

1. Einführung

1.1 Die Osteochondrosis dissecans (O. D.)

1.1.1 Die humane Osteochondrosis dissecans

Bei der Osteochondrosis dissecans (O. D.) handelt es sich um eine Erkrankung im Knorpel-Knochen-Übergang (Osteochondrosis), die zur Demarkierung und Ablösung (dissecans) eines freien Gelenkkörpers führen kann.

Bei der O. D. kommt es aufgrund ungeklärter Ursache zu einer umschriebenen Osteonekrose des subchondralen Knochens. Diese führt zu einer Demarkierung eines Areals im Knochen-Knorpel-Übergang, die zu einer konsekutiven Erweichung, bzw. Ablösung des demarkierten Knochen-Knorpel-Fragmentes führen kann.

Die Erkrankung verläuft dabei in vier Stadien:

Im ersten Stadium kommt es aufgrund ungeklärter Ursache zu einer Osteonekrose des subchondral gelegenen Knochens. In diesem Stadium ist eine Restitutio ad integrum noch möglich.

Durch Reparationsvorgänge im umgebenden Knochen entsteht eine zunehmende Sklerosierung, bzw. Demarkierung des affizierten Areales (Stadium II).

Als Folge der Demarkierung findet sich nun das Dissekat in Situ (Stadium III), bei dem das Dissekat bereits demarkiert und stellenweise vom subchondralen Knochen gelöst, jedoch noch in seiner originären Position lokalisiert ist. Dieses erkrankte Knochen-Knorpel-Areal zeigt eine Ausdünnung, bzw. Erweichung gegenüber dem gesunden Knorpel.

Vermutlich aufgrund von Mikrotraumata und o. g. veränderter biomechanischer Eigenschaften des erkrankten Gewebes kommt es im Stadium IV zur Auslösung des Dissekates und dessen Dislokation in den Gelenkbinnenraum⁶.

Die Klinik der O. D. ist eher unspezifisch und abhängig vom betroffenen Gelenk.

Abhängig vom Stadium der Erkrankung finden sich (belastungsabhängige) Schmerzen, Gelenkschwellungen und Blockierungen im Gelenk.

Die Folgen der O. D. können Schmerzen, Bewegungseinschränkungen und eine sekundäre Arthrose des betroffenen Gelenkes sein.

Die O. D. betrifft typischerweise die gewichttragenden Areale des Gelenkknorpels.

Am häufigsten befällt die O. D. beim Menschen die Femurkondylen (~75%) und hier insbesondere die mediale Kondyle (50-75%).

In absteigender Häufigkeit ist die Erkrankung auch am Talus, am Capitulum humeri, dem Caput radii, der Ulnagelenkfläche, der Patella, dem Femurkopf und der distalen Tibiagelenkfläche zu finden.

An der O. D. erkranken Männer etwa doppelt so häufig wie Frauen. Ein Häufigkeitsgipfel findet sich im 2. Dezenium. Die Gesamtprävalenz wird mit ~6 / 10.000 für Männer und ~3 / 10.000 für Frauen angegeben.

Unterschieden werden eine juvenile Form der O. D., bei der die Epiphysenfugen noch nicht geschlossen sind und die adulte Form bei bereits geschlossenen Epiphysenfugen.

Die Erstbeschreibung des Krankheitsbildes erfolgte 1588 durch Paré. 1888 verwendet König erstmals die Bezeichnung Osteochondritis (er hielt eine inflammatorische Genese für wahrscheinlich) dissecans¹⁷.

Im Laufe der Zeit wurden neben einem entzündlichen Geschehen, wie von König postuliert, weitere Ätiologien für die Entstehung der O. D. diskutiert:

Eine infektiöse Genese der Osteonekrose konnte aufgrund fehlender histologischer Entzündungsreaktion nicht verifiziert werden^{20, 35, 38}.

Ebenso zeigten verschiedene Studien eine ausreichende Blutversorgung der Endarterienstrombahn des subchondralen Knochens, so dass ein Auslösen durch Ischämie für unwahrscheinlich erklärt wurde.

Ebenso wurde die Theorie, dass es sich bei der Erkrankung um Ossifikationsdefekte handelt aufgrund fehlender Beweise wieder verworfen.

Eine genetische Häufung der Erkrankung wurde nur in Einzelfällen berichtet. Bei der Großzahl der Erkrankten scheint die genetische Komponente eine eher untergeordnete Rolle zu spielen.

In der aktuellen Literatur gilt als wahrscheinlichste Ursache die Einwirkung mechanischer Kräfte. Durch Fehlstellung / -belastung verursachte repetitive biomechanische Mikrotraumata führen zu Mikrofrakturen am subchondralen Knochen und konsekutiv zu o. g. Krankheitsverlauf bei der O. D.^{6, 16, 17, 20, 33, 35, 38}

Die in vivo Betrachtung der Erkrankung stützt sich bisher auf die Untersuchung der chirurgisch gewonnenen Fragmente und freien Gelenkkörper.

Eine Analyse in vivo, bzw. eine histopathologische Untersuchung der Frühformen der O. D. steht weiterhin aus.

Eine definitive Ätiologie der Erkrankung beim Menschen ist folglich nach wie vor nicht bekannt.

1.1.2 Porcine Osteochondrosis dissecans

Eine der Osteochondritis dissecans beim Menschen ähnliche Erkrankung bei Nutzschweinen beschreibt Kernkap 1925.

Der Krankheitsverlauf der O. D. beim Schwein ist vergleichbar dem des Menschen.

Auch die histologischen und pathohistologischen, bzw. immunhistochemischen Veränderungen bei der porcinen O. D. weisen eine Parallelität zur Erkrankung beim Menschen auf.

In der Literatur sind hier insbesondere Untersuchungen zu der Erkrankung beim Mastschwein aus der Herdenhaltung zu finden.

Beim Schwein findet sich die Erkrankung vorwiegend am Kniegelenk (30%). Auch Ellenbogengelenke, lumbale Intervertebralgelenke (je knapp 30%) und die Hüftgelenke (ca. 15%) sind beim Schwein häufig betroffen. Die anderen Gelenke haben eine geringere Auftretenswahrscheinlichkeit⁹.

Die O. D. beginnt typischerweise beim Jungtier und besitzt das Potential zur restitutio ad integrum. Findet diese nicht statt, besteht die Gefahr, dass es nach Demarkierung des betroffenen Knorpelareals zur Ausbildung von freien Gelenkkörpern (Gelenkmaus) und konsekutiv zur Ausbildung einer sekundären Arthrose kommt³². Die Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer Arthrose ist dann erhöht, wenn die Knorpeloberfläche von den osteochondrotischen Veränderungen betroffen ist und nicht vorwiegend tiefer gelegene Areale des Knorpelgewebes¹⁰.

Kernkap hält die Erkrankung für assoziiert mit der Ernährung, insbesondere dem Mangel der Nahrung an Vitamin D und Calcium. 1939 differenziert Thomasen diese Erkrankung beim Schwein weiter, indem er radiologische, makroskopische und mikroskopische Veränderungen bei 6 Monate alten Schweinen an den Gelenken charakterisiert¹².

Auch Christensen zeigt 1953 die Häufung der Erkrankung bei Schweinen im Mastbetrieb, indem er die makroskopischen Veränderungen an Gelenkflächen großer synovialer Gelenke bei Schweinen näher untersucht.

Von 1969 bis 1973 erforscht die Arbeitsgruppe um den Norweger Grøndalen die O. D. bei Herdenschweinen. Die Arbeitsgruppe untersucht vor allem die Hauptkomplikation der O. D., die Ausbildung der so genannten *leg weakness*. Diese Erkrankung führt zum Lahmen der Tiere und kann deren vorzeitige Schlachtung bereits vor Erreichen des angepeilten Schlachtgewichtes zur Folge haben. Die Arbeitsgruppe kann zeigen, dass diese *leg weakness* bedingenden Läsionen nicht infektiös verursacht sind⁹; Sie treten in der Regel bilateral und symmetrisch in

Lokalisation und Ausprägung auf. Als Orte mit der größten Auftretenswahrscheinlichkeit sind Knie (Femurkondylen), Ellenbogen, lumbale Wirbelsäule, Hüfte und der Talus zu nennen ⁹.

Sowohl an den Femurkondylen, als auch am Talus ist die mediale Gelenkfläche häufiger betroffen als die laterale ^{11,31}.

Eine definitive Pathogenese ist noch nicht geklärt. Es werden allerdings verschiedene Faktoren für die Entstehung der O. D. herangezogen:

Als erstes ist hier die mechanische Einwirkung auf den Gelenkknorpel in Form einer dauerhaften Fehlbelastung im Gelenk zu nennen. Die Fehlbelastung soll bei den Masttieren aus einem ungleichen schnellen Wachstum von Knochen, Bändern und Muskulatur mit konsekutiver Fehlstellung des Gelenkes resultieren.

Die frühere Annahme einer mechanischen Auslösung der O. D. durch Trauma kann durch zahlreiche Arbeiten widerlegt werden ^{6,38}.

Als Besonderheit ist der, im Vergleich zum Menschen unterschiedliche Aufbau des oberen Sprunggelenkes zu nennen. Beim Schwein findet sich seitlich ein Zusatzgelenk, welches die nötige Stabilität für den Spitzengang des Schweines liefert. Zeitgleich führt dieses Gelenk zu einer erhöhten Stabilität des Sprunggelenkes, was das beim Menschen häufig auftretende Supinationstrauma praktisch verhindert.

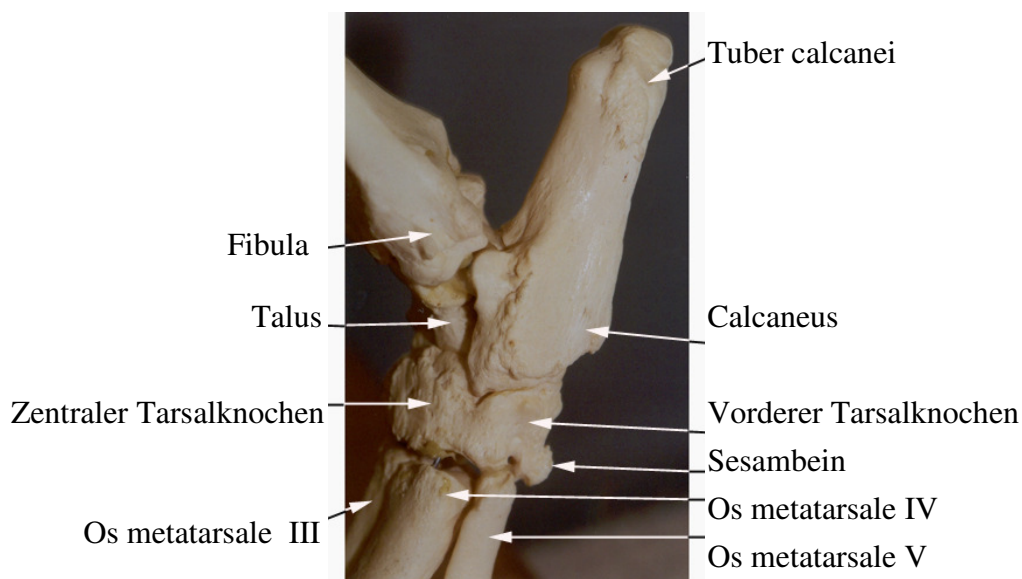


Abb. 1 Sprunggelenk eines Schweines

Entnommen:

<http://www.vetmed.iastate.edu/departments/vdpam/swine/basics/anatomy/locomotor/hindleg.asp>

Auch die geringen Bewegungsmöglichkeiten der Masttiere werden als möglicher auslösender Faktor diskutiert, wobei durch die gezielte Beübung der Tiere keine Reduktion der auftretenden Veränderungen erreicht werden kann¹⁰.

Der Gehalt an Calcium, Phosphor und Vitamin D des Futters zeigt ebenso wenig einen Einfluß auf die Erkrankung wie der Proteingehalt. Überernährung wirkt sich weiter negativ auf den Bewegungsmangel aus und führt zusätzlich zu einem erhöhten Auftreten deformierter Femurknochen¹⁰.

Einen definitiven Einfluss schreibt man der genetischen Komponente zu. Es zeigen sich rassenabhängige Häufigkeitsvarianten bei den Erkrankungen, Vererbung von Gelenkformationen und eine erhöhte Erkrankungsanzahl bei schnell wachsenden Schweinen, besonders da europäische Mastschweine durch Züchtung zum Grossteil auf identische Vorfahren zurückgehen¹².

1970 können Ljunggren, Reiland et al nachweisen, dass bis zu 80% der Schweine aus der Massentierhaltung Merkmale degenerativer Gelenkläsionen an den großen diarthrodialen Gelenken aufweisen. Die Autoren beschreiben, dass es zu plastischen Veränderungen vorwiegend am Femurkopf in Form einer lateralen Abflachung und Verschmälerung kommen kann; auch der Talus zeigt häufig (in 70% der Fälle bilateral, symmetrisch) pathologische Verformungen durch eine mediale Abflachung. Des Weiteren zeigt Reiland das makroskopische Vorliegen symmetrischer Läsionen am Knorpel in Form von Einfältelungen und Erosionen.

Nielsen bestätigt 1973 die makroskopischen Invaginationen an der Knorpeloberfläche, kann aber zusätzlich degenerative Veränderungen am subchondralen Knochen nachweisen, hier insbesondere den fibrösen Ersatz des Knochens und Exkavationen an selbigem²⁷.

Genauere Analysen der Phänomene erfolgen durch Thurley et al bereits 1965, der histologisch proliferative Läsionen des Knorpels mit der Ausbildung von „Brutkapseln“ im Knorpel und dem Kollaps des subchondralen Knochens beschreibt⁴¹.

Histologische Abweichungen präsentieren Ljunggren, Reiland et al in den tiefen Knorpelschichten in Form degenerativer Veränderungen mit verdichtetem Knorpelgewebe, Fissuren und der Ausbildung von Rissen im Knorpel³¹.

Diese ersten histologischen Ergebnisse können von anderen Arbeitsgruppen bestätigt und ergänzt werden. Diverse Theorien über die Entstehung und Progression der histologischen Veränderungen werden über die Zeit diskutiert.

Grondalen beschreibt aufgrund seiner großen Studien ausführlich die histologischen Veränderungen bei der *Leg weakness*. Auch er zeigt das Auftreten von Spalten

(oberflächenparallel) im Knorpel, die Existenz von „Brutkapseln“ mit teilweise fibrösem Ersatzgewebe, Knorpelverdickungen und längerstreckige Abhebungen des Knorpels sowohl vom Knochen, als auch direkt unterhalb der Knorpeloberfläche.

Reiland, der ebenfalls diese histologischen Phänomene untersuchte, beschreibt die Risse und Knorpelabhebungen als Frühstadium der O. D.. Das in den Fissuren teilweise abgelagerte acidophile Material deutet er als nekrotischen Knorpel. Generell macht er eine mangelnde Diffusion in dem, seiner Meinung nach, zu schnell gewachsenen Knorpel für die Entstehung der O. D.-typischen Veränderungen verantwortlich. Auch zystenähnliche Strukturen und einspriessende Kapillaren sollen Zeichen der Pathologie des Knorpelgewebes sein ³¹.

Es ist auch Hill der zeigt, dass Kapillaren bei wachsenden Schweinen auch in gesundem Knorpel vorkommen können. Dass die Knorpelkanäle teilweise mit Endothel ausgekleidet sind, Venolen, Kapillaren oder Lymphgefäße enthalten und teilweise von Bindegewebe ummantelt sind, geht ebenfalls auf seine Untersuchungen zurück ¹².

Die histologischen Veränderungen finden sich bei einem Großteil der Jungschweine bereits ab dem 1. Lebensstage ¹², häufen sich zwischen 6. und 12. Lebensmonat ³¹. Ab dem 1. Lebensjahr sind die histologischen Veränderungen meist nur noch als Areale der Defektreparatur, bzw. Arthrose anzutreffen ^{10, 31}. Dabei ist festzuhalten, dass von der Erkrankung betroffene Tiere wegen der daraus resultierenden *leg weakness* in der Regel aus der Herde aussortiert und geschlachtet werden, so dass das verminderte Auftreten der Erkrankung im höheren Lebensalter auch durchaus auf diese Tatsache zurückzuführen ist.

1994 fasst die Arbeitsgruppe um Wardale die Ergebnisse nochmals zusammen und betrachtet auch erstmals die Kollagenverteilung im erkrankten osteochondrotischen Knorpel.

Nach ihrer Meinung sind zwei Faktoren für die Krankheitsentstehung von besonderer Wichtigkeit: Die Mechanik und die Genetik.

Da Hill et al ja bereits zeigten, dass es bei vielen Tieren trotz vorhandener Läsionen nicht zum Ausbruch der Erkrankung kommt, vermuten sie jetzt Traumata oder Infektion als Ursache für die Symptomatik der O. D.. Insgesamt betrachten sie die O. D. als Folge einer Störung in den *Crosslinks* zwischen den Kollagenen im Knorpel.

Bei der Untersuchung des makroskopisch veränderten Femurknorpels eines 5 Monate alten Schweines, welches klinisch bereits das Phänomen der *leg weakness* gezeigt hatte, weisen sie eine Erhöhung des Kollagen Typ I-Gehaltes und eine Abnahme von Kollagen Typ II, IX und XI in Osteochondrosearealen nach. Außerdem können sie mittels Western-Blot eine leichte Anhäufung von Kollagen Typ X nachweisen ⁴⁴.

1.2 Zielsetzung der Arbeit

Wie bereits erwähnt, ist die definitive Ätiologie der Osteochondrosis dissecans (O. D.) weder beim Menschen noch beim Mastschwein bekannt.

Zur weiteren Erforschung der Ätiologie bedürfte es also eines Spontanmodells. Das Schwein ist aufgrund seines dem Menschen ähnlichen Knorpelaufbaus prinzipiell als Modell geeignet¹³

Jedoch aufgrund der o. g. mannigfaltigen Einflussfaktoren durch die Mast erscheint das Mastschwein eher ungeeignet als ein solches Modell.

Dahingegen scheinen Läufer, also Jungschweine, die nicht den o. g. Einflussfaktoren einer Mast ausgesetzt waren, geeignet für die Erforschung der Ätiologie der O. D..

In dieser Arbeit soll nun überprüft werden, ob sich der Läufer, der nicht aus der Massentierhaltung entspringt als Spontanmodell für die Erforschung der O. D. eignet.

Dazu wird es zuerst notwendig sein, aufzuzeigen, ob und in welcher Häufigkeit die untersuchten Läufer die bei Mastschweinen vorbeschriebenen Veränderungen im Sinne einer O. D. aufweisen. Dabei sollen zum einen die von den verschiedenen Arbeitsgruppen vorbeschriebenen histologischen / immunhistochemischen Veränderungen am Knorpelgewebe des Läufers dargestellt werden und in Zusammenschau analysiert werden.

Zum anderen werden die Untersuchungen genutzt das Kollagenverteilungsmuster an Pathologien *eines* Tieres (Läufer, der nicht aus der Massentierhaltung entspringt) in Zusammenschau zu erfassen und kritisch zu bewerten.

Des Weiteren wird das Verteilungsmuster von Kollagen X bei der O. D. aufgezeigt, da Kollagen X aufgrund seiner Anhäufung in der *tidemark*, dem bei der O. D. betroffenen Areal, zu einer Erhellung der Ätiologie der Erkrankung beitragen kann.

1.3 Der hyaline Gelenkknorpel

1.3.1 Die Entwicklung des hyalinen Gelenkknorpels

Hyaliner Gelenkknorpel ist mesenchymalen Ursprungs. Aus mesenchymalen Blastemen entwickeln sich Chondroblasten ¹⁹. Die Chondroblasten bilden bereits die Knorpelgrundsubstanzen, das heisst, die Extrazellulärmatrix (EZM) des hyalinen Gelenkknorpels.

Diese EZM besteht vorwiegend aus Wasser (65-80%), verschiedenen Typen Kollagen (10-30%) und Glykosaminglykanen (5-10%) ¹⁸. Weitere Bestandteile der Extrazellulärmatrix sind nicht-kollagene Proteine und eine geringe Anzahl Lipide.

Die Interzellulärmatrix wird unterschieden in perizelluläre (um die Chondrozyten gelegen), territoriale (in den Chondronen) und interterritoriale Matrix (zwischen den Chondronen). Diese Matrizen unterscheiden sich in ihrer biochemischen Zusammensetzung, insbesondere in Gehalt und Art der Proteoglykane ²³.

Durch Ausschütten der Knorpelmatrix bilden die Chondroblasten perizellulär gelegene Lakunen, in denen sie dann als Chondrozyten eingebettet sind. Das interstitielle Wachstum, also das Teilen eingeschlossener Knorpelzellen, führt zur Entstehung isogener Knorpelzellgruppen, den Chondronen ¹⁹.

1.3.2 Histomorphologie des hyalinen Gelenkknorpels

Hyaliner Gelenkknorpel findet sich an den Gelenkflächen der Knochen synovialer Gelenke. Dort schützt er den subchondralen Knochen vor starken Zug- und Druckkräften, sowie Abrieb und sorgt für eine dauerhaft geschmeidige Artikulation der Gelenkflächen²⁸.

Nach Kuettner et al (1999) zeigt hyaliner Gelenkknorpel im histologischen Aufbau eine Vierschichtung. In der obersten Schicht (Zone I) liegen abgeflachte, oberflächenparallele Knorpelzellen in Form eines *monolayers*, bedingt durch die Aneinanderreihung der relativ instabilen superfiziellen Einzelzellen¹⁸. Diese Zellanordnung gewährleistet eine glatte Oberfläche mit geringer Reibung während der Artikulation. Außerdem widersteht sie Dehnung, Druck und Abscherkräften. Somit werden die nachfolgenden Knorpelschichten geschützt. In der darunter liegenden Schicht (Zone II) befinden sich vereinzelt, transitional, im Übergang von der oberen zur unteren Schicht angeordnete, sich in der Regel nicht tangierende Chondrone. In der Tiefe (Zone III) finden sich radial angeordnete Knorpelsäulen und Knorpelzellnester am Übergang zur *tidemark* (Zone IV), diese fungiert als kalzifizierende Grenze zwischen Knorpel und Knochen⁴.

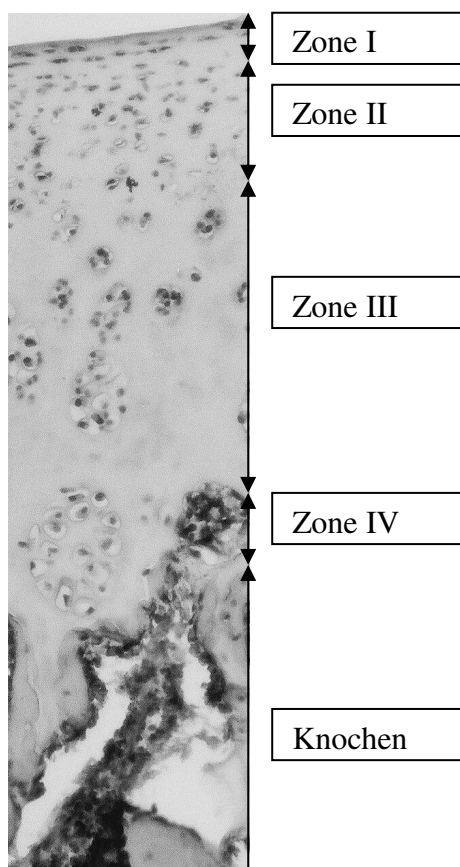


Abb. 1

Vierschichtung des Knorpelgewebes (mit angeschnittenem subchondralen Knochengewebe)

1.3.3 Stoffwechsel des hyalinen Gelenkknorpels

Die Unterschiede in den vier Schichten resultieren aus den verschiedenen Eigenschaften der Chondrozyten in den einzelnen Schichten. Sie unterscheiden sich in Morphologie, Stabilität und ihrem Metabolismus. So teilen sich beispielsweise die Chondrozyten in den tiefen Schichten schneller als in der oberflächlichen; außerdem produzieren die tiefer gelegenen Chondrozyten mehr Proteoglykane. Diese Eigenschaften der Chondrozyten erweisen sich auch in Isolationskultur konstant, so dass ein rein reaktives Verhalten auf mechanische Einflüsse in der jeweiligen Schicht ausgeschlossen werden kann³⁶.

Das Chondron stellt in den einzelnen Schichten eine anatomisch, physiologisch und mechanisch autonome Einheit dar, die dem Schutz des Chondrozyten in seinem Inneren, besonders gegen Zug und Druck dient. Dabei ist das Chondron von einer eigenen Kapsel umgeben und somit räumlich und stofflich von den Nachbarchondronen, z. B. in einer Knorpelsäule getrennt²⁸.

Zur Synthese von Matrixbestandteilen sind im, oft als bradytroph bezeichneten, hyalinen Gelenkknorpel die im Inneren der Chondrone gelegenen Chondrozyten befähigt. Die Versorgung der Chondrone erfolgt mittels Diffusion aus dem Gelenkspalt, da physiologischerweise eine Versorgung mit Blut- und Lymphgefäßen, sowie Nervenfasern beim Knorpel des Erwachsenen nicht besteht²⁸.

Nach Erlangen der Skelettreife ist die gesamte Knorpelmatrix, die ausschließlich von den Chondrozyten ausgeschüttet wird, von deren Vitalität abhängig, so dass z. B. das *Remodelling*, also Wiederaufbau und Reorganisation von geschädigtem Knorpelgewebe, durch Schädigung des einzelnen Chondrozyten als ein Pathogenitätsfaktor bei der Arthrose diskutiert wird²⁸.

1.3.4 Kollagenverteilung im hyalinen Gelenkknorpel

Die Kollagenverteilung im physiologischen hyalinen Gelenkknorpel zeigt ein typisches Verteilungsmuster: > 90% des Kollagens besteht aus Kollagen Typ II, das sich ubiquitär in der Extrazellulärmatrix befindet und funktionell vorwiegend der Formerhaltung und Stabilität des hyalinen Gelenkknorpels dient. Eng mit Kollagen Typ II ist das Kollagen Typ XI assoziiert, das sich zwischen die Kollagenfibrillen vom Typ II wickelt und somit wahrscheinlich zu deren Volumenerhaltung beiträgt. Die assoziierten Kollagene vom Typ II und XI finden sich vor allem perizellulär um die Chondrozyten im Chondron^{4, 18, 28, 30}.

Ebenfalls perizellulär und somit in Co-Lokalisation zum Kollagen Typ II ist Kollagen Typ IX lokalisiert, meist vernetzt mit Chondroitin-Sulfat^{28, 30}.

Als weiteres Kollagen im hyalinen Gelenkknorpel zeigt sich noch Kollagen Typ VI, das in seiner höchsten Konzentration direkt am Chondrozyten anzutreffen ist. Seine Konzentration nimmt über den perizellulären Bereich hin bis zum Kapselrand des Chondrons ab. In geringen Mengen kommt Kollagen Typ VI auch zwischen den Chondronkapseln des Säulenknorpels vor. Hier dient es vornehmlich der Adhäsion und Stabilisierung des Säulenknorpels^{28, 29, 44}.

Kollagen Typ X findet sich während des enchondralen Wachstums physiologisch in der Zone des hypertrophierten Knorpels, der Wachstumsregion des Knorpels. Nach Abschluss des Wachstums zeigen sich die höchsten Konzentrationen an Kollagen Typ X in der *tidemark*, der Zone des kalzifizierenden Knorpels am Übergang zum subchondralen Knochen. Unregelmäßig reichert sich Kollagen X auch in Zone I (der superfiziellen Schicht) des hyalinen Gelenkknorpels an, hier bevorzugt in den physikalisch belasteten Regionen.

Da, wie beim enchondralen Wachstum bereits angedeutet, Kollagen Typ X bevorzugt in Regionen erhöhten Umsatzes anzutreffen ist, findet man Kollagen Typ X auch in sekundären Wachstumszentren beim juvenilen Schwein und in den untergehenden Chondrozyten arthrotischen Knorpels⁸.

Kollagen Typ I ist in physiologischem Knorpel nicht vorhanden⁴. Ein Abbau von einmal in den Knorpel eingelagertem Kollagen I kann aufgrund der langen Halbwertszeit des Kollagens I während der Lebenszeit eines Säugetieres nicht erfolgen.

Der Gesamtgehalt des Kollagens im hyalinen Gelenkknorpel ist in der oberflächlichen Schicht am größten und fällt zur tiefen Schicht hin ab.

Hingegen ist die Produktion von Proteoglykanen durch die Chondrozyten in den tiefen Schichten, insbesondere der Schicht III, der Schicht oberhalb der *tidemark*, am höchsten und in der oberflächlichsten am niedrigsten¹⁸.