
Aktuelle Rheumatologie

Schriftleitung:

W. Miehle, Bad Aibling

Herausgegeben von:

W. Dihlmann, Hamburg

R. Eberl, Wien

N. Gschwend, Zürich

H. Mathies, Bad Abbach

K. Mielke, Wiesbaden

W. Müller, Basel

A. Reichelt, Freiburg

D. Wessinghage, Bad Abbach

Akt. Rheumatol. 6 (1981) 175-180
© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Einfluß einiger intraartikulär applizierbarer Pharmaka auf die mechanischen Gelenkknorpel- eigenschaften in vitro

L. Weh, G. Dahmen, G. Frösche

Orthopädische Universitätsklinik und Poliklinik Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. G. Dahmen)

Einfluß einiger intraartikulär applizierbarer Pharmaka auf die mechanischen Gelenkknorpel-eigenschaften in vitro

L. Weh, G. Dahmen, G. Fröschle

Orthopädische Universitätsklinik und Poliklinik Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. G. Dahmen)

Einleitung

Die schmerzlindernde Wirkung vieler intraartikulär applizierbarer Pharmaka ist bekannt. Zahlreiche Autoren beschreiben die subjektiven Besserungen in klinischen Studien (*Verbruggen* und *Veys*, 1977; *Eichler* und *Nöh*, 1970; *Hieber*, 1971). Die biochemischen Wirkmechanismen sind ebenfalls Gegenstand zahlreicher Studien, insbesondere auch der jeweils herstellenden pharmazeutischen Betriebe.

Studien, welche sich in vergleichender Weise mit den mechanischen Veränderungen des Knorpels unter Pharmakoneinflüssen befassen, sind uns nicht bekannt.

Zielsetzung dieser Arbeit ist es, einen Beitrag zur Klärung des elastischen Knorpelverhaltens unter dem Einfluß einiger intraartikulär applizierbarer Arthrose-Therapeutika zu leisten.

Knorpelmechanik

Bär (1962) und *Göcke* (1927) führten die ersten Druckversuche am Gelenkknorpel durch. Sie erstellten Diagramme über die Abhängigkeit zwischen Eindringtiefe und Zeit, wobei sich ein druckabhängiges typisches Verformungs- und Erholungsverhalten des Knorpels zeigte (s. Abb. 1).

Hirsch (1944) wandte dieselbe Technik an pathologisch verändertem Knorpel an. Er verglich seine Ergebnisse mit histologischen Parametern und fand eine positive Abhängigkeit der Eindringtiefe vom Degenerationsgrad. Er stellte zudem fest, daß eine Zunahme der Eindringtiefe mit einer Verminderung des Gehaltes an Chondroitinsulfat einherging.

Elmore und andere (1963) führten Untersuchungen in »Hank's isotonomischer Lösung« durch. Sie belasteten den Knorpel mit 0,8 MN/m² über 20 Minuten. Sie stellten eine vollständige Erholung des Knorpels nach Entlastung fest. Damit bekräftigten sie *Benninghoffs* Ansicht von der Bedeutung der intra- und perichondralen Flüssigkeit für das mechanische Verhalten (1964). Ein weiteres Untersuchungsergebnis war, daß wechselnde pH-Werte der Lösung im Bereich zwischen 3,5 und 8,3 keinen signifikanten Einfluß auf die Eindringtiefe ausübten.

Sokoloff (1966) untersuchte die Beziehung zwischen der Knorpelverformbarkeit und dem Alter des Individuums. Es gelang ihm nicht, dabei eine Korrelation herzustellen, vielmehr zeigten sich Zusammenhänge im mechanischen Verhalten jeweils entsprechender Areale unterschiedlicher Gelenke.

Zusammenfassung

Gelenkknorpelproben von Operationsmaterial wurden vor und nach Inkubation mit Nährlösung und Pharmakon einer Bestimmung ihrer Kugeldruckhärte unterzogen.

Abgesehen von einem Kortikoidpräparat konnte bei allen anderen Medikamenten eine Erhöhung der Eindringtiefe bezogen auf die Vergleichsserie beobachtet werden. Der deutlichste Effekt war bei *NeyArthros* festzustellen.

Der gegenwärtige Kenntnisstand über die Knorpelmechanik wird anhand einer Literaturübersicht skizziert.

Influence of an Intraarticularly Applicable Drug on Mechanical Articular Cartilage Properties In Vitro

The analgesic effect of intraarticularly applicable medicaments is well known. Several authors describe subjective improvements during clinical studies (*Verbruggen* and *Veys*, 1977; *Eichler* and *Nöh*, 1970; *Hieber*, 1971). Biochemical effects are also the subject of numerous projects, especially of the pharmaceutical industry.

The target of this research is to support the clarification of viscoelastic qualities of human cartilage under the influence of different intraarticularly applicable medicaments.

Indentation/time curves for human articular cartilage have been defined before incubation in medicament and Hank's isotonic solution as well as after incubation.

In comparison with the series which had not been conducted with medicaments all other series had shown an increase of indentation except the series conducted with »Corticoid-Medicament«.

The knowledge of the mechanic qualities of human articular cartilage is shown by means of examples.

Die Arbeitsgruppe *Kempson*, *Freeman* und *Swanson* (1970, 1972, 1973) erarbeitete eine Reihe neuer Ergebnisse. Sie führten ihre Untersuchungen sowohl mit einem halbkugelförmigen, als auch mit einem planen Indenter unter Belastungen von 2,76 MN/m² durch. Die Ergebnisse beider Belastungsarten erwiesen sich als vergleichbar. Sie schlüsselten die viskoelastischen Knorpel-eigenschaften unter Variation der Versuchsbedingungen auf. Die Problematik der Übertragung der Versuchsergebnisse von normalem auf degenerativ veränderten Knorpel wurde herausgestellt.

Sokoloff (1966) faßte die Abhängigkeit des mechanischen Knorpelverhaltens vom Degenerationsgrad in folgender Formel zusammen:

$$\log_{10} y = \log_{10} k + n \times \log_{10} t$$

y = Eindringtiefe

t = Zeit nach Aufbringen der Kraft

k und n = Konstanten als Parameter für den Degenerationsgrad des Knorpels.

Vergleichbare Ergebnisse wurden von *Hayes* et al. (1970 und 1972) erzielt.

1970 stellte *Kempson* in Anlehnung an die Versuche von *Hirsch* eine Verminderung der Druckhärte des Knorpels in Abhängigkeit vom Verlust des Glykosaminoglykan-Gehaltes der Matrix fest.

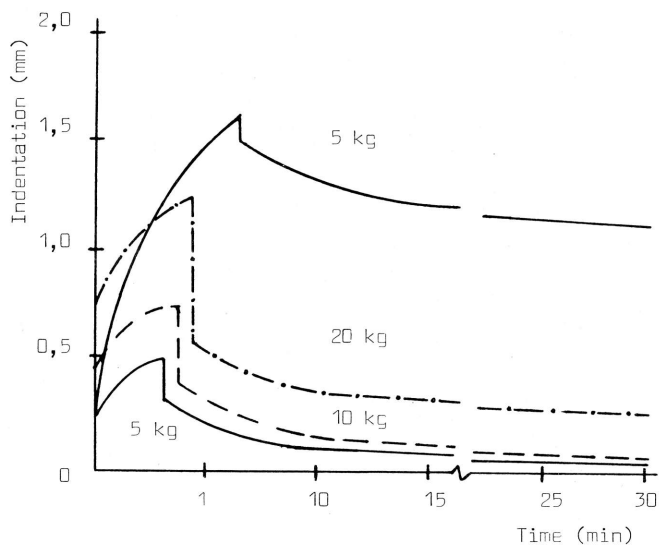


Abb. 1 Eindringtiefern – Zeit – Diagramm für den Knorpel des menschlichen Kniegelenkes nach Göcke (1927) unter Verwendung verschiedener Kräfte. Nach Kraftentfernung allmähliche Wiederherstellung.

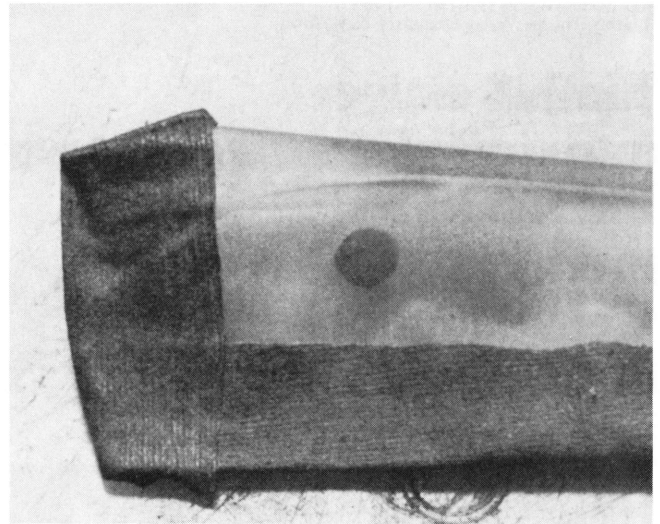


Abb. 3 In Folien verpackte Knorpelproben von 7 mm Durchmesser, Foliendicke 0,1 mm. Druckapplikation auf die Proben durch die Folie.

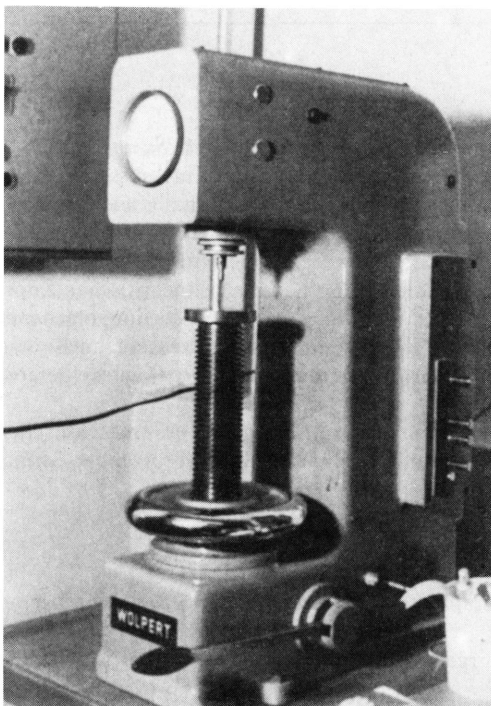


Abb. 2 Härteprüfgerät Testo HT – 1 – G Härteprüfer DIN 51220 Klasse 1 (Prüfqualität $\pm 1\%$). Kraftübertragung mittels Druckstempel auf verstellbarem Probenaufagetisch.

Eigene Untersuchungen

Meßapparatur

Verwendet wurde ein Härteprüfgerät der Technischen Hochschule Hamburg (s. Abb. 2). Gemessen wurde die Eindringtiefe eines planen Indenters von 8 mm \varnothing , bzw. einer Kugel von 5 mm \varnothing in Abhängigkeit von der Zeit. Belastet wurde mit einer Kraft von 5 kp (entsprechend 49,03 N). Die Proben wurden mit 1 kp (entsprechend 9,81 N) vorbelastet. Als Ergebnis wurde die Eindringtiefe des Indenters in Abhängigkeit von der Zeit erhalten.

Der 30-Sekunden-Wert wurde in folgende Gleichung eingesetzt:

$$H = \frac{1}{d \cdot \pi} \cdot \frac{F}{h}$$

H = Indenter-Druckwerte

d = Indenter-Durchmesser

F = Einwirkende Kraft

h = Eindringtiefe.

Sie gibt an, welche Kraft der belastete Knorpel dem eindringenden Indenter entgegensetzt.

Die dabei erzeugte Druckkraft (D) ergibt sich aus

$$D = \frac{F}{A}$$

F = Kraft

A = Fläche.

Tab. 1 Druckhärten nach Eindringtiefmessung mit planem Indenter (8 mm Ø)

	Druckhärte Messung 1. Tag ($\frac{N}{mm^2}$)	Standard- abweichung s^2	Druckhärte 11. bzw. 12. Tag. ($\frac{N}{mm^2}$)	Standard- abweichung s^2 Prozentuale Abweichung	
Serie 1 Leerserie (L) 10 Proben	7,6	1,4	7,2	1,4	6
Serie 2 Dona® 200 S (A) 10 Proben	10,1	2,2	8,4	1,6	17
Serie 3 Arteparon® forte (B) 10 Proben	8,6	3,8	6,2	2,4	27
Serie 4 NeyArthros®* (C) 8 Proben	9,8	3,4	6,0	2,0	39
Serie 5 Diprosone®-Depot (E) 7 Proben	9,3	2,3	9,0	1,8	3

Daraus resultierte eine Druckkraft von $D = 1,27 \text{ MN/m}^2$, ein Wert, welcher physiologisch auftretenden Kräften vergleichbar ist.

Knorpelproben:

Als Untersuchungsmaterial diente arthrotischer Knorpel von Hüft- und Kniegelenken, bei welchen ein endoprothetischer Gelenkersatz durchgeführt werden mußte.

Die Präparate stammten von Patienten zwischen dem 45. und 70. Lebensjahr.

Verwendet wurden Proben von
15 Hüftköpfen mit Coxarthrose
3 Hüftköpfen mit Nekrosen
14 arthrotischen Kniegelenken.

Während der Operation wurden Knorpelpräparate zusammen mit subchondraler Kortikalis entnommen und unter sterilen Bedingungen in isotonische Kochsalzlösung eingelegt. Die Präparation mit der nachfolgenden Druckmessung erfolgte innerhalb von zwei Stunden.

Mit einem Stanzzylinder von 7 mm Ø wurden Knorpel-Kortikalis-Zylinder ausgestanzt. Die Spongiosa wurde von der Kortikalis scharf abgetrennt. Nur Stanzproben, welche eine annähernd einheitliche Knorpeldicke über die gesamte Fläche aufwiesen, gelangten zur Auswertung. Toleriert wurden Abweichungen bis 0,2 mm. Die durchschnittliche Dicke der Proben schwankte zwischen 1,3 und 3,8 mm (einschließlich subchondraler Kortikalis). Die Dicke der Kortikalis betrug im Durchschnitt 0,5 mm. Die Messung erfolgte mittels Mikrometerschraube.

Zur mechanischen Messung wurden die Präparate steril in Folien verpackt (s. Abb. 3).

Nährlösung

Nach der ersten mechanischen Messung wurden die Knorpelproben in Nährlösung gebracht. Verwendet wurde Hank'sche Lösung, ein Medium aus Elektrolyten und essentiellen Aminosäuren. 10,72 g des Trockenmediums wurden in 1 l H_2O gelöst und mit 0,1 NaHCO_3 oder 0,1 HCl auf einen pH von 7,2 eingestellt. Auf 1000 ml Lösung wurden 100 ml fötales Kälberserum zugegeben (Hersteller *Seromed*, München). Zusätzlich wurde der Nährlösung je Liter ein Antibiotikagemisch aus $0,1 \times 10^6$ IE Penicillin G®, 0,1 g Streptothentat® (entspricht 1 g Streptomycin-Base) und 0,2 g Bykomycin® (entspricht 130.000 IE Neomycin-Sulfat) zugefügt. Die gesamte Lösung wurde durch einen Sartorius-Membranfilter von 0,2 μ Porenweite filtriert. Die Nährlösung enthielt außerdem einen Indikator, welcher es ermöglichte, pH-Veränderungen zu analysieren und damit festzustellen, ob die CO_2 -Verhältnisse in der Lösung dem gewünschten Wert von 10% entsprachen (Karzel 1979).

* vitOrgan Arzneimittel, 7302 Ostfildern 1

Verwendete Medikamente

Die Auswahl der untersuchten Medikamente erfolgte nach dem subjektiven Eindruck ihrer Verwendungshäufigkeit. Sie stellt keine Wertung der verwendeten Medikamente dar.

A: Dona® 200 S – Injektionslösung und Zumischlösung (Opfermann Arzneimittel)

Zusammensetzung: 1 Ampulle (2 ml) enthält:

D-Glucosamin-sulf. 400 mg, Lidocain HCl 10 mg; Zumischlösung (1 ml): Diäthanolamin 8 mg. Im folgenden mit dem Buchstaben »A« beschrieben.

B: Arteparon® forte (Luitpold-Werk)

Zusammensetzung: 1 Ampulle (2 ml) enthält:

Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureester 125 mg.

Im folgenden »B« genannt.

C: NeyArthros® (vitOrgan Arzneimittel)

Zusammensetzung: hochmolekulare, organspezifische Zellextrakte aus Jungtieren und Tierföten.

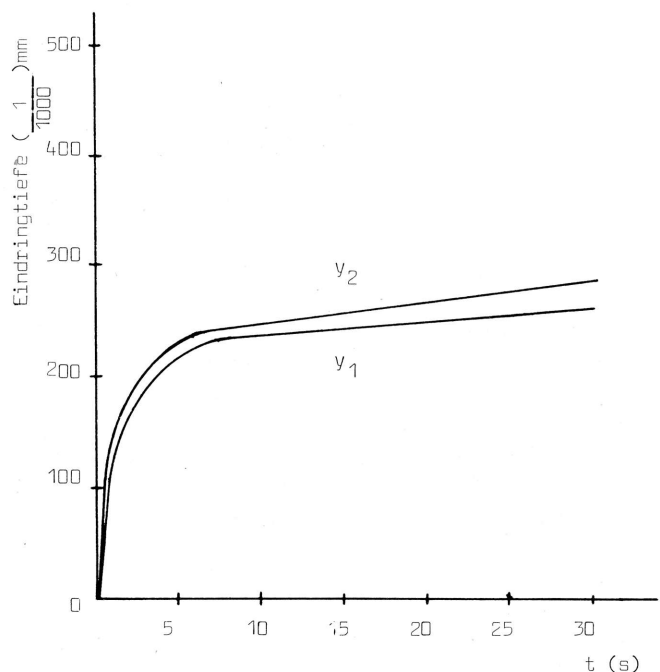


Abb. 4 Eindringtiefe – Zeit – Diagramm für Proben der Serie 1 (Leerserie):

y_1 : Meßkurve 1. Tag (Ausgangsmessung)

y_2 : Meßkurve 11. bzw. 12. Tag.

Die Kurven folgen $y = a + b \ln x$ (a, b... Regressionskoeffizienten). Bestimmungsmaß $r^2 = 0,96$. Es ergeben sich größere Eindringtiefen bei y_2 und eine Zunahme der Steigung im linearen Teil der Kurve y_2 .

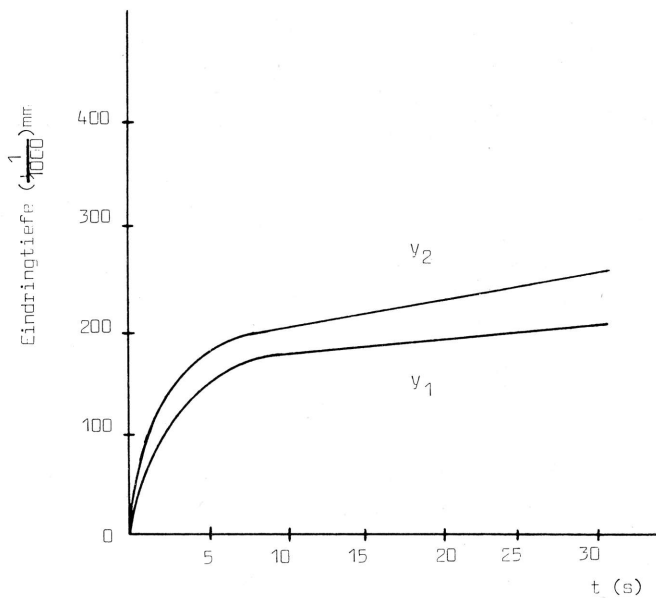


Abb. 5 Eindringtiefen – Zeit – Diagramm für Proben der Serie 2 (Dona® 200 S)

y₁: Messung 1. Tag
y₂: Meßwerte 11. bzw. 12. Tag.

Die Kurven folgen der Gleichung $y = a + b \ln x$ (b, a... Regressionskoeffizienten), Bestimmtheitsmaß $r^2 = 0.98$.

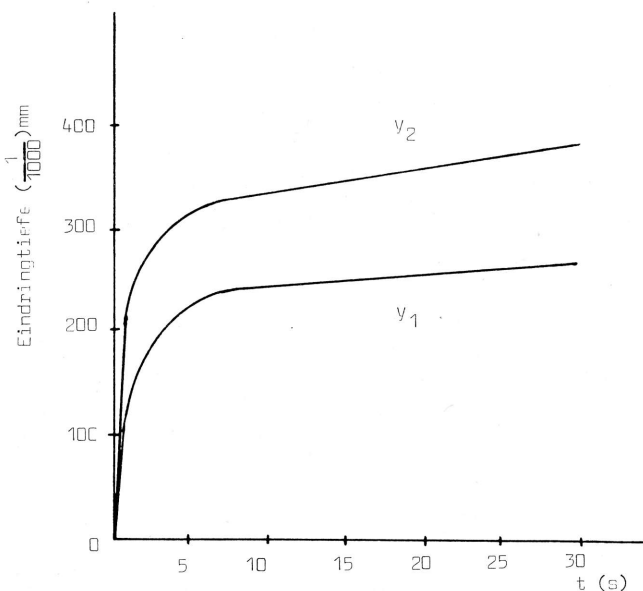


Abb. 6 Eindringtiefen – Zeit – Diagramm für Proben der Serie 3 (Arteparon®)

y₁: Ausgangsmessung
y₂: Meßwerte nach Inkubation.

Kurvenverlauf entspricht der Funktion $y = a + b \ln x$ (a, b... Regressionskoeffizienten), Bestimmtheitsmaß $r^2 = 0.97$.

Im folgenden mit »C« bezeichnet.

D: Zeel® (Heel)

Zusammensetzung: Organische und pflanzliche Extrakte (s. Herstellerangaben).

Im folgenden als »D« genannt.

E: Diprosone® – Depot (Byk-Essex)

Zusammensetzung: 1 ml enthält Betamethason – 17,21 Dipropionat, 6,43 mg, Betamethason 21 – Dinatriumphosphat 2,63 mg.

Im folgenden als »E« geführt.

Medikamentenkonzentration:

Die Proben wurden in eine Kulturflasche mit 25 ml Nährlösung eingebracht.

Zusätzlich wurden folgende Medikamentenmengen dazugegeben:

Versuchsreihe I:

Versuchsreihe I:

Serie	Probenzahl	Pharmakon	Dosierung
1	10	–	–
2	10	A	3 ml
3	10	B	0,5 ml
4	10	C	2 ml
5	10	E	1 ml

Nährlösungen und Medikamente wurden im Abstand von 72 Stunden gewechselt. Die Dosierung der Pharmaka erfolgte entsprechend den Herstellerempfehlungen. Der fehlende enzymatische Abbau in vitro fand seine Berücksichtigung in einer größeren Verdünnung des Pharmakons in der Nährlösung. Die enzymatischen Abbauraten sind der Literatur zu entnehmen (Adam 1976, Bach 1977, Dressler 1977, Schlufter 1975, Möllmann 1974, Hieber 1971).

Versuchsreihe I

Die Versuchsreihe I umfaßte die Serien 1–5. Die Inkubationsdauer erstreckte sich über 12 Tage. Beim Wechsel des Nährmediums jeden dritten Tag wurden pH- und Glukosebestimmungen vorgenommen. Nach 12 Tagen wurde an sämtlichen Proben eine histologische Beurteilung durchgeführt. Dabei ließ sich im Vergleich zu frisch entnommenen, nicht inkubierten Proben weder ein Unterschied in der Zellzahl noch in der Zell-Grundsubstanzrelation erkennen. Knorpelnekrosen fanden sich nicht. Nach zwölf Tagen wurde der Versuch abgebrochen. Alle Proben wurden einer abschließenden Härtemessung unterzogen. Als Meßwerte wurde die Eindringtiefe einen planen Indenters von 8 mm Durchmesser bei 5 kp Belastung nach 30 sec verwendet.

Ergebnisse der Versuchsreihe I:

Zwei der mit Pharmakon C und drei der mit Pharmakon E behandelten Proben mußten verworfen werden, da sich in diesen Fällen während der Messung Risse im Knorpelgewebe zeigten.

Serie 1 (Leerserie):

Die Eindringtiefe war bei der Leerserie nach Inkubation im Nährmedium um durchschnittlich 6% gegenüber der Ausgangsmessung erhöht.

Serie 2 (Medikament A):

Nach Inkubation mit dem Pharmakon A erhöhte sich die Eindringtiefe um durchschnittlich 17% im Vergleich zum Ausgangswert.

Serie 3 (Medikament B):

Die durchschnittliche Abweichung der Eindringtiefe zwischen Ausgangswert und zweiter Messung nach Inkubation mit dem Medikament B betrug 27%. Anzumerken ist eine große Streubreite, welche sich in einer hohen Standardabweichung niederschlug.

Serie 4 (Medikament C):

Die mit Pharmakon C behandelten Proben zeigten eine Differenz der Mittelwerte von 39% zwischen erster und zweiter Messung.

Serie 5 (Medikament E):

Die Werte der ersten und zweiten Messung der Eindringtiefen ergaben nur eine minimale Differenz.

Versuchsreihe II:

Diese Versuchsreihe umfaßt die Serien 6–11.

Es sollte der Einfluß willkürlich festgelegter Versuchsparameter auf die Ergebnisse festgestellt werden. Es wurden deshalb folgende Veränderungen am Versuchsablauf vorgenommen:

1. Anstelle eines planen Indenters von 8 mm Durchmesser wurde eine Kugel von 5 mm Durchmesser verwendet.
2. Es wurde eine Probehaltierungsmethode angewendet. Die ausgestanzten Knorpelproben wurden halbiert, eine Hälfte sofort gemessen, die andere in oben genannter Weise mit Nährmedium und Pharmakon inkubiert. Eine Schädigung des Knorpels durch die vorangegangene erste Messung sollte dadurch vermieden werden.
3. Die Konzentration der Pharmaka wurde auf die Hälfte reduziert, um Rückschlüsse auf die Dosisabhängigkeit der Resultate ziehen zu können. Die sonstigen Versuchsbedingungen und -kontrollen entsprachen der Versuchsreihe I.

Versuchsreihe II:

Serie	Probenzahl	Pharmakon	Dosierung
6	8	—	—
7	8	A	1,5 ml
8	8	B	0,25 ml
9	6	—	—
10	6	C	1 ml
11	6	D	1 ml

Ergebnisse der Versuchsreihe II

Aus insgesamt 32 Proben wurden zu Beginn des Versuches eine durchschnittliche Kugeldruckhärte von $\bar{x} = 16,1 \text{ N/MM}^2$ bestimmt.

Ausgewertet wurde mit Hilfe des *Friedman*-Testes (s. Tab. 2):

$$V = \chi^2 = \frac{12}{n \cdot k (k+1)} \sum_{i=1}^k r^2 - 3 \cdot n (k+1)$$

k = Anzahl der Serien

n = Anzahl der Proben

R = Rangplatzsumme.

Tab. 2 Druckhärte und Rangplatzzuordnung (statistische Auswertung) der Probenreihen 6–11
Serie 6–8 und Serie 9–11 durch *Friedman*-Test jeweils auf Kovarianz getestet

Seriennummer	durchschn. Kugeldruckhärte ($\frac{\text{N}}{\text{mm}^2}$)	Rangplatzsumme	
6	16,7	19	6–8
7	12,2	14	jeweils
8	13,3	15	8 Proben
9	16,0	14	9–11
10	10,4	8	jeweils
11	14,2	14	6 Proben

Aus der γ Tabelle ergab sich für die Serien 6–8 Auffälligkeit auf dem 5%-Niveau.

Die Serien 9 bis 11 zeigten keine Auffälligkeiten.

Beurteilung der Versuchsergebnisse

Verglichen wurden die Indenterdruckhärten der Ausgangsmessung mit den Werten nach 11 bzw. 12tägiger Inkubation. Dabei zeigte sich bei allen Serien eine Zunahme der Eindringtiefe.

Die geringste Änderung ergab sich bei der Leerserie und den mit Diprosone® behandelten Proben.

Bei Arterparon® und NeyArthros®* konnte eine statistisch signifikant vermehrte Verformbarkeit im Vergleich zur Leerserie nachgewiesen werden. Die Werte von Dona® 200 S lagen, bezogen auf die Leerserie, geringfügig unter dem Signifikanzniveau von 5%.

Im Vergleich der Werte zwischen erster und zweiter Messung jeder einzelnen Medikamentenserie, mit Ausnahme von Diprosone®, konnte ein signifikanter Einfluß der Pharmaka auf die Eindringtiefe festgestellt werden.

Diskussion

Es zeigen sich deutliche Unterschiede im mechanischen Knorpelverhalten nach Inkubation. Eine entscheidende Änderung der Knorpelfasern oder -grundsubstanz unter Pharmakaeinfluß erscheint in der kurzen Versuchszeit von elf bis zwölf Tagen wenig wahrscheinlich.

Zur Diskussion stehen als Ursache degenerative Vorgänge, welche sich lichtmikroskopisch nicht erkennen lassen. Veränderungen an Knorpelgewebe unter Entlastung sind bekannt (*Hesse* 1981). Unsere pH-Kontrollen und lichtmikroskopischen Beurteilungen während des Versuchsablaufes ergaben keine Hinweise auf nekrotische Prozesse. Zudem machen die geringen Veränderungen der Serien L, A und E destruktive Vorgänge als Ursache der Differenzen nicht wahrscheinlich.

Unseres Erachtens kommt eine pharmakonbedingte vermehrte interstitielle Flüssigkeitseinlagerung zur Erklärung der Ergebnisse am ehesten in Betracht.

Die unterschiedliche Molekülgröße und Gewebsaffinität der Pharmaka könnte eine verschiedene Wasserbindungskapazität erklären.

* vitOrgan Arzneimittel, 7302 Ostfildern 1

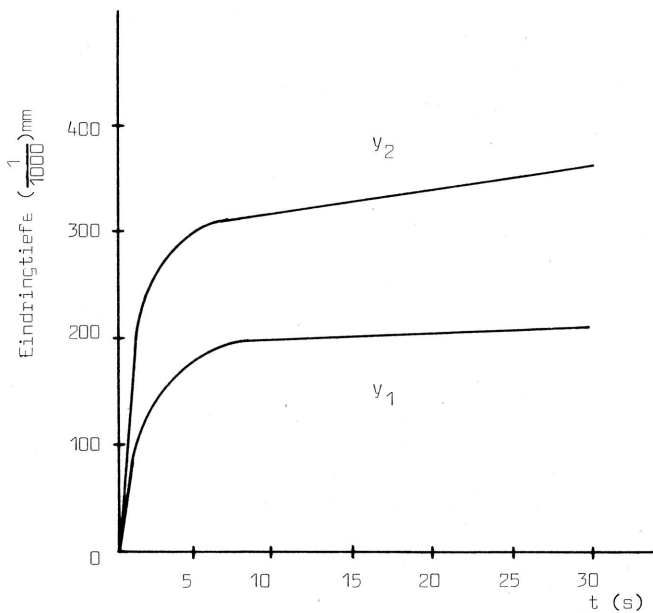


Abb. 7 Eindringtiefe – Zeit – Diagramm für Proben der Serie 4 (NeyArthros®)

y_1 : Ausgangsmessung

y_2 : Kurvenverlauf der Meßwerte nach Inkubation.

Angenäherter Kurvenverlauf $y = a + b \ln x$ ($a, b \dots$ Regressionskoeffizienten), Bestimmtheitsmaß $r^2 = 0.94$.

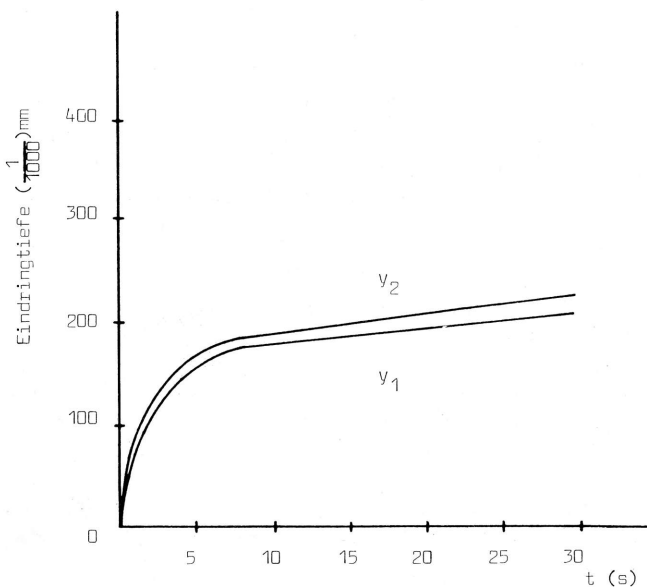


Abb. 8 Eindringtiefe – Zeit – Diagramm für Proben der Serie 5 (Diprosone®-Depot)

y_1 : Kurve der Ausgangsmessung

y_2 : Kurvenverlauf nach Inkubation.

Angenäherte Kurvengleichung $y = a + b \ln x$ ($a, b \dots$ Regressionskoeffizienten), Bestimmtheitsmaß $r^2 = 0.99$.

In dieser Untersuchung kamen nur Härteveränderungen, jedoch keine absoluten Volumendifferenzen der Proben zur Auswertung. Letzteres ist unter sterilen Bedingungen schwierig durchzuführen.

Das Gelenk ist in vivo als biologische Einheit zu sehen. Es bestehen Interaktionen zwischen Synovialis und Knorpel. Diese Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Gelenk-Konstituenten spielen sicher auch bei der Reaktion auf applizierte Medikamente eine entscheidende Rolle, können jedoch bei in vitro-Untersuchungen nicht simuliert werden.

Die Bedeutung der medikamentösen Beeinflussung des Strukturstoffwechsels auf die mechanischen Knorpel-eigenschaften muß in dieser Studie offenbleiben. Die zum Teil erhebliche Verminderung der Knorpelhärte unter Pharmakoneinfluß kann jedoch zur Klärung rascher subjektiver Besserungen nach intraartikulärer Applikation beitragen.

Literatur

- Adam, M., J. Musilova, Z. Deyl: Clin. Chem. Acta 69 (1976) 53
- Bach, G. L., E. Rau, C. Schmid, P. Fotiadis: Glykosaminykanpolysulfat (GAGPS) zur Basistherapie der Arthrose, Z. Rheumatol., 36 (1977) 260–64
- Bär, E.: Elastizitätsprüfungen der Gelenkknorpel, Arch. Entwicklungs-mech. Organ. 108 (1926) 739
- Benninghoff, A., K. Goertler: Lehrbuch der Anatomie des Menschen, Urban & Schwarzenberg, München–Berlin (1964) Band 1
- Dressler, D.: Medikamentöse Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen aus orthopädischer Sicht, Notabene medici, Heft 77 (1977) 18–20
- Eichler, J., E. Nöh: Behandlung der Arthrosis deformans durch Beeinflussung des Knorpelstoffwechsels, Orthopädische Praxis, Heft 9 (1970) 225–229
- Elmore, S. M., L. Sokoloff, G. Norris, P. Carmeci: Nature of imperfect elasticity of articular cartilage, J. appl. Physiology. 18 (1963) 193
- Freeman, M. A. R., G. E. Kempson, S. A. V. Swanson: Variations in the physico-chemical and mechanical properties of human articular cartilage, Perspectives in Biomedical Engineering, Ed. by R. M. Kenedi (1973) 157–161
- Göcke, E.: Elastizitätsstudien am jungen und alten Gelenkknorpel, Verh. dt. orthop. Ges. p. 130 (1927)
- Hayes, W. C.: Mechanics of Human Articular Cartilage, PHD Thesis, Northwestern University USA (1970)
- Hayes, W. C., L. M. Keeler, G. Hermann, L. F. Mockros: A mathematical analysis for indentation Tests of Articular Cartilage, J. Biomechanics 55 (1972) 551
- Hieber, F.: Zur intraartikulären Behandlung von Arthrosen und posttraumatischen Arthralgien mit Zeel, Fortschritte der Medizin 18/71 (1971) 778–780

- Hirsch, C.: A contribution to the pathogenesis of chondromalacia of the patella, Act. chir. scand. 90, Suppl. 83 (1944) 9
- Karzel, K., R. Domenjoz: The influence of anti-inflammatory drugs on mucopolysaccharide metabolism in relation to cell multiplication protein synthesis and cell respiration of fibroblast cultured in vitro, Exc. Med. internat. Congr. Series No. 188 (1969) 102
- Karzel, K., K.-D. Frey, K. J. Lee, U. Lippert: Kulturen fetaler Knochenanlagen als Arbeitsmodell zur Untersuchung von Pharmaka-Einflüssen auf mesenchymale Stoffwechselprozesse, Arzneim.-Forschung/Drug Res. 29 (11), 12 (1979) 1823–1828
- Kempson, G. E.: Mechanical Properties of Human Articular Cartilage, Ph. D. Thesis, University of London (1970)
- Kempson, G. E.: The tensile properties of articular cartilage and their relevance to the development of osteoarthritis, Orthopaedic Surgery and Traumatology (1972) 44–58
- Kempson, G. E., M. A. R. Freeman, S. A. Swanson: Tensile properties of articular cartilage, Nature 220 (1968) 1127
- Kempson, G. E., H. Muir, M. A. R. Freeman, S. A. V. Swanson: Correlation between the compressive stiffness and chemical constituents of human articular cartilage, Biochem. biophys. Acta 215 (1970) 70
- Möllmann, H., E. Danners, C. Bigalke, J. Kindler: Klinische Untersuchungen zur Verweildauer intraartikulär applizierter Kortikoidkristallsuspensionen. Therapiewoche 24 (1974) 42
- Schlufner, G.: Arthrosis deformans, Z. Therapiewoche 25, 35 (1975) 4666
- Sokoloff, L.: Elasticity of ageing cartilage, Fed. Proc. 25 (1966) 1089
- Verbruggen, G., E. M. Veys: Acta rheumatol. begl. 1 (1977) 75