

Knorpelzelltransplantation

Begriffsklärung

Auch genannt:

- » Autologe Chondrozyten Transplantation (ACT)

Die ACT ist ein zelltherapeutisches Verfahren zur Behandlung großflächiger, isolierter, umschriebener Knorpelschäden am Kniegelenk. Da Knorpelgewebe sich nicht regenerieren kann, ist das Ziel der Behandlung, Knorpeldefekte durch die Formation eines hyalin-like Knorpelgewebes zu „reparieren“.

Hyaliner Knorpel

Hyaliner Knorpel besteht zu 30 – 40 % aus der extrazellulären Matrix, die sich aus den Grundsubstanzen Proteoglycane, Proteoglycanaggregate, Glucosaminglycane und Kollagenfibrillen, größtenteils aus Kollagen Typ II, in geringen Anteil aus Kollagen V, VI, IX, X und XI, zusammensetzt.

Proteoglycane haben eine hohe Wasserbindungsfähigkeit, sodass die dreidimensionale Matrix durch Wassermoleküle aufgefüllt wird. Diese Bindung führt zur Stabilität, Viskosität und Elastizität des hyalinen Knorpelgewebes. Die Struktur und Ausrichtung der Kollagenfibrillen ist optimal

den herrschenden Verhältnissen angepasst, das heißt, die Fasern verlaufen entlang der Linien des größten Zugs und Druckes (Trajektorien).

Nur etwa 1 – 3 % der gesamten Knorpelmasse bestehen aus zellulären Strukturen, den Chondronen (Chondroblast/Chondrozyt und den Knorpelhof), die zunächst einzeln in die Matrix eingebettet sind, dann mehrere Chondrone zusammen als Gruppe, und schließlich haben sie unter der Oberfläche des Knorpels einen bogenförmigen Verlauf, was zu einer Verdichtung des Fasernetzes führt. So wird der größte Zug und Druck schon an der Oberfläche abgefangen.

Mikrobiomechanik

Die Mikrobiomechanik des Knorpelgewebes begründet sich in:

- » dem hohen Wassergehalt (60 – 70 % des Gewebes)
- » einem osmotisch erzeugten Quellungsdruck durch Aggregate als Polyanione
- » einer elektrostatischen Elastizität
- » einem permanenten Expansionsdruck (von 0,1 – 0,2 MPa)
- » dem dehnungsresistenten Kollagenfasernetz

Knorpelgewebe hat eine geringe metabolische Aktivität (bradytrophes Gewebe).

Die Knorpelzellen weisen einen anaeroben Stoffwechsel mit einer niedrigen Glykolyserate auf.

Der hyaline Knorpel ist ein avaskuläres und anisotropes Gewebe, das über synoviale Perfusion und in geringen Grad durch Diffusion aus perichondralen Gefäßen versorgt wird.

Hyaliner Knorpel neigt mehr als die anderen Knorpelarten zur Degeneration. Dabei wird in den meisten Fällen Kalk eingelagert. Dies führt dazu, dass die Diffusion von Nährstoffen nicht mehr richtig funktioniert, die Chondrozyten hypertrophieren und schließlich zugrunde gehen.

Dahingegen sind für Faserknorpel die dichten Kollagenfaserbündel charakteristisch, zwischen denen kleine Chondrone mit meist einzelnen Chondrozyten liegen. Ungeformte Grundsubstanz ist nur wenig vorhanden.

Die Kollagenfasern bestehen im Wesentlichen aus Kollagen Typ I und sind scherengitterartig nach der vorliegenden Druck- oder Zugbelastung angeordnet. Zwischen den Fasern liegen kleine Territorien (Chondrone) mit nur wenigen Chondrozyten. Faserknorpel ist mechanisch weniger belastbar als hyaliner Knorpel.

Artikuläre Knorpeldefekte im Knie- und Sprunggelenk können traumatisch, vaskulär in Form einer

Osteochondrosis dissecans mit einer Durchblutungsstörung der subchondralen Knochenplatte, durch Entzündungen und durch metabolische Dysregulationen bedingt sein.

Einteilung der Knorpelschäden

Die Einteilung der Knorpelschäden erfolgt bisher nach Outerbridge, wobei die Klassifikation durch die International Cartilage Repair Society (ICRS) detailliert wurde:

- » Stadium 0: keine Knorpelschädigung
- » Stadium 1: oberflächliche Läsionen
- » Stadium 1a: Erweichung der Oberfläche
- » Stadium 1b: oberflächliche Fissuren
- » Stadium 2: Knorpelläsionen erreichen bis zu 50 % der Knorpeldicke
- » Stadium 3a: Knorpelläsionen erreichen über 50 % der Knorpeldicke
- » Stadium 3b: Knorpelläsionen erreichen die Zone des mineralisierten Knorpels
- » Stadium 3c: Knorpelläsionen erreichen die subchondrale Lamelle
- » Stadium 3d: Blasenbildung kann periläsional auftreten
- » Stadium 4a: Knorpelläsion bis kurz unter die subchondrale Lamelle
- » Stadium 4b: Knorpelläsion tief in den spongiosen Knochen



Regenerationen umschriebener artikulärer Knorpelschäden sind aufgrund der fehlenden Migration von Chondrozyten in den Defekt nicht zu beobachten.

Bei Zerstörung der subchondralen Schicht, auch bei der Spongiosisation oder Mikrofrakturierung, kommt es im Bereich des frischen Knorpeldefektes zu einem Wundhämatom. Die Fibrinmatrix des Blutkoagels ist dann die Leitstruktur für das Einwandern von Stammzellen. Die weitere Differenzierung der Stammzellen, ausgelöst durch den lokalen Einfluss von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, verläuft weniger zu Chondroblasten/-zyten, sondern bilden als Bindegewebszellen Kollagentyp I und extrazelluläre Matrix des Bindegewebes. Es entsteht ein fibrocartilaginäres Knorpelgewebe, welches histologisch faserknorpeligen Narbengewebe entspricht.

Mit dem Verfahren der ACT wird ein belastbareres hyalin-like Knorpelgewebe im Defekt induziert.

Indikationen

Indikation für eine autologe Chondrozytentransplantation sind umschriebene Knorpeldefekte Grad 3B bis 4B nach IRCS mit einer Größenausdehnung zwischen 3 – 15 cm² und eine Osteochondrosis dissecans Grad III und IV ab 3 cm².

Bei größeren Defekten auf der Basis einer OD ist zusätzlich eine Spongiosaplastik erforderlich, kleinere Defekte (unter 3 cm²) sind eher die Indikation der osteochondralen autologe Transplantation (OATS).

Voraussetzungen für eine ACT am Kniegelenk sind stabile Meniskusverhältnisse, eine regelrechte Beinachse, Bandstabilität und regelrechte, zum Defekt korrespondierende Gelenkflächen.

Als Kontraindikation wird die generalisierte Arthrose, ein Infektgeschehen, eine Arthrofibrose und eine Achsabweichung des betroffenen Bein gesehen.

Behandlungsverfahren

Operationsmanagement

Als erster Schritt im Operationsmanagement werden 2 – 3 Knorpelbiopsien (in der Regel aus der Notchregion) arthroskopisch entnommen.

In einem Speziallabor werden aus den Knorpelbiopsien die Chondrozyten isoliert und zwischen 2 – 7 Wochen kultiviert, bis durch Mitose die Anzahl der Knorpelzellen auf mehrere Millionen erhöht sind.

Die Zellimplantation bei der konventionellen,



nicht matrixgekoppelten, ACT erfolgte bisher durch das Einbringen der Chondrozytensuspension unter einen auf den Defekt genähten Periostlappen. Im Verlauf wurde häufig eine bindegewebige Hypertrophie des Periostlappens beobachtet.

Matrix-assoziierte Kultivierung

Ein weiteres Verfahren ist die matrix-assoziierte Kultivierung der Chondrozyten mit einem bovinen, dreidimensionalen Kollagengerüst (Kollagen I). Die Fixierung der Matrix mit den autologen Chondrozyten im Knorpeldefekt ist durch Naht oder durch Fibrinklebung möglich.

Dreidimensionale Zell-Zell-Kontakte

Die Kultivierung der Chondrozyten in der eigenen Matrix durch dreidimensionale Zell-Zell-Kontakte zu Sphäroiden (bestehend aus ca. 200.000 Chondrozyten) ist eine weitere innovative Methode. Durch die Matrixproteine ausgelöste Adhäsionen der Sphäroide wird der Knorpeldefekt, ohne Verwendung von Fibrinkleber oder einer chondralen Naht, aufgefüllt.

Nachbehandlung

Die Nachbehandlung erfolgt durch eine Teilbelastung der betroffenen Extremität für 6 Wochen (Bodenkontakt) und danach die schrittweise Erhöhung der Belastung. Eine aktive und passive Bewegung des operierten Kniegelenks ist bereits ab dem 2. postoperativen Tag nach Entfernung der Redondrainage indiziert.