

Aus dem Histologisch-Embryologischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. V. PATZELT)
und aus der Orthopädischen Station der I. Chirurgischen Universitätsklinik Wien
(Vorstand: Prof. Dr. L. SCHÖNBAUER).

Über Vorkommen und Verteilung der Mucopolysaccharide in der Synovialis bei Erkrankungen der Kniegelenke.

Von

W. BURKL und A. SONNENSCHNEIN.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. März 1952.)

Die Gelenkkapsel ist für die Gelenke in zweierlei Hinsicht von Bedeutung. Einerseits bildet sie einen rein mechanischen Abschluß gegen die Umgebung, hält im Verein mit verstärkenden Bändern die Gelenkenden zusammen und bewahrt sie vor Verschiebungen. Diese Aufgabe wird in erster Linie von dem derbfibrösen Bindegewebe der äußeren Kapselschicht geleistet (Stratum fibrosum). Andererseits sorgt die Kapsel für eine genügende Produktion der Gelenkflüssigkeit, welche für die Funktion des Gelenkes von elementarer Wichtigkeit ist. Die Absonderung der Gelenkflüssigkeit fällt der Innenschicht der Kapsel, der Synovialis (Stratum synoviale) zu, die sich durch ihren lockeren Bau sowie einen Gefäßreichtum auszeichnet und gegen den Gelenkhohlraum durch eine normalerweise einschichtige Mesothellage unvollkommen abgeschlossen ist. Die Bildung der Gelenkflüssigkeit geschieht teils durch Transsudation aus den Gefäßen, teils durch Beistellung spezifischer, aus dem Mesothel und Bindegewebe stammender Stoffe. Ein wesentlicher Bestandteil der für die Gelenkflüssigkeit charakteristischen Stoffe sind die Mucine, die ihrerseits wieder die für die Viscosität verantwortliche Hyaluronsäure enthalten.

Die Hyaluronsäure ist ein Mucopolysaccharid, das aus N-Acetylglucosamin und der Glucuronsäure besteht. Dieses, im Körper zumeist in einem hohen Polymerisationsgrad vorkommende Kohlenhydrat wird durch ein Enzym, die Hyaluronidase, die vom Organismus selbst gebildet, aber auch z. B. von verschiedenen Bakterien erzeugt wird, in seine Bestandteile gespalten. Hierbei kommt es zunächst zu einer Depolymerisierung, die mit einer Viscositätsverminderung einhergeht und schließlich zu einer langsamer verlaufenden, völligen Trennung in die oben erwähnten Bausteine führt. Nach ASBOE-HANSEN ist die Hyaluronsäurebildung den Mastzellen zuzuschreiben, deren Heparin granula einen Vorläufer der Hyaluronsäure darstellen sollen. Er findet vorwiegend in

den tieferen Schichten der Synovialis 5—10mal mehr Mastzellen als in der Haut.

Seit der Isolierung der Hyaluronsäure aus der Gelenkflüssigkeit durch COHEN, MEYER, SMITH und DAWSON sind Untersuchungen über ihr Verhalten bei verschiedenen Gelenkaffektionen ausgeführt worden. So berichtet RIMINGTON, daß bei Gelenkerkrankungen die Beschaffenheit der Hyaluronsäure in der Synovia und damit auch die Viscosität der Gelenkflüssigkeit wesentlichen Änderungen unterworfen ist. Er fand die höchste Viscosität im normalen Gelenk mit 208,0 bei einer Konzentration des Mucins von 0,066 g je 100 cm³ und des Glucosamins von 1,16 g. Aus den Messungen RIMINGTONS geht hervor, daß die Viscosität bei den verschiedenen Erkrankungen durchwegs geringer als im normalen Gelenk ist und Werte von 6,3 beiluetischer Arthritis bis zum höchsten Wert unter den angeführten Erkrankungen von 137,0 bei Osteochondromatose zeigt. Hingegen kann der Mucingehalt geringer aber auch höher als in einem normalen Gelenk sein, wobei sich die Werte nicht analog der Viscositätszahl verhalten. Das gleiche betrifft den Gehalt an Glucosamin je Gewichtseinheit.

Während somit vereinzelte Arbeiten über die Synovia vorliegen, ist bisher unseres Wissens keine Untersuchung über die Bildungsstätte der Synovia, also über das Str. synoviale der Gelenkkapsel hinsichtlich Verteilung der Mucopolysaccharide bei verschiedenen Erkrankungen durchgeführt worden. Bei der Erörterung von Gelenkaffektionen, besonders denjenigen rheumatischer Natur wird häufig (ROPES, BENNETT, BAUER) nebst einer nachgewiesenen Minderwertigkeit der Hyaluronsäure in der Synovia auch eine fehlerhafte Bildung in der Synovialis angenommen, die auf eine toxische Schädigung der innersten Kapselschicht zurückgeführt wird.

Die Bildung der Synovia dürfe eine vitale Funktion der Synovialiszellen sein. Wie sich jedoch der Vorgang abspielt, muß erst durch eingehende Untersuchungen erforscht werden, da die bisherigen Ergebnisse sich widersprechen. Die Ansicht von ASBOE-HANSEN, der die Entstehung der Hyaluronsäure auf die Tätigkeit der Mastzellen zurückführt, wurde bereits erwähnt. KLING nahm Zellen wahr, die sich mit Toluidinblau metachromatisch färben ließen und schrieb ihnen die Aufgabe der Sekretion zu. DAVIES konnte die Befunde KLINGS nicht bestätigen und hielt die von ihm beschriebenen Zellen für Mastzellen. CHERRY und GHORMLEY färbten mit Hilfe von Mucicarmin die Schleimstoffe in der Synovialis. Auch über den GOLGI-Apparat der Synovialiszellen herrschen geteilte Ansichten (KEY, KING). VAUBEL konnte in der Gewebekultur zeigen, daß die Synovialiszellen ein Mucin produzieren.

Da uns nun eine Untersuchung der Gelenkkapsel auf den Gehalt an Mucopolysacchariden von Wert erschien, haben wir mit Hilfe von

Toluidinblau, welches diese Stoffe metachromatisch färbt, eine Anzahl von Gelenken in dieser Hinsicht überprüft. Hierbei wurden Synovialstücke verwendet, die gelegentlich einer diagnostischen oder therapeutischen Arthrotomie dem Kniegelenk entnommen wurden. Es wurde darauf geachtet, daß bloß Gewebspartien, welche die Veränderungen der betreffenden Gelenkaffektion in besonders ausgeprägtem Maße aufwiesen, zur Untersuchung gelangten. Die Organstücke wurden nach

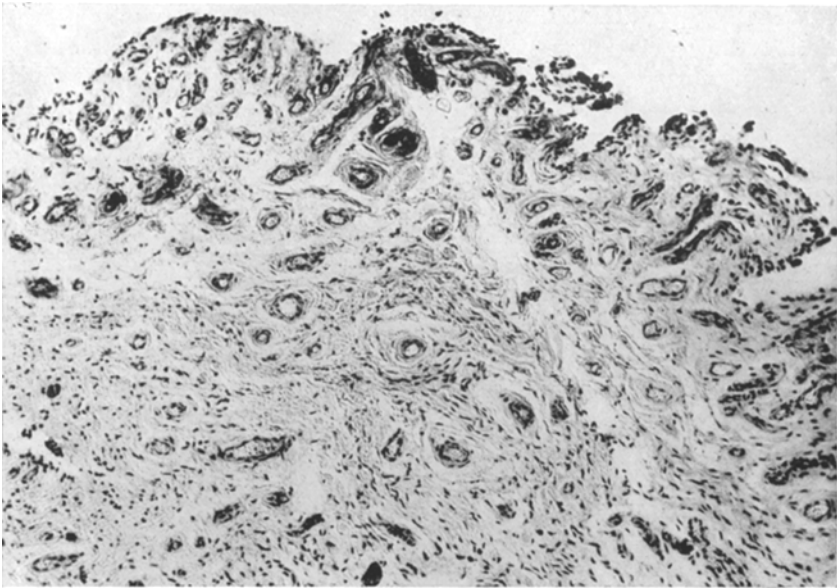


Abb. 1. Synovialis und Subsynovialis von einem normalen kindlichen Kniegelenk. Metachromatisch gefärbte Stellen nahe der Gelenkhöhle und um die Gefäße. Vergr. 92:1.

der Vorschrift von HOLMGREN und WILANDER in 4%iges, basisches Bleiacetat mit einem geringen Formolzusatz eingebracht. Die Präparate wurden in Paraffin eingebettet, in der üblichen Weise weiter behandelt und dann mit 0,5% Toluidinblaulösung gefärbt.

Zunächst sei zur Orientierung an einem normalen Gelenk die Verteilung der Mucopolysaccharide wiedergegeben, wie sie in einem beliebigen Stück der Synovialis ersichtlich ist. Die Synovialis zeigt den üblichen lockeren Bau, ist sehr gefäßreich und weist gegen die Gelenkhöhle zu eine einfache Mesothelschicht auf. Stärker metachromatische Partien zeigen sich vornehmlich in dem an die Gelenkhöhle anschließenden Gebiet und bilden hier einen verschieden breiten, meist jedoch nur schmal bleibenden Streifen. Auch um die Gefäße herum zeigen sich stellenweise metachromatische Höfe (Abb. 1). Die Mastzellen sind zahl-

reicher als vergleichsweise in anderen lockeren Bindegewebsformen, wie z. B. im Unterhautzellgewebe, und sie finden sich, wie es auch ASBOE-HANSEN angibt, in den etwas tieferen Schichten der Synovialis. Dieselben Feststellungen lassen sich mit geringen Abweichungen hinsichtlich der Ausdehnung der Mucopolysaccharide und der Zahl der Mastzellen an allen Stellen der Synovialis machen, von denen probeweise einige Schnitte angefertigt wurden, so daß man den Befund als den Normalzustand hinstellen kann. Er wurde im Hinblick auf die Ausbreitung der Mucopolysaccharide und die Menge der Mastzellen zum Vergleich herangezogen.

Bei mechanisch bedingten, chronischen Reizzuständen (Meniscusläsionen und andere Binnenverletzungen der Kniegelenke) bleibt die Verteilung der Mucopolysaccharide innerhalb der Norm und findet sich vorwiegend in den gelenkhöhlennahen Partien und um die Gefäße. Das gleiche zeigt ein Fall von Liposynovitis *Hoffa* mit hauptsächlich unter der Kniescheibe liegenden Kapselveränderungen. Auch die Mastzellen sind in den genannten Fällen nicht merkbar vermehrt.

Bei einem Fall von subakutem Rheumatismus wurde ein ödematöses Synovialisstück untersucht. Die Erkrankung befand sich in einem verhältnismäßig frühen Stadium. Mikroskopisch sind die Kennzeichen des subakuten Rheumatismus zu finden, wie ödematöse Quellung der Synovialis und Subsynovialis mit Verbreiterung und Auseinanderdrängung der Bindegewebsbündel. Die ödematösen Partien sind stark metachromatisch gefärbt, ein im ganzen untersuchten Gewebsstück feststellbarer Befund. Die Mastzellen sind gegenüber einer normalen Gelenkkapsel deutlich vermehrt. Bemerkenswert ist die starke metachromatische Färbung des subsynovialen Gewebes, das stellenweise auch innerhalb des Fettgewebes metachromatische Partien zeigt, die offenbar ödematöser Durchtränkung entsprechen. Bei einem weiteren Fall von subakutem Rheumatismus von längerer Dauer zeigt sich dem Alter des Prozesses entsprechend eine fibröse Indurierung der Synovialis, innerhalb der verstreut perivaskuläre Infiltrate und kleine Knötchen, aus Wanderzellen bestehend, vorkommen. Die fibrösen Gewebsteile sind stark metachromatisch gefärbt (Abb. 2). Desgleichen sieht man bereits mehr Mastzellen als im obigen Fall, die stellenweise im Bindegewebe ganze Straßen bilden. Dabei ist zu erkennen, daß die Mastzellenanhäufungen durchaus nicht mit den metachromatisch färbbaren Abschnitten übereinstimmen, sondern noch viel zahlreicher in Schichten liegen, die keine nennenswerte Metachromasie geben.

Bei chronischem Rheumatismus (insgesamt wurden 4 Fälle untersucht) sind besonders die fibrösen Kapselveränderungen stark metachromatisch (Abb. 3). Auch in den gelenkwärts liegenden lockeren Partien läßt sich eine geringe Metachromasie erzielen. Mastzellen kommen überaus reichlich vor und sind wie beim subakuten Rheumatismus

nicht nur in den metachromatisch gefärbten Gewebsteilen, sondern auch häufiger noch in den mehr oder weniger freien Partien der Synovialis zu finden (Abb. 4).

Auch bei Gelenkaffektionen nicht rheumatischer Natur läßt sich eine wesentlich stärkere Ausbreitung der metachromatisch färbbaren Anteile der Synovialis feststellen. So zeigt die Synovialis bei einer Gonitis dysenterica in den an die Gelenkhöhle anschließenden Abschnit-

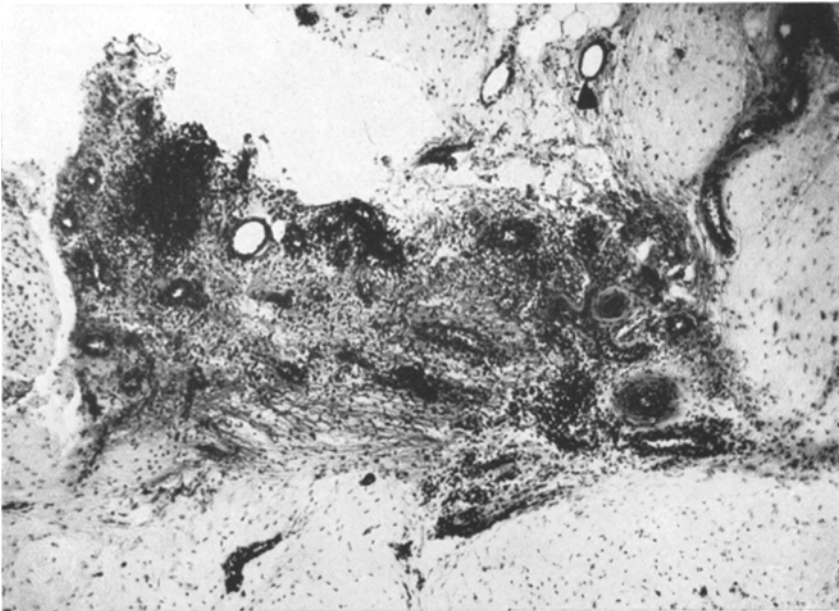


Abb. 2. Synovialis bei subakutem Rheumatismus. Perivaskuläre und knötchenförmige Infiltrate. Das Bindegewebe faserreicher und stark metachromatisch gefärbt. In der Umgebung nicht affiziertes Kapselgewebe. Vergr. 60:1.

ten eine kräftige metachromatisch färbbare, ödematöse Durchtränkung und zellige Infiltrationen. Die Mastzellen sind nicht nennenswert vermehrt (Abb. 5). Bei einer tuberkulösen, käsigen Synovitis finden sich intensiver metachromatisch gefärbte Stellen um die verkästen Massen herum. Die Mastzellen entsprechen ungefähr der Norm. Bei einer subakuten, unspezifischen Synovitis sind wieder die ödematösen Partien stark metachromatisch gefärbt und die Mastzellen nicht erkennbar vermehrt.

Obwohl es sich bei den in der vorliegenden Arbeit erhobenen Befunden lediglich um eine Voruntersuchung informativen Charakters handelt, so läßt sich doch bereits ein gewisser Überblick über die Verteilung der Mucopolysaccharide bei den einzelnen Gelenkveränderungen gewinnen. Im normalen Gelenk finden sie sich vornehmlich in den

oberflächlichen Schichten der Synovialis, während in der Subsynovialis der Gehalt im allgemeinen geringer und vor allem um die Gefäße lokalisiert ist. Die Mastzellen kommen zahlreicher in den etwas tieferen Schichten vor.

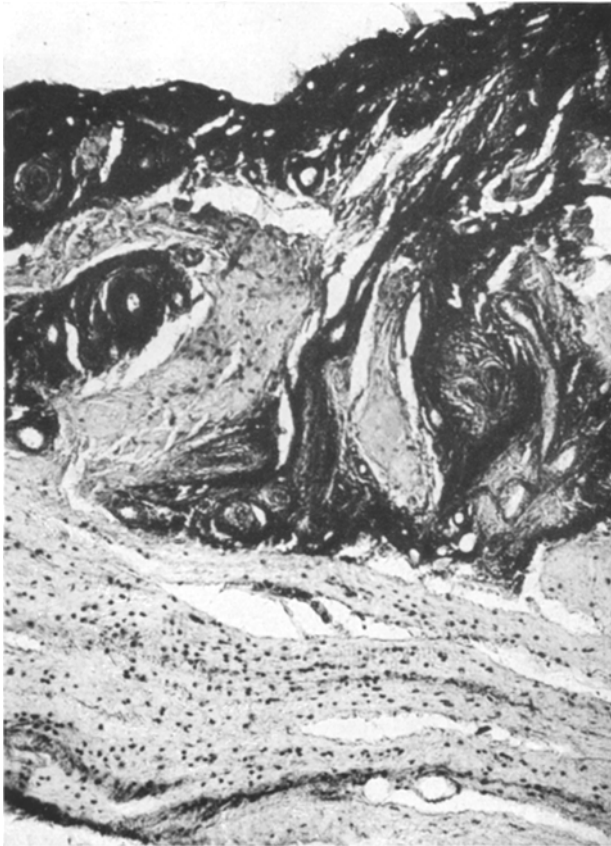


Abb. 3. Chronischer Rheumatismus mit faseriger Induration der Synovialis, die stark metachromatisch gefärbt ist. In der Subsynovialis sind zahlreiche Mastzellen zu erkennen. Vergr. 53:1.

Vergleichen wir nun die Befunde bei den entzündlichen Gelenkaffektionen mit dem Normalzustand, so ist zu ersehen, daß in den meisten Fällen Mucopolysaccharide färberisch in großer Ausdehnung nachweisbar sind. Lediglich mechanisch bedingte Reizzustände machen hiervon eine Ausnahme, da sie den normalen Verhältnissen noch am nächsten kommen, ebenso die Liposynovitis *Hoffa*. Eine Verstärkung der färberischen Reaktion in den anderen Fällen ist in erster Linie in den gelenkhöhlennahen Partien zu finden und erreicht stellenweise

einen hohen Grad, so daß ganze Gewebsteile eine intensive, metachromatische Färbung geben. Bei subakutem Rheumatismus sind, der Ausbreitung des Ödems folgend, die Mucopolysaccharide bis tief ins sub-synoviale Gewebe hinein nachweisbar. Bei älteren, insbesondere chronischen Rheumatismusformen sind besonders die fibrös indurierten Stellen in der Synovialis stark gefärbt.

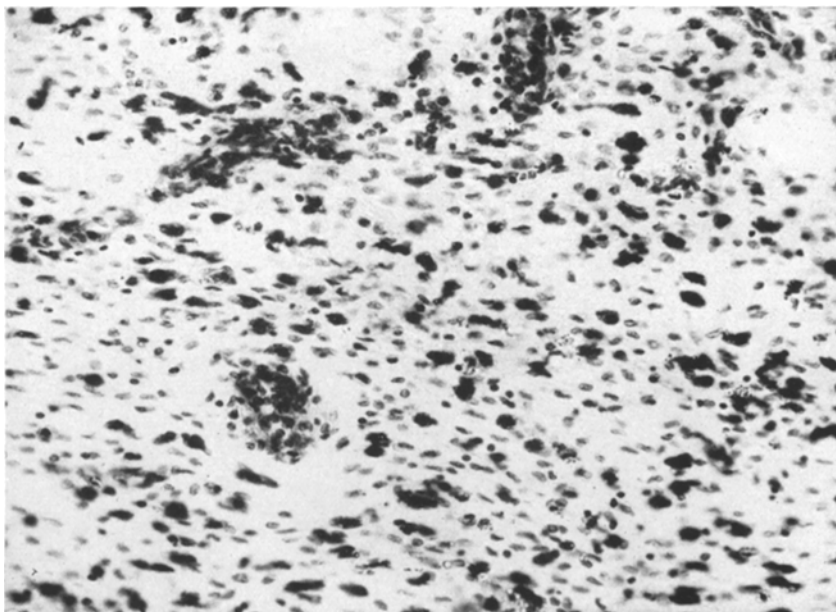


Abb. 4. Mastzellenvermehrung bei chronischem Rheumatismus außerhalb der metachromatisch gefärbten Bindegewebspforten. Vergr. 236:1.

Im Hinblick auf die Auswertbarkeit unserer Befunde muß freilich die Einschränkung gemacht werden, daß eine intensivere Färbung durchaus keine Schlüsse auf die absolute Menge der vorhandenen Hyaluronsäure zuläßt, sondern lediglich beweist, daß im Gewebe vermehrt dissoziierte Säuregruppen nachweisbar sind. Ein solcher färberischer Befund ist gerade bei den weniger polymeren Zustandsformen zu finden. So zeigt auch die metachromatische Färbbarkeit hyaluronsäurehaltiger Gewebsteile bei der Einwirkung von Hyaluronidase durch Depolymerisierung als ersten Effekt des Abbaues zunächst eine Zunahme, die erst bei fortschreitender Spaltung wieder abnimmt. Auch gibt uns die Färbung keinen näheren (chemischen) Aufschluß, um welche Art von Mucopolysacchariden es sich handelt. Jedoch läßt die viel ausgedehntere Verbreitung der Mucopolysaccharide im Vergleich zum normalen Gelenk mit der eben gemachten Einschränkung darauf schließen, daß weitere

Teile der Synovialis als unter normalen Voraussetzungen zu ihrer Bildung beitragen.

Die Ansichten der meisten Untersucher gehen heute dahin, daß bei Rheumatismus und Infektarthritiden die Art und Menge der Mucopolysaccharide eine Störung erleidet, die ihren meßbaren Ausdruck in der verminderten Viscosität der Synovia findet. RIMINGTON läßt es unentschieden, ob die Viscositätsverminderung auf einer verminderten Bildung



Abb. 5. Dysenterische Synovitis. Die Synovia ist an der Oberfläche zellig und ödematös infiltriert. Die ödematösen Stellen sind intensiv metachromatisch gefärbt. Vergr. 60:1.

oder auf einem vermehrten Abbau der Hyaluronsäure beruht, während unter anderen WAINE von einer gesteigerten Bildung geringpolymerer Hyaluronate spricht und diese eher für schuld hält an der Änderung der Synovia als den vermehrten Abbau normalen Mucins. Unsere Befunde lassen sich am ehesten mit der von WAINE vertretenen Ansicht in Einklang bringen. Wie hervorgehoben, sind die färberisch bei Gelenkrheumatismus und Infektarthritiden nachgewiesenen Mucopolysaccharide stark metachromatisch, so daß wir es hier möglicherweise mit niederpolymeren Zustandsformen zu tun haben.

Besonderes Augenmerk bei der Diskussion der Untersuchungsergebnisse verdienen die Mastzellen. Wir sehen sie vermehrt beim subakuten Gelenkrheumatismus, jedoch nicht so stark wie beim chronischen Gelenkrheumatismus, wo sie in großer Menge vorkommen können. Hiebei

liegen sie teils in den metachromatisch färbbaren Gewebspartien, noch zahlreicher jedoch außerhalb in Gewebsteilen, die färberisch nur einen geringen Mucopolysaccharidgehalt erkennen lassen. Ein Zusammenhang zwischen Mastzellen und Produktion der Hyaluronsäure, wie es ASBOE-HANSEN angibt, läßt sich durch solche Befunde nicht bestätigen, sonst müßten wir sie ja auch beim subakuten Rheumatismus in zumindest ebenso großer Zahl antreffen. Auch sollten sie dann immer in jenen Teilen des Synovialgewebes am stärksten vertreten sein, wo Hyaluronsäure in nachweisbarer Menge vorkommt. Wir glauben daher, daß die von ASBOE-HANSEN vertretene Ansicht in der gegebenen Formulierung nicht zutrifft. In der Frage nach der Ursache der oft enormen Mastzellenzunahme möchten wir auf die von MEYER nachgewiesene hemmende Wirkung des Heparins auf die Hyaluronidase aufmerksam machen, da nach GUERRA bei rheumatischen Erkrankungen diesem Ferment eine wichtige Rolle zukommt. Seine Wirksamkeit ist gesteigert, was scheinbar, auf das Gelenk bezogen, die Ursache für die Unfähigkeit der Synovialis ist, eine Synthese der Hyaluronsäure zu einer höher polymerisierten Form durchzuführen. Die Aktivitätssteigerung findet ihren Ausdruck in der Erhöhung des Antihyaluronidasespiegels. Ob jetzt den Mastzellen die Rolle zufällt, der gesteigerten Hyaluronidaseaktivität entgegenzuwirken oder ob ihnen im Rahmen der Entzündungsvorgänge andere Aufgaben gestellt sind, läßt sich aus der morphologischen Untersuchung der krankhaften Gelenkpartien allein natürlich nicht erschließen, sondern muß auch das Verhalten der Mastzellen an anderen Stellen des Körpers unter normalen und pathologischen Umständen berücksichtigen.

Zusammenfassung.

Es wurden Untersuchungen der Synovialis auf die Verteilung der nachweisbaren Mucopolysaccharide bei verschiedenen Gelenkaffektionen mit Hilfe der Toluidinblaufärbung durchgeführt. Die entzündeten Gelenke geben durchwegs eine stärkere Metachromasie und auch die Ausbreitung der Mucopolysaccharide in der Synovialis ist im Vergleich zum normalen Gelenk größer. In Analogie zu den physikochemischen Untersuchungen der Synovia wird die Meinung vertreten, daß die nachgewiesenen Mucopolysaccharide niedere Polymerisate sind. Besonders bei den chronischen Gelenkaffektionen wurden zahlreiche Mastzellen gefunden. Ihre Beziehungen zur Hyaluronsäure wurden erörtert.

Literatur.

ASBOE-HANSEN, G.: Bull. Histol. appl. **27**, 5 (1950). — CHERRY, J. H., and R. K. GHORMLEY: J. Bone Surg. **20**, 48 (1938). — COHEN, H.: Ann. Rheumat. Dis. **8**, 31 (1949). — DAVIES, O. V.: J. of Anat. **77**, 160 (1943). — GARDNER, E.:

Physiologic. Rev. **30**, 127 (1950). — GUERRA, F.: Arch. Inst. Card. Mexico **1**, 16 (1946). — HOLMGREN, H., u. J. WILANDER: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **42**, 242 (1937). — KEY, J. A.: Special Cytology (E. V. COWDREY), 2. Aufl., Bd. 2, S. 1053. New York: P. B. Hoeber, Inc. 1932. — KING, E. S.: J. of Path. **41**, 117 (1935). — Arch. of. Path. **31**, 693 (1941). — KLING, D. M.: Arch. Surg. **23**, 543 (1931). — The Synovial Membrane and the Synovial Fluid. Los Angeles: Medical Press 1938. — MEYER, K.: Physiologic. Rev. **27**, 335 (1947). — MEYER, K., E. SMITH and M. DAWSON: J. of Biol. Chem. **128**, 319 (1939). — RIMINGTON, C.: Ann. Rheumat. Dis. **8**, 34 (1949). — ROPES, M., G. BENNET and W. BAUER: J. Clin. Invest. **18**, 351 (1939). — VAUBEL, E.: J. of Exper. Med. **58**, 85 (1933). — WAINE, H.: Arch. Int. Med. **86**, 934 (1950). — WALLIS, A.: Ann. Rheumat. Dis. **9**, 331 (1950).

Priv.-Doz. Dr. W. BURKL, Wien IX, Histologisch-Embryologisches Institut
der Universität, Schwarzschanerstraße 17.
