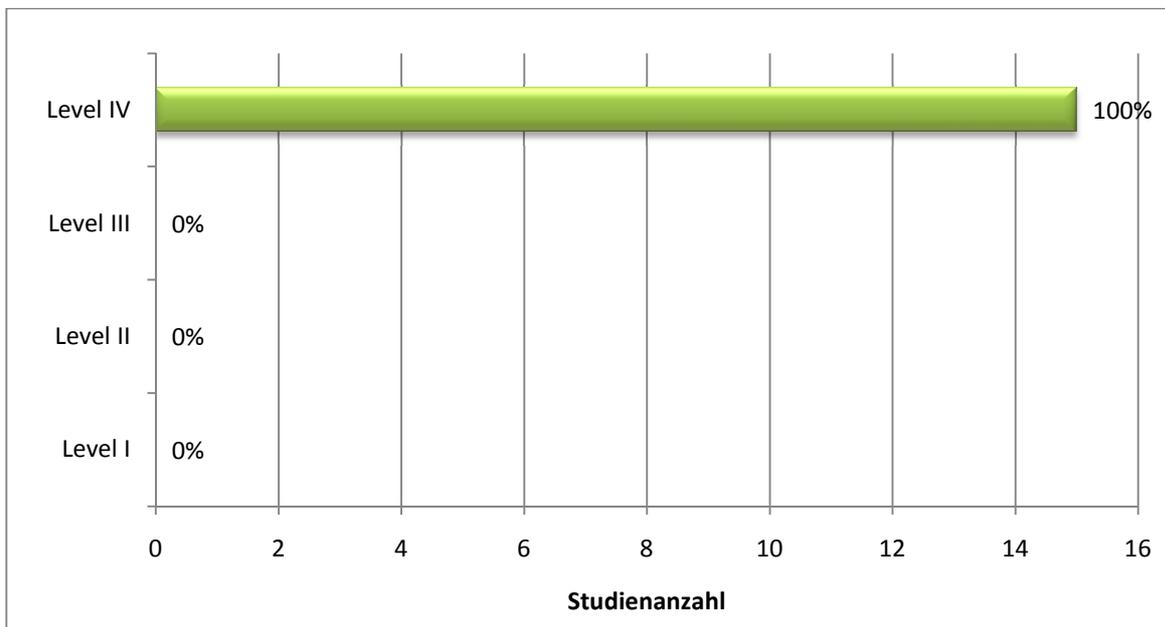


Abbildung 11: Studienanzahl nach dem Level of Evidence im Jahr 2002

### 3.2.4. Häufigkeitsverteilung der Level of Evidence im Jahr 2003

Im folgenden Jahr konnten bereits je vier Prozent der Artikel Level I erreichen und drei Prozent Level III. Level IV wurden 88% zugeteilt. Also verbesserte sich die Qualität der Veröffentlichungen im Vergleich zum Vorjahr.

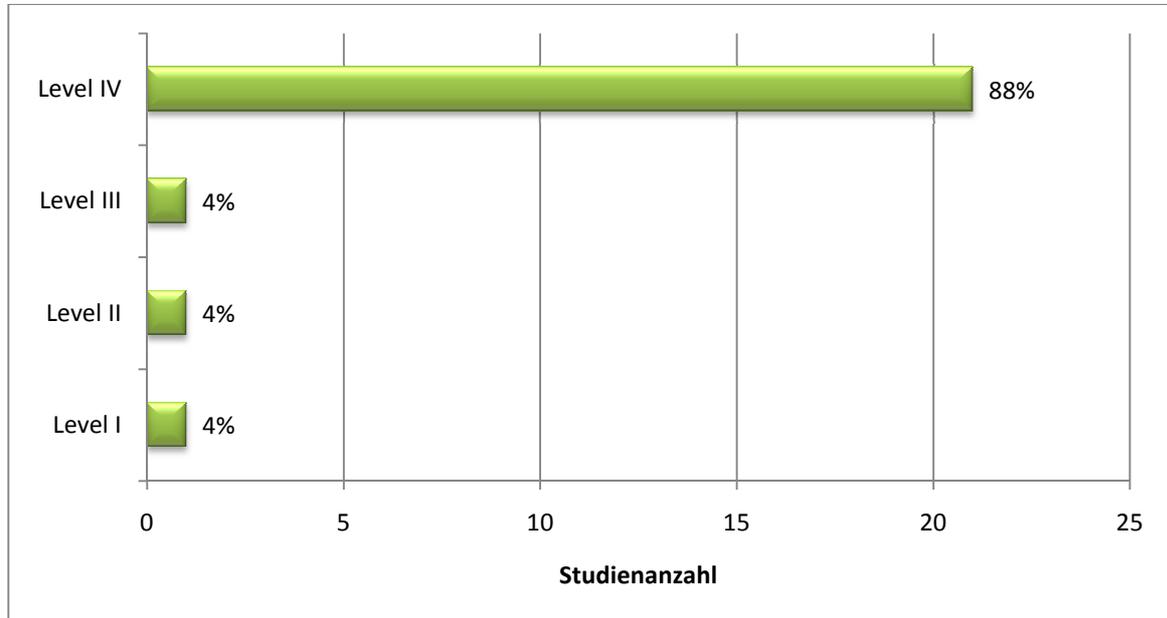


Abbildung 12: Studienanzahl nach dem Level of Evidence im Jahr 2003

### 3.2.5. Häufigkeitsverteilung der Level of Evidence im Jahr 2004

Betrachtet man den gesamten Untersuchungszeitraum erreichten Artikel im Jahr 2004 prozentual mit 18% am zweithäufigsten Level I. Level III war mit sechs Prozent der Publikationen noch am dritthäufigsten vertreten. Aber auch in diesem Jahr waren Level IV Studien mit 76% der größte Anteil.

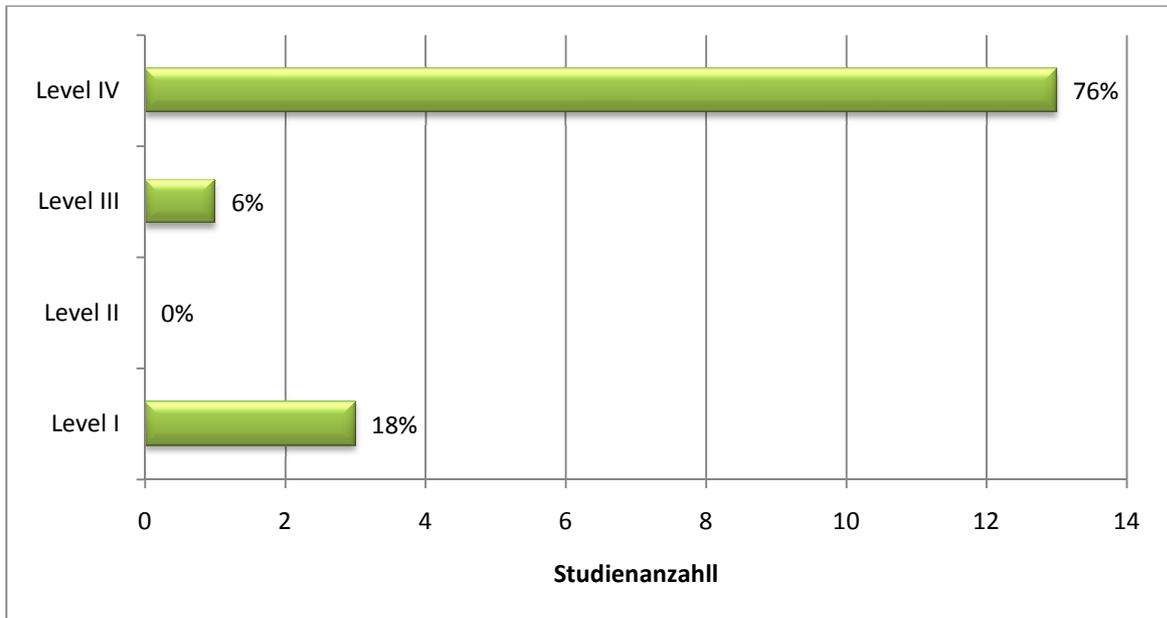


Abbildung 13: Studienanzahl nach dem Level of Evidence im Jahr 2004

### 3.2.6. Häufigkeitsverteilung der Level of Evidence im Jahr 2005

Das qualitativ beste ausgewertete Jahr war 2005, denn 30% der Veröffentlichungen waren besser als Level IV. Elf Prozent entfielen auf Level I sowie auf Level III und auch Level II war mit acht Prozent der Artikel über den gesamten Untersuchungszeitraum bislang erstmals vertreten. Doch auch 2005 erreichten 70% nur Level IV.

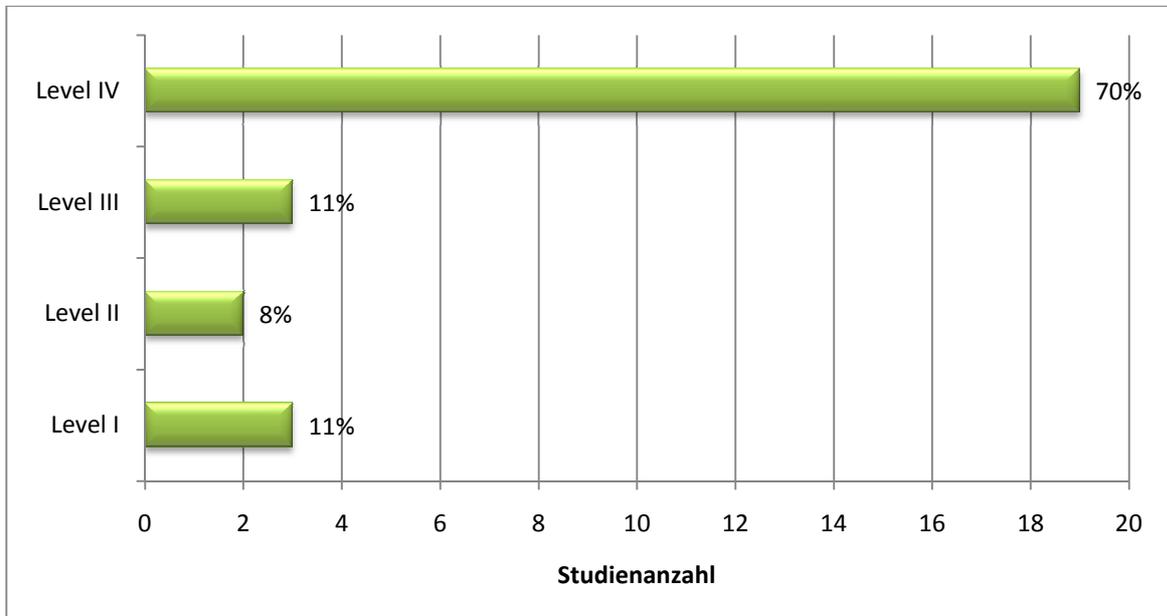


Abbildung 14: Studienanzahl nach dem Level of Evidence im Jahr 2005

### 3.2.7. Häufigkeitsverteilung der Level of Evidence im Jahr 2006

Betrachtet man die Verteilung im Jahr 2006 sieht man auch in diesem Jahr eine Dominanz der Level IV Studien mit 83%. Level I können neun Prozent und Level II und III können nur vier Prozent der Artikel zugeordnet werden.

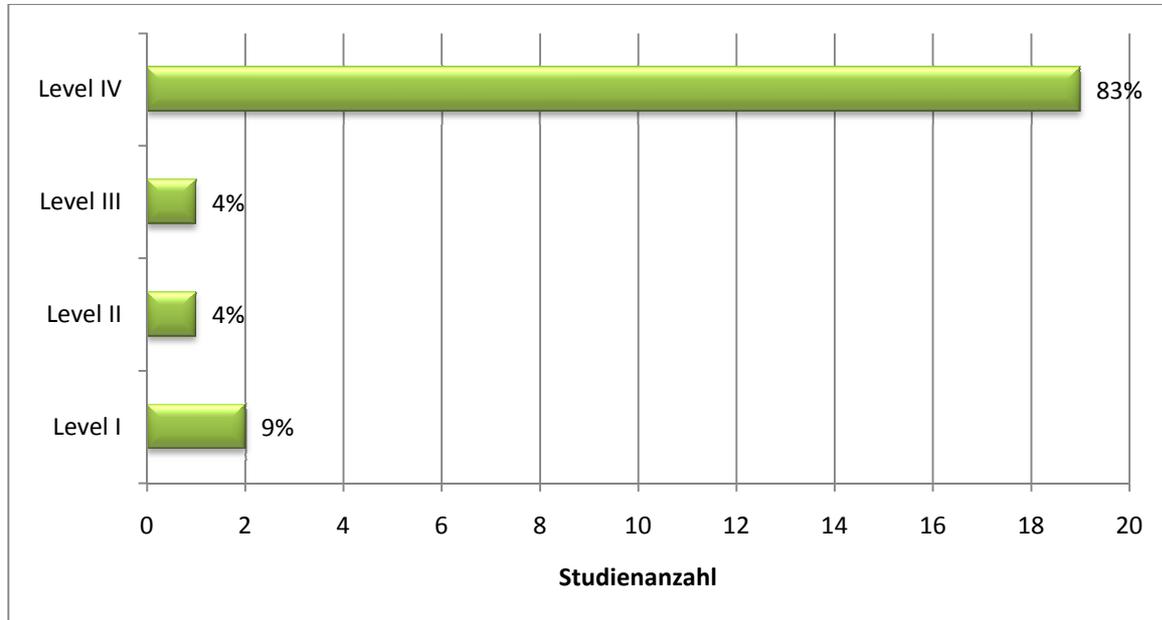


Abbildung 15: Studienanzahl nach dem Level of Evidence im Jahr 2006

### 3.2.8. Häufigkeitsverteilung der Level of Evidence im Jahr 2007

Das letzte ausgewertete Jahr erbrachte auch hier eine deutliche Präsenz der Artikel, welche Level IV erreichten mit 88%. Jeweils vier Prozent der im Jahr 2007 erschienen Studien hatten das EbM Level I, II und III.

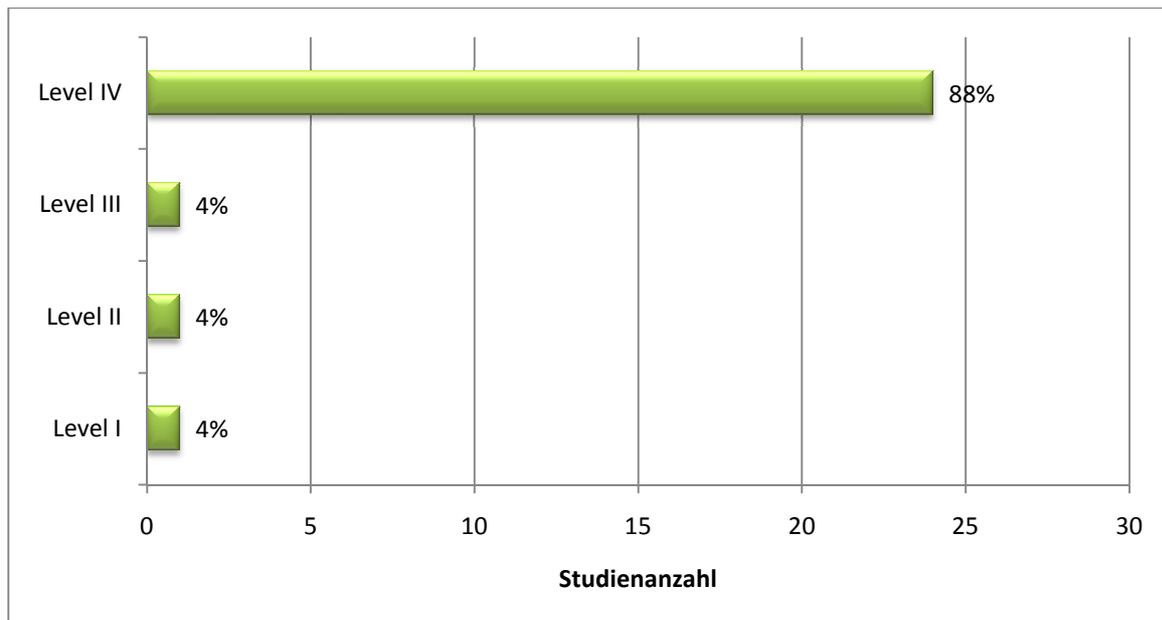


Abbildung 16: Studienanzahl nach dem Level of Evidence im Jahr 2007

### 3.3. Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score

#### 3.3.1. Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score über den Gesamtzeitraum

Zur Beurteilung der inhaltlichen Qualität der Studien wurde der modifizierte Coleman Methodik Score herangezogen. Über den gesamten Untersuchungszeitraum betrachtet, erreichte ein Artikel eine Punktezahl zwischen eins und 10. Es wurden viermal Punkte zwischen 11 und 20 vergeben. Auf Werte von 21 bis 30 gelangen 10 Veröffentlichungen. In die Gruppe mit Punkten zwischen 31 und 40 und 41 und 50 kommen je 16 Publikationen. Es erzielen 26 Studien einen Punktwert von 51 bis 60. Neunundzwanzig Artikel erreichen zwischen 61 und 70 Punkte. Auf einen Punktwert zwischen 71 und 80 kommen 18 Veröffentlichung und 10 auf einen Wert zwischen 81 und 90. Jedoch nur 3 Studien konnten über 90 Punkte erzielen.

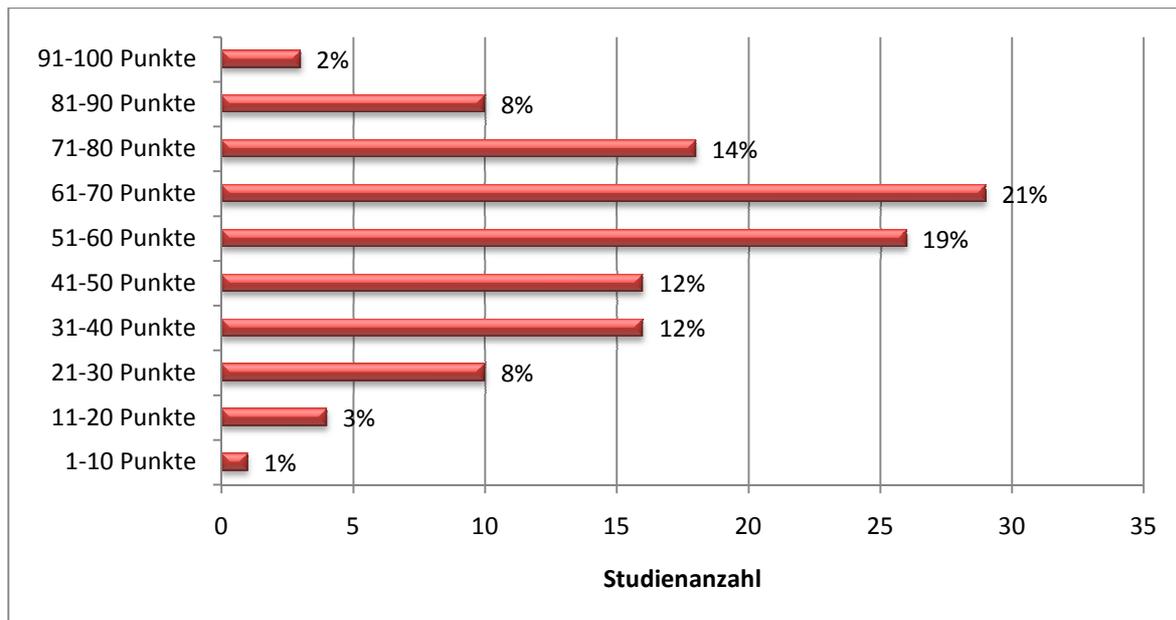


Abbildung 17: Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score über den Gesamtzeitraum

Mit nur einem Prozent sind am wenigsten Artikel erschienen, welche zwischen 1 und 10 Punkte erreichten. Mit zwei Prozent folgt hiernach die beste Gruppe mit Werten von 91 bis 100 Punkte. Ein gering höherer Prozentsatz nämlich drei Prozent wurde in der mangelhaften Gruppe mit Werten zwischen 11 und 20 Punkten erzielt. Acht Prozent gelangten sowohl in die zweitbeste Gruppe mit Punkten zwischen 81 und 90 als auch in die drittschlechteste Gruppe mit 21 bis 30 Punkten. Hierauf folgen mit je 12% die Gruppen mit 31 bis 40 Punkten und 41 bis 50 Punkten. Zwischen 71 und 80 Punkten erreichten 14%. Die beiden höchsten Prozentsätze werden in den mittleren Gruppen mit 19% in der Gruppe 51 bis 60 und 21% in der Gruppe mit Werten zwischen 61 und 70 erzielt.

Der modifizierte Coleman Methodik Score korreliert schwach positiv mit dem Publikationsjahr mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,237$ .

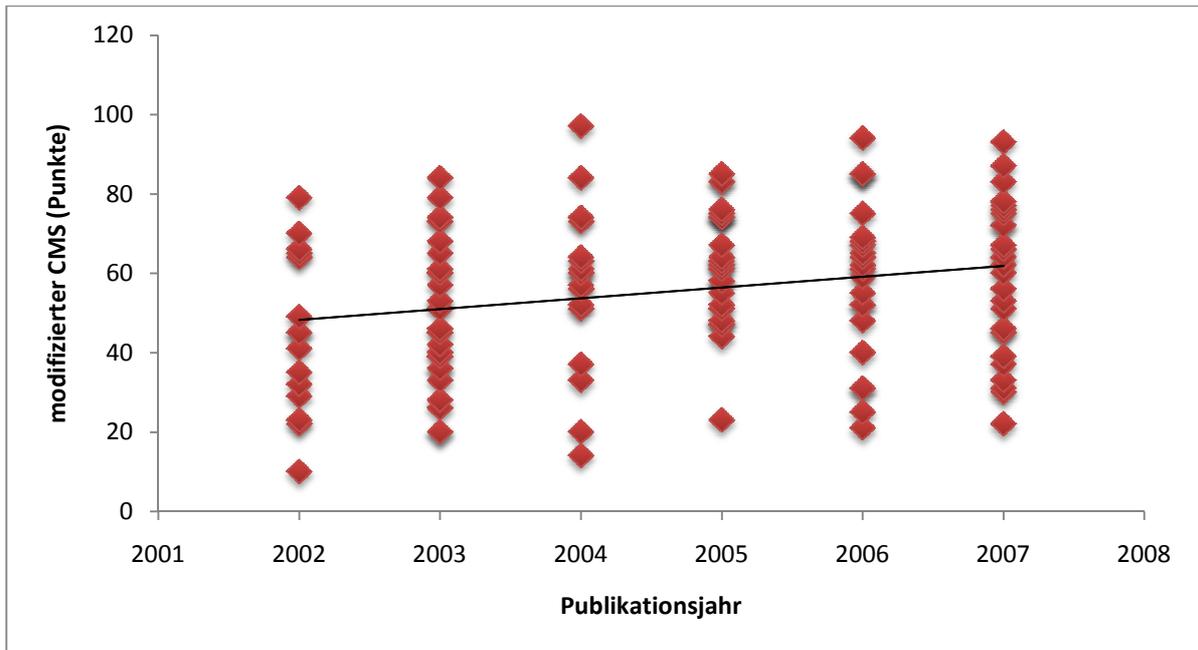


Abbildung 18: Korrelation zwischen modifiziertem CMS und Publikationsjahr

### 3.3.2. Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score im Jahr 2002

Betrachtet man das Jahr 2002 findet man vier Publikationen mit Punkten zwischen 41 und 50 und zwischen 61 und 70. Drei Artikel erreichten Werte von 21 bis 30. Auf eine Punktezahl zwischen 31 und 40 kommen zwei Veröffentlichungen. Ebenso zwei Studien erzielten eine Punktesumme von 71 bis 80. Ein höherer Punktwert wurde in im Jahr 2002 nicht vergeben.

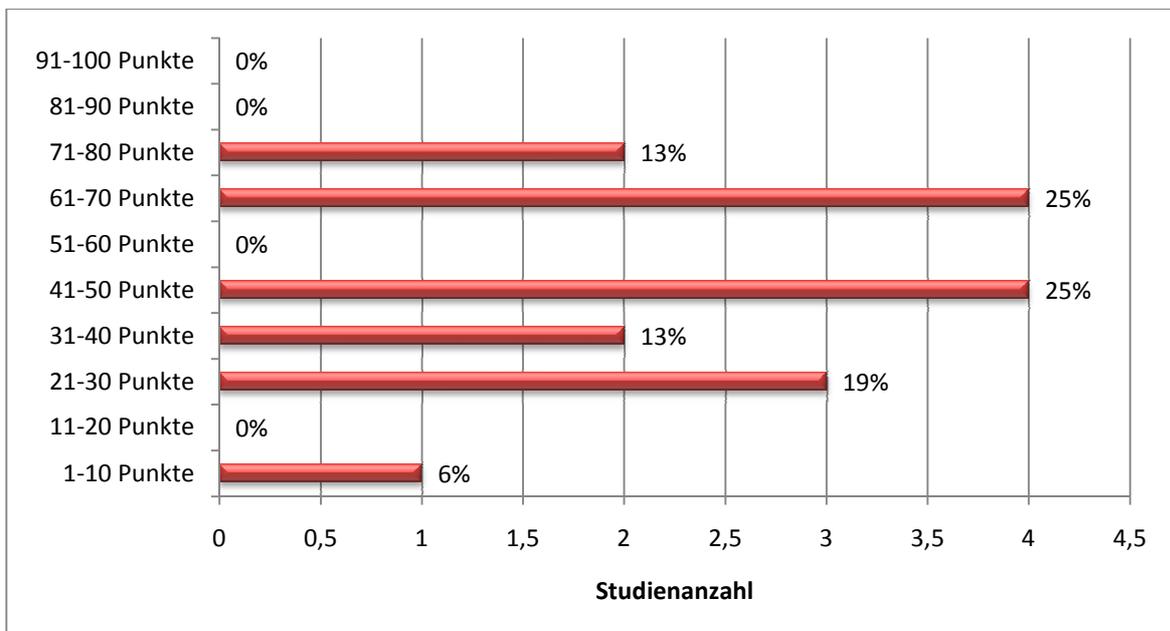


Abbildung 19: Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score im Jahr 2002

### 3.3.3. Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score im Jahr 2003

Die Punkteverteilung im Jahr 2003 erbrachte je fünf Studien, welche zwischen 31 und 40 und zwischen 51 und 60 Punkte erreichten. Je drei Veröffentlichungen erzielten zwischen 41 und 50 Punkten, zwischen 61 und 70 und zwischen 71 und 80. Eine Punktzahl von 11 bis 20 und von 21 bis 30 wurden für jeweils zwei Publikationen vergeben. Ein Artikel gelangte auf einen Wert zwischen 81 und 90.

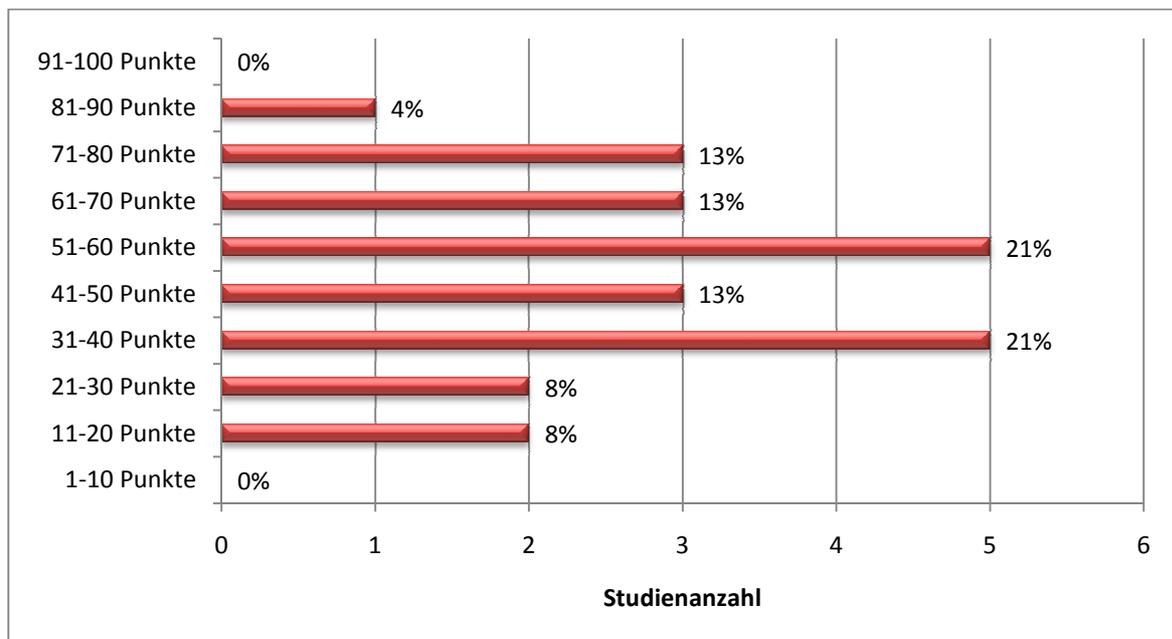


Abbildung 20: Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score im Jahr 2003

### 3.3.4. Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score im Jahr 2004

Für das Jahr 2004 fanden sich je eine Veröffentlichungen mit einer Punktezahl zwischen 71 und 80, zwischen 81 und 90 und zwischen 91 und 100. In den Gruppen mit Werten zwischen 11 und 20 und zwischen 31 und 40 fanden sich je zwei Studien. Punkte von 61 bis 70 erreichten drei Publikationen. Eine Punktezahl von 51 bis 60 wurde in diesem Jahr am häufigsten mit sechs Artikeln erzielt.

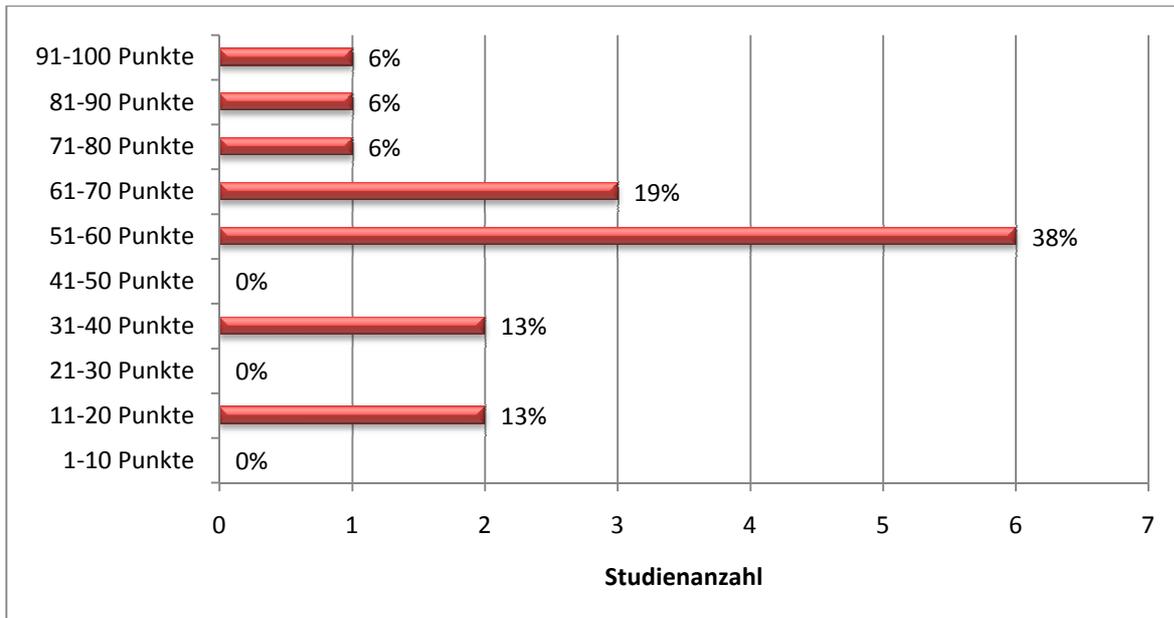


Abbildung 21: Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score im Jahr 2004

### 3.3.5. Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score im Jahr 2005

Für das Folgejahr zeigt sich eine Verteilung mit einer Studie, welche eine Punktzahl zwischen 21 und 30 erzielte. Drei Artikel erreichten einen Punktwert zwischen 81 und 90. Es fanden sich im Jahr 2005 je fünf Artikel mit 41 bis 50 Punkten und mit 71 bis 80 Punkten. Einen Punktwert sowohl zwischen 51 und 60 als auch zwischen 61 und 70 wurde von sechs Studien erzielt.

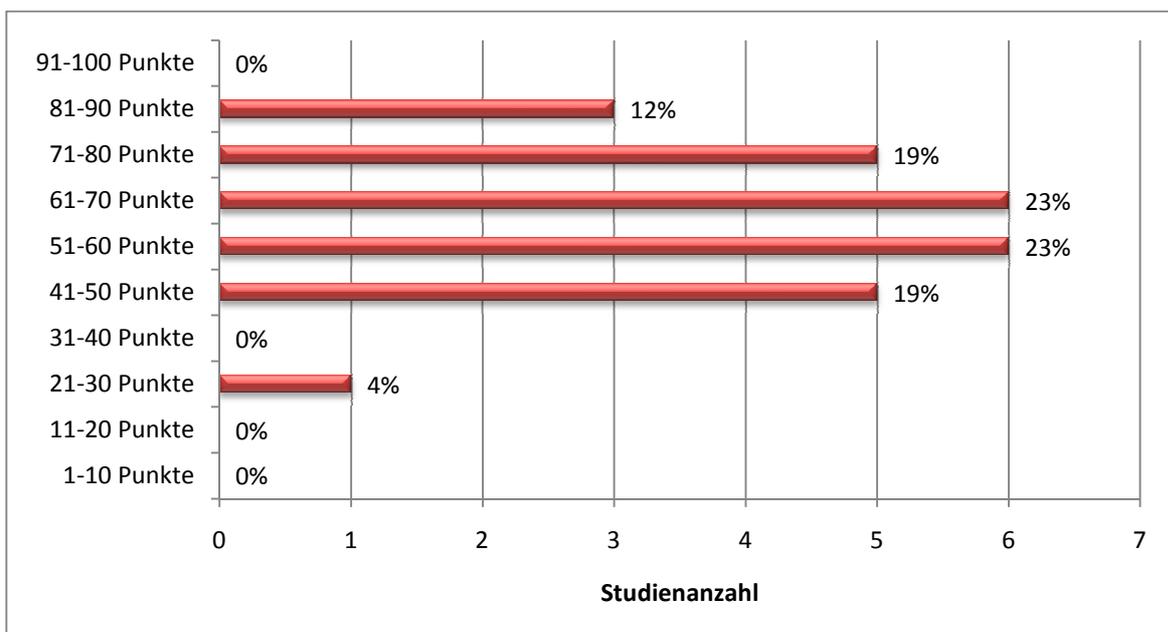


Abbildung 22: Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score im Jahr 2005

### 3.3.6. Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score im Jahr 2006

Die Verteilung im Jahr 2006 erbrachte je eine Studie mit einer Punktzahl zwischen 41 und 50, zwischen 71 und 80 und zwischen 91 und 100. Zwei Artikeln konnte eine Punktzahl zwischen 21 und 30 zugeteilt werden. Je drei Veröffentlichungen erreichten einen Punktwert zwischen 31 und 40 und zwischen 81 und 90. Studien, welche Punkte von 51 bis 60 erzielten waren in diesem Jahr vier Stück. Die meisten Artikel, nämlich neun kamen auf eine Punktzahl von 61 bis 70.

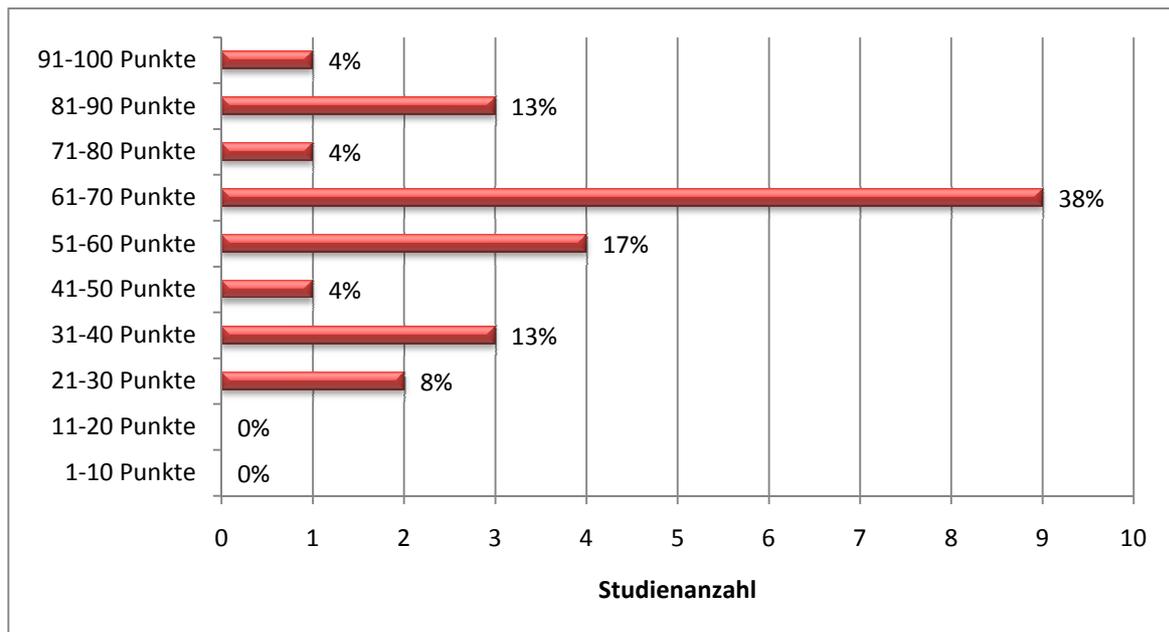


Abbildung 23: Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score im Jahr 2006

### 3.3.7. Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score im Jahr 2007

Im letzten ausgewerteten Jahr wurde den meisten Studien, sechs Stück, ein Wert zwischen 71 und 80 zugeteilt. Fünf Veröffentlichungen erhielten Punkte von 51 bis 60. Eine Punktzahl zwischen 31 und 40 und zwischen 61 und 70 wurde von vier Artikeln erreicht. Auf einen Punktwert zwischen 41 und 50 gelangten drei Publikationen. Werte von 21 bis 30 und von 81 bis 90 wurde von je zwei Studien erzielt. Auch im Jahr 2007 erreichte eine Studie Punkte zwischen 91 und 100.

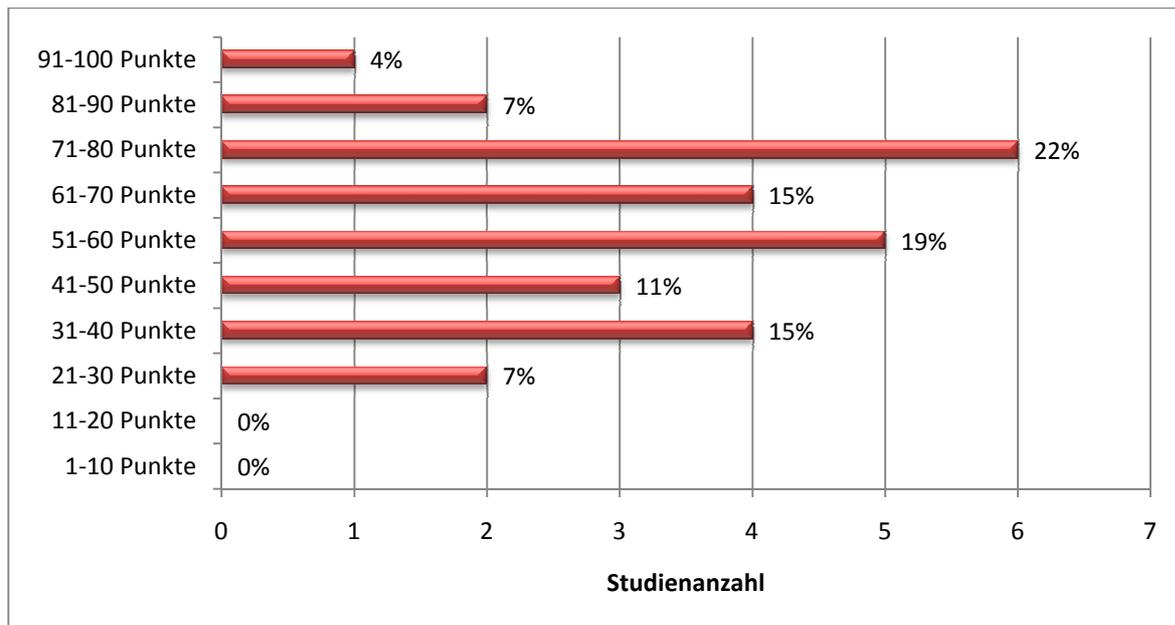


Abbildung 24: Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score im Jahr 2007

### 3.4. Gesamtüberblick über die statistischen Werte der beurteilten Studien und des modifizierten Coleman Methodik Score

In den 133 ausgewerteten Studien wurden insgesamt 6920 Patienten mit einem Median von 32 Patienten operiert. Der Median des Nachuntersuchungszeitraum betrug 24 Monate. Aufgrund der großen Standardabweichung ist hier der Median aussagekräftiger. Bei Betrachtung des Gesamtwertes im modifizierten CMS erreichten die 133 Artikel 7417 Punkte mit einem Median von 58 Punkten. In den einzelnen Kategorien konnte eine gute, nahezu volle Punktzahl in der diagnostischen Gewissheit und der Beschreibung des operativen Verfahrens erzielt werden. Erhebliche Mängel zeigten sich bei der Anzahl der angewandten chirurgischen Verfahren, dem Studientyp und den Verfahren für das bewertete Ergebnis.

Sectionscore (Höchstpunktzahl)	Gesamt	MW	SD	Median	25 Perz.	75 Perz.
Studiengröße (10)	636	4,8	3,7	4	0	7
Nachuntersuchungszeitraum in Monaten (5)	454	3,4	1,6	2	2	5
Anzahl der angewandten chirurgischen Verfahren (10)	404	3	4,5	0	0	10
Studientyp (15)	655	4,9	5,6	0	0	10
Diagnostische Gewissheit (5)	645	4,8	0,9	5	5	5
Beschreibung des angewandten operativen Verfahrens (5)	577	4,3	0,9	5	3	5
Beschreibung der postoperativen Rehabilitation (10)	750	5,6	4,5	5	0	10
Ergebniskriterien (10)	904	6,8	2,43	7	0	3
Verfahren für das bewertete Ergebnis (15)	797	6	4,08	6	0	3
Beschreibung der Untersuchungspersonenauswahl (15)	1595	12	5,05	15	0	5
Gesamtwert im mod. CMS (100)	7417	55,8	19	58	43	68
Patientenanzahl ( $\infty$ )	6920	52	101,5	32	18	57
Nachuntersuchungszeitraum in Monaten ( $\infty$ )	4414,2	33,2	25,9	24	13,1	40

Tabelle 2: Gesamtüberblick über die statistischen Werte der beurteilten Studien und des modifizierten Coleman Methodik Score

### 3.5. Beziehung zwischen den ausgewerteten Jahren und der Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score

Über den Untersuchungszeitraum Anfang 2002 bis Ende 2007 zeigt sich ein Anstieg des Median im modifizierten CMS in den ersten drei Jahren von 45 auf 60 Punkten, dieser bleibt ab 2004 nahezu statisch bei Werten zwischen 60 und 62 Punkten. In den Jahren 2002, 2003, 2005 und 2007 liegen die 25. und die 75. Perzentile zwischen 23 und 31 auseinander. Im Jahr 2004 ist die Punktedifferenz nur 13 und 2006 liegt die Hälfte, der in diesem Jahr vergebenen Punkte, in einer Spanne zwischen 44 und 68,5. Aber es zeigt sich auch, dass die Spanne zwischen der fünften und der 95. Perzentile im Jahr 2004 am größten ist. Der modifizierte Coleman Methodik Score korreliert signifikant mit dem Publikationsjahr mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,238$  und  $p=0,049$  im ANOVA.

Jahr	MW	SD	Median	Minimum	Maximum	N
2002	45	20,31	45	10	79	15
2003	49,54	18,41	48,5	20	84	24
2004	56,24	21,27	60	14	97	17
2005	61,37	14,15	62	23	85	27
2006	58,91	19,767	61	21	94	23
2007	58,7	19,06	62	22	93	27

Tabelle 3: Modifizierter Coleman Methodik Score zwischen den Jahren 2002 und 2007

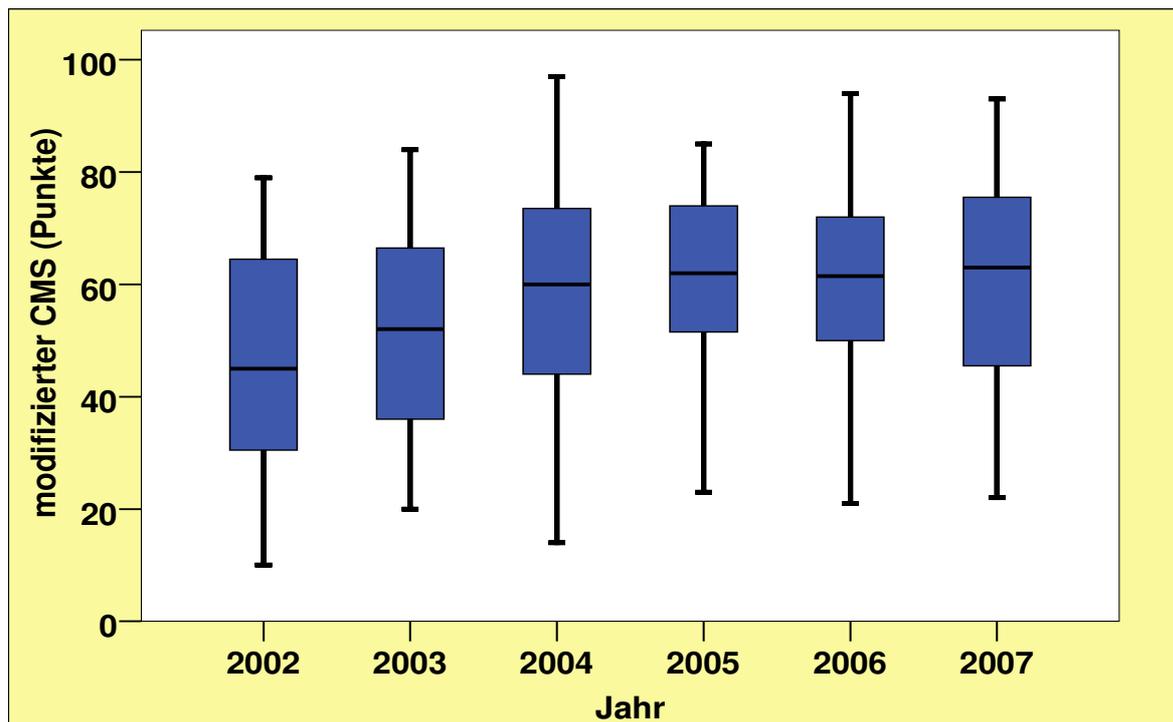


Abbildung 25: Beziehung zwischen den ausgewerteten Jahren und der Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score

### 3.6. Beziehung zwischen dem Level of Evidence und der Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score

Keine der 133 ausgewerteten Publikationen gelangte auf einen Wert von 100 Punkten. Nur drei Artikel erreichten eine Punktzahl über 90 Punkte im modifizierten Coleman Methodik Score. Diese Veröffentlichungen waren als Volltextartikel publizierte randomisierte kontrollierte Studien und somit Level I Studien. Der Median im modifizierten CMS lag bei den Level I Studien erwartungsgemäß am Höchsten und erreichte 84,5 Punkte. Dicht folgten die Level II Studien mit 84 Punkten. Bei den Level III Studien erbrachte der Median im

modifizierten CMS 58 Punkte und 55 Punkte bei den Level IV Studien. Da unter den Level I Studien zwei Artikel nur als Abstract verfügbar waren und somit nur eine niedrige Punktzahl im modifizierten CMS erhielten, war die Spanne zwischen der fünften und der 95. Perzentile deutlich größer als bei den Level II Studien und der Median im modifizierten CMS nur gering größer.

Level of Evidenz	MW	SD	Median	Minimum	Maximum	N
I	80,8	15,44	84,5	48	97	10
II	79	9,56	84	64	87	5
III	50,57	19,09	58	14	74	7
IV	52,79	17,37	55	10	85	111

Tabelle 4: Modifizierter Coleman Methodik Score bei den verschiedenen Level of Evidenz

Der modifizierte Coleman Methodik Score korreliert höchst signifikant negativ mit dem Level of Evidence mit einem Korrelationskoeffizient mit  $r = -0,4311$ ,  $p < 0,0001$  beim Vergleich von mehr als zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben unter Verwendung des H-Test nach Kruskal-Wallis Test. Somit zeigt sich, dass ein niedriger Level of Evidenz mit einer hohen Punktzahl im modifizierten CMS übereinstimmt.

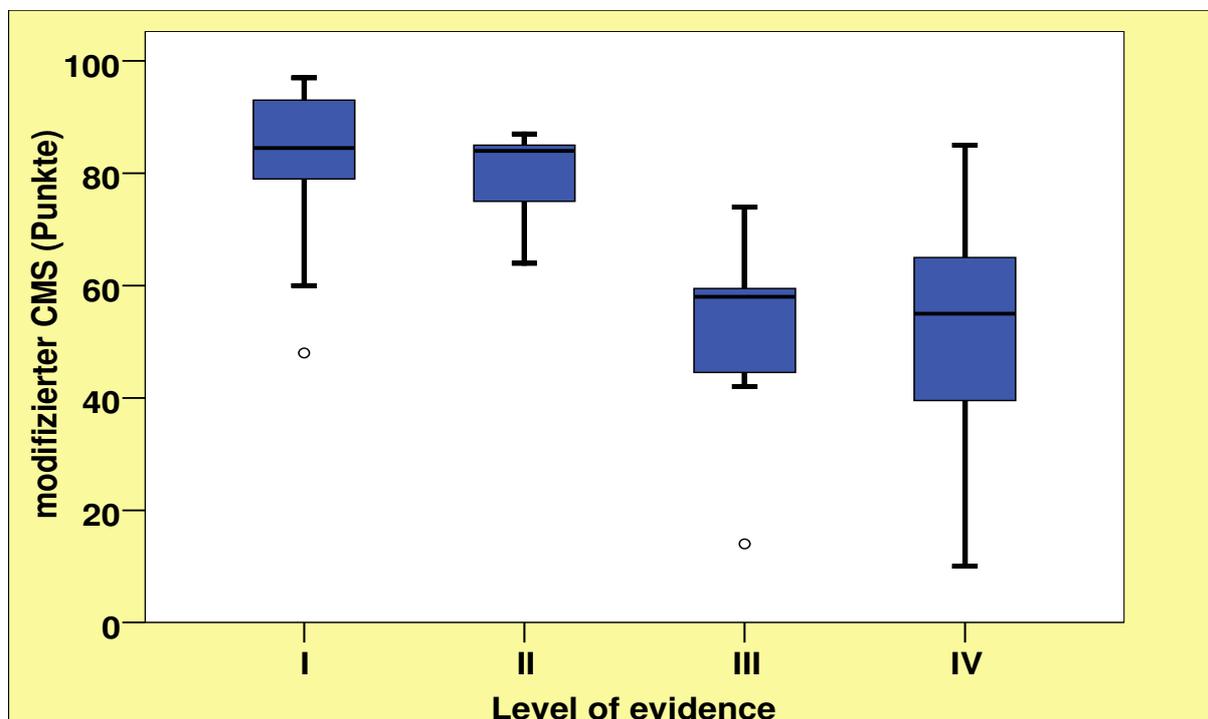


Abbildung 26: Beziehung zwischen dem Level of Evidence und der Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score

### 3.7. Beziehung zwischen dem Operationsverfahren und der Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score ohne und mit Einschluss der kontrollierten randomisierten Studien

Die randomisierten Studien vergleichen zwei konkurrierende Operationsmethoden. Die Qualität der Studie und somit die Bewertung im modifizierten Coleman Score bezieht sich aber auf beide Verfahren, so dass jeder der beiden Therapien die erreichte Punktzahl zugestanden werden müssen, und daher einmal die randomisierten Studien ausgeschlossen werden (n=120) und beim zweiten Vergleich (n=146) doppelt gezählt werden. Es besteht eine hohe Signifikanz sowohl bei Ausschluss  $p=0,003$ , als auch bei Einschluss  $p=0,005$  der kontrollierten randomisierten Studien.

#### 3.7.1. Beziehung zwischen dem Operationsverfahren\* und der Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score

Den größten medianen Punktwert mit der geringsten Punktstreuung erzielten Studien über Mikrofrakturierung. Es wurden jedoch auch nur 13 Studien in dem Zeitraum zwischen 2002 und 2007 veröffentlicht. Es folgt mit einem Median im modifizierten CMS von 57,5 Punkte Studien über MACI. Mit Zunahme der Studienanzahl auf 19 nimmt die Spannweite zu. Für die OATS zeigt sich allerdings, dass mit Zunahme der Veröffentlichungen auf 40 Stück, der Median im modifizierten CMS unter den Median im modifizierten CMS bei Studien über ACI sinkt, obwohl 48 Artikel über ACI erschienen sind. Auch die Spannweite ist bei höherer Studienanzahl größer bei Artikel über ACI als bei Veröffentlichungen über OATS.

Therapie	MW	SD	Median	Minimum	Maximum	N
ACI	56,13	17,16	57,5	20	94	48
MACI	54,26	17,57	58	20	78	19
Mikrofrakturierung	67,85	14,04	68	36	85	13
OATS	47,88	16,79	48,5	10	79	40

Tabelle 5: Modifizierter Coleman Methodik Score bei den verschiedenen Therapien unter Ausschluss der RCTs

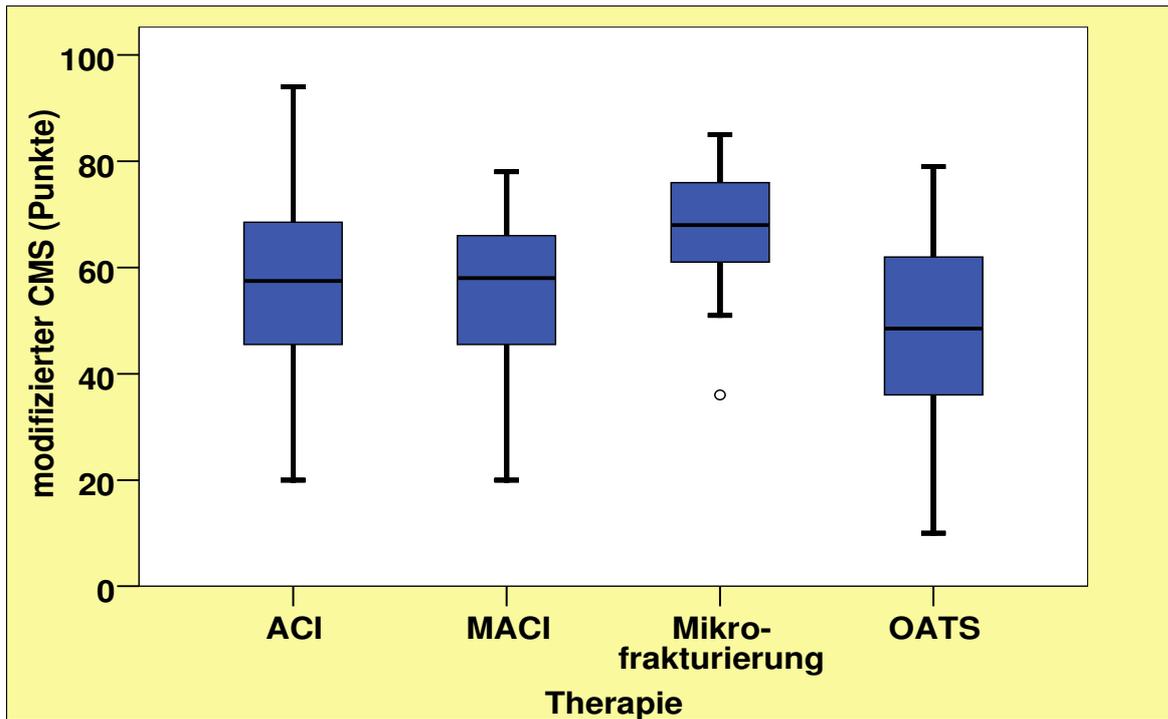


Abbildung 27: Beziehung zwischen dem Operationsverfahren\* und der Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score

\*Kontrollierte randomisierte Studien sind ausgeschlossen

### 3.7.2. Beziehung zwischen dem Operationsverfahren\*\* und der Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score

Werden die randomisierten Studien eingeschlossen, ergibt sich ein nahezu unverändertes Bild. Die Mikrofrakturierung ist mit 20 Studien auch hier noch am seltensten beschrieben, hat aber den höchsten Median im modifizierten CMS mit nun allerdings der größten Spannweite. Ansonsten besteht keine Veränderung, ob die kontrollierten randomisierten Studien ein- oder ausgeschlossen sind.

Therapie	MW	SD	Median	Minimum	Maximum	N
ACI	58,95	18,39	60	20	97	56
MACI	57,05	18,84	63	20	84	21
Mikrofrakturierung	68	22,81	73	14	97	20
OATS	50,06	19,42	52	10	85	49

Tabelle 6: Modifizierter Coleman Methodik Score bei den verschiedenen Therapien mit Einschluss der RCTs

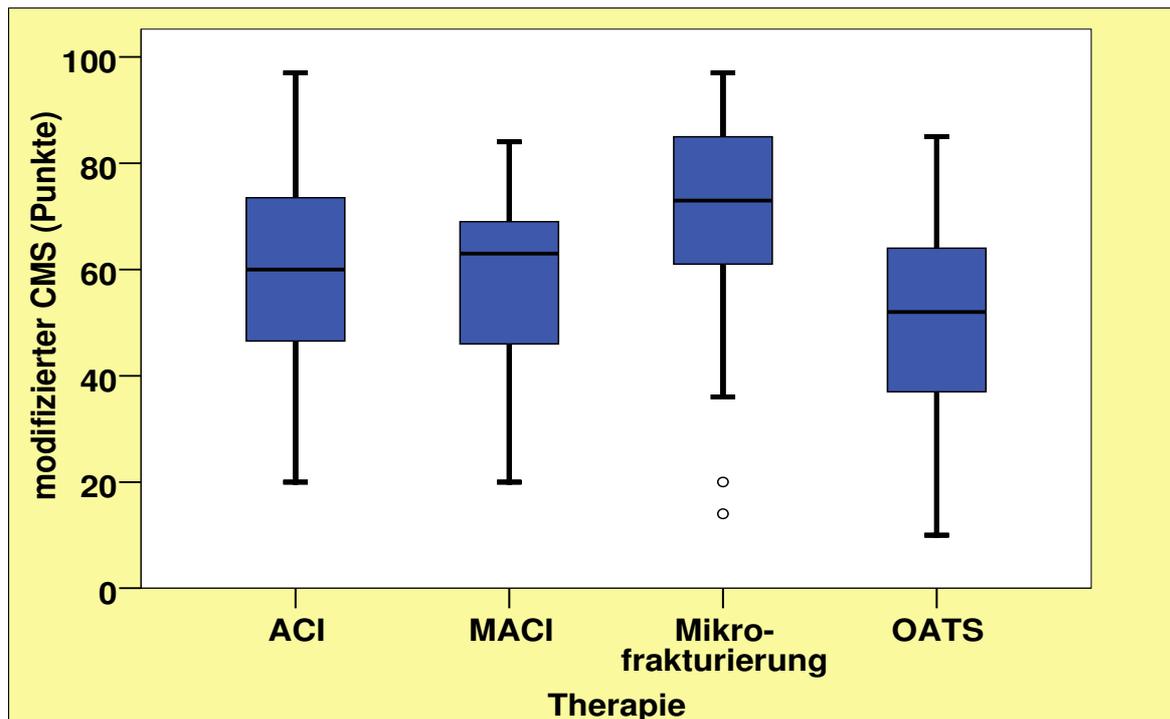


Abbildung 28: Beziehung zwischen dem Operationsverfahren\*\* und der Punkteverteilung im modifizierten Coleman Methodik Score

\*\*Kontrollierte randomisierte Studien sind eingeschlossen und werden in jedem der beiden Operationsverfahren gewertet

### 3.8. Beziehung zwischen dem modifizierten Coleman Methodik Score und dem Punktestieg des Lysholm Score

Von den 133 Studien verwendeten 23 Studien den Lysholm Score zur Beurteilung der verwendeten Therapie. Darunter war eine kontrollierte randomisierte Studie, welche den Lysholm Score für beide untersuchten Verfahren einsetzte. Somit konnten 24 Studien ausgewertet werden.

Wurde bei den Studien, welche den Lysholm Score verwendeten, dieses Ergebnis mit dem Ergebnis aus dem modifizierten Coleman Methodik Score verglichen, ergab sich eine sehr geringe Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,129$  bei sehr hoher Signifikanz von  $p=0<0,001$  im t-Test für gepaarte Stichproben. Es kann also weder gezeigt werden, dass Studien, welche qualitativ gut ausgearbeitet waren, auch gute klinische Ergebnisse lieferten noch, dass sie schlechte Ergebnisse liefern.

		modifizierter CMS	Lsyholm Score
modifizierter CMS	Korrelation nach Pearson	1	0,129
	Signifikanz (2-seitig)		0,557
	N	133	24
Lsyholm Score	Korrelation nach Pearson	0,129	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,557	
	N	24	24

Tabelle 7: Korrelation zwischen dem modifiziertem Coleman Methodik Score und dem Punkteanstieg des Lysholm Score

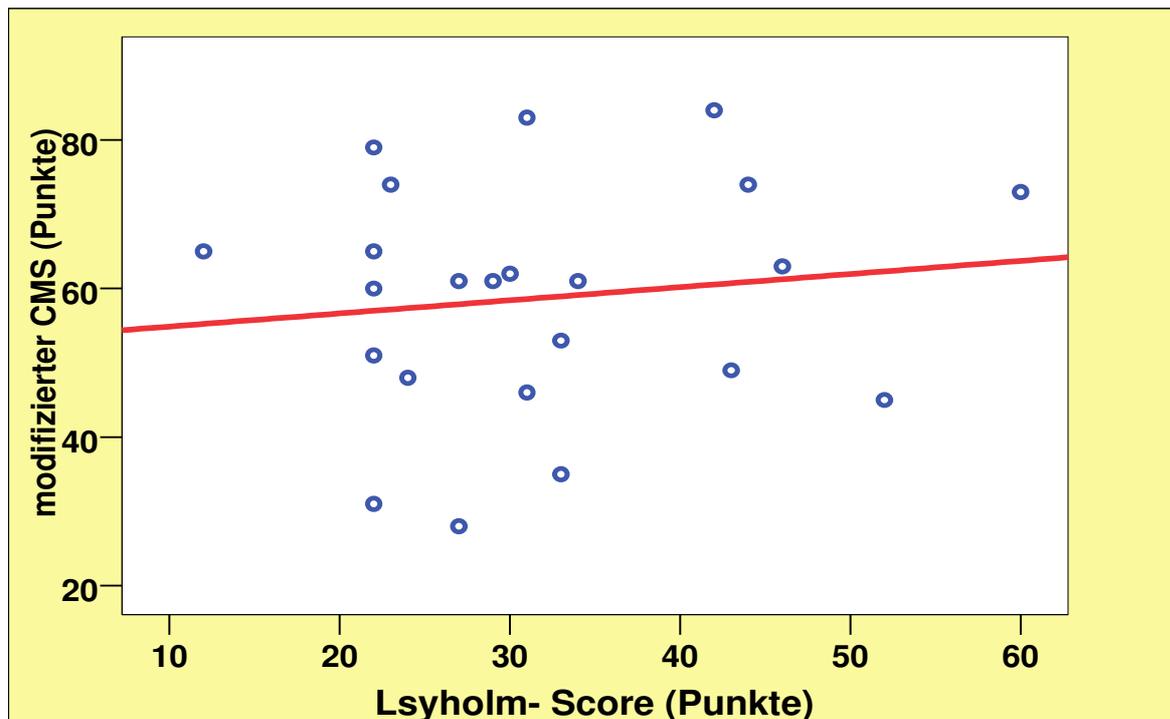


Abbildung 29: Korrelation zwischen dem modifizierten Coleman Methodik Score und dem Punkteanstieg des Lysholm Score

### 3.9. Punkteanstieg des Lysholm Scores bei den beurteilten Operationsverfahren

Bei den 24 Studien, die auf ihren durchschnittlichen Punkteanstieg im Lysholm Score untersucht wurden, erreichten den größten Anstieg mit 34,25 Punkten vom präoperativen zum

postoperativ erhobenen Lysholm Score Studien(4), welche die matrixgekoppelte autologe Chondrozytenimplantation bzw.-transplantation verwendeten. Die Mosaikplastik(7) zeigte eine durchschnittliche Verbesserung des Lysholm Score um 33,14 Punkte. Auch bei der Mikrofrakturierung, hier gab es nur zwei Studien, welche den Lysholm Score zur Beurteilung heranzogen, fand sich eine Steigerung um 32,5 Punkte. Elf Studien verwendeten die autologe Chondrozytenimplantation bzw.-transplantation und konnten hierbei eine Verbesserung des Lysholm Score um 31 Punkte erzielen. Somit zeigt sich, dass die postoperativen Ergebnisse sehr eng beieinander liegen.

Therapie	MW	SD	Median	Minimum	Maximum	N
ACI	31	11,37	29	22	60	11
MACI	34,25	18,26	36,5	12	52	4
Mikrofrakturierung	32,5	2,12	32,5	31	34	2
OATS	33,14	10,52	33	22	44	7

Tabelle 8: Lyshom Score bei den verschiedenen Therapien

### 3.10. Beziehung zwischen dem Lysholm Score und den beurteilten Operationsverfahren

Den höchsten Median erreichte die MACI mit 36,5 Punkten bei der größten Spannweite mit Werten zwischen 12 und 52 Punkten im Lysholm Score. Ihr folgt die OATS mit einem Median von 33 Punkten und einer kleineren Spannweite zwischen 22 und 44 Punkten. Die Mikrofrakturierung, hier gibt es nur zwei Studien, hat einen Median von 32,5 Punkte und eine sehr geringe Spanne von 31 bis 34 Punkte. Bei der ACI findet sich der niedrigste Median, die Werte zwischen niedrigster und höchster Punktzahl liegen jedoch wieder weiter auseinander mit Werten zwischen 22 und 60 Punkten. Es zeigt sich keine Signifikanz zwischen den Therapien mit  $p=0,966$  im ONEWAY ANOVA

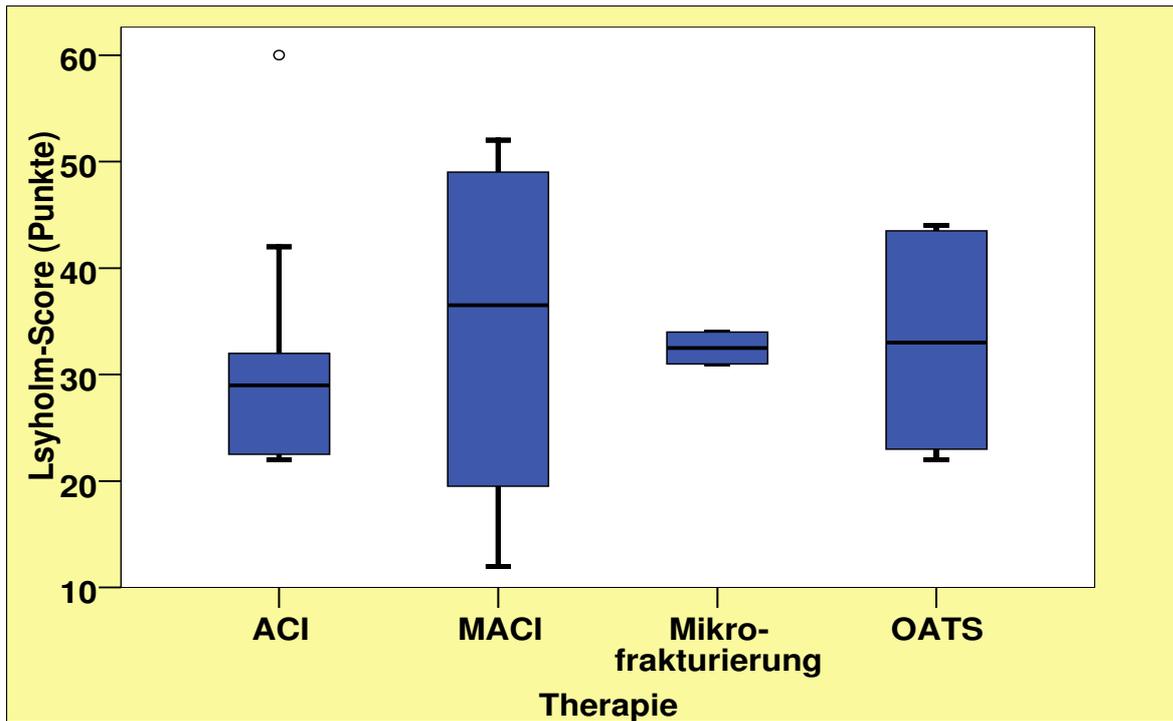


Abbildung 30: Beziehung zwischen dem durchschnittlichen Punkteanstieg vom präoperativ zum postoperativ erhobenen Lysholm Score und den beurteilten Operationsverfahren

#### 4. Diskussion

Die Behandlung von Gelenkknorpelschäden stellt ein großes Problem der orthopädisch-traumatologischen Chirurgie dar, das auf der stark eingeschränkten Selbstheilungsfähigkeit dieses hoch spezialisierten Gewebes beruht. Aufgrund fehlender Innervation des Knorpels sind isolierte Gelenkknorpelschäden zunächst nicht schmerzhaft und müssen nicht immer mit konsekutiv symptomatischen Beschwerden einhergehen (Otte 2000). Jedoch besagt die allgemeine Lehrmeinung, dass Knieverletzungen mit Knorpelläsionen das Risiko für die Entwicklung einer Arthrose signifikant erhöhen (Messner et al. 1996, Sahlstrom et al. 1997, Jensen et al. 1999, Lau et al. 2000, Triantafillopoulos et al. 2002). Daraus ergibt sich die Notwendigkeit der Behandlung von Knorpelschäden. Hierfür stehen konservative und verschiedene operative Verfahren zu Verfügung. Keines der Verfahren kann bislang als Standardtherapie für sämtliche Knorpeldefekte eingestuft werden.

Die Forschung über die operative Behandlung von Knorpelschäden hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen (Hunziker 2002). Dies zeigt auch die vorliegende Studie mit einem Anstieg um elf Prozent von 2002 bis zum Jahr 2007.

Doch reichen diese Studien aus, um festzulegen welches Verfahren für welchen Knorpelschaden und bei welchem Patienten das Richtige ist?

Vor allem ist die Qualität der Studien gut genug, um diese Aussage treffen zu können?

Das National Institute for Health and Clinical Excellence in London hat die Aufgabe, Therapieempfehlungen für England und Wales auszusprechen. Hierzu tagte bereits 2000 und erneut im Mai 2005 eine Schätzungskommission bestehend aus 28 Mitgliedern über die Behandlung mit autologer Chondrozytenimplantation von Knorpeldefekten im Knie. Als Grundlage für die herausgegebenen Empfehlungen diente den Ausschussmitgliedern die jeweilige aktuelle Literatur. Als die erste Therapierichtlinie im Dezember 2000 ausgesprochen wurde, gab es noch keine veröffentlichten randomisierten beziehungsweise quasirandomisiert kontrollierte Studien.

Dies wurde auch in einem Rapid Review der Health Technology Assessment (HTA) beklagt (Jobanputra P et al. 2001).

Daher bezieht sich die Empfehlung des National Institute for Health and Clinical Excellence vom Mai 2005 auf Studien, welche in den Jahren zwischen Dezember 2000 und Mai 2005 erschienen. In diesem Zeitraum wurden fünf Studien gefunden. Hiervon traten zwei den Vergleich zwischen ACI und OATS-Plastik an, zwei den Vergleich zwischen ACI und

Mikrofrakturierung und eine Studie verglich zwei verschiedene Arten der ACI. Letztere Studie wurde jedoch nicht in die Beurteilung mit aufgenommen. Ebenso wurden drei schwedische Studien mit Langzeitergebnissen nach ACI, Mikrofrakturierung, Mosaikplastik und unbehandelte Knorpeldefekte untersucht. Eine Aussage über deren Veröffentlichungszeitpunkt ist in der Behandlungsrichtlinie nicht zu finden. In der Zusammenfassung fanden sich anhand der herangezogenen Studien für die Mitglieder der Untersuchungskommission widersprüchliche Beweise über die klinische Wirksamkeit der ACI. Der Ausschuss bemängelte die unterschiedliche Art der Patientenwerbung, die verschiedenen verwendeten ACI-Operationsmethoden und die ungleichen Ergebnismessmethoden. Obwohl der Ausschuss des National Institute for Health and Clinical Excellence nur eine deutlich geringere Anzahl an Studien für Ihre Entscheidung herangezogen hat, spiegeln sich die Mängel der Studien auch in dieser vorliegenden Arbeit wider. Auch diese Untersuchung konnte methodische Einschränkungen der durchgeführten Studien finden. Dies lässt sich durch ein sehr schlechtes Punkteergebnis in den Abschnitten des modifizierten Coleman Methodik Scores bei der Rubrik: “Verfahren für das bewertete Ergebnis” mit der Untergruppe: “Untersuchungspersonen wurden angeworben beziehungsweise aus der Akte übernommen“ mit einem Median von 0 von 5 möglichen Punkten, zeigen. Auch die “Anzahl der chirurgischen verwendeten Verfahren” erreichte im Median nur 0 von 10 möglichen Punkten. Genauso ist der Median bei 0 von 3 möglichen Punkten in der Rubrik: “Ergebniskriterien” und der Untergruppe: “Verwendung von Ergebniskriterien mit hoher Zuverlässigkeit”. Hier wurde nur der Lysholm Score, der IKDC und der OAS Score als zuverlässiger Score gewertet.

Auch über die Mosaikplastik für die Behandlung von Knorpeldefekten im Knie erschien vom National Institute for Health and Clinical Excellence eine Veröffentlichung im März 2006. Sie geht ausführlich, bezüglich der Effektivität der Mosaikplastik, nur auf die randomisiert kontrollierte Studie von Bentley G et al. 2003 und auf die Level IV Studie von Hangody L et Füles P 2003 ein. Die ebenfalls 2003 erschienene quasirandomisiert kontrollierte Studie von Horas U et al. oder die Level I Studie von Dozin B et al. 2005 veröffentlicht, finden keine Erwähnung. Auch Studien, welche die OATS-Plastik mit der Mikrofrakturierung vergleichen, wie die randomisiert kontrollierte Studie von Gudas R et al. 2005, wurden nicht in die Beurteilung mit aufgenommen. Der Ausschuss bemängelte die schwierige Auswertung der Untersuchungsergebnisse, da unterschiedliche Beurteilungsscores verwendet wurden. Dies wurde auch in dieser vorliegenden Studie deutlich. Anhand der aktuellen Literatur kann nur

der Lysholm Score, der IKDC und der OAS Score als zuverlässiger Beurteilungsscore gewertet werden, und von den 133 ausgewerteten Studien verwendeten nur 64 Studien einen dieser drei Scores, und sogar nur 25 Veröffentlichungen benutzten den Lysholm Score.

Entsprechend dem National Institute for Health and Clinical Excellence gibt in Deutschland der Gemeinsame Bundesausschuss Behandlungsrichtlinien heraus.

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes des Bundes der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass die Methode den Kriterien nach Absatz 1 entspricht, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie.

Die Überprüfung der autologen Chondrozytenimplantation oder auch Chondrozytentransplantation zur Behandlung von Gelenkknorpelschädigungen gemäß § 135 Absatz 1 im Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen ist mit Datum vom 16.5.1998 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt worden. Die Beratungen zur autologen Chondrozytenimplantation fanden am 10.04.2000 im Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen statt. Der von dem Bundesministerium für Gesundheit nicht beanstandete Beschluss zur autologen Chondrozytenimplantation wurde am 28.07.2000 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht und ist seit dem 13.07.2000 in Kraft.

Das Fazit hieraus war: In den vorliegenden wissenschaftlichen Untersuchungen konnte eine gleichwertige oder überlegene Wirksamkeit der ACI gegenüber den anderen, im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung zur Anwendung kommenden Verfahren, nicht belegt werden. Im Hinblick auf die bisher unzureichende wissenschaftliche Evaluation wird deshalb vor einer breiten klinischen Anwendung, auch von orthopädischen Sachverständigen, die weitere Untersuchung des Verfahrens in kontrollierten Studien mit angemessener, mehrjähriger Nachbeobachtungszeit, gefordert.

Es wurden vier Studien über ACI, eine Studie über Karbontransplantate und eine Studie über Verschraubung, Bohrung, Osteotomie, Spongiosaplastiken und konservative Therapie bei der Osteochondrosis dissecans, neun Übersichtsarbeiten sowie zwei Registerauswertungen der

Firma Genzyme ausführlich bewertet und es wurde kritisiert, dass kontrollierte Untersuchungen, die die Methode mit anderen Techniken zur Knorpelregeneration vergleichen, nicht benannt und auch nach intensiver Recherche nicht identifiziert werden konnten. Diese Studie umfasste zwar einen späteren Zeitraum, doch auch 2002 war noch keine Level I Studie und in den folgenden fünf Jahren insgesamt nur zehn randomisiert kontrollierte Studien zu finden. Ein weiterer Mangel wurde in den fehlenden Langzeitergebnissen gesehen. Der durchschnittliche Nachuntersuchungszeitraum lag bei den vier ACI Studien bei 36 Monaten und nur eine der Übersichtsarbeiten beschrieb überhaupt einen Untersuchungszeitraum, welcher mit bis zu drei Jahren angegeben wurde. Diese hier vorliegende Arbeit erbrachte für alle Operationsverfahren einen durchschnittlichen Untersuchungszeitraum von 33,8 Monaten und für die 55 Studien über ACI durchschnittlich 28,6 Monate. Es zeigt sich also, dass die geforderten Langzeitergebnisse bislang nicht erbracht, sondern der durchschnittliche Nachuntersuchungszeitraum kürzer wurde. Die durchschnittliche Patientenzahl pro Studie war bei denen, durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beurteilten Untersuchungen, 49,5 Patienten, und in dieser Studie liegt der Durchschnitt bei 52 Patienten. Es hat somit keine wesentliche Steigerung der Patientenzahl stattgefunden. Die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss ausführliche Beurteilung der vier Studien über ACI ergab bei drei der vier Studien eine gute Beschreibung des operativen Verfahrens, so dass sowohl die Technik als auch erforderliche Details erklärt wurden, und nur eine Studie nannte lediglich die Technik ohne weitere Ausarbeitung. Diese Studie zeigt hier ein gleichwertiges Ergebnis mit einem Median von 5 von 5 Punkten im modifizierten Coleman Methodik Score und einem Mittelwert von 4,3 Punkten in der Rubrik: "Beschreibung des operativen Verfahrens". Eine "Beschreibung der postoperativen Rehabilitation" findet nur in einer der vier Studien, in der Studie von Brittberg M et al. 1994, Erwähnung. Die Wichtigkeit der Nachbehandlung findet ihren Ausdruck in einer deutlichen Steigerung der Punktzahl im modifizierten Coleman Methodik Score auf immerhin 5 von 10 Punkten in dieser Arbeit. Es zeigt sich auch ein klares Defizit in der "Beschreibung der Untersuchungspersonenauswahl", und die Drop Outs wurden in nur einer Studie, der von Grifka J et al. 1999, beschrieben. Dies hat sich erheblich verbessert und lässt sich durch ein sehr gutes Punkteergebnis in den Abschnitten des modifizierten Coleman Methodik Scores bei der Rubrik: "Beschreibung der Untersuchungspersonenauswahl" mit einem Median von 15 von 15 möglichen Punkten und in der Untergruppe: "kein Ausschluss von Untersuchungspersonen ohne zufriedenstellende Erklärung oder 100% Teilnahme" mit einem

Median von 5 von 5 möglichen Punkten, zeigen. Leider wurden keine einheitlichen klinischen Bewertungsscores verwendet. Nur die Studie von Grifka J et al. 1999 verwendete den Lysholm Score. Ebenso findet sich jenes schlechte Ergebnis in dieser Studie wieder, der Median ist bei 0 von 3 möglichen Punkten in der Rubrik: "Ergebniskriterien" und der Untergruppe: "Verwendung von Ergebniskriterien mit hoher Zuverlässigkeit". Drei der Studien entnahmen bei einer Kontrollarthroskopie Histologien (Brittberg M et al 1994, Löhnert J et al. 1999 und Grifka J et al. 1999) und drei führten Kernspintomografien (Minas T 1998, Löhnert J et al. 1999 und Grifka J et al. 1999) durch. Jenes entspricht dem Ergebnis dieser Arbeit in der Untergruppe: "Verwendung von Ergebniskriterien mit hoher Empfindlichkeit" mit 3 von 3 Punkten im modifizierten Coleman Methodik Score.

Obwohl im Jahr 2000 die Kostenübernahme der Behandlung mit ACI von Knorpeldefekten am Knie von den Krankenkassen, aufgrund unzureichender Studienlage, basierend auf dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses abgelehnt wurde, fand eine Weiterentwicklung statt, und schon im Folgejahr beantragten die Spitzenverbände der Krankenkassen die Überprüfung der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk gemäß § 137c SGB V mit Datum vom 05.11.2001. Ein Beschluss hierzu wurde am 23.04.2009 gefasst mit dem Ergebnis: Die MACI steht zum gegenwärtigen Zeitpunkt als eine relativ junge, zugleich aber vielversprechende Therapiealternative (z. B. zu Mosaikplastik, Mikrofrakturierung, konservativer Behandlung oder dem natürlichen Verlauf) zur Verfügung und stellt somit eine relevante Innovation dar. Es handelt sich um eine Methode gemäß Kapitel 2 § 14 Absatz 4 der Verfahrensordnung, bei der noch keine ausreichende Evidenz nachgewiesen ist, aber zu erwarten ist, dass diese in naher Zukunft vorliegt. Somit gelten die Vorgaben des Kapitel 2 § 14 Absatz 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses als erfüllt. Eine abschließende Entscheidung gemäß § 137c SGB V ist daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht zweckmäßig. Aus den genannten Gründen wird die Methodenbewertung der MACI am Kniegelenk gemäß Kapitel 2 § 14 Absatz 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum 30. Juni 2014 ausgesetzt, um weitere Erkenntnisse zur Methode der MACI abzuwarten.

Für die Bewertung der Methode matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation bei der Behandlung von Knorpeldefekten, die bis zum subchondralen Knochen reichen, beziehungsweise bei Osteochondrosis dissecans am Kniegelenk wurden die wissenschaftlichen Veröffentlichungen, die in den einschlägigen Datenbanken zu diesem Thema geführt werden und bis Dezember 2007 recherchiert wurden, gesichtet und

ausgewertet. Unter den bewerteten Arbeiten waren eine prospektiv randomisierte Studie, eine retrospektive Studie sowie acht Fallserien. In einem Health Technology Assessment-Bericht wird die MACI als technische Variante erwähnt, aber nicht gesondert bewertet.

Genauere Details bezüglich Autor, Studientitel oder Veröffentlichungsjahr werden in dem Beschluss im Gegensatz zum Beschluss aus dem Jahr 2000 nicht genannt, sondern es wird nur auf die Ergebnisse eingegangen.

Für die Anwendung der MACI konnten im prospektiv randomisierten Vergleich zur ACI im Hinblick auf definierte Funktions- und Schmerzparameter vergleichbare Ergebnisse nachgewiesen werden. Die übrigen Studien zeigten, dass die matrixassoziierte ACI zumeist zu einer Verbesserung der Schmerzsituation und der Funktion im Vergleich zur präoperativen Situation bei den behandelten Patienten geführt hat.

Stellt man jene Aussage diesen erarbeiteten Studienergebnissen gegenüber, mit einer Steigerung im Lysholm Score um 34,2 Punkten vom präoperativen zum postoperativ erhobenen Befund bei der matrixgekoppelten autologen Chondrozytenimplantation bzw.-transplantation und einer Verbesserung des Lysholm Score um 31 Punkte bei Verwendung der autologen Chondrozytenimplantation bzw.-transplantation, kann dies bestätigt werden. Es darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass die in dem Beschluss nicht erwähnten Verfahren Mikrofrakturierung mit 33 Punkten und OATS-Plastik mit 32,5 Punkten in dieser Untersuchung gleich gute Ergebnisse lieferten.

Dies findet sich auch wieder in einem Bericht der Cochrane Library, in jenem wurden randomisierte und quasirandomisierte Studien zur Effektivität der ACI ermittelt (Wasiak J et al. 2006). Es konnten vier Veröffentlichungen von zwei unabhängigen Autoren gefunden werden, wovon zwei ACI mit OATS-Plastik, eine ACI mit Mikrofrakturierung und eine ACI mit MACI verglichen. Letztere umfasste jedoch nach Ansicht der Autoren keinen ausreichend langen Nachuntersuchungszeitraum mit zwölf Monaten, um eine definitive Schlussfolgerung daraus zu ziehen.

Eine Aussage über die Ergebnisse einer Knorpelersatztherapie zu treffen, ist aufgrund der niedrigen Qualität der Studien, nur sehr vorsichtig zu treffen (Jakobsen R et al. 2005). In jener Studie wurde die Qualität von 61 Veröffentlichungen aus den Jahren 1985 bis 2005 anhand des Volltextartikels mit Hilfe des modifizierten Coleman Methodik Score bewertet.

Während bei Jakobsen der Median im modifizierten CMS noch bei 44 Punkten lag, konnte in dieser Untersuchung bereits eine Steigerung auf 58 Punkte gezählt werden. Jakobsen fand eine Spannweite der Werte zwischen 12 und 73 Punkten, während diese Arbeit zwischen 10

und 97 Punkten vergeben konnte. Die Punktezunahme korrelierte signifikant positiv über die Jahre 1985 bis 2005 mit  $r=0,43$  wohingegen in dieser Studie mit Betrachtung der Jahre 2002 bis 2007 ein Rückgang des Korrelationskoeffizienten auf  $r=0,238$  zu sehen ist. In Übereinstimmung mit dieser Arbeit ließen sich erhebliche Mängel in den Rubriken: “Studientyp” mit 0 von 15 Punkten im Median und den “Verfahren für das bewertete Ergebnis” mit 6 von 15 Punkten im Median, aufzeigen. Gleichwertig hohe Punktzahlen wurden in den Rubriken: “Diagnostische Gewissheit” und “Beschreibung des operativen Verfahrens” mit jeweils 5 von 5 Punkten im Median erzielt. Auch übereinstimmend waren die Werte in den Rubriken: “Studiengröße” mit 4 von 10 Punkten im Median und in der “Beschreibung der postoperativen Rehabilitation” mit 5 von 10 Punkten im Median. Die Rubrik: “Nachuntersuchungszeitraum” konnte bei Jakobsen die volle Punktzahl von 5 erlangen, hingegen bei dieser Untersuchung nur 2 von 5 Punkten im Median, und die “Anzahl der angewandten chirurgischen Verfahren” erreichte bei Jakobsen 10 von 10 Punkten im Median im Vergleich mit 0 von 10 Punkten im Median in den hier beurteilten Arbeiten. Der große Punkteunterschied in der Rubrik: “Anzahl der angewandten chirurgischen Verfahren” lässt sich nicht durch eine Verbesserung über die Jahre erklären, da nur im Jahr 2005 der Median bei 7 Punkten lag und ansonsten immer bei 0 Punkten. Es gab jedoch auch zwei Rubriken, welche eine bessere Bewertung in dieser Untersuchung erhielten, hierzu gehörte die Rubrik: “Ergebniskriterien” mit 7 von 10 Punkten im Median im Vergleich von 2 von 10 Punkten im Median bei Jakobsen und die Rubrik: “Beschreibung der Untersuchungspersonenauswahl” mit der vollen Punktzahl von 15 Punkten im Median im Gegensatz zu 0 von 15 Punkten im Median bei Jakobsen. Die stark unterschiedliche Punktevergabe von Jakobsen und dieser Arbeit in der Rubrik: “Ergebniskriterien” kann durch eine Verbesserung der verfassten Artikel zustande kommen oder die von Jakobsen nicht klar genannten “Ergebniskriterien mit hoher Zuverlässigkeit beziehungsweise Empfindlichkeit” und damit unterschiedliche Bewertungsgrundlage kann dafür verantwortlich sein. Für die ebenfalls stark differierende Punkteanzahl in der Rubrik: “Beschreibung der Untersuchungspersonenauswahl” kann eine Qualitätszunahme in den Jahren nicht angenommen werden, da in den hier bewerteten Studien unabhängig von Veröffentlichungsjahr eine Maximalpunktzahl mit 15 von 15 Punkten im Median vergeben wird. Übereinstimmend fand sich bei Jakobsen,  $r=0,66$  und dieser Studie,  $r=-0,43$  eine signifikante  $p<0,0001$  Korrelation zwischen dem Level of Evidence und dem modifizierten CMS. Die Korrelation war in dieser Arbeit jedoch negativ, da eine qualitativ gute Studie

einen niedrigen Level of Evidence und eine hohe Punktzahl im modifizierten CMS hat. Desweiteren zeigt eine qualitativ gut beschriebene Studie keine Korrelation zum Ergebnis im Lysholm Score, dies kann durch einen Korrelationskoeffizient von  $r=0,12$  und einer Signifikanz von  $p=0,27$ , sowohl in dieser Arbeit als auch mit  $r=-0,29$  und  $p=0,19$  in der Arbeit von Jakobsen belegt werden. Ebenso konnte keine Knorpelersatztherapie eine signifikante Überlegenheit unter Verwendung des Lysholm Scores zeigen, denn die postoperativen Ergebnisse im Lysholm Score lagen in den 24 hier ausgewerteten Studien für alle vier Operationsverfahren zwischen 31 und 34,2 Punkten. Dies zeigt auch die Signifikanz von  $p=0,96$  in dieser Arbeit, welche durch Anwendung von ANOVA, bei mehr als zwei unabhängigen, normalverteilten Stichproben, ermittelt wurde. Jakobsen verwendete zur Berechnung der Signifikanz den H-Test nach Kruskal und Wallis, obwohl auch die von ihm untersuchte Gruppe eine Normalverteilung hatte. Nichtsdestotrotz fand auch er keine Signifikanz  $p=0,3$  bei den 17 von ihm ausgewerteten Studien.

## 5. Zusammenfassung

In den Jahren 2002 bis 2007 wurden 133 Artikel zur Knorpeldefektbehandlung im Kniegelenk mit Hilfe der Mikrofrakturierung, der OATS-Plastik, der ACI/ACT und der MACI/MACT ausgewertet. Die mit Hilfe des Level of Evidence und dem modifizierten Coleman Methodik Score überprüfte Qualität der Studien, welche in ihrer Aussage sehr stark miteinander korrelieren  $p < 0,0001$ , zeigt in den sechs Jahren zwar einen Anstieg um 3,5%, sie liegt jedoch mit durchschnittlich erreichten 58% der möglichen Punkte im modifizierten CMS in einem Bereich, in dem Zufall, verschiedene Bias und störende Faktoren nicht ausgeschlossen werden können. Die Patientenzahl ist mit durchschnittlich 52 Patienten pro Studie aussagekräftig, der durchschnittliche Nachuntersuchungszeitraum liegt bei 33,2 Monaten und ist für Behandlungsmethoden, welche zum Teil seit über 20 Jahren angewandt werden sehr kurz. In nahezu allen Studien wird das verwendete Operationsverfahren ausführlich und gut beschrieben, der Mittelwert liegt bei 4,3 von 5 Punkten und ebenfalls sehr hoch ist die diagnostischen Gewissheit hier liegt der Mittelwert bei 4,8 von 5 Punkten.

Die Hauptschwäche der untersuchten Studien liegt im Studientyp. Nur zehn Studien, also gerade einmal 7,5% waren kontrollierte randomisierte Studien und erreichten den Level I. Ein weiteres Defizit besteht in den mehreren kombinierten, durchgeführten Operationsverfahren, somit kann nicht klar gesagt werden, welche Therapie ausschlaggebend für die Verbesserung des Befundes ist. Die MRT-Diagnostik, welche eine hohe Sensitivität zur Beurteilung des Knorpels im Kniegelenk besitzt, wurde gerade mal bei 72 der 133 untersuchten Studien eingesetzt. Die Varianz der verwendeten klinischen Tests ist groß, in den 133 Studien wurden 27 verschiedene klinische Scores verwendet, so dass die Studien nur sehr eingeschränkt miteinander verglichen werden können.

Betrachtet man die Qualität der Studien für die verschiedenen Operationsverfahren, findet sich der höchste Punktwert im modifizierten CMS bei der am seltensten beschriebenen Mikrofrakturierung und den niedrigsten Wert bei der OATS-Plastik mit einer Differenz von 19,5 Punkten ohne und 21 Punkten mit Einschluss der RCTs.

Es fand sich keine signifikante Korrelation  $p = 0,557$  und  $r = 0,129$  zwischen der Qualität der Studie, ermittelt durch den modifizierten CMS und dem klinischen Ergebnis, dargestellt durch den Lysholm Score.

Welches Operationsverfahren am besten ist, wurde durch den, von 24 Studien verwendeten klinischen Untersuchungsscore, den Lysholm Score ermittelt.

Zwischen den vier untersuchten Operationsverfahren beträgt die Differenz 3,5 von 100 möglichen Punkten im Lysholm Score. Es gibt keinen signifikanten Unterschied  $p=0,966$  im Outcome zwischen den vier Therapien.

## 6. Anhang

Autor	Jahr	Therapie	Level of Evidence	Volltextartikel	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	B1a	B1b	B1c	B1d	B2a	B2b	B2c	B2d	B3a	B3b	B3c	B3d	modifizierter CMS	Pat.Anzahl	Nachuntersuchungszeitraum	Lsyholm Score
Agneskirchner JD et al.	2002	OATS	IV	ja	4	2	0	0	5	5	5	2	2	3	3	0	0	3	0	5	5	0	5	49	29	17,7	43
Akgun I et al.	2005	Mikrofrakturierung	IV	ja	7	5	0	0	5	5	10	2	2	3	3	0	0	3	3	5	0	3	5	61	41	27	34
Andereya S et al.	2007	MACI	IV	nein	0	2	0	0	0	3	0	2	2	3	0	0	0	0	0	5	0	0	5	22	14	24	
Andres BM et al.	2003	OATS	IV	nein	4	5	0	0	3	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	5	26	22	24	
Bachmann G et al.	2004	MACI+Mikrofrakturierung	I	ja	4	2	10	10	5	5	10	2	2	3	3	5	4	3	3	5	0	3	5	84	27	24	
Bae DK et al.	2006	Mikrofrakturierung	IV	ja	7	5	10	0	5	3	10	2	2	0	3	0	0	0	0	5	5	0	5	62	46	28	
Bartlett W et al.	2005	MACI	IV	ja	0	2	10	0	5	5	5	2	2	3	0	0	0	3	3	5	0	3	0	48	8	12	
Bartlett W et al.	2005	ACI+MACI	I	ja	10	2	10	15	5	5	5	2	2	3	0	5	0	3	3	5	0	3	5	83	91	12	
Behrens P et al.	2006	MACI	IV	ja	4	5	10	10	5	5	0	2	2	3	0	5	0	3	3	5	0	3	0	65	34	34,5	12
Bentley G et al.	2003	ACI+OATS	I	ja	10	2	5	15	5	5	10	2	2	3	0	5	0	0	0	5	5	0	5	79	100	19	
Briggs TW et al.	2003	ACI	IV	ja	0	5	10	10	5	5	5	2	2	3	3	5	0	3	3	0	0	0	0	61	14	33	29
Brittberg M et al.	2003	ACI	IV	ja	10	5	0	0	5	3	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	33	61	88,8	
Browne JE et al.	2005	ACI	II	ja	10	5	10	10	5	5	10	2	2	0	0	0	0	3	3	5	5	0	0	75	100	60	
Brucker R et al.	2002	OATS	IV	ja	0	2	0	0	5	5	10	2	2	3	0	0	0	3	3	0	0	0	0	35	17	12	33
Caumo F et al.	2007	ACI	IV	nein	4	2	0	0	5	3	0	2	2	0	3	0	4	0	0	5	0	0	0	30	27	12	
Chanlalit C et al.	2007	ACI	IV	ja	0	0	0	0	5	5	10	2	2	0	3	0	4	0	0	0	0	0	0	31	1	0	
Cherubino P et al.	2003	MACI	IV	ja	0	0	0	0	5	5	10	2	2	3	3	0	0	3	3	5	5	0	5	51	13	6,5	
Chow JC et al.	2004	OATS	IV	ja	4	5	7	10	5	5	10	2	2	3	0	0	0	3	3	5	5	0	5	74	33	45,1	44
Delcogliano A et al.	2002	OATS	IV	nein	4	2	0	0	5	3	0	2	2	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	23	24	28	
Derrett S et al.	2005	ACI+OATS	IV	ja	10	2	10	0	5	3	5	2	2	0	0	5	0	3	3	5	0	3	0	58	73	24	
Dorotka R et al.	2004	ACI	IV	ja	0	5	0	0	5	5	10	2	2	3	3	5	0	3	3	5	5	0	5	61	6	30	27
Dozin B et al.	2005	ACI+Mikrofrakturierung	I	nein	7	0	0	15	5	3	0	2	2	3	0	0	0	3	3	5	0	0	0	48	47	6	
Drobnic M et al.	2002	ACI	IV	ja	4	2	0	0	5	3	0	2	2	3	0	0	0	3	3	5	0	0	0	32	28	12	
Emmerson BC et al.	2007	OATS	IV	ja	10	5	7	10	5	5	10	2	2	0	0	0	0	0	3	5	0	3	5	72	64	84,84	
Farr J et al.	2007	ACI	IV	ja	4	5	0	0	5	3	0	2	2	3	3	0	0	3	3	5	0	3	5	46	38	37,2	31
Ferruzzi A et al.	2004	ACI	IV	nein	4	5	0	0	5	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	20	40	48	
Fu FH et al.	2005	ACI	III	ja	7	5	0	0	5	5	5	2	2	0	0	0	0	3	0	5	0	3	5	47	58	36	
Gaweda et al.	2002	OATS	IV	nein	0	2	0	0	5	3	0	2	2	0	3	0	0	0	0	5	0	0	0	22	15	12	
Glaser C et al.	2007	ACI	IV	ja	4	2	0	0	5	3	0	2	2	0	3	5	4	0	0	5	5	0	5	45	21	13	
Gobbi A et al.	2005	Mikrofrakturierung	IV	ja	7	5	10	10	5	5	10	2	2	3	3	0	0	3	3	5	5	0	5	83	53	72	31
Gooding CR et al.	2006	ACI	I	ja	10	2	10	15	5	5	10	2	2	3	0	5	4	3	3	5	5	0	5	94	68	24	
Gross AE et al.	2002	OATS	IV	ja	10	5	0	0	5	3	0	2	2	0	0	0	0	3	0	5	5	0	5	45	123	42	
Gross AE et al.	2005	OATS	II	ja	10	5	0	10	5	3	5	2	2	0	0	0	4	3	0	5	5	0	5	64	125	120	
Gudas R	2002	OATS	IV	nein	0	2	7	0	5	5	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29	5	12	
Gudas R	2004	OATS+Mikrofrakturierung	III	nein	4	2	0	0	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14	24	13,2	
Gudas R et al.	2003	OATS+Mikrofrakturierung	IV	nein	10	2	0	0	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	70	12	
Gudas R et al.	2005	OATS+Mikrofrakturierung	I	ja	7	5	10	15	5	5	10	2	2	0	3	0	0	3	3	5	5	0	5	85	57	37,1	
Gudas R et al.	2006	OATS+Mikrofrakturierung	I	ja	7	5	10	15	5	5	10	2	2	0	3	0	0	3	3	5	5	0	5	85	57	37,1	
Haddo O et al.	2004	MACI	IV	ja	4	2	10	0	5	5	5	2	2	3	0	5	0	3	3	5	5	0	5	64	31	12,6	
Halbrecht JL, Kieck BC	2006	ACI	IV	nein	4	5	0	0	0	3	0	2	2	3	0	0	0	3	3	0	0	0	0	25	24	26,5	
Handl M et al.	2006	ACI	IV	nein	0	2	0	0	5	3	0	2	2	3	3	0	0	3	3	5	0	0	0	31	6	18,5	
Hangody L et al.	2004	OATS	IV	ja	10	5	0	0	5	5	5	2	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	37	831	120	
Hangody L, Füles P	2003	OATS	IV	ja	10	5	0	0	5	5	5	2	2	3	0	0	0	3	3	5	5	0	0	53	831	120	
Henderson I et al.	2004	ACI	IV	ja	4	2	10	0	5	3	0	2	2	3	0	0	0	3	3	5	5	0	5	52	22	10,5	
Henderson I et al.	2006	ACI	IV	ja	10	5	0	0	5	3	10	2	2	3	3	0	4	0	0	5	0	3	0	55	170	42,2	
Henderson I et al.	2005	ACI	IV	ja	7	2	10	0	5	5	10	2	2	3	3	0	4	3	3	5	5	0	5	74	53	60,1	
Henderson I et al.	2007	ACI	IV	ja	7	2	7	10	5	5	10	2	2	0	3	0	4	3	0	5	5	0	5	75	57	22,1	
Henderson IJ et al.	2003	ACI	IV	ja	7	2	0	10	5	5	10	2	2	3	3	0	4	3	3	5	5	0	5	74	57	12	
Henderson II, Lavigne P	2006	ACI	IV	ja	7	2	0	10	5	5	10	2	2	0	0	0	0	3	3	5	5	0	5	64	44	24	
Herber S et al.	2003	OATS	IV	ja	0	2	0	0	5	3	0	2	2	0	3	0	4	3	0	5	5	0	5	39	10	12	
Horas U et al.	2003	ACI+OATS	II	ja	4	2	10	15	5	5	10	2	2	0	3	5	0	3	3	5	5	0	5	84	40	24	42/44
Horas U, Schnettler R	2002	OATS	IV	ja	4	2	10	10	5	5	10	2	2	3	0	5	0	3	3	5	5	0	5	79	20	24	22
Huang H et al.	2002	OATS	IV	nein	0	2	0	0	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	15	15	
Jakob RB et al.	2002	OATS	IV	ja	7	5	0	0	5	5	10	2	2	0	3	0	4	3	3	5	5	0	5	64	52	37	
Jamali AA et al.	2005	OATS	IV	ja	0	5	0	0	5	5	0	2	2	0	0	0	4	3	3	5	5	0	5	44	18	94	
Karataglis D et al.	2006	OATS	IV	ja	4	5	0	0	5	5	10	2	2	0	0	0	0	3	3	5	0	3	5	52	36	36,9	
Karataglis D, Learmonth DJ	2005	OATS	IV	ja	0	5	10	0	5	5	10	2	2	3	0	0	0	3	3	5	5	0	5	63	5	32,8	
Klinger HM et al.	2002	OATS	IV	nein	4	5	0	10	5	3	0	2	0	3	3	0	0	3	3	0	0	0	0	41	38	36	
Knutsen G et al.	2007	ACI+Mikrofrakturierung	I	ja	10	5	10	15	5	3	5	2	2	3	3	5	4	3	3	5	5	0	5	93	80	60	

Autor	Jahr	Therapie	Level of Evidence	Volltextartikel	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	B1a	B1b	B1c	B1d	B2a	B2b	B2c	B2d	B3a	B3b	B3c	B3d	modifizierter CMS	Pat.Anzahl	Nachuntersuchungszeitraum	Lsyholm Score
Knutsen G et al.	2004	ACI+Mikrofrakturierung	I	ja	10	2	10	15	5	5	10	2	2	3	3	5	4	3	3	5	5	0	5	97	80	24	
Koulalis D et al.	2004	OATS	IV	ja	0	5	10	10	5	3	5	2	2	0	3	0	0	0	0	5	5	0	5	60	18	27,2	
Kreuz PC et al.	2007	ACI	II	ja	10	5	10	10	5	5	10	2	2	0	3	0	4	3	3	5	5	0	5	87	118	36	
Kreuz PC et al.	2006	Mikrofrakturierung	IV	ja	10	5	10	10	5	5	10	2	2	0	3	0	4	3	3	5	0	3	5	85	85	36	
Kreuz PC et al.	2006	Mikrofrakturierung	II	ja	10	5	10	10	5	5	10	2	2	0	3	0	4	3	3	5	0	3	5	85	85	36	
Krishnan SP et al.	2006	MACI	IV	ja	4	5	10	0	5	3	10	2	2	0	3	0	4	3	3	5	5	0	5	69	37	40	
Lahav A et al.	2006	OATS	IV	nein	4	5	0	0	5	3	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21	21	40	
Lange J et al.	2006	MACI	IV	ja	0	2	10	10	5	5	10	2	2	0	3	5	0	3	3	5	5	0	5	75	18	12	
LaPrade RF	2003	ACI+OATS	IV	ja	10	2	0	15	5	5	0	2	2	0	3	0	0	3	3	5	5	0	5	65	100	12	
Liebau C et al.	2003	OATS	IV	ja	7	2	0	10	5	5	10	2	2	0	3	0	0	0	3	5	0	3	0	57	45	24	
Ma HL et al.	2004	OATS	IV	ja	0	5	0	0	5	5	10	2	2	3	3	0	0	3	3	5	5	0	5	56	18	42	
Mandelbaum B et al.	2007	ACI	IV	ja	4	2	0	0	5	5	10	2	2	0	0	5	0	3	3	5	5	0	5	56	40	24	
Manfredini M et al.	2007	ACI	IV	nein	4	2	0	0	5	3	0	2	2	3	3	0	0	0	0	5	5	0	5	39	27	12	
Marcacci M et al.	2005	MACI	III	ja	10	5	0	0	5	5	5	2	2	0	3	0	0	3	3	5	5	0	5	58	141	38	
Marcacci M et al.	2007	MACI	IV	ja	10	5	0	10	5	5	10	2	2	0	3	5	0	3	3	5	5	0	5	78	70	24	
Marcacci M et al.	2005	OATS	IV	ja	4	2	0	10	5	5	10	2	2	3	0	0	0	0	0	5	5	0	5	58	37	24	
Marcacci M et al.	2007	OATS	IV	ja	4	5	0	10	5	5	10	2	2	3	3	0	0	0	0	5	5	0	5	64	30	84	
Marder RA et al.	2005	Mikrofrakturierung	III	ja	7	2	7	10	5	5	10	2	2	3	0	0	3	3	5	5	0	5	74	43	50,4		
Marlovits S et al.	2005	MACI	IV	ja	0	0	0	10	5	5	10	2	2	0	3	5	4	3	0	5	5	0	5	64	16	1	
Matsunaga D	2007	Mikrofrakturierung	IV	ja	4	5	0	10	5	5	10	2	2	0	3	5	0	3	3	5	5	0	5	72	26	60	
McCulloch PC et al.	2007	OATS	IV	ja	4	5	0	10	5	5	5	2	2	3	0	5	0	3	3	5	5	0	5	67	25	35	
Meenen NM et al.	2003	OATS	IV	ja	7	5	0	0	5	5	10	2	2	3	0	0	0	3	3	5	5	0	5	60	52	56	
Micheli LJ et al.	2006	ACI	III	ja	4	5	0	10	5	5	0	2	2	0	0	5	0	3	3	5	5	0	5	59	23	51,6	
Miller BS et al.	2004	Mikrofrakturierung	IV	nein	10	5	0	0	5	3	0	2	2	3	0	0	0	3	3	5	5	0	5	51	81	31,2	
Minas T, Bryant T	2005	ACI	IV	ja	7	5	0	10	5	5	10	2	2	0	0	0	0	3	3	5	5	0	5	67	45	46,4	
Miniaci A, Tytherleigh-Strong G.	2007	OATS	IV	ja	4	2	0	10	5	5	5	2	2	0	3	5	0	3	3	5	5	0	5	64	20	24	
Mithoefter K et al.	2005	ACI	IV	ja	7	5	0	10	5	5	0	2	2	0	0	0	0	0	0	5	5	0	5	51	45	41	
Mithoefter K et al.	2005	ACI	IV	ja	4	5	7	10	5	5	10	2	2	3	0	0	0	3	3	5	5	0	5	74	20	47	23
Mithoefter K et al.	2006	Mikrofraktur	IV	ja	7	2	0	10	5	5	10	2	2	0	3	0	0	0	0	5	5	0	5	61	48	24	
Mithoefter K et al.	2006	Mikrofraktur	IV	ja	4	2	10	10	5	5	10	2	2	0	0	0	0	0	3	5	5	0	5	68	32	24	
Mithoefter K et al.	2005	Mikrofrakturierung	IV	ja	7	2	10	10	5	5	10	2	2	0	3	5	0	0	0	5	5	0	5	76	48	24	
Moriya T et al.	2007	ACI	IV	ja	0	2	0	10	5	5	10	2	2	3	3	5	4	0	0	5	5	0	5	66	6	12	
Nakagawa Y et al.	2007	OATS	IV	ja	0	5	0	0	5	5	0	2	2	0	3	0	0	0	0	5	5	0	5	37	1	36	
Nakagawa Y et al.	2004	OATS	IV	ja	0	5	10	0	5	5	10	2	2	0	3	0	0	0	0	5	5	0	5	57	5	32,9	
Nehrer S et al.	2006	MACI	IV	ja	4	5	0	10	5	5	10	2	2	3	0	0	0	3	3	5	5	0	5	67	36	36	
Niemeyer P et al.	2007	ACI	IV	nein	10	5	0	0	5	3	0	2	2	3	0	0	0	3	3	5	5	0	5	51	70	38,4	22
Niemeyer P et al.	2007	ACI	IV	ja	0	5	0	0	5	5	10	2	2	3	0	0	0	3	3	5	5	0	5	53	11	41,6	33
Ochi M et al.	2002	ACI	IV	ja	4	5	0	10	5	5	5	2	2	3	3	5	0	3	3	5	5	0	5	70	26	25	
Orljanski W et al.	2005	OATS	IV	nein	0	2	0	0	5	3	0	2	2	3	0	0	0	3	3	0	0	0	0	23	14	24	
Ossendorf C et al.	2007	ACI	IV	ja	10	5	0	10	5	5	5	2	2	3	0	5	4	3	3	5	5	0	5	77	71	36	
Ossendorf C et al.	2007	MACI	IV	ja	4	2	0	10	5	5	10	2	2	3	3	5	4	3	3	5	5	0	5	76	40	24	
Oztürk A et al.	2006	OATS	IV	ja	0	5	0	10	5	5	5	2	2	3	3	0	0	3	3	5	5	0	5	61	19	32,4	
Pavesio A et al.	2003	MACI	IV	nein	10	2	0	0	0	3	0	2	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	20	67	17,5	
Peterson L et al.	2002	ACI	IV	ja	10	5	0	0	5	5	10	2	2	3	3	0	0	3	3	5	5	0	5	66	61	54,3	
Peterson L et al.	2003	ACI	IV	ja	7	5	10	0	5	5	10	2	2	3	3	0	0	3	3	5	5	0	5	73	58	67,2	
Podskubka A et al.	2006	ACI	IV	nein	0	2	0	0	5	3	0	2	2	3	3	0	0	3	3	5	0	0	0	31	8	9	22
Robert H et al.	2007	ACI	III	nein	4	2	0	10	5	3	0	2	2	3	3	5	0	3	3	5	5	0	5	60	28	33	
Roberts S et al.	2002	ACI	IV	ja	4	2	0	0	5	3	0	2	2	0	3	5	4	0	0	5	5	0	5	45	20	14,8	
Robertson WB et al.	2007	ACI	IV	ja	4	2	0	10	5	5	10	2	2	0	3	0	4	0	0	5	5	0	5	62	31	24	
Ronga M et al.	2004	MACI	IV	ja	0	2	10	0	5	5	10	2	2	3	3	0	0	3	3	5	5	0	5	63	1	12	46
Rose T et al.	2005	OATS	IV	ja	0	2	0	0	5	5	5	2	2	3	3	0	0	3	3	5	5	0	5	48	1	24	24
Schneider U et al.	2003	ACI	IV	ja	0	2	0	10	5	5	0	2	2	0	3	5	4	0	0	5	5	0	5	53	17	12	
Scorrano A et al.	2004	ACI	IV	ja	0	2	10	10	5	5	10	2	2	3	3	0	0	3	3	5	5	0	5	73	5	24	60
Sharpe JR et al.	2005	ACI	IV	ja	0	5	0	10	5	5	10	2	2	0	3	5	0	0	0	5	5	0	5	62	13	24	
Shasha N et al.	2003	OATS	III	ja	10	5	0	0	5	5	5	2	2	0	0	0	0	0	0	5	0	3	0	42	65	144	
Spak RT et Teitge R	2006	OATS	IV	ja	0	5	0	0	5	5	5	2	2	3	0	0	0	3	3	5	5	0	5	48	11	120	
Steadman JR et al.	2003	Mikrofrakturierung	IV	nein	4	5	0	0	5	3	0	2	2	0	0	0	0	0	0	5	5	0	5	36	25	54	
Steadman JR et al.	2003	Mikrofrakturierung	IV	ja	10	5	10	0	5	5	10	2	2	3	0	0	0	3	3	5	5	0	0	68	72	84	
Steinwachs M, Kreuz PC	2007	ACI	IV	ja	10	5	10	10	5	5	10	2	2	0	3	0	0	3	3	5	5	0	5	83	63	36	
Takahashi T et al.	2006	ACI	IV	nein	7	2	0	0	5	3	0	2	2	3	3	0	4	3	3	5	5	0	5	52	49	12	
Tins BJ et al.	2005	ACI	IV	ja	7	2	0	10	5	5	0	2	2	0	3	5	4	0	0	5	5	0	5	55	41	12	
Trattnig S et al.	2006	MACI	IV	ja	4	2	0	0	5	3	0	2	2	0	3	0	4	0	0	5	5	0	5	40	23	24	
Trattnig S et al.	2005	MACI	IV	ja	4	2	0	0	5	5	10	2	2	0	3	0	4	0	0	5	5	0	5	52	20	12	
Trzaska T, Rapala K	2003	OATS	IV	nein	10	0	0	0	5	3	0	2	0	0	0	5	0	0	0	5	5	0	5	40	100	3	
Uebalcker P et al.	2004	OATS	IV	ja	0	5	0	0	5	5	5	0	0	0	3	0	0	0	0	0	5	0	5	33	5	6	

Autor	Jahr	Therapie	Level of Evidence	Volltextartikel	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	B1a	B1b	B1c	B1d	B2a	B2b	B2c	B2d	B3a	B3b	B3c	B3d	modifizierter CMS	Pat.Anzahl	Nachuntersuchungszeitraum	Lsyholm Score
Vasara AI et al.	2005	ACI	IV	ja	4	2	10	0	5	5	5	2	2	3	3	0	0	3	3	5	5	0	5	62	32	12	30
Visna P et al.	2004	ACI	I	nein	7	2	0	15	5	3	0	2	2	3	0	0	0	3	3	5	5	0	5	60	50	12	22
Visna P et al.	2003	MACI	IV	nein	0	2	0	0	5	3	0	2	2	3	0	0	0	3	3	5	0	0	0	28	19	12	27
Visna P et al.	2003	MACI	IV	ja	0	2	0	0	5	5	5	2	2	3	0	0	0	3	3	5	5	0	5	45	14	12	52
Wada Y et al.	2003	ACI	IV	ja	0	2	0	0	5	3	0	2	2	0	3	0	4	0	0	5	5	0	5	36	5	24	
Wang CJ	2002	OATS	IV	ja	0	5	7	10	5	5	5	2	2	3	0	0	0	3	3	5	5	0	5	65	15	32	22
Williams SK et al.	2007	OATS	IV	ja	0	5	0	0	5	5	0	2	2	0	0	0	4	0	0	0	5	0	5	33	14	42,1	
Yates JW Jr.	2003	ACI	IV	nein	4	5	0	10	5	3	0	2	2	0	0	0	0	0	0	5	5	0	5	46	24	12	
Zheng MH et al.	2007	MACI	IV	ja	7	2	0	0	5	5	5	2	2	0	3	0	0	0	0	5	5	0	5	46	56	24	

Tabelle 9: Übersicht über die 133 ausgewerteten Studien

## 7. Literaturverzeichnis

Agneskirchner JD, Brucker P, Burkart A, Imhoff AB:

Large osteochondral defects of the femoral condyle: press-fit transplantation of the posterior femoral condyle (MEGA-OATS).

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2002 May; 10(3): 160-168

Akgun I, Kesmezacar H, Ogut T, Kebudi A, Kanberoglu K:

Arthroscopic microfracture treatment for osteonecrosis of the knee.

Arthroscopy. 2005 Jul; 21(7): 834-843

Andereya S, Maus U, Gavenis K, Gravius S, Stanzel S, Müller-Rath R, Miltner O, Mumme T, Schneider U:

Treatment of patellofemoral cartilage defects utilizing a 3D collagen gel: two-year clinical results.

Z Orthop Unfall. 2007 Mar-Apr; 145(2): 139-145

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

Antegrade drilling for osteochondrosis dissecans of the knee.

Arthroscopy. 1997; 13: 319-324

Andres BM, Mears SC, Somel DS, Klug R, Wenz JF:

Treatment of osteoarthritic cartilage lesions with osteochondral autograft transplantation.

Orthopedics. 2003 Nov; 26(11): 1121-1126

Archer CW, Francis-West P:

The chondrocyte.

Int J Biochem Cell Biol. 2003; 35: 401-404

Bachmann G, Basad E, Lommel D, Steinmeyer J:

MRI in the follow-up of matrix-supported autologous chondrocyte transplantation (MACI) and microfracture.

Radiologe. 2004 Aug; 44(8): 773-782

Bae DK, Yoon KH, Song SJ:

Cartilage healing after microfracture in osteoarthritic knees.

Arthroscopy. 2006 Apr; 22(4): 367-374

Bartha L, Vajda A, Duska Z, Rahmeh H, Hangody L:

Autologous osteochondral mosaicplasty grafting.

Bull Hosp Jt Dis. 2005; 63: 54-62

Bartha L, Vajda A, Duska Z, Rahmeh H, Hangody L:

Autologous osteochondral mosaicplasty grafting.

J Orthop Sports Phys Ther. 2006 Oct; 36(10): 739-750

Bartlett W, Gooding CR, Carrington RW, Skinner JA, Briggs TW, Bentley G:

Autologous chondrocyte implantation at the knee using a bilayer collagen membrane with bone graft. A preliminary report.

J Bone Joint Surg Br. 2005 Mar; 87(3): 330-332

Bartlett W, Skinner JA, Gooding CR, Carrington RW, Flanagan AM, Briggs TW, Bentley G:

Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomised study.

J Bone Joint Surg Br. 2005 May; 87(5): 640-645

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

Arthroscopic debridement of the arthritic knee.

Clin Orthop Relat Res. 1990; 253: 197-202

Behrens P, Bitter T, Kurz B, Russlies M:

Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACT/MACI)--5-year follow-up.

Knee. 2006 Jun; 13(3): 194-202

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 Mar; 85(2): 223-230

Benya PD, Padilla SR:

Modulation of the rabbit chondrocyte phenotype by retinoic acid terminates type II collagen synthesis without inducing type I collagen: the modulated phenotype differs from that produced by subculture.

Dev Biol. 1986; 118(1): 296-305

Benya PD, Shaffer JD:

Dedifferentiated chondrocytes reexpress the differentiated collagen phenotype when cultured in agarose gels.

Cell. 1982; 30(1): 215-224

Bobic V:

Autologous osteo-chondral grafts in the management of articular cartilage lesions.

Orthopäde. 1999; 28: 19-25

Bonaventure J, Kadhom N, Cohen-Solal L, Ng KH, Bourguignon J, Lasselin C, Freisinger P: Reexpression of cartilage-specific genes by dedifferentiated human articular chondrocytes cultured in alginate beads.

Exp Cell Res. 1994; 212(1): 97-104

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

Briggs TW, Mahroof S, David LA, Flannelly J, Pringle J, Bayliss M:  
Histological evaluation of chondral defects after autologous chondrocyte implantation of the knee.

J Bone Joint Surg Br. 2003 Sep; 85(7): 1077-1083

Brittberg M:

Cartilage repair.

1996; Göteborg University, Göteborg, Sweden

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

Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation.

N Engl J Med. 1994 Oct 6; 331(14):889-895

Brittberg M, Peterson L, Sjögren-Jansson E, Tallheden T, Lindahl A:

Articular cartilage engineering with autologous chondrocyte transplantation. A review of recent developments.

J Bone Joint Surg Am. 2003; 85-A Suppl 3: 109-115

Browne JE, Anderson AF, Arciero R, Mandelbaum B, Moseley JB Jr, Micheli LJ, Fu F, Erggelet C:

Clinical outcome of autologous chondrocyte implantation at 5 years in US subjects.

Clin Orthop Relat Res. 2005 Jul; (436): 237-245

Bruckner P, van der Rest M:

Structure and function of cartilage collagens.

Microsc Res Tech. 1994; 28: 378-384

Brucker R, Agneskirchner JD, Burkart A, Imhoff AB:

Mega-oats. Technique and results.

Unfallchirurg. 2002; 105(5): 443-449

Bruns J, Steinhagen J:

Perichondrial transplantation. In: Zanasi S, Brittberg M, Marcacci M: Basic science, clinical repair and reconstruction of articular cartilage defects: current status and prospects.

Timeo Bologna 2006: 177-187

Bulstra SK, Homminga GN, Buurman WA, Terwindt-Rouwenhorst E, van der Linden AJ:

The potential of adult human perichondrium to form hyalin cartilage in vitro.

J Orthop Res. 1990; 8: 328-335

Burkart A, Imhoff AB:

Treatment of articular cartilage defects with the autologous chondrocyte transplantation (ACT).

Surg Technol Int. 2002 Sep; 10: 255-260

Butnariu-Ephrat M, Robinson D, Mendes DG, Halperin N, Nevo Z:

Resurfacing of goat articular cartilage by chondrocytes derived from bone marrow.

Clin Orthop Relat Res. 1996; 330: 234-243

Capito RM, Spector M:

Scaffold-based articular cartilage repair.

IEEE Eng Med Biol Mag. 2003 Sep-Oct; 22(5): 42-50

Caumo F, Russo A, Faccioli N, Vecchini E, Costa A, Ricci M, Pozzi Mucelli R:

Autologous chondrocyte implantation: prospective MRI evaluation with clinical correlation.

Radiol Med (Torino). 2007 Aug; 112(5): 722-731

Chanlalit C, Kasemkijwattanamd C, Varavit V:

Autologous chondrocyte implantation for traumatic large cartilage defect.

J Med Assoc Thai. 2007 Jul; 90(7): 1435-1444

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

Autologous chondrocyte implantation using a bilayer collagen membrane: a preliminary report.

J Orthop Surg (Hong Kong). 2003 Jun; 11(1): 10-15

Chow JC, Hantes ME, Houle JB, Zalavras CG:

Arthroscopic autogenous osteochondral transplantation for treating knee cartilage defects: a 2- to 5-year follow-up study.

Arthroscopy. 2004 Sep; 20(7): 681-690

Coleman BD, Khan KM, Maffulli N, Cook JL, Wark JD:

Studies of surgical outcome after patellar tendinopathy: clinical significance of methodological deficiencies and guidelines for future studies.

Scand J Med Sci Sports. 2000; 10: 2-11

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

Delcogliano A, Caporaso A, Menghi A, Rinonapoli G, Chiossi S:

Results of autologous osteochondral grafts in chondral lesions of the knee.

Minerva Chir. 2002 Jun; 57(3): 273-281

Derrett S, Stokes EA, James M, Bartlett W, Bentley G:

Cost and health status analysis after autologous chondrocyte implantation and mosaicplasty: a retrospective comparison.

Int J Technol Assess Health Care. 2005 Summer; 21(3): 359-367

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

Dorotka R, Kotz R, Trattnig S, Nehrer S:

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

Z Rheumatol. 2004 Oct; 63(5): 385-392

Dozin B, Malpeli M, Cancedda R, Bruzzi P, Calcagno S, Molfetta L, Priano F, Kon E, Marcacci M:

Comparative evaluation of autologous chondrocyte implantation and mosaicplasty: a multicentered randomized clinical trial.

Clin J Sport Med. 2005 Jul; 15(4): 220-226

Drobnic M, Kregar-Velikonja N, Radosavljevic D, Goresek M, Koritnik B, Malicev E, Wozniak G, Jeras M, Knezevic M:

The outcome of autologous chondrocyte transplantation treatment of cartilage lesions in the knee.

Cell Mol Biol Lett. 2002; 7(2): 361-363

Dubs L:

Autologous chondrocyte implantation versus microfracturing of the knee joint.

Praxis (Bern 1994). 2004 May 19; 93(21): 895-897

Emmerson BC, Görtz S, Jamali AA, Chung C, Amiel D, Bugbee WD:

Fresh osteochondral allografting in the treatment of osteochondritis dissecans of the femoral condyle.

Am J Sports Med. 2007 Jun; 35(6): 907-914

Erggelet C, Sittinger M, Lahm A:

The arthroscopic implantation of autologous chondrocytes for the treatment of full-thickness cartilage defects of the knee joint.

Arthroscopy. 2003 Jan; 19(1): 108-110

Fabian S, Wood D, Bentley G, Brittberg M:

Clinical experience with MACI.

Round Table Series - Royal Society of Medicine. 2003; (77): 35-40

Farr J:

Autologous chondrocyte implantation improves patellofemoral cartilage treatment outcomes.

Clin Orthop Relat Res. 2007 Oct; 463: 187-194

Farr J, Rawal A, Marberry KM:

Concomitant meniscal allograft transplantation and autologous chondrocyte implantation: minimum 2-year follow-up.

Am J Sports Med. 2007 Sep; 35(9): 1459-1466

Ferruzzi A, Calderoni P, Grigolo B, Gualtieri G:

Autologous chondrocytes implantation: indications and results in the treatment of articular cartilage lesions of the knee.

Chir Organi Mov. 2004 Apr-Jun; 89(2): 125-134

Friedmann MJ, Berasi CC, Fox JM, Del Pizzo W,

Snyder SJ, Ferkel RD:

Preliminary results with abrasion arthroplasty in the osteoarthritic knee.

Clin Orthop Relat Res. 1984; 182: 200-205

Frisbie DD, Trotter GW, Powers BE, Rodkey WG, Steadman JR, Howard RD, Park RD, McIlwraith CW:

Arthroscopic subchondral bone plate microfracture technique augments healing of large chondral defects in the radial carpal bone and medial femoral condyle of horses.

Vet Surg. 1999; 28(4): 242-255

Frisbie DD, Oxford JT, Southwood L, Trotter GW, Rodkey WG, Steadman JR, Goodnight JL, McIlwraith CW:

Early events in cartilage repair after subchondral bone microfracture.

Clin Orthop Relat Res. 2003; 407: 215-227

Fritz J, Gaissmaier C, Schewe B, Weise K:

Significance and technique of autologous chondrocyte transplantation.

Zentralbl Chir. 2005 Aug; 130(4): 327-332

Fu FH, Zurakowski D, Browne JE, Mandelbaum B, Erggelet C, Moseley JB Jr, Anderson AF, Micheli LJ:

Autologous chondrocyte implantation versus debridement for treatment of full-thickness chondral defects of the knee: an observational cohort study with 3-year follow-up.

Am J Sports Med. 2005 Nov; 33(11): 1658-1666

Furukawa T, Eyre DR, Koide S, Glimcher MJ:

Biochemical studies on repair cartilage resurfacing experimental defects in the rabbit knee.

J Bone Joint Surg Am. 1980; 62: 79-89

Garavaglia G, Lubowicki A, Fritschy D, Menetrey J:

Autologous chondrocyte implantation for focal cartilage lesions: state of the art in 2007.

Rev Med Suisse. 2007 Aug 2; 3(120): 1770, 1772-1775

Gaweda K, Modrzewski K, Godlewski P, Walawski J, Krzyzanowski W:

Repair of focal chondral lesions of femoral condyles treated with osteochondral autografts.

Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol. 2002; 67(3): 247-253

Gigante A, Chillemi C, Bevilacqua C:

Articular cartilage. In: Zanasi S, Brittberg M, Marcacci M: Basic science, clinical repair and reconstruction of articular cartilage defects: current status and prospects.

Timeo Bologna 2006: 53-58

Gillogly SD:

Treatment of large full-thickness chondral defects of the knee with autologous chondrocyte implantation.

Arthroscopy. 2003 Dec; 19 Suppl 1: 147-153

Gillogly SD, Myers TH, Reinold MM:

Treatment of full-thickness chondral defects in the knee with autologous chondrocyte implantation.

J Orthop Sports Phys Ther. 2006 Oct; 36(10): 751-764

Gillogly SD, Myers TH:

Treatment of full-thickness chondral defects with autologous chondrocyte implantation.

Orthop Clin North Am. 2005 Oct; 36(4): 433-446

Glaser C, Tins BJ, Trumm CG, Richardson JB, Reiser MF, McCall IW:

Quantitative 3D MR evaluation of autologous chondrocyte implantation in the knee: feasibility and initial results.

Osteoarthritis Cartilage. 2007 Jul; 15(7): 798-807

Gobbi A, Nunag P, Malinowski K:

Treatment of full thickness chondral lesions of the knee with microfracture in a group of athletes.

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2005 Apr; 13(3): 213-221

Gooding CR, Bartlett W, Bentley G, Skinner JA, Carrington R, Flanagan A:

A prospective, randomised study comparing two techniques of autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects in the knee: Periosteum covered versus type I/III collagen covered.

Knee. 2006 Jun; 13(3): 203-210

Görtz S, Bugbee WD:

Allografts in articular cartilage repair.

Instr Course Lect. 2007; 56: 469-480

Grandolfo M, D'Andrea P, Paoletti S, Martina M, Silvestrini G, Bonucci E, Vittur F:

Culture and differentiation of chondrocytes entrapped in alginate gels.

Calcif Tissue Int. 1993; 52: 42-48

Grifka J, Löhnert J, Toutenberg H:

Klinische prospektive, komparative, multizentrische Auswertung EURACT zur  
Therapiekontrolle der Autologen Chondrozytentransplantation (ACT) unter Anwendung des  
Arzneimittels co.don chondrotransplant®.

Vertrauliche Unterlagen für den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, vorgelegt  
am 21.12.1999 von Prof. Dr. J. Grifka, Bochum

Gross AE, Aubin P, Cheah HK, Davis AM, Ghazavi MT:

A fresh osteochondral allograft alternative.

J Arthroplasty. 2002 Jun; 17(4 Suppl 1): 50-53

Gross AE, Shasha N, Aubin P:

Long-term followup of the use of fresh osteochondral allografts for posttraumatic knee  
defects.

Clin Orthop Relat Res. 2005 Jun; (435): 79-87

Gudas R:

Autologous osteochondral transplantation (mosaicplasty) in the treatment of femoral condyle  
defects.

Medicina (Kaunas). 2002; 38(1): 52-57

Gudas R:

Clinical results after articular cartilage injury revision surgeries.

Medicina (Kaunas). 2004; 40(4): 315-319

Gudas R, Stankevicius E, Monastyreckiene E, Pranys D, Kalesinskas RJ:

Osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of articular  
cartilage defects in the knee joint in athletes.

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2006 Sep; 14(9): 834-842

Gudas R, Kalesinskas RJ, Kimtys V, Stankevicius E, Toliusis V, Bernotavicius G, Smailys A:  
A prospective randomized clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation  
versus microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint in young  
athletes.

Arthroscopy. 2005 Sep; 21(9): 1066-1075

Gudas R, Kalesinskas RJ, Monastyreckiene E, Valanciūte A, Trumpickas V:  
Osteochondral transplantation (mosaicplasty) in the treatment of knee joint cartilage defects.  
Medicina (Kaunas). 2003; 39(5): 469-475

Gudas R, Kunigiskis K, Kalensinskas RJ:  
Long-term follow-up of osteochondrosis dissecans.  
Medicina (Kaunas). 2002; 38: 284-288

Haddo O, Mahroof S, Higgs D, David L, Pringle J, Bayliss M, Cannon SR, Briggs TW:  
The use of chondroguide membrane in autologous chondrocyte implantation.  
Knee. 2004 Feb; 11(1): 51-55

Halbrecht JL, Klick BC:  
Improvement in bone homeostasis following autologous chondrocyte implantation of the  
knee.  
Orthopedics. 2006 Jan; 29(1): 61-69

Hambly K, Bobic V, Wondrasch B, Van Assche D, Marlovits S:  
Autologous chondrocyte implantation postoperative care and rehabilitation: science and  
practice.  
Am J Sports Med. 2006 Jun; 34(6): 1020-1038

Handl M, Trc T, Hanus M, Stastný E, Fricová-Poulová M, Neuwirth J, Adler J, Havranová D,  
Varga F:  
Therapy of severe chondral defects of the patella by autologous chondrocyte implantation.  
Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2006 Dec; 73(6): 373-379

Hangody L, Ráthonyi GK, Duska Z, Vásárhelyi G, Füles P, Módis L:  
Autologous osteochondral mosaicplasty. Surgical technique.  
J Bone Joint Surg Am. 2004 Mar; 86-A Suppl 1: 65-72

Hangody L, Füles P:  
Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weight-bearing joints: ten years of experimental and clinical experience.  
J Bone Joint Surg Am. 2003; 85-A Suppl 2: 25-32

Hangody L, Feczko P, Bartha L, Bodó G, Kish G:  
Mosaicplasty for the treatment of articular defects of the knee and ankle.  
Clin Orthop Relat Res. 2001; 391: 328-336

Hefti F, Drobny T, Hackenbruch W, Kipfer W, Holzbach P:  
Evaluation von Knieinstabilitäten. In: Jakob RP, Stäubli HU (Hrsg):  
Kniegelenk und Kreuzbänder.  
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York Tokio 1990: 138-142

Hefti F, Drobny T, Hackenbruch W, Kipfer W, Holzbach P, Jakob RP, Müller W, Stäubli HU:  
Evaluation of knee ligament injuries. The OAK and IKDC forms. In: Jakob  
RP, Stäubli HU: The knee and the cruciate ligaments.  
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1992: 134-142

Hefti F, Müller W:  
Heutiger Stand der Evaluation von Kniebandläsionen. Das neue IKDC-Knie-Evaluationsblatt.  
Orthopäde. 1993; 22: 351-362

Henderson I, Lavigne P, Valenzuela H, Oakes B:  
Autologous chondrocyte implantation: superior biologic properties of hyaline cartilage  
repairs.  
Clin Orthop Relat Res. 2007 Feb; 455: 253-261

Henderson I, Gui J, Lavigne P:

Autologous chondrocyte implantation: natural history of postimplantation periosteal hypertrophy and effects of repair-site debridement on outcome.

Arthroscopy. 2006 Dec; 22(12): 1318-1324.e1.

Henderson I, Francisco R, Oakes B, Cameron J:

Autologous chondrocyte implantation for treatment of focal chondral defects of the knee--a clinical, arthroscopic, MRI and histologic evaluation at 2 years.

Knee. 2005 Jun; 12(3): 209-216

Henderson I, Tuy B, Oakes B:

Reoperation after autologous chondrocyte implantation. Indications and findings.

J Bone Joint Surg Br. 2004 Mar; 86(2): 205-211

Henderson IJ, Tuy B, Connell D, Oakes B, Hettwer WH:

Prospective clinical study of autologous chondrocyte implantation and correlation with MRI at three and 12 months.

J Bone Joint Surg Br. 2003 Sep; 85(7): 1060-1066

Henderson IJ, Lavigne P:

Periosteal autologous chondrocyte implantation for patellar chondral defect in patients with normal and abnormal patellar tracking.

Knee. 2006 Aug; 13(4): 274-279

Hennig A, Abate J:

Osteochondral allografts in the treatment of articular cartilage injuries of the knee.

Sports Med Arthrosc. 2007 Sep; 15(3): 126-132

Herber S, Runkel M, Pitton MB, Kalden P, Thelen M, Kreitner KF:

Indirect MR-arthrography in the follow up of autologous osteochondral transplantation.

Rofo. 2003 Feb; 175(2): 226-233

Homminga GN, Bulstra SK, Bouwmeester PS, van der Linden AJ:

Perichondral grafting for cartilage lesions of the knee.

J Bone Joint Surg Br. 1990; 72: 1003-1007

Horas U, Pelinkovic D, Herr G, Aigner T, Schnettler R:

Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial.

J Bone Joint Surg Am. 2003 Feb; 85-A(2): 185-192

Horas U. Schnettler R:

Chondral defects of the knee treated by transplantation of autogenous osteochondral plugs.

Orthopedics and Traumatology. 2002; 10(3): 220-234

Huang H, Yin Q, Zhang Y, Zhang Y, Cao Z, Li J, Liu J:

Mosaicplasty osteochondral grafting to repair cartilaginous defects under arthroscopy.

Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2002 Sep; 40(9): 662-664

Hunt SA, Jazrawi LM, Sherman OH:

Arthroscopic management of osteoarthritis of the knee.

J Am Acad Orthop Surg. 2002; 10: 356-363

Hunter DJ, March L, Sambrook PN:

Knee osteoarthritis: the influence of environmental factors.

Clin Exp Rheumatol. 2002; 20: 93-100

Huntley JS, Bush PG, McBirnie JM, Simpson AH, Hall AC:

Chondrocyte death associated with human femoral osteochondral harvest as performed for mosaicplasty.

J Bone Joint Surg Am. 2005 Feb; 87(2): 351-360

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

Hunziker EB:

Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects.

Osteoarthritis Cartilage 2002 Jun; 10(6): 432-463. Review.

Hunziker EB, Quinn TM, Häuselmann HJ:

Quantitative structural organization of normal adult human articular cartilage.

Osteoarthritis Cartilage. 2002; 10(7): 564-572

Iwasaki N, Kato H, Ishikawa J, Saitoh S, Minami A:

Autologous osteochondral mosaicplasty for capitellar osteochondritis dissecans in teenaged patients.

Am J Sports Med. 2006 Aug; 34(8): 1233-1239

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

Autologous osteochondral grafting in the knee: indication, results, and reflections.

Clin Orthop Relat Res. 2002 Aug; (401): 170-184

Jakobsen RB, Engebretsen L, Slauterbeck JR:

An Analysis of the quality of cartilage repair studies.

J Bone Joint Surg Am. 2005 Oct; 87(10): 2232-2239

Jamali AA, Emmerson BC, Chung C, Convery FR, Bugbee WD:

Fresh osteochondral allografts.

Clin Orthop Relat Res. 2005 Aug; (437): 176-185

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

Jobanputra P, Parry D, Fry-Smith A, Burls A:

Effectiveness of autologous chondrocyte transplantation for hyaline cartilage defects in knees: a rapid and systematic review.

Health Technol Assess. 2001; 5(11): 1-57

Johnson LL:

Arthroscopic abrasion arthroplasty: a review.

Clin Orthop Relat Res. 2001; 391 Suppl: 306-317

Jones DG, Peterson L:

Autologous chondrocyte implantation.

Instr Course Lect. 2007; 56: 429-445

Junqueira LC, Carneiro J:

Knorpel.

Histologie. 3. Aufl., Springer Berlin 1991: 183-185

Karataglis D, Green MA, Learmonth DJ:

Autologous osteochondral transplantation for the treatment of chondral defects of the knee.

Knee. 2006 Jan; 13(1): 32-35

Karataglis D, Learmonth DJ:

Management of big osteochondral defects of the knee using osteochondral allografts with the MEGA-OATS technique.

Knee. 2005 Oct; 12(5): 389-393

Kean WF, Kean R, Buchanan WW:

Osteoarthritis: symptoms, signs and source of pain.

Inflammopharmacology. 2004; 12(1): 3-31

Kish G, Hangody L:

A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee.

J Bone Joint Surg Br. 2004 May; 86(4): 619

Klinger HM, Lorenz F, Otte S, Beyer J:

Treatment of cartilage defects with autologous osteochondral grafts in the knee joint.

Europ. J. of Orthopaedic Surgery and Traumatology. 2002; 12(1): 26-29

Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grøntvedt T, Isaksen V, Ludvigsen TC, Roberts S, Solheim E, Strand T, Johansen O:

A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years.

J Bone Joint Surg Am. 2007 Oct; 89(10): 2105-2112

Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, Drogset JO, Grøntvedt T, Solheim E, Strand T, Roberts S, Isaksen V, Johansen O:

Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial.

J Bone Joint Surg Am. 2004 Mar; 86-A(3): 455-64

Koch EC, Blümle A, Antes G:

Randomisierte und kontrollierte klinische Studien in der Deutschen Zeitschrift für Sportmedizin zwischen 1950 und 2004.

Sportmedizin. 2007; 6: 154-159

Kocher MS, Steadman JR, Briggs KK, Sterett WI, Hawkins RJ:  
Reliability, validity, and responsiveness of the Lysholm knee scale for various chondral disorders of the knee.

J Bone Joint Surg Am. 2004; Jun 86-A(6): 1139-1145

Koulalis D, Schultz W, Heyden M, König F:  
Autologous osteochondral grafts in the treatment of cartilage defects of the knee joint.  
Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2004 Jul; 12(4): 329-334

Kreuz PC, Steinwachs M, Erggelet C, Lahm A, Krause S, Ossendorf C, Meier D, Ghanem N, Uhl M:

Importance of sports in cartilage regeneration after autologous chondrocyte implantation: a prospective study with a 3-year follow-up.

Am J Sports Med. 2007 Aug; 35(8): 1261-1268

Kreuz PC, Steinwachs MR, Erggelet C, Krause SJ, Konrad G, Uhl M, Südkamp N:  
Results after microfracture of full-thickness chondral defects in different compartments in the knee.

Osteoarthritis Cartilage. 2006 Nov; 14(11): 1119-1125

Kreuz PC, Erggelet C, Steinwachs MR, Krause SJ, Lahm A, Niemeyer P, Ghanem N, Uhl M, Südkamp N:

Is microfracture of chondral defects in the knee associated with different results in patients aged 40 years or younger?

Arthroscopy. 2006 Nov; 22(11): 1180-1186

Krishnan SP, Skinner JA, Carrington RW, Flanagan AM, Briggs TW, Bentley G:  
Collagen-covered autologous chondrocyte implantation for osteochondritis dissecans of the knee: two- to seven-year results.

J Bone Joint Surg Br. 2006 Feb; 88(2): 203-205

Lahav A, Burks RT, Greis PE, Chapman AW, Ford GM, Fink BP:  
Clinical outcomes following osteochondral autologous transplantation (OATS).  
J Knee Surg. 2006 Jul; 19(3): 169-173

Lange J, Follak N, Nowotny T, Merk H:  
Results of SaluCartilage implantation for stage IV chondral defects in the knee joint area.  
Unfallchirurg. 2006 Mar; 109(3): 193-199

LaPrade RF:  
Autologous chondrocyte implantation was superior to mosaicplasty for repair of articular  
cartilage defects in the knee at one year.  
J Bone Joint Surg Am. 2003 Nov; 85-A(11): 2259

Lau EC, Cooper C, Lam , Chan VN, Tsang KK, Sham A:  
Factors associated with osteoarthritis of the hip and knee in Honk Kong Chinese: obesity,  
joint injury, and occupational activities.  
Am J Epidemiol. 2000; 152: 855-862

Lehman RC, Perry CR:  
Modified osteochondral autograft implantation for full- thickness articular cartilage lesions.  
Arthroscopy. 2003 Mar; 19(3): 318-320

Leonhardt H:  
Binde- und Stützgewebe.  
Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen. 8. Aufl., Thieme Stuttgart 1990:  
111-152

Liebau C, Baltzer AW, Arnold J, Bartmann T, Behnke B, Koch H, Merk H:  
Experiences after 150 cartilage-bone-transplantations of the knee: a prospective analysis of  
the results.  
Zentralbl Chir. 2003 Jun; 128(6): 511-516

Lindahl A, Brittberg M, Peterson L:

Cartilage repair with chondrocytes: clinical and cellular aspects.

Novartis Found Symp. 2003; 249: 175-186

Löhnert J, Ruhnau K, Gossen A, Bernsmann K, Wiese M:

Autologe Chondrozytentransplantation (ACI) im Kniegelenk – Erste klinische Ergebnisse –

Arthroskopie. 1999; 12: 34-42

Lubowitz JH, Appleby D, Centeno JM, Woolf SK, Reid JB 3rd:

The relationship between the outcome of studies of autologous chondrocyte implantation and the presence of commercial funding.

Am J Sports Med. 2007 Nov; 35(11): 1809-1816

Ma HL, Hung SC, Wang ST, Chang MC, Chen TH:

Osteochondral autografts transfer for post-traumatic osteochondral defect of the knee-2 to 5 years follow-up.

Injury. 2004 Dec; 35(12): 1286-1292

Mandelbaum B, Browne JE, Fu F, Micheli LJ, Moseley JB Jr, Erggelet C, Anderson AF:

Treatment outcomes of autologous chondrocyte implantation for full-thickness articular cartilage defects of the trochlea.

Am J Sports Med. 2007 Jun; 35(6): 915-921

Manfredini M, Zerbinati F, Gildone A, Faccini R:

Autologous chondrocyte implantation: a comparison between an open periosteal-covered and an arthroscopic matrix-guided technique.

Acta Orthop Belg. 2007 Apr; 73(2): 207-218

Marcacci M, Berruto M, Brocchetta D, Delcogliano A, Ghinelli D, Gobbi A, Kon E,

Pederzini L, Rosa D, Sacchetti GL, Stefani G, Zanasi S:

Articular cartilage engineering with Hyalograft C: 3-year clinical results.

Clin Orthop Relat Res. 2005 Jun; 435: 96-105

Marcacci M, Kon E, Delcogliano M, Filardo G, Busacca M, Zaffagnini S:  
Arthroscopic autologous osteochondral grafting for cartilage defects of the knee: prospective study results at a minimum 7-year follow-up.  
Am J Sports Med. 2007 Dec; 35(12): 2014-2021

Marcacci M, Kon E, Zaffagnini S, Filardo G, Delcogliano M, Neri MP, Iacono F, Hollander AP:  
Arthroscopic second generation autologous chondrocyte implantation.  
Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2007 May; 15(5): 610-619

Marcacci M, Kon E, Zaffagnini S, Iacono F, Neri MP, Vascellari A, Visani A, Russo A:  
Multiple osteochondral arthroscopic grafting (mosaicplasty) for cartilage defects of the knee: prospective study results at 2-year follow-up.  
Arthroscopy. 2005 Apr; 21(4): 462-470

Marcacci M, Zaffagnini S, Kon E, Visani A, Iacono F, Loreti I:  
Arthroscopic autologous chondrocyte transplantation: technical note.  
Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2002 May; 10(3): 154-159

Marder RA, Hopkins G Jr, Timmerman LA:  
Arthroscopic microfracture of chondral defects of the knee: a comparison of two postoperative treatments.  
Arthroscopy. 2005 Feb; 21(2): 152-158

Marlovits S, Kutscha-Lissberg F, Aldrian S, Resinger C, Singer P, Zeller P, Vécsei V:  
Autologous chondrocyte transplantation for the treatment of articular cartilage defects in the knee joint. Techniques and results.  
Radiologe. 2004 Aug; 44(8): 763-772

Marlovits S, Singer P, Zeller P, Mandl I, Haller J, Trattnig S:  
Magnetic resonance observation of cartilage repair tissue (MOCART) for the evaluation of autologous chondrocyte transplantation: determination of interobserver variability and correlation to clinical outcome after 2 years.  
Eur J Radiol. 2006; Jan 57(1): 16-23

Marlovits S, Striessnig G, Kutscha-Lissberg F, Resinger C, Aldrian SM, Vécsei V, Trattnig S:  
Early postoperative adherence of matrix-induced autologous chondrocyte implantation for the treatment of full-thickness cartilage defects of the femoral condyle.  
Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2005 Sep; 13(6): 451-457

Marlovits S, Tichy B, Truppe M, Gruber D, Vécsei V:  
Chondrogenesis of aged human articular cartilage in a scaffold-free bioreactor.  
Tissue Eng. 2003; 9(6): 1215-1226

Matsunaga D, Akizuki S, Takizawa T, Yamazaki I, Kuraishi J:  
Repair of articular cartilage and clinical outcome after osteotomy with microfracture or abrasion arthroplasty for medial gonarthrosis.  
Knee. 2007 Dec; 14(6): 465-471

McCulloch PC, Kang RW, Sobhy MH, Hayden JK, Cole BJ:  
Prospective evaluation of prolonged fresh osteochondral allograft transplantation of the femoral condyle: minimum 2-year follow-up.  
Am J Sports Med. 2007 Mar; 35(3): 411-420

Meenen N.M. Rischke B:  
Autogenous osteochondral transplantation (AOT) for cartilaginous defects of the femoral condyle.  
Operative Orthopädie und Traumatologie. 2003; 15(1): 38-56

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 Apr; 67(2): 165-168

Micheli LJ, Moseley JB, Anderson AF, Browne JE, Erggelet C, Arciero R, Fu FH, Mandelbaum BR:

Articular cartilage defects of the distal femur in children and adolescents: treatment with autologous chondrocyte implantation.

J Pediatr Orthop. 2006 Jul-Aug; 26(4): 455-460

Miller BS, Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Rodkey WG:

Patient satisfaction and outcome after microfracture of the degenerative knee.

J Knee Surg. 2004 Jan; 17(1): 13-17

Minas T:

Management of the arthritic knee without total knee replacement: what works, what doesn't work, what the future holds. Presentation abstract.

American Academy of orthopaedic surgeons. Annual meeting 1998

Minas T:

Autologous chondrocyte implantation in the arthritic knee.

Orthopedics. 2003 Sep; 26(9): 945-947

Minas T, Bryant T:

The role of autologous chondrocyte implantation in the patellofemoral joint.

Clin Orthop Relat Res. 2005 Jul; 436: 30-39

Miniaci A, Martineau PA:

Technical aspects of osteochondral autograft transplantation.

Instr Course Lect. 2007; 56: 447-455

Miniaci A, Tytherleigh-Strong G:

Fixation of unstable osteochondritis dissecans lesions of the knee using arthroscopic autogenous osteochondral grafting (mosaicplasty).

Arthroscopy. 2007 Aug; 23(8): 845-851

Mithöfer K, Minas T, Peterson L, Yeon H, Micheli LJ:

Functional outcome of knee articular cartilage repair in adolescent athletes.

Am J Sports Med. 2005 Aug; 33(8): 1147-1153

Mithöfer K, Peterson L, Mandelbaum BR, Minas T:

Articular cartilage repair in soccer players with autologous chondrocyte transplantation: functional outcome and return to competition.

Am J Sports Med. 2005 Nov; 33(11): 1639-1646

Mithoefer K, Williams RJ 3rd, Warren RF, Potter HG, Spock CR, Jones EC, Wickiewicz TL, Marx RG:

Chondral resurfacing of articular cartilage defects in the knee with the microfracture technique. Surgical technique.

J Bone Joint Surg Am. 2006 Sep; 88 Suppl 1 Pt 2: 294-304

Mithoefer K, Williams RJ 3rd, Warren RF, Potter HG, Spock CR, Jones EC, Wickiewicz TL, Marx RG:

The microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions in the knee. A prospective cohort study.

J Bone Joint Surg Am. 2005 Sep; 87(9): 1911-1920

Mithoefer K, Williams RJ 3rd, Warren RF, Wickiewicz TL, Marx RG:

High-impact athletics after knee articular cartilage repair: a prospective evaluation of the microfracture technique.

Am J Sports Med. 2006 Sep; 34(9): 1413-1418

Moriya T, Wada Y, Watanabe A, Sasho T, Nakagawa K, Mainil-Varlet P, Moriya H:  
Evaluation of reparative cartilage after autologous chondrocyte implantation for  
osteochondritis dissecans: histology, biochemistry, and MR imaging.  
J Orthop Sci. 2007 May; 12(3): 265-273

Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, Hollingsworth  
JC, Ashton CM, Wray NP:  
A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee.  
N Engl J Med. 2002; 347: 81-88

Murray TG, Parker RD:  
Restoring cartilage defects: microfracture to autologous chondrocyte implantation using  
investigational 3D scaffold.  
Orthopedics. 2007 Sep; 30(9): 766-767

Nagle JA:  
Knee joint preservation with autologous cartilage implantation.  
AORN J. 2007 Oct;86(4): 550-562

Nakagawa Y, Matsusue Y, Suzuki T, Kuroki H, Nakamura T:  
Osteochondral grafting for cartilage defects in the patellar grooves of bilateral knee joints.  
Arthroscopy. 2004 Jul; 20 Suppl 2: 32-38

Nakagawa Y, Suzuki T, Kuroki H, Kobayashi M, Okamoto Y, Nakamura T:  
The effect of surface incongruity of grafted plugs in osteochondral grafting: a report of five  
cases.  
Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2007 May; 15(5): 591-596

Nakamae A, Engebretsen L, Peterson L:  
Autologous chondrocyte transplantation for the treatment of massive cartilage lesion of the  
distal tibia: a case report with 8-year follow-up.  
Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2007 Dec; 15(12): 1469-1472

Nau JY:

Evaluation of the practice of autologous chondrocyte transplantation of the knee.

Rev Med Suisse. 2005 Apr 20; 1(16): 1115

Nehrer S, Domayer S, Dorotka R, Schatz K, Bindreiter U, Kotz R:

Three-year clinical outcome after chondrocyte transplantation using a hyaluronan matrix for cartilage repair.

Eur J Radiol. 2006 Jan; 57(1): 3-8

Niemeyer P, Kreuz PC, Steinwachs M, Köstler W, Mehlhorn A, Kraft N, Südkamp NP:

Technical note: the "double eye" technique as a modification of autologous chondrocyte implantation for the treatment of retropatellar cartilage defects.

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2007 Dec; 15(12): 1461-1468

Niemeyer P, Kreuz PC, Steinwachs M, Südkamp NP:

Operative treatment of cartilage lesions in the knee joint.

Sportverletz Sportschaden. 2007 Mar; 21(1): 41-50

Niemeyer P, Steinwachs M, Erggelet C, Kreuz PC, Kraft N, Köstler W, Mehlhorn A, Südkamp NP:

Autologous chondrocyte implantation for the treatment of retropatellar cartilage defects: clinical results referred to defect localisation.

Arch Orthop Trauma Surg. 2008 Nov; 128(11): 1223-1231

Niethard F, Pfeil J:

Biomechanik der Gelenke und Pathogene des Gelenkschadens.

Orthopädie. 2. Aufl., Hippokrates Stuttgart 1992: 160-166

Nürnberg S, Marlovits S:

Electron microscopy of human articular chondrocytes. In: Zanasi S, Brittberg M, Marcacci M: Basic science, clinical repair and reconstruction of articular cartilage defects: current status and prospects.

Timeo Bologna 2006: 59-68

Ochi M, Uchio Y, Kawasaki K, Wakitani S, Iwasa J:

Transplantation of cartilage-like tissue made by tissue engineering in the treatment of cartilage defects of the knee.

J Bone Joint Surg Br. 2002 May; 84(4): 571-578

O'Driscoll SW:

Articular cartilage regeneration using periosteum.

Clin Orthop. 1999; 367: 190-207

Ohno S, Im HJ, Knudson CB, Knudson W :

Hyaluronan oligosaccharide-induced activation of transcription factors in bovine articular chondrocytes.

Arthritis Rheum. 2005; 52: 800-809

Orljanski W, Aghayev E, Zazirnyj I, Schabus R:

Treatment of focal articular cartilage lesions of the knee with autogenous osteochondral grafts.

Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2005; 72(4): 246-249

Ossendorf C, Kaps C, Kreuz PC, Burmester GR, Sittinger M, Erggelet C:

Treatment of posttraumatic and focal osteoarthritic cartilage defects of the knee with autologous polymer-based three-dimensional chondrocyte grafts: 2-year clinical results.

Arthritis Res Ther. 2007; 9(2): R41

Ossendorf C, Kreuz PC, Steinwachs MR, Erggelet C:

Autologous chondrocyte implantation for the treatment of large full-thickness cartilage lesions of the knee.

Saudi Med J. 2007 Aug; 28(8): 1251-1256

Otte P:

Struktur des Krankheitsbildes. In: Otte P, eds.: Der Arthrose-Prozess. Gelenkerhaltung – Gefährdung – Destruktion Teil 1: Osteochondrale Strukturen.

Novitas Pharma Verlag, Nürnberg 2000: 9-11

Outerbridge RE:

The etiology of chondromalacia patellae.

J Bone Joint Surg Br. 1961; 43-B: 752-757

Oztürk A, Ozdemir MR, Ozkan Y:

Osteochondral autografting (mosaicplasty) in grade IV cartilage defects in the knee joint: 2- to 7-year results.

Int Orthop. 2006 Jun; 30(3): 200-204

Park SH, Park SR, Chung SI, Pai KS, Min BH:

Tissue-engineered cartilage using fibrin/hyaluronan composite gel and its in vivo implantation.

Artif Organs. 2005 Oct; 29(10): 838-845

Pavesio A, Abatangelo G, Borrione A, Brocchetta D, Hollander AP, Kon E, Torasso F, Zanasi S, Marcacci M:

Hyaluronan-based scaffolds (Hyalograft C) in the treatment of knee cartilage defects: preliminary clinical findings.

Novartis Found Symp. 2003; 249: 203-217

Peterson L:

ACI surgical technique and results at 2-10 years. In:

Zanasi S, Brittberg M, Marcacci M: Basic science, clinical repair and reconstruction of articular cartilage defects: current status and prospects.

Timeo Bologna 2006: 325-330

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

Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability.

Am J Sports Med. 2002 Jan-Feb; 30(1): 2-12

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

Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation: results at two to ten years.

J Bone Joint Surg Am. 2003; 85-A Suppl 2: 17-24

Pietsch M, Hofmann S:

Surgical treatment of knee joint osteoarthritis in the middle-aged patient.

Wien Med Wochenschr. 2007 Jan; 157(1-2): 7-15

Podskubka A, Povýsil C, Kubes R, Sprindrich J, Sedláček R:

Treatment of deep cartilage defects of the knee with autologous chondrocyte transplantation on a hyaluronic Acid ester scaffolds (Hyalograft C).

Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2006 Aug; 73(4): 251-263

Pridie KHA:

Method of resurfacing osteoarthritic knee joints.

J Bone Joint Surg (B) 1959; 41: 618-619

Ramappa AJ, Gill TJ, Bradford CH, Ho CP, Steadman JR:

Magnetic resonance imaging to assess knee cartilage repair tissue after microfracture of chondral defects.

J Knee Surg. 2007 Jul; 20(3): 228-234

Ripoll Perez de los Cobos P. Vaquero Martin J. De Prado Serrano M:

Autologous osteochondral mosaic grafts for the treatment of focal lesions of the knee cartilage.

Revista de Ortopedia y Traumatologia. 2002; 46(5): 444-450

Robert H, Bahuaud J, Kerdiles N, Passuti N, Capelli M, Pujol JP, Hartman D, Locker B, Hulet C, Hardy P, Coudane H, Rochverger A, Francheschi JP; et la Société Française d'Arthroscopie:

Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation: a review of 28 cases.

Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot. 2007 Nov; 93(7): 701-709

Roberts S, McCall IW, Darby AJ, Menage J, Evans H, Harrison PE, Richardson JB:

Autologous chondrocyte implantation for cartilage repair: monitoring its success by magnetic resonance imaging and histology.

Arthritis Res Ther. 2003; 5(1): R60-73

Robertson WB, Fick D, Wood DJ, Linklater JM, Zheng MH, Ackland TR:

MRI and clinical evaluation of collagen-covered autologous chondrocyte implantation (CACI) at two years.

Knee. 2007 Mar; 14(2): 117-127

Ronga M, Grassi FA, Bulgheroni P:

Arthroscopic autologous chondrocyte implantation for the treatment of a chondral defect in the tibial plateau of the knee.

Arthroscopy. 2004 Jan; 20(1): 79-84

Rose T, Lill H, Hepp P, Josten C:

Autologous osteochondral mosaicplasty for treatment of a posttraumatic defect of the lateral tibial plateau: a case report with two-year follow-up.

J Orthop Trauma. 2005 Mar; 19(3): 217-222

Rössing S, Thermann H, Paessler H, Baum P, Schreyer T:

For discussion--new technique for arthroscopic, autologous chondrocyte transplantation using chondrospheres.

Z Orthop Unfall. 2007 May-Jun; 145(3): 276-277

Sahlstrom A, Montgomery F:

Risk analysis of occupational factors influencing the development of arthrosis of the knee.

Eur J Epidemiol 1997; 13: 675-679

Schewe B, Fritz J, Gaissmaier C, Weise K:

Cartilage cell transplant: surgical technique with matrix-associated chondrocytes.

Unfallchirurg. 2006 Jul; 109(7): 577-582

Schnabel M, Marlovits S, Eckhoff G, Fichtel I, Gotzen L, Vécsei V, Schlegel J:

Dedifferentiation-associated changes in morphology and gene expression in primary human articular chondrocytes in cell culture.

Osteoarthritis Cartilage. 2002; 10(1): 62-70

Schneider U, Andereya S:

First results of a prospective randomized clinical trial on traditional chondrocyte transplantation vs CaReS-Technology.

Z Orthop Ihre Grenzgeb. 2003 Sep-Oct; 141(5): 496-497

Schneider U, Schlegel U, Bauer S, Siebert CH:

Molecular markers in the evaluation of autologous chondrocyte implantation.

Arthroscopy. 2003 Apr; 19(4): 397-403

Scorrano A, Biggi F, Turi G:

Autologous chondrocyte implantation for focal cartilage defects in athletes: Histology and second-look arthroscopy.

Journal of Orthopaedics and Traumatology. 2004 Aug; 5(2): 98-105

Shapiro IM, Tokuoka T, Silverton SF:

Energy metabolism in cartilage. In: Hall B, Newman S: Cartilage: Molecular aspects.

CRS Press 1991: 97-130

Sharpe JR, Ahmed SU, Fleetcroft JP, Martin R:

The treatment of osteochondral lesions using a combination of autologous chondrocyte implantation and autograft: three-year follow-up.

J Bone Joint Surg Br. 2005 May; 87(5): 730-735

Shasha N, Aubin PP, Cheah HK, Davis AM, Agnidis Z, Gross AE:

Long-term clinical experience with fresh osteochondral allografts for articular knee defects in high demand patients.

Cell Tissue Bank. 2002; 3(3): 175-182

Shasha N, Krywulak S, Backstein D, Pressman A, Gross AE:

Long-term follow-up of fresh tibial osteochondral allografts for failed tibial plateau fractures.

J Bone Joint Surg Am. 2003; 85-A Suppl 2: 33-39

Sims CD, Butler PE, Casanova R, Lee BT, Randolph MA, Lee WP, Vacanti CA, Yaremchuk MJ:

Injectable cartilage using polyethylene oxide polymer substrates.

Plast Reconstr Surg. 1996; 98: 843-850

Smith GD, Richardson JB, Brittberg M, Erggelet C, Verdonk R, Knutsen G, Ashton BA, Ashton IK, Harrison PE:

Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint.

J Bone Joint Surg Am. 2003 Dec; 85-A(12): 2487-2488

Smith GD, Taylor J, Almqvist KF, Erggelet C, Knutsen G, Garcia Portabella M, Smith T, Richardson JB:

Arthroscopic assessment of cartilage repair: a validation study of 2 scoring systems.

Arthroscopy. 2005; Dec 21(12): 1462-1467

Spahn G, Wittig R, Kahl E, Klinger HM, Mückley T, Hofmann GO:  
Evaluation of cartilage defects in the knee: validity of clinical, magnetic-resonance-imaging  
and radiological findings compared with arthroscopy.  
Unfallchirurg. 2007; May 110(5): 414-424

Spak TR, Teitge RA:  
Fresh osteochondral allografts for patellofemoral arthritis: long-term followup.  
Clin Orthop Relat Res. 2006 Mar; 444: 193-200

Sprague NF:  
Arthroscopic debridement for degenerative knee joint disease.  
Clin Orthop Relat Res. 1981; 160: 118-123

Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Kocher MS, Gill TJ, Rodkey WG:  
Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year  
follow-up.  
Arthroscopy. 2003 May-Jun; 19(5): 477-484

Steadman JR, Miller BS, Karas SG, Schlegel TF, Briggs KK, Hawkins RJ:  
The microfracture technique in the treatment of full-thickness chondral lesions of the knee in  
National Football League players.  
J Knee Surg. 2003 Apr; 16(2): 83-86

Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK, Rodrigo JJ:  
The microfracture technic in the management of complete cartilage defects in the knee joint.  
Orthopäde. 1999; 28: 26-32

Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ:  
Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects.  
Clin Orthop Relat Res. 2001; 391: 362-369

Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK:

Microfracture to treat full-thickness chondral defects: surgical technique, rehabilitation, and outcomes.

J Knee Surg. 2002; 15(3): 170-176

Steinwachs M, Kreuz PC:

Autologous chondrocyte implantation in chondral defects of the knee with a type I/III collagen membrane: a prospective study with a 3-year follow-up.

Arthroscopy. 2007 Apr; 23(4): 381-387

Steinwachs MR:

ACI and resorbable collagen membrane: Chondro-Gide<sup>®</sup> surgical technique and results. In: Zanasi S, Brittberg M, Marcacci M: Basic science, clinical repair and reconstruction of articular cartilage defects: current status and prospects.

Timeo Bologna 2006: 389-392

Steinwachs MR, Kreuz PC, Gohlke-Steinwachs U:

Autologous chondrocyte transplantation.

Med Monatsschr Pharm. 2003 Apr; 26(4): 123-129

Stone KR, Walgenbach A:

Articular cartilage paste grafting: surgical technique and results.

Sports Traumatology and Related Research 1998; 20: 1-9

Szerb I, Hangody L, Duska Z, Kaposi NP:

Mosaicplasty: long-term follow-up.

J Orthop Sports Phys Ther. 2006; 36: 739-750

Takahashi T, Tins B, McCall IW, Richardson JB, Takagi K, Ashton K:

MR appearance of autologous chondrocyte implantation in the knee: correlation with the knee features and clinical outcome.

Skeletal Radiol. 2006 Jan; 35(1): 16-26

Tallheden T, Karlsson C, Brunner A, Van Der Lee J, Hagg R, Tommasini R, Lindahl A:  
Gene expression during redifferentiation of human articular chondrocytes.  
*Osteoarthritis Cartilage*. 2004; 12(7): 525-535

Tallon C, Coleman BD, Khan KM, Maffulli N:  
Outcome of surgery for chronic Achilles tendinopathy. A critical review.  
*Am J Sports Med*. 2001; 29: 315

Temenoff JS; Mikos AG:  
Review: tissue engineering for regeneration of articular cartilage.  
*Biomaterials*. 2000; 21(5): 431-440

Tins BJ, McCall IW, Takahashi T, Cassar-Pullicino V, Roberts S, Ashton B, Richardson J:  
Autologous chondrocyte implantation in knee joint: MR imaging and histologic features at 1-  
year follow-up.  
*Radiology*. 2005 Feb; 234(2): 501-508

Tognana E, Borrione A, De Luca C, Pavesio A:  
Hyalograft C: hyaluronan-based scaffolds in tissue-engineered cartilage.  
*Cells Tissues Organs*. 2007; 186(2): 97-103

Trattnig S, Ba-Ssalamah A, Pinker K, Plank C, Vecsei V, Marlovits S:  
Matrix-based autologous chondrocyte implantation for cartilage repair: noninvasive  
monitoring by high-resolution magnetic resonance imaging.  
*Magn Reson Imaging*. 2005 Sep; 23(7): 779-787

Trattnig S, Pinker K, Krestan C, Plank C, Millington S, Marlovits S:  
Matrix-based autologous chondrocyte implantation for cartilage repair with HyalograftC:  
two-year follow-up by magnetic resonance imaging.  
*Eur J Radiol*. 2006 Jan; 57(1): 9-15

Triantafillopoulos IK, Papagelopoulos PJ, Politi PK, Nikiforidis PA:  
Articular changes in experimentally induced patellar trauma.  
Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2002; 10: 144-153

Trzaska T, Rapala K:  
Osteochondral transplantation in the treatment of knee joint  
cartilage defects.  
Polski Przegląd Chirurgiczny. 2003; 75(2): 154-163

Tuan RS:  
A second-generation autologous chondrocyte implantation approach to the treatment of focal  
articular cartilage defects.  
Arthritis Res Ther. 2007; 9(5): 109

Ueblacker P, Burkart A, Imhoff AB:  
Retrograde cartilage transplantation on the proximal and distal tibia.  
Arthroscopy. 2004 Jan; 20(1): 73-78

van den Borne MP, Raijmakers NJ, Vanlauwe J, Victor J, de Jong SN, Bellemans J, Saris DB;  
International Cartilage Repair Society:  
International Cartilage Repair Society (ICRS) and Oswestry macroscopic cartilage evaluation  
scores validated for use in Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) and microfracture.  
Osteoarthritis Cartilage. 2007 Dec; 15(12): 1397-1402

Vanlauwe J, Almqvist F, Bellemans J, Huskin JP, Verdonk R, Victor J:  
Repair of symptomatic cartilage lesions of the knee: the place of autologous chondrocyte  
implantation.  
Acta Orthop Belg. 2007 Apr; 73(2): 145-158

Vanlauwe J, Bijlstra A, Bellemans J, Luyten FFP:

Chondrocelect™: an improved ACI product. In: Zanasi S, Brittberg M, Marcacci M: Basic science, clinical repair and reconstruction of articular cartilage defects: current status and prospects.

Timeo Bologna 2006: 370-386

Vasara AI, Nieminen MT, Jurvelin JS, Peterson L, Lindahl A, Kiviranta I:

Indentation stiffness of repair tissue after autologous chondrocyte transplantation.

Clin Orthop Relat Res. 2005 Apr; (433): 233-242

Visna P, Pasa L, Cizmár I, Hart R, Hoch J:

Treatment of deep cartilage defects of the knee using autologous chondrograft transplantation and by abrasive techniques--a randomized controlled study.

Acta Chir Belg. 2004 Nov-Dec; 104(6): 709-714

Visna P, Pasa L, Hart R, Kocis J, Cizmár I, Adler J:

Treatment of deep chondral defects of the knee using autologous chondrocytes cultured on a support--results after one year.

Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2003; 70(6): 356-362

Visna P. Adler J. Pasa L. Kocis J. Cizmar I. Horky D:

Autologous chondrocyte transplantation for the treatment of articular defects of the knee.

Scripta Medica Facultatis Medicae Universitatis Brunensis Masarykianae. 2003; 76(4): 241-250

Wada Y, Watanabe A, Yamashita T, Isobe T, Moriya H:

Evaluation of articular cartilage with 3D-SPGR MRI after autologous chondrocyte implantation.

J Orthop Sci. 2003; 8(4): 514-517

Wakitani S, Imoto K, Yamamoto T, Saito M, Murata N, Yoneda M:  
Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for  
repair of cartilage defects in osteoarthritic knees.  
Osteoarthritis Cartilage. 2002 Mar; 10(3): 199-206

Wakitani S, Nawata M, Tensho K, Okabe T, Machida H, Ohgushi H:  
Repair of articular cartilage defects in the patello-femoral joint with autologous bone marrow  
mesenchymal cell transplantation: three case reports involving nine defects in five knees.  
J Tissue Eng Regen Med. 2007 Jan-Feb; 1(1): 74-79

Wang CJ:  
Treatment of focal articular cartilage lesions of the knee with autogenous osteochondral  
graftsA 2- to 4-year follow-up study.  
Arch Orthop Trauma Surg. 2002 Apr; 122(3): 169-172

Wasiak J, Clar C, Villanueva E:  
Autologous cartilage implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee.  
Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19; 3: CD003323

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

Wigren A, Wik O:  
The influence of hyaluronic acid on immobilized knees. An experimental study on adult  
rabbits.  
Ups J Med Sci Suppl. 1974; 16: 1-27

Williams RJ 3rd, Harnly HW:  
Microfracture: indications, technique, and results.  
Instr Course Lect. 2007; 56: 419-428

Williams SK, Amiel D, Ball ST, Allen RT, Tontz WL Jr, Emmerson BC, Badlani NM, Emery SC, Haghghi P, Bugbee WD:

Analysis of cartilage tissue on a cellular level in fresh osteochondral allograft retrievals.

Am J Sports Med. 2007 Dec; 35(12): 2022-2032

Wood JJ, Malek MA, Frassica FJ, Polder JA, Mohan AK, Bloom ET, Braun MM, Coté TR:  
Autologous cultured chondrocytes: adverse events reported to the United States Food and Drug Administration.

J Bone Joint Surg Am. 2006 Mar; 88(3): 503-507

Yates JW Jr:

The effectiveness of autologous chondrocyte implantation for treatment of full-thickness articular cartilage lesions in workers' compensation patients.

Orthopedics. 2003 Mar; 26(3): 295-300

Zanasi S:

Diagnosis cartilage injuries and classification. In: Zanasi S, Brittberg M, Marcacci M: Basic science, clinical repair and reconstruction of articular cartilage defects: current status and prospects.

Timeo Bologna 2006: 93-104

Zheng MH, Willers C, Kirilak L, Yates P, Xu J, Wood D, Shimmin A:

Matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI): biological and histological assessment.

Tissue Eng. 2007 Apr; 13(4): 737-746

## **8. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Peter Behrens danke ich nicht nur für die Überlassung des Themas, sondern auch für die herzliche Betreuung, die vielen konstruktiven Anregungen, die zur Verfügungstellung umfangreicher Literatur und damit zur Umsetzung meines Promotionsvorhabens.

Ebenfalls möchte ich mich bei meiner langjährigen Freundin Frau Dr. med. Christine Eisermann bedanken, welche mir konstruktiv zur Seite stand und ihre Erfahrungen bei der Erstellung ihrer eigenen Dissertation mit mir teilte.

Ein besonderer Dank gebührt Herrn Dr. med. Wolf Rüdiger Warncke für das Korrekturlesen und die emotionale Unterstützung.

## 9. Lebenslauf

### Berufsausbildung

- 01.08.07 – heute Assistenzärztin in der Handchirurgie des Elimkrankenhauses  
unter der Leitung von Dr. med. Preisser  
Zusatzbezeichnung Notfallmedizin am 04.07.07
- 01.11.04 – 31.03.07 Assistenzärztin in der Unfall- und Wiederherstellungschirurgie des  
Marienkrankenhauses Hamburg  
unter der Leitung von Dr. med. Lütjohann  
Fachärztin für Chirurgie am 17.01.07
- 01.04.04 – 30.09.04 Assistenzärztin auf der operativen Intensivstation in der Abteilung  
für Anästhesie und Schmerztherapie des Marienkrankenhauses Hamburg  
unter der Leitung von Prof. Dr. med. Rolf
- 15.10.00 – 31.10.04 Assistenzärztin in der Allgemein-, Thorax- und Gefäßchirurgie des  
Marienkrankenhauses Hamburg  
unter der Leitung von Prof. Dr. med. Buchholz bis 17.07.02  
unter der Leitung von Dr. med. Neuerburg bis 31.01.03  
unter der Leitung von Prof. Dr. med. Müller
- 15.04.99 – 14.10.00 Ärztin im Praktikum in der Allgemein-, Thorax- und  
Gefäßchirurgie des Marienkrankenhauses Hamburg  
unter der Leitung von Prof. Dr. med. Buchholz

### Universitätsausbildung

- 1997 – 1998 Praktisches Jahr
1. Tertial: Pädiatrie im City General Hospital Stoke-on-Trent in England
  2. Tertial: Chirurgie im Marienkrankenhaus Hamburg
  3. Tertial: Innere Medizin im Marienkrankenhaus Hamburg
- 1992 – 1998 Medizinstudium an der Universität Hamburg-Eppendorf

### Schulbildung

- 1982 – 1991 Schönborn-Gymnasium in Bruchsal mit dem Abschluss Abitur
- 1978 - 1982 Johann-Peter-Hebel Grundschule in Bruchsal