



AutoCart – minimalno invazivna metoda liječenja osteohondralnih lezija u djece i adolescenata

AutoCart – minimally invasive method of treatment osteochondral lesions in children and adolescents

Klaudio Pjer Milunović¹, Jakov Meštrović^{1,2,3}, Tomislav Barić¹, Davor Todorčić^{1,2}, Miro Jukić^{1,2}, Jakov Todorčić¹, Zenon Pogorelić^{1,2}

¹ Klinika za dječju kirurgiju, Klinički bolnički centar Split

² Katedra za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split

³ Odjel zdravstvenih studija sveučilišta u Splitu, Split

Ključne riječi

AUTOCART; OSTEOCHONDRALNA LEZIJA; DJECA; ARTROSKOPIJA

Keywords

AUTOCART; OSTEOCHONDRAL LESION; PEDIATRIC; ARTHROSCOPIC

SAŽETAK. *Uvod:* AutoCart je novija metoda liječenja osteohondralnih lezija lokomotornog sustava. Cilj ovoga preglednog članka jest prikazati indikacije i rezultate ishoda liječenja ovom metodom kod pedijatrijske populacije. *Ispitanici i metode:* U ovom članku prikazano je šest pacijenata liječenih AutoCart metodom u razdoblju od ožujka 2022. do siječnja 2023. godine. Svi pacijenti su imali simptomatske lezije koljena i talusa trećeg i četvrtog stupnja. Lezije na koljenu su operirane artroskopskim putem, a lezije talusa klasičnim, otvorenim načinom. Rezultat liječenja je procijenjen putem upitnika kojim se ocjenjivala kvaliteta života prije i nakon operacije. Također je procijenjena skala boli prije i nakon operacije kao važan pokazatelj uspješnosti ove metode liječenja. *Rezultati:* Prosječna dob bolesnika je bila 13,6 godina. Trojica bolesnika (50%) bila su muškog spola, a tri (50%) ženskog. Kod troje bolesnika (50%) bila je lezija talusa kao i kod lezije koljena (50%). Kod četvero pacijenata postojao je jasan mehanizam ozljede (66%), a kod dvoje bez jasnog mehanizma (33%). Medijan vremena od simptoma do operacijskog zahvata je bio 6,6 mjeseci za koljeno, a 7,3 mjeseca za talus. Kvaliteta života kod pacijenata prije operacije bila je 7,67, a nakon operacije 1,00. *Zaključci:* Ova metoda liječenja kod pravilno postavljene indikacije pokazuje značajno kliničko i subjektivno poboljšanje. Također daje odličan *cost benefit* u odnosu na metodu transplantacije uzgojene hrskavice, jer se provodi u jednom aktu. Budući da je riječ o novoj metodi liječenja, ipak treba vremena za detaljniju evaluaciju ove kirurške metode.

SUMMARY. *Introduction:* AutoCart is a new method of treating osteochondral lesions of the musculoskeletal system. The purpose of this review article is to present the indications and results of this method in treatment of the pediatric population. *Materials and methods:* This article presents six patients treated with the AutoCart in the period from March 2022. to January 2023. All patients had symptomatic lesions of the third and fourth degree of the knee and talus. Lesions on the knee were treated arthroscopically, and lesions on the talus were operated with open method. The results of the treatment were evaluated by a questionnaire that assessed the quality of life before and after the operation. The pain scale before and after surgery was also evaluated as an important indicator of the success of this treatment method. *Results:* The average age of the patients was 13.6. year. Three patients (50%) were male, and three (50%) were female. Three patients (50%) had a talus lesion as well as a knee lesion (50%). In four patients there was a clear mechanism of injury (66%), and two patients were without a clear mechanism (33%). The median time from symptoms to surgery was 6.6 months for the knee and 7.3 months for the talus. The quality of life in patients before surgery was 7.67, and after surgery was 1.00. *Conclusions:* This treatment method with a properly set indication shows significant clinical and subjective improvement. It also provides an excellent cost benefit compared to the transplant of cultured cartilage because it is performed in one act. Considering this being new treatment method, more time is needed for a more detailed evaluation of this surgical method.

Osteohondralne lezije kod djece u sve su većem porastu. Najčešće zahvaćene anatomske regije jesu koljeno i nožni zglob. Dva su osnovna uzroka ovih lezija u djece: osteohondralna fraktura i osteohondritis diskans.

Traumatski uzrok lezija je u rasponu od jednostavne kontuzije zglobne hrskavice i subhondralne kosti do prijeloma koji zahvaća samo hrskavicu ili hrskavicu i subhondralnu kost zajedno. Mehanizmi ozljede su sile zbijanja, smicanja ili avulzija fragmenta.^{1,2}

Osteohondritis diskans (OCD) je žarišno oštećenje zglobne hrskavice i pripadajuće subhondralne kosti nejasne etiologije. Nastanak OCD-a danas se najčešće tumači kombinacijom ponavljajućih mikrotrauma,

Adresa za dopisivanje:

Dr. Klaudio Pjer Milunović, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-2650-531X>,
Klinika za dječju kirurgiju, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, Hrvatska,
e-pošta: mklaudiopjer@yahoo.com

biomehaničke neusklađenosti i oskudne vaskularizacije zahvaćene kosti.^{3,4} Zapravo je ponekad teško razlučiti u svakodnevnoj praksi je li riječ o traumatskoj leziji ili o osteohondritisu disekansu. Od simptoma kojima se prezentira subhondralna lezija dominantni su bol, ograničenost funkcije te povremeni edem oko zahvaćenog zgloba.²

Dijagnostika osteohondralnih lezija trebala bi uključivati običan rendgenski pregled koji podrazumijeva anteriorno-posteriorni, bočni i kosi prikaz zgloba. Za naprednu dijagnozu koriste se CT i MR. Svaka metoda ima svoje prednosti i nedostatke. CT omogućuje dobru vizualizaciju koštanog dijela lezija, njihovu lokalizaciju i oblik.⁵ MR bolje pokazuje koštanu srž pokazujući edem koštane srži kao početni stadij lezija. Nadalje, MR-om jasno detektiramo hrskavične promjene, a važna je prednost da ne zračimo bolesnike.⁶

Tradicionalne kirurške tehnike za liječenje oštećenja hrskavice uključuju mikrofrakture, osteohondralnu autolognu transplantaciju (OATS) te transplantaciju uzgojene hrskavice (TUH).⁷ U usporedbi s drugim oblicima terapije, TUH je skup postupak zbog uzgoja stanica u laboratorijskim uvjetima, a odvija se u dvije faze za razliku od prethodnih. Također treba napomenuti da je, uz skupoću, uzgoj hrskavičnih stanica ograničen na određeni broj zemalja. Nedostaci OATS-a jesu da je pogodan za relativno ograničene defekte zbog ograničenosti mjesta uzimanja, također ovim postupkom oštećujemo mjesto uzimanja transplantata, a postoji problem i s usklađivanjem oblika i veličine same lezije.^{7,8}

Jedna od novijih tehnika transplantacije hrskavice jest autologni mljeveni hrskavični implantat (*AutoCart*) obogaćen plazmom bogatom trombocitima (PRP). Ovaj postupak može se obaviti u cijelosti artroskopski u jednom aktu.⁹

Stanice se uklanjaju aparatom za brijanje (*shaverom*). Uklonjeno tkivo hrskavice koje uzimamo s rubnih dijelova lezije ili eventualno s negazne površine fragmentira se oštricama brijača. Dokazano je da fragmentacija hrskavice oštrim oštricama smanjuje smrt stanica u tkivu i potiče stvaranje izvanstaničnog matriksa potrebnog za stabilnost hrskavice.¹⁰ Kako bi se prikupili fragmenti hrskavice dobiveni aparatom za brijanje, adapter (adapter za graft-mrežu) spojen je na ručni dio aparata za brijanje. Paralelno s ovim intraartikularnim zahvatom uzima se krv od pacijenta kako bi se proizvela plazma bogata trombocitima (PRP). U sastavu trombocita nalaze se različite granule na kojima su pohranjeni čimbenici rasta kao što su TGF- β , VEGF ili PDGF, koji pozitivno utječu npr. na sintezu kolagena i diferencijaciju stanica te tako podupiru integraciju hrskavične mase.^{11,12} Za fiksiranje hrskavične mase u defektu koristi se autologni fibrinski materijal, a u tu svrhu koristi se i dobivena plazma. Dio PRP-a stavlja se u tzv. trombinator kako bi se fibrinogen pri-

sutan u PRP-u pretvorio u fibrin prema kaskadi koagulacije.¹³

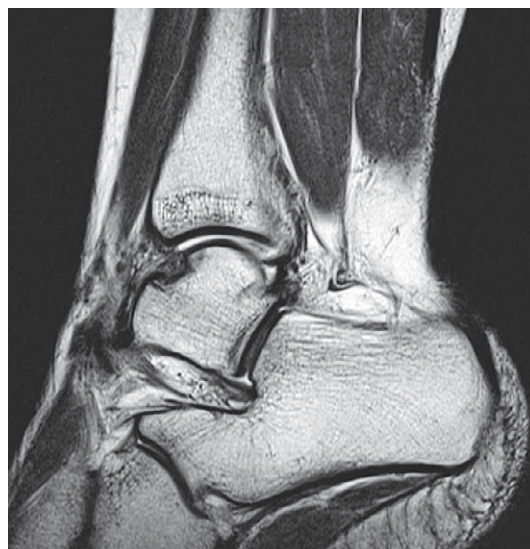
Ispitanici i metode

U razdoblju od ožujka 2022. do siječnja 2023. *AutoCart* metodom liječili smo šest pacijenata s osteohondralnim defektom hrskavice koljena i talusa. Indikaciju za operacijski zahvat postavili smo na temelju kliničke slike (otok, bol i ograničena funkcija zgloba), radiološke (slika 1) i MR obrade (slike 2 i 3). Operirani su pacijenti sa simptomima i u kojih su ustanovljene osteohondralne lezije trećeg i četvrtog stupnja. Paci-



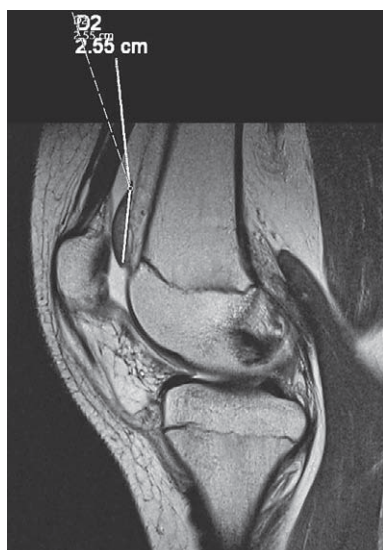
SLIKA 1. RTG SNIMKA GLEŽNJA GDJE JE VIDLJIVA OSTEOHONDALNA LEZIJA TALUSA

FIGURE 1. ANKLE X-RAY WITH THALAR OSTEOHONDAL LESION



SLIKA 2. MR SNIMKA GLEŽNJA GDJE SE VIDI OSTEOHONDALNA LEZIJA TALUSA III. STUPNJA

FIGURE 2. ANKLE MR WITH THALAR OSTEOHONDAL LESION (GR. III)



SLIKA 3. MR SNIMKA KOLJENA S OSTEOHONDALNOM LEZIJOM PATELE (IV. STUPNJA) SA SLOBODNIM ZGLOBNIM FRAGMENTOM
FIGURE 3. KNEE MR WITH PATELAR OSTEOHONDAL LESION (GR. IV) WITH FREE INTRAARTICULAR FRAGMENT

TABLICA 1. UPITNIK KVALITETE ŽIVOTA
TABLE 1. QUALITY OF LIFE QUESTIONARY

1. Koliko često osjećate bol? / How often do you feel the pain?	
0 - Nikad / Never	
1 - Mjesečno / Monthly	
2 - Tjedno / Weekly	
3 - Dnevno / Daily	
4 - Uvijek / Always	
2. Koliko često prilagođavate aktivnosti kako bi izbjegli bol? / How often do you adjust activities to avoid pain?	
0 - Nikad / Never	
1 - Rijetko / Rarely	
2 - Umjereno / Moderately	
3 - Često / Often	
4 - Uvijek / Always	
3. Koliko bol utječe na Vašu kvalitetu života? / To what extent does pain affect your quality of life?	
0 - Nimalo / Never	
1 - Malo / Somewhat	
2 - Umjereno / Moderately	
3 - Poprilično / Pretty much	
4 - Jako / Severely	
Ukupno / In total /12	

jenti s lezijama na koljenskom zglobu operirani su artroskopski, a oni s lezijama talusa klasičnom metodom. Pacijenti su prije i nakon operacije (nakon završene rehabilitacije) ispunjavali kratki upitnik o kvaliteti života (tablica 1). Također je bodovana skala boli (0 – 10) kod pacijenata prije i nakon operacije (tablica 2).

TABLICA 2. PROCJENA SKALE BOLI PRIJE I NAKON OPERACIJE
TABLE 2. PAIN SCALE ASSESSEMENT BEFORE AND AFTER TREATMENT

Subjektivni osjećaj boli 0-10 / Pain score 0-10			
	prije operacije / before surgery	poslije operacije / after surgery	
		u mirovanju / at rest	pri sportskoj aktivnosti / at sport activity
bez ozljede / without injury	3,5	0	0
ozljeda / injury	7,5	0	0,5

Operacijska tehnika

Operacijsko liječenje *AutoCart* metodom može se obaviti minimalno invazivnim pristupom – artroskopski ili otvorenim pristupom. Kod ozljeda koljena u naših pacijenata svi su operacijski zahvati učinjeni artroskopski, dok smo ozljede u području gležnja odnosno talusa liječili otvorenim pristupom. Operacijski zahvat se radi u bližjoj stazi koju postizemo Esmarhovom poveskom. Prvi korak je uzimanje i oštro usitnjavanje hrskavice posebnim 3 mm *shaverom* ili skalpelom s mjesta negazne površine ili s rubova mjesta osteohondralnog defekta ili od slobodnoga zglobnog osteohondralnog fragmenta. Bitno je usitniti uzorak u što manje komadiće (preporučena veličina < 1 mm³) oštro, *shaverom* ili skalpelom, a ne gnječiti uzorak hrskavice. Ovim načinom ostane što više hondrocita vitalno, dok gnječenjem propada velik broj hondrocita koji su osnova za transplantaciju. Nakon što se usitni hrskavica bilo *shaverom* (uzorak se prikuplja u mali cilindar koji je spojen direktno na *shaver*) bilo skalpelom izvan koljena dobije se bjelkasta masa nalik pasti koja se pomiješa s PRP-om prethodno dobivenim centrifugiranjem krvi pacijenta. PRP u sebi sadrži brojne faktore rasta koji potiču proliferaciju i diferencijaciju hondrocita, tj. njihovo umnožavanje. Nakon što smo prethodno obradili *shaverom* ili kohleom (kod otvorenog pristupa) te posušili mjesto osteohondralnog defekta, smjesu usitnjene hrskavice i PRP-a apliciramo na mjesto defekta. Potom daljnom obradom pacijentove plazme u trombinatoru dobijemo trombin i fibrin te istim pripravcima poštrcamo mjesto smjese hrskavice i PRP-a. Na taj način fiksiramo smjesu hrskavice. Slijedi šivanje incizijskih rana te imobilizacija zgloba sadrenom longetom minimalno kroz iduća 24 sata.

Poslijeoperacijski tijek

Poslijeoperacijski u prva 24 sata imobiliziramo zglob sadrenom longetom. Bolesnika idućih šest tjedana rasteretimo uz pomoć potpazušnih štaka bez oslonca na operiranu nogu. Bolesnik nosi ortoza s ograničenjem fleksije do 20 stupnjeva. Slijedi postupno oslanjanje na ozlijeđenu

nogu uz pomoć obje štake s postupnim podizanjem opterećenja. Čitavo vrijeme provodi se fizikalna terapija u smislu izometričnih vježbi snaženja natkoljenične muskulature. Nakon osam tjedana od operacijskog zahvata pacijenti najčešće mogu hodati bez pomagala i bez ikakvih tegoba. Šest mjeseci nakon ozljede uputno je učiniti kontrolni MR kako bi se procijenilo stanje zglobne hrskavice.

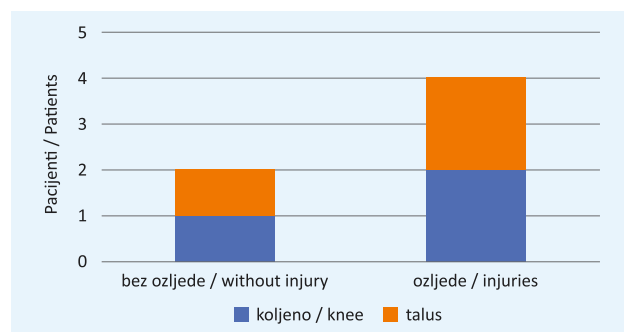
Rezultati

Demografski podatci i kliničke značajke bolesnika prikazani su u tablici 3. Od toga je troje pacijenata bilo muškog spola, a troje ženskog. U troje pacijenata učinjena je navedena metoda kod osteohondralne lezije talusa, a kod troje zbog osteohondralne lezije koljena. Što se tiče lokalizacije ozljede, kod dvoje pacijenata radilo se o lijevoj strani (1. ozljeda talusa i koljena), a kod četvero pacijenata o desnoj strani (2. ozljeda koljena i talusa). U jednog od troje pacijenata liječenih zbog osteohondralne lezije koljena radilo se o osteohondralnoj leziji patele, a u preostala dva pacijenata o osteohondralnoj leziji medijalnog kondila bedrene kosti. Prosječna dob pacijenata je 13,6 godina, a prosječno vrijeme proteklo od ozljede do dijagnostike i operacijskog liječenja jest 6,6 mjeseci za koljeno, a 7,3 mjeseca za talus. U četvero ispitanika postojao je mehanizam ozljede tipa distorzije gležnja i koljena, dok u dva paci-

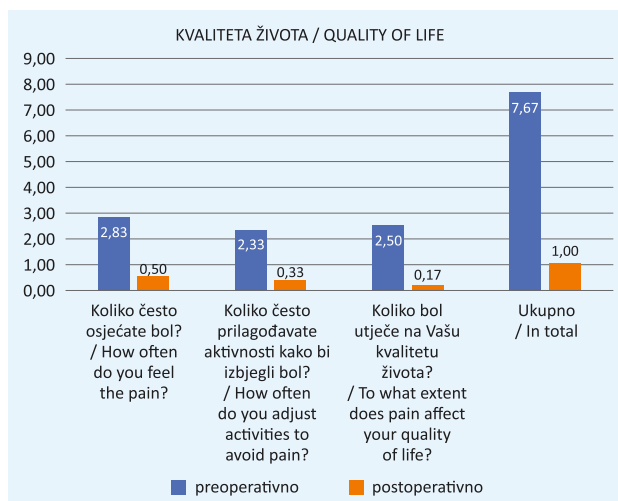
TABLICA 3. DEMOGRAFSKI PODATCI I KLINIČKE ZNAČAJKE BOLESNIKA

TABLE 3. DEMOGRAPHIC DATA AND PATIENTS CLINICAL FEATURES

	Koljeno / Knee	Talus / Talus
prosječna dob (godine) / average age (year)	13,6	13,6
spol (M:F) / seks (M:F)	2:1	1:2
trajanje simptoma (mjeseci) / duration of symptoms (months)	6,6	7,3
pridružene ozljede / associated injuries	2	0



SLIKA 4. PRIKAZ MEHANIZMA NASTANKA LEZIJE
FIGURE 4. MECHANISM OF LESION



SLIKA 5. KVALITETA ŽIVOTA PRIJE I NAKON OPERACIJE

FIGURE 5. QUALITY OF LIFE BEFORE AND AFTER PROCEDURE

jenta nije postojao jasan mehanizam ozljede. Što se tiče pridruženih ozljeda, u dva slučaja se radilo o slobodnom zglobnom tijelu, a u jednom o rupturi meniska (slika 4). Procjena skale boli prije operacije bila je 7,5 u pacijenata s ozljedom, a 3,5 u pacijenata bez ozljede. Nakon operacije, tj. nakon rehabilitacije skala boli u pacijenata s ozljedom bila je 0 u mirovanju, a 0,5 prilikom sportske aktivnosti. U pacijenata bez ozljede poslijeoperacijski je skala boli bila 0 i u mirovanju i prilikom sportske aktivnosti (tablica 2). Kvaliteta života u pacijenata prije operacije bila je 7,67, a nakon operacije tj. rehabilitacije 1,00 (slika 5).

Rasprava

Specifičnosti dječje dobi uključuju veći biološki potencijal, aktivniju regeneraciju kosti i hrskavice te su važni čimbenici kod odluke o konzervativnom liječenju. Odluka o kirurškom liječenju donosi se kod kroničnih osteohondralnih lezija trećeg i četvrtog stupnja s izraženom simptomatologijom, kod svježih osteohondralnih lezija četvrtog stupnja i kod neuspjeha konzervativnog liječenja. Odluka o vrsti zahvata (mikrofrakture, refiksacija slobodnog fragmenta, osteohondralna autologna transplantacija, retrogradni „drilling“) ovisi o vrsti osteohondralne lezije (osteohondralna fraktura ili OCD).¹ Zlatni standard za kirurško liječenje osteohondralnih lezija bila bi metoda koja omogućava stvaranje zamjenskog tkiva na defektu koje je najbliže hrskavičnom tkivu, a samim time osigurava najbolji klinički rezultat. Najbolja metoda po tome bi bila transplantacija uzgojene hrskavice (TUH). Međutim, ova metoda je vrlo skupa i nije dostupna u svim zemljama, a i riječ je o proceduri koja se provodi u dva akta.^{7,8,16,17} AutoCart je najbolja alternativa gore navedenoj. Animalni modeli pokazuju da se articularni hondrociti implantiraju u mjesto defekta i sposobni

su migrirati iz okolnog matriksa te stvoriti novi matriks na mjestu defekta, tj. transplantirana mješavina hondrocita i matriksa bez problema se inkorporira na mjesto lezije.^{18,19} Nakon *AutoCarta* zglob je ispunjen koktelom anaboličkih, upalnih i kataboličkih citokina koji potiču proliferaciju hondrocita na mjestu lezije.²⁰ Rezultati u ovom preglednom članku pokazali su funkcionalno i subjektivno poboljšanje naših pacijenata, na što ukazuje provedeni upitnik i procjena skale boli prije i nakon operacije. Iako je ovo mala serija pacijenata, ipak treba uzeti u obzir da je riječ o relativno novoj metodi koja se primjenjuje otprilike zadnje tri godine pa i nema tako velikih serija pacijenata.¹⁵ Nedostatak ovog članka je mali broj pacijenata i kratko praćenje bolesnika (manje od deset mjeseci).

Zaključak

Ova metoda liječenja kod ove serije pacijenata ukazala je na značajno subjektivno i funkcionalno poboljšanje u relativno kratkom periodu. Na temelju kratkoročnih kliničkih studija smatramo da je *AutoCart* sigurna kirurška tehnika koja je najbolja alternativa skupoj tehnici transplantacije uzgojene hrskavice (TUH). Današnji je stav da je za lezije veće od 1,5 cm indiciran *AutoCart*, a za manje prednost treba dati mikrofrakturama. Potrebne su dugoročne studije na većem broju pacijenata da bi se u potpunosti procijenila vrijednost ove kirurške metode.

LITERATURA

1. Salzmann GM, Niemeyer P, Hochrein A, Stoddart MJ, Angele P. Articular Cartilage Repair of the Knee in Children and Adolescents. *Orthop J Sports Med.* 2018;6(3):2325967118760190.
2. Ghahremani S, Griggs R, Hall T, Motamedi K, Boechat MI. Osteochondral lesions in pediatric and adolescent patients. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2014;18(5):505–12.
3. Zengerink M, Szerb I, Hangody L, Dopirak RM, Ferkel RD, van Dijk CN. Current concepts: treatment of osteochondral ankle defects. *Foot Ankle Clin.* 2006;11(2):331–59, vi.
4. Hintermann B, Regazzoni P, Lampert C, Stutz G, Gächter A. Arthroscopic findings in acute fractures of the ankle. *J Bone Joint Surg Br.* 2000;82(3):345–51.
5. Van Bergen CJ, Gerards RM, Opdam KT, Terra MP, Kerkhoffs GM. Diagnosing, planning and evaluating osteochondral ankle defects with imaging modalities. *World J Orthop.* 2015; 18;6(11):944–53.
6. Strickland CD, Ho CK, Merkle AN, Vidal AF. MR Imaging of Knee Cartilage Injury and Repair Surgeries. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2022;30(2):227–39.
7. Bauer KL. Osteochondral Injuries of the Knee in Pediatric Patients. *J Knee Surg.* 2018;31(5):382–91.
8. Gudas R, Simonaityte R, Cekanauskas E, Tamosiūnas R. A prospective, randomized clinical study of osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondritis dissecans in the knee joint in children. *J Pediatr Orthop.* 2009;29(7):741–8.
9. Schneider S, Ossendorff R, Holz J, Salzmann GM. Arthroscopic Minced Cartilage Implantation (MCI): A Technical Note. *Arthrosc Tech.* 2021;10(1):e97–101.
10. Redman SN, Dowthwaite GP, Thomson BM, Archer CW. The cellular responses of articular cartilage to sharp and blunt trauma. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12(2):106–16.
11. Shah P, Keppler L, Rutkowski J. A review of platelet derived growth factor playing pivotal role in bone regeneration. *J Oral Implantol.* 2014;40(3):330–40.
12. Redman SN, Dowthwaite GP, Thomson BM, Archer CW. The cellular responses of articular cartilage to sharp and blunt trauma. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12(2):106–16.
13. Sproul EP, Hannan RT, Brown AC. Controlling Fibrin Network Morphology, Polymerization, and Degradation Dynamics in Fibrin Gels for Promoting Tissue Repair. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2018;1758:85–99.
14. Salzmann GM, Ossendorff R, Gilat R, Cole BJ. Autologous Minced Cartilage Implantation for Treatment of Chondral and Osteochondral Lesions in the Knee Joint: An Overview. *CARTILAGE.* 2021;13(1_suppl):1124S–1136S.
15. Massen FK, Inauen CR, Harder LP, Runer A, Preiss S, Salzmann GM. One-Step Autologous Minced Cartilage Procedure for the Treatment of Knee Joint Chondral and Osteochondral Lesions: A Series of 27 Patients With 2-Year Follow-up. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine.* 2019;1; 7(6):232596711985377.
16. DiBartola AC, Everhart JS, Magnussen RA, Carey JL, Brophy RH, Schmitt LC i sur. Correlation between histological outcome and surgical cartilage repair technique in the knee: A meta-analysis. *The Knee.* 2016;23(3):344–9.
17. Niemeyer P, Andereya S, Angele P, Ateschrang A, Aurich M, Baumann M i sur. [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(1):38–47.
18. Frisbie DD, Lu Y, Kawcak CE, DiCarlo EF, Binette F, McIlwraith CW. In vivo evaluation of autologous cartilage fragment-loaded scaffolds implanted into equine articular defects and compared with autologous chondrocyte implantation. *Am J Sports Med.* 2009;37 Suppl 1:71S–80S.
19. Lind M, Larsen A. Equal cartilage repair response between autologous chondrocytes in a collagen scaffold and minced cartilage under a collagen scaffold: an in vivo study in goats. *Connect Tissue Res.* 2008;49(6):437–42.
20. Schmal H, Mehlhorn AT, Dovi-Akue D, Pestka JM, Südkamp NP, Niemeyer P. Correlation of synovial cytokine expression with quality of cells used for autologous chondrocyte implantation in human knees. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2014; 24(8):1563–70.