



Zertifizierte Fortbildung

Ursachen und Behandlungen von Gelenkknorpelschäden

Jürgen Ahlers

Grundlagen

Gelenkknorpel, Synovialmembran und Gelenkflüssigkeit bilden zusammen mit der fibrösen Kapsel eine funktionelle Einheit. Die auf das Gelenk einwirkende Muskulatur sowie der Kapselbandapparat begünstigen eine gleichmäßige Verteilung der auftretenden Kräfte sowie die Ernährung des Gelenkknorpels. Dabei wirkt der Knorpel auch bei sehr hohen Druckschwankungen immer stoßdämpfend und elastisch. Er ermöglicht eine optimale Kraftübertragung sowie ein reibungsfreies Gleiten der artikulierenden Gelenkflächen.

Der Gelenkknorpel ist frei von Nerven sowie von Blut- und Lymphgefäßen. Nur bei jungen Menschen werden die tiefen Schichten des Knorpels von den Markraumgefäßen des darunter liegenden Knochens ernährt. Mit der Ausreifung des Knorpels kommt es zur Ausbildung einer Verkalkungszone, die eine weitere Ernährung nicht mehr ermöglicht. Somit erfolgt die Ernährung lediglich per Diffusion vom Gelenkspalt aus, wobei die intermittierende Druckbeanspruchung eine wichtige Rolle spielt. Die Synovialmembran produziert verschiedene Bestandteile der Gelenkflüssigkeit und hilft bei der Entsorgung. Der Knorpel wirkt wie ein Polster aus einem dreidimensionalen Fasergeflecht, dessen Hohlräume durch Bindegewebsgrundsubstanz ausgefüllt wird. Eine besondere Bedeutung hat hierbei die *Hyaluronsäure* als hochmolekulares Biopolymer, bestehend aus immer wiederkehrenden Sequenzen von Glukuronsäure und N-Acetyl-Glukosamin. In der Matrix des Knorpels spielt die Hyaluronsäure für die Ordnung der Proteoglykan-Aggregate eine wichtige Rolle. Sie tritt mit

dem Proteinanteil der Proteoglykane in Wechselwirkung, wodurch diese in ihre räumliche Anordnung im Knorpel gezwungen werden. Die Proteoglykane und besonders die Hyaluronsäure binden aufgrund ihrer hydrophilen Strukturen große Mengen an Wasser. Die hydrodynamische Einheit eines Moleküls Hyaluronsäure mit seiner Hydrathülle ist mehrere tausend Mal größer als die Hyaluronsäure selbst. Die plastisch visköse Masse von Grundsubstanz, umschlossen und durchzogen von Kollagenfasern, ergibt die plastischen und elastischen Eigenschaften des Knorpels. Bei Belastung tritt Flüssigkeit aus dem Knorpel aus, nach Beendigung der Belastung stellt sich die ursprüngliche Form wieder her.

Auch die Viskosität und damit die Schmiermitteleigenschaften der Synovialflüssigkeit beruht auf ihrem Gehalt an Hyaluronsäure.

Die hochvisköse Synovialflüssigkeit bildet eine Schutzschicht für den Knorpel und die Synovialmembran und verhindert die mechanische Schädigung dieser Strukturen. Diese Funktion wird durch die besonderen physikalischen Eigenschaften der Hyaluronsäure, die belastungsabhängige Viskositätsvarianz ermöglicht. Die Fließeigenschaften ändern sich jedoch in Abhängigkeit von den einwirkenden Scherkräften. Bei statischer Belastung kommt die hohe Viskosität zum Tragen: Die Hyaluronsäuremoleküle verknäueln sich und wirken wie ein biologisches Kugellager, das die Gelenkflächen auseinander hält. Die Hyaluronsäurekügelchen passen perfekt in die wellige Oberflächenstruktur von gesundem Knorpel ein. So wird verhindert, dass die Gelenkschmiere aus dem

Gelenkspalt gepresst wird. Unter der Bewegung wäre eine hohe Viskosität der Gelenkschmiere ungünstig. Hohe Gelenkgeschwindigkeiten könnten so nicht ausgeführt werden und die Reibung im Gelenk würde stark ansteigen. Aufgrund der Viskoelastizität der Hyaluronsäure wird jedoch die Synovialflüssigkeit mit steigenden Scherkräften dünnflüssiger, so dass damit hohe Gelenkgeschwindigkeiten bei geringer Reibung und Kraft im Gelenkspalt möglich sind. Durch die Geschwindigkeit der Gelenkbewegung baut sich der Schmierfilm ständig neu auf, er reißt wegen der niedrigen Viskosität unter der Bewegung ab. Durch die feinmaschige Mikrostruktur der Hyaluronsäure wirkt sie wie ein physiologisches Molekularsieb. Moleküle werden vor ihrem Durchtritt durch die Lamina splendens kontrolliert. Metaboliten und Kataboliten können frei passieren, Entzündungsmediatoren und -zellen werden zurückgehalten. Für aggressive freie Radikale und höhermolekulare Zytokine hat Hyaluronsäure eine Scavenger-Funktion. In dem bradytrophen Gelenkknorpel überwiegen die anaerob ablaufenden Stoffwechselprozesse. Die Knorpelzellen verstoffwechseln Glucose durch Glykolyse und Laktatproduktion und erhalten somit auch unter extremen Sauerstoffbedingungen eine regelrechte Funktion.

Entwicklung des hyalinen Gelenkknorpels

Alle „echten“ Gelenke werden knorpelig präformiert. Die Chondroblasten stammen von mesenchymalen Zellen ab, teilen sich unter dem Einfluss von Wachstumsstimuli und lagern anfänglich nur geringe Mengen von extrazellulärer Matrix an. Einzelne Chondrozyten bilden Chondrone oder Territorien. Die von

ihnen produzierte Interzellulärsubstanz wird als Interterritorium bezeichnet. Die Knorpelzellen bilden eine typische Anordnung mit Proliferationszone, dem Säulenknorpel und Blasenknorpel sowie der Eröffnungszone.

Bei Kindern und Jugendlichen proliferieren zusätzlich zur Metaphyse die Chondrozyten in der Mineralisationszone des Epiphysenknorpels und erlauben so ein gelenknahes Wachsen des Knochens durch eine enchondrale Ossifikation. Selbst nach Abschluss des Längenwachstums ist dort noch eine eingeschränkte Knochenneubildung möglich. Dadurch ist eine Veränderung der Gelenkoberfläche unter einer Änderung der Gelenkbelastung möglich. In der Metaphyse endet dagegen mit dem Abschluss des Längenwachstums die Fähigkeit der Knorpelneubildung.

Das reife Knorpelgewebe ist nur noch gering regenerationsfähig. Es findet sich eine sehr langsame Zellteilung in der Umgebung von Läsionen. Davon zu trennen ist die ständige Erneuerung der zellulären und extrazellulären Anteile des Gelenkknorpels, die eine Halbwertszeit von etwa 800 bis 1.000 Tagen aufweist.

Zusammensetzung und Aufbau des Gelenkknorpels

Die Oberfläche der angrenzenden Knochen wird von einer wenigen Millime-

Tabelle 1:

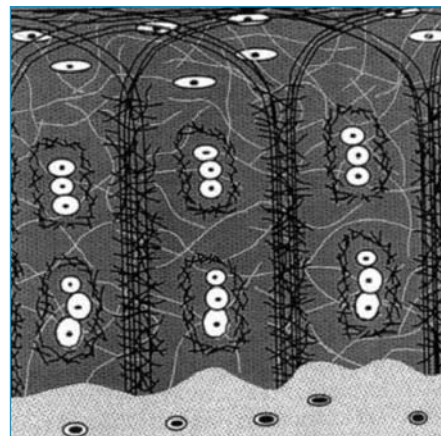
Zusammensetzung des Gelenkknorpels	Prozentuale Verteilung
Chondrozyten	1 - 10 %
Wasser	70 - 80 %
Kollagen	12 - 14 %
Typ II	10 - 12 %
Typ IX	ca. 1 %
Typ XI	ca. 1 %
Proteoglykane	7 - 9 %
Hyaluronsäure-Proteoglykan-Aggregate	6 - 8 %
Andere Proteoglykane, u.a. Decorin, Biglycan	ca. 1 %
Mineralsubstanzen	< 4 %
Matrixproteine	< 1 %

ter dicken Schicht von Knorpel überzogen, der bei Jugendlichen maximal sieben Millimeter beträgt. Er besteht zum größten Teil aus Wasser. Mineralsubstanzen nehmen erst mit zunehmendem Alter im Knorpel einzelner Gelenke (z.B. Rippenknorpel) zu. Der Knorpel ist zellarm, so dass nur ein Teil des Volumens von Chondrozyten eingenommen wird. Der Femurkopfkorpel weist zum Beispiel nur etwa 10.000 Zellen/cmm auf. Damit wird nur ein geringer Teil des Knorpelvolumens von den Chondrozyten eingenommen (Tabelle 1).

Der typische Aufbau des Gelenkknorpels lässt vier Zonen erkennen (Tabelle 2):

Tabelle 2:

Zone I	Gleit- oder Tangentialzone	Dicke: wenige 100 Mikrometer. Chondrozyten sind „fibroblastenähnlich“ und parallel zum flachen Kollagenfasergestüt angeordnet
Zone II	Übergangszone	Unregelmäßige Anordnung der Chondrozyten in einem sich überschneidenden Kollagenfasergestüt
Zone III	Radiärzone	Dickste Zone, Chondrozyten und Kollagenfasergestüt senkrecht zur Gelenkoberfläche
Tide Mark		Grenzlinie
Zone IV	Mineralisationszone	Zunehmende Verknöcherung, degenerative Veränderungen von Chondrozyten



Schematische Darstellung nach Hunziker [1]

Die Zone I ist dem Gelenkspalt zugewandt. Die Kollagenfibrillen liegen parallel zur Gelenkfläche. Es folgt die mittlere oder Übergangszone (Zone II) so-

wie die Zone III, die in eine obere und basale Schicht untergliedert wird. Zwischen den Zonen III und IV liegt eine Grenzlinie. Die Zone I weist beim Erwachsenen nur wenige Zellen, aber reichlich Interzellulärsubstanz auf. Mit zunehmendem Alter können die Tangentialfasern demaskiert werden. In der Folge kommt es zum Aufplatzen der Knorpeloberfläche.

In der Zone III liegen die typischen, funktionell ausgereiften Chondrozyten in isogenen Gruppen von zwei bis sechs Zellen, während in der Zone zum subchondralen Knochen hin degenerative Veränderungen der Chondrozyten erkennbar sind.

Die Chondrozyten weisen in den vier Zonen des Gelenkknorpels gemeinsame Strukturmerkmale auf, zeigen aber trotzdem Unterschiede auf. Gemeinsam sind allen Chondrozyten die kurzen Fortsätze sowie der geringe Mitochondriengehalt. Sie enthalten meist Glykogen oder Lipidtröpfchen. Die Zellen der Zone I besitzen beim Erwachsenen nur wenige Organellen und ähneln den Fibroblasten. Die aktiven Chondrozyten in den Zonen II und III weisen viel endoplasmatisches Retikulum auf. Demgegenüber zeigen die Zellen der basalen Zone III und der Zone IV ein Nachlassen der Zellfunktion (Abb. 1).

Die Chondrozyten bilden die notwendige Grundsubstanz. Intrazellulär findet die Synthese von Kollagenvorstufen bis zum Prokollagen statt. Nach der Sekretion der Prokollagenmoleküle erfolgt extrazellulär die Aggregation und Vernetzung zu Tropokollagen, den kollagenen Fibrillen und den kollagenen Fasern. In den 0,5 Mikrometer dicken kollagenen Fasern überwiegt das Kollagen II mit einem Anteil von 80 - 90 %, gegenüber dem Kollagentyp IX und XI mit jeweils 3- 10 %. Kollagen Typ VI, X und XII sind nur in geringen Mengen vorhanden und finden sich nur bei pathologischen Veränderungen oder bei Zellkulturen anderer Kollagentypen in größeren Mengen. Besonders gilt dies für den Typ I und III.



Die Grundsubstanz enthält große Mengen an Proteoglykan-Hyaluronsäure-Aggregate (Molekular-Gewicht >> 1 Million), die zu 95 % aus den Glycosaminoglykanen Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat und Keratansulfat und zu 5 % aus Proteinen (Core- und Link-Proteine u.a.) bestehen. Durch die hohe Fähigkeit zur Wasserbindung (Hydratation) sind die Proteoglykan-Aggregate für den hohen Gewebsturgor verantwortlich. Da die Proteoglykanmoleküle bis auf 20 % ihres Volumens komprimiert werden können, sorgt der ständige Wechsel zwischen Druck und Entspannung für eine permanente Flüssigkeitsbewegung. Im Gegensatz zum Knorpelkollagen weisen die Proteoglykane eine hohe Umsatzrate auf. Es bestehen regionale und altersabhängige Unterschiede in der Knorpelzusammensetzung, die in dem Knorpelhof anders als in der Knorpelkapsel oder im Interterritorium ist.

Altersbedingte Veränderungen

Schon von Müller beobachtet 1913 radiologische, funktionelle und anatomische Zustandsveränderungen des Gelenkes [2]. Bereits im vierten Lebensjahrzehnt treten gehäuft ältere Chondrozyten auf, in denen übermäßige Ansammlungen von Glykogen im Zytoplasma als Zeichen einer reduzierten Zellvitalität zu erkennen sind. Der Knorpel, der beim jungen Menschen noch bläulich-weiß aussieht, wird mit zunehmendem Alter gelblich, trübe und spröder. Ursache ist die verminderte Zahl an Chondrozyten sowie deren verschlechterte Stoffwechselsituation. Ursächlich spielt sicher die Veränderung der Synovialflüssigkeit mit Abnahme des Proteingehaltes und der Vis-

Tabelle 3:

Veränderungen des hyalinen Gelenkknorpels im Laufe des Alters

- Abnahme der Chondrozytenzahl und Verminderung der Stoffwechselaktivität der Chondrozyten
- Veränderung der extrazellulären Matrix, insbesondere der Proteoglykane
- Demaskierung der kollagenen Fasern mit Auftreten von „minderwertigem“ Asbestknorpel
- Verschlechterung der physikalischen Eigenschaften mit einem langfristigen Nettoverlust von Gelenkknorpel

kosität im Laufe des Alters eine wichtige Rolle (Tabelle 3).

Hunter wies 1743 darauf hin, dass bereits seit Hippokrates der Knorpelschaden ein Problem darstellt, der nie zur Ausheilung gebracht werden kann [3]. Je nach der Art der Ursache der Knorpelzellschädigung kommt es zu unterschiedlichen Defektheilungen. Nach der *Mikrotraumatisierung* kommt es primär zur Veränderung der extrazellulären Matrix durch eine chondrozytäre Chondrolyse mit einem Verlust an Proteoglycanen und intaktem Kollagen mit der Bildung von untypischen Kollagenen I, III und X. Es resultiert am Ende ein mechanisch minderwertiger Faserknorpel, der einen vorzeitigen Verlust an Gelenkknorpel zur Folge hat. Bereits eine Ruhigstellung eines Gelenkes über einen Zeitraum von vier Wochen führt zur nachweisbaren Störung der Chondrozytenfunktion (Tabelle 4).

Tabelle 4:

Reaktive Veränderungen nach der Mikrotraumatisierung von Gelenkknorpel

- Mikrotraumatisierung des Gelenkknorpels
- Chondrozytäre Chondrolyse mit Verlust an Proteoglycanen und Nachweis von Kollagen Typ I, III, X
- Regionale Degeneration und Proliferation von Chondrozyten
- Folge: Bildung von mechanisch minderwertigem „Faserknorpel“ mit einem langfristig nicht zu verhinderndem Verlust an Knorpelsubstanz

Nach einer *oberflächlichen Knorpelschädigung* [bis in Zone III reichend bzw. bis zu drei mm Durchmesser] kommt es zunächst zu einer Nekrose der geschädigten Chondrozyten mit vermehrter Synthese und Ablagerung von Proteoglycanen und Kollagen II in der extrazellulären Matrix. Es kommt in der Folge zur Bildung eines faserigen Ersatzknorpels. Durch eine unzureichende Proliferation und fehlende Migration von Chondrozyten resultiert allerdings eine vorzeitige Degeneration des neugebildeten Gewebes (Tabelle 5).

Osteochondrale Defekte heilen mit einer inflammatorischen Wundheilung über den subchondralen Knochenmarkraum

Tabelle 5:

Defektheilung nach oberflächlicher Schädigung des Gelenkknorpels

- Oberflächliche Läsion (< Zone III) des Gelenkknorpels
- Nekrose geschädigter Chondrozyten mit einer vorübergehenden metabolischen Aktivität der umgebenden Chondrozyten
- Bildung von Faserknorpel
- Folge: Teil-Defektheilung mit einer Degeneration des Regeneratknorpels und Knorpelverlust

aus [4]. Hierbei kommt es zum Einwandern von mesenchymalen Stammzellen aus dem Knochenmark, die sich in Knorpel- und knochenbildende Zellen differenzieren. Innerhalb von sechs bis acht Wochen wird der Defekt durch Knochen und Knorpel teilweise ausgefüllt. Der neue Knorpel weist anfänglich eine hyalinähnliche Struktur mit Chondrozyten, Kollagen II und Proteoglycanen auf. Innerhalb von drei bis zwölf Monaten degeneriert der Knorpel jedoch zum einem faserigen Regeneratknorpel (Tabelle 6).

Tabelle 6:

Defektheilung nach osteochondralen Läsionen des Gelenkknorpels

- Osteochondrale Läsion des Gelenkknorpels
- Wundheilung über den subchondralen Knochenmarkraum
- Migration von mesenchymalen Stammzellen aus dem Knochenmark mit der Synthese von Knorpel und Knochen
- Nachweis von hyalinähnlichem Knorpel
- Degeneration des hyalinähnlichen Knorpels zu einem faserigen Regeneratknorpel
- Folge: Vorzeitige Degeneration des Regeneratknorpels und Verlust an Gelenkknorpel

Sowohl tierexperimentelle Untersuchungen wie auch die klinischen Erfahrungen zeigen, dass nach einer Verletzung des Gelenkknorpels ein minderwertiger faseriger Regeneratknorpel resultiert, der weder die ursprüngliche Struktur noch die chemisch-physikalischen Eigenschaften des gesunden Gelenkknorpels aufweist.

Der menschliche Gelenkknorpel ist einer der widerstandsfähigsten Gewebe, das bis ins hohe Alter Millionen von Bewegungszyklen unbeschadet überstehen

kann. Unter normalen körperlichen Aktivitäten wird der Gelenkknorpel mit dem fünffachen des Körpergewichtes belastet. Dabei entstehen Drucke von bis zu 5 - 18 MPa. Da die Chondrozyten von einer extrazellulären Matrix umgeben sind, müssen alle den Metabolismus steuernden Zytokine, growth factors und Mechanosignale durch die extrazelluläre Matrix transportiert werden. Decorin als kleines Proteoglykanmolekül wird in Abhängigkeit von der mechanischen Belastung synthetisiert und ist für die Mechanointegrität der Matrix verantwortlich. Das Integrin ist für die mechanische Belastung verantwortlich.

Zyklische Belastungen wie Bewegung oder CPM stimulieren die Bildung von Matrixbestandteilen. Immobilität oder Ruhigstellung im Verband hemmen dagegen die Bildung von Matrixbestandteilen.

Behandlung von Gelenkknorpelschäden

Jede Behandlung eines Knorpelschadens erfordert die Beachtung zahlreicher Kriterien für eine Planung der Behandlungsstrategie (Tabelle 7).

Tabelle 7:

Kriterien für die Behandlung von Knorpelschäden
<ul style="list-style-type: none"> • Alter • Körpergewicht (BMI) • Angeborene Risiken • Grad des Knorpelschadens • Zusätzliche Erkrankungen • Erwartungen des Patienten • Leistungswille und Leistungsfähigkeit für die notwendige Rehabilitation

Nicht jeder diagnostizierte Knorpelschaden erfordert eine Behandlung. Eine Hilfe zur Entscheidung, ob eine Therapie erforderlich ist, ergibt sich aus der Beachtung der bekannten Indikationen und Kontraindikationen. Zu den Indikationen gehören: Symptomatische Beschwerden wie Schmerzen, rezidivierende Schwellungen und Belastungsschmerzen, isolierte chondrale oder osteochondrale Läsionen an Kondylen, Trochlea oder Patella, korrekte oder korrekturbedürftige Beinachse, stabile

Bandführung, Bandinstabilität, intaktes Meniskusgewebe (>50 % des Meniskus) und ein Lebensalter zwischen 15 und 55 Jahren.

Als Kontraindikationen gelten eine degenerative Osteoarthritis (Veränderungen an mehreren Kompartimenten), Erkrankungen des Bindegewebes oder der Gefäße, Übergewicht (BMI < 35) und eine längere Einnahme von Immunsuppressiva.

Diagnostik von Knorpelveränderungen

Die konventionelle Röntgendiagnostik erlaubt keine Erkennung von Knorpelveränderungen. Erst im Stadium einer fortschreitenden Arthrose lassen sich Knorpelveränderungen durch indirekte Hinweise erkennen. Demgegenüber stellt die MRT-Untersuchung die Methode der Wahl zur Erkennung von Knorpelschäden bereits schon im Frühstadium dar. Die Vorteile der MRT-Diagnostik liegen in der fehlenden Invasivität und der hervorragenden Erkennung von Veränderungen. Im Gegensatz zur Arthroskopie können alle Abschnitte des Gelenkes erfasst und Aussagen über die Knorpeldicke, das gesamte Knorpelvolumen eines Gelenkes sowie über dessen Beschaffenheit gewonnen werden. Gerade interne Knorpeltexturstörungen lassen sich arthroskopisch oft nicht erkennen.



MRT: Sagittales Spin echo mit einer nicht dislozierten Knorpellösung (unterer Pfeil) und einer hochgradigen Knorpelverdünnung im Bereich der Trochlea

Wegen der hohen Spezifität und Sensitivität bei der Darstellung von Meniskusläsionen und assoziierten subchondralen Knochenveränderungen sowie der Erfassung von Ergüssen, Synovialitis, Pannusgewebe oder Veränderungen im Alignment wird die MRT-Untersuchung bewusst eingesetzt.

Die T1-gewichteten Sequenzen zeigen eine gute anatomische Abbildung des Knorpels, die T2-gewichteten Bilder erlauben die Abgrenzung von Gelenkflüssigkeit von der Knorpeloberfläche. Hierbei wird eine Sensitivität von bis zu 93 % und eine Spezifität von bis zu 97 % erreicht. Es gelingt ferner, die morphologischen Defekte an der Knorpeloberfläche und die Texturstörungen innerhalb des Knorpels zu erkennen.

Ein wichtiger Schritt wird die Abbildung von biochemischen Änderungen zur Früherkennung von Knorpelveränderungen in der MRT-Diagnostik sein. Neben MRT-Sequenzen mit einer kurzen Echozeit von unter 150 Millisekunden erlaubt die Anwendung von ionischen intraartikulären und gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln eine gute Beurteilung von Knorpelveränderungen. Eine modifizierte Outerbridge-Klassifikation hat sich etabliert. Analog der in der ASK üblichen Unterteilung werden fünf Gruppen unterschieden (Tabelle 6), die sich in ähnlicher Weise auch in der Klassifikation der International Cartilage Repair Society wiederfindet [5, 6]:

Tabelle 8:

Knorpelveränderungen in der MRT-Darstellung:
<ul style="list-style-type: none"> • Normaler Knorpel • Oberflächliche Rauigkeit mit erhaltener Oberfläche • Knorpelläsion (Erosion) mit einer maximalen Beteiligung der Knorpeldicke von 50% • Knorpelläsion (Ulcus), die mehr als 50% der Knorpeldicke betrifft • Knorpelglatte mit freiliegendem Knochen

Die MRT-Diagnostik erlaubt darüber hinaus die Evaluierung der Knorpelregeneration nach therapeutischen Maßnahmen, insbesondere bei Anwendung aufwendiger Operationsverfahren. Entwicklungen der weiteren Abläufe im Gelenk las-



sen sich somit lediglich durch dieses Verfahren objektiv verfolgen.

Hinsichtlich der Behandlungsmöglichkeiten bei Gelenkknorpelschäden lassen sich grundsätzlich unterschiedliche Behandlungsverfahren unterscheiden:

- *Nichtoperative, nicht medikamentöse Behandlungsverfahren*
- *Medikamentöse Behandlungsverfahren*
- *Operative Behandlungsverfahren*

Nichtoperative, nicht medikamentöse Behandlungsverfahren

Diese Verfahren kommen zur Anwendung, wenn eine diagnostizierte Knorpelläsion symptomatisch wird. Gerade die symptomatische Knorpelläsion stellt eine Herausforderung an den Behandelnden dar. Ziel der Maßnahmen ist die Beseitigung der Beschwerden und der Erhalt der Gelenkfunktion.

Zu den Behandlungsverfahren gehören Diathermie, Kältetherapie, Überprüfung der körperlichen Aktivität, Beeinflussung des Körpergewichtes, einschließlich der nachhaltigen Ernährungsumstellung und die unterschiedlichen physikalischen Maßnahmen inklusive der CPM sowie die Verordnung eines Braces. Insbesondere durch die Kombination aus der passiven Bewegung des Gelenkes und der Kräftigung der Muskulatur wird eine bessere Führung des Gelenkes erreicht.

Medikamentöse Behandlungsverfahren

Die medikamentöse Behandlung ist indiziert, wenn stärkere Beschwerden infolge einer Knorpelläsion auftreten. Besonders ein aktivierter Reizzustand mit den entsprechenden Beschwerden erfordert eine systemische analgetische und antiphlogistische Therapie. Bei der medikamentös-symptomatischen Behandlung spielen die Richtlinien der EULAR (European League against Rheumatism) bzw. des ACR (American College of Rheumatology) eine wichtige Rolle.

Dort werden neben den Kortikoiden, nichtsteroidale Antiphlogistika, Analgetika und SYSADOA auch Phytopharmaka mit antiphlogistischer und analgetischer Wirkung (z.B. Teufelskrallen, Weidenrinde) empfohlen (Tabelle 8).

Paracetamol erreicht als Analgetikum eine ähnliche gute Wirkung wie Ibuprofen und Naproxen, dies bei jedoch besserer Verträglichkeit. (Bradley et al., 1991, Williams, Ward, Egger, 1993) [8, 9]

Opioidanalgetika (z.B. Tramadol®) sind keine Medikamente für den Regelfall, sondern sollten nur in Ausnahmefällen Anwendung finden. Etwa bei Patienten, bei denen ein Gelenkersatz nicht möglich ist oder bei Kontraindikationen gegen *NSAR*-Präparate. Bei einer aktivierten Arthrose sind sie reinen Analgetika vorzuziehen. Grundsätzlich sollte die

Tabelle 9:

Medikamentöse Therapie nach den EULAR Richtlinien (Pendleton et al., 2000) [7]
<ul style="list-style-type: none"> • Oral: Glukokortikoide, NSAR, Analgetika, Opioide, psychotrope Medikamente, Sexualhormone, SYSADOA (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis) • Intraartikulär: Glukokortikoide, Opioide, Hyaluronsäure • Topisch: Capsaicin, Methylsalicylat

Einnahme auf die Schmerzperiode beschränkt sein. Bei der aktivierten Arthrose muss die Behandlung über mehrere Tage durchgeführt werden, um ein Rezidiv der Entzündung zu vermeiden. Die Rate der Non-Respondern ist bei den verschiedenen NSAR mit etwa 15 % relativ hoch. Eine Kombination von NSAR ist zu vermeiden, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen erhöht ist. Die analgetischen, antipyretischen und entzündungshemmenden Eigenschaften von NSAR beruhen im Wesentlichen auf einer Hemmung der Cyclooxygenase (COX) und damit der Prostaglandinsynthese. 1990 wurden die Isoenzyme COX-1 und COX-2 beschrieben, die sich hinsichtlich ihrer Gewebeverträglichkeit und der Regulation ihrer Genexpression unterscheiden (Steinmeyer, 2000) [10, 11]. Da COX-2 vornehmlich unter pathophysiologischen Verhältnissen, beispielsweise bei Gewebebeschädigungen oder bei einer Entzündung, angewendet wird, wurden Pharmaka gesucht, die selektiv COX-2 inhibieren, ohne zusätzlich COX-1 zu beeinflussen. Damit können Schmerz und Entzündung, unter Vermeidung der durch die Blockade von COX-1 verursachten Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt, beeinflusst werden. Die anfängliche Euphorie hinsichtlich der geringeren gastrointestinalen Toxizität ist inzwischen von der Frage nach dem realen Sicherheitsprofil und der analgetischen Potenz abgelöst worden. Es bestehen Anwendungsbeschränkungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Herzinsuffizienz, Linksherzdysfunktion, Hypertonie sowie bestehenden Ödemen anderer Ursachen sowohl für die selektiven COX-2-Inhibi-

ANZEIGE

Anwaltskanzlei Samira Bothe

Rechtsanwältin
Fachanwältin für Medizinrecht
Fachanwältin für Familienrecht



- **Vertragsarztrecht/Kassenarztrecht:** Honorarkürzung, Wirtschaftlichkeitsprüfung, Plausibilitätsprüfung, Arzneimittelregress, Zulassungsverfahren
- **ärztliches Berufsrecht**
- **Arzthafungsrecht**
- **Vertragsgestaltung:** Praxismgemeinschaft, Gemeinschaftspraxis, neue Versorgungs- und Kooperationsformen

– Vertrauensanwältin der Stiftung Gesundheit –

Wilhelmstraße 2, 61231 Bad Nauheim,
Tel. 06032 / 92 73 73, Fax 06032 / 92 73 83
E-Mail: info@kanzlei-bothe.de, www.kanzlei-bothe.de

toren als auch für nichtselektive NSAR. Die Magenverträglichkeit nichtselektiver NSAR muss durch die Kombination von Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer verbessert werden.

Mit der oralen Zufuhr von *Glukosamin* und *Chondroitin* soll die Konzentration von zwei Grundsubstanzen in dem geschädigten Gelenk erhöht werden. Glukosamin ist ein einfacher Amino-Zucker, der für die Bildung von Glykosaminoglykan und Hyaluronsäure benötigt wird. Chondroitin ist ein Mukopolysaccharid und wird zur Bildung von Aggregat verwendet. Obwohl zahlreiche Studien über die Wirksamkeit der Zufuhr der beiden Substanzen vorliegen, ist der eindeutige Beweis für die Wirksamkeit nicht gegeben.

Die topische Anwendungen von NSAR-haltigen Lokaltheraeutika wie Cremes, Salben, Linimente oder ähnliches werden vorgenommen, weil man die Nebenwirkungen auf Magen, Nieren oder Bronchien vermeiden möchte. Allerdings treten die unerwünschten Nebenwirkungen auch bei dieser Form der Anwendung infolge der Resorption über den Blutkreislauf auf. Darüber hinaus werden keine therapeutisch erforderlichen Konzentrationen im Gelenk erreicht. Lediglich eine Wirkung in den periartikulären Strukturen ist möglich, was insofern wirksam ist, als gerade diese Strukturen wegen der begleitenden Entzündung häufig für den Arthroseschmerz verantwortlich sind.

Eine systemische Verabfolgung von *Glukokortikoiden* ist wegen der hohen Nebenwirkungspotentiale nicht sinnvoll. Lediglich bei einer aktivierten Arthrose in besonderen Einzelfällen ist die Anwendung möglich. Intraartikuläre Injektionen werden vielfach bei hochakuten aktivierten Arthrosen vorgenommen. Zwischen den Injektionen sollten mindestens vier Wochen liegen und pro Jahr nicht mehr als vier Applikationen vorgenommen werden.

Injektionen in das Hüftgelenk sind wegen der großen Gefahr einer Knochen-

nekrose problematisch. Grundsätzlich sollten Glukokortikoide mit einer möglichst geringen Kristallgröße und einer langen Halbwertszeit verwendet werden.

Der größte Teil des injizierten Glukokortikoids wird innerhalb weniger Stunden aus der Synovialflüssigkeit eliminiert. Metaboliten verbleiben jedoch mehrere Wochen lang in den Synovialisdeckzellen. Die schmerzlindernde Wirkung einer intraartikulären Glukokortikoidinjektion ist bei großen Gelenken relativ kurz, während an kleinen Gelenken oft eine längere Wirksamkeit erreicht wird. Gaffney et al, 1995, berichten über einen großen Nutzen von Glukokortikoiden bei einem bestehenden Gelenkguss [12].

In-vitro-Untersuchungen an Chondrozytenzellkulturen sowie tierexperimentelle Arthrosemodelle ergeben Hinweise auf eine mögliche krankheitsmodifizierende Wirkung niedrigdosierter Glukokortikoide. Höhere Konzentrationen schädigen durch die Hemmung der Proglykan- und Kollagensynthese das Gelenk. Auch Arthropathien nach mehrfachen Injektionen werden berichtet.

Bei SADOA (Slow Acting Drugs in Osteoarthritis) handelt es sich um wirksame Alternativen, beruhend auf dem Vorschlag der OARSI (Osteoarthritis Research Society International). Man unterscheidet

SYSADOA (symptomatic slow acting drugs in OA), also Medikamente mit einem verzögert einsetzenden Wirkungseintritt. Hierzu gehören Ademetionin (Gumbarel®), D-Glucosaminsulfat (Dona 200S®) und Hyaluronsäurepräparate (Hyalart®, Ostenil®, Synvisc®) und DMOAD (disease modifying OA drugs). Dabei handelt es sich um arthrosemodifizierende Substanzen, die morphologisch erkennbare Knorpeldefekte verhindern, bereits bestehende Knorpeldegenerationen zumindest aufhalten oder rückbilden, wobei der klinische Nachweis noch nicht eindeutig erbracht wurde.

Im Rahmen einer differenzierten Therapie stellt die intraartikuläre Injektion von *Hyaluronsäure* eine Alternative oder Ergänzung zur medikamentösen Behandlung dar. (Pendleton, 2000, ACR Guidelines, 2000) [13]

Die Demaskierung der Kollagenfasern und in deren Folge eine Reduktion der Scher- und Vertikalbelastbarkeit ist ein Resultat einer qualitativen und quantitativen Veränderung des Hyaluronsäuregehaltes im degenerativ-entzündlich veränderten Gelenk. Daraus lässt sich der hohe therapeutische Stellenwert einer exogenen Hyaluronsäure ableiten (Engelhardt, 2000 a). [14]

Vor allem bei belastungsabhängigen arthrotischen Schmerzbildern spielt die vermehrte Reibung im Gelenk eine wichtige Rolle. Hier spielt die unmittelbare

ANZEIGE



Brauchen Sie er(n)ste Hilfe?

**Ein Team aus Fachanwälten aus den Bereichen
Medizinrecht, Steuerrecht, Arbeitsrecht und Strafrecht hilft!**

Samira Bothe
FA für Medizinrecht
Bad Nauheim

Bernhard Möbs
Steuerberater
Bad Nauheim

Steffen Lang
FA für Arbeitsrecht
Bad Nauheim

Christoph Fleischmann
FA für Medizinrecht
Frankfurt / Main

Werner Schäfer
FA für Strafrecht
Butzbach

www.Beratungsnetz-MRS.de



Verbesserung der Gelenkschmierung durch die Hyaluronsäure eine wichtige Rolle. Die Reibung im Gelenk wird sofort reduziert, was oft zu einer unmittelbaren Minderung der Beschwerden führt.

Substitution von exogener Hyaluronsäure schafft im Rahmen einer ASK vielfach eine Akutkompensation und durch ein Coating der synovialständigen Schmerzrezeptoren eine bessere Voraussetzung für eine schmerzärmere Frühmobilisation (Mathies, 2002, Engelhardt, 2000b) [15, 16].

Hyaluronsäure mit der richtigen Molekulargröße wirkt nicht nur mechanisch als Substitut von Gelenkschmierung, sondern greift weitgehend in die pathophysiologischen Vorgänge im arthrotischen Gelenk ein.

In-vitro-Studien belegten schon früh den stimulierenden Effekt von Hyaluronsäure auf die Aggregation von Proteoglykanen (Hardingham und Muir, 1972) [17] und auf deren Synthese (Toole, 1973) [18]. Nach Untersuchungen von Smith und Gosh, 1987, steigern die Synoviozyten in Anwesenheit von exogener Hyaluronsäure die endogene Hyaluronsäureproduktion [19]. Humane Chondrozyten vermehren sich unter dem Einfluss von Hyaluronsäure nicht nur besser, sondern zeigen auch eine gesteigerte DNA-Syntheseleistung und

eine Verschiebung der Zellzyklusphasenverteilung.

Proinflammatorische Zytokine wie IL-1 werden im arthrotisch veränderten Gelenk freigesetzt und setzen eine Stoffwechsellaskade in Gang, die zur Degradation des Knorpels führt. Der protektive „Siebeffekt“, den endogene Hyaluronsäure im gesunden Gelenk ausübt, wird auch durch exogene Hyaluronsäure nachgewiesen. Die Hyaluronsäure hemmt die IL-1-induzierte PGE2-Synthese (Yasui et al, 1992) [20] und erniedrigt die Ausschüttung von Arachnidonsäure durch die Synoviozyten (Akatsuka et al, 1993) [21]. Ferner ist die Hyaluronsäure ein sehr wirksamer Radikalfänger (Sato et al, 1988, Abatangelo et al, 1989, Presti und Scott, 1994, Kvam et al, 1995) [22, 23, 24, 25]. Die molekulare Struktur der Hyaluronsäure und das Gitterwerk, das die Moleküle in Lösungen formieren, scheint Zellen, die freie Radikale produzieren, von ihren Zielzellen, wie Chondrozyten, Synoviozyten, fernzuhalten (Abatangelo et al, 1995) [26]. Endogene Hyaluronsäure ist sehr anfällig für den Abbau durch freie Radikale, wodurch die synoviale Flüssigkeit an Viskosität verliert. Exogene Hyaluronsäure übt einen schützenden Effekt aus. Die körpereigene Synthese von endogener Hyaluronsäure wird aktiviert und kommt so wieder in ein Gleichgewicht von katabolen und anabolen Mechanismen. Laut Partsch et al. 1989, reduziert Hyaluron-

säure die spontane Migration von Leukozyten. Dies wird als „Barriere-Effekt“ gesehen [27]. Hinsichtlich der Molekulargröße zeigt sich, dass ein Molekulargewicht von 1.1 MDa das synoviale Gewebe besser gegen freie Radikale schützt als eine Hyaluronsäure mit einem Molekulargewicht von 160 kDa (Presti und Scott, 1994) [28].

In einer vergleichenden Untersuchung zwischen *Kortison* und *Hyaluronsäure* konnten Jones et al, 1995, nachweisen, dass in einer sechsmonatigen Nachbeobachtungsperiode die Gruppe, die mit Hyaluronsäure behandelt worden war, signifikant weniger Schmerzen hatte gegenüber der Gruppe mit Glukokortikoiden. Allerdings ergab sich kein Unterschied gegenüber der Placebo-Gruppe. Ob eine neurogene Steuerung zu der Schmerzreduktion am „Placebo-Knie“ geführt hat, ist nicht eindeutig klar.

Vergleich Hyaluronsäure und NSAR

Die Wirksamkeit von intraartikulärer *Hyaluronsäure* im Vergleich zum *oralen NSAR* wurde in einer multizentrischen Studie in 1998 überprüft (Altman und Moskowitz, 1998) [29]. Es wurden insgesamt 495 Patienten einbezogen. Dabei zeigte sich eine längere und stärkere Schmerzreduktion der Gruppe mit Hyaluronsäure gegenüber der Gruppe mit NSAR, aber auch gegenüber der Placebogruppe.

ANZEIGE

Sucht, Depression, Angst, Burn-out

Zurück ins Leben

Beratung und Information


0800 32 22 32 2

(kostenfrei)

Unsere privaten Akutkrankenhäuser:

Schwarzwald, Weserbergland,
Berlin/Brandenburg
www.oberbergkliniken.de

Sofortaufnahme – auch im akuten Krankheitsstadium.
Hochintensive und individuelle Therapien für Privatversicherte und Beihilfeberechtigte.
Wir helfen bei der Klärung der Kostenübernahme.


Oberberg

Psychotherapie · Psychiatrie · Psychosomatik



Operative Behandlungsverfahren

Knochenmarkstimulierende Operationsverfahren

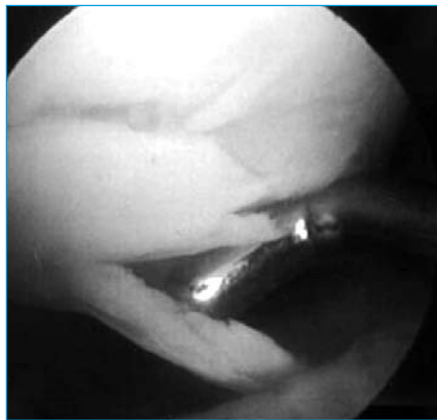
– Bohrung und Mikrofrakturierung –

Das Prinzip der „Frakturierung“ besteht in der Gewinnung pluripotenter Stammzellen aus dem Knochenmark zur Stimulierung eines Ersatzknorpels. Das älteste Verfahren geht auf Pridie zurück, der 1959 das Anbohren des Markraumes durch den sklerisierten subchondralen Knochen empfahl [30]. Auch die von L. Johnson beschriebene Abrasionsarthroplastik beruht auf dem Prinzip der Stimulierung mit der Eröffnung der subchondralen Schicht zum gut durchbluteten Knochen [31]. Steadman entwickelte 1985 ein weiteres Verfahren zur Markraumstimulierung. Er öffnete den freiliegenden subchondralen Knochen mit einer spitzen Ahle. Die randständig entstehenden Fissuren – Folge der konischen Form der Ahle – erlauben den Austritt von zusätzlichem Blut in Form eines Blutkoagels („super clot“). Er nannte dieses Verfahren „Mikrofrakturierung“ [32].

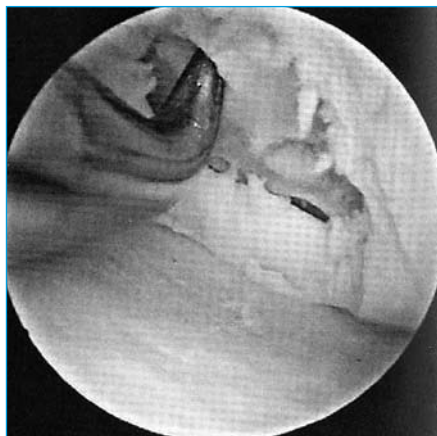
Die Stammzellen des Knochenmarks können sich unter dem Einfluss biologischer und mechanischer Faktoren im Knochen und Knorpel differenzieren. Der Vorteil gegenüber der Bohrung nach Pridie liegt in der Vermeidung thermischer Schädigung des subchondralen Knochens.

Die Indikation für eine Mikrofrakturierung ergibt sich bei allen viertgradigen Knorpeldefekten, insbesondere nach einem Trauma. Relative Kontraindikationen stellen zusätzliche Achsenfehlstellungen von über fünf Grad dar. In diesen Fällen muss eine zusätzliche Korrektur der Beinachse vorgenommen werden. Die Mikrofrakturierung, besonders in der Belastungszone der Femurkondylen, erfordert eine etwa sechswöchige Teillastung der Extremität. Eine entsprechende Compliance des Patienten muss daher gegeben sein.

Da die Aktivität der Stammzellen bei Menschen über 60 Jahren reduziert ist, muss mit einer entsprechenden Minde-



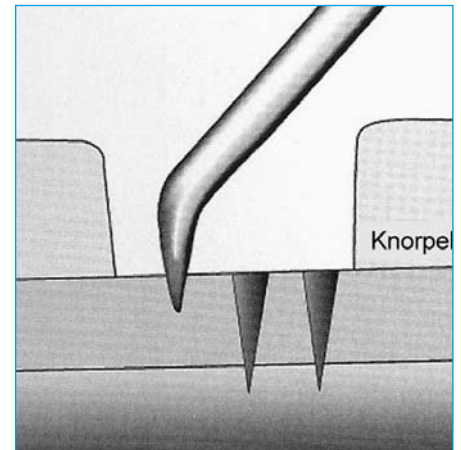
Ausgedehnter Knorpelschaden der medial Femurkondyle



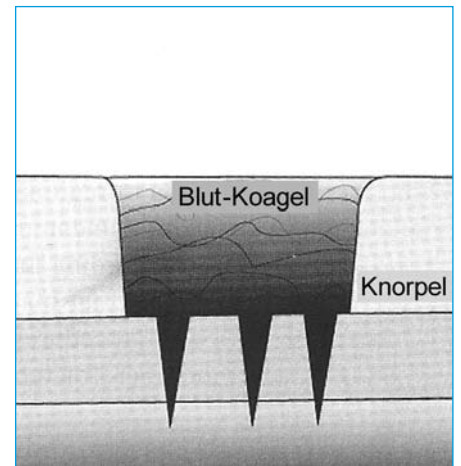
Einbringen der Ahle im Rahmen der Mikrofrakturierung

rung der Heilungschancen gerechnet werden. Die Mikrofrakturierung erfolgt im Rahmen einer ASK. Instabile oder lose Knorpelanteile werden entfernt. Es muss ein stabiler und gesunder Knorpelrand verbleiben. Mit dem Dorn der Ahle werden etwa drei Millimeter tiefe Perforationen in einem Abstand von drei bis vier Millimeter eingebracht. Dabei sollten die Perforationen möglichst dicht am gesunden Knorpelrand eingebracht werden. Wichtig ist ein super clot im Defektbereich. In der Nachbehandlung ist die sofortige passive Bewegung des Gelenkes erforderlich, da eine Ausheilung mit hyalinem Knorpel nur unter der Bewegung zu erwarten ist [33].

Da eine hohe Druckbelastung zu einem Zerdrücken des super clots führt, müssen alle entsprechenden Beanspruchun-



Prinzip der Mikrofrakturierung



Auffüllung des Defektes durch Blut-Koagel

gen vermieden werden. Während eine intensive Kräftigung der Muskulatur unmittelbar nach dem Eingriff vorgenommen werden kann, sind isokinetische Kraftübungen daher erst nach etwa acht Wochen möglich. Der positive Effekt der CPM wurde von Rodrigo in einer prospektiven Studie an 77 Patienten festgestellt. 46 Personen wurden mit und 36 ohne CPM behandelt. Nur 15 % der CPM-Gruppe zeigten keine Besserung des Knorpelbefundes. Bei der Gruppe ohne CPM lag der Anteil bei 45 % [34].

Steadman veröffentlichte 1997 eine Langzeitstudie mit einem Followup nach der Mikrofrakturierung von mindestens sieben Jahren. Bei 149 Patienten waren in 78 % eine Besserung der Beschwerden, in 18 % keine Änderung und in 4 % eine Verschlechterung eingetreten [35].



Sowohl die Pridiebohrung wie auch die Abrasionsarthroplastik werden durchaus kritisch gesehen. In Tierversuchen an Pferden hat die Pridiebohrung kein besseres Ergebnis gegenüber einer unbehandelten Gruppe erbracht [36]. Bei der Abrasionsarthroplastik ist es schwierig, eine gleichmäßige Tiefe des Debridements der subchondralen Knorpelschicht zu erreichen [37, 38, 39].

Transplantation osteochondraler Zylinder (OATS)

Die Transplantation von osteochondralen Zylindern beruht auf einem vollkommen anderen Prinzip. Wagner berichtete 1964 erstmals über eine autologe Transplantation am Kniegelenk [40]. Die Verwendung von osteochondralen Allografts bei Osteochondrosis dissecans wird erstmals von Garret 1994 beschrieben [41].

Das Verfahren der osteochondralen Transplantation wurde von Hangody und Bobic wieder aufgegriffen und die Entwicklung des **O**steochondralen **A**utologen **T**ransfer **S**ystems (OATS) entwickelt [41].

Indikationen für eine OATS sind fokale osteochondrale, auch bikompartimentale Defekte mit einem Durchmesser bis zu drei Zentimeter in der Belastungszone, lokale Knorpelschäden Grad III bis IV nach Outerbridge, eine Osteochondrosis dissecans (OD) Stadium III und IV sowie eine begrenzte Osteonekrose (M. Ahlbeck, M. Panner). Eine Pangoarthrose ist eine Kontraindikation. Am Knie ist eine notwendige Korrektur der Achse sowie die Beseitigung eines Malalignement der Patella erforderlich. Ebenso muss eine mögliche Bandinstabilität beseitigt werden.

Die bevorzugte Spenderregion für die Zylinder sind gering belastete Knorpelzonen des Kniegelenkes, wie die anterolaterale oder antero-mediale Femurkondyle bzw. Trochlea. Die Zylinderlänge liegt bei etwa 15 – 20 Millimeter. Da nur eine begrenzte Anzahl an Zylindern zur Verfügung steht, ist somit nur ein be-



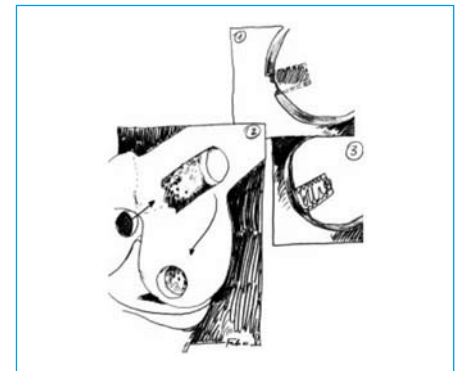
Schematische Darstellung der OATS-Technik

grenztes Areal zu versorgen. Sind mehrere Zylinder erforderlich, müssen mehrere Zylinder entnommen und transplantiert werden. Um eine solide Festigkeit der Zylinder zu erreichen, sollte die Transplantation der Zylinder in der „Mosaiktechnik“ vorgenommen werden [43].

Andernfalls entwickelt sich zwischen den einzelnen Zylindern eine bindegewebige Schicht, die zu einer Instabilität der Zylinder führen kann.

Das Verfahren weist einige Komplikationen auf. Dazu gehören die zu tiefe oder oberflächliche Transplantation der Zylinder, die nicht exakt erreichbare Formgebung der Oberfläche mit der Umgebung, die Nichteinheilung des Knorpelspannes sowie die Bildung einer Trennschicht zwischen dem Knorpel von Empfängerbett und Transplantatzylinder. Ferner wird über Probleme an der Hebestelle berichtet mit Verwachsungen, die einer operativen Behandlung bedürfen.

Da Transplantationen auch am OSG, Ellenbogengelenk und an der Schulter möglich sind, sind Entnahmestelle und Transplantatstelle nicht identisch. Meist wird das Kniegelenk als Spender verwendet, so dass von einer Zwei-Gelenk-Technik gesprochen wird. Es ist zu bedenken, dass ein bis dahin unauffälliges Gelenk nun einem Eingriff mit allen Risiken unterzogen werden muss. Als möglicher Spender wird daher, um dieses Problem zu verringern, das proximale Tibio-Fibular-Gelenk als Spenderort gewählt.



Knochen-Knorpelzylinder (Schema)

Der Vorteil bei dem Verfahren ist die Transplantation von hyalinen und gesunden Knorpel. Allerdings stellt die begrenzte Anzahl von Zylindern einen limitierenden Faktor dar. Defekte über 30 Millimeter Durchmesser können in der Regel nicht mehr nach der OATS-Technik versorgt werden.

Perichondrium- und Periosttransplantation zur Behandlung von tiefen Gelenkknorpeldefekten

Die Verwendung von Perichondrium- und Periostgewebe basiert auf der Überlegung, entsprechende spezifische Zellen in einen Defekt zu bringen.

Unter Ausnutzung der bekannten chondrogenen Potenz von Periost und Perichondrium wurde 1991 erstmals die autogene Rippenperichondriumtransplantation in der Behandlung von umschriebenen Knorpelschäden angegeben [44].

Das Verfahren sieht eine ein- oder zweizeitige Arthrotomie des betroffenen Gelenkes vor. Nach der Entfernung von Knorpelresten und der Vorbereitung der Defektstelle durch das Anbohren der subchondralen Sklerosierung wird Perichondrium einer Rippe am Rippenbogen entnommen, vom Knorpel befreit und anschließend in den Defekt eingepasst und mit Fibrinkleber befestigt. Der Nachteil des Verfahrens liegt in der Notwendigkeit eines vom betroffenen Gelenk unabhängigen zweiten Zuganges. Ferner kann es nach einer offenbar guten Deckung des Defektes mit der Bildung von hyalinähnlichen Zellen zur überschießenden Bindegewebsreaktion an der Trans-

plantatstelle kommen. Darüber hinaus wurde eine sekundäre Verkalkung des Transplantates gesehen. Korkala berichtete über 17 Patienten, die mit dieser Technik versorgt wurden [45]. Sechs der 17 Patienten mussten einem weiteren Eingriff unterzogen werden aus Gründen, die kausal mit der Transplantation von Knochen-Knorpelzylinder zusammenhängen.

Die Behandlung von Knorpeldefekten mit implantierten autologen Chondrozyten in Kombination mit einer Periostlappenplantation (ACI)

Da die Entwicklung einer Gelenkknorpelschädigung nicht bekannt ist, ist es nicht möglich, eine Aussage über den Umfang der Folgeschäden einer isolierten Läsion des Gelenkknorpels zu machen.

Anatomische, biochemische und biomechanische Veränderungen spielen im Kontext mit Alter, mechanischer Traumatisierung und Überlastung eine Ursachenkette für die Knorpeldegeneration.

Ein Therapieansatz besteht in der Transplantation von ausdifferenzierten Chondrozyten.

Peterson und Mitarbeiter haben diesen Gedanken zur Behandlung von Knorpeldefekten an der Patella von Kaninchen umgesetzt [46].

Brittberg konnte feststellen, dass ein Zusammenhang zwischen dem Periostium und den kultivierten Chondrozyten besteht, wobei dem Periosttransplantat ein parakriner Effekt und den implantierten Chondrozyten eine Syntheseeigenschaft zugeschrieben wurde [47].

Somit konnte die Chondrozytentransplantation in Kombination mit einem Periostlappen als ein duales System angesehen werden. Bei einer Chondrozytentransplantation wird die subchondrale Knochenplatte nicht eröffnet, um den Erhalt der Stabilität der Chondrozyten in einer Umgebung geringen Sauerstoffgehaltes zu bewahren. Mit der Eröffnung des subchondralen Raumes würde andernfalls die Regeneration von Gelenkknorpel unter dem Einfluss

von bioaktiven Faktoren vaskulären Ursprungs beeinflusst werden. Nach Auswertung der Literatur scheinen die tiefen und umschriebenen Knorpeldefekte an der Femurkondyle sowie die Osteochondrosis dissecans die besten Indikationen für die autologe Chondrozytentransplantation unter Verwendung eines Periostlappens zu sein [48, 49, 50, 51, 52].

Ähnlich wie bei der Verwendung von Perichondrium-Gewebe kommt es bei der Verwendung von Periostlappen zu überschießender Granulation des Lappens, der dann sekundär zur Schädigung des Gelenkes führt.

Die Behandlung von Knorpeldefekten mit implantierten autologen Chondrozyten in Kombination mit einer Kollagenmembran (MACI)

Die Entwicklung einer drei-dimensionalen Knorpelmatrix aus Chondrozyten soll einer stabilen Einbettung der Zellen in einer bioresorbierbaren Polymer-Trägersubstanz dienen. Verwendet wird hierzu eine resorbierbare Kollagen I/III-Membran. Die Problematik liegt anfänglich in der ausreichenden Ernährung der Chondrozyten bis in die Tiefe des Polymerkonstruktes. Vorteile sind die gute Transplantierbarkeit des Vlieses in den Knorpeldefekt, die Möglichkeit einer arthroskopisch gestützten Transplantation sowie die Vermeidung der Hebung eines Periostlappens.

Grundsätzlich erfordert die autologe Knorpelzelltransplantation allerdings ein zweizeitiges Vorgehen. Zunächst müssen in einem Ersteingriff ausreichende Mengen an gesunden Knorpelzellen gewonnen werden. Diese werden dann in einem aufwendigen Verfahren in speziellen Labors aufgearbeitet und zur Zellteilung gebracht. Nach etwa vier Wochen steht das Kollagen-Vlies mit einer ausreichenden Anzahl an gesichert vitalen Zellen zur Verfügung.

In einem zweiten operativen Schritt kann nun die definitive Transplantation erfolgen. Neben der hohen Laborkosten und der Notwendigkeit eines zweifachen operativen Eingriffs ist vielfach eine Kostenzusage durch die Kostenträger nicht gesichert. Hinzu kommt eine sehr klar definierte Indikation mit sehr eindeutigen Ausschlusskriterien.

Hierzu gehören:

- höheres Lebensalter (> 55 Jahre)
- weitgehender oder vollständiger Verlust eines Meniskus
- größere Defekte
- Knorpelveränderungen an den gegenüberliegenden Gelenkflächen (kissing lesions)
- Instabilität des Gelenkes
- ausgedehnte Achsenfehlstellung
- Nachweis einer Arthrose
- entzündliche Veränderungen (z.B. Rheumatische Veränderungen, Gicht u.a.)

ANZEIGE

RECHTSANWÄLTE

PROCHNOW & KONRAD

FACHANWÄLTE FÜR MEDIZINRECHT

Passavantstr. 28
D-60596 Frankfurt

Tel: 069 - 6971256 - 0
Fax: 069 - 6971256 - 11

Mail: info@prochnow-konrad.de
www.prochnow-konrad.de

Tatjana Prochnow Rechtsanwältin Fachanwältin für Medizinrecht	Stefanie Konrad Rechtsanwältin Fachanwältin für Medizinrecht
---	--

Vertragsarztrecht • Gesellschaftsrecht • Berufsrecht
Haftungsrecht • Liquidationsrecht • Werberecht



Steinwachs berichtete über das Ergebnis bei 62 Patienten, die zwischen 2000 und 2002 mittels einer autologen Chondrozytentransplantation unter Verwendung einer Typ I/III Kollagemembran behandelt worden waren [53]. Danach konnte bei unterschiedlichen Lokalisationen der Knorpelläsionen eine signifikante Verbesserung erreicht werden, wobei sowohl der ICRS- wie auch der Cincinnati-Score herangezogen worden waren. Es fand sich keine Transplantathypertrophie. Das Gesamtergebnis unterschied sich aber nicht von den Ergebnissen nach Verwendung eines Periostlappens. Da dort jedoch keine sekundären Hypertrophien gesehen wurden, hat die Technik der MACI einen Vorteil gegenüber der ACI unter zusätzlicher Anwendung eines Periostlappens.

Ergebnisse nach der Behandlung von Knorpeldefekten mittels ACI und MACI

Zahlreiche Studien haben über das Ergebnis nach einer Transplantation von autologen Knorpelzellen berichtet. Bei der ACI unter Verwendung mit Periost wurde in 65 % der Fälle ein hyalinähnlicher Knorpel gefunden [54, 55]. Briggs et al berichten in 57 % über ein gutes bis sehr gutes Ergebnis nach der Transplantation in der MACI-Technik [56]. Im Rahmen einer regelmäßigen Biopsie von Gewebe aus dem transplantierten Bezirk konnte gezeigt werden, dass bereits drei Wochen nach der MACI eine hyalinähnliche Matrix mit mesenchymalen Gewebe, sechs Monate später ein hyalinähnlicher Knorpel mit Typ II-Kollagen und 18 Monate später unverändert der hyalinähnliche Knorpel sowie Kollagen Typ II nachweisbar waren. An Komplikationen wurden einmal ein Verschieben des Transplantates nach drei Tagen, eine tiefe Beinvenenthrombose, in einem Fall ein Hämarthros und in drei Fällen eine oberflächlicher Wundinfektion gesehen. Insgesamt waren 43 Patienten in der Studie erfasst worden [57].

Die Behandlung von Knorpeldefekten mit Mikrofrakturierung und einer Kollagenmembran (AMIC)

Die Fähigkeit von Stammzellen, sich zu Osteo- und Chondrozyten zu verändern,

ist bekannt. Mit der Eröffnung der subchondralen Sklerosezone treten Stammzellen in den Knorpeldefekt ein. Dieses Erkenntnis liegt dem Verfahren der Mikrofrakturierung zugrunde.

Während bei der Mikrofrakturierung kein mechanischer Schutz für die Stammzellen (super clot) gegeben ist, wird mit der Einbringung einer Kollagenmembran an der Defektstelle im Gelenk zunächst ein mechanischer Schutz für die Stammzellen geschaffen, der später darüber hinaus den Chondrozyten die Möglichkeit gibt, sich in der Membran zu differenzieren. Durch den Zusatz von Wachstumsfaktoren entsteht ein „knorpelähnliches“ Gewebe. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass keine Knorpelzellen gesondert gewonnen werden müssen. Somit sinken die Behandlungskosten und die Behandlung kann in einem Eingriff vorgenommen werden. Darüber hinaus ist die Einbringung technisch wenig anspruchsvoll. Über erste Ergebnisse der AMIC-Technik berichtet Anders in 2007 [58].

Erfasst wurden 32 Patienten mit 35 umschriebenen Knorpelschäden Grad III-IV im Bereich von Femurkondyle, Trochlea und/oder Patella. Nach der Mikrofrakturierung wurde die Chondro-Gide matrix (Geistlich Biomaterials, Wolhusen, Schweiz) in die Defekte eingebracht. Bei Zugrundlegung des ICRS- und des Cincinnati-Score kam es zu einer nachweisbaren Verbesserung der Beschwerden und der Beweglichkeit. Im MRT konnte eine adäquate Defektauffüllung nachgewiesen werden. Das Verfahren der AMIC-Technik findet auch Anwendung bei einer OD. Jakob berichtet über die Ergebnisse in 45 Fällen. Er füllt den Defekt mit Knochen auf und deckt den Bezirk mit der Kollagenmembran ab. Somit stellte dieses Vorgehen eine mögliche Alternative für eine OATS-Behandlung oder die alleinige Mikrofrakturierung dar.

Da unklar ist, in welchem Umfang Stammzellen einwachsen und sich differenzieren können, ist eher zu erwarten, dass es zur Bildung von Ersatzknorpel kommen wird [59]. Grundsätzlich gilt für

alle Verfahren, dass Rauchen zu einer höheren Komplikationsrate und einem schlechteren Ergebnis führt. Dieses Wissen muss Behandler und Patient bekannt sein. Jaiswal untersuchte diesbezüglich 103 Personen und konnte einen gesicherten Unterschied erkennen [60].

Die Behandlung von Knorpeldefekten mit synthetischem und resorbierbarem Material

Biodegradables Material zur Behandlung von Knorpeldefekten wurde von mehreren Autoren untersucht [61, 62, 63]. Der Vorteil wird darin gesehen, dass es zu einer Ausheilung der Knorpelveränderung kommen kann ohne störende Einwirkung von verbleibendem Material. Darüber hinaus können die Substanzen mit Zusatzstoffen wie Wachstumsfaktoren versehen werden. Verwendet wurden Hydroxylapatit, Polyactid, Polyglcolid und synthetischer Knochenknorpel.

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben, dass die operierten Tiere nach dem Eingriff wieder eine normale Aktivität zurückerlangten. Histologisch konnte ein hoher Prozentsatz an hyalinen Knorpel nachgewiesen werden sowie eine gute Einbindung des neuen Knorpels mit der Umgebung. Die Technik mit den resorbierbaren Materialien verspricht eine hohe primäre Stabilität in dem früheren Defektbereich sowie den Schutz vor einem sekundären Kollaps [64].

Es bleibt abzuwarten, ob dieses Verfahren, das das Einbringen von Zusatzstoffen erlaubt, einfach zu handhaben sein wird, preiswert ist und im Rahmen einer ASK eingebracht werden kann, eine dauerhafte Wiederherstellung des Knorpels erreicht oder ob es im Laufe der Zeit zu einer Dedifferenzierung der Knorpelzellen führt.

Aktuelle Empfehlungen zur Behandlung von Knorpelschäden

Unter Beachtung des aktuellen Wissensstandes ergeben sich derzeit folgende Indikationen und Kontraindikationen

zur Behandlung von Knorpelschäden (Tabelle 10 und 11):

Tabelle 10:

Kontraindikationen für einen Eingriff am Knorpel
A. Osteoarthritis
B. Entzündliche Erkrankungen
C. Erkrankungen des Bindegewebes und/oder der Gefäße
D. Übergewicht (BMI < 35)
E. Chronische Einnahme von Immunsuppressiva

Tabelle 11:

Indikationen für einen Eingriff am Knorpel
A. Störungen der Gelenkfunktion (Schmerz, Rezidivierende Schwellungen, Störungen in der Bewegung)
B. Isolierter chondraler oder osteochondraler Defekt im Bereich von Femurkondyle, Trochlea und Patella
C. Korrekte Beinachse
D. Ausreichende Kniestabilität
E. Intakter Meniskus (Volumen mehr als 50% erhalten)

Größe und Art des Schadens bestimmen die möglichen Behandlungsverfahren (Tabelle 12 und 13).

Tabelle 12:

Art der Behandlung	Ergebnis	Grad der Defektfüllung
Intrinsic repair Enhancement		
– Mikrofrakturierung	Ersatzknorpel	teilweise Auffüllung
– Bohrung	Ersatzknorpel	teilweise Auffüllung
– Chondroabrasions-Arthroplastik	Ersatzknorpel	teilweise Auffüllung
Gewebettransfer	hyaliner Knorpel	vollständige Auffüllung
– OATS		
Knorpelzelltransplantation		
– ACI	hyaliner Knorpel	vollständige Auffüllung
– MACI	hyaliner Knorpel	vollständige Auffüllung
– AMIC	hyaliner Knorpel (?)	vollständige Auffüllung

Tabelle 13:

	Mikrofrakturierung	OATS	ACT/MACI/AMIC
Jugendliche	+++	+	
Defekte bis 2 qcm	+++	+	
Defekte 2 – 4 qcm	+	+++	+
Defekte 3 – 12 qcm		+	+++

Prinzipien der Nachbehandlung

Der Nachbehandlung kommt bei allen Formen der operativen Eingriffe eine eminent wichtige Rolle zu. Entscheidend hierbei sind die Kommunikation zwischen Operateur und Physiotherapeut sowie die individuelle Festlegung des Behandlungsplanes.

Hinsichtlich der einzelnen Behandlungsschritte bestehen relativ große Unterschiede.

Unstrittig sind, dass eine Immobilisierung nach dem Eingriff schädigend ist und die unmittelbare passive Gelenkbewegung zur Differenzierung erforderlich ist.

Hinsichtlich des Beginnes der Gewichtsbelastung schwanken die Zeitangaben zwischen 0 und vier Wochen, ebenso wie mit dem Zeitpunkt der vollen Belastung unter einem zusätzlichen Schutz (Brace), die vier bis acht Wochen getragen werden.

Eine uneingeschränkte Vollbelastung ohne zusätzlichen passiven Schutz und ohne Verwendung von Unterarmgehstützen liegt zwischen zwölf und sechzehn Wochen.

Die sehr unterschiedlichen Zeitangaben beruhen im Wesentlichen auf den unterschiedlichen Ausgangslagen und dem Grad des erreichbaren Muskelaufbaues.

Kontaktsportarten werden in der Regel nicht vor dem neunten Monat, eher erst nach Ablauf des ersten Jahres nach dem Eingriff freigegeben.

Fazit

Derzeit steht noch kein Verfahren zur Verfügung, das in der Lage ist, eine definitive Behandlung von Knorpelschäden zu gewährleisten. Mit dem zunehmenden Wissen um die Biochemie des Knorpels steht zu erwarten, dass die noch offenen Fragen geklärt und somit eine effektive Therapie angeboten werden kann.

Derzeit gilt es, eine sehr genaue Erfassung der Ursachen, Art und Ausdehnung des Knorpelschadens vorzunehmen, um somit eine individuelle Therapie einzuleiten. Dadurch besteht die Möglichkeit, eine langfristig optimale Behandlung für den Patienten zu erreichen.

Anschrift des Verfassers

Professor Dr. med. Jürgen Ahlers
Leitender Arzt in der Klinik Maingau vom Roten Kreuz
Scheffelstraße 2-20a, 60318 Frankfurt
E-Mail: ahlers@unfallchirurgie.com
www.unfallchirurgie.com

Die **Literatur**hinweise finden Sie auf unserer Homepage unter „Hessisches Ärzteblatt“

ANZEIGE



Prof. Dr. Niels Korte
Marian Lamprecht

Absage durch Hochschule oder ZVS? – Klagen Sie einen Studienplatz ein!

Wir haben seit 1998 zahlreiche Mandate im Bereich Hochschulrecht erfolgreich betreut. Unsere Kanzlei liegt direkt an der Humboldt-Universität. Prof. Dr. Niels Korte lehrt selbst an einer Berliner Hochschule.

Entfernung spielt keine Rolle – wir werden bundesweit für Sie tätig.

Zur Terminvereinbarung in Frankfurt: 069 – 50 50 27 572
oder 24 Stunden kostenfrei: 0800-226 79 226
www.studienplatzklagen.com

Unter den Linden 12
10117 Berlin-Mitte
www.anwalt.info
kanzlei@anwalt.info