

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Genf
(Direktor: Prof. Dr. E. RUTISHAUSER)
und aus den Wissenschaftlichen Laboratorien der J. R. Geigy A.G. Basel

Über chemische Untersuchungen der sehnenförmigen Stränge bei der Dupuytrenschen Kontraktur

Vergleichende Untersuchungen
an verschiedenen Arten normalen Bindegewebes der Hand

Von

R. LAGIER und B. EXER

Mit 8 Textabbildungen in 15 Einzeldarstellungen

(Eingegangen am 1. Dezember 1959)

Die Krümmung der Finger bei der Dupuytrenschen Kontraktur beruht, nach den Angaben der Literatur, auf anatomischen Veränderungen, welche in einer Verdickung und Schrumpfung der Aponeurosis palmaris bestehen. Das Studium der Morphologie dieser Krankheit ist von grundlegender Bedeutung für die Gegenüberstellung klinischer und biologischer Befunde.

Um unsere früheren morphologischen Beobachtungen zu vertiefen, haben wir chemische Untersuchungen unternommen. Die hier dargelegten Resultate erweitern eine erste Mitteilung², sie bilden zugleich einen Teil einer Übersichtsarbeit^{3,7} der Chemie des Bindegewebes.

Anatomische Grundlagen

Die Aponeurosis palmaris ist eine annähernd dreieckige, zähe, gefäßarme und fibröse Gewebslamelle, hauptsächlich aus Längs- und nur selten Querfasern bestehend, welche 4 Bändchen bilden. Diese sind im histologischen Schnitt ähnlich wie diejenigen des Sehnen- gewebes (Abb. 2) aufgebaut; sie entstehen durch Zusammenlagerung von Faserbündeln mit nur sehr vereinzelt und feinsten elastischen Elementen. Die Dichte dieser Faserbündel entspricht beim histologischen Schnitt im Polarisationsmikroskop einem charakteristischen Bild und, bei gewisser Schnittdicke, einer Rotfärbung z. B. nach der Azanmethode oder nach dem Trichromverfahren von MALLORY oder GÖMÖRI. Diese Bündel unterscheiden sich somit deutlich von dem umgebenden lockeren Bindegewebe, welches von zahlreicheren elastischen Fasern durchsetzt ist; letzteres ist nicht in gerichtete Bündel zusammengefaßt und färbt sich daher mit den erwähnten Methoden blau unter gleichen Bedingungen.

Die klinisch so wichtigen sehnenförmigen Stränge der Dupuytrenschen Kontraktur entstehen anatomisch durch zwei untereinander zusammenhängende Vorgänge^{9,10}.

1. Verdickung um das 3- oder 4fache des Teiles der Aponeurosis palmaris, welcher den gekrümmten Finger betrifft. Mikroskopisch lassen sich darin dichte, doppelbrechende Schollen hyaliner Fibrose nachweisen, welche wahrscheinlich von einer dazwischen oder anliegenden Fibroblastenproliferation stammen; sie verbinden sich mit den schon vorhandenen Faserbündeln auf gleiche Art, wie wir es deutlicher bei LEDDERHOSES Krankheit angetroffen⁸ und als „morphologische Integration“ bezeichnet haben. Obwohl sich diese Verdickung gewöhnlich bildet und manchmal schon im klinischen Frühstadium der Krankheit auftritt, kann sie auch ausbleiben.

2. Proliferation von Fibroblasten in der Lederhaut distal zur Plica palmaris distalis (Abb. 1). Diese Wucherung geht in eine hyaline Fibrose über, die ihrerseits mit der Aponeurose verschmilzt.

Die Fibroblastenregionen enthalten zahlreiche argyrophile und PAS-positive intercellular gelegene Präkollagenfasern. Außerdem lassen sich bei der Färbung

mit Toluidinblau feine metachromatische Fibrillen nachweisen, was die Anwesenheit von sauren hochpolymeren Mucopolysacchariden anzeigt¹². Die Vereinigung dieser Fibrillen führt zur Bildung von fibro-hyalinen Massen, deren kollagene Fasern in der Richtung der mechanischen Beanspruchung orientiert sind (Abb. 2). Sie enthalten nur sehr vereinzelte und feinste elastische Fasern; ihre Rotfärbung mit Methoden wie Azan und Trichrom nach MALLORY oder GÖMÖRI sowie ihr Aspekt unter dem Polarisationsmikroskop charakterisieren die Dichte dieses pathologischen Gewebes. Die Metachromasie bleibt während der Bildung der

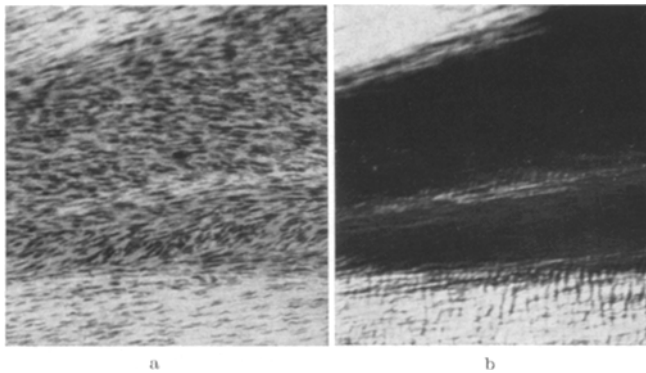


Abb. 1a u. b. T 4021/54. Celloidineinbettung. Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 90mal. Seit 6 Jahren bestehende, linksseitige Dupuytrensche Kontraktur bei einem 48jährigen Mann. Fibroblastenproliferation mit fibro-hyaliner Umwandlung, distal zur Plica palmaris distalis. a unpolarisiertes Licht, b polarisiertes Licht

hyalinen Stränge bestehen, nimmt dann aber ab, um bei gewissen, sehr fortgeschrittenen Hyalinosen gänzlich zu verschwinden.

Wir haben keine Beziehung zwischen dem morphologischen Bild und gewissen klinischen Daten (Alter der Patienten, Grad oder Dauer der Krankheit) aufdecken können. Schon bei klinisch wenig ausgeprägten Fällen stellt man im Schnitt eine ausgedehnte hyaline Fibrose fest; bei über 10 Jahre alten Fällen wiederum finden sich meist noch einige Regionen proliferierender Fibroblasten. Es erscheint uns nicht unwahrscheinlich, daß diese stetigen Umwandlungen ein Grund für die sich lange hinschleppende Entwicklung der Krankheit sind. Diese Beobachtungen stimmen mit denjenigen von MEYERDING et al.¹⁵, HORWITZ⁶ und SKOOG²⁰ überein, die ebenfalls keine bestimmte Beziehung zwischen dem Aussehen der Veränderungen und dem klinisch feststellbaren Schrumpfungsgrad nachweisen konnten. Auch NEZELOF und TUBIANA¹⁷ haben dies kürzlich bestätigt.

Das angrenzende Bindegewebe, vor allem das der Fettpolster, wird häufig von einer nichthyalinen Fibrose mit elastischen Fasern durchsetzt, die sich wie normales Bindegewebe anfärbt. Dabei sind viele Capillaren prall mit Blut gefüllt. Die Umgebung der Gefäße ist oft reich an Fibroblasten, zum Teil finden sich auch Nester von Lymphocyten.

In der vorliegenden Arbeit haben wir den Polysaccharid-Gehalt von Fragmenten aus sehnenförmigen Strängen bestimmt, die makroskopisch in 3 Gruppen verschiedener Konsistenz geschieden wurden. Wir erinnern daran, daß in den Sehnen und in der Haut bis jetzt zwei saure Polysaccharide identifiziert worden

sind: Die Hyaluronsäure und die Chondroitinschwefelsäure, deren Moleküle unter anderem Glucuronsäure enthalten¹⁴; man kennt auch die Anwesenheit neutraler aldosenreicher Polysaccharide⁵. Die Untersuchung der sauren Polysaccharide erfolgte durch die Bestimmung der Glucuronsäure. Die neutralen

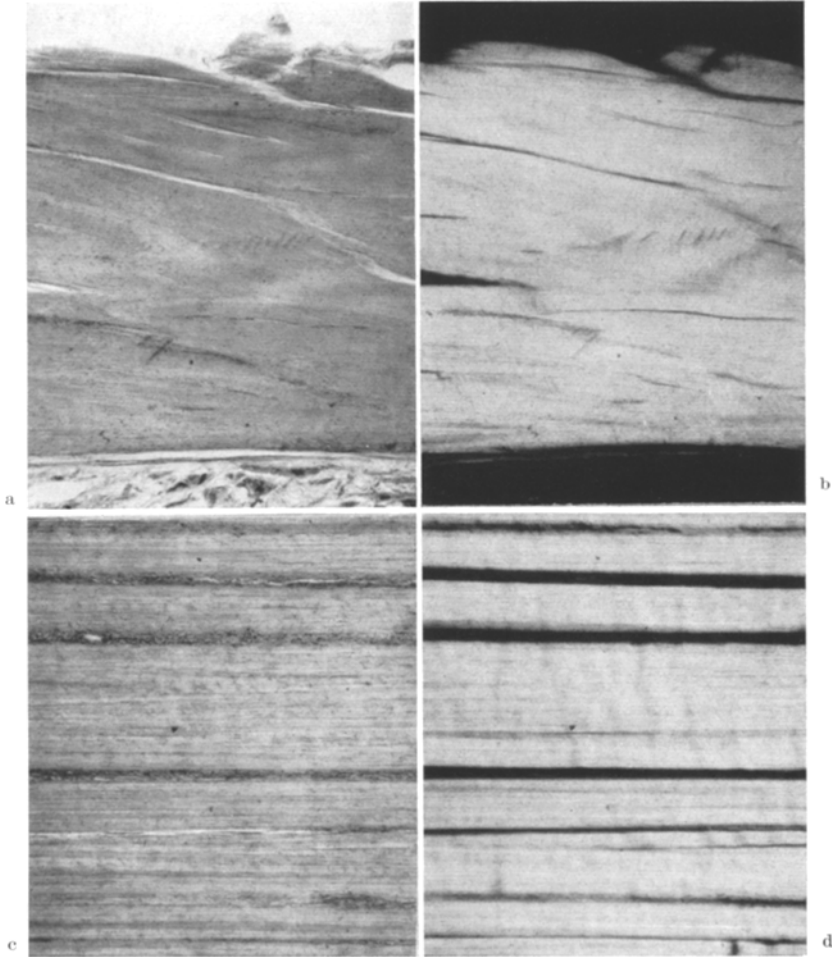


Abb. 2a u. b. A 232/54. Celloidineinbettung, Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 28,5mal. Seit mehr als 15 Jahren bestehende, doppelseitige Dupuytren'sche Kontraktur bei einem 81jährigen Mann. Rechte Seite (s. Literaturzitat 19, Abb. 3). Fibro-hyaline Masse eines sehnenförmigen Stranges, distal zur Plica palmaris distalis. a unpolarisiertes Licht, b polarisiertes Licht.

Abb. 2c u. d. T 5677/54. Celloidineinbettung. Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 28,5mal. Beuge-sehne des vierten Fingers einer wegen Unfalls amputierten Hand eines 40jährigen Mannes. c unpolarisiertes Licht, d polarisiertes Licht

Polysaccharide wurden durch ihren Aldosegehalt ermittelt. Neben den Polysacchariden haben wir auch verschiedene Aminosäuren bestimmt, nämlich das Tyrosin und das Arginin (welche den Eiweißgehalt widerspiegeln), das Oxyprolin (spezifische Aminosäure des Kollagens und in geringem Maße auch des Elastins). Die gefundenen Werte haben wir denjenigen gegenübergestellt, die wir mit der gleichen Technik in normalem Bindegewebe bestimmt haben.⁷

Material und Technik

1. Sehnenförmige Stränge. Die untersuchten Proben stammen von Aponeurektomie-material*, welches 9 Männern zwischen 40 und 71 Jahren (ein Fall post mortem) entnommen wurde, und bei denen die Dupuytrensche Kontraktur schon seit 2—8 Jahren bestand. Für keinen dieser Fälle konnte eine bestimmte Ursache gefunden werden. Die histologische Untersuchung zeigt jedesmal die klassischen Schäden mit ausgebreitet hyaliner Fibrose bei gleichzeitiger Anwesenheit zellreichen Gewebes. Das Material wurde nach makroskopischen Kriterien in 3 Gruppen eingeteilt. Es handelt sich dabei um:

a) 2 Proben (von 2 Fällen) gelblichen und wenig konsistenten Gewebes, welches fast ausschließlich cellulären Charakter aufweist.

b) 13 Proben (von 6 Fällen) von weißglänzender, perlmutterartiger Schnittfläche und sehr derber faseriger Konsistenz, die nach Alkoholfixierung einen durchscheinenden homogenen Aspekt annehmen: Bei der histologischen Untersuchung handelt es sich ausschließlich um Material mit hyaliner Fibrose.

c) 10 Proben (von 6 Fällen), makroskopisch mit intermediärer Konsistenz, erweisen sich mikroskopisch als eine Mischung von cellulären und fibro-hyalinen Elementen.

2. Gewebe der Hohlhand mit Ausschluß sehnenförmiger Stränge. a) Makroskopisch normales Gewebe, das aber von Aponeurektomie-Material stammt und von welchem auch die oben beschriebenen Fragmente entnommen wurden: 6 Proben (3 Fälle) von lockerem Bindegewebe, das die sehnenförmigen Stränge umgibt. 10 Fragmente (6 Fälle) von Aponeurosis palmaris, die von der Krankheit verschont geblieben sind.

b) Material von normalen Vergleichspersonen, die etwa gleich alt wie die Dupuytrenschen Fälle waren. 7 Aponeuroses palmares (2 Männer und 5 Frauen). 2 Proben von der Lederhaut der Handfläche (1 Mann, 1 Frau). Neben diesen Proben haben wir noch analoges Bindegewebe eines 7monatigen Fetus und einer 23jährigen Frau analysiert.

3. Beugesehnen der Hand. Die untersuchten Proben stammen von: 7 Feten zwischen 5 und 7 Monaten, deren Mütter gesund waren (Sektionsmaterial). 3 Personen zwischen 20 und 25 Jahren (2 Männer, 1 Frau) nach frischer Amputation. 7 Personen zwischen 51 und 72 Jahren (4 Männer, 3 Frauen) (Sektionsmaterial).

Alle diese Gewebe wurden mehrere Tage im Eisschrank in absolutem Alkohol, der nach einigen Stunden erneuert wurde, fixiert. Die Fixierung erfolgte bei dem chirurgisch entnommenen Gewebe sofort, für das Autopsie-Material 3—20 Std p. m. Die entnommenen Proben wurden mit dem Rasiermesser sorgfältig in verschiedene Stücke von makroskopisch gleichem Aussehen zerlegt. Nach der Fixierung wurden die Proben in kleine Fragmente von etwa 1 mg zerschnitten, 24 Std mit Äther entfettet und dann unmittelbar vor der Einwaage zur Analyse 2 Std bei 110° C getrocknet.

Die Analysen wurden nach folgenden Methoden ausgeführt: Carbazolmethode für die Glucuronsäure, Anthron für die Aldosen, 8-Oxychinolin-Hypochlorit für das Arginin¹. Die Bestimmung des Tyrosins führten wir mit der Methode von UDENFRIEND und COOPER²¹ durch. Für die Oxyprolinbestimmung verwendeten wir die Methode von NEUMANN und LOGAN¹⁶, modifiziert nach MARTIN und AXELROD¹³. Meistens wurden mit der gleichen Probe 2 oder 3 Doppelbestimmungen ausgeführt.

Resultate

Die *Resultate* wurden wie folgt berechnet: In Mikromol Glucuron für die Glucuronsäure, in Extinktionswerten bei 630 m μ für die Aldosen, in Mikromol für das Arginin und in γ für das Tyrosin; alle diese Werte sind auf 10 mg Trockensubstanz bezogen. Die Werte für Oxyprolin werden ausnahmsweise in Prozent angegeben.

Alle Analysenresultate wurden einzeln graphisch aufgezeichnet, wobei auf die Errechnung von Mittelwerten im Einzelfall verzichtet wurde. Bei den

* Das Operationsmaterial wurde uns freundlicherweise von den Herren Priv.-Doz. Dr. H. KOEHLIN (Genf) und Priv.-Doz. Dr. H. U. BUFF (Solothurn) überlassen, wofür wir ihnen an dieser Stelle herzlich danken.

Zuckerbestimmungen handelt es sich um Bruttowerte. Die Bestimmung von Blindwerten nach identischer Behandlung der Gewebe mit Schwefelsäure, aber ohne Zugabe von Carbazol oder Anthron, wurde nur bei 3 Proben von Beugeschnen ausgeführt.

Die graphische Darstellung (Abb. 3—7) der durchgeführten Untersuchungen ergibt folgendes: In den sehnenförmigen Strängen ist der Gehalt an Arginin und

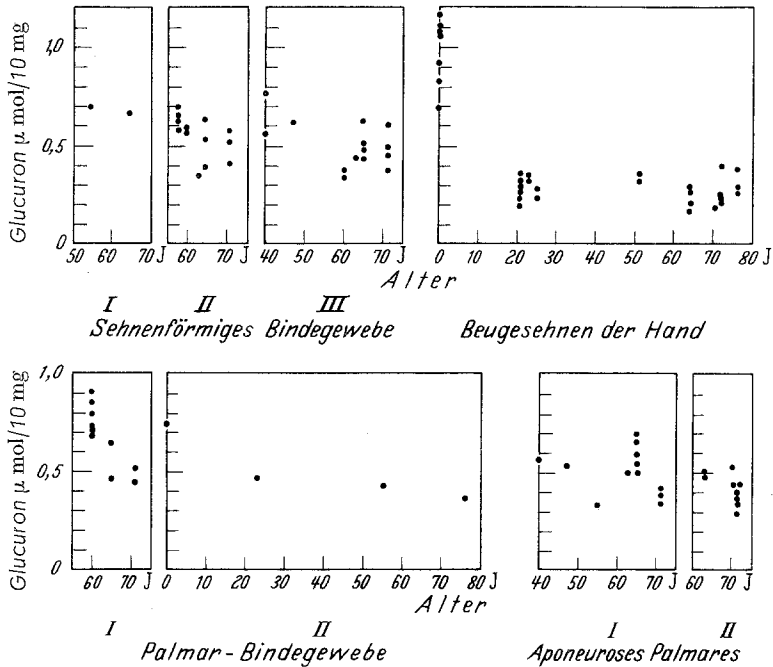


Abb. 3. „Glucuronsäuregehalt“ des Gewebes in μmol Glucuron/10 mg Trockengewicht. *Sehnenförmige Stränge:* I = zellreiche Zonen; II = gemischte Zonen; III = fibro-hyaline Zonen. *Beugeschnen der Hand* (Kontrollpersonen). *Bindegewebe des Handtellers:* I = lockeres Bindegewebe, welches an die sehnenförmigen Stränge angrenzt. II = Lederhaut der Handfläche (Kontrollpersonen). *Aponeuroses palmares:* I = normal aussehende Proben, welche neben den sehnenförmigen Strängen entnommen wurden. II = normale Proben von Kontrollpersonen. Jeder Analysenwert ist einzeln dargestellt und in Funktion des Alters aufgetragen

Oxyprolin annähernd gleich dem der Beugeschnen gleichaltriger Personen. Dagegen sind das Glucuron, die Aldosen und das Tyrosin, letzteres etwas weniger stark, erhöht; diese Resultate bleiben stets eindeutig unter den Werten, die für Beugeschnen beim Fetus ermittelt wurden. Die hier bestimmten Bausteine lassen jedoch keine Beziehung zum makroskopischen Aspekt der untersuchten Gewebsteile erkennen. Das Bindegewebe, welches die sehnenförmigen Stränge umgibt, kann eindeutig mehr Glucuron und mehr Aldosen als die normale Lederhaut der Handflächen und diejenige des Abdomens gleichaltriger Personen⁷ enthalten. Für die Palmar-Aponeurosen finden wir keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Fragmenten von normalen Personen und solchen, welche von der Aponeurektomie wegen Dupuytrenscher Krankheit herkommen.

Diskussion

Wir vergleichen in dieser Arbeit das anatomische Bild mit chemischen Resultaten. Wir haben uns auf die Festlegung einer Reihe von Befunden beschränkt,

deren Auswertung aber nur innerhalb der angegebenen Versuchsbedingungen Gültigkeit hat.

1. Besprechung der Analysenmethoden. Es ist klar, daß eine gründliche Analyse der sauren und neutralen Polysaccharide durch eine Bestimmung der verschiedenen Aminozucker in fraktionierten Extrakten ergänzt werden sollte.

Bei Gewebsanalysen (speziell der Haut, Aponeurose und Sehne) mit der Carbazolmethode entsprechen die errechneten Glucuronwerte kaum dem wahren

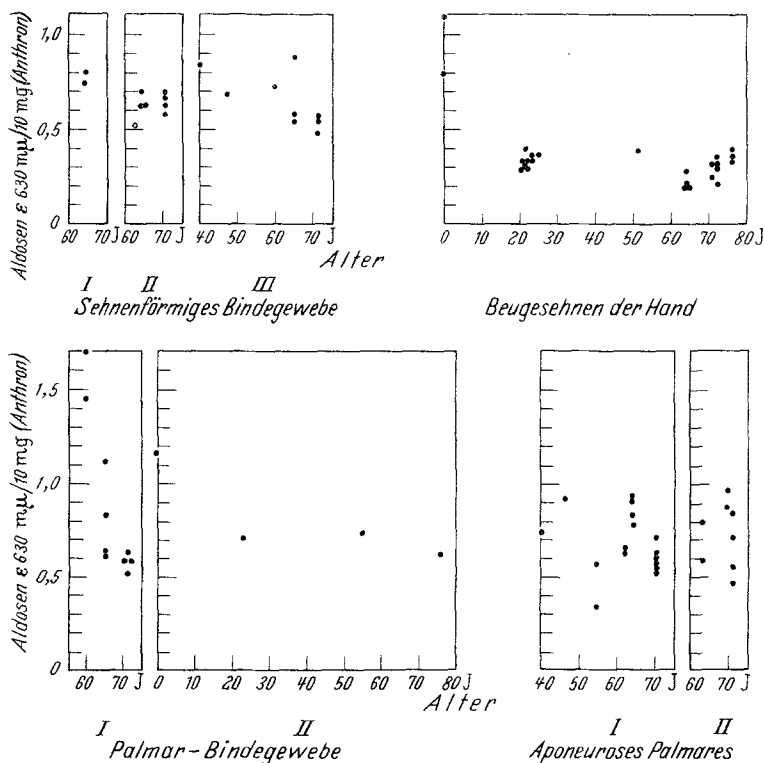


Abb. 4. Aldosengehalt in Extinktionswerten bei 630 mμ pro 10 mg Trockengewicht (Anthroneaktion). Gleiche Entnahme wie bei Abb. 3

Gewebsgehalt. Die bei 530 mμ gemessene Extinktion beruht hauptsächlich auf 2 Faktoren: Beim Erwachsenen übersteigt die Menge der Aldopolysaccharide um ein Mehrfaches diejenige der sauren Mucopolysaccharide (EXER, laufende Untersuchungen), wodurch die Spezifität der Farbreaktion verringert wird^{1, 3}. Neben der Glucuronsäure kommt noch die Iduronsäure (Chondroitinschwefelsäure B) vor, deren Molekularextinktion nur die Hälfte der des Glucurons ausmacht¹⁸. Aus diesen Gründen ist uns eine präzise Interpretation der Glucuronwerte vorläufig noch nicht möglich.

Trotz dieser Einschränkungen behalten die ermittelten Resultate einen gewissen Wert, da die Untersuchungen unter gleichen Bedingungen ausgeführt wurden.

Der Vergleich der Bruttowerte ergibt genügend Auskunft für die hier aufgeführten Untersuchungen. Blindwerte von normalen Geweben verschiedenen Alters verhalten sich ähnlich wie die Bruttowerte⁷. Eine genaue Interpretation der Blindwerte ist aber äußerst schwierig³.

Der praktische Wert der zur Bestimmung der Aminosäuren verwendeten Methoden wird durch die Einheitlichkeit der Resultate unserer zahlreichen Messungen bestätigt^{3, 7}.

2. Gegenüberstellung der Chemie und der Morphologie im Rahmen der Normal-Anatomie. Der Gehalt der Beugesehnen an sauren und neutralen Polysacchariden ist beim Fetus am höchsten; bis zum Geburtstermin nimmt er ab, nach der Geburt verändert er sich nur noch wenig. Die Veränderungen des

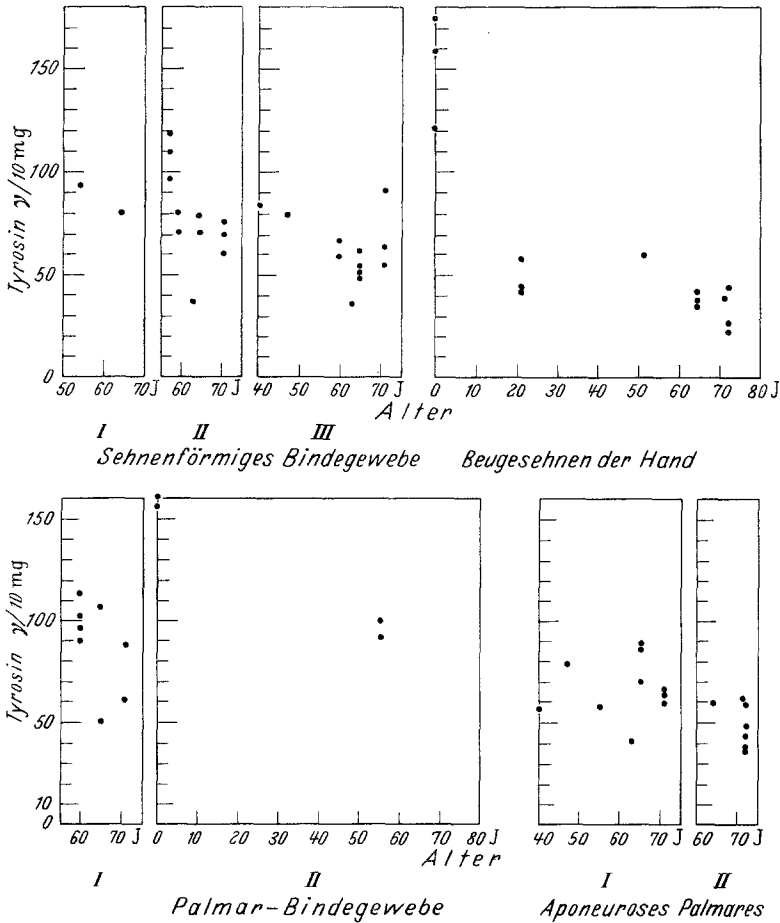


Abb. 5. Tyrosingehalt in $\gamma/10$ mg Trockengewicht. Gleiche Entnahme wie bei Abb. 3

Tyrosingehaltes verlaufen im gleichen Sinn. Die Veränderungen des Oxyprolins gehen in umgekehrter Richtung und spiegeln den Kollagengehalt des Untersuchungsmaterials wieder. Die Resultate dieser begrenzten Untersuchungen sind analog denjenigen, welche wir früher in der Achillessehne gefunden haben⁷. Vergleichen wir daher die histologischen Bilder: Beim Fetus (Abb. 8) ist die Sehne zellreich, ihre Fasern sind in einer metachromatischen Grundsubstanz eingebettet. Später verringert sich die Anzahl der Zellen, die Metachromasie verschwindet, das kollagene Material nimmt zu und lagert sich zu dichten Bündeln (Abb. 2) zusammen.

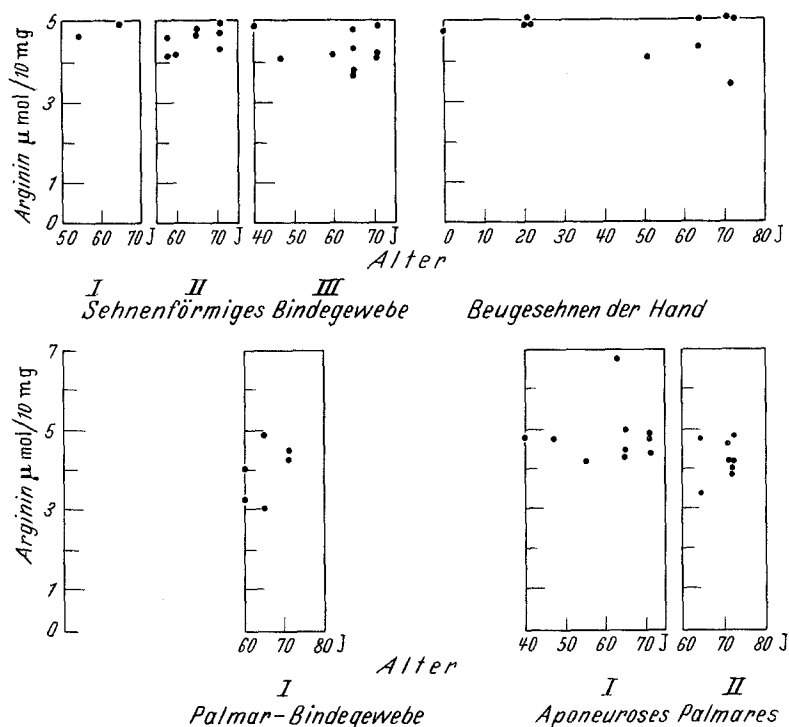


Abb. 6. Arginingehalt in $\mu\text{mol}/10\text{ mg}$ Trockengewicht. Gleiche Entnahme wie bei Abb. 3

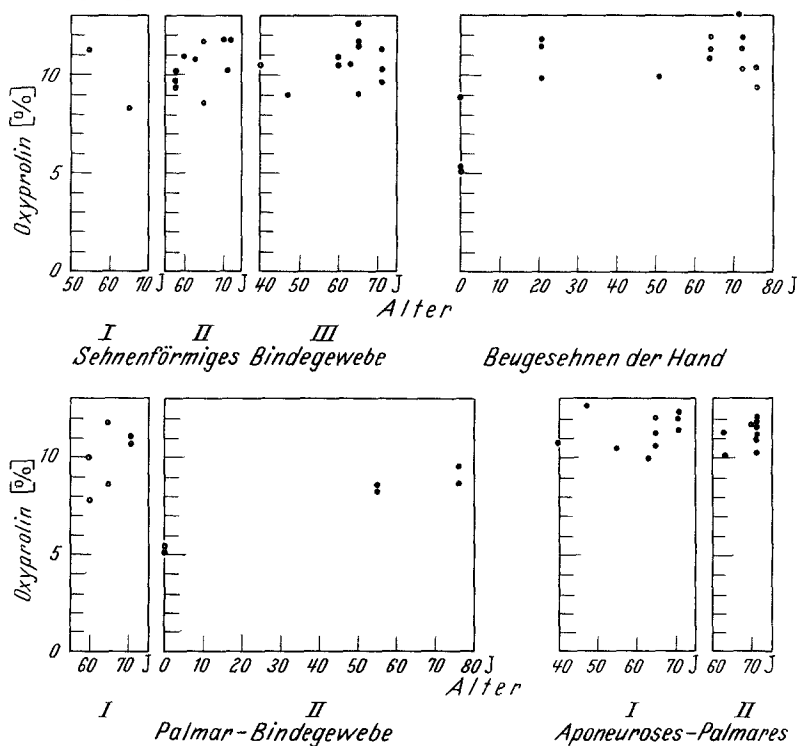


Abb. 7. Oxyprolingehalt in $\text{mg}/100\text{ mg}$ Trockengewicht. Gleiche Entnahme wie bei Abb. 3

Wie aus den graphischen Darstellungen ersichtlich wird, ist bei gleichaltrigen Personen der Polysaccharidgehalt der Lederhaut und der Palmar-Aponeurose etwas höher als derjenige der Beugesehne. Im ersten Fall scheint die Differenz darauf zu beruhen, daß sowohl bei Erwachsenen als auch im Senium das lockere Bindegewebe der Lederhaut mehr Zellen enthält und daher auch metabolisch aktiver ist als die Sehne, die zum größten Teil aus Kollagenbündeln besteht. Im zweiten Fall darf nicht vergessen werden, daß eine Aponeurose nicht vollständig vom lockeren Bindegewebe frei zu präparieren ist.

Die wenigen vergleichenden Untersuchungen bei Fällen verschiedenen Alters, welche die Lederhaut des Handtellers betreffen, decken sich mit den zahlreichen Analysen, die wir an der Abdominalhaut ausgeführt haben⁷.

Wir vermerken auch eine annähernde Konstanz des Arginingehaltes, was wir auch in anderen Geweben verschiedenen Alters beobachtet haben^{3, 7}.

3. Chemisch-anatomische Gegenüberstellung im Rahmen der Dupuytren'schen Kontraktur. Die aus chemischen Analysen gewonnenen Informationen decken sich mit unseren morphologischen Beobachtungen.

a) *Sehnenförmige Stränge.* Der Gehalt an Glucuronsäure und Aldosen als Index der sauren und neutralen Polysaccharide ist in den sehnenförmigen Strängen höher als in den Beugesehnen; das gleiche gilt für den Tyrosingehalt. Dies entspricht dem morphologischen Charakter dieser Gewebe, die stellenweise cellulär und noch in der Bildungsphase sind, obwohl sie schon ziemlich reichlich hyaline Regionen aufweisen. Die Tatsache, daß diese hyaline Fibrose häufig noch metachromatisch ist, während dies bei den Faserbündeln der Sehne bei gleicher histologischer Technik nicht mehr der Fall ist, stimmt mit dem unterschiedlichen Gehalt an sauren Polysacchariden überein.

Der Gehalt an Oxyprolin entspricht einer Zunahme der kollagenen Fasern des pathologischen Gewebes. Der konstante Arginingehalt deckt sich mit den für normales Gewebe gefundenen Werten.

Die erhaltenen Analysenresultate sind für die drei makroskopisch eingeteilten Kategorien wenig verschieden. Dies erscheint nicht verwunderlich, da eine saubere Trennung der ineinander verflochtenen morphologischen Strukturen praktisch nicht möglich ist. Trotzdem haben wir die Dreiteilung beibehalten. Wir weisen aber darauf hin, daß die niedrigsten Polysaccharidwerte in sehr dichten Fragmenten gefunden wurden, die sich im Kontrollgefrierschnitt mit Mallory rot färbten und außerdem mit Toluidinblau keine Metachromasie mehr erkennen ließen. In bezug auf die Krankheitsdauer und auf das Alter des Patienten war es uns nicht möglich, irgendwelche quantitativen Zusammenhänge aufzudecken.

Obwohl sich diese Beobachtungen auf ziemlich grobe chemische Analysen stützen, erlauben sie doch, die sehnenförmigen Stränge, entsprechend dem histologischen Bild, als Gewebe zu betrachten, welches Analogien zu mehr oder weniger jungem Bindegewebe hat. Bekannt ist, daß Bindegewebe bei Jugendlichen oder auch Granulationsgewebe besonders viel Polysaccharide enthält. Mit dieser Beobachtung stimmt auch die erhöhte Bindungsfähigkeit für radioaktives Sulfat überein^{10, 11}. Es liegt daher sehr nahe, die Genese der hyalinen Fibrose mit derjenigen der normalen Sehne zu vergleichen⁴: In beiden Fällen entsteht aus einem fibroblastenreichen Gewebe ein dichtes, zellarmes Bindegewebe. Diese

Ähnlichkeit trifft indessen nur für allgemeine genuine Merkmale zu; für die Entstehung der Dupuytren'schen Kontraktur ist jedoch ein ihr eigener Entwicklungsrhythmus anzunehmen.

Die fetale Sehne (Abb. 8) fällt durch ihre einförmige Struktur auf. Die Verteilung der cellulären und faserigen Elemente ist gleichmäßiger als bei der reifen Sehne. Die Fasern sind in reichlich vorhandener Grundsubstanz eingebettet; entsprechend werden daher in der Sehne des Fetus niedrigere Oxyprolin- und höhere Polysaccharidwerte als in den Dupuytren'schen Strängen gefunden.

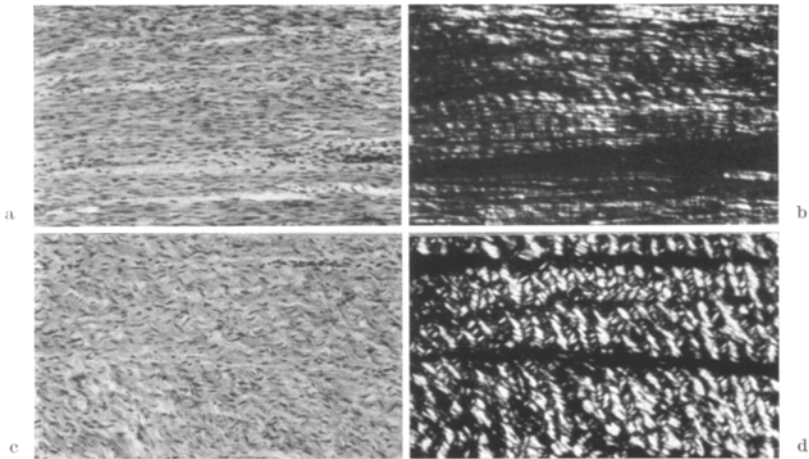


Abb. 8a—d. Paraffineinbettung. Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 90mal. a u. b Achillessehne eines 22 Wochen alten männlichen Fetus (A 234/57). c u. d Achillessehne eines männlichen Neugeborenen (A 325/59). a u. c unpolarisiertes Licht, b u. d polarisiertes Licht

Die hyaline Fibrose der Dupuytren'schen Kontraktur weist in bezug auf ihre Struktur und ihren makroskopischen Aspekt charakteristische Eigenheiten auf: Obwohl sie offensichtlich nach der Handachse orientiert ist, besteht sie aus einem Nebeneinander von unregelmäßigen Blöcken (Abb. 2); die Sehne setzt sich dagegen aus parallel verlaufenden und annähernd gleich dicken Faserbündeln zusammen (Abb. 2).

Nach Einbettung in Paraffin läßt sich das hyaline Material gut schneiden und bleibt auch in Gefrierschnitten homogen; es verhält sich daher anders als dasjenige der Sehne, die sich im ersten Fall schlechter schneiden läßt und im zweiten ausfranst.

Die histologische unregelmäßige Struktur deutet auf eine multizentrische Entstehung hin. Das in der Technik verschiedene Verhalten verrät physikalische Eigenschaften, welche auch in Beziehung zu der Rotfärbung der Azan- oder Mallory-Methode gebracht werden müssen. Letztere Färbungseigenschaft scheint mit der Dichte des Gewebes im Zusammenhang zu stehen, da sie z. B. nach Ultraschallbehandlung von Sehnen *in vitro* verloren geht²². Diese Rotfärbung wird bei Dünnschnitten von Sehnen nicht immer erreicht; sie bleibt dagegen sehr deutlich bei den sehnenförmigen Strängen von gleicher Schnittdicke. Man kann daher annehmen, daß diese verschiedene Anfärbbarkeit auf einer Differenz des „Kittes“ der sehnenförmigen Stränge und der Sehnen beruht, worauf auch die

Unterschiede der chemischen Zusammensetzung (besondere Polysaccharide und Tyrosin) dieser Gewebe hinweisen.

b) *Umgebendes Bindegewebe*. Sein Gehalt an sauren und neutralen Polysacchariden kann höher sein als im normalen subcutanen Bindegewebe, welches von gleichaltrigen Personen stammt; dann entspricht er etwa den beim Fetus gefundenen Werten, hingegen enthält das Gewebe mehr Oxyprolin. Zum Vergleich dieser Daten beziehen wir uns nicht nur auf die Lederhaut der Handfläche (Abb. 3—7), sondern auch auf die Resultate einer größeren statistischen Arbeit über die Bauchhaut⁷. Die Werte stimmen mit histologischen Beobachtungen überein, bei welchen wir eine an gewissen Stellen noch junge Fibrose in der Nachbarschaft der sehnenförmigen Stränge finden konnten^{9,19}.

c) *Palmar-Aponeurosen*. Wir haben keine signifikanten Unterschiede zwischen normalen Aponeurosen und Stücken von Aponeurosen, welche bei einer Aponeurektomie erhalten wurden, beobachten können. Auch dieser Befund ist im Einklang mit der Morphologie.

Schlußfolgerungen

Die Resultate der chemischen Analyse und diejenigen der Morphologie stimmen überein und betonen die spezielle Natur der sehnenförmigen Stränge der Dupuytrenschen Kontraktur; es handelt sich bei diesen Erkrankungen um neugebildetes Gewebe, dessen Entstehung in großen Zügen an diejenige eines Narbengewebes oder einer normalen Sehne erinnert, das sich aber andererseits gegenüber normalem Wachstum durch seinen eigenen Entwicklungsrhythmus auszeichnet.

Das Nebeneinander von proliferierenden Fibroblasten und hyaliner Fibrose läßt sich sowohl in Fällen mit eben erst auftretenden klinischen Symptomen als auch bei Patienten, die schon lange an dieser Krankheit leiden, beobachten. Die fibrös-hyalinen Sehnenabschnitte von 2—8jähriger Krankheitsdauer enthalten mehr Polysaccharide und Tyrosin als die Sehnen eines 8jährigen Kindes.

Diese sehnenförmigen Stränge können als pathologisches Gewebe angesprochen werden, da sie ein Eigenleben besitzen, welches nicht der Gesamtentwicklung der Gewebe in der Hohlhand untergeordnet ist; ihre Bildung ist von der gerontologischen Entwicklung des befallenen Menschen unabhängig. Sie folgt eigenen Gesetzen, welche von denjenigen der normalen „Biomorphose“* des Bindegewebes (Lederhaut, Sehne, Aponeurosis mucularis) verschieden sind.

Die vorliegende chemisch-anatomische Gegenüberstellung bringt damit auch weitere Daten zur allgemeinen Pathologie: In diesem Sinne haben wir die Dichte des Gewebes bei hyaliner Fibrose und seine färberischen Eigenschaften (Azan- oder Mallory-Methode) mit dem Polysaccharidgehalt in Beziehung gebracht.

Zusammenfassung

Diese Arbeit befaßt sich mit der chemischen Analyse von 9 Aponeurosen mit Dupuytrenscher Kontraktur. Diese Analysen betreffen die Glucuronsäure

* Dieser Ausdruck wurde von M. BÜRGER gewählt, um „alle materiellen und funktionellen Lebenswandlungen, welche der menschliche Körper und seine Organe von der Konzeption bis zum Tode physiologischerweise durchmachen“ zu bezeichnen. 4. Kongreß des internationalen Gesellschaft für Gerontologie, Meran 14.—17. 7. 57.

(saure Polysaccharide), die Aldosen (Aldopolysaccharide), das Tyrosin und das Arginin (Index des Eiweißgehaltes), das Oxyprolin (Kollagengehalt). Die Resultate werden mit Werten verglichen, welche durch chemische Analyse verschiedener Gewebe der Hand von Vergleichspersonen (Beugesehnen, Lederhaut, Aponeurosis palmaris) erhalten wurden. Außerdem werden auch Daten einer anderen Arbeit über die Gerontologie von Bindegewebe verschiedener Natur zum Vergleich herangezogen.

Die sehnenförmigen Stränge weisen, in Übereinstimmung mit ihrem lange Zeit evolutiven Charakter, einen hohen Polysaccharid- und Tyrosingehalt auf; sie besitzen einen eigenen Entwicklungsrhythmus, welcher sie als pathologische Neubildungen kennzeichnet und sie gleichzeitig von normalem Sehngewebe unterscheidet.

Die Fragmente der Aponeurosis palmaris, welche von der Dupuytren'schen Krankheit verschont geblieben sind, unterscheiden sich nicht von den Palmar-Aponeurosen gleichaltriger Normalpersonen.

Summary

This paper is concerned with the chemical analysis of the palmar aponeuroses in nine cases of Dupuytren's contracture. The analysis included the glucuronic acid (acid polysaccharides), the aldoses (aldopolysaccharides), arginine and tyrosine (index of protein content), and hydroxyproline (index of the content of collagen). The values of these analyses were compared with others obtained from different tissue specimens taken from hands of control subjects (flexor tendon, skin, palmar aponeurosis). An additional comparison was made with the data of another study concerned with the aging of different types of connective tissue.

The tendon-like cords of the contracture disclosed high contents of polysaccharides and tyrosine, commensurate with their development over a long period. They showed an unique rate of formation, which distinguished them as pathological growths and differentiated them from normal tendinous tissue.

The portions of palmar fascia spared by the Dupuytren's contracture may not be differentiated from the palmar aponeuroses of normal persons of the same age.

Literatur

- ¹ EXER, B.: Chemische Analysenmethoden für Bindegewebe. Gerontologia (Basel) (in Vorbereitung). — ² EXER, B., et R. LAGIER: Analyse chimique des cordes tendineuses de la maladie de Dupuytren. Communication au 3ème Congr. Internat. de Biochimie, Bruxelles 1955. — ³ EXER, B., et R. LAGIER: A study of the chemical composition of the costal cartilage of the guinea pig in relation to the weight and age of the animal (study of carbon, ash, glucuronic acid, aldoses, arginine and hydroxyproline). Gerontologia (Basel) **2**, 156—173 (1958). — ⁴ FERRARINI, M.: La malattia del Dupuytren. Nistri-Lischi ed. Pise 1941. — ⁵ GLEGG, R. E., D. EIDINGER and C. P. LEBLOND: Presence of carbohydrates distinct from acid mucopolysaccharides in connective tissue. Science **120**, 839—840 (1954). — ⁶ HORWITZ, T.: Dupuytren's contracture. Arch. Surg. (Chicago) **44**, 687 (1942). — ⁷ LAGIER, R., et B. EXER: Etude de la composition chimique de tissus humains de nature conjonctive en rapport avec l'âge: derme et aponévrose de la paroi abdominale, tendon d'Achille. (acide glucuronique, aldoses, arginine, tyrosine et hydroxyproline). Gerontologia (Basel) (in Vorbereitung). — ⁸ LAGIER, R., et E. MORONG: Contribution à l'étude anatomo-pathologique de la maladie de Ledderhose (épaississement de l'aponévrose plantaire). Presse méd. **66**, 106—109 (1958). — ⁹ LAGIER, R., et E. RUTISHAUSER: Anatomie pathologique et pathogénie de la maladie de Dupuytren. Presse méd. **64**, 1212—1216 (1956). — ¹⁰ LAYTON, L. L.: In vitro sulfate fixation by granulation

tissue and injured muscle tissue from healing wounds. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **73**, 570 (1950). — ¹¹ LAYTON, L. L.: Quantitative differential fixation of sulfate by tissues maintained in vitro. Sulfate fixation as a function of age for embryonic tissues. *Cancer (Philad.)* **3**, 725—734 (1950). — ¹² LISON, L.: *Histochimie et Cytochimie animales*. 2ème ed. Gauthier-Villars ed. Paris 1953. — ¹³ MARTIN, C. N. J., and A. E. AXELROD: A modified method for the determination of hydroxyproline. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **83**, 461—462 (1953). — ¹⁴ MEYER, K.: The chemistry of the ground substances of connective tissue. In: *Connective tissue in health and disease*, edit. by G. ASBOE-HANSEN. Copenhagen: Munksgaard 1954. — ¹⁵ MEYERDING, H. W., J. R. BLACK and A. C. BRODERS: The etiology and pathology of Dupuytren's contracture. *Surg. Gynec. Obstet.* **72**, 582 (1941). — ¹⁶ NEUMAN, R. E., and M. A. LOGAN: The determination of hydroxyproline *J. biol. Chem.* **184**, 299—306 (1950). — ¹⁷ NEZELOF, C., et R. TUBIANA: La maladie de Dupuytren. Etude histologique. *Sem. Hôp. Paris* **34**, 1102—1110 (1958). — ¹⁸ RODÉN, L., and A. DORFMAN: The metabolism of mucopolysaccharides in mammalian tissues. V. The origin of L-iduronic acid. *J. biol. Chem.* **233**, 1030—1033 (1958). — ¹⁹ RUTISHAUSER, E., et R. LAGIER: La genèse des cordes palmaires dans la maladie de Dupuytren. IIIème Conf. Internat. des maladies rhumatismales. Aix-les-Bains 1956. — ²⁰ SKOOG, T.: Dupuytren's contraction. *Acta chir. scand.* **96**, Suppl. 139 (1948). — ²¹ UDENFRIEND, S., and J. R. COOPER: The chemical estimation of tyrosine and tyramine. *J. biol. Chem.* **196**, 227—233 (1952). — ²² YASUDA, H.: Beobachtung der mit hochfrequentem Schall behandelten Kollagenfasern im Elektronenmikroskop und Bestimmung ihrer sublichtmikroskopischen Strukturdichte auf färberischem Wege. *Arch. histol. jap.* **8**, 497—506 (1955).

Dr. RENÉ LAGIER, Institut Universitaire de Pathologie
40, Boulevard de la Cluse, Genève/Suisse

Dr. BRUNO EXER, J. R. Geigy A. G. Basel/Schweiz