

Abteilung und Poliklinik für Sportorthopädie  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Vorstand: Prof. Dr. Andreas B. Imhoff)

## Einfluss von fokalen metallischen Implantaten auf die Beschaffenheit von Knorpel im porcinen Kniegelenk

Theresa Anita Diermeier

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Stephan Vogt

2. Prof. Dr. Andreas Imhoff

Die Dissertation wurde am 18.07.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.03.2018 angenommen.

## Kurzfassung

### Einführung:

Für Patienten ab dem 45. Lebensjahr gibt es momentan nur wenige erfolgversprechende Therapieoptionen zur Behandlung von fokalen Knorpelschäden. Eine neue Methode ist die Implantation eines fokalen metallischen Oberflächenersatzes.

Das Ziel dieser Studie war es, den Effekt eines solchen Oberflächenersatzes auf den gesunden kontralateralen Knorpel zu untersuchen.

### Methode:

Aus 21 tiefgefrorenen porcinen Kniegelenken wurde je ein 10 mm großer osteochondraler Zylinder aus dem medialen Tibiaplateau entnommen. Die Zylinder wurden anschließend in einen Reibprüfstand unter zyklischer Belastung mit einer maximalen axialen Kraft von 33 N gegen den fokalen metallischen Oberflächenersatz getestet. Als Belastungsdauer wurden eine und sechs Stunden definiert. Die Versuche wurden jeweils in Kochsalz und in Hyaluronsäure (Synvisc®) durchgeführt.

Für die Kontrollgruppe wurden aus dem medialen Kompartiment jeweils ein femoraler und ein tibialer Zylinder entnommen und in gleicher Weise für 24, 48 und 72 Stunden gegeneinander belastet. Evaluiert wurden alle Schäden nach histologischer Fixierung anhand einer visuellen Skala.

### Resultate:

Alle Zylinder der Kontrollgruppe wiesen keinerlei Beschädigung auf.

In den einstündigen Versuchen zeigten sich weder in Kochsalz noch in Hyaluronsäure klassifizierbare Schäden in der Implantatgruppe. Nach sechs Stunden konnten in der Kochsalzlösung leichte Schäden der Klasse 1 und bei den Zylindern, die in Hyaluronsäure belastet wurden, Schäden der Klasse 2 festgestellt werden.

Schlussfolgerung:

Es konnte gezeigt werden, dass ein metallischer Oberflächenersatz bei Dauerbelastungen von einer und sechs Stunden im biomechanischen Versuchsaufbau im Reibprüfstand zu oberflächlichen Knorpelschäden am korrespondierenden Knorpel führt. Hyaluronsäure hatte keinen protektiven Effekt auf den Knorpel im Rahmen dieses Versuchsaufbaus.

**Schlagwörter:** fokales metallisches Implantat, HemiCAP<sup>®</sup>, fokaler Knorpelschaden

## Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung.....	1
Inhaltsverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	9
Abkürzungsverzeichnis.....	10
1 Einleitung .....	11
2 Grundlagen .....	14
2.1 Anatomie des Kniegelenks.....	14
2.2 Die tibiofemorale Gelenke .....	14
2.3 Das patellofemorale Gelenk.....	16
2.4 Gelenkknorpel .....	16
2.4.1 Knorpelarten .....	16
2.4.2 Embryonale Entwicklung des hyalinen Knorpels.....	17
2.4.3 Zonaler Aufbau von hyalinem Knorpel .....	17
2.4.4 Extrazelluläre Matrix .....	19
2.5 Therapiemöglichkeiten bei fokalen Knorpeldefekten .....	23
2.6 Therapiemöglichkeiten bei unikompartimentärer und generalisierter Arthrose .....	25
2.7 Fokale metallische Implantate.....	26
3 Methodik .....	28
3.1 Präparation des porcinen Kniegelenks.....	28
3.2 Entnahme der Knorpel-Knochen-Zylinder.....	32
3.3 Der Reibprüfstand .....	34

---

3.4	Versuchsdurchführung .....	37
3.5	Fixation in Methylmetacrylat.....	40
3.6	Zutrimmen und Sägen.....	42
3.7	Dünnschliff.....	44
3.8	Giemsa-Eosin-Färbung .....	45
3.9	Skala für die Einteilung der Defekttiefe .....	47
3.10	Mikroskopie und Fotografie .....	48
3.11	Versuchsgruppen .....	48
4	Resultate.....	50
4.1	Tibialer Knorpel gegen femoralen Knorpel.....	50
4.2	Tibialer Knorpel gegen fokales metallisches Implantat .....	52
4.2.1	Tibialer Knorpel gegen fokales metallisches Implantat für eine Stunde in Natriumchloridlösung .....	52
4.2.2	Tibialer Knorpel gegen fokales metallisches Implantat für eine Stunde in Hyaluronsäure.....	54
4.2.3	Tibialer Knorpel gegen fokales metallisches Implantat für sechs Stunden in Natriumchloridlösung .....	56
4.2.4	Tibialer Knorpel gegen fokales metallisches Implantat für sechs Stunden in Hyaluronsäure.....	58
4.2.5	Schadensverteilung unter allen Proben.....	60
5	Diskussion.....	61
5.1	Diskussion der eigenen Ergebnisse.....	61
5.1.1	Diskussion der Ergebnisse der Versuchsgruppe 1.....	62
5.1.2	Diskussion der Ergebnisse der Versuchsgruppe 2.....	62
5.2	Biomechanische Eigenschaften des neuen Implantates.....	63
5.3	Miniimplantate im Tierversuch.....	67

---

5.4	Klinische Erfahrungen mit der HemiCAP®-Prothese .....	70
5.5	Ergebnisse fokaler metallischer Implantate in anderen Gelenken .....	72
6	Schlussfolgerung .....	74
7	Danksagung.....	75
	Literaturverzeichnis .....	76

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Regionen der extrazellulären Matrix.....	19
Abbildung 2: graphische Darstellung der Hauptbestandteile von hyalinem Gelenkknorpel, modifiziert nach Aigner et al. (Aigner and Stove 2003) .....	20
Abbildung 3: unpräpariertes Kniegelenk von medial und ventral .....	28
Abbildung 4: laterale parapatelläre Arthrothomie .....	29
Abbildung 5: Femurkondylen und Trochlea von ventral, Patella mit Hoffa'schem Fettkörper .....	30
Abbildung 6: Tibiaplateau mit medialem und lateralem Meniskus.....	31
Abbildung 7: komplett freipräpariertes Tibiaplateau vor Entnahme des Knorpel-Knochen-Zylinders .....	31
Abbildung 8: Stanzen-Set der Firma Arthrex®.....	32
Abbildung 9: Knorpel-Knochen-Zylinder aus medialem Tibiaplateau, Durchmesser: 10 mm, Höhe: 12 mm.....	33
Abbildung 10: der Reibprüfstand.....	34
Abbildung 11: mechanischer Aufbau des Reibprüfstandes; 1) Elektromotor, 2) Axialausgleich, 3) Exzenter, 4) Zugfeder, 5) oberer Probenhalter, 6) unterer Probenhalter, 7) Drehzahlmesser.....	35
Abbildung 12: Bedienung des Reibprüfstandes; 1) Kraftmessung, 2) Aus/Ein, 3) Start/Stopp, 4) Soll-Drehzahl, 5) Ist-Drehzahl, 6) Not-Aus, 7) Zyklenzähler, 8) Federspannrädchen, 9) Exzentereinstellung .....	36
Abbildung 13: Knorpel-Knochen-Zylinder im oberen Probenhalter .....	37
Abbildung 14: Miniprothese, verankert in Plastikzylinder .....	37
Abbildung 15: Versuchsaufbau: Knorpel-Knochen-Zylinder im oberen Probenhalter, Implantat im unteren Probenhalter, Medium: Natriumchlorid .....	38
Abbildung 16: Knorpel-Knochen-Zylinder mit Tusche nach Meachim gefärbt und Fotodokumentation in 0°, 45° und 90°, Laufzeit: 1 Stunde in Hyaluronsäure .....	39
Abbildung 17: Knorpel-Knochen-Zylinder mit Tusche nach Meachim gefärbt und Fotodokumentation in 0°, 45° und 90°, Laufzeit: 6 Stunden in Hyaluronsäure .....	40
Abbildung 18: ausgehärteter MMA-Block ohne Präparat, auf Messingblock aufgeklebt .....	42
Abbildung 19: Innenlochsäge mit Diamantsägeblatt (Sp1600 der Firma Leica Biosystems).....	43

---

Abbildung 20: Tellerschleifmaschine 400CS der Firma EXAKT Advanced Technologies GmbH, 1) Ansaugvorrichtung für Probe, 2) rotierender Teller mit Schleifpapier, 3) Gewichte zum Absenken der Probe .....	44
Abbildung 21: Die Skala zur Schadensgraduierung wurde auf Grundlage der Arbeiten von Milz, S., & Putz und Glaser, C., & Putz, R., erstellt (Milz and Putz 1994, Glaser and Putz 2002) .....	47
Abbildung 22: Versuchsgruppe 1, „Knorpel auf Knorpel“: tibialer Knorpel in NaCl für 24 h, ohne Schaden, Zylinder 1183-2 bei 5-facher Vergrößerung.....	50
Abbildung 23: Versuchsgruppe 1, „Knorpel auf Knorpel“: tibialer Knorpel in NaCl für 48 h, ohne Schaden, Zylinder 1186-5 bei 5-facher Vergrößerung.....	51
Abbildung 24: Versuchsgruppe 1, „Knorpel auf Knorpel“: tibialer Knorpel in NaCl für 72 h, ohne Schaden, Zylinder 1189-2 bei 5-facher Vergrößerung.....	51
Abbildung 25: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 1 h in NaCl, ohne Schaden, Zylinder 1608-3 bei 5-facher Vergrößerung.....	52
Abbildung 26: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 1 h in NaCl, ohne Schaden, Zylinder 1609-3 bei 5-facher Vergrößerung.....	53
Abbildung 27: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 1 h in NaCl, ohne Schaden, Zylinder 1610-4 bei 5-facher Vergrößerung.....	53
Abbildung 28: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 1 h in Hyaluronsäure, ohne Schaden, Zylinder 1614-4 bei 5-facher Vergrößerung .....	54
Abbildung 29: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 1 h in Hyaluronsäure, ohne Schaden, Zylinder 1615-4 bei 5-facher Vergrößerung .....	55
Abbildung 30: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 1 h in Hyaluronsäure, ohne Schaden, Zylinder 1616-4 bei 5-facher Vergrößerung .....	55
Abbildung 31: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 6 h in NaCl, ohne Schaden, Zylinder 1612-4 bei 5-facher Vergrößerung.....	56
Abbildung 32: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 6 h in NaCl, ohne Schaden, Zylinder 1613-4 bei 5-facher Vergrößerung.....	57
Abbildung 33: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 6 h in NaCl, Schaden vom Grad 1, Zylinder 1613-4 bei 5-facher Vergrößerung.....	57

---

Abbildung 34: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 6 h in Hyaluronsäure, Schaden vom Grad 1, Zylinder 1617-5 bei 5-facher Vergrößerung.....	58
Abbildung 35: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 6 h in Hyaluronsäure, Schaden vom Grad 1, Zylinder 1619-3 bei 5-facher Vergrößerung.....	59
Abbildung 36: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 6 h in Hyaluronsäure, Schaden vom Grad 2, Zylinder 1618-3 bei 5-facher Vergrößerung.....	59
Abbildung 37: Schadensverteilung Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“ .....	60

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick Versuchsgruppe 1, „Knorpel auf Knorpel“, und Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“ .....	49
Tabelle 2: demografische Daten zur Studie Bollars, P., et al. (2012), „Prosthetic inlay resurfacing for the treatment of focal, full thickness cartilage defects of the femoral condyle: a bridge between biologics and conventional arthroplasty.“ .....	70
Tabelle 3: demografische Daten zur Studie Becher, C., et al. (2011), „Minimum 5-year results of focal articular prosthetic resurfacing for the treatment of full-thickness articular cartilage defects in the knee.“ .....	71

---

## Abkürzungsverzeichnis

ASES	The American Shoulder and Elbow Surgeon Score
bzgl.	bezüglich
ca.	zirka
d. h.	das heißt
Fa	Firma
HSS	Hospital for Special Surgery Score
ggf.	gegebenenfalls
KOOS	Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score
MMA	Methylmetacrylat
NaCl	Natriumchlorid
OATS	Osteochondral-Autograft-Transfer-System
o. g.	oben genannt
SST	Simple Shoulder Test Score
TUM	Technische Universität München
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index
VAS	Visuelle Analog-Skala

## 1 Einleitung

Fokale Knorpeldefekte sind ein Problem für ein Gelenk, da sie erstens zu Schmerzen, Schwellung und Krepitationen führen und zweitens hin zu einer Arthrose des gesamten Gelenkes fortschreiten können (Jackson et al. 2001, Cicuttini et al. 2005). Die Häufigkeit von Knorpeldefekten, die während Arthroskopien gefunden werden, variiert zwischen 61 % und 66 % (Curl et al. 1997, Hjelle et al. 2002, Årøen et al. 2004). Bei ca. 20 % dieser Defekte handelt es sich um fokal begrenzte Knorpeldefekte. Davon sind jedoch nicht nur alte Menschen betroffen, sondern auch 5 % der unter 40-Jährigen weisen bereits fokale Grad-4-Knorpelschäden auf (Curl et al. 1997). Da Knorpel aneural, avaskulär und alymphatisch ist, zeigt er abhängig von der Defekttiefe nur eine sehr geringe Selbstheilungstendenz (Buckwalter 1998, Jackson et al. 2001).

Es gibt deshalb eine Reihe von unterschiedlichen Methoden, um solche fokalen Knorpeldefekte zu behandeln. Bei jungen Patienten werden erfolgreich verschiedene biologische Verfahren eingesetzt, um fokale Knorpeldefekte zu therapieren. Zu diesen Methoden zählen die Mikrofrakturierung (Steadman et al. 1997), der autologe osteochondrale Transfer oder die autologe Chondrozytenimplantation. Allen diesen Methoden ist jedoch gemeinsam, dass sich die Ergebnisse mit zunehmendem Patientenalter verschlechtern (Hangody and Füles 2003, Steadman et al. 2003, Marcacci et al. 2005, Nawaz et al. 2014). Aus diesem Grund wird bei Patienten, die älter als 45 Jahre sind, von biologischen regenerativen Knorpeltherapien abgeraten.

Trotzdem weisen auch Patienten über dem 50. Lebensjahr symptomatische lokal begrenzte Knorpeldefekte auf. Auch wenn der eigentliche Defekt bei älteren Patienten nicht mehr kurativ behandelt werden kann, gibt es verschiedene operative Möglichkeiten zur Symptomreduktion und Verlangsamung der Progression.

Eine Möglichkeit für eine Symptomreduktion bietet bei entsprechender prädisponierender Beinachse die Umstellungsosteotomie. Dabei kommt es zu einer Verlagerung der mechanischen Beinachse und Entlastung des betroffenen Komparti-

mentes (Akizuki et al. 2008). Betreffen die fokalen Schäden den korrespondierenden Knorpel eines Gelenkkompartimentes, kann eine unikompartimentäre Prothese in Erwägung gezogen werden (Kozinn and Scott 1989).

Zudem wurde für diese ältere Patientengruppe nun zur symptomatischen Behandlung lokal begrenzter Knorpelschäden ein neues fokales metallisches Implantat (HemiCAP<sup>®</sup>, Arthrosurface Inc., Franklin, Massachusetts) entwickelt. Der fokale Knorpelschaden wird dabei mit einem metallischen Implantat aufgefüllt. Damit soll die Gelenkkongruenz wiederhergestellt und somit eine Schmerzreduktion erreicht werden. Bei entsprechender Beinachse kann dieses neue Implantat dann auch mit anderen Eingriffen, wie beispielsweise der oben erwähnten Umstellungsosteotomie, kombiniert werden (Bollars et al. 2012).

Erste Erfahrungen mit diesem Implantat konnten bereits in tierexperimentellen Studien gewonnen werden. Dabei lag der Fokus vor allem auf der Biokompatibilität, dem Implantationsverhalten und der damit einhergehenden Symptomverbesserung (Kirker-Head et al. 2006, Custers et al. 2009, Custers et al. 2009). Becher, C., et al. (Becher et al. 2008, Becher et al. 2009, Becher et al. 2011). beschäftigte sich intensiv mit der idealen Implantationsposition und -höhe in Abhängigkeit von dem umgebenden Knorpel und den vorhandenen anatomischen Strukturen. Während sich die o. g. Studien mit den Druckverhältnissen in Abhängigkeit von der Implantationsposition beschäftigten, lag bei Martinez-Carranza, N., et al. (Martinez-Carranza et al. 2013) das Hauptaugenmerk auf dem korrespondierenden Knorpel. Auch diese Arbeitsgruppe beschäftigte sich mit verschiedenen Implantationspositionen und den damit einhergehenden Schäden am kontralateralen Knorpel.

Bei optimaler Implantation kommt der korrespondierende tibiale Knorpel unter normalen Druckverhältnissen mit der Metalloberfläche des Implantates in Kontakt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es deshalb, die Auswirkungen fokaler metallischer Implantate auf den korrespondierenden Knorpel im Schweinmodell zu untersuchen. Dabei liegt der Fokus auf den längerfristigen Auswirkungen auf den gegenüberliegenden Knorpel bei simulierten physiologischen Druckverhältnissen. Zudem

soll ein möglicher protektiver Effekt durch Hyaluronsäure als Versuchsmedium beurteilt werden.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Anatomie des Kniegelenks

Das Kniegelenk stellt die bewegliche Verbindung zwischen Ober- und Unterschenkel dar und weist neben einer Vielzahl von Bewegungsmöglichkeiten auch eine komplexe Anatomie auf.

Wie schon die Brüder Wilhelm und Eduard Weber 1836 in ihrem Werk „Mechanik der menschlichen Gehwerkzeuge“ erkannten, handelt es sich beim Kniegelenk um ein Dreh-Scharniergelenk, einen Trochoginglymus. Dies bedeutet, dass weder ein „bloßes Schleifen noch ein bloßes Rollen, sondern beides zusammen“ (Weber, W. 1836) bei der Beugung und Streckung im Kniegelenk stattfindet. 1853 unterteilt Meyer das Kniegelenk in ein mediales und laterales tibiofemorales und zusätzlich in ein patellofemorales Gelenk (Meyer 1853).

### 2.2 Die tibiofemorale Gelenke

Der Femur endet distal in Form zweier Kondylen und Epikondylen. Ventral werden die Kondylen durch die Trochlea femoris, die Gleitrinne der Patella, und posterior durch die Fossa intercondylaris getrennt.

Die Form der beiden Kondylen ist nicht leicht zu beschreiben, da sie gleichzeitig die Funktion des Rollens und des Schleifens erfüllen müssen. In der sagittalen Ansicht sind sie deshalb auch nicht kreisrund, sondern erscheinen zusammengesetzt aus verschiedenen Krümmungsradien (Weber, W. 1836, Wetz and Jacob 2001). Weiterhin unterscheiden sich die beiden Kondylen in Größe und Form. Der mediale Kondylus ist breiter und reicht weiter nach distal als der laterale und ist aufgrund seiner Größe und Position verantwortlich für die leichte Valgusstellung des normalen Kniegelenks.

Das korrespondierende Ende der Tibia wird ebenso in ein mediales und ein laterales Plateau unterschieden, die durch die Eminentia intercondylaris separiert wer-

den. Das mediale Tibiaplateau ist größer, reicht weiter nach posterior und ist eher flach bis konkav geformt. Es zeigt damit eine relativ angepasste Form für den medialen Kondylus, verglichen mit dem lateralen Tibiaplateau. Dieses ist leicht konvex geformt und zeigt damit nur eine geringe Kongruenz mit dem lateralen Kondylus. Zusammenfassend zeigt sich knöchern eine hohe Inkongruenz zwischen distalem Femur und proximaler Tibia (Flandry and Hommel 2011).

Diese Inkongruenz wird durch die beiden Menisci verbessert. Diesen gemeinsam sind ihre halbmondförmige Lage in den jeweiligen Kompartimenten und ihr dreieckiger Aufbau. Obwohl die beiden Menisci durch verschiedene Bänder fest im Kniegelenk verankert sind, zeigen sie doch eine gewisse Beweglichkeit (Makris et al. 2011). So erscheint der laterale Meniscus kreisförmiger als der mediale und zeigt auch eine größere Beweglichkeit (Vedi et al. 1999). Die Menisci erfüllen im Kniegelenk eine Reihe von Aufgaben. Unter anderem dienen sie der Stabilität des Kniegelenks (Shoemaker and Markolf 1986) und wirken als Stoßdämpfer (Voloshin and Wosk 1983). Ihre wohl wichtigste Funktion ist die Kraftübertragung im Gelenk. So führen sie durch ihre Form zu einer geringeren punktuellen Kraft und verteilen die einwirkenden Kräfte auf eine größere Fläche (Walker and Erkiuan 1975).

Die Kollateral- und Kreuzbänder sind die hauptsächlichen Stabilisatoren des Kniegelenks. Das vordere Kreuzband entspringt am anteromedialen Teil der Tibia und verläuft anschließend durch die Fossa intercondylaris zum posterolateralen Ansatzpunkt an der medialen Gelenkfläche des lateralen Kondylus. Es besteht aus einem anteromedialen und einem posterolateralen Bündel, die sich je nach Flexionsgrad konträr verhalten (Girgis et al. 1975, Amis and Dawkins 1991).

Das hintere Kreuzband verläuft in gekreuzter Richtung hinter dem vorderen Kreuzband. Dieses Band entspringt unterhalb der tibialen Gelenkfläche im Bereich der posterioren Tibia und verläuft durch die Fossa intercondylaris zu seinem Ansatzpunkt auf der lateralen Gelenkfläche des medialen Kondylus (Girgis et al. 1975). Die Kreuzbänder sind aufgrund ihres Verlaufes verantwortlich für die Stabilität des Kniegelenks in axialer und sagittaler Ebene.

Die Seitenbänder stabilisieren das Kniegelenk in der koronaren Ebene. Das mediale Kollateralband wird unterteilt in ein oberflächliches und ein tiefes Bündel und erscheint flächig. Das oberflächliche Bündel verläuft von einem Punkt posterior und proximal des Epicondylus medialis bis ca. 5–7 cm unterhalb der tibialen Gelenkfläche. Der tiefe Anteil des medialen Kollateralbandes verläuft vom medialen Kondylus zum medialen Meniscus und von dort weiter zur Tibia. Er ist also mit dem medialen Meniscus verbunden und mitverantwortlich für dessen eingeschränkte Beweglichkeit (LaPrade et al. 2007).

Das laterale Kollateralband entspringt posterior und proximal des Epicondylus lateralis, zieht zum lateralen Teil des Fibulaköpfchens und hat eine Länge von 6–7 cm (LaPrade et al. 2003).

### **2.3 Das patellofemorale Gelenk**

Das patellofemorale Gelenk setzt sich aus der Patella, dem größten Sesambein im menschlichen Körper, und der femoralen Gleitrinne, der Trochlea femoris, zusammen. Die Kraft des Musculus quadriceps femoris wird über die Quadrizepssehne an das Ligamentum patellae und schließlich an die Tuberositas Tibia geleitet (Steinbrück et al. 2011). Die Patella vergrößert als Teil dieser Anordnung den auf das Kniegelenk wirkenden Hebelarm und verbessert damit die Streckfähigkeit. Zudem dient die Patella als Protektor für die femorotibialen Teilgelenke (Tecklenburg et al. 2006).

### **2.4 Gelenkknorpel**

#### **2.4.1 Knorpelarten**

Insgesamt gibt es im menschlichen Körper eine Vielzahl von unterschiedlichen Stützgeweben. Dabei lassen sich vier verschiedene Knorpeltypen unterscheiden, nämlich fetaler, hyaliner, elastischer und Faserknorpel. Der am häufigsten vorkommende Knorpel ist hyaliner Knorpel (Welsch and Sobotta 2006).

Die korrespondierenden Knochenenden, die ein Gelenk bilden, sind mit hyalinem Knorpel überzogen. Eine der wichtigsten Eigenschaften von hyalinem Knorpel ist der geringe Reibungskoeffizient (0,02–0,002) (Martinek 2003, Mow et al. 1984). Die herausragenden Eigenschaften von hyalinem Knorpel erkennt man auch, wenn man mit diesem die Reibungskoeffizienten von Stahl/Stahl (0,6) oder Messing/Stahl (0,3) vergleicht (Martinek 2003, Mow et al. 1984). Durch die reduzierte Reibung wird die schmerzlose Bewegung von Gelenken erst ermöglicht (Bhosale and Richardson 2008). Man erkennt die Komplexität des Knorpels auch daran, dass keines der bei Gelenkendoprothesen verwandten Materialien einen solch niedrigen Reibungskoeffizienten erreicht (Buckwalter et al. 2005).

#### 2.4.2 Embryonale Entwicklung des hyalinen Knorpels

Hyaliner Gelenkknorpel entsteht aus mesenchymalen Stammzellen. In der fünften Gestationswoche lagern sich mesenchymale Stammzellen zusammen und differenzieren zu Chondroblasten, die wiederum beginnen extrazelluläre Matrix zu produzieren. Mit der steigenden Masse an extrazellulärer Matrix werden die Chondroblasten auseinandergedrängt. Die nun von Matrix umhüllten Zellen bezeichnet man als Chondrozyten (Bhosale and Richardson 2008). Chondrozyten machen ca. 10 % des gesamten Gewichts von Gelenkknorpel aus. Isolierte Chondrozyten weisen normalerweise ein sphärisches Erscheinungsbild auf. In hyalinem Knorpel zeigen sie jedoch zonale Unterschiede in ihrer Konfiguration, Größe und metabolischen Aktivität (Archer and Francis-West 2003, Buckwalter et al. 2005).

#### 2.4.3 Zonaler Aufbau von hyalinem Knorpel

Hyaliner Gelenkknorpel ist ca. 2–4 mm dick und zeichnet sich dadurch aus, dass er avaskulär, aneural und alymphatisch ist (Buckwalter and Mankin 1998, Aigner and Stove 2003, Sophia Fox et al. 2009). Aufgrund der Avaskularität ist er auf die Ernährung durch Diffusion und Konvektion über die Gelenkflüssigkeit angewiesen. Diese Ernährung wird durch verschiedene Faktoren wie beispielsweise die Porengröße der extrazellulären Matrix, die Beanspruchung des Gelenks oder die Größe der zu transportierenden Teilchen beeinflusst (Jackson and Gu 2009). Anhand der

Zelldichte, der Zellkonfiguration sowie der Ausrichtung und Dicke der Kollagenfasern kann der Gelenkknorpel in vier verschiedene Zonen unterteilt werden (Federico et al. 2005):

Die oberste Schicht wird als Tangentialfaserzone bezeichnet und bildet einen Schutzschild gegen Scherkräfte für darunter liegende Schichten. Die Kollagenfibrillen in dieser Zone sind sehr dicht und parallel zur Oberfläche ausgerichtet. Weiterhin befinden sich in dieser Schicht viele abgeflachte und ellipsoid geformte Chondrozyten. Diese Anordnung macht den Knorpel besonders widerstandsfähig gegen Scher-, Druck- und Zugbelastungen, die in einem Gelenk auftreten können (Buckwalter and Mankin 1997, Sophia Fox et al. 2009).

An diese Schicht schließt sich die Übergangszone an. Die Zelldichte in dieser Zone ist geringer als in der darüberliegenden und die Zellen haben eine eher sphärische Konfiguration. Die Kollagenfibrillen weisen einen größeren Durchmesser auf und es befinden sich mehr Proteoglykane in der Übergangszone (Buckwalter and Mankin 1997, Bhosale and Richardson 2008, Sophia Fox et al. 2009).

Daran schließt sich die Radiärfaserzone an. Auch hier haben die Zellen ein sphärisches Erscheinungsbild. Sowohl die Kollagenfasern als auch die Zellen, die zusätzlich noch in Säulen geschichtet sind, sind perpendikulär zur Gelenkoberfläche angeordnet. Die Kollagenfasern in dieser Zone zeigen weiterhin den größten Durchmesser aller Schichten. Die Konzentration an Proteoglykanen ist hier ebenfalls am höchsten, bei allerdings reduziertem Gehalt an Wasser (Buckwalter and Mankin 1997, Bhosale and Richardson 2008, Sophia Fox et al. 2009).

Die Zone des kalzifizierten Knorpels wird von der Radiärfaserzone durch eine sichtbare Grenze getrennt, die sich sehr gut durch basische Farbstoffe anfärben lässt. Chondrozyten in dieser untersten Schicht sind eher rar, hypertroph und teilweise komplett von kalzifiziertem Knorpel umgeben (Bhosale and Richardson 2008). Eine der wichtigsten Aufgaben dieser Schicht ist die Verankerung der Kollagenfibrillen der Radiärfaserzone im subchondralen Knorpel (Sophia Fox et al. 2009).

## 2.4.4 Extrazelluläre Matrix

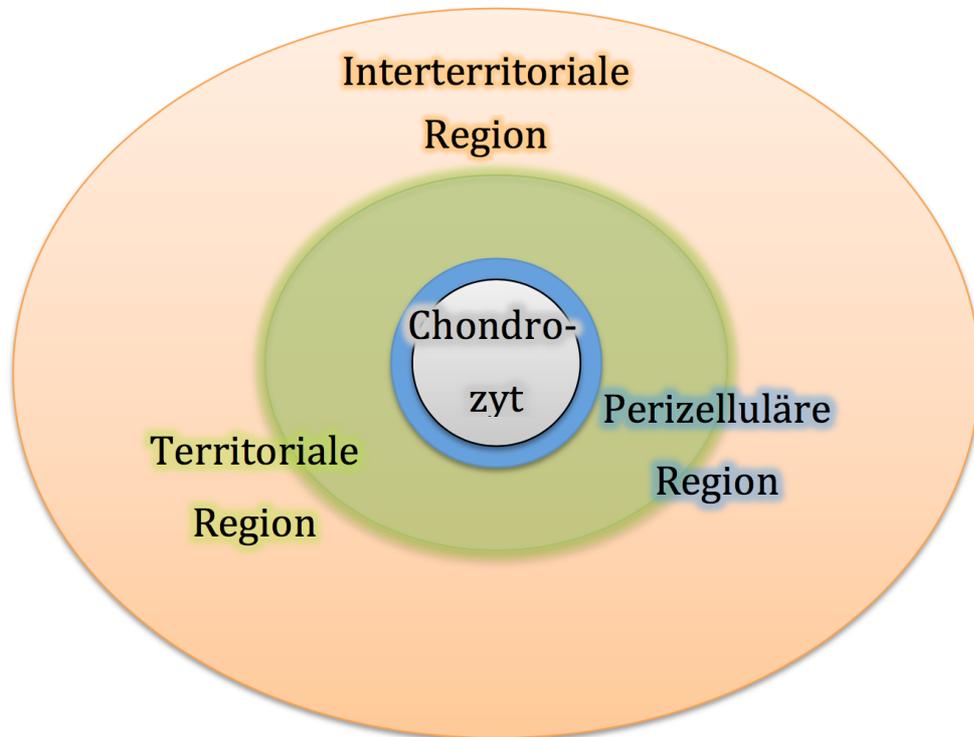


Abbildung 1: Regionen der extrazellulären Matrix

Hyaliner Gelenkknorpel setzt sich aus den oben bereits erwähnten Chondrozyten und der davon produzierten extrazellulären Matrix zusammen. Die extrazelluläre Matrix wiederum besteht zum einen aus Gewebeflüssigkeit und zum anderen aus einem Grundgerüst aus Makromolekülen. Das Netzwerk sorgt dafür, dass das Wasser im Knorpel gehalten wird und es kontrolliert den Wasserdurchfluss durch die Matrix (Buckwalter and Rosenberg 1988). Diese Interaktion sorgt für die Festigkeit und Elastizität des Knorpels (Woo and Buckwalter 1988).

Die extrazelluläre Matrix lässt sich in verschiedene Regionen unterteilen, siehe Abbildung 1. Die perizelluläre Region, eine dünne ca. 2  $\mu\text{m}$  breite Schicht, schließt sich unmittelbar an die Membran der Chondrozyten an und umhüllt diese komplett (Bhosale and Richardson 2008). Diese Schicht enthält hauptsächlich Proteoglykane und andere Glykoproteine. In dieser Region befinden sich jedoch keinerlei Kol-

lagenfibrillen (Eggli et al. 1985). Die Funktion dieser Region besteht darin, mechanische Signale an die Zelle weiterzuleiten (Buckwalter and Mankin 1997).

Daran schließt sich die territoriale Region an. Die territoriale Region umfasst einzelne oder mehrere Chondrozyten, je nach Zone, und enthält hauptsächlich dünne Kollagenfibrillen. Die Fibrillen in diesem Bereich sind ähnlich wie das Flechtwerk eines Korbes angeordnet und schützen die Chondrozyten so vor mechanischen Einflüssen (Buckwalter and Mankin 1997, Bhosale and Richardson 2008, Sophia Fox et al. 2009).

Als letzte und zugleich größte Region umgibt die interterritoriale Zone die beiden vorher erwähnten Zonen. Dieser Bereich enthält die größten Kollagenfibrillen. Die Orientierung dieser Fibrillen ist abhängig davon, in welcher Zone sich der Chondrozyt befindet. So sind sie in der superfiziellen Zone parallel zur Oberfläche, in der mittleren Zone schräg und in der tiefen Zone rechtwinklig zur Gelenkoberfläche ausgerichtet (Buckwalter and Mankin 1997, Bhosale and Richardson 2008, Sophia Fox et al. 2009).

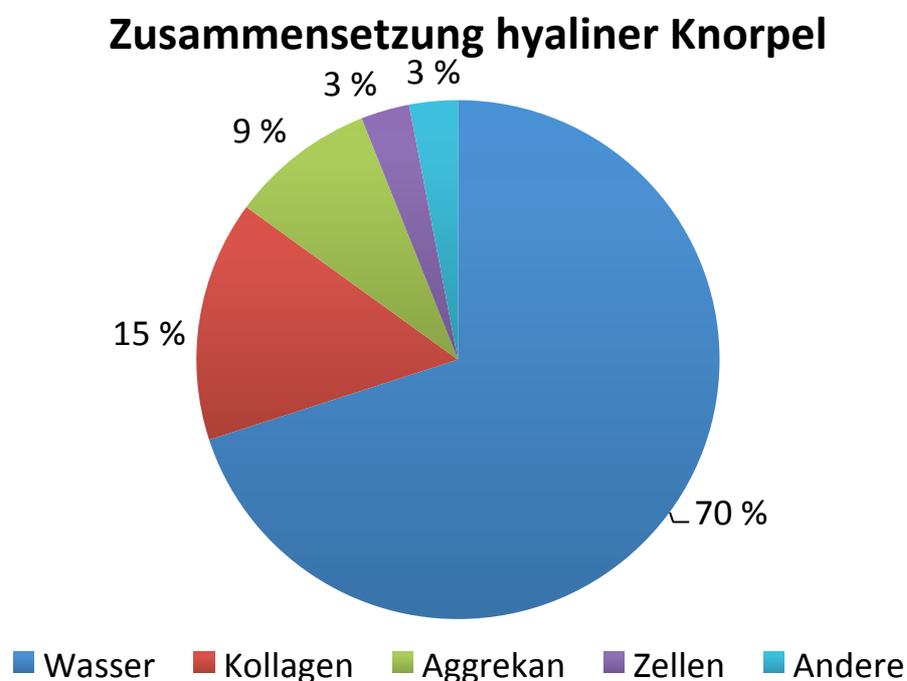


Abbildung 2: graphische Darstellung der Hauptbestandteile von hyalinem Gelenknorpel, modifiziert nach Aigner et al. (Aigner and Stove 2003)

### Wasser

Hyaliner Gelenknorpel besteht zu mehr als 70 % aus Flüssigkeit, siehe Abbildung 2. Das meiste Wasser befindet sich im interfibrillären Raum, ca. 30 % befinden sich im intrafibrillären Bereich, und ein kleiner Restanteil im intrazellulären Bereich (Mow et al. 1984). In dieser Flüssigkeit befinden sich gelöste Gase, Proteine und Stoffwechselprodukte. Weiterhin findet man dort auch einen großen Anteil an positiv geladenen Teilchen wie Natrium, Kalzium und Kalium (Linn and Sokoloff 1965). Diese Kationen gleichen wiederum die negativen Ladungen der Proteoglykane aus und sorgen für eine ausgeglichene Balance.

### Kollagen

Kollagen ist ein ubiquitär vorkommendes Material im menschlichen Körper, das man unter anderem auch in Knochen, Sehnen, Muskeln und Blutgefäßen findet (Cohen et al. 1998). Das Gewebennetzwerk von hyalinem Knorpel wird hauptsächlich vom Kollagen-Typ II aufgebaut. Aber auch andere Typen von Kollagenen wie I, IV, V, VI, IX und XI kommen in hyalinem Knorpel vor. Sie dienen der zusätzlichen Stabilisierung des Kollagen-Typ-II-Netzwerkes (Sophia Fox et al. 2009). Die Anordnung der Kollagenfibrillen in dieser Art und Weise führt zu einer Zugfestigkeit des hyalinen Knorpels und zusätzlich können Proteoglykane daran angelagert werden (Buckwalter et al. 2005).

### Proteoglykane

Proteoglykane machen zwischen 10 und 20 % des Gesamtgewichts aus und sind für die Druckfestigkeit von hyalinem Knorpel verantwortlich (Bhosale and Richardson 2008). Grundsätzlich bestehen Proteoglykane aus einem Proteinkern und einer oder mehreren unverzweigten Glykosaminglykanketten. Diese Ketten werden von aneinandergereihten Disacchariden gebildet, die jeweils mindestens eine negativ geladene Sulfat- oder Carboxylgruppe enthalten. Die Glykosaminglykanketten sind also lange negativ geladene Ketten, die positiv geladene Ionen anlocken (Buckwalter and Mankin 1997).

Hyaliner Knorpel enthält zwei verschiedene Klassen von Proteoglykanen, die sich durch ihre Fähigkeit zur Bindung an Hyaluronsäure unterscheiden. Besonders häufig kommt in hyalinem Knorpel Aggrekan vor. Aggrekan zeichnet sich durch seine Fähigkeit zur nicht kovalenten Bindung an Hyaluronsäure aus, sodass große Aggregate von Proteoglykanen entstehen (Roughley and Lee 1994). Diese Aggregate füllen nahezu den gesamten interfibrillären Raum aus und machen bis zu 90 % aller Proteoglykane aus. Die Anordnung in solchen gehäuften Formationen birgt mehrere Vorteile: Zum einen werden durch sie die Proteoglykane bei mechanischer Verformung und Kompression des Knorpels nicht verschoben und zum anderen sorgt sie für eine zusätzliche Stabilisierung des Kollagengerüsts (Buckwalter and Mankin 1997).

Die andere Klasse enthält Proteoglykane, die keine spezielle Bindungsfähigkeit in Bezug auf Hyaluronsäure aufweisen und sich durch ihre Interaktion mit Kollagen auszeichnen. Solche Proteoglykane sind Dekorin, Biglykan oder auch Fibromodulin. Im Gegensatz zu Aggrekan sind diese Proteoglykane keine Besonderheit von hyalinem Knorpel, sondern kommen auch in verschiedenen anderen Geweben vor.

Dekorin weist eine Dermatansulfatkette auf und beeinflusst die Kollagen-Typen I und II. Es spielt eine entscheidende Rolle sowohl in der Fibrillogenese als auch bei der interfibrillären Interaktion (Roughley and Lee 1994, Sophia Fox et al. 2009). In vitro kann Dekorin sogar die Stückzahl der Fibrillogenese oder aber auch den Fibrillendurchmesser beeinflussen (Vogel and Trotter 1987).

Biglykan enthält im Gegensatz zu Dekorin zwei Dermatansulfatketten und ist bevorzugt in der perizellulären Region anzutreffen. Diese Region ist reich an Kollagen vom Typ IV, das wiederum mit dem Biglykan interagiert und so am Aufbau eines Netzwerkes um die Zellen herum beteiligt ist (Roughley and Lee 1994, Sophia Fox et al. 2009).

Fibromodulin enthält mehrere Keratinsulfatketten und ist ebenso wie Dekorin für die Interaktion mit Kollagen vom Typ II verantwortlich (Roughley and Lee 1994, Sophia Fox et al. 2009).

## 2.5 Therapiemöglichkeiten bei fokalen Knorpeldefekten

Arthrose ist die häufigste Gelenkerkrankung des alten Menschen, aber auch jüngere Menschen können bereits davon betroffen sein (Rabenberg 2013). Curl et al. (Curl et al. 1997) analysierten insgesamt 31516 Arthroscopien des Kniegelenkes und fanden bei 20 % der Patienten eine osteochondrale Läsion nach Outerbridge, Grad 4, wobei 72 % dieser Patienten über 40 Jahre alt waren. Jedoch wiesen auch 5 % der unter 40-Jährigen bereits eine osteochondrale Grad-4-Läsion auf.

Deshalb wird die Therapie abhängig von der Größe des Defektes, dem Alter des Patienten und der individuellen Risikokonstellation gestaltet und unterteilt sich in konservative und operative Maßnahmen.

Bei fokalen symptomatischen Knorpeldefekten, in nahezu allen Stadien der Arthrose und auch nach einer operativen Therapie spielen die konservativen nichtmedikamentösen Therapiemöglichkeiten, wie beispielsweise Krankengymnastik, Elektrotherapie oder auch Akupunktur, eine wichtige Rolle (Kladny and Beyer 2001).

Zur medikamentösen Therapie in allen Stadien und Altersklassen werden schmerz- und entzündungshemmende Medikamente eingesetzt. Dabei zeigen nichtsteroidale Antiphlogistika einen größeren Effekt auf die Schmerzreduktion als beispielsweise Paracetamol (Wolfe et al. 2000, Lee et al. 2004). Die intraartikuläre Injektion von Cortison oder Hyaluronsäure wird in der Therapie der generalisierten Arthrose verwendet. Die intraartikuläre Anwendung von Corticosteroiden zeigt dabei besonders in den ersten Wochen und nach ca. 16–24 Monaten eine Verbesserung der Beweglichkeit und eine Schmerzreduktion (Ravaud et al. 1999, Raynaud et al. 2003, Arroll and Goodyear-Smith 2004). Der Effekt von Hyaluronsäureinjektionen scheint im Vergleich zu Placeboinjektionen nur gering ausgeprägt zu sein und wird laut aktuellen Studien häufig überschätzt (Lo et al. 2003, van der Weegen et al. 2015).

Für Patienten bis zum 40. Lebensjahr mit fokalen Knorpeldefekten gibt es abhängig von der Größe der Läsion und der verursachenden Faktoren verschiedene operative Therapiemöglichkeiten. Zum einen sind dies Methoden, die durch die

Rekrutierung von mesenchymalen Stammzellen aus dem subchondralen Knochen neuen Knorpel generieren. Zu diesen Methoden gehört beispielsweise die Mikrofrakturierung. Bei dieser Technik wird ein umschriebener Knorpeldefekt zuerst bis zum gesunden Knorpelrand debridiert und anschließend mehrere ca. 3–4 mm kleine Löcher in den subchondralen Knochen geschlagen (Steadman et al. 1997). Durch diese Löcher wird der subchondrale Knochen aufgebrochen, mesenchymale Stammzellen können einwandern und den Defekt durch Faserknorpel ersetzen (Braun et al. 2007).

Zum anderen ist die autologe Chondrozytentransplantation ein Verfahren zur Knorpelregeneration. Es handelt sich dabei um ein zweizeitiges Verfahren: Eine erste Arthroskopie verschafft einen Überblick über den Schaden und anschließend werden aus einer wenig belasteten Zone Knorpelzellen entnommen. Im Anschluss werden die gewonnenen Chondrozyten aufbereitet und angezüchtet. Die Implantation erfolgt dann meist 3–6 Wochen später im Rahmen einer zweiten Operation. Während die Chondrozyten dabei ursprünglich unter einen aufgenähten Periostlappen gespritzt wurden, gibt es heute matrixgekoppelte und ungekoppelte Varianten (Brittberg et al. 1994).

Diesen beiden Methoden ist gemeinsam, dass kein hyaliner Knorpel generiert wird, sondern meistens Faserknorpel, der in seiner Eigenschaften dem normalen Knorpel unterlegen ist (Horas et al. 2003, Knutsen et al. 2004).

Als drittes Verfahren soll hier noch der autologe osteochondrale Transfer vorgestellt werden. Dabei werden Knorpel-Knochen-Zylinder aus wenig belasteten Bereichen im Kniegelenk entnommen und anschließend in den Bereich des Defekts implantiert (Hangody and Füles 2003). Im Gegensatz zu den vorher erwähnten Methoden wird hier der Defekt mit hyalinem Knorpel gedeckt. Im Bereich der Entnahmestelle bildet sich regenerativer Faserknorpel (Rose et al. 2005). All diese Maßnahmen, unabhängig davon, ob es sich um Mikrofrakturierung (Steadman et al. 2003), autologen osteochondralen Transfer (Hangody and Füles 2003, Marcacci et al. 2005) oder die Implantation von autologen Chondrozyten (Nawaz et al. 2014) handelt, zeigen mit steigendem Patientenalter schlechtere Ergebnisse.

## **2.6 Therapiemöglichkeiten bei unikompartimentärer und generalisierter Arthrose**

Handelt es sich um diffuse Knorpelschäden im gesamten Gelenk mit Reaktion des subchondralen Knochens und der Gelenkkapsel, spricht man von Arthrose. Die Patienten zeigen mit fortschreitender Arthrose zunehmende Einschränkungen der Beweglichkeit und Schmerzen. Sind die Beschwerden so stark ausgeprägt, dass es zu Einschränkungen im alltäglichen Leben kommt, besteht bei entsprechendem Alter und Leidensdruck die Indikation zum Gelenkersatz. Dabei wird anhand der noch vorhandenen Strukturen, des Alters des Patienten und von dessen sportlichem Anspruch die passende Therapie ausgewählt (Santaguida et al. 2008).

Am Kniegelenk unterscheidet man, wie auch an anderen Gelenken, Schäden in lediglich einem Teilbereich von der generalisierten Arthrose. Ist nicht das Gelenk als Ganzes, sondern lediglich ein einzelnes Kompartiment des Knies betroffen, so bietet sich die unikompartimentäre Prothese als Therapiemöglichkeit an (Kozinn and Scott 1989).

Geht die unikompartimentäre Gelenkdegeneration mit einer dafür passenden Beinachsendiformität einher, bietet die operative Beinachsenkorrektur eine Therapiealternative (Akizuki et al. 2008).

Ist das ganze Kniegelenk betroffen, so stellt die totale Knieendoprothese die letzte Behandlungsmöglichkeit dar. Unterschieden werden hierbei der zementierte, der teilzementierte und der zementfreie Gelenkersatz, abhängig von der Knochenqualität. Die Prothese selbst kann nochmals in „gekoppelt“, „teilgekoppelt“ und „ungekoppelt“ unterschieden werden (Großstück et al. 2008).

## 2.7 Fokale metallische Implantate

### Geschichte der Endoprothetik

Mit der Entwicklung der Allgemeinnarkose 1846 durch Thomas Green Morton (Brandt and Krauskopf 1996), der Entdeckung der Antisepsis durch Joseph Lister 1867 (Lister 1867) und der von Wilhelm Konrad Röntgen (Röntgen 1898) entwickelten Röntgentechnik verbesserten sich zu Beginn des 19. Jahrhunderts die operativen Möglichkeiten enorm.

Joseph Mayer führte 1826 die erste Osteotomie in Deutschland durch (Wessinghage 2000). Er resizierte dabei zuerst die Gelenkanteile möglichst sparsam und verhinderte die spätere knöcherne Überbauung durch die Einlage von autologem, homologem oder allopatischem Material.

1885 berichtete Themistocles Gluck (Wessinghage 2000) erstmals über seine Idee des Gelenkersatzes durch Leichenpräparate oder durch künstliche Gelenke aus Elfenbein. 1958 sammelte Philipp Wiles (Wiles 1958) als einer der Ersten Erfahrungen mit metallischen Totalendoprothesen am Hüftgelenk. Zu einer Weiterentwicklung der Endoprothesen kam es durch John Charnley (Charnley 1979) und seiner Entdeckung des Low-Friction-Prinzipes. Er verwendete für seine Hüftprothese eine Polyethylenpfanne sowie einen Kopf aus verschiedenen Metalllegierungen und konnte damit gute Langzeitergebnisse erzielen (Wessinghage 2000).

### Fokales metallisches Implantat

Fokale metallische Implantate sind ein Teilgebiet der Endoprothetik. Im Gegensatz zu einer Totalendoprothese wird hier nicht das gesamte Gelenk ersetzt, sondern lediglich defekte Teile der Knorpeloberfläche.

Das hier verwendete Implantat (HemiCAP<sup>®</sup>, ArthroSurface Inc., Franklin, Massachusetts) besteht aus zwei Teilkomponenten und ist für den Einsatz in verschiedenen Gelenken zugelassen. Durch das metallische Implantat wird der lokale Defekt aufgefüllt und damit die Gelenkkongruenz wiederhergestellt. Damit soll eine Schmerzreduktion erreicht werden. Je nach Gelenk und Defektgröße ist die Oberfläche in diversen Größen und Wölbungsgraden verfügbar. Für die im Folgenden

beschriebenen Versuche wurden Implantate mit einem Durchmesser von 20 mm verwendet.

Das Implantat setzt sich aus einer Fixierungskomponente und einem kappenartigen Oberflächenersatz zusammen. Die Fixierungskomponente ist aus einer kanülierte Titanschraube gefertigt. Die Kappe besteht auf der Gelenkseite aus einer Chrom-Kobalt-Legierung, die Unterseite, die dem Knochen zugewandt ist, ist wiederum mit einer Titanlegierung überzogen.

Im Kniegelenk wird das Implantat normalerweise in den medialen oder lateralen Kondylus eingebracht. Die Implantation erfolgt häufig wie bei Bollers et al. (Bollars et al. 2012) beschrieben. Zur Indikationssicherung und Evaluation des restlichen Knorpels wird vor der eigentlichen Implantation eine diagnostische Arthroskopie durchgeführt. Im Anschluss wird mittels eines parapatellaren Zugangs der fokale Defekt auf dem Kondylus aufgesucht. Im flektierten Kniegelenk kann der Defekt nochmals besser visualisiert und anschließend die passende Größe des Oberflächenersatzes bestimmt werden. Im Zentrum des ehemaligen Defektes wird dann das Gewinde für die Fixierungskomponente gebohrt. Um die optimale Implantationsposition zu bestimmen, wird die Höhe des umgebenden Knorpels gemessen. Abhängig davon werden dann der Knorpel und der Knochen abgefräst. Für eine möglichst gute Passform des Implantates in Bezug auf die normale Geometrie des Femurkondylus erfolgt zudem die Bestimmung des Krümmungsradius in zwei Ebenen. Ausgehend von diesen Messungen wird dann ein Probeimplantat auf die Schraubenkomponente gesetzt und bei optimaler Passform durch das endgültige Implantat ersetzt. Nach ausgiebiger Spülung und ggf. Drainageneinlage erfolgen der schichtweise Wundverschluss und die Anlage einer elastokompressiven Wickelung.

## 3 Methodik

### 3.1 Präparation des porcinen Kniegelenks

Die 21 Knorpel-Knochen-Zylinder wurden aus linken und rechten Kniegelenken von weißen deutschen Hausschweinen entnommen. Die Schweine waren bei der Schlachtung im Durchschnitt zwischen 5 und 6 Monate alt und wogen zwischen 90 und 95 kg. Die Schlachtung der Tiere erfolgte durch die Firma Wilhelm März Fleischgroßhandel in München. Anschließend wurden die Tiere fachmännisch zerlegt und für die Versuche vorbereitet.



Abbildung 3: unpräpariertes Kniegelenk von medial und ventral

Zu allererst wurden die Reste der noch vorhandenen Muskulatur (siehe Abbildung 3) entfernt und die Präparate anschließend doppelt in Plastikfolie eingeschweißt und bei  $-21\text{ °C}$  für mindestens 72 Stunden tiefgefroren.

Am Versuchstag wurden die noch verpackten Präparate im  $20\text{ °C}$  warmen Wasserbad für mindestens 4 Stunden aufgetaut. Anschließend erfolgte die standardisierte Präparation, wie im Folgenden beschrieben.

Es wurden nur Kniegelenke zur Entnahme eines Zylinders zugelassen, bei denen die Kapsel im Rahmen der Zerlegung am Schlachthof nicht eröffnet worden war. Dadurch sollte verhindert werden, dass der Knorpel schon bei der Zerlegung der Tierkörper Schaden nimmt. Zudem erfolgte kurz vor der Entnahme der Zylinder eine visuelle Evaluation des Knorpels. Erst wenn auch hier keinerlei Schäden auffielen, wurde aus dem Präparat ein Zylinder entnommen.

Die Präparation begann mit einem lateralen parapatellaren Längsschnitt, der rundherum um die Patella fortgeführt wurde, siehe Abbildung 4. Der Schnitt wurde dann beidseits bis zur Tuberositas Tibiae fortgeführt und anschließend die Patella samt Hoffa'schem Fettkörper sowie die Patellarsehne entfernt, siehe Abbildung 5.



Abbildung 4: laterale parapatelläre Arthrothomie



Abbildung 5: Femurkondylen und Trochlea von ventral, Patella mit Hoffa'schem Fettkörper

Danach erfolgte die Darstellung des medialen sowie lateralen Seitenbandes und anschließend die jeweilige Durchtrennung am epikondylären Ursprung. Die Inzision wurde im Anschluss am Oberrand der Menisci sowohl auf der medialen als auch auf der lateralen Seite bis nach dorsal weiter geführt. Zum Schluss wurde dann das hintere Kreuzband dargestellt und ebenfalls abgesetzt.

Das hierdurch sehr instabile Gelenk wurde nun maximal flektiert und das vordere Kreuzband durchtrennt. Um den Femur und die Tibia vollständig zu separieren, mussten nun noch die meniskofemorale Ligamente des lateralen Meniskus durchtrennt werden, siehe Abbildung 6.

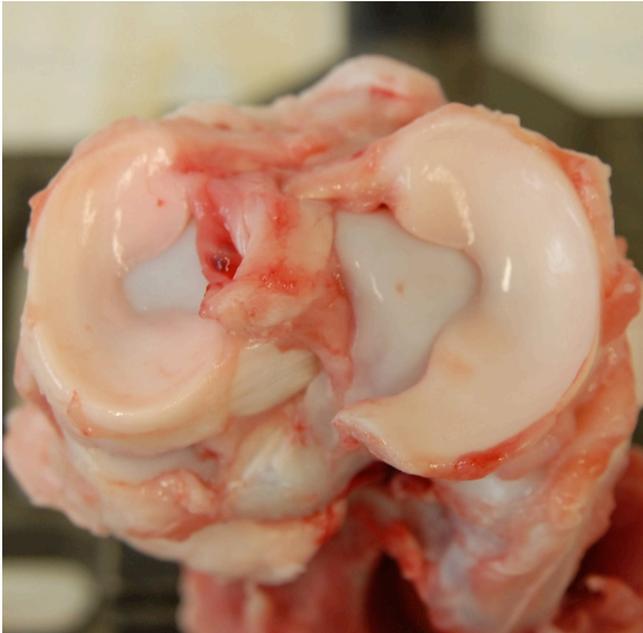


Abbildung 6: Tibiaplateau mit medialem und lateralem Meniskus

Zum Schluss wurde der mediale Meniskus im Bereich seiner ligamentären Fixation am Tibiaplateau durchtrennt. Somit war nun das komplette Tibiaplateau exponiert und nach visueller Knorpel-evaluation bereit zur Zylinderentnahme, siehe Abbildung 7.



Abbildung 7: komplett freipräpariertes Tibiaplateau vor Entnahme des Knorpel-Knochen-Zylinders

### 3.2 Entnahme der Knorpel-Knochen-Zylinder



Abbildung 8: Stanzenset der Firma Arthrex®

Für die Entnahme der Knorpel-Knochen-Zylinder wurde ein Osteochondral Auto-graft Transfer System (OATS) der Firma Arthrex® verwendet, siehe Abbildung 8. Das Set beinhaltet eine Spender-Stanze (blau), eine Empfänger-Stanze (weiß) und verschiedene andere Instrumente, um den gewonnenen Zylinder in den ausgestanzten Defekt zu pressen. Für die Entnahme des Zylinders aus der porcinen Tibia wurden sowohl die Spender-Stanze als auch die Empfänger-Stanze verwendet.

Die Entnahme der Knorpel-Knochen-Zylinder erfolgte aus dem medialen Tibiaplateau, da viele Studien gezeigt haben, dass das mediale Kompartiment weitaus häufiger von fokalen osteochondralen Grad-IV-Läsionen betroffen ist (Curl et al. 1997, Hjelle et al. 2002, Årøen et al. 2004).

An einer geeigneten Stelle im Zentrum des medialen Tibiaplateaus wurde die Stanze aufgesetzt und händisch bis zum subchondralen Knochen gedrückt. Damit sollte einem Abrutschen der Stanze bei Hammerschlägen entgegengewirkt werden. Im Anschluss wurde die Stanze bis zur Markierung von 10–12 mm in den Knochen geschlagen. Mit einer kurzen schnellen Rotationsbewegung wurde der Knorpel-Knochen-Zylinder vom Knochen abgedreht und dann langsam unter stetigem Zug nach außen gedreht.

In der Stanze befand sich ein Stempel vom gleichen Durchmesser. Um den gewonnenen Zylinder aus der Stanze zu bekommen, wurde von oben ein ca. 3–4 mm dünner Metallstab mit Gewinde in die Stanze hineingeschraubt. Über den Stempel konnte der Zylinder ohne größeren Schaden an der Knorpelfläche aus der Stanze gedrückt werden.

Der gewonnene Knorpel-Knochen-Zylinder hatte somit einen Durchmesser von 10 mm bei einer Höhe von ca. 10–12 mm, siehe Abbildung 9.

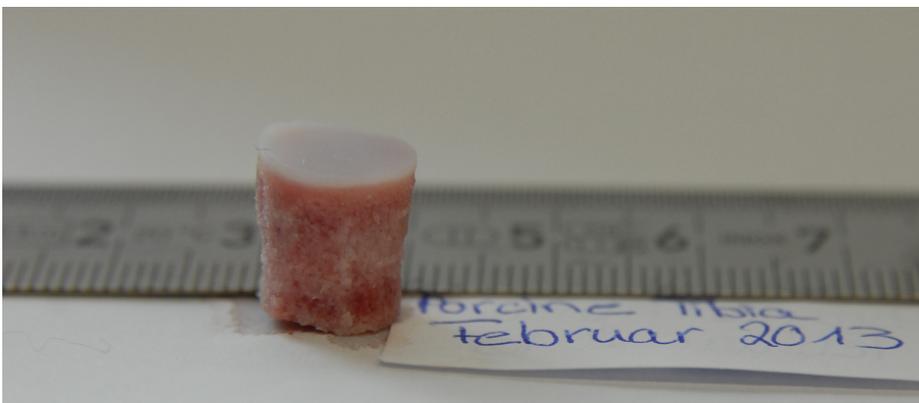


Abbildung 9: Knorpel-Knochen-Zylinder aus medialem Tibiaplateau, Durchmesser: 10 mm, Höhe: 12 mm

### 3.3 Der Reibprüfstand



Abbildung 10: der Reibprüfstand

Der Reibprüfstand wurde entwickelt, um zyklische Dauerbelastungen zu simulieren, siehe Abbildung 10. Als Antrieb wurde ein Elektromotor eingebaut. Bei diesem Elektromotor handelt es sich um einen Gleichstrommotor. Das Prinzip eines Gleichstrommotors beruht darauf, dass ein stromdurchflossener Leiter im Magnetfeld eine Kraft erzeugt, die in ein Drehmoment umgewandelt wird (Faraday 1832). Über einen Exzenter (siehe Abbildung 11) wird die Rotationsbewegung des Elektromotors in die gewünschte Translationsbewegung überführt. Der Exzenter ist verstellbar, sodass damit die Bewegungsamplitude des Zylinders reguliert werden kann.

Der Elektromotor bewegt schließlich den oberen Schlitten (siehe Abbildung 11), in

den der Zylinder mit der Knorpel-Knochen-Probe eingeschraubt wurde.

Die nötige Vorspannung auf die Probe erhält man durch eine Zugfeder (siehe Abbildung 11), die auf dem oberen Teller gelagert ist. Indem man die Feder spannt, wird ein definierter Druck auf die Probe ausgeübt.

Der untere Teller (siehe Abbildung 11), in den das Implantat eingeschraubt wurde, besteht aus einer Lochplatte und einem umgebenden Plastikring. Der Plastikring ist ca. 3 cm hoch und durch Silikon in die Lochplatte eingefügt. Dadurch wird gewährleistet, dass das enthaltene Medium nicht ausläuft. Die Platte ist auf vier Metallfüßen beweglich verankert. Größere Bohrungen in den Füßen gewährleisten, dass die Platte noch verschoben werden kann, um eine möglichst hohe Kongruenz zwischen dem Implantat und dem tibialen Zylinder zu erreichen. Nach der optimalen Ausrichtung wird die Platte über vier Schrauben mit großen Unterlegscheiben in den Füßen festgezogen.

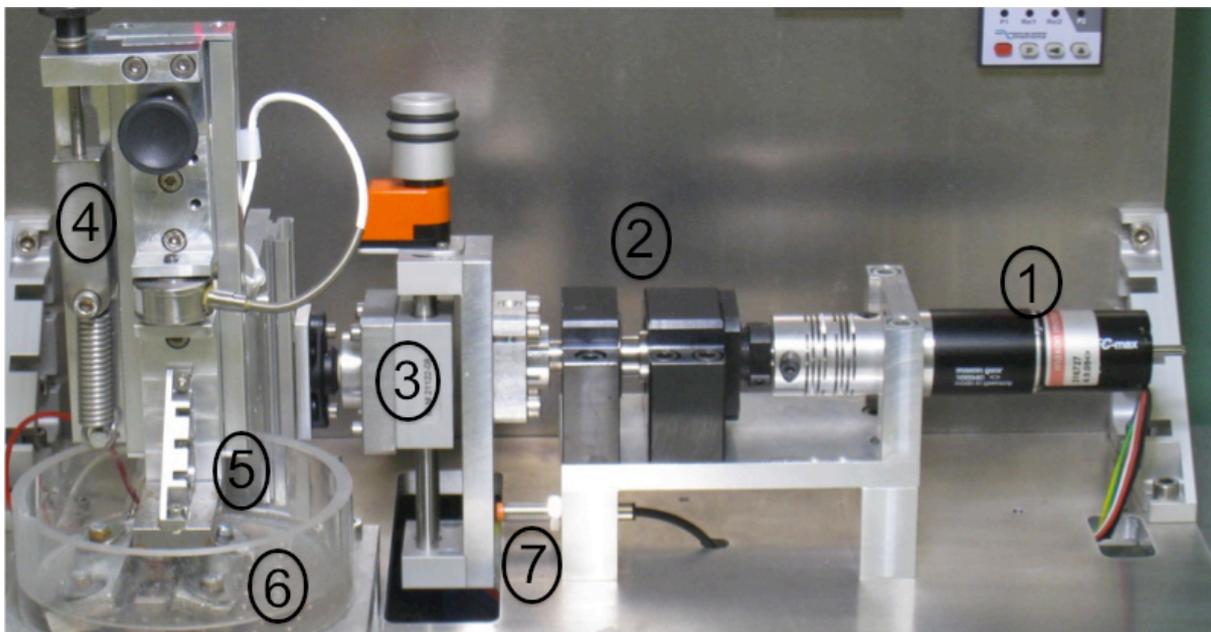


Abbildung 11: mechanischer Aufbau des Reibprüfstandes; 1) Elektromotor, 2) Axialausgleich, 3) Exzenter, 4) Zugfeder, 5) oberer Probenhalter, 6) unterer Probenhalter, 7) Drehzahlmesser

Die Bedienung des Reibprüfstandes ist relativ einfach, siehe Abbildung 12. Die Maschine wird an einen Stromkreis angeschlossen und eingeschaltet. Auf einem

Display am linken oberen Rand wird die aktuelle Kraft angezeigt. Über ein Rädchen am oberen Probesteller kann die Kraft reguliert werden. Mit einem weiteren Drehknopf wird die gewünschte Soll-Drehzahl eingestellt. Unter diesem Drehknopf befindet sich ein kleines Display, auf dem die momentane Ist-Drehzahl angezeigt wird. Ein weiteres Display zeigt die Zyklenzahl an. Neben der eingestellten Zyklenzahl wird in einem zweiten Display die verbleibende Zyklenzahl gemäß einem Countdown angezeigt. Die Maschine wird gestartet, indem man den Freigabe-Knopf betätigt.

In unvorhergesehenen Notfällen kann der Versuchsapparat über den Not-Aus-Knopf sofort gestoppt werden.



Abbildung 12: Bedienung des Reibprüfstands; 1) Kraftmessung, 2) Aus/Ein, 3) Start/Stopp, 4) Soll-Drehzahl, 5) Ist-Drehzahl, 6) Not-Aus, 7) Zyklenzähler, 8) Federspannrädchen, 9) Exzentereinstellung

### 3.4 Versuchsdurchführung

Der aus dem medialen Tibiaplateau gewonnene Knorpel-Knochen-Zylinder wurde vorsichtig in ein Edelstahlgehäuse mit Gewinde gepresst. Das Edelstahlgehäuse konnte im Anschluss in eine geeignete Position im oberen Probesteller eingeschraubt werden, siehe Abbildung 13.

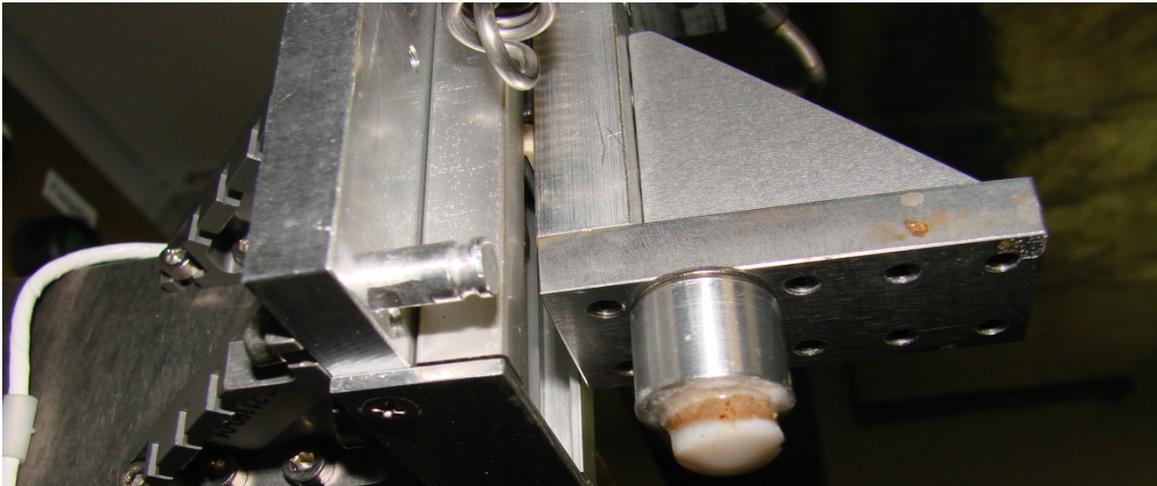


Abbildung 13: Knorpel-Knochen-Zylinder im oberen Probesteller

Als Nächstes wurde die Kraftmessung im völlig entspannten Zustand der Feder geeicht. Danach wurde die Oberflächenersatzschraube mit dem Gewinde in einen Plastikzylinder gegossen und ebenfalls in ein Edelstahlgehäuse gepresst, siehe Abbildung 14. Dieses Gebilde wurde in den unteren Probesteller eingeschraubt.



Abbildung 14: Miniprothese, verankert in Plastikzylinder

Um Versuchsmedium einzusparen, wurde noch eine Plastikform als Verdrängungskörper in den unteren Probesteller eingelegt.

Nun wurden der Knorpel-Knochen-Zylinder und die Oberfläche des Implantates möglichst kongruent und zentral aufeinander ausgerichtet und anschließend der untere Probenhalter in dieser Position stabil auf den vier Metallfüßen verankert.

Die untere Probenkammer wurde mit Versuchsmedium aufgefüllt, sodass sich der Knorpel-Knochen-Zylinder vollständig unter dem Flüssigkeitsspiegel befand, siehe Abbildung 15.

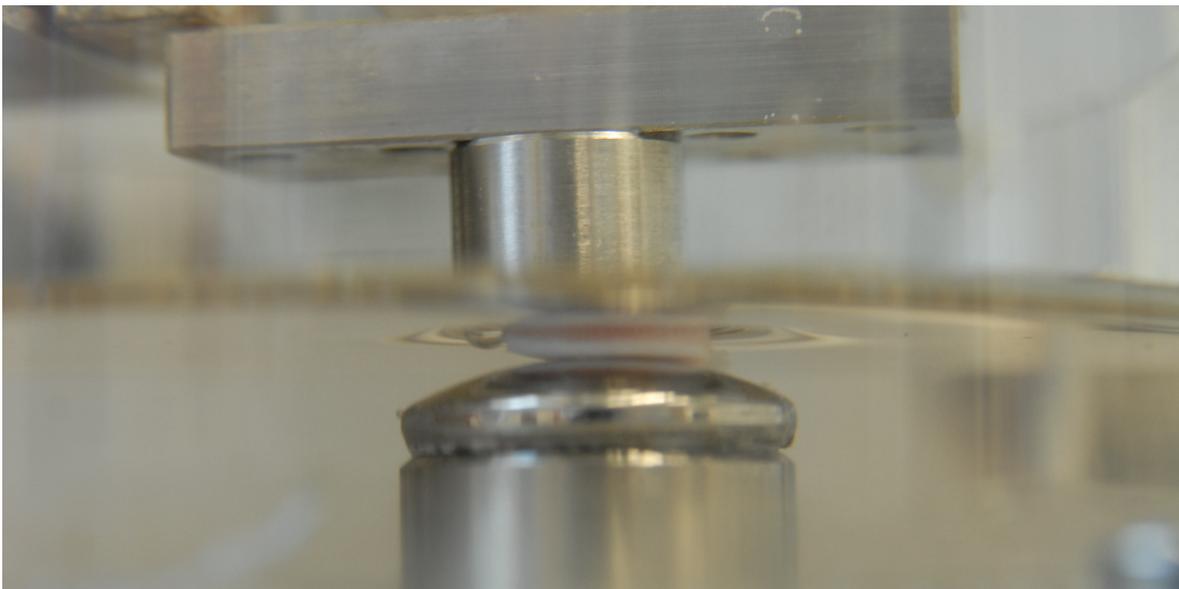


Abbildung 15: Versuchsaufbau: Knorpel-Knochen-Zylinder im oberen Probenhalter, Implantat im unteren Probenhalter, Medium: Natriumchlorid

Der Reibprüfstand wurde dann an einen Stromkreis angeschlossen und angeschaltet. Mit dem Drehzahlregler wurde die Drehzahl auf 1 Hz, die Amplitude über den Exzenter auf 10 mm und die Zyklenzahl entweder auf 3600 oder auf 21600 eingestellt.

Als letzter Schritt vor dem Versuchsstart wurde die Anpresskraft des Probenhalters auf maximal 33 N eingestellt, was einem Anpressdruck von 0,42 MPa entspricht. Ziel waren möglichst physiologische Druckverhältnisse, weswegen dieser Wert in Abhängigkeit vom durchschnittlichen Gewicht der Schweine (ca. 80,5 kg), von der Kniegelenksfläche und vom Durchmesser der Zylinder berechnet wurde. Nun wurde der Reibprüfstand gestartet und die Kraft ggf. nochmals nachjustiert. Damit

sich die Kraft während der Zyklen nicht veränderte, wurde auf das Krafrädchen noch eine zusätzliche Sicherung geschraubt.

Nach Beendigung des Versuches wurde der Knorpel-Knochen-Zylinder unter Schonung der Oberfläche aus dem Probenhalter geschraubt und mit größter Vorsicht mit einer Pinzette aus dem Edelstahlgehäuse gezogen.

Die Oberfläche wurde ohne Druck trocken getupft und anschließend jeweils im 0°, 45°- und 90°-Winkel fotografiert. Um die Knorpeloberfläche und eventuelle Schäden besser beurteilen zu können, wurden die Zylinder anschließend mit Tusche nach der Methode von Meachim angefärbt (Meachim, G. 1972). Auch hier erfolgte die fotografische Dokumentation im 0°, 45°- und 90°- Winkel, siehe Abbildung 16 und Abbildung 17.

Zu Aufbewahrung bis zur histologischen Fixierung wurden die Zylinder in 70%igem Ethanol eingelegt.

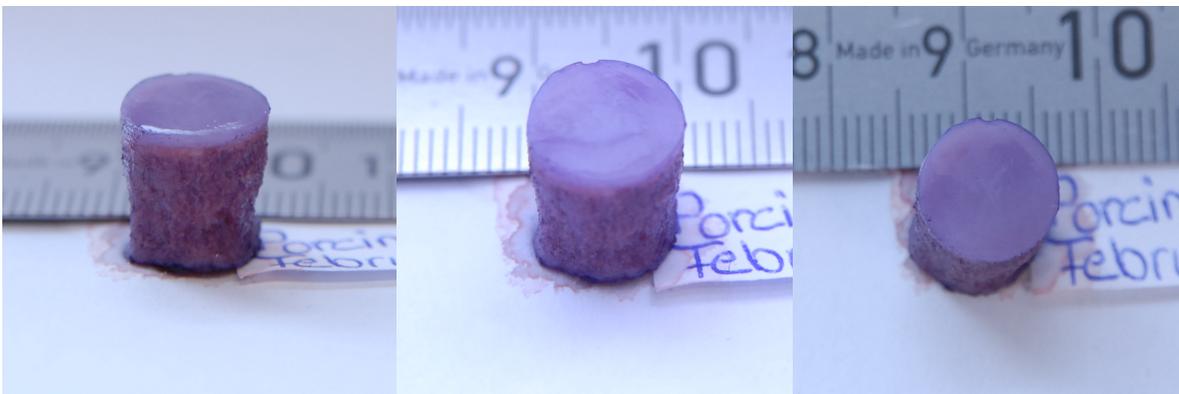


Abbildung 16: Knorpel-Knochen-Zylinder mit Tusche nach Meachim gefärbt und Fotodokumentation in 0°, 45° und 90°, Laufzeit: 1 Stunde in Hyaluronsäure

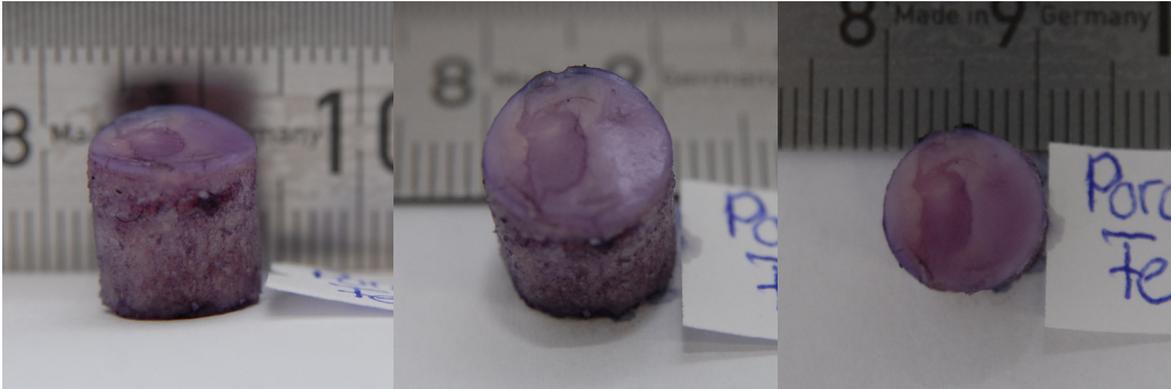


Abbildung 17: Knorpel-Knochen-Zylinder mit Tusche nach Meachim gefärbt und Fotodokumentation in 0°, 45° und 90°, Laufzeit: 6 Stunden in Hyaluronsäure

### 3.5 Fixation in Methylmetacrylat

Wie in dem Buch „Kleine Geschichte der Kunststoffe“ von Braun (Braun, D. 2013) zusammengefasst, begann die Nutzung von Acrylaten mit der Dissertation „Über Polymerisationsprodukte der Akrylsäure“ von Dr. Otto Röhm im Jahre 1901. 1933 brachte die Firma Röhm & Haas ihr Produkt Plexiglas® auf den Markt. Das extrem leichte und durchsichtige Material fand schnell einen großen Abnehmer in der Rüstungsindustrie des zweiten Weltkrieges. Der Kunststoff wurde zur Verglasung von Flugzeugkabinen eingesetzt und somit erfuhr die gesamte Industrie einen rasanten Aufschwung (Braun, D. 2013).

So ist es nicht verwunderlich, dass sich auch die Medizin bald das neue Produkt zu Nutzen machte. Zu den wichtigsten Eigenschaften dieses Kunststoffes zählen die Klarheit, vergleichbar mit der von Wasser, die Bruchfestigkeit und das geringe Gewicht.

Hibben (Hibben 1937) und Knight (Knight 1937) veröffentlichten im Jahre 1937 ihre ersten Ergebnisse. Sie begannen mit der Fixation von Blüten und kleineren Pflanzen sowie anschließend von Hühnerherzen und größeren Insekten. Man stellte fest, dass die fixierten Objekte in dem Medium keinerlei Farb-, Größen- oder Formverlust erleiden und dass das Medium auch nach längerer Zeit und unter Temperaturschwankungen nicht an Festigkeit verliert.

1947 beschrieb Sognaes (Sognaes et al. 1947) als einer der Ersten, wie er mit dem neuen Kunststoff spröde Zähne und sogar ganze Kieferknochen fixieren konnte und sie so schneidbar machte.

Robert Schenk (Schenk, R. 1965) veröffentlichte 1965 während seiner Zeit am Anatomischen Institut in Basel seine Arbeit über die histologische Verarbeitung von unentkalktem Knochen. Darin vergleicht er die verschiedenen Methoden, um Dünnschnitte von Knochenbiopsien zu erhalten. Unter anderem beschreibt er in dieser Arbeit die Fixation in Methylmetacrylat (MMA) in annähernd der gleichen Art und Weise, in der auch die hier untersuchten Präparate fixiert wurden.

Der erste Schritt bestand darin, die Präparate in einer aufsteigenden Alkoholreihe zu dehydrieren und zu reinigen. Der Alkohol musste alle zwei bis drei Tage gewechselt werden und somit dauerte der komplette Dehydrationsvorgang in etwa vier Wochen.

Als Nächstes wurden die Knorpel-Knochen-Zylinder in purem monomeren Methylmetacrylat für ca. eine Woche gelagert. Das monomere MMA durchtränkte dabei den kompletten Zylinder.

Im letzten Schritt wurden die Zylinder einzeln in kleine gut verschließbare Glasbehälter, deren Boden mit vorpolymerisiertem MMA bedeckt war, gelegt und mit einem Gemisch aus MMA und Benzoylperoxid, dem Katalysator, übergossen. Wichtig war hierbei, dass der Flüssigkeitsspiegel deutlich den Oberrand des Zylinders überstieg, da es durch die Polymerisation zu einem Verlust an Flüssigkeit kommt.

Die finale Aushärtung begann im Kühlschrank bei ca. 8 °C und wurde im Wärmeschrank bei ca. 22 °C abgeschlossen. Die komplette Aushärtung nahm nochmals vier bis sechs Wochen in Anspruch.



Abbildung 18: ausgehärteter MMA-Block ohne Präparat, auf Messingblock aufgeklebt

Nach Aushärtung des MMA-Gemischs wurde der Glasbehälter zerschlagen und der Kunststoffblock vorsichtig von eventuell kleineren Splintern gereinigt. Der Kunststoffblock mit dem Knorpel-Knochen-Zylinder war nun bereit für die weitere Verarbeitung, siehe Abbildung 18.

### 3.6 Zutrimmen und Sägen

Zuerst wurden die MMA-Blöcke entsprechend der gewünschten Schnittebene an einer Bandsäge zugetrimmt. Die Blöcke wurden so gesägt, dass die Knorpel-Knochen-Zylinder später in liegender Position befestigt werden konnten.

Die zugetrimmten MMA-Blöcke wurden mit Spezialkleber (Cyanolit 201 der Firma Bürklin GmbH und Co. KG) auf einen Messingblock aufgeklebt.

Der Messingblock mit der zu bearbeitenden Probe wurde dann in das Sägemikrotom (Sp1600 der Firma Leica Biosystems) mit Diamantsägeblatt eingespannt, siehe Abbildung 19. Die Probe wurde zuerst unter das Sägeblatt gefahren und in einer ersten groben Einstellung so fixiert, dass sich die untere Fläche des Sägeblattes und der obere Rand des Blockes berührten. Im Anschluss wurde der mobile Arm, auf dem die Probe fixiert war, wieder zurückgeschoben und mit dem Rädchen am oberen Ende der gewünschte Abtrag eingestellt. Da das Sägeblatt selbst eine Dicke von 300  $\mu\text{m}$  hat, musste diese Dicke beim Einstellen des gewünschten Abtrages mit dazugerechnet werden.



Abbildung 19: Innenlochsäge mit Diamantsägeblatt (Sp1600 der Firma Leica Biosystems)

Wenn die gewünschte Schnittdicke am oberen Rädchen eingestellt war, wurde im nächsten Schritt der Wasserzulauf angestellt und auf die voraussichtliche Schnittkante ausgerichtet. Dadurch sollte ein Überhitzen der Probe während des Sägevorgangs verhindert werden. Danach wurde die Säge eingeschaltet und der Vorlauf der Probe auf die Stufe 10 eingestellt.

Mit dem ersten Schnitt sollte die Grenze des Knorpel-Knochen-Zylinders freigelegt und das bedeckende MMA abgetragen werden. Wenn die obere Grenze des Zylinders freigelegt war, wurde ein Abtrag von 4500  $\mu\text{m}$  eingestellt, um so in die Mitte des Knorpel-Knochen-Zylinders zu gelangen. In der Mitte des Zylinders wurden insgesamt vier Schnitte mit einer Dicke zwischen 150 und 200  $\mu\text{m}$  angefertigt.

Die angefertigten Schnitte wurden jeweils nummeriert und zwischen zwei Glasplatten zum Trocknen gelegt. Nach sieben Tagen waren die Schnitte vollständig getrocknet und bereit für die Weiterverarbeitung.

### 3.7 Dünnschliff

Die getrockneten Schnitte wurden so zurechtgeschnitten, dass sie nur noch ein ca. 3 mm breiter Rand von MMA umgab. Danach wurde die Probe mit Spezialkleber (Cyanolit 201 der Firma Bürklin GmbH und Co. KG) mit Hilfe einer Präparationsnadel auf einem durchsichtigen Objektträger fixiert. Um zu verhindern, dass sich Luftblasen unter der Probe sammeln, wurde der Objektträger mitsamt der Probe zwischen zwei Teflonplatten und diese wiederum zwischen zwei Metallplatten in einen Schraubstock gespannt. Nach etwa 15 Minuten war der Kleber vollständig ausgehärtet und alle Platten konnten entfernt werden.

Im nächsten Schritt wurde die Probe im Tellerschleifgerät (400CS der Firma Exakt Advanced Technologies GmbH) weiterverarbeitet, siehe Abbildung 20.

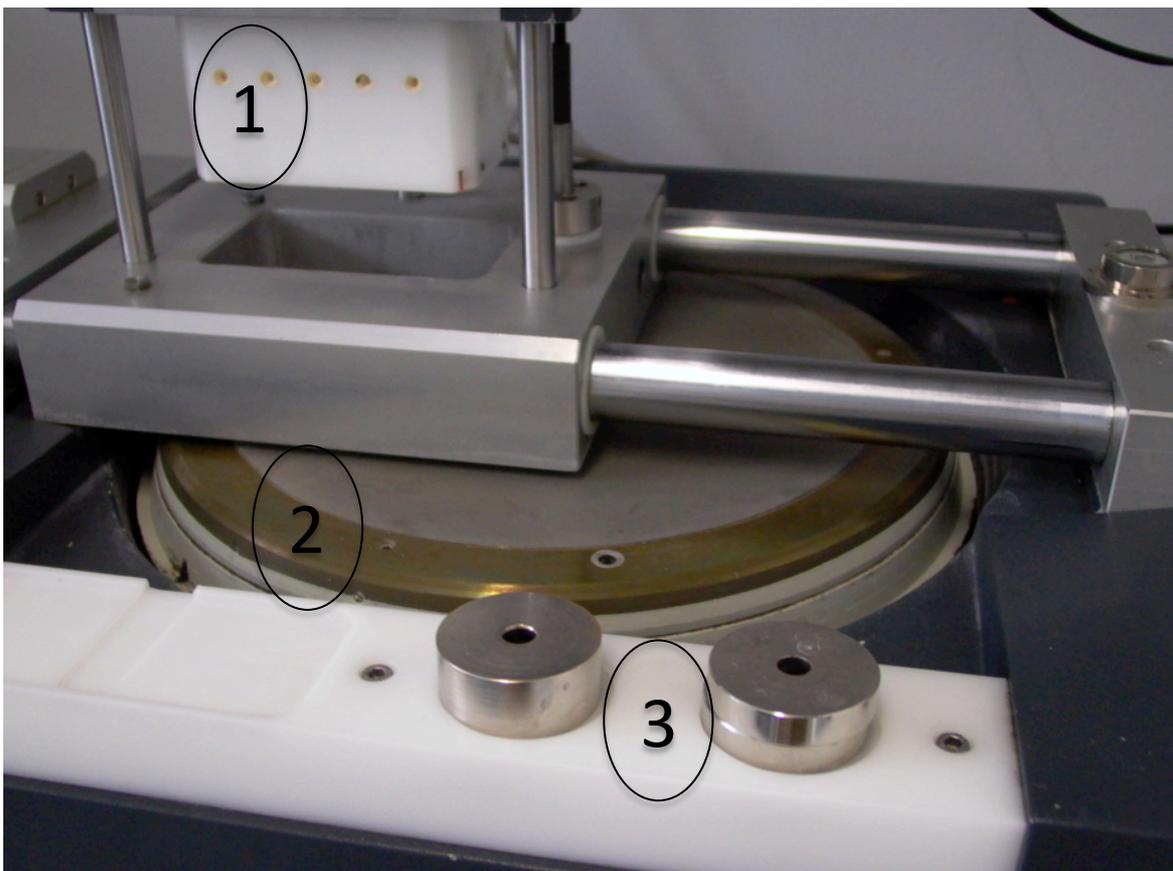


Abbildung 20: Tellerschleifmaschine 400CS der Firma EXAKT Advanced Technologies GmbH, 1) Ansaugvorrichtung für Probe, 2) rotierender Teller mit Schleifpapier, 3) Gewichte zum Absenken der Probe

Der Objektträger wurde mit dem Schnitt nach unten in die Ansaugvorrichtung gedrückt und die Unterdruckpumpe angestellt. Danach wurde das Schleifpapier (Hermes Schleifmittel GmbH) mit einer Körnung von 1200 befeuchtet und auf den Probenteller geschoben. Durch Adhäsionskräfte wurde das Schleifpapier auf dem sich rotierenden Teller gehalten. Die Ansaugvorrichtung mit dem Objektträger wurde durch Gewichte abgesenkt und im Menü der gewünschte Abtrag eingestellt. Der Abtrag errechnete sich in Abhängigkeit von der Dicke des MMA-Schnittes. Zur optimalen histologischen Beurteilung war letztlich eine Dicke von 80–90 µm gewünscht. Als Nächstes wurde die Wasserzufuhr angestellt, sodass sich immer ein leichter Wasserfilm auf dem Schleifpapier befand. Durch starten der Rotation und der Oszillation wurde der Schleifvorgang begonnen.

Um den Schnitt am Ende glasklar zu bekommen, schloss sich nach dem Schleifvorgang noch ein Polierprozess mit einem Schleifpapier (Hermes Schleifmittel GmbH) mit einer Körnung von 4000 an.

Der so produzierte Schnitt war nun glasklar und bereit zur Färbung.

### **3.8 Giemsa-Eosin-Färbung**

Zur besseren histologischen Beurteilung wurden die Schnitte anschließend mit der Giemsa-Eosin-Färbung behandelt.

Der erste Schritt in der Färbung bestand darin, die geschliffenen Schnitte mit 0,1%iger Ameisensäure 15 Minuten zu behandeln. Dadurch wurde die Oberfläche des Schnittes angeätzt und so optimal auf die Färbung vorbereitet. Nach den 15 Minuten wurde die Ameisensäure von den Schnitten abgekippt.

Im zweiten Schritt wurden die Schnitte auf einen Träger in einer mit Wasser gefüllten Kiste aufgereiht und nacheinander mit Giemsalösung (Sigma Aldrich Chemie GmbH) bedeckt. Wichtig hierbei war, dass die Giemsalösung zuvor ausreichend lange im Wärmeschrank auf 60 °C erhitzt wurde. Die Kiste wurde mit einem Deckel verschlossen und für 30 Minuten in den auf 60 °C vorgeheizten Wärmeschrank gestellt. Durch die geschlossene Kiste, das Wasser in der Kiste und die

Temperatur von 60 °C bildete sich eine feuchte Kammer, was die optimale Aufnahme des Farbstoffes sicherstellte.

Nach Ablauf der 30 Minuten wurde die GiemsaLösung abgekippt, die Schnitte kurz in 0,1%ige Essigsäure getaucht und anschließend mit destilliertem Wasser gespült.

Hieran schloss sich die Färbung mit Eosin an. Das Eosin musste vor dem Gebrauch im Verhältnis 1:10 mit Wasser verdünnt werden. Die 0,1%ige Eosinlösung wurde noch mit einem Tropfen Eisessig versetzt und das Ganze für vier Minuten auf die Schnitte gegeben.

Im letzten Schritt wurden die Schnitte nochmals in destilliertem Wasser gespült und danach vorsichtig trocken getupft.

Im Endergebnis erschien mineralisiertes Gewebe rosa, Kollagen und Osteoid blassblau und Knorpel rot-violett.

### 3.9 Skala für die Einteilung der Defekttiefe

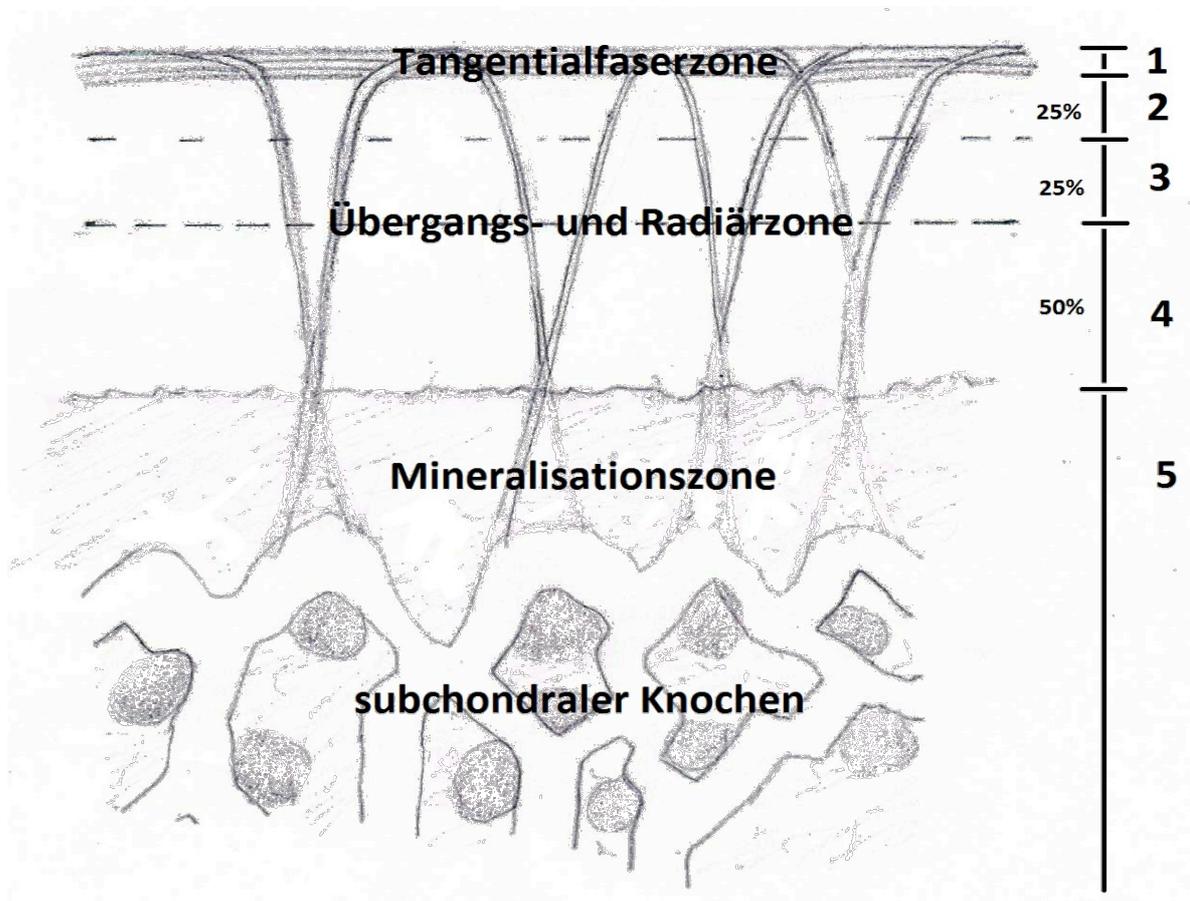


Abbildung 21: Die Skala zur Schadensgraduierung wurde auf Grundlage der Arbeiten von Milz, S., & Putz und Glaser, C., & Putz, R., erstellt (Milz and Putz 1994, Glaser and Putz 2002)

Anhand des in Abbildung 21 dargestellten histologischen Schemas wurden die Knorpelschäden eingeteilt. Waren alle Schichten intakt, wurde die Probe als schadenfrei bewertet. War lediglich die Tangentialfaserzone betroffen wurde der Schaden als Grad 1 beziffert. Reichte der Schaden bis in die oberflächlichen 25 % der Übergangs- und Radiärfaserzone, wurde die Probe mit einem Schaden vom Grad 2 bezeichnet. Betraf der Schaden die Tangentialfaserzone und die Hälfte der Übergangs- und Radiärzone, wurde der Schaden als Grad 3 gewertet. Waren sowohl die komplette Tangentialfaserzone als auch die gesamte Übergangs- und Radiärfaserzone betroffen, wurde der Defekt als Grad 4 gewertet. Reichte der

Schaden bis in die Mineralisationszone oder darunter liegende Schichten, so wurde dies als Grad-5-Schaden klassifiziert.

### **3.10 Mikroskopie und Fotografie**

Die gefärbten Proben wurden verblindet von Prof. Dr. med. Stefan Milz an der Anatomischen Anstalt der Ludwig-Maximilians-Universität München bewertet.

Jeder angefertigte Schnitt wurde zuerst bei 5-facher Vergrößerung unter dem Lichtmikroskop betrachtet. In dieser Vergrößerung auffällige Bereiche wurden anschließend unter 20-facher Vergrößerung genauer betrachtet und abschließend erfolgte die Schadenseinteilung anhand der oben genannten Klassifikation, siehe Abbildung 21. Erschien die oberste Schicht in beiden Vergrößerungen intakt, wurde die Probe noch zusätzlich unter dem Polarisationslicht begutachtet. Erst wenn auch hier keine Schäden ersichtlich waren, wurde die Probe als unbeschädigt klassifiziert.

### **3.11 Versuchsgruppen**

#### Versuchsgruppe 1

In einer ersten Versuchsgruppe wurde der Effekt von tibialen gegen femoralen Knorpel im Reibprüfstand untersucht. Dazu wurde ein Knorpel-Knochen-Zylinder aus der medialen Femurkondyle im oberen Probenhalter fixiert. Ein weiterer Zylinder aus dem medialen Tibiaplateau wurde in der oben beschriebenen Weise in dem unteren Probenhalter eingeschraubt. Die untere Probenkammer wurde dann mit Natriumchloridlösung als Versuchsmedium aufgefüllt. Insgesamt wurden so je drei Zylinder für 24, 48 und 72 Stunden in der oben beschriebenen Weise belastet.

#### Versuchsgruppe 2

In einer zweiten Versuchsgruppe wurde der Effekt von fokalen metallischen Implantaten auf den tibialen Knorpel untersucht. Hierzu wurden in der oben beschriebenen Weise jeweils drei Zylinder mit Laufzeiten von einer und sechs Stun-

den getestet. Um den Einfluss verschiedener Versuchsmedien zu berücksichtigen, wurden die Versuche jeweils in Natriumchlorid bzw. in Hyaluronsäure durchgeführt. Somit ergaben sich insgesamt vier verschiedene Untergruppen in der zweiten Versuchsgruppe.

<b>Knorpel auf Knorpel</b>	<b>Knorpel auf Implantat</b>
3x Knorpel auf Knorpel für 24 h in NaCl	3x Knorpel auf Implantat in NaCl für 1 h
3x Knorpel auf Knorpel für 48 h in NaCl	3x Knorpel auf Implantat in NaCl für 6 h
3x Knorpel auf Knorpel für 72 h in NaCl	3x Knorpel auf Implantat in Hyaluronsäure für 1 h
	3x Knorpel auf Implantat in Hyaluronsäure für 6 h

Tabelle 1: Überblick Versuchsgruppe 1, „Knorpel auf Knorpel“, und Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“

## 4 Resultate

### 4.1 Tibialer Knorpel gegen femoralen Knorpel

In der ersten Versuchsreihe, in der die Funktionsweise des Reibprüfstandes kontrolliert werden sollte, wurde korrespondierender tibialer gegen femoralen Knorpel aus dem medialen Kompartiment frisch geschlachteter Hausschweine getestet. Die insgesamt neun Zylinder, die für je 24, 48 oder 72 Stunden belastet wurden, zeigten alle eine völlig intakte Schichtung des tibialen Knorpels und es waren keinerlei Schäden erkennbar, siehe Abbildung 22 bis Abbildung 24. Drei der Proben wiesen eine oberflächliche Rauheit auf, wobei die Tangentialfaserzone komplett erhalten war, und somit wurden auch diese Proben als schadenfrei deklariert.

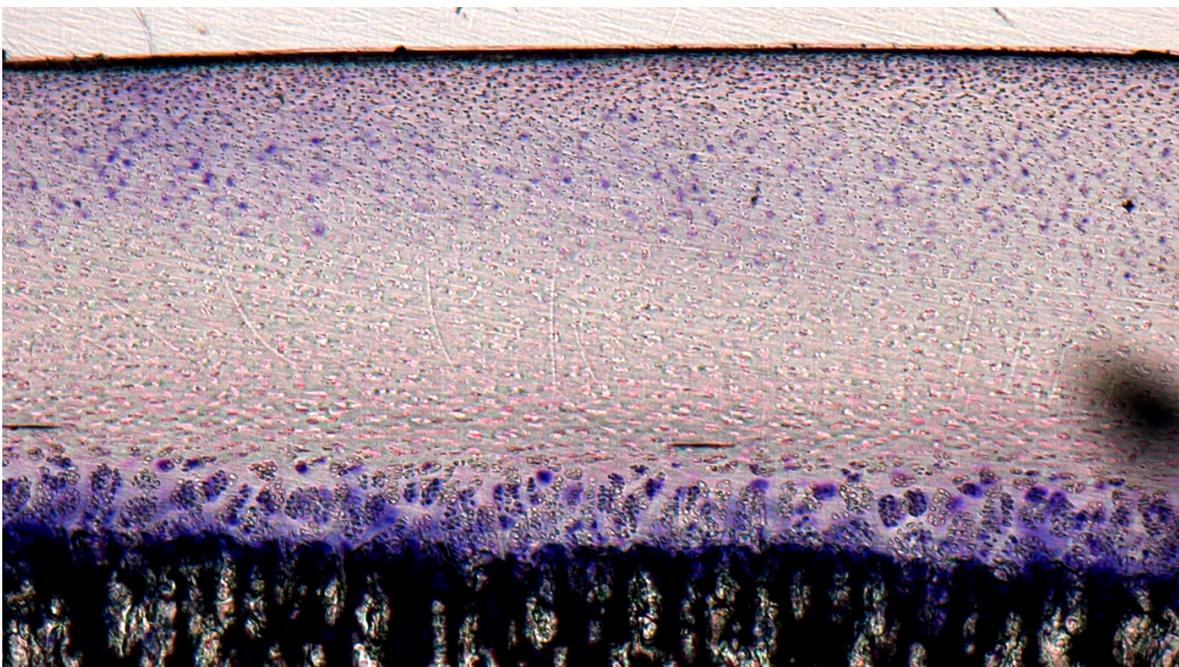


Abbildung 22: Versuchsgruppe 1, „Knorpel auf Knorpel“: tibialer Knorpel in NaCl für 24 h, ohne Schaden, Zylinder 1183-2 bei 5-facher Vergrößerung

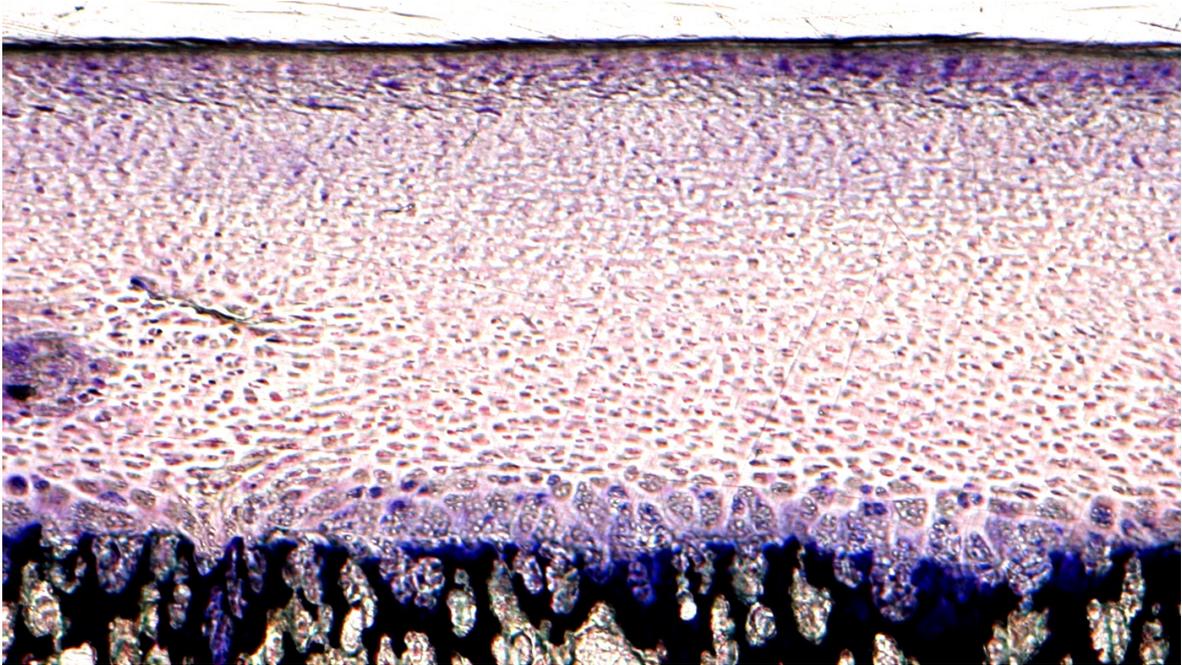


Abbildung 23: Versuchsgruppe 1, „Knorpel auf Knorpel“: tibialer Knorpel in NaCl für 48 h, ohne Schaden, Zylinder 1186-5 bei 5-facher Vergrößerung

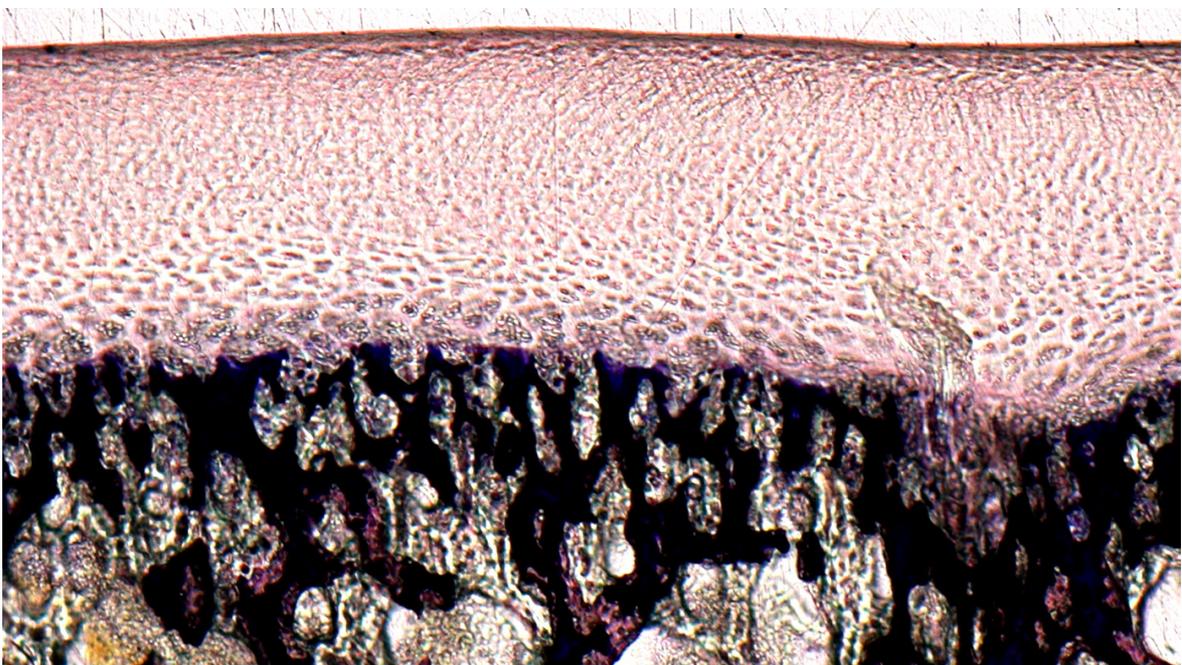


Abbildung 24: Versuchsgruppe 1, „Knorpel auf Knorpel“: tibialer Knorpel in NaCl für 72 h, ohne Schaden, Zylinder 1189-2 bei 5-facher Vergrößerung

## 4.2 Tibialer Knorpel gegen fokales metallisches Implantat

### 4.2.1 Tibialer Knorpel gegen fokales metallisches Implantat für eine Stunde in Natriumchloridlösung

Bei den drei Zylindern, die für jeweils eine Stunde in Natriumchloridlösung getestet wurden, war bei keiner der Proben ein Schaden nachweisbar. Auf den Abbildung 25–27 ist jeweils gut die Tangentialfaserzone mit den ellipsoid geformten Chondrozyten erkennbar.

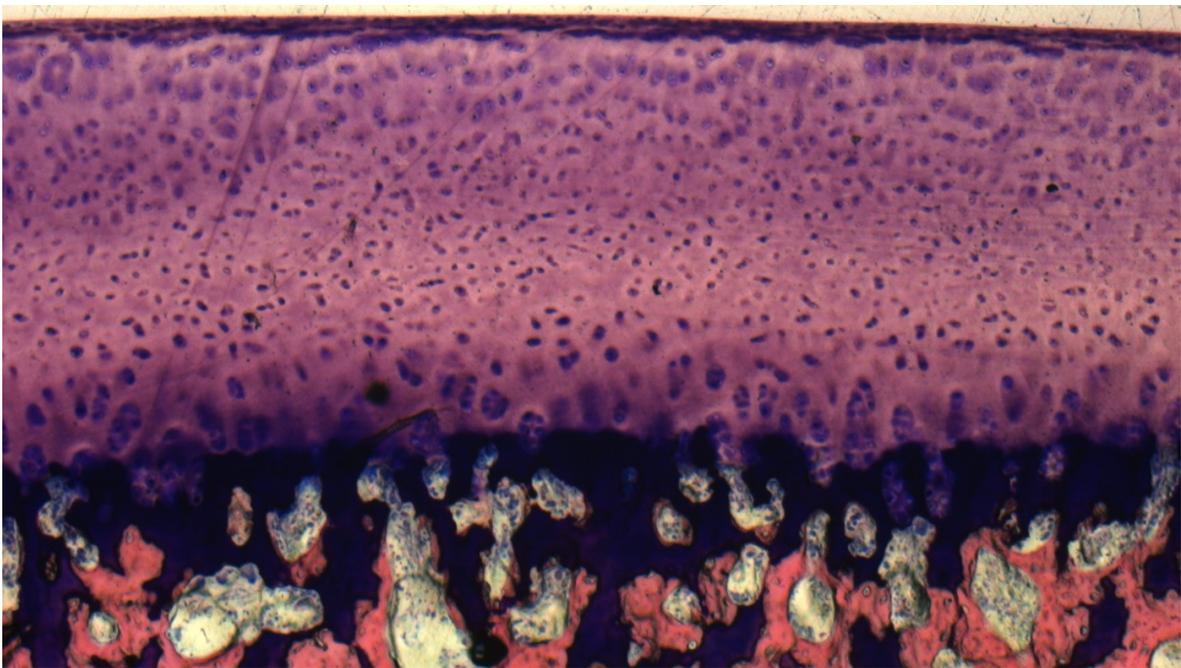


Abbildung 25: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 1 h in NaCl, ohne Schaden, Zylinder 1608-3 bei 5-facher Vergrößerung

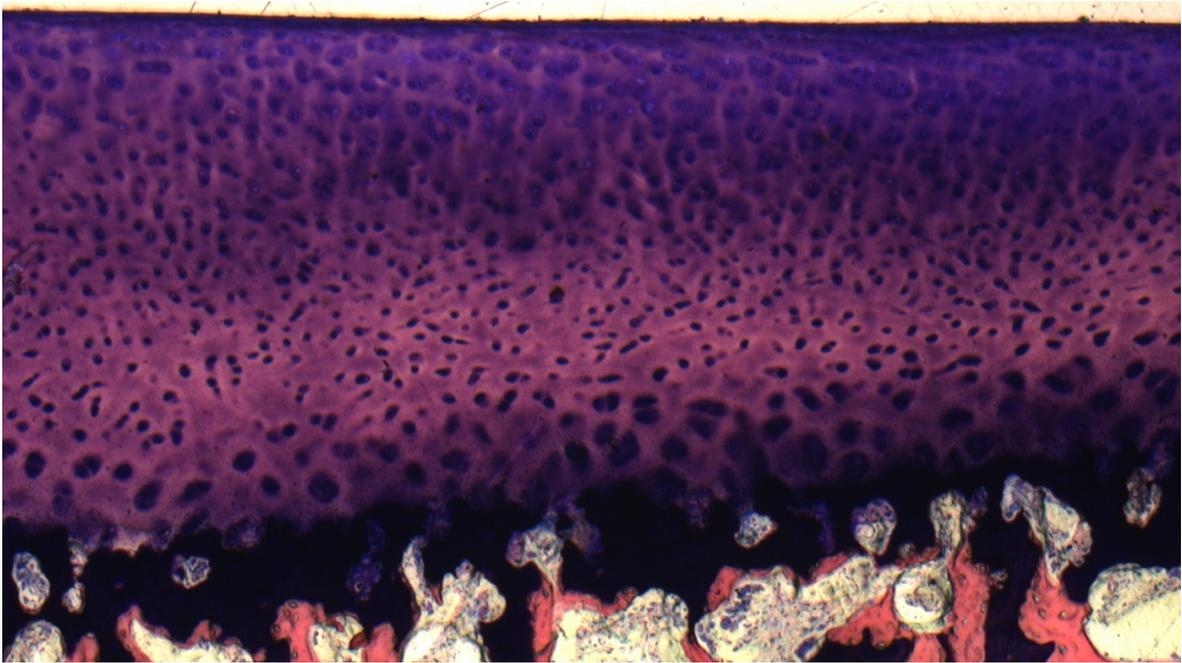


Abbildung 26: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 1 h in NaCl, ohne Schaden, Zylinder 1609-3 bei 5-facher Vergrößerung

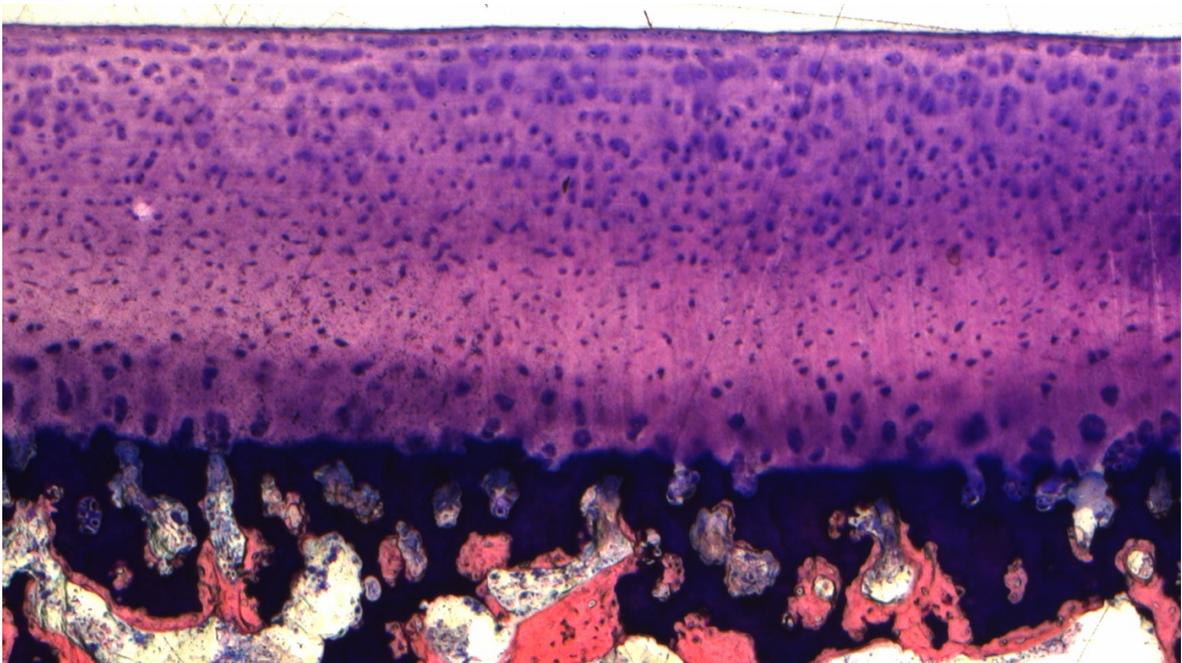


Abbildung 27: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 1 h in NaCl, ohne Schaden, Zylinder 1610-4 bei 5-facher Vergrößerung

#### 4.2.2 Tibialer Knorpel gegen fokales metallisches Implantat für eine Stunde in Hyaluronsäure

Ähnlich den Ergebnissen in Natriumchloridlösung zeigten sich auch bei den drei Zylindern, die bei einer Laufzeit von einer Stunde in Hyaluronsäure getestet wurden, keine Schäden, siehe Abbildung 28–30.

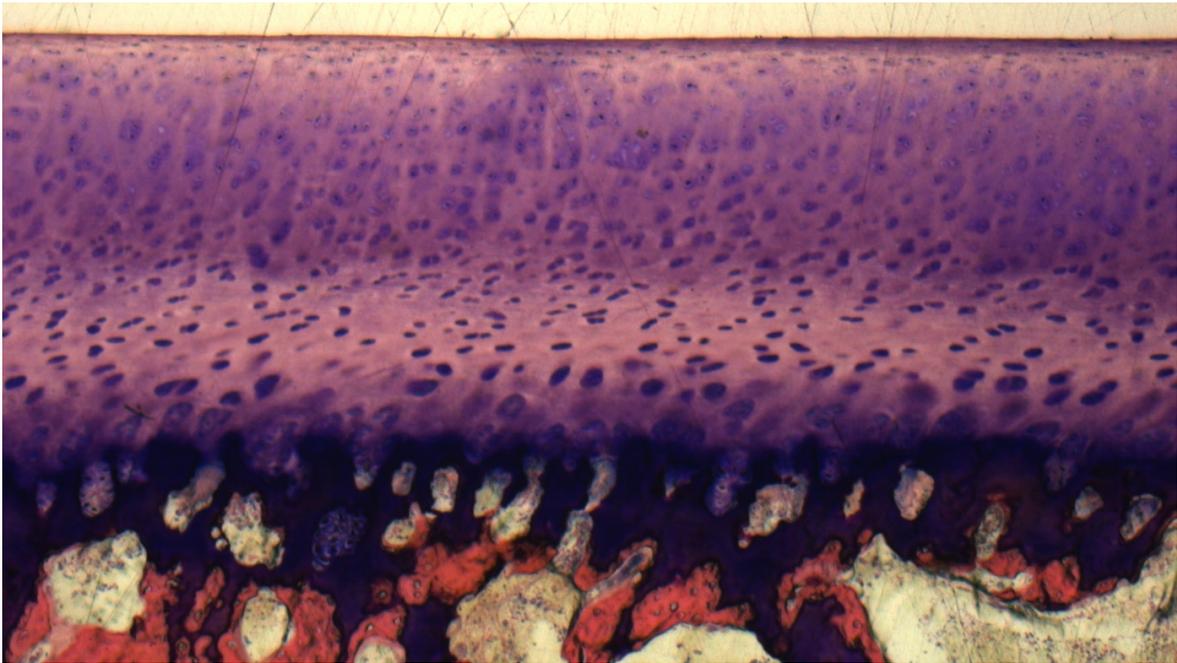


Abbildung 28: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 1 h in Hyaluronsäure, ohne Schaden, Zylinder 1614-4 bei 5-facher Vergrößerung

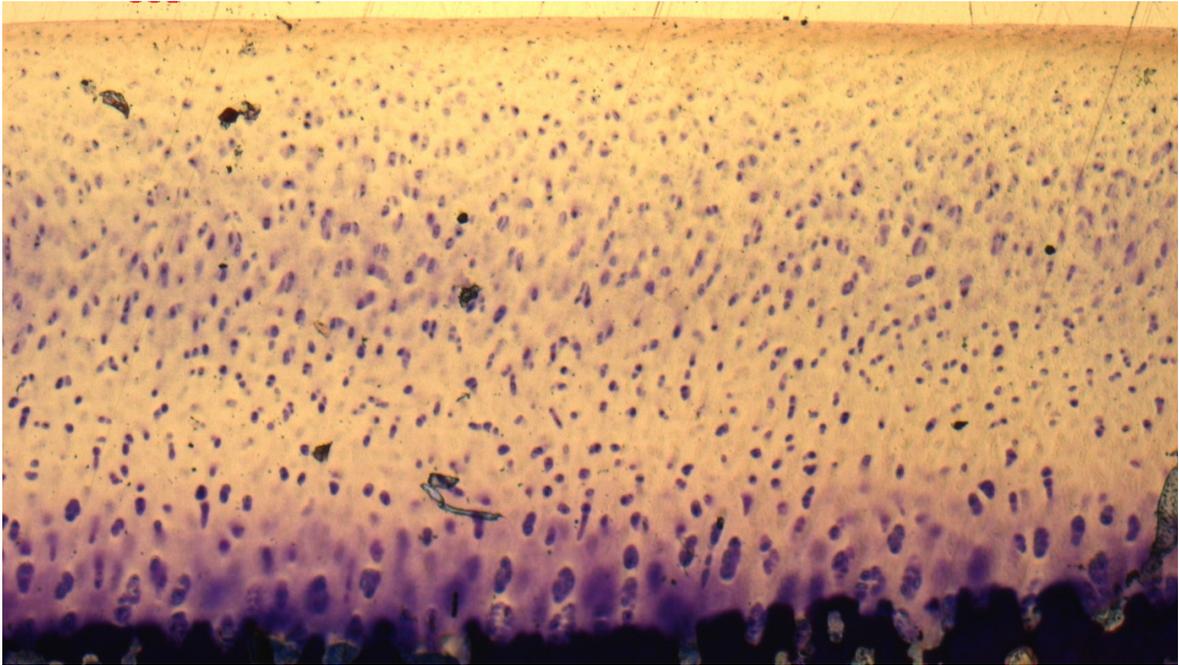


Abbildung 29: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 1 h in Hyaluronsäure, ohne Schaden, Zylinder 1615-4 bei 5-facher Vergrößerung

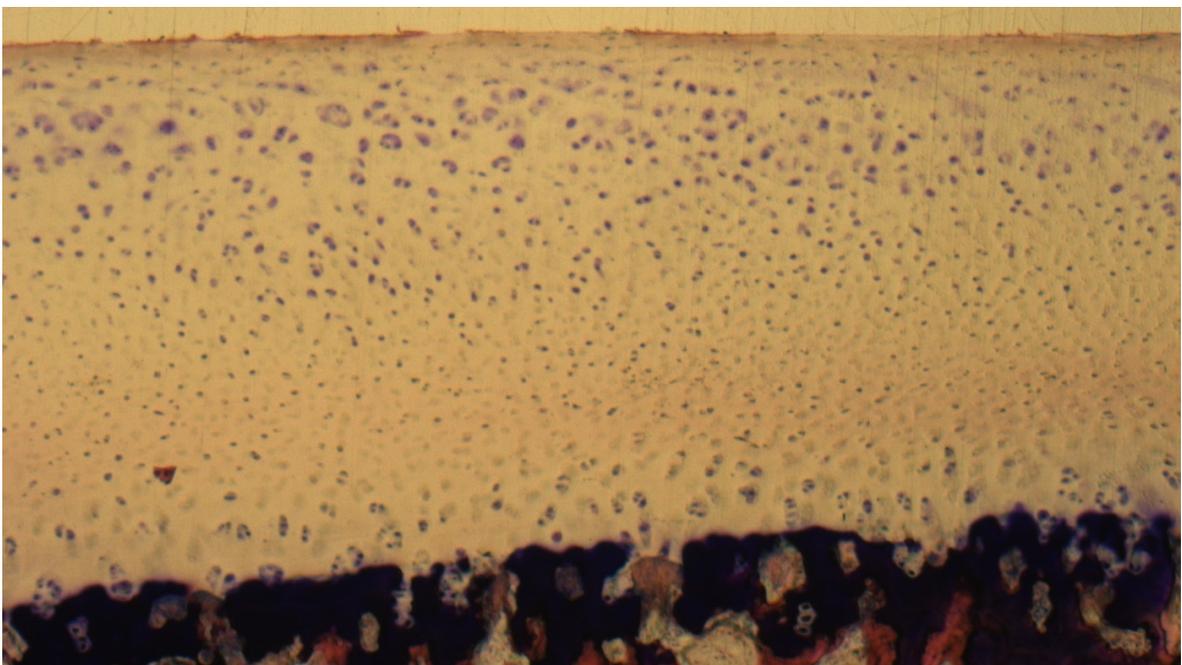


Abbildung 30: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 1 h in Hyaluronsäure, ohne Schaden, Zylinder 1616-4 bei 5-facher Vergrößerung

#### 4.2.3 Tibialer Knorpel gegen fokales metallisches Implantat für sechs Stunden in Natriumchloridlösung

Bei den Zylindern, die für sechs Stunden in Natriumchloridlösung gegen das fokale metallische Implantat getestet wurden, blieben zwei der drei Zylinder schadenfrei, siehe Abbildung 31 und Abbildung 32. Bei einem der Zylinder wurde ein Schaden in der Tangentialfaserzone gefunden. Wie in Abbildung 33 gut zu erkennen ist, fehlen hier die charakteristischen ellipsoiden Zellen der oberflächlichsten Zone. Dies entspricht gemäß dem Schema in Abbildung 21 einem Schaden vom Grad 1.

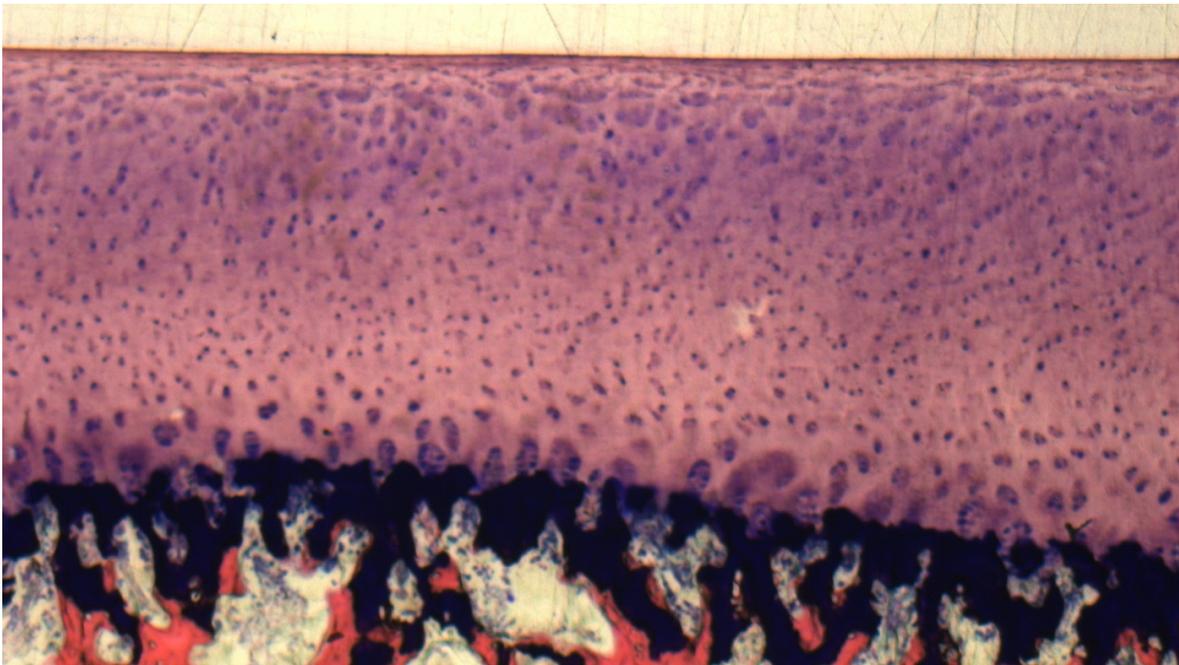


Abbildung 31: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 6 h in NaCl, ohne Schaden, Zylinder 1612-4 bei 5-facher Vergrößerung

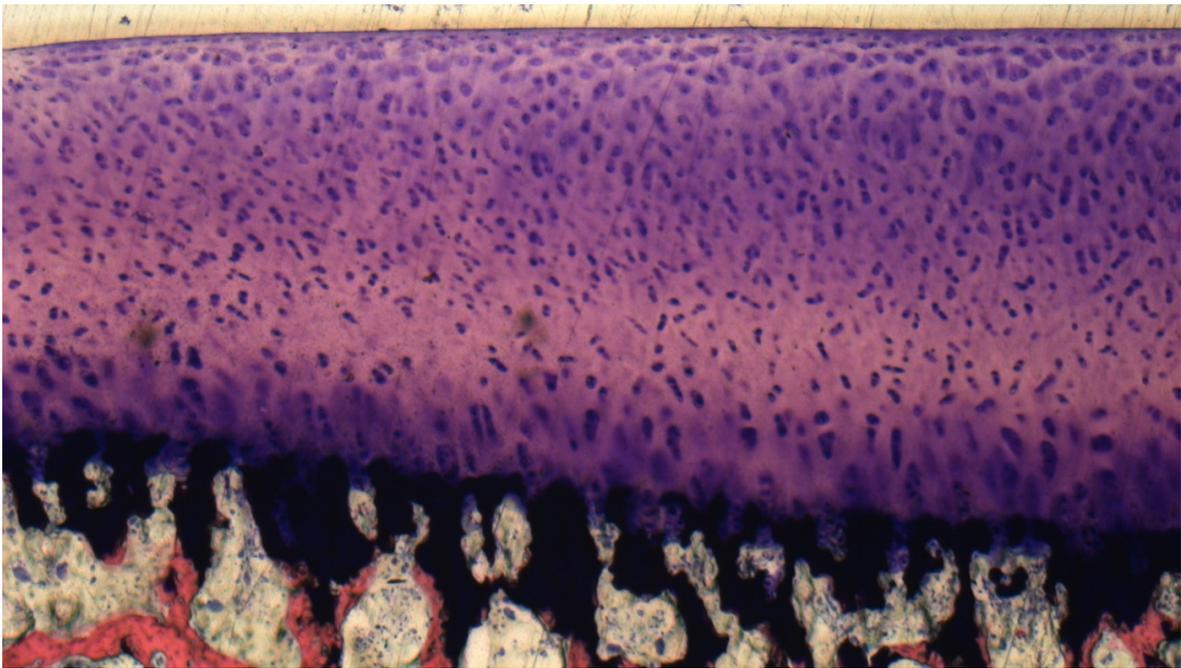


Abbildung 32: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 6 h in NaCl, ohne Schaden, Zylinder 1613-4 bei 5-facher Vergrößerung

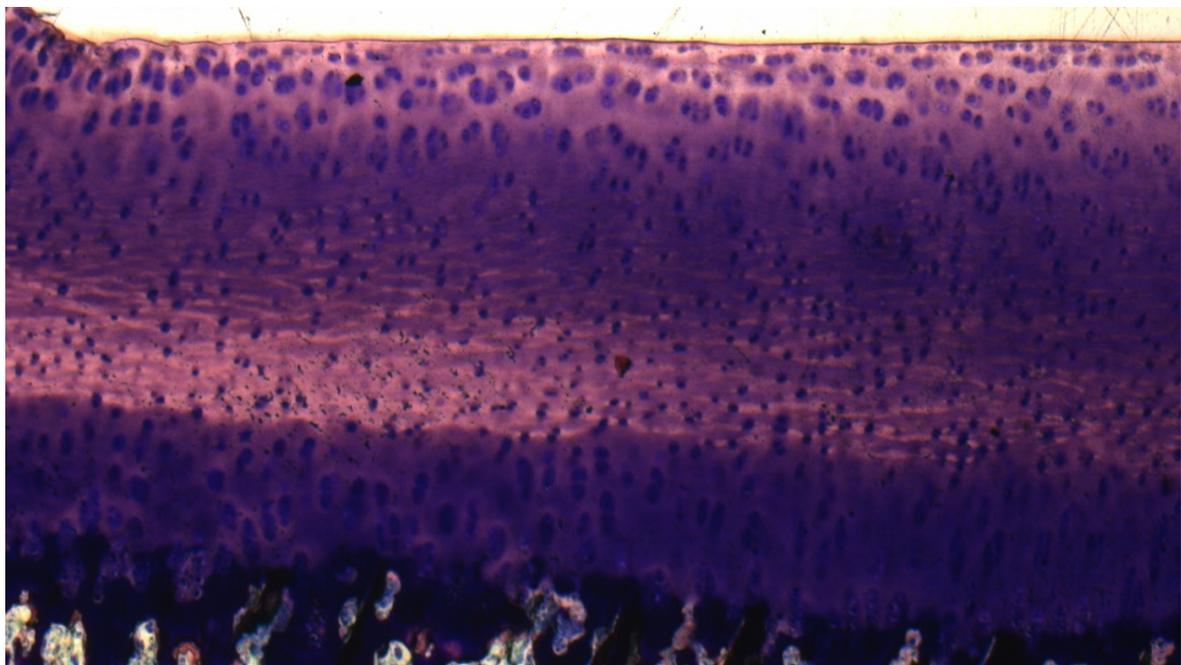


Abbildung 33: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 6 h in NaCl, Schaden vom Grad 1, Zylinder 1613-4 bei 5-facher Vergrößerung

#### 4.2.4 Tibialer Knorpel gegen fokales metallisches Implantat für sechs Stunden in Hyaluronsäure

In der Versuchsgruppe, in der die Knorpel-Knochen-Zylinder für sechs Stunden in Hyaluronsäure gegen das fokale metallische Implantat belastet wurden, zeigten zwei Zylinder einen Knorpelschaden der Tangentialfaserzone. Der Schaden des dritten Zylinders reichte bis in die oberen 25 % der Übergangs- und Radiärfaserzone. Dies entspricht einem Schaden vom Grad 2. In dieser Probe fiel zusätzlich ein verstärktes Vorkommen von mineralisiertem Knorpel im Bereich der subchondralen Platte im Vergleich mit den anderen Proben auf, siehe Abbildung 36. Zusammen mit der vermehrten Undulation der Tidemark-Linie kann dies als Zeichen für ein deutlich jüngeres Alter dieses Versuchstiers gewertet werden.

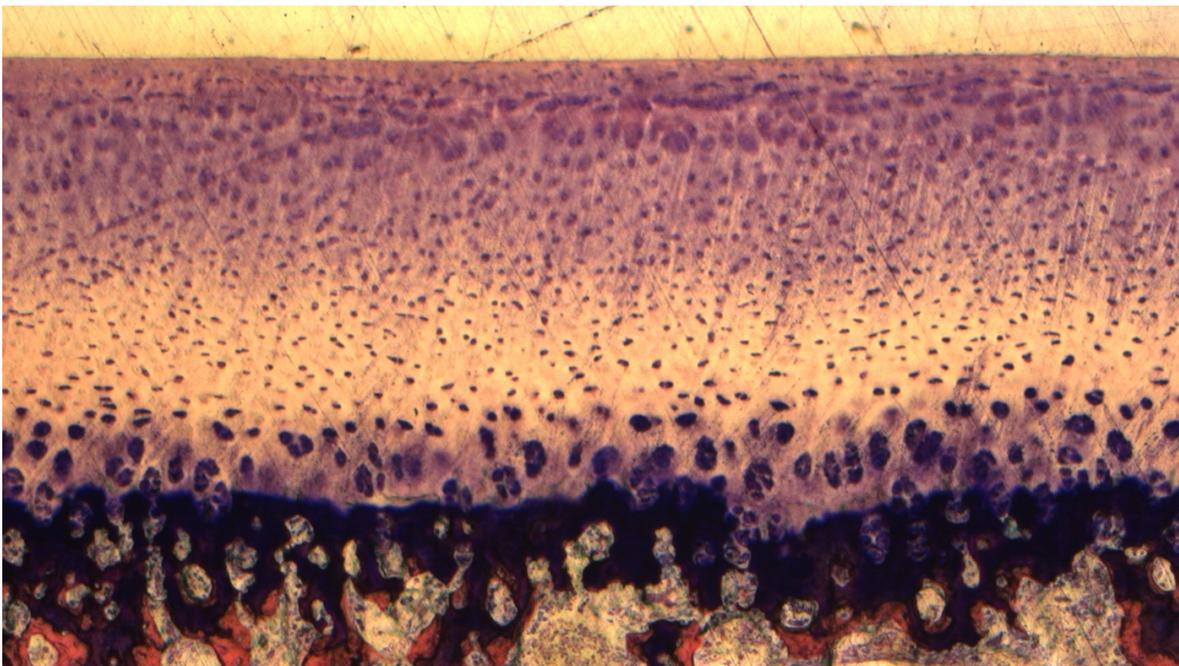


Abbildung 34: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 6 h in Hyaluronsäure, Schaden vom Grad 1, Zylinder 1617-5 bei 5-facher Vergrößerung

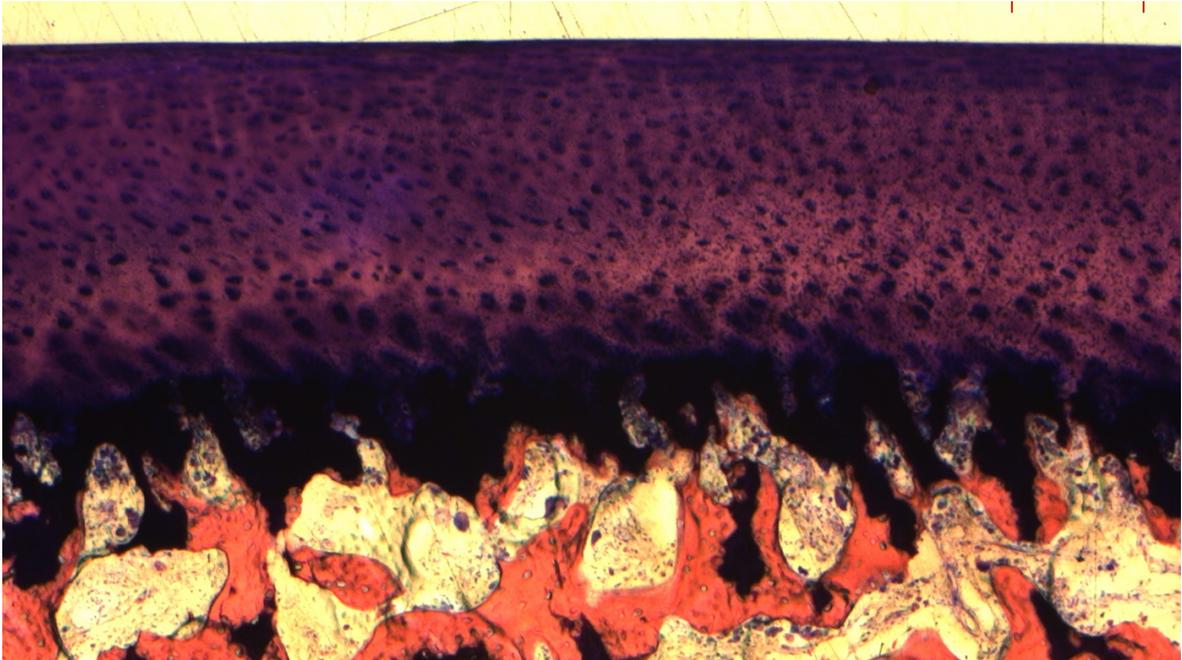


Abbildung 35: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 6 h in Hyaluronsäure, Schaden vom Grad 1, Zylinder 1619-3 bei 5-facher Vergrößerung

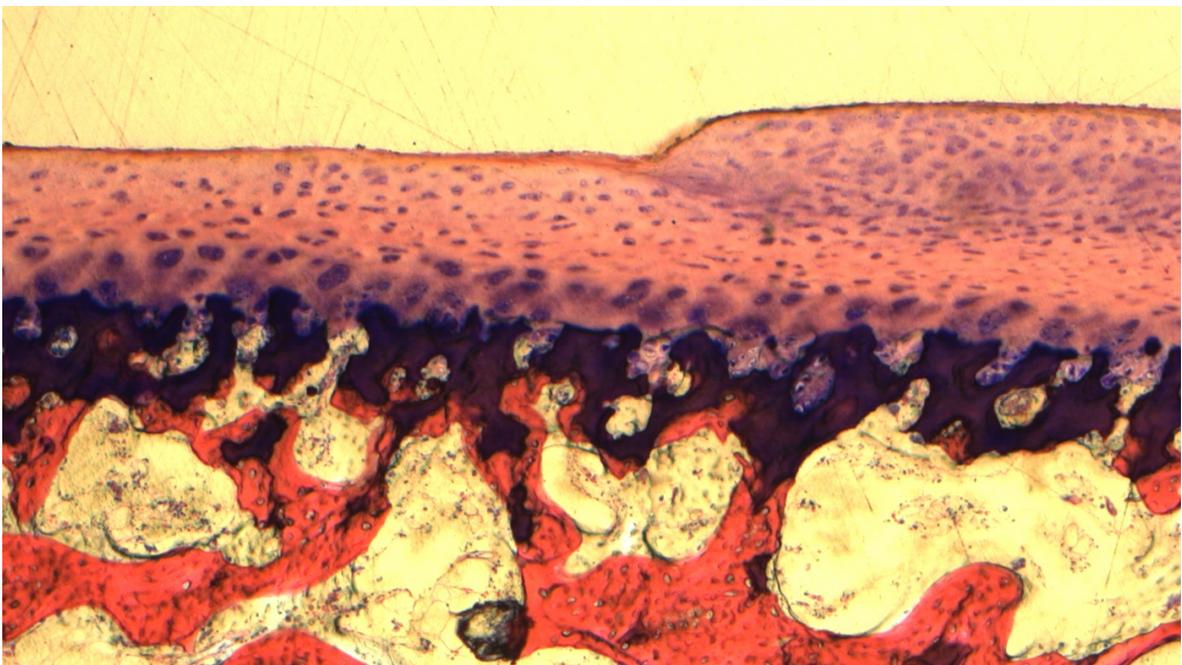


Abbildung 36: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 6 h in Hyaluronsäure, Schaden vom Grad 2, Zylinder 1618-3 bei 5-facher Vergrößerung

#### 4.2.5 Schadensverteilung unter allen Proben

Insgesamt wurden somit zwölf tibiale Zylinder unter verschiedenen Bedingungen gegen das fokale metallische Implantat getestet. Betrachtet man die Schadensverteilung unabhängig von der Belastungszeit und dem verwendeten Medium, so stellt sich diese wie folgt dar, siehe Abbildung 37:

- Acht Zylinder zeigten keinen Schaden.
- Drei Zylinder zeigten einen Schaden vom Grad 1.
- Ein Zylinder wies einen Schaden vom Grad 2 auf.

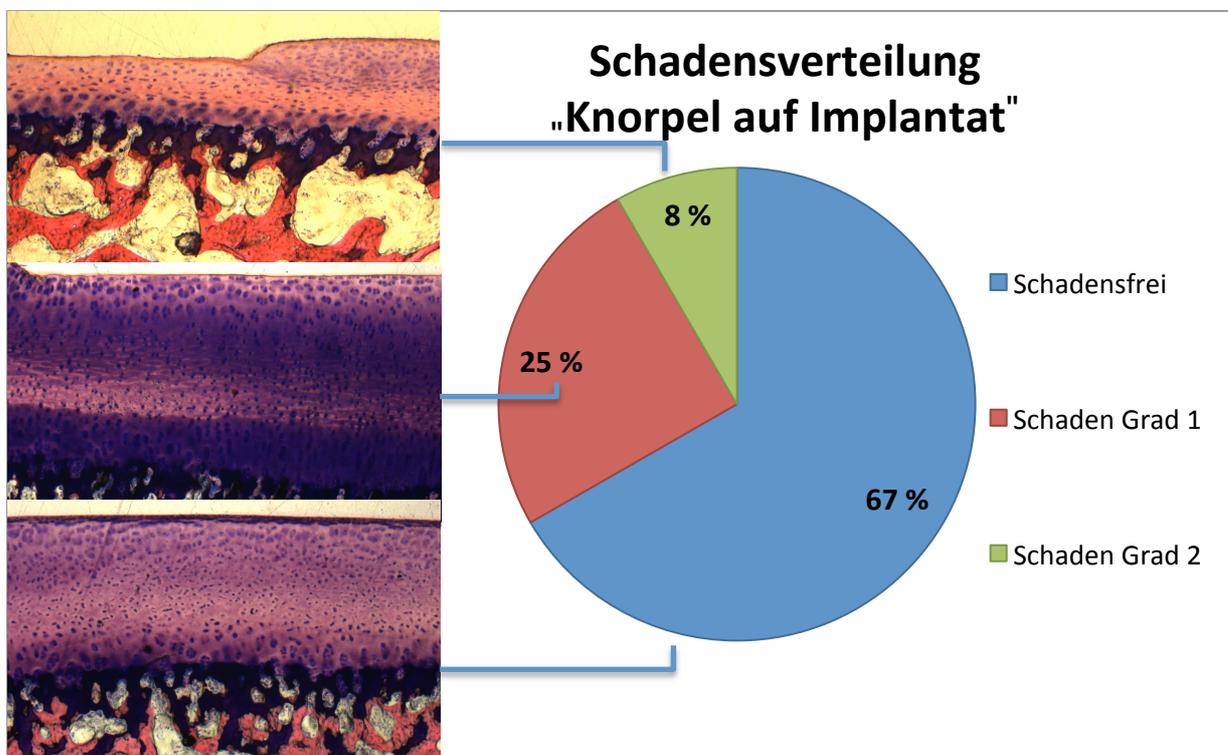


Abbildung 37: Schadensverteilung Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“

## 5 Diskussion

Die Knorpeltherapie für fokale Defekte wurde in den letzten Jahren durch eine Vielzahl biologischer Verfahren zur Knorpelzellregeneration revolutioniert. Ein Problem für alle diese Techniken stellen jedoch Personen über dem 45. Lebensjahr dar. Bei ihnen zeigen diese Verfahren nur eine geringe Rate an guten Ergebnissen und sind deshalb nicht optimal geeignet für diese Patientengruppe. Einen Lösungsansatz bietet hier die HemiCAP<sup>®</sup>-Prothese (Arthrosurface Inc., Franklin, Massachusetts). Während biologische Verfahren eine Knorpelregeneration zum Ziel haben, füllt dieses Implantat den fokalen Defekt aus und stellt damit die Gelenkkongruenz wieder her.

### 5.1 Diskussion der eigenen Ergebnisse

Anhand der oben beschriebenen biomechanischen Versuche wurde die Auswirkung fokaler Implantate auf den gegenüberliegenden korrespondierenden Knorpel im Kniegelenk untersucht. Dazu wurde ein Reibprüfstand konzipiert, der eine Kombinationsbewegung aus axialer Dauerbelastung und Gleitbewegung, ähnlich der eines Kniegelenkes, simulieren kann.

Um den Reibprüfstand zu evaluieren und Schäden aufgrund der Funktionsweise auszuschließen, wurden in einer ersten Versuchsgruppe korrespondierende Knorpelzylinder aus dem medialen Femur und der Tibia gegeneinander getestet.

In der zweiten Versuchsgruppe wurden die Auswirkungen von fokalen Implantaten auf den gegenüberliegenden tibialen Knorpel in dem Reibprüfstand getestet. Dazu wurde je ein Knorpel-Knochen-Zylinder aus dem medialen Tibiaplateau gegen das Implantat belastet.

In allen Versuchen wurde eine axiale Belastung von 0,42 MPa ausgeübt. Dieser Wert errechnete sich aus dem Gesamtgewicht der Tiere bei der Schlachtung (im Durchschnitt 80,5 kg), der Gewichtsverteilung auf die vier Extremitäten und der Fläche des Knorpel-Knochen-Zylinders (78,5 mm<sup>2</sup>).

Spahn et al. (Spahn and Wittig 2003) konnten im Tiermodell zeigen, dass hyaliner Knorpel bei Belastung bis 5 MPa mit einer elastischen Deformierung reagiert. Dies bedeutet, dass nach einer Belastung mit niedrigem Druck nahezu die Ausgangshöhe wieder erreicht wird. Bei stärkerem axialen Druck ( $> 5$  MPa) verbleibt eine dauerhafte Verformung. Zu einem Bruch des Knorpels kam es in dieser Versuchsreihe bei durchschnittlich  $25,8 \pm 5,2$  MPa. Anhand dieser Werte und der Ergebnisse von Moore et al. (Moore and Burriss 2015) lässt sich ableiten, dass die Belastung von 0,42 MPa eher als gering angesehen werden kann. Um die Verhältnisse im humanen Knie zu simulieren, wurde die Zyklenzahl einer normalen Schrittfrequenz nachempfunden und mit 1 Hz definiert.

#### 5.1.1 Diskussion der Ergebnisse der Versuchsgruppe 1

Mit den ersten Versuchen wurde die Funktionsweise des Reibprüfstandes überprüft. Von den insgesamt zwölf tibialen Knorpel-Knochen-Zylindern, die gegen unbeschädigten femoralen Knorpel getestet wurden, zeigte kein Zylinder einen quantifizierbaren Schaden. Damit ist anzunehmen, dass es durch den Aufbau und die Funktionsweise des Reibprüfstandes zu keinen zusätzlichen Schäden kommt. Es kann somit angenommen werden, dass der Reibprüfstand geeignet ist, um eine zyklische Bewegung mit konstanter Kraftereinleitung ähnlich der eines Kniegelenkes zu simulieren.

#### 5.1.2 Diskussion der Ergebnisse der Versuchsgruppe 2

In der zweiten Versuchsreihe wurden dann jeweils drei Zylinder pro Gruppe bei unterschiedlichen Laufzeiten und in verschiedenen Versuchsmedien getestet. Die sechs Zylinder, die für je eine Stunde in Hyaluronsäure oder in NaCl-Lösung getestet wurden, wiesen keine Schäden auf. Mit steigender Belastungszeit und damit zunehmender Zyklenzahl kam es zu oberflächlichen Schäden am tibialen Knorpel. Hier kam es sowohl in der Versuchsgruppe mit NaCl als auch in der Versuchsgruppe mit Hyaluronsäure zu oberflächlichen Defekten. Ein Zylinder, der in künstlicher Gelenkflüssigkeit getestet wurde, wies bei der histologischen Evaluation einen höhergradigen Schaden auf (Grad 2). Bei dieser Probe zeigte sich jedoch in

der histologischen Begutachtung zum einen eine stark undulierende Tidemark. Diese Linie markiert die Grenze zwischen nichtkalzifizierter und kalzifizierter Matrix (Martinek 2003). Zum anderen fällt das gehäufte Vorkommen von mineralisiertem Knorpel (dunkelblaue Schicht in Abbildung 36: Versuchsgruppe 2, „Knorpel auf Implantat“: tibialer Knorpel gegen Oberflächenersatz für 6 h in Hyaluronsäure, Schaden vom Grad 2, Zylinder 1618-3 bei 5-facher Vergrößerung) in der subchondralen Platte auf. Der Umbau des mineralisierten Knorpels in Knochen erfolgt erst im Zuge des sogenannten sekundären Remodellings (Clark et al. 1997). Zusammengefasst sind dies alles Anzeichen dafür, dass dieses Versuchstier deutlich jünger war als die anderen Versuchstiere.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Pilotstudie, um ein neu entwickeltes Implantat in einem Versuchsaufbau auf seine Langzeiteffekte auf den korrespondierenden Knorpel zu testen. Die ersten Versuche konnten bei einer relativ kleinen Anzahl von Testläufen nun zeigen, dass es bei steigender Belastungsdauer zu oberflächlichen Schäden am korrespondierenden tibialen Knorpel kommt. Wenn man das jüngere Versuchstier aufgrund des veränderten Knorpelstatus ausschließt, kam es bei einer Belastungszeit von sechs Stunden in beiden Versuchsmedien zu ähnlichen oberflächlichen Schäden. Ein positiver Effekt durch Hyaluronsäure konnte in der vorliegenden Arbeit nicht festgestellt werden. Schlussfolgernd kann keine abschließende Aussage über mögliche Vorteile bezüglich eines Mediums getroffen werden.

## **5.2 Biomechanische Eigenschaften des neuen Implantates**

Wenn man zur Behandlung eines fokalen Knorpelschadens ein metallisches knopfartiges Implantat verwendet, stellt sich schnell die Frage, ob es dabei zu Veränderungen der Druckverhältnisse im Kniegelenk kommt.

Mit dieser Frage haben sich Becher et al. (Becher et al. 2008, Becher et al. 2009, Becher et al. 2011) intensiv beschäftigt. In einer ersten Studie wurde in acht humanen Kniepräparaten der maximale Druck im medialen femorotibialen Gelenk bei statischen Belastungen abhängig von der Implantationsposition und dem Fle-

xionsgrad (5°, 15°, 30°, 45°) bestimmt. Bei jedem der acht Kniegelenke wurde unter folgenden vier Bedingungen der maximale Druck gemessen: unbehandelt, Implantation der Prothese im Niveau des umgebenden Knorpels, Implantation der Prothese 1 mm oberhalb des umgebenden Knorpels und mit einem 20 mm messenden Defekt. Vergleicht man die Implantationsposition im Niveau des umgebenden Knorpels mit den Verhältnissen in einem unbehandelten Knie, so zeigen sich hierbei keine signifikanten Unterschiede. Bei der Implantationsposition der Miniprothese 1 mm über dem umgebenden Knorpel zeigt sich abhängig von dem Flexionsgrad ein maximaler Druck von bis zu 217 % im medialen femorotibialen Gelenk, verglichen mit dem unbehandelten Status (Becher et al. 2008).

Von der gleichen Arbeitsgruppe wurden in einer zweiten Studie erneut der maximale Druck und die Druckverteilung im unbehandelten Zustand und nach Implantation einer Miniprothese untersucht. Im Unterschied zu o. g. Studie wurde in dieser Versuchsreihe unter dynamischen Verhältnissen, d. h. bei kontinuierlicher Flexion und Extension der Präparate, für 400 Sekunden mit 40 Zyklen getestet. Als Implantationsposition wurde als Erkenntnis aus der ersten Studie eine Position im Niveau des umgebenden Knorpels bzw. minimal unter diesem gewählt. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Maximaldruck und in der Druckfläche, verglichen mit dem unbehandelten Kniegelenk (Becher et al. 2011).

Gingen die vorher erwähnten Studien immer von optimalen Implantationsbedingungen aus, so sind Knorpelschäden generell in bis zu 42 % vergesellschaftet mit Meniskuskläsionen (Hjelle et al. 2002). Aus diesem Grund führten Becher et al. (Becher et al. 2009) noch eine weitere Untersuchung zu den Druckveränderungen bei Implantation einer Miniprothese und einem funktionslosen Meniskus durch. Insgesamt sieben humane Kniepräparate wurden sowohl statisch als auch dynamisch unter folgenden drei Bedingungen untersucht: unbehandelt, Implantation eines fokalen metallischen Implantates im Niveau des umgebenden Knorpels und mit einem zusätzlichen kompletten radiären Riss im Bereich des Innenmeniskushinterhorns. Wie bereits in den vorherigen Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem unbehandelten Knie und dem im Niveau des umgebenden Knorpels implantierten fokalen metallischen Oberflächenersatz. Jedoch

bewirkte der Oberflächenersatz in Kombination mit einem Radiärriß im Bereich des Innenmeniskushinterhorns sowohl bei statischen als auch bei dynamischen Belastungen einen Druckanstieg von 57–78 % im Vergleich zum unbehandelten Knie. Als Limitation dieser Studie muss allerdings erwähnt werden, dass die Druckverhältnisse bei einem reinen Radiärriß im Bereich des Hinterhorns des Innenmeniskus nicht untersucht wurden. Jedoch konnten Jones et al. (Jones et al. 1996) in diesem Zusammenhang zeigen, dass komplette Radiärrisse im Bereich des Innenmeniskus biomechanisch einer totalen Meniskektomie gleichkommen. In den Versuchen von Lee et al. (Lee et al. 2006) führte ein zunehmender Verlust der hinteren Anteile des medialen Meniskus zudem zu einem Anstieg der maximalen Druckbelastung in diesem Kompartiment. Eine mediale Meniskektomie resultierte in diesem Versuchsaufbau in einem maximalen Druckanstieg von 136 % im medialen femorotibialen Gelenk.

Während sich Becher et al. (Becher et al. 2008, Becher et al. 2009, Becher et al. 2011) mit den Auswirkungen der Implantationsposition auf die Druckverhältnisse beschäftigten, legten Martinez-Carranza et al. (Martinez-Carranza et al. 2013) den Fokus auf die Auswirkungen auf den kontralateralen Knorpel. Hierzu wurde ein speziell konzipierter fokaler metallischer Oberflächenersatz in den medialen Femurkondylus von insgesamt zwölf Schafen implantiert. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Implantationsposition und Schäden am korrespondierenden Knorpel. In einem Versuchstier kam es trotz Implantation unter dem Niveau des umgebenden Knorpels zu vermehrten Schäden am korrespondierenden Knorpel. Die Autoren vermuteten hier einen ähnlichen Schädigungsmechanismus wie bei einem vollschichtigen lokalen Knorpelschaden. Im Gegensatz dazu konnten jedoch Becher et al. (Becher et al. 2008) bei einem 20 mm messenden vollschichtigen Defekt keine signifikante Druckerhöhung im betroffenen Kompartiment feststellen.

Aus den drei Studien zu den Druckverhältnissen im Verhältnis zur Implantationsposition lässt sich zusammenfassen, dass eine flache bis leicht erniedrigte Implantationsposition des fokalen femoralen Oberflächenersatzes wichtig ist, um die Druckverhältnisse im Kniegelenk nicht zu verändern. Gemäß der Arbeit von Marti-

nez-Carranza et al. (Martinez-Carranza et al. 2013) resultiert eine erhöhte Implantatposition in vermehrten Schäden am korrespondierenden tibialen Knorpel. Eine mögliche Erklärung hierfür kann in dem damit einhergehenden signifikanten erhöhten Druck liegen. Der Kanteneffekt des hervorstehenden Implantates kann ebenfalls eine weitere mögliche Ursache sein. Auch wenn nach der Studie von Becher et al. (Becher et al. 2009) eine endgültige Aussage bezüglich der Implantation von fokalen Prothesen bei Meniskuspathologien nicht getroffen werden kann, zeigen andere Arbeiten (Jones et al. 1996, Lee et al. 2006) einen signifikanten maximalen Druckanstieg, abhängig von der jeweiligen Meniskuspathologie. Ob diese erhöhten Druckverhältnisse trotz flacher Implantationsposition ebenfalls zu vermehrten Schäden am tibialen Knorpel führen, konnte abschließend nicht geklärt werden. Aus diesem Grund sollten bei der Indikationsstellung für eine fokale Prothese Meniskuspathologien berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Prothese in Plastik gegossen und so sicher in dem unteren Probenhalter verankert. Der Fokus dieser Arbeit lag nicht auf Schäden durch die Implantationsposition bzw. durch den Kanteneffekt zwischen Prothese und umgebendem Knorpel, sondern auf den Auswirkungen einer Metalllegierung auf den korrespondierenden Knorpel. Der tibiale Knorpel artikulierte in diesem Versuchsaufbau direkt mit dem fokalen metallischen Implantat bei annähernd physiologischen Druckverhältnissen (0,4 MPa). Gemäß Becher et al. (Becher et al. 2008, Becher et al. 2009, Becher et al. 2011) führt eine flache Implantation im Gegensatz zur überstehenden Position zu keiner signifikanten Erhöhung der Druckverhältnisse. Somit wird mit diesem Versuchsaufbau eine flache und damit optimale Implantationsposition simuliert. Unter dieser Annahme lassen sich die geringen Knorpelschäden in der zweiten Versuchsgruppe gut mit den Ergebnissen von Martinez-Carranza et al. (Martinez-Carranza et al. 2013) vergleichen.

Der Reibungskoeffizient für hyalinen Knorpel wird je nach Spezies, verwendetem Medium und angewandter Messmethode mit 0,015–0,34 angegeben (Schwarz et al. 2012, Moore and Burris 2015). Vergleicht man dazu den Reibungskoeffizienten von Chrom-Kobalt-Legierungen auf hyalinen Knorpel, so wird dieser mit 0,021–

0,023 beziffert (Patel and Spector 1997). Im Vergleich dazu zeigen sich die Reibungskoeffizienten von Stahl auf Stahl (0,6) oder Messing auf Stahl (0,3) deutlich erhöht. Anhand dieser Werte erkennt man gut, dass Chrom-Kobalt-Legierungen einen eher geringen Reibungskoeffizienten aufweisen und dies eine weitere mögliche Erklärung für die geringen Schäden darstellen kann. Mit der Frage, ob ein vorheriges Einfrieren der Probe Auswirkungen auf den Reibungskoeffizienten hat, haben sich Schwarz et al. beschäftigt (Schwarz et al. 2012). Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Reibungskoeffizienten zwischen nativem und eingefrorenem Knorpel. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass „Gelenkknorpel vor der Testung über längere Zeit gefroren gelagert werden kann“ (Schwarz et al. 2012).

### 5.3 Miniimplantate im Tierversuch

Einen wichtigen Schritt bei der Erprobung eines neuen Implantates stellen Tierversuche dar. Auch der fokale metallische Oberflächenersatz wurde bereits in einigen tierexperimentellen Studien auf Funktionsweise und Biokompatibilität untersucht. Hierbei zeigen sich kontroverse Ergebnisse.

Die Forschungsgruppe um Kirker-Head et al. (Kirker-Head et al. 2006) haben an sechs männlichen Ziegen die Sicherheit sowie das biologische und funktionelle Verhalten von metallischen Miniimplantaten untersucht. Sie haben dazu jeweils in das mediale femorotibiale Kompartiment eine Miniprothese implantiert und das andere, unbehandelte Knie als Kontrolle verwendet. Nach vier Wochen zeigten alle Tiere nur noch diskrete Anzeichen von Hinken im operierten Bein und eine seitengleiche Beweglichkeit. Bei der arthroskopischen Evaluation 14 Wochen nach der Implantation zeigten sich eine moderate Synovialitis und eine oberflächliche Knorpelschicht, die vom Rand der Prothese in Richtung Prothesenzentrum gewachsen war. Bei den ebenfalls nach 14 und nach 52 Wochen angefertigten Röntgenkontrollen zeigten sich die Implantate fest verankert, ohne Anzeichen für eine Lockerung. Nach 26 und 52 Wochen wurden jeweils drei der Versuchstiere getötet und anschließend die Gelenke histologisch aufgearbeitet. Sowohl nach sechs Monaten als auch nach einem Jahr wurde die Titanverankerung von spon-

giösem Knochen umgeben und zeigte sich somit gut integriert. Der korrespondierende tibiale Knorpel zeigte in den operierten Kniegelenken vertikal verlaufende Fibrillationen unterschiedlicher Tiefenausdehnung. Die Autoren beschreiben hier den subjektiven Eindruck einer Korrelation zwischen Implantationsposition und Ausdehnung der Fibrillationen. Genaue Angaben über die Implantationshöhe und die Kontrolle der Implantationsposition werden von den Autoren hier nicht gemacht. Schäden am tibialen Knorpel lassen sich deshalb eventuell durch eine zu hohe Implantationsposition erklären. Interessanterweise zeigten auch 50 % der unoperierten Kniegelenke Fibrillationen im Bereich des medialen Tibiaplateaus.

Custers et al. (Custers et al. 2007, Custers et al. 2009) untersuchten in diversen Arbeiten an unterschiedlichen Tieren das Implantationsverhalten und das klinische Verhalten der Tiere nach der Implantation.

In einer ersten Arbeit wurden an 18 New-Zealand-Hasen die knöchernen Integrationsfähigkeit und die Auswirkungen auf den gegenüberliegenden tibialen Knorpel untersucht. Beide Aspekte wurden sowohl für Implantate aus oxidiertem Zirkonium als auch für solche aus Chrom-Kobalt-Legierung untersucht. Ähnlich den Ergebnissen von Becher et al. (Becher et al. 2008) zeigten sich bei der hervorstechenden Implantationsposition mehr Schäden als bei Implantation im Niveau des umgebenden Knorpels. Im Kontrast zu den vorher beschriebenen Studien zeigten sich bei diesen Versuchstieren jedoch auch signifikant mehr Schäden bei einer 1 mm tieferen Implantationsposition zum umgebenden Knorpel. Beide Materialien zeigten eine gute knöchernen Integrationsfähigkeit (Custers et al. 2007).

In einer nachfolgenden Arbeit untersuchten Custers et al. (Custers et al. 2009) erneut am Hasenmodell die Auswirkungen des Miniimplantates auf den kontralateralen Knorpel im Vergleich zur Mikrofrakturierung vier Wochen nach der Operation. Die Ergebnisse der Chrom-Kobalt-Legierung und von oxidiertem Zirkonium erwiesen sich als ähnlich denen der vorherigen Arbeit. Interessanterweise waren die Schäden am gegenüberliegenden tibialen Knorpel vier Wochen nach den Operationen für beide Implantate signifikant höher im Vergleich zur Mikrofrakturierung.

Einen ähnlichen Versuchsaufbau hat die Arbeitsgruppe dann an neun holländischen Milchziegen getestet. Im Unterschied zum Hasenmodell wurde die tibiale

Knorpelqualität dieses Mal 26 Wochen nach der operativen Therapie beurteilt. Die Versuchstiere dieser Untersuchung zeigten im Gegensatz zum Hasenmodell eine signifikant geringere Degeneration des tibialen Knorpels nach Minioprothesenimplantation (oxidiertes Zirkonium). Zusätzlich wurde der Glykosaminglykangehalt im medialen tibialen Knorpel gemessen. Die Ergebnisse zeigen einen signifikant geringeren Gehalt an Glykosaminglykan im korrespondierenden Knorpel der Mikrofrakturierung (Custers et al. 2009).

In einer vierten Studie hat erneut die Arbeitsgruppe um Custers et al. (Custers et al. 2010) das fokale metallische Implantat in einem einjährigen Nachverfolgungszeitraum im Ziegenmodell getestet. Es wurden neun Implantate aus oxidiertem Zirkonium, neun Implantate aus einer Chrom-Kobalt-Legierung und neun unbehandelte Knorpeldefekte in insgesamt 13 Ziegen eingesetzt. Die Osteointegration aller Implantate war bereits wie in den vorherigen Studien gut. In der makroskopischen und mikroskopischen Evaluation nach 52 Wochen zeigten sich jedoch wieder tiefgreifende Schäden am korrespondierenden tibialen Knorpel, sowohl bei den Implantaten als auch beim unbehandelten Defekt. In den unoperierten gesunden Kniegelenken zeigten sich im Gegensatz dazu signifikant weniger Schäden.

Die Implantate, die von Custers et. al in all ihren Studien verwendet wurden, waren speziell für diese Versuche konzipiert worden. Im Gegensatz zur HemiCAP<sup>®</sup>-Prothese (Arthrosurface Inc., Franklin, Massachusetts) waren die von Custers et al. verwendeten Implantate sehr klein (Durchmesser: 5 mm) und Gewinde und Kappe wurden zusammen implantiert. Die Autoren geben an, eine Implantationsposition im Niveau des umgebenden Knorpels gewählt zu haben, das mit einem speziellen Setzinstrument erreicht werden sollte. In den histologischen Bildern zeigt sich jedoch teilweise eine leicht erhöhte Position zum umgebenden Knorpel und in der postoperativen Röntgenkontrolle eine nur geringe Anpassung des Implantates an die Geometrie des Kondylus. Eventuell können die Schäden in diesen Arbeiten durch diese Umstände erklärt werden.

#### 5.4 Klinische Erfahrungen mit der HemiCAP®-Prothese

In zwei Studien mit jeweils kleiner Patientenzahl wurde der fokale Oberflächenerersatz auch schon auf seine klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit untersucht.

Bollars et. al (Bollars et al. 2012) untersuchten Patienten, die zwischen 2004 und 2008 mit der HemiCAP®-Prothese (Arthrosurface Inc., Franklin, Massachusetts) behandelt wurden. Sie untersuchten dieses Kollektiv hinsichtlich des klinischen Outcomes (klinische Scores: KOOS, IKDC, HSS und WOMAC). Zusätzlich wurde jeder Patient zur Objektivierung der Ergebnisse noch klinisch und radiologisch nachuntersucht. Von den ursprünglich 27 operierten Patienten erfüllten 19 die Ein- und Ausschlusskriterien (Ausschlusskriterien: BMI >35, „kissing lesion“ mit Durchmesser >20 mm, entzündliche Arthritis, ligamentäre Instabilität und Malalignment in der Koronarebene >7°) und schlussendlich waren 18 Patienten für die Nachuntersuchung verfügbar. Es handelte sich dabei um 18 weibliche Patientinnen und einen männlichen Patienten mit einem mittleren Nachverfolgungszeitraum von 34 Monaten (20–57 Monate) und einem Altersdurchschnitt von 49 Jahren (43–78 Jahre), siehe Tabelle 2. Als optimale Implantationsposition wurde „1 mm unterhalb des umgebenden Knorpels“ angestrebt.

Durchschnittliches Alter	49 Jahre (43–78 Jahre)
Geschlecht	18 Frauen, 1 Mann
Durchschnittliches Gewicht	63 kg (53–82 kg)
Knie	7 rechte Knie, 12 linke Knie
Alignment	Maximal 7° varus, maximal 3° valgus
Lokalisation des Knorpeldefekts	17 mediale Femurkondylen 2 linke Femurkondylen
Begleitende Eingriffe	3 hohe tibiale Umstellungsosteotomien

Tabelle 2: demografische Daten zur Studie Bollars, P., et al. (2012), „Prosthetic inlay resurfacing for the treatment of focal, full thickness cartilage defects of the femoral condyle: a bridge between biologics and conventional arthroplasty.“

Die postoperativen Werte des KOOS und WOMAC zeigten sehr gute und exzellente Ergebnisse. Die IKDC-Knieuntersuchung zeigte ebenfalls normale bis fast normale Ergebnisse.

Damit folgerten die Autoren, dass es sich bei dem fokalen metallischen Implantat um eine gute Behandlungsmöglichkeit für mittelalte Patienten mit einem fokalen Knorpel- oder Knorpel-Knochen-Defekt handelt. Sie sehen in dieser neukonzipierten fokalen Prothese eine „Brücke zwischen biologischen Verfahren und totaler Knieprothese“ (Bollars et al. 2012).

Eine multizentrische Studie, die ebenfalls die klinischen Ergebnisse eines fokalen metallischen Oberflächenimplantates untersucht, stammt ebenfalls von Becher et al. (Becher et al. 2011). Insgesamt fünf Zentren mit 40 Patienten haben sich an dieser Studie beteiligt. Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 21 Patienten eingeschlossen, siehe Tabelle 3. Vor der Operation und nach einem durchschnittlichen Nachverfolgungszeitraum von 5,3 Jahren wurden der KOOS, der SF-36 und der Tegner-Aktivitätsindex erhoben. Zusätzlich wurden Röntgenbilder zur Kontrolle angefertigt und die Patienten wurden nach ihrer subjektiven Zufriedenheit befragt.

Durchschnittliches Alter	54 Jahre (38–63 Jahre)
Geschlecht	10 Frauen, 11 Männer
Durchschnittlicher BMI	26,8 (22,9–33,9)
Knie	7 rechte Knie, 12 linke Knie
Alignment	Maximal 7° varus, maximal 3° valgus

Tabelle 3: demografische Daten zur Studie Becher, C., et al. (2011), „Minimum 5-year results of focal articular prosthetic resurfacing for the treatment of full-thickness articular cartilage defects in the knee.“

Alle fünf Domänen des KOOS verbesserten sich signifikant, ebenso wie der SF-36 und der Tegner-Aktivitätsindex. 16 der 21 Patienten waren mit dem Ergebnis der durchgeführten Operation zufrieden und würden die Operation auch erneut durchführen lassen. Bei 14 Patienten wurde eine radiologische Kontrolle durchgeführt,

dabei zeigten sich keine Anzeichen für Lockerung, Zysten oder Lageveränderung. Jedoch zeigte sich eine leichte Progression des Kellgren-Lawrence-Scores.

Trotz dieser vielversprechenden klinischen Ergebnisse enthalten die hier vorgestellten Studien einige Limitationen. Zum einen weisen beide Studien nur eine geringe Anzahl von eingeschlossenen Patienten auf. Eine Aussage bezüglich des korrespondierenden tibialen Knorpels wurde ebenfalls von beiden Autoren nicht getroffen, da postoperativ keine MRT-Aufnahmen bzw. Rearthroskopien durchgeführt wurden. Zudem fehlt in beiden Studien eine Kontrollgruppe, die beispielsweise nur mit konservativen Therapiemaßnahmen (Schmerzmittelgabe, Physiotherapie etc.) behandelt wurde. Der Nachverfolgungszeitraum in beiden Studien liegt mit 2,8 bzw. 5,3 Jahren eher im kurz- bis mittelfristigen Zeitintervall. In Studien mit langfristigem Nachverfolgungszeitraum könnte zum einen der klinische Langzeiteffekt des Implantates besser beurteilt werden, zum anderen könnten Aussagen bezüglich der Arthroseprogression getroffen werden.

Trotz dieser Limitationen zeigen die ersten klinischen Studien, dass das fokale metallische Implantat eine gute Therapieoption für mittelalte Patienten mit fokalen Knorpeldefekten werden könnte.

### **5.5 Ergebnisse fokaler metallischer Implantate in anderen Gelenken**

Wie bereits in Abschnitt 2.7 erwähnt, wird der fokale metallische Ersatz mittlerweile nicht nur am Kniegelenk, sondern auch bei fokalen Defekten in anderen Gelenken eingesetzt. Das Prinzip der Defektfüllung und Wiederherstellung der Gelenkkongruenz hat sich auch dort als wirksam erwiesen. Eine mögliche Indikation stellen dabei fokale Knorpelschäden am Humerus dar. Sweet et al. (Sweet et al. 2015) haben dazu retrospektiv die Ergebnisse von 19 Patienten (16 Männer, drei Frauen) nach Implantation einer HemiCAP<sup>®</sup>-Prothese (Arthrosurface Inc., Franklin, Massachusetts) im Bereich der Schulter analysiert. Der Altersdurchschnitt lag bei 48,9 Jahren (32–58 Jahre) mit einem durchschnittlichen Nachverfolgungszeitraum von 32,7 Monaten (17–66 Monate). Im Gegensatz zu den Prothesen am Kniege-

lenk wurden hierbei Prothesen mit einer relativ großen Kappe (35/40 mm ) verwendet. VAS, ASES und SST zeigten im Vergleich zu den präoperativen Werten eine signifikante Verbesserung. Diese guten Ergebnisse spiegeln sich auch in einer hohen subjektiven Patientenzufriedenheit von 90 % wider. Die Autoren schlussfolgern aus diesen Ergebnissen, dass die HemiCAP<sup>®</sup>-Prothese (Arthro-surface Inc., Franklin, Massachusetts) eine Behandlungsalternative bei mittelalten, aktiven Patienten mit großen humeralen Knorpeldefekten ist. Aufgrund des kurz- bis mittelfristigen Nachverfolgungszeitraums bleibt auch hier abzuwarten, wie sich das Implantat im Langzeitverlauf darstellt.

Ein anderes Einsatzgebiet für fokale metallische Implantate stellen Knorpelschäden am Femurkopf dar. Auch hier gibt es bereits erste klinische Erfahrungen. In einer Querschnittsstudie wurden die Ergebnisse von fünf Patienten (vier Männer, eine Frau, Durchschnittsalter: 45,2 Jahre [37–52 Jahre]) mit insgesamt sieben Hüften erhoben. Die durchschnittliche Nachverfolgungszeit lag hier bei 26,6 Monaten (24–33 Monate). Die VAS verbesserte sich von durchschnittlich 8,9 Punkte auf postoperativ 2,3 Punkte, der Harris Hip Score zeigte einen Anstieg von präoperativ 26,7 auf postoperativ 86,0. Mit diesen signifikanten Verbesserungen folgern die Autoren, dass die fokale Osteonekrose an der Hüfte eine weitere Indikation für die HemiCAP<sup>®</sup>-Prothese (Arthro-surface Inc., Franklin, Massachusetts) darstellt (Bilge et al. 2015).

Bei den oben erwähnten Studien wurde jeweils nur eine kleine Fallzahl von Patienten eingeschlossen. Trotzdem zeigen sich hierbei gute bis sehr gute Ergebnisse, sodass sich das Prinzip der Defektfüllung mittels fokalen metallischen Implantats auch an anderen Gelenken als mögliche gute Therapiealternative darstellt. Es sind jedoch auch hier weitere Studien mit größerer Fallzahl und Kontrollgruppe sowie längerem Nachverfolgungszeitraum notwendig, um spezifischere Aussagen treffen zu können.

## 6 Schlussfolgerung

Bei den hier beschriebenen Versuchen zur biomechanischen Eigenschaft von fokalen metallischen Implantaten handelt es sich um eine Pilotstudie. In der vorgestellten biomechanischen Versuchsreihe kam es bei längeren Belastungen zu Schäden am korrespondierenden Knorpel. Ein möglicher Benefit durch die Verwendung von Hyaluronsäure als Versuchsmedium konnte nicht nachgewiesen werden. Auch andere biomechanischen und tierexperimentellen Arbeiten konnten zeigen, dass das fokale metallische Implantat zu Schäden am korrespondierenden Knorpel führt. Trotz der Limitationen der vorliegenden Arbeit ist bei einer Implantation beim Menschen eine Affektion am gegenüberliegenden Knorpel ebenso wahrscheinlich. Da die aktuelle Alternative bei solchen Defekten und diesen Patienten jedoch die Endoprothese ist, die den gesamten Gelenkbereich ersetzt, werden diese Schäden in Kauf genommen. Somit kann das fokale metallische Implantat als „Brücke zwischen biologischen Verfahren und der Endoprothetik“ (Bollars et al. 2012) angesehen werden und damit Zeit gewonnen werden.

## **7 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich noch einmal ganz besonders danken:

### **Prof. Dr. med. Stephan Vogt**

für die Vergabe des Thema und die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung des vorliegenden Manuskriptes.

### **Dr. med. Arne Venjakob**

für die Betreuung meiner Dissertation.

### **Prof. Dr. med. Stefan Milz**

für die Anfertigung der histologischen Schnitte und für die Unterstützung bei der Auswertung.

### **Peter Föhr**

für die Unterstützung bei der Versuchsdurchführung.

### **Simon Weig**

für die Unterstützung in jeglicher Hinsicht.

### **Meinen Eltern**

für die Ermöglichung des Studiums und die Unterstützung bei der Anfertigung dieses Manuskriptes.

## Literaturverzeichnis

Aigner, T. and J. Stove (2003). "Collagens--major component of the physiological cartilage matrix, major target of cartilage degeneration, major tool in cartilage repair." Adv Drug Deliv Rev. **55**(12): 1569–1593.

Akizuki, S., A. Shibakawa, T. Takizawa, I. Yamazaki and H. Horiuchi (2008). "The long-term outcome of high tibial osteotomy: a ten- to 20-year follow-up." J Bone Joint Surg Br. **90-B**(5): 592–596.

Amis, A. A. and G. P. Dawkins (1991). "Functional anatomy of the anterior cruciate ligament. Fibre bundle actions related to ligament replacements and injuries." J Bone Joint Surg Br. **73**(2): 260–267.

Archer, C. W. and P. Francis-West (2003). "The chondrocyte." Int J Biochem Cell Biol. **35**(4): 401–404.

Årøen, A., S. Løken, S. Heir, E. Alvik, A. Ekeland, O. G. Granlund and L. Engebretsen (2004). "Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies." Am J Sports Med. **32**(1): 211–215.

Arroll, B. and F. Goodyear-Smith (2004). "Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis." BMJ. **328**(7444): 869

Becher, C., R. Huber, H. Thermann, L. Ezechieli, S. Ostermeier, M. Wellmann and G. von Skrbensky (2011). "Effects of a surface matching articular resurfacing device on tibiofemoral contact pressure: results from continuous dynamic flexion–extension cycles." Arch Orthop Trauma Surg. **131**(3): 413–419.

Becher, C., R. Huber, H. Thermann, H. H. Paessler and G. Skrbensky (2008). "Effects of a contoured articular prosthetic device on tibiofemoral peak contact pressure: a biomechanical study." Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. **16**(1): 56–63.

Becher, C., R. Huber, H. Thermann, C. O. Tibesku and G. von Skrbensky (2009). "Tibiofemoral contact mechanics with a femoral resurfacing prosthesis and a non-functional meniscus." Clin Biomech (Bristol, Avon). **24**(8): 648–654.

Becher, C., C. Kalbe, H. Thermann, H. H. Paessler, H. Laprell, T. Kaiser, A. Fechner, S. Bartsch, H. Windhagen and S. Ostermeier (2011). "Minimum 5-year results of focal articular prosthetic resurfacing for the treatment of full-thickness articular cartilage defects in the knee." Arch Orthop Trauma Surg. **131**(8): 1135–1143.

Bhosale, A. M. and J. B. Richardson (2008). "Articular cartilage: structure, injuries and review of management." Br Med Bull. **87**: 77–95.

Bilge, O., M. N. Doral, M. Yel, N. Karalezli and A. Miniaci (2015). "Treatment of osteonecrosis of the femoral head with focal anatomic-resurfacing implantation (HemiCAP): preliminary results of an alternative option." J Orthop Surg Res. **10**: 56.

- Bollars, P., M. Bosquet, B. Vandekerckhove, F. Hardeman and J. Bellemans (2012). "Prosthetic inlay resurfacing for the treatment of focal, full thickness cartilage defects of the femoral condyle: a bridge between biologics and conventional arthroplasty." Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. **20**(9): 1753–1759.
- Brandt, L. and K.-H. Krauskopf (1996). "150 Jahre Anästhesie „Eine Entdeckung in der Chirurgie". " Dtsch Arztebl. **93**: 2957.
- Braun, D. (2013). "Neuzeit – 1900 bis 1960". In D., Braun (Ed.), Kleine Geschichte der Kunststoffe (pp. 167–273). München: Carl Hanser Verlag GmbH & Company KG
- Braun, S., S. Vogt and A. B. Imhoff (2007). "Stadiengerechte operative Knorpeltherapie." Der Orthopäde. **36**(6): 589–600.
- Brittberg, M., A. Lindahl, A. Nilsson, C. Ohlsson, O. Isaksson and L. Peterson (1994). "Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation." N Engl J Med. **331**(14): 889–895.
- Buckwalter, J. A. (1998). "Articular cartilage: injuries and potential for healing." J Orthop Sports Phys Ther. **28**(4): 192–202.
- Buckwalter, J. A. and H. J. Mankin (1998). "Articular Cartilage. Part I: Tissue Design and Chondrocyte-Matrix Interactions." J Bone Joint Surg Am. **79**(4): 600–611.
- Buckwalter, J. A. and H. J. Mankin (1998). "Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions." Instr Course Lect. **47**: 477–486.
- Buckwalter, J. A., H. J. Mankin and A. J. Grodzinsky (2005). "Articular cartilage and osteoarthritis." Instr Course Lect. **54**: 465–480.
- Buckwalter, J. A. and L. C. Rosenberg (1988). "Electron microscopic studies of cartilage proteoglycans." Electron Microsc Rev. **1**(1): 87–112.
- Charnley, J. (1979). "Low friction principle." in Charnley, J. (Ed.) "Low friction arthroplasty of the hip", Berlin, Heidelberg, Springer - Verlag: 3–15.
- Cicuttini, F., C. Ding, A. Wluka, S. Davis, P. R. Ebeling and G. Jones (2005). "Association of cartilage defects with loss of knee cartilage in healthy, middle-age adults: A prospective study." Arthritis Rheum. **52**(7): 2033–2039.
- Clark, J. M., A. Norman and H. Nötzli (1997). "Postnatal development of the collagen matrix in rabbit tibial plateau articular cartilage." J Anat. **191**(2): 215–227.
- Cohen, N. P., R. J. Foster and V. C. Mow (1998). "Composition and dynamics of articular cartilage: structure, function, and maintaining healthy state." J Orthop Sports Phys Ther. **28**(4): 203–215.
- Curl, W. W., J. Krome, E. S. Gordon, J. Rushing, B. P. Smith and G. G. Poehling (1997). "Cartilage injuries: A review of 31,516 knee arthroscopies." Arthroscopy. **13**(4): 456–460.
- Custers, R., W. Dhert, D. Saris, A. Verbout, M. van Rijen, S. Mastbergen, F. Lafeber and L. Creemers (2010). "Cartilage degeneration in the goat knee caused

by treating localized cartilage defects with metal implants." Osteoarthritis Cartilage. **18**(3): 377–388.

Custers, R., D. Saris, W. Dhert, A. Verbout, M. Van Rijen, S. Mastbergen, F. Lafeber and L. Creemers (2009). "Articular cartilage degeneration following the treatment of focal cartilage defects with ceramic metal implants and compared with microfracture." J Bone Joint Surg Am. **91**(4): 900–910.

Custers, R. J., L. B. Creemers, M. H. van Rijen, A. J. Verbout, D. B. Saris and W. J. Dhert (2009). "Cartilage damage caused by metal implants applied for the treatment of established localized cartilage defects in a rabbit model." J Orthop Res. **27**(1): 84–90.

Custers, R. J. H., W. J. A. Dhert, M. H. P. van Rijen, A. J. Verbout, L. B. Creemers and D. B. F. Saris (2007). "Articular damage caused by metal plugs in a rabbit model for treatment of localized cartilage defects." Osteoarthritis Cartilage. **15**(8): 937–945.

Eggl, P. S., W. Herrmann, E. B. Hunziker and R. K. Schenk (1985). "Matrix compartments in the growth plate of the proximal tibia of rats." Anat Rec. **211**(3): 246–257.

Faraday, M. (1832). "Experimental researches in electricity." Phil Trans R Soc Lond. **122**: 125–162.

Federico, S., A. Grillo, G. La Rosa, G. Giaquinta and W. Herzog (2005). "A transversely isotropic, transversely homogeneous microstructural-statistical model of articular cartilage." J Biomech. **38**(10): 2008–2018.

Flandry, F. and G. Hommel (2011). "Normal anatomy and biomechanics of the knee." Sports Med Arthrosc Rev. **19**(2): 82–92.

Girgis, F. G., J. L. Marshall and A. Monajem (1975). "The cruciate ligaments of the knee joint. Anatomical, functional and experimental analysis." Clin Orthop Relat Res. (106): 216–231.

Glaser, C. and R. Putz (2002). "Functional anatomy of articular cartilage under compressive loading Quantitative aspects of global, local and zonal reactions of the collagenous network with respect to the surface integrity." Osteoarthritis Cartilage. **10**(2): 83–99.

Großstück, R., T. Conrad, O. Deml, T. Handschuh, S. Brodt and G. O. Hofmann (2008). "Standards in endoprosthetics after joint injuries." Trauma und Berufskrankheit. **10**(2): 155–170.

Hangody, L. and P. Füles (2003). "Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weight-bearing joints: ten years of experimental and clinical experience." J Bone Joint Surg Am. **85-A Suppl 2**:25-32

Hibben, J. H. (1937). "The preservation of biological specimens by means of transparent plastics." Science. **86**: 247–248.

Hjelle, K., E. Solheim, T. Strand, R. Muri and M. Brittberg (2002). "Articular cartilage defects in 1,000 knee arthroscopies." Arthroscopy. **18**(7): 730–734.

Horas, U., D. Pelinkovic, G. Herr, T. Aigner and R. Schnettler (2003). "Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial." J Bone Joint Surg Am. **85**(2): 185–192.

Jackson, A. R. and W. Y. Gu (2009). "Transport properties of cartilaginous tissues." Curr Rheumatol Rev. **5**(1): 40.

Jackson, D. W., P. A. Lalor, H. M. Aberman and T. M. Simon (2001). "Spontaneous repair of full-thickness defects of articular cartilage in a goat model." J Bone Joint Surg. **83**(1): 53–64.

Jones, R. S., G. Keene, D. Learmonth, D. Bickerstaff, N. Nawana, J. Costi and M. Percy (1996). "Direct measurement of hoop strains in the intact and torn human medial meniscus." Clin Biomech (Bristol, Avon). **11**(5): 295–300.

Kirker-Head, C. A., D. C. Van Sickle, S. W. Ek and J. C. McCool (2006). "Safety of, and biological and functional response to, a novel metallic implant for the management of focal full-thickness cartilage defects: Preliminary assessment in an animal model out to 1 year." J Orthop Res. **24**(5): 1095–1108.

Kladny, B. and W. F. Beyer (2001). "Nichtmedikamentöse konservative Therapie der Arthrose." Der Orthopäde. **30**(11): 848–855.

Knight, H. G. (1937). "The preservation of biological specimens by means of transparent plastics." Science. **86**(2232): 333.

Knutsen, G., L. Engebretsen, T. C. Ludvigsen, J. O. Drogset, T. Grøntvedt, E. Solheim, T. Strand, S. Roberts, V. Isaksen and O. Johansen (2004). "Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee." J Bone Joint Surg Am. **86**(3): 455–464.

Kozinn, S. C. and R. Scott (1989). "Unicondylar knee arthroplasty." J Bone Joint Surg Am. **71**(1): 145–150.

LaPrade, R. F., A. H. Engebretsen, T. V. Ly, S. Johansen, F. A. Wentorf and L. Engebretsen (2007). "The Anatomy of the Medial Part of the Knee." The Anatomy of the Medial Part of the Knee. **89**(9): 2000–2010.

LaPrade, R. F., T. V. Ly, F. A. Wentorf and L. Engebretsen (2003). "The Posterolateral Attachments of the Knee A Qualitative and Quantitative Morphologic Analysis of the Fibular Collateral Ligament, Popliteus Tendon, Popliteofibular Ligament, and Lateral Gastrocnemius Tendon." Am J Sports Med. **31**(6): 854–860.

Lee, C., W. L. Straus, R. Balshaw, S. Barlas, S. Vogel and T. J. Schnitzer (2004). "A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: A meta-analysis." Arthritis Rheum. **51**(5): 746–754.

Lee, S. J., K. J. Aadalén, P. Malaviya, E. P. Lorenz, J. K. Hayden, J. Farr, R. W. Kang and B. J. Cole (2006). "Tibiofemoral contact mechanics after serial medial meniscectomies in the human cadaveric knee." Am J Sports Med. **34**(8): 1334–1344.

- Linn, F. C. and L. Sokoloff (1965). "Movement and composition of interstitial fluid of cartilage." Arthritis Rheum. **8**(4): 481–494.
- Lister, J. (1867). "On the Antiseptic Principle in the Practice of Surgery." Br Med J. **2**(351): 246–248.
- Lo, G. H., M. LaValley, T. McAlindon and D. T. Felson (2003). "Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis." JAMA. **290**(23): 3115–3121.
- Makris, E. A., P. Hadidi and K. A. Athanasiou (2011). "The knee meniscus: structure-function, pathophysiology, current repair techniques, and prospects for regeneration." Biomaterials. **32**(30): 7411–7431.
- Marcacci, M., E. Kon, S. Zaffagnini, F. Iacono, M. P. Neri, A. Vascellari, A. Visani and A. Russo (2005). "Multiple osteochondral arthroscopic grafting (mosaicplasty) for cartilage defects of the knee: Prospective study results at 2-year follow-up." Arthroscopy. **21**(4): 462–470.
- Martinek, V. (2003). "Anatomie und Pathophysiologie des hyalinen Knorpels." Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin. **54**(6): 166–170.
- Martinez-Carranza, N., H. E. Berg, K. Hulthén, H. Nurmi-Sandh, L. Ryd and A. S. Lagerstedt (2013). "Focal knee resurfacing and effects of surgical precision on opposing cartilage. A pilot study on 12 sheep." Osteoarthritis Cartilage. **21**(5): 739–745.
- Meachim, G. (1972). "Light microscopy of Indian ink preparations of fibrillated cartilage." Ann Rheum Dis. **31**: 457–464.
- Meyer, H. v. (1853). "Die Mechanik des Kniegelenkes." Arch Anat Physiol Wiss Med. **1**: 497–547.
- Milz, S. and R. Putz (1994). "Quantitative morphology of the subchondral plate of the tibial plateau." J Anat. **185**(Pt 1): 103.
- Moore, A. C. and D. L. Burris (2015). "Tribological and material properties for cartilage of and throughout the bovine stifle: support for the altered joint kinematics hypothesis of osteoarthritis." Osteoarthritis Cartilage. **23**(1): 161–169.
- Mow, V. C., M. H. Holmes and W. M. Lai (1984). "Fluid transport and mechanical properties of articular cartilage: a review." J Biomech. **17**(5): 377–394.
- Nawaz, S. Z., G. Bentley, T. W. Briggs, R. W. Carrington, J. A. Skinner, K. R. Gallagher and B. S. Dhinsa (2014). "Autologous chondrocyte implantation in the knee: mid-term to long-term results." J Bone Joint Surg Am. **96**(10): 824–830.
- Patel, A. M. and M. Spector (1997). "Tribological evaluation of oxidized zirconium using an articular cartilage counterface: a novel material for potential use in hemiarthroplasty." Biomaterials. **18**(5): 441–447.
- Rabenberg, M. (2013). Themenheft 54 "Arthrose", Robert Koch-Institut.
- Ravaud, P., L. Moulinier, B. Giraudeau, X. Ayral, C. Guerin, E. Noel, P. Thomas, B. Fautrel, B. Mazieres and M. Dougados (1999). "Effects of joint lavage and

steroid injection in patients with osteoarthritis of the knee: Results of a multicenter, randomized, controlled trial." *Arthritis Rheum.* **42**(3): 475–482.

Raynauld, J.-P., C. Buckland-Wright, R. Ward, D. Choquette, B. Haraoui, J. Martel-Pelletier, I. Uthman, V. Khy, J.-L. Tremblay, C. Bertrand and J.-P. Pelletier (2003). "Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *Arthritis Rheum.* **48**(2): 370–377.

Robert, S. (1965). "Zur histologischen Verarbeitung von unentkalktem Knochen." *Acta Anatomica.* **60**: 3–19.

Röntgen, W. C. (1898). "Über eine neue Art von Strahlen." *Annalen der Physik.* **300**(1): 1–11.

Rose, T., S. Craatz, P. Hepp, C. Raczynski, J. Weiss, C. Josten and H. Lill (2005). "The autologous osteochondral transplantation of the knee: clinical results, radiographic findings and histological aspects." *Arch Orthop Trauma Surg.* **125**(9): 628–637.

Roughley, P. J. and E. R. Lee (1994). "Cartilage proteoglycans: Structure and potential functions." *Microsc Res Tech.* **28**(5): 385–397.

Santaguida, P. L., G. A. Hawker, P. L. Hudak, R. Glazier, N. N. Mahomed, H. J. Kreder, P. C. Coyte and J. G. Wright (2008). "Patient characteristics affecting the prognosis of total hip and knee joint arthroplasty: a systematic review." *Can J Surg.* **51**(6): 428–436.

Schwarz, M. L. R., B. Schneider-Wald, A. Krase, W. Richter, G. Reisig, M. Kreinest, S. Heute, P. P. Pott, J. Brade and A. Schütte (2012). "Tribologische Messungen am Gelenkknorpel." *Der Orthopäde.* **41**(10): 827–836.

Shoemaker, S. and K. Markolf (1986). "The role of the meniscus in the anterior-posterior stability of the loaded anterior cruciate-deficient knee. Effects of partial versus total excision." *J Bone Joint Surg Am.* **68**(1): 71–79.

Sognnaes, R. F. (1947). "Preparation of thin "serial" ground sections of whole teeth and jaws and other highly calcified and brittle structures." *Anat Rec.* **99**(2): 133–144.

Sophia Fox, A. J., A. Bedi and S. A. Rodeo (2009). "The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function." *Sports Health.* **1**(6): 461–468.

Spahn, G. and R. Wittig (2003). "Spannungs- und Bruchverhalten des gesunden Gelenkknorpels unter axialer Belastung. Eine biomechanische Untersuchung." *Zentralblatt für Chirurgie.* **128**(01): 78–82.

Steadman, J. R., K. K. Briggs, J. J. Rodrigo, M. S. Kocher, T. J. Gill and W. G. Rodkey (2003). "Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up." *Arthroscopy.* **19**(5): 477–484.

Steadman, J. R., W. G. Rodkey, S. B. Singleton and K. K. Briggs (1997). "Microfracture technique for full-thickness chondral defects: Technique and clinical results." *Oper Tech Orthop.* **7**(4): 300–304.

Steinbrück, A., S. Milz, M. Woiczinski, C. Schröder, S. Utzschneider, V. Jansson and A. Fottner (2011). "Anatomie und Biomechanik des Patellofemoralgelenks." Der Orthopäde. **40**(10): 848–854.

Sweet, S. J., T. Takara, L. Ho and J. E. Tibone (2015). "Primary partial humeral head resurfacing: outcomes with the HemiCAP implant." Am J Sports Med. **43**(3): 579–587.

Tecklenburg, K., D. Dejour, C. Hoser and C. Fink (2006). "Bony and cartilaginous anatomy of the patellofemoral joint." Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. **14**(3): 235–240.

van der Weegen, W., J. A. Wullems, E. Bos, H. Noten and R. A. van Drumpt (2015). "No difference between intra-articular injection of hyaluronic acid and placebo for mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind trial." J Arthroplasty. **30**(5): 754–757.

Vedi, V., E. Spouse, A. Williams, S. J. Tennant, D. M. Hunt and W. M. W. Gedroyc (1999). "Meniscal movement An in-vivo study using dynamic MRI." J Bone Joint Surg Br. **81**(1): 37–41.

Vogel, K. G. and J. A. Trotter (1987). "The effect of proteoglycans on the morphology of collagen fibrils formed in vitro." Coll Relat Res. **7**(2): 105–114.

Voloshin, A. S. and J. Wosk (1983). "Shock absorption of meniscectomized and painful knees: A comparative in vivo study." J Biomed Eng. **5**(2): 157–161.

Walker, P. S. and M. J. Erkiuan (1975). "The role of the menisci in force transmission across the knee." Clin Orthop Relat Res. **109**: 184–192.

Weber W., W. E. (1836). "Mechanik der menschlichen Gehwerkzeuge." in Dieterichsche Buchhandlung, Göttingen.

Welsch, U. (2006). "Knorpelgewebe". In U. Welsch (Ed.), Lehrbuch Histologie (pp.127–128). München: Elsevier, Urban & Fischer.

Wessinghage, D. (2000). "Historische Aspekte des Gelenkersatzes." Der Orthopäde. **29**(12): 1067–1071.

Wetz, H. H. and H. A. Jacob (2001). "Functional anatomy and kinematics of the femorotibial joint. Results of research 1836–1950." Der Orthopäde. **30**(3): 135–144.

Wiles, P. (1958). "The surgery of the osteo-arthritic hip." BJS Open. **45**(193): 488–497.

Wolfe, F., S. Zhao and N. Lane (2000). "Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1,799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia." Arthritis Rheum. **43**(2): 378–385.

Woo, S. L.-Y. and J. A. Buckwalter (1988). "Injury and repair of the musculoskeletal soft tissues. Savannah, Georgia, June 18-20, 1987." J Orthop Res **6**(6): 907–931.