

관절면 연골결손에서 자가골막이식을 이용한 연골재생에 관한 실험적 연구

연세대학교 원주의과대학 정형외과학교실 · 해부병리학교실*

황성관 · 윤여승 · 전성주* · 진소영*

= Abstract =

An Experimental Study on Neochondrogenesis in Full Thickness Defect of Articular Cartilage Using Autogenous Periosteal Graft

Sung Kwan Hwang, M.D., Yeu Seung Yoon, M.D., Seong Ju Jeon, M.D. and
So Young Jin, M.D.*

*Department of Orthopaedic Surgery, Yonsei University, Wonju College of Medicine, Wonju, Korea,
Department of Pathology, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea*

The chondrogenic potential of free autogenous periosteal grafts for osteochondral defects was investigated at the Department of Orthopaedic Surgery, Yonsei University, Wonju College of Medicine. Five millimeter diameter of circular full-thickness defects were made in patellar groove of both femur in 64 adolescent rabbits and the rectangular periosteal, prepared from the proximal tibiae, were placed over the defects of patellar groove and sutured (cambium layer, facing joint surface) and the rabbits were allowed to move actively. A serial gross and histologic examinations of neochondrogenesis were done during 8 weeks.

The results were as follows.

1. At 2 weeks after operation, neochondrogenesis was hardly seen either in the graft group or in the control group. The defects were partially filled with some fibrous tissue.
2. After 6 weeks of operation, all defects in the graft group (postop 6 weeks and 8 weeks) were filled with hyaline cartilage cells but only 38% (postop 6 weeks) and 44% (postop 8 weeks) of the control group were filled with hyaline cartilage cells.
3. The cartilages, formed at 6 and 8 weeks, were more mature and better than those formed at 4 weeks.
4. The newly formed hyaline cartilage of the graft group filled the defect earlier and were better than those of the control group.
5. The chondrocytes in the newly formed tissue were originated from the cambium layer of periosteal grafts.
6. Free autogenous periosteal grafts can repair a full-thickness defect in a joint surface by producing tissue that resembles articular cartilage grossly and histologically.

Key Words: Neochondrogenesis, Autogenous Periosteal Graft.

본 논문은 1989년 연세대학교 학술연구비에 의해 수행되었음.

본 논문은 제 33차 대한정형외과학회 추계학술대회에서 발표되었음.

서 론

1867년 Ollier¹⁶⁾와 1937년 Duhamel⁶⁾의 연구에 의해 골막의 골생성 능력이 알려진 이래 Ham⁸⁾은 골막의 cambium층의 세포들이 환경변화에 따라서 골 또는 연골로 분화될 수 있다고 하였다. 최근에 들어와서 Ritsila등¹⁹⁾은 유리골막이식 실험에서 골생성의 전단계로 연골이 형성 된다는 것을 발견하였다. 1982년 Rubak^{20, 21, 22)}는 환경변화에 따라서 골막세포들이 초자연골을 형성할 수 있다고 주장하였다.

관절연골의 재생이나 치유 능력은 제한되어 있어 관절면의 연골 결손이 크면 클수록 연골 치유가 잘 안되는 것으로 알려져 있다⁴⁷⁾. 최근에 들어와서 몇몇 저자들은 관절연골 전층손상에서 골막을 손상부위에 이식하는 실험을 통하여 초자연골이 생성되는 것을 관찰하였다^{11, 13, 20, 21, 22, 23)}.

이에 본 연세대학교 원주의과대학 정형외과학교실에서는 관절연골의 전층손상이 있는 환자에서 골막이식의 임상응용 가능성에 대한 사전 연구로써 가토 대퇴골의 patellar groove에 연골의 전층결손을 만든뒤 경골 근위부로부터 골막을 이식하는 실험을 실시하고 결손부위와 결손부위의 재생조직에 대하여 육안적, 현미경학적 관찰을 하여 그 결과를 문헌고찰과 함께 보고 하고자 한다.

연구대상 및 방법

실험동물은 몸무게가 1000-1500gm 정도의 성장 완료 이전의 한국산 가토 64마리를 대상으로 하였다.

우측 슬관절을 실험군으로 이용하고 반대편 슬관절을 대조군으로 이용하였다. 모든 실험동물들은 동일조건의 동물실에서 사육하였으며 실험도중 사망한 16마리는 실험에서 제외하였다. 전신마취의 유도는 nembutal 정맥주사(50mg/kg)를 이용하였고 마취유지는 ether흡입마취를 사용하였다. 양쪽 후지(hind limb)를 족관절에서 고관절까지 shaving하고 potadin액으로 소독하였다. 전방 내측 피부절개로 슬관절과 경골의 근위부를 노출시키고 약 3cm 정도의 medial parapatellar incision으로 슬관절을 노출시켰다. 경골 근위부 내측면의 심부근막을 절개하고 근육을 박리하여, 전경골부로부터 폭

이 7mm정도 되는 직사각형의 골막을 슬관절부를 향해서 근위부로 박리하여 골막의 cambium층이 대퇴골 원위부의 관절표면을 향하도록 준비하였다(Fig. 1).

슬개골을 외측으로 탈구시켜 대퇴골의 patellar groove를 노출시키고, patella groove에 drill과 curet을 사용 직경 5mm정도의 관절연골 전층손상을 만든다. 이때 연골하 해면골의 손상을 적게 주도록 주의한다(Fig. 2). 이 결손부위에 경골근위부로부터 박리한 골막을 cambium층이 관절표면을 향하도록 덮은뒤, 6-0 Vicryl을 사용하여 주위의 활액막 및 지방 조직에 고정하고 표준 봉합방법을 사용하여 창상을 봉합하였다. 반대편 슬관절은 경골로부터 골막을 박리하지 않고, patellar groove에 전술한 방법대로 연골 결손을 만든후 골막이식술을 시행하지 않고 그대로 창상봉합을 하였다. 수술후 3일까지 창상감염을 예방하기 위하여 겐타마이신을 근육주사 하였다. 운동은 수술후 바로 4m×5m 크기의 비교적 넓은 동물 사육장 내에서 능동운동을 하도록 하였다.

80마리 가토중 수술후 관찰도중 사망한 16마리를 제외한 64마리를 16마리씩 4군으로 나누어 수술후 각각 2주, 4주, 6주 및 8주후에

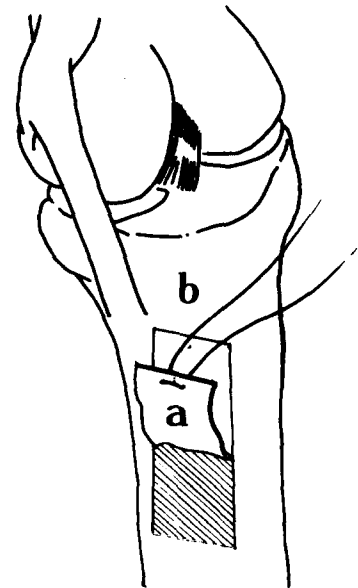


Fig. 1. The rectangular graft of periosteum was elevated from the medial aspect of proximal portion of the tibia. A) Periosteal graft (7mm×15mm), B) Medial aspect of proximal portion of the tibia.

양측 슬관절을 대퇴골과 경골의 중간부위에서 제거하여 patellar groove를 육안적으로 관찰한 뒤, 표본을 formaldehyde에 고정하고 nitric acid, ethyl alcohol 그리고 chromic acid 혼합액에 탈회시키고 alcohol에 탈수시킨다. 그 뒤 xylene으로 청명시킨 뒤 paraffin 침투후 포매하여 2-5 μ m 두께로 박절하고 hematoxylin과 eosin염색을 하여 현미경적 관찰을 시행하였다.

결 과

육안적 소견

80마리 가토중 16마리가 수술후 사망하여

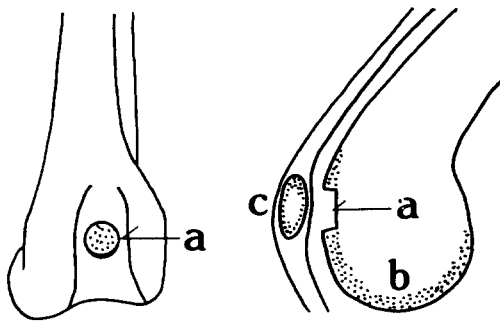


Fig. 2. Schematic presentation of full-thickness-defect of articular cartilage. A) full-thickness-defect of articular cartilage B) distal femur C) patella.

Fig. 3. A gross finding in graft and control group that had had 8 weeks of active motion. In right (graft) side, the defect was covered by a white glistening cartilage-like tissue resembling the normal surrounding articular cartilage. In left control side, the defect was partially filled with a grey soft tissue.

실험에서 제외 시켰으며 나머지 64마리에서는 염증등의 슬후합병증을 보이지 않았다. 수술후 2주에서 8주사이에 동물사육실에서 자유롭게 활동하도록 방사하였다.

슬관절 절개후 육안적인 소견은 골막이식을 시행하였던 실험군중, 슬후 2주군에서는 결손 부위가 회색의 섬유성 조직으로 덮여 있었고 슬후 6주 및 8주군에서는 백색의 표면이 매끄럽고 연골처럼 보이는 조직으로 결손부위가 채워져 있었고 결손 주변 연골과도 밀착되어 융합된 소견을 보여 주었다(Fig. 3). 한편, 대조군에서는 슬후 시간 경과에 관계없이 대부분의 결손 부위가 회색의 연부조직으로 부분적으로 채워져 있었으며 주변의 연골표면과 일치한 정도로 연부조직이 덮이지 못하였고 일부에서만 연골처럼 보이는 조직으로 채워져 있었다(Fig. 3).

현미경적 소견

관절연골의 결손부위에 생성된 조직은 슬후 2주군에서 이식군과 대조군 모두 섬유성 조직이었다(Fig. 4).

슬후 4주에는 이식군에서 초자연골을 형성한 경우가 12례(75%)였으며 섬유성 조직만을 주로 형성한 경우는 없었다. 대조군에서는 주로 초자연골을 형성한 경우가 4례(25%), 미분화 연골을 형성한 경우가 7례(44%) 그리고 섬유성 조직을 형성한 경우가 5례(31%)였다(Fig. 5). 슬후 6주와 8주에는 이식군 모두가 주로 초자연골을 형성하였고, 4주때 형성된 연골보다 세포수가 감소하고 질적으로 우등한 연골을 형성하였다(Fig. 6). 대조군에서는 4주때와 특별한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

Fig. 4. The median histological finding in graft group that had 2 weeks of active motion. The defect is almost entirely replaced by newly formed fibrous tissue. The cambium layer of periosteum is seen on the surface. (H-E stain, $\times 100$).

Table 1. Predominant tissue of the newly formed repair tissues

Nature of the Predominant tissue	Postop.	2 wks	Postop.	4 wks	Postop.	6 wks	Postop.	8 wks
	Graft group (%)	Control group (%)	Graft group (%)	Control group (%)	Graft group (%)	Control group (%)	Graft group (%)	Control group (%)
Hyaline-like cartilage	0	0	12(75)	4(25)	16(100)	6(38)	16(100)	7(44)
Poorly differentiated cartilage	0	0	4(25)	7(44)	0	6(38)	0	5(31)
Fibrous tissue	16(100)	16(100)	0	5(31)	0	4(25)	0	4(25)

Fig. 5. The median histological finding in graft group that had 4 weeks of active motion. The defect is replaced by newly formed hyaline-like cartilage. The cloning and columnization of chondrocytes are poorly developed compared to the the normal articular cartilage (right). (H-E stain, $\times 100$)

Fig 7은 수술 8주후의 대조군에서 연골형성을 가장 잘한 예이나 표면이 불규칙하고 연골세포가 중간중간 죽어서 empty lacuna를 형성하고 연골기질이 균질하지 못한 것을 볼 수 있다.

새로 형성된 조직의 표면 구조를 보면, 이식군에서는 수술후 시간이 많이 지날수록 표면이 매끄럽고 완전하여, 수술 8주후 이식군에서 13례(8%)가 매끄러운 표면을 보였다(Fig. 6). 반면에 대조군에서는 수술후 시간과 특별한 연관을 보이지 않았고 수술 8주후 대조군에서 7례(44%)가 작은 fissure나 fibrillation을 보였고, 4례(31%)는 완전분열(complete disruption)을 보였다(Fig. 8, Table 2). 또 새로 형성된 조직의 주위 정상관절 연골에 대한 높이를 보면 수술 8주 이식군에서, 주위 정상관절 연골과 같은 높이로 형성한 경우가 14례(88%)로 가장 많았으며 같은 시간의 대조군에서는 3례(19%)만이 주위 정상관절 연골과 같은 높이로 형성하였고 대부분(11례, 69%)이 정상 관절 연골보다 낮게 형성 하였다(Table 3).

Fig. 6. The median histological finding in graft group that had 8 weeks of active motion. In this section the newly formed cartilage simulate normal articular cartilage in their cytology and structural organization. (H-E stain, $\times 100$)

Fig. 7. The best histological finding in control group that had 8 weeks of active motion. The newly formed tissue is hyaline-like cartilage but some chondrocytes were disappeared resulting empty lacunae. The chondroid matrix was disorganized. (H-E stain, $\times 100$)

새로 형성된 조직과 주위 정상관절 연골과의 결합상태는 이식한 군에서는 시간이 지남에 따라 잘 융합되어 있는 소견을 보였으며 수술 8주후 이식군에서 1례를 제외하고 15례(94%)

Table 2. Surface regularity of newly formed repair tissue

Predominant tissue	Postop.	2 wks	Postop.	4 wks	Postop.	6 wks	Postop.	8 wks
	Graft group (%)	Control group (%)	Graft group (%)	Control group (%)	Graft group (%)	Control group (%)	Graft group (%)	Control group (%)
Smooth and intact	0	0	8(50)	4(25)	12(75)	5(31)	13(81)	5(31)
Minor fissure and fibrillation	4(25)	3(19)	7(44)	6(38)	4(25)	7(44)	3(19)	7(44)
Complete disruption	12(75)	13(81)	1(6)	6(38)	0	4(25)	0	4(25)

Table 3. Level of the newly formed repair tissue

Level of the newly formed tissue	Postop.	2 wks	Postop.	4 wks	Postop.	6 wks	Postop.	8 wks
	Graft group (%)	Control group (%)	Graft group (%)	Control group (%)	Graft group (%)	Control group (%)	Graft group (%)	Control group (%)
Level	0	0	7(44)	4(25)	11(69)	3(19)	14(88)	3(19)
Elevated	0	0	1(6)	0	1(6)	1(6)	1(6)	2(12)
Depressed	16(100)	16(100)	8(50)	12(75)	4(25)	12(75)	1(6)	11(69)

Fig. 9. The histological finding in graft group that had 6 weeks of active motion. The bonding of the newly formed tissue to the adjacent normal cartilage complete. (H-E stain, $\times 100$)

가 완전한 결합상태를 보였다. 반면에 대조군에서는, 완전 결합상태를 보인례는 별로 없었고, 대부분이 부분적인 결합상태를 보였다(Fig. 9, Fig. 10, Table 4).

전반적으로 이식군에서 대조군보다 더 성숙하고 완전한 초자연골을 형성하였고 이식군에서는 시간이 지남에 따라 초자연골을 형성하였다.

고 찰

Fig. 8. The histological finding in control group that had 8 weeks of active motion. There was a major fissure on the surface of the newly formed tissue. (H-E stain, $\times 100$)

1978년 Alhopuro¹⁾에 의하면 장골의 유리 골막이식이 연골 형성을 통한 연골내 골화(endochondral ossification)나 직접적으로 막내 골화

Table 4. Bonding to the adjacent cartilage of the newly formed repair tissue

Bonding to the adjacent cartilage	Postop.	2 wks	Postop.	4 wks	Postop.	6 wks	Postop.	8 wks
	Graft group (%)	Control group (%)	Graft group (%)	Control group (%)	Graft group (%)	Control group (%)	Graft group (%)	Control group (%)
Complete	3(19)	0	10(63)	0	14(88)	2(12)	15(94)	1(6)
Partial	0	0	6(37)	7(44)	2(12)	10(63)	1(6)	11(69)
None	13(81)	16(100)	0	9(56)	0	4(25)	0	4(25)

Fig. 10. The histological finding in control group that had 6 weeks of active motion. There is no bonding to the adjacent cartilage of the newly formed tissue. (H-E stain, $\times 40$)

(intramembranous ossification)에 의하여 골을 형성할 수 있다고 하였다. 1930년 Ham⁸⁾은 cambium층의 세포가 환경의 영향을 받아 연골아세포로 분화될 수 있다고 하였고, 1981년 poussa^{등^{17, 18)}}에 의하여 골막세포의 분화에 환경이 미치는 영향에 대하여 보다 자세히 기술되었다. 그 이후 골막을 관절연골결손부위에 이식하여 연골재생을 도모하려는 실험적 연구가 여러저자들에 의해 시행되어왔다^{10~12, 14, 20~23)}.

본 실험에서도 골막을 이식한 후 관절연골의 결손부위가 초자연골로 채워짐을 보았다(Fig. 11). Depalma^{등⁵⁾}이나 Cheung^{등³⁾}에 의하면, 새로 형성된 연골은 subchondral bone에서 미성숙 연골이 분화되면서 생성된다고 하였으나 본 실험에서는 현미경 소견상 cambium층에서 연골세포가 분화, 증식되어 결손부위를 채워주는 것을 관찰하였다.

1962년 Basset²⁾는 배양 배지의 산소압이 높은 경우는 골을 형성하고 산소압이 낮은 경우는 연골을 형성한다는 것을 보였었다. Rubak²⁰⁾는 결손부위밑의 해면골을 너무 많이 제거할 경우는 혈관이 풍부하게 되어 산소압이 올라감에 따라 연골내 골화를 일으킬 수 있으나 본 실험에서는 연골손상을 가할때 연골하골에 손

Fig. 11. The histological findings in graft that had 4 weeks of active motion. The superficial chondrocytes are differentiating from the surface cambium layer of periosteum. (H-E stain, $\times 100$)

상을 적게 주도록 주의한 결과 연골내 골화를 보인 경우는 1례도 없었다.

이 실험에서, 골막이식후 초자연골을 형성하는대는 골막세포의 연골분화 능력 이외에도 다른 요소에 의해서도 형성할 수 있다. Ogata와 Whiteside¹⁵⁾는 활액이 연골의 증식에 있어서 영양의 공급원이 될 수 있다고 하였고 본 실험에서도 대조군에서 일부 연골을 형성하는 것으로 보아 이 요소가 관절연골 형성에 어느정도 기여하였을 것으로 사료된다. 또 관절의 운동과 부하가 연골의 형성에 기여하는 중요한 요소라는 것이 설명 되었었다^{9, 11, 20, 23)}

일부 저자들은 관절운동 중 지속적 수동운동(eontinous passive motion)이 관절연골 재생에 가장 중요하다고 하였고, 골막이식 관절을 고정시키거나 간헐적인 능동운동을 허용한 군에서는 초자연골이 8-70%에서 주로 형성되었으나 지속적 수동운동을 시킨 군에서는, 초자연골을 주로 형성한 레가 52-100% 였다고 보고 하였다^{11~13)}. 본 실험에서는 골막이식 모든 예에서 능동운동을 시켰으며 8주후 16례(100%)에서 초자연골 생성을 관찰하였다. 따라서 운동방법의 차이보다는 골막이식 자체가 연골생성에 중요한 것으로 생각된다.

결 론

본 연세대학교 원주의과대학 정형외과학교실에서는 가토의 대퇴골의 patellar groove에 직경 5mm 정도의 연골전층결손을 만든 뒤 경골근위부로부터 박리한 골막을 cambium층이 관절 표면을 향하도록 이식하는 실험을 실시하고 결손부위와 결손부위의 재생조직에 대하여 육아적, 현미경적 관찰을 하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 술후 2주에는 이식군과 대조군 모두 연골을 형성하지 않았으며 결손부위에 섬유성 조직만으로 채워져 있었다.

2. 술후 6주이후에는 이식군에서 모두 초자연골을 형성하였으나, 대조군에서는 술후 6주에서 38%, 술후 8주에서 44%가 초자연골로 채워져 있었다.

3. 술후 6주 및 8주에 형성한 초자연골은 4주때 형성된 것보다 더욱 성숙하고 우등한 질의 연골이었다.

4. 이식군이 대조군보다 결손부위를 더 빨리 연골로 채웠고 재생된 연골이 더욱 성숙하였다.

5. 이식골막의 Cambium층에서 재생된 연골의 연골세포가 분화하였다.

6. 유리 골막이식으로 관절 연골전층 손상부위가 육안적 및 현미경학적으로 초자연골과 유사한 조직으로 재생되었다.

REFERENCES

- 1) Alhopuro, S.: *Premature Fusion of Facial Sutures with Free Periosteal Grafts*. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg., Suppl.* 17:1978 (Quoted in Rubak, J.M.: *Reconstruction of Articular Cartilage Defects with Free Periosteal Grafts*. *Acta Orthop. Scand.*, 53:175-180, 1982).
- 2) Basset, C.A.L.: *Current Concepts of Bone Formation*. *J. Bone and Joint Surg.*, 44-A:1217-1244, 1962.
- 3) Cheung, H.S., Cottrell, W.H., Stephenson, K. and Nimni, M.E.: *In Vitro Collagen Biosynthesis in Healing and Normal Rabbit Articular Cartilage*. *J. Bone and Joint Surg.*, 60-A:1076-1081, 1978.
- 4) Convery, F.R., Akeson, W.H. and Keown, G.H.: *The Repair of Large Osteochondral Defects. An Experimental Study in Horses*. *Clin. Orthop.*, 82:253-262, 1972.
- 5) Depalma, A., McKeever, D. and Subin, D. K.: *Process of Repair of Articular Cartilage Demonstrated by Histology and Autoradiography with Tritiated Thymidine*. *Clin. Orthop.*, 48:229-242, 1966.
- 6) Duhamel, H.L. (Quoted in Basset, C.A.L.: *Current Concepts of Bone Formation*. *J. Bone and Joint Surg.*, 44-A:1217-1244, 1962).
- 7) Fukukawa, T., Eyre, D.R., Koide, S. and Glimcher, M.J.: *Biochemical Studies on Repair Cartilage Resurfacing Experimental Defects in the Rabbit Knee*. *J. Bone Joint Surg.*, 62-A:79-89, 1980.
- 8) Ham, A.W.: *A Histological Study of the Early Phases of Bone Repair*. *J. Bone and Joint Surg.*, 12:827-844, 1930.
- 9) Mitchell, N. and Shepard, N.: *The Re-surfacing of Adult Rabbit Articular Cartilage by Multiple Perforations through the Subchondral Bone*. *J. Bone and Joint Surg.*, 58-A:230-233, 1976.
- 10) Niedermann, B., Boe, S., Lauritzen, J. and Rubak, J.M.: *Glued Periosteal Grafts in the Knee*. *Acta Orthop. Scand.*, 56:457-460, 1985.
- 11) O'Driscoll, S.W. and Salter, R.B.: *The Induction of Neochondrogenesis in Free Intra-Articular Periosteal Autografts under the Influence of Continuous Passive Motion*. *J. Bone and Joint Surg.*, 66-A:1248-1257, 1984.
- 12) O'Driscoll, S.W. and Salter, R.B.: *The Repair of Major Osteochondral Defects in Joint Surfaces by Neochondrogenesis with Autogenous Osteoperiosteal Grafts Stimulated by Continuous Passive Motion. An Experimental Investigation in the Rabbit*. *Clin. Orthop.*, 208:131-140, 1986.
- 13) O'Driscoll, S.W., Keeley, F.W. and Salter, R.B.: *The Chondrogenic Potential of Free Autogenous Periosteal Grafts for Biological Resurfacing of Major Full-Thickness Defects*

- in Joint Surfaces under the Influence of Continuous Passive Motion. *J. Bone and Joint Surg.*, 68-A:1017-1035, 1986.
- 14) O'Driscoll, S.W., Keeley, F.W. and Salter, R.B. : *Durability of Regenerated Articular Cartilage Produced by Free Autogenous Periosteal Grafts in Major Full-Thickness Defects in Joint Surfaces under the Influences of Continuous Passive Motion. J. Bone and Joint Surg.*, 70-A:595-606, 1988.
 - 15) Ogata, K. and Whiteside, L.: *Barrier to Material Transfor of the BoneCartilage Interface. Clin. Orthop.*, 145:273-276, 1979.
 - 16) Ollier, L.: *Traite' experimental et clinique de la regeneration des os et la production artificielle du tissu osseux. Vol I, Masson & Fils Paris, 1867. (Quoted in Rubak, J.M.: Peonstrucion of Articular Cartilage Defects with Free Periosteal Grafts. Acta Orthop Scand.*, 53:175-180, 1982).
 - 17) Poussa, M., Rubak, J.M. & Ritsila, V.: *The Effect of the Thickness of the Cortical Bone on Bone Formation by Osteoperiosteal Grafts. Acta Orthop. Scand.*, 51:29-35, 1980.
 - 18) Pussa, M., Rubak, J.M. and Ritsila, V.: *Differentiation of the Osteochondrogenic Cells of the Periosteum in Chondrotrophic Environment. Acta Orthop. Scand.*, 52:235-239, 1981.
 - 19) Ritsila, V., Alhopuro, S. and Rintala, A.: *Bone Formation with free Periosteum. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.*, 6:51-56, 1972.
 - 20) Rubak, J.M.: *Reconstruction of Articular Cartilage Defects with Free Periosteal Grafts. Acta Orthop. Scand.*, 53:175-180, 1982.
 - 21) Rubak, J.M., Poussa, M. and Ritsila, V.: *Chondrogenesis in Repair of Articular Cartilage Defects by Free Periosteal Grafts in Rabbits. Acta Orthop. Scand.*, 53:181-186, 1982.
 - 22) Rubak, J.M., Poussa, M. and Ritsila, V.: *Effects of Joint Motion of the Repair of Articulage with Free Periosteal Grafts. Acta Orthop. Scand.*, 53:187-191, 1982.
 - 23) Salter, R.B., Simmonds, D.F., Malcolm, B. W., Rumble, E.J. and Macmichael, D.: *The effects of Continuous Passive Motion on the Healing of Articular Cartilage Defects. J. Bone and Joint Surg.*, 57-A:570-571, 1975.
 - 24) Salter, R.B., Simmonds, D.F., Malcolm, B. W., Rumble, E.J., Macmichael, D. and Clements, N.D. : *The Biological Effect of Continuous Passive Motion on the Healing of Full-Thickness Defects in Articular Cartilage. J. Bone and Joint Surg.*, 62-A:1232-1251, 1980.