

Regeneration artikulärer Knorpeldefekte am Kniegelenk: Differenzialindikationen chirurgischer Techniken

F. Blanke, Stephan Vogt

Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:

Blanke, F., and Stephan Vogt. 2019. "Regeneration artikulärer Knorpeldefekte am Kniegelenk: Differenzialindikationen chirurgischer Techniken." *Arthroskopie* 32 (3): 182–86. <https://doi.org/10.1007/s00142-019-0277-3>.



Regeneration artikulärer Knorpeldefekte am Kniegelenk

Differenzialindikationen chirurgischer Techniken

Krankheitsbild Knorpelschaden

Gesunder hyaliner Knorpel ist essenziell für die Funktionsfähigkeit eines Gelenks. Er ermöglicht durch seine enorme Gleitfähigkeit und Druckabsorption einen reibungsarmen und schmerzfreien Bewegungsablauf. Darüber hinaus wird der subchondrale Knochen im Gelenkabschnitt optimal geschützt. Diese Eigenschaften des hyalinen Knorpels basieren auf der großen wasserbindenden Kapazität dieses Gewebes. Verantwortlich hierfür sind die im Knorpel enthaltenen Glykosaminoglykane sowie die Avaskularität und die äußerst geringe Zelldichte [1, 2]. Insbesondere die beiden letzten Punkte limitieren jedoch die Regenerationsfähigkeit dieses Gewebes bei vorliegenden Schäden. Aufgrund dessen haben sich fortwährend chirurgische Techniken zur Behandlung von Knorpelschäden entwickelt und etabliert [2–4]. Knorpelschäden werden ätiologisch in akut-traumatische Schäden und chronisch-degenerative Schäden eingeteilt. Zudem wird makroskopisch zwischen fokalen Läsionen und disseminierten Läsionen unterschieden. In den meisten Fällen sind hierbei die fokalen Läsionen traumatisch und die disseminierten Läsionen degenerativ bedingt [2, 5].

Die Tiefe der Knorpelschäden wird mehrheitlich nach der ICRS-Klassifikation in oberflächliche und vollschichtige Schäden unterteilt. Die Einteilung erfolgt entweder anhand von MRT-Bildern oder intraoperativ-makroskopisch [6]. Die optimale Läsion für eine chirurgische Therapie ist der schmerzhafte,

vollschichtige fokale Knorpelschaden beim Patienten unter 40 Jahre [7, 8]. Oberflächliche und vollschichtige disseminierte Schäden sowie insbesondere auch schmerzfreie Läsionen sind in der Indikationsstellung zur chirurgischen Knorpeltherapie kritisch zu sehen. Es gibt zwar weiterhin die Annahme, dass lokalisierte Knorpelläsionen, unabhängig ob schmerzhaft oder schmerzfrei, im Verlauf zu einem Progress der Degeneration des umgebenen gesunden Knorpelgewebes führen, sodass eine knorpelreparative Therapie notwendig ist [2, 7]. Diese Annahme kann jedoch bisher nicht wissenschaftlich belegt werden, ebenso wenig wie die *antiarthrotische* Wirkung der chirurgischen Knorpeltherapie [9]. Somit bleibt sie weiterhin in erster Linie eine Schmerztherapie, was in der Indikationsstellung unbedingt berücksichtigt werden sollte.

Chirurgische Techniken

Die Möglichkeiten in der chirurgischen Knorpeltherapie sind mittlerweile vielfältig. Die einzelnen Verfahren müssen daher strukturiert zugeordnet werden und die Indikationen bekannt sein. Sind die oben beschriebenen Voraussetzungen zur Indikationsstellung einer Knorpeltherapie gegeben, richten sich die chirurgischen Techniken zur Regeneration von Knorpelschäden in erster Linie nach der Defektgröße. Fundamental ist aber auch die Art des biologischen Verfahrens, das zur Knorpeltherapie eingesetzt wird. Hier wird grundsätzlich zwischen zellgebundenen und zellfreien

Verfahren unterschieden. Zur besseren Übersicht werden die Differenzialindikationen im Folgenden nach diesen Verfahren gegliedert. Zudem wird der Sonderfall der Mini-Implantate kurz skizziert.

Zellgebundene Verfahren

Als Vorreiter und Prototyp der modernen chirurgischen Knorpeltherapie gilt die *Mikrofrakturierung*. Diese Technik wurde in den 1990er Jahren von Steadman et al. beschrieben und zeigte suffiziente Ergebnisse [10]. Bei dieser Technik werden nach der Präparation des Knorpeldefekttrands mit einer speziellen Ahle oder einem Bohrer, ca. 3 mm tiefe Löcher im Abstand von <5 mm in den subchondralen Knochen angelegt. Durch die Eröffnung der subchondralen Knochenlamelle kommt es zu einer Einblutung in den Defekt mit Akquisition von Stammzellen, die zur Ausbildung eines Faserknorpels im Defekt führt [10]. Dieser ist jedoch strukturell und biomechanisch hyalinem Knorpelgewebe unterlegen [11]. Die Mikrofrakturierung galt und gilt grundsätzlich weiterhin als Standardtechnik für fokale Knorpelschäden geringer Größe am Kniegelenk [3, 6]. Als Grenzwert für die Durchführung einer Mikrofrakturierung hat sich eine Defektgröße von 2–3 cm² etabliert. Dieser Wert basiert zum einen auf klinischen Studien, die deutlich schlechtere Behandlungsergebnisse bei größeren Schäden zeigten, sowie auf einer In-vitro-Studie, in der gezeigt wurde, dass ab dem Erreichen dieser Defektgröße der Kontaktdruck mit der

korrespondierenden Gelenkfläche signifikant steigt und somit ein Gewebeversagen wahrscheinlich ist [3, 12]. Dies beruht auf der geringen Primärstabilität des durch Mikrofrakturierung induzierten Blutclots. Nichtsdestotrotz hat die Mikrofrakturierung ihren festen Stellenwert in der Knorpeltherapie und zeigte sowohl bei kleinen Defekten ($\leq 2,5 \text{ cm}^2$) als auch in einer Studie bei mittelgroßen Defekten ($\leq 4,5 \text{ cm}^2$) vergleichbare Behandlungsergebnisse wie neuere Verfahren (ACT/Macht; [3, 13, 14]).

» Bei der Mikrofrakturierung sollte kein forciertes Débridement der subchondralen Lamelle erfolgen

Wichtig ist bei der Mikrofrakturierung die konsequente Einhaltung der obligatorischen Operationsschritte. Neben der Präparation eines stabilen Defektrands sollte kein forciertes Débridement der subchondralen Lamelle erfolgen, da hierdurch subchondrale Zysten oder Osteophyten entstehen können [2, 4]. Die Annahme hingegen, dass Bohrungen im Gegensatz zur Stoßeröffnung des subchondralen Knochens zu schlechteren regenerativen Ergebnissen führen, konnte nicht bestätigt werden. Beide Techniken führen im Rahmen der Mikrofrakturierung zur Bildung eines gleich adäquaten Ersatzgewebes mit vergleichbaren funktionellen Ergebnissen. Es bleibt jedoch anzumerken, dass bei der Mikrofrakturierung kein hyaliner Knorpel generiert werden kann. Dies könnte erklärend dafür sein, dass die Mittel- und Langzeitergebnisse (5–10 Jahre) dieser Technik deutlich abfallend sind [3, 4]. Bei großen Knorpeldefekten sowie auch bei jungen Patienten mit hohem körperlichem Anspruch sind daher ggf. neuere Operationsverfahren zu favorisieren.

Zu diesen neueren Verfahren zählt die *autologe Chondrozytentransplantation (ACT)* bzw. *matrixassozierte autologe Chondrozytentransplantation (MACT)*. Dieses zellgebundene zweizeitige Verfahren ermöglicht die Akquisition von knorpelähnlichem Gewebe („hyalin-like tissue“) und ist der Mikrofrakturierung

im histologischen Vergleich daher etwas überlegen [15]. Durch diesen Vorteil sowie durch die höhere Primärstabilität des Transplantats kann dieses Verfahren mit guten Ergebnissen bei Knorpelschäden mit einer Größe von 3–14 cm^2 angewendet werden [16–19]. Das Transplantat kann als mit Zellen besetzte 3-D-Kollagenmatrix oder mittlerweile arthroskopisch als Hydrogel bzw. durch die Verwendung von Chondrosphären in den Defekt eingebracht werden. Vier große, vergleichende Studien zwischen ACT/MACT und Mikrofrakturierung liegen derzeit vor. In 2 Studien zeigte die ACT/MACT nach 2 Jahren bessere klinische Ergebnisse als die Mikrofrakturierung, insbesondere bei Defekten $> 4,5 \text{ cm}^2$ [20, 21]. In den zwei anderen Studien zeigte die ACT/MACT nach 5 Jahren zwar gute, jedoch gleiche klinische Ergebnisse im Vergleich zur Mikrofrakturierung, bei allerdings insgesamt etwas kleineren Defekten ($< 4,5 \text{ cm}^2$; [13, 14]). Diese Ergebnisse bestätigten sich dann auch in den 14- bis 15-Jahres-Untersuchungen, allerdings fielen dabei eine hohe Versagensrate der Knorpelregenerate in beiden Gruppen sowie fortschreitende Arthrosezeichen auf. Auch wenn die Langzeitergebnisse anderer Studien die ACT/MACT als Therapiemethode mit der geringsten Versagensrate aufführten (17 % nach 10 Jahren), muss eine *antiarthrotische* Wirkung der derzeit aktuellen chirurgischen Therapiemaßnahmen bezweifelt werden. [3, 9].

Als letztes zellgebundenes Verfahren muss die autologe osteochondrale Transplantation (OATS) genannt werden. Bei diesem Verfahren werden Knorpel-Knochen-Stanzen aus unbelasteten Gelenkarealen entnommen und in den ausgestanzten Knorpeldefekt eingebracht. Dieses hierdurch generierte Transplantat besitzt folglich den höchsten Anteil an hyalinem Knorpel [22]. Allerdings entsteht nicht nur eine nicht zu vernachlässigende Entnahmemorbidität, sondern es wird auch gesundes Spongiosagewebe affektiert und die Integrität zwischen Knochen und Knorpel gestört. Zudem kann bei großen oder nichtsphärischen Defekten oft keine optimale Defektfüllung erreicht werden, und es entsteht fibrotisches Gewebe in den Transplantatlücken (Mo-

saikplastik; [2, 4, 6, 22]). Somit scheint bei rein knorpeligen Defekten die Entnahme- und Transplantationsmorbidität nicht gerechtfertigt, und das Verfahren sollte den osteochondralen Läsionen vorbehalten bleiben.

Zellfreie Verfahren

Zellfreie Therapieverfahren werden nicht mit Zellen kultiviert und haben somit den Vorteil, in einzeitigen Verfahren angewendet werden zu können. Sie sind nichtsdestotrotz auf Zellen angewiesen, um Knorpelgewebe regenerieren zu können (endogen), ganz zellfrei sind sie somit nicht. Für isolierte Knorpelläsionen ist hier insbesondere die autologe matrixinduzierte Chondrogenese (AMIC) bereits bekannt und in klinischer Anwendung. Diese Technik kombiniert eine Mikrofrakturierung mit der Implantation einer meist zweischichtigen Kollagen-Typ-I/III-Membran porciner Herkunft (Chondro-Gide, Fa. Geistlich, Wolhusen, Switzerland). In einem einzeitigen Verfahren werden so durch zellfreie Biomaterialien Stammzellen angeregt, Knorpelgewebe zu bilden. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Membran eine Zelldifferenzierung hin zu Chondrozyten gefördert wird [4]. Das AMIC-Verfahren stellt somit eine Weiterentwicklung der Mikrofrakturierung dar und kann für Knorpelschäden $> 2 \text{ cm}^2$ zur Anwendung kommen. Für das AMIC-Verfahren ist die derzeitige Studienlage quantitativ befriedigend [23–27]. Gille et al. und Schiavone Panni et al. berichteten in Fallserien mit 27 bzw. 17 Patienten und Knorpelschäden am Kniegelenk mit durchschnittlicher Größe von 4,2–4,6 cm^2 über 87 % bzw. 76 % über sehr zufriedene Patienten nach 3 Jahren [23, 24].

Weiterhin wird in anderen Arbeiten bei Knorpelschäden am Kniegelenk mit einer Defektgröße von 2–4,4 cm^2 eine Verbesserung aller klinischen Scores nach 2 Jahren angegeben mit guter Defektfüllung in der MRT-Bildgebung [25, 26]. Zwei Studien konstatierten jedoch gegensätzlich dazu eine inkomplette Defektfüllung in der MRT bei fast allen Patienten mit annähernd gleicher Größe der Knorpeldefekte und gleicher Defektlokalisierung am Kniegelenk

[27]. Als weiteres zellfreies Therapieverfahren ist eine gelförmige Matrix aus Kollagen Typ I verfügbar, welche ebenfalls pluripotente Stammzellen anregt zu migrieren und zu differenzieren (CaReS-1S, Arthro Kinetics AG, Krems/Donau, Austria). Sie wird aus Rattenschwänzen gewonnen und kann bedingt durch ihre physikalischen Eigenschaften minimal-invasiv in den bestehenden Knorpeldefekt eingebracht werden [28]. Die 2-Jahres-Ergebnisse an 28 Patienten zeigten bei der Verwendung dieses Gels gute Ergebnisse [29]. Knorpeldefekte mit einer durchschnittlichen Größe von 3,71 cm² wurden behandelt. Nach 2 Jahren berichteten die Autoren über eine signifikante Verbesserung des IKDC- und Tegner-Scores bei allen Patienten, sowie eine komplette Defektfüllung in der MRT bei 24 Patienten. In ähnlicher Weise kann das Produkt BST-Cargel® (Fa. Piramal, Laval, Quebec, Canada) verwendet werden. Es ist ein neuartiges, flüssiges Biomaterial auf Chitosan-Basis, das mit einem Puffer vermischt und anschließend in eine débridierte Knochenläsion, die mit einer Knochenmarkstimulation chirurgisch präpariert wurde, implantiert wird. Es wirkt dabei als Gerüst für die physische Stabilisierung des Blutgerinnsels in der Knorpelläsion und kann ebenfalls minimal-invasiv in einem einzeitigen Verfahren angewendet werden [30]. Die Ergebnisse nach klinischer Anwendung von BST-CarGel® sind bisher beeindruckend. In einer kontrollierten, randomisierten Studie an 78 Patienten mit fokalen Knorpelläsionen an der Femurkondyle, die entweder durch Mikrofrakturierung allein oder Mikrofrakturierung mit BST-CarGel® behandelt wurden, zeigte sich nach 12 Monaten eine bessere Defektfüllung und Defektgewebequalität bei den Patienten nach Mikrofrakturierung und BST-CarGel®-Anwendung [31]. Die Defekte zeigten eine durchschnittliche Größe von 2,08 bzw. 2,41 cm². Diese Ergebnisse konnten auch im 5-Jahres-Follow-up bestätigt werden [32]. Histologisch zeigte sich nach BST-CarGel®-Anwendung eine verbesserte strukturelle und zelluläre Gewebecharakteristik mit stärkerer Ähnlichkeit zu nativem Knorpelgewebe im Vergleich zum Rege-

F. Blanke · S. Vogt

Regeneration artikulärer Knorpeldefekte am Kniegelenk. Differenzialindikationen chirurgischer Techniken

Zusammenfassung

Knorpelgewebe besitzt keine Fähigkeit zur Eigenregeneration, sodass die chirurgische Knorpeltherapie ein essenzielles Verfahren in der Behandlung von Knorpelschäden darstellt. Die Indikation richtet sich nicht nur nach der Größe und morphologischen Beschaffenheit des Schadens, sondern insbesondere nach der klinischen Symptomatik. Die Mikrofrakturierung stellt ein validiertes Verfahren für kleine Defekte dar, ist jedoch der autologen Chondrozytentransplantation (ACT/MACT) in der histologischen Qualität etwas unterlegen. Die ACT/MACT kann mittlerweile in offener und rein arthroskopischer Technik angewendet werden und ist der Mikrofrakturierung hinsichtlich der klinischen Behandlungsergebnisse ebenbürtig bzw. bei großen Defekten sogar überlegen. Nachteilig ist jedoch weiterhin das notwendige zweizeitige Verfahren.

Zellfreie Behandlungsmethoden bieten daher als einzeitige Verfahren eine gute Alternative und zeigten in ersten Studien vielversprechende Ergebnisse. Systematische Langzeitstudien und randomisierte Studien sind jedoch notwendig, um das Potenzial dieser Behandlungsstrategien zu evaluieren und sie mit traditionellen Therapiealternativen suffizient vergleichen zu können. Begleitpathologien bzw. Risikofaktoren müssen in der chirurgischen Knorpeltherapie unbedingt beachtet und ggf. mittherapiert werden.

Schlüsselwörter

Knorpeltherapie · Knorpelschaden · Matrixgestützte autologe Chondrozytentransplantation · Mikrofrakturierung · Zellfreie Therapieverfahren

Regeneration of articular chondral defects of the knee joint. Differential indications of surgical techniques

Abstract

Cartilage tissue does not have the ability for self-regeneration, making surgical cartilage treatment an essential procedure in the treatment of chondral damage. The indications are based not only on the size and morphological nature of the damage but also especially on the clinical symptoms. Microfracturing represents a validated procedure for small defects but is slightly inferior to autologous chondrocyte transplantation (ACT/MACT) in histological quality. The ACT/MACT can now be used in an open and purely arthroscopic technique and is equal to microfracturing in terms of clinical treatment results and even superior for large defects; however, the disadvantage is still the necessary 2-step process. Cell-free treatment

methods therefore offer a suitable alternative as a 1-step procedure and have shown promising results in initial studies. Systematic long-term studies and randomized trials are still needed to evaluate the potential of these treatment strategies and to sufficiently compare them with traditional alternative forms of treatment. Strict attention must be paid to concomitant pathologies and risk factors in surgical cartilage treatment and, if necessary, also be treated.

Keywords

Cartilage repair · Chondral lesions · Matrix-supported autologous chondrocyte transplantation · Microfracturing · Cell-free treatment procedures

neratgewebe nach Mikrofrakturierung [33].

Risikofaktoren

Vor einer operativen Knorpeltherapie sollten bestimmte Parameter beachtet werden, um das Behandlungsergebnis zu optimieren. Gemeinhin spricht man

in diesem Zusammenhang von Risikofaktoren, allerdings ist das Risiko bei diesen Faktoren nicht durchweg wissenschaftlich validiert. Am besten ist der Einfluss einer varischen Beinachsende- viation bei einem Knorpelschaden am medialen Femurkondylus untersucht. Nach Mikrofrakturierung zeigte sich bei Patienten mit einem Genu varum >5° ein

signifikant schlechteres Behandlungsergebnis [2]. Dieser Zusammenhang wird somit auch bei der Anwendung anderer knorpelregenerativer Techniken angenommen, wobei eine Kontraindikation für eine autologe Chondrozytentransplantation (ACT/MACT) bereits bei einer Abweichung der physiologischen Beinachse von mehr als 3° besteht [18, 19].

Des Weiteren sind Bandinstabilitäten am Kniegelenk als Risikofaktor bei operativer Knorpeltherapie anzusehen. Während eine Insuffizienz des vorderen Kreuzbands zur Mehrbelastung des medialen und lateralen Kniekompartiments führt, können Insuffizienzen des hinteren Kreuzbands eine Druckzunahme im patellofemorale Gelenk bewirken und somit eine Knorpelregeneration behindern [34]. Auch eine bestehende patellofemorale Instabilität muss bei einer Knorpeltherapie im Bereich der Trochlea oder retropatellar zwingend mitbehandelt werden, da ansonsten mit einem schlechteren Behandlungsergebnis zu rechnen ist [35].

» Ein bestehender Knorpelschaden führt zu einer pathologischen Belastung des subchondralen Knochens

Eine bestehende Meniskuspathologie ist bei geplanter Knorpeltherapie ebenfalls als Risikofaktor anzusehen. Ein Verlust von Meniskusgewebe führt zwangsläufig zu einer Druckerhöhung für die tibiofibuläre Gelenkfläche bzw. das entsprechende Knorpelregenerat und erhöht damit die Wahrscheinlichkeit für ein Versagen [36]. Als Kontraindikation für eine autologe Chondrozytentransplantation gilt derzeit ein Meniskusverlust von mehr als einem Drittel des Gesamtvolumens [18]. Bei einer Meniskusnaht im Rahmen einer geplanten Knorpeltherapie muss daher konsequenterweise die Wahrscheinlichkeit einer suffizienten Heilung einbezogen werden. Ein Grundproblem ist zudem, dass ein bestehender Knorpelschaden immer zu einer pathologischen Belastung des subchondralen Knochens führt. Ein oftmals

bestehendes Knochenmarködem sollte vor der Knorpeltherapie möglichst therapiert werden, insbesondere wenn eine Mikrofrakturierung geplant ist. Zudem ist anzunehmen, dass die Veränderung des Knochengewebes die Anheilung von Knorpeltransplantaten erschweren kann, ein wissenschaftlicher Nachweis besteht jedoch hier nicht. Ein Knochenmarködem nach durchgeführter ACT/MACT ist hingegen kein ungünstiger Einflussfaktor und korreliert nicht mit dem klinischen bzw. subjektiven Behandlungsergebnis [37]. Als Sonderform der Risikofaktoren kann die „kissing lesion“ angesehen werden. In vielen Fällen wird bei Vorliegen dieser Situation sogar von einer Kontraindikation zur Knorpeltherapie besprochen [2, 3, 18]. Diese Annahme kann jedoch in der Literatur noch nicht untermauert werden. Fokale, gegenüberliegende Knorpelschäden stellen daher keine absolute Kontraindikation für die Anwendung operativer Knorpeltherapieverfahren dar. Ob diese Läsion ein Risikofaktor für ein schlechteres Behandlungsergebnis ist, muss in zukünftigen Studien geklärt werden.

Fazit für die Praxis

- Die Indikation zur chirurgischen Knorpeltherapie richtet sich neben der Größe und morphologischen Beschaffenheit des Schadens insbesondere nach der klinischen Symptomatik (Schmerz).
- Fokale, transmurale Knorpelschäden eignen sich optimal für die chirurgische Knorpeltherapie.
- Mikrofrakturierung und autologe Chondrozytentransplantation (ACT/MACT) sind valide Therapieverfahren zur Knorpelregeneration.
- Die ACT/MACT ist der Mikrofrakturierung hinsichtlich der klinischen Behandlungsergebnisse ebenbürtig, bei großen Defekten sogar überlegen, bedarf jedoch eines zweizeitigen Verfahrens.
- Zellfreie Therapieverfahren bieten die Möglichkeit eines einzeitigen Verfahrens und könnten die chirurgische Knorpeltherapie vereinfachen. In ersten Studien zeigten sie vielversprechende Ergebnisse.

- Begleitpathologien bzw. Risikofaktoren müssen bei der chirurgischen Knorpeltherapie unbedingt beachtet und ggf. mittherapiert werden.

Korrespondenzadresse

S. Vogt

Abteilung für Sportorthopädie und arthroskopische Chirurgie, Hessing Stiftung Augsburg
Hessingstr. 17, 86199 Augsburg, Deutschland
Stephan.Vogt@hessing-stiftung.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Blanke und S. Vogt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Brower TD, Hsu WY (1969) Normal articular cartilage. *Clin Orthop Relat Res* 64:9–17
2. Rath B et al (2017) Cartilage repair of the knee joint. *Orthopade* 46(11):919–927. <https://doi.org/10.1007/s00132-017-3463-x>
3. Devitt BM et al (2017) Surgical treatments of cartilage defects of the knee: systematic review of. *Knee* 24(3):508–517. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2016.12.002>
4. Schenker H et al (2017) Current overview of cartilage regeneration procedures. *Orthopade* 46(11):907–913. <https://doi.org/10.1007/s00132-017-3474-7>
5. Huber M, Trattnig S, Lintner F (2000) Anatomy, biochemistry, and physiology of articular cartilage. *Invest Radiol* 35(10):573–580
6. Welton KL et al (2018) Knee cartilage repair and restoration: common problems and solutions. *Clin Sports Med* 37(2):307–330. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2017.12.008>
7. Brittberg M et al (2016) Cartilage repair in the degenerative ageing knee. *Acta Orthop* 87(sup363):26–38. <https://doi.org/10.1080/17453674.2016.1265877>
8. Braun S, Vogt S, Imhoff AB (2007) Stage oriented surgical cartilage therapy. Current situation. *Orthopade* 36(6):589–599 (quiz 600)
9. Knutsen G et al (2016) A randomized multicenter trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at 14 to 15 years. *J Bone Joint Surg Am* 98(16):1332–1339. <https://doi.org/10.2106/JBJS.15.01208>
10. Steadman JR et al (1999) The microfracture technique in the management of complete cartilage defects in the knee. *Orthopade* 28(1):26–32
11. Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ (1993) Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 75(4):532–553
12. Flanagan DC et al (2010) The effects of lesion size and location on subchondral bone contact in

- experimental knee articular cartilage defects in a bovine model. *Arthroscopy* 26(12):1655–1661. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2010.05.017>
13. Knutsen G et al (2007) A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. *J Bone Joint Surg Am* 89(10):2105–2112
 14. Vanlauwe J et al (2011) Five-year outcome of characterized chondrocyte implantation versus microfracture. *Am J Sports Med* 39(12):2566–2574. <https://doi.org/10.1177/0363546511422220>
 15. Oussedik S, Tsitskaris K, Parker D (2015) Treatment of articular cartilage lesions of the knee by microfracture or autologous chondrocyte implantation: a systematic review. *Arthroscopy* 31(4):732–744. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2014.11.023>
 16. Aldrian S et al (2014) Clinical and radiological long-term outcomes after matrix-induced autologous chondrocyte transplantation: a prospective follow-up at a minimum of 10 years. *Am J Sports Med* 42(11):2680–2688. <https://doi.org/10.1177/0363546514548160>
 17. Nawaz SZ et al (2014) Autologous chondrocyte implantation in the knee: mid-term to long-term results. *J Bone Joint Surg Am* 96(10):824–830. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.01695>
 18. Zak L et al (2014) Results 2 years after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation using the Novocart 3D scaffold: an analysis of clinical and radiological data. *Am J Sports Med* 42(7):1618–1627. <https://doi.org/10.1177/0363546514532337>
 19. Brittberg M et al (1994) Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 331(14):889–895
 20. Saris D et al (2014) Matrix-applied characterized autologous cultured chondrocytes versus microfracture: two-year follow-up of a prospective randomized trial. *Am J Sports Med* 42(6):1384–1394. <https://doi.org/10.1177/0363546514528093>
 21. Crawford DC, DeBerardino TM, Williams RJ 3rd (2012) NeoCart, an autologous cartilage tissue implant, compared with microfracture for treatment of distal femoral cartilage lesions: an FDA phase-II prospective, randomized clinical trial after two years. *J Bone Joint Surg Am* 94(11):979–989. <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.00533>
 22. Redondo ML, Beer AJ, Yanke AB (2018) Cartilage restoration: microfracture and osteochondral autograft transplantation. *J Knee Surg* 31(3):231–238. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1618592>
 23. Gille J et al (2010) Mid-term results of autologous matrix-induced chondrogenesis for treatment of focal cartilage defects in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 18(11):1456–1464
 24. Schiavone Panni A, Cerciello S, Vasso M (2011) The management of knee cartilage defects with modified amic technique: preliminary results. *Int J Immunopathol Pharmacol* 24(1 Suppl 2):149–152
 25. Dhollander AA et al (2011) Autologous matrix-induced chondrogenesis combined with platelet-rich plasma gel: technical description and a five pilot patients report. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 19(4):536–542
 26. Pascarella A et al (2010) Treatment of articular cartilage lesions of the knee joint using a modified AMIC technique. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 18(4):509–513
 27. Kusano T et al (2012) Treatment of isolated chondral and osteochondral defects in the knee by autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC). *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20(10):2109–2115
 28. Efe T et al (2012) Cell-free collagen type I matrix for repair of cartilage defects—clinical and magnetic resonance imaging results. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20(10):1915–1922
 29. Roessler PP et al (2015) Short-term follow up after implantation of a cell-free collagen type I matrix for the treatment of large cartilage defects of the knee. *Int Orthop*. <https://doi.org/10.1007/s00264-015-2695-9>
 30. Steinwachs MR, Waibl B, Mumme M (2014) Arthroscopic treatment of cartilage lesions with Microfracture and BST-cargel. *Arthrosc Tech* 3(3):e399–e402
 31. Stanish WD et al (2013) Novel scaffold-based BST-CarGel treatment results in superior cartilage repair compared with microfracture in a randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 95(18):1640–1650
 32. Shive MS et al (2015) BST-CarGel(R) treatment maintains cartilage repair superiority over Microfracture at 5 years in a Multicenter randomized controlled trial. *Cartilage* 6(2):62–72
 33. Methot S et al (2016) Osteochondral biopsy analysis demonstrates that BST-cargel treatment improves. *Cartilage* 7(1):16–28. <https://doi.org/10.1177/1947603515595837>
 34. McDonald LS et al (2016) ACL deficiency increases forces on the medial femoral condyle and the lateral meniscus. *J Bone Joint Surg Am* 98(20):1713–1721
 35. Siebold R, Karidakis G, Fernandez F (2014) Clinical outcome after medial patellofemoral ligament reconstruction and autologous chondrocyte implantation following recurrent patella dislocation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 22(10):2477–2483. <https://doi.org/10.1007/s00167-014-3196-x>
 36. Goebel L, Reinhard J, Madry H (2017) Meniscal lesion. A pre-osteoarthritic condition of the knee joint. *Orthopade* 46(10):822–830. <https://doi.org/10.1007/s00132-017-3462-y>
 37. Niethammer TR et al (2015) Bone Marrow Edema in the Knee and Its Influence on Clinical Outcome After Matrix-Based Autologous Chondrocyte Implantation: Results After 3-Year Follow-up. *Am J Sports Med* 43(5):1172–1179. <https://doi.org/10.1177/0363546515573935>