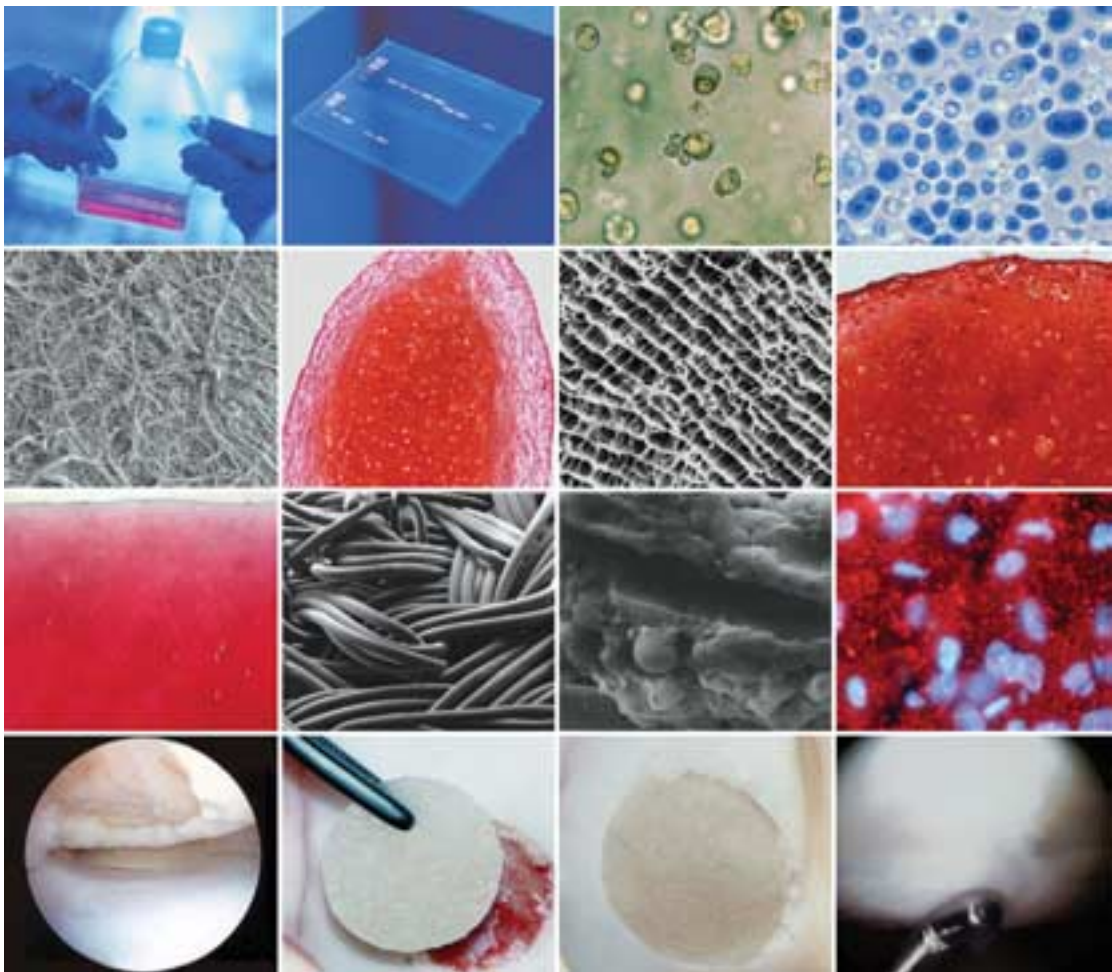


## Biomaterialien für die Transplantation chondrogener Zellen zur biologischen Rekonstruktion artikulärer Knorpeldefekte



**Autoren:**

<sup>1</sup>Dr. med. Christoph Gaissmaier, <sup>1</sup>Dr. med. Jürgen Fritz,  
<sup>2</sup>Dipl. Ing. Karin Benz, <sup>2</sup>Dr. rer. nat. Reinout Stoop,  
<sup>1</sup>Dr. med. Bernhard Schewe, <sup>1</sup>Prof. Dr. med. Kuno Weise

**Institute:**

<sup>1</sup>Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Tübingen  
Schnarrenbergstraße 95  
D-72076 Tübingen  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. K. Weise  
Telefon +49 (70 71) 6 06-10 01  
Telefax +49 (70 71) 6 06-10 02  
Email: gaissmaier@web.de

<sup>2</sup>NMI Naturwissenschaftliches und Medizinisches  
Institut an der Universität Tübingen  
Markwiesenstr. 55  
D-72770 Reutlingen  
Telefon +49 (71 21) 5 15-30 805  
Telefax +49 (71 21) 5 15-30 16

# Biomaterialien für die Transplantation chondrogener Zellen zur biologischen Rekonstruktion artikulärer Knorpeldefekte

## Inhaltsverzeichnis:

<b>1. Einleitung</b> .....	4
1.1 Die Bedeutung des hyalinen Knorpels für die Gelenkfunktion .....	4
1.2 Grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse zur Arthroseentstehung .....	4
1.3 Grundlagen der Gelenkerhaltung .....	5
1.3.1 Prinzip und bisherige Ergebnisse der autologen Chondrocytentransplantation (ACT) .....	6
1.4 Die Bedeutung der extrazellulären Matrix für den Stoffwechsel chondrogener Zellen .....	6
<b>2. Biomaterialien für die Transplantation chondrogener Zellen</b> .....	7
2.1 Biomaterialien natürlicher Herkunft .....	7
2.1.1 Kollagen basierende Träger .....	7
2.1.2 Hyaluronsäurematrices .....	10
2.1.3 Alginat und Agarose .....	10
2.1.4 Fibrin .....	11
2.1.5 Chitosan .....	11
2.2 Synthetisch hergestellte Biomaterialien .....	11
2.2.1 PLA/PGA-Polymere .....	11
2.2.2 Weitere synthetische Materialien .....	12
2.2.3 Keramische Biomaterialien und biphasische Matrixkonstrukte .....	12
<b>3. Zusammenfassung</b> .....	13
<b>4. Ausblick</b> .....	14

## Literaturverzeichnis

(Kann beim Verfasser oder bei der SFA angefordert werden)

# Biomaterialien für die Transplantation chondrogener Zellen zur biologischen Rekonstruktion artikulärer Knorpeldefekte

## 1. Einleitung

Bei vollständiger Degeneration des gelenküberziehenden Knorpels im Sinne der manifesten Osteoarthritis sind alle bisher zur Verfügung stehenden Verfahren zur biologischen Rekonstruktion als weitgehend erfolglos zu bezeichnen<sup>1</sup>. In diesen Fällen verbleibt für den Erhalt der Gelenkfunktion letztendlich nur der alloplastische Gelenkersatz mit all seinen möglichen Risiken und Komplikationen.

Ziel der wissenschaftlichen Bemühungen im Bereich der Herstellung eines bioartificialen Oberflächenersatzes ist daher, neben der weiteren Verbesserung der klinischen und histologischen Ergebnisse der bestehenden biologischen Rekonstruktionsverfahren, eine Erweiterung der Indikationsstellung zur biologischen Rekonstruktion von Oberflächen-defekten in unterschiedlichen Gelenken zu erreichen. Die verschiedenen, häufig interdisziplinären Teilschritte für die In-vitro-Herstellung eines biologischen Implantats zur rekonstruktiven Chirurgie subsummiert man in neuerer Zeit unter dem Begriff „Tissue Engineering“. Aus wissenschaftlicher Sicht versteht man hierunter die künstliche Herstellung bioartificialer Konstrukte oder Gewebe aus lebenden Zellen bzw. Zellmatrix und Biomaterialien.

Grundvoraussetzung für die erfolgreiche klinische Anwendung des biologischen Oberflächenersatzes ist die Herstellung einer funktionsfähigen Knorpelmatrix, die in der Lage ist, mit den gesunden Umgebungsstrukturen im Defekt zu fusionieren und deren biomechanische Eigenschaften auch langfristig mit denen des hyalinen Gelenkknorpels vergleichbar sind<sup>1</sup>.

Nach den Ergebnissen der gegenwärtig vorliegenden In-vitro- und In-vivo-Studien ist hierzu eine ausreichende Zahl vitaler knorpelbildender Zellen in phänotypisch stabilem Funktionszustand und in einer geeigneten Primärmatrix erforderlich<sup>2</sup>. Die primäre Matrix, also das Trägermaterial, dient den Zellen als temporäre Leitstruktur für ihre räumliche Ausrichtung und bis zur Resorption des Trägers als Ort der eigenen Matrixsynthese. Da der Phänotyp, d.h. die funktionellen Eigenschaften der Zellen, vor allem durch Zell-Matrix-Interaktionen beeinflusst wird, ist die Zusammensetzung des Trägermaterials mit von entscheidender Bedeutung für die spätere Regeneratqualität in vivo<sup>3</sup>. Das verwendete Trägermaterial stellt somit einen essentiellen Parameter für die Herstellung eines funktionellen Knorpeltransplantats dar.

Weiterhin sind seine biochemischen und physikalischen Eigenschaften entscheidend für die operative Handhabbarkeit und die Transplantatintegration in das Wirtsgewebe<sup>1</sup>. Zur Herstellung eines optimierten Knorpelimplantats werden derzeit verschiedene Trägermaterialien in vitro und in vivo getestet, wobei im Wesentlichen entweder natürlich vorkommende Makromoleküle und/oder abbaubare synthetische Polymere Verwendung finden<sup>3</sup>.

In der vorliegenden Übersichtsarbeit werden einleitend die Grundlagen der Knorpelbiologie, der Arthroseentstehung und Gelenkerhaltung dargestellt, um anschließend einen Überblick über den aktuell verfügbaren Erkenntnisstand zu unterschiedlichen Biomaterialien für die zellbasierte Knorpelrekonstruktion zu geben.

## 1.1 Die Bedeutung des hyalinen Knorpels für die Gelenkfunktion

Der gesunde Gelenkknorpel des Erwachsenen kann Belastungskräfte tolerieren, die ein Vielfaches des Körpereigengewichts betragen. Er kombiniert in einzigartiger Weise die Absorption von Druckbelastungen mit einem außergewöhnlich niedrigen Reibungskoeffizienten. Spitzenbelastungen der unter dem Knorpel liegenden Knochenplatte werden dadurch reduziert. Diese Eigenschaften verschaffen dem kaskadenartig aufgebauten hyalinen Knorpel die Spitzenstellung in der Bedeutungshierarchie der unterschiedlichen Strukturen im Gelenk<sup>4,5</sup>.

Die Grundsubstanz des Knorpels wird durch die spezialisierten Knorpelzellen (Chondrocyten) synthetisiert. Seine hohe biomechanische Widerstandsfähigkeit und Zugfestigkeit werden überwiegend durch das feinfibrilläre Kollagen-Typ-II der Knorpelgrundsubstanz (Matrix) vermittelt. Die Kompressionsfestigkeit beruht auf der exzessiven Wasserbindung hochmolekularer Proteoglykane und deren Einschluss in das rigide Kollagen-Typ-II-Gerüst. Da die Proteoglykane in diesem Verbund nur zu etwa 40% hydratisiert sind, entsteht ein Schwelldruck, der vom Kollagengerüst aufgefangen wird. Durch diese spezielle Gewebearchitektur wird der Knorpelmatrix eine physiologische Vorschpannung verliehen, die im Belastungsfall die Höhenveränderung des Knorpels erheblich reduziert<sup>4</sup>. Die Pumptätigkeit des bei Belastung ein- und ausströmenden Wassers unterstützt dabei auch die metabolische Ver- und Entsorgung der Knorpelzellen.

Andererseits führt aber schon eine vergleichsweise geringe Schädigung der Proteoglykanarchitektur zu massiven Einbußen der biomechanischen Eigenschaften des Knorpels<sup>6</sup>.

Grundsätzlich sind für die Entstehung einer frühzeitigen Arthrose zwei qualitativ unterschiedliche Ätiologien beschrieben: die System-Faktoren als endogene Variable und die biomechanischen Fehler entsprechend der verbreiteten Unterteilung in primäre und sekundäre Arthrosen. Die beiden ätiologischen Kategorien konvergieren jedoch in Richtung auf die Knorpeldestruktion und münden in eine gemeinsame Endstrecke der Pathogenese<sup>7</sup>.

## 1.2 Grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse zur Arthroseentstehung

Das eingeschränkte Heilungsvermögen des hyalinen Knorpels ist seit langem bekannt, besitzt eine eindeutige Altersabhängigkeit und ist im Wesentlichen in seiner besonderen Struktur und Anatomie begründet<sup>8</sup>. Hyaliner Knorpel besitzt keinen direkten Zugang zu gewebsspezifischen regenerativen Zellpopulationen.

Bei Knorpelschäden ohne Verletzung der subchondralen Knochenplatte findet daher in der Regel überhaupt keine Defektregeneration statt. Unter Mitbeteiligung der Knochenlamelle kann Ersatzfasergewebe entstehen, das nach ein paar Jahren meist wieder zerstört ist<sup>8,9</sup>.

Hauptsächlich bei größeren Knorpel- und/oder Meniskus-schäden ist die verbliebene Kontaktfläche für die Lastübertragung reduziert, wodurch im weiteren Verlauf eine pathogen wirksame Stresskonzentration im Gelenk entsteht<sup>5</sup>. Experimentelle Untersuchungen lassen in diesem Zusammenhang vermuten, dass Abweichungen von der physiologischen Druckverteilung oder metabolische Störungen (in vivo z.B. verursacht durch Meniskus- oder Knorpelschäden, Achsfehlstellungen oder Stoffwechselstörungen, Gelenkmangelversorgung durch Synovitiden, Immobilisation etc.) sekundär destruktive Prozesse induzieren<sup>10-13</sup>, die denen pri-

mär entzündlicher Gelenkerkrankungen ähnlich sind<sup>14</sup> und die je nach Ausmaß zu erheblichen Veränderungen der Struktur und Zusammensetzung der Knorpelgrundsubstanz führen können<sup>15–18</sup>.

Die hierbei auftretenden Veränderungen der Zell- und Molekularbiologie des Knorpels sind gekennzeichnet durch das Absterben von Chondrocyten<sup>10,17</sup>, eine insuffiziente Synthese neuer Matrixmoleküle<sup>13,14</sup> und der Freisetzung von entzündlichen Mediatoren und katabolen Enzymen, wobei die Dichte der IL-1 und TNFa positiven „Lining-cells“ der Synovialmembran mit dem Schweregrad arthrotischer Veränderungen korreliert<sup>19</sup>.

Die Chondrocyten produzieren in diesem pathologisch aktivierte Zustand vermehrt Proteasen, die durch Spaltung von Kollagen das kollagene Netzwerk, in das die Proteoglykane eingebettet sind, zerstören<sup>7,12</sup>. Dadurch verliert das zunehmend destruierte kollagene Stützgerüst nach einer initialen Ödembildung die Fähigkeit zur Einlagerung der wasserbindenden Proteoglykane<sup>20</sup>. Durch den Verlust von gebundenem Wasser tritt ein Höhenkollaps der Knorpelmatrix ein. Zusammen mit den Oberflächenveränderungen und den qualitativen und quantitativen Veränderungen der Grundsubstanz<sup>20,21</sup> führt dieser Prozess zu einer weiteren Verschlechterung der biomechanischen Eigenschaften des Knorpels und zu einer pathologischen Veränderung der Tribologie im Gelenkspalt<sup>5,7</sup>.

Die antianabol-katabole Stoffwechsellage verbliebener Knorpelzellen wird weiter stimuliert, bis auch der subchondrale Knochen von den degenerativen Veränderungen betroffen ist und das finale Stadium der destruktiven Osteoarthrose erreicht wird<sup>7</sup>. Ergänzend muss an dieser Stelle noch angemerkt werden, dass degenerative Prozesse, die zur Entstehung einer Arthrose führen, auch zuerst von den subchondralen Knochenstrukturen (z.B. im Fall einer Osteochondrosis dissecans) ausgehen können. Es ist seit längerem bekannt, dass osteo- und chondrogene Zellen, durch dieselben anabolen und katabolen Mediatoren in ähnlicher Art und Weise reguliert werden<sup>5,22</sup>.

### 1.3 Grundlagen der Gelenkerhaltung

Für die langfristige Erhaltung der Gelenkfunktion geht es aus biomechanischer Sicht in erster Linie darum, die Beanspruchung der Gelenkflächen bei allen Bewegungsabläufen auf dem geringst möglichen Niveau zu halten. Das dabei verfolgte Prinzip der Materialschonung basiert auf der Verteilung der zu übertragenden Kräfte auf eine möglichst große lastaufnehmende Fläche.

Dadurch vermindert sich im gesunden Gelenk die Druckbelastung pro cm<sup>2</sup> tragender Knorpeloberfläche auf ein tolerables Mindestmaß und lokale Belastungsspitzen werden vermieden. Den übrigen Strukturkomponenten im Gelenk (Bandapparat, Menisci, etc.) kommt dabei die Aufgabe zu, den hyalinen Knorpel funktionstüchtig zu erhalten und vor Schaden zu bewahren<sup>5</sup>. Mit zunehmender Ausdehnung artikulärer Knorpelschäden und evtl. begleitenden Verletzungen protektiver Gelenkbinnenstrukturen wird das Prinzip der Materialschonung bzw. der Gelenkerhaltung durch Überschreitung der Toleranzgrenze der Materialeigenschaften des Knorpels mehr und mehr verlassen<sup>5</sup>, und es entsteht zwangsläufig ein erhöhtes Arthroserisiko im klinischen Spontanverlauf<sup>23–25</sup>.

Das wesentliche Ziel biologisch rekonstruktiver Eingriffe muss daher die Wiederherstellung möglichst physiologischer Druckverhältnisse im Gelenk sein.

Bestehende Achsfehlstellungen müssen korrigiert und Kollateralschäden, wie Meniskus- und Bandverletzungen, ggf. saniert werden<sup>26</sup>. Insbesondere bei größeren Knorpelschäden sollten die biomechanischen Eigenschaften und auch die Oberflächkongruenz des zerstörten Gelenkknorpels weitgehend wiederhergestellt werden. Die Inkongruenz einer Gelenkoberfläche gilt schon seit längerem als Paradebeispiel für die sichere Voraussagbarkeit einer Arthrose<sup>5</sup>. Die klinischen Ergebnisse unterschiedlicher Studien zeigen, dass das Anforderungsprofil an ein Verfahren zur biologischen Rekonstruktion von Gelenkknorpel mit zunehmender Defektgröße komplexer wird, um damit auch langfristig Beschwerdefreiheit erreichen zu können<sup>27</sup>. Bei jungen Patienten mit offenen Wachstumsfugen ist die Anwendung von minimalinvasiv durchführbaren Tissue-Response-Verfahren (wie z.B. die Mikrofrakturierung) bei sanierungsbedürftigen lokalisierten Knorpelläsionen als primäres Behandlungsverfahren auf Grund des noch hohen intrinsischen Regenerationspotentials zu bevorzugen<sup>27</sup>. Vollschichtige, umschriebene Knorpelschäden bei bereits geschlossenen Wachstumsfugen können in der Regel bis ca. 2 cm<sup>2</sup> mit einer Mikrofrakturierung und bis maximal 3–4 cm<sup>2</sup> Defektfläche mit autologen Knorpel-Knochenzylindern (Mosaikplastik, OATS) erfolgreich saniert werden<sup>27,28</sup>.

Bei größeren Defektflächen sollte die autologe Chondrocytentransplantation (ACT) als Verfahren der Wahl eingesetzt werden, da in diesen Fällen andere biologische Rekonstruktionsverfahren, wie z.B. die Mosaikplastik, schon aus Gründen der technischen Durchführbarkeit und der hohen sekundären Komplikationsraten überfordert sind<sup>27,28</sup>. Eine erst kürzlich veröffentlichte, prospektiv randomisierte Multicenterstudie mit 100 Patienten zeigte für die ACT bei einer durchschnittlichen Defektgröße von 4,66 cm<sup>2</sup> signifikant bessere Resultate als für die Mosaikplastik, wobei im Falle einer Mosaikplastik nach durchschnittlich 19 Monaten Follow-up bereits häufig die ersten Zeichen degenerativer Veränderungen zu beobachten waren, bei der ACT jedoch nicht<sup>29</sup>. Diese Ergebnisse weisen auch für die Verlaufsprognose biologischer Rekonstruktionsverfahren auf die hohe Bedeutung der erreichten Kongruenz der bei der Artikulation beteiligten Gelenkflächen hin<sup>27</sup>.

Bei den osteochondralen Transferverfahren kann trotz technischer Methodenverbesserungen und trotz makroskopisch optimaler Niveaueinpassung der Knorpel-Knochentransplantate wegen ihrer vorgegebenen und diskontinuierlichen Strukturen niemals eine optimale Oberflächenkongruenz bzw. biologische Rekonstruktion im Empfängerareal erreicht werden<sup>27,30</sup>.

Nach Anwendung der ACT hingegen ist dies möglich, da die von den transplantierten Knorpelzellen neu gebildete Knorpelgrundsubstanz anfänglich noch weich und formbar ist und sich somit auch während der Matrixreife durch biomechanische Einflüsse der Gelenkoberfläche anpassen kann<sup>31–34</sup>. Darüber hinaus konnten unterschiedliche Arbeitsgruppen mittlerweile zeigen, dass die histologischen Ergebnisse der ACT im Gegensatz zu anderen biologischen Rekonstruktionsverfahren (wie z.B. Mikrofrakturierung, Periost- und Perichondriumtransplantation) mit zunehmendem Abstand zur Transplantation besser werden<sup>29,34–37</sup>, wobei in einer Langzeitstudie zur ACT mit 101 Patienten eine hohe Korrelation zwischen guten histologischen und klinischen Ergebnissen gefunden wurde<sup>34</sup>.

### 1.3.1 Prinzip und bisherige Ergebnisse der autologen Chondrocytentransplantation (ACT)

Die ACT wurde in ihrer Anwendung beim Menschen erstmals 1994 von der schwedischen Gruppe um Brittberg und Peterson beschrieben<sup>38</sup>. Bei diesem Verfahren wird arthroskopisch aus einem nichttragenden Gelenkbereich ca. 200 mg vollschichtiger Knorpel entnommen. Nach steriler Anzucht einer ausreichenden Zellzahl *in vitro* werden die Chondrocyten in die operativ vorbereitete Defektkammer unter einen zuvor aufgenähten Periostlappen injiziert<sup>38,39</sup>.

Das seit längerem angenommene Wirkungsprinzip wurde mittlerweile in zwei grundlegenden Arbeiten nachgewiesen. Phänotypisch stabile Chondrocyten können nach ihrer Replantation *in vivo* überleben und einen qualitativ hochwertigen Knorpel regenerieren<sup>40,41</sup>. Das entstehende Knorpelgewebe zeigt eine hohe Ähnlichkeit zu hyalinem Gelenkknorpel und wird daher in der Fachliteratur auch als hyalinartig oder „hyaline-like“ bezeichnet. Im Gegensatz zu Faserknorpel kann es bis zu 90 % und mehr der Festigkeit des gesunden hyalinen Knorpels erreichen<sup>38</sup>.

Insgesamt wurden aus klinischen Studien von Peterson und Mitarbeitern über einen Zeitraum von mittlerweile mehr als 13 Jahren Erfolgsraten von bis zu 90 % für die ACT angegeben. Eine Trendwende in den überwiegend guten bis sehr guten Befunden ist dabei noch nicht in Sicht<sup>42</sup>. Für den kurz- und mittelfristigen Verlauf wurden auch von anderen Autoren ähnlich vielversprechende Ergebnisse berichtet<sup>1,35,36,43-49</sup>, wobei sich diese nicht nur auf das Kniegelenk beschränken<sup>32,50</sup>.

Obwohl in der neueren Literatur bereits Hinweise auf gute Ergebnisse der konventionellen ACT selbst bei beginnenden degenerativen Gelenkknorpelschäden im Knie existieren<sup>51</sup>, sollten Knorpelschäden auf dem Boden fortgeschrittener degenerativer Veränderungen oder gar einer manifesten Osteoarthritis bis zur Vorlage weiterer wissenschaftlicher und klinischer Daten nicht mit einer ACT behandelt werden<sup>52</sup>.

Für das Versagen einer ACT können mehrere Faktoren ursächlich sein: Nach dem derzeitigen Kenntnisstand wahrscheinlich eine unzureichende Qualität der angezuchteten Chondrocyten<sup>40,53-55</sup> sowie die falsche Indikationsstellung oder Operationstechnik<sup>1,27,56-59</sup>. Bei fehlendem Containment (=Fehlen einer stabilen, periläsionalen Knorpelschulter um den Defekt) lässt sich z.B. eine konventionelle ACT nur schwierig oder gar nicht durchführen<sup>59</sup>. Ein weiterer genereller Nachteil ist die zeitaufwändige Aufnahme des Periostlappens über den zuvor präparierten Knorpeldefekt (Abbildung 1). Die hierfür erforderliche, oft langstreckige Arthrotomie führt zu einer erheblichen Traumatisierung des Gelenks und seines Halteapparats und ist mit entsprechenden postoperativen Beschwerden verbunden<sup>60</sup>.



**Abbildung 1:**  
Zeitaufwändige Periostaufnahme für eine konventionelle ACT.

Tierexperimentelle Ergebnisse und verschiedene Anwendungsstudien beim Menschen zeigen, dass die Verwendung eines geeigneten Bio- bzw. Trägermaterials zur Zelltransplantation möglich ist<sup>29,61-63</sup>, wodurch auf die umständliche Periostaufnahme verzichtet werden kann (Abbildung 2). Die Defektpräparation und die anschließende Trägerimplantation können minimalinvasiv durchgeführt werden<sup>60</sup>.

Bei geeigneten Defektlokalisationen ist die Applikation in Zukunft auch arthroskopisch denkbar<sup>64</sup>. Dies führt einerseits zu einer Vereinfachung der Methode und drastischen Verkürzung der OP-Zeit, andererseits zu einer erheblichen Reduktion der Komorbidität<sup>60,65</sup>.



**Abbildung 2:**  
Für die Transplantation der Chondrocyten in einem geeigneten Biomaterial ist keine Periostaufnahme mehr notwendig. Der Eingriff kann auch minimalinvasiv durchgeführt werden. Die OP-Zeit und die Komorbidität werden dadurch erheblich reduziert.

### 1.4 Die Bedeutung der extrazellulären Matrix für den Stoffwechsel chondrogener Zellen

Lange Zeit wurde die extrazelluläre Matrix nur als Gerüst betrachtet, das der mechanischen Unterstützung von Zellen, der Architektur von Geweben und Organen, der Übertragung von Druck- und Zugkräften oder als Gleitlager zur Verschiebung von Organen dient. Systematische Untersuchungen seit den 60-er Jahren des letzten Jahrhunderts haben jedoch gezeigt, dass die extrazelluläre Matrix auch die Differenzierung von Zellen erheblich beeinflusst<sup>66,67</sup>. Matrixmoleküle können an spezifische Rezeptoren der Zelloberfläche binden und dadurch Signalkaskaden im Zytoplasma induzieren, die dann die Genexpression im Kern der Zielzelle aktivieren<sup>60</sup>. Wechselwirkungen der Chondrocyten mit den Kollagenfasern über die sogenannten Integrin-Rezeptoren stellen vermutlich die wichtigste Signalbrücke zwischen Matrix und Knorpelzelle dar<sup>68</sup>. Darüber hinaus bildet die extrazelluläre Matrix des Knorpels und des Knochens ein wichtiges Reservoir für unterschiedliche Wachstums- und Differenzierungsfaktoren<sup>69,70</sup>. Manche morphogenen Faktoren, die von den Chondrocyten teilweise selbst produziert werden, können ihre intrinsische Aktivität auch erst durch Bindung an extrazelluläre Matrixkomponenten wirkungsvoll entfalten<sup>71</sup>.

Andererseits induzieren bestimmte Fragmente der extrazellulären Matrix katabole Stoffwechselwege<sup>12,53,72</sup>, wie sie weiter oben für degenerative Prozesse während der Entstehung einer Osteoarthritis beschrieben wurden. Unter Berücksichtigung aller Teilaspekte stellt daher die Suche und Entwicklung geeigneter Biomaterialien für die Transplantation chondrogener Zellen bzw. das Tissue Engineering von Knorpel eine ganz besondere Herausforderung dar<sup>60,73</sup>.

## 2. Biomaterialien für die Transplantation chondrogener Zellen

Momentan wird weltweit in verschiedenen Forschungseinrichtungen intensiv an der Weiterentwicklung der autologen Knorpelzelltransplantation gearbeitet. Ziel ist, ein hochfunktionelles bioartifizielles Transplantat zu entwickeln, das auch die biologische Rekonstruktion fortgeschrittener Gelenkknorpelschäden ermöglicht<sup>60</sup>. Hierfür wird mit unterschiedlichen Biomaterialien, Zelltypen, Wachstumsfaktoren und anderen Stimuli experimentiert<sup>60,73</sup>.

Ein trägergestütztes Transplantat kommt dem Grundgedanken des Tissue Engineering bereits sehr nahe und würde neben seiner minimalinvasiven Applikation auch eine Erweiterung der Indikationsstellung erlauben. Mit einem solchen Transplantat könnten degenerative, möglicherweise auch artikuläre Knorpelschäden chronisch-entzündlicher Genese durch einen biologischen Oberflächenersatz behandelt werden<sup>60</sup>.

Ein geeignetes Trägermaterial muss natürlich bestimmte Qualitätskriterien erfüllen. Das Material zur Herstellung eines biokompatiblen Implantats muss einfach, sicher und ohne Qualitätsverlust zu sterilisieren sein, möglichst nicht immunogen wirken, und keine Entzündungs-, Abstoßungs- oder andere unerwünschte Reaktionen verursachen.

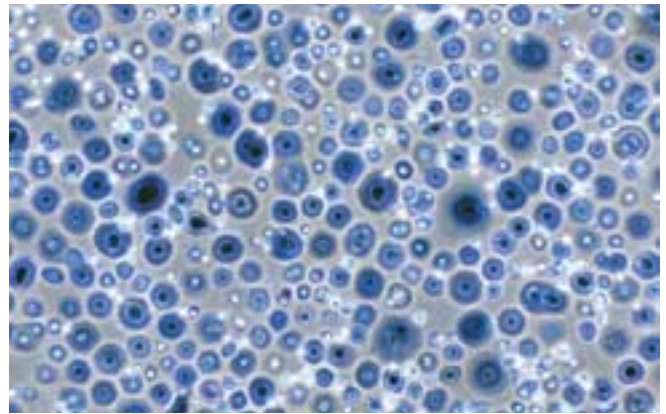
Des Weiteren sollte es einfach und homogen mit Zellen zu besiedeln sein und diesen ein Einwachsen in seine Strukturen ermöglichen. Es sollte den Zellen in seiner individuell vorgegebenen Resorptionszeit mechanischen Schutz bieten, ohne wesentliche Rückstände oder schädliche Metaboliten resorbiert werden und den Zellen die dreidimensionale Ausrichtung, Adhäsion und Ausbildung bzw. Stabilisierung des chondrogenen Phänotyps ermöglichen.

Darüber hinaus sollte es leicht formbar sein, eine anpassungsfähige Härte und Elastizität besitzen, auch ohne erhaltenes Containment gut und einfach im Defekt zu fixieren sein, die Regeneratintegration in die gesunden knöchernen und kartilaginären Umgebungsstrukturen ermöglichen und den gleichmäßigen Aufbau neu gebildeter Knorpelmatrix im Defekt fördern<sup>26</sup>.

In verschiedenen Versuchsmodellen wurden bisher zum Teil sehr unterschiedliche Trägermaterialien verwendet. Ein Trägermaterial, das die aufgezählten Eigenschaften in idealer Weise kombiniert, ist bisher allerdings noch nicht gefunden worden. Dies zeigt sich schon allein dadurch, dass in der einschlägigen Fachliteratur mittlerweile eine nahezu unüberschaubare Zahl möglicher Biomaterialien für die Transplantation chondrogener Zellen beschrieben wurde.

Wie bereits erwähnt, wird neben verschiedenen Biomaterialien auch mit Zellen unterschiedlicher Herkunft für das Tissue Engineering von Knorpel gearbeitet. Insbesondere den adulten mesenchymalen Stammzellen kommt hierbei zunehmend Aufmerksamkeit zu. Zahlreichen Forschern ist es gelungen, aus adulten mesenchymalen Vorläuferzellen Zellen mit chondrogenen Eigenschaften zu differenzieren<sup>74-76</sup> (Abbildung 3).

Die Effizienz, d.h. die Ausbeute der existierenden Methoden zur chondrocytären Differenzierung von Stammzellen, ist aber für eine klinische Anwendung noch zu gering<sup>60,74,75</sup>. Darüber hinaus ist der induzierte Phänotyp, zumindest in vitro, meist nicht stabil und die Zellen neigen dazu, hypertroph und apoptotisch zu werden. Ähnlich wie im Knorpel der Wachstumsfugen nimmt dabei die Syntheseleistung von Kollagen-Typ-II ab und die von Kollagen-Typ-I und -X zu<sup>60,75</sup>. Des Weiteren zeigen die in vitro zu chondrogenen Zellen differenzierten Stammzellen häufig noch vergleichbare Genexpressions-



**Abbildung 3:**

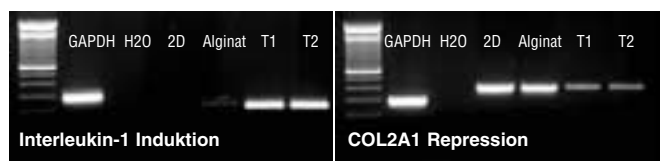
Stammzellen aus dem stromalen Knochenmark lassen sich in vitro unter geeigneten Kulturbedingungen zu Zellen mit chondrogenen Eigenschaften differenzieren. Häufig wird jedoch eine Differenzierungsprogression zu hypertrophen Zellformen beobachtet, wie man sie im transient auftretenden Knorpel der Wachstumsfugen findet. Auch hier sollen die Ergebnisse mit Hilfe von Biomaterialien verbessert werden (Alcianblaufärbung einer Subpopulation stromaler Knochenmarkzellen nach Induktion von Knorpeldifferenzierung in vitro).

muster, wie man sie in Chondrocyten findet, die aus arthrotischem Knorpel isoliert wurden<sup>76</sup>. Die Methoden zur Differenzierung phänotypisch gesunder Chondrocyten aus Stammzellen unterschiedlicher Herkunft müssen daher für die therapeutische Anwendung noch weiter verbessert werden<sup>76</sup>. Auch auf diesem Gebiet soll der Einsatz von Biomaterialien, zusammen mit anderen Stimuli, zur Problemlösung beitragen<sup>75</sup>.

### 2.1 Biomaterialien natürlicher Herkunft

#### 2.1.1 Kollagen-basierende Träger

Kollagen-basierende Biomaterialien tierischer Herkunft werden schon seit vielen Jahren in unterschiedlichen Anwendungsbereichen der Chirurgie sowohl für experimentelle Fragestellungen als auch im klinischen Alltag (z.B. Blutstillung, Duraersatz, kosmetische Chirurgie, etc.) verwendet. Kollagene gelten als sogenannte hochkonservierte Proteine, d.h. sie besitzen zwischen verschiedenen Spezies eine hohe Identität. Ihre durch enzymatischen Abbau entstehenden Stoffwechselprodukte sind physiologisch und wirken nicht toxisch. Im Vergleich zu anderen Biomaterialien, wie z.B. Agarose oder Alginat, besitzen sie daher wesentlich bessere Resorptionseigenschaften und in der Regel eine höhere Biokompatibilität<sup>3</sup>.



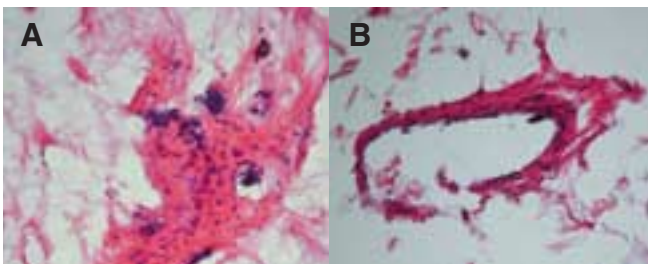
**Abbildung 4:**

Typische IL-1 Induktion humaner artikulärer Chondrocyten in zwei unterschiedlichen kommerziell erhältlichen kollagenen Matrices (T1 & T2) und konsekutive Reduktion der Kollagen-Typ-II-Expression. Im Alginatgel deutlich weniger IL-1- und verbesserte Kollagen-Typ-II-Expression. In der Primärkultur (2D) von Chondrocyten desselben Spenders keine IL-1-Expression nachweisbar.

Als Membranen werden sie schon seit geraumer Zeit zur Defektabdeckung vor einer ACT verwendet, ohne dass bisher über auffällige Immunreaktionen oder andere ernsthafte Komplikationen berichtet wurde<sup>29</sup>.

Gille und Mitarbeiter fanden jedoch bis zu 40 % apoptotische Chondrocyten, die sie auf einer Kollagen-Typ-I/III-Membran *in vitro* kultivierten<sup>77</sup>. Schuman et al. beschrieben erhebliche Ergebnisunterschiede in der Kultivierung von Chondrocyten in unterschiedlichen kollagenen Gelen<sup>78</sup>.

Unsere eigenen experimentellen Erfahrungen mit kollagenen Trägermaterialien haben gezeigt, dass sie Interleukin-1<sup>53</sup> und konsekutiv Kollagen-Typ-II-Repression in humanen Chondrocyten induzieren können (Abbildung 4). Allerdings fanden wir diesbezüglich zwischen kollagenen Biomaterialien verschiedener Hersteller erhebliche Unterschiede und innerhalb eines Trägertyps auch chargenabhängige Differenzen. Dies deutet darauf hin, dass das Ausmaß dieses Effekts und anderer Eigenschaften von der Rohstoffquelle des jeweils verwendeten Kollagens und/oder der Art und Weise der Materialprozessierung für die Herstellung des Trägers beeinflusst wird (Abbildung 5). So wurden z.B. nach Verwendung von Gelatine, die überwiegend aus denaturiertem Kollagen besteht, signifikante Entzündungsreaktionen beschrieben<sup>3</sup>.



**Abbildung 5:**

In manchen kollagenen Rohstoffen zur Trägerherstellung oder auch in bereits fertigen kollagenen Matrices unterschiedlicher Hersteller konnten wir zelluläre Gewebsrückstände oder auch gefäßähnliche Strukturen nachweisen (A, B: Hematoxylin-Eosin-Färbung). Derartige Verunreinigungen sind möglicherweise an den erheblichen Ergebnisunterschieden beteiligt, die wir für verschiedene kollagene Biomaterialien nach Besiedelung mit Chondrocyten *in vitro* gefunden haben. Zur Trägerherstellung muss daher ein validiertes Verfahren verwendet werden, das solche Verunreinigungen ausschließt. Auch könnten rekombinant hergestellte Rohstoffe dieses Problem in Zukunft noch besser lösen.

Hieran sind möglicherweise bestimmte Kollagenfragmente beteiligt, für die in unterschiedlichen experimentellen Arbeiten nachgewiesen werden konnte, dass sie katabole Stoffwechselprozesse und den Entzündungsmediator Interleukin-1 in tierischen und humanen Chondrocyten induzieren können<sup>12,72</sup>.

Auch konnten wir in manchen Chargen kollagener Gele nach anfänglich guter Matrixsynthese eine fortschreitende Hypertrophie der eingebetteten Chondrocyten feststellen (Abbildung 6). Ob diese Beobachtung neben anderen noch unbekanntem Ursachen durch den beschriebenen Effekt der Kollagenbruchstücke verursacht wird, ist derzeit noch nicht sicher, er könnte jedoch dazu beitragen.

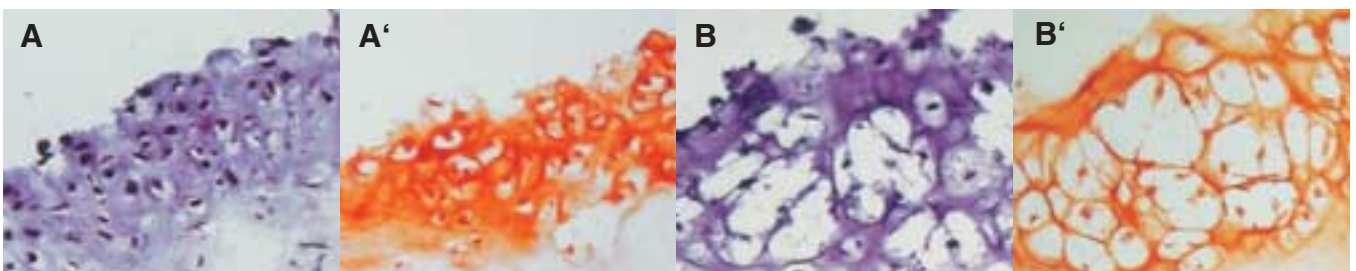
Andererseits existieren Hinweise darauf, dass dieses *in vitro* beobachtete Phänomen *in vivo* nicht in gleicher Form auftritt, da die Synovialflüssigkeit physiologischerweise IL-1-Rezeptorantagonisten und andere antiinflammatorisch wirkende Substanzen enthält, die bei entzündlichen Ereignissen vermehrt exprimiert werden<sup>79</sup>. Darüber hinaus ist für die gute Integration des Regenerats in seine Umgebungsstrukturen eine gewisse Restaktivität matrixdegradierender Enzyme im Transplantatlager möglicherweise von Vorteil<sup>80,81</sup>. Trotzdem sollte ein überwiegend entzündliches Remodeling des Zell-Träger-Konstrukts auch *in vivo* unbedingt vermieden werden, da das Resultat eines solchen Vorgangs meist die Entstehung eines funktionell minderwertigen Narbengewebes ist<sup>3</sup>.

Neben Biomaterialien vom Kollagen-Typ-I wird derzeit auch mit Kollagen-Typ-II-basierten Matrices experimentiert<sup>82,83</sup>. Letzteres unter der Vorstellung, dass dieser Kollagentyp eher der physiologischen Umgebung der Chondrocyten entspricht und somit ihren spezifischen Stoffwechsel verbessert<sup>84</sup>.

Auch wurden die kollagenen Träger schon mit anderen Matrixkomponenten kombiniert. Die Substitution eines Kollagenschwamms mit 2 % Hyaluronsäure führte *in vitro* zu einer signifikanten Verbesserung knorpeltypischer Stoffwechselleistungen eingesäter Chondrocyten. Bei einer Konzentration von 10 % Hyaluronsäure waren die Matrixsynthese und Matrixablage im Vergleich zum selben kollagenen Träger ohne Hyaluronsäureanteil jedoch wieder schlechter<sup>85</sup>. Ähnliche Ergebnisse wurden für die Ergänzung kollagener Matrices mit Chondroitinsulfat beschrieben<sup>86</sup>. Der positive Effekt der beiden physiologischen, nicht-kollagenen Matrixkomponenten des Knorpels ist vermutlich durch ihre antagonistische Wirkung auf proinflammatorisch wirkende Botenstoffe verursacht<sup>87-89</sup>.

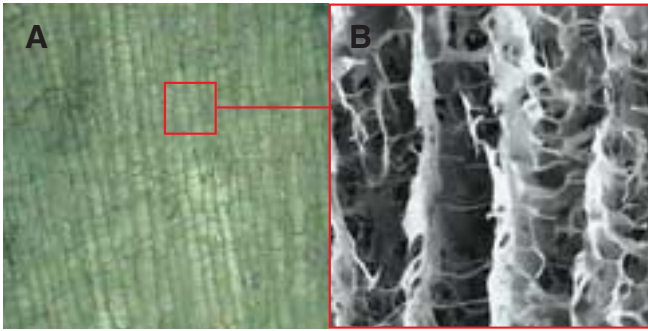
Aufgrund ihrer ungeeigneten Struktur lässt sich in den meisten kommerziell erhältlichen kollagenen Membranen und Vliesen nur eine oberflächliche Zellbesiedelung erreichen. In Kollagen-Lösungen hingegen können Zellen suspendiert werden. Durch anschließendes Gelieren der Kollagen-Zell-Suspension kann eine homogen-dreidimensionale Zellverteilung erzielt werden<sup>90</sup>.

Trotz ihrer guten Modellierbarkeit sind die Gele jedoch als Trägermaterial bei nicht erhaltenem Containment wenig geeignet. Sie werden daher von manchen Arbeitsgruppen mittlerweile mit synthetischen Polymeren zur Stabilisierung kombiniert<sup>91</sup>.



**Abbildung 6:**

Humane artikuläre Chondrocyten in einem Kollagen-Typ-I-Gel kultiviert (A, B: Hematoxylin-Eosin-Färbung; A', B': Safranin-O-Färbung). Nach anfänglicher Bildung eines hyalartigen Knorpelgewebes (A, A') beginnen die Chondrocyten zu hypertrophieren (B, B').

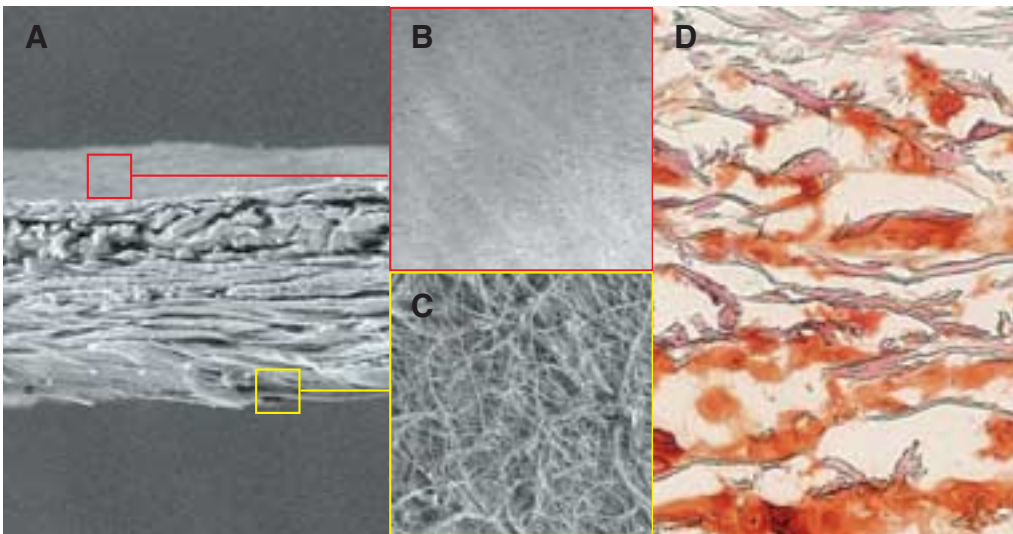


**Abbildung 7:** Durch ein neues Verfahren lassen sich Kollagenschwämme mit säulenartig angeordneter Wabenstruktur, definierter Porenverbindung und -größe herstellen (A: Durchlichtmikroskopie, B: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme).

stanzen, um die de novo synthetisierten Matrixkomponenten der transplantierten Zellen im Träger- bzw. Defektareal zurückzuhalten.

Dieses Trägermaterial kann aufgrund seiner Eigenschaften auch für eine trägergekoppelte ACT ohne erhaltenes Containment verwendet werden, da hier im Gegensatz zu den Gelen ein speziell für diesen Zweck entwickeltes resorbierbares Ankersystem zur transossären Trägerfixierung nicht ausreißt.

Weiterhin kann zur Verbesserung der chondrocytären Stoffwechsellleistungen eine der oben beschriebenen nicht-kollagenen Matrixkomponenten in pharmazeutischer Qualität, definierter Konzentration und Molekülgröße in das Herstellungsverfahren eines Chondrocyten-Träger-Konstrukts integriert werden.

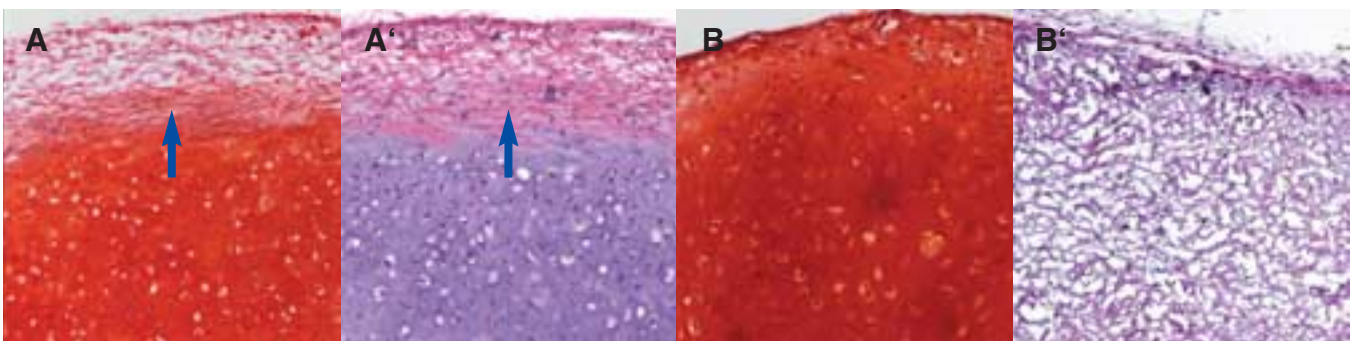


**Abbildung 8:** Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Kollagenmembran (A: Querschnitt, B: Glatte Seite, C: Aufgeraute, poröse Seite). Nach Besiedelung der porösen Seite mit humanen Chondrocyten beginnen die Zellen in vitro mit der Synthese und Ablage extrazellulärer Matrix zwischen den Kollagenfasern der Membran (D: Safranin-O-Färbung).

Zur Verbesserung der biochemischen, strukturellen und physikalischen Eigenschaften kollagener Schwämme wurden in letzter Zeit neue Herstellungsverfahren entwickelt. Mit dieser Technik lassen sich hochreine Kollagenschwämme mit definierten Porenverbindungen und -größen herstellen (Abbildung 7), wodurch auch in diesem Trägertyp eine homogen-dreidimensionale Zellverteilung möglich wurde. Auch lässt sich die Resorptionszeit der Schwämme durch den Grad der Quervernetzungen ihrer Kollagenfasern variieren<sup>3</sup>. Die Oberfläche der porösen Schwämme kann auf einer Seite durch entsprechende Modifikationen verschlossen werden. Dadurch entsteht ein Invasionsschutz gegen unspezifische Zellen und eine Diffusionsbarriere für hochmolekulare Sub-

Unter Einhaltung der von der Arbeitsgemeinschaft – ACT und Tissue Engineering – der DGU\* und DGOOC\* empfohlenen zell- und molekularbiologischen Qualitätsparameter für die ACT<sup>52</sup> konnten wir mit diesem Verfahren, sowohl für geeignete kollagene Schwämme (Abbildung 7) als auch für Membranen (Abbildung 8) zeigen, dass sie in Verbindung mit humanen Chondrocyten die Regeneration eines qualitativ hochwertigen hyalinartigen Knorpels in vivo ermöglichen (Abbildung 9).

\* DGU = Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie  
DGOOC = Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie



**Abbildung 9:** Nach Besiedelung geeigneter Kollagenmembranen (A, A') und unseres neuartigen Kollagenschwamms (B) mit humanen Chondrocyten Bildung eines hyalinartigen Knorpels nach Implantation in die SCID-Maus (A, B: Safranin-O-Färbung, A', B': Hematoxylin-Eosin-Färbung). ▲ Residuen der Kollagenmembran. In der Kontrollgruppe (B') ohne Besiedelung mit Chondrocyten war keine Knorpelbildung nachweisbar.

Unsere Untersuchungen haben in diesem Zusammenhang jedoch auch gezeigt, dass aufgrund der weiter oben beschriebenen erheblichen qualitativen Unterschiede der kollagenen Biomaterialien jede Trägercharge vor ihrer klinischen Verwendung einer validierten zell- und molekularbiologischen Eignungsprüfung unterzogen werden sollte. Gleiches gilt für Zusätze wie Chondroitinsulfat oder Hyaluronsäure.

### 2.1.2 Hyaluronsäurematrices

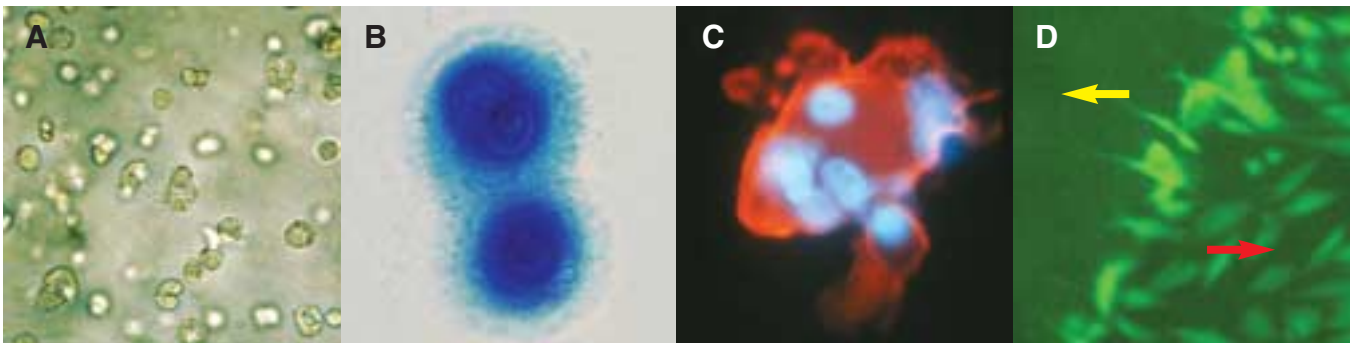
Hyaluronsäure kann als physiologische Komponente der Knorpelgrundsubstanz Makromoleküle mit extremer Länge und hohem Molekulargewicht ausbilden. In unmodifizierter Form besitzt sie eine hohe Biokompatibilität<sup>92</sup>. Darüber hinaus werden ihr antiphlogistische Eigenschaften zugeschrieben<sup>66,92</sup>. Theoretisch stellt sie daher eine ausgezeichnete Ausgangssubstanz für die Herstellung eines Trägermaterials dar.

Um aus nicht-modifizierter Hyaluronsäure jedoch ein Biomaterial mit geeigneten strukturellen und physikalischen Eigenschaften für die Transplantation chondrogener Zellen herstellen zu können, müssen ihre Molekülketten quervernetzt werden<sup>92</sup>.

### 2.1.3 Alginat und Agarose

Bei Alginat handelt es sich um ein lineares Copolymer aus  $\beta$ -D-Mannuronsäure und  $\alpha$ -L-Guluronsäure, das aus Braunalgen gewonnen wird. Durch den Zusatz von Kalzium bzw. Kalziumchelatoren (EDTA, Na-Zitrat) kann dieser Werkstoff geliert oder wieder verflüssigt werden. Dadurch ist zum einen eine homogene Zellverteilung im entstandenen Gel möglich, und zum anderen können die Zellen durch Zentrifugation relativ einfach aus dem aufgelösten Alginat für zell- und molekularbiologische Analysen wiedergewonnen werden<sup>98</sup>.

Ähnlich wie in Agarose bilden Chondrocyten im Alginatgel ihre in vivo typische sphärische Zellmorphologie aus (Abbildung 10). Für beide Biomaterialien konnte eine Phänotyp-stabilisierende Wirkung auf chondrogene Zellen unterschiedlicher Herkunft nachgewiesen werden<sup>98-100</sup>, was wahrscheinlich durch ihre strukturelle Ähnlichkeit (speziell Ladungsdichte) mit knorpeltypischen Proteoglykanen zu erklären ist. Darüber hinaus üben beide Substanzen eine redifferenzierende Wirkung auf zuvor dedifferenzierte Chondrocyten aus<sup>101,102</sup>.



**Abbildung 10:**

Chondrocyten besitzen im Alginatgel (A, B) eine runde Zellmorphologie, wie man sie ähnlich auch im gesunden Gelenkknorpel findet. Nach kurzer Inkubationszeit beginnen die Zellen mit der Synthese und Ablage von extrazellulärer Matrix (B, C), die die typischen Merkmale der hyalinen Knorpelgrundsubstanz aufweist (A: Nativaufnahme, B: Alcianblaufärbung, C: Nachweis von Kollagen-Typ-II mit einem fluoreszenzmarkierten, spezifischen Antikörper, rot: Kollagen-Typ-II, blau: Zellkern). In einer semiautologen Fibrinmatrix (D) überwiegend spindelförmige Morphologie humaner Knorpelzellen. Nach 12 Tagen Kultivierungszeit in vitro, so gut wie keine Infiltration der Chondrocyten aus der zellbeladenen (➔) in die zellfreie Phase (➤) der Matrix (D: Calceinfärbung).

Dies geschieht z.B. durch Veresterung mit verschiedenen Alkoholen, was wiederum – je nach Ausmaß – zu einer erheblichen Verschlechterung der Biokompatibilität führt<sup>93</sup>. Es konnte aber auch gezeigt werden, dass Progenitorzellen, die mit einem modifizierten Hyaluronat inkubiert wurden, den Hyaluron-Rezeptor-CD44 auf ihrer Oberfläche exprimieren<sup>75</sup>. Auch andere Arbeitsgruppen konnten tierexperimentell günstige Einflüsse der hochmolekularen Hyaluronate bei der Differenzierung von Knochenmarkstammzellen zu chondrogenen Zellen nachweisen<sup>94</sup>.

Obwohl für die veresterten Hyaluronsäurematrices als Trägermaterial für eine ACT – sowohl tierexperimentell, als auch in der Anwendung beim Menschen – die Regeneration eines hyalinartigen Knorpels beschrieben wurde<sup>62,95</sup>, können ihre Abbauprodukte unter bestimmten Bedingungen zu Unverträglichkeitsreaktionen und Chondrolysen führen<sup>96</sup>. Darüber hinaus ist die geringe Primärstabilität dieses Matrixtyps nicht dazu geeignet, größere Knorpelschäden oder Defekte ohne erhaltenes Containment zu versorgen.

Für die Optimierung der Hyaluronsäure-basierten Matrices müssen daher verbesserte Methoden der chemischen Modifikation entwickelt werden, um ihre Funktionalität und Biokompatibilität für die klinische Anwendung weiter zu verbessern<sup>3,97</sup>.

Humane Knorpelzellen adulter Spender synthetisieren im Alginat eine extrazelluläre Matrix (Abbildung 10), die der Zusammensetzung der nativen Knorpelmatrix sehr nahe kommt<sup>103</sup>. Aufgrund der beschriebenen Eigenschaften werden Agarose und insbesondere Alginat in vitro oft als Biomaterialien für die Erforschung regulatorischer Signalmechanismen der Chondrogenese oder auch der Arthroseentstehung verwendet.

Auch versuchen manche Arbeitsgruppen mit Hilfe des Alginats trägerfreie Zell-Matrix-Konstrukte herzustellen, indem sie die Knorpelzellen im Alginat eine extrazelluläre Matrix aufbauen lassen, um anschließend das Alginat durch Kalziumentzug wieder zu entfernen<sup>104</sup>. Ob dieser prinzipiell sehr elegante Lösungsansatz letztlich zu einem klinisch anwendbaren Transplantat führt, muss in weiteren Versuchen gezeigt werden. Trotz ihrer ausgezeichneten In-vitro-Eigenschaften sind die Ergebnisse von Alginat und Agarose als Biomaterial für die biologische Knorpelrekonstruktion in vivo bisher enttäuschend. Beide Substanzen besitzen wenig geeignete Resorptionseigenschaften und haben in Tierexperimenten zur biologischen Rekonstruktion artikulärer Knorpelschäden erhebliche Immun- und Fremdkörperreaktionen verursacht<sup>3</sup>. Alginat und Agarose wurden daher noch nie als Trägermaterial für die Transplantation chondrogener Zellen beim Menschen verwendet.

## 2.1.4 Fibrin

Fibrinogen und seine polymerisierte Form, Fibrin, stellen natürliche Komponenten des Blutes und des extravaskulären Raums dar. Es besitzt eine wichtige Funktion bei der Wundheilung<sup>105,106</sup>, die auch bei Knorpelschäden mit Eröffnung der subchondralen Knochenplatte von Bedeutung ist<sup>107–109</sup> und bei den knochenmarkstimulierenden Verfahren in Form des „Super-Clots“ therapeutisch genutzt wird<sup>110</sup>. Polymerisiertes Fibrin bildet dabei eine dreidimensionale Matrix, die Einblutungen samt ihrer zellulären Bestandteile im Defektareal hält und in Verbindung mit thrombozytären Mediatoren und Wachstumsfaktoren aus dem subchondralen Knochen<sup>111,112</sup> einen induktiven Reiz auf mesenchymale Zellpopulationen ausübt. Fibrin selbst besitzt eine geringe intrinsische und mechanische Stabilität, kann proinflammatorische Wirkung entfalten und als exogene Aufbereitung Immunreaktionen verursachen. Es induziert die eigene Resorption über zelluläre Mechanismen. Seine Abbauprodukte sind physiologisch und wirken in der Regel nicht zytotoxisch<sup>113</sup>.

Im Rahmen einer konventionellen ACT wird exogenes Fibrin als Fibrinkleber zur Abdichtung des Periostlappens oder auch zur Blutstillung der präparierten Defektkammer verwendet<sup>52</sup>. Fibrinderivate unterschiedlicher Zusammensetzung wurden auch schon als Trägermaterial für chondrogene Zellen<sup>114,115</sup> oder als zellfreie Biomatrix in Verbindung mit Wachstumsfaktoren für die Regeneration von osteochondralen Defekten im Tierversuch verwendet<sup>116</sup>. Nicht modifizierter, kommerziell erhältlicher Fibrinkleber hat sich dabei als wenig geeignet erwiesen<sup>3,113</sup>.

Des Weiteren wird Fibrin zur Adhäsionsverbesserung von Zellen bei der Beschichtung von Biomaterialien oder zur Verbindung von kombinierten Biomatrix-Konstrukten eingesetzt<sup>75</sup>.

Auch werden trägergekoppelte Chondrocytentransplantate häufig mit Hilfe von Fibrinkleber im Defektareal fixiert<sup>60,63</sup>. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass plane Knorpelscheiben mit Fibrinkleber allein nicht stabil verbunden werden können<sup>117</sup> und dass der Kontakt von Chondrocyten zu Fibrin auch zum Knorpelabbau führen kann<sup>118</sup>.

Ferner ist aufgrund der unphysiologischen Konzentration und der hohen Proteindichte der Fibrinkleber die Invasion von Zellen in seine Strukturen erschwert (Abbildung 10D). In eigenen tierexperimentellen Untersuchungen konnten wir eine hemmende Wirkung von Fibrinkleber auf die Knorpelbildung feststellen (Abbildung 11). Die Verwendung

von Fibrinkleber zur Fixierung zellaugmentierter Biomaterialien in vivo ist daher nicht ohne Risiko<sup>60</sup>.

## 2.1.5 Chitosan

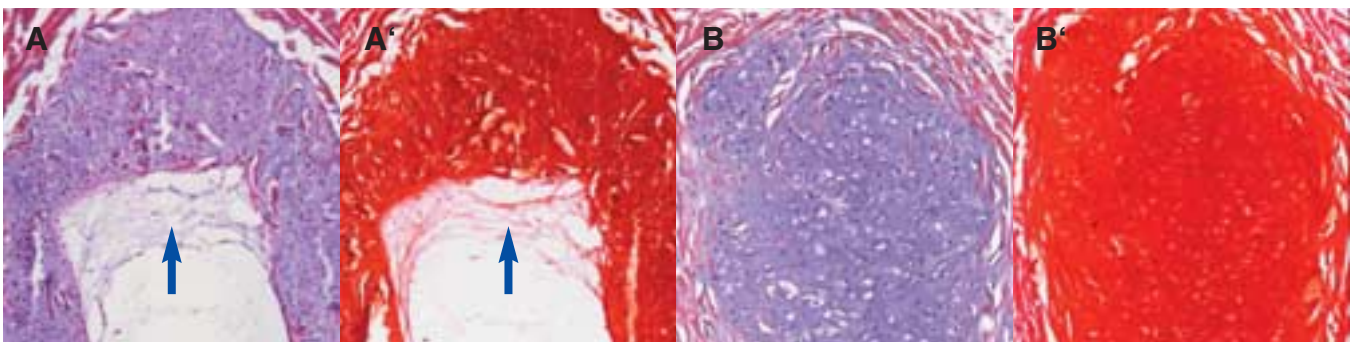
Chitosan ist das auf der Erde am zweithäufigsten vorkommende Polymer natürlicher Herkunft und wird aus Chitin gewonnen, einem Stoff, der in den Außenskeletten von Schalentieren, wie Krebsen und Krabben, enthalten ist<sup>119,120</sup>. Das Copolymer besteht aus Glucosamin und N-Acetylglucosamin, das mit polyanionischem Chondrotinsulfat zu einem Hydrogel quervernetzt werden kann<sup>121,122</sup>. Chitosan gilt als biokompatibel mit ausgezeichneten Degradationseigenschaften in vivo<sup>120,123</sup>. Besonders seinen Hydrolyseprodukten werden antimikrobielle Eigenschaften zugeschrieben<sup>124,125</sup>. In verschiedenen In-vitro-Experimenten konnten günstige Einflüsse von Chitosan auf den Stoffwechsel von osteo- und chondrogenen Zellen unterschiedlicher Herkunft nachgewiesen werden<sup>120–122,126</sup>. Darüber hinaus kann es auch als Trägermaterial für Wachstumsfaktoren verwendet werden<sup>127</sup>.

Umfangreichere tierexperimentelle Daten mit Chitosan als Matrix für die Transplantation chondrogener Zellen liegen derzeit noch nicht vor. Es existieren jedoch bereits positive Erfahrungen mit dem Biopolymer zur postoperativen Adhäsionsprophylaxe in der Chirurgie<sup>128</sup>. Die Summe der beschriebenen Eigenschaften macht Chitosan zu einem interessanten Werkstoff, der zukünftig sicherlich für das Tissue Engineering von Knorpel weitere Beachtung finden wird. Dies gilt insbesondere auch in Kombination mit anderen Biomaterialien, wie z.B. Gelatine<sup>129</sup> oder synthetischen Polymeren<sup>130,131</sup>.

## 2.2 Synthetisch hergestellte Biomaterialien

### 2.2.1 PLA/PGA-Polymere

Die in der Vergangenheit als Einzelsubstanz oder in Kombination wohl am häufigsten benutzten Vertreter der synthetischen Polymere für das Tissue Engineering von Knorpel sind Verbindungen auf Basis der Milch- (polylactic acid, PLA) oder Glykolsäure (polyglycolic acid, PGA)<sup>132</sup>. Ihr wesentlicher Vorteil ist neben der nicht tierischen Herkunft der Rohmaterialien die höhere Primärstabilität, die sich durch die Wahl der monomeren Untereinheiten des Polymers, den Grad der Quervernetzung, die Faserstärke und Faserverknüpfung variieren lässt<sup>60,132</sup>. Im Vergleich zu den bereits aufgeführten Biomaterialien besitzen sie daher deutlich bessere biomechanische Eigenschaften. Durch entsprechende Modifikationen lassen sich aus den Polymeren fibrilläre Maschengewebe oder auch schwammartige Strukturen herstellen<sup>60</sup>.

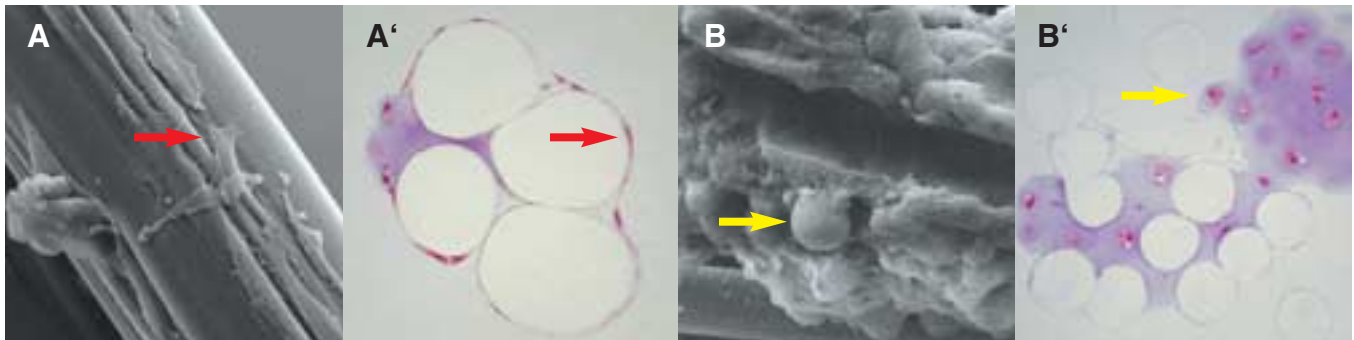


**Abbildung 11:**

Humane artikuläre Chondrocyten wurden auf eine Kollagenmembran ausgesät und mit Fibrinkleber überschichtet. Die Membran wurde mit der zellbeladenen Seite nach innen gefaltet und anschließend in die immundefiziente Maus implantiert. Im Bereich des Fibrinklebers (A) konnte nach 8 Wochen Standzeit des Implantats in der SCID-Maus keine Knorpelbildung beobachtet werden (A, A'). In der Kontrolle ohne Fibrinkleber (B, B') auch im Zentrum des Zell-Träger-Konstrukts Bildung von Knorpelgewebe (A, B: Hematoxylin-Eosin-Färbung; A', B': Safranin-O-Färbung).

Neben der Bedeutung für die biomechanischen Eigenschaften ist ihre Zusammensetzung und Materialarchitektur auch von zellbiologischer Relevanz<sup>133</sup>. Nach Besiedelung mit

verfügbaren PGA/PLA-Polymere als Trägermaterial für die biologische Knorpelrekonstruktion beim Menschen nicht empfehlen<sup>3,60</sup>.



**Abbildung 12:**

Fibroblasten- (→ A, A') und chondrocytentypische (→ B, B') Zellmorphologie von artikulären Knorpelzellen kultiviert in PLDLA-Trägern mit unterschiedlichem Faserdurchmesser (A, B: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme; A', B': Hematoxylin-Eosin-Färbung). Unsere vorläufigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Trägerarchitektur wesentlich zur Ausbildung des chondrogenen Phänotyps beiträgt.

Knorpelzellen wurden in den von uns untersuchten Trägermaterialien aus PLDLA sowohl chondrocytentypische als auch fibroblastenähnliche Zellformationen gefunden (Abbildung 12). Wir prüfen im Moment, ob der Erhalt des chondrogenen Phänotyps durch Optimierung der Trägergeometrie günstig beeinflusst werden kann.

Abgesehen von der relativ raschen Dedifferenzierung von Chondrocyten und der geringen Zelladhäsion auf den Fasern dieser Polymere, tritt zudem in vitro ein erheblicher Diffusionsverlust von de novo synthetisierten Matrixmolekülen in das Kulturmedium ein<sup>134</sup>. Zur Verbesserung der Ergebnisse werden Trägermaterialien aus PLA/PGA mittlerweile daher häufig mit anderen Biomaterialien (wie z.B. Fibrinkleber, Chitosan, Kollagen, Alginate, etc.) kombiniert<sup>91,130,131,135</sup>.

Die unterschiedlichen chemischen und geometrischen Varianten der beiden Polymere wurden in den letzten Jahren in einer Vielzahl von Studien mit Knorpelzellen<sup>134,136</sup>, Periost<sup>137,138</sup> oder mesenchymalen Stammzellen<sup>139</sup> besiedelt, um mit verschiedenen Zelldichten, Kulturbedingungen (z.B. statische Kultursysteme, Perfusionsreaktoren), Wachstums- und Differenzierungsfaktoren, mechanischen Einflüssen und anderen Stimuli ein bioartifizielles Knorpelkonstrukt in vitro aufzubauen<sup>2,140,141</sup>.

Trotz zum Teil beeindruckender Resultate konnte ihre Überlegenheit als Trägermaterial für die Transplantation chondrogenen Zellen im Vergleich zu anderen Biomaterialien im In-vivo-Versuch jedoch noch nicht gezeigt werden. In einer vergleichenden tierexperimentellen Studie zu unterschiedlichen Matrices für die Chondrocytentransplantation waren die histologischen Ergebnisse mit zwei verschiedenen Polymervliesen (ein Vlies aus PLLA sowie ein Kompositmaterial aus Polyglactin und Polydioxanon) sogar schlechter als mit lyophilisierter Dura<sup>142</sup>.

Ferner ist zu berücksichtigen, dass bei der Resorption von PGA/PLA saure Valenzen entstehen, die zu einer Erniedrigung des lokalen pH-Werts führen<sup>60,75</sup>. Darüber hinaus können Ihre Degradationsprodukte zytotoxisch wirken<sup>133</sup>. Im Tierversuch wurden inflammatorische Prozesse mit Fremdkörperreaktionen beobachtet<sup>132,133</sup>. Beide Polymerformen gelten daher als Materialien mit tendenziell geringer Biokompatibilität und unbefriedigenden gewebsintegrativen Eigenschaften, weshalb manche Autoren die momentan

## 2.2.2 Weitere synthetische Materialien

Für die biologische Knorpelrekonstruktion wurde auch schon mit anderen synthetischen Materialien, wie Polyurethan<sup>143</sup>, polybutyrischen Säuren<sup>144</sup>, Polyethylenterephthalat (Dacron)<sup>145,146</sup>, Polytetrafluorethylen (Teflon)<sup>146,147</sup> und Karbonfasern<sup>148</sup> experimentiert. Letztere finden bereits seit mehreren Jahren Anwendung in der Gelenkchirurgie<sup>149,150</sup>. Aufgrund der bisher meist enttäuschenden Ergebnisse aus Tierversuchen und der im Vergleich zu anderen Materialien eher als gering einzuschätzenden Biokompatibilität oder Degradierbarkeit in vivo haben sie jedoch erst von wenigen Arbeitsgruppen Beachtung für das Tissue Engineering von Gelenkknorpel gefunden<sup>3</sup>.

Ein wesentlicher Vorteil bestimmter synthetischer Verbindungen ist ihre Fähigkeit, unterschiedliche Strukturen auszubilden. So lassen sich z.B. aus Derivaten des Polybutylenterephthalats flüssige Formen, Microsphaeren, fibrilläre Maschennetze oder schwammartige Strukturen mit variabler Porosität und Oberflächenstruktur herstellen<sup>151-153</sup>. Für diese potentiellen Biomaterialien existieren noch wenige In-vivo Daten, von denen manche allerdings vielversprechend aussehen<sup>154</sup>.

Neben den bereits aufgezählten Materialien befindet sich derzeit eine Reihe weiterer synthetischer Matrices in Entwicklung. Hierzu gehören auch verschiedene Hydrogele<sup>155-158</sup>, die zumindest in vitro den chondrogenen Phänotyp der Zellen, die knorpeltypische Matrixsynthese mit prominenter Kollagen-Typ-II-Produktion und eine dreidimensionale Struktur des besiedelten Hydrogels erhalten können. Komposite aus Peptid-Hydrogelen und Chondrocyten entwickeln bei geeigneter Mischung histologische Strukturen, die dem hyalinen Knorpel recht nahe kommen<sup>157</sup>.

In ersten tierexperimentellen Versuchen konnten vielversprechende Ergebnisse erzielt werden<sup>159</sup>. Aber auch für diese Materialien wurde teilweise eine noch nicht zufriedenstellende Biokompatibilität beschrieben, weshalb sie weiterer Optimierung bedürfen<sup>3</sup>.

## 2.2.3 Keramische Biomaterialien und biphasische Matrixkonstrukte

Aus biogenen oder synthetisch gewonnenen mineralischen Werkstoffen, wie Hydroxylapatit oder Trikalziumphosphat, lassen sich Träger mit unterschiedlicher Dichte und Porosität

herstellen. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Chondrocyten auf diesen Keramiken wachsen und sie teilweise auch abbauen können<sup>160–163</sup>.

Um ein biphasisches Trägermaterial herzustellen, wurden die mineralischen Träger auch schon mit anderen Biomaterialien kombiniert. So wurden z.B. für eine tierexperimentelle Studie Chondrocyten in Fibrinkleber auf Hydroxylapatit geladen und in osteochondrale Defekte der Ziege implantiert. Die Ergebnisse waren enttäuschend. Nach einem Jahr fand sich fibrotisches Narbengewebe, bei schlechtem knöchernen Remodeling und insuffizienter Regeneratstabilität. Nach Ansicht der Autoren der Studie sind die schlechten Ergebnisse vor allem durch die unzureichende Fixierbarkeit der Hydroxylapatit-Implantate im Defektlager begründet<sup>164</sup>.

Andererseits könnten Trägermaterialien, bei denen unphysiologische Konzentrationen an Kalzium oder Phosphat freigesetzt werden, für die biologische Rekonstruktion von Knorpelschäden grundsätzlich wenig geeignet sein.

Hohe extrazelluläre Kalziumkonzentrationen können zumindest in vitro einen hypertrophen Phänotyp induzieren<sup>165</sup> und insbesondere in Verbindung mit Phosphat Apoptose in Knorpelzellen auslösen<sup>166,167</sup>, ein Mechanismus des zellulären Suizids, der möglicherweise auch bei der Progression einer Osteoarthritis während der Kalzifizierung der Knorpelmatrix in vivo von Bedeutung ist<sup>168</sup>.

Neben den beschriebenen Keramiken wird auch mit Hilfe anderer Biomaterialien versucht, biphasische Zellträger herzustellen<sup>169,170</sup>.

Derartige Konstrukte können auf einer Seite mit osteo- und auf der anderen Seite mit chondrogenen Zellen besiedelt und in einem Bioreaktor mit einem für den Zelltyp optimierten Medium inkubiert werden. Durch konstante oder variable Druckapplikation kann die Reifung der Knochen- und Knorpelphase günstig beeinflusst werden.

Hierdurch erhofft man, dass bereits bei der Implantation eine höhere Stabilität des in vitro generierten Knorpels erreicht wird und dass mit einem solchen Transplantat auch größere osteochondrale Defekte in Zukunft biologisch rekonstruiert werden können<sup>60,75</sup>. Auch wird derzeit versucht, in den osteogenen Anteil kapilläre Trägerstrukturen, angiogene Faktoren und/oder gefäßähnliche Formationen aus Endothelzellen zu integrieren, um in vivo die Versorgung des Implantats zu verbessern bzw. den Gefäßanschluss zu beschleunigen<sup>60,171,172</sup>. Das operative Behandlungsprinzip der vitalisierten biphasischen Konstrukte entspricht dabei weitgehend der Osteochondral-Transplantation<sup>60</sup>.

### 3. Zusammenfassung

Nachdem sich die Wachstumsfugen geschlossen haben, lässt sich mit zunehmender Größe klinisch symptomatischer Knorpelschäden des Kniegelenks, z.B. in Folge eines Traumas oder einer Osteochondrosis dissecans, ein erhöhtes Arthroserisiko im Spontanverlauf beobachten. Um der schicksalhaften Entstehung einer altersvorausweisenden Arthrose vorzubeugen, sollten solche Knorpelschäden möglichst frühzeitig biologisch rekonstruiert werden. Erste Langzeitresultate und die 2- bis 5-Jahresergebnisse prospektiv randomisierter Studien deuten darauf hin, dass die autologe Chondrocytentransplantation vor allem bei größeren Knorpelschäden anderen Verfahren mit biologisch rekonstruktiver Zielsetzung signifikant überlegen ist.

Ein genereller Nachteil der konventionellen ACT ist jedoch die zeitaufwändige Aufnahme des Periostlappens über den zuvor präparierten Knorpeldefekt mit der Gefahr der frühzeitigen Periostabscherung.

Darüber hinaus ist die für die Aufnahme erforderliche, oft langstreckige Arthrotomie mit erheblichen postoperativen Beschwerden verbunden.

Zur Lösung dieses Problems werden momentan unterschiedliche Biomaterialien natürlicher oder synthetischer Herkunft in vitro und in vivo untersucht, um durch eine trägergekoppelte Form eine minimalinvasive Chondrocytentransplantation zu ermöglichen. Die derzeit bekannten synthetischen Trägermaterialien besitzen hierfür entweder eine unzureichende Biokompatibilität oder können das Differenzierungsniveau chondrogener Zellen nicht ausreichend stabilisieren. Ein chondrocytentypischer Phänotyp hat sich im Tierversuch für eine biologisch hochwertige Knorpelrekonstruktion jedoch als besonders wichtig erwiesen. Veresterte Hyaluronsäurematrices können, wie Alginat und Agarose, den Phänotyp chondrogener Zellen positiv beeinflussen, sind andererseits aufgrund ihrer biomechanischen Eigenschaften aber wenig für eine Knorpelrekonstruktion ohne erhaltenes Containment geeignet. Letzteres gilt auch für Matrices aus Fibrin oder für kollagene Gele. Trotz guter Ergebnisse in vitro werden Alginat und Agarose wegen ihrer schlechten Degradierbarkeit in vivo und ihrer geringen Biokompatibilität im Moment noch nicht als Trägermaterial für eine Chondrocytentransplantation beim Menschen empfohlen. Methoden zur Verbesserung der Verträglichkeit von Alginat werden derzeit entwickelt. Chitosan-basierte Biomaterialien besitzen eine Reihe interessanter Eigenschaften, müssen sich im Tierversuch für die Transplantation chondrogener Zellen aber erst noch bewähren. Mit keramischen Werkstoffen aus Hydroxylapatit oder Trikalziumphosphat können biphasische Zell-Träger-Konstrukte hergestellt werden. Die Ergebnisse einer tierexperimentellen Studie zur biologischen Rekonstruktion osteochondraler Defekte mit Hilfe eines Compositegrafts aus Fibrin, Chondrocyten und Hydroxylapatit waren jedoch enttäuschend.

Unsere eigene Arbeitsgruppe arbeitet mit einem neuartigen Kollagenschwamm, der eine interkonektierende Porenstruktur mit optimierter Porengröße besitzt. Durch den Zusatz weiterer physiologischer Matrixkomponenten in definierter Qualität und Konzentration kann der Phänotyp eingesäeter Chondrocyten im Kollagenschwamm positiv beeinflusst werden. Mit diesem Trägermaterial konnten wir – unter Verwendung von humanen artikulären Chondrocyten mit erhaltenem Expressionsprofil für knorpelrelevante Marker-gene – die Regeneration eines qualitativ hochwertigen, hyalinartigen Knorpels im Tierversuch nachweisen.

Nach Abschluss und Auswertung einer laufenden tierexperimentellen Studie zur weiteren Verfahrensoptimierung werden wir im Herbst diesen Jahres für die von den Fachgesellschaften für die ACT empfohlenen Indikationen mit einer klinischen Multicenterstudie beginnen. Mit Hilfe dieses neuartigen Verfahrens ist es sogar möglich, auch Knorpeldefekte ohne erhaltenes Containment minimalinvasiv mit einer ACT zu versorgen. Aufgrund unserer bisherigen Ergebnisse und Erfahrungen mit der konventionellen ACT und unterschiedlichen Biomaterialien muss jedoch auch in Zukunft jedes patientenindividuell hergestellte Zelltransplantat und jede Trägercharge vor der klinischen Anwendung einer validierten Qualitätsprüfung unterzogen werden.

## 4. Ausblick

Trotz erheblicher Entwicklungsfortschritte erfüllen die momentan zur Verfügung stehenden Matrices zur biologischen Rekonstruktion artikulärer Knorpelschäden noch nicht alle an sie gestellten Anforderungen. Dies gilt insbesondere für ihre Verwendung als Trägermaterial für die Transplantation chondrogener Zellen zur Behandlung degenerativer Knorpelschäden bzw. komplexer osteochondraler Defekte<sup>60</sup>.

Um die begrenzten Eigenschaften einzelner Biomaterialien zu kompensieren, werden derzeit bestehende Materialien chemisch modifiziert, neue entwickelt und unterschiedliche Biomaterialien miteinander kombiniert<sup>173,174</sup>. Dadurch können gewünschte Materialeigenschaften hervorgehoben und unerwünschte minimiert werden<sup>3</sup>.

Neben der Beschaffenheit der extrazellulären Matrix<sup>73,175</sup>, dem Sauerstoffpartialdruck<sup>176</sup>, einiger Elektrolyte<sup>165–168,177</sup>, genetischen<sup>178,179</sup>, altersabhängigen<sup>180–183</sup>, biomechanischen<sup>184–186</sup> und weiteren Aspekten<sup>187–189</sup>, beeinflussen auch eine Reihe verschiedener Wachstumsfaktoren den Stoffwechsel und das Regenerationsvermögen potentiell chondrogener Zellen<sup>190–192</sup>.

Manche dieser Faktoren stimulieren die Proliferation der Zellen, andere den chondrogenen Phänotyp und die Synthese knorpeltypischer Matrixkomponenten mit deren extrazellulärer Anreicherung<sup>190–197</sup>.

Darüber hinaus können bestimmte Mediatoren die destruktive Wirkung proinflammatorisch wirkender Botenstoffe wirkungsvoll antagonisieren<sup>198–203</sup>, die in vivo bei der Entstehung und Progredienz degenerativer Knorpelschäden eine zentrale Rolle spielen<sup>14,19,199</sup>.

Ferner kann auch der gezielte Einsatz antiangiogener Substanzen von Vorteil sein<sup>204</sup>, um in vivo die Verknöcherung eines in vitro hergestellten chondrogenen Implantats zu verhindern (functional barrier principle).

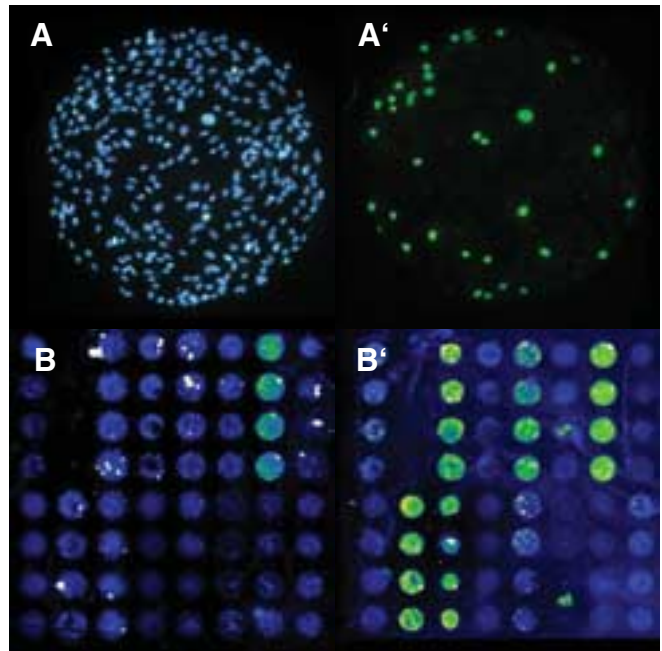
Durch die zusätzliche Anwendung derartiger Wirk- und Botenstoffe, eventuell in Kombination mit mesenchymalen Stammzellen<sup>205,206</sup> und gentechnischen Verfahren<sup>207–211</sup> sowie verbesserten Zellkulturmethoden<sup>141,212,213</sup>, ist es denkbar, dass bestehende Limitationen überwunden und künftig auch Knorpelschäden in einem primär kritischen Gelenkmilieu und bei älteren Patienten biologisch rekonstruiert werden können<sup>214–216</sup>.

Wie bereits angedeutet, entfalten manche der differenzierungsfördernden Faktoren ihre optimale Wirkung jedoch erst in Zusammenhang mit geeigneten Bindungsproteinen und extrazellulären Matrixmolekülen<sup>71,217–219</sup>. Andererseits können solche Mediatoren durch unkontrollierte Aktivität unerwünschte Nebeneffekte<sup>220</sup>, wie z.B. die Entstehung von Osteophyten, im Gelenk induzieren<sup>194,221</sup>. Auch hier muss das verwendete Trägermaterial regulierend eingreifen, um die Wirkung der Faktoren durch Bindung und räumlich sowie zeitlich limitierte Bioverfügbarkeit auf das unmittelbare Umfeld des zu rekonstruierenden Knorpelschadens zu begrenzen. Biomaterialien, die eine derart kontrollierte Wirkstofffreisetzung ermöglichen sollen, befinden sich in Entwicklung<sup>222–225</sup>.

Unsere eigene Arbeitsgruppe arbeitet für die Optimierung von Biomaterialien mit einem neuartigen Analyseverfahren, das vom Verbundpartner NMI entwickelt wurde, dem sogenannten **Multiple Substrate Array (MSA™)**. Mit dieser Methode kann eine Vielzahl von natürlichen und/oder synthetischen Biomaterialien, deren chemische Modifikationen und Mischungsverhältnisse, Wachstumsfaktoren und Drug-

Release-Systeme oder auch gentechnische Verfahren hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Stoffwechsel unterschiedlicher Zellsysteme untersucht werden.

Die Auswertung der Versuche erfolgt automatisiert unter Nutzung moderner Bildverarbeitungsprogramme innerhalb kürzester Zeit (Abbildung 13).



**Abbildung 13:**

Bestimmung der Gesamtzellzahl (A) und des Anteils proliferierender Zellen (A') auf dem Substratspot eines Zellchips. Immunhistologischer Nachweis der Kollagen-Typ-II-Ablage von Chondrocyten in unterschiedlichen Substratspots nach 4 (B) und 48 Stunden (B') Zellinkubation (Primärantikörper anti Kollagen-Typ-II, Sekundärantikörper Cy-3 markiert, verursacht grüne Fluoreszenz). Die Ergebnisauswertung erfolgt durch automatisierte Intensitätsmessung des Fluoreszenzsignals.

Die Ergebnisse der Analysen werden dann dazu verwendet, hochfunktionelle Biomaterialien für das Tissue Engineering verschiedener Gewebe, so auch von Knorpel und Knochen, zu entwickeln.

Da diese Trägermaterialien durch Einsatz unterschiedlicher Technologien, Methoden und Faktoren sogar auf Milieuveränderungen und entwicklungsabhängige Bedürfnisse des gewünschten Zell- bzw. Gewebetyps in vivo eingehen können, werden sie neuerdings auch als intelligente Biomaterialien oder „Smart-Biomaterials“ bezeichnet<sup>226–229</sup>.

Mit Hilfe dieser neuen Generation von Biomaterialien soll es in Zukunft möglich werden, auch fortgeschrittene Knorpelschäden biologisch zu rekonstruieren. Sollte dies gelingen, wird von vielen Fachleuten ein Paradigmenwechsel in der operativen Behandlung degenerativer Knorpelschäden erwartet.



STIFTUNG ZUR FÖRDERUNG  
DER ARTHROSKOPIE  
Postfach 29  
D-78501 Tuttlingen  
Telefon (074 61) 7 74 96  
Telefax (074 61) 85-26 75