

Lars Victor von Engelhardt^{1,2}, Gunter Spahn³, Jörg Jerosch⁴

Therapiemöglichkeiten bei chronischen, degenerativen Knorpelschäden

Treatment possibilities for chronic, degenerative cartilage damage

Zusammenfassung: In der vorliegenden Übersichtsarbeit werden die derzeitigen Methoden und Erkenntnisse zur operativen Therapie bei chronisch degenerativen Knorpelschäden an Knie, Hüfte und Sprunggelenk dargestellt. Unseres Erachtens ist ein anhaltender Gelenkerhalt hierbei nur erfolgreich, wenn die dem Knorpelschaden zugrunde liegenden Ursachen auch konsequent adressiert werden. Für die Therapie tiefer Knorpelschäden werden neben dem einfachen Debridement auch knochenmarkstimulierende Techniken, osteochondrale Autografts, die autologe Knorpelzelltransplantation sowie Kollagenmatrix-basierte, zellbasierte und zellfreie Knorpelverfahren dargestellt. Die zellfreien Verfahren mit einer Kollagenmatrix vermeiden einen Entnahmedefekt, ermöglichen anstelle von 2 Operationen ein einzelnes Vorgehen und ermöglichen einen minimal-invasiven Eingriff mittels CO₂-Arthroskopie. Nachteile dieser Methode sind insbesondere das Fehlen von Langzeitbeobachtungen, größerer MRT-basierter Verlaufsuntersuchungen sowie größere prospektiv randomisierte Studien.

Schlüsselwörter: Knorpelschaden; Knorpeldegeneration; Knorpeltherapie; Hüfte; Knie; Sprunggelenk

Zitierweise

von Engelhardt LV, Spahn G, Jerosch J: Therapiemöglichkeiten bei chronischen, degenerativen Knorpelschäden. OUP 2018; 7: 382–387 DOI 10.3238/oup.2018.0382–0387

Summary: The present review describes current methods for a surgical treatment of chronic, degenerative cartilage damage at the knee, hip and ankle joint. We expect that a lasting joint preservation might only be successful when the underlying causes for the cartilage damage are consistently addressed during the procedure. Besides the surgical debridement, bone marrow-stimulating techniques, osteochondral autografting, the autologous chondrocyte transplantation as well as collagen matrix-assisted techniques including cell-based and cell-free methods are described for the treatment of deep cartilage defects. Cell-free techniques for a collagen matrix avoid a donor side defect and the necessity of a second surgery. Moreover, a minimal-invasive procedure by using CO₂ arthroscopy is feasible. Disadvantages are that long-term observations, larger MRI monitored follow-up examinations and prospective randomized studies are still lacking for this method.

Keywords: cartilage damage; cartilage degeneration; cartilage treatment; knee; hip; ankle joint

Citation

von Engelhardt LV, Spahn G, Jerosch J: Treatment possibilities for chronic, degenerative cartilage damage. OUP 2018; 7: 382–387 DOI 10.3238/oup.2018.0382–0387

Einleitung

Knorpel ist nicht innerviert, sodass entsprechende Schäden nicht unbedingt mit Schmerzen einhergehen müssen. Vielmehr können chronisch degenerative Knorpelschäden lange klinisch stumm verlaufen. Erst nachdem die dämpfende Funktion des Knorpels nachlässt und der vergleichsweise harte subchondrale Knochen vermehrt biomechanischen Stress aufnehmen muss, kommt es zu dem Kardi-

nalsymptom „belastungsabhängiger Schmerz“ [16].

Sollten sich Schäden mit teilweise abgelösten Knorpellappen finden, so kommt es zu mechanischen Symptomen wie Einklemmungen, einem Klicken oder Schnappen. Knorpelschäden sollten behandelt werden, weil sie letztlich nicht nur persistieren, sondern vielmehr voranschreiten und die Gelenkhomöostase in Richtung einer katabolen Dynamik verändern. Somit kommt es im Verlauf zu einer inflammatorischen Reakti-

on und einer fortschreitenden Gelenkdestruktion [6, 34]. Klinisch entsteht eine synoviale Reizung mit oder ohne Ergussbildung. Gelegentlich erscheint das Gelenk geschwollen und neben der geringen Belastbarkeit kann auch die Beweglichkeit abnehmen.

In Anbetracht der doch deutlich erschwerten klinischen Diagnostik sollten uns die diagnostischen Möglichkeiten zur Detektion von Knorpelschäden bewusst sein. Bei der Beurteilung des Ausmaßes akut traumatischer Knorpelschä-

¹ Private Universität Witten/Herdecke, Fakultät für Gesundheit, ² Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Sportmedizin, Katholisches Karl-Leisner Klinikum Kleve

³ Praxisklinik für Unfallchirurgie und Orthopädie, Eisenach

⁴ Abteilung für Orthopädie, Unfallchirurgie und Sportmedizin, Johanna-Etienne-Krankenhaus, Neuss

den zeigt die MRT sowohl bei geringfügigen als auch bei fortgeschrittenen Schäden einen vergleichsweise hohen diagnostischen Nutzen [39]. Bei degenerativen Schäden ist der Nutzen hingegen insbesondere für eine dezidierte Beurteilung bzw. ein Grading der Knorpelschäden deutlich limitiert [40].

Am sichersten lässt sich ein Knorpelschaden arthroskopisch diagnostizieren. Die Chance, den Knorpel während einer Arthroskopie dezidiert zu beurteilen, sollte daher niemals verpasst werden. Tierexperimentelle, aber auch klinische Langzeituntersuchungen zeigen, dass bereits kleine Knorpelschäden zu fortschreitenden Gelenkschäden bis hin zur Arthrose des betroffenen Gelenks führen können [23, 24]. Mittlerweile stehen zahlreiche Verfahren zur Therapie von Knorpelschäden zur Verfügung, die im Folgenden dargestellt werden.

Knorpelschäden sind meist sekundär

Am Beginn eines jeden Therapieverfahrens steht die Analyse bestehender Ursachen. Knorpelschäden entstehen zum einen aufgrund einer akut traumatischen Schädigung wie bspw. bei einer Knorpel-Knochen-Kontusion, Kreuzbandverletzungen, Patellaluxationen, akuten Rissen am Hüftlabrum etc. [2, 29, 40].

Häufiger entwickelt sich ein Knorpelschaden allerdings infolge von anhaltenden Gelenkschäden. So können bereits ein Teilverlust des Meniskus, eine anhaltende Instabilität, ein Malalignment bspw. des Patellagleitwegs, ein Beinachsenfehler, ein chronisches Anschlagen wie bspw. beim Hüftimpingement etc. zu einer fortschreitenden Schädigung und Degeneration des Knorpels führen [9, 20, 21, 35]. In solchen Fällen kommt es zu chronisch degenerativen Knorpelschäden.

Welche Form der Knorpelreparatur wir auch vornehmen, uns sollte stets bewusst sein, dass auch das perfekt abgeheilte Knorpelkonstrukt niemals so stabil ist wie der zuvor bestandene intakte Gelenkknorpel. Es liegt somit auf der Hand, dass hier die Ursache adressiert werden sollte [27]. Ein solitäres Arbeiten am Gelenkknorpel ohne Behebung der Ursache erscheint vergleichsweise sinnlos (Tab. 1).

Hingegen zeichnen sich die die Ursache behobenden Verfahren wie bspw.

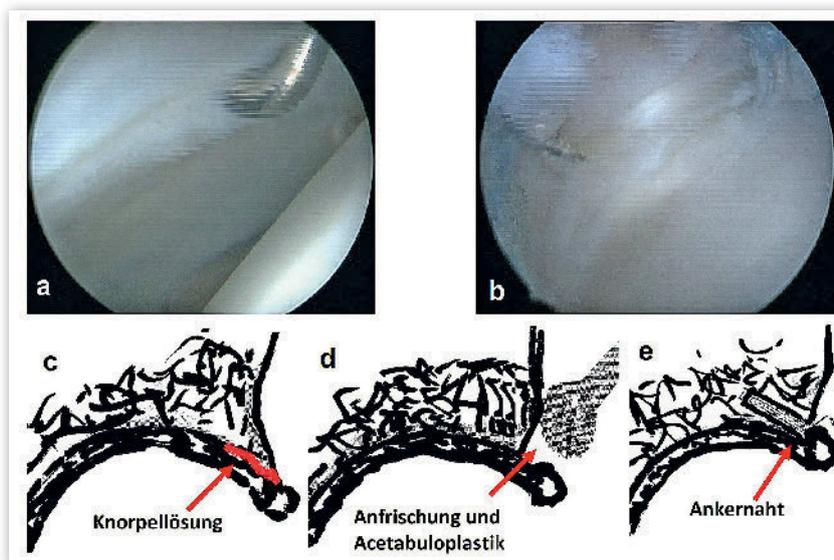


Abbildung 1a-d c) Wave sign mit einer Knorpellösung von der subchondralen Grenzlamelle als Knorpelschaden am Labrum-Knorpel-Übergang, der sog. junction zone; **b, e)** Ankerknäht zur Labrumrefixierung; **d)** Knochenanfrischung/Pincer-Abtragung.

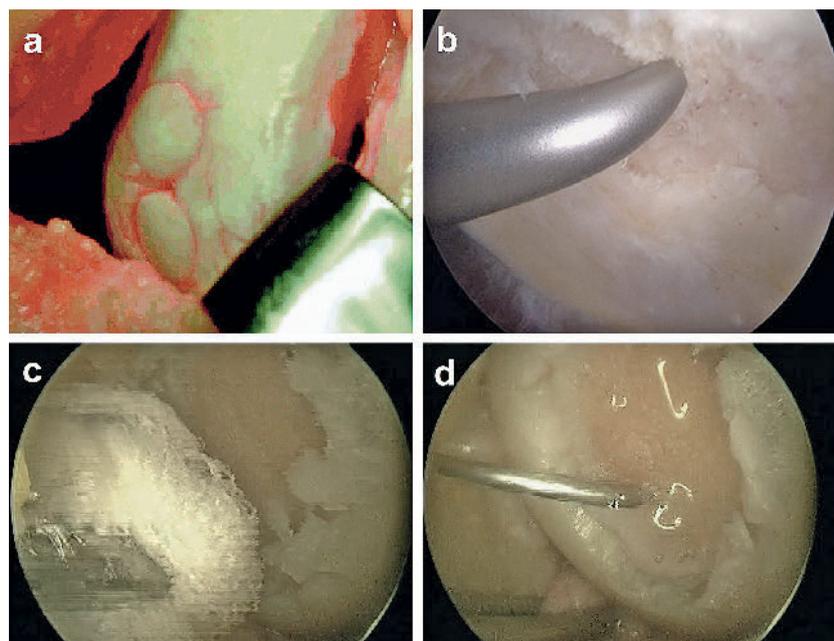


Abbildung 2a-b a) An Knie und Talus ist der 2. transplantierte Knorpel-/Knochenzylinder bei einem großen Defekt an der medialen Femurkondyle; **b)** Mikrofrakturierung mit Eröffnung des subchondralen Knochens mit speziellen Ahlen.

Trochleoplastiken, Umstellungsosteotomien, Beseitigung der Konturstörungen am Schenkelhals-Kopf-Übergang und/oder am Pfannenrand häufig durch äußerst erfolgreiche Therapieergebnisse aus [13, 36, 41]. Bei beginnenden Knorpelschäden am Labrum-Knorpel-Übergang, der sog. junction zone, die sich arthroskopisch als sog. wave sign mit einer

Knorpellösung von der subchondralen Grenzlamelle darstellen, kann eine Labrumrefixierung mit oder ohne Pincerresektion den in diesem Bereich gelösten Knorpel bereits effektiv erhalten (Abb. 1) [7].

Aufgrund der Progredienz chronischer Knorpelschäden sollten zumindest die bis auf den Knochen reichen-



Abbildung 3a–c a) Bei einem osteochondralen Defekt eingebrachte β -Tricalciumphosphat-Keramik-Matrix, die zwischenzeitlich mit einem kleinen Stieltupfer getrocknet wird; **b)** nach Auffüllung des Knochendefekts mittels autologer Spongiosa und Trockenlegung erfolgt nun die Auffüllung mit der flüssigen Kollagenmatrix; **c)** Spongiosa- und vollständig Matrix-aufgefüllter Defekt vor Trockenlegung.

den, vollschichtigen Schäden und insbesondere die klinisch symptomatischen Knorpelschäden einer Therapie zugeführt werden [28]. Mittlerweile stehen hierfür zahlreiche Verfahren zur Verfügung.

Debridement und knochenmarkstimulierende Techniken

Bereits durch eine schonende Abtragung inadhärenter bzw. instabiler Knorpelanteile, ein sog. Debridement, können zumindest kurzfristig überwiegend gute Ergebnisse mit einer nachweisbaren Linderung der Beschwerden erzielt werden [17]. Eine Regeneration des geschädigten Knorpels ist hierbei nicht zu erwarten. Die Bildung eines Regeneratgewebes ist die Hoffnung knochenmarkstimulierender Techniken.

Das Debridement und im Weiteren die Abrasion des geschädigten Knorpels bis an die subchondrale Grenzlamelle mit einem scharfen Löffel, einer Kürette oder einem Shaver ist hierfür der erste Behandlungsschritt. Anschließend erfolgt eine Eröffnung des subchondralen Knochens mit speziellen Ahlen (Abb. 2b). Somit können pluripotente Zellen aus dem Knochenmark in der Defektzone einen sog. Blutclot bilden. Hieraus kann ein faseriger Ersatzknorpel entstehen [18].

Gerade in den letzten Jahren wurde zunehmend bewusst, dass es im Rahmen der Mikrofrakturierung zu einer nicht unerheblichen, iatrogenen Schädigung der subchondralen Knochenlamelle

kommt [1]. So zeigten hochauflösende CT-Untersuchungen nach Durchführung solcher knochenmarkstimulierenden Techniken im Tierversuch, aber auch Verlaufs-MRT-Untersuchungen am Menschen, dass es zu subchondralen Knochennekrosen, Zystenbildungen, Ausbildung von intraläsionalen Osteophyten etc. kommt. Zudem wird der subchondrale Knochen brüchig [22, 30]. Daher verwundern eher kritische klinische Nachuntersuchungen, denen zufolge sich nach initial guten Ergebnissen bereits nach wenigen Jahren eine wesentliche Verschlechterung findet, nicht allzu sehr [15, 25].

Letztlich kann auch davon ausgegangen werden, dass sich die Bedingungen für den Erfolg weiterer nachfolgender Verfahren wie bspw. der autologe Chondrozytentransplantation oder Matrix-basierter Verfahren doch deutlich verschlechtern [1].

Mosaikplastik

Bei kleineren Knorpel-/Knochenschäden an Knie und Talus ist der Transfer von Knorpel-/Knochenzylindern, sog. osteochondraler Autografts, aus eher gering belasteten Zonen des Kniegelenks eine Behandlungsmöglichkeit (Abb. 2a).

Zur Behandlung größerer Defekte ist die Methode wegen der hohen Entnahmemorbidität v.a. wegen Problemen der Herstellung der erforderlichen, möglichst haargenauen Kongruenz nicht geeignet. Auf der anderen Seite ist die Indikationsstellung bei sehr kleinen Knorpelschäden fraglich, da hier ebenso gute

Ergebnisse mit anderen knorpelregenerativen Verfahren allerdings ohne Entnahmemorbidität erzielt werden können [18].

Oft findet sich eine fehlende Integration in den gesunden Umgebungsknorpel, die Knorpelflächen degenerieren dann im Verlauf zu Faserknorpel. Auch sind die klinischen Ergebnisse bei sportlich aktiven Patienten als vergleichsweise enttäuschend anzusehen [33].

Autologe Chondrozytentransplantation (ACT) und matrixgekoppelte ACT (MACT)

Bei der von Brittberg entwickelten autologen Chondrozytentransplantation (ACT) wird eine geringe Menge Knorpel entnommen, angezchtet und in einem 2. Eingriff in den Defekt implantiert. In der Originalmethode werden Chondrozyten unter einem angenähten Periostlappen eingebracht [5]. Bei der matrixgekoppelten ACT (MACT) werden die Chondrozyten in eine Trägermatrix (z.B. aus Kollagen) integriert. Dies reduziert Komplikationen wie bspw. eine Transplantathypertrophie oder ein Transplantatversagen [31]. Zudem kann dies einer Dedifferenzierung der Zellen entgegenwirken und die Verteilung der eingebrachten Zellen optimieren. So konnte das histologische Outcome gegenüber der klassischen Periostlappen-ACT verbessert werden und in Metaanalysen ein signifikant besseres klinisches Outcome nachgewiesen werden [10, 11].

Betrachtet man die aktuelle Datenlage, ist die MACT am Knie derzeit das zu-

verlässigste Verfahren mit dem besten Outcome im Langzeitverlauf [3, 11, 42]. An der Hüfte und z.T. auch am Sprunggelenk ist die Situation anders. Hier ist die Verwendung solcher Kollagenvliese als Trägermaterialien wahrscheinlich nicht die optimale Lösung. Die Einbringung, vielmehr aber die permanente Fixierung der Vliese unter den andersartigen biomechanischen Belastungen können sowohl die Membran als auch die eingebrachten Zellen schädigen und schließlich zu einem Transplantatversagen führen [8]. Vielleicht bieten hier aktuelle Entwicklungen mit injizierbaren polymerisierenden Hydrogelen als Träger oder Zell-Matrix-Kügelchen mit angezüchteten Chondrozyten, sog. Sphäroide, eine sinnvolle Alternative zur biologischen Knorpelrekonstruktion im Hüftgelenk [13, 19].

Zellfreie Kollagenimplantate

Zellfreie Kollagenimplantate bestehen überwiegend aus Typ 1 Kollagenen. Sie sind sowohl in Form einer festen, ein-zupassenden und dann einzuklebenden Matrix als auch als flüssiges Fertigpräparat zur tropfenweisen Einbringung in die Defektzone und anschließenden Aushärtung in situ verfügbar. Hierbei erfolgt zunächst die möglichst sparsame, den Defekt nicht weiter ausdehnende Schneidung einer stabilen Randschulter. Dann erfolgt das Debridement der Defektzone mit Entfernung von Restknorpel und Narbengewebe. Das Wasser wird vollständig abgelassen, die Arthroskopie auf CO²-Gas gewechselt und die Defektzone mittels Stieltupfern getrocknet, bis eine absolut trockene Fläche entsteht (Abb. 2c).

Die in einer Doppelkammerspritze gelieferte, aufgetaute und im Inkubator auf 33° C erwärmte Flüssigmatrix wird über eine Kanüle langsam in die Defektzone eingebracht (Abb. 2d) und die Aushärtung von meist gut 10 Minuten abgewartet. Bei osteochondralen Defekten am Knie- und Sprunggelenk kombinieren wir die Auffüllung des Knorpeldefekts mit einer flüssigen Kollagenmatrix zumeist mit der vorherigen Auffüllung des Knochendefekts mittels autologer Spongiosa und seltener mit einer β -Tricalciumphosphat-Keramik-Matrix (Abb. 3). Gute Erfahrungen haben wir mit beiden Methoden.

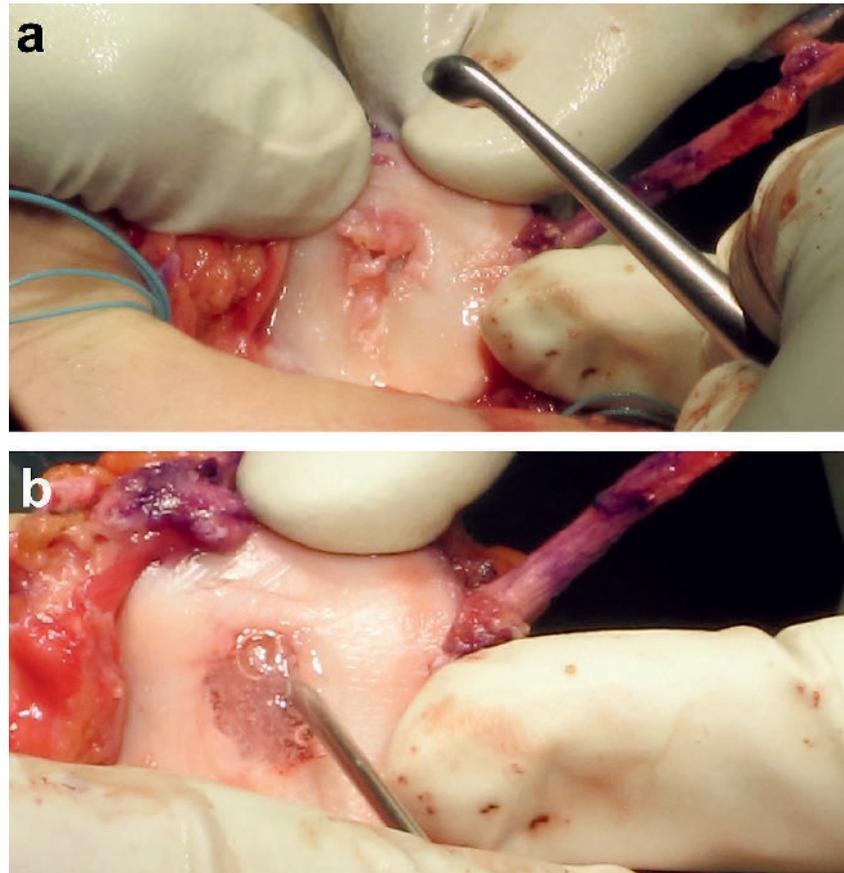


Abbildung 4a–b Retropatellarer Knorpeldefekt bei einem Patienten, bei dem in gleicher Sitzung eine Trochlea- und MPFL-Plastik erfolgte; **a)** Defekt für die Präparation und Anfrischung mit einem scharfen Löffel; **b)** Einbringung Flüssigmatrix. Die gelegentlich auftretenden Gasbläschen sollten mit einer sehr feinen Kanüle zum Platzen gebracht werden, um schließlich eine homogene Matrix zu erhalten.

Dem Knorpelschaden zugrunde liegende Pathologie	Notwendiges OP-Verfahren, neben einer Knorpeltherapie
Genu varum/valgum	Diverse Korrekturosteotomien
Weichteilige Patellainstabilität/Malaligement	MPFL-Plastik
Knöcherner Patellainstabilität/Malaligement	Trochleaplastik, Derotation etc.
Osteochondraler Schaden	Defektauffüllung, Anbohrung
Kreuzbandschaden	Stabilisierung
Meniskusverlust/-instabilität	Rekonstruktion oder Transplantat
CAM/Pincer	Beseitigung der Plus-Deformitäten
Labrumriss der Hüfte	Labrumrefixation
Shelf-Syndrom an Knie, OSG	Plicaresektion
Varus-/Valgusfehlstellung im OSG	Stellungskorrektur
Instabilität im OSG	Bandplastik
...	...

Tabelle 1 Möglichkeiten zur ursächlichen Behandlung sekundärer Knorpelschäden

Gelegentlich erfolgt auch eine Miniarthrotomie, um die Matrix sicher und unter trockenen Bedingungen zu applizieren (Abb. 4). Die Vorteile eines zellfreien Systems liegen auf der Hand. Es muss keine weitere Operation zur Zellentnahme und Kultivierung der Zellen erfolgen. In vivo und in vitro wurde eine zuverlässige und ausreichende Zelleinwanderung aus dem umgebenden Gewebe in Kollagenmatrices nachgewiesen [26]. Zudem konnte gezeigt werden, dass solche Kollagenmatrices als Trägermaterialien die Proliferation und die Proteoglykansynthese in vitro effektiv fördern [37]. Daher erstaunt es nicht, dass auch für diese Techniken im Tiermodell zur Behandlung von Knorpeldefekten ein hohes autoregeneratives Potenzial nachgewiesen werden konnte [14].

Beispielsweise zeigten Untersuchungen am Minipig bei einem Vergleich von Chondro Filler liquid (Amedrix, Esslingen) mit unterschiedlich konzentrierten Kollagen-Gelen und einer unbehandelten Stelle die makro- und mikroskopisch besten Ergebnisse. Mikroskopisch konnte eine Einwanderung von Zellen beobachtet werden. Diese waren primär fibroblastisch, differenzierten jedoch zu einem chondroblastären Phänotyp. Der Nachweis von Kollagen Typ 2 gelang ebenfalls. Auch wurde postuliert, dass eine frühzeitige Füllung kleinerer Defekte die Entstehung weitreichender Knorpelschäden verhindern könnte [32].

Ähnlich zu diversen klinischen Untersuchungen am Kniegelenk [12, 32] konnten wir in retrospektiv angelegten Studien vergleichsweise gute Outcome-

Ergebnisse an Knie, Sprunggelenk und auch am Hüftgelenk nachweisen [4, 38]. Dennoch fehlen uns Langzeituntersuchungen und v.a. prospektive Studien mit begleitenden MRT-Untersuchungen, um den erzielten Knorpelstatus und das Outcome besser zu objektivieren. 

Interessenkonflikt: Keine angegeben.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Lars Victor von Engelhardt
Fakultät für Gesundheit der Universität
Witten/Herdecke
Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie
und Sportmedizin
Katholisches Karl-Leisner Klinikum gGmbH
Albersallee 5-7
47533 Kleve
larsvictor@hotmail.de

Literatur

- Bert JM: Abandoning microfracture of the knee: has the time come? *Arthroscopy* 2015; 31: 501–2
- Bharam S: Labral tears, extra-articular injuries, and hip arthroscopy in the athlete. *Clin Sports Med* 2006; 25: 279–92
- Biant LC, McNicholas MJ, Sprowson AP et al.: The surgical management of symptomatic articular cartilage defects of the knee: consensus statements from United Kingdom knee surgeons. *Knee* 2015; 22: 446–9
- Breil-Wirth A, von Engelhardt LV, Lobner S, Jerosch J: Retrospektive Untersuchung einer zellfreien Matrix zur Knorpeltherapie. *OUP* 2016; 9: 515–20
- Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isacson O, Peterson L: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331: 889–95
- Carnes J, Stannus O, Cicuttini F, Ding C, Jones G: Knee cartilage defects in a sample of older adults: natural history, clinical significance and factors influencing change over 2.9 years. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20: 1541–7
- Carton PE, Filan D: Labral cuff reattachment in the hip: rationale and operative technique for preserving the chondrolabral interface for labral repair: a case series. *J Hip Preserv Surg* 2017; 5: 78–87
- Cassar-Gheiti AJ, Byrne DP, Kavanagh E, Mulhall KJ: Comparison of four chondral repair techniques in the hip joint: a biomechanical study using a physiological human cadaveric model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23: 1018–25
- Craig W, David JW, Ming HZ: A current review on the biology and treatment of the articular cartilage defects (part I & part II) *J Musculoskelet Res* 2003; 7:157–81
- Deng Z, Jin J, Zhao J et al.: Cartilage defect treatments: with or without cells? Mesenchymal stem cells or chondrocytes? Traditional or matrix-assisted? A systematic review and meta-analysis. *Stem Cells Int* 2016; 9201492
- Devitt BM, Bell SW, Webster KE et al.: Surgical treatments of cartilage defects of the knee: systematic review of randomised controlled trials. *Knee* 2017; 24: 508–17
- Efe T, Theisen C, Fuchs-Winkelmann S et al.: Cellfree collagen type I matrix for repair of cartilage defects – clinical and magnetic resonance imaging results; *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011; 20: 1915–22
- 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
- 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
- Goyal D, Keyhani S, Lee EH, Hui JH: Evidence-based status of microfracture technique: a systematic review of level I and II studies. *Arthroscopy* 2013; 29: 1579–88
- Heir S, Nerhus TK, Røtterud JH et al.: Focal cartilage defects in the knee impair quality of life as much as severe osteoarthritis. *Am J Sports Med* 2010; 38: 231–7
- Jackson RW, Dieterichs C: The results of arthroscopic lavage and debridement of osteoarthritic knees based on the severity of degeneration: a 4- to 6-year symptomatic follow-up. *Arthroscopy* 2003; 19:13–20
- Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC: Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee: a randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86: 455–64
- Körsmeyer K, Claßen T, Kamminga M et al.: Arthroscopic three-dimensional autologous chondrocyte transplantation using spheroids for the treatment of full-thickness cartilage defects of the hip joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016; 24: 2032–7
- Lewandrowski KU, Müller J, Schollmeier G: Concomitant meniscal and articular cartilage lesions in the femorotibial joint. *Am J Sports Med* 1997; 25: 486–94
- Lund B, Nielsen TG, Lind M: Cartilage status in FAI patients – results from the Danish Hip Arthroscopy Registry (DHAR). *SICOT J* 2017; 3: 44
- Marcacci M, Andriolo L, Kon E, Shabshin N, Filardo G: Aetiology and pathogenesis of bone marrow lesions and osteonecrosis of the knee. *EFORT Open Rev.* 2017; 1: 219–24
- Messner K, Maletius W: The long-term prognosis for severe damage to weight-bearing cartilage in the knee: a 14-year clinical and radiographic follow-up in 28 young athletes. *Acta Orthop Scand* 1996; 67: 165–8
- Mitchell N, Shepard N: Healing of articular cartilage in intra-articular fractu-

- res in rabbits. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 423: 3–6
25. Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR: Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med* 2009; 37: 2053–63
26. Morales ZI: Chondrocyte moves: clever strategies? *Osteoarthr Cartil* 2007; 15: 861–87
27. Moran CJ, Pascual-Garrido C, Chubinskaya S et al.: Restoration of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 2014; 96: 336–44
28. Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S et al.: Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: a guideline by the working group “Clinical Tissue Regeneration” of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU). *Knee* 2016; 23: 426–35
29. Noyes FR, Bassett RW, Grood ES, Butler DL: Arthroscopy in acute traumatic hemarthrosis of the knee. Incidence of anterior cruciate tears and other injuries. *J Bone Joint Surg Am* 1980, 62: 687–95
30. Orth P, Goebel L, Wolfram U et al.: Effect of subchondral drilling on the microarchitecture of subchondral bone: analysis in a large animal model at 6 months. *Am J Sports Med* 2012; 40(4): 828–36
31. Pietschmann ME, Niethammer TR, Horng A et al.: The incidence and clinical relevance of graft hypertrophy after matrix-based autologous chondrocyte implantation. *Am J Sports Med* 2012; 40: 68–74
32. Schneider U, Rackwitz L, Andereya S et al.: A prospective multicenter study on the outcome of type I collagen hydrogel-based autologous chondrocyte implantation (CaReS) for the repair of articular cartilage defects in the knee. *Am J Sports Med* 2011; 39: 2558–65
33. Shaha JS, Cook JB, Rowles DJ, Bottoni CR, Shaha SH, Tokish JM: Return to an athletic lifestyle after osteochondral allograft transplantation of the knee. *Am J Sports Med* 2013; 41: 2083–9
34. Schinhan M, Gruber M, Vavken P et al.: Critical-size defect induces unicompartmental osteoarthritis in a stable ovine knee. *J Orthop Res* 2012; 30: 214–220
35. Segawa H, Omori G, Koga Y: Long-term results of non-operative treatment of anterior cruciate ligament injury. *Knee* 2001; 8: 5–11
36. Spahn G, Hofmann GO, von Engelhardt LV, Li M, Neubauer H, Klinger HM: The impact of a high tibial valgus osteotomy and unicondylar medial arthroplasty on the treatment for knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013; 21: 96–112
37. Uchio Y, Ochi M, Matsusaki M, Kurioka H, Katsube K: Human chondrocyte proliferation and matrix synthesis in Atelocollagen gel. *J Biomed Mater Res* 2000; 50: 138–43
38. von Engelhardt LV, El Tabbakh MR, Engers R, Lahner M, Jerosch J: Hip arthroscopy for excision of osteoid osteoma and for the application of a collagen cartilage implant: Case report in a professional athlete, and literature review. *Technol Health Care* 2016; 24: 957–64
39. von Engelhardt LV, Lahner M, Klusmann A et al.: Arthroscopy vs. MRI for a detailed assessment of cartilage disease in osteoarthritis: diagnostic value of MRI in clinical practice. *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11: 75
40. von Engelhardt LV, Raddatz M, Bouillon B et al.: How reliable is MRI in diagnosing cartilaginous lesions in patients with first and recurrent lateral patellar dislocations? *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11: 149
41. von Engelhardt LV, Weskamp P, Lahner M, Spahn G, Jerosch J: Deepening trochleoplasty combined with balanced medial patellofemoral ligament reconstruction for an adequate graft tensioning. *World J Orthop* 2017; 8: 935–45
42. Welch T, Mandelbaum B, Tom M: Autologous chondrocyte implantation: past, present, and future. *Sports Med Arthrosc* 2016; 24: 85–91