

# Zeitschrift für Orthopädie

## und ihre Grenzgebiete

### Organ

Organ der Deutschen  
Gesellschaft für Orthopädie und  
Orthopädische Chirurgie

### Herausgeber

J. Krämer, Bochum  
F. U. Niethard, Aachen  
W. Puhl, Ulm  
R. Windhager, Graz

### Schriftleitung

Prof. Dr. F. U. Niethard  
Orthopädische Universitäts-Klinik  
der RWTH Aachen  
Pauwelsstraße 30  
52074 Aachen

### Redaktion

#### ORTHOPÄDIE aktuell

Dr. Rita Engelhardt  
Kamillenstraße 16  
12203 Berlin  
Tel.: 0 30/8 45 00 01  
Fax: 0 30/8 18 49 69

### Beirat

G. Adam, Hamburg  
A. Baltzer, Düsseldorf  
A. Bernau, Tübingen  
N. Böhler, Linz  
J. Bruns, Hamburg-Eppendorf  
H.-R. Casser, Mainz  
A. Eckardt, Rheinfelden  
A. Ekkernkamp, Greifswald  
M. Engelhardt, Bielefeld  
P. Eysel, Köln  
R. Forst, Erlangen  
D. Frank, Leverkusen  
S. Fuchs, Marburg  
R. A. Fuhrmann, Eisenberg  
S. Götte, Unterhaching  
R. Gradinger, München  
R. Graf, Stolzalpe  
J. Grifka, Regensburg  
F. Grill, Wien  
K. P. Günther, Dresden  
F.-W. Hagena, Bad Oeynhausen  
J. Hassenpflug, Kiel  
A. Hedtmann, Hamburg  
W. Hein, Halle  
R.-D. Hilgers, Aachen  
C. Hopf, Kiel  
V. Jansson, München  
J. Jerosch, Neuss  
C. Josten, Leipzig  
F. Kerschbaumer, Frankfurt  
H. Kienapfel, Marburg  
S. Klima, Halle

D. M. Kohn, Homburg/Saar  
R. Krauspe, Düsseldorf  
M. Krismer, Innsbruck  
L. Lidgren, Lund  
F. Lör, Essen  
M. Loew, Heidelberg  
A. K. Martini, Heidelberg  
H. Merk, Greifswald  
W. Mittelmeier, Rostock  
G. Neff, Berlin  
H. W. Neumann, Magdeburg  
C. Perka, Berlin  
K. M. Peters, Nümbrecht  
H. Reichel, Ulm  
J. D. Rompe, Mainz  
W. Rüter, Hamburg  
G. v. Salis-Soglio, Leipzig  
M. Salzer-Kuntschik, Wien  
H.-P. Scharf, Mannheim  
W. Schultz, Göttingen  
H. Stürz, Gießen  
B. Swoboda, Erlangen  
K. Trieb, Wien  
C. Tschauner, Bozen  
R.-A. Venbrocks, Eisenberg  
H. H. Wetz, Münster  
A. Wild, Augsburg  
D. C. Wirtz, Aachen  
R. H. Wittenberg, Herten  
N. Wülker, Tübingen  
J. Zacher, Berlin  
L. Zichner, Frankfurt

Band 144 · 2006

### Sonderdruck

© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
Nachdruck nur mit  
Genehmigung des Verlages

Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstraße 14  
70469 Stuttgart  
[www.thieme.de/zfo](http://www.thieme.de/zfo)  
[www.thieme-connect.de](http://www.thieme-connect.de)

# Erste klinische Erfahrungen mit einem neuartigen dreidimensionalen Kollagengel (CaReS®) zur Behandlung fokaler Knorpeldefekte am Kniegelenk

S. Andereya<sup>1</sup>  
U. Maus<sup>1</sup>  
K. Gavenis<sup>1</sup>  
R. Müller-Rath<sup>1</sup>  
O. Miltner<sup>1</sup>  
T. Mumme<sup>1</sup>  
U. Schneider<sup>2</sup>

*First Clinical Experiences with a Novel 3D-Collagen Gel (CaReS®)  
for the Treatment of Focal Cartilage Defects in the Knee*

## Zusammenfassung

**Studienziel:** In dieser prospektiven Untersuchung wird ein neues Verfahren als Weiterentwicklung der klassischen ACT zur Behandlung von fokalen Defekten am Kniegelenkknorpel vorgestellt. **Methode:** Bei insgesamt 22 Patienten wurden chondrale und osteochondrale femorale Läsionen mit einem mit autologen Chondrozyten besiedelten dreidimensionalen Kollagengel (CaReS®) behandelt. Die Auswertung beschreibt die Handhabung der Methode und gibt die klinischen Ergebnisse mit dem ICERS-Bewertungsschema bis zu zwei Jahren postoperativ wieder. **Ergebnisse:** 14 Patienten wurden mit dem Kollagengel wegen einer fokalen femoralen rein chondralen Läsion behandelt. In 8 Fällen musste zusätzlich das subchondrale Lager wegen einer OCD knöchern aufgebaut werden. Die Defektgröße lag bei durchschnittlich 6 cm<sup>2</sup>. In allen Fällen konnte die Matrix problemlos in den Defekt mit Fibrin eingeklebt werden. Die durchschnittliche OP-Zeit lag bei 69 min, die Länge des operativen Zugangs bei 8,2 cm. Operationsspezifische Komplikationen traten nicht auf. Im postoperativen Verlauf kam es sowohl im subjektiven/objektiven IKDC- als auch im Funktions-Score und im Globalurteil zu einer signifikanten Verbesserung nach 3 bzw. 6 Monaten bis zum Beobachtungsende nach zwei Jahren. Zu diesem Zeitpunkt wurden 13 Patienten nachuntersucht. 84,6% der Patienten stufte das Verfahren zu diesem Zeitpunkt mit sehr gut und gut ein. **Schlussfolgerung:** Die Methode ist einfach in der Anwendung und zeigt im Kurzzeitverlauf gute klinische Ergebnisse. Über die Einschätzung als vorteilhafte Alternative des Verfahrens zur klassischen ACT werden Untersuchungen mit größerer Patienten-

## Abstract

**Aim:** In this prospective study we present a novel technique of matrix-based chondrocyte transplantation for the treatment of focal cartilage defects. **Method:** 22 patients with chondral or osteochondral femoral defects were treated with 3D-collagen type-I gel seeded with autologous chondrocytes (CaReS®). Overall handling of this novel method is described, and results after 2 years follow-up with regard to the ICERS-score are presented. **Results:** 14 patients were treated because of a focal chondral lesion, in 8 cases subchondral bone had to be reestablished. The average defect size was 6 cm<sup>2</sup>. In all cases cell-seeded matrix samples could be fixed with fibrin glue without any problems. The average surgery time was 69 min, length of the surgical approach was 8.2 cm. No surgery-specific problems had to be observed. A significant improvement in IKDC-score, functional score and overall rating after 3 or 6 months up to 2 years follow-up was detected. After 2 years post-OP 13 Patients were evaluated and matrix-based defect treatment by CaReS® was rated good to excellent by 84.6% of the patients. **Conclusion:** Defect treatment with cell-seeded 3D-collagen gel is easy to handle with a good clinical outcome after 2 years follow-up. Further investigations with higher patient number, longer follow-up time and histological and biomechanical sample analysis are needed in order to establish this method as an improvement of conventional ACT.

### Institutsangaben

<sup>1</sup> Orthopädische Klinik, Universitätsklinikum der RWTH Aachen  
<sup>2</sup> Arthro Nova Clinic, Rottach-Egern

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Stefan Andereya · Orthopädische Klinik · Universitätsklinikum der RWTH Aachen · Pauwelsstr. 30 · 52074 Aachen · Tel.: 02 41/8 08 94 10 · Fax: 02 41/8 08 25 30 · E-mail: sandereya@ukaachen.de

### Bibliografie

Z Orthop 2006; 144: 272–280 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2006-933445  
ISSN 0044-3220

tenanzahl, längeren Verläufen und histologischer und biomechanischer Auswertung des Regenerats abschließend Aufschluss geben.

### Schlüsselwörter

Knorpelschäden am Kniegelenk · matrixgekoppelte autologe Chondrozytentransplantation · OP-Technik · klinischer Verlauf

### Key words

Hyaline cartilage defect · matrix-based ACT · surgical technique · clinical outcome

### Einleitung

Die konventionelle autologe Chondrozyten-Transplantation hat sich seit der Einführung durch Brittberg [1] vor mehr als 15 Jahren zu einem etablierten Verfahren zur Behandlung von symptomatischen chondralen und osteochondralen Defekten am Kniegelenk entwickelt. Die Inauguratoren blicken auf eine langjährige Erfahrung mit dieser Methode zurück [2–4]. Das Verfahren wird heutzutage weltweit standardisiert angewendet und erfordert ein zweizeitiges Vorgehen. In einem ersten arthroskopischen Schritt werden nach Bestätigung der Operationsindikation an einem wenig belasteten Areal der medialen bzw. lateralen Trochlea oder Notch eine oder mehrere Knorpelproben entnommen. Nach Kultivierung der Knorpelzellen in einer Zellsuspension beinhaltet die Technik in einem zweiten operativen Vorgehen die Injektion der Suspension in eine bioaktive Kammer. Diese setzt sich zusammen aus dem debridierten Defektareal und einer Periostlappenabdeckung, die am Rand des Defektes eingenäht und wasserdicht verschlossen wird. Die Abdeckung mit einem Periostlappenpatch soll neben der Dichtigkeit und dem mechanischen Schutz auch eine chondrogene Aktivität auslösen, die zum einen durch Wachstumsfaktoren und zum anderen durch mesenchymale Stammzellen innerhalb des Periosteums, die in Chondrocyten differenzieren können, begründet ist [2, 5]. Die Ergebnisse dieser Technik im Langzeitverlauf weisen überwiegend gute bis sehr gute klinische Erfolgsquoten von über 70% auf [6–9]. Auch im Vergleich mit anderen operativen Behandlungsmethoden von Knorpelschäden erweist sich die klassische ACT in Studien mit höherer Patientenzahl, größeren Defekten und längeren Verlaufszeiten meist als überlegen [10–12]. Bei Kosten-Effektivitätsanalysen wird dem Verfahren der ACT trotz initial höherer Behandlungskosten im Vergleich zu anderen Verfahren im Langfristverlauf ein volkswirtschaftlicher Nutzen bescheinigt [13–15].

### Nachteile des Verfahrens der klassischen ACT

Den ermutigenden Ergebnissen der konventionellen ACT stehen jedoch einige zellbiologische und anwendungsspezifische Nachteile des Verfahrens gegenüber. Mit der Verwendung des Periosteums besteht die Gefahr der Transplantathypertrophie sowie der Kalzifikation und Delamination [2, 7, 16–18]. Die Verwendung einer Zellsuspension birgt die Gefahr einer Leckage [19]. Beim Fehlen einer stabilen und vollständigen Knorpelschulter lässt sich der Periostpatch oft nur sehr schwer oder gar nicht einnähen und beeinflusst das postoperative klinische Ergebnis negativ [20]. Die Periostlappengewinnung erfordert eine größere Arthrotomie oder eine zusätzliche Inzision. Dies führt ebenso wie die zeitaufwändige Fixierung des Transplantats zu einer Verlängerung der Operationszeit. Außerdem kann die Traumatisierung des Gelenkes durch den erforderlichen größeren operativen

Zugang das postoperative Schmerzintervall verlängern und Komplikationen wie die Arthrofibrose fördern [21, 22]. Bei unzureichender Qualität der kultivierten Chondrozyten oder bei Abscherung des Periostlappens kann es zu einer qualitativ minderwertigen Defektauffüllung oder zum vollständigen Transplantatversagen kommen [23, 24].

### Matrixgekoppelte ACT in der CaReS®-Technologie

Um die oben genannten Probleme zu überwinden, sind unterschiedliche Biomaterialien für die trägergekoppelte ACT entwickelt worden. Einige dieser Zellträger befinden sich in der klinischen Erprobungsphase oder im multizentrischen klinischen Einsatz. Zu den verwendeten Biomaterialien zählen kollagene Gele und Membranen, ein synthetisches Polymer und ein Hyaluronsäurenetz [18, 23, 25–27].

Das von uns verwendete dreidimensionale Matrixkonstrukt basiert auf einem Kollagen-I-Gel, das aus Rattenschwänzen gewonnen wird. Der Kultivierungsprozess und die Einbettung der autologen Chondrozyten geschieht direkt nach Herauslösung aus der extrazellulären Matrix des originären Knorpels und erfolgt ohne weitere Prozessierung. Hierdurch wird die üblicherweise eintretende Dedifferenzierung der Zellen durch mehrfache Passagierung minimiert. Der Vorgang ermöglicht eine homogene Zelldurchmischung in einem primärstabilen Transplantat. In der CaReS®-Matrix proliferieren die Zellen weiter, ohne dass es dabei zu einer weitergehenden Dedifferenzierung kommt. Das Transplantat kann in jeder vom Operateur gewünschten Dicke und Größe hergestellt werden.

Die vorliegende Studie berichtet über die praktischen Erfahrungen mit diesem neuartigen Kollagengel zur biologischen Rekonstruktion von chondralen und osteochondralen femoralen Defekten am Kniegelenk unter weitgehender Beachtung der Indikations- und Durchführungsempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Gewebereneration und Gewebeersatz“ zur autologen Chondrozyten-Transplantation [28] und stellt die klinischen Ergebnisse bis zu zwei Jahren nach der operativen Behandlung dar.

### Material und Methode

#### Indikation

Im Rahmen einer prospektiven Untersuchung wurden im Zeitraum von 10/2002 bis 11/2004 Patienten in diese Studie eingeschlossen, die über persistierende Kniegelenkschmerzen und Bewegungseinschränkungen klagten, die auf eine chondrale oder osteochondrale femorale Läsion zurückzuführen waren. Zum Einschluss in die Studie wurde ein isolierter femoraler Defekt, ein tragfähiger Umgebungsknorpel, eine intakte korrespondie-

Tab. 1 Patientendemographie

Pat.-Nr.	Diagnose	Lokalisation (Seite)	Alter (Jahre)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Vor-OPS (n)	Symptomendauer (Monate)	Defektgröße (cm <sup>2</sup> )	OP-Zeit (min)	Nahtlänge (cm)	Zusatzeingriffe
1	OCD med FK	re	41	25	4	24	3,75	70	10	Knöchendübel
2	OCD med FK	li	37	24,8	2	60	8,75	80	11	Knöchendübel
3	OCD med FK	re	47	19,2	1	6	11,25	83	9	Knöchendübel
4	OCD med FK	re	28	22,9	2	12	7,5	70	12	Knöchendübel
5	OCD med FK, Varusfehlstellung	re	42	21,8	3	36	5	150	11	Knöchendübel, suprakondyläre USTO
6	OCD lat FK	re	32	22,2	0	6	1,5	45	7	Knöchendübel
7	OCD med FK	li	23	23,3	3	48	11,25	100	10	Knöchendübel
8	OCD med FK	li	16	18,2	1	12	10	90	10	Knöchendübel
9	CM IV med FK	li	44	24,5	0	12	12,5	97	7	
10	CM IV med FK	re	51	30,3	0	24	2	67	6	
11	CM IV med FK	re	33	22,1	1	48	6	64	9	
12	CM IV lat FK	re	39	26,6	0	10	6	75	6	
13	CM IV med FK	re	35	28,4	3	60	5	50	6	
14	CM IV lat FK	re	47	21,7	1	36	4	70	8	
15	CM IV lat FK	re	22	23,5	0	9	6	55	6	
16	CM IV med FK	re	38	26,8	1	24	3,75	45	9	
17	CM IV med FK	re	37	28,1	1	24	3,6	50	8	
18	CM IV lat FK	li	21	19,4	2	24	3	50	5	
19	CM IV med FK	re	35	35,4	1	36	4,5	45	7	
20	CM IV med FK, Varusfehlstellung	re	35	25	0	2	7,5	80	9	Tibiakopf USTO
21	CM IV med FK	li	43	25,3	0	13	4	40	6,5	
22	CM IV med FK	re	46	25,2	1	6	5	35	7	
Ø			36	24,5	1,2	24,2	6	69	8,2	
min			16	18,2	0	2	1,5	35	5	
max			51	35,4	4	60	12,5	150	12	

Pat.-Nr.: Patientennummer; med: medial; lat: lateral; USTO: Umstellungsosteotomie; OP: Operation; FK: Femurkondylus; CM: Chondromalazie; OCD: Osteochondrosis dissecans; BMI: Bodymass-Index

rende Gelenkfläche, ein intakter defektnaher Meniskus, eine intakte Bandführung sowie physiologische oder korrigierte Beinachsen gefordert. Bei zwei Patienten wurde zusätzlich eine achskorrigierende Umstellungsosteotomie erforderlich (Tab.1). Ein Patient entsprach mit einem BMI von 35,4 nicht diesem Einschlusskriterium (<30). Da jedoch alle anderen Kriterien erfüllt waren, wurde dieser Patient in die Studie aufgenommen. Entsprechend den Empfehlungen wurden Patienten ausgewählt, deren Defektgröße zwischen 3 bis ungefähr 10 cm<sup>2</sup> lagen. Zwei Patienten erfüllten dieses Kriterium nicht (1,5 cm<sup>2</sup>, 2 cm<sup>2</sup>) wurden jedoch auf Wunsch mit diesem Verfahren behandelt und in die Evaluation aufgenommen. Es wurden ausschließlich Outerbridge Grad-III- und -IV-Defekte behandelt. Tiefe knöcherne Substanzdefekte, die über die subchondrale Lamelle reichten, wurden simultan mit autologem Knochen aufgefüllt.

#### Patientendaten

22 Patienten (♀ 9, ♂ 13) wurden in die Studie aufgenommen. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation lag bei 36

(16–51) Jahren und der BMI bei 24,5 (18,2–35,4). Die durchschnittliche Symptomendauer wurde mit 24,2 (2–60) Monaten angegeben. Die Anzahl der Voroperationen zusätzlich zu der diagnostischen Arthroskopie lag bei 1,2 (0–4). Bei allen Patienten wurde ein Knorpeldefekt der Kategorie III/IV nach Outerbridge 17-mal am medialen und 5-mal am lateralen Femurkondylus behandelt. Bei acht Patienten musste das knöcherne Lager wegen einer OCD mit autologen Knochenzylindern aufgebaut werden. Die definitive Dokumentation der durchschnittlichen Defektgröße erfolgte nach Debridement und lag bei 6 (1,5–12,5) cm<sup>2</sup>. Die demografischen Daten der Patienten sind in der Tab.1 zusammengefasst.

#### Operative Technik

Nach klinischer Untersuchung sowie Anfertigung von konventionellen Röntgenbildern, Ganzbeinaufnahmen und MRT erfolgte in einer initialen Arthroskopie die Lokalisation sowie die Größenbestimmung der Knorpelläsion unter Beachtung der Defektumgebung. Hierzu zählte die Überprüfung der Beschaffenheit



Abb. 1 Neuentwickeltes Biopsiegerät.

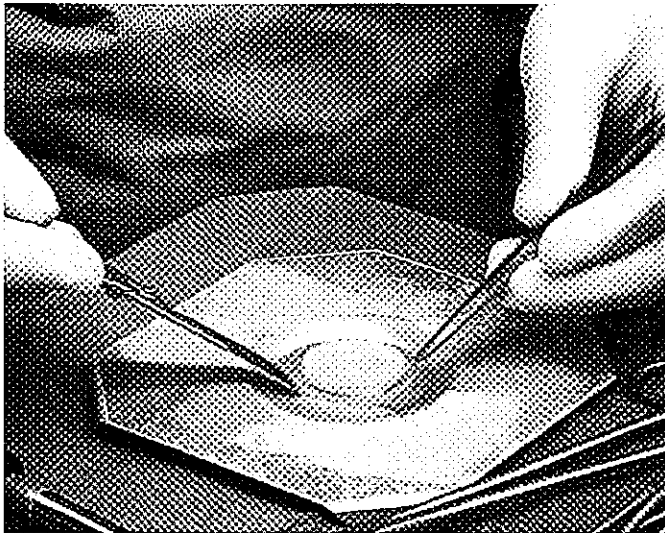


Abb. 2 Unterlage zum Zuschneiden des Transplantats.

und Festigkeit der Knorpelschulter, der korrespondierenden Gelenkfläche sowie der Menisken und des Bandapparates. Die Biopsie wurde standardisiert von der superomedialen oder -lateralen Kante der Trochlea entnommen. Hierzu verwendeten wir ein spezielles Knorpelentnahme-Instrumentarium (Abb. 1). Mit Hilfe des neuentwickelten Biopsiegerätes konnte in allen Fällen eine ausreichend große Biopsie entnommen werden. Über das Arthroskopieportal wurde das am oberen Ende geschwungene, löffelförmige Instrument mit eingefahrenem Messer in das vollständig gestreckte Gelenk eingeführt. Unter Sicht wurde dann an der superomedialen oder -lateralen Trochleakante das obere Ende des Biopsieinstruments gegen den Knorpel gepresst. Durch die angeschliffenen, scharfen Ränder konnte problemlos eine ausreichend tiefe Probe aus dem Knorpel ausgelöst werden. Vor dem Zurückziehen des Instrumentes wurde das Messer vorgeschoben und die Knorpelprobe abgeschnitten. Mit dem ausgefahrenen Messer wurde das Biopsiegerät entfernt und das Biopsat aus dem Gelenk gewonnen und in das bereitgestellte Biopsiegefäß transferiert. Für die Zellkultivierung war eine Probe von ca. 1 cm × 5 mm Größe geeignet. Dies entsprach einem Nassgewicht von etwa 200–300 mg. Das Biopsat wurde in serumfreien Transportmedium zusammen mit 120–150 ml Vollblut des Patienten der weiteren Aufarbeitung zugeführt. Die Weiterverarbeitung und Kultivierung erfolgte durch die Firma Ars Arthro®, Esslingen. Das Knorpelbiopsat wurde zunächst durch Kollagenase verdaut und die Chondrozyten durch Zentrifugation isoliert. Nach Zellzählung und Vitalitätsprüfung wurden die Knorpelzellen mit dem vorbereiteten Kollagen-I vermischt und geliert. Der Durchmesser und die Dicke des Transplantats konnten in Abhängigkeit der Defektbeschaffenheit variabel gewählt werden. Nach abgeschlossener Gelierung und zweiwöchiger Aufbereitung in patientenserumhaltigem Kultivierungsmedium ohne weitere Passagierung stand das fertige chondrozytenbeladene Kollagengel zur Transplantation zur Verfügung.

Im zweiten operativen Schritt wurde nach präoperativer Antibiotikagabe und Anlage eines Tourniquets das Kniegelenk in Abhängigkeit der Defektlokalisation entweder medial oder lateral parapatellar eröffnet. Handelte es sich um einen rein chondralen Defekt, so wurde der malazische Knorpel mit Hilfe einer Kürette bis in den gesunden Bereich und bis zur subchondralen Zone debridiert. Der Randwall wurde scharf mit dem Skalpell ausgeschnitten und sollte am oberen Rand leicht überstehen. Lag eine osteochondrale Defektzone vor, so wurde nach Debridement der subchondrale Knochen aufgebaut. Hierzu verwendeten wir bei tieferen knöchernen Defekten über denselben operativen Zugang einen oder mehrere Knochenzylinder entweder aus der gleichseitigen distalen Femurmetaphyse oder aus dem Tibiakopf, die nach vorangegangener Ausbohrung mit der Diamantfräse in Press-fit-Technik in das Transplantatbett eingebracht wurden. Verbleibende Unebenheiten wurden mit Spongiosa aufgefüllt. Das weitere operative Vorgehen erfolgte für beide Läsionsarten in identischer Weise. Der debridierte Defekt wurde zunächst mit der Schablone ausgemessen. Im Anschluss wurde das Zellmatrixkonstrukt anhand der Schablone auf einer dafür vorgesehenen Unterlage (Abb. 2) vorsichtig mit dem Skalpell zugeschnitten. Danach wurde der Defektgrund und die zirkuläre Randleiste dünn mit Fibrinkleber (Tissucol®, Baxter International Inc.) benetzt und die Matrix eingelegt. Das Kollagengel wurde üblicherweise entsprechend der ermittelten Defekttiefe dicker gefertigt und konnte deshalb bis auf das umliegende Knorpelniveau anmodelliert werden. Vor dem schichtweisen Wundverschluss erfolgte eine Bewegungsprüfung unter Sicht, um den passgerechten Sitz des Transplantats zu überprüfen.

#### Postoperative Nachbehandlung

Für isolierte femorale Defekte führten wir eine passagere Schienenruhigstellung des Kniegelenkes für 48 Stunden durch. Im Anschluss hieran sollte ein zügiger Beginn der passiven Bewegung („continuous passive motion“) in der Motorschiene für mehrere Stunden täglich für mindestens 12 Wochen erfolgen. Wir limitierten die Beugung für die ersten 3 Wochen auf 60 Grad und gaben dann die Beweglichkeit frei. Eine Teilbelastung sollte in Abhängigkeit der Defektbedingungen für 6 bis 12 Wochen durchgeführt werden. Wir empfahlen aktiv assistive Krankengymnastik nach sechs sowie Ergometertraining und Muskelaufbautraining nach 12 Wochen. Die sportartspezifische Belastung war nach einem Jahr möglich [29].

#### Klinische Untersuchungen

Die klinische Auswertung wurde mit dem Score-System der ICRS durchgeführt [30]. Hierzu erfolgte sowohl vor der Operation als auch nach 3, 6, 12 und 24 Monaten die Wiedervorstellung zur klinischen Verlaufsuntersuchung und Datenerhebung. Die Datenanalyse umfasste den subjektiven und objektiven IKDC-Score sowie den Funktionsstatus und den Brittberg-Score. Bewertungsgrundlage für den subjektiven Zufriedenheitsgrad bildete das Formblatt des IKDC 2000. Zur Ermittlung der Gesamtpunktzahl für das Formblatt wurden die Punktzahlen für die einzelnen Antworten der Patientenbefragung addiert und dann zu einer Skala im Bereich von 0 bis 100 transformiert. Das umgewandelte Punktzahlergebnis wurde als Maßstab für die Patientenzufriedenheit des Kniegelenkes verwendet, wobei höhere Punktzahlen eine höhere Funktionsfähigkeit und geringere Symptome darstellten.

In die klinischen Untersuchungen wurden bis zum Zeitpunkt nach einem Jahr alle Patienten eingeschlossen. Nach zwei Jahren lagen bislang die Ergebnisse von 13 Patienten vor. Die Ergebnisdarstellung der Evaluation zu diesem Zeitpunkt bezieht sich daher auf dieses Kollektiv. Bei vier Patienten, die zu diesem Zeitpunkt ausgewertet wurden, war neben der Kollagengel-Transplantation das knöcherne Lager durch Knochendübel bzw. eine autologe Spongiosaplastik rekonstruiert worden. Auf eine getrennte Darstellung der klinischen Ergebnisse von chondralen/osteocondralen Defekten wird wegen der geringen Fallzahl verzichtet.

### Statistische Analyse

Zur Analyse signifikanter Differenzen der Ergebnisse in den gewählten Untersuchungs-Scores im Vergleich zum Ausgangs- und Vorbefund im zeitlichen Verlauf wurde das t-Test-Verfahren auf dem 95%-Signifikanzniveau ( $p < 0,05$ ) gewählt (Sigma-Stat<sup>®</sup>-Software).

### Ergebnisse

#### Operatives Management

Das Matrixkonstrukt hatte in der zur Verfügung gestellten Anlieferung einen Durchmesser von 3,4 cm. Dies reichte in 19 Fällen aus, um den Defekt nach Zuschneiden mit einem Transplantat zu füllen. In drei Fällen wurden beide gelieferten Kollagengele verarbeitet. Das demarkierte Defektareal wurde mittels Schablone nachgezeichnet. Diese wurde unter das zu verarbeitende Kollagengel gelegt, damit der Operateur dann mit dem Skalpell die entsprechende Größe ausschneiden konnte. Die feste, gallertige Konsistenz des Materials ließ dies in allen Fällen zu, so dass die Transplantatränder immer glatt und ohne Auffaserungen vorbereitet werden konnten. Wegen individueller Unterschiede in der Defektgeometrie wurden die vom TransplantatHersteller zur Verfügung gestellten Stanzen nicht verwendet.

Das so vorbereitete Kollagengel wurde nach Fibrinbenetzung des Transplantatbodens und der Ränder in den Defekt eingelegt. Nach Einlegen des Kollagengels stand dieses zunächst in allen Fällen wie gewünscht über dem Niveau des umliegenden Knorpels und konnte dann vorsichtig auf die Höhe der Transplantatumgebung modelliert werden (Abb. 3). Zu einer intraoperativen Transplantatablösung nach der Beugeprobe kam es in keinem Fall. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 69 (35–150) Minuten. Die mittlere Schnittlänge für den operativen Zugang lag bei 8,2 (5–12) cm (Tab. 1). Bei einem Patienten mit gleichzeitig durchgeführter suprakondylärer Umstellungsosteotomie bei Varusfehlstellung musste bei traumatischer Implantatlockerung nach 12 Wochen eine Reosteosynthese durchgeführt werden, die im weiteren Behandlungsverlauf regulär ausheilte. Weitere Komplikationen traten nicht auf.

#### Klinische Ergebnisse

##### ICRS-Funktions-Score

Zum Zeitpunkt der Voruntersuchung zeigten 10 (45,5%) Patienten eine mäßige und 12 (54,5%) eine schwere Einschränkung in der Beweglichkeit des betroffenen Kniegelenks. Nach drei Monaten hatten sich die Patienten über dieses Niveau nicht verbessert und zeigten im Vergleich zum Vorbefund keinen signifikanten

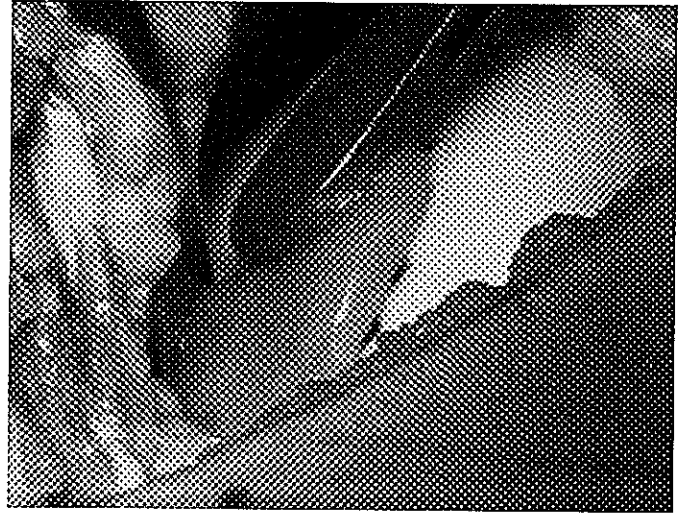


Abb. 3 Anmodellieren des Kollagengels.

Unterschied. Nach sechs Monaten waren acht (36,4%) Patienten in der Beweglichkeit mäßiggradig eingeschränkt, 13 (59,1%) Patienten gaben eine nur geringe und ein (4,5%) Patient keine funktionelle Einschränkung an. Sowohl im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt als auch zum Untersuchungszeitpunkt nach 3 Monaten war diese Änderung im Funktions-Score signifikant verbessert ( $p < 0,0001$ ). Nach 12 Monaten kam es zu einer weiteren signifikanten Verbesserung im Funktions-Score. Zu diesem Zeitpunkt gaben 9 (40,9%) Patienten keine, 10 (45,5%) eine geringe und 3 (13,6%) eine mäßige funktionelle Einschränkung an. Dies entsprach sowohl für den Vergleich mit dem präoperativen Ausgangsbefund ( $p < 0,0001$ ) als auch mit dem Befund nach sechs Monaten ( $p < 0,05$ ) einer signifikanten Änderung. Sieben Patienten, die nach 24 Monaten nachuntersucht wurden, gaben keine (53,8%), sechs eine geringe Funktionseinschränkung an. Eine signifikante Befundänderung bestand zu diesem Zeitpunkt nur zum Ausgangsbefund ( $p < 0,001$ ), nicht jedoch im Vergleich zum Ergebnis nach einem Jahr (Tab. 2).

##### Objektiver IKDC-Score

Vor der Operation wurden alle Patienten in die Kategorie C (abnormal) oder D (schwer abnormal) eingestuft. Nach 3 Monaten konnten 8 (36,4%) Patienten mit B (fast normal) bewertet werden. Im weiteren Verlauf nach 6 Monaten konnte ein (4,5%) Patient in die Kategorie A (normal), 14 (63,7%) Patienten in B und 7 (31,8%) in C eingestuft werden. Von diesem Zeitpunkt an wurde kein Patient in der klinischen Untersuchung und im weiteren Verlauf in die Kategorie D eingestuft. Nach 12 und 24 Monaten wurden nahezu die Hälfte (12 [54,5%] bzw. 7 [53,8%]) der Patienten der Kategorie A und 8 (36,4%) bzw. 5 (38,5%) der Kategorie B zugeordnet. In die Kategorie C entfielen nach einem Jahr 2 (9,1%) Patienten und nach zwei Jahren 1 (7,7%) Patient. Ab dem ersten Nachuntersuchungszeitpunkt nach 3 Monaten bis zum Zeitpunkt nach 2 Jahren kam es zu einer signifikanten Besserung im objektiven IKDC-Score ( $p < 0,0001$ ). Das Score-Ergebnis steigerte sich bis zum Untersuchungszeitpunkt nach einem Jahr im Vergleich zu dem entsprechenden vorherigem Zeitpunkt ebenfalls signifikant. Zu einer weiteren signifikanten Zunahme nach zwei Jahren kam es nicht (Tab. 3).

Tab. 2 ICRS-Funktions-Score im Zeitverlauf

ICRS-Funktions-Score	präoperativ n (%)	3 Monate n (%)	6 Monate n (%)	12 Monate n (%)	24 Monate n (%)
I (keine Einschränkung)	0	0	1 (4,5)	9 (40,9)	7 (53,8)
II (geringe Einschränkung)	0	0	13 (59,1)	10 (45,5)	6 (46,2)
III (mäßige Einschränkung)	10 (45,5)	16 (72,7)	8 (36,4)	3 (13,6)	0
IV (schwere Einschränkung)	12 (54,5)	6 (27,3)	0	0	0
Unterschied gegenüber Ausgangszeitpunkt	-	p = 0,12	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001
Unterschied gegenüber vorherigem Zeitpunkt	-	p = 0,12	p < 0,0001	p < 0,05	p = 0,55

Tab. 3 Objektiver IKDC-Score im Zeitverlauf

Objektiver IKDC-Score	präoperativ n (%)	3 Monate n (%)	6 Monate n (%)	12 Monate n (%)	24 Monate n (%)
A (normal)	0	0	1 (4,5)	12 (54,5)	7 (53,8)
B (fast normal)	0	8 (36,4)	14 (63,7)	8 (36,4)	5 (38,5)
C (abnormal)	12 (54,5)	13 (59,1)	7 (31,8)	2 (9,1)	1 (7,7)
D (schwer abnormal)	10 (45,5)	1 (4,5)	0	0	0
Unterschied gegenüber Ausgangszeitpunkt	-	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001
Unterschied gegenüber vorherigem Zeitpunkt	-	p < 0,0001	p < 0,05	p < 0,05	p = 0,99

Tab. 4 Brittberg-Score im Zeitverlauf

Globalurteil	präoperativ n (%)	3 Monate n (%)	6 Monate n (%)	12 Monate n (%)	24 Monate n (%)
I (sehr gut)	0	4 (18,2)	7 (31,8)	10 (45,5)	5 (38,5)
II (gut)	0	12 (54,5)	11 (50)	11 (50)	6 (46,1)
III (mäßig)	0	6 (27,3)	4 (18,2)	1 (4,5)	2 (15,4)
IV (schlecht)	14 (63,6)	0	0	0	0
V (sehr schlecht)	8 (36,4)	0	0	0	0
Unterschied gegenüber Ausgangszeitpunkt	-	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001
Unterschied gegenüber vorherigem Zeitpunkt	-	p < 0,0001	p = 0,33	p = 0,25	p = 0,55

**Brittberg-Score**

Die subjektive Zufriedenheit im Globalurteil wurde vor der operativen Maßnahme von allen Patienten mit schlecht (IV) oder sehr schlecht (V) eingestuft. Ab dem 3. Monat bis zum Verlaufsende wurde in diese Kategorien kein Patient mehr eingestuft. Vielmehr beurteilten nach 12 Wochen 4 (18,2%) Patienten den Verlauf mit sehr gut (I), 12 (54,5%) mit gut und 6 (27,3%) mit mäßig. Nach sechs Monaten steigerte sich die Zahl der Patienten, die die subjektive Zufriedenheit mit sehr gut und gut angaben auf 7 (31,8%) bzw. auf 11 (50%). Die Zahl der mäßig Zufriedenen reduzierte sich auf 4 (18,2%) Patienten. Diese Entwicklung setzte sich auch nach einem Jahr fort. Nach zwei Jahren beurteilten 5 (38,5%) Patienten das Ergebnis mit sehr gut, sechs (46,1%) mit gut und zwei (15,4%) mit mäßig. Im gesamten Untersuchungszeitraum kam es zu einer signifikanten (p < 0,0001) Verbesserung der subjektiven Zufriedenheit im Vergleich zur Einschätzung vor der Operation. Die größte Verbesserung (p < 0,0001)

des Brittberg-Scores im Vergleich zum vorherigen Zeitpunkt wurde nach 3 Monaten erzielt (Tab. 4).

**Subjektiver IKDC-Score**

Die subjektive Einschätzung der operativen Therapie zeigte nach drei Monaten einen signifikanten (p < 0,05) Anstieg um 8,2 ± 15,1 Score-Punkte im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert. Nach sechs Monaten zeigte sich eine weitere signifikante (p < 0,0001) Verbesserung zum Ausgangswert um 21,8 ± 17,8 Punkte und 15,1 ± 15,6 (p < 0,05) zum Wert nach 12 Wochen. Auch im Jahresverlauf war der Anstieg der Patientenzufriedenheit weiter signifikant verbessert. Im Vergleich zum Ausgangswert wurde hier ein Unterschied von 31,3 ± 15,5 (p < 0,0001) und zum Wert nach 6 Monaten von 9,5 ± 11,3 (p < 0,05) ermittelt. Eine weitere Steigerung wurde auch zum Zeitpunkt der Untersuchung nach zwei Jahren gemessen. Der Unterschied zum Ausgangswert zeigte hier den größten Wert

Tab. 5 Subjektiver IKDC-Score im Zeitverlauf

n	präoperativ x ± SA 22	3 Monate x ± SA 22	6 Monate x ± SA 22	12 Monate x ± SA 22	24 Monate x ± SA 13
subjektiver IKDC-Score	35,7 ± 10,9	43,9 ± 10,4	57,5 ± 12,9	67 ± 11,2	68,8 ± 11
Unterschied gegenüber Ausgangszeitpunkt	-	8,2 ± 15,1 p < 0,05	21,8 ± 17,8 p < 0,0001	31,3 ± 15,5 p < 0,0001	31,8 ± 14 p < 0,0001
Unterschied gegenüber vorherigem Zeitpunkt	-	8,2 ± 15,1 p < 0,05	15,1 ± 15,6 p < 0,05	9,5 ± 11,3 p < 0,05	2,9 ± 8,6 p = 0,66

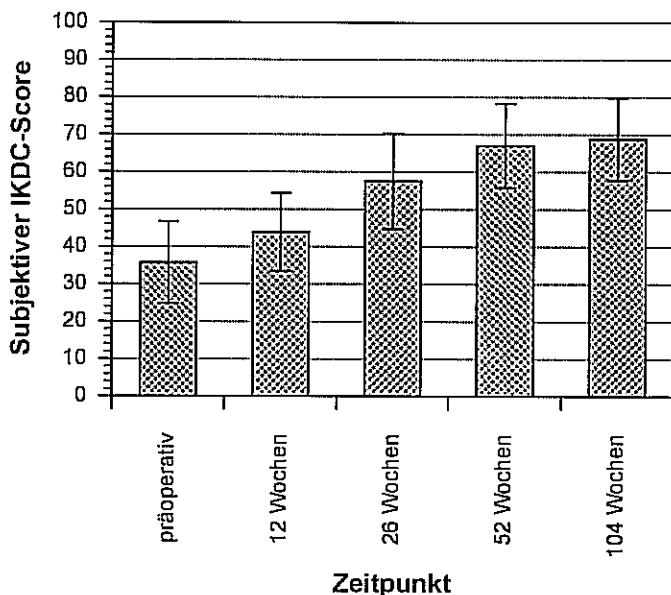


Abb. 4 Grafik Zeitverlauf IKDC-Score

im gesamten Untersuchungszeitraum mit  $31,8 \pm 14$  ( $p < 0,0001$ ). Zudem wurde eine weitere Steigerung von  $2,9 \pm 8,6$  im Vergleich zum Einjahreswert gemessen. Dieser Unterschied war jedoch nicht mehr statistisch signifikant (Tab. 5/Abb. 4).

Methodenspezifische Komplikationen wurden bislang nicht beobachtet. In einem Fall bei simultaner suprakondylärer Umstellungsosteotomie kam es im postoperativen Verlauf zu einer Lockerung des Osteosynthesematerials. Hier erfolgte die Revision und Reosteosynthese, die im weiteren Verlauf folgenlos einheilte. Weitere reinterventionsbedürftige Komplikationen traten nicht auf.

## Diskussion

Die vorliegende Studie wurde mit dem Ziel durchgeführt, die klinische Anwendbarkeit eines neuartigen dreidimensionalen Kollagengels zu untersuchen und die klinischen Ergebnisse bei der Behandlung femoraler Knorpeldefekte am Kniegelenk bis zu zwei Jahre nach der Operation zu evaluieren. Vergleichbare Studien zur klassischen ACT zeigen die überwiegende Behandlungsindikation bei femoralen Knorpelschäden. In einer Untersuchung von Erggelet et al. [8] mit 1051 Patienten wurde in 61,2% der Fäl-

le der mediale femorale Knorpel mit einer durchschnittlichen Defektgröße von  $4,6 \text{ cm}^2$  behandelt. In einer Verlaufsstudie zur ACT bis zu zehn Jahre postoperativ beschreiben Peterson et al. [3] die Ergebnisse von ausschließlich femoralen Defekten bei 58 Patienten. Die Defektgröße lag hier bei durchschnittlich  $5,7 \text{ cm}^2$ . In einer aktuellen Studie von Bartlett et al. [18] wurden fast 70% der Patienten mit einer kollagenen Membran am femoralen Knorpel bei einer Defektgröße von durchschnittlich  $6,1 \text{ cm}^2$  behandelt. Die Auswahl unseres Patientenkollektivs bezogen auf die Lokalisation und die Defektgröße ist somit repräsentativ im Vergleich zur Literaturlage.

Die klassische autologe Chondrozytentransplantation ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine gute Methode zur Behandlung von größeren chondralen und osteochondralen Defekten am Kniegelenk [28, 31, 32]. Der konventionellen ACT werden in zahlreichen Studien auch im Langzeitverlauf gute bis sehr gute klinische Ergebnisse [2–4] und gute histologische und biomechanische Ergebnisse bescheinigt [2, 33, 34]. Die Ergebnisse in unserer Studie zeigen eine signifikante klinische Verbesserung in der Verlaufsbeobachtung nach operativer Therapie von femoralen Knorpelläsionen mit einem neuartigen dreidimensionalen Kollagengel. Nach einem Zeitraum von zwölf Monaten nach der Operation geben 86,4% im ICRS-Funktions-Score entweder keine oder nur eine geringe Einschränkung an. Nach 24 Monaten werden von den untersuchten Patienten alle in diese beiden Kategorien eingestuft. Im objektiven IKDC-Score werden initial alle Patienten in die Kategorie C (abnormal) oder D (schwer abnormal) eingestuft. Im Beobachtungsverlauf zeigt sich eine deutliche Verbesserung zu normalen (A) und fast normalen (B) Verhältnissen nach zwölf Monaten auf 90,9% und nach 24 Monaten auf 92,3% der untersuchten Patienten. Auch im subjektiven IKDC-Score ist diese Entwicklung ersichtlich. Hier kommt es bereits nach 3 Monaten zu einem signifikanten Anstieg in der Bewertung, der sich bis zum Beobachtungsende fortsetzt. Die Ergebnisse nach 3 Monaten lassen jedoch nur eine eingeschränkte methodenspezifische Interpretation zu, da zu diesem Zeitpunkt das Nachbehandlungsschema eine Alltagsbelastbarkeit noch nicht zulässt. Zum Abschluss der Untersuchung nach zwei Jahren ist der Unterschied zum Ausgangswert um  $31,8 \pm 14$  Score-Punkte gestiegen. Darüber hinaus bewerten 84,6% der Patienten die postoperative Situation nach zwei Jahren mit sehr gut oder gut. Auch die Implantationstechnik und die Verarbeitung des Transplantats war problemlos. Die Länge des operativen Zugangs und die Operationszeit sind trotz der Zusatzeingriffe niedrig. Postoperative transplantationspezifische Komplikationen, wie sie



bei der klassischen ACT beobachtet werden [2, 7, 16–22], sind bislang in dem vorgestellten Patientenkollektiv nicht aufgetreten. Hier könnten die Vorteile der von uns gewählten neuen Methode liegen. Das Verfahren zeigt gute klinische Erfolge und lässt sich einfach und sicher anwenden. Dennoch sind einige Einschränkungen in der Interpretation unserer Ergebnisse unerlässlich. Die vorliegende Studie weist zwar eine Vergleichbarkeit bezüglich der Defektlokalisation und Defektgröße zu Untersuchungen zur klassischen ACT auf, die Anzahl der behandelten Patienten ist jedoch gering. Daher ist eine detailliertere Analyse unter Einbeziehung des Patientenalters, der Anzahl und Art von Vorerkrankungen, der Symptomedauer, unterschiedlicher Defektgrößen und der Rekonstruktionen des knöchernen Lagers zur Zeit noch nicht möglich. Darüber hinaus ist der Nachuntersuchungszeitraum bislang kurz und lässt keine Schlüsse auf den langfristigen Verlauf zu. Hier bleiben die Ergebnisse einer eingeleiteten Multizenteruntersuchung im Langzeitverlauf abzuwarten. In der Literatur finden verschiedene Bewertungssysteme bei klinischen Studien zu knorpelregenerativen Therapien Anwendung. Dies erschwert einen direkten Vergleich der Ergebnisse unterschiedlicher Methoden. Wir verwenden ein Bewertungssystem, das ein validiertes Verfahren darstellt und eine knorpel- und kniegelenkspezifische standardisierte Dokumentation erlaubt [30]. Glücklicherweise wird in aktuellen Publikationen das von der ICRS empfohlene Auswerteschema häufiger angewendet [9, 35, 36]. In der Studie von Henderson et al. [9] werden die 2-Jahres-Ergebnisse von 53 mit klassischer ACT behandelten Patienten vorgestellt. Der präoperative IKDC-Score lag bei diesem Patientenkollektiv bei 37,6, nach 12 Monaten bei 56,4 und nach zwei Jahren bei 60,1. Unser Patientenkollektiv erreichte bei einem Ausgangswert von 35,7 höhere Score-Werte von 67 nach 12 Monaten und bei den zum Zeitpunkt nach zwei Jahren vorliegenden Daten von 68,8. Für einen direkten Vergleich zwischen den unterschiedlichen Methoden sind jedoch Untersuchungen notwendig, die ein randomisiertes, homogenes Patientenkollektiv im Matched-pair-Verfahren einschließen. Eine entsprechende Studie zwischen der klassischen und der kollagengekoppelten ACT in der hier vorgestellten Technik, die dieser Forderung nachkommt, wird von uns gegenwärtig durchgeführt. Die Ergebnisse hierzu stehen zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch aus. Unsere Studie fokussiert sich auf die Darstellung der Anwendbarkeit und die klinischen Ergebnisse. Histologische, biochemische und biomechanische Untersuchungen müssen folgen. Daher bleibt trotz der ermutigenden Ergebnisse dieser Studie kritisch abzuwarten, ob die Transplantation eines mit autologen Chondrozyten beladenen dreidimensionalen Kollagen-I-Gels eine vorteilhafte Alternative zur Herstellung eines dauerhaft biomechanisch stabilen, biologisch hochwertigen Regenerats mit hyalinen/hyalinartigen Eigenschaften darstellt.

## Literatur

- 1 Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331: 889–895
- 2 Peterson L, Minas T, Brittberg M, Nilsson A, Sjogren-Jansson E, Lindahl A. Two-to-9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop* 2000; 374: 212–234
- 3 Peterson L, Minas T, Brittberg M, Lindahl A. Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation. Results at two to ten years. *J Bone Joint Surg [Am]* 2003; 85 (Suppl 2): 17–24
- 4 Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A. Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *Am J Sports Med* 2002; 30: 2–12
- 5 O'Driscoll SW, Fitzsimmons JS. The role of periosteum in cartilage repair. *Clin Orthop Rel Res* 2001; 391 (Suppl): 190–207
- 6 Anders S, Schaumburger J, Grifka J. Surgical intraarticular interventions in arthrosis. *Orthopade* 2001; 30: 866–880
- 7 Micheli LJ, Browne JE, Erggelet C, Fu F, Mandelbaum B, Moseley JB, Zurakowski D. Autologous chondrocyte implantation of the knee: multicenter experience and minimum 3-year follow-up. *Clin J Sport Med* 2001; 11: 223–228
- 8 Erggelet C, Browne JE, Fu F, Mandelbaum BR, Micheli LJ, Mosely JB. Autologous chondrocyte transplantation for treatment of cartilage defects of the knee joint. Clinical results. *Zentralbl Chir* 2000; 125: 516–522
- 9 Henderson I, Francisco R, Oakes B, Cameron J. Autologous chondrocyte implantation of focal chondral defects of the knee – a clinical, arthroscopic, MRI and histologic evaluation at 2 years. *Knee* 2005; 12: 209–216
- 10 Fu FH, Zurakowski D, Brown JE, Mandelbaum B, Erggelet C, Moseley Jr JB, Anderson AF, Micheli LJ. Autologous chondrocyte implantation versus debridement for treatment of full-thickness chondral defects of the knee. *Am J Sports Med* 2005; 33: 1658–1666
- 11 Bentley G, Biant LC, Carrington RW, Akmal M, Goldberg A, Williams AM, Skinner JA, Pringle J. A prospective, randomized comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg [Br]* 2003; 85: 223–230
- 12 Horas U, Pelinkovic D, Herr G, Aigner T, Schnettler R. Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial. *J Bone Joint Surg [Am]* 2003; 85: 185–192
- 13 Minas T. Chondrocyte implantation in the repair of chondral lesions of the knee: economics and quality of life. *Am J Orthop* 1998; 27: 739–744
- 14 Lindahl A, Brittberg M, Peterson L. Health economics benefits following autologous chondrocyte transplantation for patients with focal chondral lesions of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2001; 9: 358–363
- 15 Wildner M, Sangha O, Behrend C. Wirtschaftlichkeitsuntersuchung zur autologen Chondrocytentransplantation (ACT). *Arthroskopie* 2000; 13: 123–131
- 16 Minas T, Peterson L. Advanced techniques in autologous chondrocyte transplantation. *Clin Sports Med* 1999; 18: 13–44
- 17 Ueno T, Kagawa T, Mizukawa N, Nakamura H, Sugahara T, Yamamoto T. Cellular origin of endochondral ossification from grafted periosteum. *Anat Rec* 2001; 264: 348–357
- 18 Bartlett W, Skinner JA, Gooding CR, Carrington RW, Flanagan AM, Briggs TW, Bentley G. Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee. *J Bone Joint Surg [Br]* 2005; 87: 640–645
- 19 Sohn DH, Lottman LM, Lum LY, Kim SG, Pedowitz RA, Coutts RD, Sah RL. Effect of gravity on localization of chondrocytes implanted in cartilage defects. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 394: 254–262
- 20 Andereya S, Mumme T, Muller-Rath R, Schneider U. Welche Faktoren beeinflussen das Ergebnis der ACT bei Überschreiten der Indikationsgrenzen? *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2004; 142: 651–658
- 21 Peterson L. Chondrocyte transplantation. In: Jackson DW (ed). *Master techniques in orthopedic surgery: reconstructive knee surgery*. Second ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2003; 353–373
- 22 Aicher WK, Gaissmaier C. Ausblicke und Zukunftsperspektiven für die Autologe Chondrocytentransplantation (ACT). In: Fritz J, Aicher WK, Eichhorn HJ (Hrsg). *Praxisleitfaden der Knorpelreparatur*. Springer, Heidelberg 2003; 143–148
- 23 Fritz J, Gaissmaier C, Schewe B, Weise K. Stellenwert und Technik der Autologen Chondrozyten-Transplantation. *Zentralbl Chir* 2005; 130: 327–332
- 24 Nehrer S, Spector M, Minas T. Histologic analysis of tissue after failed cartilage repair procedures. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 365: 149–162
- 25 Ochi M, Uchio Y, Kawasaki K, Wakitani S, Iwasa J. Transplantation of cartilage-like tissue made by tissue engineering in the treatment of cartilage defects of the knee. *J Bone Joint Surg [Br]* 2002; 84: 571–578



- <sup>26</sup> Schneider U, Andereya S. Erste Ergebnisse einer prospektiven randomisierten klinischen Studie zur traditionellen autologen Chondrocytentransplantation versus CaReS-Technologie. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2003; 141: 496–497
- <sup>27</sup> Haddo O, Mahroof S, Higgs D, David L, Pringle J, Bayliss M, Cannon SR, Briggs TW. The use of chondroguide membrane in autologous chondrocyte implantation. *Knee* 2004; 11: 51–55
- <sup>28</sup> Behrens P, Bosch U, Bruns J, Erggelet C, Senwein SA, Gaissmaier C, Krackhardt T, Löhnert J, Marlovits S, Meenen NM, Mollenhauer J, Nehrer S, Niethard FU, Nöth U, Perka C, Richter W, Schäfer D, Schneider U, Steinwachs M, Weise K. Indikations- und Durchführungsempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Gewebereneration und Gewebeersatz“ zur Autologen Chondrozyten-Transplantation (ACT). *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2004; 142: 529–539
- <sup>29</sup> Andereya S, Wagemann E, Schneider U. Knorpeldefekte am Kniegelenk mit einer neuartigen Kollagen-Gel-Matrix (CaReS<sup>®</sup>) decken – Ein innovatives Verfahren erfordert neue Strategien der postoperativen Behandlung. *Z f Physiotherapeuten* 2004; 2: 226–230
- <sup>30</sup> ICRS Cartilage Evaluation Package: [http://www.cartilage.org/EvaluationPackage/ICRS Evaluation.pdf](http://www.cartilage.org/EvaluationPackage/ICRS%20Evaluation.pdf); 2000
- <sup>31</sup> Gaissmaier C, Fritz J, Mollenhauer J, Schneider U, Marlovits S, Anders J, Schewe B, Weise K. Verlauf klinisch symptomatischer Knorpelschäden des Kniegelenks. *Dtsch Arztebl* 2003; 100: 2448–2453
- <sup>32</sup> Browne JE, Branch TP. Surgical alternatives for treatment of articular cartilage lesions. *J Am Acad Orthop Surg* 2000; 8: 180–189
- <sup>33</sup> Roberts S, Hollander AP, Caterson B, Menage J, Richardson JB. Matrix turnover in human cartilage repair tissue in autologous chondrocyte implantation. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2586–2598
- <sup>34</sup> Briggs TW, Mahroof S, David LA, Flannelly J, Pringle J, Bayliss M. Histological evaluation of chondral defects after autologous chondrocyte implantation of the knee. *J Bone Joint Surg [Br]* 2003; 85: 1077–1083
- <sup>35</sup> Gudas R, Kalesinskas RJ, Kimtys V, Stankevicius E, Tolliusis V, Bernotavicius G, Smailys A. A prospective randomized clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint in young athletes. *Arthroscopy* 2005; 21: 1066–1075
- <sup>36</sup> Marcacci M, Kon E, Zaffagnini S, Iacono F, Neri MP, Vascellari A, Visani A, Russo A. Multiple osteochondral arthroscopic grafting (mosaicplasty) for cartilage defects of the knee: prospective study results at 2-year follow-up. *Arthroscopy* 2005; 21: 462–470