

Histologische und histochemische Untersuchungen zur Charakterisierung degenerativer Knorpelveränderungen am Beispiel der Chondropathia patellae

Histological and histochemical examinations to characterisation of chondropathy on example of Chondropathia patellae

Radon M¹, Thomas M²

Institut für Sportmedizin/Sportmedizinische Ambulanz und Rehabilitationszentrum der Universität Leipzig¹
(Direktor: Prof. Dr. med. M.W. Busse)
Orthopädische Klinik und Poliklinik der Universität Leipzig² (Direktor: Prof. Dr. med. G. von Salis-Soglio)

Zusammenfassung

Radon M, Thomas M. Histologische und histochemische Untersuchungen zur Charakterisierung degenerativer Knorpelveränderungen am Beispiel der Chondropathia patellae. Klinische Sportmedizin/Clinical Sports Medicine-Germany (KCS) 2002, 3 (3): 55–60.

Fragestellung: Bisher wurden degenerative Knorpelveränderungen vorwiegend anhand histologischer und histochemischer Veränderungen des Extrazellulärraumes beschrieben. Ziel der Untersuchung war der histochemische Nachweis von Markerenzymen des Chondrozytenstoffwechsels sowie die visuelle Bewertung des Reaktionsausfalls zur Darstellung der Chondrozytenfunktion sowie deren Vergleich mit bekannten histochemischen und strukturellen Veränderungen im Extrazellulärraum.

Material und Methode: Knorpelmaterial von 30 Patienten mit manifester Chondropathia patellae der Stadien 1 bis 3 nach Fründ wurde mit intaktem Knorpelgewebe verglichen. Neben Übersichtsfärbungen kamen bausteinhistochemische und enzymhistochemische Methoden zur Anwendung.

Ergebnisse:

1. Im degenerativ veränderten Knorpel konnte durch Darstellung von Enzymen des Energiestoffwechsels (Laktatdehydrogenase, Succinatdehydrogenase) ein energetischer Mangelzustand der Chondrozyten nachgewiesen werden.

2. Die Darstellung der lytischen Enzyme saure Phosphatase, alkalische Phosphatase und β -Glucuronidase kennzeichnet eine dominant katabole Stoffwechsellage der Chondrozyten im Degenerationsprozeß. Es besteht ein enger Zusammenhang mit den extrazellulären Veränderungen.

Diskussion: 1. Energetische Mangelzustände der Chondrozyten sind in der Initialphase degenerativer Knorpelveränderungen vorhanden. 2. Die bei degenerativen Knorpelveränderungen nachweisbaren lytischen Enzyme sind Ausdruck der katabolen Stoffwechsellage.

Fazit: Degenerative Knorpelveränderungen können mit enzymhistochemischen und bausteinhistochemischen Methoden zur Beurteilung zellulärer Funktionszustände dargestellt werden.

Schlüsselwörter: Chondrozyt, Histochemie, Chondropathia patellae, Ätiologie

Summary

Radon M, Thomas M. Histological and histochemical examinations to characterisation of chondropathy on example of Chondropathia patellae. Klinische Sportmedizin/Clinical Sports Medicine-Germany (KCS) 2002, 3 (3): 55–60.

Objective: Degenerative changes of cartilage was examined by histological and histochemical changes in the extracellular space.

Material and methods: Cartilage specimens of 30 patients with apparent chondropathia patellae grade I to III are examined and compared with intact cartilage. Staining methods and histochemical methods are used. The aim of the study was the histochemical demonstrability of marker enzymes of chondrocyte metabolism and the visual evaluation to represent the chondrocyte function and the comparison with wellknown histochemical and structural changes in extracellular space.

Results:

An energetic deficiency of chondrocytes is identified by enzymes of energy metabolism (lactate dehydrogenase, succinate dehydrogenase).

The identification of the lytic enzymes acid phosphatase, alkaline phosphatase is typical for the catabolic pathway of chondrocytes in degeneration.

Discussion: 1. Energetic deficiency of chondrocytes is identified in the initial phase of chondropathy. 2. The demonstrability of lytic enzymes are marker of catabolic pathway.

Conclusion: Histochemical methods are useful to visualize of chondropathy in cellular function.

Keywords: chondrocyte, histochemistry, chondropathia patellae, etiology

Einleitung

Unter dem Krankheitsbild der „Chondropathia patellae“ werden alle morphologischen und biochemischen Ver-

änderungen mit pathologischem Charakter zusammengefaßt, die sich ausschließlich auf den retropatellaren

Deckknorpel beziehen. Durch ein gehäuftes Auftreten in den vergangenen Jahren hat dieses Krankheitsbild in der orthopädischen Praxis und Forschung zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die auffällige Prädestination des retropatellaren Deckknorpels für pathomorphologische und pathobiochemische Veränderungen leitet sich sowohl aus der speziellen Anatomie des Kniegelenkes als auch aus einer hohen funktionellen Belastung der Patellagelenkfläche ab. Bei unzureichender ossärer und ligamentärer Führung und Stabilisierung sowie gleichzeitig mangelnder Artikulation zwischen Patella und Femur werden beim Gleitvorgang im femoropatellaren Gelenk selbst bei hoher Belastung nur kleine Knorpelareale beansprucht [1]. In der Ätiologie der Chondroпатия patellae wird den endogenen Faktoren keine entscheidende Rolle zugewiesen [2]. Exogene insbesondere mechanische Faktoren werden wesentlich häufiger als Ursache angesehen. Der Knorpel kann dabei auf direkt bzw. indirekt geschädigt werden. Eine direkte Knorpelschädigung wird z.B. durch eine osteochondrale Fraktur, Kontusion bzw. Lazeration verursacht. Dabei werden im extrazellulären und/oder zellulären Bereich des Knorpels pathobiochemische Mechanismen mit hoher Progredienz in Gang gesetzt. Bei einer direkten Knorpelschädigung läuft die initiale und klinisch asymptomatische Phase wesentlich intensiver und kürzer ab, als dies nach einer indirekten Traumatisierung der Fall ist. Eine intraartikuläre Schädigung (Kreuz- und Seitenbänder, Innen- und Außenmeniskus, Gelenkfrakturen) bzw. Schädigung extraartikulärer Strukturen (Achsen- und Rotationsfehler nach Femurschafffrakturen) kann die Druckverhältnisse der korrespondierenden femoropatellaren Gelenkflächen verändern. Knorpelareale mit verringerter Kompression sind hierbei in doppelter Hinsicht gefährdet. Zum einen fehlt der physiologisch erforderliche mechanische Reiz als gewebserhaltender Faktor. Andererseits verschlechtern sich bei verringertem Druck die auf Diffusion basierenden Transportvorgänge im Knorpel. Im Gegensatz hierzu kommt es bei chronischen Belastungen im oberen Normbereich in einer ersten Reaktion zu einer Adaptation der betroffenen Knorpelregion [3]. Unter Berücksichtigung der histologischen und biochemischen Besonderheiten des Gelenkknorpels und der postnatalen Knorpelveränderungen kann vor allem für den adulten Knorpel eine Matrixvermehrung angenommen werden. Neben einer vorübergehenden Verbesserung der mechanischen Eigenschaften kommt es gleichzeitig zur Verschlechterung der nutritiven Verhältnisse.

Diese Reaktionen des Gelenkknorpels sind auch bei einer atraumatischen Schädigung zu erwarten. So können

Material und Methode

Der Patellaknorpel von 30 Patienten mit manifester Chondroпатия der Stadien 1 bis 3 nach Fründ [12] wurde untersucht und mit intaktem Knorpelmaterial verglichen. Der intakte Knorpel der Vergleichsgruppe wurde aus Amputaten und aus Hüftköpfen im Rahmen der Hüftendoprothesenimplantation gewonnen. Die Entnahme der Gewebeproben erfolgte als Stanzbiopsie über die

berufs- bzw. sportbedingte chronische Überlastungen eine Degeneration initiieren. Eine Störung des arthromuskulären Systems kann eine Veränderung der femoropatellaren Druckkontakte zur Folge haben. In der Praxis wird häufig eine Lateralisierung der Patella beobachtet. Ursächlich können hierfür zwei Mechanismen angenommen werden. Bei unveränderter Leistung des M. vastus lateralis kann eine neurogen induzierte Atrophie des M. vastus medialis vorliegen. Diese konnte bei Patienten mit Gonarthrose bzw. nach intraartikulärer Schädigung nachgewiesen werden[4]. Weiterhin kann bei unveränderter Leistung des M. vastus medialis eine belastungsbedingte Hypertrophie des M. vastus lateralis vorliegen, wie sie häufig bei intensiv Sporttreibenden beobachtet wird. Die Lateralisierung der Patella verursacht zwischen ihrer lateralen Facette und dem lateralen Femurkondylus einen permanenten Überdruck, während im Bereich der korrespondierenden Knorpelareale an der medialen Patellafacette eine Druckreduzierung resultiert [5,6].

Die Beurteilung der Reaktion des Knorpels auf mechanische Einflußfaktoren muß qualitative und quantitative Gesichtspunkte berücksichtigen. Während die Quantität der Reaktionsschritte des Degenerationsprozesses von Art und Dauer der Noxe bestimmt wird, ist die Qualität der Reaktionen durch den spezifischen Bauplan des Knorpelgewebes festgelegt und stellt eine stereotype Gewebeantwort dar.

In den vergangenen Jahren konzentrierte sich die Beschreibung der Knorpeldegeneration vorwiegend auf die Erfassung struktureller und chemischer Veränderungen im Extrazellärraum. Der Einsatz geeigneter Pharmaka zur Unterbindung des Degenerationsprozesses und zur Protektion des Regenerationsprozesses erfordert umfangreiche Kenntnisse über die Funktion des Chondrozyten und dessen Interaktion mit der ihn umgebenden Extrazellulärsubstanz. Es ist anzunehmen, daß extrazelluläre Veränderungen von spezifischen Zellfunktionen abhängig sind. Demzufolge könnten durch histochemisch darstellbare Teilbereiche des Chondrozytenstoffwechsels Veränderungen im Extrazellulärraum interpretiert werden.

Ziel der Untersuchung war die histochemische Bestimmung von Markerenzymen des Chondrozytenstoffwechsels zur Erfassung der zellulären Funktion im Rahmen des Degenerationsprozesses. Die festgestellten Veränderungen der zellulären Funktion sollte anschließend mit den bekannten chemischen und morphologischen Veränderungen im Extrazellulärraum verglichen werden.

gesamte Knorpelhöhe. Nach Überführung in flüssigen Stickstoff wurden 12 µm dicke Kryostatschnitte angefertigt. Anschließend wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Analysen durchgeführt. Neben Übersichtsfärbungen kamen baustein histochemische und enzym histochemische Methoden zur Anwendung.

1. Übersichtsfärbungen	- Hämatoxylin/Eosin - AZAN nach Heidenhain [7]
2. Bauelementhistochemische Methoden	- Alcianblau (pH=1,0) nach Steedmann [8] - PAS nach Mc Manus (9)
3. Enzymhistochemische Methoden	
a) nach Schnittfixation (Baker)	- unspezifische alkalische Phosphomonoesterase nach Pearse [10] - unspezifische saure Phosphomonoesterase nach Loyda [11] - β -Glucuronidase nach Hayashi [11]
b) an Nativschnitten	- Laktatdehydrogenase nach Loyda [11] - Succinatdehydrogenase nach Loyda [11]

Tabelle 1 Histologische und histochemische Methoden zur Knorpelanalyse

Ergebnisse

Die anhand ausschließlich makroskopischer Kriterien vorgenommene Klassifizierung des Knorpelschadens nach Fründ [12] wurde durch histologische und histochemische Kriterien erweitert. Die bei degenerativen Knorpelveränderungen nachweisbaren histomorphologischen,

metabolischen und chemischen Veränderungen sind in der Abbildung im Vergleich zum gesunden Knorpel dargestellt. In Tabelle 2 sind die den einzelnen Stadien der Knorpeldegeneration entsprechenden Befunde zusammengefasst.

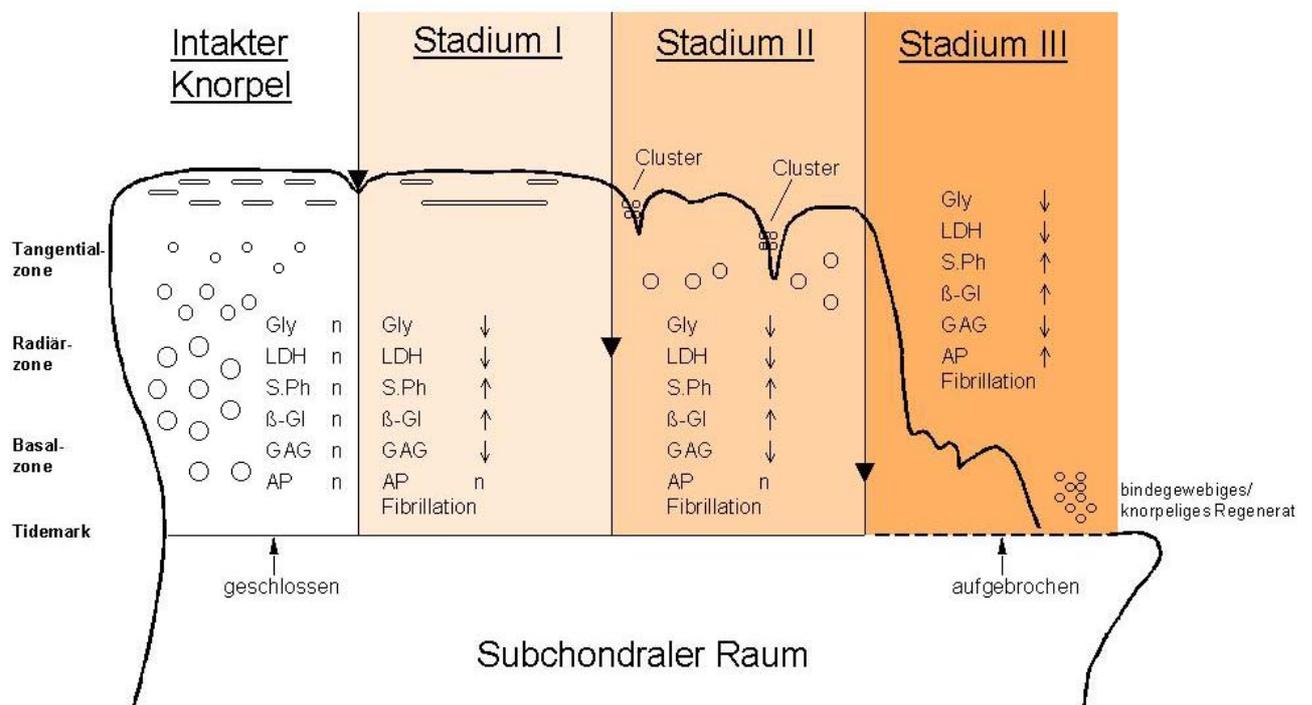


Abbildung Stadien der Knorpeldegeneration im Vergleich zum intakten Knorpel. (Gly - Glycogen, LDH - Lactatdehydrogenase, S.Ph - saure Phosphatase, β -GI - β -Glucuronidase, GAG - Glucosaminoglycanhydrolase, AP - alkalische Phosphatase)

Stadium I:

- die katabolen und destruktiven Prozesse konzentrieren sich vorwiegend auf die Tangentialzone
- die Knorpeloberfläche erscheint ödematös, mit hypertrophen Chondrozyten, vergrößertem Matrixraum und horizontal orientierten Fissuren
- beginnende Fibrillation
- starke Aufhellungen in der mit Alcianblau angefärbten Matrix
- intrazellulärer Glykogenabfall
- Abfall der Aktivität des Enzyms Laktatdehydrogenase
- Anstieg der Aktivität der lysosomalen Enzyme saure Phosphatase und β -Glucuronidase in den tangentialen Chondrozyten

Stadium II:

- Tangentialzone zunehmend zerklüftet
- bis in die Radiärzone reichende Fissuren und zellfreie Höfe
- gehäuftes Auftreten von Clustern an den Defekträndern
- Zellnekrosen
- radiäre Chondrozyten mit erhöhter Laktatdehydrogenaseaktivität und einem mit Alcianblau intensiv angefärbten perizellulären Hof
- die im Stadium I für die Tangentialzone charakteristischen metabolischen und chemischen Veränderungen verlagern sich in die Radiärzone

Stadium III

- massive Gewebszerstörung bis in die Basalzone
- Degenerationsprozeß mit den typischen morphologischen, metabolischen und chemischen Erscheinungsbildern verlagert sich in die Basalzone
- Tidemark aufgebrochen
- hohe intra- und extrazelluläre Aktivität des Enzyms alkalische Phosphatase
- massive Gefäßinfiltration aus dem subchondralen Bereich
- Bildung bindegewebiger Regenerate mit nachfolgender Umwandlung in Faserknorpel

Diskussion

Der Chondrozyt als einzig lebender Bestandteil des hyalinen Gelenkknorpels verfügt nicht nur über Enzyme, die für die Synthese der extrazellulären Bausteine (kollagene Fibrillen, Proteoglykane) erforderlich sind, er ist auch mit allen Enzymen für deren Abbau im normalen Turnover bzw. im Degenerationsprozeß ausgestattet. Unabhängig von der Primärwirkung der Noxe kann davon ausgegangen werden, daß degenerative Knorpelveränderungen auf der Basis pathobiochemischer Reaktionen mit nachfolgendem Struktur- und Funktionsverlust ablaufen. Die Initialphase ist dabei durch einen enzymatischen Abbau der extrazellulären Proteoglykane gekennzeichnet. Hierfür erforderliche Enzyme (Proteasen, Glykosaminoglykanhydrolasen) stammen aus den Chondrozyten oder der Synovia [13]. In der Synovia nachweisbare Enzyme sind Produkte von zerfallenden makrophagenähnlichen Synoviozyten oder von Granulozyten und Lymphozyten. Der Abbau auf Basis knorpel eigener Enzyme erfordert deren Freisetzung aus der Knorpelzelle. Bekannt ist, daß Chondrozyten neutrale Metallproteasen meist in latenter Form in den Extrazellulärraum sezernieren [14,15,16]. Obwohl der Mechanismus der Regulation von zellulärer Synthese und extrazellulärer Aktivierung noch weitgehend unklar ist, konnte eine erhöhte Enzymaktivität im Verlauf des Degenerationsprozesses nachgewiesen werden

[17,18,19]. Dem Austritt dieser Enzyme aus der Knorpelzelle liegen unterschiedliche Mechanismen zugrunde. Bei einer traumatisch bedingten direkten Knorpelschädigung mit zellulärer Beteiligung erfolgt eine sofortige Freisetzung hoher Enzymkonzentrationen. Der massiv einsetzende Abbau aller extrazellulären Bauelemente führt zu einem raschen Strukturverlust, der eine verminderte Belastbarkeit zur Folge hat. Ein Enzymaustritt bei intakter Zellmembran wäre dann vorstellbar, wenn sich infolge hoher mechanischer Belastungen mit geringer Erholungszeit und verzögerten Diffusionszeiten bei gleichzeitigem Laktatanstieg energetische Mangelzustände einstellen. Als Ergebnis einer unzureichenden Zellregeneration erhöht sich die Permeabilität für proteoglykanabbauende Enzyme. Eine solche Situation wäre für den Patellaknorpel dann vorstellbar, wenn er einen länger dauernden Druckanstieg mit einer erhöhten Synthese und Sekretion von Proteoglykanen im Sinne einer Adaptation beantwortet [20]. Heute ist bekannt, daß die Synthese- und Sekretionsleistung des Chondrozyten u.a. druckabhängig gesteuert werden kann [21,22,23]. Eine alleinige Matrixvermehrung bei unveränderter Zellzahl würde über eine zunehmende Wasserbindung die Druckelastizität des Knorpels zwar verbessern, die nutritiven Verhältnisse aber zunehmend verschlechtern. Da der hyaline Gelenkknorpel im adulten Zustand ausschließlich durch Diffusion über den

synovialen Raum versorgt wird und der untere Grenzwert der Glucoseversorgung in einer Tiefe von 3 mm liegt [24], kann bei weiterer Belastungssteigerung eine ausreichende Energiegewinnung in den Chondrozyten nicht mehr aufrecht erhalten werden. Auf der Basis einer erhöhten Membranpermeabilität beginnt die Zelle verstärkt eigene Enzyme zu sezernieren und die sie umgebenden Proteoglykane abzubauen. Die entstehenden Bruchstücke werden von den Chondrozyten aufgenommen und für die Energiegewinnung genutzt. Trotz des Versuchs den Proteoglykanverlust durch eine metabolische Hyperaktivität zu kompensieren, kommt es bei anhaltender Fehl- und Überbelastung zu einem Proteoglykanverlust [25]. Der Beginn eines degenerativen Knorpelprozesses wäre auch durch ein metabolisch-mechanisches Moment denkbar [22]. Danach kann eine chronische Belastungssteigerung über eine erhöhte extrazelluläre Proteoglykankonzentration den osmotischen Quelldruck bis in einen Bereich ansteigen lassen, der zu einer Sprengung des kollagenen Faser-netzes führt.

Die durchgeführten Untersuchungen zeigen, daß im hyalinen Gelenkknorpel der glykolytische Energie-stoffwechsel dominiert, wobei die Zellen der Tangentialzone im histochemischen Bild die niedrigste Aktivität des Enzyms Laktatdehydrogenase aufweisen. Der Aktivitätsanstieg dieses Enzyms in basaler Richtung spricht für einen höheren energetischen Durchsatz der hypertrophen Zellen der Radiär- und Basalzone. Damit wäre eine Erklärung für die mit hohem Energieverbrauch ablaufende Synthese von Proteoglykanen und Prokollagen gegeben [26]. Mit Ausnahme der alkalische Phosphatase sind im intakten Knorpel die beiden anderen lysischen Enzyme (saure Phosphatase und β -Glucuronidase) mit geringer Aktivität in den Chondrozyten aller Zonen nachweisbar. Der auffällige Aktivitätsabfall der Laktatdehydrogenase sowie die Glykogenreduktion in den Zellen der Tangentialzone in Stadium I der Chondropathie sind verglichen mit dem ungeschädigten Knorpel als eine energetische Erschöpfung zu betrachten. Der gleichzeitige Anstieg der Aktivität der sauren Phosphatase und β -Glucuronidase gegenüber den Zellen der anderen Zonen spricht für eine Aktivierung kataboler Prozesse, die für den Abbau der Proteoglykane verantwortlich gemacht werden können [27]. Die Verringerung der Proteoglykane im

Extrazellularraum der Tangentialzone kann durch eine reduzierte Bindung von Alcianblau nachgewiesen werden. Die daraus resultierende Faserdemaskierung gestattet mittels der AZAN-Färbung eine Darstellung extrazellulär lokalisierter kollagener Fasern.

Im Stadium II der Chondropathie verlagern sich die katabolen und destruktiven Prozesse in die Radiärzone. Aus der Erscheinung, daß die Chondrozyten der mittleren Zone nicht nur hypertrophieren, sondern auch mit einem auffallenden, mit Alcianblau gefärbten perizellulären Hof umgeben sind, ist anzunehmen, daß auch im degenerierenden Knorpel mittels einer metabolischen Kompensation die Sekretionstätigkeit und somit die Funktionsfähigkeit der Zellsysteme aufrechterhalten wird. Zellbiologisch läßt sich diese Vorstellung durch die Befunde stützen, die eine hohe Aktivität der Laktatdehydrogenase der radiären Chondrozyten bei niedrigem Glykogengehalt belegen. Der erste Nachweis der alkalischen Phosphatase in den basalen Chondrozyten ist ein Hinweis auf einen beginnenden Kontakt zum subchondralen Raum.

Das Stadium III der Chondropathie imponiert durch eine massive Gewebszerstörung bzw. einen massiven Gewebsverlust mit entsprechenden pathomorphologischen Erscheinungsbildern. Die Tangentialzone, aber auch große Teile der Radiärzone sind abgetragen. Entsprechend der Verlagerung des Degenerationsprozesses in die Knorpel-Knochen-Region wird auch in der Basalzone in zunehmenden Maße ein Proteoglykanverlust sichtbar, der wie in den vorangegangenen Stadien mit einer hohen Aktivität der lysosomalen Enzyme saure Phosphatase und β -Glucuronidase korreliert. Der Aufbruch der Tidemark schafft einen Anschluß des Deckknorpels an das subchondrale Gefäßnetz, womit das erforderliche biochemische Milieu für eine basale Mineralbildung im Sinne einer enchondralen Ossifikation geschaffen wird. Die alkalische Phosphatase als Indikator letztgenannter Vorgänge ist im chondroossären Grenzgebiet mit einer hohen intra- und extrazellulären Aktivität nachweisbar. Die Einbeziehung des subchondralen Raumes in den Degenerationsprozess veranlaßt neben dem Einsprossen subchondraler Gefäße auch eine intensive Bildung bindegewebiger Regenerate, die durch die spezifische Gelenkbelastung in Faserknorpel umgewandelt werden.

Literatur

1. Hehne HJ (1983) Das Patellofemoralgelenk. Stuttgart
2. Franke K (1986) Traumatologie des Sports. Berlin
3. Kiviranta J, Jurvelin J, Tanni M, Säämänen AM, Helminen HJ (1987) Weight-bearing controls glycosaminoglycan concentration and articular cartilage thickness in the knee joints of young Beagle dogs. *Arthritis and Rheumatism* 30: 801-809
4. Ziegen J, Dippold H (1985) Charakteristische morphologische Veränderungen des M.vastus medialis bei Gonarthrose (gonarthromuskuläres Gewebemuster). *Beiträge zur Orthopädie und Traumatologie* 22: 22-29
5. Dick W, Hensche HR, Morscher E (1980) Die Rolle der medialen Hypopression für die Chondropathieentstehung und Langzeitergebnisse der Roux-Operation. *Orthopädische Prax.* 7: 592-595
6. Widhalm R, Wanivenhaus A, Zinnecker HJ (1983) Die Chondropathia patellae. *Österreichisches Journal für Sportmedizin* 1:10-13
7. Romeis B (1948) Mikroskopische Technik. Oldenbourg-München

8. Lippa H (1977) Grundlagen der Histochemie. Berlin, Akademie-Verlag
9. Mc Manus JFA (1946) Histochemical demonstration of mucin after periodic acid. *Nature* 158: 202
10. Spannhoff L (1967) Einführung in die Histochemie. Fischer, Jena
11. Loyda R, Gossrau R, Schiebler TH (1976) Enzymhistochemische Methoden. Springer, Berlin-Heidelberg- New York
12. Fründ H (1926) Traumatische Chondropathie der Patella, ein selbständiges Krankheitsbild. *Zentralblatt für Chirurgie* 53: 707-710
13. Cotta H (1978) Morpho-pathogenetische Betrachtung zur Präarthrose und präarthrotischen Deformität. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete* 116: 422-428
14. Sapolsky AJ, Keiser M, Howell DS, Woessner JF (1976) Metallproteases of human articular cartilage that digest cartilage proteoglycan at neutral and acid pH. *Journal of Clinical Investigation* 58: 1030-1040
15. Ehrlich MG, Armstrong AL, Neumann RG, Davies WG, Mankin HJ (1982) Patterns of proteoglycan degradation by a neutral protease from human growth plate epiphyseal cartilage. *Journal of Bone and Joint Surgery* 64A: 1350-1354
16. Cartwright CE, Campbell IK, Britz ML, Sandy JD, Lowther DA (1983) Charakterization of latent and active form of cartilage proteinases produced by normal immature rabbit articular cartilage in tissue culture. *Arthritis and Rheumatism* 8: 984-993
17. Pelletier JP, Pelletier JM (1985) Cartilage degradation by neutral proteoglycanases in experimental osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism* 10: 1393-1401
18. Baici A, Horler D, Lang A, Merlin C, Kissling R (1995) Cathepsin B in osteoarthritis: zonale variation of enzyme activity in human femoral head cartilage. *Ann Rheum Dis* 54(4): 281-288
19. BramaPA, Te Koppele JM, Beekman B, van Weeren PR, Barneveld A (1998) Matrix metalloproteinase aktivty in equine synovial fluid: influence of age, osteoarthritis, and osteochondrosis. *Ann Rheum Dis* 57(11): 697-699
20. Vasan N (1983) Effects of physical stress on the synthesis and degradation of cartilage matrix. *Connective Tissue Research* 12: 49-58
21. Stofft E, Ewen B (1980) Hyaliner Gelenkknorpel im Tierexperiment. *Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft* 74:317-325
22. Otte P (1983) Ätiologische und pathogenetische Vorstellungen bei der Arthrose. *Zeitschrift für Rheumatologie* 42: 242-248
23. Van Kampen GPJ, Veldhuijzen JP, Kuijjer R, Van de Stadt RJ, Schipper CA (1985) Cartilage response to mechanical force in high-density chondrocyte culture. *Arthritis and Rheumatism* 28: 419-424
24. Uehlinger E (1972) Die pathologische Anatomie der traumatischen Arthrose. *Hefte zur Unfallheilkunde* 110: 111-123
25. Mankin HJ, Transher A (1975) Water content and binding in normal and osteoarthritic human cartilage. *Journal of Bone and Joint Surgery* 57A:76-80
26. Kunz J (1976) Überdie metabolische Heterogenität des Knorpelgewebes. *Zeitschrift für Altersforschung* 31: 35-45
27. Radon M, Pieper KS (1984) Die Aktivität hydrolytischer Knorpelenzyme im Arthroseprozeß. *Acta histochemica* 30: 275-279

Danksagung: Herrn Prof. Dr. A. Dippold wird für die Zusammenarbeit bei der Untersuchung gedankt.

Korrespondenzadresse: Dr. med. Manfred Radon
Institut für Sportmedizin/Sportmedizinische Ambulanz und
Rehabilitationszentrum der Universität Leipzig
Jahnallee 59, D-04109 Leipzig
e-mail: radon@rz.uni-leipzig.de
Fax: -49341-9731649; Tel.: -49341-9731664