



Lehrstuhl für Sportorthopädie

**Die Behandlung von chondralen und osteochondralen Läsionen am Talus und am Kniegelenk – Eine systematische Übersichtsarbeit**

Daniel Patrick Berthold

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzende(r): Prof. Dr. Jürgen Schlegel

1. apl. Prof. Dr. Stephan Vogt

2. apl. Prof. Dr. Klaus Linde

Die Dissertation wurde am 14.12.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.05.2019 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	i
<b>1. EINFÜHRUNG.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1. KNORPELLÄSIONEN AM TALUS UND KNIEGELENK .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2. GRUNDLAGEN / PATHOPHYSIOLOGIE ZU KNORPELSCHÄDEN.....</b>	<b>5</b>
<b>1.3. CL / OCL TALUS .....</b>	<b>8</b>
1.3.1. ÄTIOLOGIE.....	8
1.3.2. PATHOMECHANISMUS .....	9
1.3.3. KLASSIFIKATION.....	9
1.3.4. DIAGNOSTIK .....	11
1.3.5. KONSERVATIVE THERAPIEN.....	13
1.3.6. OPERATIVE THERAPIEN .....	14
1.3.7. NACHBEHANDLUNG .....	19
<b>1.4. CL / OCL am KNIEGELENK.....</b>	<b>19</b>
1.4.1. ÄTIOLOGIE.....	19
1.4.2. PATHOMECHANISMUS .....	20
1.4.3. KLASSIFIKATIONEN .....	20
1.4.4. DIAGNOSTIK .....	22
1.4.5. KONSERVATIVE THERAPIE .....	22
1.4.6. OPERATIVE THERAPIE.....	23
1.4.7. NACHBEHANDLUNG .....	25
<b>2. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>26</b>
<b>2.1. ALLGEMEINES ZUM SYSTEMATISCHEM REVIEW UND METAANALYSEN.....</b>	<b>26</b>
<b>2.2. ZIELSETZUNG .....</b>	<b>27</b>
<b>2.3. LITERATURSUCHE.....</b>	<b>28</b>
2.3.1. TALUS .....	28
2.3.2. KNIEGELENK.....	29
<b>2.4. EINSCHLUSS UND AUSSCHLUSSKRITERIEN .....</b>	<b>30</b>
2.4.1. EINSCHLUSSKRITERIEN .....	30
2.4.2. AUSSCHLUSSKRITERIEN .....	31
<b>2.5. STUDIENTEILNEHMER .....</b>	<b>31</b>
2.5.1. TALUS .....	31
2.5.2. KNIEGELENK.....	33

---

<b>2.6.</b>	<b>HETEROGENITÄT</b> .....	35
<b>2.7.</b>	<b>STUDIENDESIGN</b> .....	36
<b>2.8.</b>	<b>DURCHFÜHRUNG DER AUSWERTUNG UND DATENANALYSE</b> .....	40
<b>3.</b>	<b>RESULTATE</b> .....	42
<b>3.1.</b>	<b>TALUS</b> .....	42
3.1.1.	ERLÄUTERUNG DER SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHT UND DER STUDIEN.....	42
3.1.2.	KONSERVATIVE BEHANDLUNGEN / INJEKTIONEN .....	47
3.1.3.	OPERATIVE BEHANDLUNGEN .....	51
<b>3.2.</b>	<b>KNIEGELENK</b> .....	80
3.1.1.	ERLÄUTERUNG DER SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHT UND DER "STUDIEN" .....	80
3.1.2.	KONSERVATIVE BEHANDLUNGEN / INJEKTIONEN .....	85
3.1.3.	OPERATIVE BEHANDLUNGEN .....	88
<b>3.3.</b>	<b>ERGEBNISSE DER SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHT</b> .....	127
3.3.1.	ALLGEMEINES ZUR STATISTISCHEN AUWERTUNG .....	127
3.3.2.	TALUS.....	128
3.3.3.	KNIEGELENK.....	143
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	158
<b>4.1.</b>	<b>TALUS</b> .....	158
<b>4.2.</b>	<b>KNIEGELENK</b> .....	161
<b>4.3.</b>	<b>DISKUSSION ALLGEMEIN</b> .....	167
<b>5.</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG</b> .....	172
<b>5.1.</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG TALUS</b> .....	172
<b>5.2.</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG KNIE</b> .....	176
<b>6.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	179
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b> .....	I
<b>7.1.</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	I
<b>7.2.</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	III
<b>7.3.</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	IV
<b>8.</b>	<b>REFERENZEN</b> .....	VII

## 1. EINFÜHRUNG

### 1.1. KNORPELLÄSIONEN AM TALUS UND KNIEGELENK

Definiert werden Osteochondrale Defekte als Abspaltung eines Gelenkknorpelfragmentes, mit oder ohne subchondralen Knochen (Berndt AL 1959, Alexander and Lichtman 1980). Am häufigsten findet sich diese Verletzung am Knie, jedoch kann ein OCD in sämtlichen Gelenken, auch im Talus auftreten. Bilden sie eine Schmerzsymptomatik aus, bedürfen sie häufig einer konservativen oder operativen Therapie. Knorpeldefekte führen oft zu starken belastungsabhängigen Schmerzen, eingeschränkter Beweglichkeit, limitierter Funktion und gegebenenfalls Steifigkeit sowie Schwellungen. Diese Symptome führen oft zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität, so dass Aufgaben des alltäglichen Lebens wie Gehen, Arbeiten und Sport negativ beeinflusst werden können.

Aktuell existiert eine Vielzahl an konservativen und operativen Therapien für Knorpelschäden am oberen Sprung- sowie Kniegelenk. Diese Therapien reichen von einer einfachen Immobilisation mit Schienen und Orthesen sowie einer Sportkarenz, bis hin zu minimal-invasiven arthroskopischen Eingriffen wie das Debridement und die Mikrofrakturierung und größeren, technisch anspruchsvolleren Therapien wie beispielsweise einer OAT-Therapie oder Knorpelzelltransplantation.

Beide Gelenke benötigen aufgrund unterschiedlicher biomechanischer und pathognomischer Eigenschaften unterschiedliche Therapien (Takao, Uchio et al. 2004) und müssen deshalb unterschiedlich therapiert werden.

Es gibt für die Behandlung von fokalen Knorpelschäden am Knie und Talus keinen einheitlichen Goldstandard, so dass die Entscheidung zur Therapie weiterhin individuell von Patient zu Patient und von Operateur zu Operateur getroffen wird. Diese Entscheidungen beruhen oft auf einer Kombination von Klinik, Symptomatik, Bildgebung, Pathologie, Wunsch des Patienten sowie Erfahrungen des Hauses und des zu behandelnden Arztes.

Konservative Therapien scheinen an beiden Gelenken über längere Zeit nicht den gewünschten Effekt zu bringen, sodass operative Eingriffe immer mehr in den Fokus rücken.

Knorpelschäden zeigen sich vermehrt bei jüngeren und aktiven Patienten und sind häufig mit Traumata assoziiert (R.A.W.. Verhagen 2003), so dass symptomatischen Knorpelschäden eine hohe sozio-ökonomische Bedeutung zugeordnet wird. Laut einer Übersichtsarbeit von *Martinek et al* (Martinek and Imhoff 2003) aus dem Jahre 2003 konnte bisher keine operative Therapie vollkommen überzeugen. Knochenmarkstimulierende Verfahren führen zu keinem langanhaltenden Dauereffekt, da sie lediglich eine Vernarbung des Defektes indizieren. Autologe Chondrozyten Transplantationen führen nur zur Bildung eines knorpelähnlichen Ersatzgewebes und besitzen deshalb laut nur einen fraglichen Langzeiteffekt. Die OATS Therapie zeichnet sich jedoch durch die Gewinnung eines hyalinen Knorpelgewebes aus, dies leider zu Gunsten einer nicht zu vernachlässigenden iatrogenen Morbidität am Knie sowie einer fehlenden Randzonenintegration. Dennoch scheinen neuste Ergebnisse, unter anderem von der Arbeitsgruppe *Martinek et al* (Martinek and Imhoff 2003), erfolgversprechend zu sein. Des Weiteren zeigen sich Techniken aus dem „*Tissue Engineering*“ als vielversprechend.

## 1.2. GRUNDLAGEN / PATHOPHYSIOLOGIE ZU KNORPELSCHÄDEN

Das komplexe Knorpelgewebe ist gekennzeichnet durch eine Avaskularität sowie eine Bradytrophie und eine geringe Anzahl an immobilen Chondrozyten mit verminderter Proliferationsmöglichkeit (Newman 1998, Burkart and Imhoff 1999). Dies führt dazu, dass dieses streng organisierte Gewebe sehr empfindlich gegen äußere Einflüsse wie Traumata, Irritationen, degenerativen Veränderungen und Überlastungen ist (Hunziker 1990). Es besitzt kaum Möglichkeiten, Defekte auszuheilen und somit die gesunde Knorpelmatrix wiederherzustellen.

Es ist bekannt, dass eine intakte Knorpelmatrix enorm hohen Belastungen stand halten kann. *Meachim et al* (Meachim and Roberts 1971) sowie *Furukawa et al* (Furukawa, Eyre et al. 1980) postulierten bereits in den Jahren 1971 bzw. 1980, dass Läsionen größer als 2-4 mm<sup>2</sup> selten eigenständig ausheilen. Dies hängt unter anderem mit dem bradytrophen sowie avaskulären Charakter zusammen. Grundsätzlich müssen Knorpelschäden immer nach Schwere und Tiefeneinwirkung der Verletzung kategorisiert werden.

Oberflächliche Schäden tendieren dazu, Knorpelzellen sowie Matrix zu verletzen. Dies kann im Laufe der Zeit dazu führen, dass sich in Folge weiterer Belastungen und Mikrotrauma Risse sowie Erweichungen in der Matrix bilden (Bobic and Noble 2000, Beickert 2005). Es kommt durch einen vermehrten Wassereinstrom zum Platzen der Chondrozyten. Am Ende dieser Kaskade kann daraus eine deutlich dünnere Knorpelmatrix entstehen, welche durch noch intakte Chondrozyten am Rande der Läsion gebildet wurde (Burkart, Schoettle et al. 2001, Beickert 2005). Eine Selbstheilung ist nicht zu erwarten, ein Fortschreiten zu einer Arthrose jedoch ebenfalls nicht (Alford and Cole 2005, Alford and Cole 2005).

Kommt es im Rahmen eines oder mehrerer Traumata zu kompletten Knorpelläsionen, wird in der Regel die subchondrale Knochenlamelle ebenfalls lädiert (Buckwalter and Mankin 1997). Dies führt durch Zerstörung von Blutgefäßen zu Zelleinwanderungen mesenchymaler Abstammung (Shapiro, Koide et al. 1993) in den Defekt und zur Ausbildung eines „hyalin-like“-Tissue (Imhoff and Öttl 1998). Studien konnten zeigen, dass dieses Knorpelgewebe nicht die gleichen biomechanischen und physikalischen Eigenschaften wie hyaliner Knorpel besitzt (Hunziker

---

1990). Auf lange Sicht gesehen kommt es somit zu einer minderwertigen, faserknorpeligen Abheilung.

*Sellards et al* (Sellards, Nho et al. 2002) konnten zeigen, dass Gelenkknorpel anerval ist und der Knorpelschaden an sich keine Schmerzen verursacht. *Hempfling et al* (Hempfling and Bohndorf 2007) sind der Auffassung, dass Schmerzereignisse durch nozizeptive Fasern aus dem Knochenmark hervorgerufen werden. Die Klinik ist abhängig von Größe und Tiefe der Läsion sowie von Begleitpathologien. Verstärkend können Gelenkinstabilitäten, Synovitiden und Pathologien des Bandapparates, Weichteilschäden, Ergüsse sowie freie Gelenkkörper sein.

Aufgrund großer Unterschiede zwischen den vereinzelt publizierten Publikationen sowie der Variabilität der Behandlungsergebnisse, sind derzeit noch keine definitiven und allgemein verbindlichen Schlussfolgerungen bezüglich der bestmöglichen Therapie gezogen worden. Keines der aktuellen bekannten Verfahren ist den anderen signifikant überlegen (Burkart, Schoettle et al. 2001, Braun, Vogt et al. 2007). Da Knorpelschäden dennoch einer systematischen Therapie bedürfen, wurde von der Arbeitsgruppe *Braun et al* (Braun, Vogt et al. 2007) (**Tabelle 1**) diese nachstehende stadiengerechte Therapie aufgeführt.

ICRS OCD	Klassifizierung nach Imhoff	Therapie
I	I A	Entlastung, MRT-Verlaufskontrolle
	I B	Entlastung, bei Persistenz arthroskopische Knorpelglättung
II	II A	Retrograde Anbohrung
	II B	Retrograde Anbohrung, bei großem Defekt retrograde Spongiosaplastik
III	III A	Anterograde Anbohrung/Spongiosaplastik und Dissekatrefixierung
	III B	Knorpelglättung; Knochen-Knorpel-Transplantation
IV	IV A	1. Dissekatrefixierung nach Anbohrung oder Spongiosaplastik 2. Knochen-Knorpel-Transplantation
	IV B	Dissekatentfernung, Knochen-Knorpel-Transplantation
V	V A	Entlastung, bei Persistenz retrograde Anbohrung
	VB	Retrograde Anbohrung, bei großer Zyste retrograde Spongiosaplastik

**Tabelle 1: Stadiengerechter Therapieverschlagnach Braun, Vogt et al. 2007**

### 1.3. CL / OCL TALUS

#### 1.3.1. ÄTIOLOGIE

Obwohl die genaue Ätiologie von CL/OCL am Talus zurzeit unklar ist, sind sie häufig assoziiert mit traumatischen Sprunggelenksverletzungen wie OSG-Distorsionen, chronischer Sprunggelenksinstabilität sowie OSG-Frakturen. In der Literatur wird geschätzt, dass knapp 50% aller Distorsionen oder chronischen lateralen OSG-Instabilitäten mit einem Knorpelschaden am Talus einhergehen (Saxena and Eakin 2007, Cha, Kim et al. 2012). Des Weiteren kann dieser Anteil auf bis zu 73% bei OSG-Frakturen ansteigen (Leontaritis, Hinojosa et al. 2009). Andere Studien gehen davon aus, dass knapp 6% aller OSG-Distorsionen eine begleitende OCL am Talus hervorrufen (Hølmer, Søndergaard et al. 1994). OSG-Distorsionen gehören zu den häufigsten Sportverletzungen überhaupt. Diese Art von Verletzung ist recht häufig in „high-impact“ Sportarten und jeglichen Sportarten mit hohen Stoßbelastungen auf dem Sprunggelenk anzutreffen. Laut einer systematischen Übersichtsarbeit von *Verhagen et al* (R.A.W.. Verhagen 2003) ist ein junges Alter oft mit einer OCL assoziiert. Weitere Faktoren für OCL können wiederholte Mikrotraumen, vaskuläre Faktoren, Infektionen, Störungen der Beinachse, Hormonelle Dysbalancen, hoher atmosphärischer Druck, Genetische Faktoren, Störungen der Ossifikation und idiopathische Ursachen sein (Canale and Belding 1980).

Studien haben ergeben, dass konservative Therapien im Vergleich zu operativen Eingriffen schlechtere Ergebnisse und niedrigere Erfolgsraten vorzeigen (Canale and Belding 1980, Flick and Gould 1985). Eine operative Therapie sollte bei chronischen, langhaltenden (seit 6 Monaten) und persistierenden Schmerzen trotz konservativer Therapie bedacht werden (Easley 2003, Chodos and Schon 2006). Aktuell wird eine Vielzahl an operativen Behandlungen für schmerzhafte, symptomatische OCL am Talus angeboten. Jedoch scheint die perfekte Behandlung bis heute noch nicht etabliert zu sein (Loveday, Clifton et al. 2010), da bisher keine Therapie seinen Nutzen gegenüber anderen Eingriffen bewiesen hat.

### 1.3.2. PATHOMECHANISMUS

CL und OCL finden sich am Talus hauptsächlich an der medialen sowie lateralen Taluskante. Am häufigsten (mit 58%) sind osteochondrale Läsionen posteromedial gelegen. Diese werden laut Literatur in 64 – 70% der Fälle durch Traumata hervorgerufen (Berndt AL 1959, Canale and Kelly 1978, Flick and Gould 1985).

Anterolaterale Läsionen betreffen knapp 42% der Fälle und sind häufig (bis zu 98%) mit Traumata und akuten osteochondralen Frakturen assoziiert (Berndt AL 1959, Canale and Kelly 1978, Flick and Gould 1985). Erwähnt sei hier, dass posteromediale Läsionen demnach öfters in einen direkten Zusammenhang mit punktuellen Überlastungen im Rahmen eines Pes planovalgus und einer chronischen OSG-Instabilität stehen (Horisberger M 2011).

Hervorgerufen werden die CL und OCL am Talus, wie bereits oben erwähnt, häufig durch Traumata, chronisch ligamentäre Instabilitäten (Hintermann, Boss et al. 2002), Rückfußfehlstellungen (Pagenstert, Hintermann et al. 2007) und avaskuläre Nekrosen (Horst, Gilbert et al. 2004). Andere Faktoren wie Genetik, Metabolische und endokrinologische Einflüsse werden aktuell in der Literatur diskutiert (O'Loughlin, Heyworth et al. 2010).

### 1.3.3. KLASSIFIKATION

In der Literatur wird eine Vielzahl an Klassifikationen erwähnt und benutzt. Übersichtshalber werden hier nur die gängigsten und wichtigsten Einteilungen vorgestellt:

Die bekannteste Klassifikation (**Tabelle 2**) stellt die Einteilung nach *Berndt und Harty* aus dem Jahre 1959 dar (Berndt AL 1959). Diese Klassifikation stützt sich auf die Annahme rein traumatischer Knorpelschäden und wurde im Laufe der Jahre an vielen Stellen der Literatur bestätigt.

STADIUM DER OCLT	RÖNTGENOLOGISCH BASIERTES KORRELAT
STADIUM I	Kompression des subchondralen Knochens
STADIUM II	Partiell losgelöstes osteochondrales Fragment
STADIUM III	Komplett losgelöstes osteochondrales Fragment ohne Dislokation
STADIUM IV	Disloziertes osteochondrales Fragment

**Tabelle 2: Klassifikation der OLCT (Nach Berndt und Harty, 1959)**

Die Arbeitsgruppe um *Hepple et al* (Hepple, Winson et al. 1999) stützen ihre Klassifikation auf der Einteilung nach Berndt und Harty, jedoch mit Erkenntnissen aus der modernen MRT-Bildgebung.

Die ICRS Klassifikation nach *Brittberg et al* (Brittberg and Winalski 2003) (**Tabelle 3**) aus dem Jahre 2003 erfolgt nach arthroskopischer Beurteilung der Knorpeloberfläche und mittels Tasthakenprüfung der Stabilität des Dissekats.

ICRS-OCD STADIUM	ARTHROSKOPISCH BASIERTES KORRELAT
ICRS OCD I	stabile Läsionen mit intaktem, erweichtem Knorpel
ICRS OCD II	stabile Läsionen mit partieller Knorpeldiskontinuität
ICRS OCD III	komplettes Dissekat, noch nicht disloziert
ICRS OCD IV A	abgelöstes oder freies Dissekat
ICRS OCD IV B	Defekt >10mm Tiefe

**Tabelle 3: ICRS-OCD-Klassifikation der Osteochondrosis Dissecans (nach Brittberg und Winalski, 2003)**

*Imhoff und König* präsentierten 2003 eine Einteilung (Imhoff and König 2003) mit Berücksichtigung der Stabilität und Vitalität des Knochens sowie des Zustands der Knorpeloberfläche (Beurteilung der Sklerose) (**Tabelle 4**). Diese Einschätzung kann wichtige Informationen für weitere operative Eingriffe liefern.

ICRS-OCD STADIUM	ARTHROSKOPISCH BASIERTES KORRELAT
ICRS OCD I	stabile Läsionen mit intaktem, erweichtem Knorpel
ICRS OCD II	stabile Läsionen mit partieller Knorpeldiskontinuität
ICRS OCD III	komplettes Dissekat, noch nicht disloziert
ICRS OCD IV A	abgelöstes oder freies Dissekat
ICRS OCD IV B	Defekt > 10mm Tiefe

**Tabelle 4: Klassifikation Osteochondraler Läsionen im Allgemeinen unter Einbezug MRT, Röntgen- sowie Arthroskopiebefund (nach Imhoff und König, 2003)**

Von klinischer Relevanz sind des Weiteren die Einteilungen nach ICRS und Outerbridge, welche in einem späteren Teil dieser Arbeit Erläuterung finden werden.

#### 1.3.4. DIAGNOSTIK

Die erste Stufe bei der Diagnostik von CL und OCL am Talus ist eine genaue Anamnese sowie eine orthopädische Untersuchung (Horisberger M 2011). Oft sind die Läsionen Folge akuter oder wiederholter chronischer Mikrotraumata, und die Krankheitsverläufe erstrecken sich über Wochen bis Monate. Belastungsabhängige diffuse Schmerzen sowie Schwellungen und Einschränkungen der Funktion und des Bewegungsumfanges am OSG gehören zu den am meisten vorkommenden Symptomen. Ebenfalls können Gelenkblockaden sowie Instabilitätsgefühle vorkommen. Wichtig für die endgültige Diagnose sind der differentialdiagnostische Ausschluss sowie eine Bildgebung. Ein Röntgenbild im Stehen in zwei Ebenen kann dabei erste Hinweise auf eine bestehende Knorpelopathie ergeben. Des Weiteren sind hier Achsfehlstellungen, welche oft mit einer CL sowie einer OCL oder einer OA einhergehen, gut nachweisbar (Horisberger M 2011). Eine CL oder OCL lässt sich jedoch nicht alleine anhand einer konventionellen Röntgen Bildgebung sicher diagnostizieren. Eine MRT-Bildgebung (Kontrastmittelgesteuert) kann als Goldstandard für die nicht-invasive Diagnostik weitere Aufschlüsse bezüglich der genauen Lage der CL/OCL, Knorpelqualität sowie Begleitpathologien wie „*Bone Bruise*“ (Knochenmarksödem) oder Weichteilschäden (Sehnen, Bänder) geben.

Eine CT-gesteuerte Bildgebung stellt aktuell nicht den Goldstandard dar. Jedoch konnten *Verhagen et al* (Verhagen, Maas et al. 2005) zeigen, dass ein CT im Vergleich zum MRT in der Diagnostik der OCL nicht unterlegen ist.

Die Arthroskopie stellt den Goldstandard in der Diagnostik auf invasiver Ebene dar (Schimmer, Dick et al. 2001, Barnes and Ferkel 2003). Sie ermöglicht eine genaue visuelle Beurteilung des Knorpelschadens. Des Weiteren sind auch hier Begleitpathologien und Instabilitäten sowie freie Knorpel-Knochenfragmente ideal beurteilbar.

### 1.3.5. KONSERVATIVE THERAPIEN

Konservative Therapien reichen von Ruhe und Schonung bis hin zu Immobilisation mit Tape-Verbänden, Schienen und Orthesen. Empfohlen werden diese Vorgehen bei Schmerzen, welche seit weniger als 6 Monaten auftreten. Diese Therapiemöglichkeiten können durch Physiotherapie sowie durch eine NSAR-Medikation erweitert werden (O'Loughlin, Heyworth et al. 2010). Diese doch sehr beschränkten Optionen verfolgen als Ziel, Schmerzen auf akuter Ebene zu lindern. Einen großen Einfluss auf das Fortschreiten sowie auf den Verlauf einer CL/OCL scheinen sie jedoch nicht zu haben.

In letzter Zeit scheinen orale sowie intraartikuläre Viskosupplementationen und PRP-Behandlungen (Platelet-Rich Plasma) an Bedeutung zu gewinnen. Die Viskosupplementation wird anhand eines Hyaluronsäure-Derivates, welche intra-artikulär in das betroffene Gelenk injiziert wird, erreicht. Ziel dieser Therapie ist eine Verbesserung der Eigenschaften der Gelenkflüssigkeit (Synovia). Aktuell liegen noch keine Daten zur Langzeitanwendung bei CL/OCL vor. Jedoch sollte diese Art der Therapie eher auf jüngere Patienten in frühen Arthrose Stadien (Berndt and Harty Stadien I und II) beschränkt sein (Valderrabano and Leumann 2008).

Platelet-rich Plasma (PRP) wird in Studien als neue Behandlungsmethode für Knorpelschäden am Knie, in der Hüfte sowie am Sprunggelenk diskutiert. PRP besitzt eine schmerzreduzierende und funktionsverbessernde Eigenschaft und wird ebenfalls intra-artikulär appliziert (Engebretsen, Steffen et al. 2010). Eine Applikation mit plättchenreichem Plasma verbessert die Qualität der Synovialflüssigkeit und induziert zudem die endogene Hyaluronsäure Sekretion (Anitua, Sánchez et al. 2007, Sánchez, Anitua et al. 2008). Gute Outcomes werden bei jungen Männern mit geringfügigen degenerativen Knorpelschäden berichtet (Kon, Buda et al. 2010).

### 1.3.6. OPERATIVE THERAPIEN

#### 1.3.6.1. DEBRIDEMENT & CURETTAGE

Kleinere symptomatische Läsionen können unter Umständen bereits mit arthroskopischen oder offenem Debridement oder Curettage behandelt werden, um somit eine Besserung der Symptomatik zu erreichen (Martin, Baker et al. 1989). Hierbei werden nekrotische Gewebeanteile reseziert und anschließend das Dissekatbett curettiert. Erfolgszahlen werden in der Literatur mit 0-100% (Verhagen, Maas et al. 2005) oder 56 – 94% (Zengerink, Struijs et al. 2010) angegeben. Einen reparativen Charakter hat diese Technik jedoch nicht, da weder die Regeneration des hyalinen Knorpelgewebe noch die Entstehung eines faserigen Knorpelgewebe ohne Durchbrechung der subchondralen Knochenlamelle zu erwarten sind (Steinhagen and Bruns 2003).

#### 1.3.6.2. REFIXATION

Die Refixation kann bei akuten osteochondralen Frakturen des Talus indiziert sein. Zur Fixation eignen sich Schrauben, bioabsorbierbares Material oder Fibrinkleber (Valderrabano and Leumann 2008). Aufgrund einer geringen Datenlage ist eine evidenzbasierte Empfehlung zur Refixation von osteochondralen Läsion momentan nicht möglich. Erfolgsraten variieren zwischen 89% (Zengerink, Struijs et al. 2010) und 73% (Struijs, Tol et al. 2001).

#### 1.3.6.3. KNOCHENMARKSTIMULIERENDE VERFAHREN

##### 1.3.6.3.1. MIKROFRAKTURIERUNG

Als first-line Therapien für OCL bis 15mm<sup>2</sup> wird aktuell ein Debridement (Curettage) und anschließend eine Mikrofrakturierung (MFX) zur Knochenmarkstimulation empfohlen (Zengerink, Struijs et al. 2010). Die Mikrofrakturierung am Sprunggelenk wird bereits seit vielen Jahren bei Patienten mit osteochondralen Läsionen unterschiedlichster Genese durchgeführt (Horisberger M 2011).

Bei der MFX nach *Steadman et al* (Steadman, Rodkey et al. 1999) werden durch den Operateur in einem Abstand von 3-4mm mehrere kleine Mikrofrakturierungen in die subchondrale Knochenlamelle gesetzt. Durch Läsionen von intraossären Blutgefäßen werden pluripotente Stammzellen und Wachstumsfaktoren aus dem Markraum freigesetzt, welche die Fähigkeit besitzen sich in Chondrozyten zu differenzieren. Außerdem tendieren die Stammzellen dazu, einen reparativen Faserknorpel zu bilden, welcher jedoch nicht die gleichen Eigenschaften wie das hyaline Knorpelgewebe besitzt (Ficat, Ficat et al. 1979, Johnson 1986) . Im Knie (Knutsen, Drogset et al. 2007) als auch am Talus (Barnes and Ferkel 2003, Gobbi, Francisco et al. 2006) zeigt die MFX klinisch vergleichbare Ergebnisse und zeigt in kleineren bis mittelgroßen Läsionen Vorteile gegenüber komplexeren Rekonstruktionsverfahren. Aktuell wird die MFX nur für Knorpelschäden bis zu einer Größe von 1,5 cm<sup>2</sup> (Barnes and Ferkel 2003) empfohlen, da u.a. der entstandene Faserknorpel schlechtere Eigenschaften als hyalines Knorpelgewebe besitzt und es zu Überlastungen im noch gesunden Knorpelgewebe kommen kann (Becher and Thermann 2005, O'Loughlin, Heyworth et al. 2010). Die Erfolgsrate wird in der Literatur mit 46 - 100% angegeben (Zengerink, Struijs et al. 2010).

#### 1.3.6.3.2. BMDCT (STAMMZELLEN)

Stammzellen (BMDC = Bone marrow derived cells) werden aktuell in der Medizin als Therapie in der Behandlung von verschiedensten Krankheitsbilder eingesetzt (Malgieri, Kantzari et al. 2010), da sie die Fähigkeit besitzen sich in eine Vielzahl von Zellreihen zu differenzieren, unter anderem in Chondrozyten und Osteoblasten (Beris, Lykissas et al. 2005, Galois, Freyria et al. 2005, Mishra, Tummala et al. 2009). So konnte in Studien gezeigt werden, dass die Differenzierung der Stammzellen wesentlich vom Umfeld, mechanischer Stimulation sowie Wachstumsfaktoren abhängt (Bosnakovski, Mizuno et al. 2006, Longobardi, O'Rear et al. 2006, Giannini, Buda et al. 2009). Insofern wird diese Therapie u.a. in der Behandlung von OCL am Talus eingesetzt (Cadossi, Buda et al. 2014). Stammzellen können relativ einfach aus dem Beckenkamm entnommen und in der gleichen Sitzung im Operationssaal konzentriert und arthroskopisch implantiert werden. Dazu müssen diese Zellen jedoch zuerst in einem Kollagengerüst befestigt werden. In-vitro konnte bereits gezeigt werden, dass mesenchymale

---

Stammzellen die Fähigkeit besitzen, hyalines Knorpelgewebe zu bilden (Aulthouse, Beck et al. 1989, Francioli, Cavallo et al. 2011).

#### 1.3.6.3.3. ANTEROGRADE ODER RETROGRADE ANBOHRUNG

Ebenfalls zu den Knochenmarkstimulierenden Verfahren gehören die anterograde sowie die retrograde Anbohrung. Die Therapie macht sich dabei eine bohrungsbedingte Neovaskularisation sowie eine Revaskularisation von avaskulären Fragmenten zu nutze. Hinzu kommt, dass eine Reintegration der Läsion in den Knochen begünstigt werden soll (Meyer and Schnettler 2005). Wichtig ist, dass die subchondrale Lamelle ausreichend perforiert wird, um diesen Effekt zu erreichen.

Bei der anterograden Technik wird transmalleolar durch den Malleolus die intakte Knorpelfläche angebohrt. Jedoch wird hierbei gesunder tibialer Knorpel beschädigt (Zengerink, Struijs et al. 2010).

Bei schwer zu erreichenden Läsionen sowie intakter vitaler Knorpelschicht kann eine retrograde Anbohrung durch den Sinus Tarsi erfolgen. Vorteile dieser Technik sind die Zugänglichkeit zu posterior gelegener subchondraler Schäden. Weiterhin wird die retrograde Anbohrung mit einer Spongiosaplastik kombiniert und zunehmend für tiefere Läsionen und große suchondrale-zystische Läsionen angewandt (Meyer and Schnettler 2005). Erfolgsraten werden mit 81 – 100% angegeben(Zengerink, Struijs et al. 2010).

#### 1.3.6.3.4. OAT/OATS

Bei Osteochondralen Autografts wird zwischen zwei Formen unterschieden: der Mosaikplastik sowie der OATS. Bei diesem Eingriff, welcher offen oder arthroskopisch durchgeführt werden kann, werden osteochondrale Zylinder aus wenig belastungsexponierten Arealen vom meist ipsilateralen Knie entnommen und anschließend in den Talus transplantiert. Ziel dieser anspruchsvolleren Technik ist eine Wiederherstellung der mechanischen, strukturellen sowie biochemischen Eigenschaften des zuvor zerstörten hyalinen Knorpelgewebes. Jedoch stellen

unterschiedliche biomechanische und pathognomische Eigenschaften der beiden Knorpelgewebe am Knie sowie am OSG die Operateure vor Probleme. Eine genaue Rekonstruktion der Gelenkoberfläche erweist sich zudem auf Grund der strukturellen Unterschiede zwischen beiden Gelenke als schwierig (Leumann, Wiewiorski et al. 2009). Knorpelgewebe im Sprunggelenk ist bis zu einem Drittel dünner als Knorpel aus dem Kniegelenk (Takao, Uchio et al. 2004). Zudem sind die Gelenkflächen im OSG von Natur aus kongruent, wohingegen im Kniegelenk keine Kongruenz besteht.

Indiziert ist die Therapie für große, mittlere und teilweise zystische Läsionen. Die Literatur gibt Erfolgsraten von 74 – 100% an (Zengerink, Struijs et al. 2010). Nicht zu vernachlässigen ist die zudem gleichzeitig entstehende Kniemorbidität von 0 – 37% (Reddy, Pedowitz et al. 2007, Zengerink, Struijs et al. 2010).

#### 1.3.6.3.5. KNORPELZELLTRANSPLANTATIONEN

Die ACT ist eine 2-Step Prozedur, welche in einem ersten Schritt aus einer Isolation, Kultivierung und Proliferation von Chondrozyten besteht (Harrison, Ashton et al. 2000). Dabei wird per standardisierten anterolateralem und anteromedialen Zugang eine Arthroskopie unter Blutsperrung durchgeführt. Die Entnahme von ungefähr 20 mg Knorpel werden mit einer 5mm Nadel aus gesunden, nur leicht belastungsexponierten Arealen wie die Trochlea oder Oberschenkelknochenhinterseite entnommen. Das biopsierte Material wird dann zur Chondrozyten Kultivierung in ein ausgewähltes Labor gesandt. Nach 2-4 Wochen wird dann in einem 2. Schritt das Chondrozytengewebe implantiert (J.-P. Whittaker, G. Smith et al. 2005). Dazu muss das Gelenk per Arthrotomie eröffnet werden und die OCL bis hin zum gesunden, umgebenen Knorpelgewebe exzidiert werden. Unterschieden werden aktuell 3 Techniken / Generationen. Bei der ursprünglichen Technik wird das Chondrozytensubstrat unter den Periostdeckel injiziert. Bei der zweiten Generation wird das Substrat auf ein Gerüst von extrazellulären Substraten (Scaffold, MACT) gesät (Horisberger M 2011). Die 3. Generation bedient sich neueren Kultivierungs- sowie Implantationstechniken. Am Knie konnte diese Technik gute bis exzellente Ergebnisse hervorbringen. Die Studienlage am Talus ist bis dato sehr gering. Jedoch werden auch hier von guten Ergebnissen berichtet (Baums, Heidrich et al. 2006, Giannini, Buda et al. 2008) bis hin zu

---

einer Erfolgsrate von 72 – 90% (Zengerink, Struijs et al. 2010). Die ACT wird aktuell bei einer Größe ab 1 cm<sup>2</sup> ohne Nachweis von degenerativen Veränderungen empfohlen (Zengerink, Struijs et al. 2010). Studien konnten zeigen, dass ein hoher Prozentsatz des neuen Knorpelgewebe hyaline Eigenschaften aufzeigt (Brittberg, Peterson et al. 2003). Eine Limitation dieser Technik ist, dass eine intakte Grenzlamelle erforderlich ist, so dass sie am Talus nur selten eingesetzt werden kann (Horisberger M 2011).

#### 1.3.6.3.6. AMIC

Bei der AMIC (autologous matrix induced chondrocytogenesis) wird ähnlich wie bei der Mikrofrakturierung die sklerotische subchondrale Knochenlamelle perforiert. Zuvor wird geschädigter Knorpel im Defekt entfernt, Zysten ausgeräumt und gegebenenfalls mit Spongiosa aufgefüllt. Anschließend wird eine Kollagen-Membran mit einem Fibrinkleber fixiert. In diese Kollagen-Membran sollen pluripotente Stammzellen, welche durch die Mikrofrakturierung freigesetzt worden, einsprossen und sich ansiedeln. Gebildet wird ähnlich wie bei der MFX ein faseriger Knorpel (Behrens 2005). Von Vorteil ist, dass diese Technik in einem einzigen Eingriff durchführbar sowie deutlich kostenreduziert ist. Erste Studien bei großen Läsionen zeigen erfolgversprechende Ergebnisse (Wiewiorski, Leumann et al. 2011).

#### 1.3.6.4. ALLOGRAFT

Allografting spielt am Talus momentan eher eine untergeordnete Rolle. Benutzt werden entweder tiefgefrorene oder frische Transplantate bei großflächigen Defekten oder destruierenden Gelenkoberflächen im Rahmen von avaskulären Nekrosen (van Bergen, de Leeuw et al. 2008). Nachteilig sind lange Nachbehandlungsdauer, sowie mögliche Transplantatabstoßung oder Infektionsgefahr. Von Vorteil ist ein erhaltener, transplantiertes hyaliner Knorpel.

---

### 1.3.7. NACHBEHANDLUNG

Das Ziel einer effektiven Nachbehandlung soll eine intensive Physiotherapie zum Abbau von Schwellung und Schmerz sein wie zur Beübung von physiologischen Bewegungsabläufen. Dabei sind manuelle Therapie sowie Koordinations- und Kraftübungen wichtig für einen optimalen Heilungsverlauf (Bös 2001). Nicht zu unterschätzen sind hierbei die Compliance und eigene Motivation des Patienten.

## 1.4. CL / OCL am KNIEGELENK

### 1.4.1. ÄTIOLOGIE

Knorpelschäden im Knie stellen eine sehr häufige Pathologie dar und können entweder von traumatischer oder degenerativer Genese sein (Glinz 1979, Curl, Krome et al. 1997). In einer Studie von *Aroen et al* (Årøen, Løken et al. 2004) konnte gezeigt werden, dass Knorpelschäden in bis zu 67% aller Knie Arthroscopien gefunden wurden. Bei knapp 26% der Fälle handelte es sich um lokalisierte Knorpeldefekte und bei 11% um dritt- oder viertgradige Knorpelläsionen (nach Outerbridge). In einer weiteren Studie (Curl, Krome et al. 1997, Hjelle, Solheim et al. 2002) wurden bei 19.827 von 31.516 Arthroscopien, also 63% Knorpelschäden (60.2% waren hiervon Outerbridge Grad 3 oder 4) gefunden. Durchschnittlich finden sich die Läsionen mit 58% am medialen Femurkondylus mit einer Größe von 210mm<sup>2</sup>.

Akute Verletzungen des Knieknorpels haben ihre Entstehung häufig in der Sporttraumatologie, wobei das Knie als Dreh- und Angelpunkt bei abrupten Bewegungen und Richtungswechsel fungiert. Dabei kann es im Rahmen von Kontaktsportarten sowie pivotierende Sportarten wie Fußball, Basketball oder Handball zu direkten Kontusionstraumata oder durch indirekte Verdrehbewegungen zu schweren Knorpelgelenkpathologien kommen. VKB-Rupturen sowie schmerzhafte Knochenmarksödeme können dabei im Rahmen dieser Verletzungen als Begleitpathologien auftreten (Noyes, Bassett et al. 1980, Hulstyn 1998).

Weiterhin können Knorpelopathologien auch im Rahmen von Verletzungen der Weichteilgewebe (Bänder, Menisken, Sehnen, Kapsel) sekundär entstehen. Die Literatur verweist auf Zusammenhänge zwischen Meniskus-Teilresektionen (Lufti 1975) sowie Knie Instabilitäten bei jungen, aktiven Patienten und degenerativen Knorpelschäden bei Gonarthrosen (Jackson 1968, Gillquist and Messner 1999, Segawa, Omori et al. 2001).

#### 1.4.2. PATHOMECHANISMUS

Der Pathomechanismus des Knorpeldefekts ist ähnlich dem des Talus. Durch degenerative oder traumatische Ereignisse entstehen Läsionen im Knorpelgewebe, welche entweder oberflächlich (kleinere Traumata) oder tiefschichtig (größere Traumata) liegen können (Martinek and Imhoff 2003). Wird der Schaden keiner spezifischen Therapie zugeordnet oder kommt es weiterhin zu repetitiven Mikrotraumata, kann im Laufe der Zeit eine Kniegelenks Arthrose entstehen (Buckwalter and Mankin 1997).

#### 1.4.3. KLASSIFIKATIONEN

Für Knorpelschäden am Kniegelenk gibt es ebenfalls eine Vielzahl an Einteilungen und Klassifikationen. Erneut sei nur auf die gängigsten und wichtigsten Einteilungen eingegangen.

Durchgesetzt haben sich vor allem die Klassifikation nach Outerbridge (Outerbridge and Outerbridge 2001) sowie die ICRS Klassifikation (Bös and Ellermann 2003) (**Tabelle 5**). Die Outerbridge Klassifikation findet ihre Anwendung hauptsächlich in der arthroskopischen Evaluation der Knorpelschäden (Bös and Ellermann 2003).

GRAD-EINTEILUNG NACH OUTERBRIDGE	BEURTEILUNG
GRAD 0	Normalbefund, intakter Knorpel mit glatter weißer Oberfläche und guter Konsistenz
GRAD 1	Erweichung der Oberfläche, aber glatt erhaltene Oberfläche ohne Fibrillation
GRAD 2	Oberfläche aufgefasert mit Einrissen und deutlicher Fibrillation
GRAD 3	tiefe Fissuren, Ulcus bzw. Krater mit instabilen oder unterminierten Rändern, subchondraler Knochen noch nicht erreicht
GRAD 4	Vollschicht-Knorpelverlust

**Tabelle 5: Outerbridge Klassifikation zur Einteilung von Knorpelschäden**

2003 wurde von der International Cartilage Research Society das „ICRS Hyaline Cartilage Lesion Classification System“ veröffentlicht (Brittberg and Winalski 2003) (**Tabelle 6**). Diese Klassifikation kann somit als internationale Standardklassifikation angesehen werden kann.

OUTERBRIDGE	ICRS GRAD	ICRS BESCHREIBUNG
	0	keine erkennbaren Defekte
<b>1</b>	1a	intakte Oberfläche, Fibrillationen und/oder leichte Erweichung
	1b	zusätzlich oberflächliche Risse / Fissuren
<b>2</b>	2	Läsionstiefe <50% der Knorpeldicke (abnormaler Knorpel)
<b>3</b>	3a	>50% Tiefe der Knorpeldicke, nicht bis zur kalzifizierenden Schicht (schwer abnormaler Knorpel)
	3b	>50% Tiefe der Knorpeldicke, bis zur kalzifizierenden Schicht
	3c	>50% Tiefe der Knorpeldicke, bis zur subchondralen Platte
	3d	>50% Tiefe der Knorpeldicke, mit Blasenbildung
<b>4</b>	4a/b	vollständige Knorpelläsion mit Durchbruch der subchondralen Platte

**Tabelle 6: ICRS Hyaline Lesion Classification System**

#### 1.4.4. DIAGNOSTIK

Wichtig in der Diagnostik sind eine genaue Anamneseerhebung mit Unfallmechanismus, Auftreten der Symptomatik und Symptomkonstellation. Anschließend spielen die Erhebung des klinischen Befundes wie Gelenkergüsse, Krepitationen und Unfallzeichen (Prellmarken, Hämatome, Läsionen) sowie Begleitpathologien (Verletzungen des Kapsel-Band-Apparates) eine wichtige Rolle (Alford and Cole 2005).

Eine Röntgen-Bildgebung in 3 oder 4 Ebenen (anterior posterior, seitlich, Patella tangential, anterior posterior in 30° Flexion unter Belastung) ist obligat (Mandelbaum, Browne et al. 1998). Eine Ganzbeinaufnahme zur Bestimmung der Beinachse kann zudem notwendig sein (Alford and Cole 2005). Um genauere Aussagen über die Knorpelläsion sowie Begleitverletzungen tätigen zu können, sollte eine magnetresonanztomographische Untersuchung erfolgen (Mandelbaum, Browne et al. 1998).

Schlussendlich wird in der Literatur ähnlich wie dem Talus die Gelenkspiegelung empfohlen (Grifka, Anders et al. 2000). Erst die Arthroskopie lässt endgültige Schlüsse über den Knorpelzustand sowie das umgebende Weichteilgewebe zu (Grifka, Anders et al. 2000).

#### 1.4.5. KONSERVATIVE THERAPIE

Die konservative Therapie zielt hauptsächlich darauf ab, die Schmerzsymptomatik zu lindern sowie die Progredienz einer möglichen Arthrose zu verhindern (Steinmeyer 2001). Es findet sich aktuell eine Vielzahl an Möglichkeiten von nicht-operativen Therapien. Dies reichen von konventioneller Physiotherapie und Maßnahmen zur Ruhigstellung des betroffenen Gelenks (Orthesen, Schienen, Taping Verbände) bis hin zu oraler Medikation (NSAR, Glykosaminoglykane) und Injektionstherapien (Hyaluronsäure, PRP, Interleukin-1 Derivate).

#### 1.4.6. OPERATIVE THERAPIE

Ein Großteil der operativen Therapien zeigt Ähnlichkeiten zum Talus auf, so dass nur auf wichtige Unterschiede und Indikationen hingewiesen wird.

##### 1.4.6.1. DEBRIDEMENT & KNORPELGLÄTTUNG

Die erste Stufe in der operativen, minimal-invasiven Chirurgie von Knorpelläsionen stellt das Debridement und die Gelenktoilette (Lavage) dar. In der Regel werden diese Verfahren arthroskopisch ausgeführt. Ziel soll es sein, lädierte oder abgesprengte Knorpelfragmente aus dem Gelenk sowie knorpeldestruktive Enzyme, welche durch Knorpelzerfall freigesetzt werden, zu entfernen (Krüger, Wohlrab et al. 2000). Des Weiteren kann anhand eines Shavers eine Knorpelglättung durchgeführt werden. Aktuell spielt diese Form der Behandlung als alleinige Therapie eine untergeordnete Rolle, da es, wie sich im Laufe dieser Arbeit zeigen wird, eine Vielzahl an reparativen Therapien für Knorpeldefekte gibt.

##### 1.4.6.2. KNOCHENMARKSTIMULIERENDE VERFAHREN

Als Knochenmarkstimulierende Verfahren werden Abrasio (Johnson 2001), Bohrungen (Pridie and Gordon 1959) und die Mikrofrakturierung (Steadman, Rodkey et al. 1999, Steadman, Briggs et al. 2003) zusammengefasst. Ziel aller drei Therapien ist eine Einwanderung von mesenchymalen Stammzellen (Goymann 1999, Martinek and Imhoff 2003) durch Perforation der subchondralen Knochenlamelle in den Knorpeldefekt. Studien konnten zeigen, dass sich im Laufe der Zeit ein fibröser Ersatzknorpel bildet, welcher, wie bereits erwähnt, dem hyalinen Knorpelgewebe in Punkto Biomechanik und Funktion unterlegen ist (Goymann 1999).

Obwohl die Mikrofrakturierung aktuell in der Literatur als first-line Therapie für Knorpeldefekte am Kniegelenk (für kleinere Schäden bis 1 cm<sup>2</sup>) angesehen (Bekkers, Inklaar et al. 2009) wird,

werden die knochenmarkstimulierenden Verfahren bei jüngeren und aktiveren Patienten momentan sark diskutiert (Goymann 1999, Johnson 2001).

#### 1.4.6.2.1. OATS / MOSAIKPLASTIK / MEGA OATS

Diese Technik bedient sich autologen Knorpel-Knochen-Zylinder aus wenig belasteten Knorpelarealen. Diese werden anschließend anhand einer Press-Fit-Technik in den Knorpeldefekt eingebracht. Die Zylindergröße variiert dabei zwischen 2.8 – 15.6 mm<sup>2</sup> bei einer Länge von 5 - 15 mm (Meenen, Rischke et al. 1998, Herr and Friederich 2000). Häufig wird dieses Verfahren arthroskopisch oder offen bei jungen und aktiven Patienten <45 Jahren durchgeführt. Dabei sollte der fokale Knorpeldefekt nicht größer als 1x1 cm oder 3x2 cm sein (Herr and Friederich 2000, Burkart, Schoettle et al. 2001). Untersuchungen geben Erfolgsraten von 75 – 85% an (Bös and Ellermann 2003, Gudas, Gudaite et al. 2013).

Vorteile dieser Technik sind eine rasche Einheilung der osteochondralen Zylinder sowie die Anwendbarkeit bei tieferen, knöchernen Defekten, wie sie gehäuft bei der Osteochondrosis dissecans (Bös and Ellermann 2003) auftreten. Nachteilig kann eine begleitende Kniemorbidität (Reddy, Pedowitz et al. 2007, Zengerink, Struijs et al. 2010) sowie eine fehlende Randzonen-Integrität (Imhoff and Öttl 1998) sein.

Eine alternative Technik für große Knorpelläsionen ist der posteriore Kondylentransfer. Hierbei wird der ipsilaterale (komplette) hintere Kondylus des Femurs entnommen und auf dem Defekt fixiert. Die Mega-OATS, die modernere Version des Kondylentransfer, bedient sich einer Press-Fit-Technik. Die Tatsache, dass bei beiden Techniken ein Verlust des hinteren Femurkondylus in Kauf genommen wird, lässt diese Therapie aktuell nicht als first-line erscheinen.

#### 1.4.6.2.2. Knorpelzelltransplantation

*Brittberg et al* (Brittberg, Peterson et al. 2003) stellten die Autologe Chondrozyten Transplantation zur Behandlung von Knorpelschäden am Kniegelenk vor. Da diese Technik bereits ausführlich beim Talus beschrieben wurde, wird in diesem Abschnitt lediglich auf die Ergebnisse

---

eingegangen. Die zweite Generation stellt die MACT (Behrens, Bitter et al. 2006) dar. Diese Technik stammt aus dem „Tissue Engineering“ und wurde ebenfalls bereits erläutert (Behrens, Bitter et al. 2006). Langzeitergebnisse für das Kniegelenk liegen aktuell noch nicht vor. Ebenfalls gibt es die Möglichkeit, chondrogenes Gewebe (Bruns and Steinhagen 1999) aus dem Perichondrium der Rippen oder aus dem Periost langer Röhrenknochen (Homminga, Bulstra et al. 1990, Korkala and Kuokkanen 1995) zu implantieren. Hier erwartet man nach einer physiko-mechanischen Stimulation eine Differenzierung in Knorpelgewebe. Bisher wurde diese Form der Therapie jedoch nur wenig eingesetzt.

#### 1.4.6.3. ALLOGRAFT

Eine weitere Möglichkeit zur Behandlung von Knorpelschäden sind Allografts. Diese Option wird in den meisten Fällen dann in Erwägung gezogen, wenn der Defekt durch eine OAT oder Mosaikplastik nicht adäquat zu füllen ist. Hierbei gibt es die Möglichkeit, sich eines frischen oder tiefgefrorenen Allografts zu bedienen. Die Literatur gibt Erfolgsraten von 70 - 80% an (Alleyne and Galloway 2001, Burkart, Schoettle et al. 2001). Nachteilig sollte jedoch in Betracht gezogen werden, dass Abstoßungsreaktionen sowie Infektionsmöglichkeiten gegeben sind.

#### 1.4.7. NACHBEHANDLUNG

Die Nachbehandlung des Kniegelenks zeigt keinen Unterschied zur Nachsorge beim Talus und erfordert die gleichen Maßnahmen.

## 2. MATERIAL UND METHODEN

### 2.1. ALLGEMEINES ZUM SYSTEMATISCHEM REVIEW UND METAANALYSEN

Bei der Überlegung, wie die Auswertung der einzelnen Studien bestmöglich durchgeführt werden konnte, wurden zunächst eine Metaanalyse sowie statistische Auswertungen und Übersichten als geeignete Instrumente in Betracht gezogen.

Unter einem systematischen Review versteht man eine Literaturrecherche, welche sich auf eine einzige klar formulierte Frage konzentriert. Da eine Metaanalyse eine exakt definierte Literaturrecherche beinhaltet und auf ihr aufbaut um am Ende mathematisch ein Gesamtergebnis hervorzubringen, wurden im Rahmen dieser Arbeit alle verfügbaren Studien identifiziert und anschließend nach kritischen Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Diese Primärdaten geben einen Überblick über die vorhandene Studienlage und deren Evidenzstärke zum Thema „Chondrale und Osteochondrale Läsionen am Talus“ sowie „Chondrale und Osteochondrale Läsionen am Kniegelenk“.

Metaanalysen stellen einen Grundpfeiler für die evidenzbasierte medizinische Versorgung dar. Aus diesem Grund sollte ihre Erstellung den höchsten methodischen Ansprüchen genügen. Aktuell gibt es eine Vielzahl an Literatur, die ein und derselben oder zumindest sehr ähnlichen Fragestellung und Hypothesen nachgeht. Das bedeutet, dass einige Studien den Nutzen oder die Unwirksamkeit einer Therapie zeigen können, während andere Studien zu diesem Thema die Unwirksamkeit belegen. Weiterhin könnte es sein, dass die Studien zu geringe Fallzahlen oder zu kurze Nachuntersuchungszeiträume haben, sodass die Aussagekraft verschiedener Studien zu gering ausfällt (Ziegler, Lange et al. 2007).

Des Weiteren gibt es in der Literatur zu den beiden Themen „Chondrale und Osteochondrale Läsionen am Talus“ sowie „Chondrale und Osteochondrale Läsionen am Kniegelenk“ wenig Level I und Level II Studien, was dazu führt, dass wenige Empfehlungen für verschiedene Therapieoptionen für Knorpelschäden am OSG und Kniegelenk ausgesprochen werden können (Doral, Bilge et al. 2012). Um eine geeignete und ausgewogene Literaturübersicht und statistische Analyse über die beiden Fragestellungen zu gewährleisten, wurde die systematische Übersicht als

die geeignete Methode der Wahl herangezogen (B. Al-Nawas 2010). Dennoch wurde die Metaanalyse als Methode in Betracht gezogen.

Eine mögliche Schwachstelle von Metaanalysen stellt der sogenannte Publikationsbias dar. Unter diesem Begriff versteht man einen selektiven Einschluss von Studien und Arbeiten, welche aufgrund einem „statistisch signifikanten Ergebnis“ eher von Journalen publiziert werden, als ein nicht positives Ergebnis. Dies kann zu einer Überschätzung des Effekts in einer Metaanalyse führen und die Aussagekraft einer Arbeit verzerren.

## 2.2. ZIELSETZUNG

In der Literatur wird aktuell eine Großzahl an konservativen und operativen Methoden zur Behandlung von CL und OCL am Talus sowie CL und OCL am Kniegelenk beschrieben. Konservative Behandlungen reichen von Ruhe und Ruhigstellung des verletzten Knöchels und dem Knie, bis hin zu aktiven und passiven Bewegung, Nicht-steroidale anti-inflammatorische Medikamente (NSAR) und Immobilisation mit einer Schiene oder Orthese. Asymptomatische Läsione können somit in frühen Stadien nicht-operativ behandelt werden und zeigen in der Literatur gute Ergebnisse. Bei Patienten mit symptomatischen Läsionen jedoch scheinen diese Vorgehen relativ schlechte Ergebnisse hervorzubringen (Berndt AL 1959).

Aus diesem Grunde werden operativen Therapien für symptomatische Knorpelläsionen, welche seit 6 Monaten nicht auf eine konservative Therapie ansprechen, empfohlen.

Die Literatur beschreibt eine Großzahl an operativen Therapien. Beginnend mit kleineren arthroskopischen Eingriffen wie Débridement, Curettage oder Mikrofrakturierung bis hin zu grösseren Eingriffen wie BMDF (Bone-Marrow derived Cell Transplantation) kombiniert mit PEMFs (=Pulsed electromagnetic fields), ACI (= Autologe Chondrozyten Implantation), OATS (= Osteoarticular transfer system), MACT (Matrix-assoziierte autologe Chondrozyten Transplantation), AMIC (= Autologe Matrixinduzierte Chondrogenese), Allografts und zuletzt

Teilprothesen sowie Arthrodesen. Diese Operationen können dabei minimal-invasiv und arthroskopisch oder offen per Arthrotomie durchgeführt werden (Zengerink, Struijs et al. 2010).

Jedoch gibt es aktuell wenig randomisierte kontrollierte Studien mit großen Patientenkollektiven, sodass keine genaue Schlussfolgerung bezüglich Therapien und deren Outcome bei CL und OCL am Talus sowie am Kniegelenk getroffen werden kann. Deshalb ist das Ziel dieser Arbeit, einen Überblick über die derzeitige Studienlage und Erkenntnisse bezüglich der Behandlung von chondralen sowie osteochondralen Läsionen am Talus sowie am Kniegelenk zu bekommen und die Therapieoptionen und deren klinischen Outcomes zu vergleichen.

### 2.3. LITERATURSUCHE

Die weitere Literaturanalyse und Studienauswertung wurde anhand eines streng definierten und eingehaltenen Studienprotokolls durchgeführt.

Ein wesentlicher Teil dieser Dissertation bestand darin, die Literatur zum Thema „*Behandlungen von Chondralen und Osteochondralen Schäden am Talus und Kniegelenk*“ zusammenzutragen.

Die Literaturrecherche für die Arbeit erfolgte in einem ersten Schritt ausschließlich online über eine elektronische Datenbank, die internetbasierte Studiensammlung PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

PubMed ist eine englischsprachige bibliografische online Literaturdatenbank mit einem Datenbestand aus ca. 19 Mio. Nachweisen. Sie beinhaltet medizinrelevante Fachzeitschriften und erlaubt aufgrund der Fachsystematik „*Medical Subject Headings (MeSH)*“ eine zusätzliche Inhaltserschließung der Artikel. Dies ermöglicht eine sehr definierte und qualifizierte Suche nach Publikationen und Artikel, wie sie auch in dieser Arbeit angewandt wurde.

#### 2.3.1. TALUS

Stichtag für die Artikelsuche war der 15.05.2014 und startete mit den englischsprachigen Suchbegriffen „*Talus, Talar, Ankle, Cartilage, Osteochondrosis dissecans, Osteochondral*“. Es

wurde eine online basierte PubMed Abfrage (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) gestartet mit der Auflistung aller Artikel und Studien, welche eine Assoziation mit den Begriffen „Talus, Talar, Ankle, Cartilage, Osteochondrosis dissecans, Osteochondral“ hatten. Diese ausgedehnte Stichwortsuche war wichtig, um keine relevante Studie zu übersehen und so eine dadurch möglicherweise verzerrte Gesamtanalyse zu vermeiden.

Insgesamt brachte diese erste Studienrecherche 1.144 Artikel hervor, welche in einem zweiten Schritt durch eine genaue Studie der Abstracts analysiert wurden. Anhand strenger Einschluss- und Ausschlusskriterien sowie einer definierten und festgelegten Suchstrategie wurde ein prospektives Studienprotokoll mit Zielsetzung angefertigt. Sämtliche Studien ohne online verfügbares PubMed-Abstract wurden über die Volltextsuche in der elektronischen Zeitschriftenbibliothek aufgerufen oder via Fernleihe des Bibliotheksverbund Bayern (BVB) bestellt. Des Weiteren wurden alle Studien, sofern keine online Abstracts oder Fernleihen verfügbar waren, via Zeitschriften über die Bayerische Staatsbibliothek bestellt und vor Ort nach Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt.

### 2.3.2. KNIEGELENK

Stichtag für die Artikelsuche war der 30.11.2014 und die Suche startete mit den englischsprachigen Suchbegriffen „*Knee, Cartilage, Osteochondrosis dissecans, osteochondral, lesion, therapy, microfracture, Chondrocyte*“. Diese ausgedehnte Stichwortsuche war nötig, um keine relevante Studie zu übersehen und so eine dadurch möglicherweise verzerrte Gesamtanalyse zu vermeiden.

Insgesamt brachte die erste Studienrecherche 37.963 Artikel hervor, welche durch Aktivierung der Filterfunktion auf PubMed am linken Rand reduziert werden konnten. Diese Filterfunktion wurde genutzt, um bereits die Studien auszuschließen, welche die Ein- und Ausschlusskriterien nicht berücksichtigten. Folgende Filter wurden aktiviert:

„Article Types: Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial“; Species: Human Languages; English,

German; Ages: Adolescent: 13-18 Years, Adult: +19 Years, Young Adult: 19-24 years, Adult: 19-44 Years, Middle Aged : # 45 Years, Middle Aged: 45-64 years, Aged: 65 years, 80 and over: 80+ years.

Nach Anwendung der Filterfunktion auf PubMed konnten somit folgende Studientypen ausgeschlossen werden: Studien, welche weder in deutscher noch in englischer Sprache zur Verfügung standen; Artikel, welche keine klinische Studie repräsentierten; Case Reports; Tierstudien; Patienten jünger als 18 Jahre.

Nach Anwendung aller Filter blieben 7.410 Studien und Artikel übrig, welche in einem zweiten Schritt durch eine genaue Studie der Abstracts analysiert wurden. Anhand strenger Einschluss- und Ausschlusskriterien sowie einer definierten Suchstrategie wurde ein prospektives Studienprotokoll mit festgelegter Zielsetzung angefertigt. Sämtliche Studien ohne Pubmed-Abstract wurden über die Volltextsuche in der elektronischen Zeitschriftenbibliothek aufgerufen oder via Fernleihe des BibliotheksVerbund Bayern (BVB) bestellt. Des Weiteren wurden alle Studien, sofern keine online Abstracts oder Fernleihen verfügbar waren, via Zeitschriften über die Bayerische Staatsbibliothek bestellt und vor Ort nach Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt.

### **2.4. EINSCHLUSS UND AUSSCHLUSSKRITERIEN**

Die Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden bereits vor der Literaturrecherche festgelegt und wurden in einem dritten Schritt während der Abstract oder Volltext-Analyse auf Pubmed berücksichtigt. Anhand der festgelegten Kriterien konnte bereits ein Großteil der Studien nach Übersicht der Abstracts ausgeschlossen werden.

#### **2.4.1. EINSCHLUSSKRITERIEN**

Zum Einschluss kamen nur deutsch oder englischsprachige Studien. Sämtliche Studien, die weder in deutscher noch in englischer Sprache vorlagen, wurden von der systematischen Analyse

ausgeschlossen. Die Patienten mussten dabei älter oder gleich 18 Jahre sein und mindestens 6 Monate nachuntersucht worden sein.

#### 2.4.2. AUSSCHLUSSKRITERIEN

Zum Ausschluss kamen Studien, die an weniger als 10 Patienten stattgefunden haben oder weniger als 6 Monate nachuntersucht wurden. Es wurden nur Studien berücksichtigt, die an Personen älter als ( $\geq$ ) 18 Jahre durchgeführt wurden, um etwaige altersentsprechende Messungenauigkeiten auszuschließen. Studiendesigns wie Reviews, Overviews und Metaanalysen wurden systematisch ausgeschlossen. Studien, die keine Verbindung zum Talus oder Kniegelenk hatten, Radiologische Studien, Tier- und Kadaverstudien, In-Vitro Studien, Case Reports und Biomechanik Studien wurden ebenfalls nicht weiter berücksichtigt. Zusätzlich wurde kein Bezug auf Studien genommen, die vor 2004 publiziert wurden. Die systematische Durchsicht ist bei diesen Studien aufgrund der mangelnden Vergleichbarkeit (veraltete bzw. ungenaue Messwerte und Messverfahren) zu den anderen Studien nur eingeschränkt gegeben.

### 2.5. STUDIENTEILNEHMER

#### 2.5.1. TALUS

Bei den Studienteilnehmern handelte es sich ausschließlich um Patienten, die sich aufgrund Knorpelläsionen am Talus einer Knorpeltherapie unterzogen. Die Knorpelläsionen (CL/OCL) am Talus und oberen Sprunggelenk waren je nach Studienauswahl von traumatischer, arthritischer oder unklarer Genese. Alle Patienten waren somit  $\geq 18$  Jahre alt und wurden mindestens 6 Monate nach der Therapie nachuntersucht. Ausgeschlossen wurden Studien mit Teilnehmern, welche ausschließlich der Fragestellung „Behandlung von Osteoarthritis“ nachgingen (**Abbildung 1**).

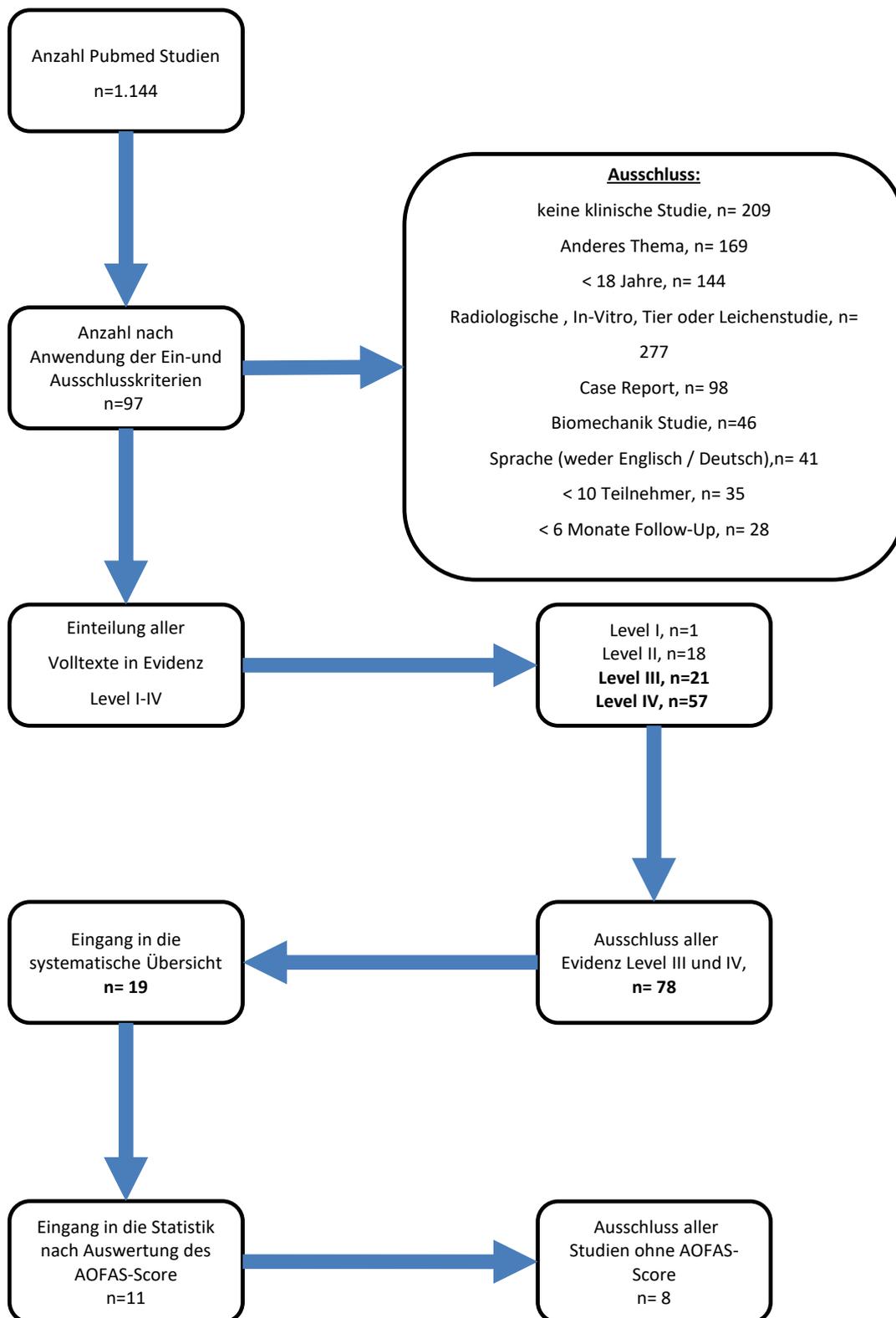


Abbildung 1: Talus Flowchart

### 2.5.2. KNIEGELENK

Bei den Studienteilnehmern handelte es sich ausschließlich um Patienten, die sich aufgrund Knorpelläsionen am Kniegelenk einer Knorpeltherapie unterzogen. Die Knorpelläsionen (CL/OCL) am Kniegelenk waren je nach Studienauswahl von traumatischer, arthritischer oder unklarer Genese. Alle Patienten der analysierten Studien waren  $\geq 18$  Jahre alt und wurden mindestens 6 Monate nach der Therapie nachuntersucht. Ausgeschlossen wurden Studien mit Teilnehmern, welche ausschließlich der Fragestellung „Behandlung von Osteoarthritis“ nachgingen (**Abbildung 2**).

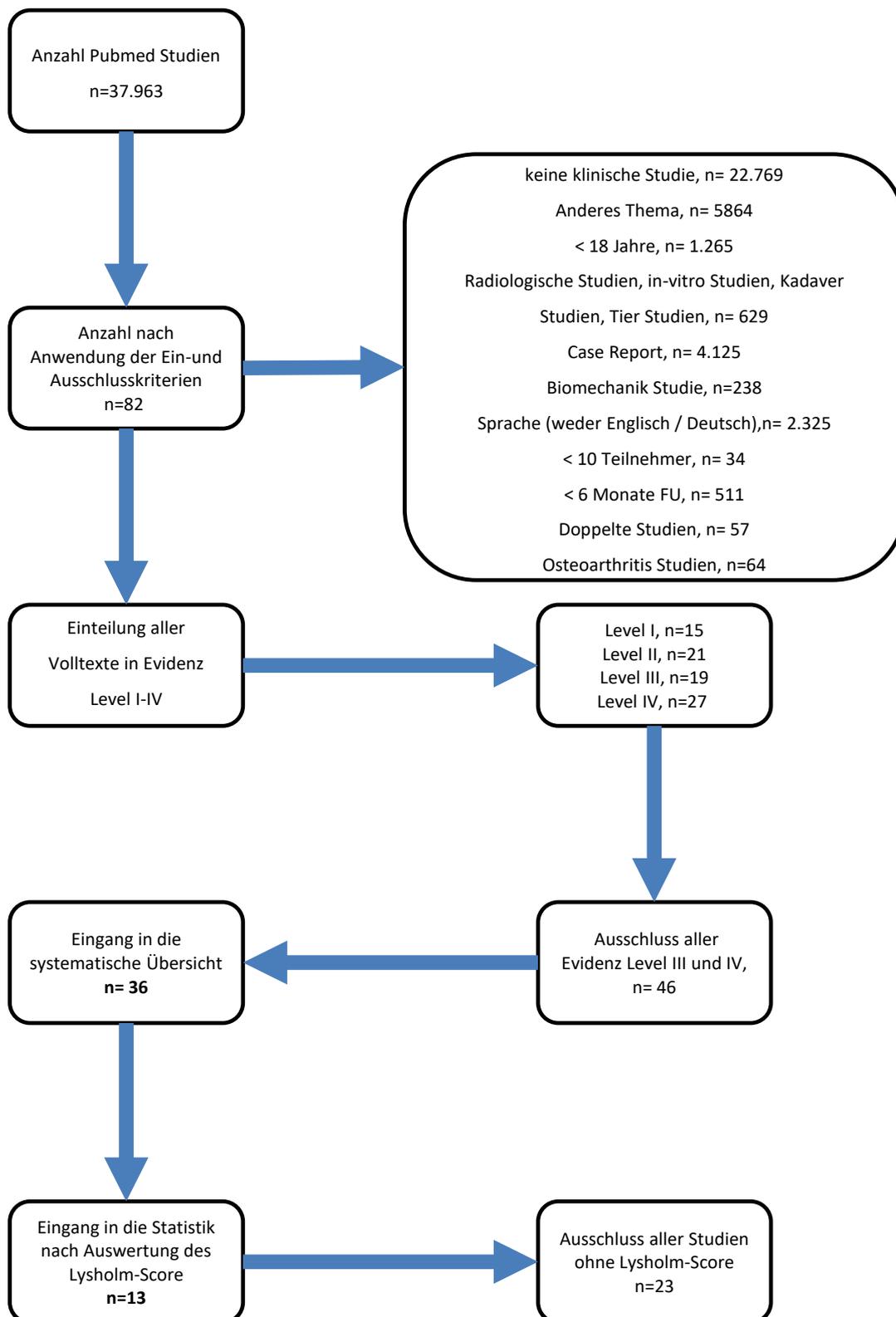


Abbildung 2: Knie Flow-Chart

## 2.6. HETEROGENITÄT

Die Heterogenität stellt einen weiteren wichtigen Punkt in dieser Analyse über Behandlungen Chondraler und Osteochondraler Läsionen am Talus und Kniegelenk dar. Einflussgrößen wie Alter, Geschlechtsverteilung, Demographie und Behandlungsmethode werden mit methodischen Effekten wie Auswahlverfahren der Individuen einer Studie miteinander verglichen.

Studien, die in oben erwähnte Punkte zu sehr voneinander unterscheiden, wurden nicht miteinander verglichen. Geringe Unterschiede in diesen Tests würden eine geringe signifikante Heterogenität hinweisen.

Bezüglich dieser Studie sind auf die Einschlusskriterien zur Auswahl der Studien zu verweisen. Anhand von biometrischen Kennzahlen kann eine Ähnlichkeit der Patientenkollektive gewährleistet werden. Spezifische Werte für Alter, Größe, Behandlung, Studiendesign und Nachuntersuchungszeit der einzelnen Studien verringern die Wahrscheinlichkeit einer zu hohen Heterogenität.

Die miteinander verglichenen Daten, die Einfluss in diese Arbeit gefunden haben, beschreiben den Behandlungserfolg symptomatischer Chondraler oder Osteochondraler Defekte am Talus und Kniegelenk unter Anwendung einer spezifischen Knorpeltherapie.

## 2.7. STUDIENDESIGN

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden anschließend alle Publikationen gesammelt, die sämtliche Einschlusskriterien erfüllten. Die Studien wurden als Volltexte über die elektronische Zeitschriftendatenbank oder falls nicht verfügbar, als Fernleihe oder Magazin über die Bayerische Staatsbibliothek (BSB) bestellt.

Anhand etablierter Kriterien wurden die eingeschlossenen Studien nach ihrer Evidenzstärke bewertet.

Dieses Vorgehen spielt in der Evidenzbasierten Medizin eine wichtige Rolle, da es somit möglich ist, einer speziellen Fragestellung nachzugehen und diese für den klinischen Alltag zu beantworten. Dadurch können etwaige Entscheidungen auf Basis einer höchst möglichen Evidenz begründet werden. Um die Evidenz von einzelnen Studien zu bewerten, wurde im Verlaufe dieser Arbeit die Hierarchie der Evidenzstufen des Centre-for-Evidence-Based Medicine (CEBM) (**Tabelle 7**) Oxford verwendet (Phillips, Ball et al. 1998).

Level	Type of evidence
1a	Systematic review with homogeneity of randomized control trials
2b	Individual randomized control trial with a narrow confidence interval
3c	All or none related outcome
2a	Systematic review with homogeneity of cohort studies
2b	Individual cohort study (including low-quality randomized control trials, e.g., < 80 % follow-up)
2c	Outcomes Research: Ecological Studies
3a	Systematic review with homogeneity of case-control studies
3b	Individual case-control-study
4	Case-series (and poor-quality cohort and case-control studies)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or first principles
Grades of recommendation	
A	Consistent level 1 studies
B	Consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
C	Level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
D	Level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

Tabelle 7: Centre-for-Evidence-Based Medecine (CEBM) Oxford (Phillips, Ball et al. 1998)

Für die spätere statistische Auswertung kamen prospektiv randomisierte (Level I) und prospektiv nicht randomisierte (Level II) Studien in Betracht. Sämtliche Level III, Level IV und Level V Studien wurden ausgeschlossen und nicht berücksichtigt.

Nachdem alle Studien mit Evidenzstärke I und II auffindig gemacht wurden, wurden in Microsoft Excel mehrere Tabellen mit verschiedenen Daten angelegt. Unter anderem wurden demographische Daten sowie Studien- und Patientencharakteristika (Anzahl an Probanden, Geschlechterverteilung, Alter, Dauer des Follow-Up, Pathologien) sowie klinische Outcomes aus

den einzelnen Studien gesammelt und nach Behandlungsstrategie / Therapie sortiert. Dies ermöglichte primär eine grobe Übersicht über die Vergleichbarkeit der Studien. Des Weiteren wurden in weiteren Excel-Tabellen klinische Scores und Auswertungen sowie auch Pathologien, Ätiologie (falls bekannt), Klassifikationen der Läsionen und klinische Outcomes notiert. Anschließend wurden die Studien in Excel nach Evidenzstärke und Studiendesign sortiert, um so eine Aussage über die Aussagekraft der einzelnen Studien zu treffen.

Nachdem in den Excel Tabellen alle relevanten Daten gesammelt wurden, wurden diese statistisch anhand Microsoft Excel ausgewertet. Berechnet wurden für Talus:

*Die Summe Anzahl der Studienteilnehmer aller eingeschlossenen 19 Studien; Geschlechterverteilung (Männlich / Weiblich); Mittelwert Patientenalter; Mittelwert der Nachuntersuchungszeit; Seitenlokalisierung der CL/OCL (Rechtes OSG; linkes OSG); Lokalisation der CL/OCL an der Talusrolle (Medial; lateral; kombiniert medial und lateral); gewichteter Mittelwert der Läsionsgröße; gewichteter Mittelwert bei assoziiertem Trauma.*

Diese Berechnungen wurden in einem ersten Schritt für alle Studien gemittelt und später für die Auswertung in den einzelnen Subgruppen (Behandlungsgruppen/Therapiegruppen) ermittelt.

Für das Kniegelenk wurden folgende Berechnungen durchgeführt bzw. Parameter berücksichtigt:

*Die Summe Anzahl der Studienteilnehmer aller 36 eingeschlossenen Studien; Geschlechterverteilung (Männlich / Weiblich); Mittelwert Patientenalter; Mittelwert der Nachuntersuchungszeit; Seitenlokalisierung der CL/OCL (Rechtes Knie; Linkes Knie); Lokalisation der CL/OCL (Medial; lateral; Retropatellar/Trochlea; kombiniert medial/lateral); gewichteter Mittelwert der Läsionsgröße; gewichteter Mittelwert bei assoziiertem Trauma.*

Diese Berechnungen wurden in einem ersten Schritt für alle Studien gemittelt und später für die Auswertung in den einzelnen Subgruppen (Behandlungsgruppen/Therapiegruppen) ermittelt. Sie ermöglichten für Talus und Kniegelenk einen demographischen Vergleich zwischen den verschiedenen Gelenken und Therapien.

In einem letzten Schritt dieser Arbeit wurden die klinischen Outcomes der Studien miteinander verglichen.

Bei der Auswertung der Talusstudien stellte sich heraus, dass der AOFAS Score (Kitaoka, Alexander et al. 1994) in einem Großteil der Studien als klinisches Outcome herangezogen wurde. Der AOFAS Score (American Orthopaedic Foot and Ankle Society) ist ein klinischer Score, welcher häufig im Bereich des OSG, USG, Talonavikular- und Calcaneocuboidalgelenks angewandt wird. Dabei werden insgesamt 40 Punkte für Schmerzen, 50 Punkte für Funktion und 10 Punkte für das Alignment vergeben. Die Gesamtzahl liegt bei bei 100 Punkten.

Nachdem für 11 Studien der AOFAS Score extrahiert wurde, wurde der Mittelwert des präoperativen AOFAS Score und des postoperativen AOFAS Score für alle Studien berechnet. Daraufhin wurde die Differenz ( $=\Delta$ ) zwischen postoperativem und präoperativem AOFAS Score berechnet, um somit eine Aussage über den Erfolg einer Therapie zu treffen. Anschließend wurde  $\Delta$  für jede Studie und jede Behandlungsgruppe berechnet, um somit die Wirksamkeit der Therapien zu vergleichen.

Um eine Aussage über den Behandlungserfolg einer Therapie tätigen zu können, setzen wir folgende Aussage als Richtlinie:

*Je höher  $\Delta$ , desto höher der wahrscheinliche Therapieerfolg und das subjektive Outcome.*

Für das Kniegelenk wurde der Lysholm Score als passender Outcome Parameter ermittelt. 13 Studien wurden in die statistische Auswertung aufgenommen. Es wurde die gleiche Herangehensweise wie beim Talus (oben beschrieben) benutzt. Zuerst wurde die Differenz ( $=\Delta$ ) zwischen postoperativem und präoperativem Lysholm Score berechnet. Anschließend wurde für jede Studie und jede Behandlungsgruppe  $\Delta$  berechnet, um somit eine Aussage über die Wirksamkeit der Therapien im Vergleich treffen zu können. Den Behandlungserfolg berechneten wir (wie bereits oben erwähnt) mit  $\Delta$ . Auch für das Kniegelenk gilt:

*Je höher  $\Delta$ , desto höher der wahrscheinliche Therapieerfolg und das subjektive Outcome.*

Aufgrund der starken Heterogenität der Studien sowie der oft fehlenden Menge an Informationen wie Fehlen von Standardabweichung, Standardfehler oder 95 % Konfidenzintervall, konnten diese Parameter in der statistischen Auswertung nicht berechnet werden.

Der nächste logische Schritt in einer Metaanalyse wäre die Erstellung eines Forest-Plots anhand einer ausgewählten Software wie zum Beispiel anhand des RevManager von der Cochrane Collaboration. Dieser Schritt ist notwendig, um die Gewichtung einer streng definierten Fragestellung (hier: Welche Behandlungsoption hat einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber einer anderen Behandlungsoption?) zu ermitteln. Jedoch möchte ich auch hier bereits auf eine Limitation dieser Arbeit eingehen und darauf hinweisen, dass dieser Schritt aufgrund der großen Heterogenität und der kleinen Anzahl an RCT Studien nicht möglich war. Ebenso war es nicht möglich, einen Funnel-Plot zur Errechnung des Publikationsbias (hierunter versteht man einen selektiven Einschluss von Studien, welcher aufgrund „statistisch signifikanten Ergebnissen“ eher von Journalen publiziert werden, als „negative Ergebnisse“. Dies kann zu einer Überschätzung der Effektgröße in der Metaanalyse führen. Somit wurde die Fragestellung dieser Arbeit von einer anfangs geplanten Metaanalyse auf eine systematische Übersicht geändert, um dennoch Empfehlungen für oder gegen Behandlungsoptionen von CL/OCL am Talus und Kniegelenk auszusprechen.

## **2.8. DURCHFÜHRUNG DER AUSWERTUNG UND DATENANALYSE**

Die statistische Auswertung wurde anhand von Microsoft Excel 2013 sowie der Downloadsoftware RevMan von der Cochrane Collaboration durchgeführt.

Die relevanten Daten aus den Volltexten wurden in Microsoft Excel 2013 Tabellen zusammengefasst. Dabei wurden die Studien nach ihrer Therapie und deren klinischem Outcome sortiert. Außerdem erhielten diese relevanten Variablen Informationen zu den verschiedenen Studiencharakteristika:

*Studiennamen, Evidenzstärke, Anzahl der Probanden, Geschlechterverteilung, Alter (inkl. SD oder Range), Nachuntersuchungszeitraum (inkl. SD oder Range), Lokalisation der Läsion, Größe der Läsion (inkl. SD oder Range), Vorgehen der Therapie, klinisches Outcome (alle Scores mit prä- und postoperativen Ergebnissen inkl. SD, SE oder Range), Pathologie und Ausschlusskriterien.*

Diese verbliebenen Studien wurden nun nach ihren Eigenschaften verglichen und weitere Studien wurden aufgrund unvollständiger klinischer Outcomes oder nicht vergleichbarer Vorgehen / Daten ausgeschlossen und für die statistische Berechnung nicht berücksichtigt.

### **3. RESULTATE**

#### **3.1. TALUS**

##### **3.1.1. ERLÄUTERUNG DER SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHT UND DER STUDIEN**

Insgesamt wurden nach der systematischen Durchsicht aller gefunden Studien auf Pubmed (n= 1.144) und nach strenger Anwendung der Einschluss- sowie Ausschlusskriterien sowie Evaluierung der Evidenzstärke n=19 Studien (3 RCT Studien) in diese Arbeit aufgenommen **(Tabelle 8)**.

569 Patienten wurden in n=1 Level-I und n=18 Level-II Studien untersucht.

STUDIE	JAHR	STÄRKE	STUDIENART
APPRICH ET AL (APPRICH, TRATTNIG ET AL. 2012)	2012	II	Prospektive Vergleichstudie
BATTAGLIAA ET AL (BATTAGLIA, RIMONDI ET AL. 2011)	2011	II	Prospektive Kontroll Studie
BECHER ET AL (BECHER AND THERMANN 2005)	2005	II	Prospektive einarmige Studie
BERTI ET AL (BERTI, VANNINI ET AL. 2013)	2013	II	Prospektive Kontroll Studie
CADOSSI ET AL (CADOSSI, BUDA ET AL. 2014)	2014	II	Prospektive Vergleichs Studie
DORAL ET AL (DORAL, BILGE ET AL. 2012)	2012	I	RCT
GUNEY ET AL (GUNEY, AKAR ET AL. 2015)	2015	II	Prospektive randomisierte Studie
JENG ET AL (JENG, KADAKIA ET AL. 2008)	2008	II	Prospektive einarmige Studie
KREUZ ET AL (KREUZ, STEINWACHS ET AL. 2006)	2006	II	Prospektive einarmige Studie
KREUZ ET AL (KREUZ, LAHM ET AL. 2008)	2007	II	Prospektive einarmige Studie
LEE ET AL (KYUNG TAI LEE 2010)	2010	II	Prospektive einarmige Studie
LEE ET EL (LEE DH 2012)	2012	II	RCT
LIU ET AL (LIU, LIU ET AL. 2011)	2011	II	Prospektive einarmige Studie
MEI-DAN ET AL (MEI-DAN, MAOZ ET AL. 2008)	2008	II	Prospektive Vergleichs Studie
MEI-DAN ET AL (MEI-DAN, CARMONT ET AL. 2012)	2012	II	RCT
PARK ET AL (PARK AND LEE 2015)	2015	II	Prospektive Vergleichs Studie
QUIRBACH ET AL (QUIRBACH, TRATTNIG ET AL. 2009)	2009	II	Prospektive Kontroll Studie
VAN BERGEN ET AL (C. J. A. VAN BERGEN, VAN ET AL. 2013)	2013	II	Prospektive einarmige Studie
WHITTAKER ET AL (J.-P. WHITTAKER, G. SMITH ET AL. 2005)	2005	II	Prospektive einarmige Studie

**Tabelle 8: Eingeschlossene Studien der sytematischen Übersicht: Talus (n=19). Stärke = Level of Evidence**

Von den 569 Patienten waren 64.32% (n= 366) männlich und 35.68% weiblich. Das Durchschnittsalter lag bei 36,18 Jahren und reichte von 18 - 74. Im Mittel wurden diese Patienten während 27,49 Monaten nachuntersucht in einem Intervall von 6 – 60 Monaten (**Tabelle 9**).

In 54.08% (n=205) befand sich die CL/OCL am rechten Sprunggelenk und in 45.91% (n= 178) am linken Sprunggelenk. Dabei befand sich die Knorpelläsion in 78.07% (n= 359) an der medialen Talusrolle, in 21.27% (n= 97) an der lateralen Talusrolle und in 0,65% (n=3) kombiniert medial und lateral. In 72.07% (n= 191) war dabei ein Trauma direkte Ursache für die CL/OCL. Der gewichtete Mittelwert der CL/OCL betrug 127 mm<sup>2</sup> bei einer Range von 46 – 400 mm<sup>2</sup> (**Tabelle 10**).

Studie	Therapie	Anzahl Patienten	Männlich	Weiblich	Alter (=MW)	FU (Monate)
Apprich et al	MFX/MACT	20	10	10	42,58	53,8
Battagliaa et al	BMDCT	20	8	12	42,39	24
Becher et al	MFX	30	17	13	40,7	24
Berti et al	Allograft	10	8	2	38,00	14
Cadossi et al	BMDCT	30	22	8	38,2	12
Doral et al	MFX	57	29	28	40,5	24
Guney et al	MFX	35	16	19	40,65	42,41
Jeng et al	Allograft	29	15	14	41,00	24
Kreuz et al	OCT	13	5	8	42,42	42
Kreuz et al	OCT	16	8	8	32,00	60
Lee et al	ACT	21	16	5	39,00	12
Lee et el	MFX	81	64	17	36,00	37,4
Liu et al	OATS	16	10	6	33,9	36,3
Mei-Dan et al	HA	15	9	6	35,5	45,80
Mei-Dan et al	HA	30	23	7	39,65	6,50
Park et al	MFX	58	47	11	41,5	37,6
Park et al	MFX	46	37	9	22,5	38,3
Quirbach et al	MACT	12	8	4	32,4	23,25
van Bergen et al	Metal Inl.	20	7	13	38,00	35
Whittaker et al	ACT	10	7	3	42,00	42,45
<b>Gesamt:</b>		<b>569</b>	<b>366</b>	<b>203</b>	<b>35,92</b>	<b>27,49</b>

**Tabelle 9: Demographische Daten aller eingeschlossenen Studien der systematischen Übersicht: Talus**

STUDIE	THERAPIE	N=	RECHTS	LINKS	MEDIAL	LATERAL	MED. + LAT.	TRAUMA	GRÖßE MM²
APPRICH ET AL (APPRICH, TRATTNIG ET AL. 2012)	MFX	20	k.A	k.A	k.A	k.A	k.A	k.A	113
BATTAGLIA ET AL (BATTAGLIA, RIMONDI ET AL. 2011)	BMDCT	20	k.A	k.A	k.A	k.A	k.A	k.A	147
BECHER ET AL (BECHER AND THERMANN 2005)	MFX	30	k.A	k.A	21	6	3	21	k.A.
BERTI ET AL (BERTI, VANNINI ET AL. 2013)	Allograft	10	k.A	k.A	k.A	k.A	k.A	k.A	k.A
CADOSSI ET AL (CADOSSI, BUDA ET AL. 2014)	BMDCT	30	15	15	24	6	0	k.A	202,73
DORAL ET AL (DORAL, BILGE ET AL. 2012)	MFX	57	32	25	41	16	0	45	k.A
GUNEY ET AL (GUNEY, AKAR ET AL. 2015)	MFX	35	18	17	25	10	0	26	k.A
JENG ET AL (JENG, KADAKIA ET AL. 2008)	Allograft	29	k.A	k.A	k.A	k.A	k.A	k.A	141
KREUZ ET AL (KREUZ, STEINWACHS ET AL. 2006)	OCT	13	8	5	k.A	k.A	k.A	10	k.A
KREUZ ET AL (KREUZ, LAHM ET AL. 2008)	OCT	16	11	5	9	7	0	k.A	k.A
LEE ET AL (KYUNG TAI LEE 2010)	MFX	81	k.A	k.A	68	13	0		100
LEE ET EL (LEE DH 2012)	ACT	21	9	12	k.A	k.A	k.A	k.A	k.A
LIU ET AL (LIU, LIU ET AL. 2011)	OATS	16	9	7	6	10	0	16	84,1
MEI-DAN ET AL (MEI-DAN, MAOZ ET AL. 2008)	HA	30	17	13	27	3	0	k.A	118,64
MEI-DAN ET AL (MEI-DAN, CARMONT ET AL. 2012)	HA	15	7	8	13	2	0	k.A	126
PARK ET AL (PARK AND LEE 2015)	MFX	104	62	42	92	12	0	66	101,9
QUIRBACH ET AL (QUIRBACH, TRATTNIG ET AL. 2009)	MACT	12	6	6	8	4	0	k.A	248
VAN BERGEN ET AL (C. J. A. VAN BERGEN, VAN ET AL. 2013)	Metal Inlay	20	7	13	16	4	0	k.A	150
WHITTAKER ET AL (J.-P. WHITTAKER, G. SMITH ET AL. 2005)	ACT	10	4	6	6	4	0	7	195
<b>GESAMT</b>		<b>569</b>	<b>205</b>	<b>174</b>	<b>356</b>	<b>97</b>	<b>3</b>	<b>191</b>	<b>127</b>
<b>%</b>		<b>/</b>	<b>54,08</b>	<b>45,91</b>	<b>78,07</b>	<b>21,27</b>	<b>0,65</b>	<b>72,07</b>	<b>/</b>

Tabelle 10: Charakteristika aller eingeschlossenen Studien der systematischen Übersicht: Talus. *k.A.* = keine Angabe

6 Studien handelten von der Mikrofrakturierung (MFX); 2 Studien unterzogen ihre Probanden einer ACT (Autologe Chondrozyten Transplantation); jeweils 2 Studien konzentrierten sich auf die MACT (Matrix-assoziierte Chondrozyten Transplantation) und die OATS/OCT (Osteochondrale Autograft Transplantation / Osteochondrale Transplantation), 2 Studien beinhalteten die BMDCT ( Bone-Marrow Derived Cell Transplantation); 2 Studien beschrieben die Wirkung von Hyaluronsäure (HA) bei Patienten mit OC/OCL; 2 Studien berichteten über Allografts; 1 Studie über Oberflächenersatz und jeweils 1 Studie handelte von einer kombinierten Therapie mit PRP (Platelet-rich-Plasma) oder BMDCT + PEMF (Pulsed Electromagnetic Fields) oder MFX + HA oder MFX + PRP (**Tabelle 11**).

BEHANDLUNG	ANZAHL DER STUDIEN	ANZAHL DER PATIENTEN
MFX	6	257
ACT	2	31
MACT	2	22
OATS / OCT	3	45
BMDCT	2	35
HA	2	30
PRP	1	14
BMDCT + PEMF	1	15
MFX + HA	1	41
MFX + PRP	1	19
ALLOGRAFT	2	39
METALLOBERFLÄCHENERSATZ	1	20
<b>GESAMT:</b>	<b>24</b>	<b>569</b>

**Tabelle 11: Behandlungen der eingeschlossenen Studien der systematischen Übersicht: Talus**

---

### 3.1.2. KONSERVATIVE BEHANDLUNGEN / INJEKTIONEN

2 Studien (Mei-Dan, Maoz et al. 2008, Mei-Dan, Carmont et al. 2012) zum Thema konservative Behandlungen mit Evidenzstärke II (Je eine prospektiv und randomisiert kontrolliert) fanden Einschluss in die systematische Übersicht. Beschrieben werden in diesen zwei Studien von *Mei-Dan et al* (Mei-Dan, Maoz et al. 2008, Mei-Dan, Carmont et al. 2012) zwei Injektionstherapien (PRP und Hyaluronsäure) bei Patienten mit einer schmerzhaften Osteochondritis dissecans (OD) sowie bei Patienten mit symptomatischer osteochondraler Läsion. Die Studien werden chronologisch beschrieben.

Insgesamt wurden in den beiden Studien 45 Patienten untersucht. Das Alter lag bei 38,26 Jahren (MW, Range: 18-60). 71,11 % waren dabei männlich (n= 32). Vermehrt fand sich die CL/OCL am rechten Talus (53,33%) und in 88,88% medial gelegen. Zur Traumavorgeschichte fanden sich in beiden Studien keine Angaben. Die Größe der Läsion betrug 133,5 mm<sup>2</sup> (Gewichteter MW, Range: 44-320) (**Tabelle 12**).

HYALURONSÄURE / PRP	N=
PATIENTEN	45
ALTER (JAHRE)	38,26
MÄNNLICH	32
TALUS RECHTS	24
TALUS LINKS	21
OCL MEDIAL	40
OCL LATERAL	5
TRAUMA	k.A.
GRÖßE OCL (MM <sup>2</sup> )	133,5

**Tabelle 12: Demographische Auswertung: PRP/Hyaluronsäure (Talus)**

Die Studienergebnisse sind in chronologischer Reihenfolge aufgelistet und werden kurz anhand Material und Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen erläutert (**Tabelle 13**).

STUDIE	N=	ALTER	FU(WO)	SCORES	PRÄOP.	POSTOP.	PATHOLOGIE	GRÖßE LÄSION	AUSSCHLUSS-KRITERIEN
<b>MEI-DAN ET AL (MEI-DAN, MAOZ ET AL. 2008)</b>	15	35,5 ± 14,17	26	VAS Stifness	5,1 ± 2,84	2,9 ± 2,42	OD nach Ferkel		Systematische Erkrankungen Erkrankungen an der unteren Extremität (außer OD) Kontraindikationen gegen Injektion
				VAS Function	5,9 ± 1,96	3,3 ± 2,56			
				VAS Pain	5,6 ± 1,7	3,2 ± 2,24			
				Subj- Func. Sc	57,3 ± 19,86	74,3 ± 19,89			
				Subjective Frequency	1,5 ± 1,4	2,9 ± 0,62			
<b>MEI-DAN ET AL (MEI-DAN, CARMONT ET AL. 2012)</b>	HA: 15	36,5 ± 15,2	28	AHFS	66,4 ± 15	78,3 ± 14			OA  Systematische Erkrankungen Erkrankungen an der unteren Extremität (außer OD) Kontraindikationen gegen Injektion
				VAS Pain	5,6 ± 1,7	3,1 ± 2,1	OD nach Ferkel	HA: 1,26 (0,46 - 3,5) cm <sup>2</sup>	
				VAS Stifness	5,1 ± 2,8	2,9 ± 2,3	Ferkel 1-3		
				VAS function	5,8 ± 1,9	3,5 ± 2,5	Fehlgeschlagene konservative Therapie		
				Subjective global function	56 ± 18	73 ± 20			
	PRP 15	42,8 ± 18,1	28	AHFS	68,0 ± 14	92,5 ± 8			PRP: 1,41 (0,44 – 3,2) cm <sup>2</sup>
				VAS Pain	4,1 ± 2,1	0,9 ± 1,4			
				VAS Stifness	5,0 ± 2,3	0,8 ± 1,2			
				VAS function	4,7 ± 2,1	0,8 ± 1,2			
Subjective global function	58 ± 22	91 ± 10							

Tabelle 13: Beschreibung aller eingeschlossenen PRP/Hyaluronsäure Studien (Talus)

In ihrer prospektiven Studie berichten *Mei-Dan et al* (Mei-Dan, Maoz et al. 2008) über die Behandlung von OD mit eine Serie von Hyaluronsäure Injektionen. Es wurden 15 Patienten (Alter: 35,5 Jahre) während 28 Wochen nachuntersucht und anhand des AOFAS Score klinisch evaluiert. Der Großteil der Probanden wurde nach Ferkel Grad 3 und 4 klassifiziert. Die Hyaluronsäure beinhaltete 1 % Natrium-Hyaluronat (Ferring Pharmaceuticals, Inc.). Klinisch zeigten die Probanden signifikante Verbesserungen aller erhobenen Scores. Der höchste Anstieg wurde dabei in der 12. Woche registriert. Die Autoren kommen somit zur Schlussfolgerung, dass HA Injektionen effektiv in der Behandlung von OD assoziierten Schmerzen sind, da sie eine sichere Behandlungsoption mit geringen Nebenwirkungen darstellen.

*Mei-Dan et al* (Mei-Dan, Carmont et al. 2012) verglichen in ihrer RCT Studie 29 Patienten mit 30 OCL am Talus mit PRP oder Hyaluronsäure Injektionen. Einschlusskriterium in diese Studie war dabei u.a. eine bereits fehlgeschlagene konservative Therapie. Das Durchschnittsalter lag bei 36,5 (HA Gruppe) bzw. 42,8 (PRP Gruppe) Jahren. Die HA Gruppe erhielt am Tag 0, 7 und 14 eine Hyaluronsäure Injektionen (2mL, 1%, 20mg Natrium Hyaluronat Lösung, Euflexxa, Ferring Pharmaceuticals Inc, Saint-Prex, Switzerland). Die PRP Gruppe hingegen an den Tagen 0,14 und 28 eine Injektion mit 2mL PRP (PRGF System II, BTI, Vitoria, Spain). Klinisch wurden die Patienten anhand des AHFS und dem VAS Score evaluiert. Der AHFS Score zeigte nach Woche 28 signifikante Verbesserungen in beiden Gruppen, mit einem signifikanten Unterschied zwischen der HA und PRP Gruppe zugunsten der PRP Gruppe. Der VAS Score zeigte ebenfalls signifikante Verbesserungen in allen Subskalen in beiden Gruppen zugunsten der PRP Gruppe, bis auf die VAS Pain Subskala. *Mei-Dan et al* (Mei-Dan, Carmont et al. 2012) schlussfolgern in dieser quasi-randomisierten kontrollierten Studie, dass sich beide Therapieoptionen (PRP und HA) effektiv in allen klinischen Outcomes zeigen konnten. Die PRP Gruppe zeigte dabei signifikante Unterschiede zur HA Gruppe. Die größten Verbesserungen konnten bereits in den ersten 12 Wochen nach der jeweils letzten Behandlung registriert werden. Die Patienten zeigten deutlich weniger Schmerzen im Verlauf der Untersuchung. Somit empfehlen die Autoren der Studie beide Behandlungsoptionen für Patienten mit OCL am Talus, bei welchen keine Indikationen zu invasiven Verfahren bestehen.

### 3.1.3. OPERATIVE BEHANDLUNGEN

In die systematische Übersicht wurden n=17 Studien zum Thema „operative Behandlungen bei Patienten mit chondralen und osteochondralem Knorpeldefekt“ eingeschlossen.

#### 3.1.3.1. MIKROFRAKTURIERUNG

In diese Dissertation fanden insgesamt 6 Studien mit Evidenzstärke I und II Einschluss in die systematische Übersicht. Die Mikrofrakturierung zeigte dabei in allen 6 Studien postoperativ eine signifikante Verbesserung in den klinischen Outcomes. Insgesamt wurden 317 Patienten untersucht, in einem durchschnittlichen Nachuntersuchungszeitraum von 32,20 Monaten (Range: 12 – 76 Monate). Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei 37,77 Jahren (Range: 18 – 74). Insgesamt nahmen 216 Männer (68,13%) und 101 Frauen (31,86%) an den Studien teil. Die Lokalisation der Läsionen war in 112 Fällen am rechten (57,15%) und in 84 Fälle am linken Sprunggelenk (42,85%) lokalisiert. *Becher et al* (Becher and Thermann 2005), *Apprich et al* (Apprich, Trattig et al. 2012) und *Lee et al* (Lee DH 2012) machten diesbezüglich keine genauen Angaben. In 247 Fällen (81,25%) befand sich die Osteochondrale Läsion an der medialen- und in 50 Fällen (18,75%) an der lateralen Talus Rolle. Keine genauen Lokalisationsangaben konnten aus der Studie von *Apprich et al* (Apprich, Trattig et al. 2012) entnommen werden. Insofern in den ausgewählten Studien Angaben zur Läsionsgröße gemacht wurden, war keine der Läsionen größer als 200 mm<sup>2</sup>. Durchschnittlich war der Defekt 99,52 mm<sup>2</sup>. Eine Traumaassoziation gab es in knapp 70% der Fälle (**Tabelle 14**).

MIKROFRAKTURIERUNG	N=
PATIENTEN	317
ALTER	36,76
MÄNNLICH	216
TALUS RECHTS	112
TALUS LINKS	84
CL/OCL MEDIAL	247
CL/OCL LATERAL	57
TRAUMA	69,91 %
GRÖßE MM <sup>2</sup>	99,52

**Tabelle 14: Demographische Auswertung: Mikrofrakturierung (Talus)**

Die Studienergebnisse sind in chronologischer Reihenfolge aufgelistet und werden kurz anhand Material und Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen erläutert (**Tabelle 15**).

STUDIE	N=	ALTER	FU (MO)	AUSWERTUNG	PRÄOP.	POSTOP.	PATHOLOGIE	GRÖßE DER LÄSION	AUSSCHLUSS-KRITERIEN
APPRICH ET AL (APPRICH, TRATTNIG ET AL. 2012)	10	32,4 ± 9,2	59,6 ± 23	AOFAS	44,3 ± 16,5	77,6 ± 13,2	Outerbridge 3/4	105 mm², SD 60	Arthrose
							Hepple 3/4		Bipolare Knorpelschäden
							Traumatische OD		
BECHER ET AL (BECHER AND THERMANN 2005)	30	40,7 ± 13,45	24	VAS Pain	3 ± 2	8 ± 2	OD	Range: 50-200mm²	k.A.
				VAS Function	3 ± 2	8 ± 2	Degenerative Defekte		
				VAS Satisfaction	2 ± 2	8 ± 2			
				HSS for OD	k,A,	Excellent N=12 (60%)	k.A	k.A	k.A
				HSS for Degenerative OD:	k,A,	Good N= 7 (35%)			
	k,A,	Satisfied N=5 (17%)							
	k,A,	Excellent N=1 (11%)							
	k,A,	Good N=4 (44%)							
DORAL ET AL (DORAL, BILGE ET AL. 2012)	MFX: 16	40,5 ± 13,0	24	AOFAS Pain & Function Score	24,1 ± 7,3	29,8 ± 9,3	Chronischer OSG-Schmerz	k.A	k.A.
				Freiburg Score	30,4 ± 8,6	38,9 ± 15,5	Mind. 6 Monate conservative Therapie		
	MFX+HA: 41	40,5 ± 13,0	24	AOFAS Pain & Function Score	18,8 ± 9,1	31,9 ± 9,1	OCL		
				FREIBURG SCORE	25,8 ± 10,5	44,8 ± 9,7			

STUDIE	N=	ALTER	FU (MO)	AUSWERTUNG	PRÄOP.	POSTOP.	PATHOLOGIE	GRÖßE DER LÄSION	AUSSCHLUSS-KRITERIEN
GUNEY ET AL (GUNEY, AKAR ET AL. 2015)	MFX: 16	42,8 ± 14,7	16,20 (12 -24)	AOFAS	46,8± 9,8	71,0 ± 10,2	OCL < 20mm <sup>2</sup>		Degenerative OA
				VAS	7,3 ± 0,7	3,8 ± 1,2			Septische Arthritis
				FAAM (overall Pain Level)	4,0 (3,0 - 5,0)	2,5 (1,0 - 4,0)			
				FAAM (15min walking)	3,5 (3,0 - 5,0)	2,0 (1,0 - 4,0)			
				FAAM (running function)	5,0 (4,0 - 5,0)	3,0 (2,0 - 5,0)			
	MFX + PRP: 19	38,5 ± 12,7	16,20 (12 -24)	AOFAS	42,5 ± 10,3	89,2 ± 3,9			
				VAS	8,0 ± 0,7	2,2 ± 0,8			
				FAAM (overall pain level)	3,0 (2,0 - 5,0)	1,0 (1,0 - 2,0)			
				FAAM (15min walking)	4,0 (2,0 - 5,0)	1,0 (1,0 - 2,0)			
				FAAM (running function)	5,0 (3,0 - 5,0)	3,0 (1,0 - 4,0)			
LEE ET AL(LEE DH 2012)	EWB: 40	36,1 (18-59)	37,2 (24-74)	AOFAS	66,5 ± 7,9	89,3 ± 5	Fokale OCL < 2 cm <sup>2</sup>	100 mm <sup>2</sup> , Range 60-190	
				VAS	7,4 ± 1,0	1,8 (0-3)			Fehlgeschlagene konservative Therapie
				AAS	3,0 ± 1,1	6,0 (4-9)			
	DWB: 41	35,9 (18-57)	37,6 (24-76)	AOFAS	64,9 ± 7,1	89,5 ± 5,9			
				VAS	7,3 ± 1,2	1,9 (0-4)		100 mm <sup>2</sup> , Range 60-190	
				AAS	3,0 ± 1,2	6,0 (3-5)			

STUDIE	N=	ALTER	FU (MO)	AUSWERTUNG	PRÄOP.	POSTOP.	PATHOLOGIE	GRÖßE DER LÄSION	AUSSCHLUSS-KRITERIEN
PARK ET AL (PARK AND LEE 2015)	Chondral: 58	41,5 (38,9 - 44,1)	37,6 (34,7 - 40,5)	AOFAS	64,9 ± 3,9	88,8 ± 2	OCL < 2 cm <sup>2</sup>	93,5 mm <sup>2</sup> (K.I.: 83-104)	III° Arthrose
				AAS	2,7 (2,5 - 2,9)	6,4 (6,0 - 6,8)	Fokaler Knorpelschaden		
				VAS	7,5 (7,3 - 7,7)	1,8 (1,4-2,2)	Fehlgeschlagene konservative Therapie		
	OC: 46	22,5 (19,5 - 25,4)	38,3 (K.I. 35,4 - 41,2)	AOFAS	68,9 ± 4,7	93,5 ± 4,2	I-II° Arthrose	110,3 mm <sup>2</sup> (K.I.: 98,9 - 121,7)	
				AAS	2,5 (2,3 - 2,8)	6,6 (6,3 - 6,9)			
				VAS	7,0 (6,7 - 7,3)	1,6 (1,2- 2,0)			

Tabelle 15: Beschreibung aller eingeschlossenen Mikrofrakturierung Studien (Talus). *K.I.* = *Konfidenzintervall*

*Becher and Thermann (2005)* untersuchten 30 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 40,7 Jahren (SD=13,45) nach Mikrofrakturierungen und osteochondralen Läsionen am Talus. 3 Patienten (10%) wurden dabei nach Outerbridge 3 klassifiziert, 7 (23,3%) nach Outerbridge 4, 2 (6,6%) nach Berndt and Harty II, 17 (56,67%) nach Berndt and Harty III und 1 Patient (3%) nach Berndt and Harty IV. Laut Hannover Scoring System zeigten nach 24 Monaten Follow-up 5% der Studienteilnehmer hervorragende, 38% zeigten gute und 17% zufriedenstellende Ergebnisse. Laut den Autoren scheint die Mikrofrakturierung bereits nach kurzem Nachuntersuchungsintervall schwere Knorpelschäden mit einem guten funktionellem Outcome zu therapieren. Dabei war das Alter der Patienten kein limitierender Faktor. Die postoperativ durchgeführte MRT-Bildgebung konnte zudem zeigen, dass die OCL nach der Mikrofrakturierung fibrocartilaginös abheilten. Das schlechtere klinische Outcome von 3 Patienten wurde auf das Alter der Patienten, ihre Traumaanamnese und die fortgeschrittene degenerative Pathogenese zurückgeführt. Bei diesen Patienten wurde die MFX aufgrund des noch jungen Alters der Patienten einer invasiveren Therapie (Arthrodesse oder Prothese) vorgezogen. Des Weiteren erwähnen die Autoren, dass Patienten >50 Jahre keine schlechteren Ergebnisse als jüngere Patienten vorzeigten.

*Lee DH et al (Lee DH 2012)* beschäftigten sich in ihrer Studie über die postoperative Vollbelastung bei Patienten nach MFX am Talus und verglichen 81 Patienten in zwei Gruppen (EWB = *early weightbearing*, n= 40) (DWB = *delayed weightbearing*, n=41). Es zeigte sich (EWB: FU 37,2 Mo., Range: 24–74; DWB: 37,6 Mo., Range: 24-76) kein signifikanter Unterschied zwischen früher Vollbelastung und später Vollbelastung. Die EWB-Gruppe, welche bereits 2 Wochen postoperativ mit einem „Walking Boot“ vollbelastete, zeigte ebenso wie die DWB-Gruppe (Vollbelastung ab 6. Woche) eine signifikante Verbesserung im AOFAS Score, VAS Score und AAS Score. Beide Gruppen legten die Fußorthese erst nach 8 Wochen ab mit einer 4 monatigen Sportkarenz. Beide Gruppen unterzogen sich der gleichen Therapie und waren hinsichtlich der demographischen und pathologischen Verteilung ähnlich. Alle Knorpelläsionen waren dabei kleiner als 2 cm<sup>2</sup> (EWB: 1,0 cm<sup>2</sup>, Range: 0,6 – 1,9; DWB: 1,0 cm<sup>2</sup>, Range: 0,6 – 1,8). Klassifiziert wurden die Studienteilnehmer jeweils nach Berndt and Harty I – IV

Zur Traumaanamnese machten die Autoren keine genauen Angaben. Die Studiengruppe schlussfolgert, dass frühe Vollbelastung nach Mikrofrakturierung das klinische Outcome nicht

---

negativ beeinflusst und für Patienten mit kleinen oder mittelgroßen OLT empfohlen werden kann. Des Weiteren haben Geschlecht, Alter, BMI und Symptombdauer keinen Einfluss auf die klinischen Outcomes.

In ihrer RCT Studie berichten *Doral et al* (Doral, Bilge et al. 2012) über die klinischen Outcomes nach MFX und zeitgleicher Hyaluronsäure-Injektionen. Verglichen wurden 57 Patienten (Einschlusskriterien: Chronische Schmerzen am Talus bei bekanntem OCL, seit min. 6 Monaten) mit OCL am Talus, die einer alleinigen Mikrofrakturierung (n=16) oder einer kombinierten Therapie (MFX + Hyaluronsäure, n=41) unterzogen wurden. 29 Männer und 28 Frauen wurden durchschnittlich 24 Monate nachuntersucht. Das Alter der Patienten lag bei 40,5 Jahren (SD: 13,0). Klassifiziert wurden die Patienten nach Outerbridge 3 oder 4 oder nach Hepple 3 oder 4. Die Hyaluronsäure (½ Ampulle 25mg) wurde über 3 Wochen injiziert (insgesamt 3 Injektionen), wobei die erste Injektion 3 Wochen nach der Mikrofrakturierung appliziert wurde. Die Autoren konnten dabei zeigen, dass Patienten mit Mikrofrakturierung und postoperativer Hyaluronsäure-Injektionstherapie von der Therapie profitierten und höhere Scores als die Nicht-Injektionsgruppe vorzeigten. Der AOFAS Score, sowie der Freiburg Score waren signifikant höher in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe (MFX alleine). Sie empfehlen das Debridement sowie die Mikrofrakturierung als Therapie der Wahl bei Patienten, welche sich bereits einer 6-monatigen nicht-erfolgreichen konservativen Therapie unterzogen haben. Des Weiteren zeigte die Studie, dass eine frühe Gabe von Hyaluronsäure nach arthroskopischen Debridement und Mikrofrakturierung das klinische Outcome signifikant verbessert.

*Apprich et al* (Apprich, Trattnig et al. 2012) verglichen in ihrer Studie Patienten nach MFX (n=10) sowie MACT-Behandlung (n=10) anhand klinischer Scores sowie MRT-Beurteilung. Im Mittel waren die Teilnehmer in der MFX Gruppe 32,4 Jahre alt. Als Einschlusskriterium galten Patienten ohne fortgeschrittene Osteoarthritis und Grad IV Knorpelschäden („Kissing Lesions“). Beide Gruppen zeigten postoperativ nach 59,6 Monaten (SD: 23) signifikante Verbesserungen im AOFAS-Score. Die Größe der Läsion betrug dabei 1,05 cm<sup>2</sup> (SD: 0,6cm<sup>2</sup>). Die postoperative MRT- Nachuntersuchung (Diffusion-weighted imaging, 3 Tesla) ergab signifikante Unterschiede bezüglich des RT (Repairing Tissue) zwischen beiden Gruppen, obwohl die klinischen Outcomes zwischen beiden Patientengruppen fast identisch waren. Dies könnte heißen, dass beide Therapiemöglichkeiten einen unterschiedlichen Reparaturknorpel hervorbringen, sowie es bereits in der Literatur beschrieben wurde. Laut Autoren wird in der Literatur das RT ( Repairing Tissue) nach einer MACT eher „Hyalin-like“ und das RT nach MFX eher „Fibrocartilage-like“ beschrieben. Jedoch gibt es aktuell nur wenig Literatur, welche diese Beobachtung auch im OSG bestätigt. Wichtig ist jedoch zu erwähnen, dass die Mikrofrakturierung nach knapp 5 Jahren Nachuntersuchungszeit bei 60% der Patienten exzellente und gute Ergebnisse hervorbrachte und 40% als ausreichend und schlecht beurteilt wurden.

*Guney et al* (Guney, Akar et al. 2015) verglichen in ihrer randomisierten Studie MFX mit einer einmaligen postoperativen PRP-Injektion (n=19) und alleiniger MFX (n=16). Die Studienteilnehmer litten dabei unter OCD  $\leq 2\text{cm}^2$  (Hepple II – V) und wurden ausgeschlossen, wenn sie unter einer fortgeschrittenen OA im Endstadium litten. Im Mittel waren diese Patienten 38,5 Jahre alt (SD: 12,7) und wurden 16,2 Monate (Range: 12 - 24) nachuntersucht. In 13 von 20 Fällen waren Traumata womöglich Auslöser der OCL. Die PRP-Injektion wurde einmalig 6 - 24 Stunden postoperativ durchgeführt. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Kombinationstherapie in einen signifikant höheren Outcome resultiert als die alleinige MFX. Jedoch sind sie der Meinung, dass es weitere Studien zu diesem Thema geben sollte, da die Aussagekraft der Studie anhand des recht kurzen FU (durch. 16,2 Monate, Range 12 - 24) gering ausfällt und dies die erste RCT Studie zum Thema „MFX und nachfolgende PRP-Injektion“ ist.

*Park et al* (Park and Lee 2015) berichten in ihrer prospektiven Vergleichsstudie über Mikrofrakturierung bei Patienten mit Chondralen und Osteochondralen Läsionen am Talus. Insgesamt wurden 104 Sprunggelenke untersucht, wobei 58 der Chondralen Gruppen und 46 der

---

Osteochondralen Gruppen zugeordnet wurden. Einschlusskriterium waren symptomatische OLC mit einer Größe kleiner als  $< 2\text{cm}^2$ . Sie zeigten, dass Patienten mit Chondralen und Osteochondralen Läsionen nach einem durchschnittlichen FU von 3 Jahren gute klinische Outcomes hatten und einen postoperativ vergleichbaren AOFAS Score (AOFAS Score CL Gruppe:  $88,8 \pm 2$ ; AOFAS Score OCL Gruppe:  $93,5 \pm 4,2$ ), VAS Score und AAS Score. Zu erwähnen ist jedoch, dass beide Gruppen sich hinsichtlich der demographischen Charakteristika und der Symptombdauer, Traumavorgeschichte, Läsionsgröße und Lage unterschieden. Die Teilnehmer der OCL Gruppe waren signifikant jünger (OCL: 22.5 Jahre, CL: 41.5 Jahre). OCL waren öfters mit Traumata assoziiert, CL hingegen degenerativer Genese. Des Weiteren zeigte die Studie, dass die Knorpelschäden in 91,4% (Chondrale Gruppe) bzw. in 84,8% (OCL Gruppe) in der medialen Talusrolle lokalisiert waren. Zuletzt konnten die Autoren keine signifikanten Unterschiede bezüglich klinischen Outcomes, BMI oder Symptombdauer vorzeigen. In ihrer Studie bestätigten die Autoren somit den Nutzen der Mikrofrakturierung bei Patienten mit Chondralen und Osteochondralen Läsionen und konnten die ursprüngliche Studienhypothese (Osteochondrale Läsionen am Talus profitieren signifikant mehr von einer MFX als Chondrale Läsionen, wie sie bereits in der Literatur beschrieben wurde (Takao, Ochi et al. 2003) ) verwerfen.

### 3.1.3.2. OATS / OCT

3 Studien zum Thema „Osteochondrale Autograft Transplantationen im Talus“ mit Evidenzstärke Level I und II fanden Einschluss in die systematische Übersicht. *Liu et al* (Liu, Liu et al. 2011) berichten dabei über OATS bei Patienten mit OCL durch Trauma (OSG Fraktur) und die Arbeitsgruppe um *Kreuz et al* (Kreuz, Steinwachs et al. 2006, Kreuz, Lahm et al. 2008) berichten u. a. über neue operative Zugangswege sowie OCT-Technik.

Insgesamt wurden 45 Patienten in einem Nachuntersuchungszeitraum von 20 - 59 Monaten (Durchschnitt: 46,1) therapiert. Das Durchschnittsalter lag bei 31,03 Jahren (Range: 18 - 59) und die Läsionen befanden sich in 28 Fällen am rechten (62,22%) und in 17 Fällen am linken OSG (37,78%). Lateral fand sich die Läsion in 17 (53,13%) und medial in 15 Fällen (46,87%). In 89,65% konnte auf ein direktes Trauma als Ursache auf die OCL geschlossen werden. Der Mittelwert der Läsion betrug 84,1mm<sup>2</sup>. *Kreuz et al* (Kreuz, Steinwachs et al. 2006, Kreuz, Lahm et al. 2008) machten keine Angaben zur Läsionsgröße (**Tabelle 16**).

OATS/OCT	N=
PATIENTEN	45
ALTER	31,03
MÄNNLICH	23
TALUS RECHTS	28
TALUS LINKS	17
CL/OCL MEDIAL	15
CL/OCL LATERAL	17
TRAUMA %	89,65
GRÖßE MM <sup>2</sup>	84,1

**Tabelle 16: Demographische Auswertung: OATS/OCT (Talus)**

Die Studienergebnisse sind in chronologischer Reihenfolge aufgelistet und werden kurz anhand Material und Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen erläutert (**Tabelle 17**).

STUDIE	N=	ALTER	FU(MO)	AUSWERTUNG	PRÄOP.	POSTOP.	PATHOLOGIE	GRÖßE DER LÄSION	AUSSCHLUSSKRITERIEN
Kreuz et al (97)	13	27,2 (18-41)	42 (20-59)	AOFAS	54,1 (47 - 59)	89 (80-100)	k.A	k.A	k.A
				Pain Score and Visual Scale	8,7 (6-10)	1,5 (1-3)			
Kreuz et al (95)	16	32 (18-44)	60	AOFAS	54,1 (47 - 59)	89 (84 - 98)	OCL Loomer 3 oder 4	k.A	Infektionen
				Pain VAS	7,44 (6-10)	2,69 (1-4) 1 J			OCL Loomer 1 oder 2 oder 5
				AOFAS	54,1 (47 - 59)	89 (84 - 98)			
				Pain VAS	7,44 (6-10)	2,69 (1-4) 1 J			
Liu et al (106)	16	33,9 (18-49)	36,3 (21-48)	AOFAS	kA	95,4 ± 3,5	Grad III oder IV OCFT assoziiert mit OSG-Fraktur	50 mm <sup>2</sup> (Range: 50-125)	Abnormale OSG Anatomie
				Graft Integration MRI	kA	93,7 %	Fehlq. Konservative Therapie < 6 Mo		Rheumatoide Arthritis, Systemische Erkrankungen
				SSE	12 Excellent, 4 Good				Osteopenie

Tabelle 17: Beschreibung aller eingeschlossenen OAT/OATS Studien (Talus)

---

In ihrer Studie präsentieren *Kreuz et al* (Kreuz, Steinwachs et al. 2006) eine neue Zugangsweg für die osteochondrale Transplantation bei OCL am posteromedialen Talus. Sie untersuchten 13 Patienten (durchschnittliches Alter: 27,2 Jahre) während durchschnittlich 45 Monaten und evaluierten klinisch die Probanden anhand des AOFAS-Score. Postoperativ zeigten alle Patienten eine Verbesserung des AOFAS-Score mit einem durchschnittlichen Anstieg von 34,9 Punkten (54,1 bis 89, Range: 80-100). Der VAS Score konnte signifikant gesenkt werden. Alle Patienten zeigten sich mit dem operativen Eingriff zufrieden, konnten wieder ihrem Alltag nachgehen und würden sich (laut Autoren) ein weiteres Mal der Prozedur unterziehen. Schlussfolgernd soll von Seiten der Autoren erwähnt werden, dass diese Methode bei Patienten mit III. oder IV. gradigem Knorpelschaden, bei denen arthroskopische Operationen in der Vorgeschichte bereits fehlgeschlagen sind, zu empfehlen ist. Da diese Technik invasiver ist als eine ASK, darf sie als Second Line Behandlung bei diesem Patientenkollektiv angesehen werden. Des Weiteren gilt es zu beachten, dass diese Technik keine begleitende Morbidität des Kniegelenks hervorruft, da der Graft nicht aus dem Kniegelenk entnommen werden muss.

In einer weiteren Studie berichten *Kreuz et al* (Kreuz, Lahm et al. 2008) über 16 Patienten nach einer OATS-Therapie. Auch diese Probanden verfügen über mindestens eine fehlgeschlagene operative Vortherapie. Die operative Vorgehensweise wurde bereits unter (Kreuz, Steinwachs et al. 2006) beschrieben und von den Autoren erfolgreich angewendet. Einschlusskriterium für diese Studie waren III. oder IV. gradige Knorpelschäden (nach Loomer) sowie fehlende arthritische Veränderungen. Das Alter betrug im Durchschnitt 32 Jahre und als klinische Scores dienten der VAS- sowie AOFAS-Score. Eine zusätzliche radiologische Beurteilung erfolgte anhand Röntgen und MRT-Bildgebung.

Im 5-Jahres FU zeigte sich bei allen Teilnehmern ein signifikant verbesserter VAS- sowie AOFAS-Score. Patienten mit kleineren OCL (<8mm) hatten dabei verbesserte klinische Outcomes. OA oder Knorpelschäden am distalen Tibiaplafond konnten weder im Röntgen, noch in der MRT-Bildgebung registriert werden.

*Liu et al* (Liu, Liu et al. 2011) berichten in ihrer Studie über osteochondrales Autografting bei Patienten mit III. oder IV. gradigem OCFT (Osteochondral fracture of the talar dome) bei begleitenden OSG-Frakturen. Postoperativ heilten alle Frakturen erfolgreich über einen durchschnittlichen Zeitraum von 3 Monaten aus, wobei die durchschnittliche Größe der OCL 84,1 mm<sup>2</sup> (Range: 50 – 125 mm<sup>2</sup>) und die durchschnittliche Tiefe 2,5mm (Range: 1 – 5mm) betrug. Insgesamt wurden 12 Ergebnisse als „hervorragend“ und 4 als „gut“ eingestuft. Der AOFAS-Score im letzten Follow-up betrug durchschnittlich 95,4 (Range: 86 – 100). MRT-Untersuchungeng zeigten zudem postoperativ bei >90% gute osteochondrale Integrität. Laut den Autoren ist die OAT eine effektive Behandlungsmöglichkeit bei Patienten mit OCFT bei begleitenden OSG-Frakturen.

### 3.1.3.3. ACT

Die autologe Chondrozyten Transplantation wurde bisher in den meisten Fällen zur Behandlung von Knorpeldefekten im Knie angewandt. Aus diesem Grund gibt es aktuell wenig Studien zu diesem Thema in anderen Gelenken. Zur ACT finden sich in dieser systematischen Übersicht 2 Studien wieder.

31 Patienten (Alter: 40,5 Jahre, Range: 18-62) wurden von den Arbeitsgruppen von *Lee et al* (Kyung Tai Lee 2010) sowie *Whittaker et al* (J.-P. Whittaker, G. Smith et al. 2005) mit ACT therapiert und über einen Zeitraum von 17,65 Monaten nachuntersucht. 23 Probanden waren männlich (74,19%), und in 41,93% (n= 13) befand sich die OCL am rechten OSG und in 60% (n=6) an der medialen Talusrolle. Im Durchschnitt betrug die Größe der OCL 195 mm<sup>2</sup> (Range: 100 - 400mm<sup>2</sup>). *Lee et al* (Kyung Tai Lee 2010) machten bezüglich der genauen Lokalisation und der Größe keine Angaben (**Tabelle 18**).

ACT	N=
PATIENTEN	31
ALTER	40,5
MÄNNLICH	23
TALUS RECHTS	13
TALUS LINKS	18
CL/OCL MEDIAL	6
CL/OCL LATERAL	4
TRAUMA %	70
GRÖßE MM <sup>2</sup>	195

**Tabelle 18: Demographische Auswertung: ACT (Talus)**

Die Studienergebnisse sind in chronologischer Reihenfolge aufgelistet und werden kurz anhand ihrer Materialien und Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen erläutert (**Tabelle 19**).

STUDIE	N=	ALTER	FU (MO)	AUSWERTUNG	PRÄOP	POSTOP	PATHOLOGIE	GRÖßE DER LÄSION	AUSSCHLUSS-KRITERIEN
LEE ET AL (KYUNG TAI LEE 2010)	21	39 (22-56)	12	AOFAS	77,19 ± 10,28	93,09 ± 7,65			
				VAS	49,57	25,35	OCL		k.A
				Hannover Score	69,04	95,19			
				MAZUR Ankle Score modifiziert	51/90 (35-68)	73/90 (44-88) n, 1 Jahr	OCL	195 mm <sup>2</sup> (100- 400)	k.A
WHITTAKER ET AL (J.-P. WHITTAKER, G. SMITH ET AL. 2005)	10	42 (18-62)	23,3 ± 13,3	ROM	30 - 40 ° Plantar Flexion, 8 - 15 Dorsiflexion	Unchanged	Schmerzen / Schwellung seit (median) 2 Jahren		
				Lysholm Knee Score	99	88,5			
				Pleased or extremely pleased		90%			

Tabelle 19: Beschreibung aller eingeschlossenen ACT Studien (Talus). k.A.= keine Angaben

10 Patienten mit OCT wurden von *Whittaker et al* (J.-P. Whittaker, G. Smith et al. 2005) mit einer ACT behandelt. Nach 12 Monaten zeigten sich 90% (n=9) der Probanden „zufrieden“ oder „extrem zufrieden“ mit dem operativen Eingriff und dem Ergebnis. Diese Beobachtung bestätigte sich ebenfalls 4 Jahre postoperativ. Weiterhin zeigten die Studienteilnehmer statistisch signifikante Verbesserungen im modifizierten „Mazur Ankle Score“. Die durchschnittliche ROM (Range of Motion) zeigte sich postoperativ zu präoperativ unverändert. Laut Autoren gab es keinen Zusammenhang zwischen Outcome und Symptomlänge, vorangegangenen Therapien (Debridement mit oder ohne Bohrung) und Ursache der Läsion. Der Patient mit dem schlechtesten klinischen Outcome hatte den größten osteochondralen Defekt. Der Lysholm Score (Knie, aus welchem das Knorpeltransplantat für die ACT gewonnen wurde) war „normal“ in 3 (FU: durchschnittlich. 23 Monate) und „reduziert“ in 7 Patienten (FU: durchschnittlich. 12 Monate). 9 Patienten wurden einer wiederholten Sprunggelenksarthroskopie unterzogen. Dort zeigte sich makroskopisch bei allen Patienten eine komplette Füllung der Knorpeldefekte. Bei einem Patienten konnte der Graft aufgrund schlechter Sichtverhältnisse nicht komplett makroskopisch beurteilt werden. 2 Patienten zeigten eine inkomplette marginale Integration mit dem umgebenden Knorpelgewebe. Bei 2 Patienten ragte der Knorpelgraft im Gegensatz zum umgebenden Knorpelgewebe heraus. Bei 4 Patienten zeigte sich eine feste und bei 6 Patienten eine weichere Graftoberfläche (im Vergleich zum umgebenen Knorpelgewebe). 3 Patienten hatten postoperativ eine Synovitis im Sprunggelenk. Bei 5 von 6 Patienten konnte zudem eine Biopsie zur histologischen Beurteilung entnommen werden. Dabei fand sich in 2 Fällen ein hyalines und in 3 Fällen ein fibrocartilaginöses Knorpelgewebe. Fibrotisches Gewebe konnte nicht gefunden werden.

Die Autoren schlussfolgerten mit ihrer Studie, dass größere OCL erfolgversprechend mit einer ACT behandelt werden können, auch wenn es zu Graftmorbidityen im Knie kommen kann. Es konnte keine Assoziation zwischen schlechtem klinischem Outcome und vorangegangenen operativen Eingriffen, Ursache des Knorpelschadens oder Dauer der Symptome gefunden werden. Die histologische Beurteilung brachte zudem die Erkenntnis, dass es sich bei der ACT aufgrund des neugebildeten hyalinen Knorpelgewebes um einen dynamischen Reparaturprozess handelt.

Die Arbeitsgruppe um *Kyung Tai Lee (2010)* beobachtete in ihrer Studie bei allen 21 Studienteilnehmern deutlich verbesserte Outcomes. Im 1-Jahres-FU zeigten der AOFAS Score, der VAS Score und der Hannover Score signifikante Verbesserung zum präoperativen Status. Des Weiteren wurden die Patienten einer spezifischen MRT-Untersuchung unterzogen und anhand eines MOCART-Scores („modified magnetic resonance observation of cartilage repair scoring system“) evaluiert. Ziel dieser Untersuchung war die Fragestellung, welche postoperative radiologische Bildgebung mit dem klinischen Outcome nach einer ACT korreliert. Insofern wurde postoperativ die MRT-Bildgebung (1,5 Tesla Gerät) mit einer arthroskopischen Evaluation verglichen. Es zeigte sich, dass die MRT-Beurteilung eine moderate Korrelation mit den klinisch erfassten Scores und die Second-Look ASK eine erhebliche Korrelation mit dem AOFAS- sowie dem VAS-Score und eine moderate Korrelation mit dem Hannover Score vorzeigen konnte. Diese Beobachtung führte zur Schlussfolgerung, dass eine Second-look Arthroskopie zur postoperativen Beurteilung des Repairing-Tissue nach ACT nicht unbedingt nötig sei, da es keinen signifikanten Unterschied zur MRT-Beurteilung gab. Insofern ist das MRT eine sinnvolle Methode zur Langzeitevaluation von Patienten mit Osteochondralen Läsionen am Talus.

#### 3.1.3.4. MACT

Zum Thema Matrix-assoziierte autologe Chondrozyten Transplantation wurden 2 Studien in die systematische Übersicht eingeschlossen.

Es wurden 22 Patienten während eines Zeitraumes von 48 Monaten (Range:6 - 54) bei einem Durchschnittsalter von 31,7 Jahren (Range: 21 - 49,6) untersucht. 12 Probanden waren männlich (54,54%), und bei 50% befand sich die Läsion am rechten OSG. In 66,67 % war diese Läsion medial lokalisiert. Zur Traumavorgeschichte fanden sich keine Daten. Durchschnittlich war die Läsion 190 mm<sup>2</sup> groß. *Apprich et al (Apprich, Trattig et al. 2012)* machten keine Angaben zur Lokalisation des OCL (**Tabelle 20**).

MACT	N=
PATIENTEN	22
ALTER	31,7
MÄNNLICH	12
TALUS RECHTS	6
TALUS LINKS	6
CL/OCL MEDIAL	8
CL/OCL LATERAL	4
TRAUMA	k.A.
GRÖßE MM <sup>2</sup>	190,27

**Tabelle 20: Demographische Auswertung: MACT (Talus)**

Die Studienergebnisse sind in chronologischer Reihenfolge aufgelistet und werden kurz anhand Material und Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen erläutert (**Tabelle 21**).

STUDIE	N=	ALTER	FU (MO)	AUSWERTUNG	PRÄOP.	POSTOP.	PATHOLOGIE	GRÖßE DER LÄSION	AUSSCHLUSSKRITERIEN
Apprich et al (6)	10	31 ± 6,5	48 ± 21,5	AOFAS	48,8 ± 20,4	83,6 ± 9,7	Outerbridge 3/4	121 mm²	Fortgeschrittene Arthrose
							Hepple 3/4		Bipolarer Knorpelschaden
							OD durch Trauma		
Quirbach et al (131)	MACT: 12	32,4 ± 8,5	n=6 Short Term (6-13 Mo)	kein klinischer Score			OD	248 ± 46 mm²	k.A.
	Kontrolle: 10	32,4 ± 11,2	= 6 Long Term (20-54 Mo)	kein klinischer Score					

Tabelle 21: Beschreibung aller eingeschlossenen MACT Studien (Talus)

*Quirbach et al* (Quirbach, Trattnig et al. 2009) untersuchten in ihrer klinisch-radiologischen Studie 22 Patienten (10 MACT, 12 Kontrolle). Die MACT Gruppe wurde dabei in zwei Gruppen eingeteilt: n=6 Short-Term Follow-up (6-13 Mo.) und n=6 Long Term Follow-up (20-54 Mo.). Evaluiert wurden die T2-Relaxationszeit sowie der Diffusionsquotient bei Patienten nach MACT-Behandlung. Hier wurden keine klinischen Scores erhoben.

In ihrer prospektiven Studie zum Thema Behandlungen von osteochondralen Läsionen am Talus verglichen *Apprich et al* (Apprich, Trattnig et al. 2012) 20 Patienten (10 MFX, 10 MACT). Die postoperative Rehabilitation war in beiden Gruppen identisch. Nach Auswertung der Resultate in einem durchschnittlichen Follow-up von 59,6 Monaten (+/- 23,0 Mo, mind. 18 Mo.) konnte geschlussfolgert werden, dass sich der AOFAS Score für beide Gruppen signifikant verbesserte. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Eine zusätzliche Beurteilung des RT per MRT-Bildgebung (DWI und MOCART-Score) brachte die Erkenntnis, dass, obwohl das klinische Outcome beider Gruppen fast identisch war, die DWI signifikante Unterschiede hervorbrachte. Dies führt zu der Annahme, dass beide Therapieoptionen zu einer unterschiedlichen Art von Neuknorpelgewebe führen.

#### 3.1.3.5. BDMCT

2 Studien zum Thema BMDCT (Bone-Marrow derived Cell Transplantation) wurden in dieser Arbeit berücksichtigt. In einem Nachuntersuchungszeitraum von 16 Monaten wurden insgesamt 50 Patienten untersucht, wobei das Alter im Durchschnitt 34,83 Jahre (Range: 18-50) betrug. In 50% der Fälle (n=15) war das rechte OSG betroffen und in 80% (n=24) lag die Läsion medial. Die Größe des Defekts lag bei 180 mm<sup>2</sup>. *Battaglia et al* (Battaglia, Rimondi et al. 2011) machten keine genauen Angaben zur Defektlokalisierung (**Tabelle 22**).

BMDCT	N=
PATIENTEN	50
ALTER	34,83
MÄNNLICH	30
TALUS RECHTS	15
TALUS LINKS	15
CL/OCL MEDIAL	24
CL/OCL LATERAL	6
TRAUMA	k.A.
GRÖßE MM <sup>2</sup>	180,43

**Tabelle 22: Demographische Auswertung: BMDCT (Talus)**

Die Studienergebnisse sind in chronologischer Reihenfolge aufgelistet und werden kurz anhand Material und Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen erläutert (**Tabelle 23**).

STUDIE	N=	ALTER	FU (MO)	AUSWERTUNG	PRÄOP.	POSTOP.	PATHOLOGIE	GRÖßE DER LÄSION	AUSSCHLUSSKRITERIEN
BATTAGLIA ET AL (BATTAGLIA, RIMONDI ET AL. 2011)							Fokale, Chronische OD	147,0 mm <sup>2</sup> , (SD 4,1)	Arthritis, Rheumatoide Arthritis
	20	28,1 ± 8,6	24	AOFAS	66,8 ± 14,5	91,2 ± 8,3			Bipolare Läsionen
CADOSSI ET AL (CADOSSI, BUDA ET AL. 2014)	Kontrolle: 15	38,7 ± 10,4	12	AOFAS	48,9 ± 23,0	81,0 ± 20,2	OLT Grad 3/4 Outerbridge	202,73 mm <sup>2</sup> (SD: 81,58)	Arthritis, Rheumatoide Arthritis
				VAS Pain	4,8 ± 2	52,2 ± 2,8			BMI > 30
				SF-36	kA	52,4 ± 11,3			Vorangegangene OSG Operationen
				EuroQol	Statistisch nicht signifikant				Prothesen an UE
	Exp: 15	37,7, ± 10,1		AOFAs	54,1 ± 20,1	94,3 ± 7			Maligne Erkrankungen
				VAS Pain	5,4 ± 2	0,8 ± 1,2			Autoimmunerkrankungen, Systemische Erkrankungen
				SF-36	kA	62,7 ± 12,9			
				EuroQol	Statistisch nicht signifikant				

Tabelle 23: Beschreibung aller eingeschlossenen BMDCT Studien (Talus)

*Battaglia et al* (Battaglia, Rimondi et al. 2011) beschreiben in ihrer prospektiven Kontrollstudie die arthroskopischgestützte BMDCT bei 20 Patienten mit fokalen OCL und einer durchschnittlichen Läsionsgröße von  $147,0 \text{ mm}^3$  (SD:  $14,1 \text{ mm}^3$ ) und Tiefe von  $5,9 \text{ mm}$  (SD:  $1,6 \text{ mm}$ ). Der Eingriff wurde hierbei einzeitig vorgenommen. Die Patienten wurden nach Giannini Typ I (n=8) und Typ II (n=12) klassifiziert und per AOFAS- sowie MOCART-Score prä- und postoperativ (nach  $28,1 \pm 8,6$  Monaten) nachuntersucht. Ziel der Studie war die Beurteilung des T2-Mapping in der Charakterisierung des RT und dessen Fähigkeit in Korrelation mit den klinischen Outcomes. Anhand der klinischen Evaluation zeigten sich 60% (n=12) der Ergebnisse als „hervorragend“, 25% (n=5) als „gut“ und 15% (n=3) als „ausreichend“.

Die Autoren sind der Ansicht, die arthroskopische „One-Step“ Technik könnte ein Fortschritt in der Knorpeltherapie bedeuten, da sie zufriedenstellende Ergebnisse im 2-Jahres FU hervorbringt. Die radiologische Beurteilung konnte zudem zeigen, dass das RT nach BMDCT eine ähnliche Struktur zum gesunden hyalinen Knorpel aufweist. Dies könnte bedeuten, dass die BMDCT die Fähigkeit besitzt, hyalinen Knorpel zu regenerieren. Des Weiteren ist die „One-Step Technik“ frei von größeren und typischen Nachteilen anderer Techniken, da sie günstiger und einfacher in der Anwendung ist. Jedoch gilt es in dieser Publikation zu beachten, dass Knorpelbiopsien in dieser Studie aus ethischen Gründen nicht zugelassen und somit weitere Evaluationen des Knorpels unmöglich waren.

Eine weitere Studie zur BMDCT wurde von der Arbeitsgruppe um *Cadossi et al* (Cadossi, Buda et al. 2014) publiziert. 30 Patienten unterzogen sich dabei einer BMDCT-Therapie und wurden anschließend in zwei Gruppen zu jeweils 15 Patienten aufgeteilt. Eine Gruppe (n=15) erhielt dabei zusätzlich eine PEMF-Therapie (=Pulsed electromagnetic fields) über einen Zeitraum von 60 Tagen (4h täglich) und wurde zusammen mit der Kontrollgruppe nach  $38,7 \pm 10,4 \text{ Mo}$  (Kontrollgruppe) bzw.  $37,7 \pm 10,1 \text{ Mo}$ . (Interventionsgruppe) nachuntersucht. Alle 30 Patienten litten unter III. oder IV.-gradigen Knorpelschäden nach Outerbridge. Durchschnittlich lag die Größe und die Tiefe des Defekts bei  $202,73 \pm 81,58 \text{ mm}^2$  und  $6,1 \pm 2,3 \text{ mm}$  (Kontrollgruppe) bzw. bei  $188,64 \pm 77,4 \text{ mm}^2$  und  $6,2 \pm 1,4 \text{ mm}$  (Interventionsgruppe). Die klinische Evaluation erfolgte dabei anhand des AOFAS-, VAS, und SF-36 Score sowie Euro-QoL. Aus ihrer Studie resultierte ein signifikant höherer AOFAS-Score für die experimentelle Gruppe nach jeweils 6 und 12

Monaten, ein signifikant niedrigerer VAS Score (zu Gunsten der experimentellen Gruppe) und kein signifikanter Unterschied im SF-36-Score. Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass eine zusätzliche postoperative Therapie mit PEMF nach BMDCT-Behandlung das klinische Outcome positiv beeinflusst und somit eine effektive Behandlungsmöglichkeit für die Therapie von OCLT sein kann. Des Weiteren muss man erwähnen, dass die BMDCT, wie bereits oben beschrieben, die Fähigkeit besitzt, hyalinen Knorpel zu bilden.

### 3.1.3.6. ALLOGRAFT

In dieser Arbeit wurden 2 Allografting Studien mit 39 Patienten und mit einem Durchschnittsalter von 39,5 Jahren (Range: 18-72) berücksichtigt. 58,97% (n=23) der Probanden waren männlich und wurden nach 18 Monaten nachuntersucht. Es konnten keine Angaben bezüglich der Lokalisation aus den Studien entnommen werden. Die Größe der Läsion lag bei 141 mm<sup>2</sup> (Range: 99-360) (**Tabelle 24**).

ALLOGRAFT	N=
PATIENTEN	39
ALTER	39,5
MÄNNLICH	23
TALUS RECHTS	k.A.
TALUS LINKS	k.A.
CL/OCL MEDIAL	k.A.
CL/OCL LATERAL	k.A.
TRAUMA	k.A.
GRÖßE MM <sup>2</sup>	141

**Tabelle 24: Demographische Auswertung: Allograft (Talus)**

Die Studienergebnisse sind in chronologischer Reihenfolge aufgelistet und werden kurz anhand Material und Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen erläutert (**Tabelle 25**).

STUDIE	N=	ALTER	FU (MO)	AUSWERTUNG	PRÄOP.	POSTOP.	PATHOLOGIE	GRÖßE DER LÄSION	AUSSCHLUSSKRITERIEN
<b>BERTI ET AL (BERTI, VANNINI ET AL. 2013)</b>	10	38 ± 9	14 ± 3.7	AOFAS	54 (12 -65)	76,5 (61-86)	Grad III Posttraumatische Arthritis	k.A	k.A
				Pain Relief Subscore	20 (0-30)	30 (20-30)			
				Function	25,5 (7-35)	41 (31-46)			
				Alignement	5 (0-10)	10 (5-10)			
				ROM Ankle	10,4 ° ± 3,1 °	12,9° ± 4,2°			
<b>JENG ET AL (JENG, KADAKIA ET AL. 2008)</b>	29	24 (11-35 Mo)	24 (11-35)	AOFAS	kA	84 (71-96)	Primäre OA	141mm² (Range: 99-360)	k.A
				ROM	25	21	Posttraumatische Arthritis		
					15 Succ., 14 Failures		Fehlgeschlagende Therapie für OD		
				Survival Rate: 51.7% after 24 Mo					

Tabelle 25: Beschreibung aller eingeschlossenen Allograft Studien (Talus)

---

*Jeng et al* (Jeng, Kadakia et al. 2008) berichten über das klinische sowie radiologische Outcome von 21 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 41 Jahren nach einer totalen osteochondralen OSG-Allograft Transplantation. Die Operation wurde an Patienten mit primärer OA, posttraumatischer Arthritis, fehlgeschlagener OCLT-Therapie, fehlgeschlagener supramalleolarer Osteotomie, Knöchelinstabilität, tibialer Osteonekrose oder rheumatoider Arthritis durchgeführt. Nach dem letzten Follow-up (2 Jahre) wurden insgesamt 14 von 29 Transplantaten revidiert.

Weiterhin wurden von den verbleibenden 15 Transplantaten 6 nach radiologischer Kontrolle als Failure klassifiziert. Dies war auf Allograftbrüche oder -Kollaps sowie auf progressive Gelenkspaltverschmälerung zurückzuführen. Die restlichen 9 Transplantate (31%) wurden als erfolgreich angesehen. Ein hohes Alter, ein niedriger BMI sowie geringe präoperative Fußachsendeformitäten brachten signifikant besserer Ergebnisse hervor. Jedoch sei weiterhin auf die extrem hohe Rate an Misserfolgen hingewiesen. In der Schlussfolgerung wies die Arbeitsgruppe um *Jeng et al* (Jeng, Kadakia et al. 2008) darauf hin, dass aufgrund ihrer Beobachtungen, Allografting nur bei Patienten mit Osteochondralen Läsionen angewandt werden soll, welche noch zu jung für einen Sprunggelenkersatz sind oder welche gute ROM (Range of Motion), niedrigen BMI und normale Achsstellung vorzeigen oder welche eine Arthrodesse ablehnen.

*Berti et al* (Berti, Vannini et al. 2013) untersuchten in ihrer prospektiven Kontrollstudie Patienten mit III. gradiger posttraumatischer Sprunggelenk Arthritis nach BFOA-Therapie. Sie berichteten über signifikante Verbesserungen des AOFAS-Score sowie einer Verbesserung des Gangbildes. Die Autoren der Studie empfehlen somit das BFOA (Bipolar fresh osteochondral allograft) bei Patienten, welche invasivere Behandlungen wie Arthrodesse oder Arthroplastik hinauszögern möchten.

3.1.3.7. OBERFLÄCHENERSATZ

1 Studie bezüglich Oberflächenersatz fand Einschluss in diese Arbeit. Es wurden 20 Patienten in einem Zeitraum von 35 Monaten (Range: 24-60) untersucht und die Probanden waren durchschnittlich 38 Jahre (Range: 20-60) alt. 35% (n=7) waren männlich und in 35% (n=7) war das rechte OSG betroffen. In 80% befand sich der OCL (Größe: 150mm<sup>2</sup>, Range: 88-240) medial (**Tabelle 26**).

METAL-INLAY	N=
PATIENTEN	20
ALTER	38
MÄNNLICH	7
TALUS RECHTS	7
TALUS LINKS	13
CL/OCL MEDIAL	16
CL/OCL LATERAL	4
TRAUMA	k.A.
GRÖßE MM <sup>2</sup>	150

**Tabelle 26: Demographische Auswertung: Metal-Inlay (Talus)**

Die Studienergebnisse sind in chronologischer Reihenfolge aufgelistet und werden kurz anhand Material und Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen erläutert (**Tabelle 27**).

STUDIE	N=	ALTER	FU (MO)	AUSWERTUNG	PRÄOP,	POSTOP,	PATHOLOGIE	GRÖßE DER LÄSION	AUSSCHLUSSKRITERIEN
VAN BERGEN ET AL (C. J. A. VAN BERGEN, VAN ET AL. 2013)	20	38 (20 -60)	36 Monate (2-5 Jahre)	AOFAS	62 (46- 72)	87 (75 - 95)	OD	12 - 20mm	OA Grad II - III
				NRS					Andere Sprunggelenks-erkrankungen oder Verletzungen
				SF-36	36,2 (22,8 - 50,3)	45,0 (28,6 - 54,6)			> 20mm OCD
				SF Mental comp. Score	53,0 (21,9 - 67,9)	54,3 (24,9 - 66,5)			
				FAOS					
				Pain	50,5 (14-78)	76,6 (25-100)			
				Sympt.	52 (11-96)	66,4 (21-96)			
				Function	58,6 (15-85)	83,7 (46-100)			
				Sports	25,40 (0-70)	58,3 (5-100)			
				Qol	15,20 (0-44)	52,7 (6-100)			

Tabelle 27: Beschreibung aller eingeschlossenen Metal-Inlay Studien (Talus)

---

*Van Bergen et al* (C. J. A. van Bergen, van et al. 2013) berichten in ihrer Studie über die Behandlung von Patienten (Durchschnittsalter: 38 Jahre, Range: 20-60) mit Osteochondralem Knorpelschaden und anschließendem Teilprothetischem Oberflächenersatz. Sie untersuchten 20 Patienten mit OCL an der medialen Talusrolle mit einem Durchmesser von 12-20mm. Einschlusskriterien waren: *Läsionsgröße kleiner als 20mm, Sprunggelenksosteoarthritis Grad I, vorangegangene fehlgeschlagene operative Behandlung.*

Postoperativ wurden die Patienten anhand des „Numeric Rating Scale (NRS) of Pain“ sowie dem AOFAS- FAOS- und SF-36-Score evaluiert. Alle Scores zeigten dabei postoperativ signifikante Verbesserungen, bis auf den SF-36 Score. Schlussfolgernd ist die Arbeitsgruppe um *Van Bergen et al* (C. J. A. van Bergen, van et al. 2013) der Meinung, dass Patienten mit OCD von dieser Technik profitieren können, obwohl noch wenig Literatur und Evidenz besteht. Das Patientenkollektiv stellte sich dabei als große Herausforderung dar, aufgrund zystischer und großer OCD. Nach dem letzten FU zeigten sich die Patienten zufrieden und 18/20 würden sich erneut dieser Operation unterziehen. Die Vorteile dieser Therapie könnten auf die komplette Defektfüllung zurückzuführen sein. Insofern würden größere, nicht auffüllbare Defekte gegen diese Technik sprechen.

## **3.2. KNIEGELENK**

### **3.1.1. ERLÄUTERUNG DER SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHT UND DER "STUDIEN**

Insgesamt wurden nach systematischer Durchsicht aller gefunden Studien auf Pubmed (n=37.963) und nach strenger Anwendung der Einschluss- sowie Ausschlusskriterien sowie Evaluierung der Evidenzstärke, 35 Studien in diese Arbeit aufgenommen.

Es wurden 2.068 Patienten in 15 Level-I und 21 Level-II Studien untersucht, davon waren 19 RCT-Studien (**Tabelle 28**).

STUDIE	JAH R	LEVE L	ART	THERAPIE
BARBER ET AL (BARBER AND IWASKO 2006)	2006	II	RCT	Debridement
BASAD ET AL (BASAD, ISHAQUE ET AL. 2010)	2010	II	RCT	MFX vs. MACT
BEHRENS ET AL (BEHRENS, BITTER ET AL. 2006)	2006	II		MACT
COLE ET AL (COLE, FARR ET AL. 2011)	2011	II	RCT	MFX vs MACT
CRAWFORD ET AL (CRAWFORD, DEBERARDINO ET AL. 2012)	2012	I	RCT	MFX vs. MACT
FERRUZZI ET AL (FERRUZZI, BUDA ET AL. 2008)	2008	II	Vergleichsstudie	MACT
GUDAS ET AL (GUDAS, STANKEVICIUS ET AL. 2006)	2006	I	RCT	MFX vs. OAT
GUDAS ET AL (GUDAS, GUDAITE ET AL. 2013)	2013	II	Prospektive Vergleichsstudie	OAT vs MFX vs Debridement
HART ET AL (HART, SAFI ET AL. 2013)	2013	II		PRP
KANG ET AL (RICHARD W. KANG 2008)	2008	I	RCT	Debridement
KARATAGLIS ET AL (KARATAGLIS, GREEN ET AL. 2006)	2006	II		OAT
KNUTSEN ET AL (KNUTSEN G 2004)	2004	I	RCT	ACI vs. MFX
KNUTSEN ET AL (KNUTSEN, DROGSET ET AL. 2007)	2007	I	RCT	ACI vs. MFX
KOULALIS ET AL (KOULALIS, SCHULTZ ET AL. 2004)	2004	II		OAT
KREUZ ET AL (KREUZ, MULLER ET AL. 2009)	2008	II		ACI
LANGE ET AL (LANGE, FOLLAK ET AL. 2006)	2006	II	Prospektiv	Knorpelersatzstoff
LEE ET AL (LEE KB 2012)	2012	I	Prospektiv Kontrollierte Studie	MFX
LIM ET AL (LIM, BAE ET AL. 2012)	2012	II	RCT	ACI vs OAT vs MFX
MARQUASS ET AL (MARQUASS, MAHN ET AL. 2012)	2012	II		OAT
PANAGOPOULOS ET AL (PANAGOPOULOS, VAN NIEKERK ET AL. 2012)	2012	II	Prospektiv	MACT
SARIS ET AL (SARIS, VANLAUWE ET AL. 2008)	2008	I	RCT	ACI vs. MFX
SARIS ET AL (SARIS, VANLAUWE ET AL. 2009)	2009	I	RCT	ACI vs. MFX
SAW ET AL (SAW, ANZ ET AL. 2013)	2012	II	RCT	PRP vs HA
SPAHN ET AL (SPAHN, KAHL ET AL. 2008)	2008	I	RCT	Debridement
SPAHN ET AL (SPAHN, KLINGER ET AL. 2010)	2010	I	RCT	Debridement
STANISH ET AL (STANISH, MCCORMACK ET AL. 2013)	2013	I	RCT	AMIS vs MFX
TAKAHASHI ET AL (TAKAHASHI, TINS ET AL. 2006)	2005	II	Prospektiv	ACI
TAKAZAWA ET AL (TAKAZAWA, ADACHI ET AL. 2012)	2012	II		MACT
TOHYAMA ET AL (TOHYAMA, YASUDA ET AL. 2009)	2009	II	Prospektiv	MACT
VAN ASSCHE ET AL (VAN ASSCHE, STAES ET AL. 2010)	2009	I	RCT	ACI vs MFX
VAN ASSCHE ET AL (VAN ASSCHE, VAN CASPEL ET AL. 2009)	2009	II	Kohortenstudie	ACI vs MFX
VANLAUWE ET AL (VANLAUWE, SARIS ET AL. 2011)	2011	I	RCT	ACI vs MFX
VISNA ET AL (VISNA P 2004)	2004	I	RCT	ACTI vs. Abrasio n. Johnson
WONDRASCH ET AL (WONDRASCH, ZAK ET AL. 2009)	2009	I	RCT	MACT
ZASLAV ET AL (ZASLAV, COLE ET AL. 2009)	2009	II	Kohortenstudie	ACI

Tabelle 28: Eingeschlossene Studien der systematischen Übersicht: Knie (n=35)

58,56% (n= 1.211) der 2.068 Studienteilnehmer waren männlich und 41,92% (n=867) weiblich. Das Durchschnittsalter lag bei 36,92 Jahren und reichte von 18 – 76 Jahre. Nachuntersucht wurde in einem Intervall von 6 – 136 Monaten (**Tabelle 29**).

KAT.	ACT	AMIC	MACT	OAT	DEBR,	MFX	PRP/HA	ERSATZ	GESAMT	IN %
PATIENTEN	582	41	308	161	248	611	99	18	2.068	nicht ber,
ALTER	32,31	35,1	33,64	31,06	43,21	34,35	39,51	46,20	36,92	nicht ber,
MÄNNLICH	353	23	187	104	123	364	46	11	1.211	58,56
WEIBLICH	229	28	121	57	125	247	53	7	867	41,92
KNIE RE.	kA	kA	kA	7	kA	kA	28	kA	35	53,85
KNIE LI.	kA	kA	kA	8	kA	kA	22	kA	30	46,15
LÄSION MEDIAL	131	40	135	74	99	219	22	kA	680	66,60
LÄSION LATERAL	70	1	42	19	13	32	11	kA	187	18,32
LÄSION PATELLOFEMORAL	33		57	kA	60	4	0	kA	154	15,08
TRAUMA %	56,52%	kA	54,76%	52,30%	92,00%	51,00%	kA	kA	74,25	74,25
GRÖßE MM²	346,24	232,00	450,5	281,1	72,02	275,44	kA	580	303,47	nicht ber,

Tabelle 29: Demographische Daten aller eingeschlossenen Studien in die systematische Übersicht: Knie. k.A. = keine Angaben

In 66,60% (n=680) war der Knorpelschaden am medialen, in 18,32% (n=187) am lateralen Femurkondylus und in 15,08 % (n=154) Patellofemoral gelegen. Die durchschnittliche Größe der Läsion betrug 303,47mm<sup>2</sup> und reichte von 13-1.500mm<sup>2</sup>.

In 74,25% war dabei ein Trauma direkte Ursache für den Knorpelschaden. Zur Seitenlokalisierung wurde in einem Großteil der Studien keine Stellung genommen, so dass auf diese Einteilung nicht weiter eingegangen wird. Nicht alle Autoren haben Angaben über Seitenlokalisierung, Defektlokalisierung, Traumaassoziation und Defektgröße gemacht.

16 Studien handelten von der MFX, 15 von der ACI/CCI, 8 von der OATS/OAT Therapie, 6 vom Debridement, 4 von der MACT, 2 von PRP/HA und 1 Studie von einer Knorpelersatztechnik. Den größten Anteil an Probanden machen die ACI (n=726) sowie die MFX (n=611) aus. Das kleinste Studienkollektiv präsentierten die Knorpelersatztechnik (n=18) sowie die AMIC-Studie (n=41) (**Tabelle 30**).

BEHANDLUNG	ANZAHL DER STUDIEN	ANZAHL DER PATIENTEN
AMIC	1	41
ACI/CCI	12	528
DEBRIDEMENT	6	248
OATS / OCT	6	161
MACT	9	308
MFX	16	611
KNORPELERSATZ	1	18
PRP	2	99
GESAMT	73	2068

**Tabelle 30: Behandlungen der eingeschlossenen Studien der systematischen Übersicht: Knie**

3.1.2. KONSERVATIVE BEHANDLUNGEN / INJEKTIONEN

Die konservative Behandlung Chondraler und Osteochondraler Läsionen anhand einer Injektionstherapie (HA oder PRP) am Kniegelenk wird in dieser Arbeit von zwei Studien beschrieben. Es wurden 99 Patienten (39,51 Jahre, 46 Männer) mit n=28 am rechten und mit n=22 Knorpelläsion am linken Knie therapiert. Medial (Femoral) fand sich die Läsion in 22, Lateral (Femoral) in 11, Medial (Tibial) in 11 und Lateral (Tibial) in 6 Fällen (**Tabelle 31**).

PRP/HA INJEKTIONEN	N=
PATIENTEN	99
ALTER	39.51
MÄNNLICH	46
KNIE RECHTS	28
KNIE LINKS	22
MEDIAL FEMUR	22
LATERAL FEMUR	11
MEDIAL TIBIA	11
LATERAL TIBIA	6
TRAUMA	kA
GRÖÖE MM <sup>2</sup>	kA

**Tabelle 31: Demographische Auswertung: PRP/ Hyaluronsäure (Knie). k.A.= keine Angaben**

Die Studienergebnisse sind in chronologischer Reihenfolge aufgelistet und werden kurz anhand Material und Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen erläutert (**Tabelle 32**).

STUDIE	THERAPIE	GRUPPE	ALTER	PATHOLOGIE	FU	GRÖßE	SCORE	PRÄOP.	POSTOP.	AUSSCHLUSS-KRITERIEN.	
HART ET AL (HART, SAFI ET AL. 2013)	PRP			tibiofemoral Chondromalazie						Grad I o. IV	
		PRP, n=50	58,1 (31-75)	Grad II oder III nicht traumatische Chondromalazien. Outerbridge	12	kA	Lysholm	58,1± 25,5	83,1± 18,1	Andere Begleitverletzungen am Knie	
		Mesocain, n=25	58,4 (36-74)		12	kA	Lysholm	62,3± 23,5	65,1± 21,3		
								Tegner	6,2± 2,1	6,8± 2,1	
								Tegner	5,9± 2,3	6,3± 2,4	
								Cincinnati	53,7± 22,3	80,1± 21,11	
								Cincinnati	55,2± 23,1	52,7± 18,1	
								IKDC	51,2± 8,6	63,8± 23,2	
								IKDC	55,8± 10,6	57,1± 21,2	
SAW ET AL (SAW, ANZ ET AL. 2013)	Bohrungen+HA			ICRS III o. IV	18	kA					
		HA, n=24	42± 5,91				ICRS	46,6± 15,79	71,08± 16,49		
		HA+PBSC, n=25	38± 7,33				ICRS	48,68± 13,75	74,82± 12,77		

Tabelle 32: Beschreibung aller eingeschlossenen PRP/Hyaluronsäure Studien (Knie). k.A= keine Angaben

---

*Saw et al* (Saw, Anz et al. 2013) behandelten in ihrer RCT Studie 50 Patienten mit dritt- oder viertgradigem Knorpelschaden (nach ICRS) mit subchondralen Bohrungen und zeitgleicher Injektion. 25 Patienten wurden in die Kontrollgruppe (Hyaluronsäure) und 25 Patienten in die Interventionsgruppe (HA + PBSC = „peripheral blood stem cells“, Stammzellen) randomisiert. 18 Monate nach der Behandlung wurden die Patienten erneut anhand klinischer, kernspintomographischer und histologischer Scores evaluiert. Die Interventionsgruppe zeigte dabei gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikante Verbesserungen der histologischen sowie MRT-Scores, jedoch keine signifikanten Verbesserungen der klinischen Scores. Die Autoren schlussfolgerten, dass subchondrale Bohrungen mit anschließend postoperativer Hyaluronsäure und Stammzellapplikation bei dritt- oder viertgradigen Knorpelschäden in einer Verbesserung der Knorpelqualität gegenüber einer alleinigen HA-Injektion resultiert.

*Hart et al* (Hart, Safi et al. 2013) beobachteten 50 Patienten, die von einer zweit- oder drittgradigen Chondromalazie betroffen waren, nach einer 1-jährigen Behandlung mit insgesamt 9 PRP-Injektionen. Sie evaluierten die Patienten anhand des Lysholm, Tegner, IKDC und Cincinnati Score sowie einer MRT-Bildgebung. Nach 12 Monaten zeigte sich eine signifikante Verbesserung aller erhobenen Scores, sowie eine signifikante Schmerzreduktion und verbesserte Lebensqualität.

### 3.1.3. OPERATIVE BEHANDLUNGEN

In die systematische Übersicht wurden 34 Studien eingeschlossen, welche sich mit der operativen Therapie bei Patienten mit Knorpelschaden am Kniegelenk beschäftigten.

#### 3.1.3.1. DEBRIDEMENT

4 Studien mit 248 Patienten zum Thema Debridement/Abrasio wurden in diese Arbeit eingeschlossen. Etwa die Hälfte der Patienten (43,21 Jahre im Durchschnitt) waren Männer (49,59%) und die Größe der CL/OCL betrug 244,81 mm<sup>2</sup>. 10,41% der Läsionen befanden sich Tibial, 51,65% Medial-femoral, 6,77% Lateral-femoral und 31,25% Patellar. Ein assoziiertes Trauma fand sich in 23% der Patienten (**Tabelle 33**).

DEBRIDEMENT/ABRASIO	N=
PATIENTEN	248
ALTER	43.21
MÄNNLICH	123
WEIBLICH	125
TIBIA	20
MEDIAL	99
LATERAL	13
PATELLAR	60
TRAUMA%	23

**Tabelle 33: Demographische Daten: Debridement/Abrasio (Knie)**

Die Studienergebnisse sind in chronologischer Reihenfolge aufgelistet und werden kurz anhand Material und Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen erläutert (**Tabelle 34**).

STUDIE	THERAPIE	N=	ALTER	PATHOLOGIE	FU	GRÖßE	SCORE	PRÄOP.	POSTOP.	AUSSCHLUSS-KRITERIEN	
BARBER ET AL (BARBER AND IWASKO 2006)	Shaver + MRF		49	Outerbridge III							
		Shaver, n=30	49 (22-76)	1,5 - 3,0 cm Diameter	19 (12-27)	kA	IKDC	35	68	Osteoarthritis	
		Shaver+MRF, n= 30	49 (22-76)		19 (12-27)	kA	IKDC	36	69	Vordere Kreuzbandruptur	
								Cincinnati	47	81	Menisketomie > 50 %
								Cincinnati	43	77	Grad IV Läsionen
								Tegner	3	3,3	
								Tegner	2,3	3,8	
								Lysholm	53	86	
								Lysholm	50	83	
								VAS	5,9	2,9	
						VAS	6,3	2,8			

STUDIE	THERAPIE	N=	ALTER	PATHOLOGIE	FU	GRÖÖE	SCORE	PRÄOP.	POSTOP.	AUSSCHLUSS-KRITERIEN
<b>GUDAS ET AL (GUDAS, GUDAITE ET AL. 2013)</b>	MFX vs OAT vs Debridement		22-45	Isolierte primäre ACL Rekonstruktion	36,1 (34-37)					
		OAT, n=34	32,4	Grad III o. IV ICRS Schaden		310 mm <sup>2</sup> (SD: 120)	IKDC subj. Knee eval	OAT > MFX > Deb,		Osteoarthritis
		MFX, n=34	31,2	2 - 4 cm <sup>2</sup>		270 mm <sup>2</sup> (SD: 360)	IKDC subj. Score	Kontrollgruppe > OAT > MFX = Debr,		Hintere Kreuzbandruptur
		Debridement, n=34	33,5			290 mm <sup>2</sup> (SD: 620)	Tegner Activity Score		Delta: 7,1	
		Kontrolle, n=34	31,4				Tegner Activity Score		Delta: 6,9	
								Tegner Activity Score		Delta:6,2
									Delta:7,5	
<b>KANG ET AL (RICHARD W. KANG 2008)</b>	Debridement	Deb., n=14	47 (SD:12)	Chondromalazie Grad 2-3	16 (10-28)		IKDC	36±2,8	59±3,7	Grad 1 o. 4
		Deb+ RFC, n=15	50 (SD:10)		19 (11-28)		IKDC	30±3,5	49±4,2	Osteoarthritis
										Andere

STUDIE	THERAPIE	N=	ALTER	PATHOLOGIE	FU	GRÖßE	SCORE	PRÄOP,	POSTOP,	AUSSCHLUSS-KRITERIEN	
SPAHN ET AL (SPAHN, KAHL ET AL. 2008)	RFC (bipolar radiofrequency-based chondroplasty) vs. MSD (mechanical shaver debridement)	RFC, n=30	42,9 (SD:10,4)	Medialer Meniskusriss	12	203 mm <sup>2</sup> (130-300)	Tegner	5,1±,2	4,1±0,8	Knorpeldefekte (ab Grad II) Tibial (medial) ode rim lateralen Kompartiment	
							VAS	4,8±0,5	2±1	Bone Bruise, Osteoarthritis	
							KOOS	10,8±5,6	81,2±6,9	Vorangegangene Operationen oder Begleitverletzungen	
		MSD, n=30	43,7 (SD:9)	12	Grad III oder mehr ICRS mediale Femurkondyle	213 mm <sup>2</sup> (SD: 420)	Tegner	5,3±1,1	2,8±0,6		
							VAS	5±0,6	3±1		
							KOOS	10,3±7,9	57,3±8,9		
SPAHN ET AL (SPAHN, KLINGER ET AL. 2010)		MSD, n=15	47 (SD:8,1)	Knie Schmerzen > 3 Mo.	48	209 mm <sup>2</sup> (SD: 470)	KOOS	11,3±8,8	53,2±17,5		
		RFC, n=25	43,5 (SD:10,7)	Grad III Knorpeldefekt(Vallotton Grading) mediale Femurkondyle	48	202 (SD: 370)	KOOS	15,5±12,7	71,8±9,1	Größere Knieverletzungen	
							Tegner	1,8±0,8		Osteoarthritis	
							Tegner	2,4±0,9			

STUDIE	THERAPIE	N=	ALTER	PATHOLOGIE	FU	GRÖßE	SCORE	PRÄOP,	POSTOP,	AUSSCHLUSS-KRITERIEN	
VISNA ET AL (VISNA P 2004)	ACI	ACI, n=25	28.48 (18-50)	Trauma, OD, Ahlback	12	408 mm <sup>2</sup> (Range: 200-1000)	Lysholm	47,6±10,71	86,48±8,88	Keine Angaben	
							336 mm <sup>2</sup> (Range: 200-880)	Lysholm	52,6±11,46		74,48±11,08
								IKDC	41,28±11,65		76,48±12,87
								IKDC	45±11,34		68,08±10,21
								Tegner	3,23±0,8		5,92±0,8
								Tegner	2,3±1,1		4,2±1,1
								ICRS repair Score of sekond Look ASK of 4 People			8,5±2,38

Tabelle 34: Beschreibung aller eingeschlossenen Debridement/Abrasio Studien (Knie)

*Barber et al* (Barber and Iwasko 2006) berichten über 60 Patienten mit einem drittgradigen-Knorpelschaden nach Outerbridge (150 – 300mm<sup>2</sup>) am Kniegelenk nach Debridement. Im letzten Follow-up nach 1 Jahr zeigten beide Gruppen (Randomisiert: Mechanical Shaver vs. Mechanical Shaver+MRF = *monopolar radiofrequency*) signifikante Verbesserungen aller klinischen Scores (IKDC, Lysholm, Cincinnati, Tegner, VAS). Die Studienhypothese, ob eine elektrothermische Chondroplastik eine avaskuläre Nekrose hervorrufen kann, wurde nicht bestätigt.

*Kang et al* (Richard W. Kang 2008) verglichen in ihrer RCT Studie das klinische und biomechanische Outcome bei 29 Patienten mit Chondralen Läsionen nach Debridement mit und Anwendung eines elektrothermischen Geräts. Beide Gruppen (Debridement, n=14; Debridement+MRF, n=15) zeigten hinsichtlich Demographie keine signifikante Unterschiede. Beide Patientenkollektive litten unter lokalen und generalisierten Knorpelschäden (Outerbridge 2 und 3) und waren sich hinsichtlich Alter und weiteren demographischen Kriterien ähnlich. Nach einem durchschnittlichen FU von 17,5 Monaten (Range: 10-28) zeigt sich im IKDC-Score kein signifikanter Unterschied..

*Spahn et al* (Spahn, Kahl et al. 2008) widmeten sich dem Vergleich der arthroskopischen Chondroplastik anhand eines „Mechanical Shaver“ oder eines (bipolaren) Radiofrequenz Device. Einschluss in die Studie fanden drittgradige idiopathische Knorpeldefekte (nach ICRS) mit medialem Meniskusriss. Patienten aus der RFC-Gruppe (Radiofrequency-Group) kehrten früher als die MDS (Mechanical-Group) zu ihrem präoperativen Status zurück. Der VAS-, KOOS- sowie Tegner-Score der RFC-Gruppe zeigte signifikante Verbesserung im Vergleich zur MSD-Gruppe. Somit attestieren die Autoren der kombinierten Debridement+RFC Therapie einen zusätzlichen Vorteil bei Patienten mit Knorpelläsion (ICRS Grad III) bei zeitgleicher partieller Meniscektomie.

In einer weiteren Untersuchung verglich die Arbeitsgruppe um *Spahn et al* (Spahn, Klinger et al. 2010) ein mechanisches Debridement mit einer kontrollierten 50° (bipolaren) Chondroplastik. 60 Patienten mit drittgradigem Knorpelschaden wurden in die Studie eingeschlossen und in zwei Gruppen randomisiert. Nach 48 Monaten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen beobachtet werden. Dennoch sind *Spahn et al* (Spahn, Klinger et al. 2010) der Ansicht, das bipolare radiofrequenz-basierte Debridement würde aktuell bessere mittelfristige

Ergebnisse erzielen. Dies sei auf den signifikant höheren KOOS-Score sowie die geringe Anzahl der Revisionen im Vergleich zur MSD Gruppe zurückzuführen.

#### 3.1.3.2. AMIC

Da nur eine Studie der neueren AMIC-Technik (n=41 Patienten) Einschluss in diese Arbeit gefunden hat (**Tabelle 35**).und mit einer MFX-Therapie verglichen wird, wird die Arbeit von *Stanish et al* (Stanish, McCormack et al. 2013) ausführlich unter Punkt 3.1.3.6. vorgestellt (**Tabelle 43**).

.

STUDIE	THERAPIE	N=	ALTER	PATHOLOGIE	FU	GRÖßE	SCORE	PRÄOP.	POSTOP.	AUSSCHLUSS-KRITERIEN
STANISH ET AL (STANISH, MCCORMACK ET AL. 2013)	MFX vs. AMIC	AMIC, n=41	35,1± 9,6 (18-55)	Fokaler Knorpelschaden an der medialen Femurkondyle	12	232 mm <sup>2</sup>	WOMAC		Differenz	
							W Pain	22,4± 10,3	-16,26	
							W Stiffness	10,5± 4,4	-5,97	
		W Function		80,3± 38,5			-55,96			
		VAS > 4cm		SF-36						
		VAS		6,6± 1,2			kA (nur für Einschluss Screening)			
		MFX, n=39	37,2± 10,6 (18-55)		12	195± 135 mm <sup>2</sup>	WOMAC		Differenz	
							W Pain	22,9± 9,1	-16,91	
							W Stiffness	9,4± 4,9	-6,56	
							W Function	75,9± 38	-60,59	
							SF-36			
							VAS	7± 1,2	kA (nur für Einschluss Screening)	

Tabelle 35: Auswertung aller eingeschlossenen AMIC Studien (Knie)

### 3.1.3.3. ACI/CCI

Die Autologe Chondrozyten Transplantation (ACI und CCI) machen mit n=15 Studien die zweitgrößte Anzahl an Studien in der systematischen Übersicht des Kniegelenks aus.

582 Patienten (Durchschnittsalter: 32,31 Jahre) fanden Einschluss in diese Arbeit. 60,65% waren männlich und in 131 Fällen (56,70%) befand sich die CL/OCL Medial, in 70 Fällen (30,30%) Lateral und in 33 Patellar (14,28%) gelegen. Die Größe der Läsion betrug 346,24 mm<sup>2</sup> und in mehr als die Hälfte der Fälle (56,52%) war ein Trauma aus der Anamnese zu eruieren (**Tabelle 36**).

ACI/CCI	N=
PATIENTEN	582
ALTER	32,31
MÄNNLICH	353
KNIE RECHTS	kA
KNIE LINKS	kA
CL/OCL MEDIAL	131
CL/OCL LATERAL	70
CL/OCL PATELLAR	33
TRAUMA	56,52
GRÖßE MM <sup>2</sup>	346,24

**Tabelle 36: Demographische Daten: ACI/CCI (Knie)**

Die Studienergebnisse sind in chronologischer Reihenfolge aufgelistet und werden kurz anhand Material und Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen erläutert (**Tabelle 37**).

STUDIE	THERAPIE	N=	ALTER	PATHOLOGIE	FU	GRÖßE	SCORE	PRÄOP.	POSTOP.	AUSCHLUSS-KRITERIEN
KNUTSEN ET AL (KNUTSEN G 2004)	MFX vs ACI	MFX, n=40	31,1 (18-45)	Outerbridge 3 or 4	24	450 mm <sup>2</sup>	Lysholm	55± 3	74± 3	Osteoarthritis, Rheumatoide Arthritis
		ACI, n=40	33,3 (18-45)	2-10 cm <sup>2</sup> , OCL Tiefe 10mm  sympt. Läsionen	24	510 mm <sup>2</sup>	Lysholm	56± 3	70± 3	
							VAS	± 3	32± 3	
							VAS	54± 3,5	35± 3	
							SF-36 PCS	37± 3	45± 4	
							SF-36 PCS	41± 2	42± 3	
KNUTSEN ET AL (KNUTSEN, DROGSET ET AL. 2007)	MFX vs. ACI	MFX, n=40	31,1 (18-45)	Outerbridge 3 oder 4	60	450 mm <sup>2</sup>	MFX	1 Failures		
		ACI, n=40	33,3 (18-45)	2-10 cm <sup>2</sup> , OCL Tiefe 10mm	60	510 mm <sup>2</sup>	ACI	2 Failures		
							MFX	9 Failures	Nach 37,8 Mo	
							ACI	9 Failures	Nach 26,2 Mo	
							Lysholm	55± 3	Median: 80	
							Lysholm	56± 3	Median: 76	
							Tegner	3,16	4,36	
							Tegner	3,28	4,05	

STUDIE	Therapie	n=	Alter	Pathologie	FU	Größe	Score	PräOp.	PostOp.	Ausschluss-kriterien
<b>KREUZ ET AL (KREUZ, MULLER ET AL. 2009)</b>	<b>ACI with polymer based Graft</b>	ACI, n=19	35 (25-50)	Traumatisch und degenerative Defekte  Outerbridge Grad IV  Kellgren-Lwarence Grad 2 oder 3	48	400 mm <sup>2</sup> (200-600)	KOOS Pain	69	89	
							KOOS QoL	25	56	
							KOOS Sympt.	71	82	
							KOOS ADL	72	96	
							IKDC	49	70.1	
							ICRS	4	2	
							Lysholm	55	89	
<b>LIM ET AL (LIM, BAE ET AL. 2012)</b>	<b>MFX vs OAT vs ACI</b>	MFX, n=30	18-42	isolierter Knorpelschaden	68,4 (36-126)	277 mm <sup>2</sup> (120-360)	Lysholm	51,2± 6,2	85,6± 6,8	
			32,9	Outerbridge 3 oder 4		275 mm <sup>2</sup> (100-400)	Lysholm	53,2± 7,2	84,8± 5,5	
		OAT, n=20	30,4	100-400mm <sup>2</sup>		284 mm <sup>2</sup> (150-380)	Lysholm	52,4± 6,4	84,6± 6,1	
			ACI, n=18	25,1				Tegner	2,8± 1,4	
		Tegner		2,7± 1,5		5,3± 1,2				
		Tegner		2,9± 1,8		5,2± 1,3				
		HSS		78,22± 9,12		87,6± 4,56				
		HSS		78,66± 7,23		88,12± 4,15				
		HSS		77,52± 8,16		87,51± 4,58				

STUDIE	THERAPIE	N=	ALTER	PATHOLOGIE	FU	GRÖßE	SCORE	PRÄOP.	POSTOP.	AUSCHLUSS-KRITERIEN
SARIS ET AL (SARIS, VANLAUWE ET AL. 2008)	MFx vs CCI	MFx, n=61	33,9±8,6	Läsion Femurkondylus 1-5 cm <sup>2</sup>	18	240 mm <sup>2</sup> ±120	KOOS	59,53± 14,95	75,04± 14,5	OD > 0,5 cm
	CCI	CCI, n=57	33,9±8,5	sympt. Einzelne Knorpelschäden	18	260 mm <sup>2</sup> ±100	KOOS	56,3± 13,61	74,73± 17,01	fortgeschr. OA
SARIS ET AL (SARIS, VANLAUWE ET AL. 2009)	MFx vs CCI	MFx, n=61	33,9±8,6	Läsion Femurkondylus 1-5 cm <sup>2</sup>	18	240 mm <sup>2</sup> ±120	KOOS	59,53± 14,95	74,91±15,38	
		CCI, n=57	33,9±8,5	sympt. Einzelne Knorpelschäden	18	260 mm <sup>2</sup> ±100	KOOS	56,3±13,61	77,55±21,25	
TAKAHASHI ET AL (TAKAHASHI, TINS ET AL. 2006)	ACI	ACI, n=49	35,4 (18-51)	kA	kA	kA	Lysholm	50,7	72,3	
VAN ASSCHE ET AL (VAN ASSCHE, STAES ET AL. 2010)	MFx vs CCI		18-50	sympt. Knorpelschaden			ARS Score	8,1± 5	5,4	
		MFx, n=34	31±8	1 - 5 cm <sup>2</sup>	24	230 mm <sup>2</sup> ±100	ARS Score	6,6± 5	6,8	
		CCI, n=33	31±8		24	250 mm <sup>2</sup> ±100				
VAN ASSCHE ET AL (VAN ASSCHE, VAN CASPEL ET AL. 2009)	ACI vs MFx									
		MFx, n=34	31±8		24	230 mm <sup>2</sup> ±100	Functionel performance			
		ACI, n=33	31±8		24	250 mm <sup>2</sup> ±100	Functionel performance			

STUDIE	THERAPIE	N=	ALTER	PATHOLOGIE	FU	GRÖßE	SCORE	PRÄOP.	POSTOP.	AUSCHLUSS-KRITERIEN
VANLAUWE ET AL (VANLAUWE, SARIS ET AL. 2011)	MFX vs CCI	MFX, n=61	33,9±8,6	Läsion Femurkondylus 1-5 cm <sup>2</sup>	60	240 mm <sup>2</sup> ±120	Modified Baecke Sports Index Score	kA	6,2	
		CCI, n=57	33,9±8,5	sympt. Einzelne Knorpelschäden	60	260 mm <sup>2</sup> ±100	KOOS		Verbesserung von 15,28 ± 3,17	
							KOOS		Verbesserung von 25,9± 3,45	
VISNA ET AL (VISNA P 2004)	ACI	ACI, n=25	28,48 (18-50)	Trauma, OD, Ahlback	12	408 mm <sup>2</sup> (200- 1000)	Lysholm	47,6± 10,71	86,48± 8,88	
		Abrasio n=25	32,3 (21-50)	Trauma, OD	12	336 mm <sup>2</sup> (200- 880)	Lysholm	52,6± 11,46	74,48± 11,08	
							IKDC	41,28± 11,65	76,48± 12,87	kA
							IKDC	45± 11,34	68,08± 10,21	
							Tegner	3,23± 0,8	5,92± 0,8	
							Tegner	2,3± 1,1	4,2± 1,1	
ZASLAV ET AL (ZASLAV, COLE ET AL. 2009)	ACI	ACI, n=154		Fehlgeschlagene Therapie	48	463 mm <sup>2</sup> ±320	Cincinnati Knee Rating (Modified)	3,26± 1,02	6,31± 2,27	
				Outerbridge 3 or 4			VAS	28,8± 16,44	69,9± 25,28	
							KOOS	48,7± 16,11	72,2± 20,43	
							SF-36 PCS	33±8,93	44,4±11,13	

Tabelle 37: Beschreibung aller eingeschlossenen ACI/CCI Studien (Knie). OA = Osteoarthritis

*Visna et al* (Visna P 2004) vergleichen in ihrer RCT-Studie die ACI und abrasive Techniken bei 50 Patienten mit tiefen Knorpelläsionen. Das Patientenkollektiv litt dabei unter moderaten bis großen Knorpelschäden (2,0 – 10,0cm<sup>2</sup>, klassifiziert nach Noyes-Stabler IIIa/IIIb). Nach 12 Monaten zeigte die Chondrograft Gruppe im Vergleich zur Abrasio Gruppe signifikante Verbesserungen aller klinischen Scores (Lysholm Score, IKDC subjective Score, Tegner Activity Score, ICRS Score).

*Knutsen et al* (Knutsen G 2004) berichten in ihrer ersten RCT Studie über die Implantation von autologen Chondrozyten im Vergleich zur Mikrofrakturierung bei 80 Patienten mit kompletten Knorpelschäden (Outerbridge 3 oder 4, Größe: 2-10cm<sup>2</sup>). Patienten mit OA wurden aus ihrer Studie ausgeschlossen. Im 2-Jahres FU zeigten alle klinischen Scores (ICRS, Lysholm, SF-36, Tegner) leichte Unterschiede zwischen beiden Gruppen, jedoch keine Signifikanz bis auf den SF-36 Score für die MFX-Gruppe. Jüngere und aktivere Patienten konnten in beiden Gruppen bessere Ergebnisse vorweisen. 2 Failures wurden in der ACT Gruppe und 1 Failure in der MFX-Gruppe beobachtet. In 84% konnte eine Biopsie für eine histologische Untersuchung gewonnen werden, welche keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen hervorbrachte.

Im 5-Jahres FU konnte die Arbeitsgruppe um *Knutsen et al* (Knutsen, Drogset et al. 2007) bei allen 80 Patienten signifikante Verbesserungen in beiden Gruppen demonstrieren. Berichtet wird über 9 Failures (23%) in je beiden Gruppen. Erneut zeigten jüngere und aktivere Patienten bessere Ergebnisse. Es gab keine Korrelation zwischen Histologie und klinischem Outcome. Schlussfolgernd lässt sich der Studie entnehmen, dass 77% der Patienten zufriedenstellende Ergebnisse nach 5 Jahren vorzeigen konnte. Ein Drittel der Patienten zeigte frühe radiologische Anzeichen einer OA. Insofern ist laut Autoren die MFX aufgrund des günstigen Kosten-Nutzen Profils und der einfachen Anwendbarkeit (minimal invasiver Eingriff) einer ACT vorzuziehen.

*Takahashi et al* (Takahashi, Tins et al. 2006) verglichen bei 49 Patienten die Korrelation zwischen klinischem und magnetresonanztomographischen Outcome nach ACT. Von 49 Grafts konnten 65% (n=32) eine vollständige Defektfüllung vorzeigen. In 16% (n=8) bzw. 26% (n= 13) wurde eine vollständige bzw. teilweise Erhebung des Grafts beobachtet. Ein hoher Graft Score korrelierte zudem mit einem klinisch besseren Outcome. Osteophytäre Ausziehungen zeigen in dieser Studie schlechtere klinische Scores.

---

*Kreuz et al* (Kreuz, Muller et al. 2009) untersuchten die Vor- und Nachteile eines polymer-basierten autologen Chondrozyten Graft. 19 Patienten mit CL/OCL nach Kellgren-Lawrence Grad  $\geq 2$  wurden in die Studie eingeschlossen und 4 Jahre lang postoperativ anhand des KOOS-, IKDC-, ICRS-Score sowie einer MRT-Bildgebung evaluiert. Da sich im letzten FU ein guter klinischer Outcome für das polymer-basierte Graft zeigte, scheint diese Therapiemöglichkeit laut Autoren eine vielversprechende Behandlungsoption für degenerative Knorpelschäden zu sein.

*Saris et al* (Saris, Vanlauwe et al. 2008) publizierten in ihrer RCT-Studie die-Unterschiede zwischen CCI (Charakterisierte Chondrozyten Implantation) und einer MFX. Es wurden jeweils 57 (CCI) und 61 (MFX) Probanden mit symptomatischem Knorpelschaden anhand des KOOS Score evaluiert. Postoperativ zeigte sich das Knorpelgewebe (=RT) nach CCI der MFX überlegen. Nach 36 Monaten konnte die Arbeitsgruppe um *Saris et al* (Saris, Vanlauwe et al. 2009) signifikant bessere Ergebnisse für die CCI-Gruppe im Vergleich zur MFX-Gruppe demonstrieren. Dabei zeigten sich die Qualität der gegrafteten Chondrozyten sowie die Zeit bis zur Therapie als entscheidende Parameter.

*Zaslav et al* (Zaslav, Cole et al. 2009) untersuchten Patienten nach bereits fehlgeschlagener Knorpeltherapie und behandelten sie mit einer ACI. 154 Patienten mit dritt- oder viertgradigem Knorpelschaden nach Outerbridge (Größe: 4,63 cm<sup>2</sup>) wurden anhand des KOOS-, Cincinnati-, VAS- und SF-36 Score evaluiert. 82% der Patienten konnten im 2-Jahres FU nachuntersucht werden: 76% wurden erfolgreich behandelt; 24% als Therapieversager klassiert. Sämtliche präoperativ erhobenen Scores verbesserten sich signifikant. Die Studie zeigte, dass Patienten mit moderaten bis großen Chondralen Läsionen bei bereits fehlgeschlagener operativer Therapie von einer ACI profitieren können.

Die Arbeitsgruppe um *Van Assche et al* (Van Assche, Van Caspel et al. 2009) verglich in einer randomisierten Studie funktionelle Outcomes nach ACI und MFX. 67 Patienten mit einer Knorpelläsionsgröße von 2,4 cm<sup>2</sup> wurden in die Studie eingeschlossen und in zwei Gruppen randomisiert (MFX, n=33; ACI, n=34). Nach 2 Jahren zeigten sich für beide Gruppen vergleichbare funktionelle Outcomes. In einer weiteren Studie zu diesem Thema analysiert *Van*

*Assche et al (Van Assche, Staes et al. 2010)* die physische Aktivität nach ACI und MFX. 2 Jahre postoperativ zeigten sich auch hier für beide Gruppen ähnliche Aktivitätslevel.

*Vanlauwe et al (Vanlauwe, Saris et al. 2011)* berichten in ihrer 5-Jährigen Arbeit über das Outcome nach CCI oder MFX bei Patienten mit dritt-oder viertgradigen Knorpelschäden nach ICRS. Die Größe betrug 1-5 cm<sup>2</sup>. 51 Patienten wurden in die CCI Gruppe und 61 in die MFX-Gruppe randomisiert. In der letzten Nachuntersuchung fanden sich 7 bzw. 10 Failures für die CCI- bzw. die MFX-Gruppe. Klinische Outcomes (KOOS-Score) waren für beide Gruppen vergleichbar. Jedoch zeigte sich eine frühe CCI-Therapie signifikant verbessert im Vergleich zur MFX-Gruppe. Späte Behandlungen führen zudem zu schlechteren Ergebnissen.

*Lim et al (Lim, Bae et al. 2012)* verglichen in ihrer Studie Patienten nach MFX (n=30), OAT (n=22) und ACI (n=18). Das Follow-up lag bei durchschnittlich 5 Jahren (Range: 3-10 Jahre). Nur Patienten mit isoliertem Knorpeldefekt wurden in die Arbeit eingeschlossen. Evaluiert wurde anhand des Lysholm-, Tegner-, ICRS-, Outerbridge- sowie HSS (Hospital for Special Surgery) Score und einer MRT-Bildgebung. Alle Therapien zeigten postoperativ signifikante Verbesserungen, jedoch unterschieden sich diese nicht signifikant voneinander. Arthroskopisch konnte in der MFX-Gruppe 80%, in der OAT-Gruppe 82% und in der ACI-Gruppe 80% der Ergebnisse als hervorragend und gut klassifiziert werden. Somit konnten für die OAT und die ACI keine Vorteile gegenüber der MFX demonstriert werden.

#### 3.1.3.4. OATS/OAT

6 OATS/OAT Studien wurden nach Anwendung der Ein-und Ausschlusskriterien in diese Arbeit aufgenommen. 161 Patienten (Alter: 31,06 Jahre), davon 64,59% männliche Probanden wurden in diesen Studien untersucht. In 52,30% der Fälle war ein Trauma ursächlich für die Knorpelläsionen (Größe: 281,10 mm<sup>2</sup>). Laterale Läsionen fanden sich in 74 Fällen häufiger als patellare Läsionen (n=19). Das linke Knie (=8) war nur geringfügig mehr betroffen als das rechte Knie (n=7) (**Tabelle 38**).

OATS/OAT	N=
PATIENTEN	161
ALTER	31,06
MÄNNLICH	104
KNIE RECHTS	7
KNIE LINKS	8
CL/OCL MEDIAL	kA
CL/OCL LATERAL	74
CL/OCL PATELLAR	19
TRAUMA	52,30%
GRÖßE MM <sup>2</sup>	281,10

**Tabelle 38: Demographische Auswertung: OATS/OAT (Knie)**

Die Studienergebnisse sind in chronologischer Reihenfolge aufgelistet und werden kurz anhand Material und Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen erläutert (**Tabelle 39**).

STUDIE	THERAPIE	GRUPPE	ALTER	PATHOLOGIE	FU (MO)	GRÖßE	SCORE	PRÄOP.	POSTOP.	AUSSCHLUSS-KRITERIEN	
GUDAS ET AL (GUDAS, STANKEVICIUS ET AL. 2006)	MFX vs OAT	MFX,n=28	24,3± 6,8	ICRS Grad III o. IV	37,1 (36-38)	277 mm²± 68	HSS	77,22± 8,12	80,6± 4,64		
		OAT, n=29	24,6± 6,54	1-4cm²Größe Knorpelläsion mediale oder lateral Femurkondyle	37,1 (36-38)	280 mm²± 65	HSS	77,88± 6,23	91,08± 4,69		
								ICRS	50,84± 4,07	75,59	
								ICRS	50,67± 4,05	85,88	
								MFX	Excellent or Good in 22 (76%)	n,12 Mo	
								OAT	Excellent or Good in 24 (86%)		
								MFX	Excellent or Good in 15 (52%)	nach 36 Mo	
GUDAS ET AL (GUDAS, GUDAITE ET AL. 2013)	MFX vs OAT vs Debridement		22-45	isolierter primäre ACL Rek.	36,1 (34-37)						
		OAT n=34	32,4	Grad III o. IV ICRS Schaden		31,0 cm² (SD: 1,20)	IKDC subj. Knee eval	OAT > MFX > Deb,			
		MFX n=34	31,2	2 - 4 cm²		27,0 cm² (SD: 3,60)	IKDC subj. Score	Kontrollgruppe > OAT > MFX = Debr,			
		Deb, n=34	33,5			29,0 cm² (SD: 6,20)	Tegner Activity Score		7,1		
		Kontrolle n=34	31,4				Tegner Activity Score		6,9		
						Tegner Activity Score		6,2			
						Tegner Activity Score		7,5			
KARATAGLIS ET AL (KARATAGLIS , GREEN ET AL. 2006)	OATS	n=36	31,9 (18- 48)	OD, Trauma	18 (18-73)	273 mm² (80- 1200)	Tegner activity Scale	kA	3,76		
					AVN (Avascular necrosis)			Activities of Daily Living Scale of the Knooe Outcome Survey	kA	72,3	

STUDIE	THERAPIE	GRUPPE	ALTER	PATHOLOGIE	FU (MO)	GRÖßE	SCORE	PRÄOP.	POSTOP.	AUSSCHLUSS-KRITERIEN
KOULALIS ET AL (KOULALIS, SCHULTZ ET AL. 2004)	OATS	OATS, n=18	36 (24-53)	Outerbridge IV	27,2 (24-42)	252 mm <sup>2</sup>	ICRS		normal 12	
				Trauma					nearly normal 6	
LIM ET AL (LIM, BAE ET AL. 2012)	MFX vs OAT vs ACI		18-42	isolierter Knorpelschaden	68,4 (36-126)	274 mm <sup>2</sup> (100-400)	Lysholm	52,2± 6,2	85,6± 6,8	
			32,9	Outerbridge 3 or 4		277 mm <sup>2</sup> (120-360)	Lysholm	53,2± 7,2	84,8± 5,5	
			30,4	100-400mm <sup>2</sup>		275 mm <sup>2</sup> (100-400)	Lysholm	52,4± 6,4	84,6± 6,1	
			25,1			284 mm <sup>2</sup> (150-380)	Tegner	2,8± 1,4	5,1± 1,5	
							Tegner	2,7± 1,5	5,3± 1,2	
							Tegner	2,9± 1,8	5,2± 1,3	
							HSS	78,22± 9,12	87,6± 4,56	
							HSS	78,66± 7,23	88,12± 4,15	
			HSS	77,52± 8,16	87,51± 4,58					
MARQUASS ET AL (MARQUASS, MAHN ET AL. 2012)		OAT vs MFX	38,2± 7,5	fokaler Knorpelschaden 4. Grades	13,2	170 mm <sup>2</sup> ± 70	Lysholm	kA	85,7 ± 16,3	Gonarthrose
		OAT, n=22					IKDC	kA	76,1±18,2	
		MFX nur Kontrolle								

Tabelle 39: Beschreibung aller eingeschlossenen OAT/OATS Studien (Knie)

*Koulalis et al* (Koulalis, Schultz et al. 2004) berichten über 18 Patienten (Outerbridge-IV) nach autologem osteochondralem Grafting (Mosaikplastik). Nach 27,2 Monaten zeigte sich der ICRS-Score als normal bzw. angehend normal für 12 bzw. 6 Patienten. Die Sekond-look ASK zeigte in 4 Fällen hyalinartige Knorpel. Laut Autoren bestätigt sich somit die OATS-Therapie ebenfalls bei jungen Patienten, jedoch muss weiterhin die begleitende Graft-Donor-Morbidität (am Knie) beachtet werde. Aus diesem Grunde bleibt die Größe des Grafts weiterhin ein limitierender Faktor in der Anwendung dieser Therapie.

37 Patienten mit OCD, AVN (Avaskuläre Nekrose), posttraumatischen Läsionen oder lateralem patellofemoralem Maltracking wurden von *Karataglis et al* (*Karataglis, Green et al. 2006*) nach OATS-Therapie während eines Zeitraumes von 36,9 Monaten untersucht. 32 von 37 Patienten (86,5%) berichten dabei über Verbesserungen ihrer Knieprobleme. 32 Patienten fanden zu ihrem Aktivitätslevel zurück und 18 Patienten konnten sich wieder sportlich betätigen. Die Autoren fanden keine Korrelation zwischen Alter, Größe und Lage der Läsion (2,73mm<sup>2</sup>, Range: 0,8 – 12cm<sup>2</sup>) und funktionellem Outcome (Tegner Activity Score; Activities of Daily Living Scale oft he Knee Outcome Survey).

*Marquass et al* (*Marquass, Mahn et al. 2012*) untersuchten klinische sowie radiologische Outcomes nach OAT unter Berücksichtigung der Lebensqualität. Es wurden 22 Patienten (Knorpelschaden 4. Grades) anhand des SF-36 und dem EQ-5D evaluiert. Als Kontrollgruppe diente ein MFX-Studienkollektiv. Die OAT-Gruppe brachte einen gegenüber der MFX-Gruppe signifikant verbesserten SF-36 Score hervor. Die MRT-Auswertung konnte keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen aufzeigen. Bei allen OAT-Patienten fand sich eine komplette ossäre Integration der transplantierten Zylinder. Eine unikompartimentelle Arthrose ist dennoch nicht zu verhindern.

Die Arbeitsgruppe um *Gudas et al* (*Gudas, Gudaite et al. 2013*) verglich OAT, MFX und Debridment bei Patienten mit zeitgleicher VKB-Ruptur (Vordere Kreuzband Ruptur). 102 Patienten wurden während eines Zeitraumes von 3 Jahren untersucht (n=34 pro Gruppe, Debridement als Kontrolle). Ausgewertet wurde das Kollektiv anhand des IKDC- und Tegner-Score. Patienten mit VKB-Ruptur und zeitgleichem Knorpelschaden profitieren laut Autoren dieser Studie mehr von der OAT Therapie als von einer MFX oder einem Debridement.

3.1.3.5. MACT

6 Studien zur MACT-Behandlungen bei Knorpelschäden am Kniegelenk wurden nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien in dieser Arbeit berücksichtigt. 308 Patienten mit einer Knorpeldefektgröße von 450,50mm<sup>2</sup> wurden untersucht. 187 Patienten (60,71%) waren männlich. Medial befand sich die Läsion in 57,69%, Lateral in 17,94% und Patellar in 24,35% aller Patienten. Ursache für die Schäden waren in 54,76% der Fälle Traumata (**Tabelle 40**).

MACT	N=
PATIENTEN	308
ALTER	33,64
MÄNNLICH	187
KNIE RECHTS	k.A,
CL/OCL PATELLAR	57
CL/OCL MEDIAL	135
CL/OCL LATERAL	42
TRAUMA	54,76%
GRÖßE MM <sup>2</sup>	450,50

**Tabelle 40: Demographische #auswertung: MACT (Knie)**

Die Studienergebnisse sind in chronologischer Reihenfolge aufgelistet und werden kurz anhand Material und Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen erläutert (**Tabelle 41**).

STUDIE	THERAPIE	GRUPPE	ALTER	PATHOLOGIE	FU	GRÖßE	SCORE	PRÄOP.	POSTOP.	AUSCHLUSS-KRITERIEN.
<b>BASAD ET AL (BASAD, ISHAQUE ET AL. 2010)</b>	MFX vs MACT	MFX, n=20 MACT, n=40	37,5 33	4-10 cm <sup>2</sup> Chondrale Läsion	24	110 mm <sup>2</sup> 270 mm <sup>2</sup>	Lysholm	55± 25,5	69± 26	Osteoarthritis
							Lysholm	52± 26	92± 9	Menisketomie > 30 %
							Tegner	Level 2	Level 3	Osteochondrale Läsion
							Tegner	Level 2	Level 4	
							ICRS	sign. improved		
<b>BEHRENS ET AL (BEHRENS, BITTER ET AL. 2006)</b>	MACT	n=38	35 (18-58)		34,5 (18-58)	408 mm <sup>2</sup> (64-1175)	Meyers Score			
							Tegner-Lysholm Activity Score			
							Lysholm-Gillquist Score	55,5± 23,4	71,1± 25,5	
<b>COLE ET AL (COLE, FARR ET AL. 2011)</b>	MFX vs. CAIS	MFX, n=9 CAIS, n=20	33± 10,1 32,7± 8,8		24 24	348 mm <sup>2</sup> ± 120 275 mm <sup>2</sup> ± 150	IKDC	34,56± 18,71	59,5± 13,44	
							IKDC	39,1± 15,1	82,95± 14,88	
							KOOS		sign. verbessert	
<b>CRAWFORD ET AL (CRAWFORD, DEBERARDINO ET AL. 2012)</b>	MFX vs NeoCart	MFX, n=9 NeoCart, n=21	39± 10(18-55) 41± 9	ICRS Grad III ICRS Grad III	26± 2 26± 2	252 mm <sup>2</sup> ± 135 287 mm <sup>2</sup> ± 138	IKDC	52± 12	74± 12	ICRS Grad IV
							IKDC	44± 13	78± 12	Bipolarer Knorpelschaden
							KOOS	73± 16	80± 10	fortg. degenerative Veränderungen

STUDIE	THERAPIE	GRUPPE	ALTER	PATHOLOGIE	FU	GRÖßE	SCORE	PRÄOP.	POSTOP.	AUSCHLUSS-KRITERIEN.
FERRUZZI ET AL (FERRUZZI, BUDA ET AL. 2008)	offen vs. Geschlossen			ICRS Grad III und IV		640 mm <sup>2</sup>				
		Open, n=48	32,1	Posttraumatische OCL	60	590 mm <sup>2</sup>	IKDC subj.	50	85	< 200mm <sup>2</sup>
		ASK, n=50	31	OD	60		IKDC subj.	45	90	Bipolarer Knorpelschaden
							IKDC funct.	28	70	
							IKDC funct.	28	78	
PANAGOPOULOS ET AL (PANAGOPOULOS, VAN NIEKERK ET AL. 2012)	ACI	ACI, n=19	32,2 (18-43)	> 1 cm <sup>2</sup>	37,5 (36-42)	654 mm <sup>2</sup> (450-1500)	Lysholm	42,4± 8	69,4± 14,1	
							Tegner	3,63± 0,68	6,15± 1,06	
							IKDC	39,16± 11,2	62,44± 17,01	
TAKAZAWA ET AL (TAKAZAWA, ADACHI ET AL. 2012)	MACT	MACT, n=14	33,1	Chondraler Knorpelschaden	72	340 mm <sup>2</sup> ±270	Lysholm	63,0±10,1	89,9±6,2	
							Knee Function Score	59,9±5,7	89,9±11,2	
TOHYAMA ET AL (TOHYAMA, YASUDA ET AL. 2009)	ACI	ACI, n=27		Chondralere Läsion	24	320 mm <sup>2</sup> (120-940)	KOOS	56,3± 13,61	77,55	
WONDRASCH ET AL (WONDRASCH, ZAK ET AL. 2009)	MACT			ICRS III-IV	8,6	480 mm <sup>2</sup> (110-880)				
		EWB, n=16	28,3 (18-55)				IKDC	42	71,2± 21,5	
		DWB, n=15	38 (18-55)				IKDC	37	73,4± 20,4	
							Tegner	2,5	3,87	
							Tegner	1,8	3,87	
							KOOS	50	71,7± 18	
						KOOS	44	72± 15,3		

Tabelle 41: Beschreibung aller eingeschlossenen MACT Studien (Knie)

*Behrens et al* (Behrens, Bitter et al. 2006) untersuchten in einem Zeitraum von 5 Jahren 38 Patienten nach MACT und evaluierten sie anhand des Meyers-, Tegner-Lysholm Activity-, Lysholm-Gillquist- sowie des ICRS-Score. Des Weiteren konnten bei 6 Patienten 4 Biopsien (während der ASK) entnommen werden. Als Einschlusskriterium galten dritt- oder viertgradige Knorpelschäden nach Outerbridge. Die Größe der Läsion variierte dabei zwischen  $0,64\text{cm}^2$  und  $17,75\text{cm}^2$  (Durchschnitt:  $4,08\text{cm}^2$ ). 5 Jahre nach dem Eingriff beschrieben 8 von 11 Patienten ihre Kniefunktion im Vergleich zum präoperativen Status als gesteigert. Insgesamt zeigten postoperativ 3 von 4 Scores signifikante Verbesserungen. Der Tegner-Lysholm Score steigerte sich postoperativ, jedoch nicht signifikant.

98 Patienten mit posttraumatischen Osteochondralen Läsionen oder Osteochondritis Dissecans (ICRS Grad 3/4) und einer durchschnittlichen Läsionsgröße von  $6,15\text{cm}^2$  wurden von *Ferruzzi et al* (Ferruzzi, Buda et al. 2008) nach 60 Monate nachuntersucht. Die Autoren verglichen dabei die offene MACT mit der minimal-invasiven MACT. Nach Evaluation der klinischen Scores (IKDC Subjective, IKDC Objective) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Techniken beobachtet werden.

*Tohyama et al* (Tohyama, Yasuda et al. 2009) wandten bei 27 Patienten eine Atelocollagen-Gel assoziierte ACT an. Untersucht wurden über einen Zeitraum von 24 Monate Knorpelschäden zwischen  $1,2$  und  $9,4\text{cm}^2$  (Durchschnitt:  $3,2\text{cm}^2$ ). Nach 2-Jahren zeigten sich signifikante Verbesserungen im Lysholm-Score. In zwei Fällen kam es zur Graft-Lösung. Dennoch sind die Autoren der Meinung, ihre Technik könnte die Knorpelneubildung positiv beeinflussen. Dies führen Sie auf Vorteile wie z.B. Erhalt des Chondrozyten-Phänotypes zurück.

*Wondrasch et al* (Wondrasch, Zak et al. 2009) verglichen die frühe und späte Teilbelastung bei Patienten nach MACT. Die Größe der Knorpelschäden variierte dabei zwischen  $1,1$  und  $8,1\text{cm}^2$  bei einer durchschnittlichen Größe von  $4,8\text{cm}^2$ . Nach radiologischer sowie klinischer Auswertung kamen die Autoren zu dem Schluss, dass nach der 2-Jahres Nachuntersuchung die frühe Vollbelastung zu guten Ergebnissen hinsichtlich klinischem sowie funktionellem Outcome führt. 31 Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert (frühe vs. späte Teilbelastung) und anhand des IKDC-, Tegner Activity und KOOS-Score sowie dem radiologischen MOCART-Score bewertet.

Es konnte zwischen beiden Gruppen kein wesentlicher Unterschied erkannt werden. Die Gruppe der frühen Teilbelastung zeigte nach 6 Monaten eine erhöhte Rate an Knochenmarködemen.

*Panagopoulos et al* (Panagopoulos, van Niekerk et al. 2012) untersuchten Patienten mit high-impact Sportarten nach MACT. Die durchschnittliche Defektgröße betrug 6,54 cm<sup>2</sup>, und 17 Patienten hatten sich bereits vor der MACT einer Therapie (Debridement, MFX) unterzogen. Postoperativ konnten 6 von 19 Patienten (31,5%) zu ihrem Sportniveau zurückkehren. Obwohl sich beide klinischen Scores (Lysholm- und Tegner-Score) verbesserten, zeigten Patienten mit größeren Knorpelläsionen und hohem sportlichen Niveau nach MACT schlechtere Ergebnisse als ähnliche Therapien aus der Literatur. Dies sei auf reduzierte Compliance während der verlängerten Rehabilitation, vorangegangene Operationen, Alter der Patienten und Defektgröße zurückzuführen.

*Takazawa et al* (Takazawa, Adachi et al. 2012) widmeten sich einer klinischen und MRT-Evaluation bei Patienten mit traumatischen OCD und bereits fehlgeschlagenen Operationen nach MACT. 14 Patienten wurden nach 6 Jahren nachuntersucht. Sowohl der Lysholm-Score als auch der MOCART-Score verbesserten sich signifikant im Vergleich zum präoperativen Befund.

#### 3.1.3.6. MIKROFRAKTURIERUNG

16 Studien zur Mikrofrakturierung am Kniegelenk wurden in dieser Arbeit berücksichtigt. Insgesamt wurden 611 Patienten (Durchschnittsalter: 34,65 Jahre) untersucht, wovon 59,57% männlich waren. Medial fand sich die Knorpeläsion in 219 (85,88%), Lateral in 32 (12,54%) und Patellar in 4 (1,56%) Fällen. Die durchschnittliche Größe des CL/OCL betrug 275,44 mm<sup>2</sup> und war in 78 % der Fälle Traumaassoziiert (**Tabelle 42**).

MFX	N=
PATIENTEN	611
ALTER	34.35
MÄNNLICH	364
KNIE RECHTS	kA
KNIE LINKS	kA
CL/OCL MEDIAL	219
CL/OCL LATERAL	32
CL/OCL PATELLAR	4
TRAUMA	78.00%
GRÖßE MM <sup>2</sup>	275.44

**Tabelle 42: Demographische Auswertung: MFX (Knie)**

Die Studienergebnisse sind in chronologischer Reihenfolge aufgelistet und werden kurz anhand Material und Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen erläutert (**Tabelle 43**).

STUDIE	THERAPIE	GRUPPE	ALTER	PATHOLOGIE	FU	GRÖÖE	SCORE	PRÄOP.	POSTOP.	AUSCHLUSSKRITERIEN
<b>BASAD ET AL (BASAD, ISHAQUE ET AL. 2010)</b>	MFX vs MACT			4-10 cm <sup>2</sup>	24					Osteoarthritis
		MFX n=20	37,5	chondraler Defekt			Lysholm	55± 25,5	69± 26	Meniskektomie > 30 %
		ACT, n=40	33				Lysholm	52± 26	92± 9	osteocondrale Defeke
							Tegner	Level 2	Level 3	
							Tegner	Level 2	Level 4	
						ICRS	sign, improved			
<b>COLE ET AL (COLE, FARR ET AL. 2011)</b>	MFX vs. CAIS									
		MFX n=9	33± 10,1		24	34 mm <sup>2</sup> ± 120	IKDC	34,56± 18,71	59,5± 13,44	
		CAIS, n=20	32,7± 8,8		24	275 mm <sup>2</sup> ± 150	IKDC	39,1± 15,1	82,95± 14,88	
						KOOS		sign, verbessert		
<b>CRAWFORD ET AL (CRAWFORD, DEBERARDINO ET AL. 2012)</b>	MFX vs NeoCart	MFX, n=9	39± 10(18-55)	ICRS Grad III	26± 2	252 mm <sup>2</sup> ± 135	IKDC	52± 12	74± 12	ICRS Grad IV
		NeoCart,n=21	41± 9	ICRS Grad III	26± 2	287 mm <sup>2</sup> ± 138	IKDC	44± 13	78± 12	Kissing Läsion
							KOOS	73± 16	80± 10	fortg. degenerative Veränderungen

STUDIE	THERAPIE	GRUPPE	ALTER	PATHOLOGIE	FU	GRÖÖE	SCORE	PRÄOP.	POSTOP.	AUSCHLUSSKRITERIEN	
GUDAS ET AL (GUDAS, STANKEVICIUS ET AL. 2006)	MFX vs OAT	MFX, n=28	24,3± 6,8	ICRS Grad III o. IV	37,1 (36-38)	277 mm²± 68	HSS	77,22± 8,12	80,6± 4,55	Chondromalazie	
		OAT, n=29	24,6± 6,54	1-4cm² Diameter	37,1 (36-38)	280 mm²± 65	HSS	77,88± 6,23	91,08± 4,15	Osteoarthritis	
				Knorpelschaden mediale oder laterale Femurkondyle				ICRS	50,84± 4,07	75,59± 4,64	> 4 cm²
								ICRS	50,67± 4,05	85,88± 4,69	Inaktive Patienten (no sports)
								MFX	Excellent or Good in 22 (76%)	n,12 Mo	
								OAT	Excellent or Good in 24 (86%)		
								MFX	Excellent or Good in 15 (52%)	nach 36 Mo	

STUDIE	THERAPIE	GRUPPE	ALTER	PATHOLOGIE	FU	GRÖÖE	SCORE	PRÄOP.	POSTOP.	AUSCHLUSS-KRITERIEN
<b>GUDAS ET AL (GUDAS, GUDAITE ET AL. 2013)</b>	MFX vs OAT vs Debridement		22-45	isolierter primäre ACL Rek.	36,1 (34-37)					
		OAT, n=34	32,4	Grad III o. IV ICRS Schaden		31,0cm <sup>2</sup> (SD: 1,20)	IKDC subj. Knee eval	OAT > MFX > Deb.		Osteoarthritis
		MFX, n=34	31,2	2 - 4 cm <sup>2</sup>		27,0 cm <sup>2</sup> (SD: 3,60)	IKDC subj. Score	Kontrollgruppe > OAT > MFX = Debr.		Hintere Kreuzbandruptur
		Deb, n=34	33,5			29,0 cm <sup>2</sup> (SD: 6,20)	Tegner Activity Score		7,1	
		Kontrolle, n=34	31,4				Tegner Activity Score		6,9	
								Tegner Activity Score		6,2
									7,5	
<b>KNUTSEN ET AL (KNUTSEN G 2004)</b>	MFX vs ACI	MFX, n=40	31,1 (18-45)	Outerbridge 3 or 4	24	450 mm <sup>2</sup>	Lysholm	55± 3	74± 3	Osteoarthritis
		ACI, n=40	33,3 (18-45)	2-10 cm <sup>2</sup> , OCL depth 10mm	24	510 mm <sup>2</sup>	Lysholm	56± 3	70±	Rheumatoide Arthritis
				sympt. Läsionen			VAS	55± 3	32± 3	
							VAS	54± 3,5	35± 3	
							SF-36 PCS	37± 3	45± 4	
							SF-36 PCS	41± 2	42± 3	
							MFX	1 Failures		
							ACI	2 Failures		

STUDIE	THERAPIE	GRUPPE	ALTER	PATHOLOGIE	FU	GRÖßE	SCORE	PRÄOP.	POSTOP.	AUSCHLUSS-KRITERIEN
KNUTSEN ET AL (KNUTSEN, DROGSET ET AL. 2007)	MFX vs. ACI	MFX, n=40	31,1 (18-45)	Outerbridge 3 or 4		450 mm²	MFX	9 Failures	23% after 37,8 Mo	
		ACI, n=40	33,3 (18-45)	2-10 cm², OCL Tiefe 10mm		510 mm²	ACI	9 Failures	23% after 26,2 Mo	
				sympt. Läsionen			Lysholm			
							Lysholm			
							Tegner	3,16	4,36	
							Tegner	3,28	4,05	
LEE ET AL (LEE KB 2012)	MFX + Inj.	MFX+HA+MSC, n=35	44	sympt. Chondraler Knorpelschaden	24,5	kA	Lysholm	48 (42-55)	78 (70-98)	Osteoarthritis
		Offen, n=35	44		24,5	kA	Lysholm	40 (35-45)	42 (35-48)	
							IKDC	46 (42-52)	70 (62-78)	
							IKDC	45 (40-52)	58 (48-65)	
							SF-36	40 (36-43)	50 (47-52)	
							SF-36	36 (35-42)	44 (40-46)	
							VAS	4,4 (3,8-5,2)	3,2 (2,5-4)	
							VAS	4,6 (4-5,4)	3,5 (2-4,5)	

STUDIE	THERAPIE	GRUPPE	ALTER	PATHOLOGIE	FU	GRÖßE	SCORE	PRÄOP.	POSTOP.	AUSCHLUSS-KRITERIEN
LIM ET AL (LIM, BAE ET AL. 2012)	MFX vs OAT vs ACI		18-42	isolierter Knorpelschaden	68,4 (36-126)					
		MFX, n=30	32,9	Outerbridge 3 or 4		277 mm <sup>2</sup> (120-360)				
		OAT, n=22	30,4	100-400mm <sup>2</sup>		275 mm <sup>2</sup> (100-400)	Lysholm	51,2± 6,2	85,6± 6,8	
		ACI, n=18	25,1			284 mm <sup>2</sup> (150-380)	Lysholm	53,2± 7,2	84,8± 5,5	
							Lysholm	52,4± 6,4	84,6± 6,1	
							Tegner	2,8± 1,4	5,1± 1,5	
							Tegner	2,7± 1,5	5,3± 1,2	
							Tegner	2,9± 1,8	5,2± 1,3	
							HSS	78,22± 9,12	87,6± 4,56	
							HSS	78,66± 7,23	88,12± 4,15	
						HSS	77,52± 8,16	87,51± 4,58		
MARQUASS ET AL (MARQUASS, MAHN ET AL. 2012)	OAT vs MFX	OAT, n=22	38,2± 7,5	fokaler Knorpelschaden 4. Grades	13,2	170 mm <sup>2</sup> ± 70	Lysholm		85,7± 16,3	Gonarthrose
		MFX Kontrolle					IKDC	kA	76,1± 18,2	> 4cm <sup>2</sup>
							SF-36			

STUDIE	THERAPIE	GRUPPE	ALTER	PATHOLOGIE	FU	GRÖßE	SCORE	PRÄOP.	POSTOP.	AUSCHLUSS-KRITERIEN
STANISH ET AL (STANISH, MCCORMACK ET AL. 2013)	MFX vs. Scaffold	MFX+BST, n=41	35,1± 9,6 (18-55)	Fokaler Knorpelschaden Medialer Femurkondylus	12	232 mm²	WOMAC		Differenz	
							W Pain	22,4± 10,3	-16,26	
							W Stiffness	10,5± 4,4	-5,97	
				W Function			80,3± 38,5	-55,96		
				VAS > 4cm			SF-36			
				VAS			6,6± 1,2	kA (nur für Einschluss Screening)		
		MFX, n=39	37,2± 10,6 (18-55)		12	195 mm²± 135	WOMAC		Differenz	
							W Pain	22,9± 9,1	-16,91	
							W Stiffness	9,4± 4,9	-6,56	
							W Function	75,9± 38	-60,59	
							SF-36			
							VAS	7± 1,2	kA (nur für Einschluss Screening)	

STUDIE	THERAPIE	GRUPPE	ALTER	PATHOLOGIE	FU	GRÖßE	SCORE	PRÄOP.	POSTOP.	AUSCHLUSS-KRITERIEN
SARIS ET AL (SARIS, VANLAUWE ET AL. 2008)	MFX vs CCI	MFX, n=61	33,9± 8,6	Läsion Femurkondylus 1-5 cm <sup>2</sup>	18	240 mm <sup>2</sup> ± 120	Tegner Activity Score	3,63	6,15	OD > 0,5 cm
	CCI	CCI, n=57	33,9± 8,5	sympt. Einzelne Knorpelschäden	18	260 mm <sup>2</sup> ± 100	Subj. Knee Evaluation	39,16	42,42	
SARIS ET AL (137)	MFX vs CCI	MFX ,n=61	33,9± 8,6	Läsion Femurkondylus 1-5 cm <sup>2</sup>	18	240 mm <sup>2</sup> ± 120	KOOS	5953± 1495	75,04± 14,5	OD > 0,5 cm
		CCI, n=57	33,9± 8,5	sympt. Einzelne Knorpelschäden	18	260 mm <sup>2</sup> ± 100	KOOS	563± 1361	74,73± 17,01	
VAN ASSCHE ET AL (VAN ASSCHE, STAES ET AL. 2010)	MFX vs CCI		18-50	sympt. Knorpelschaden						
		MFX, n=34	31± 8	1 - 5 cm <sup>2</sup>	24	230 mm <sup>2</sup> ± 100	ARS Score	81± 5	5,4	
		CCI, n=33	31± 8		24	250 mm <sup>2</sup> ± 100	ARS Score	6,6± 5	6,8	
							Modified Baecke Sports Index Score	kA		
						Modified Baecke Sports Index Score				

STUDIE	THERAPIE	GRUPPE	ALTER	PATHOLOGIE	FU	GRÖßE	SCORE	PRÄOP.	POSTOP.	AUSCHLUSS-KRITERIEN
VAN ASSCHE ET AL (VAN ASSCHE, VAN CASPEL ET AL. 2009)	MFX vs CCI									
		MFX ,n=34	31± 8		24	230 mm²± 100	ARS Score	8,1± 5	5,4	
		ACI, n=33	31± 8		24	250 mm²± 100	ARS Score	6,6± 5	6,8	
							Functionel performance			
							Functionel performance			
VANLAUWE ET AL (VANLAUWE, SARIS ET AL. 2011)	MFX vs CCI	MFX ,n=61	33,9± 8,6	Läsion Femurkondylus 1-5 cm²	60	240 mm²± 120	Modified Baecke Sports Index Score	kA	6,2	
		CCI, n=57	33,9± 8,6	sympt. Einzelne Knorpelschäden	60	260 mm²± 100	KOOS			
							KOOS			

Tabelle 43: Beschreibung aller eingeschlossenen MFX Studien (Knie)

*Gudas et al* (Gudas, Stankevicius et al. 2006) interessierten sich in ihrer Arbeit für die unterschiedlichen Outcomes einer MFX und OAT bei Athleten. 57 Sportler wurden in zwei Gruppen randomisiert (MFX, n=29; OAT, n=28). Die klinische Bewertung erfolgte anhand des HSS- sowie dem ICRS-Score nach 36 Monaten. 96% der Teilnehmer nach OAT und 52% nach MFX wiesen exzellente oder gute Ergebnisse vor. OAT-Patienten erzielten in der klinischen Evaluation ebenfalls ein signifikant höheres klinisches Outcome als MFX-Patienten. 93% der Sportler der OAT-Gruppe und 52% der MFX-Gruppe konnten bereits nach 6,5 Monaten (Range: 4-8 Mo) ihr präoperatives sportliches Niveau erreichen. Die Patienten waren sich hinsichtlich ihrer demographischen Verteilung ähnlich (ICRS Grad 3 oder 4 Knorpelschaden, Diameter 1-4 cm<sup>2</sup>).

20 MFX-Patienten und 40 MACT-Patienten mit symptomatischen Chondralen Defekten (4-10 cm<sup>2</sup>) wurden von *Basad et al* (Basad, Ishaque et al. 2010) hinsichtlich des klinischen Outcomes miteinander verglichen. Beobachtet wurde der Tegner, Lysholm und der ICRS Score. Es stellte sich heraus, dass die MACT nach 24 Monaten deutlich effektiver und ein besseres klinisches Outcome als die MFX vorzeigen konnte.

*Cole et al* (Cole, Farr et al. 2011) verglichen in einer RCT die MFX mit einer experimentellen CAIS Prozedur (Cartilage Autograft Implantation System). 29 Patienten wurden im Verhältnis 1:2 in zwei Gruppen randomisiert. Die Größe des Knorpelschadens betrug für beide Gruppen 3,48 bzw. 2,75 cm<sup>2</sup>(MFX und CAIS). Der IKDC- sowie der KOOS-Score der CAIS-Gruppe zeigten sich im Vergleich zur MFX Gruppe nach 12 und 24 Monaten signifikant höher. Die qualitative MRT-Beurteilung konnte keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen feststellen. Patienten mit MFX hatten im Vergleich zur CAIS-Gruppe eine erhöhte Inzidenz an osteophytären Neubildungen.

*Crawford et al* (Crawford, DeBerardino et al. 2012) verglichen die NeoCart Implantation mit der Mikrofrakturierung bei Patienten mit femoralen Knorpelschäden. 32 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in 2 Gruppen randomisiert (NeoCart und MFX) und während eines Zeitraumes von 26 Monaten nachuntersucht. Bei allen Probanden bestätigte sich eine ICRS Läsion 3. Grades, und die Größe betrug durchschnittlich 2,87cm<sup>2</sup> (SD: 1,38) bei der NeoCart-Gruppe und 2,52cm<sup>2</sup> (SD: 1,35) bei der MFX-Gruppe. Beim NeoCart handelt es sich um ein Kollagen-Typ I-Matrix-Gerüst,

---

welches mit autologen Chondrozyten befüllt und anschliessend anhand eines Bioreactors behandelt wird. Diese Matrix wird 6 Wochen nach der Knorpelentnahme per ASK implantiert. Die klinische Evaluation des IKDC-, KOOS-, QoL-, SF-36- und VAS-Score zeigte für beide Gruppen signifikante Verbesserungen nach allen FU. Die NeoCart Gruppe konnte des Weiteren zu bestimmten Zeitpunkten vereinzelt bessere Ergebnisse vorzeigen. Im letzten FU nach 24 Monaten gab es in der NeoCart-Gruppe mit 15 von 19 (= 78%) mehr Responder, als in der MFX Gruppe (4 von 9 = 44%). Die Arbeitsgruppe dieser Studie ist der Ansicht, dass die NeoCart Technik eine ähnliche Sicherheit und zudem eine höhere klinische Effektivität im Vergleich zur MFX vorzeigen kann.

*Lee et al* (Lee KB 2012) verglichen in ihrer Studie die offene MFX mit einer neuen, minimal-invasiven Technik. Diese Technik beinhaltet eine arthroskopisch durchgeführte MFX mit einer zeitgleichen (mesenchymalen) Stammzell- und Hyaluronsäure-injektion. Verglichen wurde dabei das Short-Term Outcome (ICRS-, SF-36-, IKDC-, Lysholm- und Tegner-Score; MRT-Evaluation) und die Sicherheit der beiden Techniken. Es stellte sich heraus, dass beide Verfahren ein ähnliches Short-Term Outcome (24,5 Monate) bei Patienten mit symptomatischen Knorpelschäden am Knie vorzeigen können.

*Stanish et al* (Stanish, McCormack et al. 2013) publizierten in ihrer RCT Studie die Unterschiede zwischen einer neuen Scaffold-basiertem BST-CarGel Behandlung mit MFX und einer alleinigen MFX bei Patienten mit einem einzelnen, fokalen Knorpeldefekt. Beide Gruppen unterschieden sich hierbei in der Größe des Defekts (BST CarGel > MFX). 80 Probanden wurden in zwei Gruppen unterteilt (n=41 BST + MFX; n=38 MFX). Die MRT-Beurteilung nach 12 Monaten konnte eine höhere Zahl an Knorpeldefektfüllungen sowie eine höhere Knorpelqualität bei der BST-Gruppe vorzeigen. Das klinische Outcome beider Therapien waren nach dem letzten FU vergleichbar.

### 3.1.3.7. KNORPELERSATZ

Zum Thema Knorpelersatz wurde eine Studie mit 18 Patienten und einer durchschnittlichen Läsionsgröße von 580mm<sup>2</sup> für diese Arbeit berücksichtigt (**Tabelle 44**).

KNORPELERSATZ	N=
PATIENTEN	18
ALTER	46.2
MÄNNLICH	11
KNIE RECHTS	kA
KNIE LINKS	kA
CL/OCL MEDIAL	kA
CL/OCL LATERAL	kA
CL/OCL PATELLAR	kA
TRAUMA	kA
GRÖßE MM <sup>2</sup>	580

**Tabelle 44: Demographische Auswertung: Knorpelersatz (Knie)**

Die Studienergebnisse sind in chronologischer Reihenfolge aufgelistet und werden kurz anhand Material und Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen erläutert (**Tabelle 45**).

STUDIE	THERAPIE	ALTER	PATHOLOGIE	FU	GRÖßE	SCORE	PRÄOP.	POSTOP.	AUSSCHLUSSKRITERIEN
LANGE ET AL (LANGE, FOLLAK ET AL. 2006)	SaliCartilage,	n=18	Outerbridge Grad IV	46.2	580 mm <sup>2</sup> (400-720)	McDermott	55± 3	69± 3	k.A.
			OCL oder Chondrale Schäden < 75 mm <sup>2</sup>						

Tabelle 45: Beschreibung aller eingeschlossenen Knorpelersatz Studien (Knie)

---

Die Arbeitsgruppe um *Lange et al* (*Lange, Follak et al. 2006*) beschäftigte sich in ihrer Studie mit einem Knorpelersatzstoff aus Polyvinylalkoholhydrogel (Salu Cartilage™, Fa. SaluMedica, Atlanta, USA). Es wurden 18 Patienten mit multifokalem degenerativem viertgradigem Knorpelschaden (nach Outerbridge) mit einer durchschnittlichen Größe von 5,8cm<sup>2</sup> (Range: 4,0 – 7,2cm<sup>2</sup>) therapiert. Diesen 18 Patienten wurden insgesamt 49 Hydrogelzylinder implantiert, und postoperativ während 12 Monaten klinisch (McDermott Score), radiologisch und magnetresonanztomographisch nachuntersucht. Bereits nach 6 Monaten zeigte sich ein starker Anstieg des McDermott-Score, welcher nach 12 Monaten wieder leicht abfiel. Die MRT-Untersuchung zeigte nach 3 respektive 6 Monaten bei allen Patienten ein fehlendes Einwachsen des Knorpelersatzstoffes. Dies führte die Autoren zur Annahme, dass diese neue Therapie noch kritisch zu beurteilen sei. Obwohl eine subjektive wie auch objektive Verbesserung vorgezeigt werden konnte, ist das fehlende Einwachsen mit assoziierter Dislokationsgefahr und Rotationsmöglichkeit ein limitierender Faktor dieser Therapie.

### 3.3. ERGEBNISSE DER SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHT

#### 3.3.1. ALLGEMEINES ZUR STATISTISCHEN AUWERTUNG

Wie bereits unter „2. *Material und Methoden*“ angedeutet, war es wegen der großen Heterogenität zwischen den Studien nur bedingt möglich, eine Daten Harmonisierung durchzuführen. Dies führte dazu, dass nur wenige randomisierte kontrollierte Studien für die Erstellung einer klassischen Metaanalyse verwendet werden könnten, was dann allerdings die Aussagekraft dieser Metaanalyse erheblich einschränken würde. Des Weiteren zeigen sich die eingeschlossenen Studien aufgrund der Heterogenität im Sinne einer klassischen Metaanalyse nicht vergleichbar.

Um dennoch eine Empfehlung für oder gegen die einzelnen Therapien der CL/OCL auszusprechen, wurden alle eingeschlossenen, vergleichbare Arbeiten berücksichtigt und auf separate Outcomes für die Teilbereiche „Talus“ und „Kniegelenk“ untersucht.

Für das obere Sprunggelenk wurde der AOFAS-Score als Vergleichsparameter zwischen den einzelnen Studien herangezogen. Die Studien rund um das Kniegelenk wurden anhand des Lysholm-Score miteinander verglichen. Bei beiden Scores handelt es sich um hochwertige Scores, welche in einem Großteil der Studien verwendet wurden. Aus diesem Grund wurden diese beiden Outcomes für die statistische Analyse herangezogen. Es sei jedoch an diesem Punkt erwähnt, dass in einigen Studien keine genauen Angaben bzgl. Standardabweichung, Standardfehler oder 95% Konfidenzintervall gemacht wurde. Deshalb wurde in der statistischen Analyse auf diese Berechnungen verzichtet.

### 3.3.2. TALUS

Folgende Talus-Studien wurden für die statistische Auswertung berücksichtigt (**Tabelle 46**):

STUDIE	THERAPIE	N=	ALTER	AOFAS SCORE PRÄOP.	SD	AOFAS SCORE POSTOP.	SD	DIFFERENZ
APPRICH ET AL (APPRICH, TRATTNIG ET AL. 2012)	MFX	10	32,4	44,30	16,50	77,60	13,20	33,30
APPRICH ET AL (APPRICH, TRATTNIG ET AL. 2012)	MACT	10	31	48,80	20,40	83,60	9,70	34,80
BATTAGLIA ET AL (BATTAGLIA, RIMONDI ET AL. 2011)	BMDCT	20	28,1	66,80	14,50	91,20	8,30	24,40
BERTI ET AL (BERTI, VANNINI ET AL. 2013)	Allograft	10	38	54,00	nur Range ( 12-65)	76,50	nur Range (61-86)	22,50
CADOSSI ET AL (CADOSSI, BUDA ET AL. 2014)	BMDCT	15	38,7	48,90	23,00	81,00	20,20	32,10
CADOSSI ET AL (CADOSSI, BUDA ET AL. 2014)	BMDCT + PEMF	15	37,7	54,10	20,10	94,30	7,00	40,20
GUNEY ET AL (GUNEY, AKAR ET AL. 2015)	MFX	16	42,8	46,80	9,80	71,00	10,20	24,20
GUNEY ET AL (GUNEY, AKAR ET AL. 2015)	MFX + PRP	19	38,5	42,50	10,30	89,20	3,90	46,70
KREUZ ET AL (KREUZ, STEINWACHS ET AL. 2006)	OCT	13	27,2	54,10	nur Range ( 47-59)	89,00	nur Range (80-100)	34,90
KREUZ ET AL (KREUZ, LAHM ET AL. 2008)	OCT	16	32	54,10	nur Range (47-59)	89,00	nur Range (84-98)	34,90
LEE ET AL (KYUNG TAI LEE 2010)	ACT	21	39	77,19	10,28	93,09	7,65	15,90
LEE ET EL (LEE DH 2012)	MFX	40	36,1	66,50	7,90	89,30	5,00	22,80
LEE ET EL (LEE DH 2012)	MFX	41	35,9	64,90	7,10	89,50	5,90	24,60

STUDIE	THERAPIE	N=	ALTER	AOFAS SCORE PRÄOP.	SD	AOFAS SCORE POSTOP.	SD	DIFFERENZ
PARK ET AL (PARK AND LEE 2015)	MFX (OC)	46	22,5	68,90	4,70	93,50	4,20	24,60
PARK ET AL (PARK AND LEE 2015)	MFX (CH)	58	41,5	64,90	3,90	88,80	2,00	23,90
VAN BERGEN ET AL (C. J. A. VAN BERGEN, VAN ET AL. 2013)	Metal Inlay	20	38	62,00	nur Range (46-72)	87,00	nur Range (75-95)	25,00

Tabelle 46: Eingeschlossene Studien für die statistische Auswertung: Talus

---

Ausgeschlossen wurden folgende Studien:

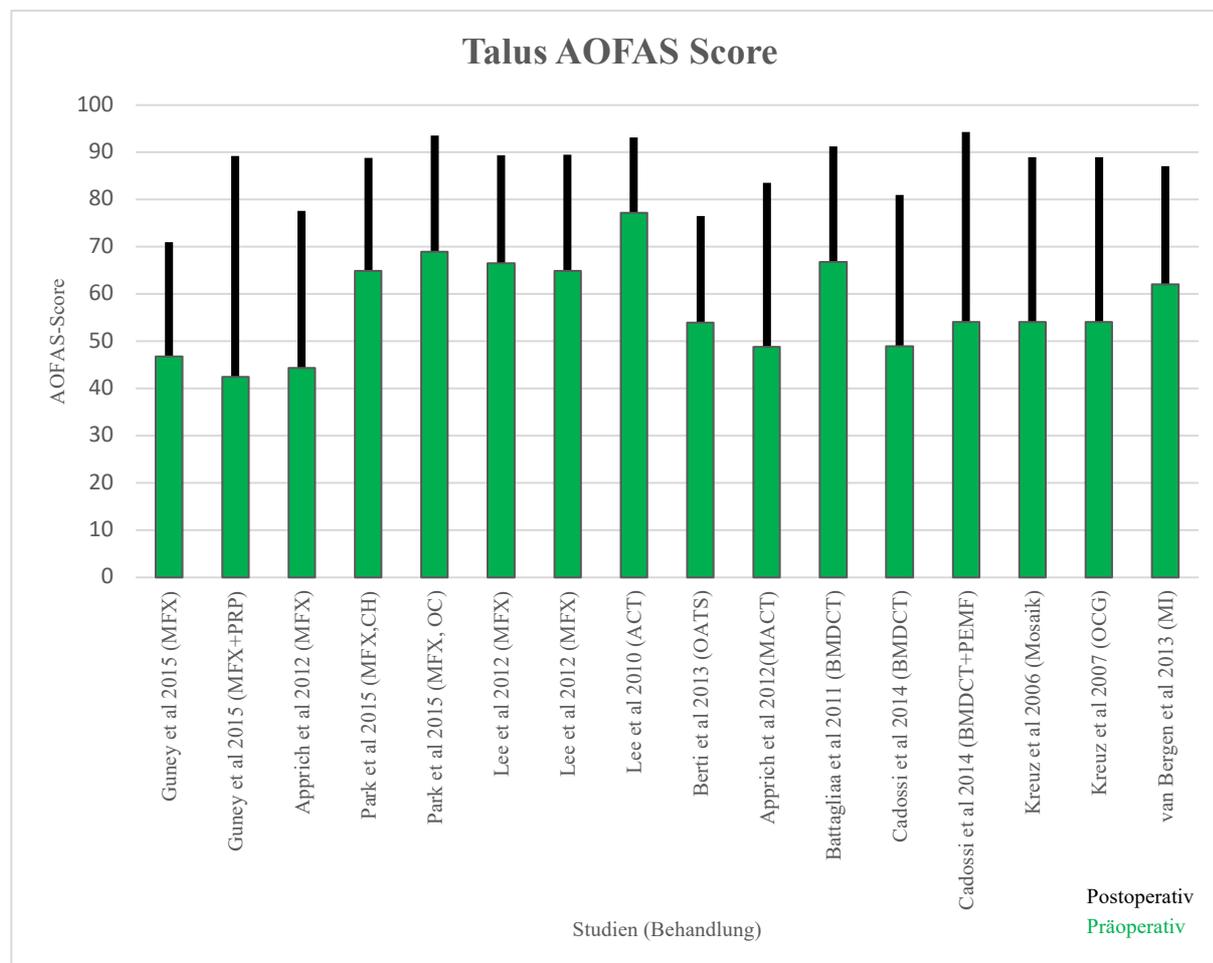
- Doral et al (*Doral, Bilge et al. 2012*): Nur Angaben zu den Parametern Funktion und Schmerz des AOFAS Score
- Becher et al (*Becher and Thermann 2005*): keine Angaben zum AOFAS Score
- Whittaker et al (*J.-P. Whittaker, G. Smith et al. 2005*): keine Angaben zum AOFAS Score
- Liu et al (*Liu, Liu et al. 2011*): keine Angaben zum präoperativem AOFAS Score
- Quirbach et al (*Quirbach, Trattnig et al. 2009*): keine Angaben zum AOFAS Score
- Mei-Dan et al (*Mei-Dan, Maoz et al. 2008, Mei-Dan, Carmont et al. 2012*): keine Angaben zum AOFAS Score
- Jeng et al (*Jeng, Kadakia et al. 2008*): keine Angaben zum präoperativem AOFAS Score

Einschluss in die statistische Auswertung fanden 11 Studien mit 370 Patienten (Männer: 67,02%, n=248; Frauen: 32,97 %, n=122). Das Durchschnittsalter lag bei 34,96 Jahren (Range: 18 – 74) und die Patienten wurden durchschnittlich 31,35 Monate nachuntersucht (Range: 12 – 76 Monate). Die OCL am Talus befand sich dabei in 130 Fällen am rechten Sprunggelenk und in 109 Fällen am linken Sprunggelenk. In 234 Fällen war die Läsion am medialen und in 52 Fällen am lateralen Talus. In 67,10% (n=102) war dabei ein Trauma ursächlich für den Knorpeldefekt. Die Größe der Läsion betrug durchschnittlich 119,55 mm<sup>2</sup> (**Tabelle 47**).

Studie	Therapie	Patienten	Männer	Frauen	Alter	FU	Rechts	Links	Medial	Lateral	Trauma	Größe (mm <sup>2</sup> )
Apprich et al (6)	MFX	10	6	4	32,4	59,6	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	105
Apprich et al (6)	MACT	10	4	6	31	48	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	121
Battagliaa et al (14)	BMDCT	20	8	12	28,1	24	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	147
Berti et al (23)	Allograft	10	8	2	38	14	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Cadossi et al (37)	BMDCT	15	11	4	38,7	12	7	8	12	3	k.A.	k.A.
Cadossi et al (37)	BMDCT + PEMF	15	11	4	37,7	12	8	7	12	3		202,73
Guney et al (64)	MFX	16	9	7	42,8	16,2	7	9	13	3	13	k.A.
Guney et al (64)	MFX + PRP	19	7	12	38,5	16,2	11	8	12	7	13	k.A.
Kreuz et al (97)	OCT	13	5	8	27,2	42	8	5	k.A.	k.A.	10	
Kreuz et al (95)	OCT	16	8	8	32	60	11	5	9	7	k.A.	k.A.
Lee et al (99)	ACT	21	16	5	39	12	9	12		k.A.	k.A.	k.A.
Lee et al (101)	MFX	40	26	14	36,1	37,2	k.A.	k.A.	33	7	k.A.	100
Lee et al (101)	MFX	41	38	3	35,9	37,6	k.A.	k.A.	35	6	k.A.	k.A.
Park et al (127)	MFX	58	47	11	41,5	37,6	37	21	53	5	35	93,5
Park et al (127)	MFX	46	37	9	22,5	38,3	25	21	39	7	31	110,3
van Bergen et al (36)	Metal Inlay	20	7	13	38	35	7	13	16	4	k.A.	150
<b>Gesamt:</b>	/	<b>370</b>	<b>248</b>	<b>122</b>	<b>34,96</b>	<b>31,35</b>	<b>130</b>	<b>109</b>	<b>234</b>	<b>52</b>	<b>102/152</b>	<b>119,55</b>
<b>in %</b>			<b>67,02</b>	<b>32,97</b>			<b>54,39</b>	<b>45,60</b>	<b>81,81</b>	<b>18,18</b>		

Tabelle 47: Demographische Auswertung aller in die Statistik eingeschlossene Studien: Talus

Um eine Aussage über den Behandlungserfolg und somit die Vergleichbarkeit der Studien zu tätigen, wurden anhand von Diagrammen die prä- und postoperativen AOFAS-Score Werte und die Differenz zwischen post-und präoperativer AOFAS-Score ( $\Delta$ ) verglichen (**Abbildung 3**).



**Abbildung 3: Prä-und postoperativer AOFAS-Score (Talus)**

Dieses Säulendiagramm (**Abbildung 3**) zeigt, dass die präoperativen Ausgangswerte des AOFAS-Score (Grüne Balken) deutlich zwischen den einzelnen Studien variierten. Der kleinste Wert zeigte sich in der Studie von Guney et al (*Guney, Akar et al. 2015*). Er therapierte sein Patientenkollektiv mit einer arthroskopisch gestützten Mikrofrakturierung und einer randomisierten, postoperativen PRP-Injektion. Der höchste AOFAS-Score wurde von der Arbeitsgruppe Lee et al (*Kyung Tai Lee 2010*) bei Patienten nach ACT erreicht. Jedoch war aus beiden Studien die Varianz des

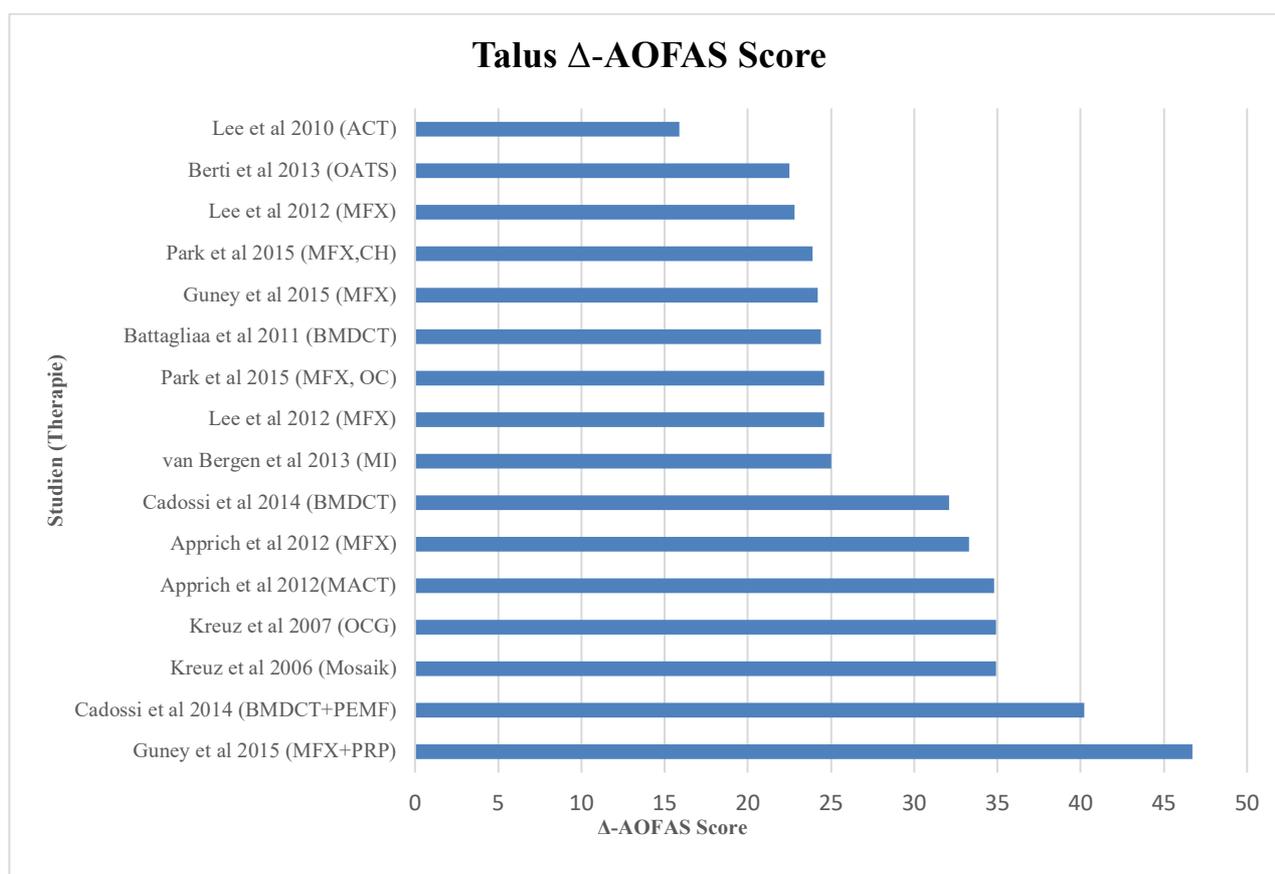
---

präoperativen AOFAS-Score nicht ersichtlich. In Anbetracht des postoperativen Outcomes (Schwarze Balken) lässt sich schlussfolgern, dass alle eingeschlossenen Studien einen deutlichen Anstieg des AOFAS Score auf Werte  $>70$  erreichen können. Alle postoperativen Ergebnisse zeigten sich im Verlauf deutlich verbessert zum präoperativen Status. Die höchsten Werte erreichten die Patienten nach BMDCT plus simulatanen PEMF (Cadossi, Buda et al. 2014). Den niedrigsten Wert erzielte die Mikrofrakturierung (ohne postoperative PRP-Injektion, = Kontrollgruppe) in der Studie von *Guney et al* (Guney, Akar et al. 2015).

Zum weiteren Vergleich der eingeschlossenen Studien wurde die Differenz ( $\Delta$ ) zwischen post- und präoperativem AOFAS-Score berechnet und in einem Balkendiagrammes (**Abbildung 4**) dargestellt. Um eine Aussage über den Behandlungserfolg einer Therapie tätigen zu können, wurde im Studienprotokoll folgende Prämisse festgelegt:

*Je höher  $\Delta$ , desto höher der wahrscheinliche Therapieerfolg.*

Ein hohes  $\Delta$  ist gleichzusetzen mit einer höheren Verbesserung vom präoperativen Score. Ein niedriges  $\Delta$  kennzeichnet somit einen niedrigeren Therapieerfolg.



**Abbildung 4: Δ-AOFAS Score (Talus)**

Das größte Δ (**Abbildung 4**) wurde in der Studie von *Guney et al* (Guney, Akar et al. 2015) erreicht. Er verglich Patienten mit OCL (< 20mm<sup>2</sup>, klassifiziert nach Heplle II-V) nach alleiniger und kombinierter Mikrofrakturierung (postoperative PRP-Injektion). Im Verlauf der Studie wurde vom Erfolg der kombinierten Therapie und einer Verbesserung des AOFAS-Score um 46,7 Punkten berichtet. Die Kontrollgruppe (MFX) erreichte im Gegensatz dazu lediglich eine Verbesserung von 24,2 Punkten. Erwähnenswert ist jedoch die Beobachtung, dass der präoperative AOFAS-Score von 40 Punkten den niedrigsten aller eingeschlossenen Studie darstellte.

Ebenfalls ein hohes Δ wurde für Patienten mit OCL nach kombinierter BMDCT + PEMF in der Arbeitsgruppe *Cadossi et al* (Cadossi, Buda et al. 2014) ermittelt. Die Größe der Läsion lag hier bei 202,3mm<sup>2</sup> (SD:81,58). Postoperativ wurde von einer Verbesserung des AOFAS-Score um 40,2 Punkte berichtet, wo hingegen die Vergleichsgruppe (BMDCT alleine) nur 32,1 Punkte erreichte.

Gleichwertige Ergebnisse konnten *Kreuz et al* (Kreuz, Steinwachs et al. 2006, Kreuz, Lahm et al. 2008) und *Apprich et al* (Apprich, Trattnig et al. 2012) zeigen. *Kreuz et al* (Kreuz, Steinwachs et al. 2006, Kreuz, Lahm et al. 2008) zeigten in ihren beiden Studien, dass sich der AOFAS-Score bei Patienten mit Osteochondraler Transplantation und Grafting aus dem Talus signifikant verbesserte. Der AOFAS-Score zeigte sich in beiden Studien jeweils um 34,9 Punkte verbessert. *Apprich et al* (Apprich, Trattnig et al. 2012) verglichen Patienten nach MACT (OCL, Größe: 121mm<sup>2</sup>) und MFX (OCL, Größe: 105mm<sup>2</sup>). Die MACT-Gruppe zeigte eine Verbesserung von 34,8 und die MFX- Gruppe von 33,3 Punkten. Beide Ergebnisse waren signifikant verbessert zum präoperativen Befund, jedoch gab es keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Ebenfalls gleichwertige Ergebnisse zeigten *Battaglia et al* (Battaglia, Rimondi et al. 2011), *Lee et al* (Lee DH 2012) sowie die Arbeitsgruppen *Park et al* (Park and Lee 2015) und *Berti et al* (Berti, Vannini et al. 2013). *Battaglia et al* (Battaglia, Rimondi et al. 2011) behandelten ihre Patienten (OCL: 147mm<sup>2</sup>, SD 14) mit BMDCT und erreichten dabei eine Verbesserung von 24,4 Punkten. *Lee et al* (Lee DH 2012) unterzogen ihre Patienten (OCL: 100m<sup>2</sup>, Range: 60-190) einer MFX und verglichen dabei das Outcome nach früher und später Vollbelastung. Beide Ergebnisse zeigten sich postoperativ verbessert (EWB: 22.8; DWB: 24.6), jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. *Park et al* (Park and Lee 2015) verglichen die MFX zwischen Patienten mit Chondralen Läsionen (93,5 mm<sup>2</sup>, KI: 83-104) und Osteochondralen Läsionen (110,3 mm<sup>2</sup>, KI: 98,9 – 121,7). Die Chondrale Gruppe zeigte eine Verbesserung von 23,9 und die Osteochondrale Gruppe von 24,6 Punkte. Beide Ergebnisse waren deutlich besser, jedoch war diese nicht signifikant zwischen beiden Gruppen. *Berti et al* (Berti, Vannini et al. 2013) berichten über Allografting bei Patienten mit posttraumatischer Sprunggelenksarthritits, was zu einer wesentlichen Verbesserung von 22,5 Punkten führte.

Ein geringes  $\Delta$  wurde von *Lee et al* (Kyung Tai Lee 2010) berichtet. Sie behandelten Patienten mit ACT und zeigten einen Anstieg von lediglich 15,9 Punkten. Jedoch ist aus Abb 4 ersichtlich, dass ihr Patientenkollektiv präoperativ bereits als Ausgangswert den höchsten AOFAS-Score (77,19) aller eingeschlossenen Studien hatte. Insofern kann hier das (im Vergleich zu anderen Studien) geringere  $\Delta$  trotzdem als Behandlungserfolg gesehen werden.

Wichtige Daten und Parameter wie Alter, Lokalisation des CL/OCL sowie Größe und Traumaanamnese sind in **Tabelle 48** dargestellt:

STUDIE	THERAPIE	N=	ALTER	OCL GRÖßE MM²	TRAUMA %	DIFFERENZ (AOFAS)
GUNEY ET AL (GUNEY, AKAR ET AL. 2015)	MFX + PRP	19	38.5	k.A	68.42	46.70
CADOSSI ET AL (CADOSSI, BUDA ET AL. 2014)	BMDCT + PEMF	15	37.7	202.73	k.A.	40.20
KREUZ ET AL (KREUZ, STEINWACHS ET AL. 2006)	OCT	13	27.2	k.A	76.92	34.90
KREUZ ET AL (KREUZ, LAHM ET AL. 2008)	OCT	16	32	k.A	k.A	34.90
APPRICH ET AL (APPRICH, TRATTNIG ET AL. 2012)	MACT	10	31	121	k.A	34.80
APPRICH ET AL (APPRICH, TRATTNIG ET AL. 2012)	MFX	10	32.4	105	k.A	33.30
CADOSSI ET AL (CADOSSI, BUDA ET AL. 2014)	BMDCT	15	38.7	k.A	k.A	32.10
VAN BERGEN ET AL (C. J. A. VAN BERGEN, VAN ET AL. 2013)	Metal Inlay	20	38	150	k.A	25.00
PARK ET AL (PARK AND LEE 2015)	MFX (OC)	46	22.5	110.3	67.39	24.60
LEE ET EL (LEE DH 2012)	MFX	41	35.9	100	k.A	24.60
BATTAGLIA ET AL (BATTAGLIA, RIMONDI ET AL. 2011)	BMDCT	20	28.1	147	k.A	24.40
GUNEY ET AL (GUNEY, AKAR ET AL. 2015)	MFX	16	42.8	k.A	81.25	24.20
PARK ET AL (PARK AND LEE 2015)	MFX (CH)	58	41.5	93.5	60.345	23.90
LEE ET EL (LEE DH 2012)	MFX	40	36.1	100	k.A	22.80
BERTI ET AL (BERTI, VANNINI ET AL. 2013)	Allograft	10	38	k.A	k.A	22.50

STUDIE	THERAPIE	N=	ALTER	OCL GRÖßE MM²	TRAUMA %	DIFFERENZ (AOFAS)
LEE ET AL (KYUNG TAI LEE 2010)	ACT	21	39	k.A	k.A	15.90
GESAMT (N=)		370	MW: 34.96			29.05

Tabelle 48: Demographische Auswertung aller eingeschlossenen  $\Delta$ -AOFAS ScoreStudien (Talus)

Nach Auswertung der Daten aus **Tabelle 48** ist ersichtlich, dass Patienten nach MFX + PRP (Guney, Akar et al. 2015), welche postoperativ das höchste  $\Delta$  vorzeigen, durchschnittlich 3,5 Jahre (38,5, MW aller Studien: 34,96) älter waren als das Gesamtkollektiv. Des Weiteren wurde in 68.42% der Fälle ein Trauma als Auslöser der Knorpelläsion ermittelt. Zur Größe des OCL wurden keine relevanten Informationen gemacht. Betrachtet man jedoch die Patienten der Arbeitsgruppe um *Lee et al* (Kyung Tai Lee 2010) mit dem kleinsten  $\Delta$  so fällt auf, dass die Patienten mit 39 Jahren ebenfalls knapp 4 Jahre älter waren als das Gesamtkollektiv.

Auffällig ist hier, dass ein Großteil der eingeschlossenen Studien keine Angaben zu Grundinformationen wie Patientenalter, OCL Größe und Traumavorgeschichte macht. Insofern kann aus **Tabelle 48** keine weitere Aussage bezüglich Demographie in der statistischen Auswertung getroffen werden.

Eine wichtige Beobachtung konnte dennoch nach Auswertung der Daten gemacht werden. Knochenmarkstimulierende Verfahren wie die Mikrofrakturierung und BMDCT weisen den höchsten  $\Delta$ -Wert auf (Guney, Akar et al. 2015)(Cadossi, Buda et al. 2014). Beide Verfahren wurden von den Autoren in einer 1-Step ASK durchgeführt und beschrieben. Offene Verfahren wie die Osteochondrale Transplantation (Kreuz, Steinwachs et al. 2006, Kreuz, Lahm et al. 2008) zeigen im Vergleich ein bis zu 11,3 Punkte niedrigeres  $\Delta$  als die Studie von *Guney et al* (Guney, Akar et al. 2015). Die MACT (Apprich, Trattinig et al. 2012), welche in einer 2-Step Technik beschrieben wurde, zeigt ebenfalls ein deutlich niedriges  $\Delta$  (11,4 Punkte) auf.

Anhand dieser gewonnenen Informationen, konnten mit den erstellten Daten aus **Tabelle 49** sowie **Abbildung 5** weitere Aussagen zu den einzelnen Therapien getroffen werden.

THERAPIE	N=	STUDIEN	MW DIFFERENZ AOFAS-SCORE
ACT	21	1	15.90
ALLOGRAFT	38	1	22.50
BMDCT	50	3	31.45
MACT	10	1	34.80
METAL INLAY	20	1	25.00
MFX	230	4	26.29
OCT/OATS	29	2	34.90

**Tabelle 49: Anzahl der Therapien am Gesamtkollektiv (Talus)**

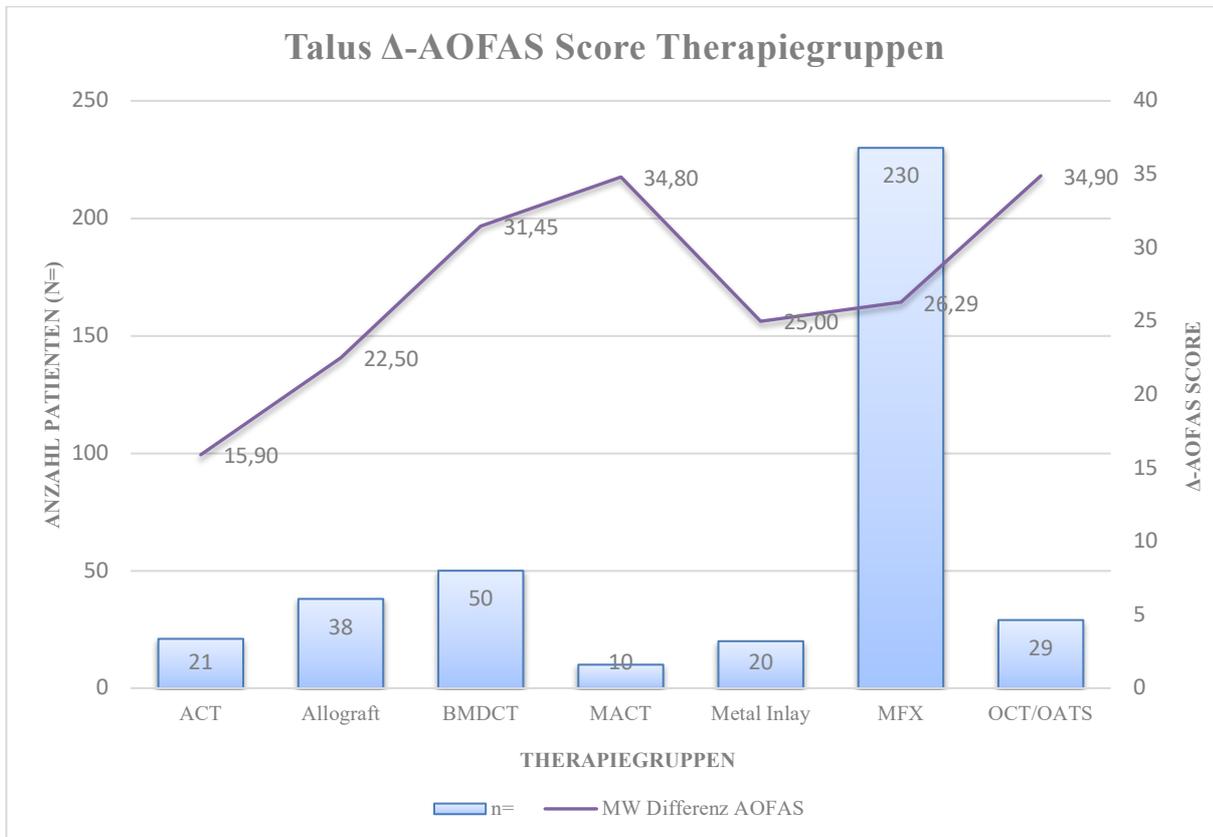
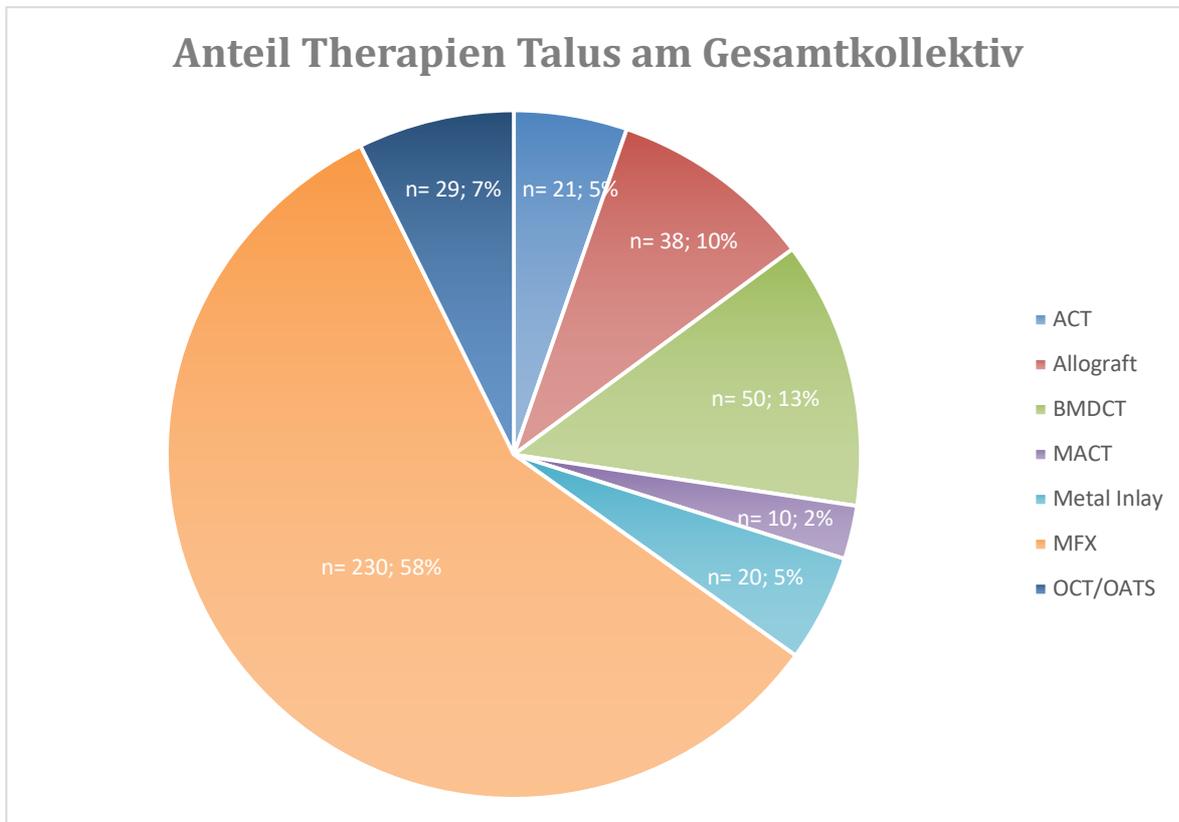


Abbildung 5: Δ-AOFAS Score im Verhältniss zum Gesamtkollektiv (Talus)

Anhand der beiden Abbildungen kann man Rückschlüsse auf das Ansprechen der Therapien im Vergleich zu anderen Behandlungsverfahren ziehen.

Gezeigt werden die besten Ergebnisse (höchstes  $\Delta$ ) für die OCT/OATS-Therapien sowie die MACT-Prozedur. Anschliessend folgen die BMDCT sowie die MFX. Die ACT findet sich mit dem kleinsten  $\Delta$  an letzter Stelle dieser statistischen Analyse.



**Abbildung 6: Anteil der Behandlungen am Gesamtkollektiv (Talus)**

**Abbildung 6** zeigt, dass sich 230 von 370 Patienten (58%) einer MFX unterzogen. Gefolgt wird dies von der BMDCT (13%), dem Allografting (10%), der ACT/ACI (7%), dem Metal-Inlay und der OCT/OATS (jeweils 5%) und an letzter Stelle dem MACT (2%).

Ein Großteil der Patienten liess sich somit mit einem knochenmarkstimulierenden Verfahren wie MFX und BMDCT therapieren (70%, n= 280).

### 3.3.3. KNIEGELENK

Folgende in **Tabelle 50** aufgelisteten Studien erfüllten die Kriterien für die Auswertung des Kniegelenks:

STUDIE	THERAPIE	GRUPPE	N=	ALTER	SCORE	PRÄOP.	SD	POSTOP.	SD	DELTA
BARBER ET AL (BARBER AND IWASKO 2006)	Shaver + MRF	Shaver	30	49	Lysholm	53	kA	86	kA	33
BARBER ET AL (BARBER AND IWASKO 2006)	Shaver + MRF	Shaver + MRF	30	49	Lysholm	50	kA	83	kA	33
BASAD ET AL (BASAD, ISHAQUE ET AL. 2010)	MFX vs MACT	MFX	20	37,5	Lysholm	55	25,5	69	26	14
BASAD ET AL (BASAD, ISHAQUE ET AL. 2010)	MFX vs MACT	MACT	40	33	Lysholm	52	26	92	9	40
BEHRENS ET AL (BEHRENS, BITTER ET AL. 2006)	MACT	MACT	38	35	Lysholm-Gillquist Score	555	23,4	71,1	25,5	15,6
HART ET AL (HART, SAFI ET AL. 2013)	PRP	PRP	50	58,1	Lysholm	58,1	25,5	83,1	18,1	25
HART ET AL (HART, SAFI ET AL. 2013)	PRP	Mesocain	25	58,4	Lysholm	62,3	23,5	65,1	21,3	2,8
KNUTSEN ET AL (KNUTSEN G 2004) (KNUTSEN, DROGSET ET AL. 2007)	MFX vs ACI	MFX	40	31,1	Lysholm	58	3	74	3	16
KNUTSEN ET AL (KNUTSEN G 2004) (KNUTSEN, DROGSET ET AL. 2007)	MFX vs ACI	ACI	40	33,3	Lysholm	56	3	70	3	14
KREUZ ET AL (KREUZ, MULLER ET AL. 2009)	ACI with polymer based Graft	ACI	19	35	Lysholm	55	kA	89	kA	34
LEE ET AL (LEE KB 2012)	MFX + Inj.	MFX + HA + MSC	35	44	Lysholm	48	42-55	78	70-98	30
LEE ET AL (LEE KB 2012)	MFX + Inj.	open technique	35	44	Lysholm	40	35-45	42	35-48	2
LIM ET AL (LIM, BAE ET AL. 2012)	MFX vs OAT vs ACI	MFX	30	32,9	Lysholm	51,2	6,2	85,6	6,8	34,4
LIM ET AL (LIM, BAE ET AL. 2012)	MFX vs OAT vs ACI	OAT	22	30,4	Lysholm	53,2	7,2	84,8	5,5	31,6
LIM ET AL (LIM, BAE ET AL. 2012)	MFX vs OAT vs ACI	ACI	18	25,1	Lysholm	52,4	6,4	84,6	6,1	32,2

STUDIE	THERAPIE	GRUPPE	N=	ALTER	SCORE	PRÄOP.	SD	POSTOP.	SD	DELTA
PANAGOPOULOS ET AL (PANAGOPOULOS, VAN NIEKERK ET AL. 2012)	ACI	ACI	19	32,2	Lysholm	42,4	8	69,4	14,1	27
TAKAHASHI ET AL (TAKAHASHI, TINS ET AL. 2006)	ACI	ACI	49	35,4	Lysholm	50,7	kA	72,3	kA	21,6
TAKAZAWA ET AL (TAKAZAWA, ADACHI ET AL. 2012)	MACT	MACT	13	33,1	Lysholm	63	10,1	89,8	6,2	26,8
TOHYAMA ET AL (TOHYAMA, YASUDA ET AL. 2009)	MACT	MACT	27	kA	Lysholm	60	13,7	89,8	9,5	29,8
VISNA ET AL (VISNA P 2004)	ACI	ACI	25	28,48	Lysholm	47,6	10,71	86,48	8,88	38,88
VISNA ET AL (VISNA P 2004)	ACI	Abrasio n. Johnsen	25	32,3	Lysholm	52,6	11,46	74,48	11,08	21,88

Tabelle 50: Eingeschlossene Studien für die statistische Auswertung: Knie

---

Ausgeschlossen wurde folgenden Studien, da der Lysholm-Score nicht zur klinischen Evaluation angewandt wurde:

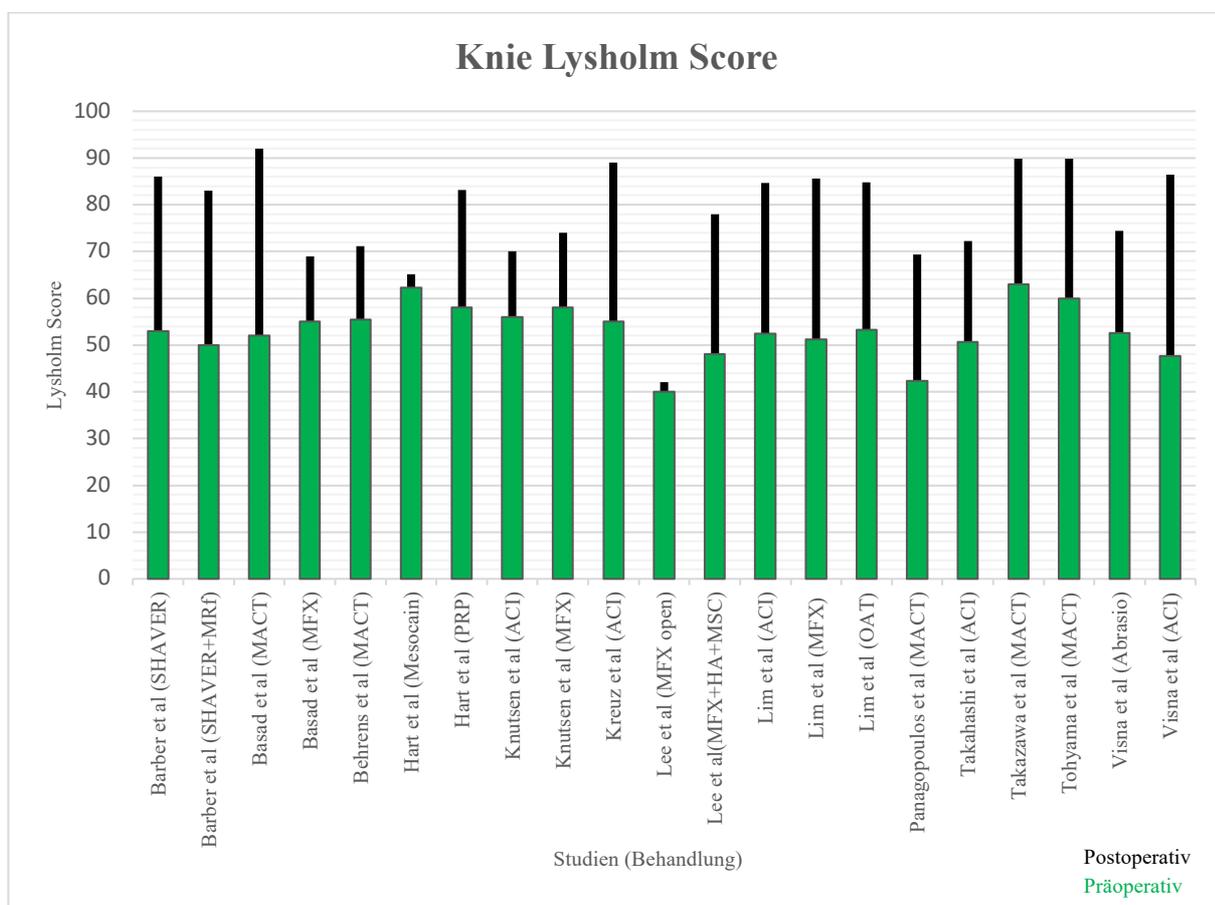
- *Cole et al* (Cole, Farr et al. 2011)
- *Crawford et al* (Crawford, DeBerardino et al. 2012)
- *Ferruzzi et al* (Ferruzzi, Buda et al. 2008)
- *Gudas et al* (Gudas, Stankevicius et al. 2006)
- *Gudas et al* (Gudas, Gudaite et al. 2013)
- *Karataglis et al* (Karataglis, Green et al. 2006)
- *Koulalis et al* (Koulalis, Schultz et al. 2004)
- *Lange et al* (Lange, Follak et al. 2006)
- *Marquass et al* (Marquass, Mahn et al. 2012)
- *Saris et al* (Saris, Vanlauwe et al. 2008)
- *Saris et al* (Saris, Vanlauwe et al. 2009)
- *Saw et al* (Saw, Anz et al. 2013)
- *Spahn et al* (Spahn, Kahl et al. 2008)
- *Spahn et al* (Spahn, Klinger et al. 2010)
- *Stanish et al* (Stanish, McCormack et al. 2013)
- *Van Assche et al* (Van Assche, Staes et al. 2010)
- *Van Assche et al* (Van Assche, Van Caspel et al. 2009)
- *Wondrasch et al* (Wondrasch, Zak et al. 2009)
- *Zaslav et al* (Zaslav, Cole et al. 2009)

Insgesamt wurden in diesen 13 Studien (**Tabelle 51**) 631 Patienten untersucht. Das Durchschnittsalter lag bei 38,11 Jahren (Range: 18 – 76) und die Patienten wurden nach durchschnittlich 32,90 Monaten nachuntersucht (Range: 6– 126 Monate). Die Geschlechterverteilung war wie folgt: 59% (n=352) Männer, 41% (n=245) Frauen. Die Größe der Läsion betrug durchschnittlich 404,22 mm<sup>2</sup> (Range: 100-1.500). Wurden Angaben zur Defektlokalisierung gemacht, so befanden sich 67% am medialen Femurkondylus, 22% am lateralen Femurkondylus und 12% Patellar.

STUDIE	THERAPIE	PATIENTEN	ALTER	MÄNNER	FRAUEN	FU	RECHTS	LINKS	MEDIA-L	LATERAL	PATELLAR	TRAUMA	GRÖßE
BARBER ET AL (BARBER AND IWASKO 2006)	Shaver + MRF	30	49	28	32	19	20	40	k,A,	k,A,	k,A,	k,A,	k,A,
BARBER ET AL (BARBER AND IWASKO 2006)	Shaver + MRF	30	49	k,A,	k,A,	19			k,A,	k,A,	k,A,	k,A,	k,A,
BASAD ET AL (BASAD, ISHAQUE ET AL. 2010)	MFX	20	37,5	17	3	k,A,	k,A,	k,A,	k,A,	k,A,	4	11	k,A,
BASAD ET AL (BASAD, ISHAQUE ET AL. 2010)	MFX	40	33	25	15	k,A,	k,A,	k,A,	k,A,	k,A,	11	27	k,A,
BEHRENS ET AL (BEHRENS, BITTER ET AL. 2006)	MACT	38	35	19	19	34,5	k,A,	k,A,	16	10	k,A,	k,A,	480
HART ET AL (HART, SAFI ET AL. 2013)	PRP	50	58,1	29	21	12	28	22	22	11	k,A,	k,A,	k,A,
HART ET AL (HART, SAFI ET AL. 2013)	PRP	25	58,4	13	12	12	14	11	9	7	k,A,	k,A,	k,A,
KNUTSEN ET AL (KNUTSEN G 2004) (KNUTSEN, DROGSET ET AL. 2007)	MFX vs ACI	40	31,1	24	16	24	k,A,	71	71	9	k,A,	52	450
KNUTSEN ET AL (KNUTSEN G 2004) (KNUTSEN, DROGSET ET AL. 2007)	MFX vs ACI	40	33,3	24	16	24	k,A,				k,A,		510
KREUZ ET AL (KREUZ, MULLER ET AL. 2009)	ACI	19	35	8	11	48	k,A,	k,A,	14	2	3		400
LEE ET AL (LEE KB 2012)	MFX + Inj.	35	44	16	19	24,5	k,A,	k,A,	k,A,	k,A,	k,A,	k,A,	k,A,
LEE ET AL (LEE KB 2012)	MFX + Inj.	35	44	20	15	24,5		k,A,	k,A,	k,A,	k,A,	k,A,	k,A,
LIM ET AL (LIM, BAE ET AL. 2012)	MFX	30	32,9	17	12	68,4	k,A,	k,A,	23	7	k,A,	k,A,	277
LIM ET AL (LIM, BAE ET AL. 2012)	OAT vs ACI	22	30,4	12	10	68,4	k,A,	k,A,	19	3	k,A,	k,A,	275
LIM ET AL (LIM, BAE ET AL. 2012)	ACI	18	25,1	10	8	68,4	k,A,	k,A,	13	3	k,A,	k,A,	284
PANAGOPOULOS ET AL (PANAGOPOULOS, VAN NIEKERK ET AL. 2012)	ACI	19	32,2	15	4	37,5	12	7	7	10	5		654
TAKAHASHI ET AL (TAKAHASHI, TINS ET AL. 2006)	ACI	49	35,4	35	14	k,A,	k,A,	k,A,	k,A,	k,A,	k,A,	k,A,	k,A,
TAKAZAWA ET AL (TAKAZAWA, ADACHI ET AL. 2012)	MACT	14	33,1	6	8	60	4	10	8	3	5	11	340
TOHYAMA ET AL (TOHYAMA, YASUDA ET AL. 2009)	MACT	27	k,A,	k,A,	k,A,	24	k,A,	k,A,	16	5	6	19	320
VISNA ET AL (VISNA P 2004)	ACI	25	28,48	18	7	12	k,A,	k,A,	16	5	6	20	408
VISNA ET AL (VISNA P 2004)	ACI	25	32,3	16	3	12	k,A,	k,A,	17	6	5	23	336
GESAMT		631	38,11	352	245	32,90	78	90	251	81	45	163	404,22
IN PROZENT				59%	41%		44%	56%	67%	22%	12%	85%	

Tabelle 51: Demographische Auswertung aller in die Statistik eingeschlossene Studien: *Talus. k.A. = keine Angaben*

Um eine Aussage über den Behandlungserfolg und somit die Vergleichbarkeit der Studien zu tätigen, wurden die prä- und postoperativen Lysholm-Score Werte und die Differenz zwischen post-und präoperativer Lysholm-Score ( $\Delta$ ) verglichen und anhand von Diagrammen dargestellt (**Abbildung 7**).



**Abbildung 7: Prä- und postoperativer Lysholm-Score (Knie)**

Aus dem Diagramm in **Abbildung 7** ist ersichtlich, dass die präoperativen Ausgangswerte des Lysholm Score großen Schwankungen unterlegen sind. Die Werte variieren in einem Bereich zwischen 40 und 62. Den kleinsten präoperativen Lysholm-Score fand sich in der Studie von *Lee*

---

*et al* (Lee KB 2012) in der Subgruppe „MFX offen“. Den höchsten Score notierte die Arbeitsgruppe *Hart et al* (Hart, Safi et al. 2013) (PRP).

Den höchsten postoperativen Score erreichten *Basad et al* (Basad, Ishaque et al. 2010) in der MACT Gruppe. *Lee et al* (Lee KB 2012) hingegen zeigten in der „MFX offen“ Subgruppe den niedrigsten Wert.

Zum weiteren Vergleich der relevanten Studien diente die Ermittlung der Differenz ( $\Delta$ ) zwischen post- und präoperativem Lysholm-Score, welche ebenfalls in einem Balkendiagramm dargestellt wurde. Um eine Aussage über den Behandlungserfolg einer Therapie tätigen zu können, wurde im Studienprotokoll folgende Prämisse festgelegt:

*Je höher  $\Delta$ , desto höher der wahrscheinliche Therapieerfolg.*

Ein hohes  $\Delta$  ist gleichzusetzen mit einer höheren Verbesserung des präoperativen Befundes. Ein niedriges  $\Delta$  kennzeichnet somit einen schlechteren Therapieerfolg (**Abbildung 8**).

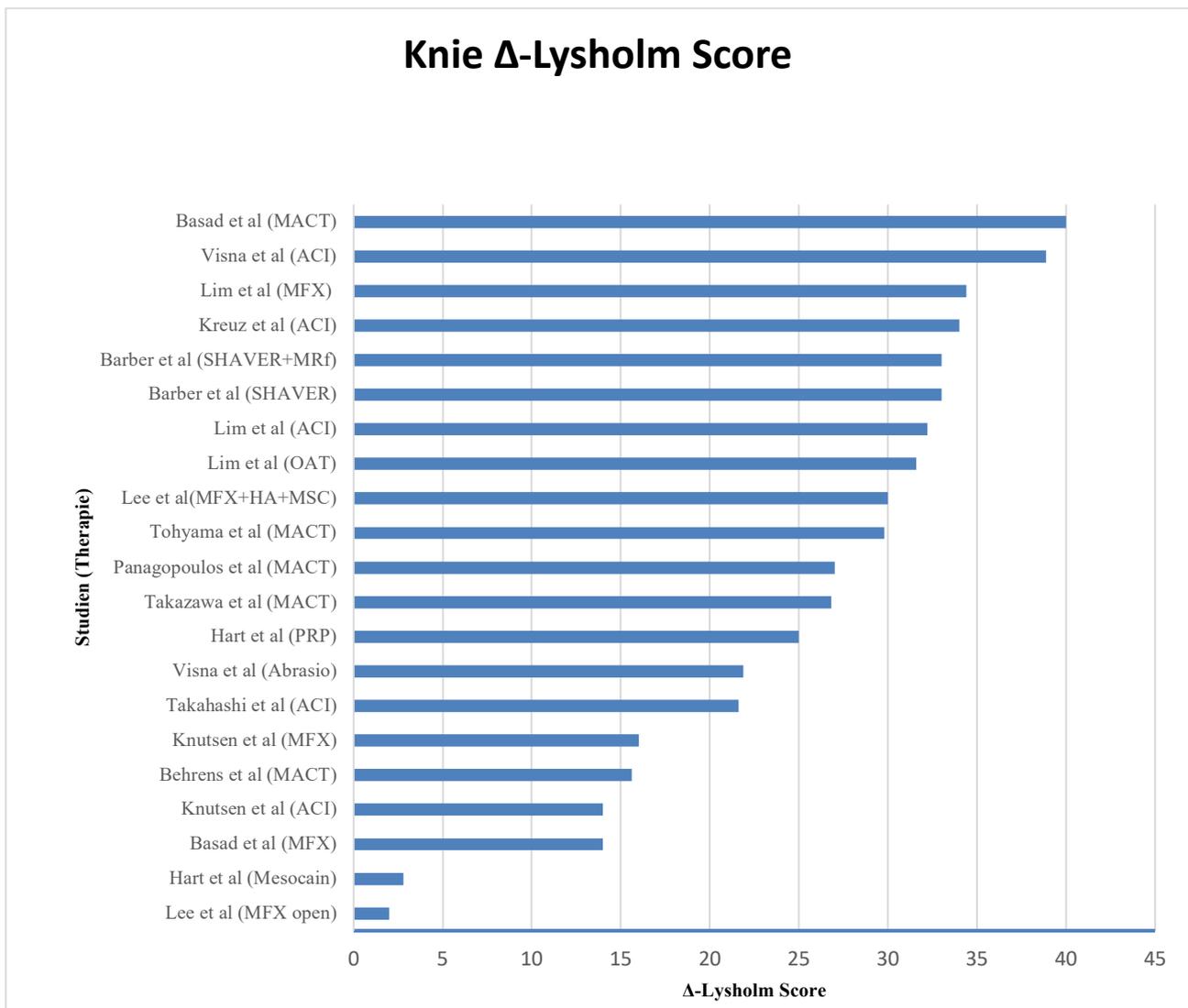


Abbildung 8:  $\Delta$ -Lysholm-Score (Knie)

Nach Auswertung von **Abbildung 8** zeigte sich das höchste  $\Delta$  (40 Punkte) im Patientenkollektiv von *Basad et al* (Basad, Ishaque et al. 2010) (MACT-Gruppe). Sie behandelten in ihrer RCT Studie Patienten anhand einer MACT und verglichen sie mit der MFX.

*Visna et al* (Visna P 2004) erreichten nach ACI eine Verbesserung ( $\Delta$ ) von 38,8 Punkten (OCL Größe: 408mm<sup>2</sup>). Anschliessend folgen die Arbeitsgruppen um *Lim et al* (Lim, Bae et al. 2012) (MFX, OCL Größe: 277mm<sup>2</sup>;  $\Delta$ : 34,4), *Kreuz et al* (Kreuz, Muller et al. 2009) (ACI, OCL Größe: 400mm<sup>2</sup>;  $\Delta$ : 34) und *Barber et al* (Barber and Iwasko 2006) (Debridement+ MRT  $\Delta$ : 33).

---

Ähnliche Ergebnisse zeigten *Lim et al* (Lim, Bae et al. 2012) für beide Vergleichsgruppen (ACI, OCL Größe: 284mm<sup>2</sup>;  $\Delta$ : 32,2; OAT, OCL Größe: 275mm<sup>2</sup>;  $\Delta$ : 31,6) sowie *Lee et al* (Lee KB 2012) (MFX+ HA + MSC,  $\Delta$ : 30) und *Tohyama et al* (Tohyama, Yasuda et al. 2009) (MACT, OCL Größe: 320mm<sup>2</sup>;  $\Delta$ : 29,8).

Das niedrigste  $\Delta$  zeigten die Studien von *Lee et al* (Lee KB 2012) (offene MFX,  $\Delta$ : 2,8) sowie *Hart et al* (Hart, Safi et al. 2013) (Mesocain als Placebo,  $\Delta$ : 2).

Die restlichen eingeschlossenen Studien liegen in einer Range von  $\Delta$  14 - 27.

Auffällig war die Beobachtung, dass die Studien (n=4) mit dem höchsten  $\Delta$  jeweils ein jüngeres Patientenkollektiv als das Gesamtkollektiv vorzeigten. Im Schnitt zeigten sich die Probanden der Arbeitsgruppen *Basad et al* (Basad, Ishaque et al. 2010), *Visna et al* (Visna P 2004), *Lim et al* (Lim, Bae et al. 2012) sowie *Kreuz et al* (Kreuz, Muller et al. 2009) knapp 3- 10 Jahre jünger im Vergleich zum Gesamtkollektiv. Bei schlechteren Ergebnissen (= niedrigeres  $\Delta$ ) wie *Lee et al* (Lee KB 2012) und *Hart et al* (Hart, Safi et al. 2013) ist ein höheres Durchschnittsalter (44 J bzw. 58,4 Jahre) zu beobachten. Aussagen zur Läsionsgröße und Traumassoziaton wurden in diesen Studien keine gemacht und sind somit auch in dieser Tabelle nicht enthalten.

Anhand dieser gewonnen Informationen, konnten mit den erstellten Daten aus **Abbildung 9** sowie **Tabelle 52** weitere Aussagen zu den einzelnen Therapien getroffen werden.

STUDIE	GRUPPE	N=	ALTER	PRÄOP	POSTOP	DELTA	GRÖßE	MEDIAL	TRAUMA %
BARBER ET AL (BARBER AND IWASKO 2006)	Shaver	30	49	53	86	33	kA	kA	20
BARBER ET AL (BARBER AND IWASKO 2006)	Shaver + MRF	30	49	50	83	33	kA	kA	kA
BASAD ET AL (BASAD, ISHAQUE ET AL. 2010)	MACT	40	33	52	92	40	270	kA	kA
BASAD ET AL (BASAD, ISHAQUE ET AL. 2010)	MFx	20	37,5	55	69	14	110	kA	kA
BEHRENS ET AL (BEHRENS, BITTER ET AL. 2006)	MACT	38	35	55,5	71,1	15,6	408	16	kA
HART ET AL (HART, SAFI ET AL. 2013)	PRP	50	58,1	58,1	83,1	25	kA	22	kA
HART ET AL (HART, SAFI ET AL. 2013)	Mesocain	25	58,4	62,3	65,1	2,8	kA	9	kA
KNUTSEN ET AL (KNUTSEN, DROGSET ET AL. 2007) (KNUTSEN G 2004)	MFx	40	31,1	58	74	16	450	35	65
KNUTSEN ET AL (KNUTSEN, DROGSET ET AL. 2007) (KNUTSEN G 2004)	ACI	40	33,3	56	70	14	510	36	65
KREUZ ET AL (KREUZ, MULLER ET AL. 2009)	ACI	19	35	55	89	34	400	14	kA
LEE ET AL (LEE KB 2012)	MFx + HA + MSC	35	44	48	78	30	kA	kA	kA
LEE ET AL (LEE KB 2012)	open technique	35	44	40	42	2	kA	kA	kA
LIM ET AL (LIM, BAE ET AL. 2012)	MFx	30	32,9	51,2	85,6	34,4	277	23	kA
LIM ET AL (LIM, BAE ET AL. 2012)	ACI	18	25,1	52,4	84,6	32,2	284	13	kA
LIM ET AL (LIM, BAE ET AL. 2012)	OAT	22	30,4	53,2	84,8	31,6	275	19	kA
PANAGOPOULOS ET AL (PANAGOPOULOS, VAN NIEKERK ET AL. 2012)	MACT	19	32,2	42,4	69,4	27	654	7	kA
TAKAHASHI ET AL (TAKAHASHI, TINS ET AL. 2006)	ACI	49	35,4	50,7	72,3	21,6	kA	kA	kA

STUDIE	GRUPPE	N=	ALTER	PRÄOP	POSTOP	DELTA	GRÖßE	MEDIAL	TRAUMA %
TAKAZAWA ET AL (TAKAZAWA, ADACHI ET AL. 2012)	MACT	14	33,1	63	89,8	26,8	340	8	78,57
TOHYAMA ET AL (TOHYAMA, YASUDA ET AL. 2009)	MACT	27	kA	60	89,8	29,8	320	16	70,37
VISNA ET AL (VISNA P 2004)	ACI	25	28,48	47,6	86,48	38,88	408	16	80
VISNA ET AL (VISNA P 2004)	Abrasio n. Johnsen	25	32,3	52,6	74,48	21,88	336	17	92
<b>GESAMT</b>		<b>631</b>	<b>37,86</b>	<b>53,14</b>	<b>78,07</b>	<b>24,93</b>	<b>354,48</b>		

Tabelle 52: Demographische Auswertung aller eingeschlossenen  $\Delta$ -Lysholm ScoreStudien (Knie)

---

Nach Auswertung der Daten aus **Tabelle 52** ist ersichtlich, dass Patienten nach MFX + PRP (Guney, Akar et al. 2015), welche postoperativ das höchste  $\Delta$  vorzeigen, durchschnittlich 3,5 Jahre (38,5, MW aller Studien: 34,96) älter waren als das Gesamtkollektiv. Des Weiteren wurde in 68,42% der Fälle ein Trauma als Auslöser der Knorpelläsion festgestellt. Zur Größe des OCL wurden keine relevanten Informationen gemacht. Betrachtet man jedoch die Patienten der Arbeitsgruppe um Lee et al (Kyung Tai Lee 2010) mit dem kleinsten  $\Delta$  so fällt auf, dass die Patienten mit 39 Jahren ebenfalls knapp 4 Jahre älter waren als das Gesamtkollektiv.

Auffällig ist hier, dass ein Großteil der eingeschlossenen Studien keine Angaben zu Grundinformationen wie Patientenalter, OCL Größe und Traumavorgeschichte machen. Insofern kann aus **Tabelle 52** keine weitere Aussage bezüglich Demographie in der statistischen Auswertung getroffen werden.

**Tabelle 53** und **Abbildung 9** stellen den Delta-Score der Gesamtkollektive der Therapien dar. Anhand der beiden Diagramme kann man Rückschlüsse auf das Ansprechen der Therapien im Vergleich zu anderen Behandlungsverfahren ziehen. Es wurden alle Studien zusammengelegt, die sich auf die gleiche Therapie bezogen.

In dieser Arbeit scheinen die OAT, das Debridement, die MACT und die ACI die besten Ergebnisse hervorzurufen. Die schlechtesten Ergebnisse erzielten die PRP und die MFX. Jedoch muss man dieses Ergebnis relativieren, da die verschiedenen Gruppen nicht die gleiche Anzahl an Patienten umfassten.

THERAPIE	STUDIEN	N	Δ
OAT	1	22	26,8
ACI	7	195	25
DEBRI	2	60	33
MACT	3	79	28,34
PRP	1	50	25
MFX	6	200	19,2
MEVICAIN	1	25	2,8
GESAMT	21	631	22,66

Tabelle 53: Anzahl der Therapien am Gesamtkollektiv (Knie)

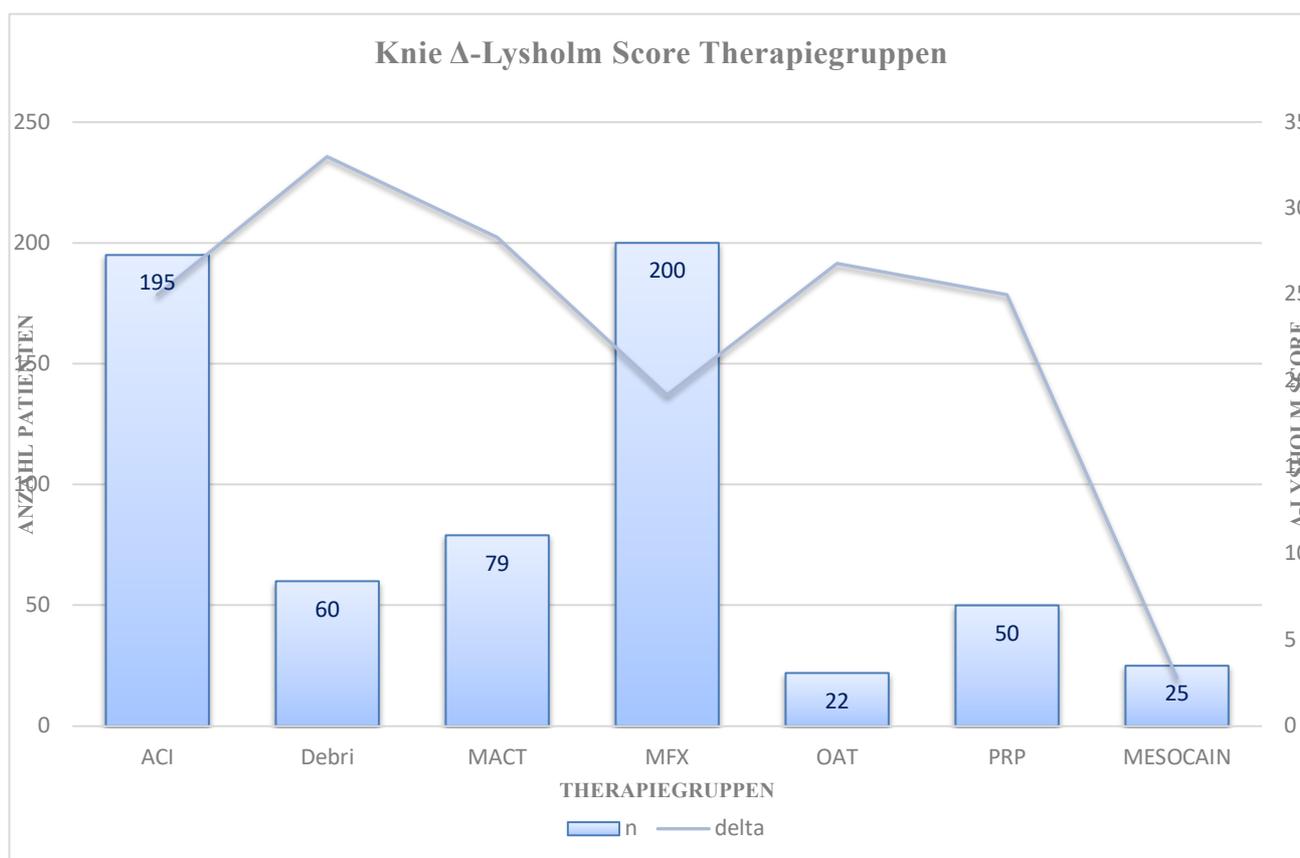


Abbildung 9: Δ-Lysholm Score im Verhältniss zum Gesamtkollektiv (Knie)

---

Anhand von **Abbildung 9** lassen sich Rückschlüsse auf das Ansprechen der Therapien im Vergleich zu anderen Behandlungsverfahren ziehen.

Beobachtet wurden die höchsten Scores ( $\Delta$ ) für die OAT ( $\Delta$ :32,2), ACI (30,53) sowie Debridement (29,29). Ein kleineres  $\Delta$  (19,28) zeigte vor allem die MFX, obwohl sie den grössten Anteil an Patienten (n=160) repräsentierte.

Jüngere Patienten (<38 Jahre) zeigen im Lysholm bessere Ergebnisse als ältere Patienten. Gute Ergebnisse konnten bei grösseren Läsionen (408 mm<sup>2</sup>; ACI) sowie mittelgrosse Läsionen (270mm<sup>2</sup>, MACT) beobachtet werden. Auffällig ist, dass grössere Schäden bevorzugt mit einer ACI therapiert wurden.

Aus **Abbildung 9** und **Abbildung 10** ließe sich schlussfolgern, dass die OAT und die ACI die besten Ergebnisse hervorrufen. Jedoch macht die OAT mit nur n=22 Patienten lediglich 3,48% des Gesamtkollektives aus (**Abbildung 10**). Die ACI war mit n=133 Patienten (21%) die am dritthäufigsten vertretende Gruppe. Die MFX machte mit knapp 32 % den grössten Anteil aus. Jedoch zeigten sich hier im Vergleich mässige Outcomes ( $\Delta$ :19,28).

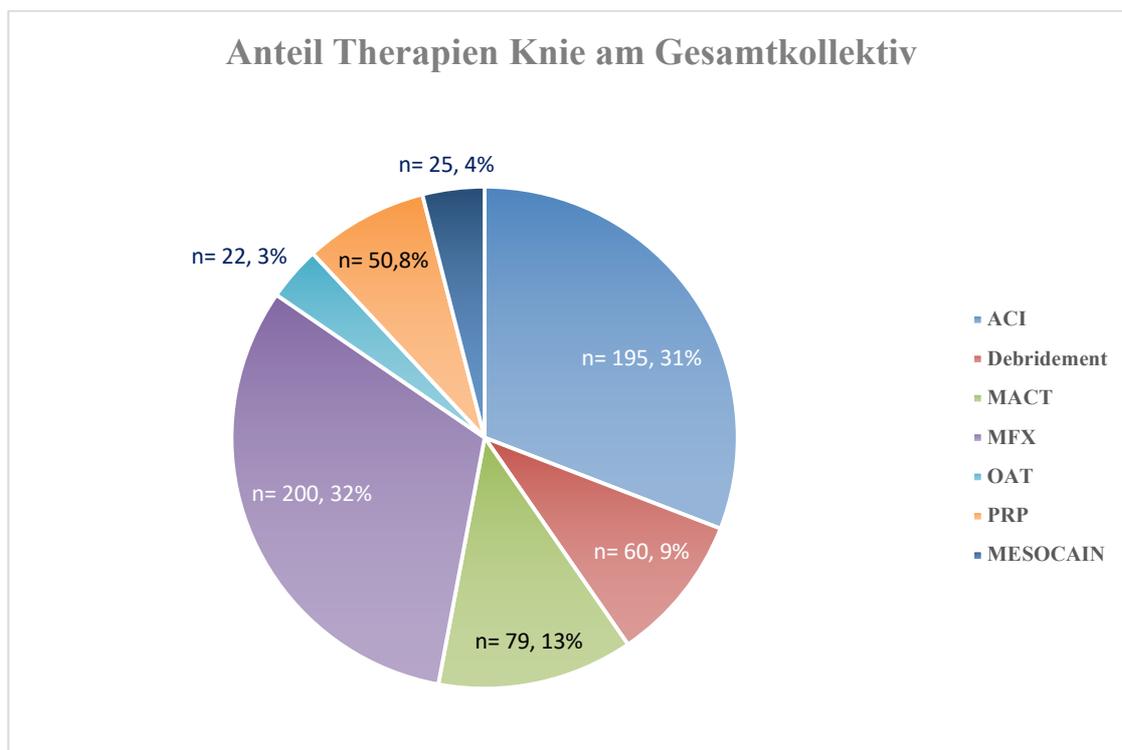


Abbildung 10: Anteil der Behandlungen am Gesamtkollektiv (Knie)

## 4. DISKUSSION

### 4.1. TALUS

Eine der wichtigsten Erkenntnisse dieser Arbeit war, dass in Betrachtung des Gesamtkollektivs die besten Ergebnisse durch knochenmarstimulierende Verfahren wie die Mikrofrakturierung und die BMDCT erzielt wurden. Beide Prozeduren gehen mit einer One-Step Arthroskopie einher und werden minimal-invasiv durchgeführt. Dies führt zu einer geringeren Anzahl an Nebenwirkungen und einem günstigen Kosten-Nutzen Profil und geht mit einer einfachen Handhabung einher. Diese Beobachtung wurde ebenfalls in der systematischen Übersichtsarbeit von *Zengerink et al* (Zengerink, Struijs et al. 2010) gemacht.

Die arthroskopische „one-step“ Technik mit zeitgleicher Stammzellinjektion (beispielsweise aus dem Beckenkamm) zeigt sich vielversprechend in der Therapie der Knorpelläsionen am Talus. Nach 2 Jahren ermöglicht sie zufriedenstellende, klinisch messbare Ergebnisse (Giannini, Buda et al. 2009). Das „*Repair-Tissue*“ ist dabei dem gesunden hyalinen Knorpelgewebe ähnlich (Giannini, Buda et al. 2009). *Cadossi et al* (Cadossi, Buda et al. 2014) sowie auch *Battaglia et al* (Battaglia, Rimondi et al. 2011) konnten postoperative Verbesserungen aller erfassten klinischen Scores zeigen. *Cadossi et al* (Cadossi, Buda et al. 2014) untersuchte zusätzlich in einer Kontrollgruppe die postoperativ durchgeführte biophysikale Stimulation der Stammzellen. Die Autoren kamen zum Schluss, dass eine zusätzliche biophysikale Stimulation nach BMDCT eine weitere Option für die Behandlung von OCLT sei. Dabei sollte die Therapie (mit PEMF) unmittelbar nach der Operation stattfinden, um somit das klinische Ergebnis zu verbessern. *Battaglia et al* (Battaglia, Rimondi et al. 2011) konnte zusätzlich anhand eines T2-Mapping des RT zeigen, dass das Knorpelgewebe Ähnlichkeiten mit hyalinem Knorpel hatte und durchschnittlich 72% der reparierten Läsionsfläche bedeckte.

Insofern ist dieser Übersichtsarbeit nach die BMDCT bei Patienten mit OCL (Outerbridge Grad III und IV) aufgrund der Vorteile der One-Step Technik und des neu entstandenen hyalinen Knorpelgewebes zu empfehlen.

Die Mikrofrakturierung wird aktuell zusammen mit dem Debridement in der Literatur als „first-line“ Therapie für Knorpelschäden bis zu einem Durchmesser von 15mm empfohlen (Zengerink, Struijs et al. 2010). Dennoch behaupten *Jung et al* (Jung, Carag et al. 2011) in ihrer Arbeit, dass eine Mikrofrakturierung unabhängig von der Läsionsgröße eine erfolgreiche Behandlungsmethode für zystische OCL sei. Die Vorteile der arthroskopischen Mikrofrakturierung sind eine schnelle Heilung, hohe Erfolgsrate, niedrige Morbidität und ein optimales Kosten-Nutzen-Verhältnis (Zengerink, Struijs et al. 2010). *Guney et al* (Guney, Akar et al. 2015) konnten in ihrer randomisierten Studie zeigen, dass Patienten deutlich von einer postoperativen PRP-Injektion profitieren können. PRP-Injektionen ermöglichen eine bessere funktionelle Erholung, welche psychologische, physische und wirtschaftliche Vorteile mit sich bringen kann. Die Entnahme und Aufbereitung des Plasma und anschließende Injektion ist dabei laut Autoren relativ einfach und kostengünstig, so dass diese Methode bei Patienten nach MFX leicht anzuwenden ist.

Der entstandene Reparaturknorpel nach MFX im Kniegelenk wurde bisher in der Literatur als „fibrocartilaginös“ (Bartlett W 2005, Giannini, Buda et al. 2008) und nach MACT als „hyalinartig“ beschrieben. Der größte Unterschied zwischen beiden Knorpelqualitäten ist, dass der fibröse Knorpel nicht die vorteilhaften biochemischen Eigenschaften des ursprünglichen hyalinen Knorpels besitzt und somit qualitativ nicht hochwertig ist. Genau diesen Effekt wollten *Apprigh et al* (Apprigh, Trattinig et al. 2012) in ihrer Studie untersuchen. Sie konnten anhand einer radiologischen Beurteilung diese histologischen Untersuchungen in-vivo bestätigen und berichten über zwei verschiedene Knorpelgewebe nach MFX und MACT. Des Weiteren zeigten sie, dass 60% ihrer Patienten 4 Jahre nach MFX hervorragende oder gute und 40% schlechte oder ausreichende Resultate zeigten. Nach der MACT Behandlung lag diese Verteilung bei 70% und 30%.

*Park et al* (Park and Lee 2015) gingen der Fragestellung nach, ob die Mikrofrakturierung bei Osteochondralen Läsionen bessere Ergebnisse als bei Chondralen Läsionen hervorbringt. Sie konnten zeigen, dass diese Therapieoption bei beiden Läsionen mit unterschiedlicher Pathogenese (Chondral vs. Osteochondral) und Ätiologie (Traumatisch vs. Degenerativ) zu gleich guten Resultaten führt. Des Weiteren brachte die Studie hervor, dass das Alter bei kleinen und mittelgroßen OCL keinen Einfluss auf das klinische Outcome zu haben scheint.

Ebenfalls gute Ergebnisse erzielten *Lee DH et al* (Lee DH 2012) bei ihren Patienten nach MFX. Sie konnten dabei keine Unterschiede zwischen früher und später Vollbelastung finden und empfehlen deshalb die frühe Vollbelastung bei Patienten nach MFX bei kleinen und mittelgroßen OCL.

Osteochondrale Transplantationen bei OCL am Talus zeigen in der Literatur ebenfalls gute Ergebnisse (Sammarco GJ 2002). Die erste Osteochondrale Transplantation mit Grafting aus dem anterioren und distalen Anteil der Tibia wurde von *Sammarco et al* (Sammarco GJ 2002) beschrieben. Der Vorteil des Verfahrens in dieser Studie, welcher auch von *Kreuz et al* (Kreuz, Steinwachs et al. 2006, Kreuz, Lahm et al. 2008) beobachtet wurde, ist eine nicht vorhandene Morbidität des gesunden Kniegelenks, aus welchem bisweilen der Graft entnommen wurde. Die Autoren konnten im Nachhinein bestätigen, dass die Patienten mit dritt- und viertgradigem Knorpelschaden deutlich von dieser Therapie profitieren können. Da die Therapie jedoch deutlich invasiver als eine Arthroskopie ist, wird sie nur bei Patienten empfohlen, bei denen bereits eine ASK Behandlung fehlgeschlagen ist.

Die MACT-Behandlung wurde bereits im MFX-Teil von *Apprich et al* (Apprich, Trattinig et al. 2012) beschrieben. Anzumerken ist, dass es sich bei dieser Therapie um eine „2-Step“ ASK Behandlung handelt, was von Nachteil sein kann. Da nur 1 Studie in die statistische Auswertung aufgenommen wurde, konnten keine genaueren Aussagen zu dieser Therapie getätigt werden.

Weiterhin sei im Rahmen dieser Diskussion auf die ACT eingegangen, welche aufgrund des recht hohen präoperativen AOFAS Scores nur eine geringe Verbesserung (des Scores) vorzeigen konnte. Die ACT wird aktuell bei Patienten mit OCL ab 1cm<sup>2</sup> ohne Zeichen von generalisierter Arthritis durchgeführt (Zengerink, Struijs et al. 2010). Aus der in die systematischen Übersicht eingeschlossenen Studie von *Lee et al* (Kyung Tai Lee 2010) lässt sich wenig an wertvoller Information extrahieren. Alle Probanden zeigten signifikante Verbesserungen der klinischen Outcomes. *Lee et al* (Kyung Tai Lee 2010) empfehlen aufgrund der Morbidität zudem keine second-look ASK zur Beurteilung des Knorpels, sondern verweisen auf eine postoperative MRT-Evaluation.

Als letzte Therapie sei noch die Behandlung von *van Bergen et al* (C. J. A. van Bergen, van et al. 2013) erwähnt. Es wurden Patienten, welche bisher arthroskopisch nicht erfolgreich behandelt

werden konnten, anhand eines Oberflächenersatzes therapiert. Da diese Behandlung recht neu ist, fällt die Studienlage noch recht gering aus. Jedoch sind die Autoren davon überzeugt, dass sich diese Behandlungsmethode bei Patienten mit bereits fehlgeschlagener Therapie vielversprechend zeigt.

Bevor es zur Diskussion „Kniegelenk“ und „Allgemein“ übergeht, sei an dieser Stelle noch auf das Allografting eingegangen. Die Studien zeigten (zusammen mit ACI) die schlechtesten Ergebnisse. Es ist der weiterhin hohen Anzahl an Failures (bis zu 50%) geschuldet, dass diese Therapie als eine der letzten Optionen infrage kommt. Die Autoren (Jeng, Kadakia et al. 2008, Berti, Vannini et al. 2013) empfehlen sie jedoch nach fehlgeschlagener operativer Therapie und vor einer möglichen Gelenkversteifung.

#### **4.2. KNIEGELENK**

Nach Analyse des Gesamtergebnisses und der jeweils erstellten Statistiken bleibt die Erkenntnis, dass für die Behandlung von Knorpelschäden am Kniegelenk eine Empfehlung für die „beste Therapie“ nicht eindeutig ausgesprochen werden kann.

Obwohl im Rahmen der Auswertung auf alle verwertbaren Informationen wie Patientencharakteristika sowie Einteilung der Pathologien und Symptome eingegangen wird, bleibt die Entscheidung, welche Therapie für welchen Patienten indiziert ist, weiterhin beim Operateur selbst. Eine evidenz-basierte Empfehlung im Rahmen dieser Arbeit ist aufgrund der starken Heterogenität der Studien nicht möglich. Dennoch ist es möglich, einige wichtige Korrelationen zu erkennen und Schlussfolgerungen basierend auf der aktuell verfügbaren Studienlage zu ziehen.

Als Ergebnis dieser Arbeit scheinen das Debridement, die OAT sowie die ACI aktuell die besten Therapien darzustellen. Diese Therapien unterscheiden sich jedoch erheblich in der Anwendung der jeweiligen Technik sowie Pathogenese des zu therapierenden Knorpelschadens.

Fokale, symptomatische drittgradige oder viertgradige Knorpelschäden am Kniegelenk stellen die Operateure weiterhin vor große Schwierigkeiten. Diese Übersichtsarbeit konnte zwei groß

angelegte Studien von *Saris et al* (Saris, Vanlauwe et al. 2008) und *Knutsen et al* (Knutsen G 2004) identifizieren, welche der Fragestellung, ob bei dieser Art von fokalen Knorpelschäden eher eine minimalinvasive (Mikrofrakturierung) oder eine zweistufige Therapie in Form einer autologen Chondrozyten Transplantation indiziert ist, nachgingen. Es sei erwähnt, dass sich beide randomisiert kontrollierte Studien sehr in ihrer Fragestellung, Studiendesign, Methodik und Demographie ähnelten.

*Saris et al* (Saris, Vanlauwe et al. 2008) berichten nach einem Follow-up nach 18 Monaten über ein besseres klinisches Outcome bei Patienten nach einer Chondrozyten-Transplantation. Diese Beobachtungen bestätigten sich ebenfalls in ihrem 36-monatigen Follow-up (Saris, Vanlauwe et al. 2009).

*Van Assche et al* (Van Assche, Van Caspel et al. 2009, Van Assche, Staes et al. 2010) untersuchten im Rahmen ihrer Studien ausgewählte Patienten aus dem Gesamtkollektiv der Studie von *Saris et al* (Saris, Vanlauwe et al. 2008). Im 2 Jahres-FU zeigten bei Gruppen ähnliche Aktivitätslevel und Ergebnisse bezüglich Sportwiederaufnahme. Diese Beobachtung war laut Autoren überraschend, da die regelhafte Implantation der Chondrozyten eine Arthrotomie des Gelenkes erforderte (Van Assche, Van Caspel et al. 2009).

*Vanlauwe et al* (Vanlauwe, Saris et al. 2011) aus der Arbeitsgruppe um *Saris et al* (Saris, Vanlauwe et al. 2008) kamen zu dem Ergebnis, dass der Zeitfaktor in der Behandlung von Knorpelschäden eine wichtige Rolle spielt. Die CCI/ACI kann umso bessere Ergebnisse vorzeigen, je kürzer die Dauer von erster Symptomatik bis zur operativen Versorgung ist. Betrifft diese Zeit weniger als 3 Jahre, können Patienten mehr von einer CCI/ACI als von einer MFX profitieren. Des Weiteren sei noch kurz Bezug auf die „Failure“ Inzidenz genommen. Zwischen beiden Gruppen konnte im letzten Follow-Up kein signifikanter Unterschied beobachtet werden. „Failures“ nach Mikrofrakturierung tendieren im Vergleich dennoch etwas früher aufzutreten. Zudem zeigen Frauen für beide Therapiegruppen höhere Quoten auf. Eine Korrelation mit dem Alter bestand nicht.

In ihrer großangelegten RCT Studie heben *Knutsen et al* (Knutsen G 2004, Knutsen, Drogset et al. 2007) hervor, dass beide Therapiegruppen nach 24 und 60 Monaten Nachuntersuchung keine signifikanten Unterschiede bei Patienten mit Outerbridge Grad 3 oder 4 Knorpelschaden

aufzeigen. Des Weiteren waren aus der histologischen Beurteilung ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden induzierten „*Repair-Tissue*“ ersichtlich. Die Autoren konnten jedoch zeigen, dass jüngere und aktivere Patienten in beiden Gruppen bessere Ergebnisse vorzeigten. Keine Korrelation konnte zwischen histologisch beurteilter Knorpelqualität sowie klinischem Outcome gezeigt werden. Bei rund einem Drittel der Patienten konnten bei beiden Behandlungen mittels Röntgenbildgebung frühe Anzeichen einer Osteoarthritis gezeigt werden. Schlussfolgernd erwähnen die Autoren, dass die MFX weiterhin aufgrund der wenig invasiven Technik für kleine, mediale und laterale Schäden angewandt werden soll und sehen die ACI als Second-Line Therapie für hauptsächlich größere Chondrale Defekte.

Weitere Studien zum Thema Chondrozyten- oder Osteochondrale Transplantationen sowie Knochenmarkstimulierende Verfahren bei Chondralen Defekte fanden sich bei *Visna et al* (Visna P 2004) sowie *Lim et al* (Lim, Bae et al. 2012). *Visna et al* (Visna P 2004) kamen zum Entschluss, dass Patienten mit Noyes-Stabler Grad IIIa und IIIb im Vergleich zu einer Abrasio (nach Johnsen) deutlich von einer ACI bei vielschichtigen Knorpeldefekten profitieren können. Sie sprechen eine Empfehlung für die ACI bei Chondralen Läsionen Grad 3A/3B bei Patienten unter 50 Jahren sowie einer Läsionsgröße von  $> 2\text{cm}^2$  aus.

*Lim et al* (Lim, Bae et al. 2012) hingegen schlussfolgern nach ihrer 5-jährigen Follow-Up Studie, dass die Mikrofrakturierung aufgrund der einfachen und günstigen Anwendbarkeit weiterhin einer ACI oder einer OAT bei fokalen Knorpeldefekten vorgezogen werden sollte. Diese Annahme basiert jedoch auf der Beobachtung, dass keine der drei Therapien einen Vorteil gegenüber den anderen untersuchten Techniken hatte.

*Ferruzzi et al* (Ferruzzi, Buda et al. 2008) stellte fest, dass die ACI per Arthroskopie bessere Ergebnisse als die offene Prozedur hervorbringt. Das Hyaluronsäure Scaffold ermöglicht hierbei aufgrund seiner adhäsiven Eigenschaften eine minimal-invasive Implantation. Hierdurch können auf Arthrotomien sowie auf periosteale Flaps in Zukunft verzichtet werden.

Eine weitere Studie fand sich bei *Zaslav et al* (Zaslav, Cole et al. 2009). Sie empfehlen die ACI bei Patienten mit bereits fehlgeschlagener minimal-invasiver MFX Therapie und mittleren bis großen Knorpelschäden.

*Panagopoulos et al* (Panagopoulos, van Niekerk et al. 2012) untersuchten junge Athleten mit vielschichtigen Knorpelschäden nach ACI und erläutern, dass ihre Ergebnisse schlechtere Ergebnisse im Vergleich zur Literatur hervorbrachten. Laut Autoren können lange Nachbehandlungsintervalle (und die damit verknüpfte Motivation), mehrfache vorangegangene operative Eingriffe, Patientenalter sowie große Defekte die Ergebnisse ihrer Untersuchungen stark beeinflusst haben.

Degenerative Defekte sowie eine OA gelten derzeit als Kontraindikationen für ACI. *Kreuz et al* (Kreuz, Muller et al. 2009) untersuchte in seiner Studie ein neuartiges BioSeed®-C Material, welches diese Kontraindikation umgehen könnte. Die Ergebnisse sahen 1 Jahr nach dem Eingriff erfolgversprechend aus.

In der systematischen Übersicht fanden sich mehrere Studien zum Thema Mikrofrakturierung oder ACI dritter Generation (MACT). *Crawford et al* (Crawford, DeBerardino et al. 2012) konnten für Patienten mit bestätigtem drittgradigem ICRS-Knorpelschaden nach 6 bzw. 24 Monaten bessere Ergebnisse nach MACT Therapie (NeoCart) als nach MFX vorzeigen. *Basad et al* (Basad, Ishaque et al. 2010) kamen zu dem Ergebnis, dass die MACT Technik für Patienten und Ärzte sowie Gesundheitsinstitutionen einen erheblichen Fortschritt gegenüber erst und zweit Generation-ACI bedeutet, da sie einfacherer anzuwenden, sicherer, schneller und weniger invasiv ist. Des Weiteren zeigte ihre Untersuchung, dass bei posttraumatischen, einzelnen, isolierten, symptomatischen Chondralen Defekten (4-10cm<sup>2</sup>) die MACT einer Mikrofrakturierung überlegen ist. Diese Beobachtung bestätigte sich nach 2 Jahren Nachuntersuchungszeit.

*Cole et al* (Cole, Farr et al. 2011) verglichen die CAIS-Technik, eine neue Matrix für die autologen Chondrozyten, mit einer MFX bei fokalen Chondralen Läsionen. Die abbaubare Scaffold (CAIS) zeigte dabei gute Ergebnisse sowie eine sichere Anwendbarkeit.

*Takazawa et al* (Takazawa, Adachi et al. 2012) konnten per MRT-Bildgebung zeigen, dass die Implantation der MACT auch nach 6 Jahren gute Ergebnisse zeigte. *Behrens et al* (Behrens, Bitter et al. 2006) fanden keine Korrelation zwischen histologischen Untersuchungen sowie klinischem Outcome. Jedoch bestätigte die MACT 5 Jahre nach dem Eingriff objektive sowie subjektive Verbesserungen. *Tohyama et al* (Tohyama, Yasuda et al. 2009) konnten nach 24 Monaten signifikante Verbesserungen des Lysholm-Score vorzeigen. Bei 2 von 27 Patienten

wurde jedoch über eine Ablösung der Matrix berichtet. Dennoch kommen die Autoren zur Schlussfolgerung, dass die Atelocollagen-assoziierte Chondrozyten Implantation die Restauration von Gelenkknorpel im Kniegelenk fördern kann.

Eine neuere Technik bei der Behandlung von Knorpelschäden ist, wie bereits in der Einführung dieser Arbeit erwähnt, die AMIC-Technik. *Stanish et al* (Stanish, McCormack et al. 2013) konnten nach 12 Monaten eine bessere Defektfüllung sowie eine höhere Qualität an Reparaturknorpel nach einer BST-CarGel Therapie (im Vergleich zur MFX) zeigen. Ein klinischer Unterschied konnte jedoch nicht beobachtet werden.

Nach *Marquass et al* (Marquass, Mahn et al. 2012) hat die autologe osteochondrale Transplantation bei Patienten mit fokalen viertgradigen Knorpelschäden unverändert ihren Stellenwert in der Therapie vollschichtiger Knorpeldefekte und bietet zufriedenstellende mittelfristige Ergebnisse, wenn eine fortschreitende unikompartimentelle Arthrose nicht zu verhindern scheint.

Laut *Karataglis et al* (Karataglis, Green et al. 2006) berichteten 86.5% der Patienten 18 Monate postoperativ nach ACI über zufriedenstellende Ergebnisse. Bis auf 5 Patienten konnten alle Probanden zu ihren sportlichen Aktivitäten zurückkehren. Es konnte keine Korrelation zwischen Patientenalter, Lage oder Größe des chondralen Defektes und dem funktionellen Outcome gefunden werden. Jedoch sollte in Betracht gezogen werden, dass größere Läsionen Bedenken bezüglich der Graft Verfügbarkeit und Fixation hervorrufen können.

*Gudas et al* (Gudas, Stankevicius et al. 2006) konnten zeigen, dass die Gruppe der Mikrofrakturierung mit großen Knorpelschäden ( $> 2 \text{ cm}^2$ ) deutlich schlechtere Ergebnisse vorzeigte als Patienten mit kleineren Läsionen ( $< 2 \text{ cm}^2$ ). Für die OAT-Gruppe konnte keine Korrelation zwischen Defektgröße und klinischem Resultat gefunden werden. In beiden Gruppen zeigten vollschichtige Knorpelschäden bessere klinische Ergebnisse als die Osteochondritis Dissecans. Jüngere ( $< 30$  Jahre) und aktivere Patienten hatten ein besseres Ergebnis als Athleten über 30 Jahren.

Laut *Gudas et al* (Gudas, Gudaite et al. 2013) zeigt die OAT bei begleitenden ACL Verletzungen 3 Jahre postoperativ bessere Ergebnisse als die Mikrofrakturierung.

*Spahn et al* (Spahn, Kahl et al. 2008) untersuchten Patienten mit begleitenden medialen Meniskusschäden und drittgradigen-ICRS Läsionen und behandelten sie mit Debridement. Sie konnten zeigen, dass eine zusätzliche RFD Behandlung einer alleinigen Shaver-Behandlung bei Patienten mit ICRS grad III vorzuziehen ist. Patienten mit erhöhtem BMI sowie Raucher hatten erheblich schlechtere Ergebnisse. Diese Beobachtung wurde von *Spahn et al* (Spahn, Klinger et al. 2010) im 4 Jahres Follow-Up bestätigt. *Barber et al* (Barber and Iwasko 2006) konnte nach einer Therapie mit einem mechanischem Shaver oder einem mechanischem Shaver + MRF Behandlung keine hitzeinduzierten Schäden (wie eine avaskuläre Nekrose) an der subchondralen Lamelle beobachten. Beide Therapien zeigten zudem signifikante Verbesserungen zum präoperativen Befund.

In der Literatur findet sich aktuell die Meta-Analyse von Pareek et al (Pareek, Reardon et al. 2016) welche sich dem Unterschied zwischen MFX und OAT in Patienten mit OCL im Kniegelenk widmete. Dabei wurden nur Studien der Evidenz Stärke I und II eingeschlossen. Ihrer Aussage nach zeigt die OAT bei Defekten ab 3 cm<sup>2</sup> höhere klinische Scores (Tegner Score) sowie weniger Failures als die Mikrofrakturierung. Defekte zwischen 2cm<sup>2</sup> und 3cm<sup>2</sup> zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapieoptionen. Jedoch sind auch hier die Autoren der Meinung, dass aufgrund der Heterogenität der Daten (Alter, Lokalisation des Knorpelschadens etc.) keine endgültige Aussage getroffen werden kann.

Eine weitere Arbeit (Systematischer Review) findet sich von der Arbeitsgruppe Lynch et al (Lynch, Patel et al. 2015) aus dem Jahre 2015. Hier zeigten sich 6 Monate postoperativ gute Ergebnisse bei Patienten nach einer OAT unter einer Größe von 2cm<sup>2</sup>. Größere Defekte zeigten hierbei höhere Failures nach 2 bis 4 Jahren.

### 4.3. DISKUSSION ALLGEMEIN

Wie bereits oben erläutert, gab es im Rahmen dieser Übersichtsarbeit nur eine begrenzte Anzahl an Studien, welche alle Kriterien für eine Metaanalyse erfüllen. Ich möchte im Rahmen dieser Diskussion noch einmal auf die Definition der Metaanalyse verweisen. Der Begriff wurde 1976 vom Psychologen Gene V. Glass in seinem Artikel „Primary, Secondary and Meta-Analysis of Research“ eingeführt und folgendermaßen definiert:

*„analysis of analyses. I use it to refer to the statistical analysis of a large collection on analysis results from individual studies for the purpose of integrating the findings. (deutsch: „[...] Analyse von Analysen. Damit meine ich die statistische Analyse einer großen Sammlung von Analyse-Ergebnissen mehrerer Einzelstudien, die dadurch zusammengeführt werden sollen.“) (Glass 1976)*

In Anbetracht der Definition war es im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, die gefundenen Publikationen (n= 19 Talus; n= 36 Knie) in einer Metaanalyse zusammenzuführen. Von den anfänglich 39.000 Artikeln der Kniegelenk PubMed Suche blieben schlussendlich nur 36 Studien (0,009%) die systematisch hätten ausgewertet werden können, davon wiederum nur 19 RCT Studien. Beim Talus waren es 1,81 % (19 von 1044 Studien, davon 3 RCT).

Eine Beschränkung der geplanten Metaanalyse war die geringe Anzahl an RCT Studien (Talus: n=3; Knie: n=19) welche aus der Literaturrecherche hervorgingen. Dabei werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs- „randomised controlled trials“) als der Goldstandard in der klinischen Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie angesehen. Die Überlegenheit einer neuen oder bereits bestehenden Therapie im Vergleich zu einer anderen Therapie oder auch zu einer Scheintherapie (Placebo) kann mit höchster Evidenz nur in einer RCT nachgewiesen werden (Kabisch, Ruckes et al. 2011). Qualitativ hochwertige RCTs mit geringem Risiko für systematische Fehler (Bias) haben neben Metaanalysen den höchsten Evidenzgrad (Phillips, Ball et al. 1998). Ein Großteil der berücksichtigten Studien sind einarmige, prospektive Studien. Diese erfüllten in dieser Arbeit nicht die Kriterien für eine mathematische Metaanalyse. Einarmige Studien können den Leser zu einem verzerrten Studienergebnis führen und tragen somit erheblich zum Bias bei. Es muss beachtet werden, dass einarmige Studien lediglich eine Fragestellung (hier:

Therapie von Knorpelschäden) in einer Gruppe abhandeln. Jedoch sagt das Outcome der Studie nichts im Vergleich zu anderen Behandlungsgruppen aus. Anhand der Aussage einer prospektiv einarmig angelegten Studie lässt sich somit nicht sagen, ob die Therapie dieser Studie vorteilhaft im Vergleich zu einer anderen Studie ist. Hierfür müsste man sich dem Prinzip der RCT bedienen, um solch eine Fragestellung evaluieren zu können.

Ich möchte dabei in den folgenden Abschnitten auf die entstandene Problematik in der Statistikauswertung eingehen:

Die erste Problematik auf die ich auch an dieser Stelle hinweisen möchte ist die unzureichende Datenlage bei einem Großteil der Studien. Teilweise wurden in verschiedenen Studien für eine Metaanalyse wichtige und relevante Daten nicht veröffentlicht oder es wurden keine spezifischen Angaben dazu gefunden. Hier sei ganz besonders auf das klinische Outcome eingegangen. Zwar wurden in den meisten Studien Angaben zu den präoperativen und postoperativen klinischen Outcomes inklusive Konfidenzintervall oder Standardabweichung gemacht, jedoch führt dies aufgrund der recht geringen Fallzahlen zu sehr hohen Abweichungen und teilweise ungenauen Angaben. Es wäre genauer gewesen, jeweils die Differenz zwischen postoperativem und präoperativem klinischen Outcome inklusive Varianz oder Streubreite der Messwerte anzugeben. Diese Differenz inklusive Standardfehler wäre wichtig, um gegebenenfalls verschiedene Studien miteinander vergleichen zu können und um bei gleicher demographischen Verteilung Vergleiche über das Outcome durchführen zu können. Dies war jedoch aufgrund der Datenqualität nur bedingt möglich.

Die fehlende Datenlage machte sich weiterhin auch in anderen Berechnungen und Aussagen bemerkbar. So wurden beispielsweise in verschiedenen Studien bezüglich Talus keine Aussagen über die Seitenlokalisierung des OCL gemacht (Becher and Thermann 2005, Jeng, Kadakia et al. 2008, Battaglia, Rimondi et al. 2011, Apprich, Trattnig et al. 2012, Lee DH 2012, Berti, Vannini et al. 2013) oder keine Angaben bezüglich der Größe des Defekts (Kreuz, Steinwachs et al. 2006, Kyung Tai Lee 2010, Doral, Bilge et al. 2012, Berti, Vannini et al. 2013, Guney, Akar et al. 2015). Angaben zu einer Traumavorgeschichte fanden sich ebenfalls sehr spärlich (Jeng, Kadakia et al. 2008, Kreuz, Lahm et al. 2008, Mei-Dan, Maoz et al. 2008, Quirbach, Trattnig et al. 2009, Kyung Tai Lee 2010, Battaglia, Rimondi et al. 2011, Apprich, Trattnig et al. 2012, Mei-Dan, Carmont et al. 2012, Berti, Vannini et al. 2013, C. J. A. van Bergen, van et al. 2013, Cadossi, Buda et al. 2014).

Dies führte dazu, dass für wichtige Parameter wie zum Beispiel Defektgröße und Lokalisation, jeweils der gewichtete Mittelwert errechnet werden musste und verschiedene Parameter nicht genau bestimmt werden konnten. Genauer wäre es gewesen, wenn in den 19 Studien Angaben zu diesen ausgesprochenen wichtigen Daten gemacht worden wären.

Weiterhin konnte festgestellt werden, dass die Studien hinsichtlich der Demographie zu starke Schwankungen in der Heterogenität aufweisen. Die Tatsache, dass diese 19 bzw. 36 Studien in unterschiedlichen Institutionen, von unterschiedlichen Autoren und unterschiedlichen behandelnden Ärzten durchgeführt wurden oder demographische Unterschiede (Alter, Pathologieursache, Geschlechterverteilung) vorlagen, deutet auf die erwähnte starke Heterogenität der Studien hin.

Beim Kniegelenk wurde, wie schon bereits beim Talus ebenfalls auf eine klassische Metaanalyse verzichtet, da auch hierfür die Daten der einzelnen Studien nicht die erforderliche Qualität hatten, um eine qualifizierte Metaanalyse zu erstellen.

In vielen Studien konnten keine Angaben zu wichtigen Parametern wie Patientenalter, Läsionslokalisierung sowie Größe und Traumaassoziation gefunden werden. Des Weiteren wurden in einigen Studien keine genauen Angaben zu den klinischen Scores oder Outcomes gemacht, sodass diese im Rahmen der Auswertung aus den jeweiligen Abbildungen der Studien entnommen wurden. Dies kann zu Fehlern und Verzerrungen in der endgültigen Analyse führen. Hier sei auch erwähnt, dass öfters keine Angaben zur SD, SE oder 95 % KI gemacht wurden, sodass diese Abweichungen im Rahmen der Statistik nicht beachten werden konnten.

Obwohl die Anzahl der RCT's (n=19 Knie) ausreichend gewesen wäre, wurde die ursprüngliche Zielsetzung einer Metaanalyse dennoch verworfen und stattdessen in eine Systematische Übersichtsarbeit geändert, da sich darüber hinaus zeigte, dass die 19 RCT Studien untereinander schwer vergleichbar waren.

So war es nicht möglich, eine gewisse Anzahl an vergleichbaren Parametern in den Studien zu finden. Nach Analyse der Studien blieben nur 3 klinische Scores als Vergleichsoutcomes übrig (KOOS, Lysholm und Tegner-Score). Andere Scores wie der SF-36 oder VAS Score wären aufgrund hoher Schwankungen der Patientensubjektivität als Metaanalyse-Parameter nicht

geeignet. Diese drei Scores waren jedoch ebenfalls mit erheblichen Einschränkungen zu sehen. Entweder wurden nicht genügend Angaben zu den Scores gemacht, oder die Scores kamen in den einzelnen Subgruppen (ACI vs. MFX; OAT vs. MFX, MACT vs. MFX, Debridement vs. MFX) nur in vereinzelt Studien vor. Dies führte dazu, dass das Patientenkollektiv für einen metaanalytischen Vergleich zu gering ausgefallen wäre.

Zusätzlich gab es zwei weitere limitierende Faktoren. Nachdem vergleichbare Studien und ein passendes klinisches Outcome gefunden wurden, stellte sich heraus, dass einige Studien auf dem gleichen Patientenkollektiv basierten. Es handelte sich hierbei um 2 Publikationen, welche aufgrund verschiedener Follow-Ups bei gleichem Kollektiv zwei ähnliche Resultate vorzeigten. Dies führt zu einer Verzerrung des Gesamtergebnisses, da ein und dasselbe Patientenkollektiv doppelt vorgekommen ist.

Letztendlich sei noch auf die starke Heterogenität der Studien hingewiesen. Knorpelschäden im Kniegelenk sind von unterschiedlicher Pathogenese und können in eine Vielzahl von Klassifikationen unterteilt werden. Eine Großzahl der Studien war somit, obwohl ein passender Score zur klinischen Auswertung gefunden wurde, nicht miteinander vergleichbar.

Weiterhin sei erwähnt, dass es nicht möglich ist, zwei oder mehrere Studien miteinander zu vergleichen, die unterschiedliche Pathologien aufweisen. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, haben Osteochondrale Defekte am Talus und Kniegelenk unterschiedliche Ätiologien. Somit führt es zu verzerrten Ergebnissen, wenn man Patientenkollektive z.B. mit posttraumatischer OCD am Talus oder OD unklarer Genese oder auch OCD in unterschiedlichen Stadien vergleicht. Dieser beobachtete Effekt war somit eine weitere Limitation in der angestrebten Metaanalyse.

Ein logischer Schritt in der Erstellung einer Metaanalyse, wäre die Darstellung eines Forest Plot gewesen. Anhand des Forest Plot wäre es möglich gewesen, alle Ergebnisse einer möglichen Metaanalyse graphisch darzustellen. Hier würde das zahlenmäßige Ergebnis jeder Einzelstudie als Kästchen auf der horizontalen Achse dargestellt. In dieser Metaanalyse hätte man auf dieser Achse die durch die Behandlung erreichte Verbesserung in Prozent angezeigt. Die Größe des Kästchens drückt dabei die statistische Aussagekraft (Power) der Studie aus. Das Konfidenzintervall oder auch die Varianz (Streuung der Messwerte) wird in der Regel mit einer horizontalen Linie durch das Kästchen dargestellt. Hier sei zu erwähnen, dass ein Forest Plot anhand der fehlenden

Datenlage nicht möglich gewesen wäre. Zunächst wäre es aufgrund der starken Heterogenität sehr schwer bis fast unmöglich gewesen, die einzelnen Studien miteinander zu vergleichen. Hätte man die diversen Behandlungsgruppen als jeweils einzelnes Studienkollektiv genommen und diese Behandlungsgruppen in der Metaanalyse so dargestellt, als wären es unabhängige Stichproben und dann miteinander verglichen, wäre die Aussagekraft des Ergebnisses sehr gering gewesen. So war es zum Beispiel nicht möglich, das klinische Outcome der Mikrofrakturierungsgruppe (= MFX Gruppe) gegen das klinische Outcome der autologen Chondrozyten Transplantationsgruppe (= ACI Gruppe) zu vergleichen.

Schlussendlich möchte ich noch erwähnen, dass es schwer ist, im Rahmen einer systematischen Übersicht Aussagen über den Behandlungseffekt von Studien zu machen, wenn die Studienlage gering ausfällt. Es kann zu einer Verzerrung des Gesamturteils kommen, wenn 6 Studien zum Thema Mikrofrakturierung mit lediglich zwei Studien aus dem Bereich OATS oder auch MACT verglichen werden. Dennoch wurde dieser Schritt im Rahmen meiner Auswertung durchgeführt und angewendet, um Aussagen über die einzelnen Therapien zu tätigen.

Für die Zukunft wären mehr RCT Studien mit höher angelegten Studienkollektiven empfehlenswert. Seit der Veröffentlichung von *Verhagen et al* (R.A.W.. Verhagen 2003) im Jahre 2003 ist bis zum Stichtag dieser Arbeit wenig an neuer, qualitativ hochwertigen Datenlage (bezüglich Talus) hinzugekommen. Es zeigt sich, dass weiterhin Forschung auf dem Gebiet der Knorpel und deren assoziierte Pathologien und Behandlungen betrieben werden muss. In größer angelegten Studien könnte man in Zukunft stammzellinduzierende Verfahren mit Transplantationsverfahren testen, um somit Aussagen über den Effekt der jeweils angewandten Studie zu machen.

## 5. SCHLUSSFOLGERUNG

### 5.1. SCHLUSSFOLGERUNG TALUS

Nachdem die Zielsetzung dieser Dissertation in einer Metaanalyse über die Behandlungsmöglichkeiten bei Chondralen sowie Osteochondralen Läsionen am Talus bestand, wurde primär eine Literaturrecherche auf der online basierten Plattform PubMed gestartet. Nach Anwendung der Einschluss- und Ausschlusskriterien sowie der Einteilung der Evidenzstärke, blieben schlussendlich 19 Artikel übrig, welche alle Kriterien erfüllten. Alle Studienteilnehmer waren  $\geq 18$  Jahre und wurden mindesten 6 Monate nachuntersucht. Es handelte sich ausschließlich um Patienten, welche sich aufgrund Chondraler oder Osteochondraler Läsionen am oberen Sprunggelenk (Talus) behandeln ließen. Die 19 eingeschlossenen Studien bestanden ausschließlich in Level-I oder Level-II Studien. Darunter waren 3 RCT Studien.

Im Rahmen der systematischen Literaturübersicht konnten folgende Feststellungen getroffen werden:

Von den 569 Patienten, waren mit 64,32% (n=366) der Großteil dieser Probanden männlich. Der weibliche Anteil lag bei 35,68%. Das Durchschnittsalter lag bei 36,18 Jahren und reichte von 18 – 74 Jahren. Im Durchschnitt wurden diese Patienten in einem Intervall zwischen 6 – 60 nach 27,49 Monaten nachuntersucht.

Es konnte beobachtet werden, dass Chondrale/Osteochondrale Läsionen mit 54,08% der Fälle (n=205) öfters am rechten Sprunggelenk lokalisiert waren als am linken OSG. Hier wurden 45,91 % (n=178) der Knorpelläsionen beschrieben. Außerdem fanden sich CL/OCL öfters medial gelegen (78,07%, n=359). Lateral befanden sich die Läsionen bei 21,27% (n=97) der Patienten. In lediglich 0,65% (n=3) der Fälle war dieser Schaden kombiniert medial und lateral.

Als Ursache für die CL/OCL konnte bei 72,07% (n=191) ein Trauma identifiziert werden. Der Mittelwert der Größe betrug dabei 127 mm<sup>2</sup>, bei einer Range von 46-100 mm<sup>2</sup>. Es sei angemerkt, dass nicht alle Arbeitsgruppen sowie Autoren Angaben über Seitenlokalisierung, Defektlokalisierung, Trauma Assoziation und Defektgröße gemacht haben.

Insgesamt handelten 6 Studien von der Mikrofrakturierung und machten somit den Großteil des untersuchten Gesamtkollektivs aus. 3 Studien behandelten ihre Patienten mit OCT/OATS. Jeweils 2 Studien konzentrierten sich auf die ACT, MACT, BMDCT, HA/PRP und Allografting. Eine Studie beschrieb die Methode des Oberflächenersatzes.

Am häufigsten wurden klinisch die Patienten anhand des AOFAS-Score evaluiert. In 11 Studien diente dieser Score als Parameter für die prä- sowie postoperative Beurteilung. Anhand des AOFAS-Scores wurde in der statistischen Analyse (anhand des bereits beschriebenen  $\Delta$ -Wertes) der wahrscheinliche Behandlungserfolg der eingeschlossenen Studien bestimmt. Weiterhin wurden in den Studien folgenden Scores beschrieben und angewandt:

AAS-Score; AHFS-Score; DWI-Score; Euro-QoL; FAOS-Score, Freiburg.Score; Hannover-Score, MAZUR-Score; MOCART-Score; NRS-Score; SF-36 Score; VAS-Score

Klassifiziert wurden die Patienten unter anderem unter Hepple, Outerbridge, Berndt and Harty, OCTF, Loomer, Giannini, Ferkel und Kellgren-Lawrence. Aufgrund einer starken Heterogenität sowie der mehrfach beschriebenen Datenlage, wurde auf eine Analyse der Outcomes sowie Klassifikationen verzichtet.

Nachdem alle Daten extrahiert und analysiert wurden, musste die anfängliche Zielsetzung der Metaanalyse zu Gunsten einer systematischen Übersicht mit statistischer Auswertung der Studien weichen. Eine Metaanalyse war aufgrund fehlender Datenlage, starker Heterogenität und geringer Anzahl an RCT Studien nicht möglich. Hauptsächlich war es jedoch der fehlenden Datenlage geschuldet, dass die anfänglich geplante Zielsetzung nicht gänzlich umgesetzt werden konnte. Um dennoch Aussagen über das Gesamtkollektiv der Studien zu treffen, wurde in der statistischen Analyse auf diese Beobachtung Rücksicht genommen. Aus diesem Grunde sind nachfolgende Aussagen mit Einschränkungen zu sehen, da es aufgrund der unzureichenden Datenlage zu Verzerrungen in der statistischen Analyse kommen kann.

Das Alter der Patienten hat keinen Einfluss auf das klinische Outcome. Zur Läsionsgröße lässt sich aufgrund der fehlenden Datenlage keine Aussage treffen.

Die besten Ergebnisse zeigen Patienten nach OCT/OATS ( $\Delta$ : 34,90) und MACT ( $\Delta$ : 34,80). Anschließend folgen knochenmarkstimulierende Verfahren wie die BMDCT ( $\Delta$ : 31,45) und die

MFX ( $\Delta$ : 26,29). Die ACT findet sich laut Statistik an letzter Stelle ( $\Delta$ : 15,90). Diese Beobachtung ist jedoch nur bedingt verwertbar, da die Patienten der jeweiligen OCT/OATS (n= 29) und MACT (n= 10) Studien nur einen kleinen Teil (10,54%; n=39) des Gesamtkollektivs (n=370) ausmachen. Ein Großteil macht die MFX-Gruppe (n=230, 62,16%) aus. Hier liegt der Mittelwert von  $\Delta$  mit 26,29 Punkten unter dem (gewichteten) Mittelwert des Gesamtkollektivs ( $\Delta$ : 29,05).

Die ACT zeigte sich schlechtesten Ergebnisse ( $\Delta$ : 15,90) in dieser Arbeit. Aber auch diese Beobachtung ist nur bedingt verwertbar, da einerseits die Patienten im Vergleich zum Gesamtkollektiv bereits präoperativ den höchsten AOFAS-Score vorzeigten (und das  $\Delta$  klein somit ausfällt), und da die ACI-Patienten mit 5,67% nur einen kleinen Teil der 370 eingeschlossenen Teilnehmer ausmachen.

Über die Hälfte aller Patienten (58%) wurden operativ mit einer Mikrofrakturierung versorgt. Alle anderen vorgestellten Therapien machen zusammen lediglich 42% des Gesamtkollektivs aus. Knochenmarkstimulierende Verfahren (BMCT und MFX) werden bisher in der Literatur (70%) bevorzugt bei Patienten am Talus ausgewählt. Die Literatur liefert aktuell wenig Evidenz für technisch anspruchsvollere, dennoch erfolgversprechende Verfahren wie die MACT am Talus.

Im Rahmen der statistischen Analyse konnte somit keine eindeutige Aussage bezüglich der effektivsten Studie getroffen werden. Alle eingeschlossenen Studien zeigten postoperativ verbesserte klinische Outcomes. Knochenmarkstimulierende Verfahren (Cadossi, Buda et al. 2014, Guney, Akar et al. 2015) scheinen jedoch weiterhin aufgrund guter Ergebnisse und Outcomes die führende Therapie und somit die Therapie der Wahl zu sein. Von Vorteil ist, dass die Verfahren meist mit einer 1-Step Arthroskopie einhergehen. Chondrozyten Transplantationen (Kreuz, Steinwachs et al. 2006, Kreuz, Lahm et al. 2008, Apprich, Trattinig et al. 2012) scheinen ebenfalls gute Ergebnisse hervorzubringen, jedoch ist die Datenlage aktuell unzureichend. Aufgrund des geringen Patientenkollektivs konnte hierzu keine genaue Aussage getroffen werden.

---

Weiterhin konnte in dieser Arbeit keine Korrelation zwischen klinischem Outcome und Patientenalter gefunden werden. Andere Aussagen wie Korrelation zwischen Outcome und Defektgröße oder Trauma Vorgeschichte konnten ebenfalls keine getroffen werden.

Des Weiteren zeigt diese Arbeit die große Anzahl an substantiellen Unterschieden zwischen den verschiedenen Studien. Es konnte eine Vielzahl an verschiedenen Darstellungen bzgl. Ausgangscharakteristika, Material und Methoden und Resultaten gefunden werden. Aktuell empfehlen sich für CL/OCL am Talus weiterhin knochenmarkstimulierende Verfahren wie die Mikrofrakturierung. Diese Therapien werden als die Methode der Wahl was Effektivität, Outcome und Kosten-Nutzen Verhältnis betrachtet. Außerdem sind diese Verfahren in einer 1-step ASK möglich, welcher als großer Vorteil angesehen wird. Andere Verfahren wie Knorpelzelltransplantationen am Talus müssen weiter untersucht werden, um definitive Aussagen zu diesem Thema machen zu können. Es werden somit weitere randomisierte, klinische Versuche mit möglichst gleichen Methoden und validierten Outcomes benötigt, um definitive Fortschritte auf dem Niveau der Knorpeltherapie am Talus machen zu können. Dennoch wird es zukünftig herausfordernd bleiben, im Rahmen von großangelegten Metaanalysen oder auch qualitativ hochwertigen Level I oder II Studien Aussagen über die Vergleichbarkeit der einzelnen Therapien zu treffen. Einerseits wird die Randomisierung der Patienten die Operateure aufgrund der doch oft unterschiedlichen Genese und Pathologie der CL und OCL vor Schwierigkeiten stellen, andererseits unterliegt das Outcome der einzelnen Therapien starken Schwankungen wie beispielsweise Demographie, Pathogenese, Operateur und subjektiven Scores.

## 5.2. SCHLUSSFOLGERUNG KNIE

Nach der systematischen Durchsicht aller gefunden Studien auf PubMed (n=37.963) und nach strenger Anwendung der Einschluss- sowie Ausschlusskriterien sowie Evaluierung der Evidenzstärke, blieben 36 Studien für die systematische Übersichtsarbeit übrig.

Insgesamt wurden 2.068 Patienten untersucht, wovon 58,56% (n=1.211) männlich und 41,92% (n=867) weiblich waren. Das Durchschnittsalter lag bei 36,92 Jahren und reichte von 18 – 76. Nachuntersucht wurde in einem Intervall von 6 – 136 Monaten.

In 66,60% der Fälle (n=680) war der Knorpelschaden am medialen, in 18,32% (n=187) am lateralen Femurkondylus und in 15,08% (n=154) patellofemoral gelegen. Die durchschnittliche Größe der Läsion betrug 303,47 mm<sup>2</sup> und reichte von 13-1.500 mm<sup>2</sup>.

In 74,25% der Fälle war dabei ein Trauma direkte Ursache für den Knorpelschaden. Zur Seitenlokalisation wurde nur in sehr wenigen Studien Stellung genommen, so dass auf diese Einteilung nicht weiter eingegangen wird. Es ist zu beachten, dass nicht alle Autoren Angaben über Seitenlokalisation, Defektlokalisation, Traumaassoziation und Defektgröße gemacht haben

16 Studien handelten von der MFX, 15 von der ACI/CCI, 8 von der OATS/OAT Therapie, 6 vom Debridement/Abrasio, 4 von der MACT, 2 von PRP/HA und 1 von einer Knorpelersatztechnik. Den größten Anteil an Probanden machen die ACI (n=726) sowie die MFX (n=611) aus. Das kleinste Studienkollektiv hatten die Knorpelersatztechnik (n=18) sowie die AMIC-Studie (n=41).

Klassifiziert wurden die Knorpelläsionen u.a. durch folgende Scores:

Activities of Daily Living Scale of the Knee Outcome Survey; Cincinnati-Score; EQ-%D-Score; HSS-Score; ICRS-Score; IKDC-Score; KOOS-Score; Lysholm-Score, Lysholm-Gillquist-Score; McDermott-Score; Meyers-Score; Noyes-Stabler-Grad; Outerbridge Score, Tegner-Score, VAS-Score, WOMAC-Score.

Jüngere Patienten (< 38 Jahre) zeigen bessere Ergebnisse (Lysholm-Score) als vergleichbare ältere Patienten. Es wurde beobachtet, dass größere Läsionen (408 mm<sup>2</sup>) nach ACT (74) sehr gute und

mittelgrosse Läsionen (270mm<sup>2</sup>) nach MACT (118) gute Ergebnisse hervorruften. Auffällig ist, dass größere Schäden bevorzugt mit einer ACI therapiert wurden.

Die besten Ergebnisse brachten die OAT und die ACI hervor. Jedoch macht die OAT mit nur 22 Patienten lediglich 3,48% des Gesamtkollektives aus. Die ACI war mit (n=133 Patienten, 21%) die am dritthäufigsten vertretende Gruppe. Die MFX machte mit knapp 32% den grössten Anteil aus. Jedoch zeigten sich hier im Vergleich mässige Outcomes ( $\Delta$ : 19,28).

Schlussfolgernd soll erwähnt bleiben, dass ähnlich der Auswertung vom Talus eine genaue Aussage bezüglich der aktuell besten Behandlung von Knorpelschäden am Kniegelenk nur schwer möglich ist und eine evidenz-basierte Empfehlung im Rahmen dieser Arbeit nicht auszusprechen ist. Auffallend ist, dass laut Lysholm-Score die besten Ergebnisse jeweils die OAT, das Debridement sowie die ACI Therapie liefern.

Die Mikrofrakturierung ist in kleineren bis mittleren, fokalen Knorpelschäden (< 2m<sup>2</sup>) (Gudas, Stankevicius et al. 2006) einer invasiveren Therapie vorzuziehen (Knutsen G 2004, Knutsen, Drogset et al. 2007, Lim, Bae et al. 2012). Dies erklärt sich aufgrund geringerer Nebenwirkungen, Ausschluss möglicher Ko-Morbiditäten, Operationsdauer, Kosten-Nutzen Verhältnis sowie Anwendbarkeit der Therapie. Bei Athleten sollte auf die MFX verzichtet werden (Gudas, Stankevicius et al. 2006).

Bei mittelgroßen bis großen Knorpelschäden (ab 2cm<sup>2</sup>) sollte eine MACT (Basad, Ishaque et al. 2010, Cole, Farr et al. 2011, Crawford, DeBerardino et al. 2012) einer ACI 1. und 2. Generation vorgezogen werden. Die MACT konnte in den eingeschlossenen Studien Vorteile gegenüber einer ACI vorzeigen und resultiert im Gegensatz zur MFX öfters in einem hyalinartigen Reparaturknorpelgewebe. Radiologisch konnte auch nach 6 Jahren eine gute Integrität der MACT-Scaffolds gezeigt werden (Takazawa, Adachi et al. 2012). Ob bei Outerbridge Grad 3 oder 4 eine ACI oder MFX indiziert ist, bleibt weiterhin Gegenstand aktueller Diskussionen (Knutsen G 2004, Knutsen, Drogset et al. 2007, Saris, Vanlauwe et al. 2008, Saris, Vanlauwe et al. 2009, Van Assche, Van Caspel et al. 2009, Van Assche, Staes et al. 2010, Vanlauwe, Saris et al. 2011). Wichtig ist hier zu erwähnen, dass frühe Therapien bessere Ergebnisse liefern können, und Fehlraten nach MFX früher auftreten als nach ACI (Vanlauwe, Saris et al. 2011). Weitläufig zeigt sich, dass jüngere und aktivere Patienten, sowie Männer bessere Ergebnisse vorzeigen (Knutsen

G 2004, Knutsen, Drogset et al. 2007, Vanlauwe, Saris et al. 2011). Des Weiteren sollten ACI minimal-invasiv durchgeführt werden, da dadurch Arthrotomien und periosteale Flaps verhindert werden können (Ferruzzi, Buda et al. 2008).

Die OAT oder Mosaiktechnik ist bei athletischen und jungen Patienten einer MFX vorzuziehen (Gudas, Stankevicius et al. 2006). Jedoch kann eine eintretende Morbidität vom Graft-Donor Gelenk sowie die Möglichkeit einer Stufenbildung bei dieser Technik zu erhöhten Reinterventionsraten führen und weitere Schmerzsymptomaten hervorrufen. Zwar scheint die OAT eine fortschreitende Arthrose nicht verhindern zu können (Marquass, Mahn et al. 2012) (laut Studienlage gibt es keine Korrelation zwischen Defektgröße und klinischem Outcome (Gudas, Stankevicius et al. 2006, Karataglis, Green et al. 2006)), es sollte dennoch in Betracht gezogen werden, dass größere Läsionen Bedenken bezüglich der Graft Verfügbarkeit und Fixation hervorrufen können. Des Weiteren haben jüngere (< 30 Jahren) und aktivere (Tegner > 4 ) Patienten bessere Outcomes (Gudas, Stankevicius et al. 2006).

Kommt es zeitgleich zu Begleitverletzungen wie ACL, sollte eine OAT einer MFX vorgezogen werden (Gudas, Gudaite et al. 2013).

Um diese Schlussfolgerung sowie alle Ergebnisse weiter zu untermauern werden für die Zukunft mehr RCT Studien mit streng festgelegten Studiendesigns und größer angelegten Patientenkollektiven gefordert. Die MACT scheint vielversprechende Ergebnisse zu liefern (Basad, Ishaque et al. 2010, Takazawa, Adachi et al. 2012), jedoch soll für die Zukunft ihr Nutzen gegenüber einer Mikrofrakturierung und einer ACI klar belegt werden, um endgültige Aussagen treffen zu können. Des Weiteren ist es wichtig, mögliche Korrelationen zwischen Patientenalter, Läsionsgröße und Traumaassoziationen zu finden, um so bei jedem Patientenkollektiv optimale Ergebnisse zu erhalten. Die AMIC Technik wurde in dieser Arbeit wenig beschrieben, scheint sich jedoch ebenfalls als erfolgversprechend zu zeigen (Stanish, McCormack et al. 2013).

Weiterhin ist es wichtig zu erwähnen, dass die zukünftige Studienlage des Kniegelenks ähnliche Erkenntnisse (wie bereits bei Talus erwähnt) bringen könnte. Aber auch hier muss angestrebt werden, die Zahl der durchgeführten RCT Studien weiter zu erhöhen. Denn nur auf Basis qualitativ hochwertiger Studien können evidenzbasierte Aussagen für die Behandlung von Knorpelläsionen am Kniegelenk getroffen werden.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

### Einführung

Aktuell existiert eine Vielzahl an konservativen und operativen Therapien für Knorpelschäden am Talus sowie Kniegelenk. Sie reichen von einer Immobilisation mit Schienen sowie Sportkarenz, bis hin zu minimal-invasiven arthroskopischen Eingriffen und größeren, technisch anspruchsvolleren Therapien. Beide Gelenke benötigen aufgrund unterschiedlicher biomechanischer und pathognomischer Eigenschaften unterschiedliche Therapien.

### Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, auf Basis der ausgewerteten Studien eine evidenzbasierte Empfehlungen für die operative Versorgung von Knorpelschäden am Talus und Kniegelenk zu geben.

### Material und Methoden

Eine online basierte Literaturrecherche auf PubMed (Januar 2004 bis November 2014) wurde durchgeführt. 19 bzw. 36 Artikel für die Behandlung von CL/OCL am Talus und am Knie wurden identifiziert. Ausschließlich Level-I und II Studien (*Oxford CEBM Levels of Evidence*) wurden eingeschlossen.

### Resultate

Für die Behandlung von CL/OCL am Talus wurden 569 Patienten identifiziert (Männer: 64,32%). Das Durchschnittsalter lag bei 36,18 Jahren (Range:18 – 74). Im Median wurden diese Patienten nach 27,49 Monaten (Range: 6 – 60) nachuntersucht. In 78,07% der Fälle befand sich die CL/OCL Medial und in 54,08% am rechten Sprunggelenk. Lateral befanden sich die Läsionen bei 21,27%.

Der Patienten Bei 0,65% der Fälle trat der Schaden kombiniert medial/lateral auf, und bei 72,07% der Probanden konnte ein Trauma als Ursache identifiziert werden. Der Mittelwert der Größe betrug 127 mm<sup>2</sup> (Range:46-100).

Für die Behandlung von CL/OCL am Kniegelenk wurden 2.068 Patienten untersucht (Männer: 58,56%) Das Durchschnittsalter lag bei 36,92 Jahren (Range: 18 – 76). Nachuntersucht wurde in einem Intervall von 6 – 136 Monaten. In 66,60% der Fälle war der Knorpelschaden am medialen, in 18,32% am lateralen Femurkondylus und in 15,08% Patellofemoral gelegen. Die durchschnittliche Größe der Läsion betrug 303,47 mm<sup>2</sup> (Range: 13-1.500). Bei 74,25% der Patienten war dabei ein Trauma Ursache für den Knorpelschaden.

### **Schlussfolgerung**

Wegen der eingeschränkten Datenlage, starken Heterogenität der Studien und der geringen Anzahl an RCT Studien wurde statt einer klassischen Metaanalyse eine Systematische Übersicht der relevanten Studien erstellt.

Für das OSG konnte im Rahmen der statistischen Analyse keine eindeutige Therapieempfehlung als „effektivste Methode“ abgegeben werden. Alle eingeschlossenen Studien zeigten postoperativ verbesserte klinische Outcomes. Knochenmarkstimulierende Verfahren scheinen aufgrund guter Ergebnisse/Outcomes weiterhin die Therapie der Wahl zu sein. Vorteilhaft ist die 1-Step Arthroskopie. Chondrozyten-Transplantationen zeigen ebenfalls gute Ergebnisse, jedoch ist die Datenlage aktuell mangelhaft. Aufgrund des geringen Patientenkollektivs konnte hierzu keine genaue Aussage getroffen werden. Eine Korrelation zwischen klinischen Outcome, Patientenalter, Defektgröße und Traumaanamnese wurde nicht festgestellt. Andere Verfahren wie Knorpeltransplantationen am Talus müssen weiter untersucht werden, um definitive Aussagen zu diesem Thema machen zu können.

Für das Kniegelenk ist die Mikrofrakturierung bei kleineren bis mittleren, fokalen Knorpelschäden (< 2m<sup>2</sup>) einer invasiven Therapie vorzuziehen. Dies erklärt sich aufgrund geringerer Nebenwirkungen, Ausschluss möglicher Ko-Morbiditäten, Operationsdauer sowie Kosten-Nutzen Verhältnis.

Bei mittelgroßen bis großen Knorpelschäden (ab 2cm<sup>2</sup>) sollte eine MACT einer ACI vorgezogen werden. Die MACT resultiert im Gegensatz zur MFX öfters in einem hyalinartigen „*Repair Tissue*“. Radiologisch zeigte sich nach 6 Jahren eine gute Integrität der MACT-Scaffolds.

Ob bei OCL Outerbridge Grad 3/4 eine ACI oder MFX indiziert ist, bleibt weiterhin Gegenstand aktueller Diskussionen. Frühe Therapien liefern bessere Ergebnisse, und Fehlraten nach MFX treten im Vergleich zur ACI früher auf. Männer und jüngere sowie aktivere Patienten zeigen bessere Ergebnisse. Die ACI sollte minimal-invasiv durchgeführt werden, da somit Arthrotomien und periosteale-Flaps verhindert werden können.

Die OAT ist bei athletischen und jungen Patienten einer MFX vorzuziehen. Jedoch kann eine eintretende Morbidität vom Graft-Donor Gelenk sowie eine Stufenbildung zu Reinterventionen führen. Zudem scheint die OAT eine fortschreitende Arthrose nicht zu verhindern. Laut Studienlage gibt es keine Korrelation zwischen Defektgröße und klinischem Outcome. Größere Läsionen können Bedenken bezüglich der Graft Verfügbarkeit und Fixation aufwerfen. Jüngere (< 30 Jahre) und aktivere (Tegner > 4) Patienten zeigen bessere Outcomes. Bei Begleitverletzungen wie ACL, sollte eine OAT einer MFX vorgezogen werden.

Die MACT liefert vielversprechende Ergebnisse, jedoch muss ihr Nutzen gegenüber einer Mikrofrakturierung und einer ACI belegt werden.

Für beide Gelenke werden weitere RCT-Studien mit möglichst gleichen Methoden und validierten Outcomes benötigt, um definitive Fortschritte auf dem Niveau der Knorpeltherapie am Talus sowie Kniegelenk machen zu können.

---

## Introduction

Current literature describes a wide range of conservative and surgical treatments for cartilage defects of the talus and knee. Therapy ranges from immobilization and rest, to minimally invasive arthroscopic procedures and larger, open procedures. Due to different biomechanical and pathognomonic characteristics, both joints need to be addressed with different therapies.

## Objective

The aim of this work is to provide an evidence-based recommendation for the surgical treatment of cartilage defects of the talus and knee based on current literature.

## Material & Methods

A literature search on the electronic database PUBMED was performed including studies from January 2004 to November 2014. 19 studies for OCL on the talus and 36 studies for OCL on the knee were included.

## Results

For the treatment of OCL of the talus, 569 patients were identified (Male: 64.32%). The average age was 36.18 years (range: 18 - 74) with a median follow-up of 27.49 months (range: 6 - 60). In 78.07% of the cases, the OCL was localized on the medial talar dome. The right ankle was affected in 54.08%. In 21.27% of the cases, the lesion was found on the lateral talar dome. In 0.65% the OCL occurred combined medial / lateral. The average size was 127 mm<sup>2</sup> (range: 46-100).

For the treatment of the knee OCL, 2068 patients were identified (Male: 58.56%) with an average age of 36.92 years (Range: 18 - 76). The follow-up ranged from 6-136 months. In 66.6% of the cases, the cartilage defect was localized on the medial femoral condyle, in 18.32% on the lateral femoral condyle and in 15.08% of the cases patellofemoral. The average size of the lesion was 303.47 mm<sup>2</sup> (range: 13-1.500).

---

## Conclusion

Due to great diversity in treatment and variability in results as well as the low number of RCT studies, a meta-analysis could not be performed. No definitive conclusion concerning the most effective method could be drawn for the talus. All included studies showed improved final clinical outcomes. Bone marrow stimulating methods should be performed as first choice treatment. Good results were seen in patients after chondrocyte transplantation, eventhough, a lack of data was observed. Due to the small patient cohort, no association between clinical outcome, patient age, defect size and history of trauma could not be observed. Other methods, such as cartilage transplantations of the talus, need further investigations in order to make definitive statements for the treatment of OCLT.

In OCL in the knee, microfracture should be preferred to more invasive therapies in small and focal cartilage defects ( $<2\text{m}^2$ ) due fewer side effects, co-morbidities, reduced surgical time as well in terms of cost-benefit.

In medium to large cartilage defects ( $> 2\text{cm}^2$ ), MACT should be preferred over MFX, as the final "Repair Tissue" resulted in more hyaline-like tissue than in patients after MFX. After 6 years, the scaffolds were shown to have good integrity in radiographic imaging.

Whether ACT or MFX is indicated in patients with larger OCL (Outerbridge 3 and 4) still remains under debate. Early treatment provides better results with higher failure rates in patients after MFX. Younger and active patients as well as men were shown to have better results. However, ACT should be performed in a minimally invasive approach in order to avoid arthrotomies and periosteal flaps.

In athletic and younger patients, OAT should be preferred to MFX. However, it has to be noted that co-morbidity from the graft-donor joint and step formation could lead to further treatment. Further, it was observed that OAT does not prevent progressive osteoarthritis. According to this data, there is no correlation between defect size and clinical outcomes. Larger lesions may raise concerns about the availability and graft fixation. Younger ( $<30$  years) and active (Tegner  $> 4$ ) patients were shown to have better final clinical outcomes. In combined ACL tears, OAT should be preferred over MFX.

---

MACT showed promising results, but the benefit over other procedures such as MFX and ACI has still to be shown.

In conclusion, further RCT with sufficient power, comparable methodology and validated clinical outcomes should be performed in order to draw final conclusion for the treatment of OCD of the talus and knee.

## 7. ANHANG

### 7.1. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Stadiengerechter Therapieverschlagnach Braun, Vogt et al. 2007.....	7
Tabelle 2: Klassifikation der OLCT (Nach Berndt und Harty, 1959).....	10
Tabelle 3: ICRS-OCD-Klassifikation der Osteochondrosis Dissecans (nach Brittberg und Winalski, 2003) .....	10
Tabelle 4: Klassifikation Osteochondraler Läsionen im Allgemeinen unter Einbezug MRT, Röntgen- sowie Arthroskopiefund (nach Imhoff und König, 2003).....	11
Tabelle 5: Outerbridge Klassifikation zur Einteilung von Knorpelschäden .....	21
Tabelle 6: ICRS Hyaline Lesion Classification System .....	21
Tabelle 7: Centre-for-Evidence-Based Medecine (CEBM) Oxford (Phillips, Ball et al. 1998).....	37
Tabelle 8: Eingeschlossene Studien der sytematischen Übersicht: Talus (n=19).....	43
Tabelle 9: Demographische Daten aller eingeschlossenen Studien der systematischen Übersicht: Talus.	44
Tabelle 10: Charakteristika aller eingeschlossenen Studien der systematischen Übersicht: Talus.....	45
Tabelle 11: Behandlungen der eingeschlossenen Studien der systematischen Übersicht: Talus .....	46
Tabelle 12: Demographische Auswertung: PRP/Hyaluronsäure (Talus).....	48
Tabelle 13: Beschreibung aller eingeschlossenen PRP/Hyaluronsäure Studien (Talus).....	49
Tabelle 14: Demographische Auswertung: Mikrofrakturierung (Talus) .....	52
Tabelle 15: Beschreibung aller eingeschlossenen Mikrofrakutierung Studien (Talus).....	55
Tabelle 16: Demographische Auswertung: OATS/OCT (Talus).....	60
Tabelle 17: Beschreibung aller eingeschlossenen OAT/OATS Studien (Talus).....	61
Tabelle 18: Demographische Auswertung: ACT (Talus) .....	64
Tabelle 19: Beschreibung aller eingeschlossenen ACT Studien (Talus). .....	65
Tabelle 20: Demographische Auswertung: MACT (Talus).....	68
Tabelle 21: Beschreibung aller eingeschlossenen MACT Studien (Talus).....	69
Tabelle 22: Demographische Auswertung: BMDCT (Talus).....	71
Tabelle 23: Beschreibung aller eingeschlossenen BMDCT Studien (Talus).....	72
Tabelle 24:Demographische Auswertung: Allograft (Talus).....	74
Tabelle 25: Beschreibung aller eingeschlossenen Allograft Studien (Talus).....	75

Tabelle 26: Demographische Auswertung: Metal-Inlay (Talus).....	77
Tabelle 27: Beschreibung aller eingeschlossenen Metal-Inlay Studien (Talus) .....	78
Tabelle 28: Eingeschlossene Studien der systematischen Übersicht: Knie (n=35).....	81
Tabelle 29: Demographische Daten aller eingeschlossenen Studien in die systematische Übersicht: Knie .....	83
Tabelle 30: Behandlungen der eingeschlossenen Studien der systematischen Übersicht: Knie .....	84
Tabelle 31: Demographische Auswertung: PRP/ Hyaluronsäure (Knie).....	85
Tabelle 32: Beschreibung aller eingeschlossenen PRP/Hyaluronsäure Studien (Knie).....	86
Tabelle 33: Demographische Daten: Debridement/Abrasio (Knie).....	88
Tabelle 34: Beschreibung aller eingeschlossenen Debridement/Abrasio Studien (Knie).....	92
Tabelle 35: Auswertung aller eingeschlossenen AMIC Studien (Knie) .....	95
Tabelle 36: Demographische Daten: ACI/CCI (Knie).....	96
Tabelle 37: Beschreibung aller eingeschlossenen ACI/CCI Studien (Knie).....	100
Tabelle 38: Demographische Auswertung: OATS/OAT (Knie).....	104
Tabelle 39: Beschreibung aller eingeschlossenen OAT/OATS Studien (Knie).....	106
Tabelle 40: Demographische Auswertung: MACT (Knie) .....	108
Tabelle 41: Beschreibung aller eingeschlossenen MACT Studien (Knie).....	110
Tabelle 42: Demographische Auswertung: MFX (Knie).....	113
Tabelle 43: Beschreibung aller eingeschlossenen MFX Studien (Knie).....	121
Tabelle 44: Demographische Auswertung: Knorpelersatz (Knie) .....	124
Tabelle 45: Beschreibung aller eingeschlossenen Knorpelersatz Studien (Knie).....	125
Tabelle 46: Eingeschlossene Studien für die statistische Auswertung: Talus.....	130
Tabelle 47: Demographische Auswertung aller in die Statistik eingeschlossene Studien: Talus .....	132
Tabelle 48: Demographische Auswertung aller eingeschlossenen $\Delta$ -AOFAS Score Studien (Talus).....	139
Tabelle 49: Anzahl der Therapien am Gesamtkollektiv (Talus).....	140
Tabelle 50: Eingeschlossene Studien für die statistische Auswertung: Knie.....	145
Tabelle 51: Demographische Auswertung aller in die Statistik eingeschlossene Studien: <i>Talus</i> .....	147
Tabelle 52: Demographische Auswertung aller eingeschlossenen $\Delta$ -Lysholm Score Studien (Knie).....	153
Tabelle 53: Anzahl der Therapien am Gesamtkollektiv (Knie) .....	155

---

## 7.2. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Talus Flowchart.....	32
Abbildung 2: Knie Flow-Chart.....	34
Abbildung 3: Prä-und postoperativer AOFAS-Score (Talus).....	133
Abbildung 4: $\Delta$ -AOFAS Score (Talus).....	135
Abbildung 5: $\Delta$ -AOFAS Score im Verhältniss zum Gesamtkollektiv (Talus) .....	141
Abbildung 6: Anteil der Behandlungen am Gesamtkollektiv (Talus).....	142
Abbildung 7: Prä-und postoperativer Lysholm-Score (Knie).....	148
Abbildung 8: $\Delta$ -Lysholm-Score (Knie) .....	150
Abbildung 9: $\Delta$ -Lysholm Score im Verhältniss zum Gesamtkollektiv (Knie) .....	155
Abbildung 10: Anteil der Behandlungen am Gesamtkollektiv (Knie).....	157

## 7.3. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAS	Ankle activity score
ACI	Autologe Chondrozyten Implantation
ACT	Autologe Chondrozyten Transplantation
AHFS	Ankle-Hindfoot Scale
AMIC	Autologe Matrixinduzierte Chondrogenese
AOFAS	American Orthopaedic Foot and Ankle Society Score
BDMCT	Bone-Marrow derived cell transplantation
BFOA	Bipolar fresh osteochondral allograft
BMI	Body Mass Index
Bzw.	Beziehungsweise
CCI	Charakterisierte Chondrozyten Implantation)
CD	Chondrogenesis
Deb.	Debridement
DWB	Delayed weight bearing
DWI	Diffusion-Weighted imaging
EQ-5D	EuroQol five dimensions questionnaire
Euro-Qol	Euro-Quality of Life Score
EWB	Early weight bearing
FAOS	Foot and Ankle Outcome Score
Freiburg	Freiburg-Score
FU	Follow-Up
Gewichteter MW	Gewichteter Mittelwert
HA	Hyaluronsäure
HSS-Score	Hospital for Special Surgery Score
HTO	Hohe Tibiale Osteotomie
ICRS	Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score
IKDC	International Knee Documentation Committee Score
k.A.	Keine Angaben
K.I.	Konfidenz Intervall
KOOS	Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score
Lat.	Lateral
Li.	Links
MACT	Matrix-assoziierte Chondrozyten Transplantation

Med.	Medial
Metal Inl.	Metal Inlay
MFX	Mikrofrakturierung
mg	Milligramm
Min.	Mindestens
mL	Milliliter
MOCART-Score	Modified magnetic resonance observation of cartilage repair scoring system
MRF	Monopolare Radiofrequenz
MRT	Magnetresonanztomographie
MSD	Mechanical Shaver Device
MW	Mittelwert
NRS	Numeric rating Scale of Pain
NSAR	Nicht-steroidale anti-inflammatorische Medikamente
OA	Osteoarthritis
OAT	Osteochondrale Autologe Transplantation
OATS	Osteochondrales Autologes Transplantation System
OCD	Osteochondraler Defekt
OCFT	Osteochondral fracture of the talar dome
OD	Osteochondraler Defekt
OLT	Osteochondrale Läsion Talus
OSG	Oberes Sprunggelenk
PBSC	Periphere Blutstammzellen
PEMF	Pulsed electromagnetic fields
Post-OP	Postoperativ
Prä-OP	Präoperativ
PRP	Platelet Rich Plasma
RA	Rheumatoide Arthritis
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
Re.	Rechts
RFC	Radiofrequency-Based Chondroplasty
ROM	Range of motion
RT	Repairing Tissue
SD	Standarddifferenz
SF-36	Short-Form 36 Score
Subj-Func. Sc	Subjective Functional Score
u.a.	unter anderem
USG	Unteres Sprunggelenk
VAS	Visual Analog Score
VAS	Visual Analyse Score

VAS Funct.	Visual Analog Subscale Function
VAS Stif.	Visual Analog Subscale Stiffness
VKB	Vordere Kreuzband Ruptur
Vs.	Versus
Wo.	Wochen
WOMAC	The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index
z.B.	Zum Beispiel
$\Delta$	Delta

## 8. REFERENZEN

- Alexander, A. and D. Lichtman (1980). "Surgical treatment of transchondral talar-dome fractures (osteochondritis dissecans). Long-term follow-up." The Journal of Bone & Joint Surgery **62**(4): 646-652.
- Alford, J. W. and B. J. Cole (2005). "Cartilage restoration, part 1 basic science, historical perspective, patient evaluation, and treatment options." The American journal of sports medicine **33**(2): 295-306.
- Alford, J. W. and B. J. Cole (2005). "Cartilage restoration, part 2 techniques, outcomes, and future directions." The American Journal of Sports Medicine **33**(3): 443-460.
- Alleyne, K. R. and M. T. Galloway (2001). "Management of osteochondral injuries of the knee." Clinics in sports medicine **20**(2): 343-364.
- Anitua, E., M. Sánchez, A. Nurden, M. Zalduendo, M. De La Fuente, J. Azofra and I. Andía (2007). "Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic acid and induce hepatocyte growth factor production by synovial fibroblasts from arthritic patients." Rheumatology **46**(12): 1769-1772.
- Apprich, S., S. Trattnig, G. H. Welsch, I. M. Noebauer-Huhmann, M. Sokolowski, C. Hirschfeld, D. Stelzener and S. Domayer (2012). "Assessment of articular cartilage repair tissue after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation or the microfracture technique in the ankle joint using diffusion-weighted imaging at 3 Tesla." Osteoarthritis Cartilage **20**(7): 703-711.
- Årøen, A., S. Løken, S. Heir, E. Alvik, A. Ekeland, O. G. Granlund and L. Engebretsen (2004). "Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies." The American journal of sports medicine **32**(1): 211-215.
- Aulthouse, A. L., M. Beck, E. Griffey, J. Sanford, K. Arden, M. A. Machado and W. A. Horton (1989). "Expression of the human chondrocyte phenotype in vitro." In vitro cellular & developmental biology **25**(7): 659-668.
- B. Al-Nawas, C. B., F. Krummenauer (2010). "Von der Übersichtsarbeit zur MetaAnalyse - Möglichkeiten und Risiken." Zeitschrift für Zahnärztliche Implantologie **26**(4): 400-404.
- Barber, F. A. and N. G. Iwasko (2006). "Treatment of grade III femoral chondral lesions: mechanical chondroplasty versus monopolar radiofrequency probe." Arthroscopy **22**(12): 1312-1317.
- Barnes, C. J. and R. D. Ferkel (2003). "Arthroscopic debridement and drilling of osteochondral lesions of the talus." Foot and ankle clinics **8**(2): 243-257.
- Bartlett W, S. J., Gooding CR, Carrington RW, Flanagan AM, Briggs TW, et al (2005). "Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomised study." The Journal of bone and joint surgery **87**: 640-645.
- Basad, E., B. Ishaque, G. Bachmann, H. Sturz and J. Steinmeyer (2010). "Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomised study." Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy **18**(4): 519-527.
- Battaglia, M., E. Rimondi, C. Monti, F. Guaraldi, A. Sant'Andrea, R. Buda, M. Cavallo, S. Giannini and F. Vannini (2011). "Validity of T2 mapping in characterization of the regeneration tissue by bone marrow derived cell transplantation in osteochondral lesions of the ankle." European Journal of Radiology **80**(2): e132-139.

- Baums, M., G. Heidrich, W. Schultz, H. Steckel, E. Kahl and H.-M. Klinger (2006). "Autologous chondrocyte transplantation for treating cartilage defects of the talus." The Journal of Bone & Joint Surgery **88**(2): 303-308.
- Becher, C. and H. Thermann (2005). "Results of microfracture in the treatment of articular cartilage defects of the talus." Foot Ankle International **26**(8): 583-589.
- Behrens, P. (2005). "Matrixgekoppelte Mikrofrakturierung." Arthroskopie **18**(3): 193-197.
- Behrens, P., T. Bitter, B. Kurz and M. Russlies (2006). "Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACT/MACI)--5-year follow-up." Knee **13**(3): 194-202.
- Beickert, R. (2005). "Mikrofrakturierung bei fokalem Knorpelschaden." Arthroskopie **18**(3): 186-192.
- Bekkers, J. E., M. Inklaar and D. B. Saris (2009). "Treatment Selection in Articular Cartilage Lesions of the Knee A Systematic Review." The American Journal of Sports Medicine **37**(1 suppl): 148S-155S.
- Beris, A. E., M. G. Lykissas, C. D. Papageorgiou and A. D. Georgoulis (2005). "Advances in articular cartilage repair." Injury **36**(4): S14-S23.
- Berndt AL, H. M. (1959). "Transchondral Fractures (Osteochondritis Dissecans) of the Talus " The Journal of Bone & Joint Surgery **41**(A): 988-1020.
- Berti, L., F. Vannini, G. Lullini, P. Caravaggi, A. Leardini and S. Giannini (2013). "Functional evaluation of patients treated with osteochondral allograft transplantation for post-traumatic ankle arthritis: one year follow-up." Gait Posture **38**(4): 945-950.
- Bobic, V. and J. Noble (2000). "Articular cartilage-to repair or not to repair." The Journal of Bone & Joint Surgery **82**(2): 165-166.
- Bös, L. (2001). "Aktuelle Überlegungen zur Ätiologie, Diagnostik und Behandlungsstrategie der Osteochondrosis dissecans tali." Arthroskopie **14**(3): 188-198.
- Bös, L. and A. Ellermann (2003). "Arthroskopische Diagnostik und Klassifikation von Knorpelschäden." Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin **54**(6): 181-183.
- Bosnakovski, D., M. Mizuno, G. Kim, S. Takagi, M. Okumura and T. Fujinaga (2006). "Chondrogenic differentiation of bovine bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs) in different hydrogels: influence of collagen type II extracellular matrix on MSC chondrogenesis." Biotechnology and bioengineering **93**: 1152-1163.
- Braun, S., S. Vogt and A. Imhoff (2007). "Stadiengerechte operative Knorpeltherapie." Der Orthopäde **36**(6): 589-600.
- Brittberg, M., L. Peterson, E. Sjöum, T. Tallheden and A. Lindahl (2003). "Articular cartilage engineering with autologous chondrocyte transplantation." The Journal of Bone & Joint Surgery **85**(suppl 3): 109-115.
- Brittberg, M. and C. S. Winalski (2003). "Evaluation of cartilage injuries and repair." The Journal of Bone & Joint Surgery **85**(suppl 2): 58-69.
- Bruns, J. and J. Steinhagen (1999). "[Transplantation of chondrogenic tissue in the treatment of lesions of of the articular cartilage]." Der Orthopäde **28**(1): 52-60.
- Buckwalter, J. and H. Mankin (1997). "Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation." Instructional course lectures **47**: 487-504.
- Buckwalter, J. and H. Mankin (1997). "Instructional Course Lectures, The American Academy of Orthopaedic Surgeons-Articular Cartilage. Part I: Tissue Design and Chondrocyte-Matrix Interactions\*†." The Journal of Bone & Joint Surgery **79**(4): 600-611.
- Burkart, A. and A. Imhoff (1999). "Therapie des Knorpelschadens." Arthroskopie **12**(6): 279-288.
- Burkart, A., P. B. Schoettle and A. Imhoff (2001). "Operative therapiemöglichkeiten des knorpelschadens." Der Unfallchirurg **104**(9): 798-807.

- C. J. A. van Bergen, I. C. M. van, Eekeren, M. L. Reilingh, I. N. Sierevelt and C. N. v. Dijk (2013). "Treatment of osteochondral defects of the talus with a metal resurfacing inlay implant after failed previous surgery." The Bone & Joint Journal **95**: 1650-1655.
- Cadossi, M., R. E. Buda, L. Ramponi, A. Sambri, S. Natali and S. Giannini (2014). "Bone marrow-derived cells and biophysical stimulation for talar osteochondral lesions: a randomized controlled study." Foot & Ankle International **35**(10): 981-987.
- Canale, S. T. and R. Belding (1980). "Osteochondral lesions of the talus." The Journal of Bone & Joint Surgery **62**(1): 97-102.
- Canale, S. T. and F. Kelly (1978). "Fractures of the neck of the talus. Long-term evaluation of seventy-one cases." The Journal of Bone & Joint Surgery **60**(2): 143-156.
- Cha, S. D., H. S. Kim, S. T. Chung, J. H. Yoo, J. H. Park, J. H. Kim and J. W. Hyung (2012). "Intra-articular lesions in chronic lateral ankle instability: comparison of arthroscopy with magnetic resonance imaging findings." Clinics in orthopedic surgery **4**(4): 293-299.
- Chodos, M. D. and L. C. Schon (2006). "Osteochondral lesions of the talus: current treatment modalities and future possibilities." Current Opinion in Orthopaedics **17**(2): 111-116.
- Cole, B. J., J. Farr, C. S. Winalski, T. Hosea, J. Richmond, B. Mandelbaum and P. G. De Deyne (2011). "Outcomes after a single-stage procedure for cell-based cartilage repair: a prospective clinical safety trial with 2-year follow-up." The American Journal of Sports Medicine **39**(6): 1170-1179.
- Crawford, D. C., T. M. DeBerardino and R. J. Williams, 3rd (2012). "NeoCart, an autologous cartilage tissue implant, compared with microfracture for treatment of distal femoral cartilage lesions: an FDA phase-II prospective, randomized clinical trial after two years." The Journal of Bone & Joint Surgery **94**(11): 979-989.
- Curl, W. W., J. Krome, E. S. Gordon, J. Rushing, B. P. Smith and G. G. Poehling (1997). "Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies." Arthroscopy **13**(4): 456-460.
- Doral, M. N., O. Bilge, G. Batmaz, G. Donmez, E. Turhan, M. Demirel, O. A. Atay, A. Uzumcugil, K. Atesok and D. Kaya (2012). "Treatment of osteochondral lesions of the talus with microfracture technique and postoperative hyaluronan injection." Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy **20**(7): 1398-1403.
- Easley, M. E. (2003). "Osteochondral lesions of the talus: diagnosis and treatment." Current Opinion in Orthopaedics **14**(2): 69-73.
- Engelbrechtsen, L., K. Steffen, J. Alsousou, E. Anitua, N. Bachl, R. Devilee, P. Everts, B. Hamilton, J. Huard and P. Jenoure (2010). "IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine." British Journal of Sports Medicine **44**(15): 1072-1081.
- Ferruzzi, A., R. Buda, C. Faldini, F. Vannini, F. Di Caprio, D. Luciani and S. Giannini (2008). "Autologous chondrocyte implantation in the knee joint: open compared with arthroscopic technique. Comparison at a minimum follow-up of five years." The Journal of Bone & Joint Surgery **90**(Suppl 4): 90-101.
- Ficat, R., C. Ficat, P. Gedeon and J. Toussaint (1979). "Spongialization: a new treatment for diseased patellae." Clinical orthopaedics and related research **144**: 74-83.
- Flick, A. and N. Gould (1985). "Osteochondritis dissecans of the talus (transchondral fractures of the talus): review of the literature and new surgical approach for medial dome lesions." Foot & Ankle International **5**(4): 165-185.
- Francioli, S., C. Cavallo, B. Grigolo, I. Martin and A. Barbero (2011). "Engineered cartilage maturation regulates cytokine production and interleukin-1 $\beta$  response." Clinical Orthopaedics and Related Research **469**(10): 2773-2784.

- Furukawa, T., D. Eyre, S. Koide and M. Glimcher (1980). "Biochemical studies on repair cartilage resurfacing experimental defects in the rabbit knee." The Journal of Bone & Joint Surgery **62**(1): 79-89.
- Galois, L., A. Freyria, D. Herbage and D. Mainard (2005). "Ingénierie tissulaire du cartilage: état des lieux et perspectives [Cartilage tissue engineering: State-of-the-art and future approaches]." Pathologie Biologie **53**: 590-598.
- Giannini, S., R. Buda, F. Vannini, M. Cavallo and B. Grigolo (2009). "One-step bone marrow-derived cell transplantation in talar osteochondral lesions." Clinal Orthopaedics and Related Research **467**(12): 3307-3320.
- Giannini, S., R. Buda, F. Vannini, F. Di Caprio and B. Grigolo (2008). "Arthroscopic autologous chondrocyte implantation in osteochondral lesions of the talus: surgical technique and results." The American Journal of Sports Medicine **36**(5): 873-880.
- Gillquist, J. and K. Messner (1999). "Anterior cruciate ligament reconstruction and the long term incidence of gonarthrosis." Sports Medicine **27**(3): 143-156.
- Glass, G. V. (1976). "Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research." Educational Researcher **5**: 3-8.
- Glinz, W. (1979). "[Diagnostic arthroscopy and arthroscopic surgery: experiences with 500 knee arthroscopies]." Helvetica chirurgica acta **46**(1-2): 25-32.
- Gobbi, A., R. A. Francisco, J. H. Lubowitz, F. Allegra and G. Canata (2006). "Osteochondral lesions of the talus: randomized controlled trial comparing chondroplasty, microfracture, and osteochondral autograft transplantation." Arthroscopy **22**(10): 1085-1092.
- Goymann, V. (1999). "Abrasive arthroplasty." Der Orthopäde **28**(1): 11-18.
- Grifka, J., S. Anders, J. Löhnert, R. Baag and S. Feldt (2000). "Regeneration von Gelenkknorpel durch die autologe Chondrozytentransplantation." Arthroskopie **13**(3): 113-122.
- Gudas, R., A. Gudaite, T. Mickevicius, N. Masiulis, R. Simonaityte, E. Cekanauskas and A. Skurvydas (2013). "Comparison of osteochondral autologous transplantation, microfracture, or debridement techniques in articular cartilage lesions associated with anterior cruciate ligament injury: a prospective study with a 3-year follow-up." Arthroscopy **29**(1): 89-97.
- Gudas, R., E. Stankevicius, E. Monastyreckiene, D. Pranys and R. J. Kalesinskas (2006). "Osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of articular cartilage defects in the knee joint in athletes." Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy **14**(9): 834-842.
- Guney, A., M. Akar, I. Karaman, M. Oner and B. Guney (2015). "Clinical outcomes of platelet rich plasma (PRP) as an adjunct to microfracture surgery in osteochondral lesions of the talus." Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy **23**(8): 2384-2389.
- Harbour R, M. J. (2001). "A new system for grading recommendations in evidence based guidelines." BMJ **323**: 334-336.
- Harrison, P., I. Ashton, W. Johnson, S. Turner, J. Richardson and B. Ashton (2000). "The in vitro growth of human chondrocytes." Cell and tissue banking **1**(4): 255-260.
- Hart, R., A. Safi, M. Komzak, P. Jajtner, M. Puskeiler and P. Hartova (2013). "Platelet-rich plasma in patients with tibiofemoral cartilage degeneration." Archives of Orthopaedic Trauma Surgery **133**(9): 1295-1301.
- Hempfling, H. and K. Bohndorf (2007). "Begutachtung des Knorpelschadens." Trauma und Berufskrankheit **9**(4): 284-295.
- Hepple, S., I. G. Winson and D. Glew (1999). "Osteochondral lesions of the talus: a revised classification." Foot & Ankle International **20**(12): 789-793.

- Herr, A. and N. Friederich (2000). Treatment of focal cartilaginous defects: experiences with mosaicplasty. Third symposium of the The International Cartilage Repair, Gothenburg, Sweden.
- Hintermann, B., A. Boss and D. Schäfer (2002). "Arthroscopic findings in patients with chronic ankle instability." The American journal of sports medicine **30**(3): 402-409.
- Hjelle, K., E. Solheim, T. Strand, R. Muri and M. Brittberg (2002). "Articular cartilage defects in 1,000 knee arthroscopies." Arthroscopy **18**(7): 730-734.
- Hølmer, P., L. Søndergaard, L. Konradsen, P. T. Nielsen and L. N. Jørgensen (1994). "Epidemiology of sprains in the lateral ankle and foot." Foot & Ankle International **15**(2): 72-74.
- Homminga, G. N., S. K. Bulstra, P. Bouwmeester and A. Van der Linden (1990). "Perichondral grafting for cartilage lesions of the knee." Journal of Bone & Joint Surgery **72**(6): 1003-1007.
- Horisberger M, L. A., Walcher M, Valderrabano V (2011). "Osteochondrale Läsionen am Sprunggelenk – ein Review für Sportärzte." Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin **62**(6): 143-149.
- Horst, F., B. J. Gilbert and J. A. Nunley (2004). "Avascular necrosis of the talus: current treatment options." Foot and ankle clinics **9**(4): 757-773.
- Hulstyn, M. J. (1998). "A comparison of MRI findings in patients with acute and chronic ACL tears." The American journal of sports medicine **11**: 153-159.
- Hunziker, E. (1990). Strukturmoleküle des Knorpelgewebes, der Sehnen und Bänder. Kniegelenk und Kreuzbänder: 64-79.
- Imhoff, A. and U. König (2003). "Arthroskopie—qualifizierte Stadieneinteilung der osteochondralen Läsion (OCL) am Knie." Arthroskopie **16**(1): 23-28.
- Imhoff, A. and G. Öttl (1998). Osteochondrale Autograft-Transplantation in verschiedenen Gelenken. Knieinstabilität und Knorpelschaden: 88-96.
- J.-P. Whittaker, G. Smith, N. Makwana, S. Roberts, P. E. Harrison, P. Laing and J. B. Richardson (2005). "Early results of autologous chondrocyte implantation in the talus." The Journal of Bone & Joint Surgery **87**(B): 179-183.
- Jackson, J. (1968). "Degenerative changes in the knee after meniscectomy." BMJ **2**(5604): 525-527.
- Jeng, C. L., A. Kadakia, K. L. White and M. S. Myerson (2008). "Fresh osteochondral total ankle allograft transplantation for the treatment of ankle arthritis." Foot & Ankle International **29**(6): 554-560.
- Johnson, L. L. (1986). "Arthroscopic abrasion arthroplasty historical and pathologic perspective: present status." Arthroscopy **2**(1): 54-69.
- Johnson, L. L. (2001). "Arthroscopic abrasion arthroplasty: a review." Clinical orthopaedics and related research **391**: S306-S317.
- Jung, H. G., J. A. Carag, J. Y. Park, T. H. Kim and S. G. Moon (2011). "Role of arthroscopic microfracture for cystic type osteochondral lesions of the talus with radiographic enhanced MRI support." Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy **19**(5): 858-862.
- Kabisch, M., C. Ruckes, M. Seibert-Grafe and M. Blettner (2011). "Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications." Deutsches Arzteblatt International **108**(39): 663-668.
- Karataglis, D., M. A. Green and D. J. Learmonth (2006). "Autologous osteochondral transplantation for the treatment of chondral defects of the knee." Knee **13**(1): 32-35.
- Kitaoka, H. B., I. J. Alexander, R. S. Adelaar, J. A. Nunley, M. S. Myerson and M. Sanders (1994). "Clinical Rating Systems for the Ankle-Hindfoot, Midfoot, Hallux, and Lesser Toes." Foot & Ankle International **15**(7): 349-353.

- Knutsen, G., J. O. Drogset, L. Engebretsen, T. Grøntvedt, V. Isaksen, T. C. Ludvigsen, S. Roberts, E. Solheim, T. Strand and O. Johansen (2007). "A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years." The Journal of Bone & Joint Surgery **89**(10): 2105-2112.
- Knutsen G, E. L., Ludvigsen TC, Drogset JO, Grøntvedt T, Solheim E, Strand T, Roberts S, Isaksen V, Johansen O (2004). "Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial." The Journal of Bone & Joint Surgery **86-A**(3): 455-464.
- Kon, E., R. Buda, G. Filardo, A. Di Martino, A. Timoncini, A. Cenacchi, P. M. Fornasari, S. Giannini and M. Marcacci (2010). "Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions." Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy **18**(4): 472-479.
- Korkkala, O. and H. Kuokkanen (1995). "Autoarthroplasty of knee cartilage defects by osteoperiosteal grafts." Archives of orthopaedic and trauma surgery **114**(5): 253-256.
- Koulalis, D., W. Schultz, M. Heyden and F. König (2004). "Autologous osteochondral grafts in the treatment of cartilage defects of the knee joint." Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy **12**(4): 329-334.
- Kreuz, P. C., A. Lahm, M. Haag, W. Kostler, G. Konrad, J. Zwingmann, O. Hauschild, P. Niemeyer and M. Steinwachs (2008). "Tibial wedge osteotomy for osteochondral transplantation in talar lesions." International Journal of Sports Medicine **29**(7): 584-589.
- Kreuz, P. C., S. Müller, C. Ossendorf, C. Kaps and C. Erggelet (2009). "Treatment of focal degenerative cartilage defects with polymer-based autologous chondrocyte grafts: four-year clinical results." Arthritis Research & Therapy **11**(2): R33.
- Kreuz, P. C., M. Steinwachs, M. Edlich, T. Kaiser, J. Mika, A. Lahm and N. Sudkamp (2006). "The anterior approach for the treatment of posterior osteochondral lesions of the talus: comparison of different surgical techniques." Archives of orthopaedic and trauma surgery **126**(4): 241-246.
- Krüger, T., D. Wohlrab, A. Birke and W. Hein (2000). "Results of arthroscopic joint debridement in different stages of chondromalacia of the knee joint." Archives of orthopaedic and trauma surgery **120**(5): 338-342.
- Kyung Tai Lee, M. Y. S. C., MD; Young Koo Lee, MD; Jin Su Kim, MD; Ki Won Young, MD; Jun Ho Kim, PhD (2010). "Comparison of MRI and arthroscopy after autologous chondrocyte implantation in patients with osteochondral lesion of the talus." Orthopedics **33**(8).
- Lange, J., N. Follak, T. Nowotny and H. Merk (2006). "Results of SaluCartilage implantation for stage IV chondral defects in the knee joint area." Unfallchirurg **109**(3): 193-199.
- Lee DH, L. K., Jung ST, Seon JK, Kim MS, Sung IH (2012). "Comparison of early versus delayed weightbearing outcomes after microfracture for small to mid-sized osteochondral lesions of the talus." The American Journal of Sports Medicine **40** (9): 2023-2028.
- Lee KB, W. V., Chan YH, Hui JH. (2012). "A novel, minimally-invasive technique of cartilage repair in the human knee using." Annals of the Academy of Medicine Singapore **41**(11): 511-517.
- Leontaritis, N., L. Hinojosa and V. K. Panchbhavi (2009). "Arthroscopically detected intra-articular lesions associated with acute ankle fractures." The Journal of Bone & Joint Surgery **91**(2): 333-339.
- Leumann, A., M. Wiewiorski, T. Egelhof, H. Rasch, O. Magerkurth, C. Candrian, D. J. Schaefer, I. Martin, M. Jakob and V. Valderrabano (2009). "Radiographic evaluation of frontal talar edge configuration for osteochondral plug transplantation." Clinical Anatomy **22**(2): 261-266.
- Lim, H. C., J. H. Bae, S. H. Song, Y. E. Park and S. J. Kim (2012). "Current treatments of isolated articular cartilage lesions of the knee achieve similar outcomes." Clinical Orthopaedics and Related Research **470**(8): 2261-2267.

- Liu, W., F. Liu, W. Zhao, J. M. Kim, Z. Wang and M. S. Vrahas (2011). "Osteochondral autograft transplantation for acute osteochondral fractures associated with an ankle fracture." Foot & Ankle International **32**(4): 437-442.
- Longobardi, L., L. O'Rear, S. Aakula, B. Johnstone, K. Shimer, A. Chytil, W. A. Horton, H. L. Moses and A. Spagnoli (2006). "Effect of IGF-I in the Chondrogenesis of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in the Presence or Absence of TGF- $\beta$  Signaling." Journal of Bone and Mineral Research **21**(4): 626-636.
- Loveday, D., R. Clifton and A. Robinson (2010). "Interventions for treating osteochondral defects of the talus in adults." Cochrane Database Systematic Review (8): p. CD008104
- Lufti, A. (1975). "Morphological changes in the articular cartilage after meniscectomy." The Bone & Joint Journal **57**: 525-528.
- Lynch, T. S., R. M. Patel, A. Benedick, N. H. Amin, M. H. Jones and A. Miniaci (2015). "Systematic review of autogenous osteochondral transplant outcomes." Arthroscopy **31**(4): 746-754.
- Malgieri, A., E. Kantzari, M. P. Patrizi and S. Gambardella (2010). "Bone marrow and umbilical cord blood human mesenchymal stem cells: state of the art." International journal of clinical and experimental medicine **3**(4): 248.
- Mandelbaum, B. R., J. E. Browne, F. Fu, L. Micheli, J. B. Mosely, C. Erggelet, T. Minas and L. Peterson (1998). "Articular cartilage lesions of the knee." The American Journal of Sports Medicine **26**(6): 853-861.
- Marquass, B., T. Mahn, T. Engel, J. Gossner, J. D. Theopold, N. von Dercks, C. Racynski, T. Rose, C. Josten and P. Hepp (2012). "Clinical and radiological mid-term results after autologous osteochondral transplantation under consideration of quality of life." Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie **150**(4): 360-367.
- Martin, D. F., C. L. Baker, W. W. Curl, J. R. Andrews, D. B. Robie and A. F. Haas (1989). "Operative ankle arthroscopy Long-term followup." The American journal of sports medicine **17**(1): 16-23.
- Martinek, V. and A. Imhoff (2003). "Therapie von Knorpelschäden." Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin **54**: 70-75.
- Meachim, G. and C. Roberts (1971). "Repair of the joint surface from subarticular tissue in the rabbit knee." Journal of anatomy **109**(Pt 2): 317.
- Meenen, N., B. Rischke, P. Adamietz, M. Dauner, J. Fink, C. Göpfert and J. Rueger (1998). Knorpeldefektbehandlung. Vielfalt und Einheit der Chirurgie. Humanität und Wissenschaft: 568-576.
- Mei-Dan, O., M. R. Carmont, L. Laver, G. Mann, N. Maffulli and M. Nyska (2012). "Platelet-rich plasma or hyaluronate in the management of osteochondral lesions of the talus." The American Journal of Sports Medicine **40**(3): 534-541.
- Mei-Dan, O., G. Maoz, M. Swartzon, E. Onel, B. Kish, M. Nyska and G. Mann (2008). "Treatment of osteochondritis dissecans of the ankle with hyaluronic acid injections: a prospective study." Foot & Ankle International **29**(12): 1171-1178.
- Meyer, C. and R. Schnettler (2005). "Therapiemöglichkeiten von knorpeldefekten des talus." Arthroskopie **18**(3): 226-232.
- Mishra, A., P. Tummala, A. King, B. Lee, M. Kraus, V. Tse and C. R. Jacobs (2009). "Buffered platelet-rich plasma enhances mesenchymal stem cell proliferation and chondrogenic differentiation." Tissue Engineering Part C: Methods **15**(3): 431-435.
- Newman, A. P. (1998). "Articular cartilage repair." The American Journal of Sports Medicine **26**(2): 309-324.
- Noyes, F. R., R. Bassett, E. Grood and D. Butler (1980). "Arthroscopy in acute traumatic hemarthrosis of the knee. Incidence of anterior cruciate tears and other injuries." The Journal of Bone & Joint Surgery **62**(5): 687-695.

- O'Loughlin, P. F., B. E. Heyworth and J. G. Kennedy (2010). "Current concepts in the diagnosis and treatment of osteochondral lesions of the ankle." The American Journal of Sports Medicine **38**(2): 392-404.
- Outerbridge, R. E. and H. Outerbridge (2001). "The Etiology of Chondromalacia Patellae." Clinical orthopaedics and related research **389**: 5-8.
- Pagenstert, G. I., B. Hintermann, A. Barg, A. Leumann and V. Valderrabano (2007). "Realignment surgery as alternative treatment of varus and valgus ankle osteoarthritis." Clinical orthopaedics and related research **462**: 156-168.
- Panagopoulos, A., L. van Niekerk and I. Triantafillopoulos (2012). "Autologous chondrocyte implantation for knee cartilage injuries: moderate functional outcome and performance in patients with high-impact activities." Orthopedics **35**(1): e6-14.
- Pareek, A., P. J. Reardon, J. A. Macalena, B. A. Levy, M. J. Stuart, R. J. Williams, 3rd and A. J. Krych (2016). "Osteochondral Autograft Transfer Versus Microfracture in the Knee: A Meta-analysis of Prospective Comparative Studies at Midterm." Arthroscopy **32**(10): 2118-2130.
- Park, H. W. and K. B. Lee (2015). "Comparison of chondral versus osteochondral lesions of the talus after arthroscopic microfracture." Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy **23**(3): 860-867.
- Phillips, B., C. Ball, D. Sackett, D. Badenoch, S. Straus, B. Haynes, M. Dawes and J. Howick (1998). "Oxford Centre for Evidence-based Medicine: Levels of Evidence (March 2009)." Centre for Evidence-Based Medicine Web site .
- Pridie, K. and G. Gordon (1959). "A method of resurfacing osteoarthritic knee joints." Journal of Bone and Joint Surgery **41b** (3): 618-619
- Quirbach, S., S. Trattng, S. Marlovits, V. Zimmermann, S. Domayer, R. Dorotka, T. C. Mamisch, K. Bohndorf and G. H. Welsch (2009). "Initial results of in vivo high-resolution morphological and biochemical cartilage imaging of patients after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation (MACT) of the ankle." Skeletal Radiology **38**(8): 751-760.
- R.A.W.. Verhagen, P. A. A. S., P.P.M. Bossuyt, C.N. van Dijk (2003). "Systematic review of treatment strategies for osteochondral defects of the talar dome." Foot and Ankle Clinics **8**(2): 223-242.
- Reddy, S., D. I. Pedowitz, S. G. Parekh, B. J. Sennett and E. Okereke (2007). "The morbidity associated with osteochondral harvest from asymptomatic knees for the treatment of osteochondral lesions of the talus." The American journal of sports medicine **35**(1): 80-85.
- Richard W. Kang, B., Andreas H. Gomoll, MD, PhD, Shane J. Nho, MD, Tamara K. Pylawka, MS, Brian J. Cole, MD, MBA (2008). "Outcomes of mechanical debridement and radiofrequency ablation in the treatment." The Journal of Knee Surgery **21**(2): 116-121.
- Sammarco GJ, M. N. (2002). "Treatment of talar osteochondral lesions using local osteochondral graft." Foot & Ankle International **23**(8): 693-698.
- Sánchez, M., E. Anitua, J. Azofra, J. Aguirre and I. Andia (2008). "Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study." Clinical and Experimental Rheumatology **26**(5): 910-913.
- Saris, D. B., J. Vanlauwe, J. Victor, K. F. Almqvist, R. Verdonk, J. Bellemans, F. P. Luyten, Tig/Act and E. X. T. S. Group (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." The American Journal of Sports Medicine **37**(Suppl 1): 10S-19S.
- Saris, D. B., J. Vanlauwe, J. Victor, M. Haspl, M. Bohnsack, Y. Fortems, B. Vandekerckhove, K. F. Almqvist, T. Claes, F. Handelberg, K. Lagae, J. van der Bauwhede, H. Vandenuecker, K. G. Yang, M. Jelic, R. Verdonk, N. Veulemans, J. Bellemans and F. P. Luyten (2008). "Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a

- randomized controlled trial versus microfracture." The American Journal of Sports Medicine **36**(2): 235-246.
- Saw, K. Y., A. Anz, C. Siew-Yoke Jee, S. Merican, R. Ching-Soong Ng, S. A. Roohi and K. Ragavanaidu (2013). "Articular cartilage regeneration with autologous peripheral blood stem cells versus hyaluronic acid: a randomized controlled trial." Arthroscopy **29**(4): 684-694.
- Saxena, A. and C. Eakin (2007). "Articular Talar Injuries in Athletes Results of Microfracture and Autogenous Bone Graft." The American journal of sports medicine **35**(10): 1680-1687.
- Schimmer, R. C., W. Dick and B. Hintermann (2001). "The role of ankle arthroscopy in the treatment strategies of osteochondritis dissecans lesions of the talus." Foot & Ankle International **22**(11): 895-900.
- Segawa, H., G. Omori and Y. Koga (2001). "Long-term results of non-operative treatment of anterior cruciate ligament injury." The Knee **8**(1): 5-11.
- Sellards, R. A., S. J. Nho and B. J. Cole (2002). "Chondral injuries." Current opinion in rheumatology **14**(2): 134-141.
- Shapiro, F., S. Koide and M. Glimcher (1993). "Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage." The Journal of Bone & Joint Surgery **75**(4): 532-553.
- Spahn, G., E. Kahl, T. Muckley, G. O. Hofmann and H. M. Klinger (2008). "Arthroscopic knee chondroplasty using a bipolar radiofrequency-based device compared to mechanical shaver: results of a prospective, randomized, controlled study." K Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy **16**(6): 565-573.
- Spahn, G., H. M. Klinger, T. Muckley and G. O. Hofmann (2010). "Four-year results from a randomized controlled study of knee chondroplasty with concomitant medial meniscectomy: mechanical debridement versus radiofrequency chondroplasty." Arthroscopy **26**(9 Suppl): S73-80.
- Stanish, W. D., R. McCormack, F. Forriol, N. Mohtadi, S. Pelet, J. Desnoyers, A. Restrepo and M. S. Shive (2013). "Novel scaffold-based BST-CarGel treatment results in superior cartilage repair compared with microfracture in a randomized controlled trial." The Journal of Bone & Joint Surgery **95**(18): 1640-1650.
- Steadman, J., W. Rodkey, K. Briggs and J. Rodrigo (1999). "The microfracture technic in the management of complete cartilage defects in the knee joint." Der Orthopäde **28**(1): 26-32.
- Steadman, J. R., K. K. Briggs, J. J. Rodrigo, M. S. Kocher, T. J. Gill and W. G. Rodkey (2003). "Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up." Arthroscopy **19**(5): 477-484.
- Steinhagen, J. and J. Bruns (2003). "Osteochondrale Läsionen des Talus." Fuß & Sprunggelenk **1**(1): 0012-0024.
- Steinmeyer, J. (2001). "[Drug therapy of arthrosis]." Der Orthopäde **30**(11): 856-865.
- Struijs, P., J. Tol, P. Bossuyt, L. Schuman and C. van Dijk (2001). "Behandlungsstrategien bei osteochondralen Läsionen des Talus." Der Orthopäde **30**(1): 28-36.
- Takahashi, T., B. Tins, I. W. McCall, J. B. Richardson, K. Takagi and K. Ashton (2006). "MR appearance of autologous chondrocyte implantation in the knee: correlation with the knee features and clinical outcome." Skeletal Radiology **35**(1): 16-26.
- Takao, M., M. Ochi, K. Naito, Y. Uchio, T. Kono and K. Oae (2003). "Arthroscopic drilling for chondral, subchondral, and combined chondral-subchondral lesions of the talar dome." Arthroscopy **19**(5): 524-530.
- Takao, M., Y. Uchio, H. Kakimaru, N. Kumahashi and M. Ochi (2004). "Arthroscopic drilling with debridement of remaining cartilage for osteochondral lesions of the talar dome in unstable ankles." The American Journal of Sports Medicine **32**(2): 332-336.

- Takazawa, K., N. Adachi, M. Deie, G. Kamei, Y. Uchio, J. Iwasa, N. Kumahashi, T. Tadenuma, S. Kuwata, K. Yasuda, H. Tohyama, A. Minami, T. Muneta, S. Takahashi and M. Ochi (2012). "Evaluation of magnetic resonance imaging and clinical outcome after tissue-engineered cartilage implantation: prospective 6-year follow-up study." Journal of Orthopaedic Science **17**(4): 413-424.
- Tohyama, H., K. Yasuda, A. Minami, T. Majima, N. Iwasaki, T. Muneta, I. Sekiya, K. Yagishita, S. Takahashi, K. Kurokouchi, Y. Uchio, J. Iwasa, M. Deie, N. Adachi, K. Sugawara and M. Ochi (2009). "Atelocollagen-associated autologous chondrocyte implantation for the repair of chondral defects of the knee: a prospective multicenter clinical trial in Japan." Journal of Orthopaedic Science **14**(5): 579-588.
- Valderrabano, V. and A. Leumann (2008). "What Is the Best Treatment for Ankle Osteochondral Lesions?" Evidence-Based Orthopaedics: 462-472.
- Van Assche, D., F. Staes, D. Van Caspel, J. Vanlauwe, J. Bellemans, D. B. Saris and F. P. Luyten (2010). "Autologous chondrocyte implantation versus microfracture for knee cartilage injury: a prospective randomized trial, with 2-year follow-up." Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**18**(4): 486-495.
- Van Assche, D., D. Van Caspel, J. Vanlauwe, J. Bellemans, D. B. Saris, F. P. Luyten and F. Staes (2009). "Physical activity levels after characterized chondrocyte implantation versus microfracture in the knee and the relationship to objective functional outcome with 2-year follow-up." The American Journal of Sports Medicine **37**(Suppl 1): 42S-49S.
- van Bergen, C. J., P. A. de Leeuw and C. N. van Dijk (2008). "Treatment of osteochondral defects of the talus." Revue de Chirurgie Orthopédique et Réparatrice de l'Appareil Moteur **94**(8): 398-408.
- Vanlauwe, J., D. B. Saris, J. Victor, K. F. Almqvist, J. Bellemans, F. P. Luyten, Tig/Act and E. X. T. S. Group (2011). "Five-year outcome of characterized chondrocyte implantation versus microfracture for symptomatic cartilage defects of the knee: early treatment matters." The American Journal of Sports Medicine **39**(12): 2566-2574.
- Verhagen, R., M. Maas, M. Dijkgraaf, J. Tol, R. Krips and C. N. van Dijk (2005). "Prospective study on diagnostic strategies in osteochondral lesions of the talus. Is MRI Superior to Helical CT?" Journal of Bone & Joint Surgery **87**(1): 41-46.
- Visna P, P. L., Cizmar I., Hart R., Hoch J. (2004). "Treatment of Deep Cartilage Defects of the Knee Using Autologous Chondrograft Transplantation and by Abrasive Techniques - A Randomized Controlled Study." Acta chirurgica belgica **104**: 709-714.
- Wiewiorski, M., A. Leumann, O. Buettner, G. Pagenstert, M. Horisberger and V. Valderrabano (2011). "Autologous matrix-induced chondrogenesis aided reconstruction of a large focal osteochondral lesion of the talus." Archives of orthopaedic and trauma surgery **131**(3): 293-296.
- Wondrasch, B., L. Zak, G. H. Welsch and S. Marlovits (2009). "Effect of accelerated weightbearing after matrix-associated autologous chondrocyte implantation on the femoral condyle on radiographic and clinical outcome after 2 years: a prospective, randomized controlled pilot study." The American Journal of Sports Medicine **37**(Suppl 1): 88S-96S.
- Zaslav, K., B. Cole, R. Brewster, T. DeBerardino, J. Farr, P. Fowler, C. Nissen and S. S. P. Investigators (2009). "A prospective study of autologous chondrocyte implantation in patients with failed prior treatment for articular cartilage defect of the knee: results of the Study of the Treatment of Articular Repair (STAR) clinical trial." The American Journal of Sports Medicine **37**(1): 42-55.
- Zengerink, M., P. A. Struijs, J. L. Tol and C. N. van Dijk (2010). "Treatment of osteochondral lesions of the talus: a systematic review." Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**18**(2): 238-246.
- Ziegler, A., S. Lange and R. Bender (2007). "[Systematic reviews and meta-analyses]." Deutsche Medizinische Wochenschrift **132**(Suppl 1): e48-52.