

V. Martinek

Anatomie und Pathophysiologie des hyalinen Knorpels

Anatomy and pathophysiology of articular cartilage

Abteilung für Sportorthopädie der Technischen Universität München

Zusammenfassung

Der Gelenkknorpel vereinigt in einzigartiger Weise Materialeigenschaften, die bis heute von keinem industriell hergestellten Werkstoff erreicht werden. Die extrazelluläre Matrix aus einem stützenden kollagenen Netzwerk und wasser-anziehenden Proteoglykanen wird von relativ wenigen Chondrozyten trotz ungünstiger Versorgungsbedingungen lebenslang aufrechterhalten. Die Widerstandsfähigkeit des Knorpels bleibt unter normalen Umständen auch bei altersbedingten Strukturveränderungen erhalten. Auch in Fällen von kleinen Schäden sind Chondrozyten in der Lage, durch Neusynthese der Proteoglykane die Verluste auszugleichen. Kommt es im Bereich des hyalinen Knorpels jedoch zu einem pathologisch-degenerativen Prozess, so tritt ein irreparabler Schaden mit totalem Knorpelverlust auf, der in einer Arthrose enden kann. Die genauen Mechanismen des arthrotischen Knorpel-Untergangs sind jedoch noch weitgehend ungeklärt. Der Fokus wissenschaftlicher Bemühungen ist daher auf die weitere Erforschung pathophysiologischer Abläufe im Knorpel gerichtet, um daraus neue Therapie-Methoden entwickeln zu können.

Schlüsselwörter: Knorpel, Anatomie, Physiologie, Pathologie

Summary

In an unique way, the articular cartilage unites biomechanical properties which have not yet been reached by any artificially synthesized material. The extracellular matrix, composed of from a supporting collagenous network and water-binding proteoglycans is maintained lifelong by a relatively small number of chondrocytes living under unfavourable conditions. Under normal circumstances, the robustness of articular cartilage remains constant despite aging-related structural changes. Also in cases of small defects, chondrocytes are generally able to synthesize new matrix components and to regenerate the cartilage damage. Pathological degenerative lesions with greater loss of cartilage are irreparable and often result in joint destruction and osteoarthritis. The exact mechanism of the cartilage disintegration in arthritic joints, however, is not known. For this reason, the focus of scientific efforts world-wide is directed to the investigation of patho-physiological processes in the articular cartilage to develop new therapeutical methods in the future.

Key words: Cartilage, anatomy, physiology, pathology

Einleitung

Die Knochenendflächen der beweglichen Gelenke sind mit einer Schicht hyalinen Knorpels überzogen, der durch seinen komplexen Aufbau einen praktisch reibungsfreien Ablauf von Bewegungen ermöglicht (Abb. 1). Der Gelenkknorpel vereinigt in einzigartiger Weise die Materialeigenschaften Steifheit, Elastizität und Reibung so, dass es bis heute keinen vergleichbaren industriell hergestellten Werkstoff gibt (1,3). Der Reibungskoeffizient des hyalinen Knorpels (0,02 bis 0,002) ist deutlich geringer als beispielsweise bei Stahl/Stahl (0,6), Messing/Stahl (0,3) bzw. Teflon/Stahl

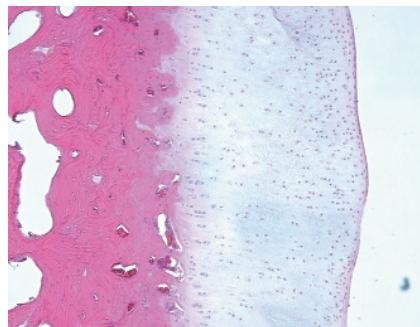


Abbildung 1: Histologisches Bild des hyalinen Knorpels

(0,2) (10). Der hyaline Knorpel ist, insbesondere an großen Gelenken der unteren Extremität, großen Druckbelastungen (bis 400 kg/cm²) ausgesetzt. Diese Druckbelastungen, möglicherweise in Kombination mit Mikrotraumen können relativ häufig zu Verschleißerscheinungen und Defekten im Knorpel führen (11). Der Gelenkknorpel des Erwachsenen besitzt keine Blutversorgung, keine lymphatische Drainage und keine Nervenstrukturen. Außerdem sind die Chondrozyten von der Zufuhr der ernährenden Substanzen aus der Synovialflüssigkeit und von den reparativen zellulären Mechanismen durch eine breite extrazelluläre Matrix abgeschirmt (3). Dadurch ist der Knorpel nur bei kleinen Schäden mit einem minimalem Verlust der Matrixkomponenten zu einer Regeneration durch die Neusynthese der Proteoglykane fähig. Bei größeren Defekten ist dieser Reparaturmechanismus überfordert und es entstehen Dauerschäden (2). Eine detaillierte Kenntnis der Anatomie, der Physiologie und der Pathophysiologie des hyalinen Knorpels sind eine Grundvoraussetzung für das Verständnis von heutigen und für die Entwicklung von künftigen Therapiekonzepten von Knorpelschäden.

Zusammensetzung des Gelenkknorpels

Wie jedes Bindegewebe besteht der hyaline Knorpel aus Zellen und aus einer wasserhaltigen Matrix, welche die mechanischen Eigenschaften des Gewebes vorgibt (Tab. 1). Dabei ist der Anteil der Zellen im humanen Gelenkknorpel im Vergleich zu anderen Tierspecies wie Kaninchen, Ratten oder Mäusen mit verhältnismäßig dünnem hyalinen Knorpel um ein Vielfaches geringer (3).

Tabelle 1: Bestandteile der extrazellulären Matrix des hyalinen Knorpels

Komponente	% des Gewichts
Wasser	60-80%
Kollagen Typ 2	10-20%
Aggrecan (Proteoglykan)	5-7%
andere Bestandteile	
- Proteoglykane (Biglycan, Decorin, Fibromodulin)	
- Kollagene (Typ V, VI, IX, X, XI)	
- Link-Protein	
- Anchorin	<5%
- Hyaluronate	
- Fibronectin	
- Lipide	

Chondrozyten

Im hyalinen Gelenkknorpel gibt es nur einen einzigen Zelltyp, die hoch-differenzierten Chondrozyten. Pluripotente, zur Gewebe-Regeneration befähigte Zellen, wie sie z.B. in der Muskulatur vorkommen, sind nicht vorhanden. Je nach Gelenk und Lokalisation beträgt das Zellvolumen lediglich 1-3 % des Knorpelgesamtvolumens. In verschiedenen Zonen des hyalinen Knorpels sind Chondrozyten unterschiedlicher Größe, Form und metabolischer Aktivität vorzufinden, die alle die zur Herstellung von extrazellulärer Matrix notwendigen Organellen besitzen (3). Chondrozyten sind von eigener Matrix umgeben und bilden keine interzellulären Kontakte. Ausgereifte Knorpelzellen sind durch ihre ovale Form und Produktion von Kollagen Typ II sowie von großen Proteoglykan-Aggregaten charakterisiert. Da Chondrozyten

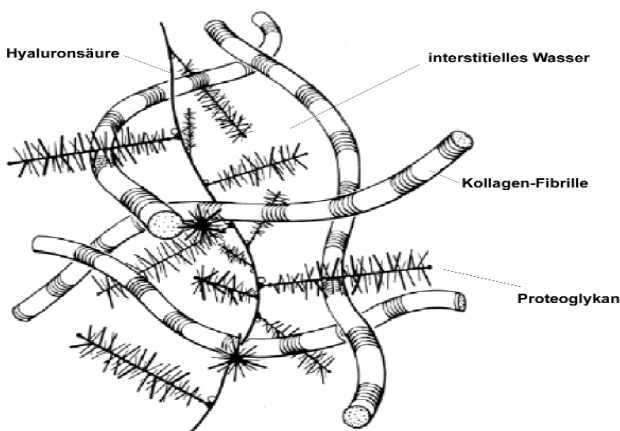


Abbildung 2: Extrazelluläre Matrix des Knorpels

von der Blutzufuhr abgetrennt sind, ist der Stoffwechsel abhängig von chemischen Substanzen wie z.B. Wachstumsfaktoren oder Interleukinen, die durch die extrazelluläre Matrix diffundieren, und von äußeren mechanischen Faktoren. Obwohl ausgereifte Knorpelzellen über Jahrzehnte ihre Form, Position und Aktivität nicht ändern, sind sie in der Lage, den komplexen Aufbau des hyalinen Knorpels erfolgreich aufrechtzuerhalten (2).

Extrazelluläre Matrix

Die extrazelluläre Matrix des hyalinen Knorpels besteht aus Wasser und aus einem Netzwerk von strukturellen Makromolekülen, die dem Gewebe seine Form und Eigenschaften verleihen (Abb. 2).

Wasser

Wasser stellt die größte Komponente der extrazellulären Matrix des Gelenkknorpels dar (10). Nur ein kleiner Teil dieses Wassers befindet sich intrazellulär, ca. 30% sind im intrafibrillären Raum gebunden und der Rest ist auf den extrazellulären Raum verteilt (7). Die Gewebsflüssigkeit enthält Gase, kleine Proteine, Stoffwechselprodukte und in hohen Konzentrationen Kationen, um eine Balance zu den negativ geladenen Proteoglykanen herzustellen. Der Wassergehalt ist an der Oberfläche des Knorpels am höchsten (80%) und in der tiefen Zone am niedrigsten (65%). Durch die Interaktion des Wassers mit den Matrix-Makromolekülen werden die mechanischen Eigenschaften des hyalinen Knorpels entscheidend beeinflusst (10).

Kollagene

Kollagene (ca. 60% des Knorpel-Trockengewichts) bilden die Rahmenkonstruktion, die dem Knorpel seine Form und Festigkeit verleiht (5). Der Gelenkknorpel enthält zahlreiche genetisch unterschiedliche Kollagentypen II, VI, IX, X und XI, wobei Kollagen Typ II als Hauptkomponente der Fibrillen (Durchmesser 10-25 nm) einen Anteil von 90-95% hat. Kollagen Typ VI wird hauptsächlich in der Umgebung von Chondrozyten nachgewiesen und spielt eine Rolle bei der zellulären Einbindung in der extrazellulären Matrix. Kollagen Typ IX und XI sind an Quervernetzungen beteiligt und tragen somit zu einer Stabilisierung im Kollagengerüst des Knorpels bei. Kollagen Typ X, das in der Zone des mineralisierten Knorpels vorkommt, wird eine Funktion in der Knorpel-Mineralisation zugeschrieben.

Proteoglykane

Proteoglykane stellen ca. 25-35% des Knorpel-Trockengewichts dar. Die Hauptaufgabe der Proteoglykane, die mit dem kollagenen Netzwerk im engen Kontakt stehen, ist die chemische und mechanische Bindung des Wassers (12). Proteoglykane bestehen aus einem zentralen Protein (protein core), an das Polysaccharide unterschiedlicher Zusammensetzung gebunden sind (Abb. 3). Diese Proteoglykan-Monomere binden über Verbindungsproteine (link proteins) an Hyaluronsäure und bilden unterschiedlich große Aggregate (Aggrecane), deren Länge zwischen einigen Hundert und

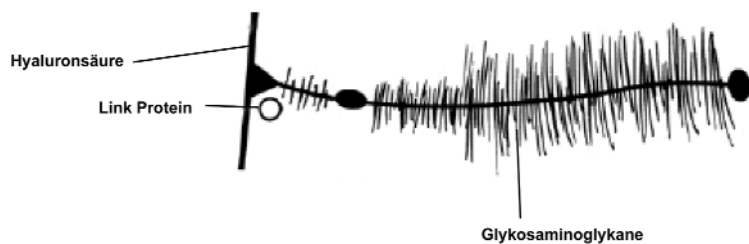


Abbildung 3: Struktur des Proteoglykans

10.000 nm liegt. Die Aggrecanmoleküle haben einen Anteil von 90% der gesamten Knorpelmatrix und füllen fast den kompletten interfibrillären Raum aus. Der Polysaccharid-Anteil im hyalinen Knorpel besteht vorwiegend aus den Glykosaminoglykanen Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat und Keratansulfat, deren Anteil in Abhängigkeit von der Lokalisation im Knorpel variiert (12). Die Glykosaminoglykane verfügen über negativ geladene Carboxyl- und Sulfatgruppen, die positiv geladene Ionen aus dem Interstitium anziehen und somit eine hohe Wasserbindungsfähigkeit aufweisen. Die Produktion der Proteoglykane erfolgt intrazellulär in den Chondrozyten und Synoviozyten, die Aggregation dagegen im extrazellulären Raum. Die Umsatzrate der Proteoglykane ist deutlich höher als bei den Kollagenen, die Halbwertszeit beträgt 400 bis 800 Tage (3).

Nicht-kollagene Proteine und Glykoproteine

Nicht-kollagene Proteine und Glykoproteine stellen ca. 15-20% des Knorpel-Trockengewichts dar. Sie binden wie die Proteoglykane das interstitielle Wasser und helfen außerdem das makromolekulare Netzwerk zu organisieren, zu stabilisieren und die Chondrozyten anzubinden (3). Die Funktion der nicht-kollagenen Proteine und Glycoproteine im Knorpel ist bis heute nicht so gut aufgeklärt wie die der Kollagene und Proteoglykane. Am besten untersucht ist das Link-Protein, das die Aggregate der Proteoglykane stabilisiert und deren Größe und Struktur beeinflusst. Anchorin ist ein kollagen-bindendes Oberflächenprotein, das die Anbindung der Chondrozyten an die Kollagenfibrillen der Matrix unterstützt. Die Funktion anderer Matrixproteine wie Fibronectin oder Tenascin, die als mitwirkende Faktoren bei Zell-Matrix-Interaktionen oder bei pathologischen Prozessen diskutiert werden, muss noch weiter untersucht werden.

Struktur des Gelenkknorpels

Die einzelnen Komponenten des Gelenkknorpels werden zu einer hoch-komplexen Materie organisiert, die zum Teil mechanischen Extrembelastungen widerstehen muss. Die Zusammensetzung und Struktur des Knorpels ändert sich dabei in Abhängigkeit von der Gelenkflächen-Entfernung. Obwohl die Veränderungen innerhalb des hyalinen Knorpels kontinuierlich sind, wird dieser in verschiedene Zonen bzw. Schichten eingeteilt (Abb. 4) (3).

Oberflächliche Zone

In der oberflächlichen Schicht des hyalinen Knorpels (10-

20% der Knorpeldicke) sind die Kollagenfasern und die hier spindelförmigen Chondrozyten tangential zur Oberfläche angeordnet. Ein dünner Belag von feinen Fibrillen ohne Zellen, auch Lamina splendens genannt, kann gelegentlich von der Knorpel-Oberfläche abgestreift werden. Die tiefer gelegenen Chondrozyten produzieren eine Matrix mit einem hohen Anteil von Kollagen und einem niedrigen Anteil von Proteoglykanen. Die Wasserkonzentration ist in dieser Schicht am höchsten.

Mittlere Zone

Die mittlere Zone des hyalinen Knorpels (40-60% der Knorpeldicke) besitzt Kollagenfibrillen mit dem größten Durchmesser, die höchste Konzentration an Proteoglykanen und die niedrigste an Wasser. Die Zellen sind ovalär bis rundlich und angeordnet in Säulen perpendicular zur Knorpeloberfläche.

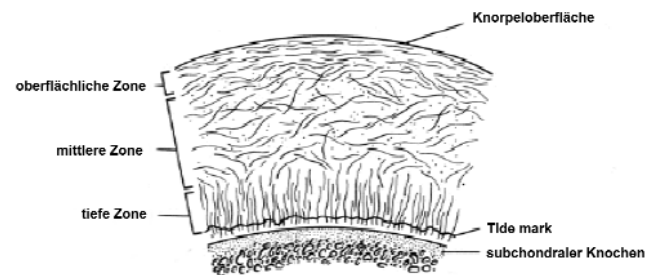


Abbildung 4: Zonen des hyalinen Knorpels

Tiefe Zone

In der tiefen Zone (30% der Knorpeldicke) sind die Knorpelzellen rund und ebenfalls in Säulen angeordnet. Die senkrecht verlaufenden Kollagenfasern tauchen in die sogenannte „tidemark“ ein. Dies ist die Grenze zwischen der nicht-kalzifizierten und kalzifizierten Matrix, die als basophile Linie lichtmikroskopisch erkennbar ist.

Zone des kalzifizierten Knorpels

Die dünne Schicht des kalzifizierten Knorpels trennt den hyalinen Knorpel vom subchondralen Knochen. Der Übergang ist zapfenförmig, um die Integrität des Gewebes zu steigern. Zusätzliche Stabilität verleihen die senkrecht durch die „tidemark“ in den subchondralen Knochen einstrahlenden Kollagenfasern. Die Chondrozyten sind rund, kleiner, vom kalzifizierten Knorpel zum Teil komplett von der Umgebung abgeschirmt und metabolisch kaum aktiv.

Chondrozyten-Matrix-Interaktion

Die Aufrechterhaltung der Komplexität und Funktion des Knorpelgewebes über Jahrzehnte wird durch die Interaktion zwischen Chondrozyten und Matrix ermöglicht, die keineswegs mit der Freisetzung von Matrix-Makromolekülen aus den Chondrozyten endet. Die Matrix stellt einen wesentlichen mechanischen Schutzfaktor der Chondrozyten vor äußeren Belastungen dar und hilft die Zellform und den Phä-

notyp aufrechtzuerhalten. Substrate für die Ernährung des Knorpels, neu synthetisierte Moleküle, Wachstumsfaktoren und metabolische Abfallprodukte werden durch die Matrix transportiert oder dort temporär gelagert. Der Stellenwert der anabolen und katabolen Substanzen wie der Interleukine oder Wachstumsfaktoren wie Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) oder Transforming Growth Factor β (TGF- β) ist bis heute nicht restlos aufgeklärt (13).

Eine wesentliche Funktion der Matrix ist die Signal-Übertragung für die Chondrozyten. Die durch mechanische Belastung des Knorpels entstehenden Signale werden auf die Chondrozyten übertragen, die ihrerseits durch die Änderung ihrer metabolischen Aktivität reagieren. Das beste Beispiel dieser Interaktion ist eine chronische Entlastung des Knorpels, die zur signifikanten Reduktion der Proteoglykan-Synthese und des -Aggregationsgrades führt und somit wesentlich die mechanischen Eigenschaften des Knorpels verändert (6). Der genaue Mechanismus dieser Signalübertragung ist nicht endgültig geklärt, Man vermutet elektrische und physiko-chemische Effekte, die zur Änderung des Transports von Nährstoffen und Stoffwechselprodukten innerhalb des hyalinen Knorpels führen.

Pathophysiologie des Gelenkknorpels

Eine Degeneration oder ein progressiver Verlust der normalen Knorpelstruktur und -funktion sind wesentliche Erscheinungsbilder im Arthroseverlauf. Dabei muss zwischen der Alterung des normalen gesunden Knorpels und den pathologischen Vorgängen des degenerativ veränderten Knorpels bei Arthrosen und anderen Gelenkerkrankungen differenziert werden (2). Obwohl eine strenge Korrelation zwischen Alter und Arthrose besteht, unterscheiden sich die Veränderungen im Gelenkknorpel älterer Individuen signifikant von den Veränderungen bei einer Arthrose (Tab. 2).

Tabelle 2: Unterschiede in Alterung und pathologischer Degeneration des Knorpels

	Alterung	Arthrose
Struktur	stabil, umschriebene oberflächliche Auffaserung	Fibrillation und Fragmentation bis zum subchondralen Knochen, Gewebeerlust
Zellen	diskrete Abnahme der Zellzahl und -Aktivität, Herstellung kleinerer Aggrecane	initial Zunahme der Zellzahl und -Aktivität, später Zell- und Matrixverluste, Zunahme der katabolen Aktivität, fibrocartilaginärer Repair
Matrix	Abnahme der Wasserkonzentration, Verlust großer Proteoglykan-Moleküle, Akkumulation der Abbauprodukte, Zunahme der Kollagen-Quervernetzung, Reduktion der mechanischen Festigkeit	initial Zunahme des Wassergehaltes (Schwellung), Zerfall des Kollagengerüsts, progressiver Verlust aller Matrixkomponenten, Zunahme der Fibronectin-Konzentration, Verlust der mechanischen Festigkeit

Alterung

Wie jedes andere Gewebe kommt es auch im hyalinen Knorpel im Verlauf der Zeit zu morphologisch und funktionell fassbaren Veränderungen, die sich dennoch wesentlich von den pathologischen Zuständen unterscheiden (2). Auch im hohen Alter kann die Struktur des hyalinen Knorpels stabil

bleiben und den hohen Belastungen widerstehen. Die Oberfläche des gesunden Gelenkknorpels bleibt glatt, stellenweise können jedoch oberflächliche Fibrillationen beobachtet werden. Die Chondrozytenzahl nimmt im Alter ab, ebenso die metabolische Aktivität und die Reaktivität auf äußere Stimulantien wie Wachstumsfaktoren. Die von den Chondrozyten synthetisierten Proteoglykane sind kleiner und somit werden vermehrt Aggrecane unterschiedlicher Größe vorgefunden. In der Matrix nimmt der Wassergehalt ab, gleichzeitig sind kleinere Aggrecan-Moleküle als Folge deren Zerfalls vorzufinden. Die Konzentration von Decorin und von Abbau-Produkten wie Aggrecan- und Link-Protein-Fragmente nehmen dagegen zu. Der Durchmesser der Kollagenfibrillen nimmt wie auch die Kollagen-Vernetzung zu, die Steifigkeit und Festigkeit des hyalinen Knorpels dennoch ab.

Degeneration bei Arthrose

Der genaue Mechanismus des Knorpel-Untergangs bei einer Arthrose ist noch unklar, dennoch lassen sich drei sich überlappende Stadien erkennen.

Stadium 1 – Zerbrecchen der Matrix: Zu Beginn der arthrotischen Knorpel-Degeneration, entweder kurz vor oder mit dem Auftreten der ersten Fibrillationen der Knorpel-Oberfläche



Abbildung 5: AS Bild fibrillierter Knorpel

(Abb. 5), kommt es zum Zerbrecchen des Matrix-Netzwerkes auf Molekularebene (8). Initial tritt eine Erhöhung des Wassergehaltes auf, die hauptsächlich durch

Abnahme der Molekülgröße, besonders der Aggrecane, bedingt ist. Obwohl die Konzentration des Typ II Kollagens zunächst unverändert bleibt, werden die Querverbindungen im kollagenen Netzwerk beschädigt, wodurch die Festigkeit des Gelenkknorpels abnimmt. Dieser Schaden an der Matrix kann zum einen durch akute bzw. repetitive mechanische Traumen zum anderen durch katabole entzündliche Prozesse bedingt sein.

Stadium 2 – Chondrozyten-Aktivierung:

Im zweiten Stadium versuchen die Chondrozyten, die durch die Veränderungen

der Osmolarität, der elektrischen Ladungen und Freisetzung verschiedener Mediatoren aktiviert sind, den Schaden zu kompensieren (9). Ihre Antwort besteht in vermehrter Proliferation und Steigerung der metabolischen Aktivität. Die Chondrozyten vermehren sich dabei eher unkontrolliert und bilden Zell-Cluster, in denen die Zellen von neu-synthetisierten Matrix-Molekülen umgeben sind (Abb. 6). Der akti-

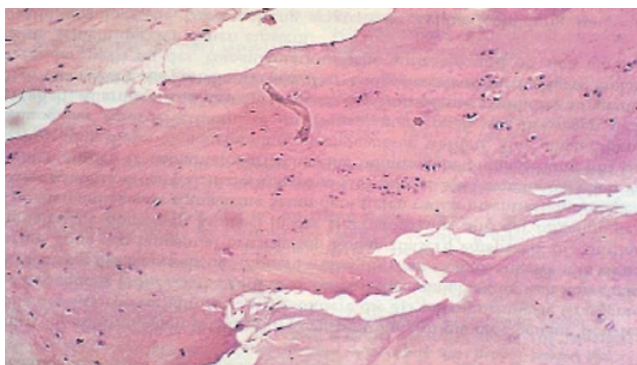


Abbildung 6: Histologisches Bild von degeneriertem Knorpel mit Chondrozyten-Clusterbildung

vierte Zustand der Chondrozyten kann über Jahre andauern. Es kommt zur Degradation der interstitiellen Matrix, vor allem der Kollagene Typ IX und XI und somit zur Destabilisierung des gesamten kollagenen Netzwerkes. Fibronectin-Fragmente und andere Moleküle treten im geschädigten Gewebe auf und verursachen die Freisetzung von Interleukin 1 und anderer Proteasen, die zum weiteren Abbau der Matrix führen (4).

Stadium 3 – Gewebe-Untergang: In der letzten Phase des degenerativen arthrotischen Prozesses versagen die Chondrozyten, den successiven Knorpeluntergang und -verlust durch ihre Mehraktivität auszugleichen (2,8). Es kommt zu einem kompletten Verlust der Knorpelschicht (Abb. 7) und



Abbildung 7: AS Bild Knorpeldefekt

infolgedessen auch zu Begleitreaktionen im Bereich des subchondralen Knochens beginnend mit Sklerosierung und später mit Zystenbildung. Die eigentliche Ursache für dieses Versagen ist bis heute nicht ganz ver-

standen. Der Zelluntergang scheint in Relation zur zunehmenden mechanischen Schädigung und zur Wirkung der bei diesen Prozessen anfallenden Moleküle zu stehen, die an die anabolen Enzyme wie Decorin oder IGF-1 binden und deren Funktion hemmen.

Schlussfolgerung

Die Anatomie und Pathophysiologie des hyalinen Knorpels sind wichtige Grundlagen zum Verständnis und zur Behandlung von degenerativen Gelenkerkrankungen. Im Einzelnen sind die Vorgänge, die zum Untergang des Knorpels und letztlich zu Arthrose führen bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt. Der Schwerpunkt wissenschaftlicher Bemühungen ist daher auch auf die weitere Erforschung von pathologischen Abläufen im Knorpel gerichtet, um daraus neue Therapiemethoden zu entwickeln.

Literatur

1. *Bruns J, Steinhagen J:* Transplantation of chondrogenic tissue in the treatment of lesions of the articular cartilage. *Orthopade* 28 (1999) 52-60.
2. *Buckwalter JA, Mankin HJ:* Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. *Instr Course Lect* 47 (1998) 487-504.
3. *Buckwalter JA, Mankin HJ:* Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *Instr Course Lect* 47 (1998) 477-486.
4. *Chevalier X:* Fibronectin, cartilage and osteoarthritis. *Sem Arthritis and Rheumat* 22 (1993) 307-318.
5. *Eyre DR:* Collagen structure and function in articular cartilage: Metabolic changes in the development of osteoarthritis. In: *Osteoarthritic Disorders*. Kuettner KE, Goldberg VM (eds). Rosemont, IL. American Academy of Orthopaedic Surgeons (1995), pp 219-229.
6. *Gray ML, Pizzanelli AM, Grodzinsky AJ, Lee RC:* Mechanical and physicochemical determinants of chondrocyte biosynthetic response. *J Orthop Res* 6 (1988) 777-792.
7. *Linn FC, Sokoloff L:* Movement and composition of interstitial fluid of cartilage. *Arthritis Rheum* 8 (1965) 481-494.
8. *Mankin HJ:* The reaction of articular cartilage to injury and osteoarthritis. *N Engl J Med* 291 (1974) 1285-1292.
9. *Martin JA, Buckwalter JA:* Articular cartilage aging and degeneration. *Sports Med Arthrosc Rev* 4 (1996) 263-275.
10. *Mow VC, Holmes MH, Lai WM:* Fluid transport and mechanical properties of articular cartilage: a review. *J Biomech* 17 (1984) 377-394.
11. *Puhl W:* Volkskrankheit Arthrose. *Future Special Science* 1 (1995) 12-19.
12. *Roughley PJ, Lee ER:* Cartilage proteoglycans: structure and potential functions. *Microsc Res Tech* 28 (1994) 385-397.
13. *Trippel SB:* Growth factor actions on articular cartilage. *J Rheumatol Supplement* 43 (1995) 129-132.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Vladimir Martinek

Abteilung für Sportorthopädie der TU München

Connollystrasse 32, 80809 München

Fax: 089- 2892 4484

E-mail: vmartinek@lrz.tum.de