

Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie
(Direktor Univ.- Prof. Dr. med. Georgi Wassilew)
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

Thema: Chirurgische Therapie von Knorpelläsionen des Kniegelenkes: Wird gemäß den
gültigen Empfehlungen therapiert? – Auswertung aus dem Deutschen KnorpelRegister
(DGOU)

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2024

vorgelegt von:

Ingo Rochel

geb. am: 02.04.1969

in: Karlsruhe

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Georgi Wassilew
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Karl-Heinz Frosch
Ort, Raum: Greifswald, Raum L02.22

Tag der Disputation: 01. März 2024

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Zielsetzung der Arbeit	1
2. Theoretischer Hintergrund	3
2.1 Anatomie des Kniegelenks	3
2.2 Struktur des Gelenkknorpels	5
2.3 Epidemiologie	7
2.4 Ursachen und Risikofaktoren der Gonarthrose	9
2.4.1 Nichtbeeinflussbare Faktoren	9
2.4.1.1 Alter	9
2.4.1.2 Geschlecht	9
2.4.1.3 Genetische Prädisposition	10
2.4.2 Beeinflussbare Faktoren	10
2.4.2.1 Überlastung/Trauma	10
2.4.2.2 Osteochondrosis dissecans	11
2.4.2.3 Körpergewicht	12
2.4.2.4 Ernährung/Vitamine/Spurenelemente	12
2.4.2.5 Muskelmasse	13
2.4.2.6 Bildung/Aufklärung	13
2.5 Diagnostik von Knorpelschäden	14
2.5.1 Klinische Untersuchung	14
2.5.2 Bildgebende Verfahren	14
2.6 Klassifikation von Knorpelschäden	15
2.6.1 Kellgren-Lawrence Klassifikation	16
2.6.2 Outerbridge Klassifikation	17
2.6.3 ICRS-Klassifikation	18
2.6.4 MRT-Einteilung nach Vallotton	19
2.6.5 Arthroskopie	20
2.6.6 Osteochondrale Läsionen nach Berndt und Harty	20
2.6.7 Osteochondrale Läsionen nach Dipaola	21

2.6.8 ROCK-Klassifikation	21
2.7 Therapieoptionen von Knorpeldefekten am Kniegelenk	22
2.7.1 Präventive Maßnahmen	22
2.7.2 Konservative Maßnahmen	22
2.7.3 Orthetische Versorgung	22
2.7.4 Medikamentöse Therapie	23
2.7.5 Operative Therapien von Knorpelschäden am Kniegelenk	25
2.7.5.1 Débridement	25
2.7.5.2 Knochenmarkstimulierende Verfahren	26
2.7.5.2.1 Knorpel-Knochen-Anbohrung	26
2.7.5.2.2 Offene Spongialisierung	27
2.7.5.2.3 Arthroskopische Arthroplastik	27
2.7.5.2.4 Mikrofrakturierung	28
2.7.5.2.5 Nanofrakturierung/Nanodrilling	30
2.7.5.2.6 Matrixassoziierte knochenmarkstimulierende Verfahren	30
2.7.5.2.7 AMIC+	31
2.7.5.3 Zellbasierte Verfahren	31
2.7.5.3.1 Autologe Chondrozytentransplantation	31
2.7.5.3.2 Matrixassoziierte autologe Chondrozytentransplantation	32
2.7.5.3.3 Minced-Cartilage Verfahren	32
2.7.5.4 Knorpel-Knochen-ersetzende Verfahren	33
2.7.5.4.1 Autologe osteochondrale Transplantation	33
2.7.5.4.2 Osteochondrale Allografts	33
2.8 Indikation und Kontraindikation für eine chirurgische Knorpeltherapie	33
2.9 Die Handlungsempfehlungen der DGOU	36
3. Material und Methoden	39
3.1 Statistische Methode	42
4. Ergebnisse	44
4.1 Ergebnisse bezogen auf die Grundgesamtheit	44
4.2 Ergebnisse nach Defektgröße	49

4.3 Ergebnisse nach Therapiemethode	51
4.4 Ergebnisse nach Alter des Patienten zum OP-Zeitpunkt	56
4.5 Ergebnisse in Abhängigkeit der Lokalisation des Knorpeldefektes	59
4.6 Ergebnisse in Abhängigkeit des Geschlechtes	63
4.7 Logistische Regression	66
4.8 Entwicklung im zeitlichen Verlauf	69
5. Diskussion	70
5.1 Allgemeine Erkenntnisse zum Deutschen KnorpelRegister	70
5.2 Genese des Knorpelschadens	72
5.3 BMI des Patienten	72
5.4 Nikotinkonsum	73
5.5 Korrespondierende Gelenkfläche	74
5.6 Meniskusstatus	75
5.7 Patientenalter	76
5.8 Die Handlungsempfehlungen und ihre Umsetzung	77
5.9 Einflussfaktoren auf die Wahl des geeigneten Therapieverfahrens	78
5.10 Betrachtungen zum Geschlecht der Patienten	79
5.11 Betrachtungen zur Lokalisation des Defektes	80
5.12 Betrachtungen zu den Operationsmethoden	81
5.12.1 ACT	82
5.12.2 Matrix-BMS	83
5.12.3 BMS	84
5.12.4 Débridement	85
5.12.5 Thermocondroplastik	87
5.12.6 OCT	88
5.13 Entwicklung im Wandel der Zeit	88
5.14 Schlussfolgerung	89
6. Zusammenfassung	91
7. Literaturverzeichnis	94

8. Abkürzungsverzeichnis	V
9. Abbildungsverzeichnis	VIII
10. Tabellenverzeichnis	X
11. Anhang	XI
12. Veröffentlichungen	XII
13. Eidesstattliche Erklärung	XIII
14. Lebenslauf	XIV
15. Danksagungen	XV

1 Einleitung und Zielstellung der Arbeit

„Ein geschädigter Knorpel kann allgemein als beschwerliche Erkrankung angesehen werden; dies verlangt zur Heilung komplexeres als bei einem brüchigen Knochen und ist, wenn einmal zerstört nicht mehr zu reparieren“ (Hunter 1995).

Dieses 280 Jahre alte Zitat des Londoner Anatom und Chirurgen Sir William Hunter aus dem Jahre 1743 zeigt damals wie heute die Schwierigkeit einen Knorpelschaden zu therapieren. Obwohl sich die Behandlungsmodalitäten im Laufe der Zeit erheblich verändert haben, sind Knorpelverletzungen immer noch eine Herausforderung für die Patienten, die sie erleiden, und die Ärzte, die sie behandeln. Bekannt ist, dass Knorpeldefekte unbehandelt zu einer beschleunigten Degeneration des Gelenkes führen, was wiederum häufig mit Schmerzen, verringerter körperlicher Leistungsfähigkeit und reduzierter Lebensqualität einhergeht (Jungmann et al. 2019; Rauch et al. 2018).

Da insbesondere auch junge Menschen von traumatischen Knorpelschäden betroffen sind, liegt es auf der Hand, dass seit Jahrzehnten versucht wird dem beschriebenen Spontanverlauf entgegenzuwirken. Seit Einführung der sogenannten Pridie-Bohrung im Jahre 1959 wird versucht auch durch operative Methoden die Regeneration von geschädigtem Knorpelgewebe zu verbessern (Pridie 1959). Weitere knochenmarkstimulierende OP Techniken wurden im Laufe der Zeit entwickelt. Insbesondere die in den 1980er Jahren eingeführte Mikrofrakturierung findet bis heute Anwendung (Steadman et al. 1997). Der Einsatz von azellulären Kollagenmembranen in Zusammenhang mit der Mikrofrakturierung stellt eine aktuelle Weiterentwicklung dieser OP-Technik dar (Benthien und Behrens 2011). Seit den 1990er Jahren ist es möglich den Knorpel durch Nachzüchtung im Rahmen der autologen Knorpelzelltransplantation (ACT) zu regenerieren (Brittberg et al. 1994). Knochenmarkstimulierende Verfahren, wie die vorgenannte Pridie-Bohrung oder die Mikrofrakturierung nach Steadman, sind technisch einfach und günstig durchzuführen, sodass sie weite Verbreitung gefunden haben. Es hat sich jedoch gezeigt, dass nach einer Knochenmarkstimulation ein im Vergleich zum hyalinen Knorpel biomechanisch minderwertiger Faserknorpel regeneriert, und dies negative Auswirkungen auf die Langzeitergebnisse nach derartigen Operationen hat

(Kaul et al. 2012). Durch eine Knorpelzelltransplantation kann ein dem physiologischen Knorpel ähnlicher, hyaliner Knorpel, mit besseren mechanischen Eigenschaften und besseren Ergebnissen im Langzeitverlauf entstehen (Peterson et al. 2010).

Trotz dieser Vorteile hat sich die ACT nicht als alleinige chirurgische Knorpeltherapie für alle Knorpeldefekte durchgesetzt. Das Verfahren verursacht verhältnismäßig hohe Kosten und erfordert immer die Durchführung von zwei Operationen. Weiterhin ist für eine ACT die biotechnologische Bearbeitung von Gewebeproben notwendig, sodass die ACT als Advanced Therapeutical Medicinal Product (ATMP) gilt. Somit ist für die Zulassung der ACT ein Verfahren nach EG Verordnung notwendig und Anforderung an den durchführenden Arzt und die Klinik werden gestellt (Bundesausschuss 2022). Es bleibt deshalb in vielen Fällen eine Abwägungsentscheidung des behandelnden Arztes, ob eine operative Knorpeltherapie indiziert ist, und welches Verfahren angewendet werden sollte. Die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) stellt eine Handlungsempfehlung als Leitfaden zur Verfügung (Niemeyer et al. 2022a). Seit dem Jahr 2013 können in Deutschland Indikationsstellung, Begleitumstände und das Outcome von knorpelregenerativen Eingriffen zusätzlich über das Deutsche KnorpelRegister der DGOU gemonitort werden.

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, auszuwerten, ob die Indikation einer chirurgischen Therapie von Knorpelläsionen des Kniegelenkes gemäß den gültigen Empfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) gestellt wird (Niemeyer et al. 2016; Niemeyer et al. 2013; Niemeyer et al. 2018; Niemeyer et al. 2022b). Weiterhin soll die vorliegende Analyse prüfen, welchen Einfluss Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI), Ätiologie des Knorpelschadens, Größe des Defektes, Voroperationen und Begleitoperationen auf die Indikationsstellung und Wahl des Verfahrens bei der chirurgischen Knorpeltherapie haben.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1. Anatomie des Kniegelenks

Am Aufbau des Kniegelenks (lat. *Articulatio genus*) sind drei Knochen (Femur, Tibia und Patella) mit sechs Gelenkflächen beteiligt. Funktionell besteht das Knie aus 2 Gelenken: dem patellofemoralem Gelenk und dem tibiofemoralem Gelenk. Sie bilden das größte Gelenk des menschlichen Körpers, welches durch die Seitenbänder (Ligg. *collaterale tibiale et fibulare*), die Kreuzbänder (Ligg. *cruciatum anterius et posterius*), weiteren Ligamentstrukturen, den Menisken, der Gelenkkapsel sowie der umfangreichen Muskulatur stabilisiert wird. Das distale Ende des Femurs weist drei Gelenkflächen auf: zwei für die Tibia auf den beiden Gelenkknorren (*Condylus lateralis et medialis femoris*), eine für die Patella auf deren mittelständigen Führungsrinne. Die Tibia steht den beiden Gelenkknorren des Oberschenkels mit zwei nur wenig gehöhlten Gelenkflächen (*Condylus lateralis et medialis tibiae*) gegenüber. Zwischen diesen beiden Knochen liegen die Menisken (*Meniscus lateralis et medialis*). Sie vergrößern die Gelenkoberfläche, erhöhen die Kongruenz und wirken so als Stoßdämpfer. Zwischen den beiden Gelenkflächen bleiben Befestigungsstellen für die kräftigen Kreuzbänder frei von Gelenkknorpel. Die Patella gleitet als das größte Sesambein des menschlichen Körpers in der Führungsrinne des Oberschenkelbeins. Ihre keilförmige Rückseite ist von sehr dickem Knorpel überzogen. Sie ist ventral konvex, dorsal läuft sie spitz in das patello-femorale Gleitlager aus (Lippert 2017).

Anatomie des rechten Kniegelenks

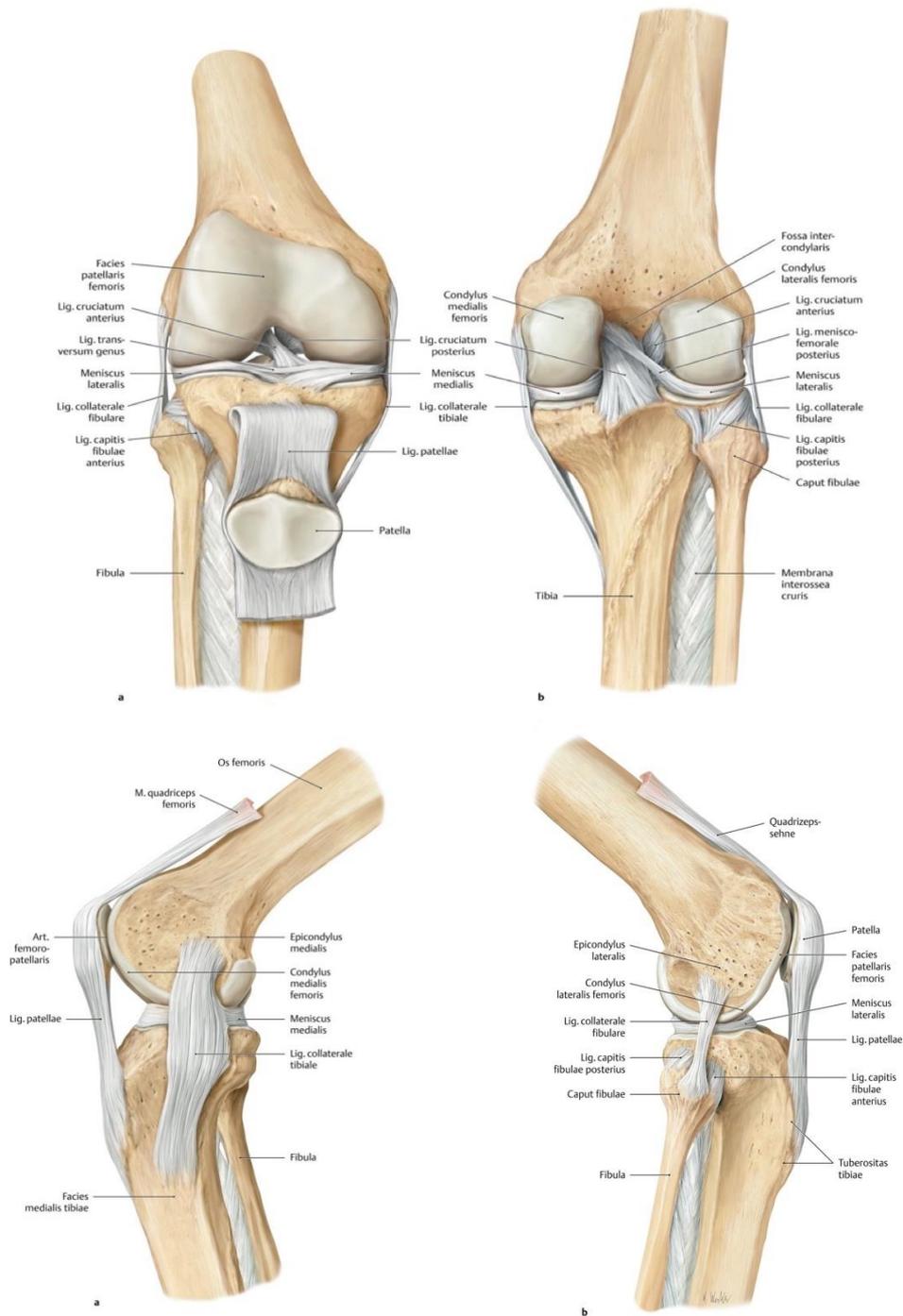


Abb. 1 oben: a) Ansicht von ventral (Lig. patellae mit nach unten geklappter Patella)

b) Ansicht von dorsal

Abb. 2 unten: a) Ansicht von medial

b) Ansicht von lateral

Aus: (Schünke et al. 2014)

2.2 Struktur des Gelenkknorpels

„Knorpelgewebe ist ein komplexes, hochfunktionelles Stützgewebe“ (Eckstein et al., 2001).

Der Gelenkknorpel befindet sich an den Oberflächen der Gelenke, die an mechanischer Bewegung beteiligt sind. Er ist avaskulär und aneural. Seine Hauptaufgabe besteht darin, eine glatte, reibungsfreie Artikulation zu gewährleisten und Lasten zu absorbieren und zu verteilen und so den subchondralen Knochen vor mechanischer Überlastung zu schützen (O’Driscoll 1998). Der Gelenkknorpel besteht hauptsächlich aus Wasser, Kollagen, Proteoglykanen und Chondrozyten. Die Chondrozyten sind die einzigen residenten Zellen (Pearle et al. 2005). Sie sind für die Produktion, den Aufbau und die Homöostase der extrazellulären Matrix verantwortlich und bestimmen so die physikalischen Eigenschaften des Gewebes wie Dehnungs- und Druckelastizität (Hunziker 2002). Der Knorpel enthält auch andere kleinere Kollagene (Typ VI, IX und XI) und mehrere nicht-kollagene Proteine und Glykoproteine (Heinegård und Saxne 2011). Diese Komponenten bilden eine umfangreiche hydratisierte extrazelluläre Matrix. Sowohl Zellgehalt als auch die Matrixsynthese des Knorpels nehmen mit steigendem Alter ab. Der Knorpel kann in vier Zonen unterteilt werden. Die oberflächliche Zone, die der Gelenkoberfläche am nächsten liegt, besteht aus Kollagenfasern, die dicht um abgeflachte, ellipsoidförmige Chondrozyten gepackt sind (Stockwell 1978). Die Morphologie der oberflächlichen Zone sorgt für eine hohe Zugfestigkeit des Knorpels, um die bei der Belastung der Gelenke und der Artikulation auftretenden Kräfte aufzunehmen (Buckwalter und Mankin 1998). Die Kollagenfasern in der mittleren Zone des Gelenkknorpels sind zufällig angeordnet, wobei die Chondrozyten kugelförmig sind und manchmal paarweise auftreten (Pearle et al. 2005). Die tiefe Zone des Gelenkknorpels besteht aus Säulen von ellipsoidförmigen Chondrozyten, die sich zwischen radial ausgerichteten Kollagenfasern bis in die kalzifizierte Zone erstrecken (Stockwell 1978). Die verkalkte Zone des Gelenkknorpels enthält Chondrozyten und eine kalzifizierte Matrix, die eine Schnittstelle zwischen dem nicht verkalkten Knorpel und dem darunterliegenden subchondralen Knochen bildet (Cucchiaroni und Madry 2005). Da der artikuläre Knorpel keine Blutgefäße enthält, ist die Versorgung der Chondrozyten mit Sauerstoff und Nährstoffen gering und hängt von der

Diffusion aus den umgebenden Geweben, wie dem Perichondrium, ab. Dies führt zu langsamen Wachstumsraten und möglicherweise zu limitierter Regeneration nach Verletzung.

Das Kniegelenk ist beim Menschen das Gelenk mit der größten Knorpeloberfläche und Knorpeldicke (Shepherd und Seedhom 1999). Die Dicke des Gelenkknorpels variiert im Kniegelenk deutlich. Die retropatellare Knorpelstärke beträgt bis zu 8 mm und zeigt damit die höchste Dicke im gesamten Körper (Wibeeg 1941). An den Femurkondylen beträgt die Knorpelschichtdicke zwischen 3 und 8 mm, auf dem Tibiaplateau unter den Menisken nur 3 bis maximal 5 mm (Outerbridge und Outerbridge 2001).

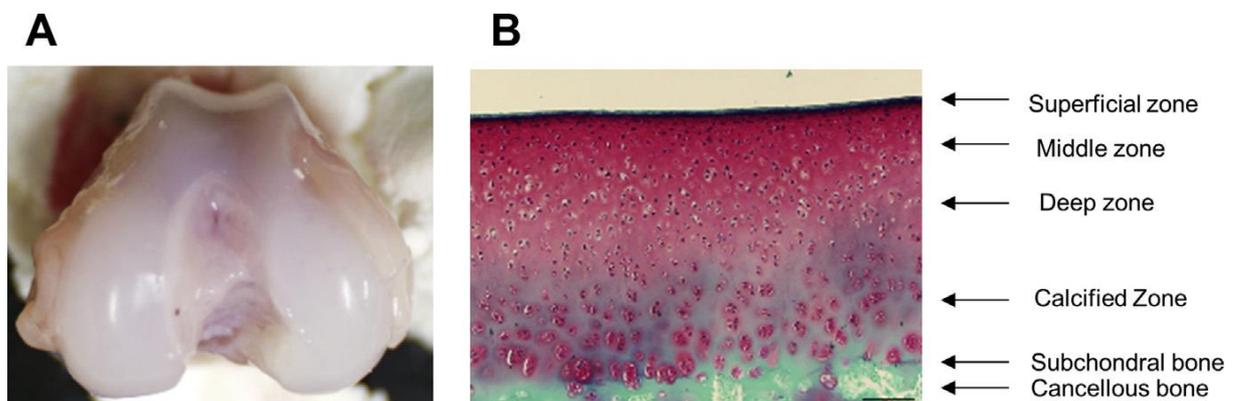


Abb. 3: (A): Gesunder Knorpel eines jungen Erwachsenen. (B): Histologischer Schnitt, 40-fach vergrößert, Safranin-O Färbung. Matrix und Chondrozyten sind in jeder Zone gut organisiert. In der mittleren Zone sind die Zellen abgerundet oder eiförmig und scheinen zufällig verteilt zu sein, im Gegensatz dazu sind die Zellen in der tiefen Zone in kurzen Säulen angeordnet. Aus: (Carballo et al. 2017).

2.3 Epidemiologie

Die Arthrose ist weltweit die häufigste Gelenkerkrankung des erwachsenen Menschen (Petersson 1996) und somit die Hauptursache für Schmerzen, Funktionsverlust und Behinderung bei Erwachsenen in der westlichen Bevölkerung (Arden und Nevitt 2006). Die Osteoarthritis ist eine Erkrankung des Bewegungsapparates, die durch Schmerzen und degenerative Läsionen des Knorpels, des subchondralen Knochens und anderer Gelenkgewebe gekennzeichnet ist. Die Ursachen der Osteoarthritis bleiben unvollständig verstanden. Gesichert ist jedoch die Tatsache, dass die Osteoarthritis eine multifaktorielle Erkrankung ist (Jiménez et al. 2018). Zwei unterschiedliche Faktoren spielen eine Hauptrolle und sind zu unterscheiden: Trauma und Alterung. Bei einem Gelenktrauma sind alle Altersgruppen betroffen, wobei die Auswirkungen auf junge Menschen, sportlich aktive Menschen und schwer arbeitende Menschen gravierend sind. Knorpelschäden im Kniegelenk sind häufig. In einer prospektiven Studie konnte Hjelle in einem Kollektiv von 1000 Kniegelenksarthroskopien Knorpelschäden in 61 % der Fälle finden. Diese waren zu 44 % hervorgerufen durch eine Arthrose, zu 28 % durch fokale Knorpelschäden und zu 2 % durch eine Osteochondrosis dissecans (Hjelle et al. 2002). In einem noch größeren Kollektiv von 25124 Kniegelenksarthroskopien ließen sich Knorpelläsionen wiederum bei 60 % der Patienten nachweisen. Die Mehrheit dieser Fälle (67 %) wurden als fokale chondrale oder osteochondrale Läsionen klassifiziert und nur 29 % der Fälle als Arthrose bzw. 2 % als durch eine Osteochondrosis dissecans bedingte Knorpelveränderungen (Widuchowski et al. 2007). Behandelt man diese Knorpeldefekte nicht, führen sie in einem hohen Prozentsatz zur Arthrose (Sanders et al. 2017). Bei rechtzeitiger und korrekter Knorpeltherapie könnten knapp 21 % der zu implantierenden Kniegelenktotalendoprothesen vermieden werden. Rechnet man die Revisionseingriffe hinzu, steigt dieser Wert sogar auf 27 % (Vogelmann et al. 2023). Bei der durch Alterung verursachten Arthrose spielen Faktoren wie Geschlecht, Körpergewicht, Entzündungen und Hormone eine wichtige Rolle. Diese Krankheit trifft vor allem Menschen über 50 Jahre. Die Kniegelenksarthrose ist eine häufige Gelenkerkrankung; etwa 10 % aller Männer und 13 % aller Frauen in den USA > 60 Jahre leiden an ihr (Zhang und Jordan 2010). Osteoarthritis ist die häufigste Form der Arthritis und betrifft 1 von 3 Personen

über 65 Jahren und Frauen häufiger als Männer (Hawker 2019). Durch die demografische Entwicklung und den medizinischen Fortschritt ist die Arthrose und ihre Therapie daher von großer medizinischer und volkswirtschaftlicher Relevanz (Krasselt und Baerwald 2015). Das statistische Bundesamt beziffert die Ausgaben für die Behandlung der Arthrose im Jahr 2008 auf 7,62 Milliarden Euro. Neben diesen direkten Kosten entstehen durch Arbeitsunfähigkeit, Invalidität und Frühberentung noch indirekte Kosten (Robert Koch Institut 2013). Volkswirtschaftlich gesehen gehen 70000 Erwerbstätigkeitsjahre aufgrund von Arthrose verloren. Zusätzlich verursacht die Arthrose zehn Millionen Arbeitsunfähigkeitstage. Häufigste Ursache ist die Arthrose des Kniegelenks (Robert Koch Institut 2013). 25 % der Gesamtbevölkerung und 70 - 80 % der über 70-Jährigen sind von einer Arthrose betroffen (Nehrer und Neubauer 2021). Die Arthrose ist in den Industrieländern eine der Hauptursachen für physische Gebrechen und reduzierte Lebensqualität beim älteren Menschen (Krasnokutsky et al. 2007). Nationale Untersuchungen westlicher Länder belegen, genau wie auch global betrachtet, die Arthrose als die häufigste Gelenkerkrankung (Palazzo et al. 2014; Woolf und Pfleger 2003). Weltweit leiden ca. 250 Millionen Menschen an einer Arthrose (Vos et al. 2012). In der Bundesrepublik Deutschland weist die Arthrose bei Erwachsenen ab 18 Jahren eine 12-Monats-Prävalenz von 17,9 % auf. Frauen sind mit 21,8 % häufiger betroffen als Männer mit 13,9 %. Bei den über 65-Jährigen steigt die Prävalenz deutlich an. Bei den Frauen sind mit 48,1 % knapp die Hälfte, bei den Männern mit 31,2 % knapp ein Drittel betroffen. Die Gonarthrose nimmt in dieser Altersgruppe mit über 50 % den höchsten prozentualen Anteil ein (Fuchs et al. 2017). Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der epidemiologischen Entwicklung und steigender Adipositasraten die Prävalenz von Knorpelschäden steigen wird (Helmick et al. 2008; Lawrence et al. 2008).

2.4 Ursachen und Risikofaktoren der Gonarthrose

Als Gonarthrose bezeichnet man die degenerative Erkrankung des Kniegelenkes, wobei ein fortschreitender und irreversibler Verlust des hyalinen Knorpels mit Umbau des subchondralen Knochens zu verzeichnen ist. Beim Fortschreiten der Arthrose ist das gesamte Kniegelenk betroffen und pathologische Veränderungen betreffen die kniegelenkübergreifende Muskulatur, die Bänder, die Synovialmembran und das neurosensorische System. Zu unterscheiden sind die primäre oder idiopathische Arthrose ohne erkennbare Ursache von der sekundären Arthrose mit klar zurückzuführender Ursache. Bei der Arthrose handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. Einerseits wird sie durch nichtbeeinflussbare Faktoren wie Alter, Geschlecht und genetische Prädisposition begünstigt, andererseits kann die akute oder chronische mechanische Überlastung z.B. durch Unfall, Arbeit, Sport oder Übergewicht zur Gelenkschädigung führen. Die wichtigsten dieser Faktoren werden im Folgenden aufgeführt.

2.4.1 Nichtbeeinflussbare Faktoren

2.4.1.1 Alter

Der wichtigste Risikofaktor für Arthrose ist das Alter (Lawrence et al. 2008; Loeser 2009; Sacitharan 2019). Mit zunehmendem Alter nimmt die Prävalenz der Arthrose zu und die Fähigkeit der Gelenkknorpelreparatur aufgrund der Chondrozytenalterung ab. Die Chondrozyten synthetisieren im Alter kleinere, weniger einheitliche Aggrecan-Moleküle und weniger funktionelle Verbindungsmoleküle. Die mitotische und synthetische Aktivität nimmt ab, die Chondrozyten reagieren nicht mehr so gut auf anabole mechanische Stimuli und Wachstumsfaktoren (Martin und Buckwalter 2003).

2.4.1.2 Geschlecht

Es gibt geschlechtsspezifische Prävalenz- und Inzidenz Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Frauen haben ein höheres Risiko eine schwere Gonarthrose zu entwickeln als Männer (Srikanth et al. 2005). Segal et al. konnten feststellen, dass eine Quadrizepschwäche bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Gonarthrose einhergeht. Für Männer konnte dieser Zusammenhang nicht belegt werden

(Segal et al. 2010). Die hohe Inzidenz für Gonarthrose bei Frauen kurz nach der Menopause legt die Vermutung nahe, dass das Östrogen eine Rolle bei der Arthroseentwicklung spielt. Die genaue Rolle des Östrogens ist nicht klar. Frauen in den Wechseljahren, die an einer Arthrose leiden zeigen niedrigere Östrogenspiegel als normal. Östrogen beeinflusst die Chondrozyten auf mehreren Ebenen. Es interagiert mit zellulären Wachstumsfaktoren, Adhäsionsmolekülen und Zytokinen (Gokhale et al. 2004). Kohortenstudien konnten zeigen, dass Frauen, die Östrogene einnehmen eine geringere Prävalenz und Inzidenz für Arthrose aufwiesen (Nevitt et al. 1996; Zhang et al. 1998). Eine aktuelle Studie von 2021 spricht dem Östrogen möglicherweise eine immunmodulatorische und anabole Wirkung am prämenopausalen Gelenkknorpel zu (Hughbanks et al. 2021).

2.4.1.3 Genetische Prädisposition

Spector et al. konnten in einer Studie an 130 ein- und 120 zweieiigen weiblichen Zwillingen zeigen, dass es einen genetischen Zusammenhang für die Entwicklung einer Gonarthrose gibt. Dieser war unabhängig von bekannten umweltbedingten- oder demografischen Störfaktoren (Spector et al. 1996). Valdes und Spector konnten die, wahrscheinlich polygene, erbliche Komponente bestätigen (Valdes und Spector 2009).

2.4.2 Beeinflussbare Faktoren

2.4.2.1 Überlastung/Trauma

Zwei Studien befassten sich mit dem Zusammenhang von Überlastung und Gonarthrose. Horga et al. beobachteten 82 Marathonläufer vor und nach ihrem ersten Wettkampf und beurteilten die Knie anhand zweier MRT-Untersuchungen. Sie fanden sogar eine Verbesserung der subchondralen Knochenstruktur an der Tibia und an den Femurkondylen (Horga et al. 2019). Hohmann et al. konnten ebenfalls zeigen, dass ein adäquates Ausdauertraining zu Anpassungsmechanismen führt und so den Athleten ermöglicht, die mit Langstreckenläufen einhergehende Belastungen zu kompensieren (Hohmann et al. 2005). Anders verhält sich die Situation natürlich bei einem Kniegelenkstrauma. Während die Gonarthrose hauptsächlich Patienten über 60 Jahre

betrifft, ist die Arthrose, die nach einem Gelenktrauma auftritt in allen Altersgruppen vertreten. Eine Gelenkverletzung in der Vorgeschichte stellt einen wichtigen Risikofaktor für die posttraumatische Arthrose dar und trägt wesentlich zu dem schnell wachsenden Anteil der Bevölkerung mit Arthrose bei. In den USA kommt es jährlich zu ca. 250000 VKB-Verletzungen, von denen etwa 175000 operiert werden. VKB-Rupturen gehen gehäuft mit Verletzungen des Gelenkknorpels und des subchondralen Knochens einher (Maffulli et al. 2003; Thomas et al. 2017). Patienten, die eine Kniegelenksverletzungen erlitten haben, entwickeln 4,2-mal häufiger eine Gonarthrose als Patienten ohne Kniegelenkstrauma in der Anamnese (Muthuri et al. 2011). Eine Studie mit knapp 1000 Patienten, die sich einer Kniegelenksarthroskopie unterziehen mussten konnte zeigen, dass 59 % eine traumatische Ursache ihrer Beschwerden hatten. Sportlicher Wettkampf, hier vor allem Mannschaftsportarten wie z.B. Fußball, waren als Traumaursache führend (Arøen et al. 2004). Flanigan et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Gesamtprävalenz von vollschichtigen fokalen Knorpeldefekten bei Sportlern 36 % beträgt und damit häufiger als in der Allgemeinbevölkerung vorkommen (Flanigan et al. 2010). Ein im jugendlichen Alter erlittener isolierter Knorpeldefekt erhöht das Risiko eine vorzeitige Arthrose zu erleiden im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um den Faktor 3 (Messner und Maletius 1996).

2.4.2.2 Osteochondrosis dissecans

Eine Sonderform der Überlastung stellt die Osteochondrosis dissecans (OD) dar. Die OD ist eine erworbene aseptische Osteochondronekrose bestimmter Gelenkabschnitte. Beim Kniegelenk ist vor allem der laterale Abschnitt der medialen Femurkondyle betroffen. Die OD tritt gehäuft bei Jugendlichen auf. Patienten zwischen 12 und 19 Jahren erleiden 3,3-mal häufiger die Diagnose als Patienten zwischen 6 und 11 Jahren (Kessler et al. 2014). Das Risiko an einer OD zu erkranken, war bei Jungen 3,8-mal höher als bei Mädchen. Gehäuft sind die Patienten sehr sportlich (Hefti et al. 1999). Früher vermutete man eine vaskuläre Unterversorgung des Knochens infolge einer Ischämie als Ursache. Da die OD gehäuft bei sportlichen Jugendlichen auftritt wird auch eine Dauerbelastung und/oder Überlastung angenommen. Außerdem spielt das Vorhandensein einer Beinachsenfehlstellung wie O-Beine oder X-Beine eine Rolle. Auch sind erbliche

Komponenten als Entstehungsursache in der Diskussion (Gornitzky et al. 2017). Letztendlich ist die genaue Ursache der Osteochondrosis dissecans bis heute nicht vollständig geklärt (Accadbled et al. 2018).

2.4.2.3 Körpergewicht

Das Körpergewicht ist ein ganz erheblicher Arthrosefaktor. Ein Body-Mass-Index zwischen 35 und 39,9 kg/m² erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass in Zukunft eine Kniegelenkstotalendoprothese implantiert werden muss um fasst das 20-fache. Eine Gewichtszunahme steigert die Belastung des Kniegelenkes also erheblich. Eine moderate Gewichtsreduktion um 5 kg Körpergewicht verringerte die Beschwerdesymptomatik der Gonarthrose bei übergewichtigen Frauen um über 50 % (Felson et al. 1992). Toivanen konnte in einer prospektiven Studie mit knapp 1000 Patienten und einem Follow-up von 22 Jahren zeigen, dass das Risiko eine Kniegelenksarthrose zu erleiden bei Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem BMI < 25 kg/m² siebenmal höher war (Toivanen et al. 2010). Ähnliche Werte konnten Lohmander et al. in einer großen Kohortenstudie an knapp 28000 Patienten der schwedischen Bevölkerung feststellen. Das relative Risiko innerhalb von 11 Jahren eine Gonarthrose zu erleiden war für den BMI (viertes Quartil gegenüber erstem Quartil) um den Faktor 8,1-mal höher (95 % CI 5,3 bis 12,4) (Lohmander et al. 2009).

2.4.2.4 Ernährung/Vitamine/Spurenelemente

Vitamin D spielt eine wichtige Rolle beim Knochen- und Knorpelstoffwechsel. Es konnte ein Zusammenhang zwischen einem erniedrigten Vitamin-D-Serumspiegel und der Arthroseprogression gezeigt werden (Bergink et al. 2016). Auch konnte in einem systematischen Cochrane-Review für Vitamin D die signifikante klinische Wirksamkeit bei der Schmerzreduktion belegt werden (Straube et al. 2015). Für die Vitamine C und E und für die Spurenelemente Selen, Kupfer und Zink konnten neben einem antioxidativen Effekt auch ein positiver Einfluss auf die Kollagen- und Proteoglykansynthese gezeigt werden (Wang et al. 2004). Messina et al. konnten zeigen, dass spezielle Ernährung die Symptome der Gonarthrose verbessern kann. Mehrere Studien haben gezeigt, dass

Glucosamin und Chondroitinsulfat das Fortschreiten der Knie-OA verzögern können (Messina et al. 2019).

2.4.2.5 Muskelmasse

Segal et al. konnten feststellen, dass eine Quadrizepsschwäche bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für die Gonarthrose einhergeht. Für Männer konnte dieser Zusammenhang nicht belegt werden (Segal et al. 2010). Eine große Meta-Analyse mit über 45000 Patienten zeigte eine schwache Evidenz, dass eine Schwäche der Kniestreckmuskulatur mit einer symptomatischen und röntgenologischen Kniearthrose bei Frauen und Männern assoziiert ist (Øiestad et al. 2022). Eine andere Studie konnte zeigen, dass eine Schwäche des Quadrizepsmuskels sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer röntgenologischen Kniegelenksarthrose verbunden war. Das Fortschreiten einer Kniegelenksarthrose war bei einer Quadrizepsschwäche nicht beobachtet worden. Es wurde geschlussfolgert, dass sowohl bei Frauen als auch bei Männern die Aufrechterhaltung einer höheren Kraft des Quadrizepsmuskels eine der effektivsten Präventionsmethoden für inzidente röntgenologische Knie-OA sein kann (Takagi et al. 2018).

2.4.2.6 Bildung/Aufklärung

Fuchs et al. konnten feststellen, dass ein Zusammenhang zwischen dem Bildungsstatus und der Arthroseprävalenz besteht. In der Altersgruppe der 45- bis 64-Jährigen zeigte sich bei Männern und Frauen in der oberen Bildungsschicht signifikant weniger häufig eine Arthrose als in den mittleren und unteren Bildungsschichten. In allen anderen Altersgruppen bestand dieser Unterschied nicht (Fuchs et al. 2017).

2.5 Diagnostik von Knorpelschäden

2.5.1 Klinische Untersuchung

Die Diagnosesicherung einer akut traumatischen, meist fokalen Knorpelläsion oder degenerativ bedingten, chronisch progredienten Knorpelveränderung ist allein durch die klinische Untersuchung nicht immer sicher möglich. Zeichen eines Knorpelschadens sind häufig Schmerzen (Anlauf-, Bewegungs-, Belastungs-, Dauer-, Ruhe- und Nachtschmerzen), Funktionseinschränkungen (Morgensteifigkeit, Bewegungseinschränkungen und Blockierungen), Kapselschwellung mit- oder ohne Ergussbildung (Emmert et al. 2018).

2.5.2 Bildgebende Verfahren

Die Röntgenuntersuchung des Kniegelenks in zwei Ebenen, ggf. ergänzt durch eine tangentielle Patella-Aufnahme, ist nach wie vor die Basisdiagnostik beim traumatisierten Kniegelenk. Das Standardröntgenbild in zwei Ebenen zeigt keine chondralen Defekte und osteochondrale Defekte nur nach Ablösung größerer knöcherner Fragmente. Die Diagnose von fokalen Knorpelschäden ist somit schwierig. Da der Knorpel lediglich indirekt dargestellt wird, sind diagnostische Aussagen zu fokalen Knorpelläsionen nicht möglich. Überflüssig ist die Röntgendiagnostik jedoch keineswegs, bieten die Bilder doch die Möglichkeit zur Beurteilung anderer Gelenkpathologien wie der Gelenkspaltweite, dem Vorhandensein osteophytärer Anbauten, subchondraler Sklerosierung, Zysten und in Grenzen auch der Beinachse. In einer Studie an 710 gesunden, beschwerdefreien Menschen, die röntgenmorphologisch keine Auffälligkeiten zeigten, konnte man in der Magnetresonanztomographie (MRT) in 69% Knorpelläsionen nachweisen (Guermazi et al. 2012). Als Goldstandard der Defektdarstellung von Knorpelschäden und auch der Beurteilung des Erfolges von knorpelregenerativen Maßnahmen hat sich die MRT durchgesetzt. Hier wird zunehmend die hochauflösende 3-Tesla-MRT verwendet (Roemer et al. 2011). Die Computertomographie (CT) hat in der Knorpeldarstellung praktisch keine Bedeutung. Jedoch ist die CT-Arthrographie bei Patienten mit Kontraindikationen für die MRT (Herzschrittmacher, Cochleaimplantate) geeignet, eine hochauflösende indirekte Darstellung der Knorpeloberfläche zu erzielen. Dieses

Verfahren erreicht eine hohe Sensitivität und Spezifität von über 80 %, um chondrale Schäden nachzuweisen (Vande Berg et al. 2002; Li et al. 2009). Natürlich kann mit diesem Verfahren nur die Knorpeloberfläche und nicht die Knorpelbinnenstruktur dargestellt werden (Smith et al. 2012). Nachteilig sind zudem die Strahlenexposition und die Invasivität dieses Verfahrens.

2.6 Klassifikation von Knorpelschäden

Die älteste und am weitesten verbreitete Klassifikation von Knorpelschäden ist die von Kellgren und Lawrence. Sie basiert auf dem klassischen Röntgenbild des Kniegelenkes in zwei Ebenen (Kellgren und Lawrence 1957). Die von Outerbridge vorgestellte Klassifikation datiert aus dem Jahre 1961. Outerbridge untersuchte die Knorpelschäden an 101 Patellarrückflächen. Bei der von ihm vorgestellten Klassifikation wird der Gelenkknorpeldefekt makroskopisch beurteilt. Obwohl Outerbridge seine Klassifikation bei Arthrotomien des Kniegelenkes entwickelte, wurde sie später auch benutzt, um die Knorpelschäden beim Arthroskopieren zu klassifizieren (Slattery und Kweon 2018). Die Klassifikation der ICRS (International Cartilage Research Society) baut auf der von Outerbridge auf und spezifiziert diese noch in weitere Subgruppen. Sie wurde 2003 zum Standard erhoben. Vallotton war es, der 1995 eine Klassifikation des Knorpelschadens anhand der MRT beschrieb (Vallotton et al. 1995).

2.6.1 Kellgren-Lawrence-Klassifikation

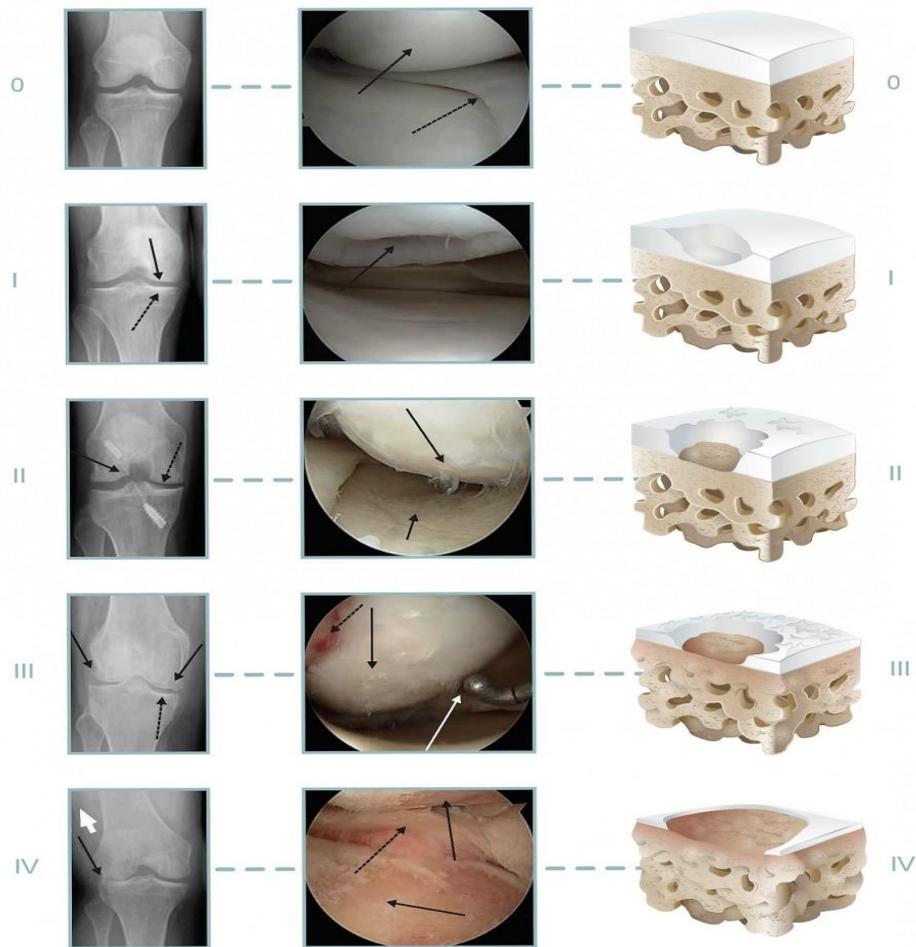


Abb. 4: Kellgren-Lawrence-Klassifikation (Röntgenbilder links). Aus: (ICRS 2023).

- Grad 0: keine Arthrosezeichen
- Grad 1: geringe subchondrale Sklerosierung, keine Gelenkspaltverschmälerung oder Osteophyten
- Grad 2: geringe Gelenkspaltverschmälerung und beginnende Osteophytenbildung, angedeutete Unregelmäßigkeiten der Gelenkfläche
- Grad 3: ausgeprägte Osteophytenbildung, deutliche Unregelmäßigkeiten der Gelenkfläche
- Grad 4: ausgeprägte Gelenkspaltverschmälerung bis zur vollständigen Destruktion, Deformierung/Nekrosen der Gelenkfläche

2.6.2 Outerbridge-Klassifikation

Die unten abgebildeten Bilder zeigen die verschieden ausgeprägten Knorpelschädigungen nach Outerbridge:

Bild A Grad 1, Bild B und C Grad 2, Bild D Grad 3 und Bild E und F Grad 4.

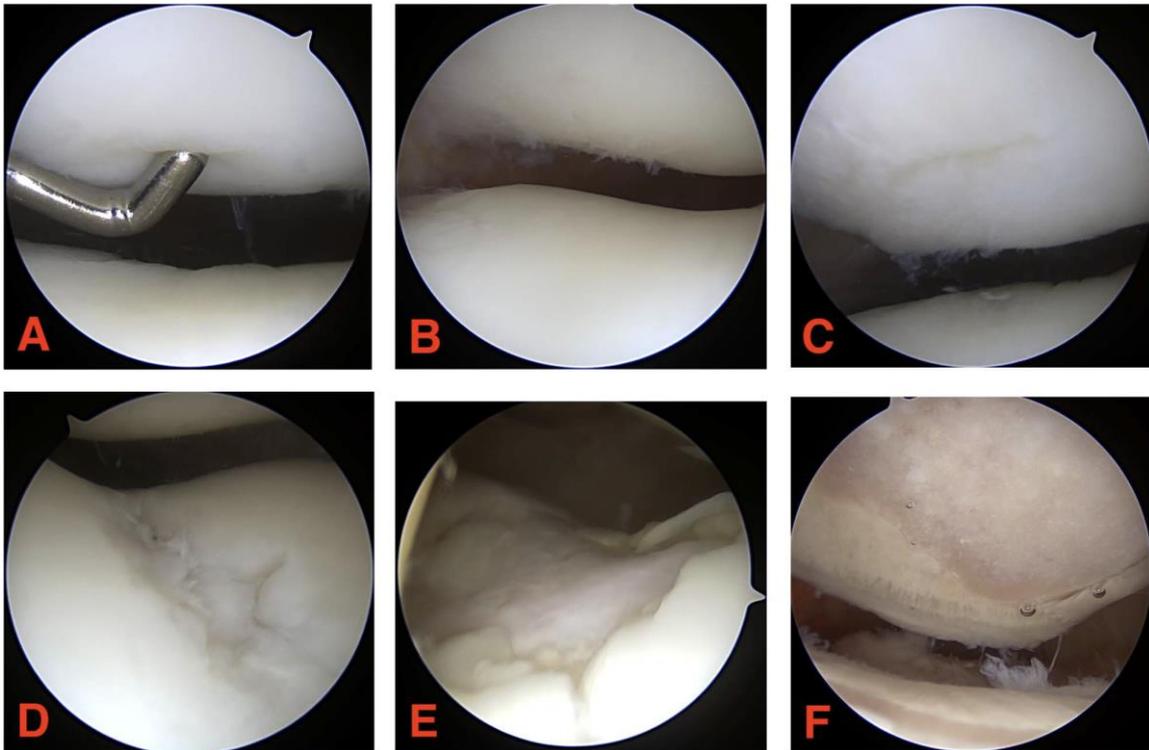


Abb. 5: Outerbridge-Klassifikation. Aus: (Slattery und Kweon 2018).

- Grad 0: normal
- Grad I: Knorpel mit Enthärtung und Schwellung
- Grad II: partielle Dickenabnahme mit Fissuren auf der Knorpeloberfläche, welche den subchondralen Knochen nicht erreichen oder eine Defektgröße im Durchmesser kleiner als 1,5 cm
- Grad III: Rissbildung bis auf das Gebiet des subchondralen Knochens mit einer Defektgröße im Durchmesser größer als 1,5 cm
- Grad IV: Knorpeldefekt bis auf den subchondralen Knochen

2.6.3 ICRS-Klassifikation



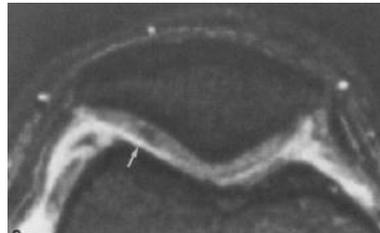
Abb. 6: ICRS-Klassifikation. Aus: (ICRS 2023).

- ICRS Grad 0: normal, gesunder Befund
- ICRS Grad I: ein nahezu normaler Knorpel (weich, Fissuren)
- ICRS Grad II: ein Knorpeldefekt mit einer Dicke von bis zu 50 % der Knorpelsubstanz
- ICRS Grad III: ein Knorpeldefekt mit einer Tiefe > 50 % und bis an die subchondrale Knochenschicht
- ICRS Grad IV: bis in den subchondralen Knochen reichender Defekt

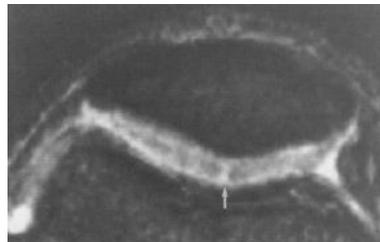
2.6.4 MRT-Einteilung nach Vallotton

- Grad 1: lokale Hyper- bzw. Hypodensität oder oberflächliche Unregelmäßigkeiten
- Grad 2: partieller Defekt mit Reduktion der Knorpeldicke unter 50 %, der jedoch nicht bis auf den subchondralen Knochen reicht
- Grad 3: tiefer Defekt mit Reduktion der Knorpeldicke um mehr als 50 %, der bis auf den subchondralen Knochen reicht
- Grad 4: kompletter Defekt mit subchondraler Sklerose bzw. subchondralen Zysten

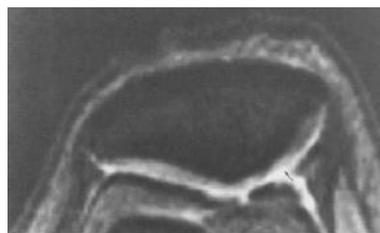
- Grad 1



- Grad 2



- Grad 3



- Grad 4



Abb. 7: Einteilung nach Vallotton. Aus: (Vallotton et al. 1995).

2.6.5 Arthroskopie

Während die diagnostische Arthroskopie zur Beurteilung von Knorpelschäden und Gelenkbinnenverletzungen in der Vergangenheit etabliert war, ist sie durch die verbesserte MRT-Bildgebung obsolet worden. Die MRT zeigt in Bezug auf die Detektion oder das Staging von chondralen Defekten eine hohe Spezifität bei mittlerer Sensitivität (Figueroa et al. 2007). Auch durch hochauflösende MRTs ist nicht immer der Nachweis knorpeldegenerativer Veränderungen in frühen Stadien möglich (Palmer et al. 2013). Gelingt es nicht mit der klinischen und röntgenologischen Untersuchung, erweitert um die MRT, eine klare Diagnose zu stellen, ist die Arthroskopie des Kniegelenks indiziert. Allerdings sollte der vermutete Schaden dann auch in dieser Operation therapiert werden.

2.6.6 Osteochondrale Läsionen nach Berndt und Harty

Von den oben genannten, den Knorpelschaden beschreibenden Klassifikationen, ist die radiologische Klassifikation nach Berndt und Harty aus dem Jahre 1959 abzugrenzen. Diese findet Anwendung bei den osteochondralen Läsionen (Berndt und Harty 2004).

- Grad 1: stabile Läsion mit intaktem, erweichtem Knorpel und subchondraler Osteonekrose/Fraktur
- Grad 2: stabile Läsion mit partieller Demarkation/Ablösung des osteochondralen Fragmentes
- Grad 3: vollständig abgelöstes, undisloziertes Dissekat
- Grad 4: disloziertes Dissekat

2.6.7 Osteochondrale Läsionen nach Dipaola

Dipaola et al. haben 1991 eine Klassifikation der Osteochondrosis dissecans anhand der MRT vorgestellt (Dipaola et al. 1991).

- Grad 1: Frühstadium, Verdickung des Knorpels ohne Kontinuitätsunterbrechung, stabil
- Grad 2a: initiale Separierung des Knorpels, subfragmentär (fibröse Verbindung)
- Grad 2b: inkomplette Ablösung des osteochondralen Fragmentes, instabil
- Grad 3: komplette Ablösung des Fragmentes ohne Dislokation, subfragmentär (freies Fragment), instabil
- Grad 4: komplette Ablösung des Fragmentes mit Dislokation

2.6.8 ROCK-Klassifikation

Im Jahr 2016 wurde von Carey eine arthroskopische Einteilung der Osteochondrosis dissecans vorgestellt. Die ROCK-OCD (The Research in OsteoChondritis of the Knee study group arthroscopic classification system for osteochondritis dissecans lesions) unterteilt Schäden in stabile und instabile Läsionen.

	Type and Description	Diagrams
Immobile Lesions	Cue ball: No abnormality detectable arthroscopically.	  
	Shadow: Cartilage is intact and subtly demarcated (possibly under low light).	  
	Wrinkle in the rug: Cartilage is demarcated with a fissure, buckle, and/or wrinkle.	  
Mobile Lesions	Locked door: Cartilage fissuring at periphery, unable to hinge open.	  
	Trap door: Cartilage fissuring at periphery, able to hinge open.	  
	Crater: Exposed subchondral bone defect.	  

Abb. 8: ROCK-Klassifikation. Aus: (Carey et al. 2016).

2.7 Therapieoptionen von Knorpeldefekten am Kniegelenk

Auch hier muss zwischen einem akut-traumatischen- und einem chronisch degenerativen Knorpelschaden unterschieden werden. Bei einem degenerativen chondralen Schaden werden zunächst konservative Maßnahmen empfohlen, um Beschwerdefreiheit oder Schmerzlinderung zu erzielen.

2.7.1 Präventive Maßnahmen

Präventive Maßnahmen nehmen eine immer wichtigere Rolle bei der Verhinderung von Gelenkschäden ein. Um Knorpelschäden vorzubeugen, empfiehlt sich die muskuläre Stabilisierung durch Kräftigungsübungen der das Kniegelenk umgreifenden Muskulatur, sowie Übungen zur Verbesserung der Beweglichkeit und Propriozeption des Kniegelenks durchzuführen (Diehl et al. 2014; Roos und Arden 2016).

2.7.2 Konservative Therapie

Hier stehen symptomatische, abschwellende und schmerzlindernde Maßnahmen im Vordergrund. Lymphdrainage, Elektrostimulation, Akkupunktur, Bewegungsbäder, Kryotherapie, Wärmetherapie und Taping können durch Herabsetzen des Grundtonus der Muskulatur zur Schmerzlinderung und Funktionsverbesserung beitragen.

2.7.3 Orthetische Versorgung

Das mediale Kniegelenkkompartiment muss beim Gehen 60 - 80 % der Last übernehmen. Das erklärt die Tatsache, dass das mediale Kompartiment 10-mal häufiger eine degenerative Arthrose aufweist als das laterale Kompartiment (Ahlbäck 1968; Schipplein und Andriacchi 1991). Um bei unikompartimenteller Arthrose das Gelenk in diesem Bereich zu entlasten, wird mit verschiedenen orthopädiotechnischen Hilfsmitteln versucht die Belastung in das weniger betroffene Gelenkkompartiment zu verlagern. Dieses Ziel verfolgen Schuheinlagen mit Außenranderhöhung („laterally wedged insoles“, LWI), valgisierende Knieorthesen und auch Unterschenkelorthesen. Die Datenlage bezüglich der drei genannten Versorgungsmöglichkeiten ist extrem heterogen. Für die LWI sind geringe positive Effekte für die Schmerzreduktion bei der medialen Früharthrose

beschrieben worden. Knieorthesen haben einen positiven Nutzen bei der ausgeprägteren Arthrose, allerdings zu Lasten des Handlings und der Passform (Schwarze et al. 2020).

2.7.4 Medikamentöse Therapie

Die Kniegelenksarthrose ist eine entzündliche Gelenkerkrankung. Dementsprechend kommen NSARs und auch Steroide zur Anwendung. Lattermann et al. konnten zeigen, dass bei allen Patienten mit frischen VKB-Rupturen, die in den ersten vier Tagen nach Trauma ein Kortikosteroid i.a. in das betroffene Knie bekamen, der C-Telopeptid-Spiegel vom Kollagen-Typ 2 (CTX-II) signifikant niedriger war als in der nicht Kortikosteroid behandelten Placebogruppe. Dies ist ein wichtiger Hinweis, dass die posttraumatische Gonarthrose schon mit dem Zeitpunkt der Verletzung beginnt und zu einer Veränderung der Knorpelmatrix führen kann (Lattermann et al. 2017).

In nicht mehr akuten Fällen und um die damit verbundenen systemischen Nebenwirkungen zu reduzieren, bietet sich die zusätzliche Gabe von antiinflammatorischen und antioxidativen Supplements an. Glukosamin, Chondroitin, Kollagen-Hydrolysat und Hyaluronsäure zählen zu den oralen Chondroprotektiva. Diese werden im arthrotischen Gelenk nicht mehr in ausreichender Menge gebildet, was den Anabolismus der extrazellulären Matrix stört und die Zusammensetzung der Synovialflüssigkeit negativ verändert. Bruyère et al. konnten nachweisen, dass Glukosaminsulfat im Vergleich zu Placebo eine Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung erzielt (Bruyère et al. 2008). Eine Cochrane-Analyse aus 2005 konnte Anhand von 15 ausgewerteten randomisierten klinischen Studien eine signifikante Überlegenheit bei der Schmerzreduktion und Arthroseprogression gegenüber einem Placebo über einen Zeitraum von drei Jahren zeigen (Towheed et al. 2005). Ähnliche Ergebnisse sind auch für die Kombination von Glukosamin und Chondroitin veröffentlicht worden (Fransen et al. 2015). Chondroitin wird von der European League Against Rheumatism (EULAR) für die Behandlung der Osteoarthritis empfohlen. Es gilt als „symptomatic slow-acting drugs for the treatment of OA“ (SYSADOA). 2015 wurden in einer Cochrane-Analyse mehr als 40 kontrollierte Studien mit fast 5000 Patienten ausgewertet. Chondroitin führte zu einer Funktionsverbesserung und

Schmerzreduktion im Vergleich zu Placebo (Singh et al. 2015). Eine weitere Studie beschreibt eine schnellere Schmerzreduktion und verminderte Arthroseprogression (Kahan et al. 2009). Für oral verabreichte Hyaluronsäure gibt es nur wenige Studien mit geringer Evidenz. Eine prospektive randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie an 40 Patienten zeigte eine signifikante Schmerzreduktion sowie eine verbesserte Gelenkfunktion. Auch eine Abnahme von intraartikulären entzündlichen Mediatoren wurde beschrieben (Nelson et al. 2015). Vitamin D spielt eine wichtige Rolle für den Knochen- und Knorpelstoffwechsel. Niedrige Vitamin-D-Serumspiegel stehen in Zusammenhang mit einer Arthroseprogression bei Gonarthrose (Bergink et al. 2016). Straube et al. konnten für das Vitamin D eine signifikante Wirksamkeit bei der Schmerzreduktion belegen (Straube et al. 2015). Bei der Injektionsbehandlung kommen vor allem Hyaluronsäure und thrombozytenreiches Plasma zur Anwendung. Hyaluronsäure bildet zusammen mit Wasser einen Film, der sich als biomechanischer Schutz auf die Knorpeloberfläche legt und eine Reduzierung des Reibungswiderstandes bewirkt (Fam et al. 2007). Sehr großen Hyaluronsäuremolekülen wird eine bessere klinische Wirksamkeit zugesprochen. Sie sollen mehr O₂-Radikale beseitigen und so eine reduzierte Syntheserate von Entzündungsmediatoren und eine Verbesserung des Knorpelmetabolismus bedingen (Altman et al. 2016). Aktive Patienten mit einem mittleren Arthrosegrad 2-3 nach Kellgren und Lawrence profitieren mehr von einer Hyaluronsäureinjektion als ältere, nicht so aktive Patienten mit einem höheren Arthrosegrad (Kon et al. 2011). Intraartikulär applizierte Hyaluronsäure zeigt einen größeren Effekt als andere Analgetika wie Paracetamol, NSARs oder COX-2-Hemmer (Bannuru et al. 2011). Der Effekt einer Hyaluronsäuretherapie (vier Zyklen mit fünf Hyaluronsäure-Injektionen im wöchentlichen Abstand alle sechs Monate) zeigt noch ein Jahr nach Beendigung der Therapie eine signifikante Verbesserung der Patientensymptomatik (Navarro-Sarabia et al. 2011). Thrombozytenreiches Plasma („platelet-rich Plasma“, PRP) enthält eine Vielzahl von Proteinen, die für die Geweberegeneration wichtig sind. Aufgrund der schlechten Vaskularität des Knorpels wird zur Unterstützung der Regenerationsprozesse PRP intraartikulär verabreicht und sorgt dort für günstige Heilungsbedingungen (Filardo et al. 2015). Zwei Studien zeigten

eine signifikante Scoreverbesserung bis 12 Monate nach Injektion bei Patienten mit einer milden bis moderaten Kniearthrose im Vergleich zu einer Hyaluronsäureinjektion (Meheux et al. 2016) oder zu einer Hyaluronsäure- bzw. Kochsalzinjektion (Lin et al. 2019). In einer Metaanalyse konnten Campbell et al. bei leichten Arthrosegraden die klinische Effektivität mit einer signifikanten Verbesserung der Schmerzsymptomatik und Kniefunktion bestätigen (Campbell et al. 2015).

2.7.5 Operative Therapien von Knorpelschäden am Kniegelenk

Komplette Knorpeldefekte weisen selten eine Spontanheilung auf. Während einige Patienten trotz des Knorpelschadens keine klinische Symptomatik aufweisen, entwickeln die meisten Patienten mit Knorpelschäden im Laufe der Zeit degenerative Veränderungen im Bereich des betreffenden Gelenks (Steadman et al. 1999). An operativen Therapiemöglichkeiten stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Diese werden im Folgenden kurz erläutert: die Säuberung des Gelenks, die knochenmarkstimulierenden Verfahren mit- oder ohne Matrix, die zellbasierten Verfahren sowie die Knochen-Knorpel-Transplantation.

2.7.5.1 Débridement

Bei diesem Verfahren werden aufgefaserte Knorpelfragmente abgetragen, um die Übertragung von Scherkräften auf intakte Knorpelschichten zu verhindern. Da das Débridement die Arthroseprogression nicht abwendet, wird es nicht zur alleinigen Therapie empfohlen. Dennoch hat es eine Berechtigung zur Therapie der aktivierten Arthrose, falls mechanische Symptome (Gelenkblockaden) vorliegen, bei klinisch beschwerdeführenden Meniskuläsionen und bei Detritus-induzierter Synovialitis, die eine weitere Knorpeldegeneration begünstigen kann (Totlis et al. 2021).

2.7.5.2 Knochenmarkstimulierende Verfahren

In den letzten 60 Jahren ist eine Vielzahl von knochenmarkstimulierenden Verfahren beschrieben worden. Alle beruhen auf der Hoffnung auf eine Redifferenzierung von mesenchymalen Stammzellen, die durch Eröffnung des subchondralen Knochens aus dem Knochenmark in das Gelenk eindringen, zu Knorpelgewebe. Tatsächlich konnte die Bildung eines Blutgerinnsels aus Knochenmark beobachtet werden, auf dessen Grundlage der Knorpeldefekt mit einem Reparaturgewebe aus Faserknorpel gefüllt wird.

2.7.5.2.1 Knorpel-Knochen-Anbohrung

Pridie war 1959 der erste, der eine Methode zur Behandlung der Osteoarthrose am Kniegelenk vorgestellt hat (Pridie 1959). Er operierte vier Kniegelenke erneut, nachdem er bei diesen Kniegelenken zuvor den geschädigten Knorpel und den sklerosierten Knochen anterograd bis in den gut durchbluteten spongiösen Knochen angebohrt hatte, um dort mesenchymale Stammzellen zu akquirieren. Bei der Revision fand er bei allen vier Kniegelenken im Bereich der Anbohrung wieder eine glatte knorpelige Oberfläche. Pridie war sich damals schon bewusst, dass die Ergebnisse hinsichtlich der Qualität des neu gebildeten Faserknorpelgewebes begrenzt waren. Die Originalveröffentlichung von Pridie betrug nur 11 Zeilen. Ihr ist zu entnehmen, dass die Bohrlöcher nicht zu weit auseinanderliegen dürfen. Die Bohrergröße wurde nicht angegeben.

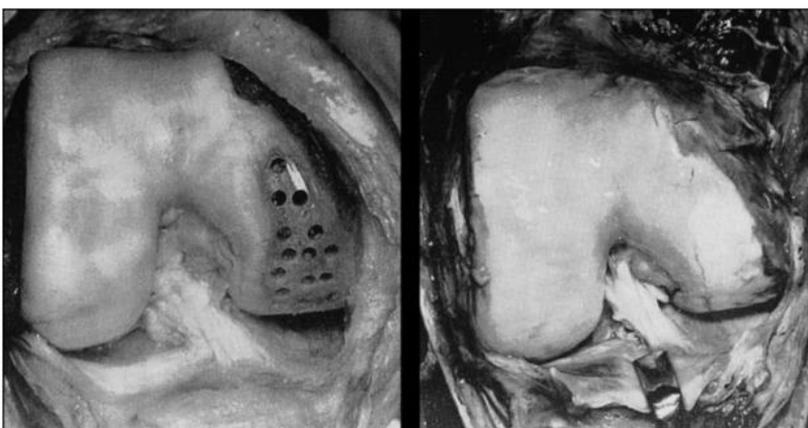


Abb. 9: Original-Fotodokumentation einer Knorpel-Knochenanbohrung von Pridie: intra-OP und 1 Jahr post-OP. Aus: (EYRE-BROOK 1965).

2.7.5.2.2 Offene Spongialisierung

Ficat führte 1979 die OP-Technik der Spongialisierung ein. Sie war eine Erweiterung des Konzepts von Pridie zur Wiederherstellung geschädigter Gelenke und eignete sich besonders bei einer lokalisierten Läsion der Patella. Bei der Spongialisierung wurde der erkrankte Knorpel entfernt und die subchondrale Sklerose vollständig abgetragen, wodurch die Spongiosa freigelegt wurde, aus der eine neue faserige Gewebeoberfläche wachsen konnte. Es wurde über 85 Patienten berichtet, bei denen eine Spongialisierung der Kniescheibe vorgenommen wurde und die über einen Zeitraum von 6 bis 36 Monaten (durchschnittlich 15 Monate) beobachtet wurden. 79 % der Patienten berichteten über gute oder ausgezeichnete Ergebnisse (Ficat et al. 1979).

2.7.5.2.3 Arthroskopische Abrasionsarthroplastik

Johnson beschrieb 1986 die Technik der Abrasionsarthroplastik. Diese Technik wurde zunächst noch offen-, später arthroskopisch durchgeführt. Bei der Abrasionsarthroplastik wurde der dritt- bis viertgradige Knorpeldefekt mit sklerotischem Knochen bis in die subchondrale Sklerose abradert. Dies induziert flächenhaft punktförmige Blutungen, wodurch pluripotente Zellen aus dem Knochenmark in das Defektareal einwandern. Innerhalb weniger Wochen bildet sich unter Teilbelastung des Kniegelenkes faserknorpeliges Ersatzgewebe aus. Laut Johnson war diese Technik am besten geeignet für Patienten mit geringer Aktivität und Ruhe- oder Nachtschmerzen. Für Patienten mit einem hohen Aktivitätsniveau, einem Körpergewicht über 200 Pfund oder signifikanten Beinachsenfehlstellungen empfahl er eine Änderung der Aktivität, eine Reduktion des Körpergewichtes und eine Osteotomie. Einem Profisportler in der Saison oder einem Patienten, der weniger als sechs Monate Zeit für die Heilung hatte, empfahl er bis zu einem günstigeren Zeitpunkt zu warten (Johnson 2001).

2.7.5.2.4 Mikrofrakturierung

1997 stellte Steadman die von ihm entwickelte Technik der Mikrofrakturierung vor (Steadman et al. 1999). Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung wurde diese Technik schon seit vierzehn Jahren bei über 1400 Patienten von Steadman angewendet. Dieses OP-Verfahren entstand also schon 1983. Das Verfahren war schon bei Freizeit- und Leistungssportlern nachuntersucht worden (Blevins et al. 1998). Steadman vermutete durch die Mikrofrakturierung Vorteile gegenüber der Bohrung mit den resultierenden glatten, runden Rändern. Auch sah er Vorteile bezüglich der nicht vorhandenen Hitzeentwicklung durch die Ahlen im Gegensatz zu den Bohrern. Er beschrieb bei seiner OP-Technik die Wichtigkeit, den Knorpeldefekt so zu präparieren, dass er von einer senkrechten Kante von sichtbar gesundem Knorpel umgeben ist. Ein derart vorbereiteter Defekt hält das austretende Blutgerinnsel, den sogenannten „super clot“, wie in einer Art Becken. Die bei vielen Knorpeldefekten vorkommende kalzifizierende Oberfläche muss mit einer Kürette entfernt werden, ohne den subchondralen Knochen zu verletzen. Durch diese Maßnahme klebt der „super clot“ besser in seinem Bett (Frisbie et al. 2006). Dann werden mit speziellen arthroskopischen Stößeln oder Ahlen senkrechte „Mikrofrakturen“ gesetzt. Die Löcher sollen so dicht wie möglich eingebracht werden, dürfen aber nicht so eng zusammenliegen, dass sie ineinander einbrechen und somit die subchondrale Knochenschicht verletzen. Laut Steadman hat sich ein Abstand von 3-4 mm bewährt. Die richtige Tiefe der Perforation ist bei ca. 4 mm erreicht, wenn Fettaggen aus dem Knochenmark austreten. Da auch bei diesem OP-Verfahren Ersatzfaserknorpel den Defekt ausfüllt, sind die anfänglich guten Ergebnisse nicht immer von Dauer (Mithoefer et al. 2009). Zudem besteht mit der intraläsionalen Osteophytenbildung eine nicht unerhebliche Problematik (Niemeyer et al. 2011; Rath et al. 2017).

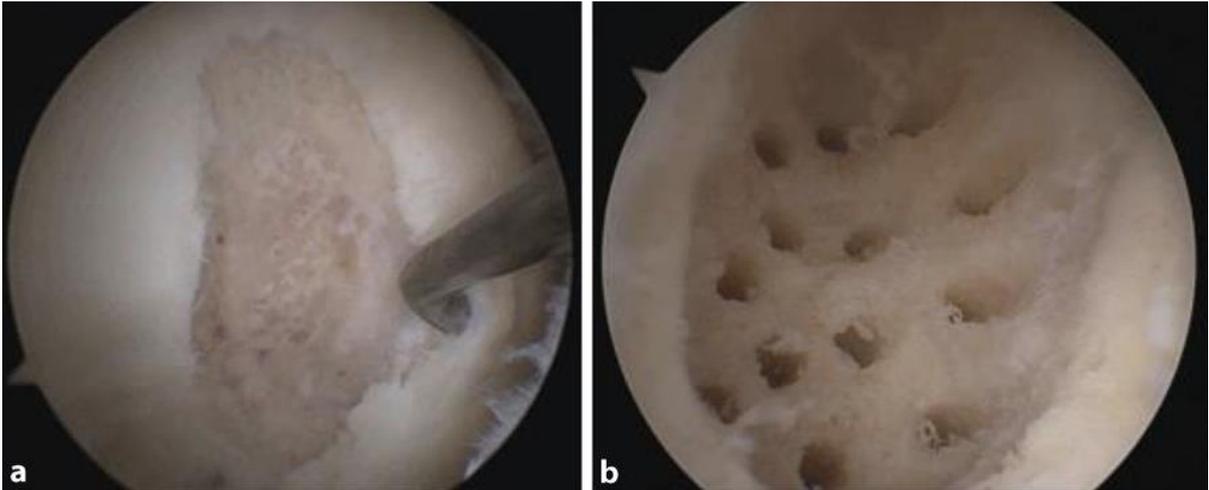


Abb. 10: Großer chondraler Defekt im Bereich der medialen Femurkondyle vor (a) und nach (b) erfolgter Mikrofrakturierung. Aus: (Schenker et al. 2017).

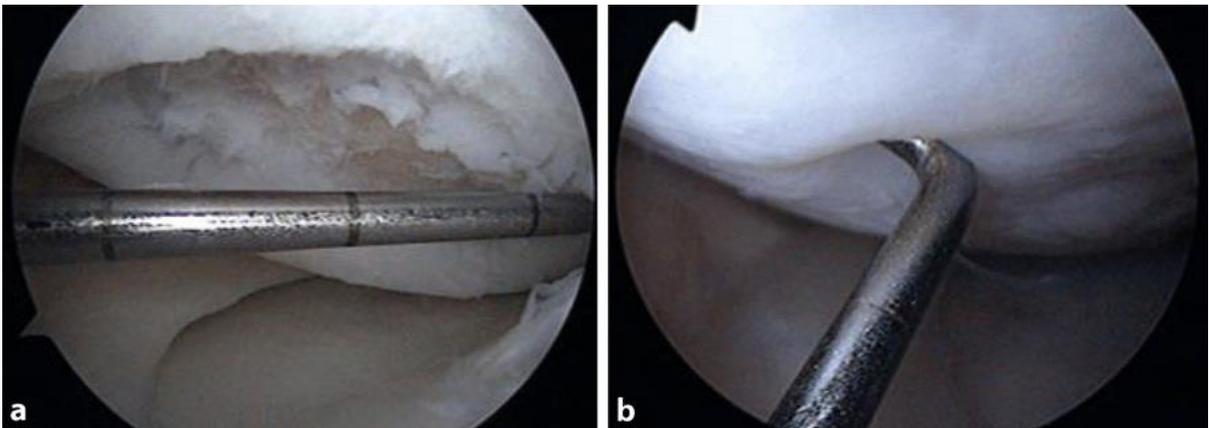


Abb. 11: Die arthroskopische Therapiekontrolle ein Jahr nach erfolgter Mikrofrakturierung zeigt eine Defektfüllung mittels Faserknorpelgewebe. Großer Knorpeldefekt in der medialen Femurkondyle vor (a) und nach einem Jahr in der arthroskopischen Therapiekontrolle (b). Aus: (Schenker et al. 2017).

2.7.5.2.5 Nanofrakturierung/Nanodrilling

Eine Weiterentwicklung der Mikrofrakturierung stellt die Nanofrakturierung oder auch Nanodrilling da. Bei diesem Verfahren wird nicht mehr mit Ahlen in den Knorpeldefektbereich gestößelt, sondern der entsprechende Bereich wird mit kleinen Bohrern oder Kirschnerdrähten der Stärke 1,0 bis 1,2 mm perforiert. Die Frakturierungslöcher werden bis zu einer Tiefe von 9 mm gesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass mit diesem Verfahren das Remodeling des subchondralen Knochens und die Regeneratbildung in Bezug auf die resultierende Mikroarchitektur des Knochens der Mikrofrakturierung überlegen ist (Eldracher et al. 2014; Zedde et al. 2016).

2.7.5.2.6 Matrixassoziierte knochenmarkstimulierende Verfahren

Eine weitere Entwicklung zur Knorpeldefektdeckung sind die matrixassoziierten-knochenmarkstimulierenden Verfahren. Bei dieser Technik wird die Mikrofrakturierung/Nanofrakturierung mit einer speziellen Kollagen-Matrix kombiniert, die passgenau in das Defektbett eingepasst wird. Diese Matrix schützt und stabilisiert nicht nur den Blutklotz im Defekt, sodass auch größere Defekte versorgt werden können, sondern stimuliert auch die austretenden mesenchymalen Stammzellen zur Bildung von knorpelartigen Reparaturgewebe und ist damit chondrokonduktiv ähnlich der physiologischen extrazellulären Matrix des Gelenkknorpels (Benthien und Behrens 2010; Shah et al. 2021). Dieses Verfahren ist somit ein einzeitiges kosteneffektives Verfahren zur Versorgung größerer Knorpeldefekte. Bekannt wurde dieses Verfahren unter dem Akronym AMIC®.

AMIC® steht für Autologe Matrixinduzierte Chondrogenese und bezieht sich damit speziell auf das Produkt Chondrogide® der Schweizer Geistlich Pharma AG (Behrens 2005).

2.7.5.2.7 AMIC+

Unter „AMIC+“ versteht man eine Biologisierung des AMIC-Verfahrens. Es können verschiedene körpereigene Zellen dem AMIC-Verfahren zugefügt werden. Je nachdem welche Zellen zum Einsatz kommen, gibt es unterschiedliche Verfahren:

- Knochenmarkaspirat (-konzentrat) = BMA /C
- Mikrofragmentiertes Fettgewebe (-zellen) = AMFAT
- Thrombozytenkonzentrat, plättchenreiches Plasma = PRP
- Mikrofragmentiertes Knorpelgewebe = Minced-Cartilage

Die beiden erstgenannten Verfahren erfordern aufgrund des Hinzufügens von zusätzlichem Gewebe/Zellen ggf. eine Genehmigung der entsprechenden Gesundheitsbehörde. In Deutschland ist lediglich der Einsatz von PRP und Minced-Cartilage derzeit regulatorisch möglich.

2.7.5.3 Zellbasierte Verfahren

Bei den zellbasierten Verfahren wird dem Patienten in einer ersten arthroskopischen Operation Knorpel aus einem nicht belasteten Gelenkbereich entnommen. Bei dieser Arthroskopie kann die Indikation bzw. Knorpeldefektgröße und weitere Schäden überprüft werden. Der entnommene Knorpel wird dann in einem Speziallabor gezüchtet, was zwischen 4 und 8 Wochen dauert. Nach dieser Zeit werden in einer zweiten arthroskopischen Operation die gezüchteten Knorpelzellen transplantiert.

2.7.5.3.1 Autologe Chondrozytentransplantation

Die erste autologe Chondrozytentransplantation (ACT) führte Peterson 1987 durch (Grande et al. 1989) Bei der von Brittberg 1994 publizierten klassischen autologen Chondrozytentransplantation der ersten Generation wurden die Chondrozyten per Knorpelbiopsie isoliert, in Zellkultur vermehrt und in den mit einem autologen Periostlappen abgedeckten Knorpeldefekt eingebracht (Brittberg et al. 1994).

2.7.5.3.2 Matrixassoziierte autologe Chondrozytentransplantation

Bei der ACT der zweiten Generation wurde der autologe Periostlappen durch eine Matrix aus porcinem Kollagen I/III ersetzt. Diese Matrix wurde entweder eingenäht oder mit Fibrinkleber auf dem Defekt fixiert. Das Verfahren hieß nun MACT. Bei der aktuellen ACT der dritten Generation kann auf das Einbringen zusätzlicher Membranen verzichtet werden, da die Chondrozyten in gelartigen Trägersubstanzen ausgesät werden. Durch diese Vereinfachung kann das Verfahren minimalinvasiv oder rein arthroskopisch durchgeführt werden (Niemeyer et al. 2010).

2.7.5.3.3 Minced-Cartilage Verfahren

Die Idee des Minced-Cartilage (MC) ist schon 1983 von Albrecht zur Behandlung osteochondraler Defekte bei Kaninchen erfolgreich angewendet und als einzeitige autologe Knorpelzelltransplantation beschrieben worden (Albrecht 1983). In den letzten zwanzig Jahren konnten diverse Tier-Studien zeigen, dass das Minced-Cartilage Verfahren ähnliche Ergebnisse aufweisen kann wie die autologe Chondrozytentransplantation (Lu et al. 2006; Marmotti et al. 2013; Christensen et al. 2015; Christensen et al. 2016; Lind und Larsen 2008). Diese guten Ergebnisse konnten in drei klinischen Studien bestätigt werden (Cole et al. 2011; Christensen et al. 2015; Massen et al. 2019). Beim MC-Verfahren werden vitale Knorpelzellen gewonnen. Parallel wird autologes conditioniertes Plasma (ACP) (vgl. platelet-rich Plasma (PRP)) aus dem Patientenblut hergestellt. Dann werden die Knorpelchips mit ACP vermischt und arthroskopisch in den Defekt eingebracht, um dann mit einer autologen Fibrin- und Thrombinmischung fixiert zu werden (Salzmann et al. 2017). Ein weiterer Vorteil dieses Verfahrens ist das rein autologe und homologe Vorgehen, welches keiner behördlichen Aufsicht unterliegt (Salzmann et al. 2021).

2.7.5.4 Knorpel-Knochen-ersetzende Verfahren

2.7.5.4.1 Autologe osteochondrale Transplantation

Die autologe osteochondrale Transplantation (OCT) besitzt zwei Indikationen: sie ist derzeit die einzige Möglichkeit einzeitig Defekte mit hyalinem Knorpel zu therapieren und sie bietet eine Therapie bei Knochen-Knorpel-Defekten wie der Osteochondrosis dissecans (Wirth et al. 1991; Laprell und Petersen 2001). Diese Therapie wurde schon 1964 von Wagner vorgestellt und im Laufe der Zeit weiterentwickelt (Wagner 1964; Hangody und Kárpáti 1994; Bobić 1996). Bei der autologen osteochondralen Transplantation werden bei kleinem osteochondralen Defekt (Durchmesser < 1,5 cm) Knochen-Knorpel-Zylinder aus einem wenig belasteten Gelenkbereich entnommen, um diese dann in den zuvor ausgestanzten, débridierten Defekt „press fit“ einzubringen (Hangody und Füles 2003). Größere Defekte bis ca. 3-4 cm² können durch eine Mosaikplastik versorgt werden. Dabei wird ein größerer Defekt mit multiplen Zylindern aufgefüllt. Als weitere Variante kann auch der posteriore Femurkondylus als Mega-OAT transferiert werden (Agneskirchner et al. 2002; Muller et al. 2010).

2.7.5.4.2 Osteochondrale Allografts

Auch bei diesem Verfahren werden osteochondrale Knorpel-Knochen-Zylinder transferiert. Anders als bei der OCT, werden beim Allograftverfahren die Knorpel-Knochen-Zylinder von einem menschlichen Spender gewonnen. Aufgrund der hohen behördlichen Vorgaben, speziell in Deutschland, wird das Verfahren in Europa eher selten angewendet. Das Allograftverfahren wird vor allem in den USA mit Erfolg durchgeführt (Murphy et al. 2014; Zouzias und Bugbee 2016; Stannard et al. 2020).

2.8 Indikationen und Kontraindikationen für eine chirurgische Knorpeltherapie

Die ideale Indikation für ein chirurgisches Knorpelregenerationsverfahren besteht bei Knorpelschäden mit traumatischer Genese und fokaler Begrenzung. Gleichzeitig sollte eine intakte korrespondierende Gelenkfläche und Menisken, sowie ausgeglichene Achsen- und stabile Bandverhältnisse bestehen (Behrens et al. 2004). Diese ursprünglich sehr eng gefassten Kriterien sind in der klinischen Praxis selten anzutreffen. Häufiger sind

Patienten mit suboptimalen Verhältnissen und grenzwertigen Befunden. Dies führt zu kontroversen Diskussionen über die Indikationsstellung einer chirurgischen Knorpeltherapie. Aufgrund des Fehlens einer verbindlichen Leitlinie zur chirurgischen Knorpeltherapie ist der reliabelste Leitfaden die Konsensempfehlung der orthopädischen Fachgesellschaften. Der erste derartige Expertenkonsens wurde im Jahr 2004 unter dem Titel „Indikations- und Durchführungsempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Geweberegeneration und Gewebeersatz“ zur Autologen Chondrozyten-Transplantation (ACT)“ publiziert (Behrens et al. 2004). Dies erfolgte seinerzeit von der gemeinsamen Arbeitsgemeinschaft (AG) „Geweberegeneration und Gewebeersatz“ der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) und der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC). In diesem Konsenspapier wurde die Indikation zur chirurgischen Therapie von Knorpelschäden mit der ACT eng gefasst und auf fokale, traumatische Knorpelschäden ab 3 cm² Größe begrenzt. Gleichzeitig war die Liste der Kontraindikationen lang und schloss z.B. die meisten Patienten über 50 Jahre, Patienten mit Schädigungen des korrespondierenden Knorpels oder teilreseziertem Meniskus über 1/3 des Gewebes oder Patienten mit Suchterkrankungen von der Behandlung aus (vollständige Auflistung s. Tab. 1).

Während diese erste ausführliche Handlungsempfehlung für die ACT (Behrens et al. 2004) auf Kontraindikationen eingeht, wird in den aktualisierten Versionen der Schwerpunkt auf die Indikationsstellung und die Wahl des geeignetsten Verfahrens gelegt (Niemeyer et al. 2013; Niemeyer et al. 2016; Becher et al. 2018; Niemeyer et al. 2022a; Niemeyer et al. 2018). Die Folge ist, dass den genannten Kontraindikationen (Behrens et al. 2004) nicht durch eine aktuelle Veröffentlichung systematisch widersprochen wurde, und es zu prüfen bleibt, inwiefern sie weiterhin Gültigkeit haben.

Indikationen für eine ACT

traumatischer Knorpelschaden über 3 cm²
tragfähiger Umgebungsknorpel
intakte korrespondierende Gelenkfläche
intakter Meniskus (bis max. 1/3 Teilresektion ist zulässig)
physiologische oder korrigierte Beinachse
intakte Bandführung
freie Gelenkbeweglichkeit
Alter bis 50 Jahre, jedoch nicht, wenn das biologische Alter geringer ist
Defekte mit ICRS Grad 3 und Grad 4
Defektgröße 3 -10 cm²
maximal zwei Defekte, die nicht korrespondieren
bei degenerativen Knorpelschäden sollten zunächst weitere Studien abgewartet werden

Kontraindikationen für eine ACT

Osteoarthrose
Patellamalalignment
Arthrofibrose
total/subtotal resezierter Meniskus
Abweichung von der physiologischen Beinachse
insuffiziente Bandführung
Gelenksteife
implantierte Carbonstifte
entzündliche Gelenkerkrankungen
chronische Infektionskrankheiten
Tumorerkrankungen
psychische Erkrankungen mit reduzierter Compliance
autoimmunologische Erkrankungen
Borreliose
schwere neurologische Erkrankungen
Adipositas (Body-Mass-Index > 30)
Schwangerschaft
Suchterkrankungen
metabolische Arthropathien (z.B. Gicht)

Tab. 1: Vollständige Übersicht über Indikationen und Kontraindikationen von knorpelregenerativen Verfahren am Kniegelenk. Aus: (Behrens et al. 2004).

2.9 Die Handlungsempfehlungen der DGOU

Neben der bereits thematisierten Indikationsstellung ist vor allem die Auswahl des geeigneten Therapieverfahrens Gegenstand der ständig aktualisierten Handlungsempfehlungen der Fachgesellschaften. Das bereits vorgestellte Konsenspapier aus dem Jahr 2004 fokussiert sich weitgehend auf die Anwendung der ACT. Die Mikrofrakturierung wird als alternatives Verfahren erwähnt, jedoch nicht in Bezug zur ACT gesetzt (Behrens et al. 2004). Die AG Klinische Geweberegeneration der zwischenzeitlich entstandenen Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) veröffentlichte in den Jahren 2013 und 2016 eine überarbeitete Version des Expertenkonsens zu knorpelregenerativen chirurgischen Eingriffen (Niemeyer et al. 2013; Niemeyer et al. 2016). In diesen Empfehlungen wurde die minimale Defektgröße zur Indikation einer ACT auf 2,5 cm² Defektgröße reduziert, insofern es sich um junge Patienten mit hohem funktionellem Anspruch handelt. Als wesentliche Erweiterung muss die konkrete Einteilung der zur Verfügung stehenden knorpelregenerativen Verfahren genannt werden. In dieser Veröffentlichung wird zwischen chondralen- und osteochondralen Knorpeldefekten unterschieden und anhand der Defektgröße eine Therapiemethode empfohlen (Niemeyer et al. 2013). Dementsprechend wurde für Defekte unter 2,5 cm² prinzipiell ein BMS-Verfahren und für Defekte über 4,0 cm² prinzipiell eine ACT empfohlen. Im Bereich 2,5 bis 4 cm² bestand dadurch ein Graubereich in welchem sich die Wahl der Therapie nach Alter- und Aktivitätsgrad des Patienten richtete, (s. Abb. 12).

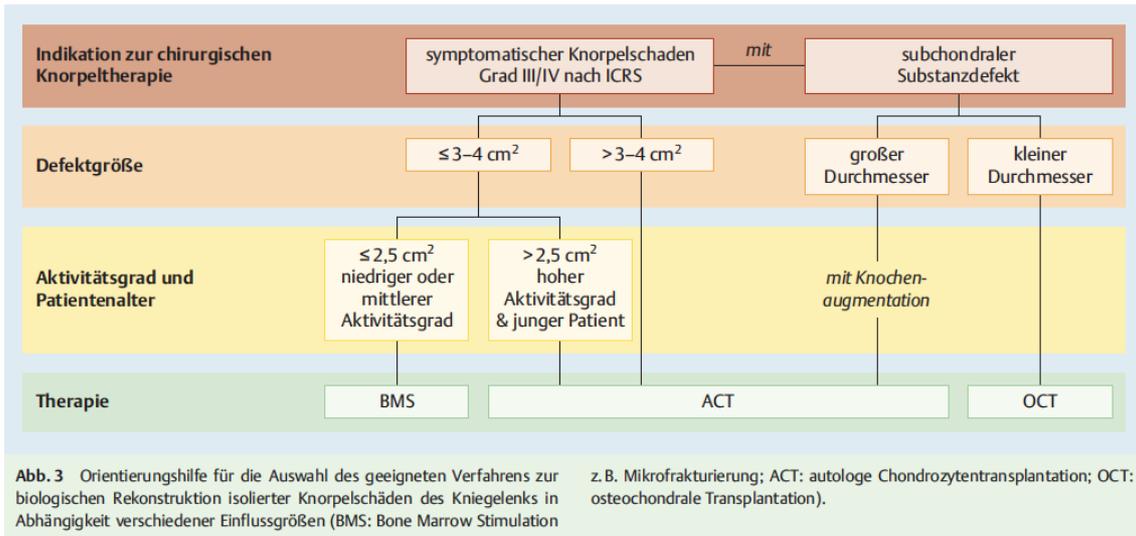


Abb. 12: Übersicht über die Empfehlung zur Wahl des geeigneten Operationsverfahrens bei chondralen- und osteochondralen Knorpeldefekten verschiedener Größen des Kniegelenkes. Aus: (Niemeyer et al. 2013).

Im Jahr 2018 veröffentlichten Niemeyer et al. ein Update zur vorbekannten Handlungsempfehlung und ordneten dabei die matrix-augmentierte Knochenmarkstimulation (Matrix-BMS) als alternative Therapie genau in den Grenzbereich zwischen BMS und ACT ein (Niemeyer et al. 2018). Es wurde vermerkt, dass auf Grundlage der zu diesem Zeitpunkt zur Verfügung stehenden Evidenz, für die Matrix-BMS ein schwächerer Empfehlungsgrad gelten musste (Abb. 13).

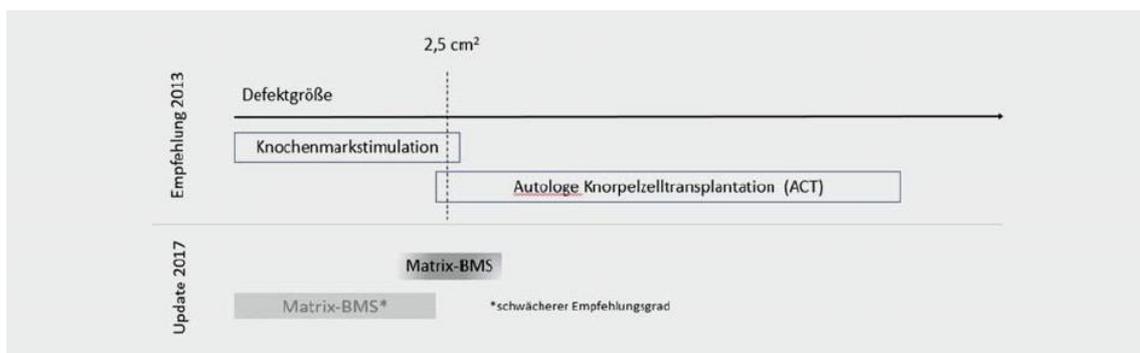


Abb. 13: Positionierung der matrixaugmentierten Knochenmarkstimulation in Abhängigkeit von der Größe des adressierten Knorpeldefektes im Vergleich zu BMS und ACT. Aus: (Niemeyer et al. 2018).

Die Handlungsempfehlungen aus dem Jahr 2013, 2016 und die Ergänzung aus dem Jahr 2018 waren im Zeitraum der Datenerhebung für diese Registerauswertung aktuell.

Die neuste Aktualisierung der Handlungsempfehlung erfolgte im Jahr 2022 durch die AG Geweberegeneration der DGOU. Im Unterschied zu den Empfehlungen aus dem Jahr 2013, respektive 2016, wurde die Indikation für eine BMS auf eine maximale Defektgröße von 2 cm² reduziert und die Indikation für eine ACT ebenfalls auf eine minimale Defektgröße von 2 cm² reduziert. Die Matrix-BMS hat sich gemäß der Empfehlung als Standardverfahren für chondrale Defekte zwischen 1 und 4,5 cm² etabliert. Damit besteht im Bereich zwischen 2 und 4,5 cm² eine Empfehlung sowohl für die Matrix-BMS als auch für die ACT. Als weitere Neuerung wurde erstmals das Minced-Cartilage Verfahren, als sogenannte Potenzialmethode, in die Handlungsempfehlung aufgenommen, wobei aufgrund mangelnder Evidenz für das Verfahren eine klare Empfehlung zur Indikation ausblieb (Niemeyer et al. 2022a), siehe (Abb. 14).

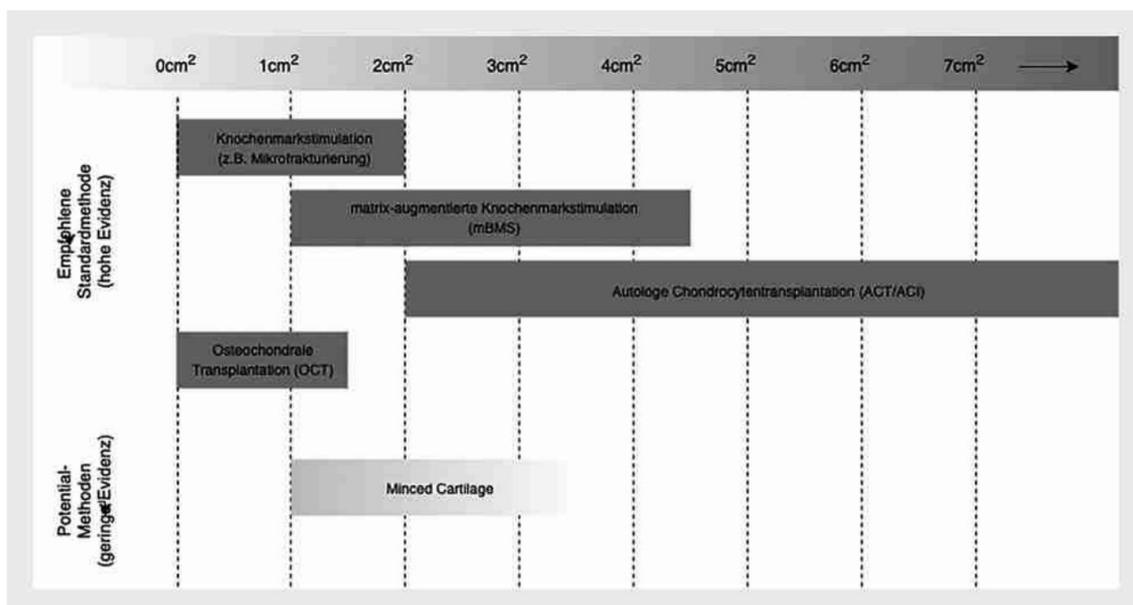


Abb. 14: Übersicht über die aktualisierte Handlungsempfehlung zur Indikationsstellung der verschiedenen OP-Techniken in Abhängigkeit der Defektgröße. Aus: (Niemeyer et al. 2022a).

3. Material und Methoden

Die vorliegende Analyse erfolgte durch Auswertung der Daten des Deutschen KnorpelRegisters (DGOU). Das Deutsche KnorpelRegister DGOU beobachtet seit seiner Initiierung durch die Arbeitsgemeinschaft Klinische Geweberegeneration der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) im Jahr 2013 längsschnittlich die Behandlungsmuster und -ergebnisse von Patienten nach chirurgischer Behandlung von Knorpeldefekten an zugewiesenen Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Bis heute ist die Zahl der Zentren, die Daten zum Register beisteuern, auf 120 gestiegen. Das Register wird in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki geführt und ist unter germanctr.de (DRKS00005617) registriert. Die aktuelle Studie wurde von der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Freiburg genehmigt: EK-FR 105/13130795. Zwingende Voraussetzungen für die Teilnahme der Patienten sind Volljährigkeit, chirurgische Behandlung von Knorpeldefekten am Knie-, Sprung- oder Hüftgelenk an einem teilnehmenden Standort, unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung und Zugang zu einer privaten E-Mail-Adresse.

Seit der Einführung im Jahr 2013 wurden die Daten von 6305 Patienten, die sich einer Knorpelreparaturoperation am Knie unterzogen hatten, in das Register aufgenommen. Für die vorliegende Studie wurden 5143 Datensätze als vollständig betrachtet und konnten ausgewertet werden. Der Stichtag für die Auswertung war der 30. Juni 2021.

Für die Datenerfassung wurde ein webbasiertes „Remote Data Entry (RDE)“-System (RDE-Light) verwendet, das von der Clinical Trials Unit (Freiburg) als elektronische Erfassungsoberfläche und Datenmanagementsystem für klinische Studien und andere Projekte der klinischen Forschung entwickelt wurde. Mit dem beschriebenen System können die Daten direkt über einen Internetbrowser erfasst werden. Das System basiert auf dem HTML- und PDF-Format und ist in verschiedenen Sprachen verfügbar, wurde für die vorliegende Arbeit jedoch ausschließlich in deutscher Sprache verwendet. Das System wurde gemäß der aktuellen Version 5 des Good Automated Manufacturing Practice

(GAMP 5) Leitfadens validiert und erfüllt alle Anforderungen der Good Clinical Practice (GCP). Darüber hinaus werden kryptographische Sicherheitsprotokolle (SSL/TLS), Benutzerauthentifizierungsprotokolle und Autorisierungskonzepte als Sicherheitsstandard eingesetzt.

Nach der Einverständniserklärung wurden die Patienten in der Datenbank registriert und eine pseudoanonymisierte ID vergeben. Somit ist nur dem aufnehmenden Zentrum die Identifikation des Patienten möglich. Die Pseudoanonymisierung lässt eine Identifizierung des Patienten durch die Studienzentrale nicht zu. Hierdurch wird eine zusätzliche Datensicherheit erreicht. Gleichzeitig wird die vom Patienten zur Verfügung gestellte E-Mail-Adresse gespeichert. An diese Mail-Adresse werden im Verlauf automatisiert und zeitpunktspezifisch die Patientenfragebögen versandt. Nur so sind langfristige Follow-up Beurteilungen des Patienten möglich, ohne dass dieser das Zentrum wiederholt aufsuchen muss. Das Register besteht aus einem vom Arzt – und einem vom Patienten auszufüllenden Teil. Nach schriftlicher Einwilligung wird vom Arzt die Registrierung des Patienten gestartet. Präoperativ erfolgt durch den Arzt eine Basisdokumentation der demografischen Patientendaten, sowie eine Dokumentation des intraoperativen Befundes und der durchgeführten Therapie (Tab. 2). Der Patient wird aufgefordert patientenspezifische, validierte Fragebögen ausfüllen. Diese enthalten neben einem allgemeinen Teil die validierten Instrumente: International Knee Documentation Committee (IKDC) Score und Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). Des Weiteren wird die numerische Analogskala (NAS) für das Schmerzempfinden und ein Sportaktivitätsscore abgefragt. Die Patientenfragebögen werden vollautomatisch im Verlauf des Follow-up zum entsprechenden Zeitpunkt versandt (6, 12, 24, 36, 60 und 120 Monate post-OP). Die subjektive Zufriedenheit des Patienten bezüglich des Operationsergebnisses sowie eine eventuelle zwischenzeitliche Reintervention am Gelenk wird durch einen zusätzlichen Fragebogen erfasst. Antwortet der Patient nicht auf die E-Mail, wird er nach vierzehn Tagen durch eine Erinnerungs-Mail nochmals gebeten den Fragebogen zu beantworten. Folgt erneut keine Antwort durch den Patienten wird das Aufnehmende Zentrum durch das Studienregister informiert und

gebeten mit dem Patienten Kontakt aufzunehmen. Ein Follow-up bis 10 Jahre postoperativ ist vorgesehen.

Patientenspezifische Charakteristika

Patientenalter

Geschlecht

Raucherstatus

BMI

Körpergröße

Klinische und radiologische Beinachsende-
viation

Anzahl und Art der Voroperationen am betroffenen Gelenk

Anzahl und Art der Voroperationen am betroffenen Knorpelschaden

Symptombdauer in Monaten

Defektspezifische Charakteristika

Defektlokalisierung

Defektgrad nach ICERS

Defektgenese (traumatisch, posttraumatisch, degenerativ)

Defektgröße

Knorpelstatus der korrespondierenden Gelenkfläche

Meniskusstatus im betroffenen Kompartiment

Therapiespezifische Charakteristika

Therapieverfahren des Knorpeldefektes

Durchgeführte Begleitoperationen

Zeitpunkt der durchgeführten Begleitoperationen

Tab. 2: Erfasste Parameter: Patientenspezifische-, defektspezifische- und therapiespezifische Charakteristika.

Die Beantragung von Daten aus dem Deutschen KnorpelRegister ist für Mitarbeiter aus aktiv am Register teilnehmenden Zentren möglich. Zur Beantragung von Datenfreigabe ist ein schriftlicher Antrag an eine Vergabekommission notwendig. Dies war in diesem Fall der im Januar 2021 Vorsitzende Prof. Dr. med. habil. Gunter Spahn. Der Antrag muss neben der präzisen Fragestellung den wissenschaftlichen Hintergrund des geplanten Studienvorhabens beinhalten. Die Kommission tagt mehrfach im Jahr und entscheidet über die Anträge, Datenfreigabe, Datenübermittlung und prüft, dass nicht mehrere Arbeitsgruppen an der gleichen Fragestellung arbeiten. Die statistische Auswertung des Datensatzes obliegt nach Übermittlung dem Antragsteller.

3.1 Statistische Methode

Zunächst wurden Patienten aus dem Register selektiert, für die ein plausibles Alter, BMI und Defektgröße angegeben wurde und wesentliche Angaben zur Therapie nicht fehlten. Nach der Filterung, wurde die Anzahl der Patienten der selektieren Fälle je Studienzentrum anhand der Ortsnamen kartiert.

Die Defektgröße wurde gemäß den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Geweberegeneration der DGOU in drei Gruppen eingeteilt: $< 2,5 \text{ cm}^2$, $2,5\text{--}4 \text{ cm}^2$, $> 4 \text{ cm}^2$. In ähnlicher Weise wurde der BMI in WHO-Klassen, das Alter in vier möglichst gleich große Quartilen, nach angewendeter operativer Technik in sieben Gruppen, nach Lokalisation des Defektes in vier Gruppen, nach Ätiologie des Defektes in drei Gruppen, nach Geschlecht und nach Art und Anzahl der Voroperationen eingeteilt.

Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet und sind im Folgenden in der Form '(Mittelwert \pm Standardabweichung)' angegeben. Mittels ANOVA wurde auf Signifikanz getestet. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

Die deskriptive Statistik umfasste die Berechnung von Anteilen und deren Darstellung als Kreisdiagramm. Zudem wurde die Statistik stratifiziert nach Defektgröße, Geschlecht, OP-Technik, Alter, Ätiologie und Voroperationen.

Um die Operationen ACT, BMS und Matrix-BMS in Beziehung zur Defektgröße und Patientenalter zu setzen und miteinander zu vergleichen, wurden die Fälle in einem Streudiagramm dargestellt und der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt. Die Defektgröße wurde dafür logarithmiert (zur Basis 2) und ein Korrelationstest gerechnet. Die Punkte wurden in der Darstellung aufgrund der Häufung von Beobachtungen an meist abgeschätzten runden Defektgrößen (z.B. bei 1, 2, 3 cm²) leicht verzerrt. Um den Überschneidungsbereich der drei Operationstechniken kenntlicher zu machen, wurden Ellipsen eingefügt, die sich aus bivariaten t-Verteilungen ergeben, die den Beobachtungen angepasst wurden.

Um die Entwicklung der Operationstechniken im zeitlichen Verlauf zu analysieren, wurden 12 Studienzentren selektiert, die von 2015 bis einschließlich 2020 Mitglied des Registers waren und Daten in das Register eingetragen haben. Anschließend wurden für jedes Jahr die Anzahl und der Anteil der Prozeduren ermittelt.

Um zu untersuchen, welche Faktoren eine ACT trotz einer kleinen Defektgröße (< 2,5 cm²) gegenüber BMS oder Matrix-BMS begünstigt, wurde eine schrittweise logistische Regression durchgeführt. Mögliche Prädiktoren, die berücksichtigt wurden, waren: Altersgruppe, Geschlecht, BMI-Gruppe, Nikotinabusus, Meniskusstatus, Anzahl durchgeführter unterschiedlicher Operationen, Vor-OPs am Gelenk, Vor-OPs am Knorpelschaden, sportliche(r) Aktivität/Anspruch, Lokalisation des Defekts, Stadium des Defekts, Genese des Defektes, korrespondierende Gelenkfläche. Durch die schrittweise Elimination von Faktoren des ursprünglich vollen Modells wurde ein auf die wesentlichen Prädiktoren reduziertes Regressionsmodell gebildet. Zu den Koeffizienten der Modellfaktoren wurden Odds Ratios mit 95 %-Konfidenzintervallen berechnet.

Für die statistischen Analysen und zur Erstellung der Grafiken wurde R (Version 4.2.0) verwendet.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse bezogen auf die Grundgesamtheit

Die Datensätze von 5143 Patienten waren vollständig und auswertbar. Im Beobachtungszeitraum wurden Patienten aus 114 Kliniken in das Register eingeschlossen. Es entfielen 71,3 % (n=3770) der eingepflegten Datensätze auf die 20 aktivsten Kliniken (Abb. 15).

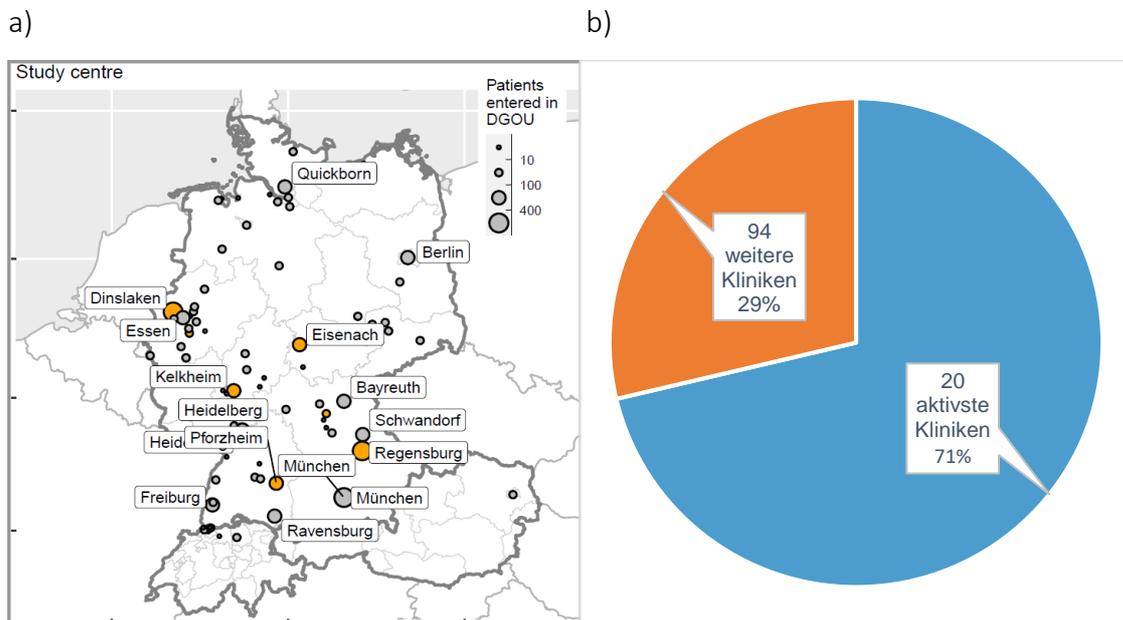


Abb. 15: Übersicht der Studienzentren mit Anzahl der eingeschlossenen Fälle (a) und Anteil der 20 aktivsten Kliniken am Gesamtumfang des Registers (b).

Der Anteil der männlichen Patienten lag bei 61,7 % (n=3172). Das durchschnittliche Alter (\pm Standardabweichung) betrug zum Zeitpunkt der Operation $37,0 \pm 12,2$ Jahre. Fast ein Viertel (23,4 %) der Patienten war 47 Jahre und älter. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) wurde mit $26,6 \pm 4,8$ kg/m² angegeben (Tab. 3).

Durchschnitt	Untergewicht	Normalgewicht	Übergewicht	starkes Übergewicht
	BMI < 18,5	18,5 – 24,9	25 – 29,9	>30,0
26,6 ± 4,8	1,1 %	40,1 %	39,2 %	19,6 %

Tab. 3: Durchschnittlicher BMI und Anteil an unter-, normal- und übergewichtigen Patienten in der Übersicht (BMI: Body-Mass-Index in kg/m², Durchschnitt in Mittelwert ± Standardabweichung).

Bezüglich des Nikotinkonsums gaben 1235 (24,0 %) der Patienten an aktiv zu rauchen, 3799 (73,9 %) waren hingegen Nichtraucher und 254 (4,9 %) Ex-Raucher.

Die durchschnittliche Größe eines behandelten Knorpeldefektes lag bei 3,7 ± 2,4 cm². Die Indikationsstellung zu einer chirurgischen Knorpeltherapie wurde in der Regel bei Defekttiefe Grad IV (n=3115, 60,6 %) oder Grad III (n=1946, 37,8 %) nach ICRS gestellt. Seltener wurden Defekte, die mit Grad I oder II nach ICRS bewertet wurden therapiert (n=82, 1,6 %). Bei der Entstehung der Knorpelschäden lag in 21,4 % (n=1102) ein Trauma vor, in 54,7 % (n=2815) handelte es sich um eine degenerative Veränderung, 15,4 % (n=794) wurden als posttraumatisch eingestuft, in 8,3 % (n=429) der Fälle wurde die Kategorie „Sonstige“ gewählt und in 0,1 % (n=3) der Fälle erfolgte keine Angabe (Abb. 16).

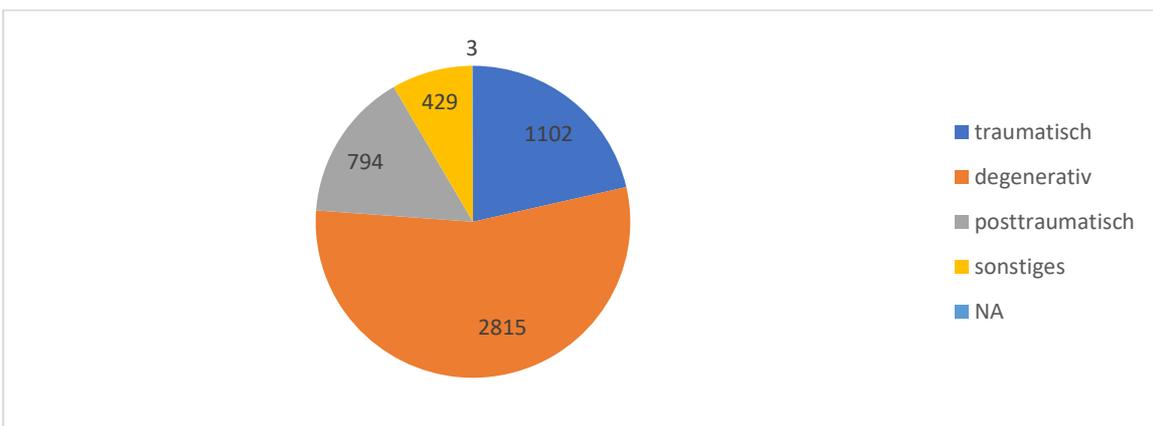


Abb. 16: Anzahl der Behandlungen aufgeteilt nach Genese des zu Grunde liegenden Knorpelschadens.

Die behandelten Knorpeldefekte verteilten sich wie folgt auf die verschiedenen Lokalisationen: Femurkondylen 51,4 % (n=2646), Patella 30,4 % (n=1566), Trochlea 699 (13,6 %), Tibiaplateau 3,1 % (n=159), „mehr als eine Lokalisation“ 1,2 % (n=63), Andere 0,1 % (n=3) und „keine Angabe“ 0,1 % (n=7), (Abb. 17).

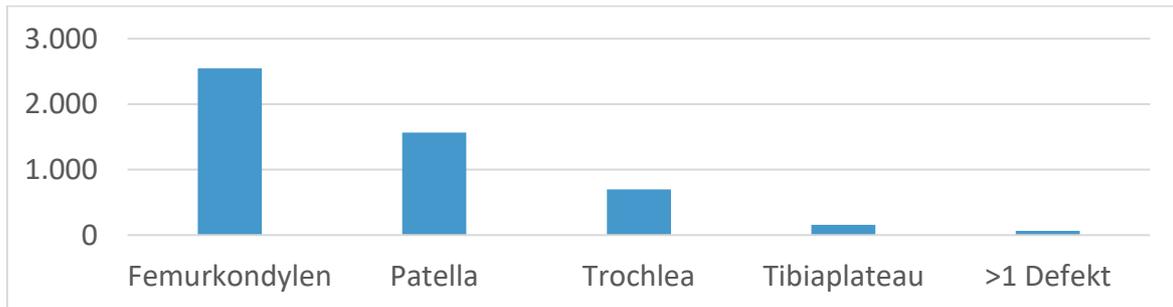


Abb. 17: Anzahl der Knorpeldefekte aufgeteilt nach Lokalisation im Kniegelenk. (>1 Defekt: Es lag mehr als ein zu behandelnder Defekt im Kniegelenk vor. „Andere“ und „keine Angabe“ nicht dargestellt).

Der Knorpel der korrespondierenden Gelenkfläche war in der Mehrzahl der Behandlungen intakt 59,0 % (n=3035), in 31,9 % (n=1643) der Fälle lag eine Schädigung Grad I-II nach ICRS und in 6,6 % (n=339) der Fälle eine höhergradige Schädigung vor. In 2,4 % (n=126) der Operationen wurde keine Angabe zum Knorpel der gegenüberliegenden Gelenkfläche gemacht. Der korrespondierende Meniskus war in 53,8 % (n=2767) der Fälle intakt, 17,9 % (n=923) zu weniger als 1/3 reseziert und in 7,6 % (n=392) der Fälle zu mehr als 1/3 reseziert. In 17,0 % (n=874) der Operationen wurde keine Angabe zum Meniskusstatus gemacht, in 3,6 % (n=187) war die Angabe „sonstige“. In 55,1 % (n=2832) der Fälle war der registrierte knorpelregenerative Eingriff die erste Operation des betroffenen Kniegelenks. In den anderen Fällen war das Kniegelenk ein- (32,0 %, n=1645), zwei- (10,4 %, n=534) oder dreimal (2,6 %, n=132) voroperiert. Die häufigsten Voroperationen waren Meniskusteilresektion (n=779), knorpelregenerativer Eingriff an gleicher Lokalisation (n=717) und Ersatzplastik des vorderen Kreuzbandes (n=464), siehe (Abb. 18).

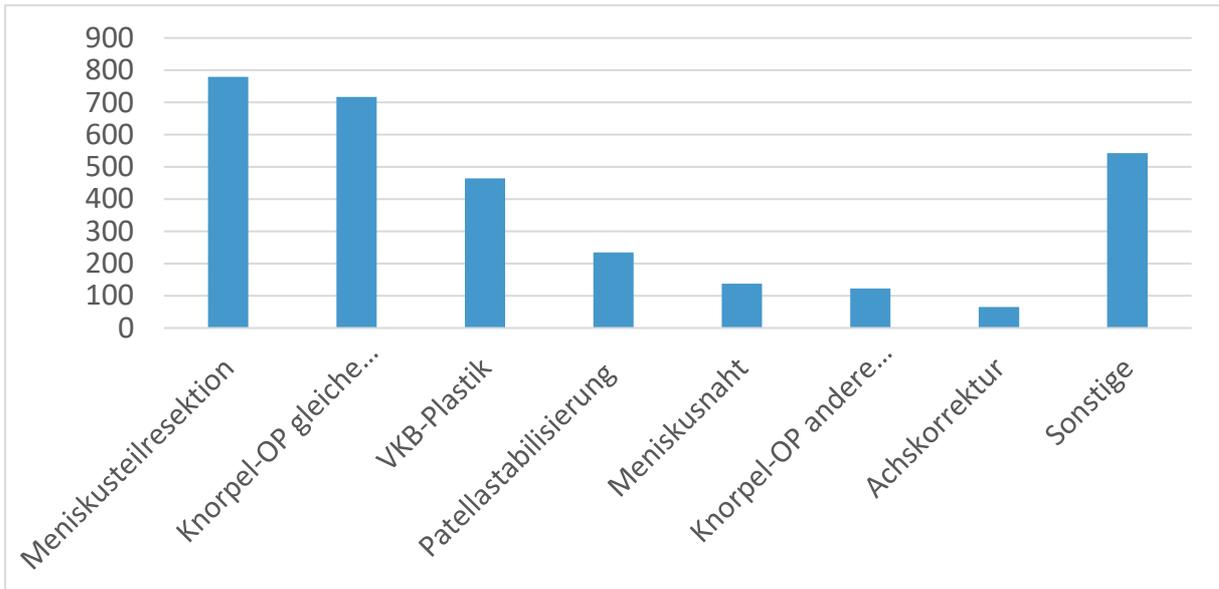


Abb. 18: Anzahl verschiedener dokumentierter Voroperationen am betroffenen Kniegelenk zum Zeitpunkt des knorpelregenerativen Eingriffs (Auswahl).

Während es sich bei dem dokumentierten Eingriff in 82,9 % (n=4264) der Fälle um den ersten knorpelregenerativen Eingriff am betroffenen Kniegelenk handelte, lag in den übrigen Fällen ein Revisionseingriff vor. Dabei handelte es sich in 15,7 % (n=807) der Fälle um die erste- und in 1,4 % (n=72) der Fälle um die zweite bis vierte Revision. Wenn ein Revisionseingriff vorlag, dann war in 6,3 % (n=322) eine Mikrofrakturierung, in 1,8 % (n=94) eine Anbohrung und in weiteren 0,4 % (n=22) eine sonstige Knochenmarkstimulation vorausgegangen, während in 2,0 % (n=102) der Fälle eine autologe Chondrozytentransplantation und in 0,5 % (n=25) der Fälle eine osteochondrale Transplantation vorausgegangen war (Abb. 19).

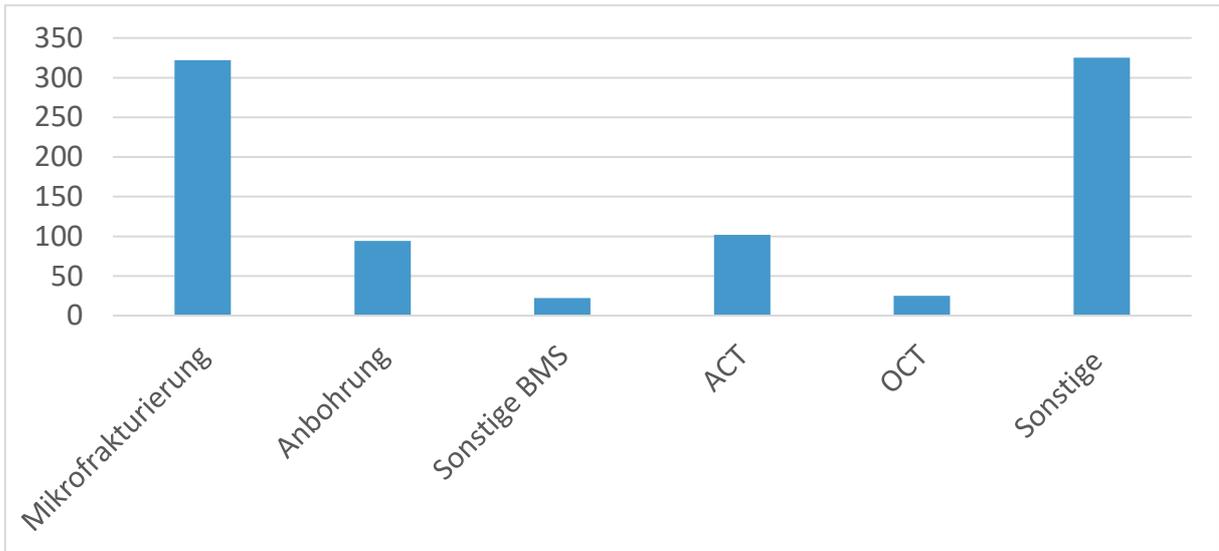


Abb. 19: Anzahl verschiedener dokumentierter Voroperationen am betroffenen Knorpel des Kniegelenkes zum Zeitpunkt des dokumentierten knorpelregenerativen Eingriffs.

Der häufigste registrierte knorpelregenerative Eingriff war die ACT mit 52,4 % (n=2696) und weitere 10,0 % (n=513) entfielen auf die ACT in Kombination mit einer Spongiosa-plastik (ACT plus). Weitere häufige Eingriffe waren die Knochenmarkstimulation 18,4 % (n=944), die matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation 8,3 % (n=427), das Knorpeldébridement 4,7 % (n=241), die Thermocondroplastik 4,2 % (n=217) und die osteochondrale Transplantation 2,0 % (n=105), siehe (Abb. 20).

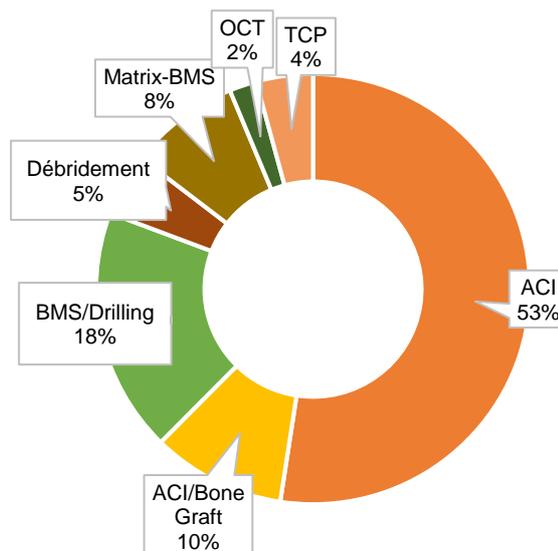


Abb. 20: Anteil der angewendeten knorpelregenerativen Techniken an der Gesamtmenge der registrierten Operationen.

In 51,5 % (n=2651) der Fälle war der registrierte Knorpel Eingriff ein Begleiteingriff. Darunter waren stabilisierende Operationen der Patella am häufigsten (23,3 %, n=619), gefolgt von Osteotomien (19,3 %, n=512), Kombinationen aus mehreren Begleiteingriffen (18,3 %, n= 484), Meniskustherapien (16,9 %, n=447), und stabilisierenden Plastiken des vorderen- oder hinteren Kreuzbandes sowie eines Kollateralbandes (8,4 %, n=223).

4.2 Ergebnisse nach Defektgröße

Gemäß der zum Zeitpunkt der Datenerhebung gültigen Handlungsempfehlung wurden die Defekte in Abhängigkeit ihrer Größe in drei Gruppen aufgeteilt ($< 2,5 \text{ cm}^2$, $2,5 - 4,0 \text{ cm}^2$ und $> 4,0 \text{ cm}^2$). Auf die Gruppe mit kleiner Defektgröße ($< 2,5 \text{ cm}^2$) entfielen 1762 Fälle, auf die Gruppe mit mittlerer Defektgröße ($2,5 - 4 \text{ cm}^2$) 1841 Fälle und auf die Gruppe mit großen Defekten $> 4 \text{ cm}^2$ 1540 Fälle. Die Analyse ergab, dass sich die durchschnittliche Läsionsgröße zwischen den Gruppen zwar signifikant unterschied, die Patienten der verschiedenen Gruppen jedoch hinsichtlich des Durchschnittalters (klein: $37,7 \pm 12,9$ Jahre, mittel: $36,2 \pm 12,0$ Jahre und groß: $37,3 \pm 11,5$ Jahre) und des BMI ($26,5 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$, $26,6 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$ und $26,75 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$) vergleichbar waren. Bei mittelgroßen ($0,61 \pm 0,77$) und großen ($0,69 \pm 0,81$) Defekten war es wahrscheinlicher, dass eine frühere Operation am Gelenk durchgeführt wurde als bei kleinen Defekten ($0,54 \pm 0,79$). Der Anteil der Defekte an der Patella betrug 27,7 % (n=488) bei kleinen Defekten, 33,6 % (n= 618) bei mittelgroßen Defekten und 29,9 % (n=460) bei großen Defekten. Die Anteile der Defekte an der Trochlea und der Tibia waren in der Gruppe der kleinen Defekte etwas höher (15,4 %, n=272 und 5,2 %, n=92) als bei mittelgroßen (12,0 %, n=220 und 2,8 %, n=51) und großen Defekten (13,4 %, n=207 und 1,0 %, n=16). Im Gegensatz dazu hatten Defekte an den Femurkondylen einen höheren Anteil in der Gruppe der großen Defekte (53,8 %, n=829) im Vergleich zu den mittelgroßen (50,6 %, n=932) und kleinen (50,2 %, n=885) Defekten. Bei großen Knorpeldefekten ($> 4,0 \text{ cm}^2$) war die ACT mit einem Anteil von 67,5 % (n=1040) die häufigste Therapie, wobei weitere 222 (14,4 %) Behandlungen mit ACT plus Knochentransplantation registriert wurden. Bei der Behandlung von großen Knorpelläsionen wurden alternative Therapien wie folgt eingesetzt: 6,2 % BMS (n=96), 4,2 % Matrix-BMS (n=65), 3,7 % Débridement (n=57), 3,5 %

TCP (n=55) und 0,3 % OCT (n=5). Eine ähnliche Verteilung wurde für mittelgroße Defekte mit 65,2 % ACT (n=1200), 9,8 % ACT plus Knochen transplantation (n=180), 8,4 % BMS (n=155), 8,4 % Matrix-BMS (n=155), 4,9 % TCP (n=91) und 2,9 % Débridement (n=54) beobachtet. Für die Behandlung kleiner Knorpeldefekte wurde in 39,3 % (n=693) der Fälle BMS gewählt, verglichen mit 25,9 % Behandlungen mit ACT (n=456) und 6,3 % Behandlungen mit ACT plus Knochen transplantation (n=111). Andere registrierte Behandlungsoptionen für kleine Defekte waren Matrix-BMS (11,7 %, n=207), Débridement (7,4 %, n=130), OCT (5,3 %, n=94) und TCP (4,0 %, n=71), (Tab. 4).

	<2,5 cm ²	2,5 – 4,0 cm ²	>4,0 cm ²
n	1762	1841	1540
Alter (Jahre)	37,7±12,9	36,2±12,0	37,3±11,5
BMI (kg/m ²)	26,5±4,6	26,6±5,2	26,8±4,6
Defekt (cm ²)	1,5±0,6	3,5±0,5	6,4±2,2
Defektlokalisation			
Patella	27,7 % (n=488)	33,6 % (n=618)	29,9 % (n=460)
Trochlea	15,4 % (n=272)	12,0 % (n=220)	13,4 % (n=207)
Femur	50,2 % (n=885)	50,6 % (n=932)	53,8 % (n=829)
Tibia	5,2 % (n=92)	2,8 % (n=51)	1,0 % (n=16)
Therapie			
ACT	456 (25,9 %)	1200 (65,2 %)	1040 (67,5 %)
ACT plus	111 (6,3 %)	180 (9,8 %)	222 (14,4 %)
BMS	693 (39,3 %)	155 (8,4 %)	96 (6,2 %)
Débridement	130 (7,4 %)	54 (2,9 %)	57 (3,7 %)
Matrix-BMS	207 (11,7 %)	155 (8,4 %)	65 (4,2 %)
OCT	94 (5,3 %)	6 (0,3 %)	5 (0,3 %)
TCP	71 (4,0 %)	91 (4,9 %)	55 (3,6 %)

Tab. 4: Durchgeführte Therapien gruppiert nach Defektgröße (<2,5 cm², 2,5 - 4,0 cm² und >4,0 cm²).

4.3 Ergebnisse nach Therapiemethode

Zwischen den Therapiemethoden bestehen Unterschiede hinsichtlich der behandelten Defektgröße, des Patientenalters und des BMIs. Die durchschnittliche angegebene Defektgröße war bei den mit einer ACT versorgten Defekten am größten ($4,4 \pm 2,3 \text{ cm}^2$) und bei der OCT am kleinsten ($1,6 \pm 1,5 \text{ cm}^2$). Die anderen Verfahren lagen mit einer durchschnittlichen Läsionsgröße von $3,5 \pm 1,7 \text{ cm}^2$ für TCP, $3,2 \pm 2,8 \text{ cm}^2$ für Débridement, $2,9 \pm 1,9 \text{ cm}^2$ für Matrix-BMS-Verfahren und $2,1 \pm 2,0 \text{ cm}^2$ für BMS-Verfahren in der Mitte. Patienten, die sich einer ACT unterzogen, waren signifikant jünger ($35,0 \pm 10,5$ Jahre) als Patienten, die sich einem Matrix-BMS- ($39,7 \pm 13,2$ Jahre), BMS- ($41,3 \pm 12,9$ Jahre), Débridement- ($44,3 \pm 14,0$ Jahre) oder TCP-Verfahren ($48,0 \pm 10,0$ Jahre) unterzogen. Der durchschnittliche BMI war in der Gruppe der mit einer ACT behandelten Patienten am niedrigsten ($26,3 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$) und damit deutlich niedriger als bei den mit Matrix-BMS, BMS, Débridement oder TCP behandelten Patienten ($26,9 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$, $27,1 \pm 5,0 \text{ kg/m}^2$, $27,7 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ und $29,3 \pm 7,3 \text{ kg/m}^2$). In der ACT-Gruppe wurde bei 15,4 % (n=415) der Patienten eine partielle Meniskusresektion von weniger als 1/3 des Meniskus dokumentiert. In 3,3 % der Fälle (n=89) war mehr als 1/3 des Meniskus reseziert worden. Diese Anteile waren höher für Matrix-BMS (16,4 %, n=70 und 7,3 %, n=93), BMS (22,7 %, n=214 und 8,0 %, n=34), OCT (21,9 %, n= 23 und 12,4 %, n=13), Débridement (19,1 %, n=46 und 22,0 %, n=53) und TCP (46,5 %, n=101 und 24,9 %, n= 54). Was die Behandlung mit der TCP betrifft, so waren 82,9 % der Knorpelläsionen degenerativen Ursprungs. Bei der ACT (50,7 %), Matrix-BMS (51,0 %), OCT (57,1 %), BMS (67,9 %) und Débridement (66,8 %) war die Rate niedriger. Bei allen Techniken waren die Femurkondylen der häufigste Ort für die Behandlung. Der Anteil der Indikationen am Femurkondylus war bei der OCT am höchsten (91,4 %, n=96), gefolgt von der TCP (77,4 %, n=168). Der Anteil dieser Techniken für die Behandlung von Knorpelschäden an der Patella war mit 3,8 % (n=4) für OCT, 15,7 % (n=34) für TCP und 15,8 % (n=81) für ACT plus Knochentransplantation vergleichsweise geringer. Die ACT wurde in 39,5 % (n=1065) der Fälle zur Behandlung von Läsionen an der Patella eingesetzt. Andere Techniken, die in nennenswertem Umfang an der Patella eingesetzt wurden, waren Matrix-BMS (30,9 %, n=132) und Débridement (25,7 %, n=62). Umgekehrt hatten diese Techniken einen

relativ geringen Anteil an der Behandlung von Läsionen an den Femurkondylen mit 42,9 % (n=1157) für die ACT, 48,5 % (n=207) für die Matrix-BMS und 50,6 % (n=122) für das Débridement. Ungefähr 60 % der Behandlungen mit ACT, Matrix-BMS, BMS und OCT betrafen Knorpeldefekte, die nach der ICRS-Skala als Grad IVa oder IVb eingestuft wurden. Die TCP (98,6 %, n=214) wurde fast ausschließlich zur Behandlung von Defekten des Grades III eingesetzt, während 88,9 %, (n=456) der Indikationen für die ACT plus Knochen transplantation für Defekte des Grades IV gestellt wurden. In 55 Fällen wurde ein Débridement zur Behandlung von Knorpeldefekten eingesetzt, die als ICRS-Grad I oder II beschrieben wurden. Das Débridement wurde in 67,1 % der Behandlungen von oberflächlichen Knorpeldefekten eingesetzt (Abb. 22). Die korrespondierende Gelenkfläche war in mehr als 60 % der Fälle intakt, wenn ACT, Matrix-BMS, OCT oder TCP durchgeführt wurden, im Vergleich dazu wurde für Débridement und BMS ein Anteil von 48,1 % bzw. 39,1 % der Fälle mit intakter korrespondierender Gelenkfläche festgestellt. Für ACT, ACT plus Knochen transplantation, Matrix-BMS, TCP und OCT wurde in etwa zwei Dritteln der Fälle eine intakte korrespondierende Gelenkoberfläche festgestellt, wobei etwa ein Drittel einen Degenerationsgrad I oder II nach ICRS aufwies. Anders verhält es sich bei der BMS- mit 40,7 % (n=384) und Débridement-Fällen mit 48,1 % (n=116) intakten, 41,6 % (n=393) und 32,4 % (n=78) degenerierten Gelenkoberflächen des Grades I oder II und 16,6 % (n=157) und 16,2 % (n=39) degenerierten Gelenkoberflächen des Grades III oder IV. (Ergebnisse siehe Tabelle 5).

	ACT	ACT plus	mBMS	BMS	Débridement
n	2696	513	427	944	241
Alter (Jahre)	35,0±10,5	30,1±10,7	39,7±13,2	41,0±13,0	44,3±14,0
BMI (kg/m ²)	26,3±4,4	25,5±4,3	26,9±5,0	27,1±5,0	27,7±4,8
Defektgröße (cm ²)	4,4±2,3	4,4±2,2	2,9±1,9	2,1±2,0	3,2±2,8
Meniskusstatus					
intakt	57,0 % (n=1537)	78,0 % (n=400)	51,3 % (n=219)	46,3 % (n=437)	34,9 % (n=84)
<1/3 reseziert	15,4 % (n=415)	10,5 % (n=54)	16,4 % (n=70)	22,7 % (n=214)	19,1 % (n=46)
>1/3 reseziert	3,3 % (n=89)	1,9 % (n=10)	7,3 % (n=93)	8,0 % (n=34)	22,0 % (n=53)
Ätiologie der Läsion					
traumatisch	25,0 % (n=647)	10,9 % (n=56)	22,2 % (n=95)	19,8 % (n=187)	19,5 % (n=47)
degenerativ	50,7 % (n=1366)	38,6 % (n=198)	52,2 % (n=223)	66,4 % (n=627)	66,8 % (n=161)
posttraumatisch	19,0 % (n=512)	13,1 % (n=67)	16,9 % (n=72)	9,5 % (n=90)	11,2 % (n=27)
andere	5,3 % (n=142)	37,4 % (n=192)	14,1 % (n=180)	8,7 % (n=37)	2,1 % (n=5)
Defektlokalisation					
Patella	39,5 % (n=1065)	15,8 % (n=81)	30,9 % (n=132)	19,9 % (n=188)	25,7 % (n=62)
Trochlea	14,8 % (n=398)	8,0 % (n=41)	17,1 % (n=73)	16,4 % (n=155)	10,4 % (n=25)
Femurkondyle	42,9 % (n=1157)	73,3 % (n=376)	48,5 % (n=207)	55,1 % (n=520)	50,6 % (n=122)
Tibiaplateau	1,8 % (n=48)	2,1 % (n=11)	2,1 % (n=9)	6,2 % (n=59)	9,5 % (n=23)

ICRS Grad der Läsion					
I/II	0,3 % (n=8)	0,4 % (n=2)	0,9 % (n=11)	1,5 % (n=14)	22,8 % (n=55)
IIIa/b	38,1 % (n=1028)	10,7 % (n=55)	40,8 % (n=521)	35,9 % (n=339)	53,1 % (n=128)
IVa/b	61,6 % (n=1660)	88,9 % (n=456)	58,3 % (n=745)	62,6 % (n=591)	24,1 % (n=58)
ICRS Grad korrespondierende Gelenkfläche					
intakt	63,9 % (n=1722)	68,4 % (n=351)	59,7 % (n=255)	40,7 % (n=384)	48,1 % (n=116)
I/II	30,0 % (n=810)	28,8 % (n=148)	27,4 % (n=117)	41,6 % (n=393)	32,4 % (n=78)
≥ III	3,7 % (n=101)	1,4 % (n=7)	5,9 % (n=25)	16,6 % (n=157)	16,2 % (n=39)
ICRS Grad I oder II, behandelte Defekte					
total n=82	8	2	1	14	55
prozentual	9,8 %	2,4 %	1,2 %	17,1 %	67,1 %

Tab. 5: Ergebnisse nach Therapiemethoden (Auswahl). Es fehlen: TCP und OCT (vollständige Tabelle im Anhang).

In Abhängigkeit von Defektgröße und Alter zeigt sich für die ACT eine Konzentration auf jüngere Patienten und Defektgrößen ab ca. 2 cm² hin zu größeren Defekten. Im Unterscheid dazu wurden die BMS und Matrix-BMS bei älteren Patienten eingesetzt. Der Anwendungsbereich für die Matrix-BMS begann bei ca. 0,75 cm² Defektgröße zu größeren Defekten hin. Die BMS wurde gleichermaßen für große und kleine Defekte angewendet. (Abb. 21).

Bei der Analyse der Behandlungswahl in Bezug auf Defektgröße und Patientenalter wurden die Mittelwerte ± zweifache Standardabweichung grafisch dargestellt. Es zeigt

sich, dass Patienten über 60 Jahren ausschließlich mit Matrix-BMS oder BMS therapiert wurden. Auf der logarithmischen Skala zeigte sich für die Defektgröße, dass die BMS zwischen 0,25 und 7,5 cm², die Matrix BMS zwischen 0,5 und 7,5 cm² und die ACT zwischen 1,0 und 10,0 cm² eingesetzt wurde (Abb. 21).

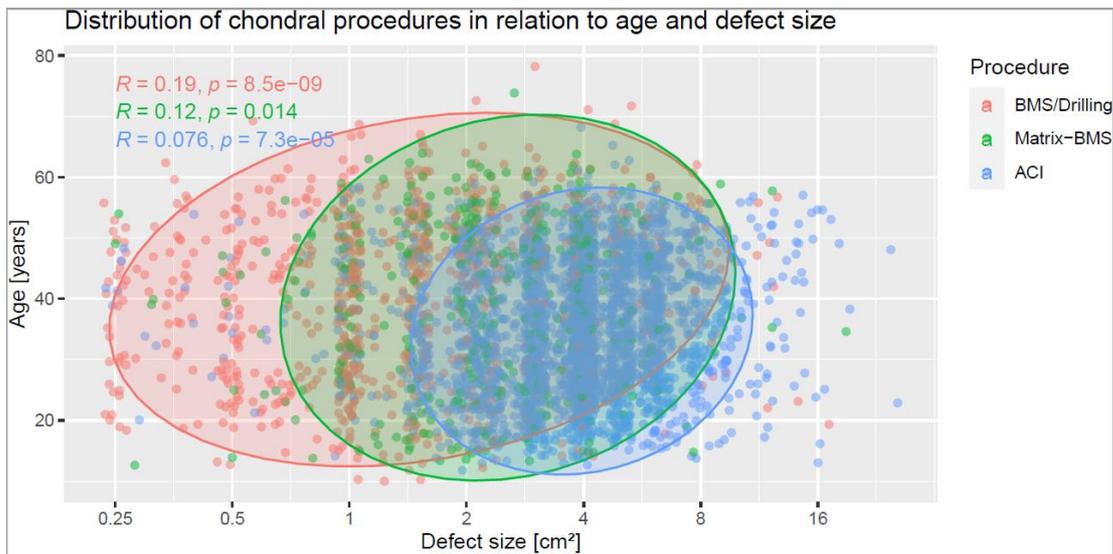


Abb. 21: Anwendungen der ACT (blau), BMS (rot) und Matrix-BMS (grün) in Abhängigkeit von Defektgröße und Patientenalter im Vergleich. Ellipsen stellen den Bereich des Mittelwertes \pm zweifache Standardabweichung dar.

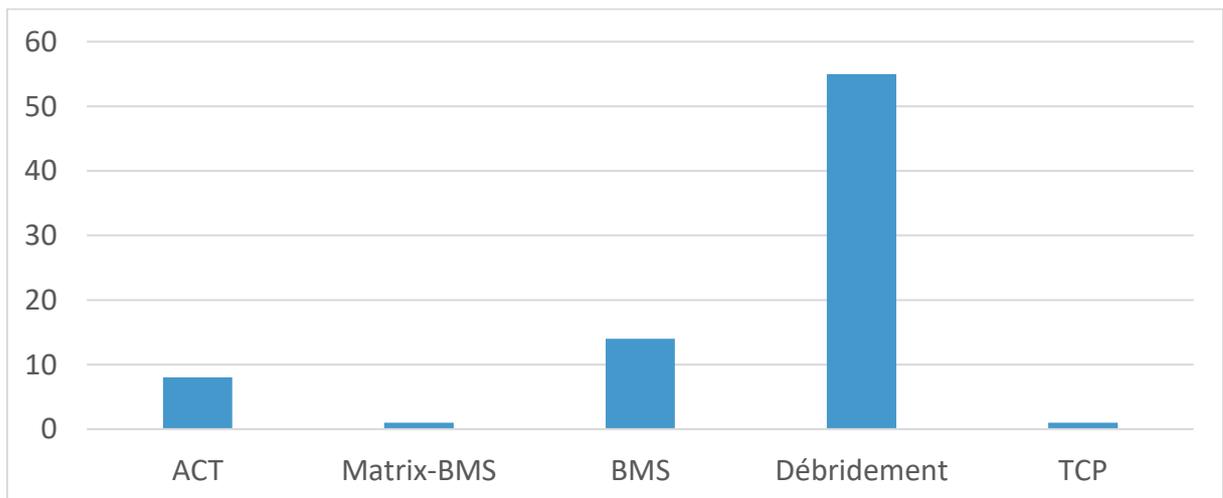


Abb. 22: Vergleich verschiedener angewendeter OP-Techniken bei Knorpelschäden Grad I oder II nach ICRS (Auswahl).

4.4 Ergebnisse nach Alter des Patienten zum OP-Zeitpunkt

Teilt man das Alter der Patienten zum OP-Zeitpunkt in Quartilen auf, so ergeben sich die Gruppen 0-27 Jahre (n=1373, Mittelwert: $22,0 \pm 3,8$ Jahre), 27-37 Jahre (n=1282, $32,4 \pm 2,9$ Jahre), 37-47 Jahre (n=1277, $42,6 \pm 3,0$ Jahre) und über 47 Jahre (n=1211, $53,2 \pm 4,7$ Jahre). Mit steigendem Alter steigt auch der durchschnittliche BMI der Patienten ($24,8 \pm 4,4$ kg/m² - $27,8 \pm 5,0$ kg/m²), gleichzeitig sinkt der Anteil an Patienten mit vollständig intaktem Meniskus ($63,3 - 39,5$ %, Tab. 6). Während in der jüngsten Quartile retropatellare Knorpelschäden (44,1 %, n=605) am häufigsten sind, dominieren bei älteren Patienten Knorpelschäden der Femurkondylen (63,4 %, n=768). Bei den jüngsten Patienten sind traumatische Verletzungen die häufigste Ursache für behandelte Knorpelschäden (33,4 %, n=459), während degenerative Läsionen (31,8 %, n=437) am niedrigsten waren. Umgekehrt verhält es sich in der ältesten Quartile. Als traumatisch wurden hier nur 11,8 %, n= 143 und als degenerativ 76,9 %, n=931 der Fälle gewertet. Die Größe der behandelten Defekte war in allen Quartilen ähnlich und lag zwischen $3,5 \pm 2,3$ cm² und $3,9 \pm 2,4$ cm². Intakte Menisken wurden bei 64,9 % der Patienten im jüngsten Quartil und bei 58,1 %, 52,4 % und 40,3 % der älteren Patienten festgestellt. Im jüngsten Quartil lag der Anteil der behandelten Knorpeldefekte im Stadium IV nach ICRS bei 70,7 %. Im zweiten bis vierten Quartil war dieser Anteil geringer, nämlich 60,7 %, 58,6 % und 52,5 %. Die korrespondierende Gelenkfläche war bei 72,6 % der Patienten des jüngsten Quartils intakt und sank auf 62,3 %, 54,8 % bzw. 47,8 % für das zweite, dritte und vierte Quartil. Dementsprechend betrug die Verteilung der entsprechenden Defekte Grad I oder II 22,5 %, 31,2 %, 35,6 % und 38,9 %, und Defekte Grad III oder IV wurden bei 3,0 %, 5,1 %, 7,4 % und 11,4 % des jüngsten bis ältesten Quartils beobachtet (Tab. 6).

	<27 Jahre	27 – 37 Jahre	37 – 47 Jahre	>47 Jahre
n	1373	1282	1277	1211
Alter (Jahre)	22,0 ± 3,8	32,4 ± 2,9	42,6 ± 3,0	53,2 ± 4,7
BMI (kg/m ²)	24,8 ± 4,4	26,7 ± 4,3	27,4 ± 5,0	27,8 ± 5,0
Defektgröße (cm ²)	3,5 ± 2,2	3,8 ± 2,3	3,9 ± 2,4	3,6 ± 2,6
Meniskusstatus				
intakt	63,3 % (n=869)	59,0 % (n=756)	52,0 % (n=664)	39,5 % (n=478)
<1/3 reseziert	7,7 % (n=106)	14,1 % (n=181)	22,1 % (n=282)	29,2 % (n=354)
>1/3 reseziert	2,8 % (n=39)	4,7 % (n=60)	7,3 % (n=93)	16,5 % (n=200)
Ätiologie				
traumatisch	33,4 % (n=459)	24,5 % (n=314)	14,6 % (n=186)	11,8 % (n=143)
degenerativ	31,8 % (n=437)	47,5 % (n=605)	65,9 % (n=842)	76,9 % (n=931)
posttraumatisch	18,9 % (n=259)	20,2 % (n=259)	14,1 % (n=180)	7,9 % (n=96)
andere	15,8 % (n=217)	8,0 % (n=103)	14,1 % (n=180)	7,9 % (n=96)
Lokalisation				
Patella	44,1 % (n=605)	37,1 % (n=475)	23,6 % (n=301)	15,3 % (n=185)
Trochlea	9,2 % (n=127)	12,9 % (n=165)	18,2 % (n=232)	14,5 % (n=175)
Femurkondyle	43,7 % (n=600)	45,9 % (n=589)	54,0 % (n=689)	63,4 % (n=768)
Tibiaplateau	2,0 % (n=27)	3,0 % (n=38)	2,5 % (n=32)	5,1 % (n=62)
ICRS Grad behandelter Defekt				
I/II	2,1 % (n=27)	1,1 % (n=14)	0,9 % (n=11)	2,3 % (n=28)
IIIa/b	28,8 % (n=395)	37,5 % (n=482)	40,8 % (n=521)	45,3 % (n=549)
IVa/b	69,1 % (n=949)	61,4 % (n=787)	58,3 % (n=745)	52,4 % (n=634)
ICRS Grad korrespondierende Gelenkfläche				
intakt	72,2 % (n=991)	61,5 % (n=789)	53,9 % (n=688)	46,8 % (n=567)
I/II	22,5 % (n=309)	31,2 % (n=400)	35,6 % (n=454)	39,6 % (n=480)
≥ III	3,0 % (n=41)	5,1 % (n=66)	7,4 % (n=94)	11,8 % (n=138)

Tab. 6: Übersicht über Meniskusstatus, Ätiologie- und Lokalisation des Knorpeldefektes im Vergleich der Altersquartilen (Auswahl). (Alter in Jahren Mittelwert ± Standardabweichung, BMI kg/m² Mittelwert ± Standardabweichung, zu 100 % fehlende Werte aufgrund „keine Angabe“).

Die ACT wird besonders in den jüngeren drei Altersquartilen regelmäßig angewendet (55,6 %, 63,9 % und 56,7 %), geringer ist der Anteil bei Patienten über 47 Jahren (32,1 %). Außerdem erhielten die Patienten vom jüngsten bis zum ältesten Quartil in 18,1 %, 10,3 %, 7,2 % und 3,4 % eine ACT mit zusätzlicher Knochentransplantation. Während die OCT in etwa 2 % der Fälle in der gesamten Studienpopulation indiziert war, wurde in 2,8 % bis 3,8 % der Fälle im ersten bis dritten Quartil ein Débridement durchgeführt, mit einem deutlichen Anstieg auf 10,0 % im ältesten Quartil. BMS wurde in 13,4 %, 13,3 %, 18,3 % und 29,4 % des jüngsten bis ältesten Quartils eingesetzt. Matrix-BMS war in 7,0 %, 6,8 % und 7,4 % der Fälle in den drei jüngeren Quartilen indiziert und stieg auf 12,3 % im ältesten Quartil. Die TCP wurde hauptsächlich bei Patienten des ältesten Quartils (9,8 %) eingesetzt, gegenüber 0,7 %, 1,4 % und 4,6 % für das erste bis dritte Quartil (Abb. 23).

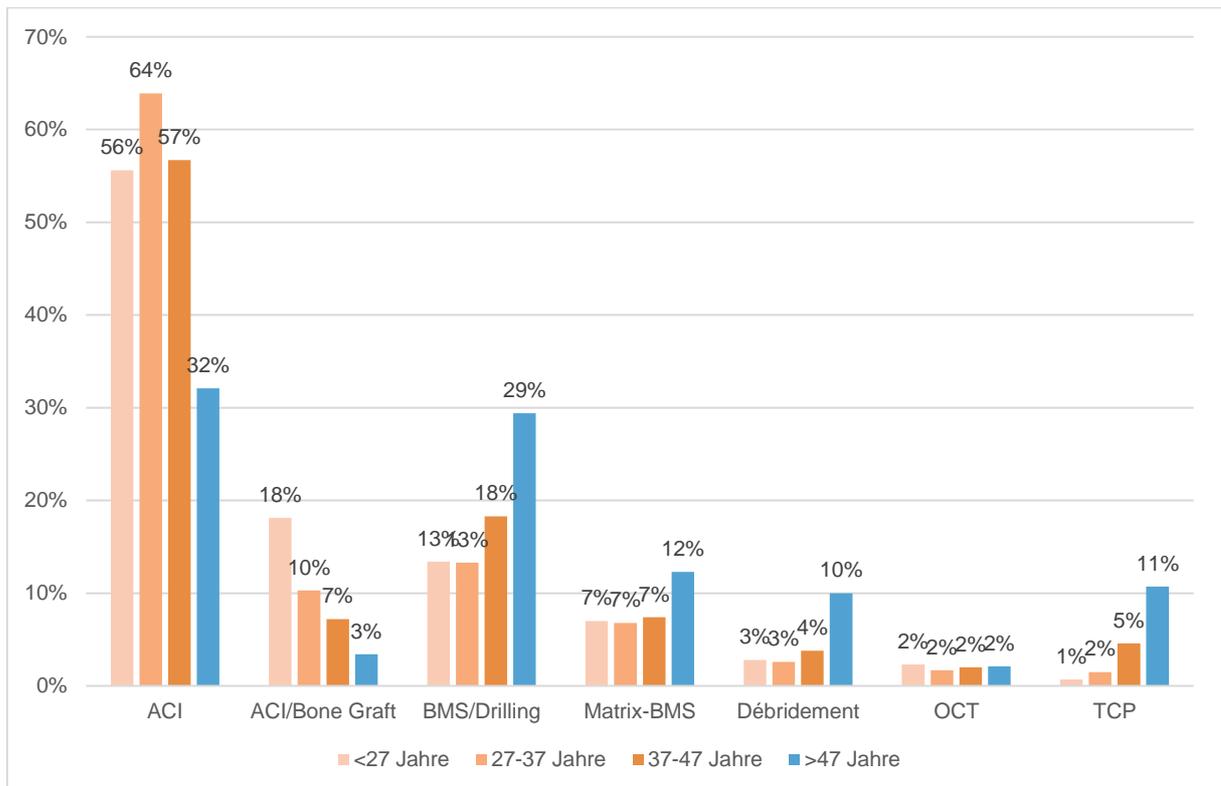


Abb. 23: Anteil der verschiedenen Therapieoptionen gruppiert nach Altersquartile im Vergleich.

4.5 Ergebnisse in Abhängigkeit der Lokalisation des Knorpeldefektes

Die am häufigsten registrierten Lokalisation von therapiebedürftigen Knorpeldefekten am Kniegelenk sind die Femurkondylen (52,2 %, n=2646), gefolgt von der retropatellaren Gelenkfläche (30,9 %, n=1566), der Trochlea (13,8 %, n=699) und dem Tibiaplateau (3,1 %, n=159), (Abb. 24). Das Durchschnittsalter der Patienten in Bezug auf die Defektlokalisierung lag zwischen $32,4 \pm 10,9$ Jahren für die Patella, $39,5 \pm 11,4$ Jahren für die Trochlea, $38,8 \pm 12,4$ Jahren für die Femurkondylen bzw. $41,2 \pm 12,2$ Jahren für das Tibiaplateau. Die mittlere Defektgröße betrug $3,7 \text{ cm}^2$ für Defekte an der Patella ($\pm 2,2 \text{ cm}^2$), Trochlea ($\pm 2,9 \text{ cm}^2$) und den Femurkondylen ($\pm 2,3 \text{ cm}^2$) und $2,6 \pm 1,8 \text{ cm}^2$ für Tibiadefekte. Patienten mit Defekten an der Patella hatten einen mittleren BMI von $26,1 \pm 5,0 \text{ kg/m}^2$ im Vergleich zu $26,8 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$ bei Patienten, die an der Trochlea behandelt wurden, $26,9 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ bei den Femurkondylen und $26,8 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$ bei den Tibiadefekten. Patienten mit Knorpelschäden an der Patella waren seltener übergewichtig (50,7 %, n=794) als Patienten mit Knorpelschäden an den Femurkondylen (61,1 %, n=1619), der Trochlea (66,7 %, n=466) oder dem Tibiaplateau (61,6 %, n=98). Der Anteil der traumatischen Knorpelverletzungen war an der Patella (26,1 %, n=409) am höchsten und an der Trochlea (17,0 %, n=119) am niedrigsten. Degenerative Knorpelschäden traten am häufigsten am Tibiaplateau (66,7 %, n=106) auf, gefolgt von der Trochlea (62,2 %, n=435), den Femurkondylen (56,0 %, n=1481) und der Patella (47,6 %, n=745). Bei der Einstufung der behandelten Knorpeldefekte wurden geringfügige Unterschiede zwischen den Lokalisationen festgestellt. Die korrespondierende Gelenkfläche wurde in 65,0 % der Patella-Fälle (n=1018), 49,9 % der Trochlea-Fälle (n=349), 58,4 % der Femurkondylen-Fälle (n=1545) und 57,9 % der Tibia-Fälle (n=92) als intakt bezeichnet. Dementsprechend wurden für die Patella 26,5 % (n=415) bzw. 5,9 % (n=92), für die Trochlea 40,3 % (n=282) bzw. 6,6 % (n=46), für die Femurkondylen 33,1 % (n=876) bzw. 6,4 % (n=170) und für das Tibiaplateau 31,4 % (n=50) bzw. 8,2 % (n=13) als Anteil der partiellen (ICRS-Grad I oder II) bzw. der vollständigen Knorpelschädigung (ICRS-Grad \geq III) angegeben. Bei etwa 50 % aller Defektlokalisationen war der Meniskusstatus intakt. Bei einem erheblichen Anteil der Behandlungen der Patella (38,6 %, n=604) und der Trochlea (24,7 %, n=173) wurde der

Meniskusstatus nicht angegeben. Der Meniskus wurde in 4,2 % (n=65) der Fälle an der Patella, in 13,6 % (n=95) der Fälle an der Trochlea, in 27,2 % (n=721) der Fälle am Femurkondylus und in 20,1 % (n=32) der Fälle am Tibiaplateau mit weniger als ein Drittel teilreseziert. In 0,6 % (n=10) der Fälle an der Patella, in 5,9 % (n=41) der Fälle an der Trochlea, in 11,0 % (n=290) der Fälle am Femurkondylus und in 22,0 % (n=35) der Fälle am Tibiaplateau war mehr als ein Drittel der Meniskusoberfläche reseziert worden. Bei 15,2 % (n=401) der Operationen an den Femurkondylen handelte es sich bei dem dokumentierten Fall um eine Revisionsknorpelreparatur, verglichen mit 14,4 % (n=101) an der Trochlea, 13,2 % (n=21) am Tibiaplateau und 11,2 % (n=175) an der Patella. In 8,7 % (n=137) und 1,8 % (n=28) der Patella-Fälle war zuvor eine Weichteil- oder knöcherne Stabilisierung erfolgt. Bei 13,9 % (n=97) der Behandlungen an der Trochlea, 12,1 % der Behandlungen an den Femurkondylen, 6,9 % (n=11) der Behandlungen am Tibiaplateau und 2,0 % (n=32) der Behandlungen an der Patella war zuvor eine vordere Kreuzbandplastik durchgeführt worden. Die partielle Meniskektomie wurde am häufigsten vor der Behandlung von Knorpeldefekten am Tibiaplateau (20,8 %, n=33), an den Femurkondylen (19,9 %, n=527) und an der Trochlea (16,3 %, n=114) durchgeführt, seltener bei der Behandlung von Patelladefekten (5,5 %, n=86). Bei 1,6 % (n=42) der Behandlungen an den Femurkondylen war zuvor eine Korrektur der femorotibialen Ausrichtung vorgenommen worden, während bei der Behandlung von Defekten an Trochlea, Tibiaplateau und Patella 1,4 % (n=10), 1,3 % (n=2) bzw. 0,6 % (n=10) zu verzeichnen waren. Die häufig eingesetzten Therapien unterscheiden sich je nach Lokalisation des behandelten Defektes. An der Patella wurde die ACT in 68,0 % (n=1065) der Fälle eingesetzt, zusätzlich wurde die ACT mit Knochentransplantation in 5,2 % (n=81) der Fälle verwendet. BMS (12,0 %, n=188) oder Matrix-BMS (8,4 %, n=132) wurden an der Patella seltener eingesetzt. Im Vergleich dazu wurde an den Femurkondylen in 43,7 % (n=1157) der Fälle die ACT und in 19,7 % (n=520) der Fälle die BMS-Behandlung eingesetzt, während die Matrix-BMS in weiteren 7,8 % (n=207) der Fälle verwendet wurde. Das Débridement kam am häufigsten bei der Behandlung von Tibiadefekten (14,5 %, n=23) vor und wurde seltener zur Behandlung von Defekten an den Femurkondylen (4,6 %, n=122), der Patella (4,0 %, n=62) und der Trochlea (3,6 %, n=25)

eingesetzt. Die OCT wurde selten zur Behandlung von Defekten an der Patella, Trochlea oder dem Tibiaplateau und in 3,6 % (n=96) der Fälle zur Behandlung von Defekten an den Femurkondylen eingesetzt. Das TCP spielte vor allem bei der Behandlung von Defekten an den Femurkondylen (6,3 %, n=168), dem Tibiaplateau (5,0 %, n=8) und der Patella (2,2 %, n=34) eine Rolle und wurde nur selten an der Trochlea (0,6 %, n=4) eingesetzt (Abb. 25 und Tab. 7).

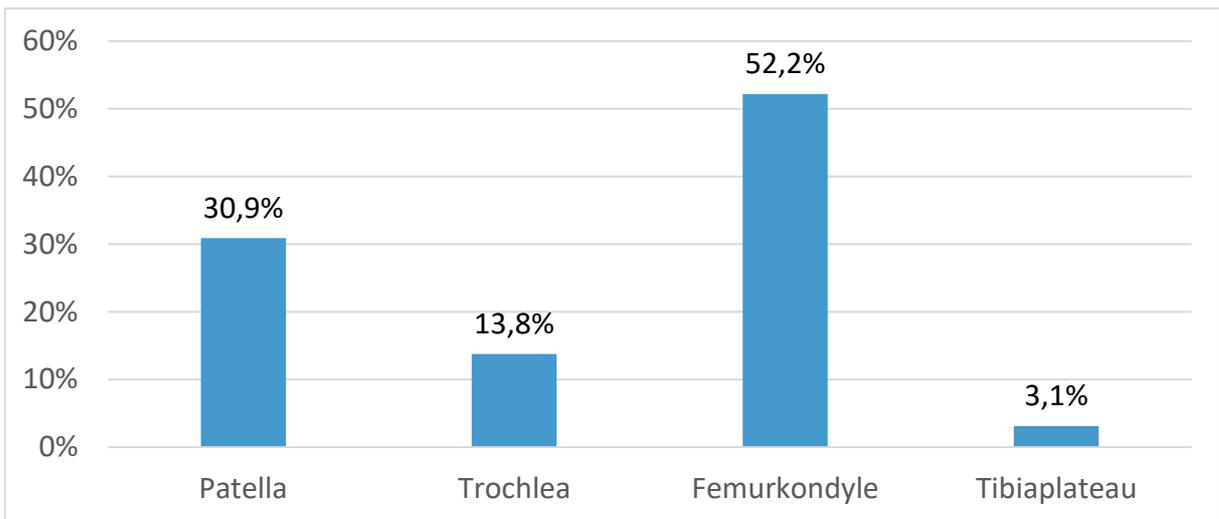


Abb. 24: Übersicht über die Häufigkeit der registrierten Operationen aufgeteilt nach Lokalisation im Kniegelenk.

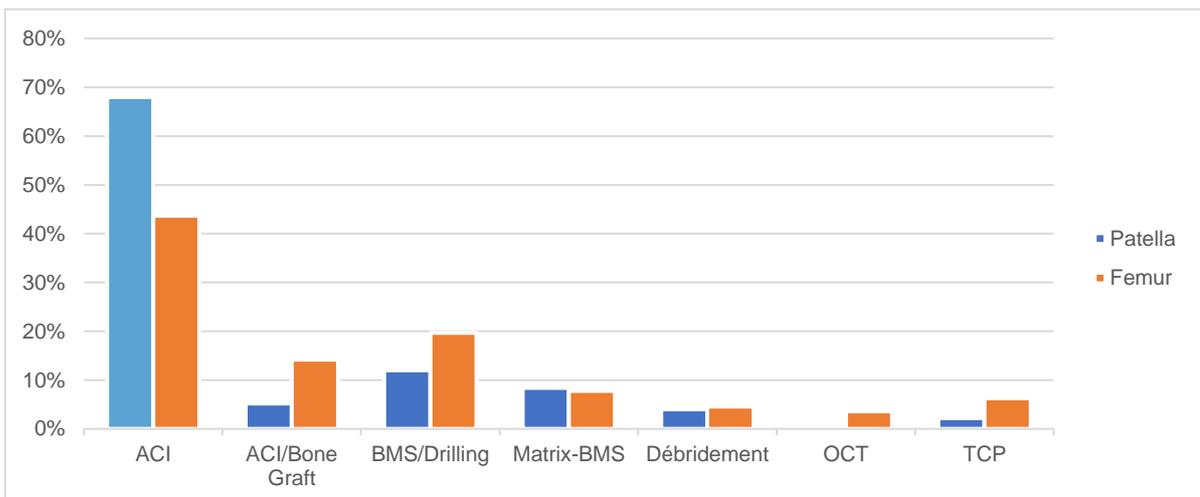


Abb. 25: Vergleich der Häufigkeit angewandeter Therapien im Bereich der Patella und der Femurkondylen im Vergleich.

	Patella	Trochlea	Femurkondyle	Tibia
n	1566	699	2646	159
Alter (Jahre)	32,4 ± 10,9	39,5 ± 11,4	38,8 ± 12,4	41,2 ± 12,2
BMI (kg/m ²)	26,1 ± 5,0	26,8 ± 4,3	26,9 ± 4,8	26,8 ± 4,4
Defektgröße	3,7 ± 2,2 cm ²	3,7 ± 2,9 cm ²	3,7 ± 2,3 cm ²	2,6 ± 1,8 cm ²
Meniskusstatus				
intakt	54,3 % (n=850)	51,8 % (n=362)	54,5 % (n=1441)	49,7 % (n=79)
<1/3 reseziert	4,2 % (n=65)	14,1 % (n=95)	27,2 % (n=721)	20,1 % (n=32)
>1/3 reseziert	0,6 % (n=10)	5,9 % (n=41)	11,0 % (n=290)	22,0 % (n=35)
Ätiologie				
traumatisch	26,1 % (n=409)	17,0 % (n=119)	20,2 % (n=534)	18,9 % (n=30)
degenerativ	47,6 % (n=745)	62,2 % (n=435)	56,0 % (n=1481)	66,7 % (n=106)
posttraumatisch	19,5 % (n=306)	15,7 % (n=110)	13,3 % (n=353)	8,8 % (n=14)
andere	6,7 % (n=105)	5,0 % (n=35)	10,4 % (n=276)	5,7 % (n=9)
BMI				
untergewichtig	1,4 % (n=22)	1,3 % (n=9)	1,0 % (n=26)	0,0 % (n=0)
normalgewichtig	47,9 % (n=750)	32,0 % (n=224)	37,8 % (n=1001)	38,4 % (n=61)
übergewichtig	33,3 % (n=522)	48,8 % (n=341)	39,9 % (n=1057)	42,1 % (n=67)
fettleibig	17,4 % (n=272)	17,9 % (n=125)	21,2 % (n=562)	19,5 % (n=31)
ICRS Grad behandelte Läsion				
I/II	1,9 % (n=29)	0,7 % (n=5)	1,6 % (n=43)	2,5 % (n=4)
IIIa/b	41,0 % (n=642)	36,6 % (n=256)	36,0 % (n=952)	40,3 % (n=64)
IVa/b	57,2 % (n=895)	62,7 % (n=438)	62,4 % (n=1651)	57,2 % (n=91)
ICRS Grad korrespondierende Gelenkfläche				
intakt	65,0 % (n=1018)	49,9 % (n=349)	58,4 % (n=1545)	57,9 % (n=92)
I/II	26,5 % (n=415)	40,3 % (n=282)	33,1 % (n=876)	31,4 % (n=50)
≥ III	5,9 % (n=92)	6,6 % (n=46)	6,4 % (n=170)	8,2 % (n=13)
vorausgegangene Operationen				
Knorpel OP	11,2 % (n=175)	14,4 % (n=101)	15,2 % (n=401)	13,2 % (n=21)
Achsumstellung	0,6 % (n=10)	1,4 % (n=10)	1,6 % (n=42)	1,3 % (n=2)

VKB-Plastik	2,0 % (32)	13,9 % (n=97)	12,1 % (n=321)	6,9 % (n=11)
Meniskus OP	5,5 % (n=86)	16,3 % (n=114)	19,9 % (n=527)	20,8 % (n=33)
Patellastab. Lig.	8,7 % (n=137)	3,7 % (n=26)	1,0 % (n=26)	0,6 % (n=1)
Patellastab. Bo.	1,8 % (n=28)	0,9 % (n=6)	0,2 % (n=6)	0,0 % (n=0)
Knorpeltherapie				
ACT	68,0 % (n=1065)	56,0 % (n=398)	43,7 % (n=1157)	30,2 % (n=48)
ACT plus	5,2 % (n=81)	5,9 % (n=41)	14,2 % (n=376)	6,9 % (n=11)
BMS	12,0 % (n=188)	22,2 % (n=155)	19,7 % (n=520)	37,1 % (n=59)
Matrix-BMS	8,4 % (n=132)	10,4 % (n=73)	7,8 % (n=207)	5,7 % (n=9)
Débridement	4,0 % (n=62)	3,6 % (n=25)	4,6 % (n=122)	14,5 % (n=23)
OCT	0,3 % (n=4)	0,4 % (n=3)	3,6 % (n=96)	0,6 % (n=1)
TCP	2,2 % (n=34)	0,6 % (n=4)	6,3 % (n=168)	5,0 % (n=8)

Tab. 7: Ergebnisse in Abhängigkeit der Lokalisation des Knorpeldefektes.

4.6 Ergebnisse in Abhängigkeit des Geschlechtes

Männliche Patienten (60,1 %, n=3089) wurden häufiger behandelt und in das Deutsche KnorpelRegister eingetragen als weibliche Patienten (39,9 %, n=2054). Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten war höher ($37,7 \pm 12,4$ Jahre) als das der männlichen Patienten ($36,6 \pm 12,1$ Jahre). Der durchschnittliche BMI der männlichen Patienten wurde mit $26,9 \pm 4,3$ kg/m² berechnet, während er bei den weiblichen Patienten $26,2 \pm 5,5$ kg/m² betrug. Der Anteil der männlichen Patienten, die normal- oder untergewichtig waren, betrug 34,1 % (n=1052) bzw. 0,7 % (n=21). Im Vergleich dazu wurden 49,1 % (n=1008) der weiblichen Patienten als normalgewichtig und weitere 1,8 % (n=37) als untergewichtig eingestuft. Dementsprechend war der Anteil der übergewichtigen (46,7 %, n=1443) und fettleibigen (18,5 %, n=573) männlichen Patienten höher als bei den weiblichen Patienten (28,0 %, n=575 übergewichtig und 21,1 %, n=434 fettleibig). Die Femurkondylen waren sowohl bei männlichen (53,7 %, n=1659) als auch bei weiblichen (48,1 %, n=987) Patienten die am häufigsten behandelte anatomische Region, während Behandlungen am Tibiaplateau nur 3,4 % der Fälle bei männlichen Patienten (n=104) und 2,7 % der Fälle bei weiblichen Patienten (n=55)

ausmachten. Unterschiede wurden bei der Häufigkeit von Knorpelreparaturen an der Kniescheibe beobachtet, die bei weiblichen Patienten (n=816) 39,7 % der Fälle ausmachten, während es bei männlichen Patienten (n=750) 24,3 % waren. Trochlealedefekte wurden bei männlichen Patienten häufiger behandelt (17,3 %, n=533) als bei weiblichen Patienten (8,1 %, n=166), (s. Abb. 26). Geringfügige geschlechtsspezifische Unterschiede wurden bei der Wahl der Therapie beobachtet, da die ACT bei 52,5 % (n=1623) der Männer und 52,2 % (n=1073) der Frauen gewählt wurde, ACT mit Knochentransplantation (10,6 %, n=326 und 9,1 %, n=187), BMS (19,1 %, n=589 und 17,3 %, n=355), Matrix-BMS (7,6 %, n=235 und 9,3 %, n=192), Débridement (4,3 %, n=133 und 5,3 %, n=108), TCP (3,6 %, n=111 und 5,2 %, n=106) und OCT (2,3 %, n=72 und 1,6 %, n=33). Es wurde dokumentiert, dass Frauen signifikant häufiger einer Revisionsoperation zur Knorpelreparatur unterzogen wurden (15,8 %, n=325) als Männer (12,7 %, n=121, p=0,002). Was weitere frühere Operationen betrifft, so wurde bei Frauen häufiger eine ligamentäre- (5,9 %, n=121) oder knöchernerne (1,2 %, n=25) Stabilisierungsoperation der Kniescheibe durchgeführt, verglichen mit 2,4 % (n=73) und 0,5 % (n=16) bei den Männern. Männer hatten häufiger eine VKB-Ersatzplastik (11,2 %, n=346) oder eine Teilresektion des Meniskus (16,5 %, n=510) erhalten als Frauen (5,7 %, n=118 und 13,1 %, n=269). (s. Tab. 8 und Abb. 27).

	Männer	Frauen
n	60,1 % (n=3089)	39,9 % (n=2054)
Alter (Jahre)	36,6 ± 12,1	37,7 ± 12,4
BMI (kg/m ²)	26,9 ± 4,3	26,2 ± 5,5
Ernährungszustand		
untergewichtig	0,7 % (n=21)	1,8 % (n=37)
normalgewichtig	34,1 % (n=1052)	49,1 % (n=1008)
übergewichtig	46,7 % (n=1443)	28,0 % (n=575)
fettleibig	18,5 % (n=573)	21,1 % (n=434)
Defektlokalisation		
Patella	24,3 % (n=750)	39,7 % (n=816)
Trochlea	17,3 % (n=533)	8,1 % (n=166)

Femur	53,7 % (n=1659)	48,1 % (n=987)
Tibia	3,4 % (n=104)	2,7 % (n=55)
Technik		
ACT	52,5 % (n=1623)	52,2 % (n=1073)
ACT plus	10,6 % (n=326)	9,1 % (n=187)
BMS	19,1 % (n=589)	17,3 % (n=355)
Matrix-BMS	7,6 % (n=235)	9,3 % (n=192)
Débridement	4,3 % (n=133)	5,3 % (n=108)
TCP	3,6 % (n=111)	5,2 % (n=106)
OCT	2,3 % (n=72)	1,6 % (n=33)
Vor-OPs		
Knorpel OP	12,7 % (n=392)	15,8 % (n=325)
VKB-Plastik	11,2 % (n=346)	5,7 % (n=118)
Meniskus OP	16,5 % (n=510)	13,1 % (n=269)
Patella stab. Lig.	2,4 % (n=73)	5,9 % (n=121)
Patella stab. Bone	0,5 % (n=16)	1,2 % (n=25)

Tab. 8: Ergebnisse in Abhängigkeit des Geschlechtes.

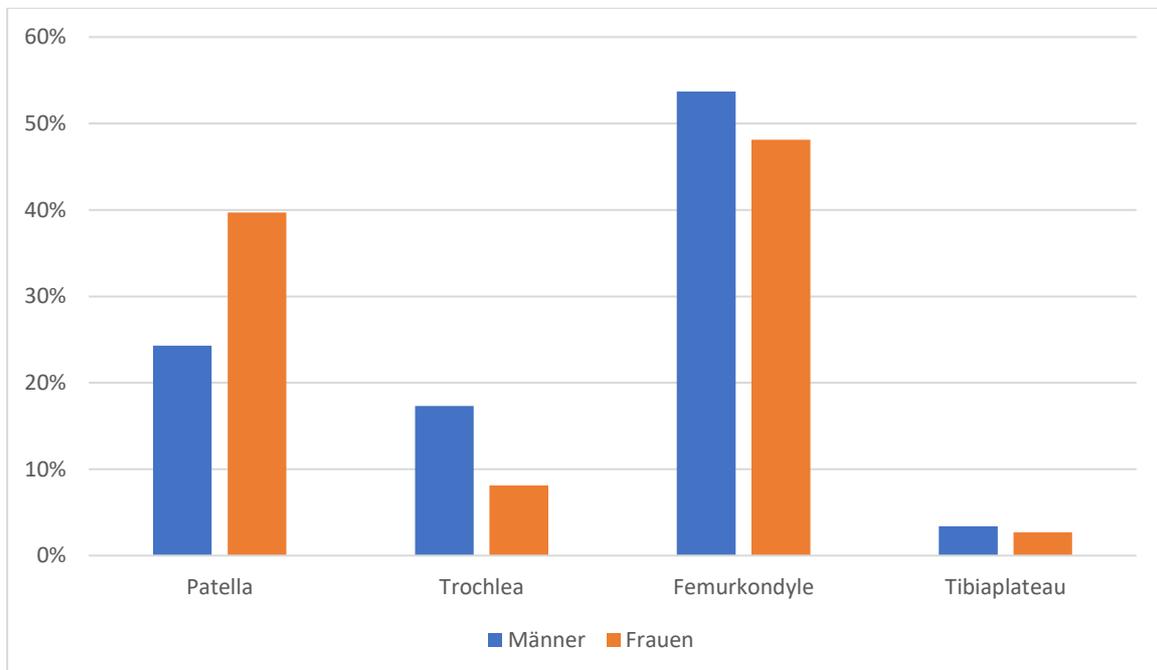


Abb. 26: Häufige Lokalisationen von Knorpeldefekten bei Männern und Frauen im Vergleich.

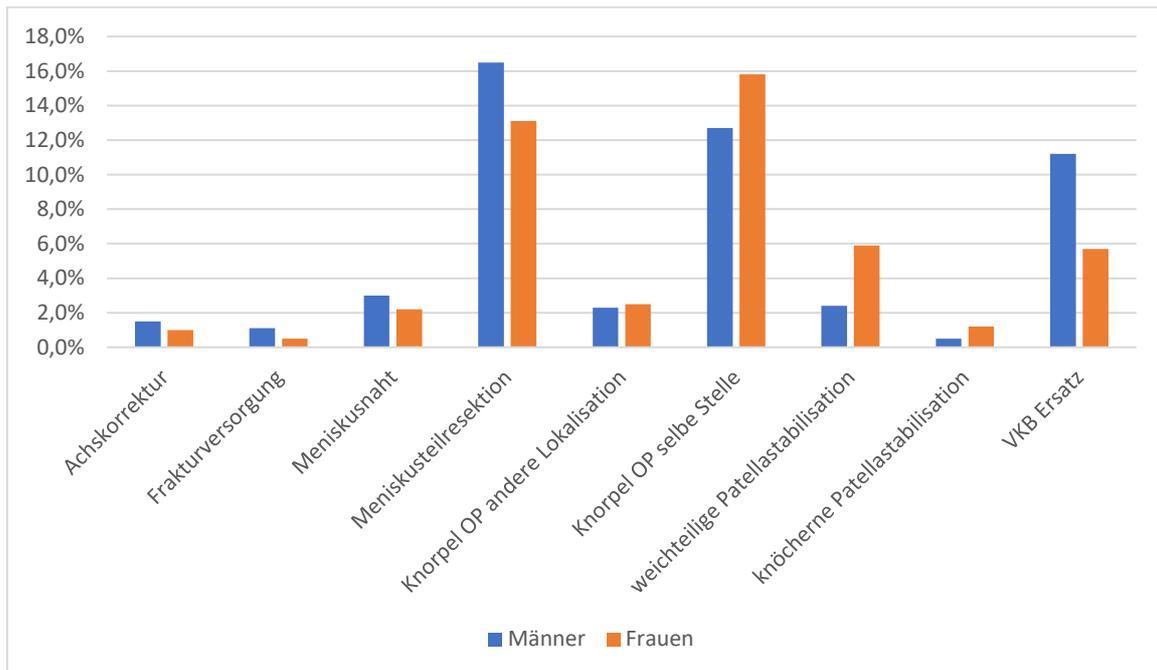


Abb. 27: Vergleich der Häufigkeit verschiedener Voroperationen am Kniegelenk zwischen Männern und Frauen (Auswahl).

4.7 Logistische Regression

Auch bei kleinen Knorpeldefekten unter 2 cm² fiel die Entscheidung für eine ACT in 21,2 % (n=298) der Fälle. Einflussfaktoren, die bei kleinen Defekten zur Wahl der ACT führten, waren eine Voroperation am Gelenk (Odds Ratio (OR) 2,7, p<0,001), zwei Voroperationen (OR 4,6, p<0,001) und mehr als zwei Voroperationen (OR 5,5, p<0,001). Weiterhin wurde die ACT bevorzugt bei der ersten Revision eines vorhergehenden Knorpel Eingriffes (OR 4,9, p<0,001) und wiederholter Revision eines Knorpel Eingriffes (OR 9,53, p=0,005) angewendet. Darüber hinaus beeinflusste die Lokalisation eines Knorpelschadens an der Patella (OR 2,1, p=0,004) oder der Trochlea (OR 3,1, p<0,001) die Therapiewahl zugunsten einer ACT. Größere Knorpeldefekte (OR 8,68, p<0,001), das heißt in diesem Fall näher an 2 cm² und weibliches Geschlecht (OR 1,66, p=0,012) waren weitere unabhängige Einflussfaktor, die zur Wahl einer ACT führten (Tab. 9).

Höheres Patientenalter (OR 12,5, p<0,001) begünstigte hingegen die Wahl eines BMS Verfahrens. Eine BMS wurde ebenso vermehrt angewendet, wenn ein korrespondierender Knorpelschaden Grad I/II nach ICRS (OR 5,9, p<0,001) oder Grad III/IV nach ICRS (OR 7,1, p<0,001) vorlag. Wurde der Knorpel Eingriff durch einen

Kombinationseingriff am Kniegelenk (OR 4,3, $p < 0,001$), eine Meniskustherapie (OR 3,7, $p < 0,001$), eine Osteotomie (OR 3,0, $p = 0,007$) oder eine ligamentäre Stabilisierung (OR 2,4, $p = 0,016$) begleitet, erfolgte ebenfalls häufiger eine BMS (Tab. 10).

		OR	95 % KI	p-Wert
Geschlecht				
	männlich	-	-	-
	weiblich	1,66	1,12 – 2,46	0,012
Voroperationen am Gelenk				
	keine	-	-	-
	1	2,70	1,64 – 4,49	<0,001
	2	4,64	2,23 – 9,78	<0,001
	≥3	5,51	2,25 – 13,5	<0,001
Voroperationen am Knorpel				
	keine	-	-	-
	1	4,86	2,48 – 9,84	<0,001
	≥2	9,53	2,15 – 50,5	0,005
Defektlokalisation				
	Patella	2,07	1,26 – 3,40	0,004
	Trochlea	3,09	1,82 – 5,30	<0,001
Defektgröße				
	näher an 2 cm ²	8,68	5,83 – 13,2	<0,001

Tab. 9: Logistische multivariate Regression zur Identifikation von Einflussfaktoren für die Wahl der ACT statt eines BMS-Verfahrens bei Knorpelschäden kleiner 2,0 cm². Dargestellt sind nur statistisch signifikante Ergebnisse. (OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall).

	OR	95 % KI	p-Wert
Patientenalter			
älter	12,5	3,44 – 50,0	<0,001
korrespondierender Knorpelschaden			
keiner	-	-	-
Grad I/II	5,88	3,70 – 9,09	<0,001
Grad III/IV	7,14	3,22 – 16,7	<0,001
Begleiteingriffe			
keine	-	-	-
mehrere	4,34	1,96 - 10	<0,001
Meniskustherapie	3,70	1,79 – 8,33	<0,001
Osteotomie	3,03	1,37 – 7,12	0,007
Bandplastik	2,44	1,20 – 5,0	0,016

Tab. 10: Logistische multivariate Regression zur Identifikation von Einflussfaktoren für die Wahl eines BMS-Verfahrens statt der ACT bei Knorpelschäden kleiner 2,0 cm². Dargestellt sind nur statistisch signifikante Ergebnisse. (OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall).

4.8 Entwicklung im zeitlichen Verlauf

Von 2015 bis 2020 konnten Daten von sechs vollständig erfassten Jahren im Deutschen KnorpelRegister verglichen werden. Bei diesem Vergleich zeigt sich, dass der Anteil der ACT an den insgesamt durchgeführten Operationen über die Jahre von 49,7 % (2015) auf 58,2 % (2020) gestiegen ist. Der Anteil der BMS ist von 27,9 % (2015) auf 8,9 % (2020) gesunken. Der Anteil der weiteren Techniken ist über die Zeit relativ konstant geblieben (Abb. 28).

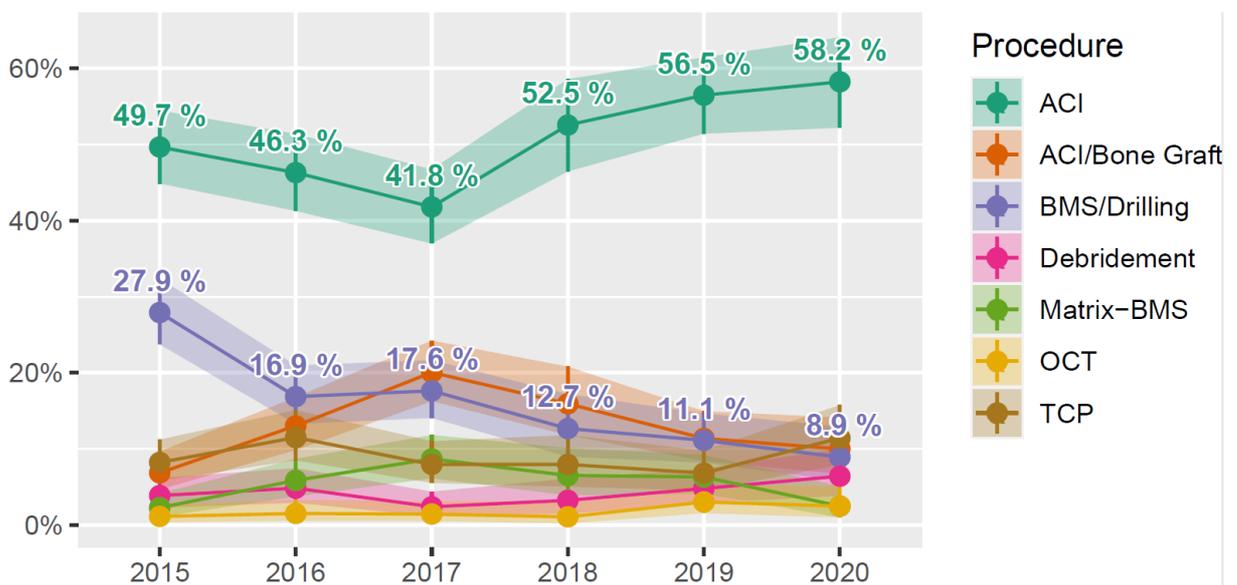


Abb. 28: Der Anteil verschiedener OP-Techniken an den insgesamt durchgeführten Operationen im Vergleich über die vollständig erfassten und ausgewerteten Jahre.

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit ist eine umfassende Zusammenfassung der Indikationsstellung bei knorpelregenerativen Eingriffen auf Grundlage der Auswertung des Deutschen KnorpelRegisters. Der primäre Zweck der Studie war es zu prüfen, inwiefern aktualisierte Handlungsempfehlungen der Fachgesellschaften zum Vorgehen bei chirurgischer knorpelregenerativer Therapie Anwendung finden. Weiterhin konnten unabhängige Faktoren gefunden werden, die die Anwendung bestimmter Operationsverfahren begünstigten, wenn diese gemäß der Handlungsempfehlung nicht primär aufgrund der Defektgröße indiziert waren. Insbesondere bei degenerativen Knorpelläsionen, Schädigungen der korrespondierenden Gelenkfläche, Meniskusverlust, höherem Patientenalter, Übergewicht oder Nikotinabusus wird die Indikation zur chirurgischen Knorpeltherapie oft kontrovers diskutiert und ist zum Teil unzureichend durch Evidenz abgesichert. Diese Auswertung gewährt vor diesem Hintergrund interessante Einblicke in die Behandlungsrealität im deutschsprachigen Raum. Zuletzt stellt diese Auswertung ein Inhaltsverzeichnis der im Deutschen KnorpelRegister registrierten Eingriffe dar und kann somit eine wichtige Grundlage für die Planung weiterer Registerstudien sein. Es liegt in der Natur der großen und komplexen Datenmenge, dass das Ergebnis dieser Arbeit nicht in einem Satz zusammengefasst werden kann. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse deshalb abschnittsweise der vorhandenen Literatur gegenübergestellt.

5.1 Allgemeine Erkenntnisse zum Deutschen KnorpelRegister

Insgesamt 6305 Datensätze zu knorpelregenerativen Eingriffen machen das Deutsche KnorpelRegister zu einem wichtigen Instrument zur besseren Erforschung der Effektivität von chirurgischen Knorpelregenerationsverfahren. Registerdaten werden allgemein eine hohe wissenschaftliche Aussagekraft zugestanden. Gleichzeitig haben Registerdaten bekannte Schwächen. Insbesondere kann auf Grundlage von Registerdaten kein Rückschluss auf die Kausalität gezogen werden – es handelt sich um ein reines Beobachten (Beit Ner et al. 2021). Im Rahmen der vorliegenden Auswertung wurden weitere Limitationen des Knorpelregisters offengelegt. Zunächst muss eine relativ hohe

Fehlerquote bei der Erfassung von Datensätzen konstatiert werden. Von 6305 erfassten Datensätzen mussten 18,4 % (n=1162) von der Auswertung ausgenommen werden. Häufige Gründe für einen Ausschluss waren unvollständige Datensätze und nicht plausible Angaben. Darunter waren Fehler bei der Eingabe der Defektgröße, die z.B. mit wenigen Quadratmillimetern angegeben wurden oder bei Größe und BMI der Patienten. Viele ausgeschlossene Datensätze waren angelegt, aber das Ausfüllen war offensichtlich abgebrochen worden, eventuell ist dies Folge des großen Umfangs der abgefragten Informationen. Es handelt sich um „Drop Outs“ nach der initialen Datenerfassung nicht um ein „Lost-to-Follow-up“. Zur Antwortquote der Online Befragungen der Patienten kann die vorliegende Arbeit keine Aussage treffen.

Auf den ersten Blick schließt das Deutsche KnorpelRegister Daten aus einer großen Vielzahl von verschiedenen Kliniken ein (n=114). Bei genauerer Betrachtung fällt jedoch auf, dass nur ein kleinerer Teil dieser Kliniken regelmäßig, dauerhaft und in großer Zahl Patienten einschließen. Die Folge ist eine Fokussierung von Patientenklientel aus mutmaßlich auf Knorpeltherapie spezialisierte Zentren, die zusätzlich an Wissenschaft interessiert sind. Es bleibt unklar, warum in der Mehrzahl der teilnehmenden Kliniken Patienten nur sporadisch eingeschlossen werden. Wie für alle Register besteht auch für das Deutsche KnorpelRegister die Gefahr von methodischen Fehlern, wobei insbesondere die Möglichkeit eines Selection-Bias hervorzuheben ist (Maurer et al. 2016; Jenkner et al. 2017). Im Deutschen KnorpelRegister fällt in diesem Zusammenhang eine außerordentlich hohe Quote der ACT auf. Mit 53 % aller Eingriffe ist gemäß dem Knorpelregister die ACT das mit Abstand am häufigsten angewendete knorpelregenerative Verfahren. Es ist äußerst fragwürdig, ob diese prozentuale Verteilung der Versorgungsrealität entspricht. Naheliegend ist, dass der Anteil der ACT im Register gesteigert wird durch beide vorherbeschriebenen Prozesse: Ein großer Anteil der teilnehmenden Kliniken ist besonders auf Knorpeltherapie spezialisiert, und es besteht ein Selection-Bias, d.h. die Eingabe in das Register erfolgt insbesondere bei aufwändigeren Verfahren, wie der ACT. Vor diesem Hintergrund ist die aktuelle Entwicklung um das deutschsprachige Arthroskopieregister (DART), den Nachfolger des Deutschen KnorpelRegisters, zu begrüßen. Zukünftig wird der Erhalt bestimmter

Auszeichnungen (Gütesiegel) für orthopädische Chirurgen an die aktive Teilnahme am Register geknüpft sein (Niemeyer und Dirisamer 2022). Dies sollte die Anzahl an registrierten Patienten erhöhen, aber insbesondere für eine größere Diversität der teilnehmenden Kliniken sorgen.

5.2 Genese des Knorpelschadens

Die Behandlung von degenerativ entstandenen Knorpelschäden ist die Regel und deutlich häufiger als die Behandlung von traumatischen Knorpelschäden (Abb. 16). Behrens et. al. empfahlen zunächst nur die Behandlung von traumatischen Knorpelschäden (Behrens et al. 2004). In der Zwischenzeit wurden vor dem Hintergrund erweiterter Evidenz (Erggelet et al. 2010; Nestic et al. 2006) und der klinischen Notwendigkeit die Handlungsempfehlungen um die Empfehlung der Indikationsstellung bei begrenzten Knorpelschäden unabhängig von der Genese des Knorpelschadens erweitert (Niemeyer et al. 2022b). Nach aktuellen Handlungsempfehlungen und den Ergebnissen dieser Registerdaten spielt die Genese des Knorpelschadens keine Rolle für die Indikationsstellung eines knorpelregenerativen Verfahrens.

5.3 BMI des Patienten

Fast 20 % der im Deutschen KnorpelRegister dokumentierten Patienten hatten einen BMI über 30 kg/m² (s. Tab. 3) – eine Patientengruppe, die von Behrens et. al. noch von der Behandlung ausgeschlossen wurde (Behrens et al. 2004). Für einen Ausschluss von adipösen Patienten von der chirurgischen Knorpeltherapie lässt sich mit Literaturstellen zur Entstehung der Gonarthrose argumentieren. Anders als bei der Koxarthrose wird bei der Entstehung der Gonarthrose ein direkter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Gonarthrose und dem Body-Mass-Index postuliert: Reijman et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass ein hoher BMI (>27 kg/m²) bei Studienbeginn mit dem Auftreten einer Gonarthrose assoziiert ist (Odds Ratio 3,3), nicht aber mit dem Auftreten einer Koxarthrose. Hohe BMI-Werte sind auch verantwortlich für das Fortschreiten der Gonarthrose (Odds Ratio 3,2) (Reijman et al. 2007). Andere Studien zeigen auch einen negativen Einfluss eines erhöhten BMI auf die Ergebnisse chirurgischer Knorpeltherapie.

Bereits ab einem BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ zeigen Patienten ein schlechteres Outcome nach einer OCT (Robb et al. 2012; Felson et al. 1992). Auch für BMS-Verfahren ist ein BMI >30 ein negativer Prognosefaktor (Fortier et al. 2012) und korreliert negativ mit der Kniefunktion nach einem BMS-Verfahren (Bae et al. 2006). Ebenso korreliert ein erhöhter BMI negativ mit dem Knorpelreparationsvolumen (Mithoefer et al. 2005).

Betrachtet man hingegen die durch diese Untersuchung ausgewertete Behandlungsrealität im deutschsprachigen Raum fällt nicht nur ein Anteil von 19,6 % adipösen Patienten, sondern zusätzlich 39,2 % übergewichtigen Patienten auf. Der Anteil der normalgewichtigen Patienten betrug bei den Männern 34,1 % und bei den Frauen 49,1 %. Diese BMI-Verteilung entspricht gemäß einer Querschnittsstudie an 23000 Probanden aus Deutschland exakt der Verteilung des BMI in der Normalbevölkerung (Truthmann et al. 2017). Es lässt sich daraus schließen, dass in der täglichen Praxis der BMI des Patienten keine Rolle bei der Indikationsstellung zu einem knorpelregenerativen Eingriff spielt. Eine Überprüfung dieses Vorgehens durch Auswertung der Registerdaten nach Gewicht des behandelten Patienten wäre sinnvoll.

5.4 Nikotinkonsum

Der Anteil der Raucher lag im untersuchten Patientenkollektiv des Registers mit 23,4 % höher als in der Normalbevölkerung (18,8 %) (OECD/European Union 2022) - somit stellt Rauchen offensichtlich keine Kontraindikation für einen chirurgischen Knorpelersatz dar. In Bezug auf das Rauchen ist bereits eine Auswertung von Daten aus dem Knorpelregister erfolgt und hat gezeigt, dass Rauchen keinen negativen Einfluss auf die Ergebnisse nach ACT hat (Betz et al. 2023). Im Gegensatz zu dieser Erkenntnis wird Rauchen häufig mit schlechteren Ergebnissen einer Knorpelplastik in Verbindung gebracht. Dies erfolgt auf Grundlage von Erkenntnissen aus präklinischen Daten (Davies-Tuck et al. 2009; El-Zawawy et al. 2006; Cai et al. 2019) und Tierversuchen (Tie et al. 2018). Weiterhin konnte ein negativer Einfluss von Nikotinabusus auf das Ergebnis nach ACT nachgewiesen werden (Jaiswal et al. 2009). Die Ergebnisse der Auswertung des Knorpelregisters widersprechen den älteren Studienergebnissen und können als Rechtfertigung für das

Ignorieren des Raucher-Status bei der Indikationsstellung zu knorpelregenerativen Eingriffen verwendet werden.

5.5 Korrespondierende Gelenkfläche

Während zunächst eine intakte korrespondierende Gelenkfläche für die Durchführung eines knorpelregenerativen Eingriffs als Voraussetzung galt (Behrens et al. 2004), haben sich die Empfehlungen zuletzt gewandelt, sodass aktuell die Indikation bis zu einer korrespondierenden Knorpelläsion Grad II nach ICERS gestellt wird (Stotter et al. 2022). Höhergradige Schädigungen, sogenannte Kissing-Lesions, gelten weiterhin als Kontraindikation für eine chirurgische Knorpeltherapie (Martín et al. 2019). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit unbehandelten Kissing-Lesions einen signifikant niedrigeren Lysholm-Score haben, als Patienten mit einem Knorpelschaden in einem Kompartiment. Allerdings lag der absolute Unterschied bei wenigen Punkten, sodass der Unterschied nicht klinisch relevant ist (Hjelle et al. 2002; Solheim et al. 2016). Die ACT hat bei der Behandlung von korrespondierenden Knorpelschäden sowohl im femorotibialen-, als auch im patellofemorale Kompartiment zufriedenstellende Langzeitergebnisse nach 5 und 10 Jahren gezeigt (Ogura et al. 2019; Ogura et al. 2018). Die Überlebensrate der operativen Versorgung lag in beiden Studien im Bereich von 80 % nach 5 und 10 Jahren und die Zufriedenheit der behandelten Patienten zwischen 80 und 90 %. Ein kleinerer Teil hatte sich in der Zwischenzeit Revisionsoperationen, teilweise mit Konversion zu einer Endoprothese, unterzogen. Die vorliegende Auswertung ergab, dass bei den im Knorpelregister registrierten Fällen eine erst- oder zweitgradige Schädigung der korrespondierenden Gelenkfläche weitgehend toleriert wurde (n=1643 Fälle). In 339 Fällen (6,6 %) wurde zudem trotz eines III.- oder IV.-gradigen Knorpelschadens der korrespondierenden Gelenkfläche eine chirurgische Knorpeltherapie durchgeführt. Vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur muss auch der Ausschluss von Patienten mit korrespondierenden Knorpelschäden kritisch betrachtet werden. Klinische Untersuchungen zeigen für einen größeren Teil der behandelten Patienten positive Ergebnisse und keinen Progress zur Osteoarthritis (Ogura et al. 2019; Ogura et al. 2018). Allerdings liegt keine vergleichende Untersuchung vor. Die Daten aus dem

Knorpelregister sind aktuell hinsichtlich des Einflusses korrespondierender Knorpelschäden ausgewertet worden. Dabei zeigte sich ein negativer Einfluss von bipolaren Knorpelschäden auf das Ergebnis nach ACT im Vergleich zu unipolaren Knorpelschäden. Es zeigte sich jedoch eine signifikante Verbesserung des funktionellen Ergebnisses in beiden Gruppen, sodass die Autoren aus diesen Studienergebnissen schlossen, dass ein Ausschluss von Patienten mit bipolaren Knorpelschäden nicht gerechtfertigt ist (Bumberger et al. 2023).

5.6 Meniskusstatus

Offensichtlich führt ein Meniskusverlust zu einer negativen Veränderung der mechanischen Belastung im Kniegelenk und muss deshalb im Zusammenhang mit einer geplanten Knorpelplastik kritisch gesehen werden. Bekannt ist eine Progredienz von Knorpelschäden bei vorliegendem Meniskusverlust (Cohen et al. 2012). Vor diesem Hintergrund wird auch in den aktuellsten Empfehlungen ein subtotaler Meniskusverlust als Ausschlusskriterium für ein knorpelregeneratives Verfahren gewertet, eine partielle Resektion bis zu einem Drittel der Meniskusfläche jedoch toleriert (Niemeyer et al. 2022b). Im Deutschen KnorpelRegister sind 923 (17,9 %) Patienten registriert, die einen partiellen Meniskusverlust unter einem Drittel der Fläche hatten und bei weiteren 392 Fällen (7,6 %) wurde eine Knorpeltherapie, auch trotz eines subtotal resezierten Meniskus, durchgeführt. In der Realität ist demnach weder der partielle, noch der subtotale Meniskusverlust ein Ausschlusskriterium für die Knorpeltherapie. Die so im Knorpelregister entstandene Patientenkohorte stellt somit eine gute Möglichkeit dar, um den tatsächlichen Einfluss eines Meniskusverlustes auf die Ergebnisse einer Knorpeltherapie zu untersuchen. Aktuell ist weder der absolute Ausschluss von Patienten im Zustand nach Verlust von über einem Drittel der Meniskusfläche, noch die Trennung zwischen subtotalem und partiellem Meniskusverlust evidenzbasiert, da keine klinische Studie den Einfluss des Meniskusverlustes auf das Ergebnis einer Knorpeltherapie untersucht hat.

5.7 Patientenalter

Während man zunächst eine Altersgrenze von 50 Jahren für knorpelregenerative Eingriffe postulierte (Behrens et al. 2004), wurde dies in den vergangenen Jahren zunehmend aufgeweicht, sodass aktuell keine feste Altersgrenze für einen knorpelregenerativen Eingriff besteht und das „biologische Alter“ bzw. der Zustand des Gelenkes die Bemessungsgrundlage für die Sinnhaftigkeit eines knorpelregenerativen Eingriffs ist (Niemeyer et al. 2022a). Die Thematik wird kontrovers diskutiert, denn vermehrt haben ältere Patienten einen hohen funktionellen Anspruch und können somit besonders von einem knorpelregenerativen Verfahren profitieren, oder sind aufgrund ihres funktionellen Anspruchs für die Implantation einer Endoprothese weniger geeignet. Gleichzeitig besteht die Sorge, dass die Indikation bei den in dieser Altersgruppe häufigen degenerativen Knorpelschäden überzogen wird. Um eine Aussage zum Einfluss des Alters treffen zu können, wurde in der vorliegenden Auswertung die Studienpopulation in Abhängigkeit des Alters in Quartilen eingeteilt. Die ältesten 1211 Patienten der gesamten Kohorte waren im Durchschnitt $53,2 \pm 4,7$ Jahre alt. Es fällt auf, dass einige als negativ eingeschätzten Kofaktoren, wie erhöhter BMI, partielle Meniskusresektion, Knorpelschaden degenerativer Genese, oder eine vollschichtige Schädigung des korrespondierenden Knorpels, in dieser Subgruppe häufiger anzutreffen waren als bei den Jüngeren. Die Indikationsstellung zur chirurgischen Knorpelregeneration bei älteren Patienten kann durch Ergebnisse präklinischer- (Akatsu et al. 2019) und klinischer Arbeiten (Lim et al. 2021) unterstützt werden, welche zeigen, dass auch im fortgeschrittenen Alter eine Knorpelregeneration möglich ist. Die Tatsache, dass die patientenberichteten Ergebnisse nach Knorpelverfahren bei älteren Patienten schlechter als bei jüngeren Patienten sind, sollte nicht zu dem Schluss führen, dass diese Verfahren bei älteren Patienten obsolet sind. So konnte für die ACT auch eine signifikante Verbesserung der Funktion des Gelenkes über 10 Jahre nach Anwendung bei älteren Patienten dokumentiert werden (Filardo et al. 2017). Neben der Frage nach der prinzipiellen Indikation zu einem knorpelregenerativen Eingriff, zeigt sich in der vorliegenden Auswertung auch eine große Differenz in der Wahl des geeigneten Therapieverfahrens in Abhängigkeit vom Alter. Während bei jüngeren Patienten die ACT

die mit Abstand häufigste Therapie war, ist der Anteil der ACT bei den Patienten der ältesten Quartile drastisch reduziert, stattdessen ist der Anteil der BMS-Verfahren deutlich erhöht. Weiterhin spielen Verfahren wie das Débridement und die TCP fast nur in der ältesten Quartile eine Rolle (Abb. 23). Es zeigt sich demnach, dass zwar die Indikation zur chirurgischen Knorpeltherapie bei älteren Patienten regelmäßig gestellt wird, der Aufwand einer ACT im Vergleich zu jüngeren Patienten jedoch in der Regel vermieden wird und stattdessen ein einfacheres und günstigeres Verfahren angewendet wird. Die Daten des Knorpelregisters sollten genutzt werden, um dieses Vorgehen zu überprüfen und zu hinterfragen, denn auf Grundlage der zur Verfügung stehenden Evidenz ist eine derartig unterschiedliche Behandlung von älteren Patienten nicht zu rechtfertigen.

Dieser Abschnitt der Diskussion macht deutlich, dass die Indikationsstellung von knorpelregenerativen Eingriffen immer eine patientenindividuelle Entscheidung ist. Da der ideale Patient die Ausnahme ist, müssen bei der Patientenselektion häufig Kompromisse eingegangen werden. Wichtig ist es, die Registerdaten zu nutzen, um Grenzen einer sinnvollen Therapie im Sinne des Patienten auszuloten. Aktuell besteht ein Trend zur Ausweitung der Indikationsstellung.

5.8 Die Handlungsempfehlungen und ihre Umsetzung

Zum Zeitpunkt der Erhebung der für diese Studie ausgewerteten Registerdaten galt die Handlungsempfehlung aus dem Jahr 2013 (Niemeyer et al. 2013) (vgl. Abb. 12). Selbstverständlich sind die Handlungsempfehlungen der Fachgesellschaften zur Wahl des geeigneten Therapieverfahrens nicht rechtlich bindend. Da diese jedoch evidenzbasiert sind, ist ein Befolgen - von begründeten Ausnahmefällen abgesehen - erstrebenswert. Die vorliegende Auswertung der Registerdaten muss genau analysiert werden, um die konkrete Umsetzung der Handlungsempfehlungen korrekt zu interpretieren. Betrachtet man die mittlere behandelte Defektgröße (Tab. 5) entsteht zunächst der Eindruck die Handlungsempfehlungen werden überwiegend befolgt, denn die durchschnittliche Defektgröße lag für die ACT bei 4,4 cm² und für die Matrix-BMS und BMS bei 2,9,

respektive 2,1 cm². Der Mittelwert zeigt jedoch nur einen Teil der Wahrheit, sodass die Interpretation der Abbildung 21 als zentral für die Beantwortung der Frage nach Umsetzung der Handlungsempfehlungen ist. Die grafisch dargestellten Ellipsen der ACT, Matrix-BMS und BMS zeigen einen großen Bereich der Überlappung. Dies liegt an der enormen Streuung des Einsatzbereiches für insbesondere die BMS und die Matrix-BMS, welche regelhaft für Läsionen von 0,25 – 7,5 cm², bzw. 0,5 - 7,5 cm² angewendet werden. Der Indikationsbereich für die ACT ist am klarsten begrenzt und auf größere Defekte (ab 1,0 cm²) fokussiert. Die Antwort auf die Frage, ob die Handlungsempfehlungen befolgt werden muss demnach dreigeteilt ausfallen: Die Handlungsempfehlungen werden für die BMS eher nicht befolgt, für die Matrix-BMS lagen zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine konkreten Empfehlungen vor und für die ACT wurden die Empfehlungen überwiegend befolgt. Betrachtet man die enorme Streubreite der Größe der behandelten Defekte für alle drei Verfahren muss man jedoch auch in Frage stellen, ob es sinnvoll ist, die Indikationsstellung in den Handlungsempfehlungen fast ausschließlich an der Defektgröße zu orientieren.

5.9 Einflussfaktoren auf die Wahl des geeigneten Therapieverfahrens

Unsere Auswertung hat zahlreiche Behandlungen dokumentiert, bei welchen von der, anhand der Defektgröße orientierten, Handlungsempfehlung abgewichen wurde. Zum Beispiel fiel in 298 Fällen die Wahl auf die ACT, obwohl der behandelte Defekt kleiner als 2,0 cm² war. Bei großen Defekten über 4,0 cm² war die ACT zwar das am häufigsten angewendete Verfahren, trotzdem sind 278 Fälle dokumentiert, in welchen die Wahl auf eine BMS, Matrix-BMS, ein Débridement, eine OCT oder TCP fiel. Unabhängige Einflussfaktoren, die die Wahl einer ACT bei kleinen Defekten begünstigen, sind gemäß unserer Auswertung Voroperationen und Defekte an Patella oder Trochlea. Nachvollziehbar ist, dass im Revisionsfall das wissenschaftlich am besten bewertete Verfahren (Saris et al. 2014; Pareek et al. 2016) gewählt wurde und die Behandlung von retropatellaren Knorpelschäden mit ACT. Die ACT gilt insbesondere im Bereich der Patella als Therapie der Wahl im Vergleich zu BMS oder Matrix-BMS (Migliorini et al. 2022a). Der über die Handlungsempfehlungen hinaus vermehrte Einsatz bei Defekten im Bereich der

Trochlea ist hingegen nicht nachvollziehbar. Umgekehrt wurde bei korrespondierendem Knorpelschaden und im Rahmen von bestimmten Begleiteingriffen häufiger eine BMS-Technik angewendet (Tab. 10). Es zeigt sich ein Trend, dass unter günstigen Bedingungen eher die ACT und bei einem für die Indikation zu einer Knorpeltherapie grenzwertigen, degenerativ geschädigten Gelenk, eher ein BMS-Verfahren gewählt wird.

5.10 Betrachtungen zum Geschlecht der Patienten

Im Vergleich der Geschlechter haben sich sowohl initial, als auch nach Behandlung in mehreren Studien niedrigere absolute patientenberichtete Ergebnisse bei Frauen gezeigt (Solheim et al. 2016; Kreuz et al. 2013). Als Ursache werden Unterschiede in der Dicke des Gelenkknorpels und eine reduzierte Widerstandsfähigkeit des Knorpels durch hormonelle Effekte bei Frauen angenommen (Ushiyama et al. 1999; Cicuttini et al. 1999; Jenei-Lanzl et al. 2010). Dementsprechend wurde bei Frauen eine schnellere Degeneration des Gelenkknorpels beobachtet (Carnes et al. 2012; Filardo et al. 2013). In der Folge besteht bei Frauen eine höhere Inzidenz und ein vergleichsweise höherer Schweregrad der Gonarthrose als bei Männern (Srikanth et al. 2005). Daten aus dem Deutschen KnorpelRegister wurden bereits auf den Einfluss des Geschlechtes auf das Ergebnis nach knorpelregenerativen Operationen untersucht. Dabei bestätigten sich ein niedrigerer initialer KOOS-Score, ein niedrigerer absoluter Score zu allen Nachuntersuchungszeitpunkten und eine niedrigere Zufriedenheit von Patientinnen. Gleichzeitig zeigte sich jedoch eine höhere Zunahme des KOOS durch den knorpelregenerativen Eingriff bei Frauen als bei Männern (Faber et al. 2021). Der Effekt der größeren Verbesserung des patientenberichteten Ergebnisses kann insbesondere bei rein retrospektiven Ergebnissen nicht detektiert werden. Unsere Ergebnisse zeigen, dass gemäß des Knorpelregisters Männer häufiger einen knorpelregenerativen Eingriff erhalten als Frauen. Vor dem Hintergrund der vorgenannten Literaturstellen, die eine frühere Knorpeldegeneration und erhöhte Rate an Osteoarthrose bei Frauen postulieren, ist dies ein erstaunliches Ergebnis. Weiterhin wird ein knorpelregenerativer Eingriff seltener bei übergewichtigen Frauen (49,1 % aller Frauen) als bei übergewichtigen Männern (65,2 % aller Männer) indiziert. Bei Frauen wurden häufiger retropatellare

Knorpelschäden und bei Männern häufiger Knorpelschäden der Trochlea und der Femurkondylen therapiert. Bei Männern lag häufiger ein Zustand nach VKB-Plastik oder Meniskusresektion vor, bei Frauen hingegen häufiger eine knöcherne- oder weichteilige Stabilisierung bei Patellainstabilität. Bei der Auswahl der Verfahren zeigte sich ein gleich häufiger Einsatz der ACT bei Männern und Frauen. Geringe Abweichungen bestanden bei BMS-Verfahren (häufiger bei Männern) und TCP sowie Débridement (häufiger bei Frauen). Diese Ergebnisse lassen sich plausibel mit den vorgenannten Literaturstellen verknüpfen, denn neben den genannten Faktoren kann auch die höhere Inzidenz von retropatellaren Knorpelschäden eine Rolle bei den etwas schlechteren Ergebnissen für Frauen nach knorpelregenerativen Verfahren spielen, da diese in der Regel schlechtere Ergebnisse zeigen (Hangody und Füles 2003). Auffällig ist der relevant höhere Anteil von Männern und der relevant geringere Anteil von übergewichtigen Frauen im Deutschen KnorpelRegister. Eine mögliche Erklärung ist, dass bei übergewichtigen Frauen seltener die Indikation für einen knorpelregenerativen Eingriff gestellt wird, als bei übergewichtigen Männern.

5.11 Betrachtungen zur Lokalisation des Defektes

Die am häufigsten therapierte Defektlokalisierung im Deutschen KnorpelRegister waren die Femurkondylen, gefolgt von retropatellaren Knorpelschäden. Die vorliegenden Ergebnisse lassen die Interpretation zu, dass es zwei Kategorien von Patienten gibt. Die jüngeren, seltener übergewichtigen, häufiger weiblichen Patienten mit einem größeren Anteil von traumatischen Knorpelschäden an der Rückfläche der Patella. Den Gegenpart stellen die häufig älteren und häufiger übergewichtigen, zumeist männlichen Patienten mit degenerativen Knorpelschäden der Femurkondylen dar. Eine ganze Reihe von Untersuchungen zeigen im Vergleich zur femoralen Therapie schlechtere Ergebnisse für die Behandlung von retropatellaren Knorpelschäden (Hangody und Füles 2003; Baltzer et al. 2016; Ollat et al. 2011; Pánics et al. 2012; Niethammer et al. 2021). Der Therapieerfolg erscheint wesentlich von der Mitbehandlung eines patellofemorales Malalignements oder einer Instabilität abzuhängen (Migliorini et al. 2022a). Gegenstand des Diskurses ist zudem das geeignetste Verfahren zur Therapie eines retropatellaren Knorpelschadens. Fallserien dokumentieren die Anwendung der Matrix-BMS (Waltenspül et al. 2021;

Tradati et al. 2020) und der ACT (Niemeyer et al. 2008; Ebert et al. 2015; Buda et al. 2019) mit verbesserten funktionellen Ergebnissen und reduziertem Schmerz. Wenngleich die Mehrheit der veröffentlichten Studien zur patellofemorale Knorpeltherapie mit ACT durchgeführt wurde, gibt es keine klare Empfehlung für eine Methode zur Behandlung retropatellarer Knorpelschäden, ebenso fehlen vergleichende Studien zwischen Matrix-BMS und ACT (Migliorini et al. 2022a). In einer vergleichenden Studie ergaben sich an einer relativ kleinen Studienpopulation Hinweise einer Überlegenheit von Matrix-BMS gegenüber einer einfachen BMS (Migliorini et al. 2021). Die Auswertung des Knorpelregisters zeigt, dass im Bereich der Patella überproportional häufig die ACT angewendet wird (68,0 % der Fälle). Im Vergleich deutlich seltener wird die ACT im Bereich der Femurkondylen angewendet (43,7 % der Fälle). Dies lässt den Schluss zu, dass die behandelnden Ärzte von einer höheren Wirksamkeit der ACT im Bereich der Patella im Vergleich zu den alternativen Verfahren ausgehen. Weitere Verfahren wie die BMS, das Débridement oder die TCP werden relativ häufiger im Bereich der Femurkondylen angewendet. Dies lässt sich mit der höheren Rate degenerativer Knorpelschäden und älteren Patienten in dieser Gruppe erklären. Vergleichende Studien zur Begründung dieses Vorgehens fehlen jedoch bisher. Das Knorpelregister sollte genutzt werden, um speziell die Ergebnisse von chirurgischen Therapietechniken bei retropatellaren Knorpelschäden getrennt von femorotibialen Knorpelschäden, zu untersuchen.

5.12 Betrachtungen zu den Operationsmethoden

Zentraler Bestandteil der Handlungsempfehlungen zu knorpelregenerativen Operationsverfahren und des Deutschen KnorpelRegisters ist der Vergleich und die Beziehung zwischen den verschiedenen Operationstechniken. Dabei wird eine Differenzierung der Indikation in erster Linie an der Größe des zu behandelnden Defektes vorgenommen. Zum Teil spielen weitere Faktoren, wie die Beteiligung des subchondralen Knochens am Defekt oder das Alter und der sportliche Anspruch des Patienten eine Rolle bei der Wahl des therapeutischen Verfahrens (Niemeyer et al. 2016; Niemeyer et al. 2018; Niemeyer et al. 2022a; Behrens et al. 2004). In den folgenden Abschnitten werden

die Erkenntnisse zur Anwendung der verschiedenen Verfahren aus dem Deutschen KnorpelRegister mit der aktuellen Literatur verknüpft dargestellt.

5.12.1 ACT

Die ACT ist mit 53 % aller registrierten Eingriffe das mit Abstand häufigste dokumentierte Verfahren im Deutschen KnorpelRegister. Eine mögliche Überrepräsentation wurde bereits diskutiert. Der häufige Einsatz der ACT ist jedoch auch mit der Studienlage zu erklären. Die ACT ist das am besten untersuchte knorpelregenerative Verfahren. In vergleichenden Studien konnte die Überlegenheit der ACT gegenüber BMS-Verfahren gezeigt werden (Saris et al. 2008; Saris et al. 2014; Brittberg et al. 2018b). Es liegen weiterhin Untersuchungen zu stabilem Langzeiterfolg über 10 bis 20 Jahre bei einer Therapie mit der ACT vor (Peterson et al. 2010). Gleichzeitig gilt die ACT als das aufwändigste und kostenintensivste Therapieverfahren, denn für eine ACT sind immer zwei operative Eingriffe notwendig, die Chondrozyten müssen in einem externen Labor expandiert werden und die Anwendung des Verfahrens ist an arzneimittelrechtliche Auflagen gebunden, die nur von zertifizierten Chirurgen erfüllt werden können (Armoiry et al. 2019). So lässt sich die Empfehlung des Einsatzes dieses Verfahrens insbesondere bei größeren Defekten erklären (Niemeyer et al. 2013; Niemeyer et al. 2016; Becher et al. 2018; Hinckel et al. 2021). Insbesondere vor dem Hintergrund, dass im Zeitraum der Datenerfassung für die in dieser Arbeit ausgewerteten Patienten des Knorpelregisters die Handlungsempfehlungen aus den Jahren 2016 und 2018 galten (Niemeyer et al. 2016; Niemeyer et al. 2018), ist es folgerichtig, dass die mit einer ACT behandelten Knorpeldefekte im Durchschnitt die mit Abstand größte Fläche hatten (4,4 cm²). In den Handlungsempfehlungen von 2018 gab es zusätzlich den Verweis, dass die ACT bei jungen und aktiven Patienten auch bei kleineren Defekten eingesetzt werden sollte (Niemeyer et al. 2018). Es spiegelt sich ebenfalls im Knorpelregister wider, dass das durchschnittliche Alter und der durchschnittliche BMI bei Patienten, die mit einer ACT behandelt wurden, deutlich geringer war als bei Patienten, die mit anderen Verfahren therapiert wurden. Es lässt sich aus diesen Beobachtungen ableiten, dass die ACT insbesondere dann eingesetzt wird, wenn größere Defekte in Kombination mit vorteilhaften Rahmenbedingungen und

erwartbar höherem Anspruch der Patienten vorliegen. Weiterhin zeigt die Darstellung der Indikationsstellung in Abhängigkeit von Defektgröße und Alter (Abb. 21), dass die Indikationsstellung bei der ACT enger auf größere Defekte und jüngere Patienten begrenzt ist, als die Indikationsstellung bei BMS und Matrix-BMS. Zuletzt wurde die minimale Defektgröße zur Indikation einer ACT auf 2 cm² reduziert (Niemeyer et al. 2022a). Dies geschah insbesondere auf Grundlage einer Kosteneffizienzanalyse, die zeigt, dass ab 2 cm² Defektgröße die Gesamtkosten für das Gesundheitssystem bei einer ACT geringer als bei einer BMS sind (Armoiry et al. 2019). Diese Entwicklung hatte sich im Knorpelregister abgezeichnet, denn ein Viertel der behandelten Patienten mit Knorpeldefekten unter 2,0 cm² wurde bereits vor der Aktualisierung der Handlungsempfehlung mit einer ACT versorgt. Mutmaßlich ist die untere Grenze der Indikationsstellung für eine ACT jetzt erreicht. In den kommenden Jahren wird insbesondere die Abgrenzung zum Einsatz der Matrix-BMS und neuartigen Verfahren aus dem Bereich der Minced-Cartilage Implantation zu klären sein. Weiterhin die Ausdehnung der Indikation auf ältere Patienten und die Grenzen des Einsatzes im Bereich der Früharthrose (Brittberg et al. 2016).

5.12.2 Matrix-BMS

Die Matrix-BMS wurde in den vergangenen Jahren als alternative Therapieoption zunehmend etabliert. Während sie in den Handlungsempfehlungen aus dem Jahr 2016 nicht berücksichtigt wurde (Niemeyer et al. 2016), wurde sie im Jahr 2018 erstmals als neuartige Methode mit Potential zum Einsatz im Grenzbereich zwischen ACT und BMS empfohlen (Niemeyer et al. 2018). In einer Metaanalyse konnte die Überlegenheit der Matrix-BMS gegenüber BMS-Verfahren bei der Therapie von Knorpeldefekten des Kniegelenkes gezeigt werden (Kim et al. 2020). Im Vergleich zur ACT zeigte sich im kurzfristigen Follow-up über 2 Jahre kein signifikanter Unterschied (Fossum et al. 2019). Dass diese Methode erst seit kürzerer Zeit an Bedeutung gewinnt, kann die vergleichsweise geringe Zahl an registrierten Anwendungen im Knorpelregister erklären. Die Defektgröße und die patientenspezifischen Faktoren wie Alter und BMI ordnen sich dabei zwischen der ACT und der BMS ein. Infolge der verbesserten Evidenz wird die

Matrix-BMS in den aktuellsten Handlungsempfehlungen als Standardmethode für Knorpeldefekte zwischen 1 und 4,5 cm² eingeführt und tritt somit für einen großen Teil der zu behandelnden Knorpeldefekte in direkte Konkurrenz zur ACT (Niemeyer et al. 2022a). In einer aktuellen Metaanalyse wurde erstmals die Überlegenheit der Matrix-BMS gegenüber der ACT zur Behandlung von Knorpelschäden des Kniegelenkes postuliert (Migliorini et al. 2022b), sodass in Zukunft die überragende Bedeutung der ACT nicht nur durch hohe Kosten und regulatorische Hürden, sondern auch durch gleichwertige oder bessere Ergebnisse der Matrix-BMS in Frage gestellt werden könnte.

5.12.3 BMS

Die reinen BMS-Verfahren werden in den Handlungsempfehlungen zunehmend restriktiv empfohlen. Über die letzten Jahre hat sich die Empfehlung für den Einsatz dieser Methode von Defekten bis zu 4,0 cm² (Niemeyer et al. 2016) auf Defekte unter 2 cm² reduziert (Niemeyer et al. 2022a). Gründe hierfür sind die Ergebnisse vergleichender klinischer Studien und Metaanalysen, die ein schlechteres Ergebnis nach BMS im Vergleich zur ACT (Saris et al. 2008; Saris et al. 2014; Brittberg et al. 2018a; Vanlauwe et al. 2011; Hoburg et al. 2021; Saris et al. 2009) und zur Matrix-BMS (Kim et al. 2020) zeigen. Während die Ergebnisse randomisierter vergleichender Studien an kleineren Defekten durchaus auch eine Wirksamkeit der BMS nachweisen, haben sich besonders die Defektgröße (Mithoefer et al. 2009; Goyal et al. 2013), ein höheres Patientenalter (Kreuz et al. 2006) und ein längerer Zeitraum der Nachuntersuchung als limitierende Faktoren für das Ergebnis nach BMS herausgestellt. Bei größeren Defekten steigt bei BMS die Rate an Revisionseingriffen und hebt somit die Kosteneffizienz auf (Niemeyer et al. 2019). Einen Grund für die schlechteren Ergebnisse nach BMS stellt die Qualität der Defektfüllung nach Mikrofrakturierung (MFx) dar. Das durch die MFx induzierte Regeneratgewebe besitzt im Vergleich zum nativen Knorpel meist nur fibrocartilaginären Charakter mit unterschiedlicher histomorphologischer Struktur. So ist z.B. der Anteil vom Kollagen Typ 2 und wasserbindendem Proteoglykanen deutlich geringer, was die Widerstandskraft dieses bindegewebigen Knorpels gegenüber Scherkräften reduziert und die höhere Versagensrate erklären kann (Fortier et al. 2012). Ferner wird durch die

Perforation der Knochengrenzlamelle eine Veränderung des subchondralen Knochens herbeigeführt. So können persistierende Knochenmarködeme, eine vermehrte Sklerose und die Ausbildung von Knochenzysten sowie intraläsionale Osteophyten mit einer Häufigkeit von 10-99 % auftreten. Zwei Jahre nach MFX konnte bei 62 % der Patienten eine Volumenzunahme der subchondralen Grenzlamelle nachgewiesen werden. Als Folge können veränderte biomechanische Belastungen auf den Regeneratknorpel angenommen werden. In einer prospektiven Studie wiesen 93 % der Patienten, bei denen eine Revision nach MFX notwendig war, derart pathologische Veränderungen des subchondralen Knochens auf (Mithoefer et al. 2016). Als weitere Ursachen werden der vermehrte subchondrale Knochenkontakt bei größeren Defekten, der eine Regeneration verhindert und die Bildung von intraläsionalen Osteophyten nach BMS vermutet (Orth et al. 2013). Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, zeigt sich die durchschnittlich behandelte Defektgröße kleiner als bei ACT oder Matrix-BMS. Es fällt jedoch eine große Standardabweichung, sowohl bei Defektgröße, als auch bei Alter und BMI der behandelten Patienten auf. Auch die grafische Übersicht (Abb. 21) zeigt, dass die BMS bei kleinen und großen Defekten, sowie jungen und älteren Patienten eingesetzt wurde. Gerade für die BMS werden die Handlungsempfehlungen in vielen Fällen ignoriert. Dies kann auch damit zusammenhängen, dass die BMS, die nach aktueller Empfehlung als Mikrodrilling mit Hilfe eines 1,2 mm K-Drahtes durchgeführt wird, minimalinvasiv, kostengünstig, schnell und technisch simpel durchgeführt werden kann. Die Folge könnte sein, dass die BMS auch als Salvage-Procedure nach dem Motto „besser als nichts“ durchgeführt wird, obwohl sie gemäß den Handlungsempfehlungen nicht indiziert ist. Dies ist kritisch zu sehen, da nachweislich die Ergebnisse besser geeigneter Knorpelverfahren im Rahmen von Revisionseingriffen nach vorausgegangener BMS schlechtere Ergebnisse zeigen (Pestka et al. 2012).

5.12.4 Débridement

Das Débridement ist eine technisch einfache, kostengünstige und wenig standardisierte chirurgische Knorpeltherapie (Anderson et al. 2017). Der für die Therapie verwendete arthroskopische Shaver gehört zu den Standardinstrumenten jeder

Kniegelenkarthroskopie. In der Regel wird bei einem Débridement die veränderte Knorpeloberfläche geglättet, indem lockere Anteile des Knorpels entfernt werden. Die Rationale ist eine Verringerung von Scherkräften durch die unebene Knorpeloberfläche auf den Knorpel (Gelse et al. 2018). Im Deutschen KnorpelRegister sind 5 % der registrierten Eingriffe ein Débridement, d.h. dieses Verfahren spielt im Register eine untergeordnete Rolle. Es ist wahrscheinlich, dass in der Praxis ein Knorpeldébridement, insbesondere als Begleiteingriff von anderen arthroskopischen Kniegelenkoperationen, deutlich häufiger durchgeführt wird. Ein höherer Grad des Defektes nach ICRS hat einen negativen Einfluss auf das Ergebnis nach Débridement (Anderson et al. 2017), folgerichtig ist das Débridement bei Knorpelschäden Grad I oder II nach ICRS das am häufigsten angewendete Verfahren (Abb. 22). Allerdings kann auch dies diskutiert werden, da gemäß der aktuellen Handlungsempfehlungen (Niemeyer et al. 2022a) eigentlich in diesen Fällen keine chirurgische Therapie indiziert ist. Eine Auswertung des Knorpelregisters zeigte eine Verbesserung des KOOS nach 12 Monaten in allen Subscores, sowohl für Defekte unter als auch über 2 cm². In Kombination mit einer Meniskusresektion zeigte sich bei großen Defekten keine Verbesserung der Funktion, weiterhin konnte in keiner Gruppe der Schmerz signifikant reduziert werden (Weißberger et al. 2020). Die Beurteilung der Effektivität des Débridements fällt auch deshalb schwer, weil es in der Regel als ergänzender Eingriff zu einer Operation der Menisken oder Bandinstabilitäten durchgeführt und untersucht wird (Spahn et al. 2010; Gelse et al. 2018). Im Knorpelregister zeigt sich zudem, dass in der Regel Knorpeldefekte bei älteren Patienten mit höherem BMI und Defekte im Bereich der Femurkondylen mit einem Débridement behandelt wurden (Abb. 23 und Tab. 5). Bezüglich der behandelten Defektgröße fällt auf, dass diese mit durchschnittlich 3,2cm² größer war als bei BMS und Matrix-BMS. Dies lässt darauf schließen, dass das Débridement insbesondere bei degenerativen, teilweise größeren Knorpelschäden eingesetzt wird. Es ist eine Technik, die häufiger auch im Grenzbereich zur Osteoarthrose Anwendung findet. Gerade bei Vorliegen einer Osteoarthrose hat eine im Jahr 2008 im New England Journal of Medicine hochrangig publizierte Studie jedoch keinen Vorteil eines Knorpeldébridements gegenüber konservativer Therapie gezeigt (Kirkley et al. 2008). Zusammenfassend zeigt

das Débridement einen positiven Effekt bei der Anwendung bei begrenzten fokalen Defekten, die Wirksamkeit in der häufig anzutreffenden Kombination mit Meniskusresektion und bei beginnender Arthrose ist jedoch nicht belegt. Die Ergebnisse der im Deutschen KnorpelRegister registrierten Débridements wurde bereits ausgewertet. Die Autoren zeigten postoperativ eine signifikant verbesserte Funktion der operierten Kniegelenke gemessen durch den KOOS. Einschränkend wurde angemerkt, dass es zu keiner signifikanten Schmerzreduktion der behandelten Patienten kam und eine Subgruppenanalyse zeigte keine signifikante Verbesserung durch das Débridement in Verbindung mit einer partiellen Meniskusresektion (Weißenberger et al. 2020).

5.12.5 Thermochoondroplastik

Die Thermochoondroplastik, oder genauer die bipolare radiofrequenzbasierte Chondroplastik, ist ein Verfahren, bei dem mit einem temperaturgesteuerten bipolaren Gerät eine konstante Wärmeapplikation von maximal 50 °Celsius auf den Knorpelschaden aufgebracht wird (Wienecke und Lobenhoffer 2003). Die im Deutschen KnorpelRegister mit diesem Verfahren therapierten Patienten waren am ältesten (48,0 Jahre) und hatten den höchsten BMI (29,3 kg/m²) aller Verfahren. Zugleich war die durchschnittlich behandelte Defektgröße mit 3,5 cm² deutlich größer als bei BMS- und Matrix-BMS-Verfahren. Es zeigen sich auch hier Hinweise für einen Einsatz insbesondere bei degenerativen Knorpelschäden im Grenzbereich zur Osteoarthrose. Interessant ist, dass die TCP in den Empfehlungen der DGOU nicht erwähnt wird. Es liegen jedoch vergleichende Studien zur Wirksamkeit der TCP vor. So haben Spahn et al. an 60 Patienten, mit symptomatischen drittgradigem Knorpelschaden an der medialen Femurkondyle und konsekutivem medialen Meniskusriss die Ergebnisse nach mechanischem Shaver-Débridement und TCP ausgewertet. Bei vergleichbaren Gruppen und präoperativen funktionellen Scores zeigte sich, ein Jahr postoperativ nach TCP ein signifikant besserer Tegner-Score (4,1 +/- 0,8 vs. 2,8 +/- 0,6, P < 0,001), sowie bessere KOOS-Subscores für Schmerzen, Symptome, Aktivitäten des täglichen Lebens und Lebensqualität in der TCP-Gruppe (81,1 +/- 8 vs. 59,4 +/- 12,8; 80,7 +/- 7,5 vs. 59,6 +/- 7,5; 81,5 +/- 6,5 vs. 60,1 +/- 6,9; 80 +/- 10 vs. 61,3 +/- 12,5; P < 0,001). Nach TCP nahmen

die Patienten signifikant weniger NSARs ein (2 % vs. 23 %; $P=0,026$) (Spahn et al. 2008). Diese Ergebnisse konnten auch in einer mittelfristigen Nachuntersuchung nach 4 Jahren, sowie einer Nachuntersuchung nach 10 Jahren im langfristigen Verlauf bestätigt werden (Spahn et al. 2010; Spahn et al. 2016). Einschränkend muss erwähnt werden, dass bei diesen Untersuchungen lediglich Knorpelschäden Grad III nach ICRS eingeschlossen wurden und zur 10-Jahres-Nachuntersuchung aufgrund von Revisionen, Konversionen zu Knieendoprothesen und Lost-to-follow-up lediglich 22 Patienten eingeschlossen wurden. In diesem Kollektiv war der KOOS-Score nach 10 Jahren in der TCP-Gruppe höher. Insgesamt postulierten Spahn et al. die Überlegenheit der TCP gegenüber dem Débridement (Spahn et al. 2016). Als weitere Limitation muss erwähnt werden, dass lediglich ein Vergleich zum Débridement gezogen wurde, ein Verfahren, das wie oben erwähnt selbst deutliche Limitationen in der Wirksamkeit aufweist. Die Ergebnisse der im Deutschen KnorpelRegister behandelte Patientenkohorte, welche aus älteren Patienten mit relativ großen Knorpelschäden besteht, sollte unbedingt zur besseren Abschätzung des Behandlungserfolges ausgewertet werden.

5.12.6 OCT

Die OCT spielt im Deutschen KnorpelRegister eine untergeordnete Rolle. Insgesamt wurde sie in 105 Fällen eingesetzt, und der Einsatz beschränkt sich auf kleine Defekte unter $2,5 \text{ cm}^2$. Das entspricht den Vorgaben der Handlungsempfehlungen (Niemeyer et al. 2022a). Diese Beschränkung beruht auf der Beobachtung, dass es bei der Behandlung von größeren Defekten, die die Transplantation von mehreren osteochondralen Zylindern erfordern, zu insuffizienter Knorpelheilung im Grenzbereich zwischen den Transplantatzylindern kommt (Bentley et al. 2012). Der Einsatz der OCT wird zunehmend auf den Spezialfall eines kleinen Knorpeldefektes mit knöcherner Beteiligung beschränkt.

5.13 Entwicklung im Wandel der Zeit

Die Empfehlungen zur knorpelregenerativen Therapie unterliegen einem ständigen Wandel. Die Betrachtung der Jahre 2015 - 2020, beschränkt auf Patienten aus Kliniken, die in jedem Jahr Patienten eingepflegt haben, zeigt, dass es in diesem Zeitraum einen deutlichen Rückgang der BMS-Verfahren zugunsten der ACT gegeben hat (Abb. 28). Dies

geht einher mit der Ausdehnung der Indikation für die ACT auf kleinere Knorpeldefekte (Niemeyer et al. 2018) und der Veröffentlichung von vergleichenden Studien, die die Überlegenheit der ACT im Vergleich zu BMS-Verfahren dokumentieren (Saris et al. 2014; Brittberg et al. 2018a) und zeigt, wie die Wissenschaft direkten Einfluss auf das Handeln eines großen Anteils klinisch tätiger Ärzte hat. Vor dem Hintergrund der verbesserten Evidenz für die Matrix-BMS und der Einführung als Standardmethode in den neuesten Handlungsempfehlungen (Niemeyer et al. 2022a) wird in den kommenden Jahren zu beobachten sein, inwiefern, und wie schnell, sich die Anteile der bevorzugten Therapiemethode im Knorpelregister erneut verschieben.

5.14 Schlussfolgerung

In den vergangenen Jahren ist eine Tendenz zur Ausweitung der Indikation für die chirurgische Knorpeltherapie zu beobachten. Dies zeigt sich in der konsequenten Behandlung von Knorpelschäden degenerativer Genese und dem Aufweichen der Altersgrenze. Es fällt jedoch auf, dass ältere Patienten deutlich seltener mit teuren, zellbasierten Verfahren therapiert werden. Faktoren, die vom Patienten beeinflusst werden könnten, wie das Anstreben von Normalgewicht oder Nikotinkarenz sind in der täglichen Praxis hingegen keine Voraussetzung für eine operative Knorpelregeneration. Degenerative Veränderungen wie subtotaler Meniskusverlust und höhergradige Schädigung der korrespondierenden Gelenkfläche werden kritisch bewertet und führen dazu, dass diese Patienten nur selten chirurgisch therapiert werden. Auswertungen der Ergebnisse aus dem Deutschen KnorpelRegister werden in Zukunft zeigen, ob die vorgenannten Vorgehensweisen bezüglich der Indikationsstellung zu knorpelregenerativen Eingriffen korrekt sind.

Bezüglich der Wahl des geeigneten Operationsverfahrens hat sich in den vergangenen Jahren, sowohl in den Handlungsempfehlungen, als auch im Deutschen KnorpelRegister die ACT in vielen Bereichen durchgesetzt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen neben der Defektgröße insbesondere Revisionseingriffe und Eingriffe an retropatellaren Knorpelschäden die Verwendung der im Vergleich zu anderen Verfahren aufwändiger und in der initialen Verwendung relativ teuren Technik triggern. Weniger häufig wird die

ACT zugunsten von BMS, Débridement und TCP hingegen bei älteren Patienten und gleichzeitigem Vorliegen von degenerativen Veränderungen eingesetzt. Dieses Vorgehen wird insbesondere vor dem Hintergrund des demografischen Wandels mit einer erwartbaren Zunahme von älteren Patienten mit hohem funktionellen Anspruch weiter geprüft werden müssen.

In den kommenden Jahren wird interessant zu beobachten sein, ob die erst kürzlich in den Handlungsempfehlungen etablierte Matrix-BMS auch im Deutschen KnorpelRegister häufiger dokumentiert wird. Im ausgewerteten Zeitraum wurde dieses Verfahren noch relativ selten angewendet und war eher bei der Behandlung von Patienten mit degenerativen Veränderungen im Gelenk wie Meniskusverlust oder multiplen Knorpelschäden gefragt. Es wird demnach in der täglichen Praxis noch nicht als gleichwertige Alternative zur ACT bei der Behandlung von begrenzten Knorpelschäden im Bereich 2 - 4,5 cm² gesehen.

Die Beschränkung auf die Defektgröße als Kriterium zur Auswahl eines geeigneten Verfahrens erscheint insgesamt zu eindimensional. Es ist deshalb zu begrüßen, dass weitere Faktoren wie Meniskusstatus, Zustand der korrespondierenden Gelenkfläche oder Voroperationen bei der Wahl des Therapieverfahrens berücksichtigt werden. Zukünftige Auswertungen des Deutschen KnorpelRegisters können für bestimmte Konstellationen weitere Evidenz liefern.

Zuletzt wird es in den kommenden Jahren spannend sein zu beobachten, wie die aktuell häufig diskutierten Minced-Cartilage Verfahren im Vergleich zu den etablierten Verfahren abschneiden. Zu diesem Verfahren lagen in den ausgewerteten Daten noch keine Ergebnisse vor.

6. Zusammenfassung

Begrenzte Knorpelschäden sind ein häufiger Befund im Rahmen von Arthroskopien des Kniegelenkes. Neben Gelenkschmerzen und Funktionsverlust sind diese mit erhöhter Inzidenz einer Gonarthrose vergesellschaftet. Es stehen eine Reihe von Therapieansätzen für Knorpelschäden des Kniegelenkes zur Verfügung. Neben oraler Medikation mit Chondroitin oder Vitamin D, sind dies Analgetika und intraartikuläre Injektionen mit Hyaluronsäure oder platelet-rich Plasma (PRP). Weiterhin stehen verschiedene operative Verfahren zur chirurgischen Therapie von begrenzten Knorpelschäden des Kniegelenkes zur Verfügung. Die Indikationsstellung und Wahl des Verfahrens wird vor dem Hintergrund der aktuellen Evidenz regelmäßig in Handlungsempfehlungen der Fachgesellschaften zusammengefasst. Zunächst wurde die Indikation zu knorpelregenerativen Verfahren auf begrenzte traumatische Knorpeldefekte bei jungen Patienten eingeschränkt, in den vergangenen Jahren zeigt sich jedoch ein Trend zur Ausweitung der Indikation. Die Handlungsempfehlungen zur Wahl des geeigneten Therapieverfahrens orientieren sich an der Größe des Defektes. Für kleinere Defekte sind in erster Linie knochenmarkstimulierende Verfahren wie Mikro- oder Nanofrakturierungen vorgesehen, die um den Einsatz einer Kollagenmembran zur temporären Fixierung der eingewanderten Zellen aus dem Knochenmark erweitert werden können. Für größere Knorpeldefekte wird die autologe Chondrozytentransplantation (ACT) empfohlen. Die ACT ist das am besten wissenschaftlich untersuchte Verfahren. Weitere chirurgische, knorpelregenerative Therapiemethoden sind das Débridement, die Thermochoondroplastik (TCP) und die osteochondrale Transplantation (OCT). Im Deutschen KnorpelRegister werden seit dem Jahr 2013 chirurgische Knorpeltherapieverfahren gemonitort. Die vorliegende Arbeit ist eine Auswertung zur Indikationsstellung und Auswahl des geeigneten Therapieverfahrens in Abhängigkeit von patientenspezifischen und verletzungsspezifischen Faktoren.

Bezüglich der Indikationsstellung zeigte sich, dass das Durchschnittsalter behandelter Patienten bei 37 Jahren lag und ein Viertel der behandelten Patienten älter als 47 Jahre

war. Bei 60 % der behandelten Patienten wurde Übergewicht festgestellt, bei einem Drittel der Übergewichtigen lag ein starkes Übergewicht mit einem BMI über 30 kg/m² vor. Der Großteil der behandelten Knorpelschäden war degenerativer Genese (54,7 %), im Vergleich dazu lagen seltener traumatische Knorpelschäden (21,4 %) vor. Während in 59,0 % der Behandlungen der korrespondierende Knorpel intakt war, wurde in 31,9 % der Fälle eine Schädigung Grad I oder II nach ICRS und in 6,6 % der Fälle eine höhergradige Knorpelschädigung toleriert. Intakte Menisken lagen in 53,8 % der Fälle vor, in 17,9 % der Fälle lag eine Teilresektion von weniger als einem Drittel und in 7,6 % von mehr als einem Drittel der Meniskussubstanz vor.

Die Auswertung bezüglich der Wahl des geeigneten Therapieverfahrens ergab, dass das am häufigsten registrierte Verfahren im Deutschen KnorpelRegister die ACT war (52,4 %). Weitere registrierte Verfahren waren BMS (18,4 %), ACT mit Spongiosaplastik (10,0 %), Matrix-BMS (8,3 %), Débridement (4,7 %), TCP (4,2 %) und OCT (2,0 %). Bezüglich der Wahl des geeigneten Verfahrens zeigte sich, dass prinzipiell die ACT bei größeren (Mittelwert \pm Standardabweichung: $4,4 \pm 2,3$ cm²) und die BMS-Verfahren bei kleineren ($2,1 \pm 2,0$ cm²) Knorpeldefekten eingesetzt wurden, jedoch gab es eine große Varianz. Innerhalb des Mittelwertes \pm der zweifachen Standardabweichung für BMS-Verfahren lagen Defekte von 0,25 bis 7,5 cm², gleichzeitig wurde bei 21,2 % der Defekte mit einer Größe von weniger als 2,0 cm² entgegen der Handlungsempfehlung eine ACT durchgeführt. Unabhängige Variablen, die zum Einsatz einer ACT bei kleinen Knorpeldefekten führten, waren Voroperationen und Defekte an Patella oder Trochlea. Unabhängige Faktoren, die bei kleinen Defekten den Einsatz eines BMS-Verfahrens begünstigten, waren höheres Patientenalter, korrespondierende Knorpelschäden und bestimmte Begleitoperationen wie Bandplastiken, Meniskustherapien und Osteotomien. Für ältere Patienten fiel eine veränderte Verteilung der häufig angewendeten Therapieverfahren auf. Während die ACT bei Patienten über 47 Jahren deutlich seltener eingesetzt wurde, wurden BMS-Verfahren, Débridement und TCP vor allem in dieser Altersgruppe eingesetzt.

Im Unterschied zu den ersten Handlungsempfehlungen zum Einsatz von chirurgischen, knorpelregenerativen Eingriffen zeigte diese aktuelle Analyse, dass die Indikation auf

degenerative Defekte ausgeweitet wurde. Übergewicht stellt ebenso wie höheres Alter keine Kontraindikation für einen knorpelregenerativen Eingriff dar. Während leichtgradige korrespondierende Knorpelschäden und partieller Meniskusverlust toleriert werden, stellen auch Kissing-Lesions und subtotaler Meniskusverlust keine strikte Kontraindikation für eine operative Therapie des Knorpels dar. Es fällt jedoch auf, dass fortschreitende degenerative Veränderungen des Gelenkes den Einsatz von BMS-Verfahren wahrscheinlicher, und den Einsatz einer ACT weniger wahrscheinlich machen. Ebenso werden ältere Patienten häufiger mit, gemäß der aktuellen Literatur, im Vergleich weniger potenten, aber günstigeren Methoden wie BMS, Débridement oder TCP behandelt als jüngere Patienten, welche verhältnismäßig häufiger eine ACT erhalten. Bezüglich der Wahl des geeigneten Therapieverfahrens für einen Knorpeldefekt ist die Indikationsgrenze für eine ACT zuletzt auf 2 cm² reduziert worden. Durch die vorliegende Analyse der Daten aus dem Deutschen KnorpelRegister konnte gezeigt werden, dass die ACT regelmäßig auch bei Defekten unter 2,0 cm² angewendet wurde. Es entsteht der Eindruck, dass BMS-Verfahren häufig im Rahmen von bereits geschädigten Gelenken und bei älteren Patienten eingesetzt wurden, und eine ACT bei diesen Patienten zurückhaltend eingesetzt wurde. In Zukunft muss geprüft werden, ob die Zurückhaltung bei der Indikation zur ACT bei älteren Patienten und degenerativen Veränderungen gerechtfertigt ist, ob die Matrix-BMS auch im klinischen Alltag eine Alternative zur ACT bei mittelgroßen Knorpelschäden wird, ob das Tolerieren von Übergewicht bei der Indikationsstellung gerechtfertigt ist, ob weitere Kriterien neben der Defektgröße die Wahl des Therapieverfahrens beeinflussen sollten und welche Rolle die zuletzt vermehrt eingesetzte Minced-Cartilage Implantation in Zukunft spielen wird.

7. Literaturverzeichnis

Accadbled, F.; Vial, J.; Sales de Gauzy, J. (2018): Osteochondritis dissecans of the knee. In: *Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR* 104 (1S), S97-S105. DOI: 10.1016/j.otsr.2017.02.016.

Agneskirchner, Jens D.; Brucker, Peter; Burkart, Andreas; Imhoff, Andreas B. (2002): Large osteochondral defects of the femoral condyle: press-fit transplantation of the posterior femoral condyle (MEGA-OATS). In: *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 10 (3), S. 160–168. DOI: 10.1007/s00167-001-0259-6.

Ahlbäck, S. (1968): Osteoarthritis of the knee. A radiographic investigation. In: *Acta radiologica: diagnosis, Suppl* 277:7-72.

Akatsu, Yorikazu; Enomoto, Takahiro; Yamaguchi, Satoshi; Tahara, Masamichi; Fukawa, Taisuke; Endo, Jun et al. (2019): Age-dependent differences in response to partial-thickness cartilage defects in a rat model as a measure to evaluate the efficacy of interventions for cartilage repair. In: *Cell and tissue research* 375 (2), S. 425–435. DOI: 10.1007/s00441-018-2914-y.

Albrecht, F. H. (1983): Closure of joint cartilage defects using cartilage fragments and fibrin glue. In: *Fortschritte der Medizin* 101 (37), S. 1650–1652.

Altman, Roy D.; Bedi, Asheesh; Karlsson, Jon; Sancheti, Parag; Schemitsch, Emil (2016): Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. In: *The American journal of sports medicine* 44 (8), S. 2158–2165. DOI: 10.1177/0363546515609599.

Anderson, Devon E.; Rose, Michael B.; Wille, Aaron J.; Wiedrick, Jack; Crawford, Dennis C. (2017): Arthroscopic Mechanical Chondroplasty of the Knee Is Beneficial for Treatment of Focal Cartilage Lesions in the Absence of Concurrent Pathology. In: *Orthopaedic journal of sports medicine* 5 (5), 2325967117707213. DOI: 10.1177/2325967117707213.

Arden, Nigel; Nevitt, Michael C. (2006): Osteoarthritis: epidemiology. In: *Best practice & research. Clinical rheumatology* 20 (1), S. 3–25. DOI: 10.1016/j.berh.2005.09.007.

Armoiry, Xavier; Cummins, Ewen; Connock, Martin; Metcalfe, Andrew; Royle, Pamela; Johnston, Rhona et al. (2019): Autologous Chondrocyte Implantation with Chondrosphere for Treating Articular Cartilage Defects in the Knee: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. In: *Pharmacoeconomics* 37 (7), S. 879–886. DOI: 10.1007/s40273-018-0737-z.

- Arøen, Asbjørn; Løken, Sverre; Heir, Stig; Alvik, Elling; Ekeland, Arne; Granlund, Odd G.; Engebretsen, Lars (2004): Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies. In: *The American journal of sports medicine* 32 (1), S. 211–215. DOI: 10.1177/0363546503259345.
- Bae, Dae Kyung; Yoon, Kyoung Ho; Song, Sang Jun (2006): Cartilage healing after microfracture in osteoarthritic knees. In: *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 22 (4), S. 367–374. DOI: 10.1016/j.arthro.2006.01.015.
- Baltzer, A. W. A.; Ostapczuk, M. S.; Terheiden, H. P.; Merk, H. R. (2016): Good short- to medium-term results after osteochondral autograft transplantation (OAT) in middle-aged patients with focal, non-traumatic osteochondral lesions of the knee. In: *Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR* 102 (7), S. 879–884. DOI: 10.1016/j.otsr.2016.06.004.
- Bannuru, R. R.; Natov, N. S.; Dasi, U. R.; Schmid, C. H.; McAlindon, T. E. (2011): Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis. In: *Osteoarthritis and cartilage* 19 (6), S. 611–619. DOI: 10.1016/j.joca.2010.09.014.
- Becher, Christoph; Landgraeber, Stefan; Fickert, Stefan; Niemeyer, Philipp; Angele, Peter (2018): Behandlung von Knorpelschäden an Knie, Sprunggelenk und Hüfte Zusammenfassung der Empfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration Guidelines from the group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Traumatology (DGOU). In: *Orthopädische und Unfallchirurgische Praxis* 7, S. 580–587.
- Behrens, P. (2005): Matrixgekoppelte Mikrofrakturierung. In: *Arthroscopie* 18 (3), S. 193–197. DOI: 10.1007/s00142-005-0316-0.
- Behrens, P.; Bosch, U.; Bruns, J.; Erggelet, C.; Esenwein, S. A.; Gaissmaier, C. et al. (2004): Indikations- und Durchführungsempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft "Geweberegeneration und Gewebeersatz" zur Autologen Chondrozyten-Transplantation (ACT). In: *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete* 142 (5), S. 529–539. DOI: 10.1055/s-2004-832353.
- Beit Ner, Eran; Nakamura, Norimasa; Lattermann, Christian; McNicholas, Michael James (2021): Knee registries: state of the art. In: *Journal of ISAKOS : joint disorders & orthopaedic sports medicine*. DOI: 10.1136/jisakos-2021-000625.
- Benthien, Jan Philipp; Behrens, Peter (2010): Autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC). A one-step procedure for retropatellar articular resurfacing. In: *Acta orthopaedica Belgica* 76 (2), S. 260–263.

- Benthien, Jan Philipp; Behrens, Peter (2011): The treatment of chondral and osteochondral defects of the knee with autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC): method description and recent developments. In: *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 19 (8), S. 1316–1319. DOI: 10.1007/s00167-010-1356-1.
- Bentley, G.; Biant, L. C.; Vijayan, S.; Macmull, S.; Skinner, J. A.; Carrington, R. W. J. (2012): Minimum ten-year results of a prospective randomised study of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for symptomatic articular cartilage lesions of the knee. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 94 (4), S. 504–509. DOI: 10.1302/0301-620X.94B4.27495.
- Bergink, Arjan P.; Zillikens, M. Carola; Van Leeuwen, Johannes P T M; Hofman, Albert; Uitterlinden, André G.; van Meurs, Joyce B J (2016): 25-Hydroxyvitamin D and osteoarthritis: A meta-analysis including new data. In: *Seminars in arthritis and rheumatism* 45 (5), S. 539–546. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.09.010.
- Berndt, Albert L.; Harty, Michael (2004): Transchondral fractures (osteochondritis dissecans) of the talus. In: *JBS* 86 (6), S. 1336. DOI: 10.2106/00004623-200406000-00032.
- Betz, Volker M.; Holzgruber, Martin; Simon, Johanna; Uhlemann, Felix; Niemeyer, Philipp; Müller, Peter E.; Niethammer, Thomas R. (2023): The Effect of Smoking on the Outcome of Matrix-Based Autologous Chondrocyte Implantation: Data from the German Cartilage Registry. In: *The journal of knee surgery* 36 (2), S. 181–187. DOI: 10.1055/s-0041-1731456.
- Blevins, F. T.; Steadman, J. R.; Rodrigo, J. J.; Silliman, J. (1998): Treatment of articular cartilage defects in athletes: an analysis of functional outcome and lesion appearance. In: *Orthopedics* 21 (7), 761-7; discussion 767-8. DOI: 10.3928/0147-7447-19980701-05.
- Bobić, V. (1996): Arthroscopic osteochondral autograft transplantation in anterior cruciate ligament reconstruction: a preliminary clinical study. In: *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 3 (4), S. 262–264. DOI: 10.1007/BF01466630.
- Brittberg, Mats; Gomoll, Andreas H.; Canseco, José A.; Far, Jack; Lind, Martin; Hui, James (2016): Cartilage repair in the degenerative ageing knee. In: *Acta orthopaedica* 87 (sup363), S. 26–38. DOI: 10.1080/17453674.2016.1265877.
- Brittberg, Mats; Lindahl, Anders; Nilsson, Anders; Ohlsson, Claes; Isaksson, Olle; Peterson, Lars (1994): Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. In: *New england journal of medicine* 331 (14), S. 889–895.

Brittberg, Mats; Recker, David; Ilgenfritz, John; Saris, Daniel B. F. (2018a): Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Five-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. In: *The American journal of sports medicine* 46 (6), S. 1343–1351. DOI: 10.1177/0363546518756976.

Brittberg, Mats; Recker, David; Ilgenfritz, John; Saris, Daniel B. F.; SUMMIT Extension Study Group (2018b): Matrix-applied characterized autologous cultured chondrocytes versus microfracture: five-year follow-up of a prospective randomized trial. In: *The American journal of sports medicine* 46 (6), S. 1343–1351.

Bruyère, Olivier; Burlet, Nansa; Delmas, Pierre D.; Rizzoli, René; Cooper, Cyrus; Reginster, Jean-Yves (2008): Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. In: *BMC Musculoskelet Disord* 9, S. 165. DOI: 10.1186/1471-2474-9-165.

Buckwalter, J. A.; Mankin, H. J. (1998): Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions. In: *Instructional course lectures* 47, S. 477–486.

Buda, Roberto; Baldassarri, Matteo; Perazzo, Luca; Ghinelli, Diego; Pagliuzzi, Gherardo (2019): A useful combination for the treatment of patellofemoral chondral lesions: realignment procedure plus mesenchymal stem cell-retrospective analysis and clinical results at 48 months of follow-up. In: *European journal of orthopaedic surgery & traumatology : orthopedie traumatologie* 29 (2), S. 461–470. DOI: 10.1007/s00590-018-2310-z.

Bumberger, Alexander; Seiferth, Nick Luca; Angele, Peter; Faber, Svea Olivia; Zellner, Johannes; Niemeyer, Philipp (2023): Bipolar Lesions of the Knee Are Associated With Inferior Clinical Outcome Following Articular Cartilage Regeneration. A Propensity Score-Matched Analysis Including 238 Patients of the German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU). In: *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. DOI: 10.1016/j.arthro.2023.02.024.

Bundesausschuss, Gemeinsamer (2022): Abschlussbericht Matrixassoziierte autologe Abschlussbericht zu Chondrozytenimplantation am Kniegelenk bei symptomatischen Knorpelschäden. Bewertungsverfahren gemäß § 135 Absatz 1 SGB V für Methoden in der vertragsärztlichen Versorgung.

Cai, Xiaoyu; Gao, Liang; Cucchiari, Magali; Madry, Henning (2019): Association of Nicotine with Osteochondrogenesis and Osteoarthritis Development: The State of the Art of Preclinical Research. In: *Journal of clinical medicine* 8 (10). DOI: 10.3390/jcm8101699.

Campbell, Kirk A.; Saltzman, Bryan M.; Mascarenhas, Randy; Khair, M. Michael; Verma, Nikhil N.; Bach, Bernard R., JR; Cole, Brian J. (2015): Does Intra-articular Platelet-Rich

Plasma Injection Provide Clinically Superior Outcomes Compared With Other Therapies in the Treatment of Knee Osteoarthritis? A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. In: *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 31 (11), S. 2213–2221. DOI: 10.1016/j.arthro.2015.03.041.

Carballo, Camila B.; Nakagawa, Yusuke; Sekiya, Ichiro; Rodeo, Scott A. (2017): Basic Science of Articular Cartilage. In: *Clinics in sports medicine* 36 (3), S. 413–425. DOI: 10.1016/j.csm.2017.02.001.

Carey, James L.; Wall, Eric J.; Grimm, Nathan L.; Ganley, Theodore J.; Edmonds, Eric W.; Anderson, Allen F. et al. (2016): Novel Arthroscopic Classification of Osteochondritis Dissecans of the Knee: A Multicenter Reliability Study. In: *The American journal of sports medicine* 44 (7), S. 1694–1698. DOI: 10.1177/0363546516637175.

Carnes, J.; Stannus, O.; Cicuttini, F.; Ding, C.; Jones, G. (2012): Knee cartilage defects in a sample of older adults: natural history, clinical significance and factors influencing change over 2.9 years. In: *Osteoarthritis and cartilage* 20 (12), S. 1541–1547. DOI: 10.1016/j.joca.2012.08.026.

Christensen, Bjørn Borsøe; Foldager, Casper Bindzus; Jensen, Jonas; Lind, Martin (2015): Autologous Dual-Tissue Transplantation for Osteochondral Repair: Early Clinical and Radiological Results. In: *Cartilage* 6 (3), S. 166–173. DOI: 10.1177/1947603515580983.

Christensen, Bjørn Borsøe; Foldager, Casper Bindzus; Olesen, Morten Lykke; Hede, Kris Chadwick; Lind, Martin (2016): Implantation of Autologous Cartilage Chips Improves Cartilage Repair Tissue Quality in Osteochondral Defects: A Study in Göttingen Minipigs. In: *The American journal of sports medicine* 44 (6), S. 1597–1604. DOI: 10.1177/0363546516630977.

Cicuttini, F.; Forbes, A.; Morris, K.; Darling, S.; Bailey, M.; Stuckey, S. (1999): Gender differences in knee cartilage volume as measured by magnetic resonance imaging. In: *Osteoarthritis and cartilage* 7 (3), S. 265–271. DOI: 10.1053/joca.1998.0200.

Cohen, Steven B.; Short, Connor P.; O'Hagan, Thomas; Wu, Hung Ta; Morrison, William B.; Zoga, Adam C. (2012): The effect of meniscal tears on cartilage loss of the knee: findings on serial MRIs. In: *The Physician and sportsmedicine* 40 (3), S. 66–76. DOI: 10.3810/psm.2012.09.1983.

Cole, Brian J.; Farr, Jack; Winalski, C. S.; Hosea, Timothy; Richmond, John; Mandelbaum, Bert; Deyne, Patrick G. de (2011): Outcomes after a single-stage procedure for cell-based cartilage repair: a prospective clinical safety trial with 2-year follow-up. In: *The American journal of sports medicine* 39 (6), S. 1170–1179.

- Cucchiari, Magali; Madry, Henning (2005): Gene therapy for cartilage defects. In: *The journal of gene medicine* 7 (12), S. 1495–1509. DOI: 10.1002/jgm.824.
- Davies-Tuck, Miranda L.; Wluka, Anita E.; Forbes, Andrew; Wang, Yuanyuan; English, Dallas R.; Giles, Graham G.; Cicuttini, Flavia (2009): Smoking is associated with increased cartilage loss and persistence of bone marrow lesions over 2 years in community-based individuals. In: *Rheumatology (Oxford, England)* 48 (10), S. 1227–1231. DOI: 10.1093/rheumatology/kep211.
- Diehl, P.; Gollwitzer, H.; Schauwecker, J.; Tischer, T.; Gerdesmeyer, L. (2014): Conservative treatment of chronic tendinopathies. In: *Der Orthopade* 43 (2), S. 183–193. DOI: 10.1007/s00132-013-2249-z.
- Dipaola, J. D.; Nelson, D. W.; Colville, M. R. (1991): Characterizing osteochondral lesions by magnetic resonance imaging. In: *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 7 (1), S. 101–104. DOI: 10.1016/0749-8063(91)90087-e.
- Ebert, Jay R.; Fallon, Michael; Smith, Anne; Janes, Gregory C.; Wood, David J. (2015): Prospective clinical and radiologic evaluation of patellofemoral matrix-induced autologous chondrocyte implantation. In: *The American journal of sports medicine* 43 (6), S. 1362–1372. DOI: 10.1177/0363546515574063.
- Eldracher, Mona; Orth, Patrick; Cucchiari, Magali; Pape, Dietrich; Madry, Henning (2014): Small subchondral drill holes improve marrow stimulation of articular cartilage defects. In: *The American journal of sports medicine* 42 (11), S. 2741–2750. DOI: 10.1177/0363546514547029.
- El-Zawawy, Hossam B.; Gill, Corey S.; Wright, Rick W.; Sandell, Linda J. (2006): Smoking delays chondrogenesis in a mouse model of closed tibial fracture healing. In: *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 24 (12), S. 2150–2158. DOI: 10.1002/jor.20263.
- Emmert, Dorian; Rasche, Tim; Stieber, Christiane; Conrad, Rupert; Mücke, Martin (2018): Knee pain - symptoms, diagnosis and therapy of osteoarthritis. In: *MMW Fortschritte der Medizin* 160 (15), S. 58–64. DOI: 10.1007/s15006-018-0023-1.
- Erggelet, Christoph; Kreuz, Peter C.; Mrosek, Eike H.; Schagemann, Jan C.; Lahm, Andreas; Ducommun, Pascal P.; Ossendorf, Christian (2010): Autologous chondrocyte implantation versus ACI using 3D-bioresorbable graft for the treatment of large full-thickness cartilage lesions of the knee. In: *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 130 (8), S. 957–964. DOI: 10.1007/s00402-009-0957-y.

- EYRE-BROOK, A. L. (1965): Kenneth Pridie: An Appreciation. In: *Bristol medico-chirurgical journal (1963)* 80 (3), S. 37–41.
- Faber, Svea; Zinser, Wolfgang; Angele, Peter; Spahn, Gunter; Löer, Ingo; Zellner, Johannes et al. (2021): Does Gender Influence Outcome in Cartilage Repair Surgery? An Analysis of 4,968 Consecutive Patients from the German Cartilage Registry (Knorpel Register DGOU). In: *Cartilage* 13 (1_suppl), 837S-845S. DOI: 10.1177/1947603520923137.
- Fam, H.; Bryant, J. T.; Kontopoulou, M. (2007): Rheological properties of synovial fluids. In: *Biorheology* 44 (2), S. 59–74.
- Felson, D. T.; Zhang, Y.; Anthony, J. M.; Naimark, A.; Anderson, J. J. (1992): Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. In: *Annals of internal medicine* 116 (7), S. 535–539. DOI: 10.7326/0003-4819-116-7-535.
- Ficat, R. P.; Ficat, C.; Gedeon, P.; Toussaint, J. B. (1979): Spongialization: a new treatment for diseased patellae. In: *Clinical orthopaedics and related research* (144), S. 74–83.
- Figueroa, David; Calvo, Rafael; Vaisman, Alex; Carrasco, Miguel A.; Moraga, Claudio; Delgado, Iris (2007): Knee chondral lesions: incidence and correlation between arthroscopic and magnetic resonance findings. In: *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 23 (3), S. 312–315. DOI: 10.1016/j.arthro.2006.11.015.
- Filardo, G.; Kon, E.; Roffi, A.; Di Matteo, B.; Merli, M. L.; Marcacci, M. (2015): Platelet-rich plasma: why intra-articular? A systematic review of preclinical studies and clinical evidence on PRP for joint degeneration. In: *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 23 (9), S. 2459–2474. DOI: 10.1007/s00167-013-2743-1.
- Filardo, Giuseppe; Andriolo, Luca; Sessa, Andrea; Vannini, Francesca; Ferruzzi, Alberto; Marcacci, Maurilio; Kon, Elizaveta (2017): Age Is Not a Contraindication for Cartilage Surgery: A Critical Analysis of Standardized Outcomes at Long-term Follow-up. In: *The American journal of sports medicine* 45 (8), S. 1822–1828. DOI: 10.1177/0363546517695088.
- Filardo, Giuseppe; Kon, Elizaveta; Andriolo, Luca; Vannini, Francesca; Buda, Roberto; Ferruzzi, Alberto et al. (2013): Does patient sex influence cartilage surgery outcome? Analysis of results at 5-year follow-up in a large cohort of patients treated with Matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation. In: *The American journal of sports medicine* 41 (8), S. 1827–1834. DOI: 10.1177/0363546513480780.

Flanigan, David C.; Harris, Joshua D.; Brockmeier, Peter M.; Siston, Robert A. (2010): The effects of lesion size and location on subchondral bone contact in experimental knee articular cartilage defects in a bovine model. In: *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery* 26 (12), S. 1655–1661.

Fortier, Lisa A.; Cole, Brian J.; McIlwraith, C. Wayne (2012): Science and animal models of marrow stimulation for cartilage repair. In: *The journal of knee surgery* 25 (1), S. 3–8. DOI: 10.1055/s-0032-1310389.

Fossum, Vegard; Hansen, Ann Kristin; Wilsgaard, Tom; Knutsen, Gunnar (2019): Collagen-Covered Autologous Chondrocyte Implantation Versus Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis: A Randomized Trial Comparing 2 Methods for Repair of Cartilage Defects of the Knee. In: *Orthopaedic journal of sports medicine* 7 (9), 2325967119868212. DOI: 10.1177/2325967119868212.

Fransen, Marlene; Agaliotis, Maria; Nairn, Lillias; Votrubec, Milana; Bridgett, Lisa; Su, Steve et al. (2015): Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. In: *Annals of the rheumatic diseases* 74 (5), S. 851–858. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.

Frisbie, David D.; Morisset, Sophie; Ho, Charles P.; Rodkey, William G.; Steadman, J. Richard; McIlwraith, C. Wayne (2006): Effects of calcified cartilage on healing of chondral defects treated with microfracture in horses. In: *The American journal of sports medicine* 34 (11), S. 1824–1831. DOI: 10.1177/0363546506289882.

Fuchs, Judith; Kuhnert, Ronny; Scheidt-Nave, Christa (2017): 12-Monats-Prävalenz von Arthrose in Deutschland: Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung (2) (3).

Gelse, Kolja; Angele, Peter; Behrens, Peter; Brucker, Peter U.; Fay, Jakob; Günther, Daniel et al. (2018): Debridement in Focal Cartilage Damage of the knee. Systematical review of the literature and recommendations of the working group "clinical tissue regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU). In: *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 156 (4), S. 423–435. DOI: 10.1055/s-0044-101470.

Gokhale, Jayashree A.; Frenkel, Sally R.; Dicesare, Paul E. (2004): Estrogen and osteoarthritis. In: *American journal of orthopedics (Belle Mead, N.J.)* 33 (2), S. 71–80.

Gornitzky, Alex L.; Mistovich, R. Justin; Atuahene, Brittany; Storey, Eileen P.; Ganley, Theodore J. (2017): Osteochondritis Dissecans Lesions in Family Members: Does a Positive Family History Impact Phenotypic Potency? In: *Clinical orthopaedics and related research* 475 (6), S. 1573–1580. DOI: 10.1007/s11999-016-5059-x.

Goyal, Deepak; Keyhani, Sohrab; Lee, Eng Hin; Hui, James Hoi Po (2013): Evidence-based status of microfracture technique: a systematic review of level I and II studies. In: *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 29 (9), S. 1579–1588. DOI: 10.1016/j.arthro.2013.05.027.

Grande, D. A.; Pitman, M. I.; Peterson, L.; Menche, D.; Klein, M. (1989): The repair of experimentally produced defects in rabbit articular cartilage by autologous chondrocyte transplantation. In: *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 7 (2), S. 208–218. DOI: 10.1002/jor.1100070208.

Guermazi, Ali; Niu, Jingbo; Hayashi, Daichi; Roemer, Frank W.; Englund, Martin; Neogi, Tuhina et al. (2012): Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). In: *BMJ (Clinical research ed.)* 345, e5339. DOI: 10.1136/bmj.e5339.

Hangody, L.; Kárpáti, Z. (1994): New possibilities in the management of severe circumscribed cartilage damage in the knee. In: *Magyar traumatologia, ortopedia, kezsebeszet, plasztikai sebeszet* 37 (3), S. 237–243.

Hangody, László; Füles, Péter (2003): Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weight-bearing joints: ten years of experimental and clinical experience. In: *JBJS 85-A Suppl 2*, S. 25–32. DOI: 10.2106/00004623-200300002-00004.

Hawker, Gillian A. (2019): Osteoarthritis is a serious disease. In: *Clinical and experimental rheumatology* 37 Suppl 120 (5), S. 3–6.

Hefti, F.; Beguiristain, J.; Krauspe, R.; Möller-Madsen, B.; Riccio, V.; Tschauer, C. et al. (1999): Osteochondritis dissecans: a multicenter study of the European Pediatric Orthopedic Society. In: *Journal of pediatric orthopedics. Part B* 8 (4), S. 231–245.

Heinegård, Dick; Saxne, Tore (2011): The role of the cartilage matrix in osteoarthritis. In: *Nature reviews. Rheumatology* 7 (1), S. 50–56. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.198.

Helmick, Charles G.; Felson, David T.; Lawrence, Reva C.; Gabriel, Sherine; Hirsch, Rosemarie; Kwoh, C. Kent et al. (2008): Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. In: *Arthritis and rheumatism* 58 (1), S. 15–25. DOI: 10.1002/art.23177.

Hinckel, Betina B.; Thomas, Dimitri; Vellios, Evan E.; Hancock, Kyle John; Calcei, Jacob G.; Sherman, Seth L. et al. (2021): Algorithm for Treatment of Focal Cartilage Defects of the Knee: Classic and New Procedures. In: *Cartilage* 13 (1_suppl), 473S-495S. DOI: 10.1177/1947603521993219.

- Hjelle, Karin; Solheim, Eirik; Strand, Torbjørn; Muri, Rune; Brittberg, Mats (2002): Articular cartilage defects in 1,000 knee arthroscopies. In: *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery* 18 (7), S. 730–734.
- Hoburg, Arnd; Niemeyer, Philipp; Laute, Volker; Zinser, Wolfgang; Becher, Christoph; Kolombe, Thomas et al. (2021): Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation with Spheroid Technology Is Superior to Arthroscopic Microfracture at 36 Months Regarding Activities of Daily Living and Sporting Activities after Treatment. In: *Cartilage* 13 (1_suppl), 437S-448S. DOI: 10.1177/1947603519897290.
- Hohmann, E.; Wörtler, K.; Imhoff, A. (2005): Osteoarthritis from long-distance running? In: *Sportverletzung Sportschaden : Organ der Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin* 19 (2), S. 89–93. DOI: 10.1055/s-2005-858043.
- Horga, Laura Maria; Henckel, Johann; Fotiadou, Anastasia; Hirschmann, Anna; Torlasco, Camilla; Di Laura, Anna et al. (2019): Can marathon running improve knee damage of middle-aged adults? A prospective cohort study. In: *BMJ open sport & exercise medicine* 5 (1), e000586. DOI: 10.1136/bmjsem-2019-000586.
- Hughbanks, Marissa L.; Rodriguez-Fontan, Francisco; Kleck, Christopher J.; Burger-Van der Walt, Evalina (2021): Estrogen receptor Alpha in human knee articular cartilage of healthy and osteoarthritic females. In: *Journal of orthopaedics* 27, S. 1–8. DOI: 10.1016/j.jor.2021.08.005.
- Hunter, W. (1995): Of the structure and disease of articulating cartilages. 1743. In: *Clinical orthopaedics and related research* (317), S. 3–6.
- Hunziker, E. B. (2002): Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. In: *Osteoarthritis and cartilage* 10 (6), S. 432–463. DOI: 10.1053/joca.2002.0801.
- ICRS (2023): ICRS. Online verfügbar unter <https://cartilage.org/patient/about-cartilage/what-is-cartilage-damage/>, zuletzt geprüft am 20.04.2023.
- Jaiswal, P. K.; Macmull, S.; Bentley, G.; Carrington, R. W. J.; Skinner, J. A.; Briggs, T. W. R. (2009): Does smoking influence outcome after autologous chondrocyte implantation?: A case-controlled study. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 91 (12), S. 1575–1578. DOI: 10.1302/0301-620X.91B12.22879.
- Jenei-Lanzl, Zsuzsa; Straub, Rainer H.; Dienstknecht, Thomas; Huber, Marion; Hager, Markus; Grässel, Susanne et al. (2010): Estradiol inhibits chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells via nonclassic signaling. In: *Arthritis and rheumatism* 62 (4), S. 1088–1096. DOI: 10.1002/art.27328.
- Jenkner, Carolin; Müller-Rath, Ralf; Miltner, Oliver; Niemeyer, Philipp (2017): Große Zahlen = Große Aussagen? Was können Registerdaten für den klinischen Alltag leisten?

In: *Sports Orthopaedics and Traumatology* 33 (2), S. 142–147. DOI: 10.1016/j.orthtr.2017.04.002.

Jiménez, Gema; Cobo-Molinos, Jesús; Antich, Cristina; López-Ruiz, Elena (2018): Osteoarthritis: Trauma vs Disease. In: *Advances in experimental medicine and biology* 1059, S. 63–83. DOI: 10.1007/978-3-319-76735-2_3.

Johnson, L. L. (2001): Arthroscopic abrasion arthroplasty: a review. In: *Clinical orthopaedics and related research* (391 Suppl), S306-17.

Jungmann, Pia M.; Gersing, Alexandra S.; Baumann, Frederic; Holwein, Christian; Braun, Sepp; Neumann, Jan et al. (2019): Cartilage repair surgery prevents progression of knee degeneration. In: *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 27 (9), S. 3001–3013. DOI: 10.1007/s00167-018-5321-8.

Kahan, André; Uebelhart, Daniel; Vathaire, Florent de; Delmas, Pierre D.; Reginster, Jean-Yves (2009): Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Arthritis and rheumatism* 60 (2), S. 524–533. DOI: 10.1002/art.24255.

Kaul, Gunter; Cucchiarini, Magali; Remberger, Klaus; Kohn, Dieter; Madry, Henning (2012): Failed cartilage repair for early osteoarthritis defects: a biochemical, histological and immunohistochemical analysis of the repair tissue after treatment with marrow-stimulation techniques. In: *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 20 (11), S. 2315–2324. DOI: 10.1007/s00167-011-1853-x.

Kessler, Jeffrey I.; Nikizad, Hooman; Shea, Kevin G.; Jacobs, John C., JR; Bebczuk, Judith D.; Weiss, Jennifer M. (2014): The demographics and epidemiology of osteochondritis dissecans of the knee in children and adolescents. In: *The American journal of sports medicine* 42 (2), S. 320–326. DOI: 10.1177/0363546513510390.

Kim, Jun-Ho; Heo, Jae-Won; Lee, Dae-Hee (2020): Clinical and Radiological Outcomes After Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis Versus Microfracture of the Knee: A Systematic Review and Meta-analysis With a Minimum 2-Year Follow-up. In: *Orthopaedic journal of sports medicine* 8 (11), 2325967120959280. DOI: 10.1177/2325967120959280.

Kirkley, Alexandra; Birmingham, Trevor B.; Litchfield, Robert B.; Giffin, J. Robert; Willits, Kevin R.; Wong, Cindy J. et al. (2008): A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. In: *New england journal of medicine* 359 (11), S. 1097–1107. DOI: 10.1056/NEJMoa0708333.

Kon, Elizaveta; Mandelbaum, Bert; Buda, Roberto; Filardo, Giuseppe; Delcogliano, Marco; Timoncini, Antonio et al. (2011): Platelet-rich plasma intra-articular injection

versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. In: *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 27 (11), S. 1490–1501. DOI: 10.1016/j.arthro.2011.05.011.

Krasnokutsky, Svetlana; Samuels, Jonathan; Abramson, Steven B. (2007): Osteoarthritis in 2007. In: *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases* 65 (3), S. 222–228.

Krasselt, Marco; Baerwald, Christoph (2015): Konservative Therapie der Arthrose. In: *Dtsch Med Wochenschr* 140 (24), S. 1839–1841. DOI: 10.1055/s-0041-107212.

Kreuz, P. C.; Steinwachs, M. R.; Erggelet, C.; Krause, S. J.; Konrad, G.; Uhl, M.; Südkamp, N. (2006): Results after microfracture of full-thickness chondral defects in different compartments in the knee. In: *Osteoarthritis and cartilage* 14 (11), S. 1119–1125. DOI: 10.1016/j.joca.2006.05.003.

Kreuz, Peter C.; Müller, Sebastian; Keudell, Arvind von; Tischer, Thomas; Kaps, Christian; Niemeyer, Philipp; Erggelet, Christoph (2013): Influence of sex on the outcome of autologous chondrocyte implantation in chondral defects of the knee. In: *The American journal of sports medicine* 41 (7), S. 1541–1548. DOI: 10.1177/0363546513489262.

Laprell, H.; Petersen, Wolf (2001): Autologous osteochondral transplantation using the diamond bone-cutting system (DBCS): 6–12 years' follow-up of 35 patients with osteochondral defects at the knee joint. In: *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 121 (5), S. 248–253. DOI: 10.1007/s004020000217.

Lattermann, Christian; Jacobs, Cale A.; Proffitt Bunnell, Mary; Huston, Laura J.; Gammon, Lee G.; Johnson, Darren L. et al. (2017): A Multicenter Study of Early Anti-inflammatory Treatment in Patients With Acute Anterior Cruciate Ligament Tear. In: *The American journal of sports medicine* 45 (2), S. 325–333. DOI: 10.1177/0363546516666818.

Lawrence, Reva C.; Felson, David T.; Helmick, Charles G.; Arnold, Lesley M.; Choi, Hyon; Deyo, Richard A. et al. (2008): Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. In: *Arthritis and rheumatism* 58 (1), S. 26–35. DOI: 10.1002/art.23176.

Li, Jie; Zheng, Zhuo-zhao; Li, Xuan; Yu, Jia-kuo (2009): Three dimensional assessment of knee cartilage in cadavers with high resolution MR-arthrography and MSCT-arthrography. In: *Academic radiology* 16 (9), S. 1049–1055. DOI: 10.1016/j.acra.2009.02.019.

Lim, Hong-Chul; Park, Yong-Beom; Ha, Chul-Won; Cole, Brian J.; Lee, Beom-Koo; Jeong, Hwa-Jae et al. (2021): Allogeneic Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cell

Implantation Versus Microfracture for Large, Full-Thickness Cartilage Defects in Older Patients: A Multicenter Randomized Clinical Trial and Extended 5-Year Clinical Follow-up. In: *Orthopaedic journal of sports medicine* 9 (1), 2325967120973052. DOI: 10.1177/2325967120973052.

Lin, Kuan-Yu; Yang, Chia-Chi; Hsu, Chien-Jen; Yeh, Ming-Long; Renn, Jenn-Huei (2019): Intra-articular Injection of Platelet-Rich Plasma Is Superior to Hyaluronic Acid or Saline Solution in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Triple-Parallel, Placebo-Controlled Clinical Trial. In: *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 35 (1), S. 106–117. DOI: 10.1016/j.arthro.2018.06.035.

Lind, Martin; Larsen, Allan (2008): Equal cartilage repair response between autologous chondrocytes in a collagen scaffold and minced cartilage under a collagen scaffold: an in vivo study in goats. In: *Connective tissue research* 49 (6), S. 437–442. DOI: 10.1080/03008200802325037.

Lippert (2017): Lehrbuch Anatomie. Sonderausg. 8. Aufl. München: Elsevier / Urban & Fischer.

Loeser, R. F. (2009): Aging and osteoarthritis: the role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix. In: *Osteoarthritis and cartilage* 17 (8), S. 971–979. DOI: 10.1016/j.joca.2009.03.002.

Lohmander, L. S.; Gerhardsson de Verdier, M.; Rollof, J.; Nilsson, P. M.; Engström, G. (2009): Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study. In: *Annals of the rheumatic diseases* 68 (4), S. 490–496. DOI: 10.1136/ard.2008.089748.

Lu, Yiling; Dhanaraj, Sridevi; Wang, Ziwei; Bradley, Dino M.; Bowman, Steven M.; Cole, Brian J.; Binette, Francois (2006): Minced cartilage without cell culture serves as an effective intraoperative cell source for cartilage repair. In: *Journal of Orthopaedic Research* 24 (6), S. 1261–1270.

Maffulli, Nicola; Binfield, Peter M.; King, John B. (2003): Articular cartilage lesions in the symptomatic anterior cruciate ligament-deficient knee. In: *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 19 (7), S. 685–690. DOI: 10.1016/s0749-8063(03)00403-1.

Marmotti, Antonio; Bruzzone, Matteo; Bonasia, Davide E.; Castoldi, Filippo; Degerfeld, Mitzy Mauthe von; Bignardi, Cristina et al. (2013): Autologous cartilage fragments in a composite scaffold for one stage osteochondral repair in a goat model.

Martin, James A.; Buckwalter, Joseph A. (2003): The role of chondrocyte senescence in the pathogenesis of osteoarthritis and in limiting cartilage repair. In: *JBJS* 85-A Suppl 2, S. 106–110. DOI: 10.2106/00004623-200300002-00014.

Martín, Anthony R.; Patel, Jay M.; Zlotnick, Hannah M.; Carey, James L.; Mauck, Robert L. (2019): Emerging therapies for cartilage regeneration in currently excluded 'red knee' populations. In: *NPJ Regenerative medicine* 4, S. 12. DOI: 10.1038/s41536-019-0074-7.

Massen, Felix Kurt; Inauen, Cyril Raphael; Harder, Laurent Pascale; Runer, Armin; Preiss, Stefan; Salzmann, Gian Max (2019): One-step autologous minced cartilage procedure for the treatment of knee joint chondral and osteochondral lesions: a series of 27 patients with 2-year follow-up. In: *Orthopaedic journal of sports medicine* 7 (6), 2325967119853773.

Maurer, Julia; Grotejohann, Birgit; Jenkner, Carolin; Schneider, Carla; Flury, Thomas; Tassoni, Adrian et al. (2016): A Registry for Evaluation of Efficiency and Safety of Surgical Treatment of Cartilage Defects: The German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU). In: *JMIR research protocols* 5 (2), e122. DOI: 10.2196/resprot.5895.

Meheux, Carlos J.; McCulloch, Patrick C.; Lintner, David M.; Varner, Kevin E.; Harris, Joshua D. (2016): Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. In: *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 32 (3), S. 495–505. DOI: 10.1016/j.arthro.2015.08.005.

Messina, Osvaldo Daniel; Vidal Wilman, Maritza; Vidal Neira, Luis F. (2019): Nutrition, osteoarthritis and cartilage metabolism. In: *Aging clinical and experimental research* 31 (6), S. 807–813. DOI: 10.1007/s40520-019-01191-w.

Messner, K.; Maletius, W. (1996): The long-term prognosis for severe damage to weight-bearing cartilage in the knee: a 14-year clinical and radiographic follow-up in 28 young athletes. In: *Acta Orthopaedica Scandinavica* 67 (2), S. 165–168. DOI: 10.3109/17453679608994664.

Migliorini, Filippo; Baroncini, Alice; Bell, Andreas; Weber, Christian; Hildebrand, Frank; Maffulli, Nicola (2022a): Surgical strategies for chondral defects of the patellofemoral joint: a systematic review. In: *Journal of orthopaedic surgery and research* 17 (1), S. 524. DOI: 10.1186/s13018-022-03419-4.

Migliorini, Filippo; Eschweiler, Jörg; Götze, Christian; Driessen, Arne; Tingart, Markus; Maffulli, Nicola (2022b): Matrix-induced autologous chondrocyte implantation (mACI) versus autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC) for chondral defects of the knee: a systematic review. In: *British medical bulletin* 141 (1), S. 47–59. DOI: 10.1093/bmb/ldac004.

Migliorini, Filippo; Eschweiler, Jörg; Maffulli, Nicola; Driessen, Arne; Rath, Björn; Tingart, Markus; Schenker, Hanno (2021): Management of Patellar Chondral Defects with Autologous Matrix Induced Chondrogenesis (AMIC) Compared to Microfractures: A Four Years Follow-Up Clinical Trial. In: *Life* 11 (2), S. 141. DOI: 10.3390/life11020141.

Mithoefer, Kai; McAdams, Timothy; Williams, Riley J.; Kreuz, Peter C.; Mandelbaum, Bert R. (2009): Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. In: *The American journal of sports medicine* 37 (10), S. 2053–2063. DOI: 10.1177/0363546508328414.

Mithoefer, Kai; Williams, Riley J. 3rd; Warren, Russell F.; Potter, Hollis G.; Spock, Christopher R.; Jones, Edward C. et al. (2005): The microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions in the knee. A prospective cohort study. In: *JBJS* 87 (9), S. 1911–1920. DOI: 10.2106/JBJS.D.02846.

Muller, Sandra; Breederveld, Roelf S.; Tuinebreijer, Wim E. (2010): Results of osteochondral autologous transplantation in the knee. In: *The open orthopaedics journal* 4, S. 111–114. DOI: 10.2174/1874325001004020111.

Murphy, Ryan T.; Pennock, Andrew T.; Bugbee, William D. (2014): Osteochondral allograft transplantation of the knee in the pediatric and adolescent population. In: *The American journal of sports medicine* 42 (3), S. 635–640. DOI: 10.1177/0363546513516747.

Muthuri, S. G.; McWilliams, D. F.; Doherty, M.; Zhang, W. (2011): History of knee injuries and knee osteoarthritis: a meta-analysis of observational studies. In: *Osteoarthritis and cartilage* 19 (11), S. 1286–1293. DOI: 10.1016/j.joca.2011.07.015.

Navarro-Sarabia, F.; Coronel, P.; Collantes, E.; Navarro, F. J.; de la Serna, A Rodriguez; Naranjo, A. et al. (2011): A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. In: *Annals of the rheumatic diseases* 70 (11), S. 1957–1962. DOI: 10.1136/ard.2011.152017.

Nehrer, Stefan; Neubauer, Markus (2021): Möglichkeiten und Grenzen der konservativen Therapie der Arthrose. In: *Der Orthopäde* 50 (5), S. 346–355. DOI: 10.1007/s00132-021-04100-0.

Nelson, F. R.; Zvirbulis, R. A.; Zonca, B.; Li, K. W.; Turner, S. M.; Pasierb, M. et al. (2015): The effects of an oral preparation containing hyaluronic acid (Oralvisc®) on obese knee osteoarthritis patients determined by pain, function, bradykinin, leptin, inflammatory cytokines, and heavy water analyses. In: *Rheumatology international* 35 (1), S. 43–52. DOI: 10.1007/s00296-014-3047-6.

Nesic, Dobrila; Whiteside, Robert; Brittberg, Mats; Wendt, David; Martin, Ivan; Mainil-Varlet, Pierre (2006): Cartilage tissue engineering for degenerative joint disease. In: *Advanced drug delivery reviews* 58 (2), S. 300–322. DOI: 10.1016/j.addr.2006.01.012.

Nevitt, M. C.; Cummings, S. R.; Lane, N. E.; Hochberg, M. C.; Scott, J. C.; Pressman, A. R. et al. (1996): Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. In: *Archives of internal medicine* 156 (18), S. 2073–2080.

Niemeyer, P.; Albrecht, D.; Andereya, S.; Angele, P.; Ateschrang, A.; Aurich, M. et al. (2016): Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: A guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU). In: *The Knee* 23 (3), S. 426–435. DOI: 10.1016/j.knee.2016.02.001.

Niemeyer, P.; Andereya, S.; Angele, P.; Ateschrang, A.; Aurich, M.; Baumann, M. et al. (2013): Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: a guideline by the working group "Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedic Surgery and Traumatology (DGOU). In: *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 151 (1), S. 38–47. DOI: 10.1055/s-0032-1328207.

Niemeyer, P.; Koestler, W.; Südkamp, N. P. (2011): Problems and complications of surgical techniques for treatment of full-thickness cartilage defects. In: *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 149 (1), S. 45–51. DOI: 10.1055/s-0030-1250104.

Niemeyer, Philipp; Albrecht, Dirk; Aurich, Matthias; Becher, Christoph; Behrens, Peter; Bichmann, Peter et al. (2022a): Empfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration zur Behandlung von Knorpelschäden am Kniegelenk. In: *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*. DOI: 10.1055/a-1663-6807.

Niemeyer, Philipp; Becher, Christoph; Brucker, Peter U.; Buhs, Matthias; Fickert, Stefan; Gelse, Kolja et al. (2018): Stellenwert der matrixaugmentierten Knochenmarkstimulation in der Behandlung von Knorpelschäden des Kniegelenks: Konsensusempfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU. In: *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 156 (5), S. 513–532. DOI: 10.1055/a-0591-6457.

Niemeyer, Philipp; Dirisamer, Florian (2022): Die AGA aktualisiert ihre Personenzertifikate. In: *Arthroskopie* 35 (6), S. 442–444. DOI: 10.1007/s00142-022-00575-x.

Niemeyer, Philipp; Faber, Svea; Bumberger, Alexander (2022b): Handlungsempfehlung: Knorpeltherapie am Kniegelenk. In: *Knie J.* 4 (1), S. 72–75. DOI: 10.1007/s43205-021-00140-w.

Niemeyer, Philipp; Lenz, Philipp; Kreuz, Peter C.; Salzmann, Gian M.; Südkamp, Norbert P.; Schmal, Hagen; Steinwachs, Matthias (2010): Chondrocyte-seeded type I/III collagen membrane for autologous chondrocyte transplantation: prospective 2-year results in patients with cartilage defects of the knee joint. In: *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 26 (8), S. 1074–1082. DOI: 10.1016/j.arthro.2009.12.028.

Niemeyer, Philipp; Pestka, Jan M.; Kreuz, Peter C.; Erggelet, Christoph; Schmal, Hagen; Südkamp, Norbert P.; Steinwachs, Matthias (2008): Characteristic complications after autologous chondrocyte implantation for cartilage defects of the knee joint. In: *The American journal of sports medicine* 36 (11), S. 2091–2099. DOI: 10.1177/0363546508322131.

Niemeyer, Philipp; Schubert, Tino; Grebe, Marco; Hoburg, Arnd (2019): Matrix-Associated Chondrocyte Implantation Is Associated With Fewer Reoperations Than Microfracture: Results of a Population-Representative, Matched-Pair Claims Data Analysis for Cartilage Defects of the Knee. In: *Orthopaedic journal of sports medicine* 7 (10), 2325967119877847. DOI: 10.1177/2325967119877847.

Niethammer, Thomas R.; Gallik, David; Chevalier, Y.; Holzgruber, Martin; Baur-Melnyk, Andrea; Müller, Peter E.; Pietschmann, Matthias F. (2021): Effect of the defect localization and size on the success of third-generation autologous chondrocyte implantation in the knee joint. In: *International orthopaedics* 45 (6), S. 1483–1491. DOI: 10.1007/s00264-020-04884-4.

OECD/European Union (2022): Health at a Glance: Europe 2022: State of Health in the EU Cycle. In: *OECD Publishing*. DOI: 10.1787/507433b0-en.

Ogura, Takahiro; Bryant, Tim; Merkely, Gergo; Minas, Tom (2019): Autologous Chondrocyte Implantation for Bipolar Chondral Lesions in the Patellofemoral Compartment: Clinical Outcomes at a Mean 9 Years' Follow-up. In: *The American journal of sports medicine* 47 (4), S. 837–846. DOI: 10.1177/0363546518824600.

Ogura, Takahiro; Bryant, Tim; Mosier, Brian A.; Minas, Tom (2018): Autologous Chondrocyte Implantation for Bipolar Chondral Lesions in the Tibiofemoral Compartment. In: *The American journal of sports medicine* 46 (6), S. 1371–1381. DOI: 10.1177/0363546518756977.

Øiestad, Britt Elin; Juhl, Carsten B.; Culvenor, Adam G.; Berg, Bjørnar; Thorlund, Jonas Bloch (2022): Knee extensor muscle weakness is a risk factor for the development of knee osteoarthritis: an updated systematic review and meta-analysis including 46 819 men and women. In: *British journal of sports medicine* 56 (6), S. 349–355. DOI: 10.1136/bjsports-2021-104861.

- Ollat, D.; Lebel, B.; Thauinat, M.; Jones, D.; Mainard, L.; Dubrana, F.; Versier, G. (2011): Mosaic osteochondral transplantations in the knee joint, midterm results of the SFA multicenter study. In: *Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR* 97 (8 Suppl), S160-6. DOI: 10.1016/j.otsr.2011.08.005.
- Orth, P.; Cucchiarini, M.; Kohn, D.; Madry, H. (2013): Alterations of the subchondral bone in osteochondral repair--translational data and clinical evidence. In: *European cells & materials* 25, 299-316; discussion 314-6. DOI: 10.22203/ecm.v025a21.
- Outerbridge, Ralph Edward; Outerbridge, H. K. (2001): The Etiology of Chondromalacia Patellae. In: *Clinical orthopaedics and related research* 389. Online verfügbar unter https://journals.lww.com/clinorthop/Fulltext/2001/08000/The_Etiology_of_Chondromalacia_Patellae.2.aspx.
- Palazzo, Clémence; Ravaud, Jean-François; Papelard, Agathe; Ravaud, Philippe; Poiraudou, Serge (2014): The burden of musculoskeletal conditions. In: *PLoS one* 9 (3), e90633. DOI: 10.1371/journal.pone.0090633.
- Palmer, A. J. R.; Brown, C. P.; McNally, E. G.; Price, A. J.; Tracey, I.; Jezzard, P. et al. (2013): Non-invasive imaging of cartilage in early osteoarthritis. In: *The bone & joint journal* 95-B (6), S. 738–746. DOI: 10.1302/0301-620X.95B6.31414.
- Pánics, Gergely; Hangody, László Rudolf; Baló, Eszter; Vásárhelyi, Gábor; Gál, Tamás; Hangody, László (2012): Osteochondral Autograft and Mosaicplasty in the Football (Soccer) Athlete. In: *Cartilage* 3 (1 Suppl), 25S-30S. DOI: 10.1177/1947603511408286.
- Pareek, Ayoosh; Carey, James L.; Reardon, Patrick J.; Peterson, Lars; Stuart, Michael J.; Krych, Aaron J. (2016): Long-Term Outcomes after Autologous Chondrocyte Implantation: A Systematic Review at Mean Follow-Up of 11.4 Years. In: *Cartilage* 7 (4), S. 298–308. DOI: 10.1177/1947603516630786.
- Pearle, Andrew D.; Warren, Russell F.; Rodeo, Scott A. (2005): Basic science of articular cartilage and osteoarthritis. In: *Clinics in sports medicine* 24 (1), S. 1–12. DOI: 10.1016/j.csm.2004.08.007.
- Peterson, Lars; Vasiliadis, Haris S.; Brittberg, Mats; Lindahl, Anders (2010): Autologous chondrocyte implantation: a long-term follow-up. In: *The American journal of sports medicine* 38 (6), S. 1117–1124. DOI: 10.1177/0363546509357915.
- Petersson, I. F. (1996): Occurrence of osteoarthritis of the peripheral joints in European populations. In: *Annals of the rheumatic diseases* 55 (9), S. 659–661. DOI: 10.1136/ard.55.9.659.
- Pridie KH (1959): A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. In: *Journal of Bone and Joint Surgery* (41), S. 618–619.

- Rath, B.; Eschweiler, J.; Betsch, M.; Gruber, G. (2017): Knorpelreparative Eingriffe am Kniegelenk. In: *Der Orthopade* 46 (11), S. 919–927. DOI: 10.1007/s00132-017-3463-x.
- Rauch, A.; Rembeck, E.; Kohn, L. (2018): Operative treatment of cartilage lesions. In: *Der Orthopade* 47 (11), S. 965–978. DOI: 10.1007/s00132-018-3630-8.
- Reijman, M.; Pols, H. A. P.; Bergink, A. P.; Hazes, J. M. W.; Belo, J. N.; Lieveense, A. M.; Bierma-Zeinstra, S. M. A. (2007): Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. In: *Annals of the rheumatic diseases* 66 (2), S. 158–162. DOI: 10.1136/ard.2006.053538.
- Robb, Curtis A.; El-Sayed, Charlotte; Matharu, Gulraj S.; Baloch, Khalid; Pynsent, Paul (2012): Survival of autologous osteochondral grafts in the knee and factors influencing outcome. In: *Acta orthopaedica Belgica* 78 (5), S. 643–651.
- Robert Koch Institut (Hg.) (2013): Gesundheitsberichterstattung des Bundes (54).
- Roemer, Frank W.; Crema, Michel D.; Trattnig, Siegfried; Guermazi, Ali (2011): Advances in imaging of osteoarthritis and cartilage. In: *Radiology* 260 (2), S. 332–354. DOI: 10.1148/radiol.11101359.
- Roos, Ewa M.; Arden, Nigel K. (2016): Strategies for the prevention of knee osteoarthritis. In: *Nature reviews. Rheumatology* 12 (2), S. 92–101. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.135.
- Sacitharan, Pradeep Kumar (2019): Ageing and Osteoarthritis. In: *Sub-cellular biochemistry* 91, S. 123–159. DOI: 10.1007/978-981-13-3681-2_6.
- Salzmann, Gian M.; Calek, Anna-Katharina; Preiss, Stefan (2017): Second-Generation Autologous Minced Cartilage Repair Technique. In: *Arthroscopy Techniques* 6 (1), e127-e131. DOI: 10.1016/j.eats.2016.09.011.
- Salzmann, Gian M.; Ossendorff, Robert; Gilat, Ron; Cole, Brian J. (2021): Autologous Minced Cartilage Implantation for Treatment of Chondral and Osteochondral Lesions in the Knee Joint: An Overview. In: *Cartilage* 13 (1_suppl), 1124S-1136S. DOI: 10.1177/1947603520942952.
- Sanders, Thomas L.; Pareek, Ayoosh; Obey, Mitchel R.; Johnson, Nicholas R.; Carey, James L.; Stuart, Michael J.; Krych, Aaron J. (2017): High Rate of Osteoarthritis After Osteochondritis Dissecans Fragment Excision Compared With Surgical Restoration at a Mean 16-Year Follow-up. In: *The American journal of sports medicine* 45 (8), S. 1799–1805. DOI: 10.1177/0363546517699846.
- Saris, Daniel; Price, Andrew; Widuchowski, Wojciech; Bertrand-Marchand, Marion; Caron, Jacob; Drogset, Jon Olav et al. (2014): Matrix-applied characterized autologous cultured chondrocytes versus microfracture: two-year follow-up of a prospective randomized trial. In: *The American journal of sports medicine* 42 (6), S. 1384–1394.

- Saris, Daniel B. F.; Vanlauwe, Johan; Victor, Jan; Almqvist, Karl Fredrik; Verdonk, Rene; Bellemans, Johan; Luyten, Frank P. (2009): Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee: characterized chondrocyte implantation results in better clinical outcome at 36 months in a randomized trial compared to microfracture. In: *The American journal of sports medicine* 37 Suppl 1, 10S-19S. DOI: 10.1177/0363546509350694.
- Saris, Daniel B. F.; Vanlauwe, Johan; Victor, Jan; Haspl, Miroslav; Bohnsack, Michael; Fortems, Yves et al. (2008): Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. In: *The American journal of sports medicine* 36 (2), S. 235–246. DOI: 10.1177/0363546507311095.
- Schenker, H.; Wild, M.; Rath, B.; Tingart, M.; Driessen, A.; Quack, V.; Betsch, M. (2017): Aktuelle Übersicht knorpelregenerativer Verfahren. In: *Der Orthopade* 46 (11), S. 907–913. DOI: 10.1007/s00132-017-3474-7.
- Schipplein, O. D.; Andriacchi, T. P. (1991): Interaction between active and passive knee stabilizers during level walking. In: *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 9 (1), S. 113–119. DOI: 10.1002/jor.1100090114.
- Schünke, Michael; Schulte, Erik; Schumacher, Udo; Voll, Markus; Wesker, Karl (2014): Prometheus Lernatlas der Anatomie - Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. Hrsg. 4., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme.
- Schwarze, M.; Bartsch, L. P.; Block, J.; Wolf, S. I.; Alimusaj, M. (2020): Einlagen, Knie- und Unterschenkelorthesen in der Behandlung der medialen Gonarthrose : Eine aktuelle Literaturübersicht. In: *Der Orthopade* 49 (5), S. 449–459. DOI: 10.1007/s00132-019-03802-w.
- Segal, N. A.; Glass, N. A.; Torner, J.; Yang, M.; Felson, D. T.; Sharma, L. et al. (2010): Quadriceps weakness predicts risk for knee joint space narrowing in women in the MOST cohort. In: *Osteoarthritis and cartilage* 18 (6), S. 769–775. DOI: 10.1016/j.joca.2010.02.002.
- Shah, Sarav S.; Lee, Sonia; Mithoefer, Kai (2021): Next-Generation Marrow Stimulation Technology for Cartilage Repair: Basic Science to Clinical Application. In: *JBJS reviews* 9 (1), e20.00090. DOI: 10.2106/JBJS.RVW.20.00090.
- Shepherd, D. E.; Seedhom, B. B. (1999): Thickness of human articular cartilage in joints of the lower limb. In: *Annals of the rheumatic diseases* 58 (1), S. 27–34. DOI: 10.1136/ard.58.1.27.
- Singh, Jasvinder A.; Noorbaloochi, Shahrzad; MacDonald, Roderick; Maxwell, Lara J. (2015): Chondroitin for osteoarthritis. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 1 (1), CD005614. DOI: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.

Slattery, Casey; Kweon, Christopher Y. (2018): Classifications in Brief: Outerbridge Classification of Chondral Lesions. In: *Clinical orthopaedics and related research* 476 (10), S. 2101–2104. DOI: 10.1007/s11999.0000000000000255.

Smith, Toby O.; Drew, Benjamin T.; Toms, Andoni P.; Donell, Simon T.; Hing, Caroline B. (2012): Accuracy of magnetic resonance imaging, magnetic resonance arthrography and computed tomography for the detection of chondral lesions of the knee. In: *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 20 (12), S. 2367–2379. DOI: 10.1007/s00167-012-1905-x.

Solheim, Eirik; Krokeide, Arne Magnus; Melteig, Peder; Larsen, Allan; Strand, Torbjørn; Brittberg, Mats (2016): Symptoms and function in patients with articular cartilage lesions in 1,000 knee arthroscopies. In: *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 24 (5), S. 1610–1616. DOI: 10.1007/s00167-014-3472-9.

Spahn, Gunter; Hofmann, Gunther O.; Engelhardt, Lars Victor von (2016): Mechanical debridement versus radiofrequency in knee chondroplasty with concomitant medial meniscectomy: 10-year results from a randomized controlled study. In: *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 24 (5), S. 1560–1568. DOI: 10.1007/s00167-015-3810-6.

Spahn, Gunter; Kahl, Enrico; Mückley, Thomas; Hofmann, Gunther O.; Klinger, Hans Michael (2008): Arthroscopic knee chondroplasty using a bipolar radiofrequency-based device compared to mechanical shaver: results of a prospective, randomized, controlled study. In: *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 16 (6), S. 565–573. DOI: 10.1007/s00167-008-0506-1.

Spahn, Gunter; Klinger, Hans Michael; Mückley, Thomas; Hofmann, Gunther O. (2010): Four-year results from a randomized controlled study of knee chondroplasty with concomitant medial meniscectomy: mechanical debridement versus radiofrequency chondroplasty. In: *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 26 (9 Suppl), S73-80. DOI: 10.1016/j.arthro.2010.02.030.

Spector, T. D.; Cicuttini, F.; Baker, J.; Loughlin, J.; Hart, D. (1996): Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 312 (7036), S. 940–943. DOI: 10.1136/bmj.312.7036.940.

Srikanth, Velandai K.; Fryer, Jayne L.; Zhai, Guangju; Winzenberg, Tania M.; Hosmer, David; Jones, Graeme (2005): A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. In: *Osteoarthritis and cartilage* 13 (9), S. 769–781. DOI: 10.1016/j.joca.2005.04.014.

- Stannard, James P.; Stannard, James T.; Schreiner, Anna J. (2020): Fresh Osteochondral Allograft Transplants in the Knee: Bipolar and Beyond. In: *The journal of knee surgery* 33 (12), S. 1172–1179. DOI: 10.1055/s-0040-1714366.
- Steadman, J. R.; Rodkey, W. G.; Briggs, K. K.; Rodrigo, J. J. (1999): The microfracture technic in the management of complete cartilage defects in the knee joint. In: *Der Orthopade* 28 (1), S. 26–32. DOI: 10.1007/s001320050318.
- Steadman, J. Richard; Rodkey, William G.; Singleton, Steven B.; Briggs, Karen K. (1997): Microfracture technique for full-thickness chondral defects: Technique and clinical results. In: *Operative techniques in orthopaedics* 7 (4), S. 300–304.
- Stockwell, R. A. (1978): Chondrocytes. In: *Journal of clinical pathology. Supplement (Royal College of Pathologists)* 12, S. 7–13.
- Stotter, Christoph; Nehrer, Stefan; Klestil, Thomas; Reuter, Philippe (2022): Autologe Knorpelzelltransplantation mit Knochenaufbau zur Behandlung osteochondraler Defekte am Knie : Behandlung osteochondraler Defekte der Femurkondylen mittels autologer Spongiosazylinder aus dem Beckenkamm kombiniert mit matrixgestützter autologer Chondrozytentransplantation. In: *Operative Orthopadie und Traumatologie* 34 (3), S. 239–252. DOI: 10.1007/s00064-021-00751-6.
- Straube, Sebastian; Derry, Sheena; Straube, Carmen; Moore, R. Andrew (2015): Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 2015 (5), CD007771. DOI: 10.1002/14651858.CD007771.pub3.
- Takagi, Shigeru; Omori, Go; Koga, Hiroshi; Endo, Kazuo; Koga, Yoshio; Nawata, Atsushi; Endo, Naoto (2018): Quadriceps muscle weakness is related to increased risk of radiographic knee OA but not its progression in both women and men: the Matsudai Knee Osteoarthritis Survey. In: *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 26 (9), S. 2607–2614. DOI: 10.1007/s00167-017-4551-5.
- Thomas, Abbey C.; Hubbard-Turner, Tricia; Wikstrom, Erik A.; Palmieri-Smith, Riann M. (2017): Epidemiology of Posttraumatic Osteoarthritis. In: *Journal of athletic training* 52 (6), S. 491–496. DOI: 10.4085/1062-6050-51.5.08.
- Tie, Kai; Wu, Min; Deng, Yu; Wen, Yinxian; Dan, Xu; Chen, Liaobin; Wang, Hui (2018): Histone hypo-acetylation of Sox9 mediates nicotine-induced weak cartilage repair by suppressing BMSC chondrogenic differentiation. In: *Stem cell research & therapy* 9 (1), S. 98. DOI: 10.1186/s13287-018-0853-x.
- Toivanen, Arto T.; Heliövaara, Markku; Impivaara, Olli; Arokoski, Jari P. A.; Knekt, Paul; Lauren, Hanna; Kröger, Heikki (2010): Obesity, physically demanding work and traumatic knee injury are major risk factors for knee osteoarthritis--a population-based

study with a follow-up of 22 years. In: *Rheumatology (Oxford, England)* 49 (2), S. 308–314. DOI: 10.1093/rheumatology/kep388.

Totlis, Trifon; Marín Fermín, Theodorakys; Kalifis, Giorgos; Terzidis, Ioannis; Maffulli, Nicola; Papakostas, Emmanouil (2021): Arthroscopic debridement for focal articular cartilage lesions of the knee: A systematic review. In: *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland* 19 (6), S. 356–364. DOI: 10.1016/j.surge.2020.11.011.

Towheed, T. E.; Maxwell, L.; Anastassiades, T. P.; Shea, B.; Houpt, J.; Robinson, V. et al. (2005): Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 2005 (2), CD002946. DOI: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.

Tradati, Daniele; Luca, Paola de; Maione, Alessio; Uboldi, Francesco Mattia; Volpi, Piero; Girolamo, Laura de; Berruto, Massimo (2020): AMIC-Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis Technique in Patellar Cartilage Defects Treatment: A Retrospective Study with a Mid-Term Follow-Up. In: *Journal of clinical medicine* 9 (4). DOI: 10.3390/jcm9041184.

Truthmann, Julia; Mensink, Gert B. M.; Bosy-Westphal, Anja; Hapke, Ulfert; Scheidt-Nave, Christa; Schienkiewitz, Anja (2017): Physical health-related quality of life in relation to metabolic health and obesity among men and women in Germany. In: *Health and quality of life outcomes* 15 (1), S. 122. DOI: 10.1186/s12955-017-0688-7.

Ushiyama, T.; Ueyama, H.; Inoue, K.; Ohkubo, I.; Hukuda, S. (1999): Expression of genes for estrogen receptors alpha and beta in human articular chondrocytes. In: *Osteoarthritis and cartilage* 7 (6), S. 560–566. DOI: 10.1053/joca.1999.0260.

Valdes, Ana M.; Spector, Timothy D. (2009): The contribution of genes to osteoarthritis. In: *The Medical clinics of North America* 93 (1), 45-66, x. DOI: 10.1016/j.mcna.2008.08.007.

Vallotton, J. A.; Meuli, R. A.; Leyvraz, P. F.; Landry, M. (1995): Comparison between magnetic resonance imaging and arthroscopy in the diagnosis of patellar cartilage lesions: a prospective study. In: *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 3 (3), S. 157–162. DOI: 10.1007/BF01565475.

Vande Berg, Bruno C.; Lecouvet, Frédéric E.; Poilvache, Pascal; Jamart, Jacques; Materne, Roland; Lengele, Benoit et al. (2002): Assessment of knee cartilage in cadavers with dual-detector spiral CT arthrography and MR imaging. In: *Radiology* 222 (2), S. 430–436. DOI: 10.1148/radiol.2222010597.

Vanlauwe, Johan; Saris, Daniel B. F.; Victor, Jan; Almqvist, Karl Fredrik; Bellemans, Johan; Luyten, Frank P.; TIG/ACT/01/2000&EXT Study Group (2011): Five-year outcome of characterized chondrocyte implantation versus microfracture for symptomatic

cartilage defects of the knee: early treatment matters. In: *The American journal of sports medicine* 39 (12), S. 2566–2574.

Vogelmann, Tobias; Roessler, Philip P.; Buhs, Matthias; Ostermeier, Sven; Gille, Justus; Hoburg, Arnd et al. (2023): Long-term cost-effectiveness of matrix-associated chondrocyte implantation in the German health care system: a discrete event simulation. In: *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 143 (3), S. 1417–1427. DOI: 10.1007/s00402-021-04318-9.

Vos, Theo; Flaxman, Abraham D.; Naghavi, Mohsen; Lozano, Rafael; Michaud, Catherine; Ezzati, Majid et al. (2012): Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. In: *Lancet (London, England)* 380 (9859), S. 2163–2196. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.

WAGNER, H. (1964): SURGICAL TREATMENT OF OSTEOCHONDRITIS DISSECANS, A CAUSE OF ARTHRITIS DEFORMANS OF THE KNEE. In: *Revue de chirurgie orthopedique et reparatrice de l'appareil moteur* 50, S. 335–352.

Waltenspül, Manuel; Suter, Cyrill; Ackermann, Jakob; Kühne, Nathalie; Fucentese, Sandro F. (2021): Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) for Isolated Retropatellar Cartilage Lesions: Outcome after a Follow-Up of Minimum 2 Years. In: *Cartilage* 13 (1_suppl), 1280S-1290S. DOI: 10.1177/19476035211021908.

Wang, Yuanyuan; Prentice, Louise F.; Vitetta, Luis; Wluka, Anita E.; Cicuttini, Flavia M. (2004): The effect of nutritional supplements on osteoarthritis. In: *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic* 9 (3), S. 275–296.

Weißenberger, Manuel; Heinz, Tizian; Boelch, Sebastian P.; Niemeyer, Philipp; Rudert, Maximilian; Barthel, Thomas; Reppenhagen, Stephan (2020): Is debridement beneficial for focal cartilage defects of the knee: data from the German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU). In: *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 140 (3), S. 373–382. DOI: 10.1007/s00402-020-03338-1.

Wibeeg, Gunnar (1941): Roentgenographs and Anatomic Studies on the Femoropatellar Joint: With Special Reference to Chondromalacia Patellae. In: *Acta Orthopaedica Scandinavica* 12 (1-4), S. 319–410. DOI: 10.3109/17453674108988818.

Widuchowski, W.; Widuchowski, J.; Trzaska, T. (2007): Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies. In: *The Knee* 14 (3), S. 177–182. DOI: 10.1016/j.knee.2007.02.001.

Wienecke, H.; Lobenhoffer, P. (2003): Basic principles of radiosurgical systems and their applications in arthroscopy. In: *Der Unfallchirurg* 106 (1), S. 2–12. DOI: 10.1007/s00113-002-0559-4.

Wirth, T.; Rauch, G.; Schuler, P.; Griss, P. (1991): Das autologe Knorpel-Knochen-Transplantat zur Therapie der Osteochondrosis dissecans des Kniegelenkes. In: *Z Orthop Unfall* 129 (01), S. 80–84. DOI: 10.1055/s-2008-1040164.

Woolf, Anthony D.; Pfleger, Bruce (2003): Burden of major musculoskeletal conditions. In: *Bulletin of the World Health Organization* 81 (9), S. 646–656.

Zedde, Pietro; Cudoni, Sebastiano; Giachetti, Giacomo; Manunta, Maria Lucia; Masala, Gerolamo; Brunetti, Antonio; Manunta, Andrea Fabio (2016): Subchondral bone remodeling: comparing nanofracture with microfracture. An ovine in vivo study. In: *Joints* 4 (2), S. 87–93. DOI: 10.11138/jts/2016.4.2.087.

Zhang, Y.; McAlindon, T. E.; Hannan, M. T.; Chaisson, C. E.; Klein, R.; Wilson, P. W.; Felson, D. T. (1998): Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis: the Framingham Study. In: *Arthritis and rheumatism* 41 (10), S. 1867–1873. DOI: 10.1002/1529-0131(199810)41:10<1867::AID-ART20>3.0.CO;2-W.

Zhang, Yuqing; Jordan, Joanne M. (2010): Epidemiology of osteoarthritis. In: *Clinics in geriatric medicine* 26 (3), S. 355–369. DOI: 10.1016/j.cger.2010.03.001.

Zouzias, Ioannis C.; Bugbee, William D. (2016): Osteochondral Allograft Transplantation in the Knee. In: *Sports Med Arthrosc Rev* 24 (2), S. 79–84. DOI: 10.1097/JSA.000000000000109.

8. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACI	Autologe Chondrozyten Implantation
ACP	autologes conditioniertes Plasma
ACT	Autologe Chondrozytentransplantation
ACT plus	ACT mit Spongiosaplastik
AG	Arbeitsgemeinschaft
AMIC®	Autologe matrixinduzierte Chondrogenese
ATMP	Advanced Therapeutical Medicinal Product
bzw.	beziehungsweise
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bone Marrow Stimulation
ca.	circa
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DART	deutschsprachige Arthroskopieregister
DGOOC	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie
DGOU	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie
et al. (lat.)	und andere
EG	Europäische Gemeinschaft
EULAR	European League Against Rheumatism
GAMP	Good Automated Manufacturing Practice
GCP	Good Clinical Practice
i.a.	intraartikulär
ICRS	International Cartilage Research Society
IKDC	International Knee Documentation Committee
kg	Kilogramm

KI	Konfidenzintervall
KOOS	Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score
Lig.	Ligamentum
Ligg.	Ligamenta
LWI	laterally wedged insoles
m ²	Quadratmeter
MACT	Matrixassoziierte autologe Chondrozytentransplantation
mBMS	Matrixassoziierte Bone Marrow Stimulation
MC	Minced-Cartilage
MFx	Mikrofrakturierung
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NAS	numerische Analogskala
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OA	Osteoarthritis
OAT	Osteochondral Autograft Transfer
OATS	Osteochondral Autologous Transfer System
OCT	Osteochondraler Transfer/Transplantation
OD	Osteochondrosis dissecans
OP	Operation
OR	Odds Ratio
O ₂	Sauerstoff
P	Signifikanzwert (p-Wert)
PRP	Plättchenreiches Plasma
RDE	Remote Data Entry
ROCK-OCD	The Research in OsteoChondritis of the Knee study group arthroscopic classification system for osteochondritis dissecans lesions
SD	Standardabweichung

SYSADOA	symptomatic slow-acting drugs for the treatment of OA
Tab.	Tabelle
TCP	Thermochondroplastik
usw.	und so weiter
VKB	vorderes Kreuzband
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
±	Standardabweichung

9. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Anatomie des Kniegelenks, Ansicht von a) ventral, b) dorsal
- Abb. 2 Anatomie des Kniegelenks, Ansicht von a) medial, b) lateral
- Abb. 3 Gesunder Knorpel eines jungen Erwachsenen
- Abb. 4 Kellgren-Lawrence Klassifikation
- Abb. 5 Outerbridge-Klassifikation
- Abb. 6 ICRS-Klassifikation
- Abb. 7 Einteilung nach Vallotton
- Abb. 8 ROCK-Klassifikation
- Abb. 9 Original Foto: Knorpel-Knochenanbohrung von Pridie
- Abb. 10 Chondraler Defekt: a) vor- und b) nach Mikrofrakturierung
- Abb. 11 Knorpeldefekt: a) vor- und b) 1 Jahr nach Mikrofrakturierung
- Abb. 12 Übersicht über die Empfehlung zur Wahl des geeigneten Operationsverfahrens bei chondralen- und osteochondralen Knorpeldefekten verschiedener Größen des Kniegelenkes
- Abb. 13 Positionierung der matrixaugmentierten Knochenmarkstimulation in Abhängigkeit von der Größe des adressierten Knorpeldefektes im Vergleich zu BMS und ACT
- Abb. 14 Übersicht über die aktualisierte Handlungsempfehlung zur Indikationsstellung der verschiedenen OP-Techniken in Abhängigkeit der Defektgröße
- Abb. 15 Übersicht der Studienzentren mit Anzahl der eingeschlossenen Fälle (a) und Anteil der 20 aktivsten Kliniken am Gesamtumfang des Registers (b)
- Abb. 16 Anzahl der Behandlungen aufgeteilt nach Genese des zu Grunde liegenden Knorpelschadens
- Abb. 17 Anzahl der Knorpeldefekte aufgeteilt nach Lokalisation im Kniegelenk
- Abb. 18 Anzahl verschiedener dokumentierter Voroperationen am betroffenen Kniegelenk zum Zeitpunkt des knorpelregenerativen Eingriffs

- Abb. 19 Anzahl verschiedener dokumentierter Voroperationen am betroffenen Knorpel des Kniegelenkes zum Zeitpunkt des dokumentierten knorpelregenerativen Eingriffs
- Abb. 20 Anteil der angewendeten knorpelregenerativen Techniken an der Gesamtmenge der registrierten Operationen
- Abb. 21 Anwendungen der ACT (blau), BMS (rot) und Matrix-BMS (grün) in Abhängigkeit von Defektgröße und Patientenalter im Vergleich
- Abb. 22 Vergleich verschiedener angewendeter OP-Techniken bei Knorpelschäden Grad I oder II nach ICRS
- Abb. 23 Anteil der verschiedenen Therapieoptionen gruppiert nach Altersquartile im Vergleich
- Abb. 24 Übersicht über die Häufigkeit der registrierten Operationen aufgeteilt nach Lokalisation im Kniegelenk
- Abb. 25 Vergleich der Häufigkeit angewendeter Therapien im Bereich der Patella und der Femurkondylen im Vergleich
- Abb. 26 Häufige Lokalisationen von Knorpeldefekten bei Männern und Frauen im Vergleich
- Abb. 27 Vergleich der Häufigkeit verschiedener Voroperationen am Kniegelenk zwischen Männern und Frauen
- Abb. 28 Der Anteil verschiedener OP-Techniken an den insgesamt durchgeführten Operationen im Vergleich über die vollständig erfassten und ausgewerteten Jahre

10. Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Vollständige Übersicht über Indikationen und Kontraindikationen von knorpelregenerativen Verfahren am Kniegelenk
Tab. 2	Erfasste Parameter: patientenspezifische-, defektspezifische- und therapiespezifische Charakteristika
Tab. 3	Durchschnittlicher BMI und Anteil an unter-, normal- und übergewichtigen Patienten in der Übersicht
Tab. 4	Durchgeführte Therapien gruppiert nach Defektgröße
Tab. 5	Ergebnisse nach Therapiemethoden
Tab. 6	Übersicht über Meniskusstatus, Ätiologie- und Lokalisation des Knorpeldefektes im Vergleich der Altersquartilen
Tab. 7	Ergebnisse in Abhängigkeit der Lokalisation des Knorpeldefektes
Tab. 8	Ergebnisse in Abhängigkeit des Geschlechtes
Tab. 9	Logistische multivariate Regression zur Identifikation von Einflussfaktoren für die Wahl der ACT statt eines BMS-Verfahrens bei Knorpelschäden kleiner $2,0 \text{ cm}^2$
Tab. 10	Logistische multivariate Regression zur Identifikation von Einflussfaktoren für die Wahl eines BMS-Verfahrens statt der ACT bei Knorpelschäden kleiner $2,0 \text{ cm}^2$
Tab. 11	Ergebnisse nach Therapiemethoden (ergänzend hier mit TCP und OCT)

11. Anhang

	ACT	ACT plus	mBMS	BMS	Débridement	TCP	OCT
n	2696	513	427	944	241	217	105
Alter (Jahre)	35,0±10,5	30,1±10,7	39,7±13,2	41,0±13,0	44,3±14,0	48,0±10,0	36,9±10,1
BMI (kg/m ²)	26,3±4,4	25,5±4,3	26,9±5,0	27,1±5,0	27,7±4,8	29,3±7,3	26,2±3,7
Defektgröße (cm ²)	4,4±2,3	4,4±2,2	2,9±1,9	2,1±2,0	3,2±2,8	3,5±1,7	1,6±1,5
Meniskusstatus							
intakt	57,0% (n=1537)	78,0% (n=400)	51,3% (n=219)	46,3% (n=437)	34,9% (n=84)	14,3% (n=31)	56,2% (n=59)
<1/3 reseziert	15,4% (n=415)	10,5% (n=54)	16,4% (n=70)	22,7% (n=214)	19,1% (n=46)	46,5% (n=101)	21,9% (n=23)
>1/3 reseziert	3,3% (n=89)	1,9% (n=10)	7,3% (n=93)	8,0% (n=34)	22,0% (n=53)	24,9% (n=54)	12,4% (n=13)
Ätiologie des Defektes							
traumatisch	25,0% (n=647)	10,9% (n=56)	22,2% (n=95)	19,8% (n=187)	19,5% (n=47)	12,0% (n=26)	16,2% (n=17)
degenerativ	50,7% (n=1366)	38,6% (n=198)	52,2% (n=223)	66,4% (n=627)	66,8% (n=161)	82,9% (n=180)	57,1% (n=60)
posttraumatisch	19,0% (n=512)	13,1% (n=67)	16,9% (n=72)	9,5% (n=90)	11,2% (n=27)	4,6% (n=10)	15,2% (n=16)
andere	5,3% (n=142)	37,4% (n=192)	14,1% (n=180)	8,7% (n=37)	2,1% (n=5)	0,5% (n=1)	11,4% (n=12)
Defektlokalisierung							
Patella	39,5% (n=1065)	15,8% (n=81)	30,9% (n=132)	19,9% (n=188)	25,7% (n=62)	15,7% (n=34)	3,8% (n=4)
Trochlea	14,8% (n=398)	8,0% (n=41)	17,1% (n=73)	16,4% (n=155)	10,4% (n=25)	1,8% (n=4)	2,9% (n=3)
Femurkondyle	42,9% (n=1157)	73,3% (n=376)	48,5% (n=207)	55,1% (n=520)	50,6% (n=122)	77,4% (n=168)	91,4% (n=96)
Tibiaplateau	1,8% (n=48)	2,1% (n=11)	2,1% (n=9)	6,2% (n=59)	9,5% (n=23)	3,7% (n=8)	1,0% (n=1)
ICRS Grad der Läsion							
I/II	0,3% (n=8)	0,4% (n=2)	0,9% (n=11)	1,5% (n=14)	22,8% (n=55)	0,5% (n=1)	1,0% (n=1)
IIIa/b	38,1% (n=1028)	10,7% (n=55)	40,8% (n=521)	35,9% (n=339)	53,1% (n=128)	98,6% (n=214)	35,2% (n=37)
IVa/b	61,6% (n=1660)	88,9% (n=456)	58,3% (n=745)	62,6% (n=591)	24,1% (n=58)	0,9% (n=2)	63,8% (n=67)
ICRS Grad korrespondierende Gelenkfläche							
intakt	63,9% (n=1722)	68,4% (n=351)	59,7% (n=255)	40,7% (n=384)	48,1% (n=116)	65,0% (n=141)	62,9% (n=66)
I/II	30,0% (n=810)	28,8% (n=148)	27,4% (n=117)	41,6% (n=393)	32,4% (n=78)	29,0% (n=63)	32,4% (n=34)
≥ III	3,7% (n=101)	1,4% (n=7)	5,9% (n=25)	16,6% (n=157)	16,2% (n=39)	2,3% (n=5)	4,8% (n=5)
ICRS Grad I oder II, behandelte Defekte							
total n=82	8	2	1	14	55	1	1
prozentual	9,8%	2,4%	1,2%	17,1%	67,1%	1,2%	1,2%

Tab. 11: Ergebnisse nach Therapiemethoden (ergänzend hier mit TCP und OCT).

12. Veröffentlichungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden von Herrn Dr. med. Sebastian Gebhardt aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie der Universität Greifswald als Vortrag mit dem gleichlautenden Thema:

„Chirurgische Therapie von Knorpelläsionen des Kniegelenkes: Wird gemäß den gültigen Empfehlungen therapiert? – Auswertung aus dem Deutschen KnorpelRegister (DGOU)“
auf folgenden Kongressen vorgestellt:

1. 39. AGA-Kongress, 15. – 17. September 2022 in Wien
2. DKOU, 25. – 28. Oktober 2022 in Berlin

15. Danksagungen

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Georgi Wassilew aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie der Universität Greifswald für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Sebastian Gebhardt aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie der Universität Greifswald für die hervorragende Betreuung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Für die Unterstützung bei der Bearbeitung der Daten und deren statistische Auswertung danke ich Herrn Dr. rer. nat. Marcus Vollmer aus dem Institut für Bioinformatik der Universität Greifswald.