

Martin Volz¹, Wolfgang Zinser², Daniel Guenther³

Matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation

Lösung für die Schwächen der Mikrofrakturierung?

Matrix-augmented bone marrow stimulation

Cracking the problems of arthroscopic microfracturing?

Zusammenfassung: In der Therapie rein chondraler Defekte gelten die Mikrofrakturierung/Anbohrungen bei unter 2,5 cm² Defektfläche am Knie und bei unter 1,5 cm² am oberem Sprunggelenk und am Hüftgelenk als Verfahren der ersten Wahl. Mittel- bis Langzeitergebnisse am Kniegelenk zeigten jedoch, dass der entstandene Ersatzknorpel bei Knorpeldefekten vor allem ab 2,5 cm² häufig keine langfristige Stabilität gewährleistet. Bei der Anwendung der Mikrofrakturierung/Knochenmarkstimulation sind zur Sicherung des Erfolgs und zur Vermeidung von häufigen Komplikationen strenge und sorgfältige Operationstechniken zu beachten unter Verwendung geeigneter Instrumentarien. Die matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation bietet ein Verfahren, durch welches zum einen das initiale Blutkoagel durch ein Biomaterial geschützt wird und zum anderen den Knochenmarkzellen ein Gerüst geboten wird, in welchem sie sich differenzieren können. Außerdem bieten die verfügbaren Biomaterialien unterschiedliche biologische Effekte, die Syntheseleistung, Zelldifferenzierung und damit auch die Knorpelersatzqualität positiv beeinflussen können. Ihre klinische Anwendung liegt derzeit überwiegend im Grenzbereich zwischen der Indikation zur autologen Chondrozytentransplantation und den matrixfreien knochenmarkstimulierenden Techniken. Randomisierte, kontrollierte Studien mit einem Nachuntersuchungszeitraum von 5 Jahren sind vorhanden, die eine Überlegenheit der autologen matrixinduzierten Knochenmarkstimulation über die isolierte Mikrofrakturierung/Knochenmarkstimulation zeigen. Weitere prospektive klinische Studien sind notwendig, um die Indikation der verschiedenen knorpelregenerativen Verfahren weiter sinnvoll einzugrenzen.

Schlüsselwörter: matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation, Mikrofrakturierung, Knorpelschaden, Knorpeltherapie, Pridie-Bohrung, Mikrobohrung

Zitierweise

Volz M, Zinser W, Guenther D: Matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation. Lösung für die Schwächen der Mikrofrakturierung? OUP 2018; 7: 588–596 DOI 10.3238/oup.2018.0588–0596

Summary: Arthroscopic microfracturing is considered the gold standard for the treatment of full-thickness cartilage defects of the knee < 2.5 cm² and of the hip and ankle < 1.5 cm². Mid- to long-term results have shown that the resulting repair tissue is lacking long-term stability, especially in cartilage defects > 2.5 cm². Matrix-augmented bone marrow stimulation is an option to keep the initial blood clot in place, saving the bloodclot using a biomaterial, and securing it and at the same time offering a scaffold for differentiation of bone marrow derived stem cells. Its clinical application is currently reserved for indications between cell transplantation and non-augmented bone marrow stimulation techniques. Randomized controlled trials have shown sustained benefit of matrix-augmented bone marrow stimulation over isolated arthroscopic microfracturing. In the future, more prospective, randomized clinical trials are necessary to clarify clinical indications of different surgical principles for regenerative cartilage therapies.

Keywords: matrix-augmented bone marrow stimulation, microfracturing, microdrilling, cartilage injury, cartilage therapy

Citation

Volz M, Zinser W, Guenther D: Matrix-augmented bone marrow stimulation. Cracking the problems of arthroscopic microfracturing? OUP 2018; 7: 588–596 DOI 10.3238/oup.2018.0588–0596

¹ Sportklinik Ravensburg, ² Orthopädie und Unfallchirurgie, St. Vinzenz-Hospital Dinslaken, ³ Klinik für Unfallchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH)

Historie

Die regenerative Knorpeltherapie hat ihre Wurzeln Mitte des letzten Jahrhunderts. Bereits 1959 beschrieb Pridie [42] die Anbohrung des subchondralen Gewebes mit dem Ziel, einen Regeneratknorpel zu schaffen. In den 80er-Jahren wurde dann die Abrasionsarthroplastik [26] populär. Aus diesen Verfahren ging Ende der 90er-Jahre die Mikrofrakturierung hervor [51, 52]. Die Mikrofrakturierung ist eine der am häufigsten angewandten Methoden in der operativen Behandlung artikulärer Knorpelschäden und galt lange Zeit als Goldstandard [19]. Sie stellt ein kostengünstiges und leicht zu erlernendes Verfahren dar. Durch die Perforation des subchondralen Knochens mittels spezieller Ahlen kommt es zur Einblutung in das zuvor präparierte Defektbett. Die im Blutkoagel potenziell enthaltenen autologen Stammzellen können sich differenzieren und helfen, Knorpelersatzgewebe auszubilden [24, 27]. In der Therapie rein chondraler Defekte am Kniegelenk unter 2,5 cm² Defektfläche gilt die Mikrofrakturierung als Verfahren der ersten Wahl [38]. Mittel- bis Langzeitergebnisse zeigten jedoch, dass der entstandene Ersatzknorpel insbesondere bei Knorpeldefekten ab 2,5 cm² häufig keine langfristige Stabilität gewährleistet [28, 31, 33, 34]. Eine Ursache dafür ist in der fehlenden biomechanischen Stabilität des initialen Blutkoagels zu suchen, denn das zunächst weiche Knorpelersatzgewebe ist Scher- und Druckkräften ungeschützt ausgesetzt. Außerdem treten nach Mikrofrakturierung in 30–50 % intraläsionale Osteophyten und Zysten auf, die die Erfolgschancen einer Revisionsoperation wie z.B. einer autologen Chondrozyten-Transplantation (ACT) verschlechtern. Am oberen Sprunggelenk hingegen, wo es sich in den allermeisten Fällen um osteochondrale Läsionen handelt, scheint die Mikrofrakturierung bei Defektgrößen unter 1,5 cm² in 80 % der Fälle zufriedenstellende Ergebnisse zu bringen [48]. Am Hüftgelenk, wo die Mehrzahl der lokalisierten Knorpeldefekte in Zusammenhang mit einem femoro-azetabulärem Impingement am anterolateralen Pfannenrand zu finden sind, ist die Mikrofrakturierung allein technisch äußerst schwierig auszuführen. Ob eine Mikrofrakturierung am Hüftgelenk überhaupt

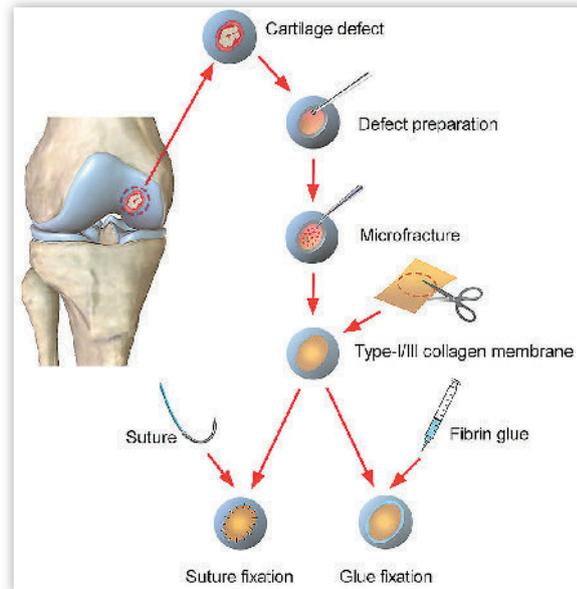


Abbildung 1 Schematische Darstellung der matrix-augmentierten Knochenmarkstimulation [59]

als Knochenmarkstimulation bei lokalisierten Defekten < 1,5 cm² erforderlich ist, ist laut aktueller Studienlage nicht vollständig geklärt. Durch die Korrektur des femoro-azetabulären Impingements am Schenkelhals oder der Hüftpfanne werden meist mehr Knochenmarkszellen im Gelenk freigesetzt und gelangen an den Defekt als durch eine Mikrofrakturierung.

Die matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation bietet an allen Gelenken ein Verfahren, durch welches zum einen der initiale Blutkoagel durch eine Membran oder Matrix geschützt wird und zum anderen den autologen Stammzellen ein Gerüst geboten wird, in welchem sie sich differenzieren können. Außerdem bieten die verfügbaren Matrixprodukte unterschiedliche biologische Effekte, die einen zusätzlichen positiven Einfluss auf die Knorpelregeneration haben können.

Indikationsstellung

Die Indikationen der matrixaugmentierten Knochenmarkstimulation wurden durch die Arbeitsgemeinschaft (AG) Klinische Geweberegeneration der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) im Rahmen eines Konsensusprozesses nach dem Delphi-Verfahren [20] vorläufig eingegrenzt. Gemäß dieser Orientierung wird ihre Anwendung im Grenzbereich zwischen zelltransplantations- und kno-

chenmarkstimulierenden Techniken sowie als Verbesserung der klassischen Mikrofrakturierung und überwiegend in deren Indikationsbereich gesehen [39].

In der Literatur existieren erste Hinweise, dass das Verfahren der matrixaugmentierten Mikrofrakturierung bei Defekten im Grenzbereich zwischen Mikrofrakturierung und ACT der klassischen Mikrofrakturierung überlegen ist [39]. Dabei scheinen die vorhandenen klinischen Studien für eine abschließende Beurteilung der Effektivität allerdings noch nicht ausreichend zu sein. Die Defektgröße gilt als wichtigster Parameter für die Entscheidungsfindung, welches Verfahren zur Knorpeltherapie anzuwenden ist. Klare Definitionen einer Unter- und Obergrenze in Bezug auf die geeignete Defektgröße liegen bisher nicht vor. Als präferiertes Indikationsspektrum werden am Kniegelenk Defekte im Grenzbereich (2,5 cm²) zwischen der bisherigen Indikation zur Knochenmarkstimulation und ACT angesehen. Auch das klassische Indikationsspektrum der Mikrofrakturierung am Kniegelenk (< 2,5 cm²) kann mit schwächerem Empfehlungsgang indiziert sein.

Bei großen Knorpeldefekten kann bei limitierter Datenlage die matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation nicht als sichere Alternative zur ACT empfohlen werden. Des Weiteren spielt die Integrität des subchondralen Knochens im Defektbereich eine wichtige Rolle [39]. Lediglich bei Traumata mit frischen osteochondralen Defekten kann

Produktname Information	BST Cargel®	Cares1S®	Chondro-Gide® und AMIC®	Chondrofiller Liquid®
Hersteller/ Vertrieb	Smith&Nephew	Arthrokinetics/ SpongioTech	Geistlich	Amedrix/Trimedicales
Zulassung	CE-Zulassung 2012, Medizinprodukt Klasse III	CE-Zulassung 2009, Medizinprodukt Klasse III	CE-Zulassung für ACT seit 1999 und für AMIC seit 2004, Medi- zinprodukt Klasse III	CE-Zulassung 2013, Medizinprodukt Klasse III
Zusammen- setzung	Chitosan-Polymer- Lösung (1,2 ml) + Di- natrium-β-Glycerin- phosphat-Lösung + Patientenvollblut	Kollagen Typ 1 neutralisiert mit Gel- neutralisationslösung, Zugabe von PBS-Puffer	2-schichtige (Bilayer) Membran aus porcinem Kollagen, Gelenkoberfläche glatt, Knochenfläche porös	Reines natives Kollagen Typ I
Ursprung	Exoskelett von Krustentieren	Rattenschwanz (kontrollierte Züchtung)	Porcin	Rattenschwanz (kontrollierte Züchtung)
Lagerung	Lagerung bei 2–8 °C im Kühlschrank, Haltbarkeit 3 Jahre	Raumtemperatur (2–25 °C), Haltbarkeit 2 Jahre	Raumtemperatur 15–25 °C, Haltbarkeit 3 Jahre	Ab –15 °C im Tiefkühler 2 Jahre haltbar, im klass. Kühlschrank 4 Wochen
Mechanische Eigenschaften	Flüssig mit langsamem „Clotting“, „Gelierung“	Gel kann verarbeitet und geschnitten werden	Hohe Reißfestigkeit, Nassstabilität und Fadenausreißkraft	Flüssiges Gel, das nach Applikation polymerisiert und bei Körperwärme aushärtet
Verfügbare Größen	Einheitsgröße: reicht für bis zu 7 cm ²	Rund: 11–36 mm Durch- messer, 4–6 mm Dicke	20 x 30 mm; 30 x 40 mm; 40 x 50 mm	1,0 ml, 1,5 ml, 2 ml, 3 ml
Vom Hersteller empfohlene Indikation	Indikation: fokale Ge- lenkknorpelläsionen Grad 3 und 4 mit einer Fläche von 0,3–7 cm ²	Zur Behandlung von chondralen und osteocondralen Defekten Grad III–IV (ICRS-Klassifizierung), Knie, OSG	Behandlung von traumatischen chondralen und osteocondralen Läsionen Knie, Hüfte, Sprunggelenk, keine Einschränkung der versorgbaren Defektgrößen	Klar begrenzte Knorpel- schäden für alle Gelen- ke, Outerbridge Klassi- fikation Grad III und IV bei partiellen Verletzun- gen des Gelenkknorpels oder tiefen und/oder subchondralen Defekten oder osteocondralen Defekten mit einer Fläche von ≤ 3 cm ²
Knorpeldefekt- präparation	Steil abfallende Ränder, vorsichtige Entfernung Calcified Layer am Defektgrund, Mikrofrakturierung	Steil abfallende Ränder, vorsichtige Entfernung Calcified Layer am Defektgrund, ggf. Knochenaufbau, KEINE Mikrofraktu- rierung	Steil abfallende Ränder, vorsichtige Entfernung Calcified Layer am Defektgrund, ggf. Knochenaufbau, Immer Mikrofrakturierung oder Nanofrakturierung	Steil abfallende Ränder, vorsichtige Entfernung Calcified Layer am Defektgrund, ggf. Knochenaufbau, KEINE Mikrofraktu- rierung
Technische Pro- duktanwendung	2 Durchstechfläschchen, (rote und blaue Kappe) welche miteinander gemischt werden: „Mix“ wird dann mit Patien- tenblut gemischt, dann bereit für Implantation per Injektion in den Defekt	Keine Mikro-/Nanofrak- turierung, Zellein- wanderung aus Umge- bung, Größenschablone aus Aluminium und exaktes Ausschneiden gemäß Schablone, ggf. Fibrinkleber, Ein- bringen in Defekt	Größenschablone aus Aluminium und exaktes Ausschneiden gemäß Schablone, ggf. Fibrin- kleber, Einbringen in Defekt und Eindrücken unter Knorpelschultern oder Einnähen mit PDS 5-0	Keine Mikro-/Nano- frakturierung, Zellein- wanderung, Nach Erwärmung Injektion in den Defekt bis zur Auffüllung, Selbstadhärenz
Applikation	Arthroskopie/ Miniarthrotomie	Miniarthrotomie; kleine Größen arthroskopisch (in Entwicklung)	Miniarthrotomie/ Arthroskopie wo möglich	Arthroskopie/ Miniarthrotomie
Fixation	Selbstadhärenz (Knorpel: negativ geladen, BST-CARGEL positiv geladen)	Fibrinkleber oder Selbstadhärenz	Fixierung erforderlich mit Fibrinkleber, Nähten oder Pins	Selbstadhärenz

Tabelle 1 Eigenschaften der auf dem deutschen Markt erhältlichen Matrices zur matrixaugmentierten Knochenmarkstimulation

Chondro-tissue®	JointRep®	Hyalofast®	NOVOCART® Basic
Biotissue/ Ivy Sports Medicine	Oligomed/ 2med GmbH	Anikatherapeutics/ Plasmaconcept	TETEC/Aesculap
CE-Zulassung seit 2007, Medizinprodukt Klasse III	Vertrieb seit 2017, Medizinprodukt Klasse III	Seit 2009 CE, Medizinprodukt Klasse III	CE, Medizinprodukt Klasse III
2 Komponenten resorbierbarer Polyglycolsäure Filz und Natriumhyaluronat (Hyaluronsäure)	Hydrogel aus Natrium Carbonat (Chitosan) und Glucosamin	HYAFFâ-basierte 3-dimensionale Matrix aus purer Hyaluronsäure	Biphasisches, 3-dimensionales Kollagen-Typ-I/III-Produkt, Gelenkoberfläche glatt, Knochenfläche porös
Synthetisch/fermentativ	Krustentiere und zusätzl. Biomaterial	Fermentativ	Bovin (Neuseeland)
Raumtemperatur, Haltbarkeit 3 Jahre ab Herstell- datum	2-8 °C, Haltbarkeit 2 Jahre	Kühl und trocken (Temp. < 40 °C) aufbewahren, Haltbar- keit ab Herstellungsdatum 4 Jahre	25 ± 5 °C
Hohe Reißfestigkeit, Nassstabilität und Fadenausreißkraft	Formstabiles Gel	An Läsion anpassbar/formbar, nähbar, nassstabil, selbstadhärent	Hohe Reißfestigkeit, Nassstabilität und Fadenausreißkraft
20 x 30 x 1 mm	Größe: 4,2 ml	2 verfügbare Größen: 2 x 2 cm; 5 x 5 cm	30 x 40 mm
Zur Behandlung von chondralen und osteocondralen Defekten Grad III-IV (ICRS-Klassifizierung), Knie, OSG, Hüfte, Schulter usw.	Defektgrößen zwischen 2 cm² und 4 cm² (Kombination mit NanoFX)	Zur Behandlung von chondralen und osteocondralen Defekten Grad III-IV (ICRS-Klassifizierung), Knie, OSG, Hüfte	Lokale Knorpelschäden (Grad III-IV°) bis ca. 3 cm²
Steil abfallende Ränder, vor- sichtige Entfernung Calcified Layer am Defektgrund, ggf. Knochenaufbau, Kann mit Mikrofrakturierung oder Nano- frakturierung, Pridie-Bohrung verwendet werden	Säuberung und ggf. Nanofracture, trocken vor Applikation	Steil abfallende Ränder, vorsichtige Entfernung Calcified Layer am Defekt- grund, ggf. Knochenaufbau, Mikrofrakturierung oder Nanofrakturierung	Steil abfallende Ränder, vorsichtige Entfernung Calcified Layer am Defekt- grund, Mikrofrakturierung, oder Nanofrakturierung
Größenschablone aus Aluminium im Set enthalten und exaktes Ausschneiden gemäß Schablone, 2 min rehydrieren mit 2-3 ml NaCl, PRP oder autologem Humanserum, Einbringen in Defekt und Fixation s.u.	Applikation mit Nanofrakur-Tool	Größenschablone aus Aluminium oder Abschätzung der Defektgeometrie, ungefähres Ausschneiden mit leichter Überdimensionierung, Einbringen in Defekt, ggf. Befeuchten und Eindrücken unter Knorpelschultern.	Die geeignete Größe wird entsprechend der Größe der bereits mit NOVOCART- Implantationsinstrumentarium präparierten Knorpeldefekt- kammer ausgestanzt oder zugeschnitten.
Miniarthrotomie/ Arthroskopie wo möglich	Miniarthrotomie/ Arthroskopie wo möglich	Arthroskopie/ Miniarthrotomie	Arthroskopie/ Miniarthrotomie/Arthrotomie
Fibrinkleber, SmartNails® (Conmed/Linvatec), Knorpelnaht, transossäre Knotentechnik	Fixierung selbstadhärent	Hyalofast ist selbsthaftend und anpassungsfähig an die jewei- lige Läsionsform. Eine Fixie- rung durch Nähen oder Kle- ben ist meist nicht notwendig.	Resorbierbare Naht/ resorbierbare Minipins/ Fibrinkleber

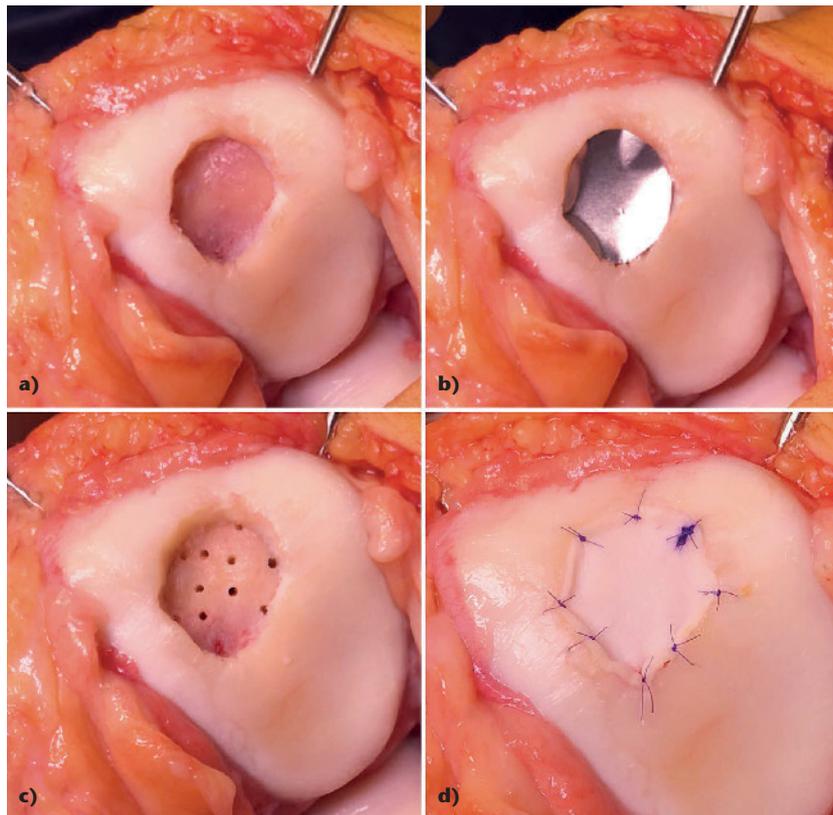


Abbildung 2a–d Einbringen einer Kollagen-Membran mittels Nähten nach erfolgter Mikrobohrung. **a)** gesäubertes Defektbett, **b)** Abdruck zur Bestimmung der Defektgröße mit Übertragung auf die Membran, **c)** Mikroboreung 1,5 mm, **d)** Fixierung durch 6–0 Vicryl-Nähte

eine Abdeckung solcher mit autologem Knochen aufgefüllter Gelenkdefekte mit einem stabilen chondrogenen Biomaterial sinnvoll sein, um die knöcherne Rekonstruktion zu schützen und die Chondrogenese zu unterstützen [39]. Am oberen Sprunggelenk, wo es sich meist um osteochondrale Defekte handelt, werden Matrices in Kombination mit einem spongiosen Knochenaufbau zunehmend häufiger eingesetzt. Auch hier gibt es erste Hinweise, dass die Verwendung von Matrices der reinen Mikrofrakturierung überlegen ist. Dagegen ist die Verwendung von Membranen am Hüftgelenk technisch herausfordernder und die Datenlage hierzu noch uneinheitlich. An der Hüfte werden jedoch zunehmend auch gelartige Matrices verwendet, die technisch einfacher zu applizieren sind.

Operatives Vorgehen

Das schematische Vorgehen bei matrixaugmentierter Knochenmarkstimulation zeigt Abbildung 1:

- Defektpräparation – Debridement
- Eröffnung des Markraumes/Knochenmarkstimulation
- Einbringen der Matrix
- Fixierung mit Nähten, Fixierung mit Fibrinkleber als Gel

Nachfolgend wird detailliert auf die Technik der subchondralen Eröffnung und Fixierung der Matrix eingegangen.

Debridement

Eine sorgfältige Präparation des Defektbetts ist wichtig, um das Blutkoagel sicher auffangen und schützen zu können. Tierstudien konnten zeigen, dass die sorgfältige Entfernung der kalzifizierten Schicht vor der Mikrofrakturierung zu besserer Regeneratknorpelqualität führt. Die Verankerung des Blutkoagels war im Pferdeversuch nach Resektion des mineralisierten Knorpels deutlich besser als auf einer belassenen kalzifizierten Schicht [14].

Allerdings kann ein zu aggressives Debridement mit Einbrechen in spongiö-

se Strukturen zu den gefürchteten Komplikationen der Mikrofrakturierung führen – knöcherne Bumps, intraläsionale Osteophyten oder Zysten. Außerdem kann die stabile Unterlage für das Regenerat gefährdet werden. Mit einem Tasthaken sollten das Defektareal und der Umgebungsknorpel auf Schäden untersucht werden. Eine intakte Knorpelschulter verteilt die einwirkenden Kräfte bei Belastung und reduziert die Gefahr eines Abscherens des Blutkoagels aus dem Defekt. Die Präparation wird mit scharfen Löffeln und Küretten durchgeführt. Es sollte in das unterminierbare Knorpelgewebe eingestochen und der geschädigte Knorpel mit leichtem Druck vom Knochen abgezogen werden. Eine Änderung des Kniebeugewinkels kann helfen, ein orthogrades Aufsetzen der Instrumente auf den Knorpel zu ermöglichen. Gegebenfalls können zusätzlich zu den arthroskopischen Standardportalen weitere Inzisionen notwendig werden.

In mini-offener Technik kann der Knorpeldefekt zunächst mit einem Skalpell umschnitten werden, was das sukzessive Abtragen des geschädigten Knorpels erleichtert.

Knochenmarkstimulation

Im Anschluss an die Defektpräparation erfolgt die Eröffnung des Markraums. Bei der konventionellen Mikrofrakturierung werden mit einer feinen Ahle, deren Spitze nicht breiter als 1–1,2 mm sein sollte, 3–4 mm tiefe Löcher angefertigt, die einen ebenso großen Abstand voneinander haben, wobei der dazwischen liegende Knochen für eine bessere Abstützfunktion erhalten bleibt [3]. Da bei dieser Vorgehensweise durch räumliche Verdrängung knöcherne Ausziehungen entstehen und diese impaktiert werden können, besteht die Gefahr, dass die eröffneten Kanäle durch freie Knochenfragmente wieder verstopft werden. Deshalb ist es wichtig, dass überstehender Knochen mit einem Shaver entfernt und das Austreten von Blut aus dem Markraum aus allen eröffneten Perforationskanälen überprüft wird. Als Vorteil der Mikrofrakturierung gegenüber der Bohrung wurde dabei stets das Ausbleiben von Hitzenekrosen angeführt. Die Mikrobohrung mit geringer Umdrehungsfrequenz und kleinem Bohrdurchmesser (1–1,5 mm) bietet ein Verfahren mit reduziertem Hitzenekro-

senrisiko [7, 8]. Im Vergleich zur herkömmlichen Mikrofrakturierung wird der subchondrale Knochen weniger geschädigt, und es können tiefere subchondrale Schichten erreicht werden, was zu einer Eröffnung größerer Gefäßkanäle und damit zur Bildung eines stammzellreicheren Blutkoagels führen kann [10]. Bei subchondralen Ödemen kann zudem eine Dekompression des venösen Poolings und eine Revaskularisation des Knochens erzielt werden. Als Alternative zur Bohrung bietet sich als Weiterentwicklung die Nanofrakturierung (NFX) an, bei der das Risiko von Hitzeschäden am Knochen ausgeschlossen werden kann [3]. Zusammenfassend sollten die durch Bohrungen oder Ahlen gefertigten Löcher ungefähr 1 mm Durchmesser haben und ca. 9 mm tief sein, um ein möglichst gutes Knorpelregenerat zu erhalten [2]. Brüche zwischen den Löchern sind dringend zu vermeiden, da durch diese vermutlich die Kallusreaktion mit intraläsionaler Osteophytenbildung und die Zystenbildung gefördert wird.

Fixierung der Matrix

Für die Fixierung der Matrices haben sich im Wesentlichen 2 Verfahren etabliert:

1. Fibrinkleber,
2. Naht mittels 6–0 Vicryl-Nähten.

Des Weiteren kommen resorbierbare Pins und Anker oder selbstadhäsive und gelartige Matrices zur Anwendung. Für die Wahl des Verfahrens ist sowohl die operative Technik als auch der umgebende Knorpel ausschlaggebend. Ein arthroskopisches Vorgehen ist bei der Fibrinklebung und selbstadhäsiven/gelartigen Matrices möglich, eine Naht muss meist mini-offen erfolgen. Für die Fixierung der Matrix mittels Nähten ist eine stabile Knorpelschulter notwendig, ist diese nicht vorhanden, stellt die Fibrinklebung das geeignete Verfahren dar. Eine Kombination beider Verfahren ist möglich.

Die Abbildung 2a–d zeigt das Einbringen und Fixieren einer Matrix mittels Naht.

Produkte zur matrix-augmentierten Knochenmarkstimulation

Mittlerweile werden verschiedenste Biomaterialien zur Abdeckung der Mikro-

frakturierung angeboten. Auch Matrices, die keine Mikrofrakturierung fordern und auf eine Einwanderung von chondrogenen Zellen aus den Knorpelrändern und der Synovialflüssigkeit bauen, sind auf dem Markt und zeigen in Fallserien vielversprechende Ergebnisse [9, 17, 18, 43, 45–47]. Die auf dem europäischen Markt erhältlichen Produkte divergieren in ihrer Form (membran-, vlies-, schwamm- oder gelartig) und Substrat-Zusammensetzung. Es kommen Stoffe natürlicher Herkunft, wie Kollagen, Chitosan, Alginsäure, Hyaluronsäure zur Anwendung sowie synthetisch hergestellte Materialien, wie Polycaprolacton, Polylactid-co-Glycolid oder Polyvinylalkohol, entweder einzeln oder in Kombination (Tab. 1).

Einige dieser Materialien wurden vergleichend in Tierversuchen getestet, und es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Struktur und den histologischen Ergebnissen für die untersuchten Biomaterialien gefunden werden. Es gibt jedoch Hinweise, dass Matrices mit besseren Ergebnissen einhergehen, die zusätzlich „Biologicals“ wie Bone morphogenic Proteins (BMPs), Fibroblast Growth Factors (FGFs), Transforming Growth Factors (TGFs) oder Platelet Rich Plasma (PRP) enthalten [41].

Die AG Klinische Geweberegeneration der DGOU [39] hat im Rahmen des bereits beschriebenen Konsensusprozesses folgende Empfehlungen gegeben: Die verfügbare klinisch-wissenschaftliche Evidenz ist für unterschiedliche Produkte heterogen. Diese unterscheiden sich auch in Bezug auf ihre Applikation. Aufgrund dessen bestehen in Abhängigkeit von der Defektlokalisierung auch Unterschiede in der Anwendungsfreundlichkeit der jeweiligen Produkte. Für eine ausführliche Auflistung der aktuell verfügbaren Produkte samt ihren Eigenschaften und Verfügbarkeiten möchten wir auf die Publikation der AG verweisen [39].

Begleitpathologien

Für eine erfolgreiche Knorpeltherapie ist es essenziell, die Ursache des Knorpelschadens mitzubehandeln. Beinachsenfehlstellungen ($> 5^\circ$) sollten bei korrelierender Lokalisation des Knorpeldefekts ein- oder zweizeitig, aber immer zeitnah zur Knorpeltherapie

korrigiert werden. Meniskusläsionen sollten – sofern möglich – rekonstruiert werden. Ein vollständig entfernter Meniskus im selben Gelenkkompartiment stellt eine Kontraindikation dar. Bei Knorpeldefekten im Patellofemoralgelenk sollte ein Patellamaltracking korrigiert werden. Ligamentäre Läsionen oder chronische ligamentäre Instabilitäten sollten operativ therapiert werden, sofern konservativ mittels entsprechender Orthesen keine stabile Gelenkfunktion hergestellt werden kann. Chronisch entzündliche Gelenkerkrankungen oder rezidivierend inflammatorische Gelenkaffektionen gelten als Kontraindikation, da unter diesen Bedingungen meist von einer unzureichenden Regenerationsfähigkeit auszugehen ist. Korrespondierende Knorpelschäden („kissing lesions“) sind beim jungen Patienten in Ermangelung von Therapiealternativen kein grundsätzliches Ausschlusskriterium. Eine manifeste Gonarthrose stellt eine Kontraindikation dar.

Nachbehandlung

Die Rehabilitation wird von diversen Faktoren beeinflusst. Dazu gehören Patientenalter, Body-Mass-Index (BMI), Defektgröße, Lokalisation des Knorpeldefekts, Aktivitätsniveau, Dauer der Symptome sowie Begleitpathologien und -operationen. Eine wichtige Rolle spielen die Erwartungen der Patienten und ihr sportliches Leistungsniveau [22, 32]. Ein stufenweises auf den Patienten individuell abgestimmtes Rehabilitationsprogramm und die Kooperationsbereitschaft des Patienten haben einen entscheidenden Einfluss auf den Erfolg der Knorpeltherapie.

Die Wertigkeit additiver Therapieverfahren wird kontrovers diskutiert. Es gibt erste Hinweise, dass nach der chirurgischen Maßnahme eine Vitamin-D-Substitution (1000–2000 IE tgl.) [5, 15, 16, 25, 29, 40, 50, 58], Hyaluronsäureinjektionen [48] oder PRP-Gaben und ggf. Chondroitin-/Gukosaminsulfatgaben (1500 mg/d) das Potenzial haben, die Qualität des Knorpelregenerats sowie das Outcome zu verbessern [4, 6, 21, 23, 30, 35–37, 53, 54].

Die biologischen Phasen der Bildung des Knorpelersatzgewebes (Integration und Stimulation, Matrixpro-

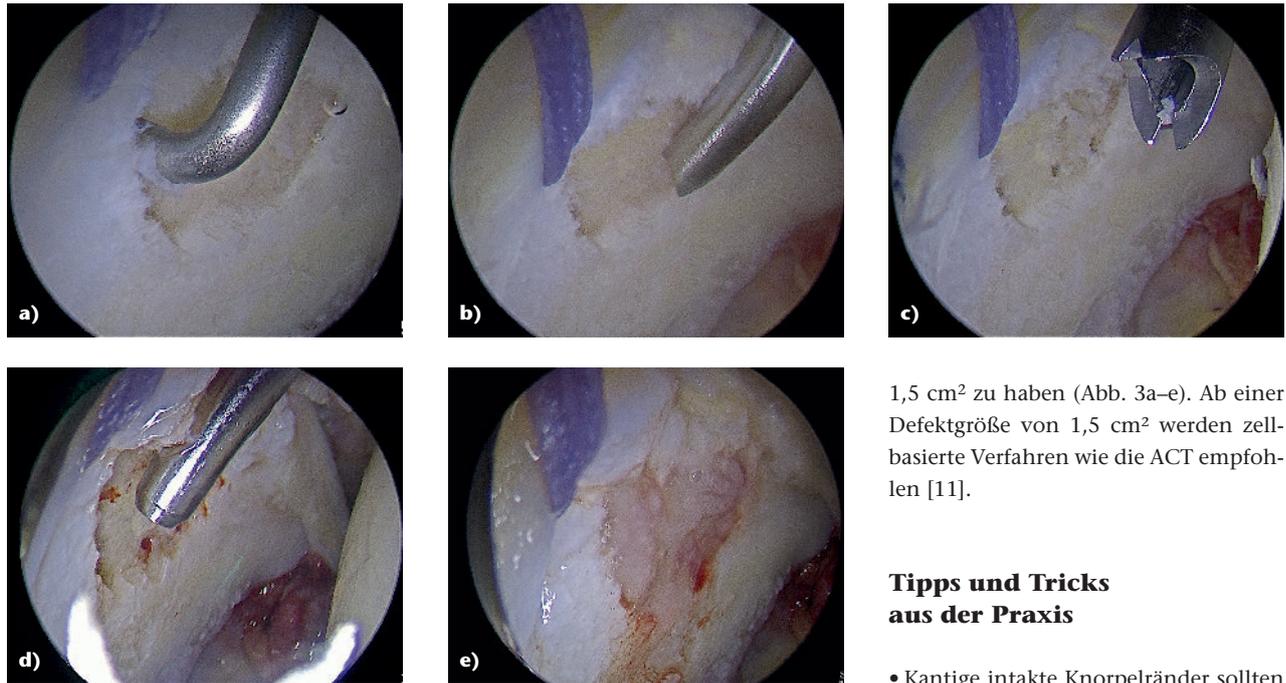


Abbildung 3a–e Intraoperative Befunde einer matrixinduzierten Knochenmarkstimulation am anterolateralen Pfannenrand der Hüfte nach erfolgter Labrumrefixation. **a)** Knorpelschaden Grad IV anterolateraler Pfannenrand nach erfolgter Labrumrefixation, **b)** Beginn der Bohrungen mittels 1,5 mm Nitinol-Bohrdraht, **c)** Zustand nach Applikation der Bohrungen, **d)** Einbringen des Gelapplikators nach Absaugen der Spülflüssigkeit. Blutungen aus den Bohrlöchern, **e)** Defekt mit selbstadhärentem Gel aufgefüllt.

duktion, Organisation, Reifung und Adaption) – gehen mit den Rehabilitationsphasen (Schutzphase, funktionelle Phase und Aktivitätsphase) einher [32]. Die initiale Phase der Teilbelastung sollte mit früher passiver Bewegung einhergehen [44]. Bis zum Erlangen der vollen Belastbarkeit sollte mit einem Zeitraum von 8–12 Monaten gerechnet werden.

Outcome

Für die matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation kommen diverse Biomaterialien zur Anwendung. Die klinische Evidenz der jeweiligen Matrices ist entsprechend heterogen mit deutlichen Unterschieden in Datenqualität und -menge. Grundsätzlich sind randomisiert-kontrollierte Studien mit einem Nachuntersuchungszeitraum von 5 Jahren vorhanden, die eine Überlegenheit der autologen matrixinduzierten Knochenmarkstimulation über die isolierte Mikrofrakturierung zeigen [13, 49, 56].

Anwendung an Hüft- und Sprunggelenk

Die Studienlage für die Anwendung der matrixaugmentierten Knochenmarkstimulation am Sprunggelenk ist bisher gering, aber erfolgsversprechend und wird bei den meist osteochondralen Läsionen in Zusammenhang mit einem spongiösen Aufbau inzwischen häufig verwendet [55, 57]. Wir möchten hier auf eine Publikation der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU [1] verweisen. Zur Anwendung der matrixaugmentierten Knochenmarkstimulation an der Hüfte existieren wenige Studien [12, 13]. Eine Knochenmarkstimulation wird schon alleine durch die Knochenmarkeröffnung bei der Korrektur des femoro-azetabulären Impingements durchgeführt – ohne Mikrofrakturierung oder Bohrung. Die aktuelle Studienlage hierzu ist in dem jüngst veröffentlichten Positionspapier der AG Klinische Geweberegeneration beschrieben. Die matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation scheint ihren Stellenwert hier bei Knorpeldefekten um

1,5 cm² zu haben (Abb. 3a–e). Ab einer Defektgröße von 1,5 cm² werden zellbasierte Verfahren wie die ACT empfohlen [11].

Tipps und Tricks aus der Praxis

- Kantige intakte Knorpelränder sollten mittels Kürette geschaffen werden, um die Fixierung der Matrix zu erleichtern und den Blutkoagel in Lokalisation zu halten.
- Kalzifizierende Schicht sorgfältig entfernen, ein Spongiosaeinbruch sollte vermieden werden.
- In Revisionsfällen findet man häufig eine verdickte Zone des kalzifizierten Knorpels. In diesen Fällen eignen sich Kugelfräsen, die eine präzise Entfernung überschüssiger Knochenstrukturen ermöglichen [28].
- Nur dünne Ahlen oder Bohrdrähte 1,2–1,5 mm verwenden. Brüche zwischen den Löchern unbedingt vermeiden. Knochenwälle entfernen.
- Mikrochirurgische Instrumente können bei der Naht der Matrices helfen. Selbstadhäsive Matrices oder Gele können häufig arthroskopisch appliziert werden.
- Bei der retropatellaren mini-offenen Stimulation kann die Patella mittels eingebrachter 2,0er-K-Drähte evertiert werden.

Ausblick

Die matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation ist als Ergänzung zu den bisher etablierten Techniken wie der Mikrofrakturierung oder der Anbohrung zu sehen. Ihre klinische Anwendung liegt derzeit überwiegend im Grenzbereich zwischen der Indikation zur ACT und den matrixfreien knochen-

markstimulierenden Techniken. Sie wird zur Ergebnisverbesserung der klassischen Mikrofrakturierung eingesetzt und ist vor allem für Knorpeldefekte im Größenbereich von 2,5 cm² am Knie und 1,5 cm² an Sprung- und Hüftgelenk indiziert und bietet hier als einzeitiges, relativ einfach durchzuführendes und kostengünstiges Verfahren eine mögliche Behandlungsalternative.

Die matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation kann auch bei subchondralen Pathologien, wie einer Os-

teochondrosis dissecans oder bei sekundären Osteonekrosen, in modifizierter Form angewendet werden. Neben einem Débridement der Nekrosezone und tiefen antegraden Mikrofrakturen/Bohrungen sollte zudem eine autologe Spongiosaplastik durchgeführt werden, die dann mittels Matrix abgedeckt wird.

In Zukunft werden weitere prospektive klinische Studien notwendig sein, um die Indikation der verschiedenen regenerativen Knorpeltherapien weiter sinnvoll einzugrenzen. **OUP**

Interessenkonflikt: Keine angegeben.

Korrespondenzadresse

Daniel Guenther
Medizinische Hochschule Hannover
(MHH)
Klinik für Unfallchirurgie
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Guenther.daniel@mh-hannover.de

Literatur

1. Aurich M, Albrecht D, Angele P et al.: [Treatment of Osteochondral Lesions in the Ankle: A Guideline from the Group „Clinical Tissue Regeneration“ of the German Society of Orthopaedics and Traumatology (DGOU)]. *Z Orthop Unfall.* 2017; 155: 92–9
2. Benthien JP, Behrens P: Nanofractured autologous matrix induced chondrogenesis (NAMIC(c)) – Further development of collagen membrane aided chondrogenesis combined with subchondral needling: A technical note. *Knee.* 2015; 22: 411–5
3. Benthien JP, Behrens P: Reviewing subchondral cartilage surgery: considerations for standardised and outcome predictable cartilage remodelling: a technical note. *Int Orthop.* 2013; 37: 2139–45
4. Bottegoni C, Muzzarelli RA, Giovannini F, Busilacchi A, Gigante A: Oral chondroprotection with nutraceuticals made of chondroitin sulphate plus glucosamine sulphate in osteoarthritis. *Carbohydr Polym.* 2014; 109: 126–38
5. Boyan BD, Hyzy SL, Pan Q et al.: 24R,25-Dihydroxyvitamin D3 Protects against Articular Cartilage Damage following Anterior Cruciate Ligament Transection in Male Rats. *PLoS One.* 2016; 11: e0161782
6. Calamia V, Ruiz-Romero C, Rocha B et al.: Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12: R138
7. Chen H, Sun J, Hoemann CD, Lascau-Coman V et al.: Drilling and microfracture lead to different bone structure and necrosis during bone-marrow stimulation for cartilage repair. *J Orthop Res.* 2009; 27: 1432–8
8. Chen H, Sun J, Hoemann CD et al.: A Comparative Study of Drilling Versus Microfracture for Cartilage Repair in a Rabbit Model. *European Cells and Materials.* 2008; 16: 7
9. Efe T, Theisen C, Fuchs-Winkelmann S et al.: Cell-free collagen type I matrix for repair of cartilage defects-clinical and magnetic resonance imaging results. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012; 20: 1915–22
10. Eldracher M, Orth P, Cucchiari M, Pape D, Madry H: Small subchondral drill holes improve marrow stimulation of articular cartilage defects. *Am J Sports Med.* 2014; 42: 2741–50
11. Fickert S, Aurich M, Albrecht D et al.: [Biologic Reconstruction of Full Sized Cartilage Defects of the Hip: A Guideline from the DGOU Group „Clinical Tissue Regeneration“ and the Hip Committee of the AGA]. *Z Orthop Unfall.* 2017; 155: 670–82
12. Fontana A: Autologous Membrane Induced Chondrogenesis (AMIC) for the treatment of acetabular chondral defect. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2016; 6: 367–71
13. Fontana A, de Girolamo L: Sustained five-year benefit of autologous matrix-induced chondrogenesis for femoral acetabular impingement-induced chondral lesions compared with microfracture treatment. *Bone Joint J.* 2015; 97-B (5): 628–35
14. Frisbie DD, Morisset S, Ho CP, Rodkey WG, Steadman JR, McIlwraith CW: Effects of calcified cartilage on healing of chondral defects treated with microfracture in horses. *Am J Sports Med.* 2006; 34: 1824–31
15. Gao XR, Chen YS, Deng W: The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2017; 46: 14–20
16. Garfinkel RJ, Dilisio ME, Agrawal DK: Vitamin D and Its Effects on Articular Cartilage and Osteoarthritis. *Orthop J Sports Med.* 2017; 5: 2325967117711376
17. Gavenis K, Schmidt-Rohlfing B, Andereya S, Mumme T, Schneider U, Mueller-Rath R: A cell-free collagen type I device for the treatment of focal cartilage defects. *Artif Organs.* 2010; 34: 79–83
18. Gavenis K, Schneider U, Maus U et al.: Cell-free repair of small cartilage defects in the Goettinger minipig: which defect size is possible? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012; 20: 2307–14
19. Hancock KJ, Westermann RR, Shamrock AG, Duchman KR, Wolf BR, Amendola A: Trends in Knee Articular Cartilage Treatments: An American Board of Orthopaedic Surgery Database Study. *J Knee Surg.* 2018
20. Hasson F, Keeney S, McKenna H: Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs.* 2000; 32: 1008–15
21. Henrotin Y, Lambert C, Richette P: Importance of synovitis in osteoarthritis: evidence for the use of glycosaminoglycans against synovial inflammation. *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 43: 579–87
22. Hirschmuller A, Baur H, Braun S, Kreuz PC, Sudkamp NP, Niemeier P: Rehabilitation after autologous chondrocyte implantation for isolated cartilage defects of the knee. *Am J Sports Med.* 2011; 39: 2686–96
23. Hwang NS, Varghese S, Theprungsirikul P, Canver A, Elisseeff J: Enhanced chondrogenic differentiation of murine embryonic stem cells in hydrogels with glucosamine. *Biomaterials.* 2006; 27 (36): 6015–23
24. Jaiswal PK, Wong K, Khan WS: Current cell-based strategies for knee cartilage injuries. *J Stem Cells.* 2010; 5: 177–85
25. Jiang X, Huang B, Yang H et al.: TGF-beta1 is Involved in Vitamin D-Induced Chondrogenic Differentiation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells by Regulating the ERK/JNK Pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2017; 42: 2230–41
26. Johnson LL: Arthroscopic abrasion arthroplasty historical and pathologic perspective: present status. *Arthroscopy.* 1986; 2: 54–69

27. Khan WS, Johnson DS, Hardingham TE: The potential of stem cells in the treatment of knee cartilage defects. *Knee*. 2010; 17: 369–74
28. Kreuz PC, Steinwachs MR, Erggelet C et al.: Results after microfracture of full-thickness chondral defects in different compartments in the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006; 14: 1119–25
29. Li S, Niu G, Wu Y et al.: Vitamin D prevents articular cartilage erosion by regulating collagen II turnover through TGF-beta1 in ovariectomized rats. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24: 345–53
30. Lippiello L: Glucosamine and chondroitin sulfate: biological response modifiers of chondrocytes under simulated conditions of joint stress. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003; 11: 335–42
31. Minas T, Gomoll AH, Rosenberger R, Royce RO, Bryant T: Increased failure rate of autologous chondrocyte implantation after previous treatment with marrow stimulation techniques. *Am J Sports Med*. 2009; 37: 902–8
32. Mithoefer K, Hambly K, Logerstedt D, Ricci M, Silvers H, Della Villa S: Current concepts for rehabilitation and return to sport after knee articular cartilage repair in the athlete. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2012; 42: 254–73
33. Mithoefer K, Williams RJ 3rd, Warren RF et al.: Chondral resurfacing of articular cartilage defects in the knee with the microfracture technique. *Surgical technique*. *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88 Suppl 1 Pt 2: 294–304
34. Mithoefer K, Williams RJ 3rd, Warren RF et al.: The microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions in the knee. A prospective cohort study. *J Bone Joint Surg Am*. 2005; 87: 1911–20
35. Mroz PJ, Silbert JE: Use of 3H-glucosamine and 35S-sulfate with cultured human chondrocytes to determine the effect of glucosamine concentration on formation of chondroitin sulfate. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 3574–9
36. Nakatani S, Mano H, Im R, Shimizu J, Wada M: Glucosamine regulates differentiation of a chondrogenic cell line, ATDC5. *Biol Pharm Bull*. 2007; 30: 433–8
37. Neil KM, Orth MW, Coussens PM, Chan PS, Caron JP: Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on mediators of osteoarthritis in cultured equine chondrocytes stimulated by use of recombinant equine interleukin-1beta. *Am J Vet Res*. 2005; 66: 1861–9
38. Niemeyer P, Anderera S, Angele P et al.: [Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: a guideline by the working group „Tissue Regeneration“ of the German Society of Orthopaedic Surgery and Traumatology (DGOU)]. *Z Orthop Unfall*. 2013; 151: 38–7
39. Niemeyer P, Becher C, Buhs M et al.: [Significance of Matrix-augmented Bone Marrow Stimulation for Treatment of Cartilage Defects of the Knee: A Consensus Statement of the DGOU Working Group on Tissue Regeneration]. *Z Orthop Unfall*. 2018
40. Pascual-Garrido C, Angeline ME, Ma R et al.: Low Levels of Vitamin D have a Deleterious Effect on the Articular Cartilage in a Rat Model. *HSS J*. 2016; 12: 150–7
41. Pot MW, Gonzales VK, Buma P et al.: Improved cartilage regeneration by implantation of acellular biomaterials after bone marrow stimulation: a systematic review and meta-analysis of animal studies. *PeerJ*. 2016; 4: e2243
42. Pridie KH: A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. *J Bone Joint Surg [Br]*. 1959; : 618–9
43. Roessler PP, Pfister B, Gesslein M et al.: 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*. 2015; 39: 2473–9
44. Rogan S, Taeymans J, Hirschmuller A, Niemeyer P, Baur H: [Effect of continuous passive motion for cartilage regenerative surgery – a systematic literature review]. *Z Orthop Unfall*. 2013; 151: 468–74
45. Schneider U, Schmidt-Rohlfing B, Gavenis K, Maus U, Mueller-Rath R, Anderera S: A comparative study of 3 different cartilage repair techniques. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011; 19: 2145–52
46. Schuettler KF, Struwer J, Rominger MB, Rixin P, Efe T: Repair of a chondral defect using a cell free scaffold in a young patient – a case report of successful scaffold transformation and colonisation. *BMC Surg*. 2013; 13: 11
47. Schuettler KF, Schenker H, Theisen C et al.: Use of cell-free collagen type I matrix implants for the treatment of small cartilage defects in the knee: clinical and magnetic resonance imaging evaluation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014; 22: 1270–6
48. Shang XL, Tao HY, Chen SY, Li YX, Hua YH: Clinical and MRI outcomes of HA injection following arthroscopic microfracture for osteochondral lesions of the talus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016; 24: 1243–9
49. Shive MS, Stanish WD, McCormack R et al.: BST-CarGel(R) Treatment Maintains Cartilage Repair Superiority over Microfracture at 5 Years in a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Cartilage*. 2015; 6: 62–72
50. St-Arnaud R, Naja RP: Vitamin D metabolism, cartilage and bone fracture repair. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 347: 48–54
51. Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK: Microfracture to treat full-thickness chondral defects: surgical technique, rehabilitation, and outcomes. *J Knee Surg*. 2002; 15: 170–6
52. Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ: Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects. *Clin Orthop Relat Res*. 2001; (391 Suppl): S362–9
53. Suh HJ, Lee H, Min BJ, Jung SU, Jung EY: Effects of gangliosides from deer bone extract on the gene expressions of matrix metalloproteinases and collagen type II in interleukin-1beta-induced osteoarthritic chondrocytes. *Nutr Res Pract*. 2016; 10: 569–74
54. Taniguchi S, Ryu J, Seki M, Sumino T, Tokuhashi Y, Esumi M: Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs. *J Orthop Res*. 2012; 30: 673–8
55. Valderrabano V, Miska M, Leumann A, Wiewiorski M: Reconstruction of osteochondral lesions of the talus with autologous spongiosa grafts and autologous matrix-induced chondrogenesis. *Am J Sports Med*. 2013; 41: 519–27
56. Volz M, Schaumburger J, Frick H, Grifka J, Anders S: A randomized controlled trial demonstrating sustained benefit of Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis over microfracture at five years. *Int Orthop*. 2017; 41: 797–804
57. Walther M, Altenberger S, Kriegelstein S, Volkering C, Roser A: Reconstruction of focal cartilage defects in the talus with miniarthrotomy and collagen matrix. *Oper Orthop Traumatol*. 2014; 26: 603–10
58. Yamamura K, Ohta Y, Mamoto K, Sugama R, Minoda Y, Nakamura H: Effect of eldcalcitol on articular cartilage through the regulation of transcription factor Erg in a murine model of knee osteoarthritis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 495: 179–84
59. Gao L, Orth P, Cucchiari M, Madry H: Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis. A Systematic Review of the Clinical Evidence. *The American Journal of Sports Medicine* 2017; 1–10, DOI: 10.1177/0363546517740575