

Tobias Gotterbarm
Dr. med.

Neue Konzepte zur Behandlung chondraler und osteochondraler Defekte – eine tierexperimentelle Untersuchung

Geboren am 19.07.1973 in Riedlingen
Reifeprüfung am 18.05.1993 in Riedlingen
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995 bis SS 2003
Physikum am 27.08.1998 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg/Sydney/Bern
Staatsexamen am 07.05.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Orthopädie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. S. J. Breusch

Gegenstand der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen war die Evaluation von zwei neuartigen operativen Verfahren zur Behandlung von geschädigten Gelenkflächen. Im Einzelnen wurden hierzu zwei unterschiedliche Defektmodelle am Göttinger Minipig gewählt und therapiert: 1.) autologe periostgedeckte Knochenzylinder mit und ohne autologe Knorpelzellen wurden in osteochondrale Gelenkknorpeldefekte transplantiert. 2.) ein neuartiges Bioimplantat, aus einem mit autologen Chondrozyten beladenen gelartigen Kollagen Typ-I Träger, wurde in rein chondrale Gelenkknorpeldefekte eingesetzt. In beiden Studien wurden die Regenerate makroskopisch und histologisch beurteilt, biomechanisch getestet (Indentation-Test) und verblindet anhand eines histomorphologischen Scores semiquantitativ bewertet.

Zu 1: In diesem Tierexperiment sollte überprüft werden, ob die Transplantation von autologen periostgedeckten Knochendübeln zu einer adäquaten Knochen- und Knorpelreparation führt und ob die Injektion autologer Knorpelzellen in das Periost eine zusätzliche Verbesserung darstellt. Insgesamt wurden 22 Minipigs zweimal bilateral operiert. Die erste Operation diente der Knorpelbiopsie im Kniegelenk zur anschließenden Chondrozytenkultivierung. In einer zweiten Operation wurde ein osteochondraler Defekt (\varnothing 6,3 x 10 mm) in der medialen Trochlea gesetzt und mit einem gleichzeitig entnommenen, kortikospongiösen Knochenzylinder aus der Tibia unterschiedlich therapiert: In Gruppe A wurde der Defekt leer belassen und diente als Spontanheilung (Kontrolle). In Gruppe B wurde der Knochenzylinder ohne Periost und in Gruppe C mit anhaftendem Periost transplantiert. In der Therapiegruppe D wurden zusätzlich vorkultivierte autologe Chondrozyten in das Periost des transplantierten Zylinders injiziert. Die Tiere wurden nach 6, 12, 26 und 52 Wochen getötet. Periostgedeckte Knochendübel führten zu einer guten RepARATION des Knochen- und Knorpelgewebes. So bestanden die gebildeten Regenerate der Gruppe C und D überwiegend aus Faserknorpel, basal mit hyalinartigen Gewebeinseln und einer erstaunlich guten Lateralintegration im Umgebungsknorpel. Die zusätzliche Knorpelzellanjektion ergab aber weder histologisch noch biomechanisch eine verbesserte Regeneratbildung. Dagegen erbrachte der unbehandelte Leerdefekte in Gruppe A bis zu einem Jahr nach Operation eine unzureichende Heilung mit einem verbleibenden Residualdefekt, angefüllt mit Binde- und Fettgewebe. Durch Implantation von reinen Knochenzylindern ohne Periost ließ sich zwar eine gute knöcherner Defektfüllung erreichen. Ein knorpeliges Regenerat war jedoch nur eingeschränkt zu beobachten. Der biomechanische Test nach 52 Wochen bestätigte eine deutliche Überlegenheit der Therapiegruppen C und D. Die mechanischen Eigenschaften von echtem hyalinem Gelenkknorpel wurden aber nicht erreicht.

Das Verfahren der alleinigen Transplantation autologer periostgedeckter Knochendübel stellt eine echte Alternative zur primären Therapie chondraler und osteochondraler Defekte dar und bietet eine gute Möglichkeit zur Hebedefektfüllung. Damit könnten die bis dato leer belassenen oder nur knöchern aufgefüllten Entnahmedefekte besser ausheilen und die postoperative Morbiditätsrate gesenkt werden. Zukünftige klinische Untersuchungen müssen zeigen, in wie weit diese Technik zur Primärversorgung osteochondraler Defekte geeignet ist. Die Kombination periostgedeckter Knochendübel mit injizierten autologen Knorpelzellen scheint in Relation zu dem damit verbundenen technischen Aufwand nicht gerechtfertigt zu sein.

Zu 2: In diesem Tierexperiment wurde der Einfluss eines neuartigen Zellträgers aus Kollagen Typ-I auf die Knorpelheilung bei der Transplantation von autologen Chondrozyten untersucht. Hierzu wurden insgesamt 21 Göttinger Minipigs zweimal an beiden Kniegelenken operiert und nach 6, 12 und 52 Wochen geopfert. Wie in dem zuvor durchgeführten Versuch diente die erste Operation zur Knorpelbiopsie und anschließender Chondrozytenkultivierung. Während der zweiten Operation wurden standardisierte chondrale Defekte bis auf den subchondalen Knochen gesetzt (\varnothing 6,3 mm) und mit vier unterschiedlichen Behandlungsverfahren therapiert: Entweder wurde der Knorpeldefekt leer belassen und diente als Kontrolle (Gruppe K) oder der Defekt wurde mit einem reinen Kollagen Typ-I Träger aufgefüllt (Gruppe LM). In der ACT Gruppe wurde die herkömmliche Methode der autologen Chondrozytentransplantation angewandt und mit einem gelartigen Kollagen Typ-I Zellträger, beladen mit autologen Chondrozyten (Gruppe ZM) verglichen. Im Verlauf bestätigten die Kontrolldefekte die bindegewebige Umwandlung eines zunächst biomechanisch minderwertigen, faserknorpeligen Regenerates bis hin zum degenerativen Regeneratverlust. Die anderen untersuchten Therapiemethoden führten dagegen zu einer verbesserten Ausfüllung des Knorpeldefektes. Die Gruppe der ACT und der ZM zeigten eine vergleichbare biomechanische Stabilität über den gesamten Untersuchungszeitraum, waren aber gesunden hyalinen Gelenkknorpel deutlich unterlegen. Im direkten Vergleich zeigte der Einsatz des kollagenen Zellträgers einige entscheidende Vorteile bei der Chondrozytentransplantation: Die Zellmatrixkonstrukte konnten in den Defekt wesentlich schneller implantiert werden und durch das Einkleben der Bioimplantate wurde eine Traumatisierung des umgebenden Knorpels, wie in der ACT Gruppe mit Fragmentbildung und Proteoglykanverlust, verhindert. Zusätzlich zeigte sich keine ACT typische hypertrophe Regeneratbildung und die Regeneratqualität war in der ZM Gruppe mit partieller Bildung von embryonalem, Gelenkknorpel im faserknorpeligen Regenerat deutlich überlegen. Besonders die hervorragende laterale Integration in den umgebenden Knorpel, könnte die dauerhafte Positionierung des Regenerats entscheidend begünstigen. Das histologische Scoring erbrachte für beide Gruppen dennoch fast identische Resultate. Der ohne Zellen implantierte kollagene Zellträger in der LM Gruppe, zeigte in den kurzen Standzeiten teilweise ebenfalls hervorragende histologische Resultate die der ACT und ZM Gruppe ebenbürtig waren. Weitere Untersuchungen müssen hier klären, inwieweit die eingebrachten Zellen überhaupt die Knorpelregeneration günstig beeinflussen.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass der Einsatz eines gelartigen Kollagen Typ-I Zellträgers als eine wichtige Weiterentwicklung bei der Technik der autologen Knorpelzelltransplantation angesehen werden kann. Im Vergleich zur herkömmlichen Technik der autologen Chondrozytentransplantation (ACT) bietet die Transplantation der Zellen in einer Kollagenmatrix erhebliche kultur- und operationstechnische Vorteile.