

S. Preis<sup>1</sup>, Ch. Erggelet<sup>2</sup>

## Therapie von Knorpelschäden mit Autologer Chondrocytenimplantation (ACI)

### *Therapy of cartilage defects by autologous chondrocyte implantation*

1 Orthopädie und Sporttraumatologie in der Klinik am Ring, Köln

2 Orthopädische Universitätsklinik Freiburg

#### Zusammenfassung

Bei der Autologen Chondrocytenimplantation (ACI) handelt es sich um ein operatives Verfahren zur Behandlung umschriebener IV.-gradiger Knorpelschäden. Hierzu erfolgt in einem ersten Schritt die arthroskopische Entnahme eines kleinen Knorpelstückchen aus einem nicht belasteten Gelenkareal. In einem Speziallabor erfolgt die Isolierung und in vitro Kultivierung der Chondrocyten. In einer weiteren Operation werden die Chondrocyten über eine Miniarthrotomie in den Knorpeldefekt eingebracht, um diesen zum Ausheilen zu bringen, d.h. den Defekt mit hyalinartigem Knorpelgewebe zu füllen.

Zwischenzeitlich liegen Studien mit Fallzahlen >100 Patienten und Nachuntersuchungszeiträumen >10 Jahre vor. Sie zeigen auch langfristig gute bis hervorragende Behandlungsergebnisse nach ACI, wobei es scheint, dass die besten Ergebnisse bei isolierten Knorpelschäden am Femurkondylus zu erzielen sind. Die Komplikationsrate des Behandlungsverfahrens ist gering. Durch die Entwicklung dreidimensionaler Trägermatrices für Chondrocyten scheint im Rahmen der ACI ein weiterer Fortschritt gelungen zu sein. Trotz der hohen Laborkosten zur Kultivierung von Chondrocyten scheint die ACI volkswirtschaftlich eine sinnvolle Investition darzustellen.

**Schlüsselwörter:** autologe Chondrocytenimplantation, Chondrocytenkultivierung, Gelenkknorpel, Knorpelschaden, Knorpelzelltransplantation

#### Summary

Autologous chondrocyte implantation (ACI) is an operative technique for the treatment of localized, full-thickness cartilage defects in the knee. In a first step a small piece of cartilage is arthroscopically harvested from a non-loaded area of the joint. In a specialized laboratory the chondrocytes are isolated and cultured in vitro. In a second procedure the chondrocytes are inserted into the cartilage defect through a miniarthrotomy with the purpose to fill the cartilage defect with cartilage-like tissue. Recent studies with more than 100 cases and a follow-up of more than 10 years show a high degree of good to excellent results after treatment by ACI even over a long term. The best results are found in isolated defects at the femoral condyle of the knee joint. Complications after ACI are rare. Further progress seems to be achieved after developing three-dimensional carrier matrices for chondrocytes. Despite the high laboratory costs for cultivating the chondrocytes, ACI appears to be an economically reasonable investment in the health care system.

**Key words:** autologous chondrocyte implantation, chondrocyte cultivation, cartilage, cartilage defect, cartilage cell transplantation

#### Einleitung

Die Regenerations- bzw. Reparatursfähigkeit von Gelenkknorpel ist nur sehr begrenzt möglich. Die weitestgehend fehlende Selbstheilungstendenz dieses bradytrophen Gewebes führt nahezu immer zum Progress des Knorpelschadens und mündet häufig in Arthrose.

Konventionelle operative Verfahren zur Behandlung von Gelenkknorpeldefekten wie Gelenklavage, Debridement, subchondrale Knochenbohrung, Mikrofrakturierung sowie Abrasionsarthroplastik sind nicht geeignet, hyalinen Knorpel in seiner ursprünglichen Form wiederherzustellen. Sie sind allenfalls geeignet, das Gelenk von Zelldetritus und Entzündungsmediatoren zu befreien und hierdurch temporär

die Symptome zu lindern. Bestenfalls wird die Bildung von minderbelastungsfähigem, bindegewebigem Regeneratgewebe bzw. Faserknorpel induziert, ohne dass diese Gewebe die biomechanischen und biochemischen Eigenschaften hyalinen Gelenkknorpels aufweisen (11).

Wollte man jedoch den drohenden progressiven Verschleißprozess vom Knorpelschaden zur Arthrose kausal behandeln, so wäre die Neubildung von hyalinem Knorpelgewebe zwingend notwendig. Vor diesem Hintergrund implantierte man in den frühen 80er Jahren Periost in vollschichtige Knorpeldefekte. Periost zeigt durch das Vorhandensein von undifferenzierten Stammzellen chondrogenes Potential. Nachteil dieses Verfahrens, ähnlich wie bei der ebenfalls angewandten Transplantation von Perichondrium, ist die mög-

liche Kalzifizierung des Implantates durch enchondrale Ossifikation (1, 2, 12, 16, 20, 21, 26, 27).

Erste Versuche der Implantation von autologen Knorpelzellen sind am Kaninchen-Modell bereits Ende der 60er Jahre beschrieben (8). Der Einsatz der autologen Chondrocytenimplantation (ACI) am Menschen erfolgte ab Ende der 80er Jahre und wurde insbesondere von den Forschergruppen um *Peterson, Brittberg und Minas* vorangetrieben (5, 19, 22, 23, 24, 25). Die meiste Erfahrung besteht inzwischen am Kniegelenk, aber auch der Einsatz am Sprunggelenk ist möglich. Die Anwendungen in anderen Gelenken befinden sich derzeit noch im Versuchsstadium.

## Autologe Chondrozytenimplantation (ACI): Was ist das?

Autologe Chondrocytenimplantation (ACI) ist synonym mit den Begriffen autologe Chondrocytentransplantation (ACT) oder auch Knorpelzelltransplantation. Es handelt sich hierbei um ein operatives Verfahren zur Behandlung umschriebener IV.-gradiger Knorpelschäden, d.h. von Knorpelschäden die die gesamte Knorpelschichtdicke betreffen und bis zum Knochen reichen. In einem ersten Schritt wird zunächst arthroskopisch ein kleines Knorpelstückchen aus einem nicht belasteten Gelenkareal entnommen. In einem entsprechenden Speziallabor erfolgt die Isolierung und in vitro Kultivierung der Chondrocyten. In einer weiteren Operation werden die Chondrocyten über eine Miniarthrotomie in den Knorpeldefekt eingebracht, um diesen zum Ausheilen zu bringen.

Indiziert ist die autologe Chondrocytenimplantation bei isolierten Knorpelschäden von Femurkondylus, Trochlea oder Patella des Kniegelenkes sowie des Talus des oberen Sprunggelenkes. Der Knorpelschaden sollte IV.gradig sein, wobei Defektgrößen zwischen 1 und 16 cm<sup>2</sup> behandelt werden können.

Kontraindikationen für die autologe Chondrocytenimplantation bestehen bei fortgeschrittener Arthrose sowie sogenannten kissing defects, d.h. gegenüberliegenden höhergradigen Knorpelschäden. Aber auch isolierte Knorpelschäden am Tibiaplateau des Kniegelenkes bzw. der Tibia des oberen Sprunggelenkes entziehen sich der Behandlung durch ACI. Desweiteren besteht bei jeweils höhergradiger Achsabweichung, Bandinstabilität oder Adipositas eine eingeschränkte Indikation zur ACI. Das Verfahren sollte nicht angewandt werden bei Autoimmunerkrankungen, Hepatitis sowie schwereren Stoffwechselerkrankungen. Auch ein Alter jenseits des sechzigsten Lebensjahres scheint für die autologe Chondrocytenimplantation ungeeignet (4, 6, 10, 17).

Die Liste der Kontraindikationen bei ACI ist lang und beinhaltet Umstände, wie man sie bei den meisten erkrankten Gelenken, die untersucht werden, vorfindet. Folglich sind die Fälle, bei denen dieses Verfahren zum Einsatz kommt, recht selten. Die letztendlich mit ACI behandelten Fälle reduzieren sich weiterhin durch konkurrierende Operationsverfahren wie beispielsweise die Knorpelknochen transplantation, die sich insbesondere bei kleineren Defekten als mögliche Alter-

native anbietet (13). Zudem wirken sich die nicht unerheblichen Kosten von ca. 6000 Euro für die Laborleistung, die derzeit in aller Regel nicht von den gesetzlichen Krankenversicherungen getragen werden, als limitierend im routinemäßigen Einsatz aus.

## Technik: How to do?

Nachdem die Indikation zur ACI entweder durch MRT oder im Rahmen einer Arthroskopie gestellt wurde, wird in einem ersten Schritt arthroskopisch ein reiskorngroßes Knorpel flake (ca. 200 mg) aus einem nicht belasteten Areal des betroffenen Gelenkes entnommen. Gleichzeitig erfolgen ggf. sonstige, notwendige operative Eingriffe am Gelenk.

Das Knorpelstückchen wird nach Entnahme unmittelbar in speziellem Nährmedium in ein entsprechendes Reinraumlabor versandt. Hier erfolgt die Isolierung der Chondrocyten durch enzymatischen Abbau der sie umgebenden Matrix. Anschließend werden die Zellen über ca. drei bis vier Wochen in vitro kultiviert. Sie proliferieren in dieser Zeit von etwa 200- bis 500-Tausend auf 15- bis 20- Millionen Zellen.

In einem weiteren operativen Eingriff können die kultivierten Chondrocyten implantiert werden (Abb. 2). Hierzu wird zunächst der Defektbereich über eine Miniarthrotomie dargestellt und vorbereitet, d.h. der Defekt wird mit scharfen Küretten von etwaigem Restknorpel oder bindegewebigem Regenerat gesäubert, ohne dass Blutungen aus dem Knochen provoziert werden dürfen. Blutungen könnten die angestrebte Bildung von hyalinem Knorpel gefährden und zur Bildung von Faserknorpel führen. Der Übergang zum gesunden Knorpel muss als senkrechter Wall ausgearbeitet werden. Ein Periostlappen der über eine zusätzliche Inzision am medialen Tibiakopf entnommen wird, wird entsprechend zugeschnitten und mit 6-0 Vicryl Fäden in den Defekt eingenäht (Abb. 1). Nach erfolgter Abdichtung mit Fibrinkleber kann das entstandene Reservoir mit der Chondrocytensuspension unterspritzt werden (5).

Seit geraumer Zeit ist man bemüht Trägersysteme für die Chondrocytenimplantation zu entwickeln. Zum einen kann durch eine optimale Zellanordnung in einer dreidimensionalen Trägermatrix die Bildung hyalinen Knorpels optimiert

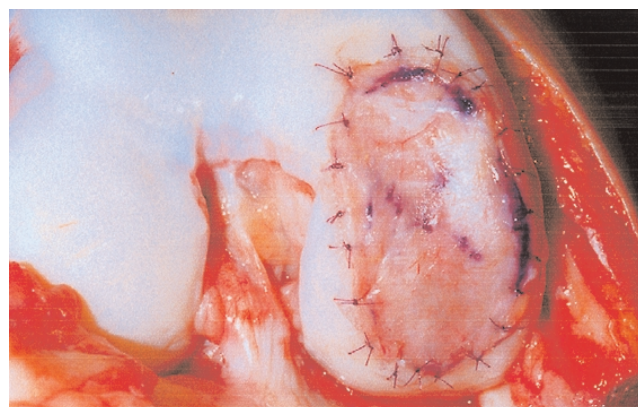


Abbildung 1: Großer Knorpeldefekt auf der Femurkondyle nach Debridement und Einnähen eines Periostlappens vor Injektion der Chondrozytensuspension

werden, da Chondrocyten in Monolayerkulturen zur Dedifferenzierung neigen (7). Zum anderen wird durch ein geeignetes Trägersystem der operative Aufwand einer Chondrocytenimplantation reduziert und das Handling erleichtert. Durch den Einsatz geeigneter Trägersysteme kann auf die zusätzliche Incision zur Entnahme eines Periostlappens verzichtet werden. Zudem lassen sie sich in aller Regel einfach in den Defekt einpassen und werden mit dem Knochen verklebt. In den meisten Fällen kann auf eine zusätzliche Fixierung mit Nähten verzichtet werden (Vergl. Abb. 1) Hierdurch ist zum Teil bereits eine rein arthroskopische Implantation möglich (9). Zusätzlich ist das Risiko der Kalzifikation des Implantates, wie es bei der Verwendung eines Periostlappens auftreten kann, ausgeschlossen. Ob und wenn ja welche Trägersysteme (z.B. Kollagen Membran von Verigen, Hyaluronan Implantat von Fidia, Kollagen Gel von Ars Arthro oder Polymer-Fleece von Biotissue Technologies) geeignet sind, auch langfristig gute Ergebnisse zu gewährleisten, bleibt abzuwarten. Klinische Anwendungsbeobachtungen aber auch erste veröffentlichte Untersuchungsergebnisse scheinen vielversprechend (7, 14), wobei eine vergleichende Beurteilung bei insgesamt noch spärlichen Veröffentlichungen derzeit noch nicht möglich ist.

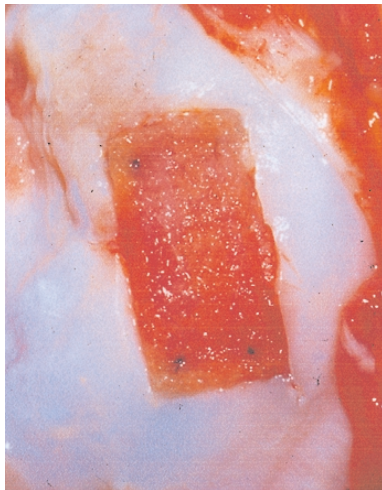


Abbildung 2: Großer Knorpeldefekt auf der Femurkondyle nach Implantation einer resorbierbaren dreidimensionalen Trägermatrix mit autologen Chondrozyten

Behandlung. Nach ca. 8 Wochen kann mit zunehmenden Belastung begonnen werden. In den folgenden postoperativen Wochen sollte mit kontrolliertem Bewegungstraining fortgefahren werden. Sportarten wie Radfahren könnten 4 bis 6 Monate, Walken etwa 6 bis 9 Monate nach erfolgter Implantation wieder aufgenommen werden. Sportarten mit stop-and-go Bewegungen sollten für 18 - 24 Monate gemieden werden.

## Autologe Chondrozytenimplantation: Ergebnisse

Die Ergebnisse nach autologer Chondrocytenimplantation sind insgesamt gut dokumentiert. Es liegen zwischenzeitlich auch Langzeitergebnisse vor. So zeigt eine Präsentation von Peterson (23) über Nachkontrollen bei 219 Patienten über einen Zeitraum von zwei bis zehn Jahren, dass 80% der Patienten eine dauerhafte Verbesserung ihres klinischen Zustands aufwiesen. Die histologische Untersuchung bei 19 Patienten zeigte in 74% der Fälle hyalinartiges Regeneratgewebe. Die Behandlung erwies sich als sicher, zeigte eine niedrige Misserfolgsrate und ermöglicht es den meisten Patienten, wieder aktiv zu sein und Sport auszuüben (23).

Eine weitere große Langzeitstudie um die schwedische Forschergruppe Peterson, Brittberg, Minas et al. (24) an 110 Patienten über 9 Jahre zeigt, dass die Häufigkeit eines posi-

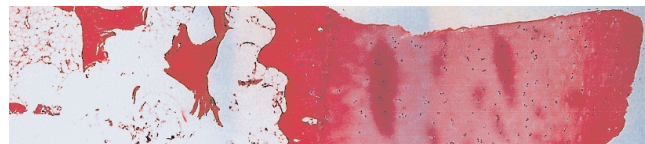


Abbildung 3: Histologischer Schnitt durch eine Knorpel/knochen Biopsie 9 Monate nach autologer Chondrozyten-Transplantation mit einer dreidimensionalen, resorbierbaren Trägermatrix. Das Knorpel-Regenerat (re) ist 2,8 mm dick (HE 25x)

tiven Ergebnisses nach Implantation abhängig ist von der Lokalisation des Knorpelschadens. So zeigten sich bei isolierter chondraler Läsion der Femurkondyle in 92 % der Fälle, bei zusätzlicher vorderer Kreuzbandrekonstruktion in 75 %, bei Osteochondrosis dissecans in 89 %, bei multiplen chondralen Defekten in 69 % und bei isoliertem retropatellarem Knorpelschaden bei 65 % der Fälle gute bis hervorragende Ergebnisse (24).

Eine prospektive, multizentrische Studie aus den USA von Micheli et al. (18) an 50 Patienten mit einem follow-up von mindestens 3 Jahren zeigt aufgrund Arzt- und Patientenbewertung basierend auf dem modifizierten Cincinnati Kniebewertungssystem eine signifikante Verbesserung. Ein Implantatversagen trat lediglich in 3 Fällen auf und zeigt somit eine hervorragende Überlebensrate von autologen Chondrocytenimplantaten (18).

Die autologe Chondrocytenimplantation mittels Periostlappentechnik hat sich als sicheres Operationsverfahren erwiesen. Die Literatur berichtet über ACI- bedingte Komplikationen in etwa 5% der Behandlungen. Die am häufigsten berichteten Ereignisse waren Adhäsionen/Arthrofibrose (3,1%), hypertrophische Veränderungen (2,4%), Ausbleiben

## Nachbehandlung

Um ein optimales Therapieergebnis zu erzielen, ist es bei der Nachbehandlung im Rahmen der ACI ausgesprochen wichtig, den schmalen Grad zwischen notwendiger Entlastung und sinnvoller Belastung zu treffen. So sollte die Nachbehandlung individuell festgelegt werden wobei insbesondere Größe und Lage des Defektes zu berücksichtigen sind. Die erste Woche nach Implantation sollte das operierte Gelenk relativ ruhig gehalten werden, unter der Vorstellung, dass es so zu einer entsprechenden Adhäsion der implantierten Chondrocyten kommen kann. Begleitet wird diese Phase von Maßnahmen wie Lymphdrainage und isometrischen Übungen. Danach sollte das Gelenk rasch passiv mobilisiert werden. Insbesondere der Einsatz einer Motorbewegungsschiene (CPM 4-6 x 30-60 min / d) lässt erwarten, dass ein adäquater Stimulus zur Knorpelbildung gesetzt wird. Nach anfänglicher Entlastung ist nach etwa 2 Wochen eine Teilbelastung des operierten Gelenkes mit ca. 20 kg gestattet. Begleitet werden sollte diese Phase mit sanfter krankengymnastischer

des Behandlungserfolges (2%), Ablösung/Delamination (1,6%) (25).

*Minas* (19) und *Lindahl et al.* (15) kommen auf Grund ihrer Analysen zu dem Ergebnis, dass die autologe Chondrozytenimplantation, nicht nur wegen der guten bis sehr guten klinischen Ergebnisse am Kniegelenk, sondern ebenfalls wegen einer drastischen Abnahme der volkswirtschaftlicher Belastung aufgrund reduzierter Arbeitsunfähigkeit, trotz der hohen Laborkosten, eine sinnvolle Investition des Gesundheitssystems darstellt (19, 15).

## Literatur

1. *Alfredson H, Thorsen, Lorentzon R*: Treatment of tear of the anterior cruciate ligament combined with localized deep cartilage defects in the knee with ligament reconstruction and autologous periosteum transplantation. *Nee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 7 (1999) 69-74
2. *Angermann P, Reigels-Nielsen P, Pedersen H*: Osteochondritis dissecans of the femoral condyle treated with periosteal transplantation. Poor outcome in 14 patients followed for 6-9 years. *Acta Orthop Scand* 69 (1989) 595-597
3. *Bahuaud J, Maitrot RC, Bouvet R*: Implantation of autologous chondrocytes for cartilagenous lesion in young patients. A study of 24 cases. *Chirurgia (Burcur)* 123 (1998) 568-571
4. *Braun S, Abate J*: Periosteal grafting and autologous chondrocyte transplantation in the treatment of articular cartilage defects of the knee. A critical review of the literature. In W.B. Saunders: *Seminars in Arthroplasty* 2002, 13.2, 112-117
5. *Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Peterson L*: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 331 (1994) 889-895
6. *Chen F, Frenkel S, Cesare P*: Repair of articular cartilage defects: Part II. Treatment options. *AM J Orthop* 28 (1999) 88-96
7. *Cherubino P, Ronga M, Grassi FA, Bulgheroni P*: Autologous chondrocyte implantation with a collagen membrane. Springer-Verlag Italia, 2002
8. *Chesterman P, Smith AU*: Homotransplantation of articular cartilage and isolated chondrocytes: an experimental studie in in rabbits. *J Bone Joint Surg Br* 50 (1968) 184-197
9. *Ergelet C, Sittinger M, Lahm A*: The arthroscopic implantation of autologous chondrocytes for the treatment of full-thickness cartilage defects of the knee joint. *Arthrosc* 19 (2003) 108-110
10. *Gillogly S, Voight M, Blackburn T*: Treatment of articular cartilage defects of the knee with autologous chondrocyte implantation. *J Orthop Sports Phys Ther* 28 (1998) 241-251
11. *Graham S, Michaelson J, Parker R*: Abrasion arthroplasty, subchondral drilling and microfracture techniques in the treatment of full-thickness cartilage lesions. A critical review of the literature. In W.B. Saunders: *Seminars in Arthroplasty* 2002, 13.2, 91-100
12. *Hoika V, Jaroma H, Ritsila V*: Reconstruction of the patella articulation with periosteal grafts 4-year follow up of 13 cases. *Acta Orthop Scand* 61 (1990) 36-39
13. *Horas U, Pilinkovic D, Herr G, Aigner T, Schettler R*: Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint: a prospective, comparative trail. *J Bone Joint Surg Am* 85-A (2003) 185-192
14. *Lee CR, Grodzisky AJ, Hsu HP, Spector M*: Effects of a cultured autologous chondrocyte-seeded type II collage scaffold on the healing of a chondral defect in a canine model. *J Orthop Res* 21 (2003) 272-281
15. *Lindahl A, Brittberg M, Peterson L*: Health economics benefits following autologous chondrocyte transplantation for patients with focal chondral lesions of the knee. *Surg Sports Traumatol Arthrosc* 9 (2001) 358-363
16. *Lorentzon R, Akfredson H, Hildingsson C*: Treatment of deep cartilage defects of the patella with periosteal transplantation. *Nee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 6 (1998) 202-208
17. *Mandelbaum B, Browne J, Fu F, Micheli L, Mosely JB, Erggelet C, Minas T, Peterson L*: Articular cartilage lesions of the knee. *Am J Sportsmed* 266 (1998) 853-861
18. *Micheli LJ, Browne JE, Erggelet C, Fu F, Mandelbaum B, Moseley JB, Zurakowski D*: Autologous chondrocyte implantation of the knee: multicenter experience and minimum 3-year follow-up. *Clin J Sport Med* 11 (2001) 223-228
19. *Minas T*: Chondrocyte implantation in the repair of chondral lesions of the knee: economics and quality of life. *Am J Orthop* 27 (1999) 739-744
20. *Niedermann B, Boe S, Lauritzen J et al*: Glued periosteal grafts in the knee. *Acta Orthop Scand* 56 (1985) 457-460
21. *O'Driscoll S*: Articular cartilage regeneration using periosteum. *Clin Orthop* 367 (1999) suppl,186-203
22. *Peterson L*: Articular cartilage injuries treated with autologous chondrocyte transplantation in the human knee. *Acta Orthop Belg* 62 (1996) suppl 1, 196-200
23. *Peterson L*: Autologous chondrocyte transplantation: Two to ten year outcome at 219 patients. Presentation American Academy of Orthopedic Surgeons, New Orleans (Louisiana) USA 21 March 1998
24. *Peterson L, Minas T, Brittberg M, Nilson A, Sjögren-Jansson E, Lindahl A*: 2 to 9 year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop* 374 (2000) 212-234
25. *Peterson L, Lindahl A, Brittberg M*: Autologous chondrocyte transplantation: Biomechanics and long-term Durability. *Am J Sportsmed* 30 (2002) 2-11
26. *Ritsila V, Santavirta S, Alhopuro S*: Periosteal and perichondrial grafting in reconstructive surgery. *Clin Orthop* 302 (1994) 259-256
27. *Rubak JM, Poussa M, Ritsila V*: Chondrogenesis in repair of articular cartilage defects by free periosteal grafts in rabbits. *Acta Orthop* 53 (1982) 181-186
28. *Sohn DH, Lottman LM, Lum LY, Kim SG, Pedowitz RA, Coutts RD, Sah RL*: Effect of gravity on localization of chondrocytes implanted in cartilage defects. *Clin Orthop* 394 (2002) 254

Korrespondenzadresse:  
**Dr. Stefan Preis**  
 Orthopädie und Sporttraumatologie  
 Klinik am Ring  
 Hohenstaufenring 28, 50674 Köln  
 E-mail: dr.preis@klinik-am-ring.de