

고정이 관절연골에 미치는 영향에 대한 연구

대구대학교 재활과학대학원 재활과학과 물리치료전공

강종호

대구대학교 재활과학대학 물리치료학과 신경재생실

남기원

대구대학교 대학원 재활과학과 물리치료전공

구현모, 천송희

대구대학교 물리치료학과

김진상

The Effects of Immobilization on the Articular Cartilage

Kang Jong-HO, P.T., C.P.O.

Major in Physical Therapy, Dept. of Rehabilitation Science
Graduate School of Rehabilitation Science, Daegu University

Nam, Ki-Won, P.T., Ph.D.

Lab. of Nerve regeneration, Dept. of Physical Therapy
College of Rehabilitation Science, Daegu University

Koo, Hyun-Mo, P.T., M.S., Cheon, Song-Hee, P.T., C.P.O.

Major in Physical Therapy, Dept. of Rehabilitation Science
Graduate School, Daegu University

Kim, Jin-Sang, D.V.M., Ph.D.

Department of Physical Therapy, College of Rehabilitation Science
Daegu University

<Abstract>

The purpose of this paper is to review changes in articular cartilage properties from the joint immobilization. Joint immobilization is accompanied not only by many disorders including rheumatologic disorders, degenerative disorders, trauma and fracture but treatment for disorders. Articular cartilage are sensitive to mechanical events. Immobilization is associated with cartilage degradation that may cause joint pain and reduced range of motion. An understanding of the effects of immobilization on the articular cartilage will help to plan of physical therapy program

1. 서론

가동관절을 구성하는 연골은 얇고(1-6mm), 치밀한 반투명성 결합조직인 유리관절연골(hyaline articular cartilage)이다. 관절연골은 다른 조직에 비해 세포밀도가 매우 낮고 세포외기질(extracellular matrix)이 매우 많은 조직이며 또한 생리학적으로 혈관, 림프관 그리고 신경지배로부터 고립되어 있는 조직이다(고정식 등, 2000).

이 관절연골은 일생동안 기능적 문제를 일으키지 않고 큰 부하환경에도 잘 견딜 수 있도록 특수화되어 있는 조직이다. 즉, 관절연골은 관절에 가해지는 충격을 흡수하고 역학적 스트레스를 분산시켜 관절 접촉면의 스트레스를 감소시키고 마찰과 마모를 최소화한 상태에서 부드러운 관절운동이 일어날 수 있도록 해준다(Margareta 등, 2001; Johnston 등, 1997).

관절연골이 가지고 있는 고유의 역학적, 생화학적 특성과 건강한 연골기능을 유지하기 위해서는 정상적인 관절부하나 관절가동운동과 같은 역학적 자극이 필요하다(Vanwanseele 등, 2002; LeRoux 등, 2001).

그러나 정상적으로 제공되는 역학적 부하나 관절가동운동이 감소되거나 제거되면 골관절염과 비슷한 형태의 연골퇴행성 변화 및 파괴적 변화가 발생하게 된다(LeRoux 등, 2001; Shevtsov, 1995).

이러한 연골의 퇴행성 변화는 통증 유발, 관절가동범위감소, 기능감소의 공통적인 원인으로 알려져 있다(Vanwanselle, 등 2002).

가동관절에 역학적 자극이 제거되는 환경에는 외상(Wolfgang 등, 2003), 퇴행성질환(Colditz, 2000), 류마티스질환(Haugeberg 등, 2003; Ogita 등, 1992) 신경근질환(Meythaler, 1997; Dines 등, 1995), 관절구축등이 있다. 그러나 목발사용(Mullis 등, 2000), 석고고정, Ilizarov 고정, 강선고정등 병리적 상태를 치료하고 중재하기 위한 절차에 의해서도 역학적 자극이 감소되거나 제거될 수 있다(Kazunori Yasuda 등, 1999).

물리치료 영역에서 위와 같은 치료적 중재로서의 고정요법들을 자주 접하고 있는바 고정이 관절을 구성하고 있는 연골조직에 미치는 영향을 고찰하여 물리치료 프로그램 수립에 도움을 주고자 한다.

2. 관절연골의 구조

가동관절을 구성하고있는 유리연골은 조직의 깊이에 따라 다른 형태로 구성되어 있는데, 연골 조직의 깊이에 따라 가장 바깥쪽의 층인 Superficial tangential zone을 시작으로 내측으로 Middle(Transitional) zone, Deep(Radial) zone, Calcified zone의 네 가지 영역으로 구분하고 있다(Clark 등, 1971; Mow 등, 1974; Newman 등, 1998).

연골에서 가장 얇은 층(10-20%)인 Superficial tangential zone(STZ)은 관절표면과 나란히 배열된 연속적이지 않고 매우 짧은 길이의 많은 교원질섬유를 함유하고있으며 연골세포도 역시 관절면과 나란하게 납작하게 배열되어 있다. Middle zone은 가장 두꺼운 층(40-60%)으로 교원질섬유가 불규칙한 십자형태로 배열되어 있으며 연골세포는 둥근 모양으로 불규칙하게 배열하고 있다. Deep zone은 두 번째로 두꺼운 층(30%)으로 교원질섬유가 수직배열로 분포하고 있으며 수직으로 배열된 교원질섬유는 Bundle을 형성하여 조수표(tidemark)를 가로질러 Calcified zone으로 들어가 연골조직이 골기질에 부착되도록 해주고 있으며 연골세포는 조수표에 수직으로 기둥형태로 배열되고 있다. 나머지 층은 Calcified zone으로서 연골하골에서 관절연골로 전환되는 부위이다(Mankin 등, 1994; Van lent 등, 1990; Jurvelin 등, 1986; Paukkonen 등, 1986).

3. 관절연골 구성

관절연골은 세포외기질(extracellular matrix)내에 연골세포가 묻혀있는 형태로 기질성분은 많으나 세포성분이 적은 특수화된 조직형태를 이루고 있다(고성식 등, 2000).

연골세포의 세포외기질은 교원질섬유, 프로테오글리칸(proteoglycan)등과 같은 거대분자로 매우 복잡한 배열을 하고 있으며 이러한 물질들의 상호작용에 의하여 기질내에 적절한 양의 물을 함유하게된다. 또한 연골이 이방성, 점탄성, 팽윤성과 같은 독특한 역학적 성질을 가지도록 하여 관절에 가해지는 부하를 분산시켜 스트레스를 감소시키고 마찰과 마모가 적은 부드러운 운동이 일어나도록 해 준다(Rieppo 등, 2003; Cohen 등, 1998; Bruckner 등, 1994; Lohmander 등, 1988)

1) 연골세포

관절연골의 정상적인 기능은 이방성, 점탄성, 팽윤성과 같은 역학적 특성을 가지면서 스트레스를 감소시키고 적은 마찰, 마모와 함께 부드러운 관절운동이 일어나게 하는 것이다. 특히 관절연골의 기질은 일생동안 관절에서 주어지는 엄청난 양의 부하를 견딜 수 있도록 하는 중요한 구성요소인데, 이러한 기질을 합성하고 유지시키는데 중요한 역할을 하는 것이 바로 연골세포이다. 다시말 하면 연골세포와 기질사이에는 매우 밀접한 공생 관계가 이루어져 있다고 할 수 있는데, 연골세포가 기질 합성을 담당하고 있지만 연골기질도 역학적 자극의 전달자로서 연골세포의 기능에 직접적인 영향을 미칠 수 있다. 연골조직내 화학적 변화나 역학적 자극의 변화가 일어나면 세포의 합성활동기능을 변화시키게 된다. 또한 연골조직내의 손상도 연골세포에 직접적인 영양적 영향을 통해 합성활동기능이 변하게 된다(Newman 1998; Buckwalter 등, 1983, 1988, 1992, 1994,

1997a, 1997b)

미성숙 동물에서 볼 때 연골세포는 빠르게 증식하고 재빨리 분화하며 높은 기질 합성율을 보여준다. 그러나 일단 성숙하게되면 연골세포의 처리능력은 느려지기 시작하고 세포의 수도 감소하게된다. 게다가 잘 분화하지도 않는다(Buckwalter 등, 1988, 1997a; Stockwell RA, 1967).

2) Water

물은 관절연골에서 가장 풍부한 구성성분으로서 연골 습중량의 60-80%를 차지하고 있다(Buckwalter, 1988, 1997a, Ratcliffe 등, 1994). 물의 대부분은 관절연골의 표면에 분포하고 있으며 연골의 심부로 갈수록 그 분포는 줄어든다(Liphitz 등, 1976; Maroudas, 1979). 대부분의 물은 연골 내에서 자유롭게 이동할 수 있다(Buckwalter, 1997b).

교원질섬유(collagen)와 프로테오글리칸(proteoglycan), 물의 상호작용은 세포외기질의 조직화와 팽윤성에 중요한 역할을 담당하고 있다(Maroudas, 1968, 1975).

관절연골내 대부분의 물은 기질의 섬유질 사이공간에 존재하면서 관절에 가해지는 역학적 부하에 따라 이동하게 되는데 관절에 부하가 걸리게되면 70%의 물이 이동하게 된다(Gu 등, 1998; Maroudas 1979). 이러한 물의 이동은 관절의 윤활, 기계적 거동 특성을 조절하는데 중요하다(Ateshian 등, 1997, 1998; Hlavacek, 1995; Hou 등, 1992). 또한 물은 연골 특성을 유지할 뿐만 아니라 영양분 확산을 담당하고 있다(Newman, 1998). 즉, 관절연골의 액체 성분인 물은 무혈관성 조직인 연골 건강 유지에 매우 중요한 매개체라 할 수 있는데 이 액체성분의 물에서 가스, 영양분, 노폐물 등의 이동을 가능하게 해준다(Bollet, 1965; Maroudas 1975, 1979).

3) Collagen

교원질섬유는 인체에서 가장 풍부한 단백질이며(Bateman 등, 1996; Eyre, 1980), 관절연골의 구조를 만들어준다(Clark, 1985; Clarke, 1971). 이 교원질은 높은 인장강도를 가지고 있는 구성요소로서(Bateman 등, 1996) 뼈나 각막, 피부, 반월판, 추간판, 건 등에는 1형 교원질이 주로 분포하나 관절연골에서는 90-95%가 2형 교원질로 구성되어 있다(Buckwalter 등, 1998; Buckwalter 등, 1997b). 이 외에도 소량의 5형, 6형, 9형, 11형의 교원질섬유가 관절연골에 포함되어 있다(Margareta 등, 2001).

교원질섬유의 가장 중요한 기계적 특성은 인장강성과 인장강도를 가지고 있다는 것이다. 그러나 교원질섬유는 압축력에는 약한 특성을 가지고 있다(Margareta 등, 2001). 이 교

원질은 프로테오글리칸, 물과 상호작용 하여 수화된 기질상태를 촉진하고 유지시켜 준다 (Newman, 1998).

4) Proteoglycan

프로테오글리칸은 하나의 중심단백질(core protein)에 여러 개의 황산화 글리코스아미노글라이칸(sulfated glycosaminoglycans)이 연결되어 있는 단량체(monomer) 또는 연결단백질(link protein)을 통해 하이알루론산 필라멘트(hyaluronic acid filaments)에 부착된 집합체(aggregate)로 존재한다(Buckwalter 등, 1997b, 1994).

글리코스아미노글라이칸 사슬은 많은 수의 음전하를 가지므로 서 친수성 특성과 반발특성을 가지게 된다(Buckwalter 등, 1988).

용질 속에 있는 프로테오글리칸은 원래 연골의 부피보다 많은 부피를 차지한다. 그러므로 유리연골내의 프로테오글리칸은 반드시 교원질섬유에 의해서 압축된 상태로 부분적으로 수화되어 있어야 한다(Buckwalter 등, 1988). 연골의 압축강성과 압축에 대한 저항은 물과 조직에 함유된 친수성 분자인 프로테오글리칸에 의해서 발생된다. 만약 교원질섬유의 손상이 발생하게되면 프로테오글리칸이 팽창하여 물을 흡수하게되는데 이로 인해 연골의 기질이 팽창하게 된다.

4. 연골의 생역학적 특성

관절연골은 2상 구조이다. 첫 번째 상은 유체상(fluid phase)으로 물과 전해질(electrolyte)로 구성되어 있으며 두 번째 상은 고체상(solid phase)으로 교원질섬유와 프로테오글리칸 그리고 기타 당단백질들로 구성되어 있다(Mow 등, 1984, 1992).

압축부하가 적용되면 교원질-프로테오글리칸 기질에서 간질액이 빠져나오게 되며 부하가 제거되면 다시 조직 속으로 물이 돌아가게 되는데, 관절연골은 투과성이 낮은 조직으로서 부하가 주어졌을 때 물이 기질에서 재빨리 유출되지 못하게되어 있다. 다시말 하면 연골의 유체상이 충격 및 과도한 부하로부터 고체상을 보호할 수 있도록 해준다는 것이다. 초기에 적용되는 정수압적 부하의 75%까지는 유체상에서 감당하게되고 이후 조직액 유출이 멈추게되면 고체상에서 부하를 감당하게 된다(Mow 등, 1992, 1998)

5. 고정이 관절연골에 미치는 영향

연골조직의 세포외기질은 연골세포에 의해 생성되기도 하지만 연골에 가해지는 역학적 부하의 전달도 담당하고 있다. 정상적 범위의 역학적 부하들은 연골에 역학-전기화학적

자극을 생성시켜 건강한 관절연골 조직 및 기능을 유지하도록 해준다. 그러나 외상이나 질병, 고정과 같이 역학적 자극에 변화를 일으키게 되면 연골조직의 비정상적인 리모델링이 발생하게 된다(Margareta, 2000). 바꾸어 말하면 관절에 가해지는 부하와 같은 역학적 자극이 연골 대사에 영향을 미치는 주요소로서 정상적인 조직학적, 물리학적·생화학적 특성을 유지하기 위해서는 적절한 관절부하와 관절운동과 같은 역학적 자극을 필요로 한다는 것이다(Daniel 등, 2003; Helminen 등, 1987; Moskowitz, 1992; Buckwalter 등, 1988; Johnston 등, 1997)

그러나 고정과 같이 역학적 자극을 제거되는 환경은 연골의 생합성기능, 이화작용등에 영향을 미쳐 연골의 구조와 구성 및 기능에 변화를 일으키게 된다(Wong M 등, 2003). Trudel 등(2003)은 117마리의 흰쥐 관절 고정 모델을 통해 고정이 관절연골의 불규칙성을 평가하였는데, 고정을 실시한 실험군은 고정을 실시하지 않은 대조군에 비해 2주군에서 $5.3 \pm 0.6\%$, 4주군 $10.5 \pm 1.4\%$, 8주군 $12.0 \pm 1.8\%$, 16주 $13.7 \pm 2.0\%$, 32주 $13.8 \pm 1.4\%$ 으로 불규칙성이 증가하고 고정 후 곧바로 불규칙성이 증가하여 8주에 이르러 최고조에 이른다고 보고하였다.

Jurvenlin 등(1986)은 성견의 슬관절을 11주 동안 고정한 후 대퇴골과 경골의 관절연골의 두께를 조사한 결과 고정을 실시하지 않은 대조군에 비해 평균 9%의 연골 두께 감소가 생겼다고 보고하였다. Haapala 등(1999)은 성견 슬관절 고정 후 대조군에 비해 연골의 두께가 20% 가량 감소되었다고 보고하였으며 O'Connor(1997)가 석고고정은 체중부하를 제거시키는 효과를 가지고 있으며 이로 인하여 체중부하 지점의 연골두께를 감소시키며 관절연골의 감소는 관절운동제한과 밀접한 관계가 있다고 하였다. Gu 등(1997)은 고정이 연골세포의 기능적 활동을 감소 및 분화를 감소시켜 연골조직을 점차적으로 퇴행시킨다고 보고하면서 역학적 부하의 제거는 관절연골의 수복(repair)활동을 저지시킨다고 하였으며 Diekstatt 등(1995)과 Gu 등(1997)은 장기간 고정이후의 연골에 대한 형태학적, 조직학적 연구를 통해서, 고정이 관절연골의 기질 구성과 질에 변화를 미쳐 관절연골의 퇴행을 촉진하여 관절연골의 정상적인 기능을 감소시킨다고 보고하였다.

관절 고정이 역학적 자극을 감소 또는 제거시키므로 서 세포외기질 구성요소에 미치는 영향에 대해서도 많은 연구가 이루어지고 있다(Palmoski 등, 1979; Tammi 등, 1983; Behrens 등, 1990; Setton 등, 1997; Saamanen 등, 1990). 관절고정이 관절연골의 물함량 증가 즉, 수화(hydration)를 증가시킨다는 보고는 Palmoski 등(1979, 1981), Tammi 등(1983), Kallio 등(1988)의 연구에서 보고되었다. 특히 Behrens 등(1990)은 성견의 슬관절을 6주 동안 고정한 실험군에서 고정을 실시하지 않은 대조군에 비해 물함량이 7%증가하고 Hexuronic acid가 23-28% 감소한다고 보고하였다.

또한 관절 고정이 프로테오글리칸 함량에 미치는 영향에 대해서도 많은 연구가 이루어졌는데, 고정은 프로테오글리칸 함량 및 합성을 감소시킨다고 보고되고 있다(Palmoski 등,

1979, 1981, 1980; Tammi 등, 1983; Caterson 등, 1978; Eronen 등, 1978; Kiviranta 등, 1987; Paukkonen 등, 1986; Saamanen 등, 1987; Jortikka 등, 1997; Richardson 등, 1993; Behrens 등, 1989; Videman 등 1976; Leroux 등, 2001). 특히 Saamanen 등(1990)은 성견의 11주 슬관절 90도 굴곡 고정시 고정을 실시하지 않은 대조군에 비해 프로테오글리칸 감소가 38-64%까지 증가한다고 보고하고 있다. 퇴행성관절염의 주요 병리적 기전인 교원질섬유 증가와 마찬가지로(Hollander 등, 1994; Dodge 등, 1989) 관절부하 감소도 교원질섬유의 합성 증가 및 함량 증가를 일으킨다고 보고되었다(Tammi 등, 1988; Videman 등, 1981; Saamanen 등, 1987).

또한 관절고정은 연골의 기계적 거동(mechanical behavior)을 변화시키게 되는데, Narmoneva 등(2002)은 4주간 고정이 관절연골의 팽윤성 유발 변형률(swelling-induced strains)을 증가시켜 역학적 기능이 감소한다고 보고하였고, Leroux 등(2001)은 성견의 슬관절을 90도 4주간 굴곡 고정 실시 후 관절연골의 전단율(shear moduli) 감소를 보고하였으며, Jurvelin 등(1986)은 11주간 부목 고정을 실시한 관절연골의 강성(stiffness)을 평가하였는데 시험부하에 대한 변형률이 42%증가하여 강성이 감소한다고 보고하였다. Silver 등(2001)은 교원질섬유의 길이 감소 및 프로테오글리칸의 함량감소가 관절연골의 퇴행성 변화를 말하는 것이며 이러한 변화는 관절연골의 탄성에너지 보존능력을 감소시키며 최대인장강도를 감소시킨다고 하였다.

이러한 결과들을 통해서 볼 때, 고정과 같이 관절운동의 제한이나 관절 부하를 제거 또는 감소시키는 환경이 주어지면 관절의 두께의 감소, 관절면의 불규칙성 증가, 물의 증가, 프로테오글리칸 합성능력 감소 및 함량감소, 콜라겐섬유의 증가와 같이 연골의 퇴행성 변화를 일으켜 팽윤성증가, 전단율 저하, 강성저하 등 역학적 특성변화를 이끌므로서 관절연골의 충격흡수 및 분산기능, 마찰감소 및 마모저항과 같은 고유의 기능을 감소시킬 수 있다.

6. 요약

관절연골은 우리의 일상생활중 또는 스포츠나 여가활동과 같이 다양한 활동중에 발생하는 역학적 부하를 조절하는 기능적 구성요소이다. 관절연골의 구성과 생화학적 구조 및 물리학적 특성간 사이의 상호작용은 적은 마찰과, 마모에 저항하는 성질, 충격의 흡수와 분산에 중요한 역할을 한다. 그러나 이 관절연골의 퇴행성 변화가 발생하게 되면 관절연골 자체의 기능장애 뿐만 아니라 관절의 다른 구성요소에도 손상을 축적시키게 되어 종국에는 관절 전체 구성요소의 장애와 기능적 수준의 감소로 이어간다. 관절연골의 퇴행을 일으키는 원인으로는 외상, 퇴행성질환, 류마티스질환 신경근질환, 관절구축등 여러 가지 질병으로 인하여 발생할 수 있다. 그러나 이러한 질병을 중재하고 치료하기 위하여

역학적 부하나 관절가동을 제한하는 고정도 연골의 생합성기능에 영향을 미쳐 연골의 퇴행성 변화를 촉진하게 된다.

건강한 기능을 수행하기 위해서는 적절한 관절부하와 관절운동을 통한 역학적 자극이 제공되어야 하며 물리치료영역에서 접하는 고정환자에 대한 적절한 역학적 자극 제공 방안이 마련되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

고정식 등 : 조직학 제 4판, 고문사, 2000.

Ateshian GA, Warden WH, Kim JJ, et al. : Finite deformation biphasic material properties of bovine articular cartilage from confined compression experiments. *J Biomechanics*, 3, 1157, 1997.

Bateman JF, Lamande SR, Ramshaw JAM : Collagen superfamily. *WD Comper, Extracellular Matrix*, 2, 2267, 1996.

Behrens F, EL Kraft and TR Oegema : Biochemical changes in articular cartilage after joint immobilization by casting and external fixation. *J Orthop Res*, 7, 335-343, 1989

Behrens F, Graft EL, Oegema TR. : Biochemical changes in articular cartilage after joint immobilization by casting and external fixation. *J Orthop Res*, 7, 335-343, 1989.

Behrens F, Kraft EL, Oegema TR Jr : Biochemical changes in articular cartilage after joint immobilization by casting or external fixation. *J Orthop Res*, 7(3), 335-43, 1989.

Behrens F, Kraft EL, Oegema TR Jr : Biochemical changes in articular cartilage after joint immobilization by casting or external fixation. *J Orthop Res*, 8(4), 627, 1990.

Bollet AJ, Nance JL : Biochemical finding in normal and osteoarthritic articular cartilage, II : Chondroitin sulfate concentration and chain length and water and ash content. *J Clin Invest*, 45, 1170, 1965.

Bruckner P, van der Rest M. : Structure and function of cartilage collagens. *Microsc Res Tech*, 28(5),378-384, 1994.

Buckwalter JA : Articular cartilage. *Instr Course Lect*, 32, 349-370, 1983.

Buckwalter JA : Mechanical injuries of articular cartilage, in Fineman GAM, Noyes FR : *Biology and Biomechanics of the Traumatized Synovial Joint : Thee Knee as a Model* Rosemont IL, AAOS, 83-96, 1992.

Buckwalter JA, Hunziker E, Rosenberg L, et al. : Articular cartilage : Composition and structure in Woo SI-Y, Buckwalter JA : *Injury and Repair of the musculoskeletal soft tissues*. Park Ridge, IL, AAOS, 405-425, 1988.

Buckwalter JA, Mow VC, Ratcliffe A : Restoration of injured or degenerated articular cartilage. *J Am Acad Orthop Surg* 2, 192, 201, 1994.

Buckwalter JA., Mankin HJ. : Articular cartilage. Part I : Tissue design and chondrocyte-matrix interaction. *J Bone Joint Surg*, 79A, 600-611, 1997b.

Buckwalter JA., Mankin HJ. : Articular cartilage. Part II : Degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. *J Bone Joint Surg*, 79A, 612-632, 1997a.

Caterson B and DA Lowther : Changes in the metabolism of the proteoglycans from sheep articular cartilage in response to mechanical stress. *Biochim Biophys Acta*, 540, 412-422, 1978.

Clark IC. : Articular cartilage : A review and scanning electron microscope study-1. The interterritorial fibrillar architecture. *J Bone Joint Surg*, 53B, 732-750, 1971.

Clark JM : The organization of collagen in cryofractured rabbit articular cartilage : A scanning electron microscopy study. *J Orthop Res*, 3, 17, 1985.

Cohen NP, Foster RJ, Mow VC. : Composition and dynamics of articular cartilage: structure, function, and maintaining healthy state. *J Orthop Sports Phys Ther*, 28(4), 203-215, 1998.

Colditz JC. : The biomechanics of a thumb carpometacarpal immobilization splint: design and fitting. *J Hand Ther*. 13(3), 228-35, 2000.

Daniel M, Sochor M, Igljic A, Kralj-Igljic V. : Hypothesis of regulation of hip joint cartilage activity by mechanical loading. *Med Hypotheses*, 60(6), 936-937, 2003.

Daniel M, Sochor M, Igljic A, Kralj-Igljic V. : Donnan F.G. :The theory of membrane equilibria. *Chemical Review*, 1, 73, 1924.

Diekstall P, Schulze W, Noack W. : Immobilization damage, *Sportverletz Sportschaden*, 9(2), 35-43, 1995.

Dines DM, Levinson M. : The conservative management of the unstable shoulder including rehabilitation. *Clin Sports Med*, 14(4), 797-816, 1995.

Dodge, G.R., and A.R. Poole : Immunohistochemical detection and immunochemical analysis of type II collagen degradation in human normal, rheumatoid, and osteoarthritic cartilages and in explants of bovine articular cartilage cultured with interleukin 1. *J. Clin. Invest*, 83, 647-66, 1989.

Eronen I, T Videman, C Friman and JE Michelsson : Glycosaminoglycan metabolism in experimental osteoarthrosis caused by immobilization. *Acta Orthop Scand*, 49, 329-334, 1978.

Eyre DR : Collagen : Molecular diversity in the body's protein scaffold. *Science*,

207, 1315, 1980.

Ghosh P, Numata Y, Smith S, Read R, Armstrong S, Johnson K. : The metabolic response of articular cartilage to abnormal mechanical loading induced by medial or lateral meniscectomy. *Agents Actions Suppl*, 39, 89-93, 1993.

Ghosh P, Numata Y, Smith S, Read R, Armstrong S, Johnson K. : The metabolic response of articular cartilage to abnormal mechanical loading induced by medial or lateral meniscectomy. *Agents Actions Suppl*, 39, 89-93, 1993.

Gu W.Y., Lai W.M., et al. : A mixture theory for charged hydrated soft tissues containing multi-electrolytes: Passive transport and swelling behaviors. *J Biomech Eng*, 102, 169-180, 1998.

Gu Y, Dai K : Degenerative mechanism of articular cartilage induced by low stress. A morphological study, *Osteoarthritis Cartilage*, 5(1), 1-16, 1997.

Haapala J, JPA Arokoski, MM Hyttinen, M Lammi, M Tammi and V Kovanen : Remobilization does not fully restore immobilization induced articular cartilage atrophy. *Clin Orthop Rel Res*, 362, 218-229, 1999.

Halvacs M : The role of synovial fluid filtration by cartilage in lubrication of synovial joints: IV. Squeeze-film lubrication for axial symmetry under high loading conditions. *J Biomechanics*, 28, 1199, 1995.

Haugeberg G, Orstavik RE, Kvien TK. : Effects of rheumatoid arthritis on bone. *Curr Opin Rheumatol*, 15(4), 469-475, 2003.

Hayes DW Jr., Brower RL., John KJ. : Articular cartilage. Anatomy, injury, and repair. *Clin Podiatr Med Surg.*, 18(1), 35-53, 2001.

Helminen HJ, Jurvelin J, Kiviranta I, Paukkonen K, Saamanen AM, Tammi M. : Joint loading effects on articular cartilage : A historical review. In : Helminen HJ, et al., *Joint Loading*, Bristol, England, 1-46, 1987.

Hollander, A., T. Heathfield, C. Webber, Y. Iwata, R. et al. : Increased damage to type II collagen in osteoarthritic articular cartilage detected by a new immunoassay. *J. Clin. Invest*, 93, 1722-1732, 1994.

Hong SP, Henderson CN : Articular cartilage surface changes following immobilization of the rat knee joint. A semiquantitative scanning electron-microscopic study. *Acta Anat (Basel)*, 157(1), 27-40, 1996.

Hou JS, Mow VC, Lai WM : An analysis of the squeeze-film lubrication mechanism for articular cartilage. *J Biomechanics*, 25, 247, 1992.

J Orthop Res, 7(3), 352-358, 1989.

Johnston SA. : Osteoarthritis. Joint anatomy, physiology, and pathobiology. : Osteoarthritis. Joint anatomy, physiology, and pathobiology. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 27(4), 699-723, 1997.

Jortikka MO, RI Inkinen, MI Tammi, JJ Parkkinen, et al.: Immobilisation causes longlasting matrix changes both in the immobilised and contralateral joint cartilage. Ann Rheum Dis, 56, 255-261, 1997.

Jurvelin J, Kiviranta I, Saamanen AM, Tammi M, Helminen HJ. : Partial restoration of immobilization-induced softening of canine articular cartilage after remobilization of the knee (stifle) joint,

Jurvelin J, Kiviranta I, Tammi M, Helminen JH. : Softening of canine articular cartilage after immobilization of the knee joint, Clin Orthop. 207, 246-52, 1986

Jurvelin J, Kiviranta I, Tammi M, Helminen JH. : Softening of canine articular cartilage after immobilization of the knee joint. Clin Orthop, 207, 246-52, 1986

Kallio PE, Michelsson JE, Bjorkenheim JM. : Immobilization leads to early changes in hydrostatic pressure of bone and joint. A study on experimental osteoarthritis in rabbits. Scand J Rheumatol, 17, 27-32, 1988.

Kazunori Yasuda, Kozaburo Hayashi : Changes in biomechanical properties of tendons and ligaments from joint disuse. Osteoarthritis and Cartilage, 7, 122-129, 1999.

Kiviranta I, J Jurvelin, M Tammi, A-M Saamanen, et al. : Weight bearing controls glycosaminoglycan concentration and articular cartilage thickness in the knee joints of young beagle dogs. Arthritis Rheum, 30, 801-809, 1987.

Leroux M.A., Cheung HS., Bau JL., Wang JY., Howell DS., Setton LA. : Altered mechanics and histomorphometry of canine tibial cartilage following joint immobilization, Osteoarthritis Cartilage, 9(7), 633-640, 2001.

Lipshitz H., Etheredge R. : Changes in the hexosamine content and swelling ratio of articular cartilage as function of depth from the surface, J Bone Joint Surg, 58A, 1149, 1976.

Lohmander S. Proteoglycans of joint cartilage. Structure, function, turnover and role as markers of joint disease. Baillieres Clin Rheumatol, 2(1), 37-62, 1988.

Mankin HJ : The effect of ageing on articular cartilage, Bull N Y Acad Med, 44, 545-552, 1968.

Mankin HJ : The response of articular cartilage to mechanical injury, J Bone Joint Surg 65A, 460-466, 1982.

Mankin HJ, Mow VC, Buckwalter JA, Lanotti JP, Ratcliff A. : Form and function of articular cartilage. In: Simon S, Ed. Orthopaedic basic science. Chicago : American academy of orthopaedicsurgeons, 2-44, 1994.

Margreta Nordin, Victor H. Frankel : Basic Biomechanics of the musculoskeletal system, 3th edition, Lippincott williams and Wilkins, 2001.

Maroudas A : Balance between swelling pressure and collagen tension in normal and degenerate cartilage, Nature,260, 808, 1976.

Maroudas A : Biophysical chemistry of cartilaginous tissues with special reference to solute and fluid transport, Biorheology, 12, 233, 1975.

Maroudas A : Physicochemical peoperties of articular cartilage. In MAR Freeman, Adult Articular Cartilage. Tunbridge Wells, England : Pitman Medical, 1979.

Maroudas A : Physicochemical properties of cartilage in light of ion exchange therory, Biophys J, 8, 575, 1968.

Meythaler JM. : Rehabilitation of Guillain-Barre syndrome. Arch PhysMed Rehabil, 78(8), 872-879, 1997.

Moskowitz RW. : Experimemodels of osteoarthritis In : Moskowitz RW., et al., Osteoarthritis : Diagnosis and Medical Surgical Management. Philadelphia : W.B. Saunders, 213-232, 1992.

Mow VC, Ateshian GA, Ratclffe A : Anatomic form and biomechanical properties of articular cartilage of the knee joint in Fineramn GaM, Noyes FR(eds) : Biology and Biomechanics of the Traumatized Synovial Joint : The Knee and as a Model. Rosemont, IL, AAOS, 55-81, 1992.

Mow VC, Holmes MH, Lai WM, et al : Fluid transport and mechanical properties of articular cartilage : A review. J Biomech, 17, 377-39, 1984.

Mow VC, Lai WM, Redler I : Some surface characteristics of articular cartilage. I. A Scanning electron microscopy study and a theoretical model for the dynamic interation of synovial fluidand articular cartilage. J Biomech, 7, 449-56, 1974.

Mow VC, Rosenwasser M : Articular cartilage : Biomechanic, in Woo SL-Y Buckwalter JA(eds) : Injury and Repair of the Musculoskeletal Soft Tissues. Park Ridge, IL, AAOS, 427-463, 1988.

Mullis R, Dent RM. : Crutch length: effect on energy cost and activity intensity in non-weight-bearing ambulation. Arch Phys Med Rehabil, 81(5), 569-572, 2000.

Narmoneva DA, Cheung HS, Wang JY, Howell DS, Setton LA. : Altered swelling behavior of femoral cartilage following joint immobilization in a canine model, J

Orthop Res, 20(1), 83-91, 2002.

Newman A.P. : Articular cartilage repair, The american journal of sports medicine, 26(2), 309-324, 1998.

O'Connor KM : Unweighting accelerates tidemark advancement in articular cartilage at the knee joint of rats, J Bone Miner Res, 12(4), 580-589, 1997.

Ogita T, Okazaki K. : Rehabilitation in rheumatoid arthritis. NipponRinsho, 50(3), 547-551, 1992.

Palmoski MJ , E Perricone and KD Brandt : Development and reversal of a proteoglycan aggregation defect in normal canine knee cartilage after immobilization. Arthritis Rheum, 22, 508-517,1979.

Palmoski MJ , RA Coyler and KD Brandt : Joint motion in the absence of normal loading does not maintain normal articular cartilage. Arthritis Rheum, 23, 325-334, 1980.

Palmoski MJ and KD Brandt : Running inhibits the reversal of atrophic changes in canine knee cartilage after removal of a leg cast. Arthritis Rheum, 24, 1329-1337, 1981.

Palmoski MJ, Brandt KD. : Running inhibits the reversal of atrophic changes in canine knee cartilage after removal of a leg cast. Arthritis Rheum, 24, 1329-1337, 1981

Palmoski MJ, Perricone E, Brandt KD. : Development and reversal of proteoglycan aggregation defect in normal canine knee cartilage after immobilization. Arthritis Rheum, 22, 508-517, 1979.

Paukkonen K, J Jurvelin and HJ Helminen : Effects of immobilization on the articular cartilage in young rabbits. A quantitative light microscopic stereological study. ClinOrthop Rel Res, 206, 270-280, 1986.

Paukkonen K, J Jurvelin and HJ Helminen : Effects of immobilization on the articular cartilage in young rabbits. A quantitative light microscopic stereological study. ClinOrthop Rel Res, 206, 270-280, 1986.

Paukkonen K, Jurvelin J, Helminen HJ. : Effects of immobilization on the articular cartilage in young rabbits. A quantitative light microscopic stereological study. ClinOrthop., 206, 270-280, 1986.

Ratcliffe A, Buckwalter JA, Mow VC : Restoration of injured or degenerated articular cartilage, J Am Acad Orthop Surg, 2, 192-201, 1994.

Richardson DW, Clark CC. : Effects of short-term cast immobilization on equine

articular cartilage, *Am J Vet Res*, 54(3), 449-53, 1993.

Saamanen A-M, M Tammi, I Kiviranta, J Jurvelin and HJ Helminen : Maturation of proteoglycan matrix in articular cartilage under increased and decreased joint loading. A study in young rabbits. *Conn Tiss Res*, 16, 163-175, 1987.

Saamanen AM, Tammi M, Jurvelin J, Kiviranta I, Helminen HJ. : Proteoglycan alterations following immobilization and remobilization in the articular cartilage of young canine knee (stifle) joint, *J Orthop Res*, 8(6), 863-73, 1990.

Saamanen AM, Tammi M, Kiviranta I, Jurvelin J, et al. : Maturation of proteoglycan matrix in articular cartilage under increased and decreased joint loading. A study in young rabbits. *Conn Tiss Res*, 16, 163-175, 1987.

Setton LA, Mow VC, Muller FJ, Pita JC, Howell DS. : Mechanical behavior and biochemical composition of canine knee cartilage following periods of joint disuse and disuse with remobilization, *Osteoarthritis Cartilage*, 5(1), 1-16, 1997.

Shevtsov Vi, Asonova SN : Structural changes of articular cartilage following joint immobilization with the Ilizarov apparatus, *Bull Hosp Jt Dis*, 54(2), 69-75, 1995.

Silver FH, Bradica G, Tria A. : Relationship among biomechanical, biochemical, and cellular changes associated with osteoarthritis. *Crit Rev Biomed Eng*, 29(4), 373-391, 2001.

Steinmeyer J, Ackermann B : The effect of continuously applied cyclic mechanical loading on the fibronectin metabolism of articular cartilage explants. *Res Exp Med (Berl)*, 198(5), 247-260, 1999.

Stockwell RA : The cell density of human articular and costal cartilage. *J Anat*, 101, 753-763, 1967.

Suh JK, Matthew HW. : Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: a review. *Biomaterials*, 21(24), 2589-2598, 2000.

Tammi M, AM Saamanen, A Jauhiainen, O Malminen, et al. : Proteoglycan alterations in rabbit knee articular cartilage following physical exercise and immobilization. *Conn Tiss Res*, 11, 44-55, 1983.

Tammi M, Kiviranta I, Peltonen L, Jurvelin J, et al. : Effects of joint loading on articular cartilage collagen metabolism : Assay of procollagen prolyl-4-hydroxylase and galactosylhydroxylsyl glucosyltransferase. *Conn Tiss Res*, 17, 199-206, 1988

Tammi M, Saamanen AM, Jauhiainen A, Malminen O, et al. : Proteoglycan

alteration in rabbit knee articular cartilage following physical exercise and immobilization. *Conn Tiss Res*, 11, 44-55, 1983.

Tammi M, Saamanen AM, Jauhiainen A, Malminen O, Kiviranta I, Helminen HJ. : Proteoglycan alteration in rabbit knee articular cartilage following physical exercise and immobilization. *Conn Tiss Res*, 11, 44-55, 1983.

Theresa A., Holland, Antonios G. Mikos : Advances in drug delivery for articular cartilage, *Journal of controlled release*, 86, 1-14, 2003.

Trudel G, Himori K, Goudreau L, Uthoff HK : Measurement of articular cartilage surface irregularity in rat knee contracture, *J Rheumatol*. 30(1), 2218-2225, 2003.

van Lent PL, van den Bersselaar L, van de Putte LB, van den Berg WB. : Immobilization aggravates cartilage damage during antigen-induced arthritis in mice. Attachment of polymorphonuclear leukocytes to articular cartilage. *Am J Pathol*, 136(6), 1407-6, 1990.

Vanwanseele B, Lucchinetti E, Stussi E : The effects of immobilization on the characteristics of articular cartilage : current concepts and future direction, *Osteoarthritis and Cartilage*, 10, 408-419, 2002.

Videman T, Eronen I, Candolin T : [³H] protin incorporation and hydroxyproline concentration in articular cartilage during the development of osteoarthritis caused by immobilization. A study in vivo with rabbits. *Biochem J*, 200, 435-440, 1981.

Videman T, JE Michelsson, R Rauhamaki and A Langenskiold : Changes in the ³⁵S-sulphate uptake in different tissues in the knee and hip regions of rabbits during immobilization, remobilization and the development of osteoarthritis. *Acta Orthop Scand*, 47, 290-298, 1976

Wolfgang M. Franck, Olof Jannasch, Michael Siassi and Friedrich F. Hennig : Balser plate stabilization: an alternate therapy for traumatic sternoclavicular instability, *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 12(3), 276-281, 2003.

Wong M, Carter DR : Articular cartilage functional histomorphology and mechanobiology : a research perspective, *Bone*, 33, 1-13, 2003.

Wong M., Carter D.R. : Articular cartilage functional histomorphology and mechanobiology : a research perspective, *Bone*, 33, 1-13, 2003.