

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Leipzig
[Direktor: Prof. Dr. W. Hueck].)

Experimentelle Erzeugung von Arthritis ankylopoetica¹.

Von

Kurt Sonnenberg,

Assistent am Institut.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 14. September 1934.)

In den Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft 1931 hat *Klinge* über experimentelle Erzeugung von Arthritis deformans berichtet. Es war ihm gelungen, durch wiederholte Einspritzung von artfremdem Eiweiß ins Kniegelenk des Kaninchens typische Arthritis deformans zu erzeugen. Am Schlusse der Arbeit war auf Versuche an Kaninchen hingewiesen worden, bei denen durch Ruhigstellung des Kniegelenks, im übrigen aber gleicher Versuchsordnung, die Veränderungen an den Gelenken studiert werden sollten. Diese Versuche sind nunmehr zum Abschluß gelangt, im folgenden soll über die dabei erzielten Ergebnisse berichtet werden. Die Versuche wurden Ende 1930 von Dr. *Vaubel* begonnen und von mir mit etwas abgeänderter Technik weitergeführt.

Die Fragestellung lautete also: gelingt es durch künstliche Ruhigstellung des Kniegelenks vom Kaninchen und Erzeugung einer hyperergischen Arthritis durch artfremdes Eiweiß Veränderungen an den behandelten Gelenken zu erzielen, die der Arthritis ankylopoetica beim Menschen entsprechen. Nach den experimentellen Untersuchungen von *Burckhardt* und den pathologisch-anatomischen Befunden von *Hueck* mußte damit gerechnet werden.

Burckhardt hatte in seiner Arbeit „Beziehungen der Gelenkfunktion zur Arthritis deformans“ experimentelle Untersuchungen an Ratten und Meerschweinchen angestellt, bei denen es ihm gelungen war, durch Setzen einer aseptischen Entzündung mittels Injektion von Carbolsäure oder Jodtinktur in die Gelenke die Voraussetzungen für das Entstehen einer Arthritis deformans zu erzeugen, für den Fall, daß die Gelenke ihrer natürlichen Funktion zurückgegeben werden. Im Falle der vollkommenen Ruhigstellung jedoch gelang es ihm bei tiefer Schädigung des Knorpels, knöcherne Ankylosen zu erzielen.

Aus der spärlichen Literatur verdient noch eine Arbeit von *Moll* aus dem Jahre 1885 erwähnt zu werden. *Moll* stellte Untersuchung über den anatomischen Zustand der Gelenke von Kaninchen an bei andauernder Ruhigstellung durch Eingipsen. Es ist ihm danach nie gelungen, allein durch Ruhigstellung einer gesunden Extremität Ankylosen oder Veränderungen, die als Vorläufer einer solchen

¹ Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft sei an dieser Stelle für die Überlassung der Mittel gedankt, mit denen die Arbeit ausgeführt wurde.

aufzufassen wären, zu erzielen. Ich komme auf diese Versuche an anderer Stelle noch einmal zu sprechen, da sich seine Befunde mit den von mir erzielten in mancher Beziehung decken.

Ich komme jetzt kurz auf die bei meinen Versuchen angewandte Technik zu sprechen.

In Ätherbetäubung oder intravenöser Narkose wurde zunächst der Fuß des rechten Hinterlaufs amputiert, an der Beugeseite der Extremität die Haut durch Längsschnitt gespalten und zurückpräpariert. In die teils stumpf, teils scharf gespaltene Beugemuskulatur des Oberschenkels wurde nun der Unterschenkelstumpf hineinversenkt und Haut und Muskulatur darüber verschlossen durch fortlaufende Naht. Da sich später herausstellte, daß diese Art der Ruhigstellung nur unvollkommen war, wurde im weiteren Verlauf der Versuche bei den meisten Tieren außerdem noch eine Umschlingung der aneinander gebrachten Ober- und Unterschenkelknochen mittels Silberdraht vorgenommen, wodurch sich eine völlige Ruhigstellung des Kniegelenks erzielen ließ. Eine große Zahl von Tieren erlag diesem ziemlich großen Eingriff sofort oder mußte wegen ausgedehnter Weichteilekrosen, Osteomyelitis und Fisteleiterung aus der Versuchsreihe genommen werden. 2 Tiere, bei denen sich im Anschluß an die Operation ein gelenknaher Weichteileabscess ausgebildet hatte, der erst bei der Tötung des Tieres bemerkte wurde, werden bei der Besprechung der Befunde aus naheliegenden Gründen nicht mit berücksichtigt.

Nach Abheilung der Operationswunde (etwa 4–6 Wochen post. Op.) wurde den Tieren zur Sensibilisierung eine einmalige Dosis von 4 ccm Pferdeserum subcutan eingespritzt, nur bei 2 Tieren wurde die Sensibilisierungsdosis gleich in das Kniegelenk gegeben (Kaninchen 735 und 758). Im weiteren Verlauf werden nach 6 Wochen in Abständen von 8–14 Tagen Erfolgsdosen von 1–2 ccm Serum in das rechte Kniegelenk injiziert, im ganzen bis zu 6 Injektionen. Die 2 obengenannten Kaninchen bilden auch hierin wieder eine Ausnahme, da bei ihnen bereits vor der Ruhigstellung mehrfache Seruminjektionen in das Gelenk gegeben wurden. Wegen der zum Teil stark abweichenden Befunde sollen diese Tiere mit denjenigen, welche keine gute Gelenkfixation aufwiesen, weiter unten gesondert besprochen werden. Von allen unter Versuch stehenden Gelenken wurden regelmäßig in gewissen Abständen Röntgenaufnahmen angefertigt.

Noch einiges zur Injektionstechnik. Das Auffinden des vorderen Kniegelenkspaltes unterhalb der Kniestiefe und das Einführen einer feinen Injektionsnadel in das Gelenk dürfte für den Geübten nicht allzu schwierig und ohne gröbere Verletzungen des Gelenkes bzw. der umgebenden Weichteile möglich sein. Schwieriger ist es schon, nach 1–2 Injektionen die nötige Menge Serum in das Gelenk zu bringen, da sich infolge der bereits eingetretenen teilweisen Gelenkverödung Raumangst im Gelenk für die Aufnahme der Flüssigkeit und zeitweise unüberwindlicher Widerstand bei der Injektion ergab.

Daß die Art der Ruhigstellung der Gelenke nicht gleichgültig für die erzielten Versuchsergebnisse sein konnte, war vorauszusehen und wurde auch durch meine Untersuchungen in eindeutiger Weise bestätigt. Auch *Burckhardt* erwähnt die Wichtigkeit einer möglichst guten Fixierung der Gelenke und glaubt dieselbe nach mehrfachen Versuchen bei der von ihm angewandten Methode gefunden zu haben, wenngleich er zugibt, daß auch diese nicht als vollkommen zu bezeichnen ist. Die dabei noch verbliebene Beweglichkeit glaubt er jedoch vernachlässigen zu können.

Moll suchte bei seinen Untersuchungen an Kaninchen die Ruhigstellung der Gelenke durch Gipsverbände in Streckstellung zu erreichen. Die dabei erzielten Befunde an den ruhiggestellten Gelenken mahnen aber doch zu vorsichtiger Beurteilung, da neben anderen unerwünschten Begleiterscheinungen die erzielte Immobilisierung doch nur als sehr unvollkommen zu bezeichnen ist.

Ich gebe jetzt eine kurze Aufstellung der Versuchsanordnung, nach der die Tiere in verschiedene Gruppen eingeteilt sind, die auch gesondert in der angegebenen Reihenfolge besprochen werden sollen. Alle näheren Daten und Einzelheiten sind aus dem weiter unten folgenden Text an Stelle einer Tabelle ersichtlich.

Das Material umfaßt im ganzen 16 Tiere, die als reine Versuche nach Ausschaltung der Zwischenfälle übrig geblieben sind, diese werden in drei Gruppen eingeteilt:

1. Ruhigstellung + hyperergische Entzündung 7 Tiere. Versuch zu verschiedenen Zeiten abgebrochen und Tiere getötet, so daß Befunde nach verschieden langen Versuchsdauern vorliegen.

2. Unvollständige Ruhigstellung + hyperergetische Entzündung: drei Tiere, wie 1.

3. Nur Ruhigstellung als Kontrolle und zugleich zur Feststellung des Ergebnisses der Immobilisation: 6 Tiere.

An Stelle der Tabelle, die aus Raumersparnisgründen fortgelassen werden mußte und aus der alle Einzelheiten der gewählten Versuchsanordnung zu ersehen gewesen wären, gebe ich im folgenden Text die notwendigen Angaben und Daten über die an den Tieren vorgenommenen Versuche. Die erzielten Befunde brauche ich dabei nur kurz zu erwähnen, da diese unter den später folgenden Versuchsergebnissen ausführlich besprochen werden und sich bei den unter gleicher Versuchsanordnung stehenden Tierreihen im allgemeinen decken.

Unter den 7 Tieren der ersten Gruppe sind zunächst zwei (Kaninchen 946 und 949) mit einer Dauer der Ruhigstellung des Gelenks von 117 Tagen, Entzündungsdauer von 38 Tagen, Zahl der Injektionen 4, letzte Injektion vor dem Tode 3 Tage. Befund am injizierten Knie: Starke Pannusbildung, hyperplastische und rundzellig infiltrierte Zotten, beginnende Verwachsung der Gelenkflächen in den Recessus. Zellreichtum der Gelenkweichteile. Oberflächliche Knorpelschäden.

Zwei Kaninchen (949 und 950) mit 140tägiger Ruhigstellung, 60tägiger Entzündungsdauer, 4maliger Gelenkinjektion, letzte Injektion vor dem Tode 25 Tage. Befund: Gelenkspalt ausgefüllt mit Bindegewebe von stellenweise knorpligem Charakter. Gewebe im allgemeinen zellärmer bis auf einen Entzündungsrest in einem Recessus. Hyalinisierung des Knorpels. Beginnende knorpelige Ankylose.

Zwei Kaninchen (952 und 953) mit 170tägiger Ruhigstellung, 90tägiger Entzündungsdauer, 6maliger Injektion, letzte Injektion 4 bzw. 5 Wochen vor dem Tode. Befund: Kaninchen 952 (schlechte Fixierung infolge Platzens des Drahtes), Gelenkspalt größtenteils frei, geringe bindegewebige Verwachsung an einzelnen Stellen. Im übrigen Anzeichen einer beginnenden Arthritis deformans am Knorpel. Kaninchen 953 in verschiedenen Ebenen verschiedene Befunde. In manchen Durchschnitten alles verwachsen, sowohl im vorderen wie hinteren Gelenkspalt und

Recessus. Bindegewebige und knorpelige Ankylose, meist zellfrei. Stellenweise noch Rundzellenherde in Narben.

Ein Kaninchen 957. Dauer der Ruhigstellung 220 Tage, Dauer der Entzündung 120 Tage. Sechs Injektionen, letzte Injektion 2 Monate vor dem Tode. Befund: Geringe knorpelige Ankylose.

Von den 3 Tieren der zweiten Gruppe zunächst eine (955) Fixierung schlecht infolge Platzens des Drahtes. 220tägige Versuchs- und 120tägige Entzündungsdauer, 6malige Injektion, letzte Injektion 2 Monate vor dem Tode. Befund: Geringe bindegewebig-knorpelige Ankylose mit Anzeichen einer deformierenden Arthritis. Zwei Kaninchen (735 und 758) Versuchsdauer bzw. Entzündungsdauer 1 Jahr, Dauer der Ruhigstellung 10 Monate. Sieben Injektionen, davon fünf vor der Ruhigstellung, letzte Injektion 5 Monate vor dem Tode. Bei beiden Tieren mäßige Fixierung der operierten Gelenke. Befunde: Fast völlig fibrös-knorpelige Ankylose, wo noch Rest von Gelenkspalt vorhanden, finden sich schwere Knorpelnekrosen und Umbau im subchondralen Mark.

Bei den in Gruppe 3 angeführten 6 Kontrolltieren, die nicht gespritzt sind, betrug die Dauer der Ruhigstellung 128 Tage bis zu $1\frac{1}{2}$ Jahren. Die Fixierung war teils mit Silberdraht, teils ohne ausgeführt und die Beweglichkeit des ruhiggestellten Gelenks bei 2 Tieren nicht ganz aufgehoben. Die Befunde sind unter den Versuchsergebnissen weiter unten ausführlich besprochen, so daß ich sie hier übergehen kann.

Durch die gewählte Versuchsanordnung ist es leicht möglich, den Zustand des Gelenks zu verschiedenen Zeitpunkten des Versuchs nach verschiedener Dauer der Ruhigstellung und hyperergischen Entzündung festzustellen und den Entwicklungsgang zu verfolgen. Es ergibt sich, daß schon nach 1 Monat bei den gewählten Vorbedingungen Verwachsung der Synovialis sich einstellt, zuerst mit zellreichen Entzündungsbildern, später zellärmer werdend und schließlich in zellfrei bindegewebig-knorpelige Verwachsung der Gelenkkenden übergehend. Bei guter Ruhigstellung stellt sich im hyperergisch entzündeten Gelenk nicht die Spur einer Arthritis deformans ein, die ja unter sonst gleichen Entzündungsbedingungen bei frei beweglichen Gelenken gesetzmäßig zu erzielen ist¹. Die Spongiosa der Epiphysen ist bei längerer Versuchsdauer sehr atrophisch: Osteoporose; nur gelegentlich sieht man umschriebene Verdichtungen mit vermehrten und verdickten Knochenbälkchen.

Im folgenden soll jetzt durch nähere Beschreibung einiger Versuchsergebnisse aus den verschiedenen Zeiten des Experiments das jeweilige Bild festgehalten und so der Entwicklungsgang der Ankylose aus der hyperergischen Arthritis aufgezeichnet werden.

Nach 38tägiger Dauer der hyperergischen Arthritis (4malige Injektion zu je 2 ccm) in einem Gelenk, das schon vor der ersten Gelenkinjektion

¹ Siehe Verh. dtsch. path. Ges. 1931, 216.

79 Tage ruhiggestellt war (Kaninchen 949) findet man das Bild einer hyperergischen Arthritis von der gleichen Art, wie es durch die Arbeiten von *Klinge* bekannt geworden ist: lebhafte proliferative Synovitis, Pannusbildung der Gelenkknorpel, Periarthritis mit knötchenförmigen Infiltraten im Bindegewebe, Sehnen, Gelenkkapsel, Gefäßwänden. Es würde eine Wiederholung bedeuten, die früher beschriebenen Bilder der typischen hyperergischen Arthritis im proliferativen Stadium von 5 Wochen Dauer nochmals zu schildern.

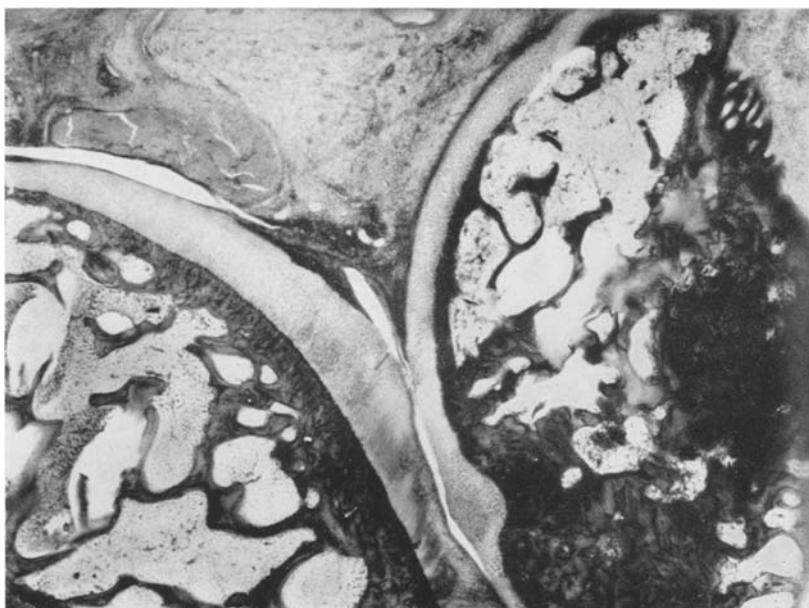


Abb. 1. Übersicht über den vorderen Gelenkspalt (Kaninchen 949). Lebhafte proliferative Synovitis mit hyperplastischen sehr zellreichen Zotten, welche sich dem Knorpel anlegen und teilweise mit diesem verwachsen sind. Gelenkspalt fast ganz ausgefüllt mit Pannus.

Es sei nur nachdrücklich darauf hingewiesen, daß die periartikulären Infiltrate ebenso an der Beugeseite des Gelenks und an den seitlichen Teilen sich vorfinden, wie in der Nähe der Einstichstelle der Nadel unter der Patella, ja, daß gerade die Gefäße der Kniekehle — wie stets — so auch in diesem Versuch besonders stark erkrankt sind. Das sei betont, da *Yu-Dschü-Bi* geglaubt hat, die periartikulären Veränderungen der hyperergischen Arthritis auf Schädigung durch die Injektionsnadel zurückführen zu sollen. Solche Kunstprodukte können wir also mit Bestimmtheit, wenigstens bei unseren Versuchen, ausschließen.

Uns sollen hier nur die Veränderungen an der Gelenkkinnenhaut und den Gelenkflächen beschäftigen. Bei 38-tägiger Dauer der Entzündung im Anschluß an 4malige Serum einspritzung ist der Gelenkspalt schon

auffallend verkleinert. Die hyperplastischen, zellreichen Zotten der Synovialis haben sich über den Knorpel gelegt und sind an vielen Stellen mit dem Knorpelsaum verwachsen; so ist der vordere Gelenkspalt zwischen Femur- und Tibiakopf fast ausgefüllt (s. Abb. 1). Die Synovialiszungen legen sich teilweise in ganzer Länge dem Knorpel an, teilweise sind sie mit der Spitze angewachsen.

Der Knorpel läßt verschiedenartige Schäden erkennen. Einmal ist er an vielen Stellen zellfrei, hyalin mit fibrinoider Nekrose an der Oberfläche, ganz wie in früheren Versuchen, deren Präparate mir zu Vergleichszwecken zur Verfügung standen. Allerdings fehlt die bei beweglichen Gelenken immer vorhandene Zerklüftung der Oberfläche so gut wie vollständig. Sodann findet man deutliche und fortgeschrittene

Pannusbildung. Hierüber muß ein Wort gesagt werden. An den Rändern des Gelenkknorpels im Bereich der Grenze gegen die Synovialis ist der Pannus sehr stark ausgebildet und rechtfertigt die Deutung, daß es sich um Granulationsgewebe handelt, das von der Synovialis her auf den Knorpel gewachsen ist. Nun findet man aber auch fern von der Synovialis Stellen der Knorpeloberfläche mit Pannus und sieht Bilder, die ebensogut als Folge von Umwandlung der oberflächlichen Knorpelzellen aufgefaßt werden können und zum Teil auch müssen, dann nämlich, wenn sie mit der Gelenkkinnenhaut nicht zusammenhängen.

Da wo eine entzündete Synovialismembran mit dem Knorpelpannus zusammenhängt, sind die Gewebe beider — schon nach 38tägiger Entzündung! — miteinander verklebt und bilden ein zusammenhängendes Granulationsgewebe, wobei die hyperplastischen Synovialisepithelzellen direkt in den Pannus des Knorpels übergingen. Diese Befunde sind an fast allen Recessus zu erheben, so daß der Gelenkspalt sehr verkleinert und eigentlich nur noch in der Mitte zwischen Tibia- und Femurknorren spaltförmig offen ist. Das subchondrale Mark weist — wie bei allen früheren Versuchen — keine Entzündung auf. Bei der Entzündung der Gelenkweichteile, Innenhaut und Gelenkumgebung, sind in dem hier



Abb. 2. Vorderer Gelenkspalt. Synovialiszunge hat sich der gegenüberliegenden Gelenkfläche angelegt und ist schon mit dieser verwachsen. Übergehen des faserknorpelig veränderten synovialen Bindegewebes in den darunter liegenden Knorpel ohne scharfe Grenze.

besprochenen Versuch so gut wie keine Eiterzellen (mehrkerlige weiße anzutreffen (s. frühere Versuche über hyperergische Arthritis).

Nach 60tägiger Dauer der hyperergischen Entzündung (Kaninchen 948, 950) findet man, 4 Wochen nach den letzten der vier Gelenkinjektionen ein Bild am Gelenk vor, das als fortgeschrittene bindegewebige *Verwachsung* zu bezeichnen ist. Die zellige Durchsetzung der Gelenkweichteile hat geringere Ausdehnung und Stärke als bei den kurz dauernden Versuchen und fehlt auf große Strecken völlig. Knorpel- und Gelenkmembranen sind bindegewebig verwachsen. Immerhin sind doch noch Stellen mit starkem Zellgehalt der Synovialis vorhanden (s. Abb. 2),

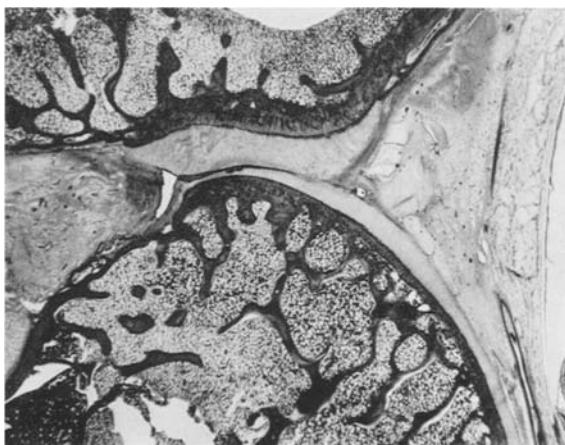


Abb. 3. Gelenkspalt nahezu geschwunden bis auf eine kleine Strecke, wo Knorpel gegen Knorpel liegt (der schwarze Streifen hier in der Mitte ist Kunstprodukt und durch Überdeckung der beiden Gelenkflächen beim Schneiden entstanden.)

sei es im Bereich der Verwachungsstelle mit dem Knorpel oder entfernter davon in dem Synovialbindegewebe. Die Bindegewebeszellen sind meist sehr groß, plasmareich und ähneln den jungen Sehnenzellen; besonders da, wo die Synovialis mit Sehnengewebe wie Gelenkbändern und den Meniscus verwachsen ist, liegt ein Gewebe vor, das eher einem Faserknorpel als Bindegewebe gleicht. Im übrigen ist der Gelenkspalt nahezu geschwunden (s. Abb. 3); nur dort, wo Knorpel gegen Knorpel liegt, ist noch eine Lücke des Spaltes vorhanden. Hier findet man die früher schon angetroffenen Schäden der oberflächlichen Knorpellagen zum Teil verkalkt wieder: Hyalinisierung durch Zellschwund ohne Zerkleifung, ohne Umbauvorgänge im subchondralen Mark.

Der Befund bei 60tägiger Dauer der Entzündung wird somit zusammenfassend dahin festgelegt, daß die bindegewebige Verwachsung fortgeschritten ist, daß die Synovialis stellenweise schon fast zellfrei geworden ist, an manchen Stellen aber doch noch fortbestehende

Entzündung erkennen läßt, soweit der Gelenkspalt noch nicht bindegewebig verödet ist.

Bei 90tägiger Dauer der Arthritis, nach 6maliger Eiweißinjektion ist die Verödung des Gelenkkraumes noch wesentlich weiter fortgeschritten. Bei Kaninchen 953 ist auf manchen Schnitten das ganze Gelenk verödet (s. Abb. 4), so daß man eine vollständige bindegewebige und knorpelige Ankylose annehmen könnte, wobei Bindegewebe und Knorpel



Abb. 4. Übersicht über das ganze Gelenk nach 3monatiger Dauer der Entzündung (Kaninchen 953). Gelenkspalt an dieser Stelle vollkommen von Bindegewebe und Knorpel ausgefüllt, Verödung des Gelenkkraumes, fibrös-knorpelige Ankylose. An einzelnen Stellen noch zellige Infiltrate.

den Gelenkspalt ausfüllen. Wenn man dann aber weiter den Block durchschneidet, zeigt sich jedoch, daß noch immer abgekammerte Teile der Gelenkhöhle offen sind, wie das ja auch bei ankylosierenden Gelenkleiden der Menschen sehr häufig vorkommt. Im allgemeinen ist die zellige Entzündung jetzt geschwunden; immerhin sind besonders an den Verwachsungsstellen und Rändern des Gelenkkraumes noch lebhaft Infiltrate vorhanden (s. Abb. 5). (Letzte Injektion 4 Wochen vor dem Tode, wobei aber sehr fraglich ist, ob das Eiweiß in die kleine Restlichtung gelangt.)

Der Knorpel läßt wieder nur — dort, wo er nicht verwachsen ist — oberflächlich fleckige und streifige Entartung ohne jede Spur einer Arthritis deformans erkennen; im Röntgenbild fehlt jede Arthritis

deformans, die nach fast 3 Monate lang dauernder hyperergischer Entzündung im nicht ruhiggestellten Gelenk mit Sicherheit auftritt.

So läßt sich der Ablauf einer hyperergischen Arthritis im künstlich ruhiggestellten Gelenk eindeutig festlegen als eine zur bindegewebigen knorpeligen Ankylose führende Erkrankung: *Arthritis ankylopoetica*.

Es wurde bereits die Wichtigkeit einer möglichst guten Ruhigstellung der Gelenke für das Zustandekommen einer Arthritis ankylopoetica erwähnt. Da sich unter meinen Versuchstieren verschiedene befanden,

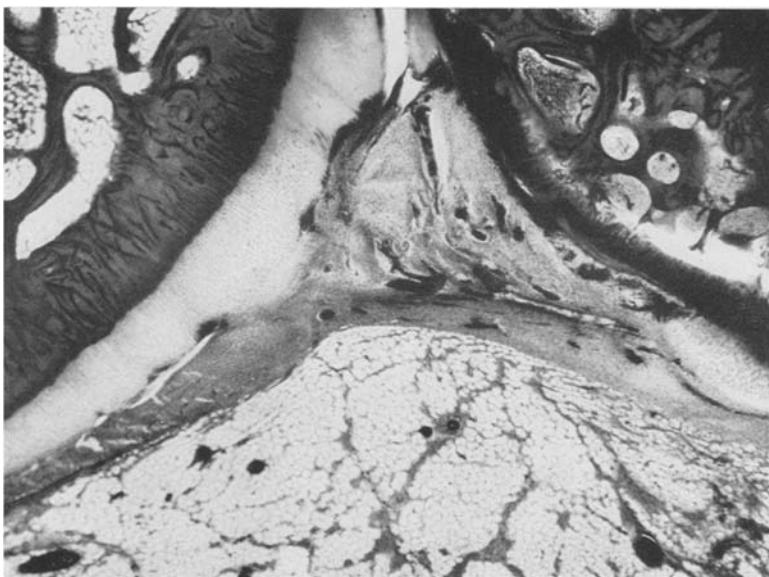


Abb. 5. (Kaninchen 953) Gelenkspalt an einer anderen Stelle des Blockes wie in Abb. 6 getroffen. An den Verwachungsstellen und Rändern des Gelenkkraums noch lebhafte Infiltrate.

bei denen die Gelenkfixation zu wünschen übrig ließ infolge unerwünschter Zwischenfälle bei der Operation, z. B. Platzen des Silberdrahtes oder infolge mangelhafter Methodik, so möchte ich hier diese Tiere wegen der zum Teil stark abweichenden Befunde gesondert besprechen. Es handelt sich um die Tiere 952, 955, 735, 758. Besonders eindrucksvoll ist der Befund an dem Kaninchen 952, das infolge Platzen der Drahtumschlingung eine stärkere Beweglichkeit des Kniegelenks aufwies (Abb. 6). Wir sehen hier neben geringen ankylosierenden Prozessen die Erscheinungen einer beginnenden Arthritis deformans. Der Knorpel weist neben geringeren Schäden, wie Auffaserung und Aufspaltung, Hyalinisierung auch schon schwerere Schäden auf, wie stellenweises völliges Fehlen des gesamten Knorpels, beginnende Vascularisation und Randwülste. Der Gelenkspalt ist dabei zum großen Teil frei, an einigen

Stellen finden sich bindegewebige Verwachsungen des nur unvollständig ausgebildeten Pannus. Bei einer Ruhigstellung von fast 6 Monaten und einer Entzündungsdauer von über 3 Monaten ist dieses doch im Vergleich zu den übrigen Tieren ein überraschender Befund.

Die zwei von Dr. Vaubel operierten Tiere 735 und 785, die ohne Silberdraht fixiert, ebenfalls keine gute Ruhigstellung der Gelenke zeigen, weichen außerdem noch von der allgemeinen Versuchsanordnung

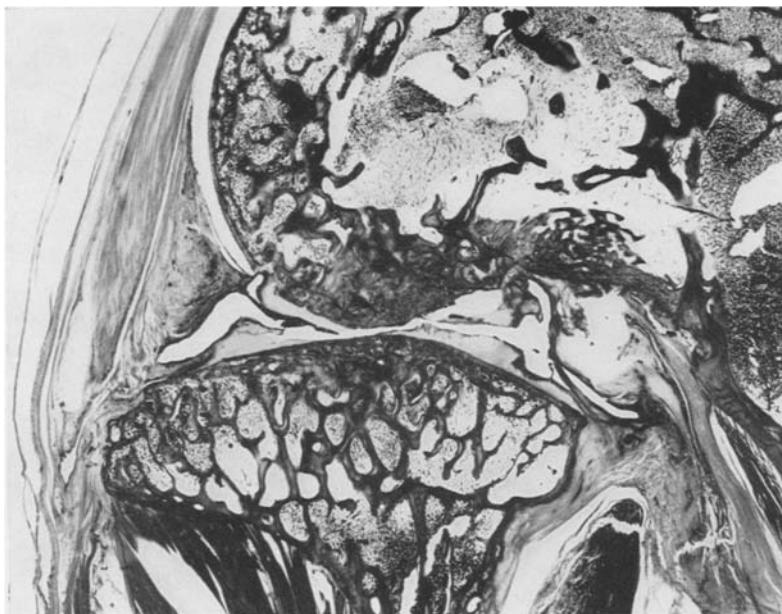


Abb. 6. Unvollständig ruhiggestelltes Gelenk (Kaninchen 952). Gelenkspalt nur zum Teil verwachsen, mäßige Pannusentwicklung. Deformierende Prozesse wie vollständiges Fehlen des Knorpels an einer Stelle, Hyalinisierung und Aufspaltung an anderen Stellen. Osteosklerose. Ankylose und Arthritis deformans.

dadurch ab, daß sie bereits vor der Ruhigstellung außer der Sensibilisierungsdosis mehrfach Seruminktionen in das später ruhiggestellte Gelenk bekamen. Die postoperativen Reinjektionen wurden dafür auf zwei beschränkt. Diese Tiere standen auch am längsten unter Versuch und bieten wegen des gleichzeitigen Vorkommens von ankylosierenden und deformierenden Veränderungen in ein und demselben Gelenk interessante Befunde. Auf der Abb. 7 sehen wir zunächst eine ausgeprägte fibrös-knorpelige Ankylose der früher beschriebenen Art. Außerdem finden sich aber starke deformierende Prozesse im Sinne einer Arthritis deformans. Der Knorpel fehlt an manchen Stellen ganz, der Knochen liegt frei zutage. An anderen Stellen ist deutlich das Einwuchern des

subchondralen Markes zu beobachten. Das Mark selbst ist zum größten Teil fibrös umgewandelt. Auch Randwülste sind zu erkennen. Jedoch darf wohl behauptet werden, daß die ankylosierenden Prozesse überwiegen. Was hat nun zu diesem interessanten Befunde des gleichzeitigen Vorkommens von Arthritis deformans und Arthritis ankylopoetica geführt? Zweifellos zunächst die noch vorhandene volle Beweglichkeit des

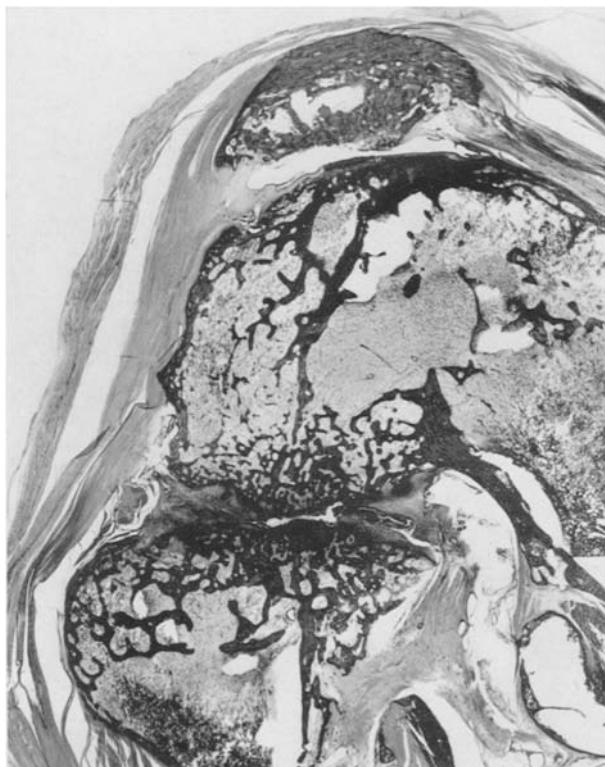


Abb. 7. Übersicht über ein Gelenk nach 1jähriger Entzündung und 10monatiger Ruhigstellung. Fibrös-knorpelige Ankylose und Arthritis deformans.

Gelenks zu einer Zeit, wo bereits die hyperergische Entzündung auf ihrem Höhepunkt war. Die relativ kurze Zeit vor der Ruhigstellung hat also genügt, um bereits deformierende Prozesse entstehen zu lassen, ehe die Ankylose sich der nachfolgenden und dabei nur unvollkommenen Fixation des Gelenkes anschloß. Es ergeben sich hierbei lehrreiche Parallelen zu den pathologischen Veränderungen an menschlichen Gelenken. Man hat beim Menschen mehrfach festgestellt, daß sich an einem praktisch versteiften Gelenk die Erscheinungen einer Arthritis deformans vorfanden (s. *Klinge* und *Grzimek*). Dieses gilt namentlich

für den Gelenkrheumatismus. *Burckhardt* schreibt dazu: „Man findet gelegentlich auch an versteiften Gelenken Randwülste, also Zeichen der Arthritis deformans. Eine ungewöhnliche Kombination, die aber beim Gelenkrheumatismus vorkommt, weil das Gelenk anfänglich noch bewegt wird. Bei anderen Grundkrankheiten kommt das im allgemeinen nicht vor, weil hier Arthritis deformans entsteht, wenn die Grundkrankheit ausgeheilt ist. Es sei noch darauf hingewiesen, daß auf dem Boden eines Gelenkrheumatismus eine Arthritis deformans entstehen kann, solange noch ausreichende Beweglichkeit vorhanden ist, und daß dann später doch noch eine Versteifung eintreten kann, wenn die Kapselschrumpfung zunimmt. Dann sieht man noch Randwülste an einem praktisch versteiften Gelenk. Solche Fälle sind allerdings nicht allzu häufig, weil im allgemeinen die Entwicklung in einem Gelenk nach einer bestimmten Richtung tendiert.“

Ich glaube auf Grund meiner experimentellen Untersuchungen sagen zu dürfen, daß selbst ein geringer Grad von erhaltener Beweglichkeit im Gelenk gegebenenfalls deformierende Veränderungen hervorrufen kann, wobei allerdings je nach dem Grade der erhaltenen Beweglichkeit einmal die ankylosierenden, ein andermal die deformierenden Prozesse überwiegen.

Im Anschluß daran möchte ich jetzt die Befunde bei den Kontrolltieren besprechen, d. h. die Veränderungen an den ruhiggestellten Kniegelenken, mit denen im übrigen aber weiter nichts geschehen ist. Es wird hierdurch zugleich ein Beitrag gegeben zu der wichtigen Frage, was mit einem Gelenk geschieht, das längere Zeit völlig außer Funktion gesetzt ist. Es sind davon im ganzen 6 Tiere in der Versuchsreihe geblieben. Die Dauer der Ruhigstellung zu Vergleichszwecken betrug 128 Tage bis etwa $1\frac{1}{2}$ Jahre, d. h. es war immer ein Vergleichstier mit dem gleich lange ruhig gestellten aber gespritzten Tier vorhanden. Auch unter diesen Tieren befanden sich einige, bei denen die Fixierung nicht so gut war, was sich auch zum Teil in den Befunden ausdrückt, da sich hier Veränderungen fanden, die an Arthritis deformans erinnern. Außerdem fand sich ein Tier mit einem zunächst übersehenen Weichteilabsceß, der aber nicht in das Gelenk durchgebrochen war und trotzdem zu einem von den übrigen Tieren abweichenden Befunde am Gelenk geführt hatte.

Vorweg möchte ich betonen, daß es bei keinem der Kontrolltiere gelungen ist, eine Ankylose zu erzeugen. Der Gelenkspalt war überall frei, die Bilder des gewucherten und zu Verwachsungen mit dem Knorpel führenden Pannus der gespritzten Tiere fehlte vollkommen. Das sub-synoviale Bindegewebe war zart, selbstverständlich fehlten auch entzündliche Veränderungen in dem Gelenk. Bei einem Tier war die Synovialis stellenweise etwas verdickt. Die bei gespritzten Gelenken sonst

schwer veränderten Recessus waren frei. Geringe degenerative Veränderungen des Knorpels waren dagegen bei einigen Tieren nachzuweisen, die in leichter Hyalinisierung, Auffaserung und Aufrauhung des oberflächlichen Knorpels bestanden. Nur bei dem oben erwähnten Tier mit der mangelhaften Ruhigstellung nahmen die Veränderungen den Charakter eines deformierenden Prozesses an. Die erwähnten Knorpelschäden fanden sich an Patella und großen Gelenkknochen. Die obersten Knorpelschichten zeigten bindegewebige Umwandlung, die stellenweise den Eindruck von Pannus machten; jedoch stand der „Pannus“ in keinem Zusammenhang mit der Synovialis, und man muß sagen, daß dieses Bindegewebe durch Umwandlung der obersten Knorpellagen entstanden ist. Auch Moll vertritt auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen die Ansicht, daß die bei manchen außer Funktion gesetzten Gelenken vorgefundenen Bindegewebauflagerungen auf dem Knorpel aus letzterem hervorgegangen sein müssen.

Bei allen Kontrolltieren außer dem Kaninchen 789 waren Anzeichen einer Arthritis deformans auch röntgenologisch nicht nachzuweisen. Zum Schluß möchte ich noch kurz die Befunde an den nicht gespritzten und auch nicht ruhiggestellten linken Kniegelenken erwähnen. Auch diese wurden in den meisten Fällen histologisch untersucht, und die Befunde im übrigen in der Tabelle im einzelnen niedergelegt. Diese bringen eine Bestätigung der bereits von Klinge bei seinen experimentellen Untersuchungen über Arthritis deformans festgestellten Befunde am *nicht gespritzten* Gelenk. Es findet sich auch bei meinen Tieren granulierende Synovitis mit Knorpelschäden, stellenweise mit beginnender Arthritis deformans, Verwachsungen bzw. ankylosierende Prozesse sind nirgends nachzuweisen. Es ist also kein Zweifel, daß bei experimenteller hyperergischer Arthritis durch wiederholte Eiweißinspritzung in *ein* Gelenk ausgelöst, auch im andern nicht direkt gespritzten Gelenk eine hyperergische Entzündung auftritt, wie Klinge und Fricke in mehrfachen Versuchsreihen schon festgestellt hatten. Das muß um so betonter gesagt werden, da Yu-Dschü-Bi bei seinen Versuchen mit kleinen Dosen diese Befunde nicht bestätigt.

Zum Schluß sei noch eines anderen Befundes in der Arbeit von Yu-Dschü-Bi gedacht. Er kommt zu dem Schluß, daß die von ihm im Serumhyperergie-Experiment gesetzten arthritischen Veränderungen nicht abwichen von solchen durch Kochsalzinjektionen gesetzten. Das mag für die gewählten kleinen Dosen von Eiweiß (leider ist die Menge in der erwähnten Arbeit nicht angegeben) der Fall sein. Für die von mir verwandten Mengen von Pferdeserum muß ich aber unbedingt daran festhalten, daß es mit der erzielten hyperergischen Arthritis eine ganz besondere Bewandtnis hat, und daß die erzielten Veränderungen ganz sicher nicht mit der experimentellen Kochsalzarthritis oder mit traumatischen Veränderungen gleichgesetzt oder nur verglichen werden

können. An dieser Meinung wird mindestens solange festgehalten werden müssen, bis *Yu-Dschü-Bi* meine im Hyperergieexperiment erzielte Arthritis ankylopoetica mit H₂O- oder Kochsalzinjektion nachgemacht hat. Solange das nicht geschehen ist, kann ich nicht umhin, festzustellen, daß die von mir im Hyperergieexperiment erzielten Bilder der Arthritis ankylopoetica und von hyperergischer Polyarthritis einzig und allein verglichen werden können mit den Bildern der chronischen rheumatischen Polyarthritis des Menschen.

Die *Ergebnisse* dieser Arbeit lassen sich in folgende Schlußsätze zusammenfassen:

1. Die hyperergische Serumarthritis führt zu einer fibrös-knorpeligen Ankylose des Gelenks dann, wenn das Gelenk vollständig ruhigestellt ist (daß bei frei beweglichen Gelenken die hyperergische Arthritis zu Arthritis deformans führt, ist früher gezeigt worden).
2. Bei unvollständiger Ruhigstellung des Gelenks tritt eine Kombination von Arthritis deformans und Arthritis ankylopoetica auf.
3. Ruhigstellung des Gelenks ohne Entzündung führt nie zu einer Ankylose und selbst bei 1½jähriger Dauer nie zu Arthritis deformans, sondern höchstens zu geringen umschriebenen Knorpelschäden.
4. Diese Versuchsergebnisse an Gelenken mit hyperergischer Entzündung weisen den Weg zur Erklärung der entsprechenden Verhältnisse in der menschlichen Gelenkpathologie, insbesondere beim chronischen Gelenkrheumatismus.

Schrifttum.

Burckhardt: Arch. klin. Chir. **132**, 706. — *Hueck*: Sitzung der Med. Ges. Leipzig 16. Dez. 1924. Ref. Münch. med. Wschr. **72**, 156 (1925). — *Klinge*: Verh. Dtsch. path. Ges. **1931**, 1632, s. dort Schrifttum über hyperergische Arthritis. — *Klinge u. Grzimek*: Virchows Arch. **284**, 646. — *Moll*: Experimentelle Untersuchung über den anatomischen Zustand der Gelenke bei andauernder Immobilisation. Inaug.-Diss. Berlin 1885. — *Yu-Dschü-Bi*: Beitr. path. Anat. **91**, 360 (1933).
