

# Update Knorpelschaden und Knorpeltherapie

**In den vergangenen Jahren hat sich sowohl Diagnostik als auch Therapie von degenerativen und traumatischen Knorpelläsionen nachhaltig verändert. Was gibt es Neues?**

Die konventionelle Röntgendiagnostik (Ganzbeinstand-Aufnahmen, Aufnahmen unter Belastung) hat zwar noch immer einen sehr großen Stellenwert in der Beurteilung z. B. von Achsfehlstellungen, die hochauflösende Magnetresonanztomographie (MRT) Diagnostik jedoch gewinnt immer mehr Einfluss auf die Indikationsstellung und somit die Entscheidungsfindung für eine konsequent konservative Knorpelbehandlung oder eine operative Knorpeltherapie unter Adressierung zugrundeliegender Begleiterkrankungen. Ziel der Therapie ist in allen Fällen der Gelenkerhalt.

## Knorpel und Knorpelschäden

Der die Gelenkflächen bedeckende hyaline Knorpel besteht zu ca. 5% aus Chondrozyten, welche in eine extrazelluläre Matrix (ECM) eingebettet sind. Die ECM besteht zum überwiegend großen Teil aus Wasser, aber auch aus diversen Kollagenen, Proteoglykanen und z. B. Hyaluronsäure. Gemeinsam mit dem subchondralen Knochen (subchondrale Platte und subartikuläre Spongiosa) bildet der hyaline Knorpel eine sogenannte osteochondrale Einheit, was für die Therapieplanung von entscheidender Bedeutung ist.

Gesunder Knorpel besitzt eine biphasische Eigenschaft: bei geringerer Belastung ist er sehr elastisch und bei stärkerer Belastung teilweise auch plastisch verformbar. Eine Schädigung des Knorpels führt zunächst zu einer geringeren Elastizität und geringeren Steifigkeit, was schließlich in einer geringeren Absorptionsfähigkeit von mechanischen Belastungen resultiert. Da reifer hyaliner Knorpel weder Blut- noch Lymphgefäße oder Nerven besitzt, ist eine echte hyaline Regeneration von Knorpelschäden nur Säuglingen und Kleinkindern vorbehalten.

Spricht man von Knorpelschäden, muss man zunächst den fokalen Knorpelschaden innerhalb einer gesunden Knorpelumgebung (Sonderform: „kissing lesion“ zweier gegenüberliegender foka-

ler Defekte) und andererseits degenerativen Veränderungen im Laufe des Lebens oder bei vorliegenden Begleitpathologien (Achsfehlstellung, Übergewicht, Bandinstabilität) unterscheiden.

Zur Einteilung durchgesetzt hat sich inzwischen die Klassifikation der ICRS (International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society) bei chondralen Defekten – korrekt anzuwenden ist diese jedoch nur im Rahmen von Arthroskopien. Bei osteochondralen Defekten wird weiterhin die Klassifikation nach Bruns empfohlen.

Hier muss betont werden, dass isolierte traumatische Knorpelschäden bei ansonsten intakten Gelenkstrukturen äußerst selten sind, als Begleitverletzungen z. B. im Rahmen von Kreuzbandrupturen, treten sie jedoch gehäuft auf und erhöhen damit das Risiko einer vorzeitigen sekundären Arthrose-Entwicklung.

## Untersuchung und Diagnostik

Im Rahmen von MRT-Untersuchungen (mit einer Feldstärke von 3,5 Tesla) vom Kniegelenk werden häufig Knorpelschäden unterschiedlichen Ausmaßes und Schweregrades festgestellt ohne bestehende Symptomatik. Die häufigste Lokalisation ist dabei der mediale Femurcondylus, gefolgt, wenn auch mit weitem Abstand, von der Patellarrückfläche.

Die klinische Untersuchung des Patienten ist weiterhin ein elementarer Bestandteil in der Diagnostik, obwohl es selten gelingt einen direkten Hinweis auf einen Knorpelschaden durch entsprechende klinische Tests zu erhalten. Die erhobenen orientierenden Untersuchungsergebnisse insbesondere zur Schmerzlokalisierung und -intensität beeinflussen jedoch neben der Röntgen- und der MRT-Diagnostik die Auswahl des späteren Therapieverfahrens. Entscheidend hierfür sind vor allem die Tiefe und Ausdehnung des zu behandelnden Knorpeldefektes.

## Therapieoptionen

### Konservative Therapie

Liegen in der MRT-Untersuchungen Knorpelschäden vor, die weniger als 50% der übrigen Knorpeldicke ausmachen, dann ist zunächst ein konservatives Vorgehen indiziert. Neben entsprechenden

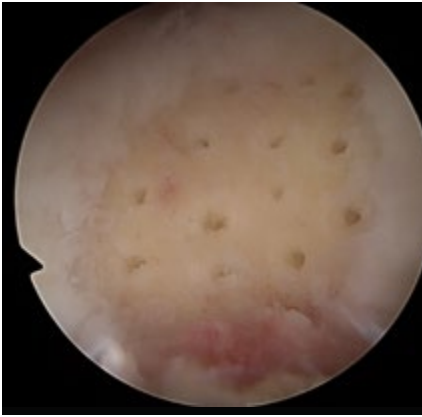


Abb. 1

Patientenschulungen mit Übungsprogrammen, welche einen positiven Effekt auf Schmerz und Funktion haben können, muss bei übergewichtigen Patienten die Gewichtsreduktion angestrebt werden.

Es lässt sich bereits bei einem Gewichtsverlust von 10% eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptome nebst einer Verbesserung der Qualität und der Dicke des Gelenkknorpels im medialen Kompartiment erreichen. Entsprechende Schuhzurichtungen/-einlagen sowie auch das Konzept des Unloader Bracings mit entsprechenden 3-Punkt-Orthesen können die Arthrose-Entwicklung zwar nicht aufhalten, zeigen aber ebenfalls einen positiven mittelfristigen Effekt auf die Gesamtsymptomatik und können helfen die Lebensqualität zu verbessern.

### Schmerztherapie

Zur medikamentösen Behandlung stehen orale Therapien ebenso wie lokale Injektionen zur Verfügung. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass die topische Anwendung von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), z. B. in Form von Schmerz Gelenk/salben, der oralen vorzuziehen ist, wenn nicht allein die akute Analgesie und endgültige Funktionsverbesserung im Vordergrund stehen.

Kristallines Glucosaminsulfat führt bei einer Einnahme über 12 Monate bereits zu einer deutlichen Reduktion von Schmerzen und Funktionseinschränkungen – über dies sinkt das relative Risiko für die Notwendigkeit einer Knieendoprothese. Dabei sollten jedoch Kombinationspräparate mit Chondroitin vermieden werden, da Letzteres die orale Bioverfügbarkeit von Glucosamin um bis zu 75% verringern kann.

Bei moderaten und starken Schmerzen sind sicherlich die oralen NSAR und die nicht-selektiven COX-2-Hemmer Mittel der Wahl. Hierbei sollte jedoch auf eine begrenzte Anwendungsdauer geachtet werden, um Komplikationen wie etwa Magenulzera zu vermeiden.

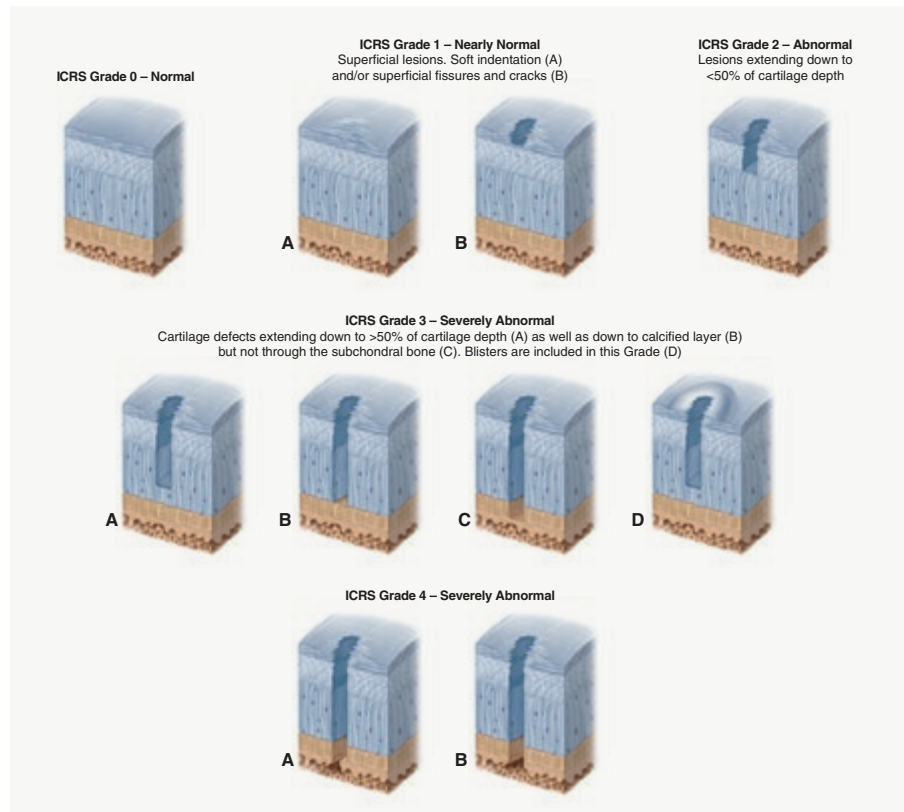


Abb. 2

Beim zusätzlichen Auftreten eines Knochenmarködems empfiehlt es sich, neben der Entlastung auch den Vitamin-D-Spiegel (25-Hydroxyvitamin D) im Serum zu überprüfen. Gegebenenfalls ist hier die Einleitung einer entsprechenden medikamentösen Therapie im Hinblick auf eine Symptomreduktion sinnvoll.

Die „off-label“ Therapie mit Bisphosphonaten oder anderen Osteoporosemitteln muss individuell abgewogen werden, da das Nebenwirkungsprofil mitunter beträchtlich ist. Bei kritischer Betrachtung bleibt sie sicherlich nur dem langwierigen Einzelfall vorbehalten.

### Hyaluronsäure

Bei den lokalen Injektionstherapien gehört die Viskosupplementation mit Hyaluronsäure seit Jahren zu den etablierten Verfahren. Die verfügbaren Präparate zeigen zum Teil deutliche Unterschiede in Aspekten wie Viskosität, molekularer Struktur oder Molekulargewicht. In verschiedenen Metaanalysen konnte eine Verbesserung der Funktion und eine Schmerzreduktion nachgewiesen werden.

Für eine erfolgreiche Therapie ist hierbei vor allem die Wahl des passenden Präparates in Abhängigkeit der Begleitumstände beim Patienten (Vorliegen einer Synovitis, Grad der Belastung und sportlicher Anspruch) wichtig.

Abb. 1

Durchgeführte Nano-Frakturierung

Abb. 2

ICRS-Klassifikation chondraler Defekte. Mit freundlicher Genehmigung der International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society. Quelle: <https://cartilage.org/society/publications/icrs-score/>

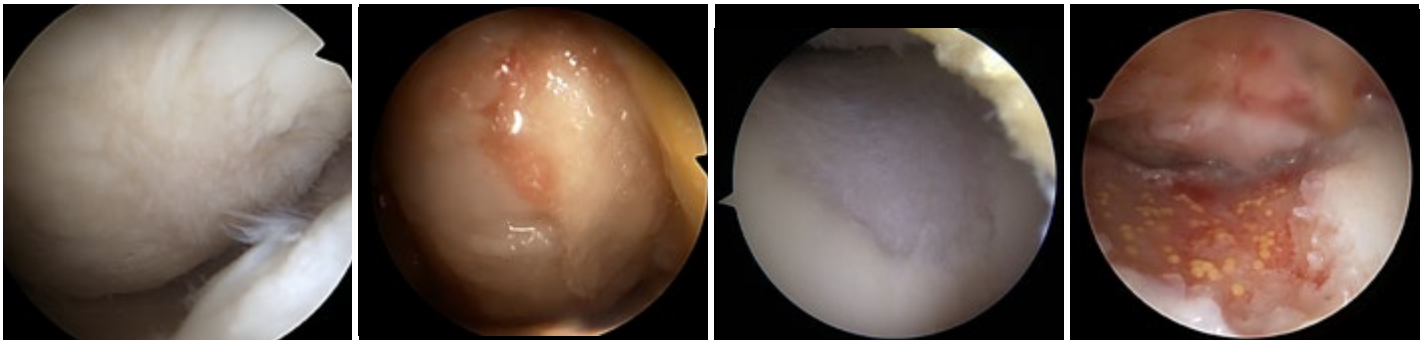


Abb. 3

Abb. 4

Abb. 5A

Abb. 5B

**Abb. 3 & 4**

Versorgung mit subchondraler Eröffnung und azellulärer Matrix

**Abb. 5A & B**

Knorpeldefekt mit Versorgung durch matrix-gestützte autologe Chondrocyten-Transplantation

**Kortikosteroide**

Obwohl im akuten Fall sicherlich immer noch sehr häufig angewandt, zeigt die Injektionstherapie mit Kortikosteroiden nur eine sehr kurzfristige Schmerzreduktion, die auf die antiinflammatorische Wirkung zurückzuführen ist. Eine Verbesserung der Knorpelqualität oder eine Verzögerung der Arthrose-Entwicklung sind nicht zu erwarten. Aufgrund der negativen Effekte für die Gelenk-homöostase – vor allem bei wiederholter Anwendung – ist der Einsatz von Kortikosteroiden daher lediglich dem Akutfall, wie z. B. der Beseitigung einer akuten Synovitis vorbehalten.

**Plättchenreiches Plasma (PRP)**

Immer häufiger wird auch die Behandlung mit Plättchenreichem Plasma (PRP) diskutiert. Inhaltsstoffe sind unter anderem Thrombozyten, Wachstumsfaktoren und diverse Plasmaproteine sowie Leukozyten in variabler Konzentration (abhängig vom verwendeten System). Zusammen sollen diese Substanzen eine verbesserte Gewebereparatur und -heilung anstoßen.

So konnte gezeigt werden, dass die intraartikuläre Applikation von PRP eine deutliche Verbesserung der subjektiven und objektiven Funktion (WOMAC-Score) im Vergleich zu den Kontrollgruppen aus Hyaluronsäure, NaCl oder Kortikosteroiden erreichte. Dennoch liegen bisher keine ausreichenden wissenschaftlichen Erkenntnisse über Häufigkeit, Dauer und Zeitpunkt der PRP Anwendung sowie die letztlich zu favorisierende Zubereitungsart vor.

Neuere Arbeiten legen zudem eine nochmalige Überlegenheit der Kombinationstherapie aus Hyaluronsäure und PRP gegenüber den jeweiligen Einzelanwendungen dar.

**Operative Therapie bei Knorpelschäden**

Umschriebene Knorpelschäden, die mehr als 50% der übrigen Knorpeldicke ausmachen, also mindestens Grad IIIa nach ICRS, und eine entsprechende klinische Symptomatik (meist unspezifischer Schmerz, Ergussneigung, Belastungsinsuf-

fizienz) aufweisen, sind nach der jüngsten Behandlungsempfehlung der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration“ der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) eine Domäne der operativen Therapie.

Im Rahmen der knochenmarkstimulierenden Verfahren sollen mesenchymale Stromazellen (MSC) aus dem subchondralen Knochen zunächst einen sogenannten „super-clot“ und letztlich ein Regeneratgewebe bilden.

Das älteste Verfahren ist hierbei die *Abrasionsarthroplastik*, welche allerdings einer kompletten Zerstörung der subchondralen Knochenlamelle gleichkommt und dennoch nur wenig belastungsfähigen Faserknorpel erbringt.

Bei der klassischen *Mikrofrakturierung* wird hingegen ein Großteil der subchondralen Knochenlamelle geschont. Dabei erfolgt die Defektpräparation bis eine stabile und intakte umgebende Knorpelschulter vorhanden ist, um dann mit einer geeigneten spitzen Ahle den subchondralen Knochen zu eröffnen.

Obschon dieses Verfahren sicherlich zu den meistverwendeten Knorpeltherapien im operativen Bereich gehört, sind hier eine Reihe von „pitfalls“ zu beachten. Häufig entsteht beim Einschlagen kein rundes, sondern ein ovales Loch. Bei nicht ausreichendem Abstand zwischen den einzelnen Löchern kann es zum Einbruch benachbarter Löcher, der sogenannten Infraktion, kommen. Weiterhin kann es aufgrund der konischen Form der Ahle bei schräg einwirkenden Kräften zum Auswurf oder Abscheren von Knochen kommen. Die so erzeugten Schuppen verschließen die Knochenkanäle und der Austritt von Blut und somit auch der MSC ist deutlich erschwert. So wird beobachtet, dass sich in 35 bis 50% der behandelten Fälle Knochenzysten und knöcherne „bumps“ (intralesionale Osteophyten) bilden können, was zu einer Störung der osteochondralen Einheit oder schlicht zu mechanischen Problemen führen kann.

Aus diesen Gründen und aufgrund der Tatsache, dass die Mikrofrakturierung ebenfalls his-

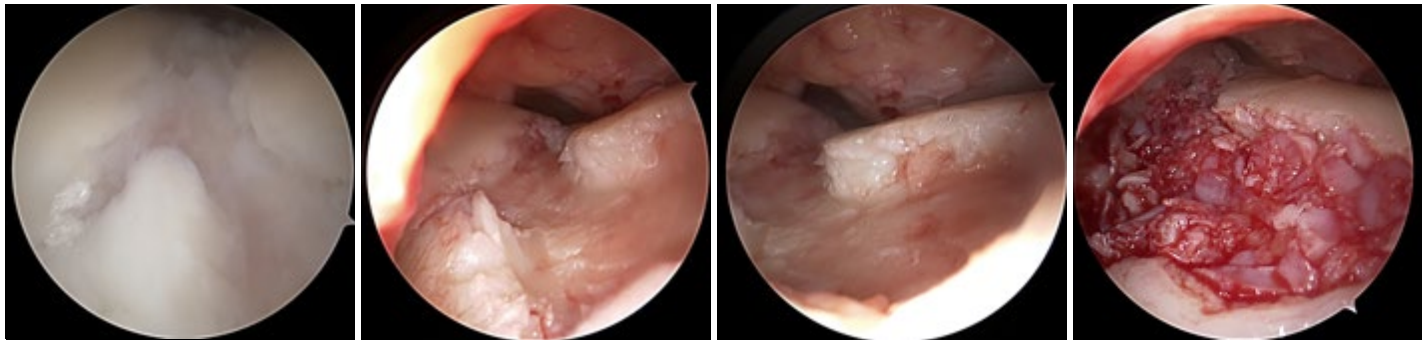


Abb. 6A

Abb. 6B

Abb. 7A

Abb. 7B

tologisch lediglich minderwertigen Faserknorpel erzeugt, wird das Verfahren zunehmend kritisch gesehen. Es eignet sich jedoch weiterhin besonders für kleine, im Rahmen einer Arthroskopie eher zufällig entdeckte Defekte.

Als Alternativverfahren zur Mikrofrakturierung ist die *Nanofrakturierung* zu nennen. Durch eine standardisierte Eindringtiefe und kleinere Löcher wird unter Vermeidung von Knochenimpaktion ein Zugang zu tieferen Vaskularisationsarealen geschaffen. Ähnliches gilt auch für die *Pridie-Bohrung* mit kleinkalibrigen K-Drähten oder Bohrern < 2 mm Durchmesser. Verfahrensbedingt werden allerdings durch die gleichzeitige Osteoinduktion auch hier knöcherne Reaktionen im Verlauf gesehen. Grundsätzlich gilt die Mikrofrakturierung dennoch weiterhin als Referenzmethode zu anderen, neueren Knorpeltherapien.

Um den entstandenen „super-clot“ im Rahmen der Mikro- oder Nanofrakturierung zu schützen und zu stabilisieren, wurden in jüngerer Zeit verschiedene Membrane oder Matrices entwickelt. Kommt eine solche zu Anwendung spricht man auch von einer *matrixaugmentierten Knochenmarkstimulation*. Bestandteile dieser Membranen sind in der Regel Hyaluronsäure, Kollagene oder auch Chitosan. Eine Fixation über dem Defekt gelingt entweder über die implantateigenen Adhäsionskräfte (vor allem beim rein arthroskopischen Vorgehen), der zusätzlichen Fibrinklebung oder durch Einzelknopfnähte an den perifokalen Knorpel. Auch bei diesem Verfahren wurde in der letzten Zeit die notwendige Verletzung der knöchernen Lamelle durch die begleitende Mikrofrakturierung diskutiert. Insgesamt sprechen die bisherigen Ergebnisse deutlich für die Verwendung derartiger Membranen im Rahmen der Mikro- bzw. Nanofrakturierung, was zudem die versorgbaren Defektgrößen etwas erhöht.

Die *autologe Chondrozytentransplantation (ACT)* ist durch kontinuierliche Weiterentwicklung und inzwischen vielfach nachgewiesene klinische Effektivität zum bevorzugten Therapieverfahren bei groß-

flächigen Knorpelschäden geworden. Dabei wurde die empfohlene Mindestgröße bei sportlich jungen und aktiven Patienten zuletzt auf 2,5 cm<sup>2</sup> gesenkt.

Bei diesem Verfahren handelt es sich um einen zweizeitigen Eingriff. So wird im Rahmen des ersten Eingriffes die Diagnose z. B. arthroskopisch gesichert und es werden entsprechende Knorpelbiopsien für die spätere Anzüchtung entnommen. Zur Zellexpansion und -züchtung wird, je nach Hersteller, zusätzlich eine unterschiedliche Menge an autologem Patientenblut benötigt. Im zweiten Eingriff werden dann schließlich die so gezüchteten autologen Knorpelzellen in den zuvor débridierten und präparierten Defekt eingebracht.

Die Evidenzlage zu diesem Verfahren ist inzwischen sehr gut und es existieren zudem auch genügend Langzeitergebnisse (> 10 Jahre). Ähnlich wie zuvor für die Mikrofrakturierung beschrieben, hat sich auch hier die Anwendung einer Trägermatrix für die autologen Chondrozyten durchgesetzt, weshalb die klassische ACT, bei der die Zellen unter einen zuvor präparierten Periostlappen gespritzt wurden, heute kaum noch praktiziert wird. Man spricht dann von der *matrixassoziierten autologen Chondrozytentransplantation (MACT)*. Da bei diesem Verfahren grundsätzlich die Regularien des Transplantations- und Arzneimittelrechts greifen, bedeutet es für die Anwender einen nicht unbeträchtlichen organisatorischen Aufwand, der in der Regel heutzutage jedoch in weiten Teilen durch die Hersteller der Systeme übernommen oder vereinfacht wird.

Seit knapp drei Jahren erlebt das sogenannte „*minced-cartilage*“ Verfahren eine Renaissance. Hierbei wird der zu behandelnde Knorpeldefekt zunächst – meist arthroskopisch – débridiert. Im Anschluss können aus dem Defektrand mithilfe eines Shavers Knorpelchips gewonnen werden, die z. B. auch mit einem speziellen Filtersystem aufgefangen werden können. Die so gewonnenen Knorpelchips werden dann mit einer PRP Zubereitung versetzt. Dieses PRP wird dann auch zur Erzeugung einer Art autologen Fibrinkleber genutzt,

#### 6A–D

Knorpeldefekt mit Versorgung durch „minced cartilage“



der die eingesetzten Knorpelanteile im Defekt fixieren kann.

Ogleich es sich im experimentellen Bereich bereits um ein älteres Verfahren handelt, existieren für die klinische Anwendung bisher lediglich kurzfristige Zweijahres-Ergebnisse die allerdings eine hohe Effektivität vermuten lassen. Mittel- und Langfrist-Ergebnisse werden klären müssen, ob das Verfahren im Ergebnis der MACT überlegen ist oder nicht. Die Möglichkeit einer einzeitigen Anwendung ist jedoch sicher im Sinne des Patienten und erspart zudem komplizierte regulatorische Abläufe.

### Operative Therapie bei osteochondralen Defekten

Osteochondrale Defekte stellen den Behandler immer wieder vor schwierige Aufgaben. So stehen auch hier verschiedene Verfahren zur Verfügung. Bei den *osteochondralen Transferverfahren (Einzelzylinder, Mosaikplastik)* werden ein oder mehrere Knorpel-Knochen- Stanzzyylinder außerhalb der Belastungszone des Gelenkes entnommen, um den bestehenden Defekt aufzufüllen. Hierbei müssen mögliche Entnahme-Morbiditäten genauso beachtet werden wie die Gefahren eines „mismatch“ durch unterschiedliche Konvexität/Konkavität der gewonnenen Zylinder oder die Bildung von Faserknorpel zwischen den einzelnen Zylindern durch Spaltenbildung und möglicher Fehlplatzierung.

Bei sehr tiefen osteochondralen Defekten, meist im Rahmen einer Osteochondrosis dissecans, kann die *MACT in Sandwichtechnik* zur Anwendung kommen. Auch hier handelt es sich um ein zweizeitiges Verfahren, wie zuvor bereits ausgeführt, in dem zuerst eine Entnahmeoperation für die Anzüchtung autologer Knorpelzellen erfolgen muss. Im Rahmen der zweiten Operation erfolgt zunächst aber eine Augmentation des ossären Defektes mittels autologem Knochen (z. B. als Spongiosoplastik in Impaction Bone Grafting Technik) mit anschließender Abdeckung des verbleibenden chondralen Defektes durch die MACT. Um Entnahme-Morbiditäten durch die autologe Spongiosagewinnung zu vermeiden finden zum Teil auch allogene Knochenersatzmaterialien (z. B. DZIG Chips) immer häufiger Anwendung.

Auch im Falle der osteochondralen Defekte kommt inzwischen zum Teil das „*minced-cartilage*“ Verfahren zur Anwendung. So kann der aufgefüllte Knochendefekt anstatt mittels MACT mit zuvor gewonnenen Knorpelchips abgedeckt werden – etwa aus den Rändern der medialen und lateralen Femurkondyle oder der Notch. Die Datenlage hierzu ist jedoch noch sehr spärlich und basiert zudem größtenteils auf Einzelfallberichten.

### Ausblick

Für die Zukunft ist mit einer Weiterentwicklung der vorhandenen Verfahren zu rechnen. Auch verschiedene neue Kombinationsmöglichkeiten sind durchaus vorstellbar. Ob und wann künftig auch aufbereitete MSC oder andere Zellen zur Behandlung von Knorpelschäden zur Anwendung kommen können, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorhergesagt werden. Derzeit stehen einer Anwendung in Deutschland noch die sehr restriktive Gesetzgebung und die eng gefassten Definitionen des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) im Wege.

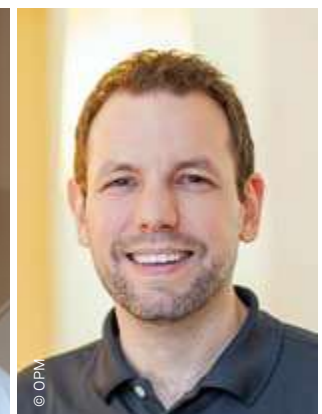
Im Rahmen konservativer, aber vor allen Dingen operativer Maßnahmen müssen neben den reinen Knorpelschäden auch Begleitpathologien adressiert werden, um ein nachhaltiges Therapieergebnis zu erreichen. Ziel muss es dabei sein, die Gelenkstrukturen zu erhalten oder wiederherzustellen und die biomechanischen Rahmenbedingungen für das betroffene Gelenk so günstig wie möglich zu gestalten.

Zusätzlich muss sich vor allem der operativen Knorpeltherapie ein durchdachtes Nachbehandlungskonzept anschließen. Dieses sollte ganz im Sinne der Individualisierung auf den vorhandenen bzw. behandelten Knorpelschaden zugeschnitten und den Ansprüchen und Möglichkeiten des Patienten angepasst werden. Hierbei ist es grundsätzlich wichtig, in den ersten sechs Wochen hohe Belastungen des behandelnden Areals zu vermeiden.

Ferner müssen die gelenkumgreifenden Muskeln entsprechend trainiert werden, um das betroffene Gelenk zu schützen – sowohl passive als auch aktive Verfahren gehören hierbei zur anschließenden Rehabilitation. Auch ein Einsatz digitaler Lösungen, die eine enge Kommunikation zwischen Behandlern, Patienten und Physiotherapeuten gewährleisten können, wird künftig weiter in den Fokus rücken.



Dr. Matthias Buhs  
Facharzt für Orthopädie und  
Unfallchirurgie  
Norddeutsches Knorpelzentrum



PD Dr. Philip P. Rößler  
Facharzt für Orthopädie  
und Unfallchirurgie  
OPM – Orthopädische  
Praxisklinik Mayen