

## 2 Stand des Wissens

### 2.1 Anatomie und Physiologie des Gelenkknorpels

Hyaliner Knorpel ist ein hypozelluläres, nicht vaskularisiertes, nicht innerviertes und alymphatisches Stützgewebe. Diese biologischen Besonderheiten bedingen im Wesentlichen seine mangelnde Selbstheilungspotenz (Bruns J et al., 2000). Die Ernährung des Gelenkknorpels erfolgt mittels Diffusion durch die Synovialflüssigkeit oder durch die Markgefäße des unterlagerten Knochens (Burkhart A et al., 1999). Der Gelenkknorpel bedeckt die artikulierenden Knochenenden und sorgt für eine nahezu reibungsfreie Beweglichkeit der Gelenkanteile gegeneinander. Charakteristisch für Knorpel ist die Fähigkeit, bei Druck und Zug in Grenzen verformbar zu sein, aber beim Nachlassen der Kräfte wieder in seine Ausgangsform zurückzukehren (Junqueira L et al., 1986; Buckwalter J et al., 1998). Der Gelenkknorpel variiert innerhalb eines Gelenkes in seiner Dicke zwischen 1 und 5 mm (Burkhart A et al., 1999), ebenso in der Zelldichte und der Matrixzusammensetzung. Er unterscheidet sich aber auch zwischen den verschiedenen Gelenken einer Spezies und bei differenten Spezies (Buckwalter J et al., 1998).

Histologisch wird der Gelenkknorpel in vier Schichten eingeteilt:

- I) Die oberflächlich gelegene Superfizialschicht hat spindelförmige, abgeflachte Chondrozyten, die nahezu parallel zur Gelenkoberfläche liegen (Bruns J et al., 2000). Die tiefer gelegenen Chondrozyten synthetisieren die Matrix mit einem hohen Anteil von Kollagenfasern und einer niedrigen Proteoglykankonzentration (Martinek V, 2003). Die Kollagenfasern haben eine tangentiale Ausrichtung, weshalb diese Schicht auch Tangenzialzone genannt wird (Bruns J et al., 2000).
- II) In der darunter liegenden Intermediärzone nehmen die Zellen eine runde Struktur an und liegen in Gruppen zusammen. Der Gehalt an Proteoglykanen ist in dieser Zone höher als in der Superfizialschicht (Rudert M et al., 1998). Die Ausrichtung der Kollagenfasern wechselt von einem tangentialen Verlauf an der Gelenkoberfläche bis hin zu einem zum Knochen senkrechten Verlauf.
- III) Die Radiärzone ist die breiteste Schicht im hyalinen Knorpel mit in Längssäulen angeordneten runden Knorpelzellen, die von radiär verlaufenden Fasern umgeben werden (Bruns J et al., 2000). Die senkrecht verlaufenden Kollagenfasern tauchen in

die „Tidemark“ ein (Martinek V, 2003). Diese bildet die Grenze zwischen der nicht-kalzifizierten und kalzifizierten Matrix. Die Proteoglykankonzentration ist in dieser Schicht am höchsten und der Wassergehalt am niedrigsten.

- IV) In der Zone des mineralisierten Knorpels befinden sich untergehende Zellen mit wenig metabolischer Aktivität und Kalziumkristalle, die in die extrazelluläre Matrix eingelagert sind (Bruns J et al., 2000). Diese dünne Schicht trennt den hyalinen Knorpel vom subchondralen Knochen. Um die Integrität des Gewebes zu steigern, ist der Übergang zapfenförmig. Die senkrecht verlaufenden Kollagenfasern strahlen in den subchondralen Knochen ein und verleihen dieser Zone eine zusätzliche Stabilität (Martinek V, 2003) (Abb. 1).

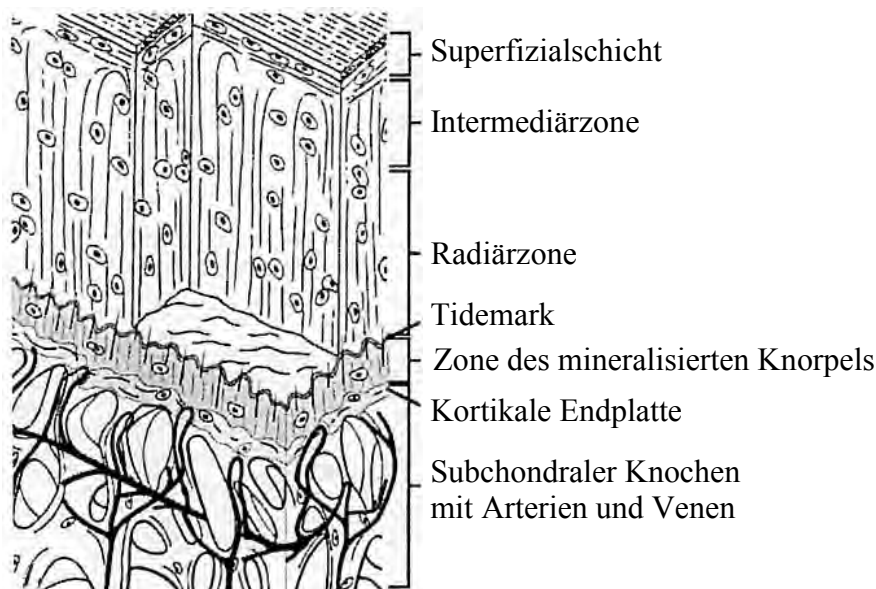


Abb. 1: Verschiedene Schichten des hyalinen Knorpels mit subchondralem Knochen und Gefäßen (Übernommen von Art. Subchondral Bone and Cartilage Disease, von Imhof H. et al, 2000)

### 2.1.1 Chondrozyten

Der einzige Zelltyp im hyalinen Gelenkknorpel ist der Chondrozyt. Von der Gelenkoberfläche bis zum subchondralen Knochen hin wechseln Dichte, Form und Ausrichtung der Knorpelzellen (Buckwalter J et al., 1988; Buckwalter J et al., 1998). In verschiedenen Zonen des hyalinen Knorpels sind Chondrozyten unterschiedlicher Größe, Form und metabolischer Aktivität vorzufinden (Buckwalter J et al., 1998). Die Chondrozyten sind in die Matrix eingebettet und machen einen Anteil von etwa 1-3% des Zellvolumens am Gesamtvolumen des hyalinen Knorpels aus (Bruns J et al., 2000). Sie sind die Stoffwechselzentrale des

Knorpels, da sie sowohl für die Synthese als auch für den Abbau von Kollagenen und Proteoglykanen zuständig sind (Rudert M et al., 1998). Nach Ulrich-Vinther ist der Stoffwechsel abhängig von verschiedenen Faktoren sowohl von der Zusammensetzung der umgebenden Matrix, den mechanischen Belastungen, den Verletzungen, dem Alter als auch von chemischen Substanzen, wie den Hormone, Wachstumsfaktoren und Zytokine (Ulrich-Vinther M et al., 2003). Der Knorpelstoffwechsel erfolgt vorwiegend anaerob (Rudert M et al., 1998). Hierfür stehen paraplasmatische Einschlüsse in Form von Glykogen und Liposomen als Energielieferanten zur Verfügung (Liebig H, 1999). Diese erhalten die Chondrozyten über die Synovialflüssigkeit und zum Teil auch aus den Gefäßen des Knochens (Rudert M et al., 1998). Die Chondrozyten junger Individuen proliferieren und teilen sich häufiger und zeigen eine hohe Matrixsyntheseleistung. Mit der Skelettreife nimmt die Anzahl der Zellteilungen unter normalen Umständen ab. Wahrscheinlich teilen sich die meisten Chondrozyten nicht mehr nach Abschluss des Skelettwachstums (Stockwell R, 1967; Mankin H, 1982). Ausgereifte Knorpelzellen sind über Jahrzehnte in der Lage, ihre Form, Position und Aktivität nicht zu ändern und somit den komplexen Aufbau des hyalinen Knorpels erfolgreich aufrecht zu erhalten (Buckwalter J et al., 1998). Nach Martinek (Martinek V, 2003) nimmt die Chondrozytenzahl im Alter ab, ebenso die metabolische Aktivität und die Reaktivität auf äußere Stimuli wie Wachstumsfaktoren.

### 2.1.2 Extrazelluläre Matrix

Der Begriff extrazelluläre Matrix (EZM) ist als die Gesamtheit aller Makromoleküle definiert, die in den Geweben den Raum zwischen den Zellen ausfüllen. Die EZM des hyalinen Knorpels besteht zu 60-70% aus Wasser und aus einem Netzwerk von strukturellen Makromolekülen, die dem Knorpelgewebe seine Form und Eigenschaften verleihen. Bei den organischen und anorganischen Bestandteilen der EZM handelt es sich vor allem um Kollagene (10-20%), Proteoglykane (5-7%), Proteine, Glykoproteine und Lipide (Martinek V, 2003). Zur geformten Interzellulärschubstanz des Gelenkknorpels zählen die Kollagenfasern, die Glykosaminoglykane sind die bedeutsamen Bestandteile der ungeformten Grundsubstanz (Liebig H, 1999). Die primäre Funktion der interterritorialen Matrix ist die Aufrechterhaltung der mechanischen Eigenschaften des Gewebes (Marlovits S et al., 2000). Die durch mechanische Belastung des Knorpels entstehenden Signale werden auf die Chondrozyten übertragen, die daraufhin ihre metabolische Aktivität ändern. Die Matrix dient als mechanischer Schutzfaktor der Chondrozyten vor äußeren Belastungen. Zusätzlich hilft sie

die Zellform und den Phänotyp aufrecht zu erhalten. Der Wassergehalt in der Matrix nimmt mit dem Alter ab (Martinek V, 2003).

### 2.1.3 Kollagene

Kollagene sind fibrilläre Proteine und gehören zu den Gerüsteiweißen. Die Chondrozyten synthetisieren Prokollagen innerhalb der Zellen. Die Kollagenmoleküle weisen eine tripelhelikale Struktur auf, welche sich aus drei Polypeptidketten, den so genannten  $\alpha$ -Ketten zusammensetzen. Die verschiedenen Kollagenmoleküle unterscheiden sich in der Aminosäuresequenz der einzelnen  $\alpha$ -Ketten. Extrazellulär werden die terminalen Peptidgruppen durch eine Prokollagenpeptidase abgespalten. Die verkürzte Tripelhelix wird als Tropokollagen bezeichnet (Liebig H, 1999). Das Tropokollagen von Kollagen Typ II besteht aus drei gleichen  $\alpha$ -Aminosäureketten, die zu einer Tripelhelix formiert sind.

Der Gelenkknorpel enthält zahlreiche genetisch unterschiedliche Kollagentypen II, VI, IX, X und XI, wobei Kollagen Typ II als Hauptkomponente der Kollagenfibrillen einen Anteil von 90-95% hat. In der Umgebung von Chondrozyten wird hauptsächlich Kollagen Typ VI nachgewiesen und spielt eine Rolle bei der Verbindung zwischen den Zellen und der extrazellulären Matrix. An den Quervernetzungen sind die Kollagentypen IX und XI beteiligt und tragen somit zu einer Stabilisierung im Kollagengerüst des Knorpels bei (Martinek V, 2003). Kollagen Typ IX weist Unterbrechungen in der Tripelhelix auf und befindet sich auf der Oberfläche von Fibrillen. Es wird deshalb auch als fibrillen-assoziiertes Kollagen bezeichnet. Kollagen Typ XI bildet den Kern der Kollagenfibrillen und ist über spezielle kovalente Bindungen an Kollagen Typ II gebunden. Zusätzlich besitzt es eine intermediäre Stellung zwischen Kollagenfasern und Proteoglykanen (Burkhart A et al., 1999). Kollagen X kommt in der Zone des mineralisierten Knorpels vor und dient der Knorpelmineralisierung (Martinek V, 2003). Die Größe der Kollagenfibrillen variiert in Abhängigkeit von der Knorpelzone (Rudert M et al., 1998). Die Kollagenfibrillen sind wenig biegungsfest, aber sehr zugfest. Sie dehnen sich bei maximalem Zug nur um 5% aus (Löffler K, 1994). Nach Martinek (Martinek V, 2003) wird der Durchmesser der Kollagenfibrillen im Alter größer und auch die Kollagenvernetzungen nehmen zu, dennoch kommt es zur Abnahme der Steifigkeit und Festigkeit des hyalinen Knorpels.

Kollagen Typ I ist der häufigste Kollagentyp des menschlichen Körpers und kommt unter anderem im Knochen, wo er von Osteoblasten produziert wird, und im Faserknorpel vor. Für

den Faserknorpel sind dichte unregelmäßige Kollagenfaserbündel, zwischen denen einzelne Chondrozyten oder kleine isogene Chondrozytengruppen liegen, charakteristisch. Nach Druck- und Zugbelastung sind die Kollagenfaserbündel ausgerichtet. Dadurch, dass sich Fibroblasten zu Chondrozyten differenzieren, entwickelt sich aus dichtem Bindegewebe Faserknorpel (Junqueira L et al., 1986).

#### 2.1.4 Proteoglykane

Proteoglykane bestehen aus Glykosaminoglykan-Ketten, die kovalent an einem Proteinkern (Core-Protein) gebunden sind. Im hyalinen Knorpel können mehrere Proteoglykanmonomere über Verbindungsproteine (Link-Protein) an Hyaluronsäure gebunden werden, so dass komplexe Proteoglykanpolymere entstehen (Abb. 2). Bei den Glykosaminoglykanen handelt es sich um unverzweigte Polysaccharidketten, die aus sich wiederholenden Disaccharid-Einheiten aufgebaut sind. Im hyalinen Knorpel besteht der Polysaccharid-Anteil vorwiegend aus den Glykosaminoglykanen Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat und Keratansulfat. Aggrekan ist das am häufigsten im Gelenkknorpel vorhandene Proteoglykan, das einen hohen Anteil an Chondroitinsulfat- und Keratansulfatseitenketten hat (Hardingham T et al., 1992). Die Glykosaminoglykane sind stark sulfatiert oder carboxyliert und wirken dadurch als Poly-Anionen. Deshalb sind sie in der Lage, große Mengen Wasser zu binden. Durch diese Eigenschaft tragen sie wesentlich zur Gestaltung des Milieus der Interzellularsubstanz bei (Löffler K, 1994) und sorgen für die Druckelastizität des Knorpels (Rudert M et al., 1998). Nicht nur die Fähigkeit der Glykosaminoglykane, Wasser zu binden, sondern auch die ladungsabhängigen Abstoßungen der Disaccharide bewirken einen beträchtlichen osmotischen Quellungsdruck, der für die Abfederung der auf den Knorpel einwirkenden Druckkräfte verantwortlich ist.

Die Proteoglykane im hyalinen Knorpel werden durch die Rahmenkonstruktion der Kollagene komprimiert und deshalb nur teilweise hydratisiert. Bei Kompression tritt interstitielle Flüssigkeit aus der permeablen Kollagen-Proteoglykanmatrix aus, während beim Fehlen einer mechanischen Belastung Flüssigkeit in das Gewebe zurückströmt. Ein rascher Flüssigkeitstransport wird durch die geringe Permeabilität des Knorpelgewebes verhindert. Dadurch kann die flüssige Phase die solide Phase, bestehend aus Kollagenen, Proteoglykanen und anderen Glykoproteinen, vor hoher mechanischer Krafteinwirkung schützen. Die Kompressionsfähigkeit des Knorpels wird durch ein Gleichgewicht zwischen dem

osmotischen Druck der sulfatierten Glykane und der Spannung, die die Kollagenfasern ausüben, aufrechterhalten. Während der ersten Sekunden von hydrostatischer Einwirkung werden mehr als 75% des Druckes durch die Flüssigkeitsphase aufgenommen. Bei verlängerter, kontinuierlicher Belastung wird ein Gleichgewicht erreicht, und der Ausstrom der Flüssigkeit ist beendet. In dieser Situation wird die gesamte Belastung durch die solide Phase getragen (Marlovits S et al., 2000). Die Zusammensetzung und Verteilung der Glykosaminoglykane ist abhängig vom Gesundheitszustand, vom anatomischen Ort und vom Alter des Individuums (Rudert M et al., 1998). Im zunehmenden Alter produzieren die Chondrozyten kleinere Proteoglykane und somit werden vermehrt Aggrekane unterschiedlicher Größe vorgefunden (Martinek V, 2003).

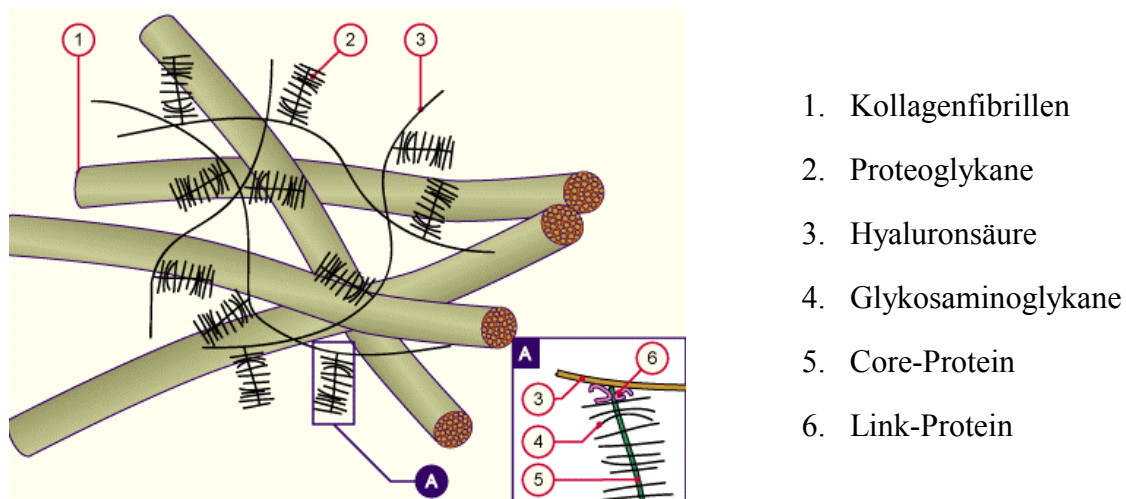


Abb. 2: Schema der Grundsubstanz (Übernommen vom Department de Médecine, Division d'Histologie de l'Université Fribourg, Suisse)

### 2.1.5 Kalzifizierter Knorpel

Der dünne kalzifizierte Knorpel trennt den hyalinen Knorpel vom subchondralen Knochen. Der zapfenförmige Übergang steigert die Integrität des Gewebes (Martinek V, 2003). Die Tidemark bildet eine dünne basophile Grenzlinie zwischen dem kalzifizierten und nicht-kalzifizierten Knorpelgewebe (Marlovits S et al., 2000). Die senkrecht durch die Tidemark verlaufenden Kollagenfasern inserieren in den verkalkten Knorpel, wodurch eine mechanische Verankerung zwischen Knorpel und Knochen erreicht wird (Burkhart A et al., 1999). Diese 2-5  $\mu\text{m}$  starke Linie hat einen höheren Calciumgehalt (Duncan H et al., 1987;

Buckwalter J et al., 1998) und stellt den Ort der aktiven Mineralisation dar. Die Chondrozyten im verkalkten Knorpel sind klein, rund und kaum metabolisch aktiv (Martinek V, 2003).

#### 2.1.6 Subchondraler Knochen

Der subchondrale Knochen liegt unmittelbar unterhalb der kalzifizierten Zone des Gelenkknorpels. Dieser besteht aus einer dünnen kortikalen Endplatte und dem darunter liegenden subchondralen Knochen. Der subchondrale Knochen setzt sich aus dem trabekulären Knochen und dem Knochenmark zusammen (Duncan H et al., 1987). Die Knochen trabekel richten sich entlang der Zug- und Drucklinien aus. Bei einer Belastungsänderung werden die Trabekel umgebaut und richten sich entsprechend der Kräfte, die auf den Knochen einwirken aus. Die kortikale Endplatte besteht aus einem System aus Platten, die eine Dicke von 0,2-0,4 mm besitzen und miteinander verbunden sind. Die Zwischenräume dieser Platten sind mit 0,4-0,6 mm relativ klein. Tiefer im Knochen vergrößern sich diese Leerräume beträchtlich und die Platten gehen in die trabekuläre Struktur über (Müller-Gerbl M, 1998). Der subchondrale Knochen unterscheidet sich individuell in der Trabekeldicke, der Vaskularisation, dem Stoffwechsel und den physisch-chemischen Eigenschaften (Mow V et al., 1991). Zusätzlich ändern sich diese Faktoren mit dem Alter, dem Training, bei Überbelastung und unterscheiden sich einerseits zwischen den verschiedenen Gelenken und andererseits auch innerhalb eines Gelenkes (Imhof H et al., 2000). Die kortikale Endplatte weist zahlreiche Perforationen auf. Einige Löcher führen direkt von der Zone des kalzifizierten Knorpels in die Markhöhle, und andere zeigen einen mehr gewundenen Weg. Diese Tunnel enthalten Blutgefäße oder Knochenmarksbestandteile (Duncan H et al., 1987). Die Dicke der kortikalen Endplatte variiert wie die Gefäßversorgung in Abhängigkeit vom Alter, Körpergewicht, Lage, Funktion und der Genetik. Sie ist gewöhnlich im zentralen lasttragenden Bereich viel dicker. Es wird angenommen, dass der Bereich innerhalb des Gelenkes, an dem die Belastung am größten ist, eine höhere Dichte aufweist, die Dicke größer und die Vaskularisation kräftiger entwickelt ist (Müller-Gerbl M, 1998). Der subchondrale Knochen ist ein besserer Stoßdämpfer als der hyaline Knorpel. Bei Überbelastungen schützt der subchondrale Knochen den hyalinen Knorpel vor Verletzungen, indem er die auftretenden Kräfte abfängt (Radin E et al., 1970; Brown T et al., 1984; Hoshino A et al., 1987). Der gesunde subchondrale Knochen ist in der Lage, einen Teil der Belastungen des Gelenkes abzufangen. Der Rest wird vom kortikalen Knochen und der Gelenkkapsel übernommen (Radin E et al., 1970; Hoshino A et al., 1987). Der Knorpel und

die darunter liegende subchondrale Region verformen sich während der Be- und Entlastung (Imhof H et al., 2000).

## 2.2 Heilung von Knorpeldefekten

Die Reaktion des Knorpelgewebes auf eine Verletzung unterscheidet sich von der klassischen dreiphasigen Wundheilung durch das Fehlen einer entsprechenden Blutversorgung und Migration von Entzündungszellen in den Defekt (Mankin H, 1982). Das Knorpelgewebe enthält einerseits natürliche Inhibitoren der Gefäßinvasion, andererseits sind die Chondrozyten in einem Netzwerk aus Kollagenen und Proteoglykanen gefangen und nicht fähig, in verletzte Areale zu migrieren. Bei oberflächlichen Knorpelverletzungen entsteht am geschädigten Rand eine Nekrosezone mit Geisterzellen in den Chondrozytenlakunen. Die angrenzenden Chondrozyten sind kurzzeitig mitotisch aktiv und führen zu einer geringen Matrixsynthese. Durch diese Zellproliferation bilden sich Chondrozytenhaufen, die so genannten Cluster, die auch bei der Arthrose auftreten (Imhof A et al., 1999). Convery zeigt in einem Pferdmodell, dass Defekte, die kleiner als 3 mm sind, komplett verheilen, und dass ein proportionales Verhalten zwischen Defektgröße und fehlender Heilung besteht (Convery F et al., 1972). Tritt ein Defekt sowohl im Knorpel als auch im subchondralen Knochen auf, führt dieses zum Anschluss des Defektes an das Gefäßsystem und der Reparaturprozess verläuft ähnlich dem in anderen Geweben (Marlovits S et al., 2000). Betrachtet man die biologische Reaktion des Knorpels auf eine Verletzung, erscheint bei der Heilung von Knorpeldefekten eine Unterteilung zwischen flachen Defekten der Knorpeloberfläche und Knorpelverlusten bis zur subchondralen Knochenzone mit Einblutung aus dem subchondralen Knochen sinnvoll (Rudert M et al., 1998).

Bei den Mikroverletzungen handelt es sich um die Schädigung der Matrix und der Zellen des Gelenkknorpels. Diese Verletzungen werden durch wiederholte stumpfe Traumata oder durch Spitzenbelastungen hervorgerufen und führen zur Auflösung der Kollagenstruktur mit Verlust der Proteoglykane. Verdickungen der subchondralen Knochenplatte, Fissurbildungen, Ulzerationen und Erweichungen des oberflächlichen Gelenkknorpels können auch durch Mikroverletzungen entstehen und führen zum Verlust der spezifischen biomechanischen Eigenschaften (Dekel S et al., 1978; Chen F et al., 1999).

Die partiellen Gelenkknorpeldefekte sind oberflächlich und haben keine Verbindung zum Knochenmarksraum. Nach 48-72 Stunden beginnt die Nekrose der Chondrozyten gefolgt von



einer vermehrten mitotischen und metabolischen Aktivität der überlebenden Knorpelzellen an der Grenze des Defektes. Die vermehrte Syntheserate wird nur für eine limitierte Zeitspanne beobachtet und die Chondrozyten können keine ausreichende Matrixproduktion, um den Defekt zu reparieren, gewährleisten (Cheung H et al., 1978; Mankin H, 1982).

Schließt die Verletzung des Gelenkknorpels auch die subchondrale Knochenlamelle ein, erfolgt im Zuge der Einblutung die Ausbildung eines Blutkoagulums, das in der Folge zu einer fibroartilaginären Narbe umgewandelt wird (Nehrer S, 2003). Zwei Tage nach dem Trauma zeigt dieses Fibringerinnsel eine recht innige Verbindung zu den Wundrändern im Bereich des Knochenkompartiments, aber keine Verbindung zu den Knorpelflächen. Im Verlauf von zwei bis fünf Tagen wandern multipotente mesenchymale Stammzellen vom Knochenmark in den Defekt ein, durchsetzen das Fibringerinnsel und füllen dieses aus. Bereits nach einer Woche ist dieses Fibringerinnsel resorbiert und durch die mesenchymalen Zellen ersetzt. Zwischen dem 10. und 14. Tag differenzieren sich die mesenchymalen Zellen zu Chondrozyten und produzieren Proteoglykane (Marlovits S et al., 2000) und Kollagen Typ I und II. Nach Shapiro nimmt der Proteoglykananteil immer mehr ab und die tangentielle oberflächliche Knorpelfaserschicht wird nicht aufgebaut. Die Kollagenfasern des Reparatursgewebes verbinden sich nicht vollständig mit den Kollagenfasern des angrenzenden gesunden Knorpels. Vertikale Scherkräfte können zwischen Reparatursgewebe und Restknorpel auftreten und über Mikrobewegungen zur Arthrose führen (Shapiro F et al., 1993). Bei diesen osteochondralen Defekten wird der Knochen meist vollständig wieder aufgefüllt (Nehrer S, 2003), während sich im chondralen Bereich des Defektes nach 6 bis 12 Monaten die Matrix und Zellen in Faserknorpel umwandeln (Imhof A et al., 1999). Dieses Ersatzgewebe weist deutlich schlechtere mechanische Eigenschaften als der ursprüngliche Gelenkknorpel auf (Nehrer S, 2003). Es kann also weder histologisch noch funktionell von einer nur annähernd normalen Reparatur des Defektes gesprochen werden (Marlovits S et al., 2000).

In Abhängigkeit von der Größe, der Lokalisation des Defektes und der Belastung des Gelenkes kommt es zu degenerativen Veränderungen (Nehrer S, 2003). Hyaliner Gelenkknorpel zeigt im Gegensatz zum Knochen nur eine mangelhafte Regenerationsfähigkeit (Otte P, 1972). Beim Vorliegen einer Knorpelfraktur ohne Knochenmitbeteiligung kommt es nicht zu Heilungsvorgängen, die Verletzung tendiert jedoch durch den ständigen Reiz der Synovia zur deutlichen Verschlechterung (Passl R et al., 1986).

### **Vorraussetzungen für eine gute Knorpelheilung**

- I) Integration mit dem umliegenden Knorpel: Bei der Heilung von Knorpeldefekten ist das Anwachsen des neu gebildeten Gewebes an den umliegenden Knorpel problematisch. Permanente Spaltbildungen zwischen dem neuen und dem alten Gewebe können einerseits zur vorzeitigen Degeneration des neuen Gewebes und andererseits auch zur Irritation und zum Schaden des umliegenden Knorpels beitragen. Die basale Einheilung des Reparaturgewebes ist normalerweise gewährleistet, wenn der subchondrale Knochen penetriert wurde und somit einer Abscherung entgegenwirkt (Marlovits S et al., 2000).
- II) Steifigkeit: Das Reparaturgewebe sollte dieselbe Steifigkeit wie das umliegende gesunde Knorpelgewebe erreichen. Bleibt es weicher als das benachbarte Knorpelgewebe, führt dies zu einer vermehrten Belastung des gesunden umliegenden Knorpels, mit der Möglichkeit der vorzeitigen Degeneration (Marlovits S et al., 2000).
- III) Intakte und regelmäßige Oberfläche: Eine intakte und regelmäßig gebildete Oberfläche trägt zu einer Verminderung der Reibung bei Bewegung bei. Sie hat auch eine große Bedeutung in Bezug auf die Vermeidung des Proteoglykanverlustes und der Degeneration der Kollagenfibrillen (Marlovits S et al., 2000).
- IV) Dauerhaftigkeit: Eine gute Knorpelheilung sollte dauerhaft sein und zuverlässige gleiche Ergebnisse gewährleisten. Bei gleichen Knorpelreparaturtherapien entstehen enorme Variationen der Ergebnisse, die Fälle mit ausgezeichneter Knorpelregeneration und Fälle mit vollständigem Misserfolg beinhalten (Marlovits S et al., 2000).

### **2.3 Knorpeldegeneration bei Arthrose**

Eine Degeneration oder ein stufenweise fortschreitender Verlust der normalen Knorpelstruktur und Knorpelfunktion sind wesentliche Erscheinungsbilder im Arthroseverlauf (Buckwalter J et al., 1998). Die Degeneration von artikulärem Knorpelgewebe ist eine der häufigsten Ursachen für Schmerzen und eingeschränkte Beweglichkeit bei älteren Patienten (Marlovits S et al., 2000). Einerseits muss zwischen der Alterung des normalen gesunden Knorpels und andererseits den pathologischen Vorgängen des degenerativ veränderten Knorpels bei Arthrose und anderen Gelenkerkrankungen unterschieden werden (Buckwalter J et al., 1998). Zum einen können physikalische Kräfte das Risiko der Degeneration von gesunden Gelenken erhöhen, zum anderen haben wahrscheinlich

Personen mit abnormer Gelenkanatomie, Gelenkstabilität und Muskelfunktion ein größeres Risiko zur Entstehung degenerativer Gelenkerkrankungen. Bei Arthrose ist der genaue Mechanismus des Knorpeluntergangs noch nicht vollständig aufgeklärt, dennoch lassen sich drei überschneidende Stadien erkennen (Martinek V, 2003).

I) Zerbrechen der Matrix: Matrixschäden können durch akute bzw. repetitive mechanische Traumen oder durch katabole entzündliche Prozesse auftreten (Martinek V, 2003). Kurz vor oder mit dem Auftreten der Fibrillationen der Knorpeloberfläche zerbricht das Matrix-Netzwerk auf Molekularebene (Bullough P et al., 1968). Die Erhöhung des Wassergehaltes ist hauptsächlich durch die Abnahme der Molekülgröße, insbesondere der Aggregane, bedingt. Die Konzentration von Kollagen Typ II bleibt vorab unverändert, jedoch werden die Querverbindungen im kollagenen Netzwerk beschädigt, die zur Verminderung der Festigkeit des Gelenkknorpels führt.

II) Chondrozytenaktivierung: Die Chondrozyten werden durch die Veränderung der Osmolarität, den elektrischen Ladungen und durch die Freisetzung von Mediatoren aktiviert (Martin J et al., 1996). Der Schaden wird durch eine vermehrte Proliferation und Steigerung der metabolischen Aktivität der Chondrozyten kompensiert. Die Chondrozytenproliferation ist unkontrolliert und kann über Jahre andauern. Es bilden sich Zellcluster, die von neu synthetisierten Matrixmolekülen umgeben sind. Die Degradation der interstitiellen Matrix, insbesondere der Kollagene Typ IX und XI, führt zur Destabilisierung des kollagenen Netzwerkes. Fibronektin-Fragmente im geschädigten Gewebe verursachen die Freisetzung von Interleukin 1 und anderer Proteasen, die zum weiteren Abbau der Matrix führen (Chevalier X, 1993; Martinek V, 2003).

III) Gewebeuntergang: Die Chondrozyten versagen und können den sukzessiven Knorpeluntergang und Knorpelverlust durch ihre Mehraktivität nicht mehr ausgleichen (Mankin H, 1974; Buckwalter J et al., 1998). Die Knorpelschicht verschwindet komplett und führt zu Begleitreaktionen im Bereich des subchondralen Knochens, beginnend mit Sklerosierung und gefolgt von Zystenbildung. Die Vorgänge, die zum Versagen der Chondrozyten und letztlich zu Arthrose führen, sind bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Wahrscheinlich steht der Zelluntergang im Verhältnis zur zunehmenden mechanischen Schädigung und der Wirkung anfallender Moleküle, die an die anabolen Enzyme, wie Decorin und IGF-1, binden und deren Funktion hemmen (Martinek V, 2003).

Zur Beurteilung und Klassifikation von Knorpelschäden hat sich die Einteilung nach Outerbridge (Stadium 0-4) bewährt (Bös L et al., 2003). Der gesunde Knorpel entspricht dem Grad 0.

Grad 1= Erweichung der Oberfläche

Grad 2= Oberflächliche Auffaserung

Grad 3= Kleine Vollsichtdefekte, Ulzera

Grad 4= Großflächiger Vollsichtdefekt (Knochenglatze)

## 2.4 Therapie von Knorpeldefekten

Das Ziel bei der Therapie von Knorpeldefekten ist die Wiederherstellung der Knorpeloberflächenkongruenz, der normalen Gelenkfunktionen und der freien schmerzlosen Beweglichkeit, sowie die Verhinderung einer weiteren Knorpeldegeneration (Imhof A et al., 1999). Die zurzeit zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sind aufgrund der geringen Regenerationsfähigkeit des hyalinen Knorpels begrenzt. Die weit verbreitete **konservative Therapie** des Knorpelschadens beschränkt sich im Wesentlichen auf die Anwendung von symptom-reduzierenden Maßnahmen, da der Nachweis von struktur-modifizierender Wirkung bei den heute üblichen Medikamenten bisher nicht schlüssig erbracht werden konnte. Hierzu zählen die physikalisch-physiotherapeutische Therapie, die Akupunktur, die orale Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika und Glykosaminoglykanen und die Injektionstherapie mit direkter intraartikulärer Applikation von Steroiden, Hyaluronsäure-Präparaten oder Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten (Martinek V et al., 2003). Bei den konservativen Therapien wird versucht, die durch den Knorpelschaden bedingten Beschwerden zu lindern und vor allem den Beginn einer drohenden Arthrose zu verzögern und somit die Lebensqualität zu verbessern (Steinmeyer J, 2001).

Bei der **operativen Therapie** müssen Faktoren wie Defektgröße, Defekttiefe, Alter, Körpergewicht, gleichzeitige Meniskusläsionen, Beinachsenfehlstellungen und Bandinstabilitäten mitberücksichtigt werden. Bei den operativen Therapieoptionen ist die arthroskopische Lavage, Shaving und Débridement von Knorpelfragmenten die einfachste Methode zur Behandlung eines Knorpelschadens, die jedoch beim jungen Menschen kaum einen Stellenwert besitzen (Burkart A et al., 2001). Bei der **Lavage**, d.h. der Gelenksspülung wird das Gelenk von Detritus und Entzündungsmediatoren frei gespült, die von den

synovialen Zellen produziert werden (Anders S et al., 2001). Beim arthroskopischen **Débridement** werden instabile und freie Knorpelfragmente sowie Gelenkkörper mit Faszangern und Shavern entfernt. Bei dieser Technik werden die Knorpelränder und die aufgefaserten Knorpeloberflächen geglättet, Meniskusrisse saniert, Osteophyten abgetragen und Teilsynovektomien vorgenommen (Magnuson P, 1974). Lavage und Débridement sind rein symptomatische Therapieformen, die kurzfristig eine Erfolgsrate von 80% aufweisen und mittelfristig in etwa 50% zufrieden stellende Resultate bis zu fünf Jahren aufweisen. Weder wird Regeneratgewebe gebildet, noch die Arthroseentwicklung bzw. die Arthrosefortschreitung gebremst (Burkhart A et al., 1999). Abgescherte Knorpelteile, die mechanische Probleme verursachen können, werden durch das **Shaving** arthroskopisch entfernt. Klinisch und experimentell werden Nekrosen und Auffaserungen im angrenzenden gesunden Knorpel verursacht (Schmid A et al., 1987). Der therapeutische Nutzen ist deshalb nur vorübergehend, wenn die den Knorpelschaden verursachenden Faktoren nicht mitkorrigiert werden. Die arthroskopische **Laserchirurgie** scheint die Knorpeloberfläche und die Ränder der Knorpelläsionen vollkommen zu glätten, indem der degenerative Knorpel unter der Wirkung des Lasers schmilzt (Burkhart A et al., 1999). Über die Möglichkeit der Knorpelschädigung sowie einer induzierten Osteonekrose durch Lasereinsatz bei Meniskuschirurgie wurde berichtet (Thal R et al., 1996; Janzen D et al., 1997).

Bei den Knochenmark-Stimulationstechniken wird sich die Nutzbarkeit der Stammzellen zu Eigen gemacht. Diese primär undifferenzierten Zellen können sich unter dem Einfluss biologischer und mechanischer Faktoren in Knochen- und Knorpelzellen umwandeln. Der subchondrale Knochen wird penetriert, um die Vaskularisationszone zu erreichen und die Bildung eines Fibrinpfropfes hervorzurufen, der die gewünschten pluripotenten Stammzellen enthält. Der entstandene Fibrinpfropf differenziert sich dann zu fibrocartilaginärem Ersatzgewebe. Zusätzlich sollen sich pluripotente Zellen aus dem Fibrinpfropf, die von der Synovialis abstammen, zu Knorpelgewebe differenzieren können (Hunziker E et al., 1996). Der leicht verletzbare Fibrinpfropf muss zunächst vor Vollbelastung geschützt werden. Knochenmark-stimulierende Techniken sind **Drilling**, Mikrofrakturierung und Abrasionsarthroplastik. Beim **Drilling** wird der Defekt bis zur Vaskularisationszone mit einem Draht mehrmals punktförmig angebohrt, wodurch sich ein Fibrinpfropf bilden soll. Das Reparationsgewebe in den Bohrungen besteht teils aus hyalinem, teils aus Faserknorpel (Burkhart A et al., 1999). Bei der **Mikrofrakturierung** wird der Knorpelschaden zuerst mit dem Shaver von allen Knorpelresten befreit, dass eine senkrechte Kante von sichtbar

gesundem Knorpel um den Defekt herum entsteht. Speziell entwickelte Stößel werden für die Perforation der subchondralen Knochenschicht verwendet. Die entstandenen Löcher sollten so dicht wie möglich aneinander liegen, dürfen jedoch nicht ineinander brechen (Steadman J et al., 1999). Bei der **Abrasionsarthroplastik** wird der Knorpeldefekt bis zum angrenzenden gesunden Knorpel debridiert und der subchondrale Knochen mit einem Bohrer oberflächlich auf einer Dicke von 1-3 mm abgetragen (Burkhart A et al., 1999).

Maßnahmen zur Wiederherstellung der Gelenkoberfläche wie die Transplantation von Knochen-Knorpel-Zylindern (OATS) und die Transplantation von autologen Chondrozyten finden in der Therapie von Knorpelschäden zunehmend mehr Akzeptanz und stehen bei jungen oder jugendlich aktiven Patienten an erster Stelle (Burkart A et al., 2001). Geeignet zur Knorpelersatzoperation in **OATS-Technik** sind chondrale und osteochondrale Knorpelschäden gleichgültig welcher Ursache bis zu einer Größe von ca. 25 x 25 mm, die Tiefe sollte unter 20 mm betragen. Bei der OATS-Technik werden aus nicht oder wenig belasteten Bereichen autologe, osteochondrale Transplantate entnommen und in Defekte der belasteten Gelenkanteile mit „Press-fit-Technik“ transplantiert (Traub S et al., 2000). Der Vorteil dieser Methode ist der Ersatz des Defektes mit mechanisch vollwertigem, vitalem, funktionstüchtigem hyalinem Knorpelgewebe (Martinek V et al., 2003), einer intakten Tidemark und einer harten Knochenbasis (Bobic V et al., 2000). Die niedrige Überlebensrate von allogenen Knorpelzellen entfällt, ebenso die Infektgefahr. Die Nachteile sind zum einen die begrenzte Verfügbarkeit von autologem Gewebe (Traub S et al., 2000), die Defektbildung an den Entnahmestellen und weiterhin die Inkongruenz der Knorpeloberfläche, da der Zylinder aus einem Bereich mit anderer Oberflächenform entnommen wird. Auch die fehlende Randzonenintegration des transplantierten Knorpels, welche die Integrität der Knorpelfläche stört, ist nachteilig (Imhof A et al., 1999). Jedoch zeigen mittelfristige Ergebnisse sowohl histologisch als auch funktionell zufrieden stellende Ergebnisse (Yamashita F et al., 1985; Bobic V, 1999; Imhof A et al., 1999; Agneskirchner J et al., 2002). Jakob, Hangody und Mitarbeiter zeigen, dass die klinischen Zeichen des Knorpelschadens nach autologer osteochondraler Transplantation verschwinden und mehr als 90% der Patienten beschwerdefrei sind (Hangody, 1997; Jakob, 1997). Bei diesem Verfahren liegt die obere Altersgrenze bei 45 Jahren, die jedoch in ausgewählten Fällen überschritten werden kann, sofern keine Arthrose vorliegt (Imhof A et al., 1999). Bei der **autologen Chondrozytentransplantation** (ACT) wird in einem primären operativen Eingriff hyalines Knorpelmaterial entnommen und in der Zellkultur vermehrt (Brittberg M et al., 1994). Nach

mehrwöchiger Kultivierung wird in einem zweiten operativen Eingriff die Zellsuspension in den aufgefrischten und mit einem Periostlappen versiegelten Defekt retransplantiert (Werner A et al., 2003). Dieses Verfahren ist insbesondere bei chondralen Läsionen und einem intakten subchondralen Knochen eine geeignete Methode. Histologische Untersuchungen der retransplantierten Chondrozyten wiesen lediglich ein hyalinähnliches Knorpelgewebe auf (Burkart et al., 1998), dass jedoch biochemisch und biomechanisch dem intakten Gelenkknorpel nicht vollständig entspricht (Steinwachs M et al., 1999). Zu den Wiederherstellungsverfahren gehören auch die **Periostlappenplastik** und das **Perichondrium**. Beide dieser Techniken basieren auf Zellen, die die Wirkung der Chondrogenese besitzen und in einer biologischen Matrix fixiert sind, welches in den Knorpeldefekt eingebracht wird. Meistens wird das Periost von der Tibia genommen und das Perichondrium vom Rippenknorpel. Diese Transplantate werden in den Defekt mit Fibrinkleber fixiert oder festgenäht. Im positiven Fall sind die Transplantate dann am subchondralen Knochen oder am umliegenden gesunden Knorpel fixiert (Petersen J et al., 2003). Diese Techniken sind vorrangig zur Behandlung lokaler Defekte vorgesehen (Anders S et al., 2001), jedoch wird diese Periostlappentechnik zunehmend durch synthetische porcine Membranen verdrängt.

Aus dem Bereich des **Tissue Engineering** werden neue Verfahren entwickelt, mit welchen das komplexe hyaline Knorpelgewebe unter adäquaten Bedingungen in dreidimensionalen Zellkulturen auf Trägermaterialien, wie Kollagenfließ, Fibrin, Polylaktid, Polyglykolid oder Karbonfasern im Labor hergestellt wird. Polymerisierte bioresorbierbare Matrices werden mit autologen, eventuell genetisch manipulierten Chondrozyten oder Stammzellen besiedelt. Unter Einwirkung von entsprechenden biologischen und physikalischen Stimuli werden die Zellen in Bioreaktoren gezüchtet und der *in vitro* generierte hyaline Knorpel schließlich zum Knorpelersatz am Menschen verwendet (Martinek V et al., 2001). Die synthetischen Gerüste dienen dabei der Stabilität der Chondrozyten im Defekt, so dass diese sich im Raum verteilen können, bevor sie mit der Synthese von Kollagen und Proteoglykanen beginnen (Freed L et al., 1994).

## 2.5 Biodegradierbare Implantate

Knochenersatzmaterialien werden in der Orthopädie bei Traumata, Infektionen und Gelenkkorrekturen benötigt. Biodegradierbare Implantate (Abb. 3) sind dann von Vorteil, wenn der Körper das zerstörte oder das fehlende Gewebe in absehbarer Zeit selbst

regenerieren kann. Die Implantate dienen in dieser Zeit als so genannte „Platzhalter“. Die wichtigsten eingesetzten biodegradierbaren Implantate sind aus der Familie der Polyester: Polylaktide, Polyglykole und ihre Kopolymere. Glykol- und Milchsäuren sind ihre Ausgangsstoffe und können durch eine Kondensationsreaktion in Glykolid bzw. in Laktid überführt werden (Gerlach K, 2000). Diese Produkte kommen im normalen menschlichen Körper vor und werden aktiv von umliegenden Zellen metabolisiert (Brandt R et al., 1984; Vert M et al., 1992). Die Degradation der Polymere erfolgt hydrolytisch und enzymatisch über körpereigene Stoffwechselwege. Der entstehende Kohlendioxid und das Wasser werden ausgeschieden bzw. abgeatmet (Helling H et al., 1998; An Y et al., 2000). Nach Gerlach spielen die Temperatur, die Wasserverfügbarkeit, die Hydrophilie, die Kristallinität, die Zusammensetzung der Polymere und der pH-Wert des Implantatlagers eine Rolle für die Dauer der hydrolytischen Spaltung (Gerlach K, 2000). Die beim Abbau freiwerdenden Hydroxycarbonsäuren beeinflussen nachteilig den pH-Wert. Lokal kann dieses zu einem sauren und somit zelltoxischen Milieu führen. Um diesem entgegen zu wirken, werden die Polymere mit alkalischen Füllstoffen kombiniert. Das amorphe Calciumphosphat dient nicht nur zur Neutralisation, sondern fördert auch die Bildung des nachwachsenden Knochens (Weihe et al., 2001). Polyglykole sind nach ca. vier bis acht Wochen abgebaut, während Polylaktide eine Degradationszeit von mehreren Jahren aufweisen (Claes L, Wolf, S, Ignatus, A, 1998). Durch die Kombination verschiedener Polymere wird das Degradationsverhalten zeitlich steuerbar (Hofmann, 1995; Helling H et al., 1998; An Y et al., 2000). Keine andere Stoffgruppe bietet so eine Implantatdynamik bei der Degradation, die eine kontinuierliche Widerübernahme der mechanischen Aufgaben an das heilende Gewebe ermöglicht (Rehm K et al., 1997). Zusätzlich können durch die Verwendung von Polyglykolidfasern die mechanischen Eigenschaften erhöht werden (OsteoBiologics, Inc., Texas). Nach Gelinsky bewirkt eine geeignete Porengröße der Implantate, dass Knochenzellen und Blutkapillaren einwachsen können und somit das Implantat schneller fest im umgebenen Knochen verankert wird. Eine hohe Porosität hat zur Folge, dass die lasttragende Funktion abnimmt (Gelinsky M et al., 2004). Die Stammzellen aus dem Knochenmark, die in das Implantat einwandern, erfahren mechanischen Druck und beginnen sich in Knochenzellen und Knorpelzellen zu differenzieren (Jansson V et al., 2000).



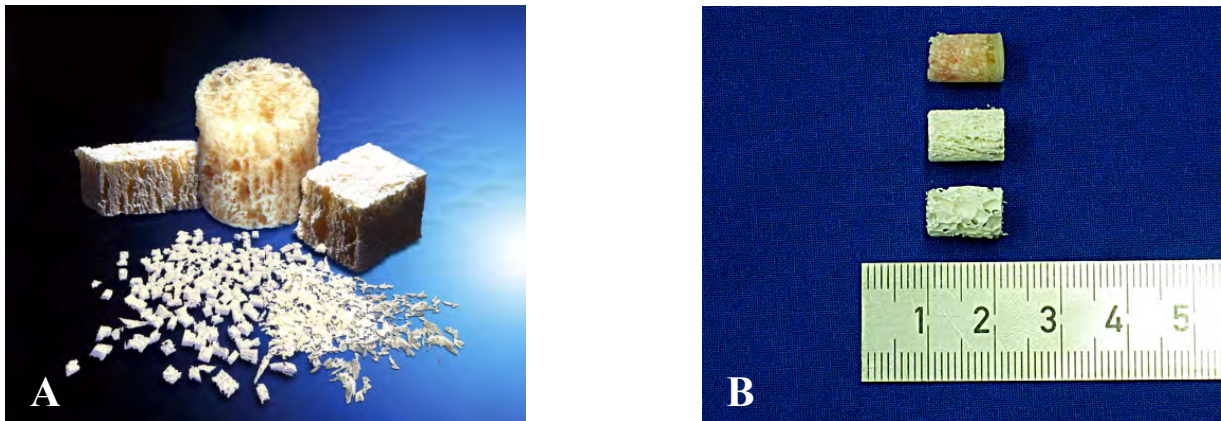


Abb. 3: Polylaktidglykolid Scaffolds **A**: Verschiedene Formen der Scaffolds **B**: zeigt von oben nach unten entnommener Zylinder, harter und weicher Scaffold der Firma OBI OsteoBiologics, Inc.

### 2.5.1 Polymerdegradation

Nach Pistner erfolgt die Polymerdegradation in fünf Phasen. In den ersten beiden Phasen bleibt das Polymer unverändert. In der ersten Phase, die auch als Integrationsphase bezeichnet wird, ist das Polymer von einer fibroblastenreichen Bindegewebskapsel umgeben. Die Gewebekapsel wird in der zweiten, latenten Phase schmaler. Nun entsteht entweder fibröses Gewebe oder neuer Knochen mit direktem Kontakt zum Implantat. Die dritte Phase (verzögerte Auflösungsphase) besteht überwiegend aus der Autolyse des Polymers (Pistner H et al., 1993; Pistner H et al., 1993; Pistner H et al., 1994). Materialabhängig entstehen nach einem unterschiedlich langen Zeitraum oberflächlich und im Inneren des Polymers Risse, in welche die Bindegewebsmembranen mit ihren Zellsystemen eindringen (Helling H et al., 1998). Milde bis moderate histologische Reaktionen mit dem Auftreten von Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen werden mikroskopisch sichtbar. Die vierte Phase ist die progressive resorptive Phase, wo es zunächst zur Degradation und später zur vollständigen Resorption des Polymerkerns kommt (Pistner H et al., 1993; Pistner H et al., 1993; Pistner H et al., 1994). Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen nehmen kleine Polymerbruchstücke auf und lösen diese vollständig auf (Helling H et al., 1998). In der letzten Phase (Degradationsphase) ist das Polymer nicht länger sichtbar und es hat sich entweder eine Narbe oder eine physiologische Knochenstruktur gebildet (Pistner H et al., 1993; Pistner H et al., 1993; Pistner H et al., 1994).

Analysen zeigen Unterschiede im Degradationsverhalten in Abhängigkeit von der Stabilität des Polymers. Die Unterschiede werden durch das amorphe und kristalline Muster erklärt. Es wird angenommen, dass eine einfache Hydrolyse als Hauptdegradationsmechanismus für die

Polymere verantwortlich ist (Pistner H et al., 1993). Kristalline Abschnitte eines Polymers weisen eine geordnete Anordnung der Polymerketten auf, indem benachbarte Ketten eng und parallel zueinander lokalisiert sind und durch zwischenmolekulare Kräfte miteinander verknüpft sind (Pietrzak W et al., 1997; Helling H et al., 1998). Die Kristallinität eines biodegradierbaren Materials verhindert die späte hydrolytische Spaltung und kann somit die Degradation erheblich hinauszögern (Hoffmann R et al., 1997). Die amorphen Abschnitte zeigen ziellos verzweigte Polymerketten, die leicht auseinander gezogen werden können und daher niedrige Festigkeitswerte aufweisen (Pietrzak W et al., 1997).

### 2.5.2 Fremdkörperreaktionen

Bisher ist der genaue Entstehungsmechanismus lokaler Fremdkörperreaktionen auf biodegradierbare Implantate ungeklärt. Da zeitgleich mit dem Auftreten niedermolekularer Abbauprodukte Fremdkörperreaktionen auftreten, erscheint es nahe liegend, dass die entzündlichen Veränderungen mit der Anhäufung der Abbauprodukte in Wechselbeziehung stehen. Die Makrophagen, Granulozyten und Fremdkörperriesenzellen sind überfordert, die in nur kurzer Zeit anfallenden zahlreichen niedermolekularen Fragmente zu entfernen. Der Débris gelangt in die Weichteile oder in den Gelenkraum. Ausschlaggebend für dieses Problem ist die Degradationskinetik des Implantats. Bei der Verwendung langsam degradierbarer Materialien, wie z.B. des PLAs kommt es zu einer langsam protrahierenden Freisetzung von Abbauprodukten und diese können entsprechend aus dem Implantatlager entfernt werden (Hoffmann R et al., 1997). Entzündliche Reaktionen treten umso häufiger auf, je schneller das Material degradiert, je größer die Materialoberfläche, je kristalliner das Polymer und je schlechter die lokale Durchblutung ist (Claes L et al., 2002). Der Zusatz von verschiedenen Materialien beeinflusst die Degradation (Gogolewski S, 2000). Einige Studien berichten, dass nicht nur eine hohe Anzahl von sterilen Entzündungsreaktionen, sondern auch Osteolysen durch PLA und PGA oder ihrer Kopolymere verursacht werden (Böstmann, 1991; Böstmann et al., 1992; Suganuma J et al., 1993; Helling H et al., 1998). Wenn Débris nicht-degradierbarer Materialien phagozytiert wird, führt dieses zur Aktivierung der Makrophagen. Durch die Aktivierung des Makrophagensystems kommt es zur Freisetzung von Mediatoren, die die Osteoklasten aktivieren und zur Knochenresorption führen (Klein D et al., 1970; Minkin C et al., 1986; Ishimi Y et al., 1990; Murray D et al., 1990; Horowitz S et al., 1991). Makrophagen und Granulozyten, die den polymeren Débris phagozytieren, können einen Zelltod in Abhängigkeit von der phagozytierten Menge erleiden und somit eine akute

entzündliche Reaktion auslösen (Lam et al., 1992). Der Maximalwert von Makrophagen an der Implantatoberfläche während der Degradation korreliert mit der maximalen Ausdehnung der osteolytischen Veränderungen (Weiler A et al., 1996; Hoffmann R et al., 1997). Begrenzte, milde Osteolysen um das Implantatlager herum, die lediglich im Röntgenbild als Aufhellungslinien nachzuweisen sind, sind im Allgemeinen nicht relevant (Weiler A et al., 1998) und die Zellreaktionen gehen auch nach dem Polymerabbau zurück (Helling H et al., 1998; An Y et al., 2000). Es ist anzunehmen, dass weitere Faktoren die Biokompatibilität biodegradierbarer Implantate beeinflussen. Die niedrige Molekularmasse des Degradationsproduktes des Polymers ist für eine schlechte Biokompatibilität verantwortlich (Böstmann et al., 1990). Spenlehauer und Mitarbeiter berichten, dass es zu einer Zunahme von Entzündungen kommt, wenn das Molekulargewicht von PLA/PGA-Kopolymeren sich auf 10000-20000 Daltons vermindert, ohne Rücksicht auf die Zusammensetzung (Spenlehauer G et al., 1989). Dies ist ein Molekulargewicht, bei dem PGA und PLA wasserlöslich sind (Schakenraad J et al., 1991). Laut Daniels, Taylor und Mitarbeitern ist der Hauptgrund für eine Entzündung die lokale Abnahme des pH-Wertes während der Degradation (Daniels A et al., 1992; Taylor M et al., 1994).

## 2.6 Tiermodell Schaf

Im Gegensatz zu dem in der Knorpelforschung üblichen Tiermodell am Kaninchen (Frenkel S et al., 1997; Jansson V et al., 2000) mit einer physiologischen Kniegelenkskrümmung von  $135^\circ$  bietet das Schaf aufgrund der geringeren Flexionshaltung der Hinterläufe eine dem Menschen ähnelnde Belastungssituation (Bruns J, 1992). Beim Schaf sind im Vergleich zum menschlichen Kniegelenk ähnliche anatomische Verhältnisse zu beobachten. Auffällige strukturelle Besonderheiten des ovinen Kniegelenkes bestehen darin, dass die derbe Sehne des Musculus extensor digitorum longus seinen Ursprung kranial lateral an der Femurkondyle hat und intraartikulär durch das Kniegelenk verläuft und damit einen zweigelenkigen Verlauf besitzt. Als weitere strukturelle Abweichung ist beim Schaf das fehlende Ligamentum meniscofemorale posterius zu nennen (Allen M et al., 1998). Beim Menschen wird als Richtwert für die großen Gelenke eine Knorpelstärke von 1-5 mm (Burkhart A et al., 1999) angegeben, während das Schaf im untersuchten Kniegelenk eine Knorpeldicke im Mittel 0,8 mm aufweist. Bei dieser Knorpeldicke ist eine niveaugenaue Anpassung des Implantats möglich. In Bezug auf die Größenverhältnisse der Knochen kann mit den in der Humanmedizin gebräuchlichen Instrumentarien unter Verwendung handelsüblicher

Implantate gearbeitet werden. Der Knochen des Schafes ist im Bereich des Kniegelenkes in Größe, Struktur und Regenerationsfähigkeit mit dem des Menschen vergleichbar. Die Geschwindigkeit der Heilungsvorgänge beim Schaf ist im Vergleich zum Kaninchen und Hund am ehesten mit der menschlichen Knochenregeneration zu vergleichen. Die differente Knochenfeinstruktur und daran gebundene Unterschiede der Gefäßversorgung bedingen kein belegbar unterschiedliches Regenerationsverhalten (Wissing H et al., 1990). Der Knorpel des Schafes ähnelt dem des Menschen im Hinblick auf Wachstum, Größenverhältnis (Jansson V et al., 2000) und Regeneration. Vor diesem Hintergrund bietet das Schaf akzeptable Voraussetzungen für ein Tiermodell zur Knorpeldefektbehandlung, zumal es bereits für ähnliche Versuche eingesetzt wurde. In Anlehnung an die Literaturdaten wurde der Untersuchungszeitpunkt von 12 Wochen gewählt.