

Pathologie 2006 · 27:461–468
 DOI 10.1007/s00292-006-0871-9
 Online publiziert: 27. Oktober 2006
 © Springer Medizin Verlag 2006

P. Mainil-Varlet¹ · R. Fischer¹ · H. Jülke¹ · T. Aigner²

¹ Institut für Pathologie, Universität, Bern

² Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig

Spontaner und posttherapeutischer Knorpelrepair

Bewertungskriterien

Die Intaktheit des Oberflächenknorpels ist für das Funktionieren insbesondere der großen Gelenke des Körpers von entscheidender Bedeutung, da nur dieser in der Lage ist, im Verbund mit der Synovialflüssigkeit eine reibungsfreie und schmerzfreie Bewegung des Menschen über Jahrzehnte zu ermöglichen. Der Verlust der intakten Knorpeloberfläche geht daher mit einer beträchtlichen funktionellen Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke einher. Zusätzlich kommt es zu erheblichen Symptomen mit Gelenkschwellung und Schmerzen. In diesem Zusammenhang ist besonders problematisch, dass Gelenkknorpel, vermutlich nach Abschluss der Wachstumsphase in der Pubertät, praktisch keine Heilungskapazität aufweist, also einmal entstandene substanzielle Läsionen vom Körper selbst nicht repariert werden können. Daher kommt therapeutischen Ansätzen, die auf eine Restauration des Knorpels und seiner Oberfläche abzielen, eine wichtige Rolle für die Behandlung der betroffenen Patienten zu.

Knorpeldegeneration und Knorpelregeneration

Der adulte Gelenkknorpel hat praktisch keine Reparaturkapazität, d. h. Schäden bleiben chronisch erhalten bzw. können

in höhere Schädigungsgrade übergehen, also progredieren. Zwar ist ein gewisser „turnover“ der Knorpelmatrix vorhanden, welcher eine beschränkte reparative Kapazität des Knorpelgewebes auf molekularer Ebene impliziert. In der Knorpeldegeneration (Osteoarthrose) ist diese Balance des Knorpelerhaltens jedoch gestört, und es kommt zu einer progredienten Knorpel- und Gelenkdestruktion, ohne dass die Ursachen hierfür im Einzelnen bekannt sind.

Beispielsweise kann dies auf der molekularen Ebene stattfinden und sich u. a. in einer erhöhten Aktivität degradierender Enzyme zeigen. Für die Erzeugung eines makromolekularen Schadens sind insbesondere Traumen, heutzutage häufig im Rahmen sportlicher Betätigung, aber auch die Osteochondrosis dissecans verantwortlich. Letztere führt auch ohne (adäquates) Trauma zu erheblichen Defekten der Knorpeloberfläche auch in jungen Jahren. Traumen, v. a. sportassoziierte Läsionen, stellen ein zunehmend größeres Problem dar. Sie führen zunächst zu lokalen Gelenkdefekten, später häufig zu einer generellen Gelenkdestruktion (sekundäre Arthrose). Die primäre Osteoarthrose, die man im Wesentlichen als eine Imbalance von Destruktion und Regeneration des Knorpelgewebes bezeichnen kann, stellt die zweite und zahlenmäßig bedeutendste Ursache der Knorpeldestruktion dar.

Akute und lokalisierte Knorpelverletzungen

Physikalisch-mechanische Verletzungen von Geweben führen häufig zu Rissen des betroffenen Organs oder Gewebes. Von Natur aus heilt das Bindegewebe jedoch nur dann erfolgreich, wenn es sich um relativ begrenzte Wunden handelt. Ist die Verletzung jedoch von schwerwichtigem Ausmaß, so kann eine erfolgreiche Reparatur nur durch chirurgische Eingriffe gewährleistet werden.

Spontane Wundheilungen im Gelenkknorpel erfolgen – sofern es sich um so genannte „Full-thickness-Defekte“ (Einbezug des subchondralen Knochens) handelt – durch eine Bildung von Bindegewebe bzw. von einer Mischung aus fibrocartilaginärem Knorpel und Bindegewebe. Die Qualität und der Zustand dieses Regeneratsgewebes gewährleistet nicht, den mechanischen Belastungen in dem Maße standzuhalten wie es beispielsweise ein gesunder hyaliner artikulärer Knorpel vermag.

Erste therapeutische Maßnahmen oder Interventionen haben sich auf den Einsatz von prosthetischen Komponenten konzentriert. Künstliche Voll- oder Teilprothesen gehören heute zum Standardrepertoire eines Orthopäden. Ermüdungserscheinungen des Materials oder das Sich-Lockern von Prothesen zwingen die Mediziner und Naturwissenschaftler al-

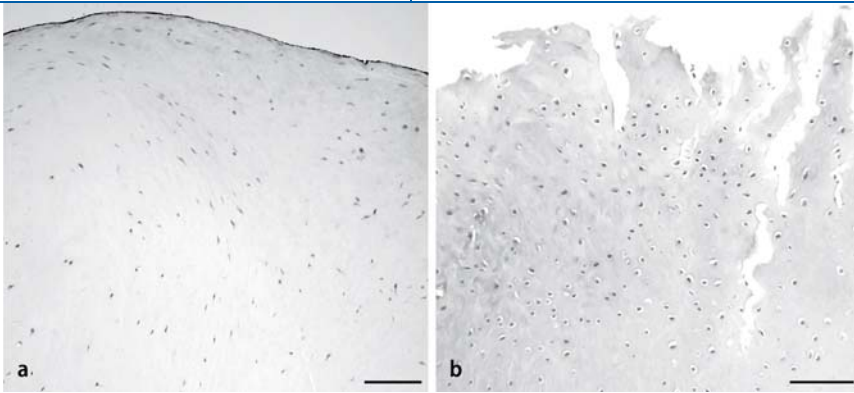


Abb. 1 a ▲ Glatte und kontinuierliche Gelenkknorpeloberfläche. **b** Gelenkknorpeloberfläche mit Unebenheiten und deutlichen Einrissen. (Balken: 100 µm)

Mikrofrakturen, die kleine künstliche Defekte in der subchondralen Knochenplatte darstellen, erlauben die Mobilisation von Knochenmarkszellen am Ort des Defekts [5]. Diese Technik wird häufig im Falle von lokalisierten Knorpeldefekten angewandt (<1,5 cm²) und unterstützt die Bildung von fibrokartilaginärem Ersatzgewebe.

Für große Defekte wird die Autotransplantation von osteochondralen Gewebestücken (Mosaikplastik) durchgeführt [7]. Auch diese Technik hat jedoch den Nach-

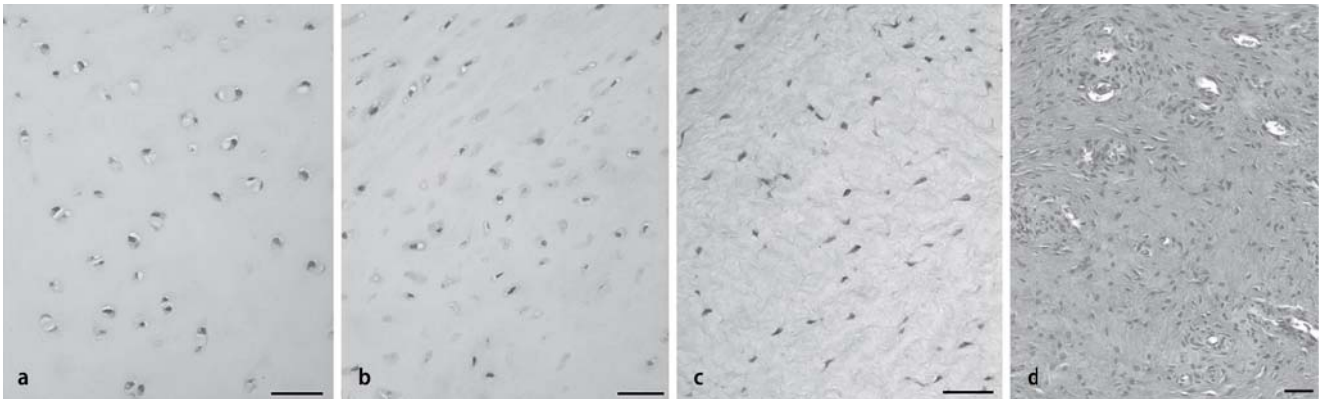


Abb. 2 a ▲ Hyaliner Knorpel. **b** Gemisch von hyalinem und faserigem Knorpel. **c** Faserknorpel. **d** Narbengewebe. (Balken: 50 µm)

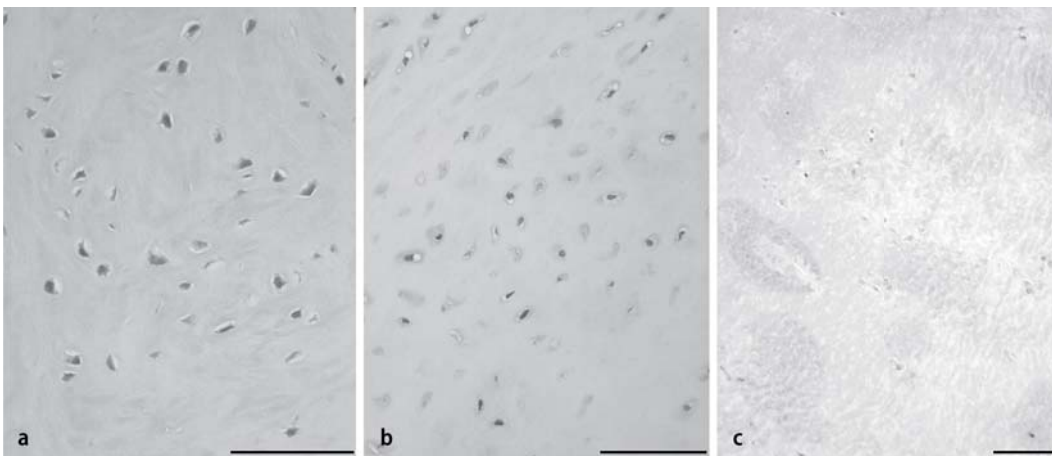


Abb. 3 a ◀ Die meisten Zellen sind vital mit intaktem Nukleus. **b** Population von vitalen und nekrotischen Zellen. **c** Subtotal avitales Gewebe (ohne Anfärbung der Nuklei in den meisten Zellen). (Balken: 50 µm)

lerdings, nach einem natürlichen biologischen Ansatz zu suchen.

Eine erste solche Methode einer biologischen Intervention in klinischer Anwendung ist das „allografting“ [17]. Obwohl das „allografting“ eine logische Entwicklung auf diesem Gebiet darstellt, hat diese Methode, die sich auch zur Repara-

tur großer Knorpeldefekte eignet, bisher in Europa keine große Akzeptanz finden können.

Seit einem Jahrzehnt sind verschiedene neue und innovative Therapien entwickelt worden, um die Regeneration von nativem artikulären Knorpelgewebe zu fördern und dessen Belastbarkeit zu erhöhen.

teil, dass die subchondrale Knochenplatte zusätzlich verletzt wird. Seit mehr als 10 Jahren werden Zellkulturen von Chondrozyten gezüchtet. Diese werden aus Biopsien gewonnen, die im betroffenen Knie entnommen wurden. Die Zellen werden in vitro expandiert und dem Patienten unter einen schützenden periostalen Flap

oder – wie seit kurzem – unter eine applizierte Kollagenmembran reinjiziert [3]. Diese Technik eignet sich für größere und kleinere Defekte und wurde bisher bei Defekten von einer Größe bis zu 10 cm² angewendet [14]. Die Methode ist sowohl technisch als auch chirurgisch aufwändig und verlangt die Expansion der Chondrozyten in einem GMP-zertifizierten Zelllaboratorium.

Langzeitstudien mit „Follow-ups“ von 10 Jahren haben eine Verbesserung des klinischen Zustands der Patienten demonstriert. Es sind jedoch wenige Daten solcher Langzeitstudien beschrieben, die eine objektive Interpretation des klinischen Erfolgs solcher Therapien erlauben. Die autologe Chondrozytenimplantation ist teuer, und Krankenkassen debattieren intensiv über den Nutzen diese zellulären Therapie. Aus diesem Grunde sind gegenwärtig mehrere klinische Versuche im Gange, um die Effizienz der verschiedenen Therapieformen zu vergleichen. Zudem verlangen Zulassungsbehörden klinische und morphologische Eckdaten. Insbesondere die morphologische Beurteilung von regeneriertem Gewebe erlaubt, Voraussagen über dessen Funktionalität und Standfestigkeit zu machen. Daher spielt der Pathologe in diesen Fällen (momentan im Regelfall im Rahmen klinischer Studien) eine wichtige und klinisch relevante beurteilende Rolle.

Bewertungssysteme für „cartilage repair“

Osteoarthrotische Knorpelveränderungen sowie regenerative Knorpelneubildungen wurden bisher mittels verschiedener histologischer und histochemischer Methoden und Beurteilungsschemata bewertet, wie z. B. von Mankin et al. [9] oder von O'Driscoll et al. [12] beschrieben (zur Frage der Klassifizierung osteoarthrotischer Läsionen siehe Aigner und Söder in dieser Ausgabe). Allerdings haben diese Methoden nur bedingt reproduzierbare Beurteilungsergebnisse ermöglicht [13]. Teilweise werden in den Beurteilungsschemata auch zu viele Parameter berücksichtigt, was zusätzlich die Methoden wenig praktikabel für die pathologische Praxis macht.

Pathologie 2006 · 27:461–468 DOI 10.1007/s00292-006-0871-9
© Springer Medizin Verlag 2006

P. Mainil-Varlet · R. Fischer · H. Jülke · T. Aigner
Spontaner und posttherapeutischer Knorpelrepair. Bewertungskriterien

Zusammenfassung

Der für das Funktionieren der großen Gelenke entscheidende Gelenkknorpel besitzt beim Erwachsenen praktische keine Reparaturkapazität, weshalb einmal entstandene Schäden chronisch erhalten bleiben und sich zumeist sogar ausbreiten und in eine Osteoarthritis überzugehen drohen. Seit einem Jahrzehnt sind verschiedene neue und innovative Therapien entwickelt worden, um Regenerate zu implantieren oder intraartikulär zu induzieren und deren Funktionalität und Belastbarkeit zu erhöhen. Ein wesentlicher Parameter zur Erfassung der Funktionalität der erzeugten Regenerate ist hierbei

das morphologisch erfassbare Bild, da dieses im Moment am ehesten erlaubt, Voraussagen über die Funktionalität und Haltbarkeit der Regenerate zu treffen. Um die vielerorts laufenden Studien international vergleichend auswertbar zu machen, wurde eine Konsensusbeurteilungsskala durch die ICERS (International Cartilage Repair Society) kürzlich veröffentlicht, welche in diesem Übersichtsartikel vorgestellt und erläutert wird.

Schlüsselwörter

Knorpelreparatur · Gelenkknorpel · ICERS-Klassifikation · Osteoarthritis

Spontaneous and post-therapeutic cartilage repair: evaluation criteria

Abstract

Articular cartilage has poor reparative capacities, and once damaged cartilage lesions remain chronic and can lead to osteoarthritis. Over the last decade, several innovative therapies have been introduced to promote the regeneration of articular cartilage while sustaining sufficient mechanical stress and permitting a pain free motion. An important measure of outcome is the morphological

characterization of the repair tissue in order to allow for cross-study evaluation. The International Cartilage Repair Society has developed an analogue visual scale to quantify repair tissue, which is described in this paper.

Keywords

Cartilage repair · Articular cartilage · ICERS classification · Osteoarthritis

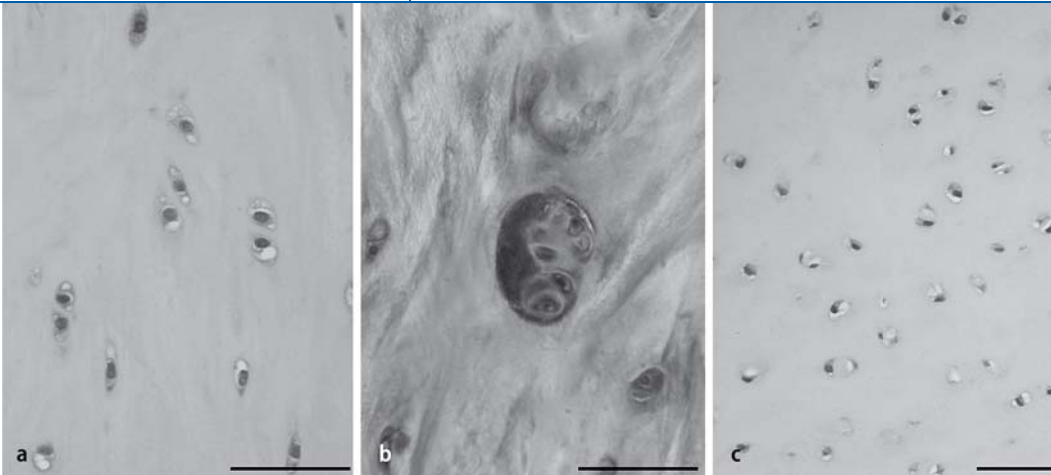


Abb. 4 a ◀ Säulenartige Zellverteilung. **b** Zellen in Gruppen oder so genannten Knorpel-Clustern. **c** Dissoziierte Einzelzellen in der Matrix. (Balken: 50 µm)

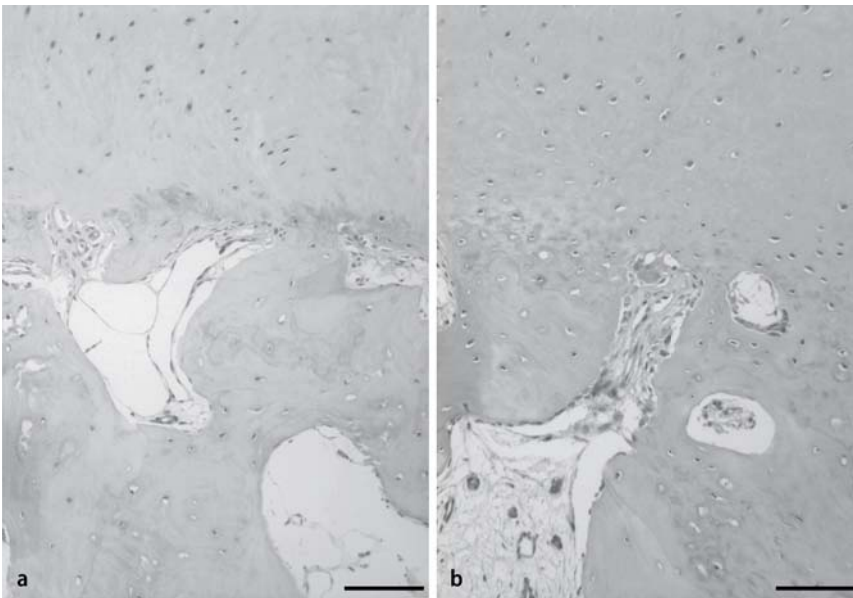


Abb. 5 a ▲ Sklerosierter, aber weitgehend strukturierter subchondraler Knochen. **b** Subchondraler Knochen mit aktivem Umbau (Nachweis von Osteoblasten und Osteoklasten). (Balken: 100 µm)

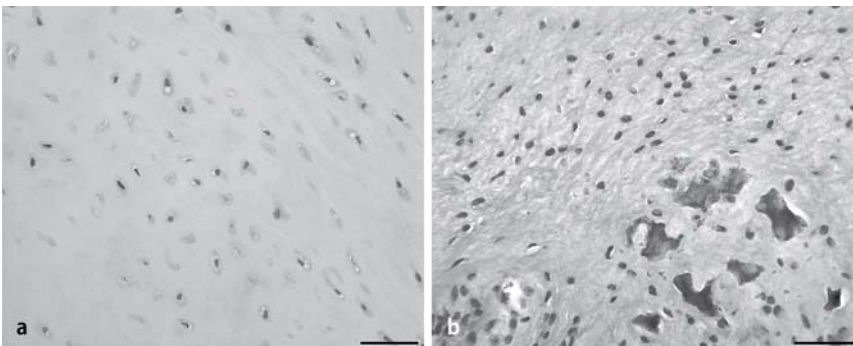


Abb. 6 a ▲ Regeneratgewebe ohne pathologische Mineralisation. **b** Fokale pathologische Kalzifikation innerhalb des regenerierten Gewebes. (Balken: 50 µm)

ICRS-Score

Im Jahr 2002 etablierte die ICRS (International Cartilage Repair Society) ein „his-

tological endpoint committee“ mit dem Ziel, ein standardisiertes und möglichst gut reproduzierbares Bewertungssystem zu definieren, um Knorpelregeneration

bewerten und (semi-) quantitativ erfassen zu können. Der erarbeitete Konsensusvorschlag sollte insbesondere die Validierung von Daten ermöglichen, die mit Techniken wie Magnetresonanztomographie, mechanischen Tests oder Biomarkern erhoben wurden. Insgesamt war das aus Pathologen, Anatomen, Biochemikern und Klinikern zusammengesetzte Gremium der Meinung, dass die histomorphologische Bewertung leichter und zuverlässiger durchzuführen ist, wenn diese auf einem visuellen Muster und nicht auf einer Beschreibung basiert.

Hierbei soll der Beobachter einzelne Parameter anhand einer Serie von bereits zuvor bewerteten Bildern vergleichen und das Bild mit der größten Ähnlichkeit auswählen. Die höchste Punktzahl (3) wird im Idealfall vergeben, d. h. bei völliger Regeneration des Gewebes. Die niedrigste Punktzahl (0) hingegen bedeutet ein totes oder sonstwie komplett insuffizientes Regenerat (Abb. 3 a-c, 4 a-d, 5 a,b, 6 a,b, Tab. 1).

Morphologische Kriterien

Relevante Kriterien für die Beurteilung von Knorpelregeneraten sind:

I Knorpeloberfläche. Sie stellt ein sehr wichtiges Kriterium dar, da eine glatte und gleitende Oberfläche ein wichtiges Merkmal eines gesunden Gelenks darstellt. Sie erlaubt zusammen mit der Synovialflüssigkeit eine reibungsfreie und schmerzfreie Bewegung.

II Matrix. Die einzigartige Kombination von Kollagenen und Proteoglykanen ver-

leht dem Knorpel die korrekten viskoelastischen Eigenschaften. Optimalerweise sollte die Knorpelmatrix gleichmäßig verteilt Proteoglykane und Kollagene enthalten und damit histomorphologisch ein „hyalines“ Erscheinungsbild aufweisen. Aus vorklinischen und klinischen Studien weiß man, dass Patienten mit einer Mischung von fibrocartilaginärem und hyalinem Knorpelgewebe oft schmerzfrei sind. Daher ist auch die Präsenz von fibrocartilaginärem Gewebe als im Wesentlichen positiv einzuschätzen.

III Zellverteilung. Insbesondere eine Verteilung der Zellen in der Mitte und unteren Zone des Regeneratknorpels weist auf einen normalen Reifungsprozess hin.

IV Zellvitalität. Die Vitalität der Knorpelzellen ist essenziell für den Matrix-Turnover. Chondrozyten können während des Transplantationsprozesses oder bei der Zellexpansion apoptotischen Prozessen unterworfen sein. Es ist deshalb sinnvoll, die Apoptose-Nekrose-Vitalitäts-Rate als ein besonders entscheidendes Kriterium anzusehen, insbesondere wenn man daran interessiert ist, bessere Zellexpansionsmethoden zu entwickeln. Apoptose ist sicherlich ein früher prädiktiver Marker für einen negativen Reparaturserfolg, da apoptotische Zellen nicht imstande sind, neue Matrix zu bilden.

V Subchondraler Knochen. Der subchondrale Knochen bestimmt die Geometrie des Gelenks und damit auch die Muster der Belastung.

VI Mineralisation. Eine abnorme Mineralisation des Regeneratknorpels kann ein Hinweis auf einen drohenden Verlust der Funktionstüchtigkeit des Regenerats sein.

Knorpelbiopsie: Technik und Färbungen

Es wird empfohlen, die Knorpelbiopsien mit verwerflichen Einweginstrumenten (Amshidi-Biopsie, Durchmesser 2 mm) in senkrechter Richtung zur Gelenkoberfläche aus dem Zentrum des originalen Defekts zu entnehmen. Kontrollbiopsien

sollten frühestens nach 12, besser nach 18 Monaten gewonnen werden.

Die histologische Färbung sollte zusätzlich zur Standardbeurteilung des morphologischen Erscheinungsbildes auch eine Darstellung von Proteoglykanen und Kollagen umfassen (Quantität sowie Verteilung innerhalb des Gewebes; [13]). Dabei sind zumindest Proteoglykanbestimmungen problematisch, wenn – wie in der Routine üblich – aldehydabhängige Fixationsprotokolle verwendet werden.

Insgesamt gilt Safranin O [16] als die beste Methode, um Proteoglykane und Glykosamine darzustellen. Diese Methode ist sehr sensitiv. Eine gute Positivkontrolle ist der fötale Wachstumknorpel, der sich immer stark positiv darstellen sollte. Mit Safranin O ist es zudem möglich, eine semiquantitative Abschätzung von Glykosaminoglykanen in histologischen Schnitten mit Hilfe von Mikrospektrometrie und „computerized image analysis“ durchzuführen [10].

Eine weitere häufige, relativ robuste Nachweismethode für Proteoglykane ist Toluidinblau. Es wird häufig als Färbungsmethode für Proteoglykane gebraucht, wenngleich auch die stöchiometrische Bindung des Farbstoffs an die Protoglykanseitenketten schlechter ist als diejenige von Safranin O [6].

Eine andere Methode ist die Anfärbung mit Alcianblau. Durch die starke Abhängigkeit des Färbemusters von pH-Wert und Konzentration des Salzes ist das Färbemuster relativ variabel und damit weniger zuverlässig zu beurteilen.

Kollagene können entweder mit Masson-Trichrom, Mallory-Trichom oder Siriusrot gefärbt werden. Es ist wichtig, die Schnitte unter polarisiertem Licht zu betrachten, wodurch die Orientierung der Kollagenfibrillen sichtbar wird. Dies ist auch die einfachste Methode, um hyalines Gewebe von fibrocartilaginärem Gewebe zu unterscheiden, und um einschätzen zu können, ob das regenerierte Gewebe im subchondralen Knochenbereich gut integriert ist.

Weiterführende Analysen, insbesondere immunhistochemische Färbungen zum Nachweis der Kollagentypen I, II und X, sind zusätzliche sehr nützliche Methoden, um die Matrix und die in ihr ablaufenden Regenerations- und Remodelierungspro-

Tab. 1 Visuelles histologisches Knorpelbewertungssystem

I Oberfläche	
Glatt, kontinuierlich	3
Irregulär, diskontinuierlich	0
II Matrix	
Hyalin	3
Teils hyalin, teils faserknorpelig	2
Faserknorpelig	1
Fibröses Gewebe	0
III Zellverteilung	
Säulenartig	3
Teils säulenartig, teils in Gruppen (Cluster)	2
In Gruppen (Cluster)	1
Dissoziierte Zellen, Einzelzellen	0
IV Zellvitalität	
Vorwiegend vital	3
Teilweise vital	1
<10% vital	0
V Subchondraler Knochen	
Adäquat strukturierter subchondraler Knochen	0
Aktiver Knochenumbau	1
Kallusgewebe am Regeneratsgrund	0
VI Mineralisation	
Normal	3
Pathologisch	0

Der Beobachter beurteilt jedes einzelne Kriterium anhand einer vorgegebenen und bewerteten Serie von Bildern und ordnet die Probe zu dem Vergleichsbild, mit dem es die größte Ähnlichkeit aufweist. Die Reihenfolge der verschiedenen Kriterien reflektiert nicht deren Wichtigkeit oder Bedeutung. Die Bewertungen sollten nicht summiert und unabhängig voneinander angegeben werden (z. B. „I:3/II:3/III:2/IV:1/V:1/VI:3“).

zesse sichtbar zu machen und zu beurteilen.

Beispiele aus der täglichen Praxis

Die **Abb. 1 a,b, 2 a–d, 3 a–c, 4 a–c, 5 a,b, 6 a,b** veranschaulichen eine Reihe von Fällen aus verschiedenen klinischen Versuchen. In diesen wurden unterschiedliche therapeutische Eingriffe wie die autologe Chondrozytentransplantation, Mikrofrakturierungen und Mosaikplastiken getestet. Die meisten dieser Techniken ermöglichen eine mehr oder weniger gute Regeneration von Knorpelgewebe. Meist ergibt sich eine Regeneration hin zu einem Gewebe, das dem hy-

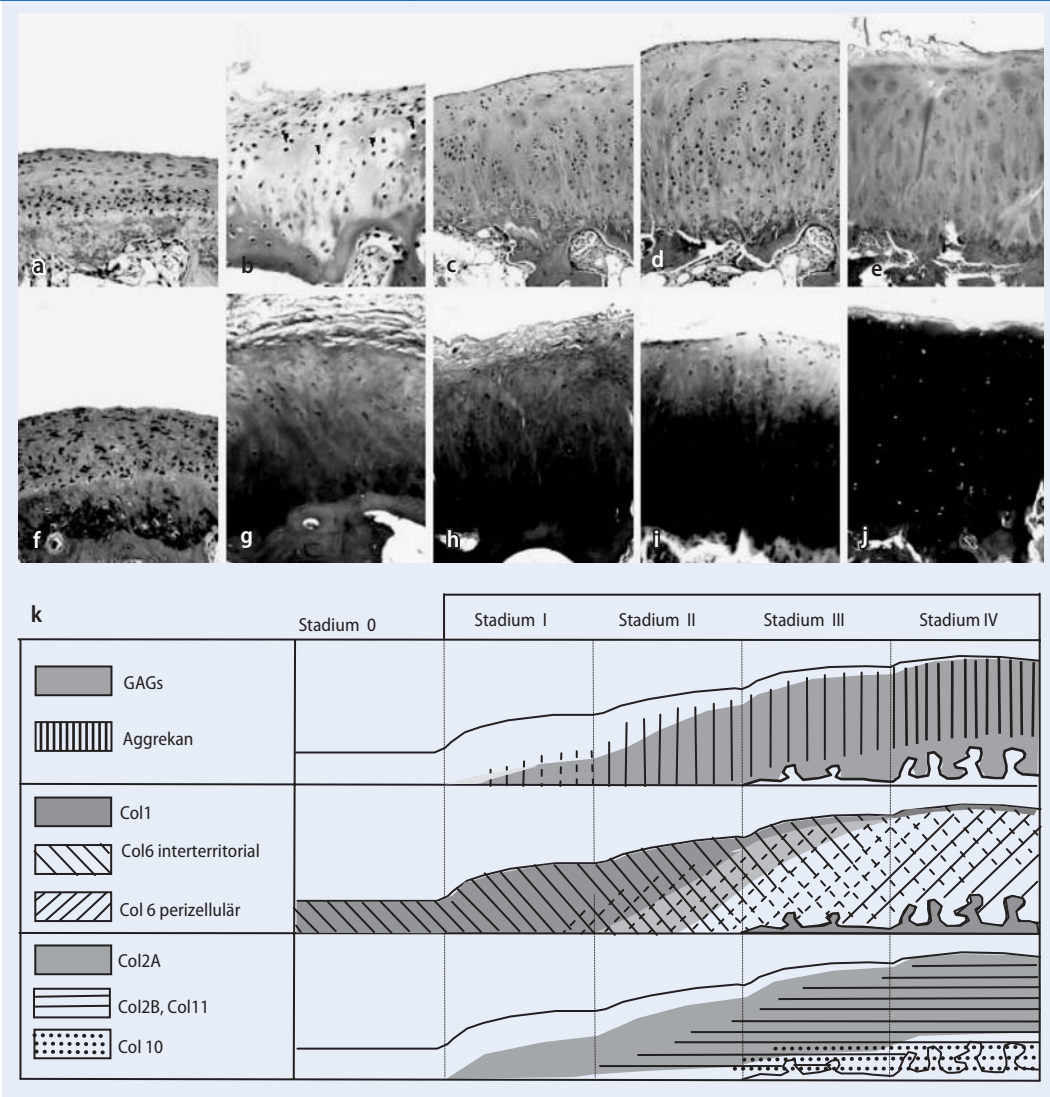


Abb. 7 ◀ Histomorphologische (a–e: HE-Färbung) und histochemische (f–i: Toluidinblau-Färbung für Knorpelproteoglykane) Merkmale der 4 Stadien der Osteophytenentwicklung (Gelse et al. 2003 [4]). Stadium 0: periostales Gewebe (a,f), „frühe Chondrophyten“ (Stadium I; b,g), faserknorpelige Chondrophyten (Stadium II; c,h), „wachsende Osteophyten“ (Stadium III; d,i) und „reife Osteophyten“ (Stadium IV; e,j); während keine signifikanten Mengen von Proteoglykanen in periostalem Gewebe nachweisbar sind (g), können Knorpelproteoglykane in allen Stadien der Osteophytenentwicklung zunehmend reichlicher nachgewiesen werden (h–j). k Schematische Darstellung der Osteophytenentwicklung

alinen Knorpel zwar ähnlich erscheint, das jedoch nicht die für hyalinen Knorpel typische Struktur und Organisation aufweist. Einige Methoden führen zur Entstehung von weniger strukturiertem Gewebe, manchmal ist das vorliegende Regeneratgewebe kaum vital.

Knorpelreparaturprozesse bei Osteoarthritis

Ein pathomorphologisches Charakteristikum der Gelenkdegeneration bzw. Osteoarthritis stellen neben den Defekten des Gelenkknorpels die „Osteophyten“ dar. Diese sind „chondroide“ oder „osteochondroide“ Proliferate, die vor allem im Randbereich der Gelenkflächen auftreten. Trotz zahlreicher Ähnlichkeiten in Morphologie und biochemischer Zusammensetzung reiferer Osteophyten,

insbesondere Stadium IV nach Gelse et al. [4], stellt der Regeneratknorpel keinen funktionellen Ersatz des originären hyalinen Gelenkknorpels dar: Zum einen entstehen Osteophyten in den nicht-gewichtstragenden Regionen und damit am „falschen“ Ort [8, 11], zum anderen sind sie aufgrund der alterierten Matrixzusammensetzung noch mehr als der originäre Gelenkknorpel anfällig für degenerative Prozesse.

Osteophyten können als endogene, aber frustrane Versuche einer Knorpelreparation angesehen werden und stellen eine Antwort des Skelettsystems auf mechanische Überlastung mit Vergrößerung der Fläche des degenerativ veränderten Gelenks dar. Osteophyten gehen von Vorläuferzellen im Periost oder der Synovia aus und verschmelzen häufig mit oder überwachsen den originären

hyalinen Gelenkknorpel. Deshalb – auch wenn ihre Funktion für das Gelenk insbesondere aufgrund ihrer peripheren Lage zweifelhaft ist – stellt die Osteophytenbildung ein interessantes In-vivo-Modell der Knorpelentstehung aus mesenchymalen Vorläuferzellen (und vermutlich sogar Stammzellen) dar. Analoge Prozesse sind auch bei der therapeutisch im Rahmen zahlreicher Verfahren induzierten Knorpelneubildung zu beobachten. Vermutlich spielen auch ähnliche Faktoren für die Initiierung und Aufrechterhaltung des Knorpelbildungsprozesses eine wesentliche Rolle. Interessant ist hierbei auch, dass 2 Probleme im Rahmen der therapeutischen Knorpelinduktion analog auch in Osteophyten beobachtbar sind: Zum einen schreitet die Matrixkalzifizierung und Knochenneubildung kontinuierlich voran [15], zum anderen kommt es ober-

flächlich zu Degenerationsprozessen der Knorpelmatrix.

Makro- und Histopathologie der Osteophytenbildung

Obwohl die Entwicklung der Osteophyten ein kontinuierlicher Prozess ist, lassen sich nach zellulärem Phänotyp und Matrixzusammensetzung mehrere Phasen abgrenzen (■ **Abb. 7 a–k**, ■ **Tab. 2**), die natürlich teilweise nebeneinander nachweisbar sind:

Stadium I. Initial kommt es in mesenchymalen Vorläuferzellen (aus dem Periost oder aus der Synovialmembran) zu einer chondrozytären Differenzierung mit Expression von ersten Knorpelmatrixbestandteilen (■ **Abb. 7 b,g**), welche vor allem perizellulär nachweisbar sind [4].

Stadium II. In einem zweiten Schritt kommt es zur Bildung von Faserknorpel (■ **Abb. 7 c,d**), der sowohl aus fibrösen als auch knorpeligen Matrixkomponenten aufgebaut ist: So finden sich ausgedehnt Kollagentypen I, II und III sowie Knorpelproteoglykane in der gebildeten Matrix.

Stadium III. In frühen Osteophyten (■ **Abb. 7d,i**) findet eine enchondrale Ossifikation statt: Die tiefste Zellschicht wird hypertroph und erinnert stark an die basalen Zellen der fetalen Wachstumsfuge. Diese Zellen exprimieren auch das typische Genspektrum hypertropher Knorpelzellen, insbesondere das Typ-X-Kollagen [1, 4]. In den tiefsten Schichten kommt es zum Einwachsen von Gefäßen und zur fortschreitenden Knochenneubildung.

Stadium IV. In reifen Osteophyten (■ **Abb. 7 e,j**) überwiegt eine extrazelluläre Matrix, die hyalinem Knorpel gleicht. Auf den ersten Blick sind reife Osteophyten sowohl makroskopisch als auch histologisch leicht mit originärem Gelenknorpel zu verwechseln. Andererseits zeigt sich eine unregelmäßigere Verteilung zellulärer Komponenten, ein Fehlen der „tidemark“ und keine lineare Knochenplatte wie beim Gelenknorpel. Auch die regelrechte Anordnung der Matrixkomponenten auf ultrastruktureller Ebene als wichtige Voraussetzung für eine hö-

Tab. 2 Stadien der Osteophytenbildung: histomorphologische Kriterien und molekulare Marker

Normal (Stadium 0)	Normales Periost
Stadium I	Geringgradige Verdickung der periostealen Schicht Beginnende Faserknorpelbildung (wenige rundliche Zellen, geringgradige Metachromasie des Gewebes) Keine/geringgradige aktive Knochenneubildung ^a Molekulare Marker: Beginnender Nachweis von Typ-II-Kollagen Kein Nachweis von Typ-X-Kollagen
Stadium II	Deutliche Verdickung der periostealen Schicht Gut erkennbare Faserknorpelbildung (zahlreiche rundliche Zellen, deutliche Metachromasie des Gewebes) Wenig/mäßige aktive Knochenneubildung ^a Molekulare Marker: Deutlicher Nachweis von Typ-II-Kollagen Kein Typ-X-Kollagen
Stadium III	Deutliche Verdickung der periostealen Schicht Gut erkennbare Faserknorpelbildung (zahlreiche rundliche Zellen mit teilweiser Lakunenbildung, deutliche Metachromasie des Gewebes) Starke aktive Knochenneubildung Molekulare Marker: Deutlicher Nachweis von Typ-II-Kollagen Basal Typ-X-Kollagen
Stadium IV	Deutliche Verdickung der periostealen Schicht Gut erkennbare Faserknorpelbildung mit (partieller) Hyalinisierung der extrazellulären Matrix (weitgehend chondrozytäre Zellen in Lakunen gelegen, deutliche Metachromasie des Gewebes) Wenig aktive Knochenneubildung Molekulare Marker: Ubiquitärer Nachweis von Typ-II-Kollagen in den mittleren und tieferen Schichten Basal Typ-X-Kollagen Typ-VI-Kollagen vor allem perizellulär (sonst diffus in der Matrix)

a Knochenneubildung im Sinne einer Sklerosierung der subchondralen Knochenlamelle (im Gegensatz zur enchondralen Ossifikation in Stadium III).

here mechanische Belastbarkeit ist fraglich, wurde bisher aber nicht näher analysiert.

Weitere Formen der Knorpelreparation

Eine zweite Form der Regeneratknorpelbildung stellen die so genannten Knorpelinseln dar, die selektiv in den Arealen der schwersten Gelenkdestruktion mit Freilegung der Knochenglatze auftreten: Auch hier kommt es zu metaplastischer Knorpelneubildung, wobei vermutlich multipotente Stammzellen aus dem Bereich des Knochenmarks die entscheidende Rolle spielen. Neben der unterschiedlichen Lokalisation ist vor allem die relativ un-

strukturierte Form der Differenzierungsprozesse der wesentliche Unterschied zur osteophytären Knorpelneubildung.

Schlussfolgerungen

In den letzten Jahren wurden basierend auf einem immer besseren Verständnis der Biologie der Regeneration von Knorpelläsionen immer neue Ansätze zur Therapie von lokalen und ausgedehnteren Knorpeldefekten entwickelt. Parallel hierzu stieg der Bedarf, eine morphologische Beurteilung der Qualität von Knorpelregeneraten durchzuführen, jedoch gab es lange Zeit keine allgemein anerkannten Beurteilungskriterien. Dieser Umstand führte zu kontinuierlicher Verwirrung:

So hat als ein typisches Beispiel der kürzlich neu eingeführte Begriff der „Hyalin-ähnlichen“ Matrix erheblich für Irritationen gesorgt.

Diesen Mangel an international anerkannter Nomenklatur versucht die in dieser Publikation vorgestellte Bewertungsskala der ICRS zu beheben. Der wesentlichste Beurteilungsmaßstab für die Qualität des Regeneratknorpels ist hierbei die Ähnlichkeit der Regenerate zum Zielgewebe, also dem hyalinen Gelenkknorpel. Insgesamt ergibt sich ein weites Spektrum von minimal bis hin zu weitestgehend gelenkknorpelartig strukturiertem Gewebe mit optimaler Integration in das Umgebungsgewebe.

Das vorgelegte Bewertungsschema soll es insbesondere erlauben, histologische Befunde und Informationen aus ergänzenden Methoden wie CT und MRT besser mit biomechanischen Daten und klinischen Ergebnissen in Beziehung zu setzen und somit zu einer verbesserten klinischen Prognose verhelfen. Die kommenden Jahre werden zeigen, inwieweit der vorgeschlagene Kriterienkatalog sich bewährt oder modifiziert werden muss.

Fazit für die Praxis

Der Gelenkknorpel besitzt beim Erwachsenen keine wirkliche Heilungsfähigkeit. Daher wurden in den letzten Jahren immer mehr Versuche unternommen, die häufig – posttraumatisch oder spontan – vorkommenden Gelenkknorpeldefekte künstlich zu heilen. Dies geschieht vor allem im Rahmen des „tissue engineering“. Um die Verfahren als therapeutische Optionen – mit Kassenzulassung – anerkannt zu bekommen, werden vielerorts klinische Studien durchgeführt, für die die Evaluierung histomorphologischer Parameter zur Abschätzung von Funktionalität und Haltbarkeit der Regenerate eine zentrale Bedeutung hat. Um diese Studien international vergleichend auswerten zu können, wurde eine Konsensusbeurteilungsskala durch die ICRS (International Cartilage Repair Society) kürzlich veröffentlicht, deren Hauptkriterien die Oberflächenbeschaffenheit, die Matrixqualität, die Zellverteilung, die Zellvitalität, die Qualität des subchondralen Knochens sowie das Vorhanden-

sein einer pathologischen Mineralisation der Knorpelmatrix sind.

Korrespondierender Autor

Dr. P. Mainil-Varlet

Institut für Pathologie, Universität
Murtenstraße 31, 3010 Bern
pierre.mainil@pathology.unibe.ch

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Aigner T, Reichenberger E, Bertling W et al. (1993) Type X collagen expression in osteoarthritic and rheumatoid articular cartilage. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 63: 205–211
2. Buckwalter JA (1997) Were the Hunter brothers wrong? Can surgical treatment repair articular cartilage? *Iowa Orthop J* 17: 1–13
3. Cherubino P, Grassi FA (2003) Autologous chondrocyte implantation using a bilayer collagen membrane: a preliminary report. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 11: 10–15
4. Gelse K, Soeder S, Eger W et al. (2003) Osteophyte development-molecular characterization of differentiation stages. *Osteoarthritis Cartilage* 11: 141–148
5. Gross AE (2002) Repair of cartilage defects in the knee. *J Knee Surg* 15: 167–169
6. Hyllested JL, Veje K, Ostergaard K (2002) Histochemical studies of the extracellular matrix of human articular cartilage – a review. *Osteoarthritis Cartilage* 10: 333–343
7. Jakob RP, Franz T (2002) Autologous osteochondral grafting in the knee: indication, results, and reflections. *Clin Orthop Relat Res* 401: 170–184
8. Jeffery AK (1975) Osteophytes and the osteoarthritic femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 57: 314–324
9. Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L et al. (1971) Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data. *J Bone Joint Surg Am* 53: 523–537
10. Martin I, Obradovic B, Freed LE et al. (1999) Method for quantitative analysis of glycosaminoglycan distribution in cultured natural and engineered cartilage. *Ann Biomed Eng* 27: 656–662
11. Mohr W, Regel E (1985) Die Entwicklung der Randexostosen bei der Koxarthrose. *Akt Rheumatol* 10: 119–124
12. O'Driscoll SW, Marx RG, Beaton DE et al. (2001) Validation of a simple histological-histochemical cartilage scoring system. *Tissue Eng* 7: 313–320
13. Paustyl I, Bari-Khan MA, Butler WF (1975) Leaching of glycosaminoglycans from tissues by the fixatives formalin-saline and formalin-cetrimide. *Histochem J* 7: 361–365
14. Peterson L, Minas T (2003) Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation: results at two to ten years. *J Bone Joint Surg Am* 85 Suppl 2: 17–24
15. Rahfoth B, Weisser J, Sternkopf F et al. (1998) Transplantation of allograft chondrocytes embedded in agarose gel into cartilage defects of rabbits. *Osteoarthritis Cartilage* 6: 50–65
16. Rosenberg L (1971) Chemical basis for the histological use of safranin O in the study of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 53: 69–82
17. Steadman JR, Rodkey WG (2002) Microfracture to treat full-thickness chondral defects: surgical technique, rehabilitation, and outcomes. *J Knee Surg* 15: 170–176