

Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Düsseldorf
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Rüdiger Krauspe

UNTERSUCHUNGEN ZUR FUNKTIONELLEN WIEDERHERSTELLUNG
UND LEBENSQUALITÄT NACH AUTOLOGER KNORPEL-KNOCHEN-
TRANSPLANTATION AM KNIEGELENK

Dissertation: Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF

VORGELEGT VON

ALEXANDROS PHILIPPOS ANASTASIADIS

2005

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich Heine Universität Düsseldorf“

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan
Referent: Priv. Doz. Dr. Werner
Korreferent: Priv. Dr. Baltzer

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG	1
1.1 Aufbau, Physiologie und Funktion des hyalinen Gelenkknorpels	1
1.2 Pathophysiologie von Gelenkknorpelschäden und Arthroseentstehung	4
1.3 Knorpelschäden des Kniegelenkes: Epidemiologische Daten	6
1.4 Diagnostik und Klassifikation	8
1.4.1 Diagnostik und aktuelle Behandlungsstrategien bei Gelenk-Knorpelschäden	8
1.4.2 Aktueller Stand der Behandlungsmöglichkeiten beim Gelenk-Knorpeldefekt	9
1.5 Ziel der vorliegenden Arbeit	17
II. MATERIAL UND METHODEN	18
2. Patienten und Methodik der klinischen Untersuchung	18
2.1 Patienten	18
2.2 Operationstechnik und Nachbehandlung	19
2.3 Messinstrumente	20
2.4 Statistische Methoden	22
III. ERGEBNISSE	23
3.1 Patientencharakteristika	23
3.2 WOMAC-SCORE Ergebnisse nach autologer Knorpel-Knochen-Transplantation	24
3.2.1 Gruppe I (multilokuläre Knorpeldefekte)	24
3.2.2 Gruppe II (unilokuläre Knorpeldefekte)	25
3.2.3 Gruppe III (Kontrollgruppe)	25
3.2.4 Vergleich der Skalendaten der 3 Gruppen	26
3.2.5 Vergleich der Globaldaten der 3 Gruppen	28
3.3 SMFA-SCORE-Ergebnisse nach autologer Knorpel-Knochen-Transplantation	30
3.3.1 Gruppe I (multilokuläre Knorpeldefekte)	30
3.3.2 Gruppe II (unilokuläre Knorpeldefekte)	31
3.3.3 Gruppe III (Kontrollgruppe)	31
3.3.4 Vergleich der 3 Gruppen	32

IV. DISKUSSION	36
V. ZUSAMMENFASSUNG	46
VI. LITERATUR	48
VII. APPENDIX	63
Appendix 1: Womac-D Arthroseindex Knie und Hüftgelenk	63
Appendix 2: Funktionsfragebogen-Glenkverletzung/Gelenkerkrankung (SMFA-D)	67
VIII. DANKSAGUNG	72
LEBENSLAUF	73
ZUSAMMENFASSUNG (ABSTRACT)	75

I.EINLEITUNG

1.1 Aufbau, Physiologie und Funktion des hyalinen Gelenkknorpels

Gelenke gehören zu den elementaren Organen des Stütz- und Bewegungsapparates. Die funktionelle Einheit eines Gelenkes besteht aus Knorpel, subchondralem Knochen, Synovialflüssigkeit, Gelenkkapsel und periartikulärer Muskulatur. Der hyaline Gelenkknorpel mit seiner „organspezifischen“ Struktur spielt durch seine gegenüber Druck- und Schwerkraften stabile, reibungs- und abriebsfreie Oberfläche beim Funktionserhalt des Gelenkes eine essentielle Rolle (85).

Während der Embryonalentwicklung wird der Gelenkknorpel durch mesenchymale Vorläuferzellen (Precursorzellen) direkt an der späteren Knorpel-Knochen-Grenze angelegt. Kollagen-II synthetisierende und proliferierende Chondrozyten mit fibroblastischer Morphologie bilden eine extrazelluläre Matrix (EZM) (36). Die adhärennten Chondrozyten nehmen später die typische, sphärische Morphologie im hyalinen Knorpel an. Dabei bilden sich Zellnester (Cluster) mit umgebenden Kollagenfasern. Durch zunehmende Matrixsynthese ergibt sich die endgültige Form und Lage der Zellen im Kollagennetzwerk sowie der Aufbau und die Struktur des Gelenkknorpels.

Beim Erwachsenen besteht der Gelenkknorpel als avaskuläres und aneurales Gewebe hauptsächlich aus der extrazellulären Matrix (EZM) und den Chondrozyten, welche als einziger Zelltyp vertreten sind. Der Anteil an Chondrozyten beträgt nur ca. 1-5% des Gesamtvolumens. Wasser stellt mit 66-79% den Hauptbestandteil des Volumens der EZM dar, während die restlichen 21-34% auf feste Bestandteile entfallen (94). Letztere werden zu 50-70% aus Kollagen (Typ II, VI, IX, X und XI) gebildet, 20-25% machen Proteoglykane und 15-25% nichtkollagene Proteine und Glykoproteine sowie andere Matrixmoleküle aus. (24,25,85, 94).

Die Kollagene bilden über Mikrofibrillen, die sich zu Fibrillen organisieren, das „Endoskelett“ des Gelenkknorpels.

Für die viskoelastischen Eigenschaften des Knorpels sind die Proteoglykane verantwortlich. Diese Moleküle binden über „link-Proteine“ an Hyaluronsäure einen großen, anionischen Komplex mit hoher Wasserbindungskapazität.

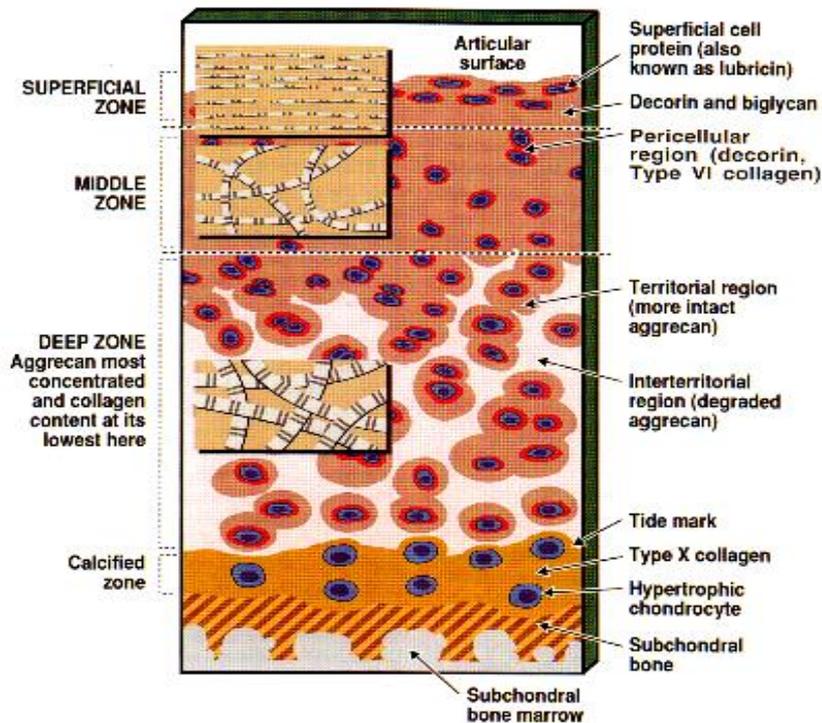
Die Organisation des Gelenkknorpels spiegelt dessen funktionelle Rolle wider. Die Kollagenfasern wie auch die Chondrozyten ordnen sich zonenspezifisch an, so dass eine oberflächliche Tangential-, eine mittlere Übergangs-, eine tiefe Radiär- und eine kalzifizierende Knorpelzone unterschieden werden (94). In der oberflächlichen Zone sind die Chondrozyten abgeflacht und wie die Kollagenfasern parallel zur Oberfläche ausgerichtet. Die oberflächliche Zone besitzt die höchste Zugfestigkeit, die im Gelenkknorpel gefunden wird, und ist somit besonders geeignet, den Zug-, Scher- und Druckkräften, die während der Gelenkbewegung auf sie einwirken, standzuhalten (4,59).

Unterhalb der oberflächlichen Zone findet sich die mittlere Zone, in der die Zelldichte geringer ist. Hier zeigen sich die typischen morphologischen Merkmale des hyalinen Knorpels, mit abgerundeten Zellnestern und einer ausgedehnten extrazellulären Matrix .

Unter dieser mittleren Schicht ist die sogenannte Radiärzone gelegen. Die Ausrichtung der Kollagenfasern wie auch der Zellen ist gesehen zur Knorpeloberfläche radiär. Die Zelldichte ist hier am geringsten und der Fibrillendurchmesser am höchsten, obwohl der Kollagenanteil minimal ist (117). Die Kollagenfasern, welche die Chondrozyten „zirkulär umspinnen“ und dadurch abgrenzende „Wicklungen“ formieren, bilden Chondrone, welche als zellschützende „federnde Kugeln“ fungieren.

Die sog. kalzifizierte Schicht, durch eine „tide mark“ von der tiefen radiären Knorpelzone abgegrenzt, stellt einen Puffer mit mittlerer mechanischer Festigkeit dar, die zwischen der des unkalzifizierten Knorpels und der des subchondralen Knochens liegt. Anders als bei der Verknöcherung wird diese kalzifizierte Matrix während ihrer Entwicklung nicht vollständig resorbiert und widersteht für gewöhnlich einer vaskulären Invasion. Diese Zwischenschicht stellt eine exzellente Verbindung zum subchondralen Knochen dar.

Abb. 1 : Struktureller und zonaler Aufbau des hyalinen Gelenkknorpels aus Poole (93)



Der Gelenkknorpel ist in der Lage, die bei einer Belastung auftretende Energie ähnlich einer Ölbremse aufzufangen. Seine Elastizität sorgt dafür, dass nach der Belastung der Knorpel wieder seine ursprüngliche Form wiedererlangt. Die Proteoglykane in Verbindung mit Hyaluronsäurekomplexen sind stark hydrophil. Durch ihre Wasserbindung sind sie für den beträchtlichen hydrodynamischen Druck im Knorpelgewebe verantwortlich, dem das kollagene Netzwerk entgegenwirkt. Auf diese Weise werden dem Flüssigkeitsstrom Grenzen gesetzt, die schließlich einen Gleichgewichtszustand erreichen, in dem eine weitergehende Druckdeformierung dann nicht mehr möglich ist (82). Diese Eigenschaften sind charakteristisch nur für den hyalinen Gelenkknorpel.

1.2 Pathophysiologie von Gelenkknorpelschäden und Arthroseentstehung:

Traumata, biomechanische Fehlbelastungen, z.B. als Folgen von Achsabweichungen bei O- oder X-Beine, endogen genetische sowie entzündliche Ursachen stellen die Hauptschädigungsmechanismen für den Gelenkknorpel dar. Die fehlende Vaskularität des Knorpelgewebes sowie die Immobilität und verminderte Proliferationsmöglichkeit der Chondrozyten im hyalinen Gelenkknorpel sind die Ursache dafür, dass jegliche Schädigung des adulten Knorpels zu einem bleibenden Defekt führt (71). Oberflächliche Knorpelverletzungen haben nicht obligat eine Arthrose zur Folge, sie zeigen jedoch, insbesondere ab einer Größe über 3 mm, keine Heilungstendenz (116). Bei Beteiligung des subchondralen Knochens kommt es zu einer Defektheilung durch einwandernde mesenchymale Zellen aus dem Blut und dem Knochenmark mit der Ausbildung eines mechanisch minderwertigen Faserknorpels (25, 104). Dieser Regeneratknorpel zeigt typischerweise einen rascheren Verschleiß, was zu einer sekundären Arthrose führt mit Auftreten erneuter Beschwerden (41,83).

Mechanische Aspekte spielen besonders bei posttraumatischen Läsionen oder der Osteochondrosis dissecans eine Rolle für die weitere Gelenkdegeneration. Insbesondere bei osteochondralen Defekten kommt es über eine pathologische Lastumverteilung auf angrenzende Bezirke zum Fortschreiten der Degeneration (101). Mit zunehmender Defektgröße kommt es zu einem erhöhten lokalen Druckkontakt im Randbereich des Defektes (22). Bei größeren Knorpelschäden und der Mitbeteiligung anderer Gelenkstrukturen steigt das Arthroserisiko, insbesondere bei Patienten älter als 30 Jahre, stark an (39, 74, 98,101).

Im Rahmen der Arthroseentstehung kommt es zu einer chronischen, fortschreitenden Zerstörung des Gelenkknorpels und damit zum Funktionsverlust des Gelenkes (70, 77). Neben dem Abbau molekularer Komponenten kommt es zur Destabilisierung des Kollagennetzwerkes und der Knorpelgrundsubstanz. Beide Mechanismen führen zur mikroskopischen und später zur makroskopischen Matrixzerstörung, dem sichtbaren Knorpelabrieb.

Die Zellen reagieren auf diese Veränderungen zunächst mit einer verstärkten Neusynthese von Knorpelmatrixkomponenten (2,3). Weiterhin kommt es zu einer Proliferation vor allem der Knorpelzellen der oberen und mittleren Zone, die sich

histologisch im Auftreten von charakteristischen Zellnestern im osteoarthrotisch geschädigten Gelenkknorpel zeigt. Neben den Veränderungen im Bereich des Gelenkknorpels gibt es drei weitere relevant pathologische Veränderungen im Bereich des Gelenkes:

1. Bildung von Knorpelregeneraten: In Randbereichen sowie Arealen der totalen Knorpelzerstörung mit Freilegung des subchondralen Knochens kommt es zur Bildung des bereits genannten faserknorpeligen Ersatzgewebes.
2. Subchondrale Knochenveränderungen: Im Rahmen der Osteoarthrose kommt es frühzeitig zu Knochenum- und anbauvorgängen, welche vor allem zur subchondralen Knochensklerose führen. Im Spätstadium kommt es dann zu ausgedehnten Knochensklerosen und Nekrosen im Bereich des freigelegten Knochens.
3. Synoviale Reaktionen: Neben Veränderungen am Knorpel und Knochen kommt es bei der Arthroseentstehung auch zur Reaktion der Synovialmembran unter Einschluss der Gelenkkapsel. Am ehesten werden diese durch molekulare Abbauprodukte und später durch Abriebfragmente bedingt (77). Diese synovialen Veränderungen sind für einen Großteil der klinischen Symptomatik der Osteoarthrose verantwortlich: Schmerz, Schwellung und Steifigkeit stellen klinische Korrelate der Entzündung der Synovialmembran, Synovialzellaktivierung und Gelenkkapsel fibrose dar.

1.3 Knorpelschäden des Kniegelenkes: Epidemiologische Daten

Im Laufe ihres Lebens werden 10 bis 12% aller Individuen eine Knorpel-Läsion erleiden (103). Für das Kniegelenk ist die Prävalenz für 62-Jährige mit 0,271 noch grösser, potentiell ist jeder 4. Mensch in Mitteleuropa betroffen (97). Bezüglich der Prävalenz von Knorpelläsionen im Kniegelenk liegen mehrere Studien vor. In einer Untersuchung von Curl et al. konnten in einer Serie von 31.516 Kniegelenks-Arthroskopien bei 19.827 Patienten 53.569 Knorpelläsionen diagnostiziert werden (29). Die Prävalenz ausgeprägter Knorpelschäden auch bei jungen Patienten in dieser Studie war nicht unbeträchtlich: bei 5 % aller Patienten < 40 Jahre wurde ein Knorpelschaden Grad 4 nach Outerbridge festgestellt (88) (Tab 1.). In weiteren arthroskopischen Studien mit kleineren Patientenkollektiven betrug die Prävalenz von Knorpelschäden 1-16% (45, 50, 75). Nach Swoboda konnte eine Zunahme der Häufigkeit der Arthrose im Laufe des Alters beobachtet werden, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer. (113) Zusätzlich wurde festgestellt, daß die Häufigkeit klinisch symptomatischer Arthrosen, geringer war, als radiologisch nachgewiesene Arthrose. (33)

Die Zahl der Indikationen für operative Maßnahmen bei isolierten Knorpeldefekten in der Bundesrepublik Deutschland liegen derzeit bei 1500-5400 pro Jahr (121) Die Anzahl der jährlich in Deutschland implantierten Kniegelenkendoprothesen beträgt mehr als das zehnfache, mit steigender Tendenz. (121). In Deutschland wird die Gesamtzahl von Patienten, die an Arthrosebeschwerden leiden, auf 5 Millionen geschätzt (122). Dabei ergeben sich höhere Zahlen möglicher Indikationen für gelenkerhaltende Eingriffe bei Knorpelschäden besonders bei jüngeren Patienten. Im Jahre 1994 betrug die Summe der Leistungen für die Behandlung von Arthrosepatienten insgesamt 10,6 Milliarden DM (106). Die Entwicklung der neueren gelenkerhaltenden Behandlungsmethoden hat in den letzten Jahren nicht nur zu einer Senkung der Zahl der Gelenkersatzoperationen und der perioperativen Mortalität, sondern auch zur Senkung der Behandlungskosten geführt (121, 21).

Tab. 2 : Aktuelle Behandlungskosten (in DM) gelenkerhaltender Eingriffe am Kniegelenk im Jahre 2000 (nach Wildner (121) KH-Tagessatz 600.- DM, Reha-/Arztkosten 3000.-)

Therapieverfahren	Berechnungsgrundlage	Kosten (in DM)
Abrasionsarthroplastik	5 KH-Tage, Nachbehandlg.	6.000.-
Mikrofrakturierung	4 KH-Tage, Nachbehandlg	5.400.-
Mosaikplastik	5 KH-Tage, Nachbehandlg	6.000.-
Periostlappen-Plastik	9 KH-Tage, Nachbehandlg	8.400.-
Autologe Chondrozyten- Transplantation	9+1KH- Tage,Nachbehandlung, 13.000.- Extrakosten	21.000.-

Wie aus Tab. 2 hervorgeht, ist beim isolierten Knorpelschaden, auch aus gesundheitsökonomischer Sicht, eine gelenkerhaltende Therapie erstrebenswert. Im Kapitel 1.4.2 werden die o.g. Therapieverfahren genauer beschrieben.

1.4 Diagnostik und Klassifikation

1.4.1 Diagnostik und aktuelle Behandlungsstrategien bei Gelenk-Knorpelschäden

Die Diagnostik von Gelenkknorpelschäden ist bis heute schwierig (18). Aus klinischer Sicht gibt es mehrere zwar typische, aber unspezifische Zeichen für das Vorliegen von Knorpelschäden wie Schmerz, Funktionseinschränkung, Schwellung und Ergussbildung, Krepitation und später Vergrößerung der Konturen, tastbare Osteophyten, Achsabweichungen und Instabilität (124). Führend ist der Gelenkschmerz, gefolgt von der Funktionseinschränkung. Anlauf-, Belastungs- und Nachtschmerz sind Schmerzqualitäten, die besonders bei Befall großer, lasttragender Gelenke auftreten. Je nach Ausmaß der Symptome spricht man von stummer oder latenter, manifester oder aktivierter Arthrose. Bewährt haben sich die vom American College of Rheumatology (ARC) erarbeiteten Klassifikationskriterien für Knie, Hüfte und Hand (5). Aus funktioneller Sicht werden heute für die Erfassung Arthrose-assoziierter Beschwerden zunehmend der validierte WOMAC-Score (Western Ontario McMasters University) und der Lequesne-Funktionsindex sowie andere Scores wie der SMFA –Score (Short Musculoskeletal Function Assesment Questionnaire) eingesetzt (12, 64, 110). Dabei beantwortet der Patient Fragen zu Schmerzen, Steifigkeit und Funktionsstatus.

Nativ-röntgenologische Zeichen bei fortgeschrittener Knorpelschädigung sind subchondrale Sklerosierung, Gelenkspaltverschmälerung, Osteophyten- und Zystenbildung. Jedoch sind aufnahmetechnische Fehlerquellen zu beachten, die eine Standardisierung kaum zulassen (124).

Die Kernspintomographie eignet sich besonders zur Darstellung des Gelenkknorpels aufgrund seines hohen Wasser- und Proteoglykangehaltes. Insbesondere neuere Techniken wie Fettunterdrückung, 3D-Gradientenecho und schnelle Spinecho-Sequenzen stellen selbst kleinere intrachondrale und Oberflächenläsionen dar (46).

Die laborchemische Bestimmung von anabolen oder katabolen Stoffwechselmarkern zur Diagnostik von Knorpelschäden ist derzeit zwar Gegenstand aktueller Forschung, jedoch noch nicht für die klinische Routinediagnostik geeignet (86).

Die arthroskopische bzw. offene Exploration ist nach wie vor das genaueste Diagnostikum, wobei die verschiedenen Klassifikationen von Knorpelschäden auf subjektiven Einschätzungen basieren (18). Am weitesten verbreitet ist die Einteilung nach Outerbridge (87). Ebenfalls Anwendung finden die Klassifikation nach Bauer und Jackson (9), die die Knorpeloberflächenläsionen in Bezug auf Knorpelrißmuster beschreiben, (Typ I: linearer Riß, Typ II: sternförmiger Riß, Typ III: Lappen, Typ IV: Auffaserung, Typ V: Zerfallend) sowie die neue Klassifikation der International Cartilage Repair Society ICRS (114).

Tabelle 1: Klassifikation von Knorpelschäden nach Outerbridge (87)

Grad 0 : Normaler Gelenkknorpel

Grad 1 : Leichte Knorpelerweichung und –verdickung

Grad 2 : Oberflächliche Rißbildung, Länge < 1,7 cm (0,5 inch)

Grad 3 : Tiefe Rißbildung, bis zum subchondralen Knochen reichend,
Länge > 1,7cm (0,5 inch)

Grad 4 : Freiliegender subchondraler Knochen

1.4.2 Aktueller Stand der Behandlungsmöglichkeiten beim Gelenk-Knorpeldefekt:

Konservative Therapiemöglichkeiten bestehen in der lokalen oder systemischen Gabe von analgetisch und anti-inflammatorisch wirksamen Medikamenten, krankengymnastischer und physikalischer Behandlung sowie gegebenenfalls in einer Versorgung mit Orthesen, Schuhzurichtungen oder Gehhilfen (32).

Das operative Behandlungsspektrum umfasst symptomatische Verfahren, die auch bei der manifesten Gonarthrose zur Anwendung kommen: Lavage, Debridement und Shaving bzw. Chondroplastik stellen arthroskopische Therapiemöglichkeiten dar (26). Diese weisen kurzfristig eine zufriedenstellende Erfolgsrate von bis zu 80% und mittelfristig (5-Jahres-) Ergebnisse von 50% auf. (45,23). Dabei wird jedoch weder ein Regeneratgewebe gebildet noch die weitere Arthroseentwicklung beeinflusst.

Bei der Lavage wird das Gelenk arthroskopisch von Entzündungsmediatoren freigespült. Beim Debridement ist eine Entfernung von freien und instabilen

Knorpelfragmenten mit Shavern oder Fasszangen möglich, sowie eine Oberflächenglättung, eine Osteophytenabtragung oder Teilsynovektomien. Allein die Beseitigung von Nebenbefunden (Synovektomien, Osteophytenabtragungen) erklärt die temporäre Besserung der Beschwerden (26). Beim Knorpelglätten werden instabile Knorpelteile, die mechanische Probleme verursachen können, arthroskopisch entfernt (10,23).

Insbesondere beim umschriebenen Knorpeldefekt des jüngeren Patienten, z.B. posttraumatisch oder nach Osteochondrosis dissecans, stehen heute operative Verfahren im Mittelpunkt, die zur Wiederherstellung einer tragfähigen Gelenkfläche führen sollen. Dabei kann zwischen zwei grundsätzlichen Strategien unterschieden werden :

1. *Knochenmarkstimulationstechniken mit der Förderung der intrinsischen Regenerationkapazität.* Bei diesen Behandlungstechniken wird eine Penetration des subchondralen Knochens durchgeführt. Dadurch kommt es zur Bildung eines Fibrinclots, der die gewünschten pluripotenten Stammzellen enthält, sowie von Zellen, die von der Synovialis abstammen und sich so in Knorpelgewebe differenzieren können (52). Der so entstandene Fibrinclot differenziert sich dann zu faserknorpeligen Ersatzgewebe. Histologisch enthält dieser Knorpel vorwiegend Typ-I-Kollagen im Gegensatz zum hyalinen Knorpel (Typ-II-Kollagen). Biomechanische Testungen zeigen eine deutlich geringere Belastbarkeit des Regeneratgewebes im Vergleich zum hyalinen Knorpel (91, 108). Längerfristig ist der gebildete Faserknorpel den mechanischen Anforderungen nicht gewachsen, so dass es bei entsprechender Defektgröße zur nachfolgenden Arthrose kommt (53). Beispiele für diese Techniken sind die Abrasionsarthroplastik, die Pridie-Bohrung und die Mikrofrakturierung.
2. *Wiederherstellungsverfahren der Gelenkoberfläche durch Zell- und/oder Gewebstransplantation, wie z.B. die Transplantation von Geweben mit chondrogener Differenzierung (Periost, Perichondrium), die Transplantation von in vitro-vermehrten autologen Chondrozyten (ACT) und der Einsatz von kompletten Osteochondralen*

Transplantaten (OCT). Insbesondere die beiden letzt genannten Verfahren befinden sich heute im klinischen Einsatz und werden nachfolgend genauer beschrieben.

Autologe Chondrozytentransplantation (ACT)

Ein Ansatz zur Therapie von Gelenkknorpelschäden stellt die Transplantation ex vivo kultivierter autologer Chondrozyten dar, die mit oder ohne Trägersysteme in Knorpeldefekte eingebracht werden können. Bereits 1968 führten Chesterman und Smith allogene Chondrozytentransplantationen in Knorpeldefekte im Tierversuch durch (27). Bentley und Greer verfolgten ähnliche Ansätze (16). Schon diese Arbeiten zeigten, dass isolierte, in einen Knorpeldefekt transplantierte Chondrozyten proliferieren und Knorpelmatrix bilden können.

Grundlage dieser Therapie ist die Möglichkeit, Chondrozyten aus der sie umgebenden Matrix enzymatisch herauszulösen (48, 62). Die Arbeitsgruppe um Brittberg entwickelte in Schweden in den 80er Jahren die sogenannte autologe Chondrozyten-Transplantation (ACT) (20, 21).

Als Indikation für dieses Verfahren gelten nach einer Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft „Autologe Chondrozyten-Transplantation ACT und Tissue Engineering“ Defekte Grad 3-4 nach Outerbridge sowie eine Defektzone von 3-10 cm². (20). Als zu behandelnde Defektlokalisationen kommen im Bereich des Kniegelenkes der mediale und laterale Kondylus, die Trochlea und die Patella, und für das OSG der Talus in Frage. Die ACT kann bei Patienten vom Wachstumsabschluss bis zum Alter von etwa 50 Jahren durchgeführt werden. Als Grundvoraussetzungen sollten eine erhaltene Knorpelschicht, ein intakter Umgebungsknorpel, eine intakte korrespondierende Gelenkfläche, ein intakter Meniskus, eine intakte Bandführung, eine physiologische Beinachse sowie freie Gelenkbeweglichkeit gegeben sein (20).

Bei der ACT wird Knorpelgewebe aus nicht belasteten Gelenkbereichen arthroskopisch entnommen. Daraus werden Chondrozyten isoliert und unter speziellen Bedingungen in der Monolayer-Zellkultur gezüchtet (108, 55). In einem zweiten operativen Eingriff wird die Zell-Suspension in den angefrischten und mit einem Periostlappen versiegelten Defekt retransplantiert. Alternativ kann eine resorbierbare Matrix mit den kultivierten Zellen beladen werden, um dann implantiert zu werden (108,

92, 96, 100, 102). Hierdurch wird ein besseres Handling der zu transplantierenden Zellen mit besserer lokaler Adhäsion möglich (100). Am Ende des biologischen Regenerationsprozesses entsteht ein hyalines Ersatzgewebe, welches jedoch histologisch, biochemisch und biomechanisch nicht vollständig dem physiologischen Gelenkknorpel entspricht (108).

Langzeit-Untersuchungen mit einer Nachuntersuchungszeit (Follow-up) bis zu 11 Jahren konnten vor allem bei Transplantation im Bereich der Femurkondylen in 90% gute bis sehr gute klinische Ergebnisse mit dieser Methode zeigen (90, 91). Bei 14 von 19 Biopsien wurde zudem hyalinartiges Knorpelgewebe nachgewiesen, wobei 5 Proben lediglich Faserknorpel oder Bindegewebe enthielten. Biomechanische Messungen der Knorpelsteife bei 8 Patienten zeigten zu 90% Werte des normalen hyalinen Gelenkknorpels (91). Die Messwerte waren auch nach langen Zeiträumen fast normal. Minas konnte zudem eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität der Patienten demonstrieren (76). Bei der Osteochondrosis dissecans oder bei retropatellaren Schäden sind die Ergebnisse nach ACT mit 74% bzw. 69% guten bis sehr guten klinischen Ergebnissen etwas schlechter.

Komplikationen dieses Operationsverfahrens treten in etwa 10 % auf und umfassen Transplantatablösung, Transplantathypertrophie, sekundäre Chondromalazie, Adhäsionen und Arthrofibrosen sowie Bewegungseinschränkung des Gelenkes. Die zusätzliche Operation zur Entnahme des Knorpelgewebes sowie eine lange Nachbehandlungszeit mit Teilbelastung von mehreren Wochen sind als Nachteil zu sehen (121).

Knorpel-Knochen-Transplantation (Osteochondrale Transplantation, OCT)

Bis heute stellt die Transplantation osteochondraler Segmente die einzige Methode dar, einen bestehenden Gelenkknorpeldefekt mit intaktem hyalinen Knorpel zu decken. Bereits 1964 berichtete Wagner über autologe osteochondrale Transplantationen zur Deckung von Gelenkknorpeldefekten bei der Osteochondrosis dissecans (118,119). In der Folgezeit wurden sowohl autologe als auch allogene Transplantationen in offener Technik vornehmlich am Knie durchgeführt (37, 65, 119, 123). Anfang der neunziger Jahre publizierte zunächst Matsusue, später Bobic über arthroskopische osteochondrale

autologe Transplantationen zur Deckung von Knorpeldefekten am Knie (72, 17). Zwischenzeitlich wird die Methode auch an der Patella und der Tibia sowie an anderen Gelenken wie Ellenbogen, Sprunggelenk und Schulter eingesetzt (44, 53, 8). Autologe Transplantate werden sowohl vom lateralen als auch medialen Kondylus sowie aus der femoralen Notch des Kniegelenkes gewonnen (18, 42, 53, 123). Bei der ursprünglich von Wagner beschriebenen Technik (118) erfolgte die Entnahme aus der dorsalen Kondyle. Auch die laterale Patellafacette und das proximale Tibio-Fibulargelenk ist als Entnahmeregion beschrieben (56, 88).

Die „ideale“ Indikation zur OCT besteht nach Bobic in einem kleinen (12-20mm), bis auf den subchondralen Knochen durchgängigen Knorpeldefekt, der häufig zusammen mit vorderen Kreuzbandläsionen zu finden ist (17). Für Imhoff et al. (53) gelten folgende Indikationen :

- Fokale osteochondrale Läsionen $> 1-9 \text{ cm}^2$ in der Belastungszone der Femurkondylen, retropatellar, Talusschulter
- Lokale Knorpelschäden (Grad III und IV n. Outerbridge) $> 1-9 \text{ cm}^2$ in der Belastungszone der Femurkondylen, retropatellar, Talusschulter
- OD-Herde Grad III und IV sowie begrenzte Osteonekrosen in der Belastungszone der Femurkondylen, retropatellar, Talusschulter
- Relativ: Chondrale und osteochondrale Läsionen (s.o.) an Schulter-, Ellenbogen- und Hüftgelenk

Zunehmende Erfahrung mit der Methode führte zuletzt zu einer Ausweitung der Indikation auf degenerative Knorpelschäden und arthrotische Veränderungen bei jüngeren Patienten (66). Als Kontraindikationen sind neben Infekten und Tumoren die rheumatoide Arthritis und die Arthrose zu sehen (42, 43).

Bei der Mosaiktechnik nach Hangody wird zunächst eine Stabilisierung des Defektrandes, anschließend eine Abrasion bis auf vitalen subchondralen Knochen durchgeführt (42, 43). Dies soll eine fibro-kartilaginäre Auffüllung zwischen den Transplantaten gewährleisten. Mit Bohrern von 2,7 bis 4,5 mm werden die

Empfängerbetten vorbereitet, anschließend erfolgt die Entnahme der ca. 15 mm tiefen Transplantate mit speziellen Hohlmeisseln von den Kondylenrändern. Schließlich werden die gewonnenen Zylinder in die vorgebohrten Betten versenkt, wodurch ca. 60-80% des Defektareals mit hyalinem Knorpel gedeckt wird. Hangody sieht in den multiplen kleinen Transplantaten den Vorteil, die Kongruenz des Defektareals optimal wiederherstellen zu können. Alternativ zur Mosaikplastik mit vielen kleinen Zylindern können auch einzelne oder mehrere größere Zylinder transplantiert werden (18, 53, 65). Verschiedene Spezial- Instrumentarien stehen dafür zur Verfügung (18, 31). Entnahme- und Empfängerareal sollten von der Oberflächenwölbung möglichst identisch sein. Die Hohlmeißel für das Spendertransplantat sind minimal größer als die für die Entnahme aus der Empfängerregion, um eine „press-fit“-Implantation zu gewährleisten (31). Eine Alternative bei großen Defektflächen bietet der dorsale Kondylentransfer bzw. der sog. „Mega-OATS“ Verfahren (1, 53) (s.u.).

Die „Spenderbetten“ können entweder „frei“ gelassen werden oder mit den entknorpelten Knochenzylindern aus dem Empfängerareal bzw. mit Knochenersatzstoffen wie Hydroxyl-Appatit oder Tri-Calcium-Phosphat aufgefüllt werden. Normalerweise füllen sich die Defekte spontan innerhalb von zwölf Wochen mit Knochen und Faserknorpel (18). Bei Versorgung von Defekten an anderen Gelenken als dem Knie werden die Spendertransplantate i.d.R. aus dem Kniegelenk entnommen („2-Gelenk-Technik“, 8, 44, 53).

Als Komplikationen werden Hämarthros, persistierende Gelenkergüsse, vorübergehende Schmerzen, avaskuläre Nekrosen bei Entnahme vieler Transplantate und freie Gelenkkörper genannt (18, 19). Operationstechnisch kann es zu Transplantat- und Kondylenbrüchen, instabilen Transplantaten und falscher Oberflächenorientierung kommen (53). Die wichtige Frage der sekundären Morbidität durch die Transplantatgewinnung als Spätkomplikation kann bisher noch nicht abschließend beantwortet werden.

„Mega-OATS“ / posteriorer Kondylentransfer

Osteochondrale Defekte mit einem Durchmesser von mehr als 20-25 mm erscheinen für die OATS-Technik oder die Mosaikplastik nicht geeignet. Zum einen sind die Spenderareale begrenzt, zum anderen ist bei dieser Defektgröße eine stabile press-fit-Verankerung nicht mehr gewährleistet (1). Imhoff et al. berichteten über den (partiellen) Transfer der posterioren Femurkondyle, den sog. Mega-OATS zur autologen Deckung solcher Defekte, z.B. bei M. Ahlbäck oder bei großem OD-Herd (1, 53). Dabei wird zunächst der dorsale Abschnitt der betroffenen Kondyle mit einem Meißel osteotomiert. Daraus wird dann ein der Defektgröße entsprechendes Transplantat mit einem speziellen Instrumentarium entnommen und press-fit eingebracht. Von 29 Patienten waren 26 (89,7%) nach durchschnittlich 17 Monaten (3-46) zufrieden, 16/29 konnten wieder auf ihr früheres Sport-Niveau zurückkehren. Komplikationen wurden in dieser Serie insbesondere im Bereich der hinteren Kondylenabtragung nicht berichtet.

Osteochondrale Allografts können sowohl als Zylinder wie bei den autologen Techniken als auch passgenau dem Defekt entsprechend aus dem meist tiefgefrorenen Spendergewebe gewonnen werden. Malinin et al. sahen im Langzeitverlauf nach 5 Jahren bei tiefgefrorenen Allografts im Affenexperiment degenerative Veränderungen am Knorpel bei vollständiger knöcherner Einheilung der Transplantate (68). Frische Allografts heilten nur fibrös ein, jedoch war bei 50% der Knorpel vollständig intakt. Bei experimentellen Studien an Hunden konnte gezeigt werden, dass die Immunantwort des Empfängers gegenüber tiefgefrorenen Allografts geringer ausfiel als bei frischen Allotransplantaten (109). Histokompatibilität ist zumindest für massive osteochondrale Allografts ein positiver Faktor im Hinblick auf das Langzeitergebnis (35).

Garrett berichtete über eine klinische Verbesserung in 10 von 10 Patienten zwei bis vier Jahre nach osteochondraler Allograft-Transplantation, Ghazavi über 85% klinische Erfolge in 126 Patienten mit einem mittleren follow-up von 7,5 Jahren (38, 37). Die Survivorship-Analyse für das Transplantat zeigte 95% nach fünf Jahren, 71% nach zehn und 66% nach 20 Jahren. Einschränkend muß bemerkt werden, dass 54% der Patienten zusätzlich eine operative Achs-Korrektur erhielten und so der Effekt der Einzel-Maßnahmen in der genannten Studie nicht klar zu bestimmen ist.

Experimentelle Therapieansätze zur Regeneration von Gelenkknorpel

Erste Ansätze der Gentherapie scheinen erfolgreich. So wurde ein die Matrixsynthese stimulierender Effekt durch TGF β -1-Gentransfer in Gelenkknorpelzellen beschrieben (79). Gentransfer in mesenchymale Stammzellen aus Skelettmuskulatur führt zur Expression von Wachstumsfaktoren und zur chondrogenen Differenzierung (89). Experimente zur gentherapeutisch gestützten Knorpeltherapie befinden sich derzeit im Stadium erster Tierversuche. Dabei konnte in transduzierten, heterologen Chondrozyten eine Markergenexpression bis zu acht Wochen in iatrogen gesetzten „full thickness“-Defekten, nicht jedoch in anderen Geweben gesehen werden (89).

Lippiello et al. berichteten über einen möglichen positiven Effekt auf die Knorpelregeneration durch eine elektrische Stimulation (67). Die vorliegenden Daten reichen jedoch nicht aus, um eine sichere Rolle dieser Verfahren auf die Regeneration von Knorpelgewebe zu definieren. Auch der Effekt einer Laserbehandlung auf die Regeneration von Gelenkknorpel ist bisher nicht ausreichend belegt (6, 28, 47, 80). Collier et al. berichteten über einen möglichen positiven Effekt einer niedrigen Energieanwendung von Ho:YAG-Laser in einem Tiermodell (28). Neuere Arbeiten von Morrone mit Ga-Al-As-Laser konnten in vitro einen positiven Effekt auf den Zellmetabolismus von humanen Chondrozyten nachweisen (80). Für die Laseranwendung, als etablierte Behandlungsmethode bestehen zur Zeit keine ausreichenden Daten.

Zusammenfassend stellt die OCT derzeit die einzige Methode, mit klinisch nachgewiesenem Gewinn für die Patienten. Dazu kommt noch der wirtschaftliche Aspekt weshalb die OCT im klinischen Alltag zunehmend an Bedeutung gewonnen hat.

1.5 Ziel der vorliegenden Arbeit

Bei der Evaluierung neuer Therapiemethoden rückt neben objektivierbaren Befunden die patientenzentrierte Beurteilung der Ergebnisse nicht nur bei Gelenkerkrankungen immer mehr in den Vordergrund. Symptomatische Knorpelschäden bzw. Arthrosen benötigen in der Regel eine operative Therapie. Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass unbehandelte Knorpeldefekte, die einen größeren Gelenkbereich betreffen, zu einer fortschreitenden Degeneration des gesamten Gelenkes führen. Daraus lässt sich ableiten, dass solche Defekte möglichst früh erkannt und einer entsprechenden Therapie zugeführt werden sollten. Der Erfolg einer Therapiemethode ist unmittelbar mit der Lebensqualität des Patienten verbunden.

Die Tatsache, dass es mehrere neue gelenkerhaltende operative Behandlungsmethoden gibt, macht deutlich, dass ein therapeutischer Goldstandard noch nicht existiert und dass weitere Parameter bei der Gesamtbeurteilung der oben aufgeführten Operationsmethoden herangezogen werden müssen. In der Literatur sind derzeit zwar Langzeitergebnisse beschrieben, der Faktor Lebensqualität unter besonderer Berücksichtigung funktioneller Ergebnisse bedarf jedoch weiterer Beschreibung. In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse, aber auch eventuell verbleibende Beeinträchtigungen nach autologer Knorpel- Knochen- Transplantation zum einen bei uni-, zum anderen bei multilokulären Knorpelschaden am Knie dargestellt werden.

Um diese wichtigen Aspekte zu betonen, wurden in der vorliegenden Arbeit das „funktionelle Ergebnis“ sowie die Lebensqualität bei einem Patientenkollektiv nach einer Knochen-Knorpel-Transplantation mit dem OATS (Osteochondrales autologes Transplantationssystem) mittels Fragebögen untersucht. Zu diesem Zweck wurden die deutschen Versionen des WOMAC (Western Ontario und McMaster Universities) Arthroseindex sowie des SMFA-D (Short Musculoskeletal Function Assessment Questionnaire)-Fragebogens eingesetzt. Es handelt sich hierbei um bereits validierte und reliable Messinstrumente, die neben physischen Funktionseinschränkungen im Alltag weitere wichtige Aspekte zur Lebensqualität erfassen. (11, 63)

II. MATERIAL UND METHODEN

2. Patienten und Methodik der klinischen Untersuchung

2.1 Patienten

Bei der vorliegenden Studie wird das mittelfristige funktionelle Ergebnis bei Patienten nach autologer Knorpel-Knochen-Transplantation bei multi- und unilokulär-umschriebener Knorpelläsion untersucht werden.

Als multilokulär wurden Defekte bezeichnet, die in mehr als einem Gelenkflächenabschnitt geschädigt sind, sowie Schäden bis Grad 2, die nicht operativ behandelt bzw. stabilisiert oder geglättet wurden. Als unilokulär-umschriebene Defekte bezeichnet wir Defizite nach Osteochondrosis dissecans Grad 3 und 4 und isolierte, posttraumatische Knorpeldefekte bei ansonsten intakten Gelenkflächen. Die Mindest-Nachbeobachtungszeit betrug zwei Jahre.

Sechshundsechzig (66) Patienten, bei denen im Zeitraum von 4/1998 bis 9/2000 an der Orthopädischen Klinik des Universitäts-Klinikums Düsseldorf eine Knorpel-Knochen-Transplantation vorgenommen wurde, erfüllten die Kriterien nach den vorliegenden Operationsprotokollen. Ausschlusskriterien waren Voroperationen am Kniegelenk, wie z.B. Laterales Release, Tibiakopfosteotomien oder sonstige Bandoperationen. Alle teilnehmenden Patienten wurden ausführlich über den Studienaufbau und die Durchführung schriftlich informiert und waren mit der Veröffentlichung der anonymisierten Daten einverstanden.

Von den 66 Patienten wurden 13 ausgeschlossen und von den insgesamt 53 Patienten hatten 41 multilokuläre Knorpeldefekte (nachfolgend Gruppe I genannt) und 12 unilokuläre Knorpeldefekte (nachfolgend Gruppe II genannt) im Sinne der obengenannten Definitionen. Zusätzlich wurden 30 Probanden ohne symptomatische Kniegelenkerkrankung (nachfolgend Gruppe III genannt) unterschiedlichen Alters als Kontrollgruppe befragt, für den Vergleich der Gruppe I und Gruppe II zu einem Normalkollektiv. Der mittlere Nachuntersuchungszeitraum des gesamten Patientenkollektivs lag bei 33 (24-54) Monaten

2.2 Operationstechnik und Nachbehandlung

Alle Patienten der Gruppen I und II wurden zur Sicherung der Diagnose zu Beginn des operativen Eingriffs arthroskopiert. Die Arthroskopie erfolgte in Oberschenkelblutsperrung in einem Beinhalter. Nach Beurteilung der Knorpeldefekte wurde die Indikation zur Knorpel-Knochen-Transplantation gestellt. Es erfolgte eine mediane Arthrotomie mit nachfolgender Entnahme der Spender-Zylinder sowie Entfernung der Zylinder aus dem Defektareal mit speziellen Hohlmeißeln (OATS-Instrumentarium der Fa. Arthrex, Karlsfeld). Die im Durchmesser gegenüber dem Empfängerbett 1mm breiteren Spenderzylinder wurden in press-fit-Technik im Defektareal verankert. Die aus dem Defektareal gewonnenen Knochenzylinder wurden entknorpelt, in die Spenderdefekte replantiert und impaktiert. Anschließend erfolgte der routinemäßige Wundverschluß mit Drainageneinlage.

Bei den Patienten der Gruppe I wurden im Durchschnitt 2,61 (Median 2) Knorpel-Knochen-Zylinder mit einem Gesamtdurchmesser von 1,73 (Median 1,57) cm² pro Patient transplantiert, bei den Patienten der Gruppe II 2,91 (Median 3) Zylinder mit einem Gesamtdurchmesser von 1,58 (Median 1,56) cm².

Tabelle 3: Transplantierte Zylinder und gedeckte Fläche bei Knorpel-Knochen-Transplantation

	Gruppe I (multilokulär)	Gruppe II (unilokulär)
Mittelwert der Anzahl der Zylinder	2,6 (1-5)	2,9 (1-5)
Median der Anzahl der Zylinder	2	3
Mittelwert der Defektfläche (cm²)	1,7 (0,38-3,78)	1,6 (0,38-2,73)
Median der Defektfläche (cm²)	1,6	1,6

Die Nachbehandlung bestand aus einer postoperativen Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin, einer oralen Schmerzmedikation, sowie krankengymnastischen Übungen. Diese begannen am ersten postoperativen Tag unter Teilbelastung (für insgesamt 6 Wochen). Die Mobilisation wurde unterstützt mit Hilfe einer Motorbewegungsschiene (CPM-Schiene).

2.3 Messinstrumente:

Um den Stellenwert der autologen Knorpel-Knochen-Transplantation als Therapieverfahren bei Gelenkknorpelschäden unter allgemein-funktionellen Gesichtspunkten beurteilen zu können, wurden zwei etablierte, reliable Patientenfragebögen verwendet:

A) WOMAC-Score (Appendix 1):

Beim WOMAC Arthroseindex handelt es sich um einen erprobten Patientenfragebogen zur Erfassung der Symptome und der physischen Funktionseinschränkungen im Alltag (11, 110). Der WOMAC umfasst drei Skalen mit insgesamt 24 Fragen: Teil A mit 5 Fragen zu Schmerz, Teil B mit 2 Fragen zur Steifigkeit sowie Teil C mit 17 Fragen zur körperlichen Tätigkeit/Fitness. Wir

verwendeten die von Stucki et al. (110) etablierte deutsche Version, die mit einem Wertebereich von 0-10 und mit einer einfachen Multiplikation mit 10 vergleichbar der visuellen Analogskala des Original-Index ist (110).

Für jede der drei Kategorien wird ein Summenscore aus den einzelnen Fragen berechnet (Skalenscore). Dementsprechend beträgt der Wertebereich der deutschen WOMAC-Version pro Patient 0- max. 50 für Schmerz, 0- max. 20 für Steifigkeit und 0- max. 170 für die Funktion, der dann durch Division mit der jeweiligen Anzahl der Fragen (5 für Schmerz, 2 für Steifigkeit und 17 für die Funktion) in einem Mittelwert mit einem Wertebereich von 0 bis 10 resultiert. Diese Mittelwerte erleichtern die Interpretation im Vergleich zu den Summenscores. Ausserdem ist bei Verwendung des Mittelwertes im Gegensatz zum Summenscore bei fehlender Beantwortung einer Frage nach Stucki (110) der Skalenscore nur unwesentlich beeinflusst und kann trotzdem interpretiert werden. Zur Berechnung des sogenannten Globalindex werden die o.g. Mittelwerte addiert und entsprechend der Anzahl der Skalen durch 3 dividiert.

Das Ausfüllen des Fragebogens benötigt nur wenige Minuten. In eingehender initialer Testung sowie in pharmakologischen, chirurgischen und rehabilitativen Interventionsstudien konnte gezeigt werden, dass der WOMAC ein gültiges, zuverlässiges und verlaufsempfindliches Instrument zur Erfassung von klinisch relevanten Unterschieden in der Schmerz- und Steifigkeitssymptomatik und der Einschränkung der physischen Funktionsfähigkeit bei Arthrosepatienten ist. (13, 14, 15)

B) SMFA-Score (APPENDIX 2):

Der SMFA ist ein Bogen mit 46 Fragen in zwei Abschnitten (112). Die Fragen haben fünfstufige Antwortkategorien. Der erste Abschnitt, der Funktionsindex, besteht aus 34 Fragen. Davon betreffen 25 Fragen Schwierigkeiten bei bestimmten Tätigkeiten zum Zeitpunkt der Befragung, 9 Fragen erheben, wie oft diese Schwierigkeiten bei bestimmten Tätigkeiten auftreten. Die Fragen des Funktionsindex betreffen vier Bereiche: Tägliche Aktivitäten (10 Fragen), emotionaler Zustand (7 Fragen), Mobilität (9 Fragen) sowie Arm-/ Handfunktionen (8 Fragen). Die zweite Skala, der Beeinträchtigungsindex, besteht aus 12 Fragen, die feststellen sollen, wie sehr die

Patienten sich durch krankheitsbedingte Probleme bei Hobby, Freizeit, Ruhe, Schlaf, Arbeit und Familie beeinträchtigt fühlen (63).

Den Antworten wird ein Punktwert von 1 bis 5 zugeordnet, wobei die geringste Funktionsstörung den Wert 1 erhält, die stärkste Funktionsstörung den Wert 5. Als Beispiel soll die Frage 20 dienen: Wie schwierig ist es für den Patienten seinen normalen Freizeittätigkeiten, wie Radfahren, Joggen oder Spaziergehen nachzugehen (Bereich „Tägliche Aktivitäten“)? Gar nicht schwierig=1 Punkt, ein wenig schwierig=2 Punkte, mässig schwierig=3 Punkte, sehr schwierig=4 Punkte, unmöglich=5 Punkte. Die Berechnung der sog. Rohwerte der Indizes erfolgte durch Addition der jeweiligen Antwortpunktwerte. Die nicht beantworteten Fragen bekamen als Rohwert den Mittelwert des entsprechenden Bereichs zugeteilt, wenn mehr als die Hälfte der Antworten des Bereichs vorhanden waren. Diese Vorgehensweise wurde für die vier Bereiche des Funktionsindex und Beeinträchtigungsindex angewendet. (63) Die Rohwerte der Indizes wurden auf einer Skala von 0 bis 100 durch Subtraktion des niedrigstmöglichen Rohwertes des Bereiches und anschliessende Division durch den Wertebereich der Rohwerte standardisiert. Danach erfolgte die Multiplikation mit 100 (z.B. für tägliche Aktivitäten ([Rohwert tägliche Aktivität –10/40] x 100). Hohe Indizes zeigen eine schlechte Funktion an, dementsprechend zeigen niedrige Indizes eine gute Funktion an. Der Wert 31,9 im Bereich Mobilität bei der Gruppe I spricht also für eine schlechtere Funktion als der Wert 4,4 der Gruppe III.

2.4 Statistische Methoden

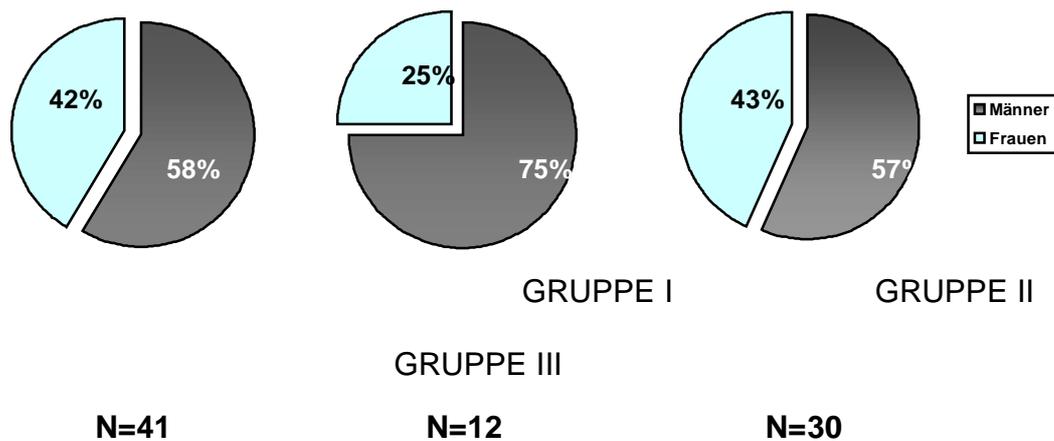
Zur deskriptiven Analyse und graphischen Darstellung der Messergebnisse wurde das Programm Microsoft Excel gewählt. Die statistische Analyse erfolgte mittels dem Student-t-test für ungepaarte Stichproben mit Hilfe des Computerprogramms SPSS für Windows 10.0. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0.005$.

III. ERGEBNISSE

3.1 Patientencharakteristika

66 Patienten, an denen im Zeitraum von 4/1998 bis 9/2000 in der Orthopädischen Klinik des Universitäts-Klinikums Düsseldorf eine Knorpel-Knochen-Transplantation vorgenommen wurde, erfüllten die Studienkriterien. Von diesen 66 Patienten wurden insgesamt 13 Patienten ausgeschlossen, da sie entweder verstorben waren (n=2), unbekannt verzogen (n=7) oder nicht bereit waren, an der Studie teilzunehmen (n=4). Somit wurden 53 Patient(inn)en (Rückantwortquote: 80.3%) in die Untersuchung eingeschlossen. Der mittlere Nachuntersuchungszeitraum lag bei 33 Monaten (24-54 Monate). Die Geschlechtsverteilung der Teilnehmer der drei Gruppen sind der Abbildung 2 zu entnehmen.

Abbildung 2: Geschlechtsverteilung der drei Gruppen



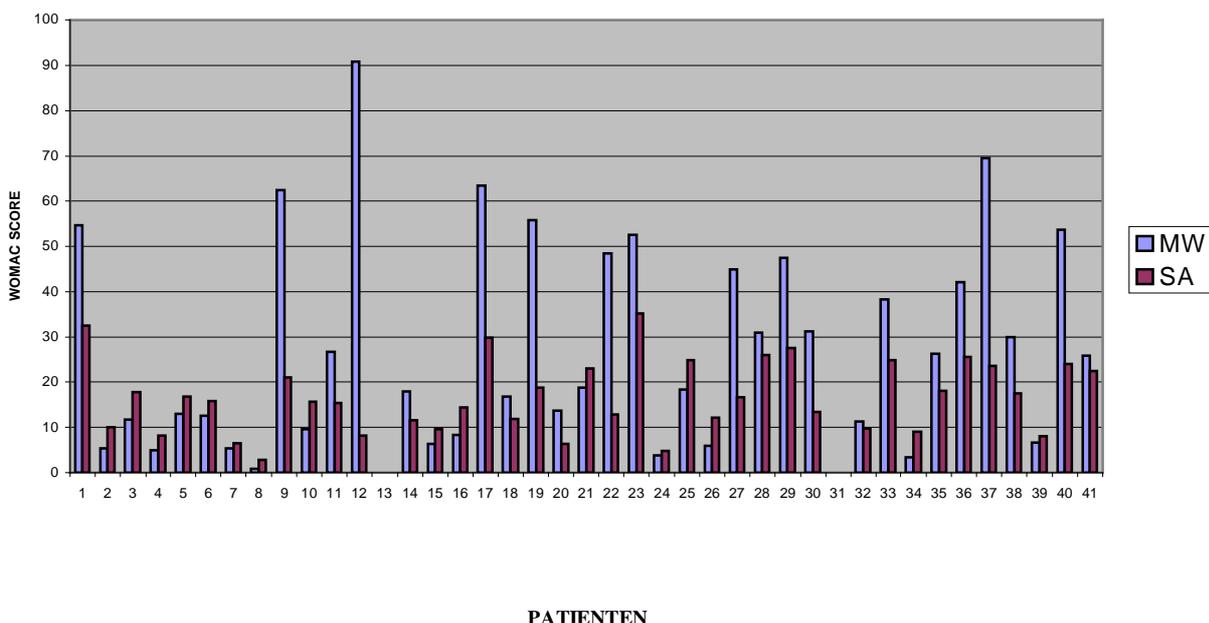
3.2 WOMAC-SCORE Ergebnisse nach autologer Knorpel-Knochen-Transplantation

Alle 53 in die Studie aufgenommenen Patienten sowie die 30 Kontrollpersonen der Kontrollgruppe füllten den Fragebogen formal korrekt aus. Der Abschnitt zur körperlichen Tätigkeit wurde von uns in der tabellarischen Darstellung als „Funktion“ bezeichnet.

3.2.1 Gruppe I (multilokuläre Knorpeldefekte, Abb. 3)

Die Patienten der Gruppe I erzielten in Bezug auf den Globalscore im Mittel einen Wert von 2,82. Die Abbildung 3 zeigt die breite Varianz innerhalb der Gruppe. Den Score-Wert von 0, „keine Schwierigkeit“, gaben 2 von 41 Patienten (4,9 %) an.

Abb 3: Mittelwerte (MW= hell) und Standardabweichung (SA= dunkel) der Patienten der Gruppe I (multilokuläre Knorpeldefekte)

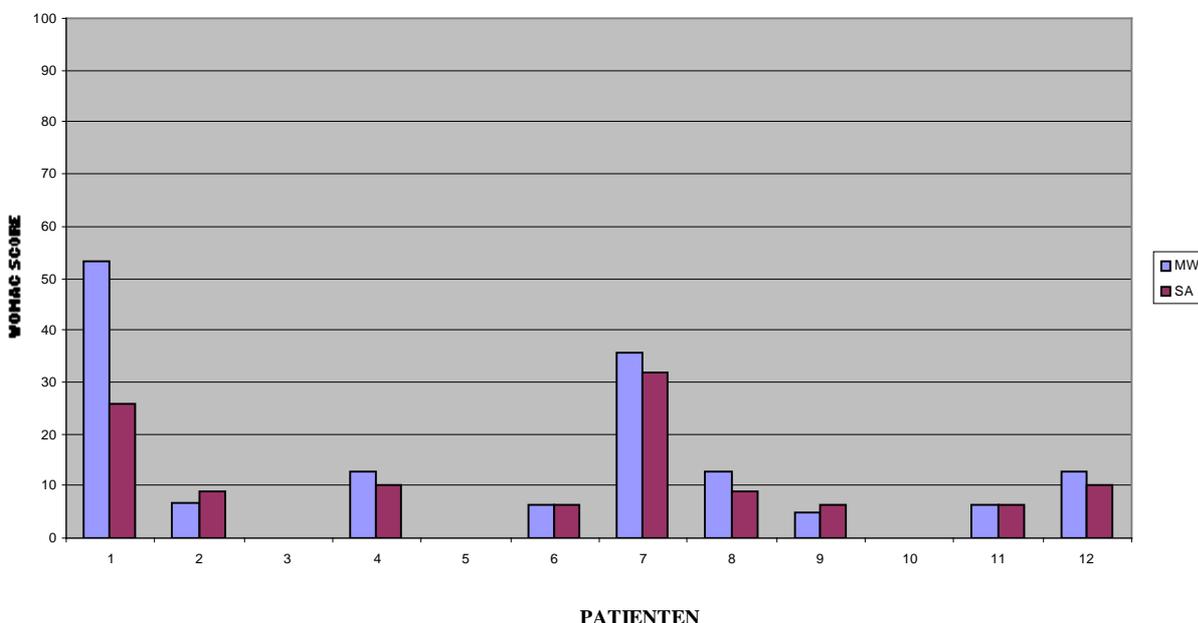


Der mittlere Score-Wert im Bereich „Schmerz“ lag bei 2,46, im Bereich „Steifigkeit“ 3,38 und im Bereich körperliche Tätigkeit / Funktion 2,63.

3.2.2 Gruppe II (unilokuläre Knorpeldefekte, Abb. 4)

Die Patienten der Gruppe II erzielten in Bezug auf den Globalscore im Mittel einen Wert von 1,51. Die Abbildung 4 zeigt die Gesamtwerte und Standardabweichung innerhalb der Gruppe. Den Score-Wert von 0, „keine Schwierigkeit“, gaben 3 von 12 Patienten (25 %) an.

Abb 4: Mittelwerte (MW= hell) und Standardabweichung (SA= dunkel) der Patienten der Gruppe II (unilokuläre Knorpeldefekte)

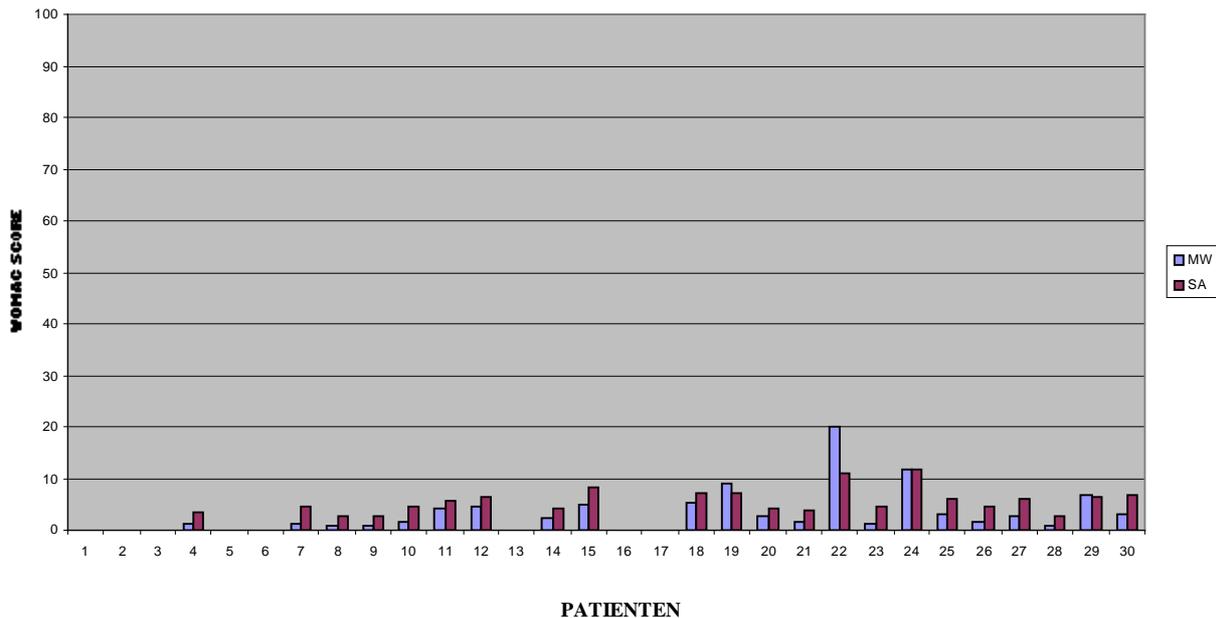


Der mittlere Score-Wert im Bereich „Schmerz“ lag bei 2,05, im Bereich „Steifigkeit“ 1,5 und im Bereich körperliche Tätigkeit / Funktion 1,0.

3.2.3 Gruppe III (Kontrollgruppe, Abb. 5)

Die Personen der Kontrollgruppe erzielten in Bezug auf den Globalscore im Mittel einen Wert von 0,28. Die Abbildung 5 zeigt die Gesamtwerte und Standardabweichung innerhalb der Gruppe. Den Score-Wert von 0, „keine Schwierigkeit“, gaben 8 von 30 Personen (26,6 %) an.

Abb 5: Mittelwerte (MW= hell) und Standardabweichung (SA= dunkel) der Gruppe III (Kontrollgruppe)



Der mittlere Score-Wert im Bereich „Schmerz“ lag bei 0,35, im Bereich „Steifigkeit“ 0,2 und im Bereich körperliche Tätigkeit/Funktion 0,3.

3.2.4 Vergleich der Skalen der 3 Gruppen

Mit Ausnahme des Bereiches „Steifigkeit“ ($p=0,08$) unterschieden sich die Werte in beiden Patientengruppen in allen Bereichen signifikant von denen der Kontrollgruppe. Die Tabellen 4 und 5 zeigen die entsprechende Werte (ab der 2. Dezimalzahl gerundet) sowie die Signifikanz. (SA= Standardabweichung)

Tabelle 4: Vergleich der Mittelwerte der Gruppe I mit der Gruppe III (Kontrollgruppe)

	Gruppe I (SA)	Gruppe III (SA)	p-Wert	Signifikanz
Schmerz	2,4 (2,5)	0,2 (0,2)	<0,001	Ja
Steifigkeit	5,3 (11,7)	0,2 (0,6)	0,025	Ja
Funktion	2,6 (2,3)	0,3 (0,4)	<0,001	Ja

Tabelle 5: Vergleich der Gruppe II mit der Gruppe III (Kontrollgruppe)

	Gruppe II (SA)	Gruppe III (SA)	p-Wert	Signifikanz
Schmerz	2,1 (2,7)	0,2 (0,2)	0,035	Ja
Steifigkeit	1,5 (2,4)	0,2 (0,6)	0,08	Nein
Funktion	1,0 (1,2)	0,3 (0,4)	0,031	Ja

Beim Vergleich der beiden Patientengruppen (Gruppe I und II) gab es keinen signifikanten Unterschied in den Bereichen „Schmerz“, „Steifigkeit“ sowie „körperliche Tätigkeit“ (Funktion) (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Vergleich der Gruppe I mit der Gruppe II

	Gruppe I	Gruppe II	p-Wert	Signifikanz
Schmerz	2,4 (2,5)	2,1 (2,7)	0,853	Nein
Steifigkeit	5,3 (11,7)	1,5 (2,4)	0,131	Nein
Funktion	2,6 (2,3)	1,0 (1,2)	0,096	Nein

Zur besseren Erfassung von funktionellen Einschränkung, die sich typischerweise auf eine Einschränkung im Kniegelenk zurückführen lassen, wurden aus dem Bereich „tägliche Aktivitäten“ 5 Fragen zu bestimmten Aktivitäten nochmals getrennt analysiert: Treppen hinuntersteigen, Treppen hinaufsteigen, Aufstehen vom Sitzen, Stehen und Gehen auf ebenem Boden (Tab. 7).

Tabelle 7: Kniebelastende Aktivitäten, Signifikanz der Score-Differenzen

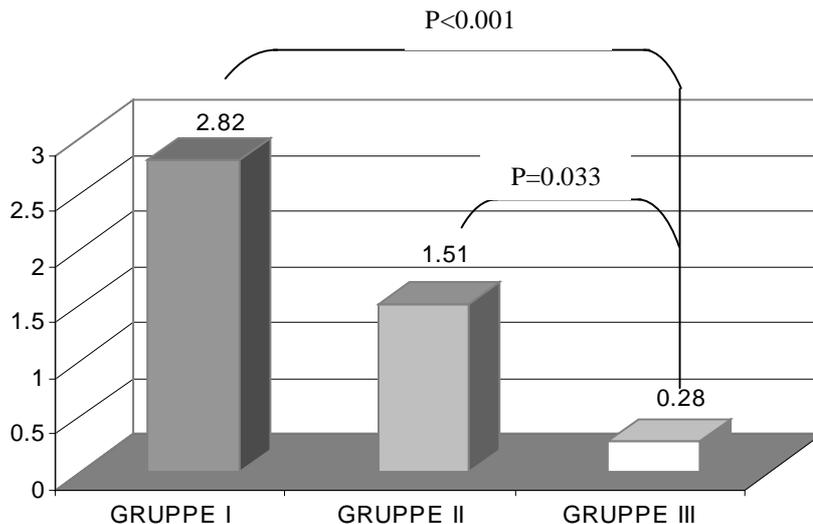
	Gruppe I vs. III	Gruppe II vs. III	Gruppe I vs. II
Treppe hinunter	<0,001	0,043	0,052 (n.s.)
Treppe hinauf	<0,001	0,068 (n.s.)	0,221 (n.s.)
Aufstehen	<0,001	0,251 (n.s.)	0,202 (n.s.)
Stehen	<0,001	0,020	0,510 (n.s.)
Gehen auf eb. Boden	<0,001	0,024	0,557 (n.s.)

Patienten mit multilokulären Knorpelschäden unterscheiden sich demnach auch in Bezug auf die kniebelastenden Funktionen in allen untersuchten Tätigkeiten signifikant von der Kontrollgruppe, während zwischen Patienten mit unilokulärem Defekt und der Kontrollgruppe lediglich signifikante Unterschiede beim Treppenabsteigen sowie Stehen auf ebenem Boden bestehen. Wie auch bei der Betrachtung des Gesamtscores unterscheiden sich die beiden Patientengruppen in dieser Detailanalyse nicht signifikant voneinander.

3.2.5 Vergleich der Globalscores der 3 Gruppen (Abb. 6)

Beim Vergleich der Globalscores der drei Gruppen (Gruppe I: 2,82, Gruppe II: 1,51, Gruppe III: 0,28) fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen und der Kontrollgruppe (Gruppe I vs. III: $p < 0.001$, Gruppe II vs. III: $p = 0.033$). Die beiden Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant untereinander (Gruppe I vs. Gruppe II: $p = 0.180$).

Abbildung 6: Vergleich der WOMAC-Globalscores zwischen den Gruppen



Zusammenfassend geht aus unseren Ergebnissen hervor, dass sowohl die Patienten mit multilokulären (Gruppe I) als auch diejenigen mit unilokulären (Gruppe II) Knorpeldefekten, verbliebene Einschränkungen im alltäglichen Leben gegenüber kniegesunden Probanden hatten (Gruppe III). Im Einzelnen lag der Schmerz-Score mit 2,5 bei den Patienten mit multilokulären Knorpeldefekten signifikant höher im Vergleich zu gesunden Probanden (Schmerz-Score 0,35). Dagegen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit multi- und den Patienten mit unilokulären Defekten (Schmerz-Score 2,5 vs 2,1). Im Bereich der Steifigkeit fand sich ein ungefähr ähnliches Bild mit einem signifikant höheren Score bei der Gruppe I vs der Gruppe III (Steifigkeit Score:3,4 vs 0,2) und kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden ersten Gruppen I und II (3,4 vs 1,5). Die gleichen Verhältnisse fanden wir im Bereich der Funktion mit einem signifikant höheren Unterschied zwischen multilokulären Knorpelschäden und gesunde Probanden (Funktion-Score: 2,6 vs 0,3). Zwar waren die Unterschiede zwischen den Gruppen I und II in allen Abschnitten des WOMAC nicht signifikant, zeigten jedoch einen klaren Trend zu niedrigeren Scores in der Gruppe II (unilokuläre Defekte).

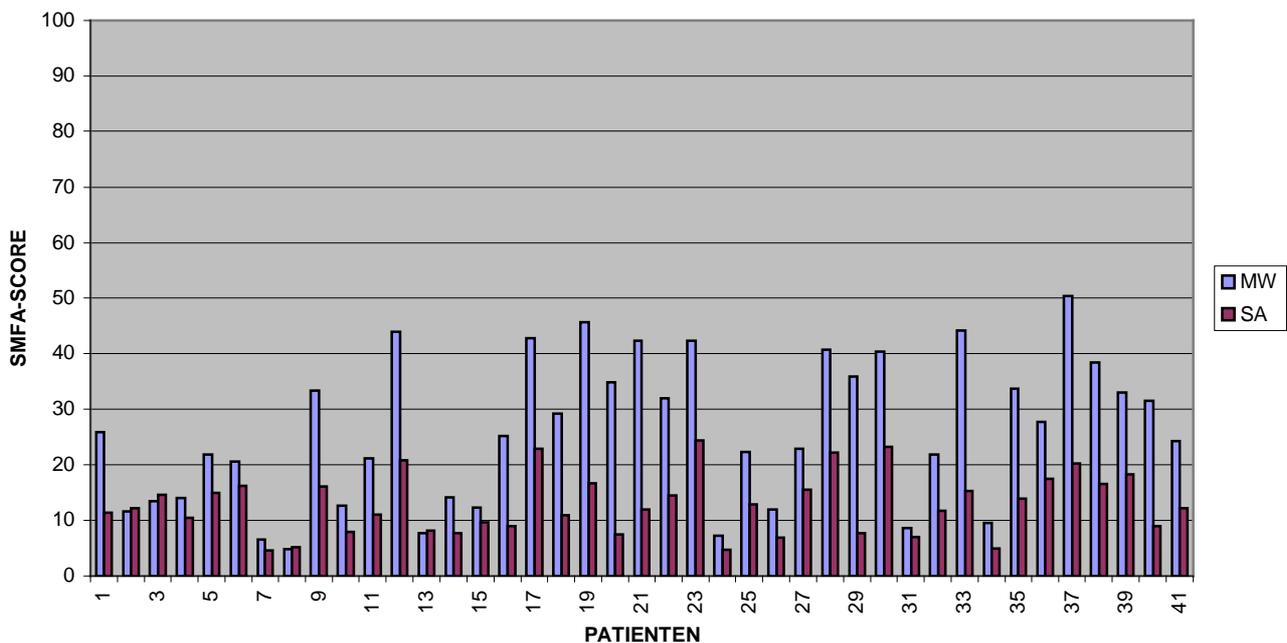
3.3 SMFA-SCORE-Ergebnisse nach autologer Knorpel-Knochen-Transplantation

Alle 53 in die Studie aufgenommenen Patienten sowie die 30 Personen der Kontrollgruppe füllten den Fragebogen formal korrekt aus.

3.3.1 Gruppe I (multilokuläre Knorpeldefekte, Abb. 7)

Die Patienten der Gruppe I erzielten beim SMFA-Score einen Mittelwert von 26,9. Der mittlere Funktionsindex betrug 26,4 und der mittlere Beeinträchtigungsindex 28,9. Abbildung 7 zeigt die Gesamtwerte und die Standardabweichungen innerhalb der Gruppe. Bei dieser Gruppe erreichte kein Patient einen Score von 0.

Abbildung 7: Mittelwerte (MW= hell) und Standardabweichung (SA= dunkel) der Patienten der Gruppe I (multilokuläre Knorpeldefekte)

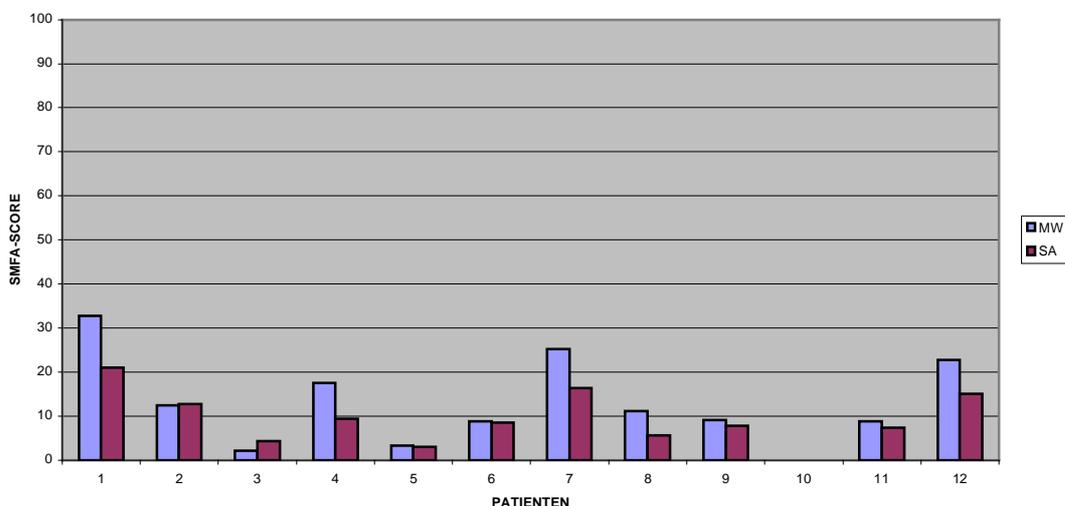


Beim Funktionsindex betrug der Score-Wert im Bereich „Tägliche Aktivität“ im Mittel 27,4, im Bereich „Emotionaler Zustand“ 39,8, im Bereich „Arm- und Handfunktion“ 6,4 und im Bereich „Mobilität“ 31,9.

3.3.2 Gruppe II (unilokuläre Knorpeldefekte, Abb.8)

Die Patienten der Gruppe II erzielten beim SMFA-Score einen Mittelwert von 12,9. Der mittlere Funktionsindex betrug 13,2 und der mittlere Beeinträchtigungsindex 11,7. Abbildung 8 zeigt die Gesamtwerte und die Standardabweichungen innerhalb der Gruppe. 1 von 12 (8,3 %) Patienten bekam den Score-Wert von 0.

Abbildung 8: Mittelwerte (MW= hell) und Standardabweichung (SA= dunkel) der Patienten der Gruppe II (unilokuläre Knorpeldefekte)

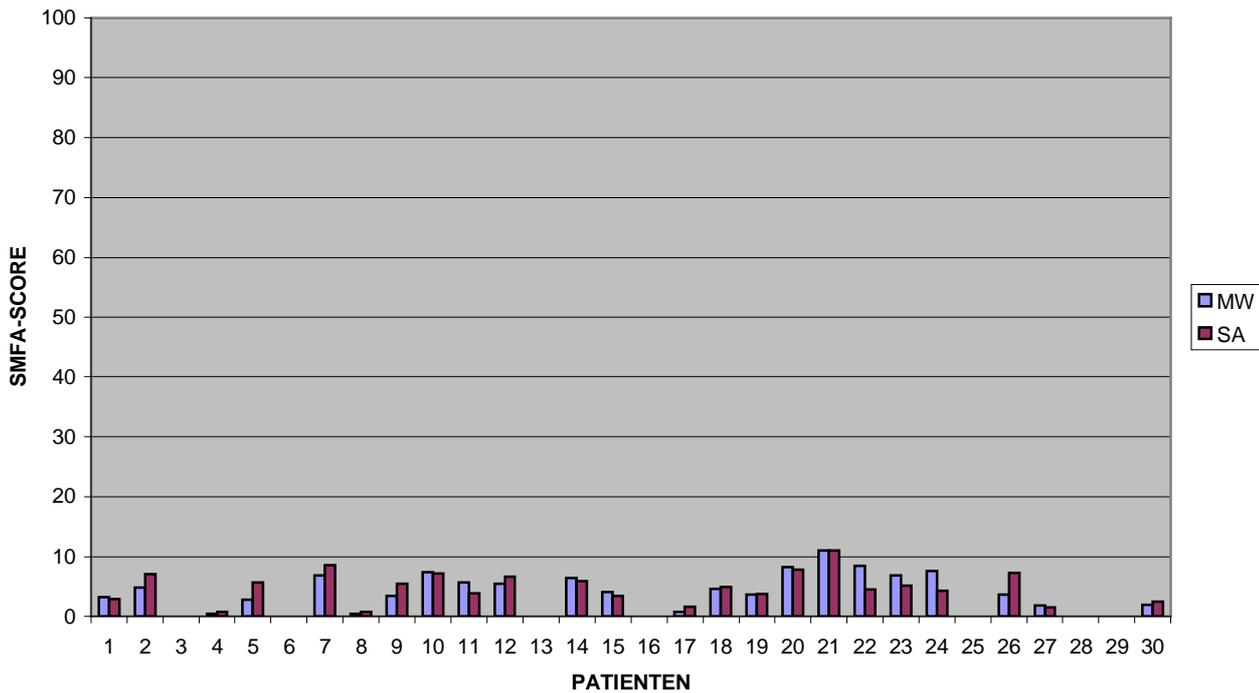


Beim Funktionsindex betrug der Score-Wert im Bereich „Tägliche Aktivität“ im Mittel 11,0, im Bereich „Emotionaler Zustand“ 25,6, im Bereich „Arm- und Handfunktion“ 2,7 und im Bereich „Mobilität“ 13,4.

3.3.3 Gruppe III (Kontrollgruppe) (Abb.9)

Die Personen der Kontrollgruppe erzielten beim SMFA-Score einen Mittelwert von 3,6. Der mittlere Funktionsindex betrug 3,77 und der mittlere Beeinträchtigungsindex 3,1. Abbildung 9 zeigt die Gesamtwerte und die Standardabweichungen innerhalb der Gruppe. 7 von 30 (23,3 %) Patienten bekamen den Score-Wert von 0.

Abbildung 9: Mittelwerte (MW= hell) und Standardabweichung (SA= dunkel) der Patienten der Gruppe III (Kontrollgruppe)



Beim Funktionsindex betrug der Score-Wert im Bereich „Tägliche Aktivität“ im Mittel 2,3, im Bereich „Emotionaler Zustand“ 8,3, im Bereich „Arm- und Handfunktion“ 0,1 und im Bereich „Mobilität“ 4,4.

3.3.4 Vergleich der 3 Gruppen (Abb. 10 und 11)

Die Werte in beiden Patientengruppen unterschieden sich in allen Bereichen signifikant von denen der Kontrollgruppe, mit der Ausnahme, daß der Vergleich zwischen der Gruppe II (unilokuläre Defekte) und der Kontrollgruppe in den Bereichen „Arm- Handfunktion“, sowie „Beeinträchtigungsindex“ mit 0,175, bzw. 0,192 nicht signifikant waren. Die Tabellen 8 und 9 zeigen die entsprechende Werte (ab der 2. Dezimalzahl gerundet) sowie die Signifikanz.

Tabelle 8: Vergleich der Gruppe I mit der Gruppe III (Kontrollgruppe)

	Gruppe I (SA)	Gruppe III (SA)	p-Wert	Signifikanz
Tägl. Aktivität	27,4 (19,9)	2,3 (3,2)	<0,001	Ja
Emot. Zustand	39,8 (16,5)	8,3 (8,7)	<0,001	Ja
Arm- Handf.	6,4 (8,9)	0,1 (0,5)	0,02	Ja
Mobilität	31,9 (18,4)	4,4 (4,9)	<0,001	Ja
Beeinträcht.	28,9 (18,8)	3,1 (4,2)	<0,001	Ja

Tabelle 9: Vergleich der Gruppe II mit der Gruppe III (Kontrollgruppe)

	Gruppe II	Gruppe III	p-Wert	Signifikanz
Tägl. Aktivität	11 (12,2)	2,33 (3,3)	0,029	Ja
Emot. Zustand	25,6 (15,8)	8,28 (8,7)	0,028	Ja
Arm- Handf.	2,7 (6,1)	0,1 (0,5)	0,175	Nein
Mobilität	13,4 (15,2)	4,4 (4,9)	0,04	Ja
Beeinträcht.	11,7 (11,3)	3,1 (4,2)	0,192	Nein

Beim Vergleich der beiden Patientengruppen (Gruppe I und II) gab es einen signifikanten Unterschied im Bereich „Beeinträchtigungsindex“ mit einem p-Wert von 0,031. In Bezug auf die restlichen 4 Bereiche gab es unter den beiden Gruppen keine signifikante Unterschiede. (s. Tab 10)

Tab 10: Vergleich der Gruppe I mit der Gruppe II

	Gruppe I	Gruppe II	p-Wert	Signifikanz
Tägl. Aktivität	27,4 (19,9)	11 (12,2)	0,074	Nein
Emot. Zustand	39,8 (16,5)	25,6 (15,8)	0,076	Nein
Arm- Handf.	6,4 (8,9)	2,7 (6,1)	0,668	Nein
Mobilität	31,9 (18,4)	13,4 (15,2)	0,120	Nein
Beeinträcht.	28,9 (18,8)	11,7 (11,3)	0,031	Ja

Abbildung 10: Verteilung der Bereiche für den SMFA-Funktionsindex für die drei Gruppen (TA: tägliche Aktivität, EZ: emotionaler Zustand, AHF: Arm-Hand-Funktion, MO: Mobilität)

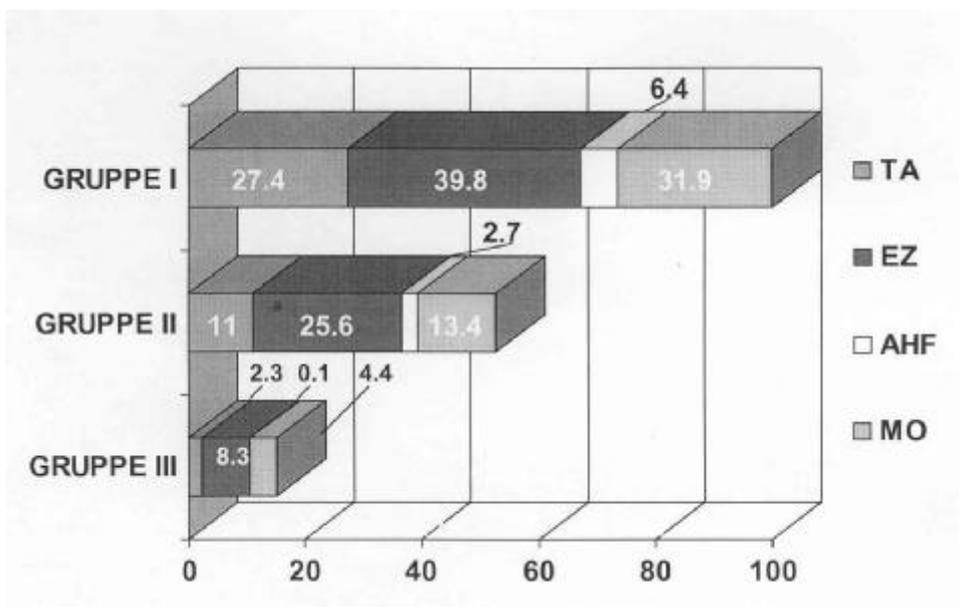
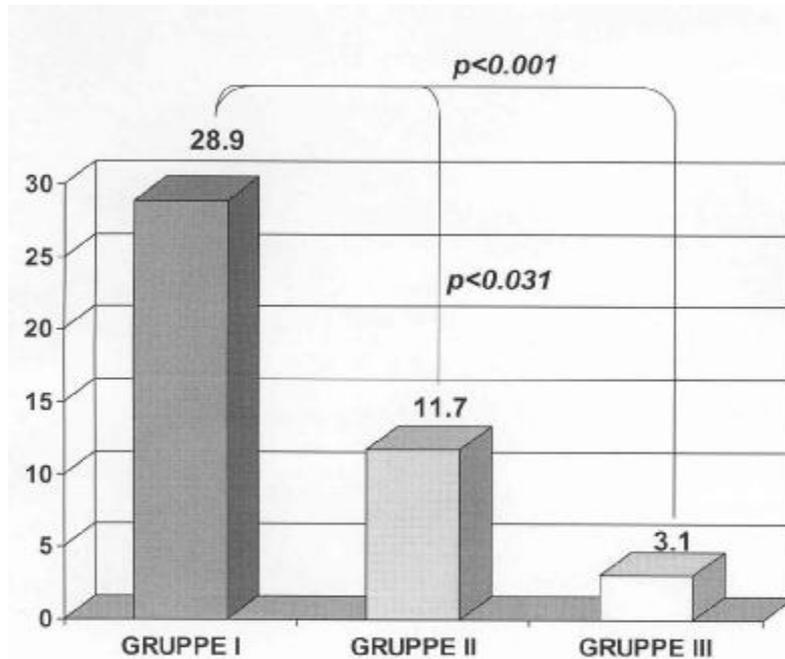


Abbildung 11: Verteilung des SMFA-Beeinträchtigungsindex für die drei Gruppen



Die SMFA Ergebnisse zeigten signifikante Unterschiede, sowohl bei dem Funktions- als auch bei dem Beeinträchtigungsindex, zwischen den Patienten mit multilokulären Knorpeldefekten und den kniegesunden Probanden. Beim Vergleich der Patienten mit multi- und unilokulären Knorpeldefekten konnten signifikante Unterschiede in den Bereichen „Tägliche Aktivität“, „Emotionaler Zustand“ und „Mobilität“ festgestellt werden, wobei der Bereich „Arm und Handfunktion“ und der Beeinträchtigungsindex nicht signifikant unterschiedlich war. Der Vergleich der beiden Patientengruppen (Gruppe I und II) ergab einen signifikanten Unterschied im Bereich des Beeinträchtigungsindex und keine weiteren signifikanten Unterschiede bei den verschiedenen Bereichen des Funktionsindex.

IV. DISKUSSION

Zur Behandlung der Arthrose des Kniegelenkes stehen konservative sowie operative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Konservative Massnahmen umfassen die Gabe von analgetisch und anti-inflammatorisch wirksamen Medikamenten, krankengymnastische und physikalische Behandlung sowie gegebenenfalls eine Versorgung mit Orthesen, Schuhzurichtungen oder Gehhilfen (32, 115, 40, 78).

An operativen Massnahmen stehen arthroskopische Verfahren, welche kurz- und mittelfristige, symptomatisch-palliative Effekte haben, Verfahren gegenüber, die zur Wiederherstellung einer tragfähigen Gelenkfläche führen sollen. Hierbei wird zwischen zwei Prinzipien unterschieden: Bei Knochenmarkstimulationstechniken steht die Förderung der intrinsischen Regenerationkapazität im Vordergrund, während bei Zell- oder Gewebstransplantation eine Wiederherstellung der Gelenkoberfläche angestrebt wird. Zu den letzten Verfahren zählen die Transplantation von in vitro-vermehrten autologen Chondrozyten (ACT) sowie der Einsatz von kompletten Osteochondralen Transplantaten (OCT). Auf die Ergebnisse dieser operativen Techniken soll im folgenden kurz eingegangen werden.

Lavage, Debridement und Shaving bzw. Chondroplastik stellen arthroskopische Therapiemöglichkeiten dar (26). In einer Studie von Jackson erzielte die Lavage bei 45% der Patienten eine symptomatische Verbesserung bis zu 3,5 Jahren, bei 20% der Patienten blieb sie erfolglos (54). Bei einer Vergleichsuntersuchung zwischen Debridement und Lavage bei isolierten Knorpeldefekten und einer Nachuntersuchungszeit von 4,5 Jahren konnten Hubbard und Mitarbeiter zeigen, dass das Debridement mittelfristig effektiver ist als die Lavage und es bei mehr als 50% der Patienten zu einer Beschwerdebesserung bis zu 5 Jahren kommt (51). Der therapeutische Nutzen des Shaving ist vorübergehend, klinisch und experimentell werden jedoch Nekrosen und Auffaserungen im angrenzenden gesunden Knorpel beschrieben (60). Insbesondere beim umschriebenen Knorpeldefekt des jüngeren Patienten, z.B. posttraumatisch oder nach Osteochondrosis dissecans, stehen heute operative Verfahren im Mittelpunkt, die zur Wiederherstellung einer tragfähigen Gelenkfläche führen sollen. Dabei kann zwischen zwei grundsätzlichen Strategien unterschieden werden:

a) Knochenmarkstimulationstechniken mit der Förderung der intrinsischen Regenerationkapazität.

Beispiele für diese Techniken sind die Abrasionsarthroplastik, das Anbohren („Drilling“) oder die Pridie-Bohrung und die Mikrofrakturierung. Johnson therapierte 399 Patienten (Durchschnittsalter 60 Jahre) mittels Abrasionsarthroplastik. Nur 12% der Patienten hatten keine postoperativen Beschwerden, und 88% waren in ihrer alltäglichen Aktivität eingeschränkt (58). Experimentelle Ergebnisse des „Drilling“ wurden von Meachim und Roberts berichtet, die bei 21 Kniegelenken von Hasen mit denudierten Knorpeldefekten Bohrungen durchführten. Es konnte jedoch 2 Jahre später bei keinem Defekt eine vollständige Knorpelheilung festgestellt werden (73).

In einer klinischen Untersuchung von Steadman und Mitarbeitern konnte demonstriert werden, dass bei 75% der Patienten nach Mikrofrakturierung eine Schmerzbesserung eintritt, dass 20% keine Veränderung aufweisen, und dass 5% der Patienten über eine Verschlechterung berichten (107).

b) Wiederherstellungsverfahren der Gelenkoberfläche durch Zell- und/oder Gewebstransplantation: Transplantation von Geweben mit chondrogener Differenzierung (Periost, Perichondrium), Transplantation von in vitro-vermehrten autologen Chondrozyten (ACT) und Einsatz von kompletten Osteochondralen Transplantaten (OCT).

Periost, Perichondrium: Nach O´ Driscoll und Homminga besitzt das Periost und das Perichondrium mesenchymale Vorläuferzellen, die nach der Transplantation entsprechender Lappen in der Defektzone zur Bildung eines Ersatzknorpels führen. (84, 49) In einer tierexperimentellen Studie von Radin et al wurde bei einem Vergleich des Ersatzgewebes 4 Wochen und 1 Jahr nach Operation kein signifikanter Unterschied in der Zusammensetzung und der strukturellen Qualität des Regeneratgewebes nachgewiesen, obwohl frühe degenerative Veränderungen vorhanden waren (95). Der subchondrale Knochen konnte komplett wiederhergestellt werden. Dies hat eine besondere Bedeutung, da die Haltbarkeit eines Knorpelregenerates von physiologischen biomechanischen Eigenschaften des subchondralen Knoches abhängt.

ACT: Minas zeigte eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität der Patienten bei akzeptablen Kosten dieses Verfahrens (76). Langzeit-Untersuchungen mit einem Follow-up bis zu 11 Jahren von Peterson et al. (90, 91) konnten bei Transplantation im Bereich der Femurkondylen in 90% gute bis sehr gute klinische Ergebnisse mit dieser Methode zeigen. Bei 14 von 19 Biopsien wurde hyalinartiges Knorpelgewebe nachgewiesen, wobei 5 Proben lediglich Faserknorpel oder Bindegewebe enthielten. Biomechanische Messungen der Knorpelsteife bei 8 Patienten zeigten 90% der Werte des normalen hyalinen Gelenkknorpels (91). Die Messwerte waren mit 2,77 Newton (N) für das hyaline Reparationsgewebe im Vergleich zu 3,08 N bei gesundem hyalinem Knorpel und 1,23 N bei Bindegewebe auch nach langen Zeiträumen fast normal.

Bei der Osteochondrosis dissecans oder bei retropatellaren Schäden sind die Ergebnisse nach ACT mit 74% bzw. 69% guten bis sehr guten klinischen Ergebnissen etwas schlechter (91). Spezifische Probleme dieser Methode liegen bei Komplikationen wie Transplantatablösung, Hypertrophie des Transplantats, Chondromalazie, Adhäsionen und Arthrofibrosen. Insgesamt treten in den zitierten Studien Komplikationen in einer Größenordnung von etwa 10% auf (121).

OCT: Bereits 1964 berichtete Wagner über Osteochondrale Transplantation zur Deckung von Gelenkknorpeldefekten bei der Osteochondrosis dissecans. (118) In der Folgezeit wurden sowohl autologe als auch allogene Transplantationen in offener Technik vornehmlich am Knie durchgeführt. (65, 119) Publikationen von Matsusue und Bobic über arthroskopische osteochondrale autologe Transplantation zur Deckung von Knorpeldefekte am Knie wurden anfang der neunziger Jahre veröffentlicht. (18, 72) In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass es zu einer vollständigen Integration der Transplantate im Bereich der subchondralen Platte sowie der übrigen knöchernen Anteile kommt, jedoch keine Integration der Knorpelplatte mit dem umgebenden Knorpel zustande kommt (105). Vielmehr kommt es hier zu einer faserknorpeligen Narbe im Bereich der Grenzzone (43). Hangody beobachtete im Tierexperiment vitale Transplantate mit fibrocartilaginärer Einheilung in die Umgebung (42). Er konnte in seiner klinischen Serie durch Biopsien bei 12 Patienten im Rahmen einer second-look-Arthroskopie hyalinen Knorpel im Transplantat nachweisen (43).

Zunehmende Erfahrung mit der Methode führte zuletzt zu einer Ausweitung der Indikation auf degenerative Knorpelschäden und arthrotische Veränderungen bei jüngeren Patienten (66, 7).

Eine Alternative bei großen Defektflächen bietet der dorsale Kondylentransfer bzw. der sog. „Mega-OATS“ (1, 53). Von 29 Patienten waren 26 (89,7%) nach durchschnittlich 17 Monaten (3-46) zufrieden und 16/29 konnten wieder auf ihr früheres Sport-Niveau zurückkehren. Komplikationen wurden in dieser Serie insbesondere im Bereich der hinteren Kondylenabtragung nicht gesehen. Osteochondrale Allografts können sowohl als Zylinder als auch passgenau dem Defekt entsprechend aus dem meist tiefgefrorenen Spendergewebe gewonnen werden. Malinin et al. sahen im Langzeitverlauf nach 5 Jahren am Affen bei tiefgefrorenen Allografts degenerative Veränderungen am Knorpel bei vollständiger knöcherner Einheilung (68). Frische Allografts heilten nur fibrös ein, jedoch war bei 50% der Knorpel vollständig intakt. Bei experimentellen Studien an Hunden konnte gezeigt werden, dass die Immunantwort des Empfängers gegenüber tiefgefrorenen Allografts geringer ausfiel als bei frischen Allo-Transplantaten (109). Histokompatibilität ist für massive osteochondrale Allografts ein positiver Faktor im Hinblick auf das Langzeitergebnis (35). Garrett und Mitarbeiter berichteten über eine klinische Verbesserung in 10 von 10 Patienten zwei bis vier Jahre nach osteochondraler Allograft-Transplantation, Ghazavi über 85% klinische Erfolge in 126 Patienten mit einem mittleren follow-up von 7,5 Jahren (37, 38)

Diese neuen Therapiemöglichkeiten müssen sich an traditionellen Methoden messen. Bei der Beurteilung postoperativer Verläufe rücken neben dem objektiven, funktionellen Ergebnis die subjektive Beurteilung des Patienten im Sinne der Lebensqualität immer mehr in den Vordergrund. Heute werden zur Ergebnisskontrolle zunehmend Bewertungen in Form von Patientenfragebögen eingesetzt, die sowohl subjektive Beschwerden des Patienten als auch die Veränderungen in dessen psychosozialer Konstellation, den sog. „disstress“ berücksichtigen (11, 12) Im Rahmen von Kosten-Nutzen-Analysen werden ausserdem immer zunehmender die Fragen nach dem Nutzen für den individuellen Patienten, therapiebedingten Kosten für das Gesundheitswesen sowie der allgemeinen Lebensqualität gestellt (56).

Aspekte der Lebensqualität umfassen emotionales Wohlbefinden, Schmerz, sowie Beeinträchtigung der Funktion im Alltag. Um diese wichtigen Aspekte zu

beleuchten, wurden in der vorliegenden Arbeit subjektiv funktionelle Resultate sowie Lebensqualität bei einem Patientenkollektiv nach einer Knochen-Knorpel-Transplantation mit dem OATS (Osteochondrales autologes Transfersystem) mittels Fragebögen untersucht. Zu diesem Zweck wurden die deutschen Versionen des WOMAC (Western Ontario und McMaster Universities) Arthroseindex sowie des SMFA-D (Short Muskuloskeletal Function Assessment Questionnaire)-Fragebogens eingesetzt. Es handelt sich hierbei um in der Literatur bereits validierte und reliable Messinstrumente, die neben physischen Funktionseinschränkungen im Alltag weitere wichtige Aspekte zur Lebensqualität erfassen (112, 15).

Die Evaluierung der deutschen Version des WOMAC erfolgte 1996 durch Stucki und Mitarbeiter, welche den in englischer Sprache entwickelten Fragebogen für den deutschen Sprachraum adaptierten und seine metrischen Eigenschaften, die Test-Retestzuverlässigkeit und Validität bei 51 Patienten mit Gon- oder Coxarthrose testeten (110). Alle WOMAC Skalen (Schmerz, Steifigkeit, Funktion) waren intern konsistent und die Test-Retestzuverlässigkeit war zufriedenstellend. Die vorgestellte deutsche Version wurde daher als ein zuverlässiges und gültiges Instrument zur Erfassung der Symptome und der physischen Funktionseinschränkung bei Patienten mit Cox- und Gonarthrose beschrieben (110).

König und Mitarbeiter bestimmten die Validität und Änderungssensitivität der deutschen Version des SMFA-Fragebogens (SMFA-D) bei 66 Gonarthrosepatienten und Zustand vor sowie 12 bis 16 Wochen nach knieendoprothetischem Oberflächenersatz (63). Darüberhinaus wurde der WOMAC Fragebogen zur Konstruktvalidität verwendet. In dieser Untersuchung korrelierte der Funktionsindex mit der Arzteinschätzung der Funktionseinbusse, der selbst gewählten Gehgeschwindigkeit, dem Schmerz und dem Arthroseschweregradscore. Der Funktions- und Beeinträchtigungsindex korrelierten mit dem WOMAC. Zusammenfassend bewies der SMFA-D in der vorliegenden Untersuchung eine gute Validität und Änderungssensitivität bei Patienten mit Gonarthrose und wurde daher als Maß für die Funktion und Beeinträchtigung aus der Sicht des Patienten empfohlen.

Dass der WOMAC Fragebögen nicht nur im persönlichen Interview, sondern, wie auch in der vorliegenden Untersuchung, nach Zusendung per Post zuverlässig

eingesetzt werden kann, demonstrierten Jinks und Mitarbeiter in einer jüngst publizierten Studie(57). Um die Beeinträchtigung von Schmerz und Funktionseinschränkung in einer allgemeinen Population älterer Individuen zu testen, verschickten sie den Fragebogen zunächst an 320 Männer und Frauen älter als 50 Jahre. Nach dieser erfolgreichen Pilotstudie wurde der Fragebogen an 8995 Individuen der gleichen Altersgruppe versandt. Die Rückantwortquote war hoch und für die Skalen Schmerz und Funktion konnte eine hohe Reliabilität (>0.80) verzeichnet werden (57). In der Untersuchung an der Allgemeinpopulation gaben 14% der Befragten schwere Schmerzen im Knie, 20% eine deutliche Funktionseinschränkung, und 12% beides an. Als unabhängige Risikofaktoren wurden hohes Alter (>75 Jahre), Depression, bilaterale Knieverletzung sowie Adipositas angegeben. Zusammenfassend wurde der WOMAC Fragebogen als zuverlässiges und vorteilhaftes Instrument für Patientenumfragen per Post angegeben (57).

Bisher veröffentlichte Untersuchungen beschreiben Ergebnisse mit dem WOMAC Fragebogen fast ausschliesslich in Patientenkollektiven nach Kniegelenksersatz (120, 34, 61). Die vorliegende Studie ist unseres Wissens nach die erste, bei der der WOMAC Fragebogen in Kombination mit dem SMFA Fragebogen bei Patienten nach gelenkerhaltender Operation eingesetzt wurde. Diese retrospektive Untersuchung wurde an Patienten mit multilokulärem und unilokulärem Knorpelschaden sowie an gesunden Probanden durchgeführt. Den Teilnehmern der Studie wurden die oben aufgeführten Fragebögen per Post zugesandt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 33 Monate und die Rückantwortquote war mit 80.3% ausreichend hoch.

Bezüglich unserer Ergebnisse des WOMAC Fragebogens konnte ein signifikanter Unterschied sowohl beim Globalscore ($p<0.001$) als auch bei den einzelnen Domänen der Schmerz- ($p<0.001$), Steifigkeits- ($p=0.025$) und Funktionsscores ($p<0.001$) bei Patienten mit multilokulärem Knorpelschaden im Vergleich zu den Kontrollpersonen verzeichnet werden. Bei Patienten mit unilokulärem Knorpelschaden bestand ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollgruppe bezüglich der Globalscores ($p=0.033$) sowie für die Domänen für Schmerz ($p=0.035$) und Funktion ($p=0.031$). An dieser Stelle sollte erwähnt werden, dass selbst die Patientengruppe mit multilokulärem Knorpelschaden einen insgesamt niedrigen postoperativen Globalscore (2,82 auf einer Skala von 0-10) aufwies. Die Tatsache, dass selbst bei niedrigen

Globalscores ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen verzeichnet werden konnte, unterstreicht die Sensitivität des WOMAC Scores bei diesem Patientenkollektiv. Zusätzlich weist der niedrige Globalscore in unserer retrospektiven Studie sowohl bei Patienten mit multilokulärem Knorpelschaden als auch bei Patienten mit Osteochondrosis dissecans auf ein subjektiv positiv beurteiltes postoperatives Ergebnis hin.

Um die Ergebnisse bezüglich der kniespezifischen Fragen (Treppe hinunter/hinaufsteigen, Aufstehen, Stehen, Gehen auf ebenem Boden) detaillierter zu analysieren, wurden zusätzlich die Score-Differenzen dieser selektierten Fragen zwischen den drei Gruppen miteinander verglichen. Patienten mit multilokulärem Knorpelschäden unterschieden sich in allen untersuchten Tätigkeiten signifikant ($p < 0.001$) von der Kontrollgruppe, während zwischen Patienten mit unilokulärem Defekt und der Kontrollgruppe lediglich signifikante Unterschiede beim Treppenabsteigen ($p = 0.043$) und Stehen ($p = 0.02$) sowie Gehen auf ebenem Boden ($p = 0.024$) bestanden.

Dies ist möglicherweise dadurch zu interpretieren, dass die Defekte bei unilokuläre Läsion in der Regel die Hauptbelastungszonen der Femurkondylen betreffen, welche in Knie- Streckung belastet werden, während multilokuläre Defekte meist auch den femoro-patellar Gelenkabschnitt erfassen, der wiederum in Beugung wie beim Treppaufsteigen und Aufstehen aus dem Sitzen belastet wird.

Anders als bei der Betrachtung des Gesamtscores unterschieden sich die beiden Patientengruppen in dieser Detailanalyse nicht signifikant voneinander. Dies wird von uns durch die Differenz der Patientenzahlen in den beiden Gruppen erklärt, da die Zahlen bei einer Quote von 4,9% beschwerdefreien Patienten in Gruppe I im Vergleich zu 25% in Gruppe II bei gleich starken Gruppen verändern dürfte. Interessanterweise gaben bei der vorliegenden Erhebung des WOMAC- Scores auch 2 von 30 Befragten (6,7%) der Kontrollgruppe, die sich vor der Erhebung als kniegesund bezeichneten, Beschwerden bei leichten und sogar 16 von 30 Befragten (53,3%) Beschwerden bei schweren Arbeiten an. Dies lässt, wie auch die Gesamtzahlen des Score (Globalscore) für die Kontrollgruppe, den Schluss zu, dass hier die Ergebnisse trotz der Aussage von Stucki et al (110), dass der Index nur die Symptomatik und Funktionseinschränkung in einem Zielgelenk erfasst, entweder von nicht- knie-assoziierten Faktoren beeinflusst

werden oder die Beantwortung der Eingangsfrage zur Kontrollgruppe („kniegesund“) nicht korrekt beantwortet wurde.

Bezüglich des SMFA Fragebogens konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen I und III im Funktions- (Bereiche tägliche Aktivität, emotionaler Zustand, Mobilität: jeweils $p < 0.001$, Arm- und Handfunktion $p = 0.02$) und Beeinträchtigungsindex ($p < 0.001$) festgestellt werden. Bei der Betrachtung der Gruppen II und III konnte ein signifikanter Unterschied lediglich in den Bereichen tägliche Aktivität ($p = 0.029$), emotionaler Zustand ($p = 0.028$) sowie Mobilität ($p = 0.04$) festgestellt werden. Beim Vergleich der Gruppen I und II bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Bereichen des Funktionsindex (Bereiche tägliche Aktivität: $p = 0.074$, emotionaler Zustand: 0.076 , Arm- und Handfunktion: $p = 0.67$, Mobilität: $p = 0.12$). Interessanterweise war der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen beim Beeinträchtigungsindex statistisch signifikant ($p = 0.031$).

Ein interessanter und wichtiger Aspekt bei der Beurteilung des postoperativen Ergebnisses liegt in der Korrelation zwischen objektivierbaren Parametern und der subjektiven Beurteilung durch den Patienten. Um dieser Frage nachzugehen, führten Witvrouw und Mitarbeiter eine retrospektive Multicenterstudie an Patienten nach Kniegelenksersatz durch (120). Die Untersuchung wurde an 128 Patienten mit einer mittleren Follow-up Dauer von 41 Monaten durchgeführt. Als subjektives Messinstrument wurde der WOMAC, und als objektiver Test zur Beurteilung der Gehfunktion sowie der täglichen Aktivität der DynaPort Knietest eingesetzt. Die objektiven Parameter zeigten nur eine schwache Korrelation mit abnormalen WOMAC scores mit Koeffizienten von 0.343, 0.246 und 0.269 für Funktion, Steifigkeit und Schmerz. Diese Ergebnisse demonstrieren, dass neben objektiven Faktoren auch andere, subjektive Parameter die WOMAC–Ergebnisse beeinflussen.

Ein wichtiger Faktor, der zu diesen Parametern zählt, ist der Faktor der Patientenerwartung bezüglich des postoperativen Ergebnisses. Um die Beziehung zwischen Patientenerwartung und Lebensqualität sowie allgemeiner Zufriedenheit nach Hüft- und Kniegelenksersatz zu untersuchen, führten Mahomed und Mitarbeiter eine prospektive Kohortenstudie an 191 Patienten (102 nach Hüftgelenksersatz und 89 nach Kniegelenksersatz, mittleres Alter 66 Jahre) durch (69). Die Patienten erhielten

präoperativ sowie 6 Monate postoperativ den SF-36 Fragebogen zur Lebensqualität, den WOMAC-Fragebogen, sowie einen Fragebogen zur Beurteilung der Zufriedenheit. Postoperativ war bei allen Patienten eine deutliche Verbesserung der WOMAC und des SF-36 scores zu verzeichnen. Die Patientenerwartung bezüglich der Operation korrelierte nicht mit Alter, Geschlecht, Familienstand, Rasse, oder präoperativem Gesundheitszustand. Die Erwartung einer kompletten postoperativen Schmerzfremheit hingegen stellte einen unabhängigen Prediktor einer besseren Körperfunktion und Schmerzverbesserung nach 6 Monaten dar. Ein besseres Verständnis der subjektiven Faktoren der Patienten, inklusive der Erwartung bezüglich des Ergebnisses, könnte daher zur Verbesserung und Unterstützung der postoperativen Phase beitragen. Eine weitere Studie, die den positiven Placeboeffekt bei Patienten mit Osteoarthritis des Kniegelenkes deutlich macht, wurde jüngst von Moseley und Mitarbeitern publiziert: 180 Patienten mit Osteoarthritis des Kniegelenkes wurden in folgende Gruppen randomisiert: arthroskopisches Debridement, arthroskopische Lavage sowie Placebooperation, bei der lediglich eine Hautinzision durchgeführt wurde. Der Nachuntersuchungszeitraum betrug bis zu 24 Monate. Funktionelle und subjektive Ergebnisse wurden mittels fünf verschiedener Fragebögen erfasst. Überraschenderweise konnte keiner der Interventionsgruppen zu keinem Zeitpunkt eine bessere Funktion oder eine deutlichere Schmerzverminderung im Vergleich mit der Placebogruppe aufweisen (81). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass in dieser kontrollierten Studie bei Patienten mit Osteoarthritis des Kniegelenkes die Ergebnisse nach arthroskopischer Lavage oder arthroskopischem Debridement nicht besser als der Placeboeingriff waren.

Obwohl die Gewinnung klinischer Daten mittels Fragebögen einfach durchzuführen ist, sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass bei dieser Form der Datenerhebung auch Nachteile zu verzeichnen sind. Diese umfassen fehlende Daten und Antworten, Missverständnisse seitens des Patienten sowie Kosten für Produktion oder Kauf der Bögen, Dateneingabe oder –Speicherung (99). Die Autoren machen daher auf die Notwendigkeit weiterer randomisierter Vergleichsstudien aufmerksam.

Die funktionellen Ergebnisse nach Knorpel- Knochen- Transplantation im Vergleich zu einem kniegesunden Kollektiv in der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Methode insbesondere bei multilokulären Knorpelschäden, jedoch auch bei umschriebenen Läsionen, keine vollständige Wiederherstellung der „Alltagstauglichkeit“ der betroffenen Gelenke in Bezug auf dem Gesamtkollektiv zulässt. Diese Tatsache wird in unserer Arbeit sowohl durch die Ergebnisse vom WOMAC- Fragebogen, als auch durch die, des SMFA- Fragebogens bestätigt. Die Verwendung der zwei unterschiedlichen Messinstrumente erlaubt uns eine bessere Aussage über die subjektive Beschwerden der Patienten. Aufgrund der bisherigen Literaturangaben und unserer Ergebnisse betrachten wir den Einsatz solcher Fragebögen als sinnvoll. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der hier vorgestellten klinischen Studie, dass mit der autologen Knorpel- Knochen- Transplantation bei multi- wie auch unilokulären Knorpelläsionen im Vergleich zu einem Knie- gesunden Kontroll- Kollektiv keine Normalisierung der physischen Funktion und Belastbarkeit des Kniegelenkes erzielt werden kann. Einschränkend muss bemerkt werden, dass in dieser Arbeit das Ausmass einer möglichen Verbesserung der Beschwerden nicht erfasst wurde. Die Ergebnisse zeigen dennoch Differenzen auf zu den meisten der oben zitierten Arbeiten, die hauptsächlich objektive Parameter bei der Gelenkuntersuchung berücksichtigten und nicht die Bewertung des Behandlungsergebnisses durch den Patienten selbst. Eine ausführliche Aufklärung des Patienten würde dazu beitragen ihm ein genaueres Bild dessen Behandlung zu schaffen. Die Ergebnisse werden dadurch genauer erfasst da die subjektive Erwartungshaltung des Patienten mitberücksichtigt wird.

Bei Patienten nach gelenkerhaltender Knieoperation liegen bisher nur ungenügende Informationen über die subjektive Beurteilung des postoperativen Verlaufes sowie der Lebensqualität vor. Diese Tatsache unterstreicht die Notwendigkeit, unser Wissen in diesem Gebiet zu erweitern und wertvolle Daten in die Optimierung unserer operativen Therapie einfließen zu lassen und somit zur Verbesserung möglichst vieler Aspekte der Lebensqualität unserer Patienten, inklusive des Arzt-Patienten-Verhältnisses, beizutragen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

„Knorpelschäden heilen nicht“. Die Tatsache, dass eine Vielzahl von operativen Methoden zur Behandlung des Knorpelschadens im Kniegelenk zur Verfügung stehen, deutet darauf hin, dass eine optimale Therapie noch nicht existiert. Bei der Entwicklung und Ergebnisbewertung neuer operativer Techniken gewinnt neben objektivierbaren funktionellen Aspekten die subjektive Beurteilung durch den Patienten immer mehr an Bedeutung.

In der vorliegenden Studie wurden 66 Patienten, welche sich im Zeitraum 4/1998 bis 9/2000 einer Knorpel-Knochen Transplantation am Kniegelenk unterzogen, sowie 30 gesunde Probanden, welche als Kontrollgruppe dienten, mittels zweier Fragebögen nach ihrer Beurteilung der Situation des Kniegelenkes, inklusive der funktionellen Einschränkung, befragt. Der mittlere Nachuntersuchungszeitraum betrug 33 (24-54) Monate. Bei den Fragebögen handelt es sich um den WOMAC- sowie den SMFA-Fragebogen, welche in der Literatur als validierte und reliable Messinstrumente beschrieben sind. Die Fragebögen wurden den Patienten und Probanden per Post zugesandt. Die Rückantwortrate betrug 80.3%. Von den 53 auswertbaren Patienten hatten 41 multilokuläre und 12 unilokuläre Knorpeldefekte.

Bezüglich des WOMAC Fragebogens konnte beim Vergleich der Globalscores ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen (multi- und unilokuläre Knorpeldefekte) und der Kontrollgruppe festgestellt werden (p -Werte jeweils $p < 0.001$ und 0.03). Bezüglich der Werte der Bereiche Schmerz, Steifigkeit und Funktion, welche der WOMAC-Fragebogen beinhaltet, fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit multilokulärem Knorpelschaden und der Kontrollgruppe in allen drei Bereichen (Schmerz: $p < 0.001$, Steifigkeit: $p = 0.025$, Funktion $p < 0.001$). Beim Vergleich der Patienten mit unilokulärem Knorpelschaden und der Kontrollgruppe fanden sich signifikante Unterschiede für die Bereiche Schmerz ($p = 0.035$) sowie Funktion ($p = 0.031$).

Der SMFA-Fragebögen beinhaltet einen Funktionsindex, welcher sich aus den Bereichen tägliche Aktivität, emotionaler Zustand, Arm-Handfunktion, und Mobilität

zusammensetzt, sowie einen Beeinträchtigungsindex. Zwischen den Patienten mit multilokulärem Knorpelschäden und der Kontrollgruppe liessen sich für alle Bereiche des Funktionsindex sowie für den Beeinträchtigungsindex signifikante Unterschiede feststellen (p-Werte für alle oben beschriebenen Bereiche <0.001 , mit Ausnahme der Arm-Handfunktion: $p=0.02$). Beim Vergleich der Patienten mit unilokulärem Knorpelschaden mit der Kontrollgruppe resultierten signifikante Unterschiede in den Bereichen tägliche Aktivität ($p=0.029$), emotionaler Zustand ($p=0.028$) und Mobilität ($p=0.04$).

In der vorliegenden Studie wurde erstmalig die subjektive Beurteilung anhand zweier in der Literatur beschriebener, reliabler und validierter Fragebögen bei Patienten mit uni- und multilokulärem Knorpelschaden und Zustand nach Knorpel-Knochen-Transplantation sowie bei gesunden Probanden untersucht. Obwohl die Patienten von vorneherein niedrige Scores erreichten, was für ein positives postoperatives Ergebnis dieses Operationsverfahrens spricht, konnten selbst feine Unterschiede zwischen den Gruppen registriert werden. Dies unterstreicht die Sensitivität der in der Studie verwendeten Fragebögen.

Zusammenfassend macht die vorliegende Studie deutlich, dass derzeit zuverlässige Instrumente zur subjektiven Beurteilung der postoperativen Situation des Patienten mit Kniegelenksschaden zur Verfügung stehen. Durch die zunehmende Bedeutung der Faktoren Lebensqualität und patientenzentrierte Beurteilung eröffnen sich neue Möglichkeiten in der klinischen Forschung. Ziel zukünftiger Bemühungen sollte sein, die Instrumente zu optimieren, Ergebnisse im Rahmen von multizentrierten Studien zu gewinnen und in wissenschaftlich korrekter Form auszuwerten und zu interpretieren. Nur auf diesem Wege können wir neue Einsichten gewinnen, die uns dem Ziel der Verbesserung unserer Behandlungsmöglichkeiten sowie möglichst vieler Aspekte der Lebensqualität unserer Patienten näher bringen.

VI. LITERATUR

1. Agneskirchner JD, Brucker P, Burkart A, Imhoff AB. (2002) Large osteochondral defects of the femoral condyle: press-fit transplantation of the posterior femoral condyle (MEGA-OATS). *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 10: 160-8
2. Aigner T, Stoss H, Weseloh G, Zeiler G, von der Mark K (1992) Activation of collagen type II expression in osteoarthritic and rheumatoid cartilage. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 62: 337-45
3. Aigner T, Bertling W, Stöß H, Weseloh G, Mark K von der (1993) Independent expression of fibrill-forming collagens I, II and III in chondrocytes in human osteoarthritic cartilage. *J Clin Invest* 91 : 829-837
4. Akizuki S., Mow V.C., Muller F., et al. (1986) Tensile properties of human knee joint cartilage: The influence of ionic conditions, weight bearing and fibrillation on the tensile modulus; *J Orthop Res* 4: 379-392
5. Altman RD. (1987) Overview of osteoarthritis. *Am J Med* 83: 65-9
6. Athanasiou KA, Fischer R, Niederauer GG, Puhl W. (1995) Effects of excimer laser on healing of articular cartilage in rabbits. *J Orthop Res* 13: 483-94
7. Attmanspacher W, Dittrich V, Stedtfeld HW. (2000) Klinische Erfahrungen und kurzfristige Ergebnisse mit OATS. *Arthroskopie* 13: 103-8
8. Baltzer AW, Becker C, Liebau C, Krauspe R, Merk HR. (2000) Knorpel-Knochen-Transplantation am oberen Sprunggelenk. *Arthroskopie* 13: 109-12
9. Bauer M, Jackson RW. (1988) Chondral lesions of the femoral condyles: a system of arthroscopic classification. *Arthroscopy* 4: 97-102

10. Baumgaertner MR, Cannon WD Jr, Vittori JM, Schmidt ES, Maurer RC. (1990) Arthroscopic debridement of the arthritic knee. *Clin Orthop* 253: 197-202
11. Bellamy N. (1989) Pain assessment in osteoarthritis: experience with the WOMAC osteoarthritis index. *Semin Arthritis Rheum* 18: 14-7
12. Bellamy N, Buchanan WW. (1986) A preliminary evaluation of the dimensionality and clinical importance of pain and disability in osteoarthritis of the hip and knee. *Clin Rheumatol* 5: 231-41
13. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. (1988) Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 15: 1833-40
14. Bellamy N, Kean WF, Buchanan WW, Gercz-Simon E, Campbell J. (1992) Double blind randomized controlled trial of sodium meclofenamate (Meclomen) and diclofenac sodium (Voltaren): post validation reapplication of the WOMAC Osteoarthritis Index. *J Rheumatol* 19: 153-9
15. Bellamy N. (2002) WOMAC: A 20-Year Experiential Review of a Patient-Centered Self-Reported Health Status Questionnaire. *J Rheumatol* 29: 2473-6
16. Bentley G, Greer RB. (1971) Homotransplantation of isolated epiphyseal and articular cartilage chondrocytes into joint surfaces of rabbits. *Nature* 230: 385-8
17. Bobic V. (1996) Arthroscopic osteochondral autograft transplantation in anterior cruciate ligament reconstruction: a preliminary clinical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 3: 262-4

18. Bobic V. (1999) Autologous osteo-chondral grafts in the management of articular cartilage lesions Orthopäde 28: 19-25
19. Boes L, Ellermann A, Aus dem Spring ES (2000) Ergebnisse und Komplikationen mit dem OATS-Instrumentarium. Arthroskopie 13: 99-103
20. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. (1994) Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. N Engl J Med 331: 889-95
21. Brittberg M. Autologous chondrocyte transplantation. (1999) Clin Orthop 367: 147-55
22. Brown TD, Pope DF, Hale JE, Buckwalter JA, Brand RA (1991) Effects of osteochondral defect size on cartilage contact stress. J Orthop Res 9: 559-567
23. Buckwalter JA, Lohmander S. (1994) Operative treatment of osteoarthritis. Current practice and future development. J Bone Joint Surg Am 76: 1405-18
24. Buckwalter JA, Mankin HJ (1997) Articular cartilage. Part I : Tissue design and chondrocyte-matrix interactions. J Bone Joint Surg AM 79 : 600-611
25. Buckwalter JA, Mankin HJ (1998) Articular cartilage repair and transplantation. Arthritis Rheum 41 : 1331-1342
26. Burkart AC, Schoettle PB, Imhoff AB (2001): Operative Therapiemöglichkeiten des Knorpelschadens. Unfallchirurg 104: 798-807
27. Chesterman PJ, Smith AU. (1968) Homotransplantation of articular cartilage and isolated chondrocytes. An experimental study in rabbits. J Bone Joint Surg Br 50: 184-97

28. Collier MA, Haugland LM, Bellamy J, Johnson LL, Rohrer MD, Walls RC, Bartels KE. (1993) Effects of holmium:YAG laser on equine articular cartilage and subchondral bone adjacent to traumatic lesions: a histopathological assessment. *Arthroscopy* 9: 536-45
29. Costell M, Gustafsson E, Aszodi A, Morgelin M, Bloch W, Hunziker E, Addicks K, Timpl R, Fessler R (1999) Perlecan maintains the integrity of cartilage and some basement membranes. *J Cell Biol* 29: 1109-22
30. Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG. (1997) Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy* 13: 456-460
31. Draenert K, Draenert Y (1988): A new procedure for bone biopsies and cartilage and bone transplantation. *Sandorama III / IV*: 33-40
32. Evcik D, Sonel B. (2002) Effectiveness of a home-based exercise therapy and walking program on osteoarthritis of the knee. *Rheumatol Int* 22: 103-6
33. Felson DT (1998) Epidemiology of osteoarthritis. In : Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS (Hrsg.) *Osteoarthritis*. Oxford University press, Oxford, New York, Tokio: 13-22
34. Fortin PR, Penrod JR, Clarke AE, St-Pierre Y, Joseph L, Belisle P, Liang MH, Ferland D, Phillips CB, Mahomed N, Tanzer M, Sledge C, Fossel AH, Katz JN. (2002) Timing of total joint replacement affects clinical outcomes among patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum* 46: 3327-30
35. Friedlaender GE, Strong DM, Tomford WW, Mankin HJ. (1999) Long-term follow-up of patients with osteochondral allografts. A correlation between immunologic responses and clinical outcome. *Orthop Clin North Am* 30: 583-8

36. Fritsch KG, Josimovic´-Alasvic´O (1999) Chondroneogenese durch autologe Chondrozytentransplantation (ACT). *Arthroskopie* 12 : 43-49
37. Garrett JC. (1986) Treatment of osteochondral defects of the distal femur with fresh osteochondral allografts: a preliminary report. *Arthroscopy* 2: 222-6
38. Ghazavi MT, Pritzker KP, Davis AM, Gross AE. (1997) Fresh osteochondral allografts for post-traumatic osteochondral defects of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 79: 1008-13
39. Gillquist J, Messner K (1999) Anterior cruciate ligament reconstruction and the long-term incidence of gonarthrosis. *Sports Med* 27: 143-156
40. Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, Bockow B, Markenson J, Ko A, DeTora L, Curtis S, Geissler L, Gertz BJ; Protocol 007 Study Group. (2002) Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology* 41: 1052-61
41. Goymann V : Abrasionsarthroplastik. *Orthopäde* (1999)28 : 11-18
42. Hangody L , Kish G, Karpati Z, Szerb I, Udvarhelyi I, Toth J, Dioszegi Z, Kendik Z (1997): Autogenous osteochondral graft technique for replacing knee cartilage defects. *Orthop Intern* 5: 175-181
43. Hangody L, Kish G, Karpati Z, Udvarhelyi I, Szigeti I, Bely M. (1998) Mosaicplasty for the treatment of articular cartilage defects: application in clinical practice. *Orthopedics* 21: 751-6
44. Hangody L, Kish G, Modis L, Szerb I, Gaspar L, Dioszegi Z, Kendik Z. (2001) Mosaicplasty for the treatment of osteochondritis dissecans of the talus: two to seven year results in 36 patients. *Foot Ankle Int* 22: 552-8

45. Hardaker WT Jr, Garrett WE Jr, Bassett FH. (1990) Evaluation of acute traumatic hemarthrosis of the knee joint. *South Med J* 83: 640-4
46. Hardya PA, Newmark R, Liu YM, Meier D, Norris S, Piraino DW, Shah A. (2000) The influence of the resolution and contrast on measuring the articular cartilage volume in magnetic resonance images. *Magn Reson Imaging* 18: 965-72
47. Herman JH, Khosla RC. (1988) In vitro effects of Nd:YAG laser radiation on cartilage metabolism. *J Rheumatol* 15: 1818-26
48. Holtzer H, Abbott J, Lash J, Holtzer S (1960): The loss of phenotypic traits by differentiated cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 46: 1533-42
49. Homminga GN, Bulstra SK, Bouwmeester PSM, Van der Linden AJ (1990) Perichondrial grafting for cartilage lesions of the knee. *J Bone Joint Surg* 72B : 1003-07
50. Hopkinson W, Mitchell W (1985): Chondral fractures of the knee. *Am J Sports Med* 13: 309-312
51. Hubbard MJ. (1996) Articular debridement versus washout for degeneration of the medial femoral condyle. A five-year study. *J Bone Joint Surg Br* 78: 217-9
52. Hunziker EB, Rosenberg LC. (1996) Repair of partial-thickness defects in articular cartilage: cell recruitment from the synovial membrane. *J Bone Joint Surg Am* 78: 721-33
53. Imhoff AB, Burkart A, Ottl GM. (1999) Transfer of the posterior femoral condyle. First experience with a salvage operation *Orthopade* 28: 45-51
54. Jackson RW. (1991) Arthroscopic treatment of degenerative arthritis. In: McGinty JB (ed.) *Operative arthroscopy*. Raven Press, New York, pp. 319-323

55. Jäger M, Wild A, Fuss M, Werner A, Krauspe R. (2002) Vorteile von Biomatrices bei der Chondrogenese von pluripotenten mesenchymalen Stammzellen. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 140: 681-9
56. Jerosch J, Filler T, Peuker E. (2000) Is there an option for harvesting autologous osteochondral grafts without damaging weight-bearing areas in the knee joint? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 8: 237-40
57. Jinks C, Jordan K, Croft P. (2002) Measuring the population impact of knee pain and disability with the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). *Pain* 100: 55-64
58. Johnson LL. (1991) Arthroscopic abrasion arthroplasty. In: McGinty JB (ed.) *Operative arthroscopy*. Raven Press, New York, pp. 341-360
59. Kempson G.E., Muir H., Pollard C., Tuke M. (1973) The tensile properties of the cartilage of human femoral condyles related to the content of collagen and glycosaminoglycan; *Biochem Biophys Acta* 297: 465-472
60. Kim HK, Moran ME, Salter RB. (1991) The potential for regeneration of articular cartilage in defects created by chondral shaving and subchondral abrasion. An experimental investigation in rabbits. *J Bone Joint Surg Am* 73: 1301-15
61. Kladny B, Albrecht C, Haase I, Swoboda B. (2002) Outcome of inpatient rehabilitation following total knee replacement using the HSS-Score. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 140: 37-41
62. Klagsbrun M. (1979) Large-scale preparation of chondrocytes. *Methods Enzymol* 58: 560-4

63. König A, Kirschner S, Walther M, Böhm D, Faller H. (2000) I. Cultural adaptation, practicability and reliability evaluation of the Musculoskeletal Functional Assessment Questionnaire Z Orthop Ihre Grenzgeb 138: 295-301
64. König A, Walther M, Matzer M, Heesen T, Kirschner S, Faller H. (2000) II. Validity and sensitivity to change of the Musculoskeletal Functional Assessment Questionnaire in primary gonarthrosis and total endoprosthetic joint replacement Z Orthop Ihre Grenzgeb 138: 302-5
65. Laprell H, Petersen W. (2001) Autologous osteochondral transplantation using the diamond bone-cutting system (DBCS): 6-12 years' follow-up of 35 patients with osteochondral defects at the knee joint. Arch Orthop Trauma Surg 121: 248-53
66. Liebau C, Kraemer R, Haak H, Baltzer A, Arnold J, Merk H, Krauspe R. (2000) Technik der autologen Knorpel-Knochen-Transplantation. Arthroskopie 13: 94-98
67. Lippiello L, Chakkalakal D, Connolly JF. (1990) Pulsing direct current-induced repair of articular cartilage in rabbit osteochondral defects. J Orthop Res 8: 266-75
68. Malinin TI, Mnamneh W, Lo HK, Hinkle DK. (1994) Cryopreservation of articular cartilage. Ultrastructural observations and long-term results of experimental distal femoral transplantation. Clin Orthop 303: 18-32
69. Mahomed NN, Liang MH, Cook EF, Daltroy LH, Fortin PR, Fossel AH, Katz JN. (2002) The importance of patient expectations in predicting functional outcomes after total joint arthroplasty. J Rheumatol 29: 1273-9
70. Maletius W, Aigner T (1999) Morphologie und Molekularpathologie der Osteoarthrose. Arthroskopie 12: 3-8

71. Mankin HJ (1982) The response of articular cartilage to mechanical injury. *Journal Bone Joint Surg Am* 64: 460-66
72. Matsusue Y, Yamamuro T, Hama H. (1993) Arthroscopic multiple osteochondral transplantation to the chondral defect in the knee associated with anterior cruciate ligament disruption. *Arthroscopy* 9: 318-21
73. Meachim G, Roberts C. (1971) Repair of the joint surface from subarticular tissue in the rabbit knee. *J Anat* 109: 317-27
74. Mandler M, Eich-Bender SG, Vaughan L, Winterhalter KH, Bruckner P (1989) Cartilage contains mixed fibrils of collagen types II, IX, and XI. *J Cell Biol.* 108: 191-7.
75. Messner K, Maletius W (1996): The long-term prognosis for severe damage to weight-bearing cartilage in the knee. *Acta Orthop Scand* 67: 165-168
76. Minas T. (1998) Chondrocyte implantation in the repair of chondral lesions of the knee: economics and quality of life. *Am J Orthop* 27: 739-44
77. Mohr W (1984) *Gelenkkränkheiten*. Thieme Verlag, Stuttgart, New York
78. Mohr W (1986) Pathomorphologische Aspekte zur konservativen Therapie der Arthrose. *Orthopäde* 15 : 366-378
79. Moller HD, Fu FH, Niyibizi C, Studer RK, Georgescu HJ, Robbins PD, Evans CH. (2000) TGF-beta-1 gene transfer in joint cartilage cells. Stimulating effect in extracellular matrix synthesis *Orthopäde* 29: 75-9
80. Morrone G, Guzzardella GA, Tigani D, Torricelli P, Fini M, Giardino R. (2000) Biostimulation of human chondrocytes with Ga-Al-As diode laser: 'in vitro' research. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 28: 193-201

81. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, Hollingsworth JC, Ashton CM, Wray NP. (2002) A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 347: 81-8
82. Mow VC, Holmes MH, Lai WM (1984) Fluid transport and mechanical properties of articular cartilage: a review. *J Biomech* 17: 377-94
83. Müller B, Kohn D (1999) Indikation und Durchführung der Knorpel-Knochenanbohrung nach Pridie. *Orthopäde* 28: 4-10
84. O` Driscoll SW, Fitzsimmons JS (2001) Therole of periosteum in cartilage repair *Clin. Orthop.* 391 S: 190-207
85. Otte P (2001) Der Arthrose-Prozeß. Teil 1: Osteochondrale Strukturen. Novartis Pharma Verlag, Nürnberg, 13-66
86. Otterness IG, Weiner E, Swindell AC, Zimmerer RO, Ionescu M, Poole AR. (2001) An analysis of 14 molecular markers for monitoring osteoarthritis. Relationship of the markers to clinical end-points. *Osteoarthritis Cartilage* 9: 224-31
87. Outerbridge RE. (2001) The etiology of chondromalacia patellae. 1961. *Clin Orthop* 389: 5-8
88. Outerbridge HK, Outerbridge AR, Outerbridge RE. (1995) The use of a lateral patellar autologous graft for the repair of a large osteochondral defect in the knee. *J Bone Joint Surg Am* 77: 65-72
89. Pelinkovic D, Horas U, Engelhard M, Lee JY, Huard J, Fu FH. (2002) Gene therapy for cartilage repair. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 140: 153-9

90. Peterson L, Minas T, Brittberg M, Nilsson A, Sjogren-Jansson E, Lindahl A. (2000) Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. Clin Orthop 374: 212-34
91. Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A. (2002) Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. Am J Sports Med 2002 30: 2-12
92. Perka C, Schultz O, Sittinger M, Zippel H (2000) Chondrozytentransplantation in PGLA/Polydioxanon-Vliesen. Orthopäde 29: 112-119
93. Poole A.R.(2001): Cartilage in health and disease. In: Koopman W (ed.): Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology. Ed 14, Vol 1 New York, Lippincott Williams and Wilkins 2260-2284
94. Pullig O, Pfander D, Swoboda B (2001) Molecular principles of induction and progression of arthrosis. Orthopäde 30: 825-33
95. Radin EL, Ehrlich MG, Chernack R, Abernethy P, Paul IL, Rose RM (1978) Effect of repetitive impulse loading on the knee joints of rabbits. Clin. Orthop. 131: 288-293
96. Rudert M, Hirschmann F, Wirth CJ (1999) Wachstumsverhalten von Chondrozyten auf unterschiedlichen Trägersubstanzen. Orthopäde 28: 68-75
97. Saase J von, Romunde J von, Cats L, Vandenbroucke J, Valkenburg H (1989) Epidemiology of osteoarthritis. Zoetemeer survey : comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. Ann Rheum Dis 48: 271-280
98. Sahlstrom A, Johnell O, Redlund-Johnell I (1997) The natural course of osteoarthritis of the knee. Clin Orthop 340: 152-157

99. Saleh KJ, Radosevich DM, Kassim RA, Moussa M, Dykes D, Bottolfson H, Gioe TJ, Robinson H. (2002) Comparison of commonly used orthopaedic outcome measures using palm-top computers and paper surveys. J Orthop Res 20: 1146-51
100. Schatz KD (2001) Erste Erfahrungen mit matrixassistierter Knorpelzelltransplantation. arthritis and rheuma 21: 262-268
101. Schenk RC, Goodnight JM (1996) Current concepts review : Osteochondrosis dissecans. J Bone Joint Surg Am 78: 439 - 456
102. Schultze M, Kuettner KE, Cole AA (2000) Adulte humane Chondrozyten in Alginatkultur. Beibehaltung des Phänotyps für die weitere Anwendung in Transplantationsmodellen. Orthopäde 29: 100-107
103. Sellards RA, Nho SJ, Cole BJ (2002) Chondral injuries. Curr Opin Rheumatol 14: 134-141
104. Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ (1993) Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage. J Bone Joint Surg 75A : 532-553
105. Siebert CH, Miltner O, Schneider U, Wahner T, Koch S, Niedhart C. (2001) Healing of osteochondral transplants--animal experiment studies using a sheep model Z Orthop Ihre Grenzgeb 139: 382-6
106. Statistisches Bundesamt, Robert Koch-Institut (Internetseite www.rki.de), Gesundheitsberichterstellung des Bundes (1998) (www.gbe-bund.de), Kapitel 5.10 Arthrose, Zugangsdatum 1.1.2003

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

108. Steinwachs MR, Erggelet C, Lahm A, Guhlke-Steinwachs U. (1999) Clinical and cell biology aspects of autologous chondrocytes transplantation Unfallchirurg 102: 855-60

109. Stevenson S, Dannucci GA, Sharkey NA, Pool RR. (1989) The fate of articular cartilage after transplantation of fresh and cryopreserved tissue-antigen-matched and mismatched osteochondral allografts in dogs. J Bone Joint Surg Am 71: 1297-307

110. Stucki G, Meier D, Stucki S, Michel BA, Tyndall AG, Dick W, Theiler R. (1996) Evaluation of a German version of WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Arthrosis Index. Z Rheumatol 55: 40-9

111. Stucki G, Meier D, Stucki S, Michel BA, Tyndall AG, Elke R, Theiler R. (1996) Evaluation of a German questionnaire version of the Lequesne cox- and gonarthrosis indices. Z Rheumatol 55: 50-7

112. Swiontkowski MF, Engelberg R, Martin DP, Agel J. (1999) Short musculoskeletal function assessment questionnaire: validity, reliability, and responsiveness. J Bone Joint Surg Am 81: 1245-60

113. Swoboda B (2001) Aspekte der epidimiologischen Arthroseforschung. Orthopäde 30: 834-840

114. The cartilagestandart evaluation form / kneeand cartilage repairassessment (1998) NewsletterICRS (IssueSpring 98) : 5-8

115. Thomas KS, Muir KR, Doherty M, Jones AC, O'Reilly SC, Bassey EJ. (2002) Home based exercise programme for knee pain and knee osteoarthritis: randomised controlled trial. *BMJ* 325: 752-5
116. Thompson RC jr (1975) An experimental study of surface injury to articular cartilage and enzyme responses within the joint. *Clin Orthop* 107: 239-248
117. Venn M.F. (1979) Variation of chemical composition with age in human femoral head cartilage. *Ann Rheum Dis* 37: 168-174,
118. Wagner H (1964) Operative Behandlung der Osteochondrosis dissecans des Kniegelenkes. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 98: 333-355
119. Wagner H. (1972) Possibilities and experiences with cartilage transplantation. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 110: 705-8
120. Witvrouw E, Victor J, Bellemans J, Rock B, Van Lummel R, Van Der Slikke R, Verdonk R. (2002) A correlation study of objective functionality and WOMAC in total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 10: 347-51
121. Wildner M, Sangha O, Behrend C (2000) Wirtschaftlichkeitsuntersuchung zur autologen Chondrozytentransplantation. *Arthroskopie* 13: 123-131
122. Wildner M, Sangha O (1999) Epidemiologic and economic aspects of osteoarthritis. In : Grifka J, Oglivie-Harris DJ (Hrsg) *Osteoarthritis - fundamentals and strategies for joint-preserving treatment*. Springer, Berlin – Heidelberg –New York
123. Yamashita F, Sakakida K, Suzu F, Takai S. (1985) The transplantation of an autogeneic osteochondral fragment for osteochondritis dissecans of the knee. *Clin Orthop* 201: 43-50

124. Zacher J, Gursche A. (2001) Diagnosis of arthrosis Orthopäde 30: 841-7

VII. APPENDIX

APPENDIX 1:

Womac-D Arthroseindex Knie und Hüftgelenk
--

Datum:

Anleitung für Patienten

Sie werden nun gebeten, nach diesem Muster die Stärke Ihrer Schmerzen, Ihrer Steifigkeit oder Behinderung anzugeben. Bitte vergessen Sie nicht, je weiter rechts Sie das "X" ankreuzen, umso mehr Schmerzen, Steifigkeit oder Behinderung haben Sie.

A. Schmerzfragen

Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Stärke der Schmerzen in dem Gelenk, das behandelt werden soll. Bitte geben Sie für jede Frage die Stärke der Schmerzen an, die Sie in den letzten 2 Tagen verspürt haben. (Bitte kreuzen Sie die zutreffenden Kästchen an)

Wie starke Schmerzen haben Sie beim

1. Gehen auf ebenem Boden

Keine Schmerzen

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 Extreme Schmerzen

2. Treppen hinauf- oder hinuntersteigen

Keine Schmerzen

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 Extreme Schmerzen

3. Nachts im Bett

Keine Schmerzen

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 Extreme Schmerzen

4. Sitzen oder Liegen

Keine Schmerzen

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 Extreme Schmerzen

5. Aufrecht stehen

Keine Schmerzen

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 Extreme Schmerzen

B. Fragen zur Steifigkeit

Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Steifigkeit (nicht die Schmerzen) in dem Gelenk, das behandelt werden soll. Steifigkeit ist ein Gefühl von Einschränkung oder Langsamkeit in der Beweglichkeit, wenn Sie Ihre Gelenke bewegen. Bitte geben Sie für jede Frage die Stärke der Steifigkeit an, die Sie in den letzten 2 Tagen verspürt haben. (Bitte kreuzen Sie die zutreffenden Kästchen an).

1. Wie stark ist die Steifigkeit gerade nach dem Erwachen am Morgen?

Keine Steifigkeit

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 Extreme Steifigkeit

2. Wie stark ist Ihre Steifigkeit nach Sitzen, Liegen oder Ausruhen im späteren Verlauf des Tages?

Keine Steifigkeit

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 Extreme Steifigkeit

C. Fragen zur körperlichen Tätigkeit

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre körperliche Tätigkeit. Damit ist Ihre Fähigkeit gemeint, sich im Alltag zu bewegen und sich um sich selbst zu kümmern. Bitte geben Sie für jede der folgenden Aktivitäten den Schwierigkeitsgrad an, den Sie in den letzten 2 Tagen wegen Beschwerden in dem zu behandelnden Gelenk gehabt haben. (Bitte kreuzen Sie die zutreffenden Kästchen an).

1. Treppen hinuntersteigen

Keine Schwierigkeit

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 Extreme Schwierigkeit

2. Treppen hinaufsteigen

Keine Schwierigkeit

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 Extreme Schwierigkeit

3. Aufstehen vom Sitzen

Keine Schwierigkeit

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 Extreme Schwierigkeit

4. Stehen

Keine Schwierigkeit

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 Extreme Schwierigkeit

16. Anstrengende Hausarbeiten

Keine Schwierigkeit

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Extreme Schwierigkeit

17. Leichte Hausarbeiten

Keine Schwierigkeit

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Extreme Schwierigkeit

APPENDIX 2:

Funktionsfragebogen - Gelenkverletzung/Gelenkerkrankung (SMFA-D)

Anleitung zum Ausfüllen

Wir möchten gerne herausfinden, wie Sie mit Ihrer Gelenkverletzung oder Gelenkerkrankung in der letzten Woche zurecht gekommen sind. Wir würden gerne die Probleme kennenlernen, die Sie durch Ihre Gelenkverletzung / Gelenkerkrankung im täglichen Leben haben.

Bitte beantworten Sie jede Frage, indem Sie ein Kreuz in das Kästchen (**p**) machen, welches am ehesten für Sie zutrifft. Wenn Sie gerne eine Anmerkung zu einer Frage machen möchten, benutzen Sie bitte den Platz zwischen den Fragen. Bitte beantworten Sie **alle** Fragen, auch wenn manche Fragen sich vielleicht nicht auf Ihre Gelenkverletzung oder Gelenkerkrankung beziehen.

Bitte tragen Sie das heutige Datum ein: _____

Diese Fragen sollen feststellen, **wieviele** Schwierigkeiten Sie in dieser Woche bei Ihren alltäglichen Tätigkeiten wegen Ihrer Gelenkerkrankung oder Gelenkverletzung möglicherweise haben.

1. Wieviel Schwierigkeiten haben Sie, sich in einen tiefen Stuhl zu setzen oder aus einem tiefen Stuhl aufzustehen?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

2. Wie schwierig ist es für Sie, eine Medikamentenfläschchen (z. B. Hustensaft) oder Gläser zu öffnen?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

3. Wie schwierig ist es für Sie, Lebensmittel oder anderes einzukaufen?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

4. Wie schwierig ist es für Sie, Treppen zu steigen?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

5. Wie schwierig ist es für Sie, einen kraftvollen Faustschluß auszuführen?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

6. Wie schwierig ist es für Sie, in Dusche oder Badewanne hinein oder heraus zu steigen

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

7. Wie schwierig ist es für Sie, eine bequeme Einschlafposition zu finden?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

8. Wie schwierig ist es für Sie, sich zu bücken oder hinzuknien?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

9. Wie schwierig ist der Gebrauch von Knöpfen, Reißverschlüssen, Druckknöpfen oder Häkchen für Sie?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

10. Wie schwierig ist es für Sie, die Fingernägel zu schneiden?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

11. Wie schwierig ist es für Sie, sich anzuziehen?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

12. Wie schwierig ist es für Sie, zu gehen?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

13. Wie schwierig ist es für Sie, in Bewegung zu kommen, nachdem Sie gegessen haben oder gelegen waren?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

14. Wie schwierig ist es für Sie, alleine auszugehen?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

15. Wie schwierig ist es für Sie, Auto zu fahren?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

16. Wie schwierig ist die Körperhygiene auf der Toilette?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

17. Wie schwierig ist es für Sie, Knöpfe zu drehen oder Hebel zu bedienen (z.B. beim Öffnen von Türen oder Herunterkurbeln von Autofenstern)?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

18. Wie schwierig ist es für Sie, mit der Hand oder Maschine zu schreiben?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

19. Wie schwierig ist es für Sie, sich zu drehen?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

20. Wie schwierig ist es für Sie, Ihren normalen Freizeittätigkeiten, wie Radfahren, Joggen oder Spaziergehen nachzugehen?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

21. Wie schwierig ist es für Sie, Ihren normalen Freizeittätigkeiten, Hobbies, Gartenarbeit, Kartenspielen, Basteln oder Ausgehen mit Freunden nachzugehen?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

22. Wieviel Schwierigkeiten haben Sie mit Ihrer Sexualleben?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

23. Wie schwierig ist die Ausführung von leichter Haus- oder Gartenarbeit wie Staubwischen, Geschirrspülen oder Blumengießen für Sie?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

24. Wie schwierig ist die Ausführung von schwerer Haus- oder Gartenarbeit wie Bodenwischen, Staubsaugen und Rasenmähen für Sie?

Gar nicht schwierig	Ein wenig schwierig	Mäßig schwierig	Sehr schwierig	Unmöglich
p	p	p	p	p

25. Wie schwierig ist die Erledigung Ihrer normalen Arbeit (Berufs-/Erwerbstätigkeit, Hausarbeit oder ehrenamtliche Tätigkeiten) für Sie?

Gar nicht schwierig Ein wenig schwierig Mäßig schwierig Sehr schwierig Unmöglich
p **p** **p** **p** **p**

Diese Fragen erkundigen sich, **wie oft** Sie Probleme wegen Ihrer Gelenkerkrankung oder Gelenkverletzung in dieser Woche haben.

26. Wie oft hinken Sie beim Gehen?

Niemals Selten Gelegentlich Meistens Immer
p **p** **p** **p** **p**

27. Wie oft vermeiden Sie den Gebrauch Ihres schmerzhaften Armes, Beines oder Rückens?

Niemals Selten Gelegentlich Meistens Immer
p **p** **p** **p** **p**

28. Wie oft blockiert Ihr Bein oder knickt Ihnen das Bein weg?

Niemals Selten Gelegentlich Meistens Immer
p **p** **p** **p** **p**

29. Wie oft haben Sie Probleme mit der Konzentration?

Niemals Selten Gelegentlich Meistens Immer
p **p** **p** **p** **p**

30. Wie oft tun Sie an einem Tag zuviel und sind am nächsten Tag hiervon noch beeinträchtigt?

Niemals Selten Gelegentlich Meistens Immer
p **p** **p** **p** **p**

31. Wie oft reagieren Sie auf Ihre Umgebung gereizt, z. B. schnauzen Leute an, geben spitze Antworten oder kritisieren andere leicht?

Niemals Selten Gelegentlich Meistens Immer
p **p** **p** **p** **p**

32. Wie oft sind Sie müde?

Niemals Selten Gelegentlich Meistens Immer
p **p** **p** **p** **p**

33. Wie oft fühlen Sie sich behindert?

Niemals Selten Gelegentlich Meistens Immer
p **p** **p** **p** **p**

34. Wie oft fühlen Sie sich verärgert oder frustriert, daß Sie diese Gelenkverletzung / Gelenkerkrankung haben?

Niemals **p** Selten **p** Gelegentlich **p** Meistens **p** Immer **p**

Diese Fragen behandeln, wie sehr Sie durch Probleme **beeinträchtigt** sind, die Sie in dieser Woche wegen Ihrer Gelenkverletzung oder Gelenkerkrankung haben.

Wie sehr sind Sie beeinträchtigt durch...

	Gar nicht beeinträchtigt	Ein wenig beeinträchtigt	Mäßig beeinträchtigt	Sehr beeinträchtigt	Äußerst beeinträchtigt
35. Probleme beim Gebrauch Ihrer Hände, Arme oder Beine	p	p	p	p	p
36. Probleme mit Ihrem Rücken	p	p	p	p	p
37. Probleme bei Haus- und Gartenarbeit	p	p	p	p	p
38. Probleme mit dem Baden, Anziehen, sich zurechtmachen oder anderer Körperpflege	p	p	p	p	p
39. Probleme beim Schlafen und Ruhen	p	p	p	p	p
40. Probleme mit Freizeit- oder Erholungstätigkeiten	p	p	p	p	p
41. Probleme mit Ihren Freunden, Familie oder anderen wichtigen Personen in Ihrem Leben	p	p	p	p	p
42. Probleme mit dem Denken, Konzentrieren oder Erinnern	p	p	p	p	p
43. Probleme bei der Bewältigung Ihrer Gelenkerkrankung/ -verletzung	p	p	p	p	p
44. Probleme bei der täglichen Arbeit	p	p	p	p	p
45. Probleme mit Abhängigkeitsgefühlen gegenüber anderen	p	p	p	p	p
46. Probleme mit Steifigkeit und Schmerzen	p	p	p	p	p

Vielen Dank für das Ausfüllen dieses Fragebogens.

VIII. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Priv. Doz. Dr. med A. Werner für die Überlassung des Themas meiner Arbeit, für die Unterstützung und Einweisung bei der Materialsammlung sowie für Diskussionen und wertvollen Ratschläge bei der Entstehung der Arbeit.

Weiterhin danke ich dem Direktor der orthopädischen Universitätsklinik Prof. Dr. med. R. Krauspe für die freundliche Unterstützung.

Zusätzlich danke ich meinem Bruder, Priv. Dr. med. Aristotelis Anastasiadis, der mit seiner Erfahrung und seine wichtigen Ratschläge mich unterstützt und geholfen hat.

Diese Arbeit ist meinen Eltern in ewiger Dankbarkeit und Liebe gewidmet.

Lebenslauf

ALEXANDROS P. ANASTASIADIS

4 PERSÖNLICHE DATEN

Geburtsdatum:	15. Juni 1978
Geburtsort:	Wolfsburg (D)
Familienstand/Kinder:	Ledig
Staatsangehörigkeit:	Griechisch
Anschrift:	Cantadorstr. 20, 40211 Düsseldorf Tel.: 0211-3369173 Email: al.anastasiadis@web.de

4 GYMNASIUM UND STUDIUM

1984-1990	Erasmios Grundschule Amaroussion/Athen (GR)
1990-1996	Dörpfeld-Gymnasium, Deutsche Schule Athen (GR)
11.06.1996	Ergänzungsprüfung zur Erlangung der Deutschen Hochschulzugangsberechtigung
10.1996-6.2003	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

4 FAMULATUREN

15.02.1999-31.03.1999	Abteilung für Gynäkologie (Prof. Dr. P. Anastasiadis), Abteilung für Innere Medizin (Prof. Dr. Gotsis), Dimokritus Universität Thracien/ Alexandroupolis-Griechenland
01.09.2000-08.10.2000	Abteilung für Orthopädie (Prof. Dr. Krauspe), Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf
16.02.2001-31.03.2001	Praxisfamulatur (Chirurgie)

4 PRAKTISCHES JAHR

22.4.2002-09.08.2002	Abteilung für Orthopädie (Prof. Dr. Krauspe), Orthopädische Klinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
12.8.2002-29.11.2002	Innere Medizin, Abteilung für Gastroenterologie (Prof. Dr. Häusinger) und Abteilung für Nephrologie (Prof. Dr. Grabensee), MNR Klinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

02.12.2002-21.03.2003

Chirurgie, Abteilung für Allgemeinchirurgie und Abteilung für
Traumatologie und Unfallchirurgie (Prof. Dr. Röher),
Chirurgische Klinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

4 ARZT IM PRAKTIKUM

01.09.03- 1.10.04

Orthopädische Universitätsklinik Bochum,
St. Josef Hospital (Prof. Dr. Krämer)

4 SPRACHKENTNISSE

Griechisch (Muttersprache), Deutsch, Englisch

Alexandros P.Anastasiadis

Zusammenfassung (Abstract):

Studienziel

In der vorliegenden Arbeit wurden die subjektiv-funktionellen Ergebnisse zur Lebensqualität nach autologer Knorpel-Knochen-Transplantation evaluiert. Mittels zweier Fragebögen wurden Patienten mit multilokulären Knorpelschäden (in mehr als einem Gelenkflächenabschnitt) und unilokulären Knorpelschäden (Defizite nach Osteochondrosis dissecans oder isolierte Knorpeldefekte) am Knie im Sinne einer initialen Gonarthrose sowie eine Kontrollgruppe untersucht.

Methode

41 Patienten (24 Männer, 17 Frauen, Durchschnittsalter 45 Jahre) mit multilokulären und 12 Patienten (9 Männer, 3 Frauen, Durchschnittsalter 32 Jahre) mit unilokulären Knorpelläsionen wurden durchschnittlich 33 Monate (24-54) nach autologer Knorpel-Knochen-Transplantation zur subjektiven Beurteilung des funktionellen Ergebnisses befragt. Als validierte Fragebögen wurden der ``Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index`` (WOMAC) und der ``Short Musculoskeletal Function Assessment Questionnaire`` (SMFA-D) verwendet. Zum Vergleich wurde eine Kontrollgruppe aus 30 kniegesunden Probanden gebildet (17 Männer und 13 Frauen, Durchschnittsalter 41 Jahre).

Ergebnisse

Für alle Bereiche des WOMAC Scores (Schmerz, Steifigkeit und Funktion) erreichten die Patienten im Schnitt gegenüber der Kontrollgruppe signifikant schlechtere Ergebnisse, wie auch bei isolierter Betrachtung von kniebelastenden Tätigkeiten. Andererseits war eine Normalisierung der Funktion des betroffenen Gelenkes bei einzelnen Patienten durchaus möglich, wie die breite Streuung der Globalscore-Werte innerhalb der Patientengruppe zeigte. Im Rahmen des SMFA-D Scores (bestehend aus einem Funktions- und einem Beeinträchtigungsindex) ließen sich für alle Bereiche des Funktionsindex und des Beeinträchtigungsindex die Ergebnisse zwischen den Patienten mit multilokulären Knorpelschäden und der Kontrollgruppe signifikant unterscheiden, im Sinne einer schlechteren Funktion am Kniegelenk und einer höheren Beeinträchtigung für die Gruppe der Patienten mit multilokulären Schaden in alltäglichen Aktivitäten. Die Patienten mit unilokulären Knorpelschäden wiesen in nur 3/5 Kategorien des Funktionsindex (Tägliche Aktivität, emotionaler Zustand und Mobilität) signifikant höhere Scores im Vergleich mit der Kontrollgruppe auf, was eine schlechtere Funktion bei diesem Kollektiv widerspiegelt. Im Bereich des Beeinträchtigungsindex waren die Unterschiede nicht signifikant verändert.

Schlussfolgerung

``Knorpeldefekte heilen nicht``. Die funktionellen Ergebnisse der hier vorgestellten klinischen Studie zeigen, dass mit der autologen Knorpel-Knochen-Transplantation bei multi- wie auch bei unilokulären Knorpelläsionen im Vergleich zu einem kniegesunden Kollektiv keine Normalisierung der physischen Funktion und Belastbarkeit des Kniegelenkes erzielt werden kann. Im Vergleich zu anderen Studien wird hier auf die subjektive Bewertung des Behandlungsergebnisses eingegangen, welche für die Entwicklung und Ergebnisbewertung neuer operativer Techniken immer mehr an Bedeutung gewinnt.