

## **9. Anhang**

### **9.1 Abkürzungsverzeichnis**

ca.	circa
cm	Zentimeter
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FCS	Fetales Kälberserum
g	Gravitationsbeschleunigung
GAG	Glykosaminoglykane
i.m.	intramuskulär
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
mg	Milligramm
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
MPa	Megapascal
MTT-Test	Methyl-Tetrazolium-Test
nK	nativer Knorpel
PBS	Phosphat Buffered Saline
P(G)LA	Poly(glykolid)-Laktid-Acid
P/S	Penicillin/Streptomycin
rpm	rotations per minute / Umdrehungen pro Minute
s.c.	subkutan
SS	adultes Schweineserum

## 9.2 Schrifttumsverzeichnis

1. Dennis JE, Haynesworth SE, Young RG, Caplan AI 1992 Osteogenesis in marrow-derived mesenchymal cell porous ceramic composites transplanted subcutaneously: effect of fibronectin and laminin on cell retention and rate of osteogenic expression. *Cell Transplant* 1(1):23-32.
2. Haynesworth SE, Goshima J, Goldberg VM, Caplan AI 1992 Characterization of cells with osteogenic potential from human marrow. *Bone* 13(1):81-8.
3. Prockop DJ 1997 Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 276(5309):71-4.
4. Solchaga LA, Cassiede P, Caplan AI 1998 Different response to osteo-inductive agents in bone marrow- and periosteum-derived cell preparations. *Acta Orthop Scand* 69(4):426-32.
5. Yoo JU, Barthel TS, Nishimura K, Solchaga L, Caplan AI, Goldberg VM, Johnstone B 1998 The chondrogenic potential of human bone-marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *J Bone Joint Surg Am* 80(12):1745-57.
6. Biotechnologie I 2002 Was ist Tissue Engineering.
7. Bujia J, Reitzel, Sittinger M 1995 [In vitro cultivation of cartilage tissue for reconstructive surgery: effect of L(+)-lactate and glycolate on cultivated human chondrocytes]. *Laryngorhinootologie* 74(3):183-7.
8. Vacanti CA, Kim W, Schloo B, Upton J, Vacanti JP 1994 Joint resurfacing with cartilage grown in situ from cell-polymer structures. *Am J Sports Med* 22(4):485-8.
9. Freed LE, Marquis JC, Nohria A, Emmanuel J, Mikos AG, Langer R 1993 Neocartilage formation in vitro and in vivo using cells cultured on synthetic biodegradable polymers. *J Biomed Mater Res* 27(1):11-23.
10. Haisch A, Schultz O, Perka C, Jahnke V, Burmester GR, Sittinger M 1996 [Tissue engineering of human cartilage tissue for reconstructive surgery using biocompatible resorbable fibrin gel and polymer carriers]. *Hno* 44(11):624-9.
11. Kamil SH, Kojima K, Vacanti MP, Bonassar LJ, Vacanti CA, Eavey RD 2003 In vitro tissue engineering to generate a human-sized auricle and nasal tip. *Laryngoscope* 113(1):90-4.
12. Britt JC, Park SS 1998 Autogenous tissue-engineered cartilage: evaluation as an implant material. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124(6):671-7.
13. Brent B 1992 Auricular repair with autogenous rib cartilage grafts: two decades of experience with 600 cases. *Plast Reconstr Surg* 90:335-74.
14. Koechlin N, Pisam M, Poujeol P, Tauc M, Rambourg A 1991 Conversion of a rabbit proximal convoluted tubule (PCT) into a cell monolayer: ultrastructural study of cell dedifferentiation and redifferentiation. *Eur J Cell Biol* 54(2):224-36.

15. Benya PD, Padilla SR, Nimni ME 1978 Independent regulation of collagen types by chondrocytes during the loss of differentiated function in culture. *Cell* 15(4):1313-21.
16. Layman DL, Sokoloff L, Miller EJ 1972 Collagen synthesis by articular in monolayer culture. *Exp Cell Res* 73(1):107-12.
17. von der Mark K, Gauss V, von der Mark H, Muller P 1977 Relationship between cell shape and type of collagen synthesised as chondrocytes lose their cartilage phenotype in culture. *Nature* 267(5611):531-2.
18. Benya PD, Shaffer JD 1982 Dedifferentiated chondrocytes reexpress the differentiated collagen phenotype when cultured in agarose gels. *Cell* 30(1):215-24.
19. Aulthouse AL, Beck M, Griffey E, Sanford J, Arden K, Machado MA, Horton WA 1989 Expression of the human chondrocyte phenotype in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol* 25(7):659-68.
20. Minuth WW, Kloth S, Majer V, Dermietzel R 1994 Growth of MDCK cells on non-transparent supports. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 30A(1):12-4.
21. Zuk A, Matlin KS, Hay ED 1989 Type I collagen gel induces Madin-Darby canine kidney cells to become fusiform in shape and lose apical-basal polarity. *J Cell Biol* 108(3):903-19.
22. Butor C, Davoust J 1992 Apical to basolateral surface area ratio and polarity of MDCK cells grown on different supports. *Exp Cell Res* 203(1):115-27.
23. Sittinger M, Bujia J, Minuth WW, Hammer C, Burmester GR 1994 Engineering of cartilage tissue using bioresorbable polymer carriers in perfusion culture. *Biomaterials* 15(6):451-6.
24. Bujia J, Sittinger M, Minuth WW, Hammer C, Burmester G, Kastenbauer E 1995 Engineering of cartilage tissue using bioresorbable polymer fleeces and perfusion culture. *Acta Otolaryngol* 115(2):307-10.
25. Minuth WW, Fietzek W, Kloth S, Aigner J, Herter P, Rockl W, Kubitza M, Stockl G, Dermietzel R 1993 Aldosterone modulates PNA binding cell isoforms within renal collecting duct epithelium. *Kidney Int* 44(3):537-44.
26. Kloth S, Ebenbeck C, Kubitza M, Schmidbauer A, Rockl W, Minuth WW 1995 Stimulation of renal microvascular development under organotypic culture conditions. *Faseb J* 9(10):963-7.
27. Lindl T 2003 *Zell- und Gewebekultur: Einführung in die Grundlagen sowie ausgewählte Methoden und Anwendungen*, Vol. 4., überarb. und erw. Spektrum, Akad. Verla., Heidelberg, Berlin, 79-83.
28. Gstraunthaler G 2003 Alternatives to the use of fetal bovine serum: serum-free cell culture. *Altex* 20(4):275-81.

29. Hauselmann HJ, Fernandes RJ, Mok SS 1994 Phenotypic stability of bovine articular chondrocytes after long-term culture in alginate beads. *J Cell Science* (107):17-27.
30. Shakibaei M, De Souza P 1997 Differentiation of mesenchymal limb bud cells to chondrocytes in alginate beads. *Cell Biol Int* 21(2):75-86.
31. Perka C, Spitzer RS, Lindenhayn K, Sittinger M, Schultz O 2000 Matrix-mixed culture: new methodology for chondrocyte culture and preparation of cartilage transplants. *J Biomed Mater Res* 49(3):305-11.
32. Paige KT, Cima LG, Yaremchuk MJ, Schloo BL, Vacanti JP, Vacanti CA 1996 De novo cartilage generation using calcium alginate-chondrocyte constructs. *Plast Reconstr Surg* 97(1):168-78; discussion 179-80.
33. Hutmacher DW 2000 Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials* 21(24):2529-43.
34. Hutmacher DW, Goh JC, Teoh SH 2001 An introduction to biodegradable materials for tissue engineering applications. *Ann Acad Med Singapore* 30(2):183-91.
35. Campoccia D, Hunt JA, Doherty PJ, Zhong SP, Callegaro L, Benedetti L, Williams DF 1993 Human neutrophil chemokinesis and polarization induced by hyaluronic acid derivatives. *Biomaterials* 14(15):1135-9.
36. Cortivo R, Brun P, Rastrelli A, Abatangelo G 1991 In vitro studies on biocompatibility of hyaluronic acid esters. *Biomaterials* 12(8):727-30.
37. Sokoloff L 1976 Articular chondrocytes in culture: matrix production and hormonal effects. *Arthritis Rheum* 19 Suppl 3:426-9.
38. Wiebkin OW, Muir H 1977 Synthesis of proteoglycans by suspension and monolayer cultures of adult chondrocytes and de novo cartilage nodules-the effect of hyaluronic acid. *J Cell Sci* 27:199-211.
39. Gibson GJ, Schor SL, Grant ME 1982 Effects of matrix macromolecules on chondrocyte gene expression: synthesis of a low molecular weight collagen species by cells cultured within collagen gels. *J Cell Biol* 93(3):767-74.
40. Malesud CJ 1993 The role of growth factors in cartilage metabolism. *Rheum Dis Clin North Am* 19(3):569-80.
41. Elves MW 1974 A study of the transplantation antigens on chondrocytes from articular cartilage. *J Bone Joint Surg Br* 56(1):178-85.
42. Alsalameh S, Jahn B, Krause A, Kalden JR, Burmester GR 1991 Antigenicity and accessory cell function of human articular chondrocytes. *J Rheumatol* 18(3):414-21.
43. Seidl RO, Todt I, Ernst A 2000 [Reconstruction of traumatic skull base defects with alloplastic, resorbable fleece]. *Hno* 48(10):753-7.

44. Homicz MR, Chia SH, Schumacher BL, Masuda K, Thonar EJ, Sah RL, Watson D 2003 Human Septal Chondrocyte. Redifferentiation in Alginate, Polyglycolic Acid Scaffold and Monolayer Culture. *Laryngoscope* (113):25-32.
45. Saller U, Holste J 1991 ETHISORB - ein neues resorbierbares Implantat für die Chirurgie, Sonderdruck aus Ethicon OP Forum, Heft 148, Norderstedt.
46. Park SS, Ward MJ 1995 Tissue-engineered cartilage for implantation and grafting. *Facial Plast Surg* 11(4):278-83.
47. Mooney DJ, Mazzoni CL, Breuer C, McNamara K, Hern D, Vacanti JP, Langer R 1996 Stabilized polyglycolic acid fibre-based tubes for tissue engineering. *Biomaterials* 17(2):115-24.
48. Puelacher WC, Vacanti JP, Ferraro NF, Schloo B, Vacanti CA 1996 Femoral shaft reconstruction using tissue-engineered growth of bone. *Int J Oral Maxillofac Surg* 25(3):223-8.
49. Grande DA, Halberstadt C, Naughton G, Schwartz R, Manji R 1997 Evaluation of matrix scaffolds for tissue engineering of articular cartilage grafts. *J Biomed Mater Res* 34(2):211-20.
50. Freed LE, Hollander AP, Martin I, Barry JR, Langer R, Vunjak-Novakovic G 1998 Chondrogenesis in a cell-polymer-bioreactor system. *Exp Cell Res* 240(1):58-65.
51. Cao Y, Rodriguez A, Vacanti M, Ibarra C, Arevalo C, Vacanti CA 1998 Comparative study of the use of poly(glycolic acid), calcium alginate and pluronics in the engineering of autologous porcine cartilage. *J Biomater Sci Polym Ed* 9(5):475-87.
52. Rotter N, Aigner J, Naumann A, Planck H, Hammer C, Burmester G, Sittinger M 1998 Cartilage reconstruction in head and neck surgery: comparison of resorbable polymer scaffolds for tissue engineering of human septal cartilage. *J Biomed Mater Res* 42(3):347-56.
53. Rodriguez A, Cao YL, Ibarra C, Pap S, Vacanti M, Eavey RD, Vacanti CA 1999 Characteristics of cartilage engineered from human pediatric auricular cartilage. *Plast Reconstr Surg* 103(4):1111-9.
54. Haisch A, Klaring S, Groger A, Gebert C, Sittinger M 2002 A tissue-engineering model for the manufacture of auricular-shaped cartilage implants. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 259(6):316-21.
55. Barnewitz D, Evers A, Zimmermann J, Wilke I, Kaps C, Sittinger M 2003 [Tissue engineering: new treatment of cartilage alterations in degenerative joint diseases in horses--preliminary results of a long term study]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 116(3-4):157-61.
56. Haisch A, Wanjura F, Radke C, Leder-Johrens K, Groger A, Endres M, Klaering S, Loch A, Sittinger M 2004 Immunomodulation of tissue-engineered transplants: in

- vivo bone generation from methylprednisolone-stimulated chondrocytes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 261(4): 216-24
57. Shieh SJ, Terada S, Vacanti JP 2004 Tissue engineering auricular reconstruction: in vitro and in vivo studies. *Biomaterials* 25(9):1545-57.
58. Böstmann O, Hirvensalo E, Mäkinen J, Rokkanen P 1990 Foreign Body reactions to fracture fixation implants of biodegradable synthetic polymers. *J Bone Jt Surg* (72):592.
59. Bergsma EJ, Brujin W, Rozema FR, Bos RM, Boering D 1995 Late tissue response to poly(L-lactide) bone plates and screws. *Biomater* 16:25-31.
60. Kursawe M 1995 Untersuchungen zur Herstellung von teilkondensierten Ethoxy-Silanol-Fasern aus Sol-Vorstufen, Julius-Maximilians-Universität, Diplomarbeit, Würzburg.
61. Sebastian K 1995 *Glass Sci. Tech.* (68 C1):215.
62. Homminga GN, Buma P, Koot HW, van der Kraan PM, van den Berg WB 1993 Chondrocyte behavior in fibrin glue in vitro. *Acta Orthop Scand* 64(4):441-5.
63. Fortier LA, Lust G, Mohammed HO, Nixon AJ 1999 Coordinate upregulation of cartilage matrix synthesis in fibrin cultures supplemented with exogenous insulin-like growth factor-I. *J Orthop Res* 17(4):467-74.
64. Meinhart J, Fussenegger M, Hobling W 1999 Stabilization of fibrin-chondrocyte constructs for cartilage reconstruction. *Ann Plast Surg* 42(6):673-8.
65. Peretti GM, Bonassar LJ, Caruso EM, Randolph MA, Trahan CA, Zaleske DJ 1999 Biomechanical analysis of a chondrocyte-based repair model of articular cartilage. *Tissue Eng* 5(4):317-26.
66. Silverman RP, Passaretti D, Huang W, Randolph MA, Yaremchuk MJ 1999 Injectable tissue-engineered cartilage using a fibrin glue polymer. *Plast Reconstr Surg* 103(7):1809-18.
67. Buschmann MD, Gluzband YA, Grodzinsky AJ, Kimura JH, Hunziker EB 1992 Chondrocytes in agarose culture synthesize a mechanically functional extracellular matrix. *J Orthop Res* 10(6):745-58.
68. Buschmann MD, Gluzband YA, Grodzinsky AJ, Hunziker EB 1995 Mechanical compression modulates matrix biosynthesis in chondrocyte/agarose culture. *J Cell Sci* 108 ( Pt 4):1497-508.
69. Hauselmann HJ, Aydelotte MB, Schumacher BL, Kuettner KE, Gitelis SH, Thonar EJ 1992 Synthesis and turnover of proteoglycans by human and bovine adult articular chondrocytes cultured in alginate beads. *Matrix* 12(2):116-29.

70. van Susante JL, Buma P, van Osch GJ, Versleyen D, van der Kraan PM, van der Berg WB, Homminga GN 1995 Culture of chondrocytes in alginate and collagen carrier gels. *Acta Orthop Scand* 66(6):549-56.
71. van Susante JL, Buma P, van Beuningen HM, van den Berg WB, Veth RP 2000 Responsiveness of bovine chondrocytes to growth factors in medium with different serum concentrations. *J Orthop Res* 18(1):68-77.
72. van Osch GJ, van der Veen SW, Verwoerd-Verhoef HL 2001 In vitro redifferentiation of culture-expanded rabbit and human auricular chondrocytes for cartilage reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 107(2):433-40.
73. Kimura T, Yasui N, Ohsawa S, Ono K 1984 Chondrocytes embedded in collagen gels maintain cartilage phenotype during long-term cultures. *Clin Orthop* (186):231-9.
74. Wakitani S, Kimura T, Hirooka A, Ochi T, Yoneda M, Yasui N, Owaki H, Ono K 1989 Repair of rabbit articular surfaces with allograft chondrocytes embedded in collagen gel. *J Bone Joint Surg Br* 71(1):74-80.
75. Frenkel SR, Toolan B, Menche D, Pitman MI, Pachence JM 1997 Chondrocyte transplantation using a collagen bilayer matrix for cartilage repair. *J Bone Joint Surg Br* 79(5):831-6.
76. Weiser L, Bhargava M, Attia E, Torzilli PA 1999 Effect of serum and platelet-derived growth factor on chondrocytes grown in collagen gels. *Tissue Eng* 5(6):533-44.
77. Sims CD, Butler PE, Casanova R, Lee BT, Randolph MA, Lee WP, Vacanti CA, Yaremchuk MJ 1996 Injectable cartilage using polyethylene oxide polymer substrates. *Plast Reconstr Surg* 98(5):843-50.
78. Sims CD, Butler PE, Cao YL, Casanova R, Randolph MA, Black A, Vacanti CA, Yaremchuk MJ 1998 Tissue engineered neocartilage using plasma derived polymer substrates and chondrocytes. *Plast Reconstr Surg* 101(6):1580-5.
79. Arevalo-Silva CA, Cao Y, Vacanti M, Weng Y, Vacanti CA, Eavey RD 2000 Influence of growth factors on tissue-engineered pediatric elastic cartilage. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126(10):1234-8.
80. Robinson D, Halperin N, Nevo Z 1990 Regenerating hyaline cartilage in articular defects of old chickens using implants of embryonal chick chondrocytes embedded in a new natural delivery substance. *Calcif Tissue Int* 46(4):246-53.
81. Butnariu-Ephrat M, Robinson D, Mendes DG, Halperin N, Nevo Z 1996 Resurfacing of goat articular cartilage by chondrocytes derived from bone marrow. *Clin Orthop* (330):234-43.
82. Pavasant P, Shizari T, Underhill CB 1996 Hyaluronan contributes to the enlargement of hypertrophic lacunae in the growth plate. *J Cell Sci* 109 ( Pt 2):327-34.

83. Campoccia D, Doherty P, Radice M, Brun P, Abatangelo G, Williams DF 1998 Semisynthetic resorbable materials from hyaluronan esterification. *Biomaterials* 19(23):2101-27.
84. Solchaga LA, Dennis JE, Goldberg VM, Caplan AI 1999 Hyaluronic acid-based polymers as cell carriers for tissue-engineered repair of bone and cartilage. *J Orthop Res* 17(2):205-13.
85. Naumann A, Aigner J, Staudenmaier R, Seemann M, Bruening R, Englmeier KH, Kadedge G, Pavesio A, Kastenbauer E, Berghaus A 2003 Clinical aspects and strategy for biomaterial engineering of an auricle based on three-dimensional stereolithography. *Eur Arch Otorhinolaryngol*.
86. Puelacher WC, Kim SW, Vacanti JP, Schloo B, Mooney D, Vacanti CA 1994 Tissue-engineered growth of cartilage: the effect of varying the concentration of chondrocytes seeded onto synthetic polymer matrices. *Int J Oral Maxillofac Surg* 23(1):49-53.
87. Sittinger M, Reitzel D, Dauner M, Hierlemann H, Hammer C, Kastenbauer E, Planck H, Burmester GR, Bujia J 1996 Resorbable polyesters in cartilage engineering: affinity and biocompatibility of polymer fiber structures to chondrocytes. *J Biomed Mater Res* 33(2):57-63.
88. Vacanti CA, Upton J 1994 Tissue-engineered morphogenesis of cartilage and bone by means of cell transplantation using synthetic biodegradable polymer matrices. *Clin Plast Surg* 21(3):445-62.
89. Aigner J, Tegeler J, Hutzler P, Campoccia D, Pavesio A, Hammer C, Kastenbauer E, Naumann A 2000 Tissue Engineering von Knorpelgewebe mit einem nicht gewebten Biomaterial auf der Basis einer Hyaluronsäureverbindung. In: Meenen NM, Katzer A, Rueger JM (eds.) *Hefte zu Der Unfallchirurg*. Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg, 140-152.
90. Woisetschläger C 2000 Die Geschichte der Organtransplantation. Novartis Pharma GmbH Österreich ([www.novartispharma.at](http://www.novartispharma.at))
91. Ljunggren CA 1898 Von der Fähigkeit des Hautepithels, ausserhalb des Organismussein Leben zu behalten, mit Berücksichtigung der Transplantation. *Dt Z Ch* (47):608-15.
92. Witkowski JA 1983 Ross Harrison and the experimental analysis of nerve growth: the origins of tissue culture. In: Horder TJ, Witkowski JA, Wylie CC (eds.) *A history of embryology*. University Press, Cambridge, 149-77.
93. Koch S 1985 *Leben und Werk der Zellforscherin Rhoda Erdmann (1870 - 1935)*, Marburg.
94. Schneck P Rhoda Erdmann. Wegbereiterin der Zell- und Gewebezüchtung. GZG.
95. Smith A 1965 Survival of frozen chondrocytes isolated from cartilage of adult mammals. *Nature* 205:782-784.

96. Lipman JM, McDevitt CA, Sokoloff L 1983 Xenografts of articular chondrocytes in the nude mouse. *Calcif Tissue Int* 35(6):767-72.
97. Grande DA, Pitman MI, Peterson L, Menche D, Klein M 1989 The repair of experimentally produced defects in rabbit articular cartilage by autologous chondrocyte transplantation. *J Orthop Res* 7(2):208-18.
98. Cao Y, Vacanti JP, Paige KT, Upton J, Vacanti CA 1997 Transplantation of chondrocytes utilizing a polymer-cell construct to produce tissue-engineered cartilage in the shape of a human ear. *Plast Reconstr Surg* 100(2):297-302; discussion 303-4.
99. Hees H, Sinowatz F 1992 *Histologie. Kurzlehrbuch der Zytologie und mikroskopischen Anatomie, 2., völlig neu bearb. Aufl. ed.* Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 110-114.
100. Rohen JW, Luetjen-Drecoll E 1990 *Funktionelle Histologie: kurzgefaßtes Lehrbuch der Zytologie, Histologie und mikroskopischer Anatomie des Menschen nach funktionellen Gesichtspunkten.* Schattauer, Stuttgart; New York, 132-136.
101. Stevens A, Lowe J 1992 *Histologie.* VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim; Basel (Schweiz); Cambridge; New York, NY, 53.
102. Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG 1991 *Anatomie der Haustiere.* Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 15-24.
103. Bargmann W 1977 *Histologie und Mikroskopische Anatomie des Menschen, 7. Auflage ed.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 121, 219-222.
104. Buckwalter JA, Rosenberg LC, Hunziker EB 1990 *Artikular cartilage: Composition, structure, response to injury and methods of faciliating repair Articular cartilage and knee joint function.* Ewing, J.W., New York, 15-56.
105. Barone LM 1996 *Cultured autologous chondrocyte implantation for cartilage repair* Genzyme Tissue Repair, Cambridge; USA.
106. Tegeler J 2002 *Untersuchungen zum Verhalten gezüchteter humaner Knorpeltransplantate (in vitro und in vivo) auf einem Biomaterial auf der Basis von Hyaluronsäure, Dissertation, München.*
107. Hecker JM 2003 *Die Bedeutung des Komplementsystems bei hyperakuter und akut vaskulärer Abstoßungsreaktion nach discordanter Nieren-Xenotransplantation im Primatenmodell: Implikationen für Therapie und Prophylaxe, Dissertation, Hannover.*
108. Van Osch GJ, Van Der Veen SW, Burger EH, Verwoerd-Verhoef HL 2000 Chondrogenic potential of in vitro multiplied rabbit perichondrium cells cultured in alginate beads in defined medium. *Tissue Eng* 6(4):321-30.
109. Gibson T 1967 *Cartilage grafts.* In: Seifert KE, Geisendörfer R (eds.) *Transplantation von Organen und Geweben.* Thieme, Stuttgart, 203-10.

110. Alsalamah S, Mollenhauer J, Hain N, Stock KP, Kalden JR, Burmester GR 1990 Cellular immune response toward human articular chondrocytes. T cell reactivities against chondrocyte and fibroblast membranes in destructive joint diseases. *Arthritis Rheum* 33(10):1477-86.
111. Bujia J, Alsalamah S, Jerez R, Naumann A, Burmester G 1992 [Significance of immune reactions to cartilage tissue in use of cartilage transplants in nose surgery: detection of anti-collagen antibodies]. *Laryngorhinootologie* 71(9):472-6.
112. Westhues M, Federspil P 1970 [Antigenic action of cartilage. 3. Cartilage cells and basic substance and their antigenic action]. *Z Laryngol Rhinol Otol* 49(12):815-7.
113. Gedigk P, Helpap B 1990 Entzündung. In: Eder M, Gedigk P (eds.) *Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie*, 33., neubearb. Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg; New York; London; Paris; Tokyo, Honkong; Barcelona, 114-187.
114. Messow C, Hermanns W 1990 Entzündung. In: Schulz LC (ed.) *Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin*, 10. völlig neu bearb. Aufl. ed. Enke, Stuttgart, 275-311.
115. Scheithauer M, Riechelmann H 2003a Grundlagen der kutanen Wundheilung. *Laryngol Rhinol Otol* (82):31-35.
116. Scheithauer M, Riechelmann H 2003b Die gestörte kutane Wundheilung. *Laryngol Rhinol Otol* (83):36-39.
117. Colman RW, Habal M, Hollenberg NK, Birtch AG, Busch GJ 1976 Hyperacute renal allograft rejection in the primate. Therapeutic limitations of antiplatelet agents alone and combined with heparin. *Am J Pathol* 82(01):25-42.
118. Eitner F, Cui Y, Hudkins KL, Alpers CE 1998 Chemokine receptor (CXCR4) mRNA-expressing leukocytes are increased in human renal allograft rejection. *Transplantation* 66(11):1551-7.
119. Grau V, Gemsa D, Steiniger B, Garn H 1999 Time course of chemokine expression in acutely rejecting rat kidneys. *Transplant Proc* 31(3):1571.
120. Bach FH, Winkler H, Ferran C, Hancock WW, Robson SC 1996 Delayed xenograft rejection. *Immunol Today* 17(8):379-84.
121. Perper RJ, Najarian JS 1967 Experimental renal heterotransplantation. 3. Passive transfer of transplantation immunity. *Transplantation* 5(3):514-33.
122. Parker W, Saadi S, Lin SS, Holzkecht ZE, Bustos M, Platt JL 1996 Transplantation of discordant xenografts: a challenge revisited. *Immunol Today* 17(8):373-8.
123. Leventhal JR, John R, Fryer JP, Witson JC, Derlich JM, Remiszewski J, Dalmaso AP, Matas AJ, Bolman RM, 3rd 1995 Removal of baboon and human antiporcine IgG and IgM natural antibodies by immunoabsorption. Results of in vitro and in vivo studies. *Transplantation* 59(2):294-300.

124. Platt JL, Vercellotti GM, Dalmaso AP, Matas AJ, Bolman RM, Najarian JS, Bach FH 1990 Transplantation of discordant xenografts: a review of progress. *Immunol Today* 11(12):450-6; discussion 456-7.
125. Saadi S, Holzkecht RA, Patte CP, Stern DM, Platt JL 1995 Complement-mediated regulation of tissue factor activity in endothelium. *J Exp Med* 182(6):1807-14.
126. Siegel JB, Grey ST, Lesnikoski BA, Kopp CW, Soares M, Schulte am Esch J, 2nd, Bach FH, Robson SC 1997 Xenogeneic endothelial cells activate human prothrombin. *Transplantation* 64(6):888-96.
127. Neugebauer E, Bouillion S, Krämer M, Tiling T 1995 Glukokortikoide und traumatischer Schock. In: Allolio H, Benker G, Schulte HM (eds.) *Nebennieren und Streß: Von den Grundlagen zur Klinik*. Schattauer, Stuttgart; New York, pp S. 241-256.
128. Morris PJ, Chan L, French ME, Ting A 1982 Low dose oral prednisolone in renal transplantation. *Lancet* 1(8271):525-7.
129. Buttgerit F, Brand D, Burmester G-R 1995 Wirkungen der Glukokortikoide auf das zelluläre Immunsystem. In: Allolio H, Benker G, Schulte HM (eds.) *Nebennieren und Streß: Von den Grundlagen zur Klinik*. Schattauer, Stuttgart, New York, 51-60.
130. Kalden JR 1992 Glukokortikoide und Immunsystem. In: Fehm H, Lorenz B (eds.) *Glukokortikoide bei ausgewählten Indikationen: Gastroenterologie - Neurologie - Rheumatologie*. Vieweg, Braunschweig; Wiesbaden, 139-145.
131. Schmutzler W 1995 Rezeptor- und nichtrezeptorvermittelte Glukokortikoidwirkungen. In: Allolio H, Benker G, Schulte HM (eds.) *Nebennieren und Streß: Von den Grundlagen zur Klinik*. Schattauer, Stuttgart, New York, 19-26.
132. Heuser I 1995 Veränderungen des Hypophysären-adrenalen Systems im Alter und bei wiederholten Belastungen. In: Allolio H, Benker G, Schulte HM (eds.) *Nebennieren und Streß: Von den Grundlagen zur Klinik*. Schattauer, Stuttgart; New York, 159-166.
133. Reincke M, Lehmann R, Karl M, Winkelmann W, Allolio B 1995 Veränderungen der Nebennierenfunktion bei Schwerstkranken. In: Allolio H, Benker G, Schulte HM (eds.) *Nebennieren und Streß: Von den Grundlagen zur Klinik*. Schattauer, Stuttgart; New York, 189-200.
134. Behrend EN, Kemppainen RJ 1997 Glucocorticoid therapy. *Pharmakology, indications and complications*. *Vet. Clin. North Small Anim. Pract.* 27:187-213.
135. Ungemach FR 1994 Pharmakologische Beeinflussung von Entzündungen. In: Löscher W, Ungemach FR, Kroker R (eds.) *Grundlagen der Pharmakotherapie*. Paul Parey, Berlin; Hamburg, 325-342.
136. Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellstrom B 1999 Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation. *Transplantation* 67(9):1218-22.

137. Borel JF 1981 Cyclosporin-A--present experimental status. *Transplant Proc* 13(1 Pt 1):344-8.
138. Calne RY 1981 The development of immunosuppressive therapy. *Transplant Proc* 13(1 Suppl 1):44-9.
139. Baxter 2002 *Chirurgie und Wundmanagement*.
140. Gibson T, Davis WB 1955 Some further observations on the use of preserved animal cartilage. *Br J Plast Surg* 8(2):85-92.
141. Bujia J, Alsalameh S, Naumann A, Wilmes E, Sittinger M, Burmester GR 1994 Humoral immune response against minor collagens type IX and XI in patients with cartilage graft resorption after reconstructive surgery. *Ann Rheum Dis* 53(4):229-34.
142. Hammer C, Bujia J 1992 [Immunology of vital and preserved transplants]. *Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl* 1:3-26.
143. Bujia J 1995 [Culturing autologous cartilage tissue for reconstructive surgery: possibilities and limits]. *Laryngorhinootologie* 74(4):205-10.
144. Zimmermann B, Schröter-Kermani C, Schakibaei M, Merker HJ 1992 Chondrogenesis, cartilage maturation and transformation of chondrocytes in organoid culture of mouse limb bud mesodermal cells. *Eur. Arch. Biol.* 103:93-111.
145. Cima LG, Vacanti JP, Vacanti C, Ingber D, Mooney D, Langer R 1991 Tissue engineering by cell transplantation using degradable polymer substrates. *J Biomech Eng* 113(2):143-51.
146. Lattyak BV, Maas CS, Sykes JM 2003 Dorsal onlay cartilage autografts: comparing resorption in a rabbit model. *Arch Facial Plast Surg* 5(3):240-3.
147. Bujia J, Sittinger M, Pitzke P, Wilmes E, Hammer C 1993 Synthesis of human cartilage using organotypic cell culture. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 55(6):347-51.
148. Naumann A, Bujia J, Hammer C, Wilmes E 1994 [Autoantibodies against cartilage components: clinical relevance for reconstructive surgery in the area of the head and neck]. *Laryngorhinootologie* 73(5):253-7.
149. Vacanti CA, Langer R, Schloo B, Vacanti JP 1991 Synthetic polymers seeded with chondrocytes provide a template for new cartilage formation. *Plast Reconstr Surg* 88(5):753-9.
150. Wanjura F 2002 *Immunomodulation autologer Tissue-Engineering-Transplantate in vivo*, Dissertation, Berlin.
151. Saim AB, Cao Y, Weng Y, Chang CN, Vacanti MA, Vacanti CA, Eavey RD 2000 Engineering autogenous cartilage in the shape of a helix using an injectable hydrogel scaffold. *Laryngoscope* 110(10 Pt 1):1694-7.

152. Rotter N, Bonassar LJ, Tobias G, Lebl M, Roy AK, Vacanti CA 2001 Age dependence of cellular properties of human septal cartilage: implications for tissue engineering. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127(10):1248-52.
153. Franke RP, Dauer U, Müllners W, Fuhrmann R, Mittermayer C 1986 Stimulation des Wundverschlusses mit Fibrinkleber in Zellgewebeskulturen. In: Reifferscheid M (ed.) *Neue Techniken in der operativen Medizin*. Springer, Berlin.
154. Ciano PS, Colvin RB, Dvorak AM, McDonagh J, Dvorak HF 1986 Macrophage migration in fibrin gel matrices. *Lab Invest* 54(1):62-70.
155. Itay S, Abramovici A, Nevo Z 1987 Use of cultured embryonal chick epiphyseal chondrocytes as grafts for defects in chick articular cartilage. *Clin Orthop* 220:284-303.
156. Lambrecht JT, Klinger M 1988 Resorption von Fibrinkleber durch isolierte Knochenzellen. *medwelt*:3-6.
157. Pfluger H, Redl H 1982 [In vivo and in vitro degradation of fibrin adhesives (studies in rats)]. *Z Urol Nephrol* 75(1):25-30.
158. Krishnan LK, Vijayan Lal A, Uma Shankar PR, Mohanty M 2003 Fibrinolysis inhibitors adversely affect remodeling of tissues sealed with fibrin glue. *Biomaterials* 24(2):321-7.
159. Schlag G, Redl H, Turnher M, Dinges HP 1986 The importance of fibrin in wound repair. In: Schlag G, Redl H (eds.) *Fibrin sealant in operative medicine, Vol. 1. Otolaryngology*. Springer, Heidelberg.
160. Redl H, Schlag G, Dinges HP, Kuderna H, Seelich T 1982 Background and methods of fibrin sealing. In: Griffin GD, Gibbson JD, Plenk H (eds.) *Biomaterials*, New York; Wiley.
161. Fortier LA, Brofman PJ, Nixon AJ, Mohammed HO 1998 Disparate chondrocyte metabolism in three-dimensional fibrin cultures derived from autogenous or commercially manufactured fibrinogen. *Am J Vet Res* 59(4):514-20.
162. Mosesson MW, Sherry S 1966 The preparation and properties of human fibrinogen of relatively high solubility. *Biochemistry* 5(9):2829-35.
163. Kazal LA, Amsel S, Miller OP, Tocantins LM 1963 The Preparation and Some Properties of Fibrinogen Precipitated from Human Plasma by Glycine. *Proc Soc Exp Biol Med* 113:989-94.
164. Schulze-Tanzil G, de Souza P, Villegas Castrejon H, John T, Merker HJ, Scheid A, Shakibaei M 2002 Redifferentiation of dedifferentiated human chondrocytes in high-density cultures. *Cell Tissue Res* 308(3):371-9.
165. Klock G, Pfeffermann A, Ryser C, Grohn P, Kuttler B, Hahn HJ, Zimmermann U 1997 Biocompatibility of mannuronic acid-rich alginates. *Biomaterials* 18(10):707-13.

166. Sittinger M, Braunling J, Kastenbauer E, Hammer C, Burmester G, Bujia J 1997 [Proliferative potential of nasal septum chondrocytes for in vitro culture of cartilage transplants]. *Laryngorhinootologie* 76(2):96-100.
167. Martin I, Vunjak-Novakovic G, Yang J, Langer R, Freed LE 1999 Mammalian chondrocytes expanded in the presence of fibroblast growth factor 2 maintain the ability to differentiate and regenerate three-dimensional cartilaginous tissue. *Exp Cell Res* 253(2):681-8.
168. van Osch GJ, Marijnissen WJ, van der Veen SW, Verwoerd-Verhoef HL 2001 The potency of culture-expanded nasal septum chondrocytes for tissue engineering of cartilage. *Am J Rhinol* 15(3):187-92.
169. Shakibaei M 1995 Integrin expression on epiphyseal mouse chondrocytes in monolayer culture. *Histol Histopathol* 10(2):339-49.
170. Merker HJ, Gunther T, Kruger U 1978 Effect of 4-methylumbelliferyl-beta-D-xylopyranoside on the morphology of embryonic cartilage in limb bud cultures. *Teratology* 18(3):291-310.
171. Grundmann K, Zimmermann B, Barrach HJ, Merker HJ 1980 Behaviour of epiphyseal mouse chondrocyte populations in monolayer culture. Morphological and immunohistochemical studies. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 389(2):167-87.
172. Shakibaei M, Schroter-Kermani C, Merker HJ 1993 Matrix changes during long-term cultivation of cartilage (organoid or high-density cultures). *Histol Histopathol* 8(3):463-70.
173. Chacko S, Abbott J, Holtzer S, Holtzer H 1969 The loss of phenotypic traits by differentiated cells. VI. Behavior of the progeny of a single chondrocyte. *J Exp Med* 130(2):417-42.
174. Mayne R, Vail MS, Mayne PM, Miller EJ 1976 Changes in type of collagen synthesized as clones of chick chondrocytes grow and eventually lose division capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 73(5):1674-8.
175. Moskalewski S, Adamiec I, Golaszewska A 1979 Maturation of rabbit auricular chondrocytes grown in vitro in monolayer culture. *Am J Anat* 155(3):339-48.
176. Norby DP, Malesud CJ, Sokoloff L 1977 Differences in the collagen types synthesized by lapine articular chondrocytes in spinner and monolayer culture. *Arthritis Rheum* 20(2):709-16.
177. Denker AE, Haas AR, Nicoll SB, Tuan RS 1999 Chondrogenic differentiation of murine C3H10T1/2 multipotential mesenchymal cells: I. Stimulation by bone morphogenetic protein-2 in high-density micromass cultures. *Differentiation* 64(2):67-76.

178. Loty S, Foll C, Forest N, Sautier JM 2000 Association of enhanced expression of gap junctions with in vitro chondrogenic differentiation of rat nasal septal cartilage-released cells following their dedifferentiation and redifferentiation. *Arch Oral Biol* 45(10):843-56.
179. Paige KT, Cima LG, Yaremchuk MJ, Vacanti JP, Vacanti CA 1995 Injectable cartilage. *Plast Reconstr Surg* 96(6):1390-8; discussion 1399-400.
180. Park SS, Jin HR, Chi DH, Taylor RS 2004 Characteristics of tissue-engineered cartilage from human auricular chondrocytes. *Biomaterials* 25(12):2363-9.
181. Duda GN, Haisch A, Endres M, Gebert C, Schroeder D, Hoffmann JE, Sittinger M 2000 Mechanical quality of tissue engineered cartilage: results after 6 and 12 weeks in vivo. *J Biomed Mater Res* 53(6):673-7.
182. Enomoto-Iwamoto M, Iwamoto M, Mukudai Y, Kawakami Y, Nohno T, Higuchi Y, Takemoto S, Ohuchi H, Noji S, Kurisu K 1998 Bone morphogenetic protein signaling is required for maintenance of differentiated phenotype, control of proliferation, and hypertrophy in chondrocytes. *J Cell Biol* 140(2):409-18.
183. Healy C, Uwanogho D, Sharpe PT 1999 Regulation and role of Sox9 in cartilage formation. *Dev Dyn* 215(1):69-78.
184. Zehentner BK, Dony C, Burtscher H 1999 The transcription factor Sox9 is involved in BMP-2 signaling. *J Bone Miner Res* 14(10):1734-41.
185. Kulyk WM, Franklin JL, Hoffman LM 2000 Sox9 expression during chondrogenesis in micromass cultures of embryonic limb mesenchyme. *Exp Cell Res* 255(2):327-32.
186. Coutts RD, Amiel D, Woo SL, Woo YK, Akeson WH 1984 Technical aspects of perichondrial grafting in the rabbit. *Eur Surg Res* 16(5):322-8.
187. Upton J, Sohn SA, Glowacki J 1981 Neocartilage derived from transplanted perichondrium: what is it? *Plast Reconstr Surg* 68(2):166-74.
188. Hartig GK, Esclamado RM, Telian SA 1994 Comparison of the chondrogenic potential of free and vascularized perichondrium in the airway. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 103(1):9-15.
189. Diaz-Flores L, Gutierrez R, Gonzalez P, Varela H 1991 Inducible perivascular cells contribute to the neochondrogenesis in grafted perichondrium. *Anat Rec* 229(1):1-8.
190. Kastenbauer ER 1978 [Animal experiments about chondrogenesis in allogenic (homologous) auditory ossicles (author's transl)]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 57(2):110-4.
191. Kastenbauer ER 1983 [Preservation and application possibilities of allogenic (homologous) transplants in the ear, nose and throat region]. *HNO* 31(11):371-80.

192. Bulstra SK, Homminga GN, Buurman WA, Terwindt-Rouwenhorst E, van der Linden AJ 1990 The potential of adult human perichondrium to form hyalin cartilage in vitro. *J Orthop Res* 8(3):328-35.
193. Skoog T, Ohlsen L, Sohn SA 1972 Perichondrial potential for cartilagenous regeneration. *Scand J Plast Reconstr Surg* 6(2):123-5.
194. Yotsuyanagi T, Urushidate S, Watanabe M, Sawada Y 1999 Reconstructio of a three-dimensional structure using cartilage regenerated from the perichondrium of rabbits. *Plast Reconstr Surg* 103:1120-3.
195. Mikos A, Lyman M, Freed LE, Langer R 1993 Wetting of poly (L-lactid acid) and poly (DL-lactid-co-glycolidacid) foams for tissue culture. *Biomaterials* 15:55-58.
196. Haas AR, Tuan RS 1999 Chondrogenic differentiation of murine C3H10T1/2 multipotential mesenchymal cells: II. Stimulation by bone morphogenetic protein-2 requires modulation of N-cadherin expression and function. *Differentiation* 64(2):77-89.
197. Kuettner KE, Memoli VA, Pauli BU, Wrobel NC, Thonar EJ, Daniel JC 1982 Synthesis of cartilage matrix by mammalian chondrocytes in vitro. II. Maintenance of collagen and proteoglycan phenotype. *J Cell Biol* 93(3):751-7.
198. Vacanti CA, Vacanti JP 1994 Bone and cartilage reconstruction with tissue engineering approaches. *Otolaryngol Clin North Am* 27(1):263-76.
199. Solursh M, Reiter RS 1975 The enhancement of in vitro survival and chondrogenesis of limb bud cells by cartilage conditioned medium. *Dev Biol* 44(2):278-87.
200. Bruckner P, Horler I, Mendler M, Houze Y, Winterhalter KH, Eich-Bender SG, Spycher MA 1989 Induction and prevention of chondrocyte hypertrophy in culture. *J Cell Biol* 109(5):2537-45.
201. Tschan T, Hoerler I, Houze Y, Winterhalter KH, Richter C, Bruckner P 1990 Resting chondrocytes in culture survive without growth factors, but are sensitive to toxic oxygen metabolites. *J Cell Biol* 111(1):257-60.
202. Staindl O, Galvan O 1982 Zur Resorption des Fibrinklebers nach plastischen Operationen im Gesichtsbereich. Eine Untersuchung mit radioaktiven Isotopen. In: Cotta H, Braun A (eds.) *Fibrinkleber in Orthopädie und Traumatologie*. Thieme, Stuttgart, 11-14.
203. Keller J, Andreassen TT, Joyce F, Knudsen VE, Jorgensen PH, Lucht U 1985 Fixation of osteochondral fractures. Fibrin sealant tested in dogs. *Acta Orthop Scand* 56(4):323-6.
204. Arevalo-Silva CA, Cao Y, Weng Y, Vacanti M, Rodriguez A, Vacanti CA, Eavey RD 2001 The effect of fibroblast growth factor and transforming growth factor-beta on porcine chondrocytes and tissue-engineered autologous elastic cartilage. *Tissue Eng* 7(1):81-8.

205. Arevalo-Silva CA, Eavey RD, Cao Y, Vacanti M, Weng Y, Vacanti CA 2000 Internal support of tissue-engineered cartilage. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126(12):1448-52.

### 9.3 Publikationen

Barnewitz, D., Evers, A., Zimmermann, J., Wilke, I., Kaps, C., and Sittlinger, M., [Tissue engineering: new treatment of cartilage alterations in degenerative joint diseases in horses--preliminary results of a long term study], *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*, 116, 157-161 (2003).

## 9.4 Tabellen

**Tabelle 13:** Prednison (Decortin®)-Dosierung bei Schwein 2; Beginn am Tag der Implantation mit 1,0 mg/kg KGW, ausschleichende Therapie

Körpergewicht [kg]	Tag	Konzentration [mg/kg KG]	Dosierung pro Schwein [mg]
62,5	Implantation	1,0	62,5
63,0	1	1,0	62,5
63,6	2	1,0	62,5
64,0	3	1,0	62,5
64,5	4	1,0	62,5
65,0	5	1,0	62,5
65,5	6	0,9	62,5
66,9	7	0,9	62,5
66,5	8	0,9	62,5
67,1	9	0,9	62,5
67,5	10	0,9	62,5
68,0	11	0,9	62,5
68,5	12	0,9	62,5
69,0	13	0,9	62,5
69,5	14	0,9	62,5
70,0	15	0,75	52,5
70,5	16	0,75	52,5
71,0	17	0,75	52,5
71,4	18	0,75	52,5
72,0	19	0,5	35,0
72,5	20	0,5	35,0
73,0	21	0,5	35,0
73,6	22	0,5	35,0
74,0	23	0,25	17,5
74,5	24	0,25	17,5
75,2	25	0,25	17,5
75,5	26	0,25	17,5
76,1	27	0,1	7,5
76,5	28	0,1	7,5
77,0	29	0,1	7,5
77,5	30	0,1	7,5
77,9	31	0,1	7,5

## 9. Anhang

---

**Tabelle 14:** Prednison (Decortin®)-Dosierung bei Schwein 5; Beginn zwei Tage *prae implantationem*; 1,0 –1,1 mg/kg KGW pro Tag

Körpergewicht [kg]	Tag	Konzentration [mg/kg KGW]	Dosierung pro Schwein [mg]
ca. 42 kg	-2	> 1,0	50,0
	-1	> 1,0	50,0
41,2	Implantation	1,2	50,0
41,4	1	1,1	45,0
41,6	2	1,1	45,0
41,8	3	1,0	42,5
42,0	4	1,0	42,5
43,2	5	1,0	42,5
42,4	6	1,0	42,5
42,6	7	1,0	45,0
43,0	8	1,0	45,0
43,2	9	1,0	45,0
43,4	10	1,0	45,0
43,6	11	1,0	45,0
43,8	12	1,0	45,0
44,1	13	1,0	45,0
44,3	14	1,0	47,5
44,5	15	1,0	47,5
44,8	16	1,0	47,5
45,0	17	1,0	47,5
45,2	18	1,0	47,5
45,4	19	1,1	47,5
45,6	20	1,1	50,0
45,8	21	1,1	50,0
46,0	22	1,1	50,0
46,2	23	1,1	50,0
46,4	24	1,1	50,0
46,6	25	1,1	50,0
46,8	26	1,1	52,5
47,0	27	1,1	52,5
47,2	28	1,1	52,5
47,4	29	1,1	52,5
47,6	30	1,1	52,5
47,8	31	1,1	52,5

## 9. Anhang

---

**Tabelle 15:** Darstellung der histologischen Auswertung, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig, Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten.

Schwein 1, Ethisorb®, Fibrin und Chondrozyten

	Tag 3	Tag 8	Tag 16	Tag 31
chron. Entzündung	0,5	1	1,17	1
Floridität	1	1,5	1,5	0,83
Fibrose	0,5	2,5	1,67	2,17
Eosinophilie	1	2	1,5	1
Fremdkörperreaktion	0	1,67	2,33	1,5

**Tabelle 16:** Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig, Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten.

Schwein 1, Ethisorb® und Fibrin

	Tag 3	Tag 8	Tag 16	Tag 31
chron. Entzündung	0	1,33	0,83	1,5
Floridität	1	1,33	1,17	1
Fibrose	0,5	1,1	1,33	0,83
Eosinophilie	0,67	2,17	2	0,83
Fremdkörperreaktion	0	2	1,5	1,83

**Tabelle 17:** Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten.

Schwein 1 (Kontrolle): Fibrin und Chondrozyten

	Tag 3	Tag 8	Tag 16	Tag 31
chron. Entzündung	0	1	0,25	
Floridität	1	0,83	0,5	
Fibrose	0,33	1,67	2	1,67
Eosinophilie	1,17	1,17	0,25	0,5
Fremdkörperreaktion	0	1	0,25	1

**Tabelle 18:** Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig, Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten.

Schwein 2 (Cortison systemisch): Ethisorb®, Fibrin und Chondrozyten

	Tag 3	Tag 8	Tag 16	Tag 31
chron. Entzündung	1	1,83	1,25	1,5
Floridität	1	1,83	1	1
Fibrose	1	1,83	2	1,5
Eosinophilie	1	1,5	1	1,25
Fremdkörperreaktion	0	2	2,5	2,25

## 9. Anhang

---

**Tabelle 19:** Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten.

Schwein 2 (Cortison systemisch): Ethisorb® und Fibrin

	Tag 3	Tag 8	Tag 16	Tag 31
chron. Entzündung	1	1,83	1,5	1
Floridität	1,33	2,33	1,33	1
Fibrose	1,33	1,33	1,5	2,25
Eosinophilie	1,33	1,33	1,17	1
Fremdkörperreaktion	1,33	2,5	2,5	2,25

**Tabelle 20:** Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten.

Schwein 2 (Cortison systemisch): Fibrin und Chondrozyten

	Tag 3	Tag 8	Tag 16	Tag 31
chron. Entzündung	1,33	1,25	1	2
Floridität	1	1,5	1	1,5
Fibrose	1,17	1,5	2,75	2,5
Eosinophilie	1	2	1	1,5
Fremdkörperreaktion	0	2,5		2

**Tabelle 21:** Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten.

Schwein 3 (Cortison lokal): Ethisorb®, Fibrin und Chondrozyten

	Tag 3	Tag 8	Tag 16	Tag 30
chron. Entzündung	1	1,5	1	1
Floridität	1	1,16666	0,4	0
Fibrose	1,5	2,58333	2,1	2
Eosinophilie	1,6	1,83333	0,9	0,5
Fremdkörperreaktion	0	2,41666	1,5	3

**Tabelle 22:** Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten.

Schwein 3 (Cortison lokal): Ethisorb® und Fibrin

	Tag 3	Tag 8	Tag 16	Tag 30
chron. Entzündung	0,88	1,08	1	1
Floridität	1	0,67	0,5	0,25
Fibrose	1,63	2,91	2,33	1,5
Eosinophilie	0,88	2	0,75	0,63
Fremdkörperreaktion	0,88	2,25	2,88	2,5

**Tabelle 23:** : Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. Von Tag 31 lagen keine Präparate vor.

Schwein 3 (Cortison lokal): Fibrin und Chondrozyten

	Tag 3	Tag 8	Tag 16	Tag 31
chron. Entzündung	1	0,88	0	
Floridität	1	0,5	0	
Fibrose	1	2,75	2	
Eosinophilie	1,5	0,5	0,5	
Fremdkörperreaktion	0	2	2	

**Tabelle 24:** Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten.

Schwein 4 (Kontrolle): Kieselgelfasern, Fibrin und Chondrozyten

	Tag 3	Tag 8	Tag 16	Tag 31
chron. Entzündung	1	2,17	0,25	1,83
Floridität	1,5	1,33	1,75	1
Fibrose	0,5	1,83	1,42	1,5
Eosinophilie	0	1,83	0,8	1,92
Fremdkörperreaktion	0,25	1,67	0,2	2,58

**Tabelle 25:** Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten.

Schwein 4 (Kontrolle): Kieselgelfasern und Fibrin

	Tag 3	Tag 8	Tag 16	Tag 31
chron. Entzündung	0,7	1,5	2	2
Floridität	1	1,5	1,08	1
Fibrose	0,2	1,58	1,75	1,92
Eosinophilie	0	1,67	1,33	1,17
Fremdkörperreaktion	0,4	1	1,67	0,92

## 9. Anhang

**Tabelle 26:** Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten.

Schwein 4 (Kontrolle): Fibrin und Chondrozyten

	Tag 3	Tag 8	Tag 16	Tag 31
chron. Entzündung	0,92	1,67	2	2
Floridität	1,33	1	1	0,5
Fibrose	0,33	1,75	1,67	2
Eosinophilie	0	2,08	1,67	0
Fremdkörperreaktion	0	1,7	0,7	0

**Tabelle 27:** Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten.

Schwein 5 (Cortison systemisch): Kieselgelfasern, Fibrin und Chondrozyten

	Tag 3	Tag 8	Tag 16	Tag 31
chron. Entzündung	1,17	1,33	1,33	1,33
Floridität	1,17	1,83	1,33	0,67
Fibrose	0,67	1	1,83	1,67
Eosinophilie	0	1,33	1	0
Fremdkörperreaktion	0	1,5	0,9	0,5

**Tabelle 28:** Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten.

Schwein 5 (Cortison systemisch): Kieselgelfasern und Fibrin

	Tag 3	Tag 8	Tag 16	Tag 31
chron. Entzündung	1	1,83	1,42	1,58
Floridität	1,5	2,17	1,17	1
Fibrose	1	1,17	1,92	2,08
Eosinophilie	0	1,33	1,25	1,17
Fremdkörperreaktion	0	1,33	0,8	0,5

**Tabelle 29:** Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. Von Tag 31 lagen keine Präparate vor.

Schwein 5 (Cortison systemisch): Fibrin und Chondrozyten

	Tag 3	Tag 8	Tag 16	Tag 31
chron. Entzündung	0,5	1,33	1,58	
Floridität	0,83	1,33	1,33	
Fibrose	0,83	2,58	1,67	
Eosinophilie	0	0,67	1,67	
Fremdkörperreaktion	0	0,63	1,67	

**Tabelle 30:** Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. Von Tag 31 lagen keine Präparate vor.

Schwein 6 (Cortison lokal): Kieselgelfasern, Fibrin und Chondrozyten

	Tag 3	Tag 8	Tag 16	Tag 31
chron. Entzündung	0,33	1	2	1,33
Floridität	0,67	2,08	2	1,63
Fibrose	0,67	1,33	1,92	1,75
Eosinophilie	0	0,92	1,17	1
Fremdkörperreaktion	0	1,17	1,67	1,42

**Tabelle 31:** Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. Von Tag 31 lagen keine Präparate vor.

Schwein 6 (Cortison lokal): Kieselgelfasern und Fibrin

	Tag 3	Tag 8	Tag 16	Tag 31
chron. Entzündung	0,67	1	2	2
Floridität	1,33	1,83	1,5	1,5
Fibrose	1,25	2,5	1,5	1,5
Eosinophilie	0	1	1	1
Fremdkörperreaktion	0	2,7	1,8	1,8

**Tabelle 32:** Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. Von Tag 31 lagen keine Präparate vor.

Schwein 6 (Cortison lokal): Fibrin und Chondrozyten

	Tag 3	Tag 8	Tag 16	Tag 31
chron. Entzündung	0,5	1,33	1,33	2
Floridität	0,92	1,33	1,67	1
Fibrose	1	1,67	1,5	2,38
Eosinophilie	0	0,75	1,25	1
Fremdkörperreaktion	0	2,83	0,67	0

**Tabelle 33:** Schwein 1, Ethisorb®, Kontrolltier; Elektrolytwerte von Ablatio bis Tag 31

	<b>Leukozyten (G/l)</b>	<b>Lymphozyten (G/l)</b>	<b>Segmentkernige (G/l)</b>	<b>Stabkernige (G/l)</b>	<b>Eosinophile (G/l)</b>	<b>Basophile (G/l)</b>	<b>Monozyten (G/l)</b>
<b>normal</b>	<b>10 - 22</b>	<b>6 - 16</b>	<b>1 - 8,2</b>	<b>0 - 1,5</b>	<b>0 - 1,3</b>	<b>0 - 0,5</b>	<b>0 - 1</b>
Ablatio	---	---	---	---	---	---	---
d0	---	---	---	---	---	---	---
d3	12,8	9,37	3,15	0,06	0,06	0,00	0,19
d8	11,8	7,81	3,58	0,00	0,06	0,06	0,24
d16	12,0	9,72	2,04	0,00	0,00	0,12	0,12
d31	14,3	10,94	2,93	0,00	0,00	0,07	0,36

**Tabelle 34:** Schwein 2, Ethisorb®, Cortison systemisch; Elektrolytwerte von Ablatio bis Tag 31

	<b>Leukozyten (G/l)</b>	<b>Lymphozyten (G/l)</b>	<b>Segmentkernige (G/l)</b>	<b>Stabkernige (G/l)</b>	<b>Eosinophile (G/l)</b>	<b>Basophile (G/l)</b>	<b>Monozyten (G/l)</b>
<b>normal</b>	<b>10 - 22</b>	<b>6 - 16</b>	<b>1 - 8,2</b>	<b>0 - 1,5</b>	<b>0 - 1,3</b>	<b>0 - 0,5</b>	<b>0 - 1</b>
Ablatio	---	---	---	---	---	---	---
d0	18,1	14,30	3,80	0,00	0,00	0,00	0,00
d3	18,3	13,08	5,12	0,00	0,00	0,00	0,09
d8	21,9	8,30	12,13	0,98	0,00	0,00	0,55
d16	18,2	5,08	12,53	0,36	0,00	0,09	0,09
d31	15,3	11,23	3,82	0,08	0,00	0,15	0,00

**Tabelle 35:** Schwein 3, Ethisorb®, Cortison lokal; Elektrolytwerte von Ablatio bis Tag 30

	<b>Leukozyten (G/l)</b>	<b>Lymphozyten (G/l)</b>	<b>Segmentkernige (G/l)</b>	<b>Stabkernige (G/l)</b>	<b>Eosinophile (G/l)</b>	<b>Basophile (G/l)</b>	<b>Monozyten (G/l)</b>
<b>normal</b>	<b>10 - 22</b>	<b>6 - 16</b>	<b>1 - 8,2</b>	<b>0 - 1,5</b>	<b>0 - 1,3</b>	<b>0 - 0,5</b>	<b>0 - 1</b>
Ablatio	19,0	15,89	2,57	0,00	0,19	0,38	0,00
d0	11,5	8,42	2,35	0,06	0,06	0,23	0,11
d3	13,1	8,45	4,32	0,00	0,13	0,13	0,07
d8	11,4	8,55	2,62	0,06	0,06	0,06	0,00
d16	11,8	10,39	1,17	0,00	0,06	0,06	0,06
d30	8,7	6,44	2,09	0,04	0,00	0,04	0,09

**Tabelle 36:** Schwein 4, Kieselgelfaser, Kontrolltier; Elektrolytwerte von Ablatio bis Tag 31

	<b>Leuko- zyten (G/l)</b>	<b>Lympho- zyten (G/l)</b>	<b>Segment- kernige (G/l)</b>	<b>Stab- kernige (G/l)</b>	<b>Eosino- phile (G/l)</b>	<b>Baso- phile (G/l)</b>	<b>Mono- zyten (G/l)</b>
<b>normal</b>	<b>10 - 22</b>	<b>6 - 16</b>	<b>1 - 8,2</b>	<b>0 - 1,5</b>	<b>0 - 1,3</b>	<b>0 - 0,5</b>	<b>0 - 1</b>
1.Ablatio	26,3	8,93	16,67	0,13	0,00	0,13	0,39
2.Ablatio	23,7	6,50	15,49	0,95	0,00	0,12	0,59
d0	16,3	8,48	7,58	0,08	0,08	0,00	0,08
d3	19,8	8,22	11,19	0,30	0,00	0,10	0,00
d8	18,0	7,81	8,98	0,72	0,09	0,09	0,27
d16	14,8	5,82	8,10	0,59	0,07	0,07	0,07
d31	12,4	6,88	5,21	0,06	0,00	0,12	0,12

**Tabelle 37:** Schwein 5, Kieselgelfaser, Cortison systemisch; Elektrolytwerte von Ablatio bis Tag 31

	<b>Leuko- zyten (G/l)</b>	<b>Lympho- zyten (G/l)</b>	<b>Segment- kernige (G/l)</b>	<b>Stab- kernige (G/l)</b>	<b>Eosino- phile (G/l)</b>	<b>Baso- phile (G/l)</b>	<b>Mono- zyten (G/l)</b>
<b>normal</b>	<b>10 - 22</b>	<b>6 - 16</b>	<b>1 - 8,2</b>	<b>0 - 1,5</b>	<b>0 - 1,3</b>	<b>0 - 0,5</b>	<b>0 - 1</b>
Ablatio	15,8	10,95	5,04	0,16	0,39	0,08	0,08
d0	23,5	11,84	11,02	0,12	0,12	0,00	0,35
d3	22,5	7,99	13,95	0,34	0,11	0,00	0,11
d8	22,1	7,74	13,81	0,55	0,00	0,00	0,00
d16	23,3	7,44	15,11	0,58	0,00	0,00	0,12
d31	18,6	10,88	7,16	0,09	0,00	0,00	0,47

**Tabelle 38:** Schwein 6, Kieselgelfaser, Cortison lokal; Elektrolytwerte von Ablatio bis Tag 31

	<b>Leuko- zyten (G/l)</b>	<b>Lympho- zyten (G/l)</b>	<b>Segment- kernige (G/l)</b>	<b>Stab- kernige (G/l)</b>	<b>Eosino- phile (G/l)</b>	<b>Baso- phile (G/l)</b>	<b>Mono- zyten (G/l)</b>
<b>normal</b>	<b>10 - 22</b>	<b>6 - 16</b>	<b>1 - 8,2</b>	<b>0 - 1,5</b>	<b>0 - 1,3</b>	<b>0 - 0,5</b>	<b>0 - 1</b>
Ablatio	15,8	7,48	7,56	0,32	0,00	0,16	0,16
d0	11,0	7,81	2,75	0,11	0,11	0,11	0,11
d3	13,0	9,13	3,30	0,39	0,00	0,06	0,26
d8	11,7	7,14	3,86	0,18	0,23	0,23	0,12
d16	9,7	7,04	2,27	0,19	0,05	0,05	0,05
d31	7,4	5,62	1,51	0,00	0,00	0,18	0,04

## 9.5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prinzip des Tissue Engineerings (Quelle: Arbeitsgruppe TE der Charité Berlin)	2
Abbildung 2: Rhoda Erdmann (1870 – 1935).....	10
Abbildung 3: Schematische Darstellung des molekularen Aufbaus der Knorpelmatrix. Hyaluronsäure ist über spezielle Verbindungsproteine mit den Kernproteinen der Proteoglykane verbunden, deren Seitenketten hauptsächlich aus Chondroitinsulfat bestehen (nach Alberts, 1986).....	12
Abbildung 4: Elastischer Knorpel. Die elastischen Faserbündel (E) erscheinen als hellrot gefärbte, gebündelten Linien. HE-Färbung (101).....	14
Abbildung 5, A,B: Entzündungszellen in einem Granulationsgewebe bei komplikationsloser Wundheilung innerhalb eines vierwöchigen Zeitintervalls. Fibroblasten/-zyten — , Leukozyten ●—●, Monozyten --, Makrophagen --- , Lymphozyten/Plasmazellen --- . A: Die prozentuale Verteilung der Zellen; B: Änderung der Dichte der Entzündungszellen. Verminderung des entzündlichen Infiltrats bereits nach 10 Tagen. (Quelle: Helpap (1983), Die lokale Gewebsverbrennung, Springer).....	19
Abbildung 6: Brutschrank mit Zellverdau in Spinnerflaschen;.....	35
Abbildung 7: Anzahl der herzustellenden Transplantate pro Schwein.....	38
Abbildung 8: In einer 48-Well-Platte konstruierte Kieselgelfasertransplantate (links),.....	40
Abbildung 9: Zellbesiedeltes Ethisorb®-Transplantat, 100fache Vergrößerung.....	41
Abbildung 10: WV: Wundverschlüsse nach Einbringen der Implantate, nK: Implantationslokalisierung für nativen Knorpel im Schulterblattbereich.....	42
Abbildung 11: Schema der implantierten Transplantate, Versuchstiergruppe 1.....	43
Abbildung 12: Schwein 1, Explantat Tag 8; Ethisorb®-Fasern und Fibrinkleber; T: Transplantat, Z: rötliches Zentrum.....	52
Abbildung 13: Schwein 1, Explantat Tag 31; Ethisorb®-Fasern und Fibrinkleber; T: Transplantat, F: Fettgewebe.....	52
Abbildung 14, A bis C: Schwein 2, Ethisorb®-Fasern, Fibrinkleber und Chondrozyten; A: Tag 3; B: Tag 8; C: Tag 31; T: Transplantat, uG: umgebendes Gewebe.....	53
Abbildung 15: Schwein 2, Explantat Tag 31; Ethisorb®-Fasern und Fibrinkleber; T: Transplantat.....	53
Abbildung 16: Schwein 3, Explantat Tag 30; Ethisorb®-Fasern, Fibrinkleber und Chondrozyten; T: Transplantat.....	54
Abbildung 17: Schwein 5, Explantat Tag 16; Kieselgelfasern und Fibrinkleber; T: Transplantat; K: Kapsel, E: eiterähnliche, zähe, weißliche Masse.....	56
Abbildung 18: Schwein 5, Tag 31 <i>in situ</i> . Kieselgelfaser-Transplantat (T), umgeben von angeschnittener feiner, dunkelroter Kapsel; Wundverschluss-Knopfhefte von der Implantation (WV).....	56
Abbildung 19: Schwein 6, Explantat Tag 31; Kieselgelfasern, Fibrinkleber und Chondrozyten; K: Kapsel, T: Faserkonstrukt mit hellem Zentrum.....	57
Abbildung 20: Schwein 6, Explantat Tag 31; Kieselgelfasern und Fibrinkleber; K: Kapsel; T: mit Sekret durchsetztes Konstrukt.....	57
Abbildung 21: Schwein 6, Explantat Tag 31, Chondrozyten in Fibrinkleber; T: Transplantatlokalisierung, M: Muskulatur, F: Fettgewebe.....	58
Abbildung 22: Heterotrop transplantierte nativer Knorpel (nK), Explantation am Tag 31; Schwein 5, Ohrbasis.....	59

Abbildung 23: Graphische Darstellung der histologischen Beobachtungen bei den Ethisorb®-Fibrin-Chondrozyten-Explantaten bei Schwein 1 (Kontrolltier) über einen Zeitraum von 31 Tagen.....	61
Abbildung 24: Graphische Darstellung der histologischen Beobachtungen bei den Ethisorb®-Fibrin-Explantaten bei Schwein 1 (Kontrolltier) über einen Zeitraum von 31 Tagen ....	61
Abbildung 25: Graphische Darstellung der histologischen Beobachtungen bei den Fibrin-Chondrozyten-Explantaten bei Schwein 1 (Kontrolltier) über einen Zeitraum von 31 Tagen.....	62
Abbildung 26: Graphische Darstellung der histologischen Beobachtungen bei den Kieselgelfasern-Fibrin-Chondrozyten-Explantaten bei Schwein 4 über einen Zeitraum von 31 Tagen.....	63
Abbildung 27: Graphische Darstellung der histologischen Beobachtungen bei den Kieselgelfasern-Fibrin-Explantaten bei Schwein 4 über einen Zeitraum von 31 Tagen .	63
Abbildung 28: Graphische Darstellung der histologischen Beobachtungen bei den Fibrin-Chondrozyten-Explantaten bei Schwein 4 über einen Zeitraum von 31 Tagen.....	64
Abbildung 29: Graphische Darstellung der histologischen Beobachtungen bei den Ethisorb®-Fibrin-Chondrozyten-Explantaten bei Schwein 2 (Cortison systemisch) über einen Zeitraum von 31 Tagen .....	64
Abbildung 30: Graphische Darstellung der histologischen Beobachtungen bei den Ethisorb®-Fibrin-Explantaten bei Schwein 2 (Cortison systemisch) über einen Zeitraum von 31 Tagen.....	65
Abbildung 31: Graphische Darstellung der histologischen Beobachtungen bei den Fibrin-Chondrozyten-Explantaten bei Schwein 2 (Cortison systemisch) über einen Zeitraum von 31 Tagen; zu Tag 16, Fremdkörperreaktion, waren keine Angaben möglich.....	65
Abbildung 32: Graphische Darstellung der histologischen Beobachtungen bei den Kieselgelfasern-Fibrin-Chondrozyten-Explantaten bei Schwein 5 über einen Zeitraum von 31 Tagen.....	66
Abbildung 33: Graphische Darstellung der histologischen Beobachtungen bei den Kieselgelfasern-Fibrin-Explantaten bei Schwein 5 über einen Zeitraum von 31 Tagen .	66
Abbildung 34: Graphische Darstellung der histologischen Beobachtungen bei den Fibrin-Chondrozyten-Explantaten bei Schwein 5 über einen Zeitraum von 31 Tagen; zu den Explantaten an Tag 31 konnten keine Angaben gemacht werden. ....	67
Abbildung 35: Graphische Darstellung der histologischen Beobachtungen bei den Ethisorb®-Fibrin-Chondrozyten-Explantaten bei Schwein 3 (Cortison lokal) über einen Zeitraum von 30 Tagen.....	68
Abbildung 36: Graphische Darstellung der histologischen Beobachtungen bei den Ethisorb®-Fibrin-Explantaten bei Schwein 3 (Cortison lokal) über einen Zeitraum von 30 Tagen .	68
Abbildung 37: Graphische Darstellung der histologischen Beobachtungen bei den Fibrin-Chondrozyten-Explantaten bei Schwein 3 (Cortison lokal) über einen Zeitraum von 30 Tagen; zu den Explantaten an Tag 31 konnten keine Angaben gemacht werden.....	69
Abbildung 38: Graphische Darstellung der histologischen Beobachtungen bei den Kieselgelfasern-Fibrin-Explantaten bei Schwein 6 über einen Zeitraum von 31 Tagen .	70
Abbildung 39: Graphische Darstellung der histologischen Beobachtungen bei den Kieselgelfasern-Fibrin-Explantaten bei Schwein 6 über einen Zeitraum von 31 Tagen .	70
Abbildung 40: Graphische Darstellung der histologischen Beobachtungen bei den Fibrin-Chondrozyten-Explantaten bei Schwein 6 über einen Zeitraum von 31 Tagen.....	71
Abbildung 41: Schwein 2, Tag 8; Transplantat Ethisorb®-Fasern und Fibrinkleber, HE-Färbung, 2fache Vergrößerung; FRZ: Fremdkörperriesenzelle, S: Sequester, F: Ethisorb®-Faser, BG: Bindegewebe.....	74

Abbildung 42: Schwein 2, Tag 16; Transplantat Fibrinkleber und Chondrozyten, HE-Färbung, 10fache Vergrößerung; sich rosa darstellende Bindegewebszellen mit Zellkernen (blauviolett) .....	74
Abbildung 43: Schwein 3, Tag 16; Transplantat Ethisorb®-Fasern, Fibrinkleber und Chondrozyten, HE-Färbung, 10fache Vergrößerung; VK: Verkalkung, Fb: Fibrose .....	75
Abbildung 44: Schwein 5, Tag 3; Transplantat Fibrinkleber und Chondrozyten, HE-Färbung, 10fache Vergrößerung; aM: sich auflösende Matrix (Fibrinkleber) .....	76
Abbildung 45: Schwein 6, Tag 8; Transplantat Kieselgelfasern und Fibrinkleber, HE-Färbung, 10fache Vergrößerung; F: Kieselgelfasern, zrF: zellreiche Fibrose, L: Lymphozyten....	77
Abbildung 46: Schwein 6, Tag 3; Transplantat Fibrinkleber und Chondrozyten, HE-Färbung, 10fache Vergrößerung; pK: pyknotische Chondrozytenkerne .....	77
Abbildung 47 A und B: Schwein 4, Tag 3; Transplantat Kieselgelfasern, Fibrinkleber und Chondrozyten, Elastika-Färbung, A: 2fache Vergrößerung, B: 10fache Vergrößerung; FK: Faserkonstrukt, kFb: kapselartige Fibrose, FZ: Fettzellen, D: Drüsen, F: Kieselgelfasern .....	78
Abbildung 48: Schwein 5, Tag 3; Transplantat Fibrinkleber und Chondrozyten, Alcianblaufärbung, 10fache Vergrößerung; pk: pyknotische Chondrozytenkerne, FiK: Fibrinkleber .....	78
Abbildung 49: Schwein 6, Tag 8; Transplantat Kieselgelfasern und Fibrinkleber, Elastika-Färbung, 10fache Vergrößerung; F: Kieselgelfaser, Fb: Fibrose .....	79
Abbildung 50: Leukozytenkurven der verschiedenen Schweine. Ablatio auris bis Explantation Tag 31 .....	80
Abbildung 51: Segmentkernige neutrophile Granulozyten-Kurven der verschiedenen Schweine. Ablatio auris bis Explantation Tag 31 .....	80
Abbildung 52: Lymphozyten-Kurven der verschiedenen Schweine. Ablatio auris bis Explantation Tag 31 .....	81
Abbildung 53 A bis H: Amplifizierung der Chondrozyten mit zwei verschiedenen Serumzusätzen in der Monolayerkultur .....	82
Abbildung 54: Kieselgelfaser-Transplantat, Chondrozyten aus 4 Passage, 4 Wochen <i>in vitro</i> , Alcianblaufärbung, 10-fache Vergrößerung; blau sich darstellende im Untergang begriffene Knorpelinseln (Pfeile); Knorpelmatrix mit teils pyknotischen, teils vitalen Zellkernen .....	86
Abbildung 55: Kieselgelfaser-Transplantat, Chondrozyten aus 4. Passage, 4 Wochen <i>in vitro</i> , Elastikafärbung, 20-fache Vergrößerung; pK: pyknotische Zellkerne in vornehmlich untergegangener Knorpelmatrix .....	87
Abbildung 56, A-D: HE-Färbung; A: nativer Knorpel, 100fache Vergrößerung; B: <i>in vitro</i> Knorpel nach zehnmonatiger Kultivierung, 100fache Vergrößerung; C: nativer Knorpel, 400fache Vergrößerung; D: <i>in vitro</i> Knorpel nach zehnmonatiger Kultivierung, 400fache Vergrößerung; frM: Knorpelmatrix reich an elastischen Fasern, Ch: Chondron, faM: faserarme Knorpelmatrix, dZ: degenerierte Knorpelzelle .....	90
Abbildung 57, A, B: Konstrukt mit Zellen von Schwein, Tag 16 <i>in vitro</i> ; Transplantat Fibrinkleber und Chondrozyten, 4fache Vergrößerung; A: HE-Färbung, B: Alcianblaufärbung; blau: pyknotische Chondrozytenkerne .....	90

## 9.6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Therapie-Schema bei immunvermittelten Krankheiten (134) .....	25
Tabelle 2: Einteilung der Versuchstiere in zwei Gruppen nach der Unterscheidung der Trägermaterialien (Ethisorb® / Kieselgelfaser), nach gegebenenfalls erfolgter	

Immunmodulation und nach unterschiedlichen <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i> Bedingungen (verwendetes Fibrinogen, Vorkulturbedingungen, Lokalisationen) .....	27
Tabelle 3: Verweilzeiten der an die Ohrbasis und Schulter heterotrop transplantierten Knorpelstückchen im Tier .....	44
Tabelle 4: Übersicht der <i>in vitro</i> Untersuchung zum Einflusses von Fetalem Kälberserum (FCS) und adultem Schweineserum (SS) auf die Monolayerkultivierung von porcinen Ohrchondrocyten .....	48
Tabelle 5: Zahlen der isolierten Chondrozyten in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Schweins und vom Gewicht des präparierten Knorpels .....	50
Tabelle 6: Tabellarische Aufführung des makroskopischen Bildes der explantierten Transplantate in der Tierversuchsgruppe 2; Auffälligkeiten an den Explantationstagen 8, 16 und 30 bzw. 31 (Kapseldicke und Auftreten von Flüssigkeit); die mit „?“ ausgefüllten Felder kennzeichnen die nicht zweifelsfrei auszumachenden Transplantat- Lokalisationen; „-“ besagt, dass keine Kapsel- bzw. Flüssigkeitsbildung vorlag .....	59
Tabelle 7: Histologische Besonderheiten bei den Transplantaten aus der Versuchstiergruppe 1 (Schweine 1 bis 3); (...): die Phänomene, die nur in einem der drei identisch hergestellten Explantaten auftraten; „-“: nicht beobachtet .....	73
Tabelle 8: Histologische Besonderheiten bei den Transplantaten aus der Versuchstiergruppe 2 (Schweine 4 bis 6); (...): die Phänomene, die nur in einem der drei identisch hergestellten Explantaten auftraten; „-“: nicht beobachtet .....	76
Tabelle 9: <i>In vitro</i> Untersuchung des Einflusses von fetalem Kälberserum (FCS) und adultem Schweineserum (SS) auf die Monolayerkultivierung von porcinen Ohrchondrozyten. ....	84
Tabelle 10: Kieselgelfasern, Fibrinkleber und Chondrozyten. <i>In vitro</i> Kultivierung von Transplantaten bis zu 8 Wochen, deren Zellen aus der Ablatio auris, der 1., 2., 3. und 4. Passage stammen; „-“ nicht untersucht .....	85
Tabelle 11: Fibrinkleber und Chondrozyten. <i>In vitro</i> Kultivierung von Transplantaten bis zu 8 Wochen, deren Zellen aus der Ablatio auris, der 1., 2., 3. und 4. Passage stammen; Beurteilung der HE-Färbung; „-“ nicht untersucht .....	88
Tabelle 12: <i>In vitro</i> Kultivierung verschiedenr Transplantate parallel zur <i>in vivo</i> Studie .....	89
Tabelle 13: Prednison (Decortin®)-Dosierung bei Schwein 2; Beginn am Tag der Implantation mit 1,0 mg/kg KGW, ausschleichende Therapie .....	128
Tabelle 14: Prednison (Decortin®)-Dosierung bei Schwein 5; Beginn zwei Tage <i>prae</i> <i>implantationem</i> ; 1,0 –1,1 mg/kg KGW pro Tag .....	129
Tabelle 15: Darstellung der histologischen Auswertung, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig, Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. ....	130
Tabelle 16: Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig, Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. ....	130
Tabelle 17: Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. ....	130
Tabelle 18: Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig, Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. ....	130
Tabelle 19: Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. ....	131
Tabelle 20: Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. ....	131

Tabelle 21: Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. ....	131
Tabelle 22: Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. ....	131
Tabelle 23: : Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. Von Tag 31 lagen keine Präparate vor. ....	132
Tabelle 24: Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. ....	132
Tabelle 25: Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. ....	132
Tabelle 26: Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. ....	133
Tabelle 27: Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. ....	133
Tabelle 28: Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. ....	133
Tabelle 29: Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. Von Tag 31 lagen keine Präparate vor. ....	133
Tabelle 30: Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. Von Tag 31 lagen keine Präparate vor. ....	134
Tabelle 31: Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. Von Tag 31 lagen keine Präparate vor. ....	134
Tabelle 32: Darstellung der histologischen Bewertungen, HE-Färbung; Einteilung in Grade: 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; Durchschnittswerte aus den drei identisch hergestellten Konstrukten. Von Tag 31 lagen keine Präparate vor. ....	134
Tabelle 33: Schwein 1, Ethisorb®, Kontrolltier; Elektrolytwerte von Ablatio bis Tag 31....	135
Tabelle 34: Schwein 2, Ethisorb®, Cortison systemisch; Elektrolytwerte von Ablatio bis Tag 31.....	135
Tabelle 35: Schwein 3, Ethisorb®, Cortison lokal; Elektrolytwerte von Ablatio bis Tag 30	135
Tabelle 36: Schwein 4, Kieselgelfaser, Kontrolltier; Elektrolytwerte von Ablatio bis Tag 31 .....	136
Tabelle 37: Schwein 5, Kieselgelfaser, Cortison systemisch; Elektrolytwerte von Ablatio bis Tag 31.....	136
Tabelle 38: Schwein 6, Kieselgelfaser, Cortison lokal; Elektrolytwerte von Ablatio bis Tag 31 .....	136

## 9.7 Danksagung

Vielen Dank sage ich Herrn Prof. Dr. rer. nat. Michael F. G. Schmidt für die Vertretung der Doktorarbeit im Fachbereich, die Übernahme der damit verbundenen Arbeiten und die freundliche Betreuung.

Sehr herzlich möchte ich mich bedanken bei dem Oberarzt der HNO-Abteilung Dr. med. Andreas Haisch und dem Leiter der AG Tissue Engineering der Abteilung Rheumatologie PD Dr. rer. nat. Michael Sittinger für die Überlassung des interessanten Themas und die allzeit gewährte Unterstützung.

Mein ausdrücklicher Dank gilt dem Faunhofer Institut für Silikatforschung (und hier ganz besonders Herrn Walter Glaubitt für die gute und humorvolle Zusammenarbeit), der Firma Ethicon und der Firma Baxter für die Bereitstellung der Trägermaterialien.

Herzlich danke ich Frau Dr. med. Korinna Jöhrens-Leder, Prof Dr. med. Joannis Anagnostopoulos und Frau Sandra Meier für die Unterstützung bei den pathologischen Untersuchungen der Proben.

Mein Dank gilt außerdem dem Institut für Klinische Chemie (Herrn Dr. med. Rudolf Fitzner, Herrn Dr. med. Frank Holger Perschel und Frau Dr. rer. nat. Dr. med. Kathrin Schlatterer) und dem Institut für Mikrobiologie (Frau Dr. Jutta Wagner), die die Serumuntersuchungen vorgenommen bzw. mir bei den mikrobiologischen Kontrollen der Transplantate weitergeholfen haben.

Ferner möchte ich Frau Michaela Endres und Frau Johanna Golla Dank sagen für die geduldige und kompetente Einführung in die Zellkulturtechnik. Sie standen mir stets mit gutem Rat zur Seite. Ebenso sei Frau Jutta Düsterberg und Frau Heidrun Wolter gedankt, die jederzeit bereitwillig Auskunft gegeben haben bei logistischen Fragen.

Nicht zuletzt möchte ich dem unsere Schweine liebevoll betreuenden Team um Herrn Dr. med. vet. Matthias Ladeburg danken: Frau Raissa Stayszyk, Frau Petra Young-Schmid und Herrn Bernd Zimmermann.

Danke sage ich meinem Mitdoktoranden Marc Jehle für die unzähligen, oft unterhaltsamen gemeinsamen Stunden im OP und Labor.

Sehr, sehr dankbar bin ich Janine Bartel und Ulrike Marzahn für ihren unermüdlichen Einsatz an meiner Seite. Ohne sie wäre der Umfang dieser Arbeit nicht zu bewältigen gewesen. Sie

sind mir in meiner Zeit in Berlin zu Freundinnen geworden.

Ganz besonders möchte ich denjenigen ‚Dankeschön‘ sagen, die mich aufgemuntert und mir auch mal den Kopf zurecht gerückt haben, als ich mit Schwierigkeiten zu kämpfen hatte: Meinen Eltern Bernhard und Magda Evers, meinen Geschwistern Daniel und Julia, meinem Mann Dirk Becker und meinen Freundinnen Sabine Räthel und Kristin Prien.

### **9.8 Erklärung**

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Hilfe, nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Ottobrunn, den 17.12.2004

Anja Becker

## **9.9 Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name: Becker, geb. Evers  
Vorname: Anja  
Geburtsdatum: 25.08.1972  
Geburtsort: Hildesheim  
Familienstand: verheiratet

### **Schulbildung**

1979 – 1983 Grundschole Harsum  
1983 – 1992 Gymnasium Marienschule, Abschluss mit der  
Allgemeinen Hochschulreife

### **Berufsausbildung**

07/92 – 07/94 Ausbildung zur Tierarzhelferin in der Tierärztlichen  
Klinik Dr. H. Kosuch, Steyerberg

### **Studium**

10/94 – 12/99 Veterinärmedizin an der Tierärztlichen Hochschule  
Hannover, Abschluss mit dem Staatsexamen,  
Approbation am 01.01.2000

### **Berufstätigkeit**

02/00 – 11/01 Freie Mitarbeiterin als Tierärztin  
in der Tierklinik Partners, Wehr/Baden  
12/04 Unternehmensgründung (Tierärztlicher Telefonservice,  
www.tier-tel.de)

### **Promotion**

seit 01/2002 an der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus  
Benjamin Franklin bei Dr. Andreas Haisch, Oberarzt in der  
Abteilung für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten

