

Juergen Bruns, Joern Steinhagen

## Der Knorpelschaden als präarthrotische Deformität – Biologische Grundlagen

### *Lesions of articular cartilage and osteoarthritis - Biological background*

Orthopädische Universitätsklinik Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf  
(Direktor: Professor Dr. med. W. Rütger)

#### Zusammenfassung

Ein Knorpelschaden gehört zu den wesentlichen Veränderungen eines arthrotischen Gelenkes. Davon abzugrenzen ist der isolierte Knorpelschaden ohne Vorliegen einer Arthrose, der über entsprechende pathophysiologische Mechanismen auch in einer Arthrose enden kann aber nicht muss. Die biologischen Faktoren des hyalinen Gelenkknorpels unterscheiden sich grundlegend von denen des subchondralen Knochens und anderer Bindegewebsarten. Gelenkknorpel zeichnet sich durch seine Avaskularität aus. Zudem besitzt er keine nervale und Lymphgefäßversorgung. Auffällig ist weiterhin, dass er eine relativ geringe Zellularität besitzt. Diese biologischen Besonderheiten bedingen wesentlich seine mangelnde Selbstheilungspotenz.

Hinsichtlich der therapeutischen Ansätze ist der umschriebene Knorpelschaden, der vor allem beim Sportler vorkommt, von Knorpelschäden, die systemisch ausgelöst wurden oder Folge normaler Alterungsprozesse sind, zu unterscheiden. Von intrinsischen Reparaturmechanismen kann keine wesentliche Heilung i.S. der restitutio ad integrum bzw. Regeneration erwartet werden. Als Reparaturphänomen ist einerseits eine gesteigerte Chondrozytenaktivität zu nennen, außerdem kann es am Defektrand zu sog. Zellclusterbildung kommen. Desweiteren können sich Defekte durch Abrundung der Ränder und „einfließen“ von Knorpelgewebe in den Defekt verkleinern. Eine vollständige Defektauffüllung ist nicht gewährleistet. Ist der subchondrale Knochen eröffnet, kann es zu einer zusätzlich Auswanderung von mesenchymalen Zellen in den Defekt kommen, die zu einer Narbenbildung und bestenfalls zur Defektauffüllung mit fibrösem Knorpel führt.

**Schlüsselwörter:** Knorpel, Arthrose, Defekt, Präarthrose, Reparatur

#### Einleitung

Die WHO hat das kommende Jahrzehnt den Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates gewidmet. Allein in Deutschland gehen 30 Millionen Arztkonsultationen auf degenerative Gelenkerkrankungen zurück, etwa 50 Millionen Arbeitsausfälle und mehr als 5 Millionen Krankenhausaufenthalte waren 1995 darauf zurückzuführen (30).

Der „Verschleiß“ des Bewegungsapparates wird leichtfertig als zwangsläufiger Tribut an das Alter akzeptiert. Dieser Be-

#### Summary

Biological characteristics of the hyalin cartilage are the main reasons for a diminished repair and the key in the development of osteoarthritis. Reasons for cartilage lesions can be different: Cartilage defects are one of several signs of osteoarthritis. On the other hand, it is possible that such lesions result in osteoarthritis.

Biologically, hyalin cartilage is avascular, aneural and without lymphatic drainage. Anatomically, cartilage exhibits a very specific microstructure with a rather low cellularity.

For therapeutic reasons cartilage lesions in cases of osteoarthritis have to be differentiated from those occurring traumatically or in cases of osteochondritis dissecans. Furthermore, those circumscribed lesions without osteoarthrotic changes have to be differentiated from diffuse systemic diseases such as rheumatoid arthritis or gout.

Regarding the therapy of circumscribed lesions without osteoarthrotic changes, other pathophysiological conditions such as ligamentous instabilities or axial malalignments should probably also be considered. Due to the fundamental cartilage biology, intrinsic repair is limited and regeneration impossible. Only a few phenomena lead to incomplete repair of cartilage defects such as the cartilage-flow phenomenon, development of cluster formations at the rim of the defect and ingrowth of scar tissue when the subchondral bone is opened.

**Key-words:** cartilage, osteoarthritis, defect, prearthrosis, repair

griff impliziert, Stütz- und Bindegewebe als regenerationsarme Strukturen anzusehen. Der Gelenkknorpel ist mit der Vorstellung behaftet, den Gelenkbelastungen passiv ausgesetzt zu sein; der endoprothetische Gelenkersatz ist als die wesentliche im Endstadium verbleibende Therapieoption akzeptiert. Meldungen über Möglichkeiten des biologischen Knorpelersatzes erlangen daher großes Interesse. Häufig werden aber irrationale Hoffnungen geweckt. Die kritische Auseinandersetzung mit dem aktuellen Stand des „Tissue engineering“ erfordert ein gutes Wissen über Physiologie und Pathophysiologie des

hyalinen Gelenkknorpels, über die unterschiedlichen Formen und Ursachen seiner Schäden sowie über Indikation und Grenzen der therapeutischen Optionen (20).

### Form und Funktion des hyalinen Gelenkknorpels

Der grundlegende Bauplan des hyalinen Knorpels weicht nicht von dem anderer Bindegewebe ab. Zelluläre und extrazelluläre (EZM) Komponenten bilden ebenso wie der Knorpel mit dem subchondralen Knochen eine untrennbare Einheit.

Als Überzug echter Gelenke (Diarthrosen) ist Gelenkknorpel für die Verteilung der einwirkenden Kräfte verantwortlich und reduziert die Beanspruchung der am Gelenkaufbau beteiligten Bindegewebe. Spitzenbelastungen des subchondralen Knochens werden verhindert. Knorpel kombiniert in einzigartiger Weise Steifheit gegenüber Druckbelastungen mit Elastizität und niedrigem Reibungskoeffizienten (26). Bis heute gibt es keinen vergleichbaren industriellen Werkstoff. Die hohe Funktionalität kann das hyaline Knorpelgewebe vielfach über sieben oder acht Lebensdekaden beibehalten, ohne dass es zu wesentlichen Störungen der Gelenkfunktion kommt (4).

### Morphologie des Gelenkknorpels

Zelluläre und extrazelluläre Bestandteile stellen die strukturgebenden Komponenten dar. Betrachtet man einen histologischen Querschnitt durch die Gelenkoberfläche, fällt eine zonale Gliederung auf. Von der Gelenkoberfläche zum subchondralen Knochen hin wechseln Dichte, Form und Ausrichtung der Knorpelzellen. Werden die extrazellulären Bestandteile durch spezielle Färbungen dargestellt, wird auch für die Matrix eine unterschiedliche Zusammensetzung und Ausrichtung in Zonen deutlich. Es können vier (fünf) Schichten voneinander abgegrenzt werden, die zonalen Übergänge sind fließend: Die Gelenkoberfläche wird durch die dünne Superfizialschicht gebildet. In Richtung auf den subchondralen Knochen folgt die breite Radiärzone (Mittelzone). Manche Autoren sehen beide Schichten durch eine Intermediärzone getrennt. Es schließt sich die tiefe Zone an, die durch die sogenannte Tidemark, ein dünnes Band mit höherem Calciumgehalt in der EZM, von der Schicht des mineralisierten Knorpels getrennt wird (4,7,10).

Die Superfizialschicht wird auch als Tangentialfaserzone bezeichnet. Damit wird der Ausrichtung der Kollagenfasern und der spindelförmigen Chondrozyten Rechnung getragen, die in dieser Schicht mit der Längsachse nahezu parallel zur Gelenkoberfläche liegen. In der Intermediärzone wechselt die Ausrichtung der Kollagenfasern bogenförmig in einen zur Gelenkoberfläche senkrechten Verlauf. Die Chondrozyten nehmen eine ovale Struktur an, bevor sie in der Radiär- und tiefen Zone rundlich, in isogenen Gruppen organisiert, säulenartige Formationen bilden. Über die Zone des mineralisierten Knorpels erfolgt zapfenartig der Übergang in den subchondralen Knochen (Abb. 1,2). Die Belastungsfähigkeit

ist von der Integrität des Gewebes und der zum subchondralen Knochen kritisch abhängig.

### Biochemische Zusammensetzung

Lichtmikroskopisch fällt die geringe Zellzahl im Vergleich zum Gesamtvolumen des Gelenkknorpels auf. Je nach Gelenk und Lokalisation innerhalb des Gelenkes beträgt das Zellvolumen am Gesamtvolumen 1-3%. Übertrendenden Anteil am Gesamtvolumen hat Wasser (70-80%). Organische und anorganische Bestandteile der EZM erreichen einen Anteil von 20-30% (4,5,7). Dabei handelt sich vor allem um Kollagene und Proteoglykane. Zudem sind Proteine, Glykoproteine und Lipide Matrixbestandteile.

Kollagene stellen den Hauptbestandteil der Trockenmasse der EZM dar. Sie schaffen eine Rahmenkonstruktion, die dem Knorpel Struktur verleiht und seine Festigkeit garantiert (7). Proteoglykane und andere Bestandteile der EZM werden wie in einer Maschenkonstruktion chemisch oder mechanisch eingeschlossen. Etwa zwischen 90-95% des Kollagens bestehen aus Typ II-Kollagen. Quantitativ gering repräsentiert sind die übrigen Kollagen-Typen VI, IX, X und XI. Qua-

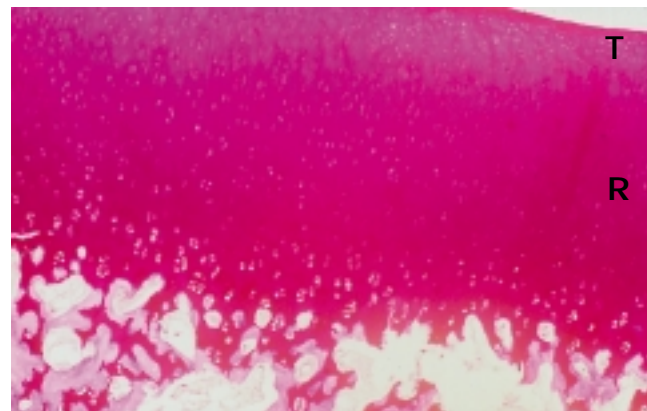


Abbildung 1: Histologisches Bild des hyalinen Knorpels eines Schafskniegelenkes: Man erkennt die typische Schichtung in oberflächliche oder Tangentialschicht (T), Übergangszone und Radiärschicht (R). Die Abgrenzung zur tiefen Schicht ist schwierig. Darunter sieht man den subchondralen Knochen. (PAS X 36)

litativ haben sie aber eine spezielle Bedeutung: Typ-VI-Kollagen wird in der Umgebung der Chondrozyten gefunden und spielt eine Rolle bei der Verbindung zwischen Zelle und EZM. Vom Typ-IX und Typ-XI-Kollagen wird angenommen, dass es eine stabilisierende Funktion für das Kollagengerüst hat, indem es Quervernetzungen bildet. Typ-X-Kollagen beobachtet man ausschließlich in der Zone des mineralisierten Knorpels (4,7,10).

Proteoglykanmonomere bestehen aus einem zentralen Proteinanteil (protein core), an den in unterschiedlicher Zusammensetzung Polysaccharide geknüpft sind. Im hyalinen Knorpel können mehrere Proteoglykanmonomere über Verbindungsproteine (link proteins) an Hyaluronsäure gebunden werden, so dass komplexe Proteoglykanpolymere entstehen. Der Polysaccharidanteil besteht im Gelenkknorpel überwiegend aus den Glykosaminoglykanen Chondroitinsulfat, Keratansulfat, Dermatansulfat und Hyaluronsäure (11). Der Anteil dieser unterschiedlichen Fraktionen variiert in

Abhängigkeit von der Lokalisation im Knorpel sowie dem Alter und verändert sich nach Knorpelverletzungen (4,5). Glykosaminoglykane verfügen über im physiologischen Medium ionisierte Carboxyl- und Sulfatgruppen. Um eine Elektronenneutralität zu gewährleisten, werden Bindungen mit Ionen aus dem interstitiellen Wasser eingegangen ( $\text{Ca}^{++}$  und  $\text{Na}^+$ ). Dies führt über den osmotischen Gradienten zu der hohen Wasserbindungsfähigkeit der Glykosaminoglykane.

Hinter der Beschreibung dieser biochemischen Zusammensetzung steckt ein funktionell einzigartiges System. Der Gelenkknorpel bekommt durch die Rahmenkonstruktion der Kollagene und die darin „eingefassten“ Proteoglykane seine mechanischen Eigenschaften. Gleichzeitig entsteht für bestimmte Molekülgruppen eine mechanische Barriere, so dass Kollagene und Proteoglykane den Stofftransport selektionieren (4,5,7).

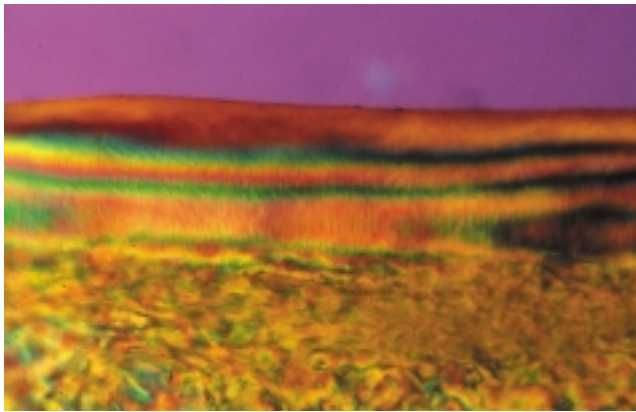


Abbildung 2: Polarisationsoptische Darstellung des gleichen Knorpels wie in Abb. 1: Man sieht, dass die Kollagenfasern den in Abb. 1 beschriebenen Verlauf nehmen. (Lupenvergr.)

## Probleme der cartilaginären Geweberegeneration

Die Problematik der Regeneration des Knorpels hängt mit seiner besonderen Anatomie zusammen. Hyaliner Gelenkknorpel besitzt keine Vaskularisation, eine nervale oder lymphatische Versorgung ist unbekannt. Die Knorpelernährung erfolgt durch Synovia, die den Knorpel durch Diffusion und „mechanische Stoffkonvektion“ erreicht (24,25,27).

Chondrozyten stellen ausdifferenzierte Zellen dar, eine gesonderte Stammzellpopulation als Regenerationspromotor fehlt. Während es bei Verletzungen anderer Bindegewebe zu einer kaskadenartige Entzündungsreaktion kommt, die zu einer Migration von Zellen mit regenerativer Potenz führt, fehlt dem Knorpel aufgrund seiner Avaskularität diese Fähigkeit. Neben der geringen Zellzahl wird die Abgrenzung der Chondrozyten durch die umgebende EZM von der Defektzone für die mangelnde Regenerationstendenz verantwortlich gemacht (11).

Das Phänomen der mangelnden Heilung einer lädierten Gelenkfläche ist eine seit Jahrhunderten bekannte Tatsache

(8,9,24,25,27,31). Trotz der lange währenden Kenntnis um dieses Problems ist seine Lösung bisher nicht vollends gelungen.

## Unterschiedliche Formen des Knorpelschadens oder Knorpelschaden – was ist das?

Die Bezeichnung Knorpelschaden kann unterschiedliches bedeuten. Ein Defekt der Gelenkfläche kann einerseits Folge verschiedener makro- und mikrotraumatischer als auch nicht-traumatischer oder nicht sicher gekläarter Ursachen sein (3,8,31).

Wichtig ist die Abgrenzung vom Knorpelschaden im Rahmen einer manifesten Arthrose (8,24,25,27,31). Zur Arthrose gehört zwar immer ein Schaden der knorpeligen Gelenkfläche, doch stellt dieser nur immer eines von vielen Zeichen der Erkrankung des komplexen Systems „Gelenk“ dar. Dagegen ist ein frischer, traumatisch bedingter Defekt keineswegs gleich Ausdruck einer Arthrose. Die Grenzziehung kann dabei äußerst schwierig sein, wenn man Gelenke junger Leistungssportler mit multifokalen Knorpeldefekten betrachtet. Nach Aussagen verschiedener Autoren (6,7,18,31) beinhaltet die Osteoarthrose neben Knorpeldefekten Veränderungen aller an der Gelenkbildung beteiligten Gewebe wie der Synovialis, des subchondralen epiphysären als auch metaphysären Knochens, der Bänder, Kapsel und der Muskeln. Traumatische Läsionen entstehen entweder durch direkte Kontusionen oder indirekt durch Distorsionen oder Luxationen. Je nach Beteiligung des subchondralen Knochens unterscheidet man rein chondrale von osteochondralen Defekten. Diese Differenzierung ist hinsichtlich der Reparaturvorgänge wichtig. Traumatische Schäden müssen nicht zwangsläufig zu Substanzdefiziten führen. Eine Knorpelkontusion kann auch lediglich zu einem Knorpelödem bzw. zur Chondromalazie führen (1,19).

Eine umschriebene Läsion kann auch durch Mikrotraumen entstehen. Obwohl der Begriff nicht eindeutig definiert ist, sind darunter Impulsbelastungen zu verstehen, die nicht einzeln, aber durch eine hohe Repetition zu einem Defekt führen. Im erweiterten Sinn sind auch Läsionen dazuzurechnen, die an einem gesunden Gelenk trotz hoher Repetitionszahl keine Schäden anrichten, aber bei einem zusätzlichen mechanischen Defekt - Varusachsenfehlstellung, chronische Instabilität, Defizite der Proprioception - derartige Schäden herbeiführen. *Buckwalter* (3) unterscheidet in „use of normal joints“, „joint disuse“ sowie „abuse of normal joints“ und „use of abnormal joints“. Demnach führt „use of normal joints“, d.h. Gelenkbelastung mit hoher Last, z.B. Laufen auch mit zusätzlichen Gewichten (7,14,15) bei einem normalen Gelenk zu keiner Schädigung. Dagegen können Bedingungen des „joint disuse“, d.h. Minderbelastungen und unphysiologische Bedingungen wie Immobilisation und/oder längerfristige Gewichtsentlastung, zu einer Arthrose führen. Während die Auswaschung der Knorpelgrundsubstanz reversibel ist, kann es nach Entlastungsphasen schon bei zu schneller Wiederaufnahme von Belastungen im physiologischen Rahmen zu bleibenden Schäden kommen (3,29,37).

Eine eindeutig zu hohe Last besteht bei „abuse of normal joints“. Damit sind derart hohe Lasten gemeint, die sofort

nachweisbare Schäden hinterlassen (15). Ein wichtiger pathophysiologischer Aspekt ist im viskoelastischen Charakter des Knorpels und des subchondralen Knochens zu sehen (31). Werden viskoelastische Materialien langsam unter Druck gesetzt, findet ein normaler Stoffaustausch statt. Bei

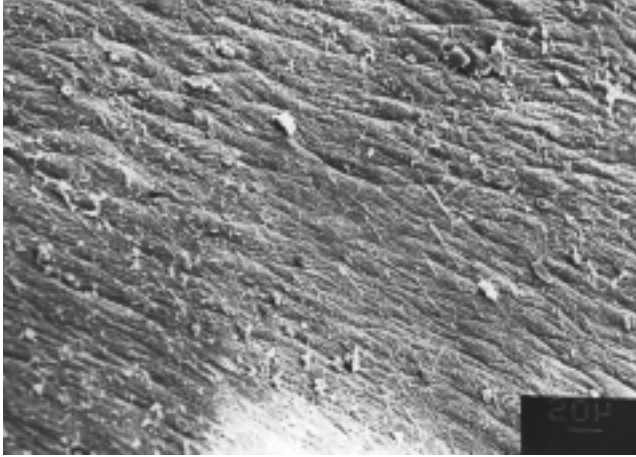


Abbildung 3: Rasterelektronenmikroskopische Darstellung der Knorpeloberfläche eines Schafskniegelenkes (Hauptbelastungsbereich des medialen Femurkondylus): Die Oberfläche weist eine geregelte Struktur auf: Kleine Erhebungen (sog. Humps) werden regelmäßig von flachen Einziehungen unterbrochen. Diese Struktur ist Ausdruck der regelmäßigen Anordnung von Kollagenfasern in der Tangentialfaserschicht und den darin eingebetteten Chondrozyten. Die Einziehungen sollen Bereiche darstellen, in denen die Fasern in die Tiefe ziehen. (X 1200).

Impulsbelastung wird dies nicht gewährleistet (31). Experimentell konnte gezeigt werden (13), dass statische Belastung im Vergleich zur zyklischen eine vermehrte Biegebeanspruchung der Kollagenfasern bis in tiefere Knorpelzonen herbeiführt. Unter zyklischer Last bleibt eine dickere Knorpelschicht (78% des Ausgangswertes) als unter statischer (54%). Auch die Erholung nach Beendigung der Belastung ist bei zyklischer Belastung schneller als nach statischer.

Wichtig sind auch die Bedingungen, die unter „use of an abnormal joints“ zu subsumieren sind (31). Darunter sind Faktoren zu verstehen, die die normale Gelenkfunktion per se stören: Störungen der Feinmotorik (sog. microklutziness oder minor incoordination (31), Störungen der Stabilität, der Achsen, der Synovialis und der normalen Makromotorik (16), die in einer Gelenkinsuffizienz (27) münden.

Zu den Erkrankungen mit noch ungesicherter Ätiologie, die zu einem umschriebenen Knorpelschaden führen, gehört die Osteochondrosis dissecans, andere subchondrale Osteonekrosen wie der Mb. Ahlbäck, die Chondropathia bzw. -malacia patellae, die primäre synoviale Chondromatose und ggfs. umschriebene synoviale Tumoren.

Besteht zunächst ein Knorpelschaden und folgt darauf die Synovialitis, spricht man von einer Synovialitis chondrodetritica (24,27).

Von umschriebenen Defekten sind diffuse Läsionen abzugrenzen, die durch systemische Fehler bzw. Erkrankungen entstehen. Gemeint sind diffuse synoviale Krankheiten, die primär mit einer Synovialitis einhergehen - Gicht, Chondrocalcinose, Ochronose, tenosynovialer Riesenzelltumor vom diffusen Typ, Erkrankungen des rheumatischen Formenkrei-

ses sowie bakterielle, para- und postinfektiöse Synovialitiden- aber auch alle systemisch-strukturellen Veränderungen wie Ehlers-Danlos- oder Marfan-Syndrom oder funktionelle Störungen wie Hämophilie (8,24,25,27). Sie führen zu einer diffusen Schädigung des Gelenkknorpels. Die Synovialitis kann also die gemeinsame Endstrecke in die Arthrose darstellen.

### Formale Pathogenese

Der Initialschaden im pathogenetischen Ablauf vom isolierten Knorpelschaden zur Arthrose besteht am Knorpel in einer Eröffnung der oberflächlichen Tangentialfaserschicht (8,17,24,25,27). Soweit kein makrotraumatischer Defekt mit Substanzverlust vorliegt, weist die Knorpelschicht zunächst einen erhöhten Flüssigkeitsgehalt auf. Dadurch sollen die Kollagenfasern in der Tangentialfaserschicht auseinandergedrückt werden und ihre Belastbarkeit verlieren. Im weiteren werden diese Kollagenfasern demaskiert. Die Grundsubstanz zeigt eine Entfärbung als Ausdruck des Proteoglykanverlustes. Oberflächlich liegende Chondrozyten werden nekrotisch. Andererseits bilden sich am Defektrand sog. Brutkapseln bzw. Chondrocytencluster, sowie azelluläre Bereiche (Abb. 4). Diese Cluster sind jedoch nicht in der Lage, eine regelhafte und mikromorphologisch korrekte Defektauffüllung im Sinne der Regeneration (28) zu gewährleisten.

Andererseits gibt es Chondrozyten mit erhöhter Stoffwechselaktivität, die eine Steigerung der Grundsubstanzproduktion bewirken.

Sie stellt jedoch nur eine Reparatur und keine Regeneration dar (8,24,25,27).

Prinzipiell scheint in diesem Stadium der Knorpelschaden noch reparabel, d.h. der Defekt kann i.S. der Defektheilung ausgeglichen werden oder bleibt unverändert (8). Nach diversen Langzeituntersuchungen scheinen oberflächliche Fibrillationen mit zunehmendem Alter häufiger zu beobachten zu sein, enden aber nicht zwangsläufig in einer Arthrose (16,21, 24,25,27,39).



Abbildung 4: Randbereich eines tiefen Knorpelschadens: Gut ist die Bildung sog. Chondrozytencluster zu erkennen (Pfeile). Daneben findet man azelluläre Bereiche (Pfeilspitzen) (H.E. X 36).

Schreitet der oberflächliche Defekt fort, werden tiefere Schichten eröffnet und die Kollagenfaserarchitektur bis auf die tiefe Basalschicht zerstört (8,13,24,25,27). Die durch den Detritus initiierte Synovialitis (chondrodetritica) führt über entzündliche Reaktionen (lysosomale Enzyme, Verschlechterung der Knorpelernährung durch verschlechter-

te Diffusion) zusätzlich zur Destruktion. Damit sind die mechanischen Funktionen der Knorpelschicht verschlechtert und die Lastübertragung gestört. In dieser Phase weisen die Chondrozyten eine verminderte Stoffwechselaktivität auf (8).

Parallel zu denen an der Knorpelschicht sind Veränderungen am subchondralen Knochen festzustellen. Dieser verliert seine ursprüngliche Elastizität und wird steifer (32-36). Offen bleibt, ob dann, wenn kein Substanzverlust besteht, initiale Veränderungen in einer Störung der mikromechani-

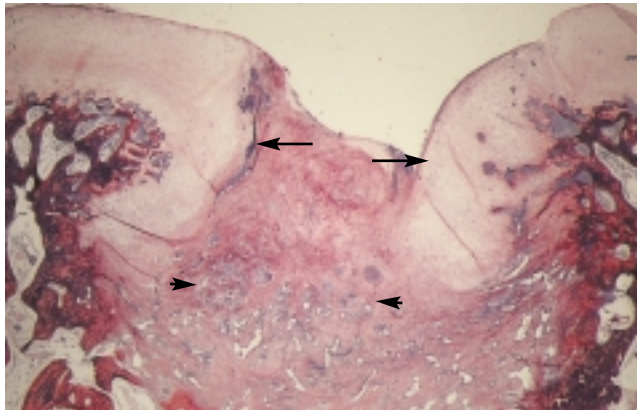


Abbildung 5: Übersicht eines tiefen Knorpeldefektes (Schafsknie) mit Öffnung des subchondralen Knochens und Darstellung von zwei intrinsischen Phänomenen der Knorpelreparatur: An beiden Rändern sieht man das sog. Cartilage-flow-Phänomen (Pfeile): Der Knorpelrand ergießt sich wie eine langer Fingernagel in den Defekt. In der Mitte sieht man aus dem subchondralen Knochen hervorwucherndes Gewebe mit zahlreichen Blutgefäßen und oberflächlichem Narbengewebe (Pfeilspitzen). (Lupenvergr.; PTAH)

schen bzw. viskoelastischen Eigenschaften des Knorpels bestehen und die im subchondralen Knochen sekundär verursacht werden oder ob der Ablauf umgekehrt primär durch Veränderungen der Festigkeit des subchondralen Knochens ausgelöst wird und seine vermehrte Steifigkeit sekundär durch weiterbestehende Belastungen den Knorpelschaden herbeiführt.

### Intrinsische Reparationsphänomene

Prinzipiell besteht die Frage, ob ein Knorpelschaden immer in der Arthrose endet oder ob die Entwicklung von verschiedenen Kriterien abhängig ist, gegebenenfalls gestoppt werden kann und sogar eine Reparatur bis zu einem gewissen Zeitpunkt und Ausmaß möglich ist (8). Dass eine oberflächliche Fibrillation nicht zwangsläufig in einer Arthrose endet, zeigen Untersuchungen von verschiedenen Autoren (8,17,24,25,27).

Eine Regeneration i.S. der *restitutio ad integrum* gibt es nicht. Begrenzt möglich erscheint eine Defektreparatur durch intrinsische Mechanismen. Wichtigste Einflussfaktoren scheinen die Lage und Tiefe des Defektes sowie das Alter des Patienten darzustellen (8,17,39). Die Reparaturphänomene sind zudem davon abhängig, ob der subchondrale Knochen eröffnet ist.

Formal bestehen die intrinsischen Reparaturmechanismen im erhöhten Chondrozytenstoffwechsel mit Steigerung der Proteoglykansynthese sowie einer gesteigerten Prolifera-

tion in Clustern (8,22). Am Rand von Knorpeldefekten ist das „Cartilage-flow-Phänomen“ zu beobachten, bei dem sich - ähnlich dem Phänomen des „kalten Flusses in der Metallbearbeitung“ - die Defektränder abrunden und Knorpelmasse in den Defekt „fließt“ (2). Eine realistische Anregung der intrinsischen Heilung durch Shaving von Knorpelschäden hat das Gegenteil, d.h. eine Verlagerung der Nekrosezone in die Tiefe gezeigt (38). Nennenswerte, von der Synovialmembran ausgehende Reparaturmechanismen gibt es nicht. Tierexperimentell konnte jedoch gezeigt werden, dass die Auswanderung von mesenchymalen Zellen durch zusätzliche Andauung des Knorpeldefektes und Applikation von transforming-growth-factor (TGF- $\beta$ ) gesteigert werden kann (12).

Ist der subchondrale Knochen eröffnet oder durchbrochen, kann sich der Defekt mit einem Blutkoagel füllen. Durch narbige Umformung sowie aus dem subchondralen Knochen einwandernde mesenchymale Zellen entsteht eine narbiges Füllgewebe, das bestenfalls fibrösen Knorpel bildet. Größere Defekte werden partiell gefüllt, kleinere vollständig verschlossen (8,9,17). Dieses Ersatzgewebe nimmt kaum an der Lastübertragung des Gelenkes teil (23). Obwohl diese Reparatur nur eine partielle Auffüllung herbeiführt, stellt sie den wesentlichen intrinsischen Reparaturmechanismus dar. Aktiv durch Bohrung o.ä. angeregt ist er als Pridie-Bohrung, Spongiosisation oder micro-fracturing bekannt (s.u.).

Ausgehend von dieser Problematik werden Versuche unter Ausnutzung unterschiedlicher biologischer Methoden unternommen, für den klinisch tätigen Orthopäden Techniken zu entwickeln, die die Reparatur der Knorpeldefekte besser ermöglichen oder sogar zu einer Regeneration im Sinne der „*restitutio ad integrum*“ führen. Über diese Methoden wird in der folgenden Arbeit berichtet.

## Literatur

- 1 *Abernathy PJ, Townsend PJ, Rose RM, Radin EL*: Is chondromalacia patellae a separate clinical entity? *J Bone Joint Surg* 60-B (1978) 205-210.
- 2 *Bruns J, Kersten P, Silbermann M, Lierse W*: Cartilage-flow phenomenon and evidence for it in perichondrial grafting. *Arch Orthop Trauma Surg* 116 (1997) 66-73.
- 3 *Buckwalter JA*: Osteoarthritis and articular cartilage use, disuse, and abuse: Experimental studies. *J Rheumatol* 43 Suppl. (1995) 13-15.
- 4 *Buckwalter JA, Hunziker EB, Rosenberg LC, Coutts RD, Adams ME, Eyre DR*: Articular cartilage. Composition and structure, in: Woo SLY, Buckwalter JA (eds): *Injury and repair of the musculoskeletal soft tissues*. Am Acad Orthop Surg. Park Ridge, Illinois, 1988, 405-425.
- 5 *Buckwalter JA, Kuettner KE, Thonar EJ-M*: Age-related changes in articular cartilage proteoglycans: electron microscopic studies. *J Orthop Res* 3 (1985) 251-257.
- 6 *Buckwalter JA, Lohmander S*: Operative treatment of osteoarthritis. *J Bone Joint Surg* 76-A (1994) 1405-1418.
- 7 *Buckwalter JA, Mankin HJ*: Articular cartilage. part I: Tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *J Bone Joint Surg* 79-A (1997) 600-611.
- 8 *Buckwalter JA, Mankin HJ*: Articular cartilage. part II: Degeneration, and osteoarthritis, repair, regeneration and transplantation. *J Bone Joint Surg* 79-A (1997) 612-632.
- 9 *Campbell CJ*: The healing of cartilage defects. *Clin Orthop* 64 (1969) 45-63.
- 10 *Eyre DR, Wu JJ, Woods P*: Cartilage-specific collagens. Structural studies, in: Kuettner KE (ed): *Articular cartilage and osteoarthritis*. Raven Press, New York, 1992, 119-131.

- 11 *Hardingham TE, Fosang AJ, Dudhia J*: Aggrecan, the chondroitin/keratan sulfate proteoglycan from cartilage, in: Kuettner KE (ed): Articular cartilage and osteoarthritis. Raven Press, New York, 1992, 5-20.
- 12 *Hunziker EB, Rosenberg L*: Repair of partial-thickness defects in articular cartilage: Cell recruitment from the synovial membrane. *J Bone Joint Surg* 78-A (1996) 721-733.
- 13 *Kaab MJ, Ito K, Clark JM, Notzli HP*: Deformation of articular cartilage collagen structure under static and cyclic loading. *J Orthop Res* 16 (1998) 743-751.
- 14 *Konradsen L, Hansen EM, Sondergaard L*: Long distance running and osteoarthritis. *Am J Sports Med* 18 (1990) 379-381.
- 15 *Kujala UM, Kettunen J, Paananen H, Aalto T, Battie MC, Impivaara O, Videman T, Sarna S*: Knee osteoarthritis in former runners, soccer players, weight lifters, and shooters. *Arthritis & Rheumatism* 38 (1995) 539-546.
- 16 *Maletius W, Messner K*: The effect of partial meniscectomy on the long-term prognosis of knees with localized, severe chondral damage. *Am J Sports Med* 24 (1996) 258-262.
- 17 *Mankin HJ*: Current concepts review: The response of articular cartilage to mechanical injury. *J Bone Joint Surg* 64A (1982) 460-466.
- 18 *Mankin HJ, Buckwalter JA*: Restoration of the osteoarthrotic joint. *J Bone Joint Surg [Editorial]* 78-A (1996) 1-2.
- 19 *Mazieres B, Blanckaert A, Thiechart M*: Experimental post-contusive osteoarthritis of the knee: Quantitative microscopic study of the patella and the femoral condyles. *J Rheumatol* 14 Suppl. (1987) 119-121.
- 20 *Messner K, Gillquist J*: Cartilage repair. *Acta Orthop Scand* 67 (1996) 523-529.
- 21 *Messner K, Maletius W*: The long-term prognosis for severe damage to weight-bearing cartilage. *Acta Orthop Scand* 67 (1996) 165-168.
- 22 *Mitchell N, Lee ER, Shepard N*: The clones of osteoarthritic cartilage. *J Bone Joint Surg* 74-B (1992) 33-38.
- 23 *Mitchell N, Shepard N*: The resurfacing of adult rabbit articular cartilage by multiple perforations through the subchondral bone. *J Bone Joint Surg* 58-A (1976) 230-233.
- 24 *Mohr W*: Pathogenese und Morphologie progressiver Gelenkschäden. *Orthopäde* 12 (1983) 78-96.
- 25 *Mohr W*: Pathomorphologische Aspekte zur konservativen Therapie der Arthrose. *Orthopäde* 15 (1986) 366-378.
- 26 *Mow VC, Holmes MH, Lai WM*: Fluid transport and mechanical properties of articular cartilage: A review. *J Biomech* 17 (1984) 377-394.
- 27 *Otte P*: Ätiologische und pathogenetische Vorstellungen bei der Arthrose. *Z Rheumatol* 42 (1983) 242-248.
- 28 *O'Driscoll SW*: The healing and regeneration of articular cartilage. *J Bone Joint Surg* 80-A (1998) 1795-1812.
- 29 *Palmoski MJ, Brandt KD*: Running inhibits the reversal of atrophic changes in canine knee cartilage after removal of a leg cast. *Arthritis & Rheumatism* 24 (1981) 1329-1337.
- 30 *Puhl W*: Volkskrankheit Arthrose. *Future Special Science* 1 (1995) 12-19.
- 31 *Radin EL*: Osteoarthritis - the orthopaedic surgeon's perspective. *Acta orthop scand* 266 Suppl. (1995) 6-9.
- 32 *Radin EL, Ehrlich MG, Chernack R, Abernethy P, Paul IL, Rose RM*: Effects of repetitive impulsive loading on the knee joints of rabbits. *Clin Orthop* 131 (1978) 288-293.
- 33 *Radin EL, Parker HG, Pugh JH, Steinberg RS, Paul IL, Rose RM*: Response of joints to impact loading III. *J Biomech* 6 (1973) 51-57.
- 34 *Radin EL, Paul IL, Lowy M*: A Comparison of the dynamic force transmitting properties of subchondral bone and articular cartilage. *J Bone Joint Surg* 52-A (1970) 444-456.
- 35 *Radin EL, Paul IL, Tolkoft MJ*: Subchondral bone changes in patients with early degenerative joint disease. *Arthritis & Rheumatism* 13 (1970) 400-405.
- 36 *Radin EL, Rose RM*: Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin Orthop* 213 (1986) 34-40.
- 37 *Refior HJ, Hübner G*: Zur Morphologie des hyalinen Gelenknorpels unter Immobilisation und Remobilisation. *Arch Orthop Traumat Surg* 91 (1978) 305-314.
- 38 *Schmid A, Schmid F*: Results after cartilage shaving studied by electron microscopy. *Am J Sports Med* 15 (1987) 386-387.
- 39 *Twyman RS, Desai K, Aichroth PM*: Osteochondritis dissecans of the knee. *J Bone Joint Surg* 73-B (1991) 461-464.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. J. Bruns  
 Orthopädische Universitätsklinik  
 Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf  
 Martinistrasse 52, D-20246 Hamburg  
 Telefon 040 / 42803 3670  
 Fax 040 / 42803 5018  
 e-mail: j.bruns@uke.uni-hamburg.de