

Zur Ätiologie der Kontraktur beim Morbus Dupuytren

Th. Nemetschek¹, A. Meinel², H. Nemetschek-Gansler¹, P. Reill³
und H. Riedl¹

¹ Pathologisches Institut der Universität Heidelberg, Abteilung für Ultrastrukturforschung,
Im Neuenheimer Feld 220/221, D-6900 Heidelberg, Bundesrepublik Deutschland

² Chirurgisches Zentrum des Klinikums der Universität Heidelberg,
Sektion für Unfallchirurgie und Plastische Chirurgie, D-6900 Heidelberg,
Bundesrepublik Deutschland

³ Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik, Abteilung für Handchirurgie,
D-7400 Tübingen, Bundesrepublik Deutschland

Aetiology of Dupuytren's Contracture

Summary. Regarding experimental data on the multi-factorial reduction of the thermostability of collagen, the following sequence of the mechanism of Dupuytren's contracture is discussed:

1. Hereditary or acquired weakness of fibres of the palmar fascia
2. Further disturbance of the physical property of collagen by the cumulative effects of mechanical, i.e. traumatic, influence.
3. By this means an induced stepwise shrinkage of released fascial fibres in body temperature.
4. Stabilisation of the shortening (contracture) by development of collagen.

This hypothesis is supported by histological, polarizing-microscopic, electron-microscopic and chemical results.

Key words: Dupuytren's contracture — Collagen — Thermal stability and shrinkage — X-ray diffraction — Electronmicroscopy — Aminoacid-analysis.

Zusammenfassung. Anhand experimenteller Daten über eine multifaktorielle Erniedrigung der Thermostabilität des Kollagens wird für die Dupuytrensche Kontraktur der folgende Pathomechanismus zur Diskussion gestellt:

1. durch Vererbung oder Erkrankung eingeleitete Schwächung der Fasern der Palmaraponeurose;
2. durch Summation mechanischer, d.h. traumatischer Einflüsse zusätzliche Beeinträchtigung physikalischer Kollageneigenschaften;

Herrn Dr. O. Schiller, Fräulein B. Höltken und Frau B. Moraw danken wir für ihre Mitarbeit

Mit Unterstützung der DFG (Schwerpunktprogramm: Biopolymere und Biomechanik von Bindegewebssystemen)

3. hierdurch ausgelöste etappenweise Verkürzung entlasteter Fascienfasern bei Körpertemperatur;

4. Stabilisierung der eingetretenen Verkürzung (Kontraktur) durch Kollagenneubildung.

Dieser Deutungsversuch wird durch licht- und polarisationsoptische, elektronenmikroskopische, röntgenographische sowie chemische Untersuchungsergebnisse gestützt.

Einleitung

Die Kontraktur der Palmaraponeurose gehört eindeinhalb Jahrhunderte nach den ersten detaillierten Beschreibungen durch Cooper (1822) und Dupuytren (1832) noch immer zum Kreis der Erkrankungen, deren Ätiologie nicht geklärt werden konnte. Eine Vielzahl von Hypothesen (Millesi, 1965) bildet Bruchstücke eines Puzzles, das sich bis heute noch nicht zu einem geschlossenen Ganzen zusammenfügen läßt.

Der Morbus Dupuytren (MD) ist eine Erkrankung nicht nur der Palmaraponeurose im engeren Sinn, sondern des gesamten, eine funktionelle Einheit bildenden straffen Bindegewebssystems der Hohlhand und Finger (Stack, 1970; Millesi, 1970; Tubiana, 1970; Krebs, 1975). Dieses morphogenetisch uneinheitliche, komplexe Bindegewebsnetz wird getragen von längs verlaufenden Hauptfaserbündeln, die dem Ligamentum carpi transversum entspringen und zu den Basen der Langfinger ziehen. Diese Faserstränge werden durch tiefe und oberflächliche Querfasern untereinander, mittels schräger Fasern mit der überlagernden Haut und über vertikale Septen mit der tiefen Hohlhandfascie verbunden. Nur zum Teil besteht ein unmittelbarer Zusammenhang mit den kompliziert strukturierten Fingerfascien, die dem erweiterten Begriff der Palmaraponeurose hinzuzurechnen sind. Dieses Bindegewebsnetz erhält Form und Struktur nicht zuletzt durch Adaptation an seine funktionelle Belastung (Karlberg, 1935; Millesi, 1959 und 1965; Skoog, 1974) und weist demnach individuelle Strukturdifferenzierungen auf.

Nicht alle Faserzüge dieses Systems werden in das Krankheitsgeschehen einbezogen, so daß ein charakteristisches Verteilungsmuster gefunden wird. Am häufigsten befallen werden die longitudinalen Fasern des Ring-, Klein- und Mittelfingerstrahls im Bereich der Metacarpophalangealgelenke sowie die in Höhe der Grundgliedbasen gelegenen oberflächlichen Querfasern — also Bindegewebszüge, in denen die größten Zugspannungen angenommen werden (Skoog, 1970, 1974; Millesi, 1965; Bruner, 1970). Nicht befallen werden dagegen die in der Mitte der Hohlhand gelegenen tiefen queren Faserverbindungen. Wegen dieser topographischen Zuordnung wird von der Mehrzahl der Autoren einem mechanischen Faktor eine beteiligende, von Skoog (1948, 1970 und 1974) und Larsen et al. (1960) sogar die wesentliche pathogenetische Funktion zugeschrieben. In Anbetracht widersprechender Aussagen histologischer (Skoog, 1970 und 1974; Nezelof et al., 1958), tierexperimenteller (Larsen, 1960) sowie sozialstatistischer (Beck, 1954; Zachariae, 1971; Hueston, 1960) Untersuchungen kann je-

doch die pathogenetische Bedeutung der plausibel erscheinenden mechanischen Komponente bisher nicht näher definiert werden.

Zum Kreis der allgemein akzeptierten pathogenetischen Faktoren gehören die Heredität (Schröder, 1935; Kostia, 1957) sowie die in ihrer Wertigkeit noch nicht geklärten Zusammenhänge zwischen MD und Lebererkrankungen, Alkoholabusus sowie Diabetes mellitus (Millesi, 1970).

Nach Millesi, der die Frühform des MD an Leichenhänden untersuchte, beginnt die Formalgenese mit Verdickung und Verschmelzung der Kollagenfasern. Erst sekundär soll es zu Zellproliferation, Gefäßinsprossung und ungeordneter Kollagenneubildung kommen. Am Ende dieser Entwicklung soll der verdickte, zellarme Kontrakturstrang stehen, in dem keine geordnete Bündelstruktur mehr nachweisbar ist. Millesi stellt damit an den Beginn der Erkrankung eine Faserdesintegration, deren eigentliches Wesen ebenso wie der Reiz zu der sekundären Zellproliferation unbekannt sind. Skoog (1970 und 1974), der ebenfalls unspezifische Zellproliferationen beschreibt, sieht in Mikrorupturen den allein auslösenden Faktor – ein Konzept, das vor allem von Larsen et al. (1960) tierexperimentell unterstützt wird.

Erste elektronenmikroskopische Untersuchungen gehen auf Skoog (1948), Jahnke (1960) und Dahmen (1968) zurück und waren der Ultrastruktur des Kollagens gewidmet. Sie erbrachten keine entscheidenden weiterführenden Erkenntnisse. Obwohl ganz offensichtlich beim MD das Kollagen der erkrankten Faserabschnitte in Mitleidenschaft gezogen wird, konnte kein submikroskopisches Äquivalenzbild gefunden werden. Dieser Sachverhalt veranlaßte Gabbiani et al. (1972), die Ultrastruktur der Zellen im Knotenbereich zu untersuchen. Es zeigte sich dabei, daß die dort angetroffenen Fibroblasten ultrastrukturelle Merkmale kontraktiler Zellen (Myofibroblasten) aufwiesen. In einer ersten Arbeitshypothese haben deshalb Gabbiani et al. diesen Myofibroblasten eine aktive Rolle bei der Entstehung der Dupuytrenschen Kontraktur zugesprochen.

Im folgenden soll gezeigt werden, daß eine Verkürzung kollagener Fasern nicht notwendigerweise verbunden zu sein braucht mit einer einheitlichen Strukturveränderung der die Fasern aufbauenden Fibrillen und somit eine aktive Kollagenbeteiligung beim Zustandekommen einer Dupuytrenschen Kontraktur aufgrund fehlender massiver Kollagenveränderungen im elektronenmikroskopischen Bild nicht ausgeschlossen werden kann.

Material und Methoden

Aus 8 Händen mit MD wurden intraoperativ 20 unterschiedlich verdickte und kontrakte Fascienstränge entnommen. Das gesunde Vergleichsmaterial wurde anlässlich einer Beugesehnenplastik gewonnen. Die unter Ringerlösung aufbewahrten Proben wurden für die nachfolgenden Untersuchungen unter der Stereolupe präpariert. Es wurde dabei zwischen opakem, verdichteten Kontrakturmaterialel sowie dün aus diesem in Längsrichtung herausragenden seidenglänzenden Fasern unterschieden.

Für die *Lichtmikroskopie* wurden wahlweise native Gefrierschnitte oder Dünnschnitte von in Glykolmethacrylat (Nemetschek et al., 1972) eingebetteten Gewebsstückchen angefertigt.

Der *Fettnachweis* erfolgte an Gefrierschnitten mit Sudan-III- oder Sudan-Schwarzfärbung.

Die *Faserwelligkeit* wurde polarisationsoptisch untersucht. Es wurde dabei gleichzeitig auf einen etwaigen Ausfall der Doppelbrechung geachtet.

Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Kollagenfibrillen erfolgten entweder an in 1%iger, auf pH 7 eingestellter Phosphorwolframsäure (PWS) homogenisierten Proben oder an Ultradünnsschnitten nach Glutaraldehydfixierung (pH 7,2) und Eponeimbettung. Anfertigung der Ultradünnsschnitte mit einem Sorvall-Ultramikrotom MT II unter Einsatz von Diamantmessern. Be- trachtung der Schnitte mit dem Elektronenmikroskop Ia von Siemens. Kontrastierung mit UO_2 - und Bleihydroxoionen oder mit PWS und Uranylacetat, um die Kollagenquerstreifung besser darzu- stellen. Die homogenisierten Proben wurden mit negativem Kontrast betrachtet.

Zur Röntgenbeugung wurden lumenpräparierte Faserstränge aus den Knoten oder Randbezirken in dünnwandige Glaskapillaren (Markröhrchen) von 0,5 bis 0,7 mm Ø eingezogen und mit Ringerlösung feucht gehalten. Einige Proben gelangten auch im gespannten Zustand in Küvetten vor den Röntgenstrahl. Von sämtlichen Proben wurden unter Verwendung von Kiessig- und Kratky-Kam- mern und unter Einsatz der $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung sowohl Weitwinkel- als auch Kleinwinkelröntgendia- grammme angefertigt. Die Intensitätsbestimmungen der Reflexe erfolgte photometrisch an Filmaufnah- men unter Verwendung eines Photometers mit verstellbarer Spalthöhe.

Spannungs-Dehnungsmessungen wurden mit Hilfe der von Bowitz (1975) beschriebenen Anord- nung an nativen Fasern aus Ratten- und Affenschwanzsehnen unter Hämaccel® oder Ringerlösung bei Zimmertemperatur ausgeführt.

Schrumpfungstemperatur (T_s). Erwärmst man native Fasern z.B. in Ringerlösung, so verkürzen sie sich innerhalb eines relativ engen Temperaturbereiches auf 1/3 ihrer Ausgangslänge. Die Tempera- tur, bei der diese Schrumpfung eintritt, nennt man Schrumpfungstemperatur. Unter gleichzeiti- ger Beobachtung der Gewebsprobe mit einer Stereolupe im Durchlicht erfolgt die T_s -Bestimmung mit Hilfe des elektronischen Temperaturmeßgerätes Tastotherm B 1 von Braun in Verbindung mit einer Steuereinrichtung, die es erlaubt, die Probe definiert aufzuheizen. Der Ausgang des Temperatur- meßgerätes ist dabei über einen Meßverstärker mit einem x/t-Schreiber verbunden.

Die Aminosäurebestimmungen wurden an Hydrolysaten durchgeführt, die nach 24 h Einwirkung von 6 n HCl bei $110^\circ \pm 5^\circ \text{C}$ anfielen. Die getrockneten und zerkleinerten Proben wurden hierzu in Bombenröhren eingefüllt und mit $\sim 5 \text{ ml}$ dreimal frisch destillierter HCl überschichtet. Anschlie- ßend wurde mit flüssigem N_2 eingefroren und die Ampullen beim Vakuum einer rotierenden Öl- pumpe abgeschmolzen. Das Hydrolysat wurde anschließend in 10 ml-Spitzenkölbchen umgefüllt und die HCl unter Wasserstrahlvakuum bei $40^\circ - 50^\circ \text{C}$ mit Rotationsverdampfer entfernt. Der Trockenrückstand wurde in Citratpuffer pH 2,2 aufgenommen und ein Teil einem automatischen Aminosäureanalysator der Firma Biotronik, gekoppelt mit einem automatischen Integrator, aufge- ben¹.

Zur Ca-Bestimmung wurde das bis zur Gewichtskonstanz getrocknete Gewebe mit 65%iger HNO_3 abgeraucht, der Rückstand mit H_2O aufgenommen und nach dem Atomabsorptionsverfahren mit dem Flammenphotometer FA 2 von Zeiss gemessen².

Befunde

Den lichtmikroskopischen Eindruck eines zellreichen MD-Stadiums vermittelt Abbildung 1a. Unter gekreuzten Nikols (Abb. 1b) erkennt man zugleich aber auch den hohen Kollagenanteil dieses Schnittes durch den kompakten Bereich eines Kontrakturstrangs. Bemerkenswert ist die enge Faserwelligkeit mit $\lambda \approx 16 \mu$ in der linken Hälfte der Abbildung 1b. Im Vergleich hierzu zeigte sich bei Fasern einer normal aussehenden Palmaraponeurose eine Welligkeit von $\lambda \approx 40 \mu$ und fanden Dale et al. (1972) bei menschlichem Achillessehnenkollagen eine Faserwelligkeit von $\lambda = 40 - 100 \mu$. Das Fehlen der Welligkeit am gleichfalls doppelbrechenden Kollagenanteil der rechten Hälfte der Abbildung 1b kann als Anzeichen einer ungeordneten und zu keiner einheitlichen Faserbildung füh- renden Fibrillenanordnung gesehen werden.

¹ Für die Hydrolysatanalysen danken wir Herrn Dr. D. Georgopoulos, MPI für medizinische Forschung, Heidelberg

² Herrn Prof. Dr. H. Berlet danken wir für diese Bestimmungen

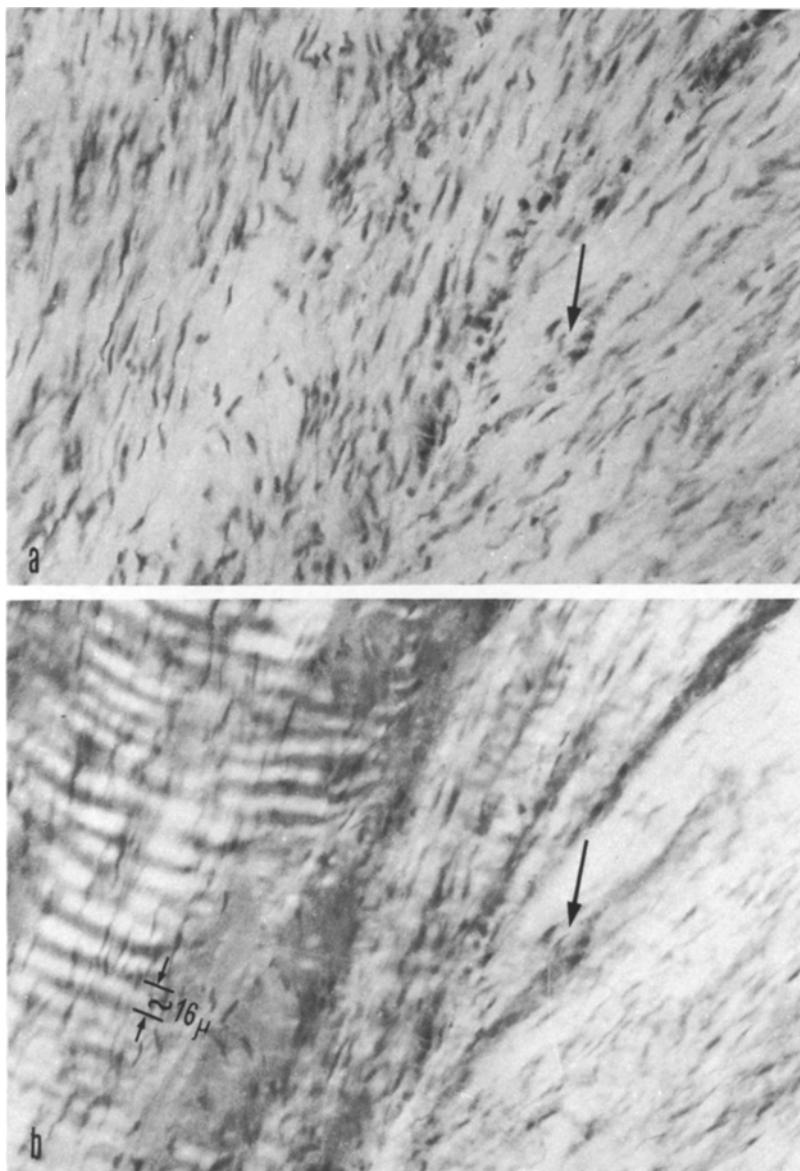


Abb. 1a und b. Histologisches Bild eines Morbus Dupuytren (MD). **a** relativ zellreiches Stadium; **b** gleicher Schnitt (s. →) mit gekreuzten Nicols; man beachte das Überwiegen doppelbrechender Kollagenanteile, die in der linken Bildhälfte eine ausgeprägte Welligkeit, in der rechten Hälfte hingegen nur einen ungeordneten Verlauf erkennen lassen. 26 A/76/6 u. 7 250:1

Bei der *elektronenmikroskopischen* Durchmusterung der aus den opaken Kontrakturknoten bzw. -strängen entnommenen Proben auf deren Kollagengehalt findet man das recht einheitliche Bild 400–600 Å dicker Fibrillen, die bündelweise in dichter Formation parallel und schräg zueinander verlaufen. Ihre Identitätsperiode schwankt zwischen 500 und 580 Å und zeigt ein mit Typ I Kollagen

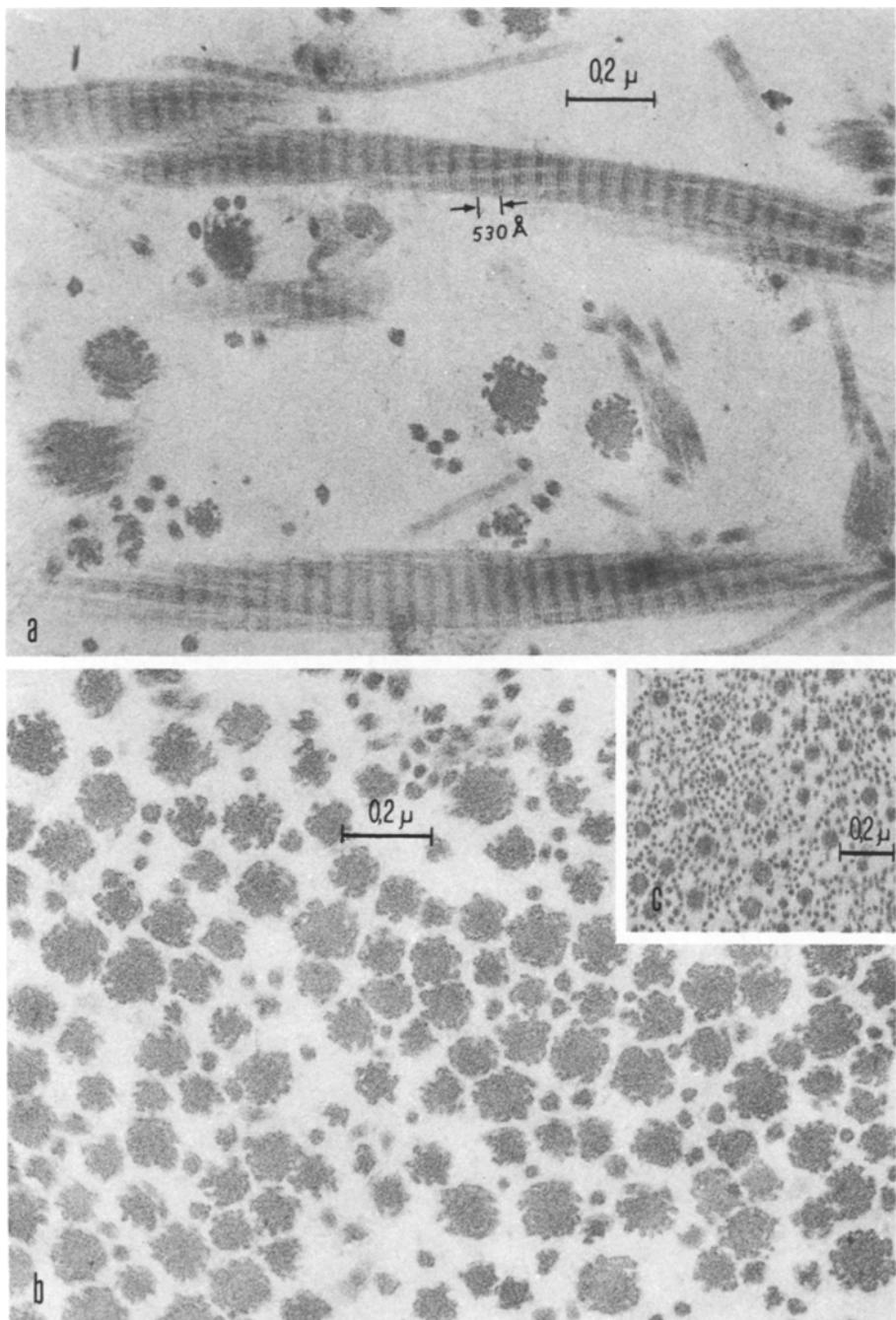


Abb. 2a-c. Verdrehte Fibrillenaggregate aus der Peripherie einer Fascienkontraktur eines 61jährigen Mannes (U. B. 3.1.1915) a Längsschnitte durch locker gepackte Fibrillenbündel, die zur Peripherie hin wie aus den Querschnitten in b zu ersehen, eine Auflockerung erfahren. c Übersichtsbild mit überwiegend kleinkalibrigen Fibrillenquerschnitten. Dünnschnittkontrastierung mit PWS und $\text{UO}_2\text{-Ac}$. 996/76, 1007/76 und 1000/76; el. opt. 38000:1 und 5000:1

Tabelle 1. Aminosäuregehalte der untersuchten menschlichen Fascien im Vergleich mit Typ II-Kollagen. Aminosäurereste/1000 Gesamtreste

Amino-säuren	Gesunde	Fascie	Kon-	Kon-	Kon-	Fasern der	Typ-II
	Fascie	neben	traktur	traktur	traktur	Knoten-	Kolla-
	L.K. 16.3.20	U.B. 3.1.15	U.B. 3.1.15	S.G. 7.4.22	M.R. 3.4.23	peripherie	gen ^a
Asp	52	47	54,7	57	57	51,4	41
Thr	18	18	20,5	21	20	19,0	20
Ser	32	32	35	36	35	34,4	26
Glu	80	82	83,4	88	87	82,8	88
Pro	120	125	113,9	113	114	133,7	119
Gly	333	329	302,1	296	300	303,2	326
Ala	112	109	109,1	104	102	110,9	98
Val	28	28	27,6	33	32	27,6	18
Met	2	—	7,7	—	—	7,6	—
Ile	12	12	15,4	17	17	13,9	9
Leu	25	27	31	35	35	29,6	25
Tyr	3,6	3,7	8,5	7,7	8,7	5,1	1
Phe	14	14	14,2	15	15	11,1	13
Lys	25	25	24,8	30	27	24,6	22
His	6	6	5,7	9	11	6,6	2
Arg	44	47	47,6	49	50	46,6	50
4-Hyp	83	88	87,7	77	79	82,3	97
Hyl	9	6	9,7	12	10	8,1	14
Cys	—	—	1,4	—	—	1,3	—

^a Miller et al. (1973)**Tabelle 2.** Zusammenhang zwischen thermischer Stabilität von Kollagen aus menschlichen Fascien und dem Gehalt an Iminosäuren bzw. dem Hypro/Prolin-Verhältnis im Vergleich zu Kollagenen verschiedener Herkunft. Ts-Bestimmung unter Ringer-Lösung

Kollagen aus	\sum Pro ^a	Hypro ^a Pro	Ts (°C)	Bemerkungen (Probenbezeichnung bzw. Literaturangabe)
gesunder Palmaraponeurose	203	0,69	67	seidenglänzende Fasern; L.K. 16.03.20
der Umgebung einer Kontraktur	213	0,74	66	seidenglänzende Fasern; U.B. 03.01.15
der Peripherie eines Knotens	216	0,62	64,5	seidenglänzende Fasern; U.B. 03.01.15
einer Kontraktur	201,6	0,63	57,5 60,8	opaker Strang (Knoten); U.B. 03.01.15
einer Kontraktur	190	0,68	64,5 65	opaker Strang (Knoten); S.G. 07.04.22
einer Kontraktur	193	0,69	58,5 62,5	opaker Strang (Strahl IV); M.R. 09.04.23
Kalbshaut	232	0,68	65	Harrington et al. (1961)
Rattenhaut	222	0,71	63	Mathews (1975)
Hühnerhaut	224	0,55	64	Mathews (1975)
Froschhaut	167	0,64	58	Mathews (1975)
Pythonhaut	221	0,54	57	Mathews (1975)
Dorschhaut	155	0,52	40	Harrington et al. (1961)

^a Reste/1000 Gesamtreste

Tabelle 3. Gegenüberstellung einiger für die Kollagentypen I und II sowie für die menschlichen Palmaraponeurosen charakteristischen Aminosäuregehalte in Reste/1000 Gesamtreste

Reste/1000	Typ I ^a Kollagen	Typ II ^b (menschl. Knorpel) -Kollagen	Kontroll- Fascie ^c	Fasern aus Knoten- truktur ^d periph. ^d	Kon- traktur ^e	Kon- traktur ^f	Kon- traktur ^g
4-Hydroxy/Pro	93/112 (0,83)	97/110 (0,82)	83/120 (0,69)	88/125 (0,74)	87,7/113,9 (0,63)	77/113 (0,68)	79/114 (0,69)
Hyl/Lys	8,8/26 (0,34)	14/22 (0,64)	9/25 (0,36)	6/25 (0,31)	9,7/24,8 (0,39)	12/30 (0,4)	10/27 (0,37)

^a Trelstad (1972)

^b Miller et al. (1973)

^c L.K. 16.03.20

^d und ^e U.B. 03.01.15

^f S.G. 07.04.22

^g M.R. 09.04.23

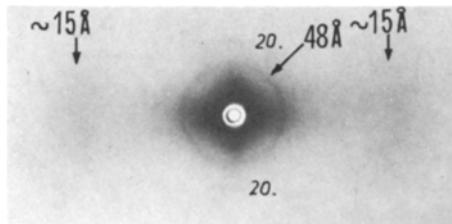


Abb. 3. Kleinwinkelröntgendiagramm eines ~0,5 mm dicken Faserstranges aus einer kontrakten Palmaraponeurose (M. R.). Man beachte die sichelförmigen diffusen Äquatorialreflexe bei ~15 Å sowie den Lipidreflex bei 48 Å. Am Meridian ist die 20. Ordnung der 670 Å Langperiode angezeigt. Kiessig-Kammer Abstand Präp. Film: 200 mm

gut übereinstimmendes Streifenmuster mit 9–10 dunklen Querstreifen pro Periode. Abschnittweise können allerdings die Fibrillen auch strukturlos erscheinen; ohne Einsatz eines Goniometerkopfes ist jedoch nicht zu entscheiden, ob dieser Querstreifenausfall auf einer Fibrillenstörung oder lediglich auf elektro-nenoptische Gegebenheiten zurückzuführen ist.

Besonders schräg zur Einstrahlrichtung der Elektronen verlaufende intakte Fibrillen zeigen nämlich ebenfalls keine Querstreifung, lassen aber diese bei entgegengesetzter Verkipfung erkennen.

Die Fibrillenbündel sind gelegentlich begleitet von Strängen aus 100–150 Å dicken Filamenten, die Ähnlichkeit mit der Mikrofibrillenkomponente des Elastins besitzen. Elastinlamellen konnten jedoch nicht beobachtet werden (vgl. Dahmen, 1968). Daneben findet man auch — wenngleich seltener — ~50 Å dicke Filamente in loser Verteilung. Betrachtet man nun Fibrillen frei präparierter Fasern aus der Kontrakturperipherie, so findet man abweichend vom Kontrakturknoten nunmehr ein breites Spektrum dünner und dicker Fibrillen nebeneinander (Abb. 2a, b u. c), wobei letztere ~1500 Å dicke Büschel aus locker gepackten, streckenweise gewundenen Fibrillen darstellen.

Tabelle 4. Kristallinitätsgrad K von Kollagen aus Dupuytrenschen Kontrakturen, bezogen auf den Kristallinitätsgrad von gesundem menschlichen Fascienkollagen

Fascie Kollagen aus	$P_3 = \frac{I_{P3}}{I_{S3}}$	$P_5 = \frac{I_{P5}}{I_{S5}}$	$P_3 + P_5$	$K = \frac{P_3 + P_5}{(P_3 + P_5)_{\text{Kontrolle}}}$
Kontraktur (2412) U.B. 3.1.15; gummielastisch	0,08	0,05	0,13	0,07
Knoten-Nähe (2411) U.B. 3.1.15 seidenglänzend	0,8	0,7	1,5	0,8
Kontraktur Strang opak (2449) U.B. 3.1.15	0,6	0,4	1,0	0,5
Kontraktur (2430) opak S.G. 7.4.22	0,2	0,15	0,35	0,2
Kontraktur (2447) opak M.R. 9.4.23	0,3	0,3	0,6	0,3
gesunder (2438) Palmaraponeurose L.K. 16.3.20	0,95	1,0	1,95	1,0

I_{pn} = Peakhöhe der n -ten Ordnung des 670 Å-Reflexes nach Abziehen der diffusen Streuung.

I_{sn} = Intensität der diffusen Streuung am Ort des Reflexes n -ter Ordnung.

In Tabelle 1 sind die Aminosäureanalysen einiger Proben zusammengestellt, da insbesondere aus dem Gehalt der Iminosäuren Prolin und Hydroxyprolin Rückschlüsse auf intra- und intermolekulare Stabilisierungen gezogen werden können. Aus dem gleichen Grunde wurde an frei präparierten Fasern aus Kontrakturbereichen auch die Schrumpfungstemperatur bestimmt, da auch sie Aussagen über molekulare Absättigungen ermöglicht (Tabelle 2).

In Tabelle 3 ist die Gegenüberstellung einiger für Kollagen charakteristischer Aminosäuregehalte wiedergegeben, mit deren Hilfe auch ein Vergleich mit einzelnen Kollagentypen ermöglicht wird. Man erkennt hieraus, daß das untersuchte Fascienkollagen mit Typ I übereinstimmt, während z.B. Typ II Kollagen des menschlichen Knorpels durch die Verhältniszahl von Hydroxylysin zu Lysin deutlich vom Fascienkollagen verschieden ist.

Da die Kontrakturstränge und -knoten bei oberflächlicher Betrachtung Ähnlichkeit mit hyalinem Knorpel aufweisen, wurde auch deren Ca-Gehalt bestimmt. Bezogen auf das Frischgewicht konnte ein Gehalt von 0,032 mg Ca/g ermittelt werden. Im Vergleich hierzu besitzt normale Haut bereits einen Gehalt von 0,1 mg Ca/g und Gelenkknorpel sogar einen Gehalt von 0,5 mg Ca/g.

In Abbildung 3 ist das Röntgenbeugungsdiagramm eines Faserstrangs aus einem Kontrakturknoten wiedergegeben. Man erkennt ein diffuses Reflexpaar bei ~ 15 Å für den mittleren Achsenabstand der Kollagenmoleküle und einen Debye-Scherrer-Ring bei 48 Å, der eine Lipidkomponente anzeigt. Mit Hilfe

der Registrierung der für Kollagen charakteristischen meridionalen Kleinwinkelreflexe mit der 1. Ordnung bei 670 Å wurde weiterhin — wie aus Tabelle 4 ersichtlich — der Kristallisations-, d.h. Ordnungsgrad von Kollagen aus Kontrakturbereichen ermittelt.

Diskussion

Aus der Reihe der lichtmikroskopischen Beobachtungen an Kontraktursträngen verdienen besondere Hervorhebung:

1. Der Ausfall der für Kollagen charakteristischen Faserwelligkeit (Abb. 1b; vgl. Lagier et al., 1960 und Millesi, 1970) und
2. der Verlust einer geordneten Faserrichtung.

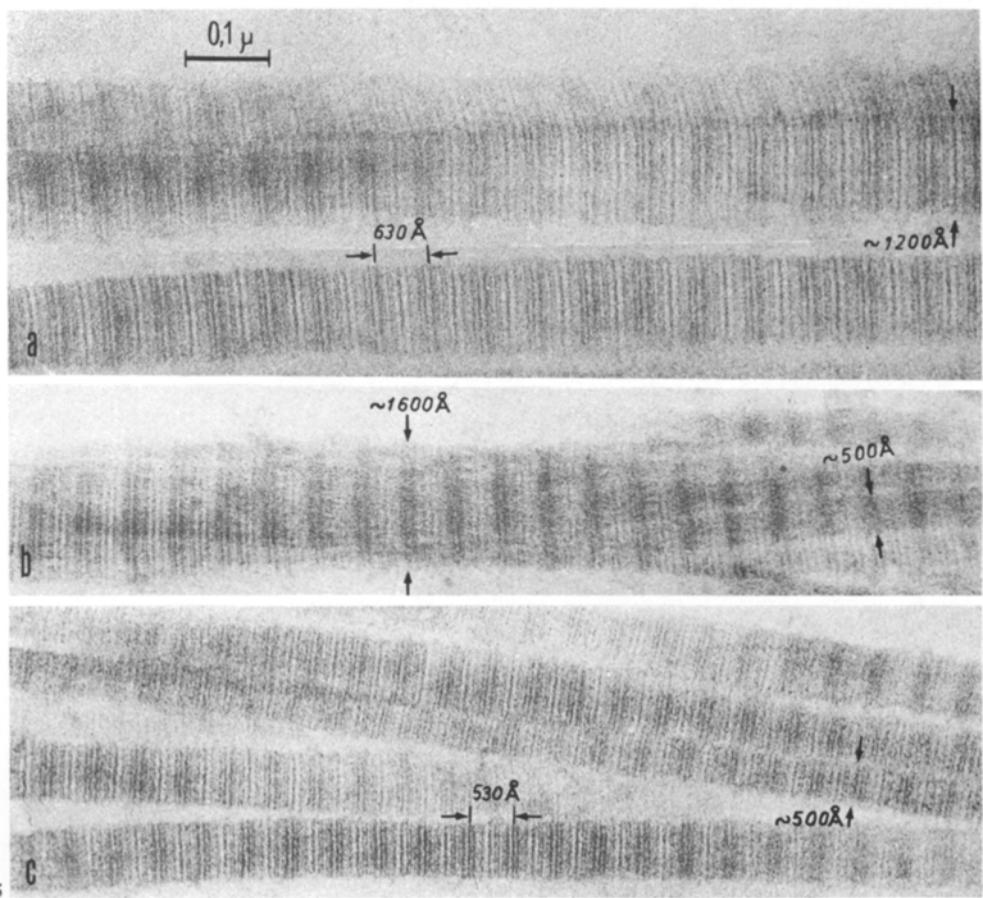
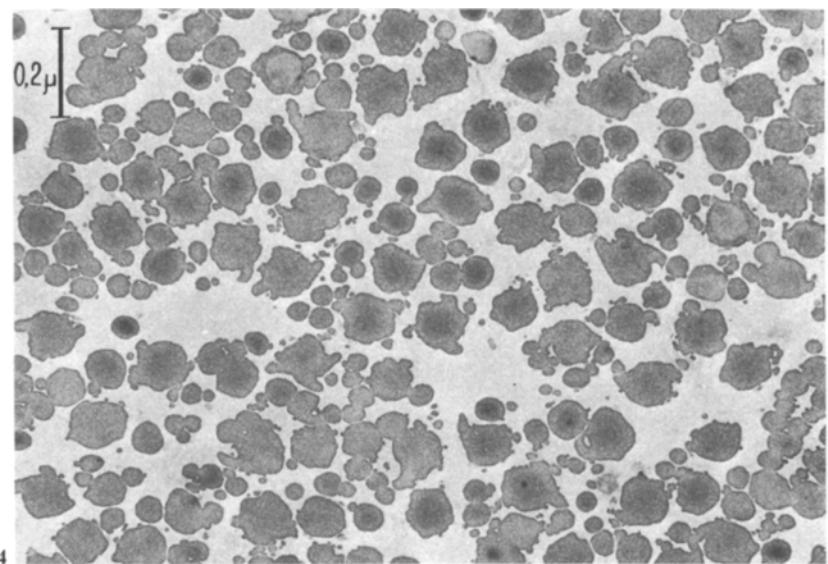
Aus *in vitro*-Versuchen weiß man, daß dem irreversiblen Ausfall einer Faserwelligkeit eine Überdehnung des Kollagens vorausgegangen sein muß, der gleichzeitig ein Abfall der Zugfestigkeit korreliert ist (Bowitz et al., 1974).

Die Faserwelligkeit besitzt also Aussagewert für die Beurteilung mechanischer Belastungen. So verstreicht z.B. diese Welligkeit bei Fascienfasern unter Zugbelastung in Längsrichtung bei einer Längenzunahme von ~4% (Wright et al., 1964). Der von Millesi (1970) erwähnte irreversible Ausfall der welligen Struktur zu Beginn eines MD stellt somit einen Beweis in Richtung einer der klinisch manifesten Erkrankung vorausgegangenen überhöhten Zugbeanspruchung der Faserbündel dar.

Bei der Deutung der in Abbildung 2a wiedergegebenen elektronenmikroskopischen Längsschnittbilder ist zu berücksichtigen, daß ähnliche Befunde auch zu erzielen sind an unter experimentellen Bedingungen eingeleiteten Fibrillenauflockerungen, z.B. infolge der Einwirkung bestimmter Elektrolytlösungen oder verdünnter Säuren (Nemetschek et al., 1961). Auflockerungen dieser Art können aber auch mechanisch durch Quetschung oder Überdehnung der Fasern ausgelöst werden. Im vorliegenden Fall könnte also die erfaßte Fibrillendesagggregation in Übereinstimmung mit den lichtmikroskopischen Ergebnissen auf einer mechanischen Auflockerung infolge Überdehnung der Fasern beruhen. Im Sinne eines fibrillären Auflockerungsprozesses sprechen auch die Querschnittsbilder in Abbildung 2b, da sie ein zum Rand hin fortschreitendes Ablösen dünner Einheiten anzeigen und nicht etwa die Momentaufnahmen eines wie in Abbildung 4 veranschaulichten Aggregationsprozesses sein dürften. Trotz aller Vorbehalte, die bei der Interpretation solcher Befunde geltend zu machen sind, wird mit Abbildung 5 der Versuch unternommen, einen denkbaren Desaggregationsmechanismus

Abb. 4. Durch Verstrecken einer Faser aus der Rattenschwanzsehne eingeleitete Fibrillenzusammenballung im Sinne eines scheinbaren Verschmelzens. Man vergleiche diese bizarr aussehenden Querschnitte mit den in Abbildung 2b dargestellten Querschnitten. Dünnschnittkontrastierung mit PWS und UO₂-Ac. 1264/75; el. opt. 38000:1

Abb. 5a – c. Kollagenfibrillen aus menschlichen Palmaraponeurosen. **a** Gesundes Kontrollpräparat (L. H. 16.2.1920), **b** Fibrillenbündel aus Fasern von der Kontrakturperipherie (U. B. 3.1.1915), **c** Einzelfibrillen aus dem Kontrakturbereich. Dünnschnittkontrastierung mit PWS und UO₂-Ac. 1212/76, 983/76 und 1214/76; el. opt. 38000:1



mus aufzuzeigen. Und zwar sollten $\sim 1200 \text{ \AA}$ dicke Fibrillen (Abb. 5a) infolge mechanischer oder/und chemischer Einflüsse eine Aufsplitterung in $\sim 500 \text{ \AA}$ dünne Fibrillen (Abb. 5b) erfahren in der Art, die in Kontrakturknoten anzutreffen ist (Abb. 5c). Die unterschiedlichen Fibrillendicken in Abb. 5a u. 5b ergeben sich dabei zwangsläufig aus einer Auflockerung bzw. Aufweitung des fibrillären Gefüges. Es bedarf keiner besonderen Hervorhebung, daß unter den beobachteten einheitlichen dünnen Fibrillen auch Neubildungen (Dahmen, 1968) vorliegen.

Es ist bekannt, daß die Beeinträchtigung des fibrillären Gefüges mit einer Minderung der *Thermostabilität* des Kollagens verbunden ist. So konnte bereits Rigby (1964a) zeigen, daß eine Faserdehnung um $\sim 10\%$ zu einer Ts-Erniedrigung von 60° auf 51° C führt. Kontinuierliche Überdehnungen führen naturgemäß zu einer weiteren Ts-Senkung im Unterschied zu einer rhythmischen Belastung der Fasern, die — sofern sie z.B. bei Rattenschwanzkollagen eine Dehnung von $\sim 3\%$ nicht überschreitet — eine Faserstabilisierung zur Folge hat (Rigby, 1964b).

Da der Schrumpfungsvorgang eine Zeitreaktion ist, kann eine Faserverkürzung auch erheblich unter der tatsächlichen Ts erfolgen, wenn die sonst sogar noch *intakten* Fasern über längere Zeit z.B. bei $\sim 40^\circ \text{ C}$ gehalten werden (Weir, 1952; Gustavson, 1960). Vorgeschädigte Fasern erfahren entsprechend bereits *unter* 40° C eine Verkürzung. Für die Pathogenese des MD ergibt sich hieraus, daß mechanisch vorgeschädigte Fasern sich schon bei Körpertemperatur im Sinne einer thermischen Schrumpfung verkürzen können.

Die Thermostabilität des Kollagens wird aber nicht nur vom Ordnungszustand der Fasern, sondern entscheidend auch vom Gehalt an Prolin und Hydroxyprolin bestimmt. Die über die OH-Gruppen von Hydroxyprolin unter Einbeziehung von H_2O -Molekülen gebildeten intramolekularen Wasserstoffbrücken (Ramachandran et al., 1973) tragen wesentlich zur Thermostabilität des Kollagens bei. Wie aus den Aminosäureanalysen der untersuchten Proben (Tabelle 1) hervorgeht, liegen zwar keine gravierenden Abweichungen speziell im Gehalt dieser Iminosäuren im Vergleich mit den Kontrollfasern vor. Dennoch ist aus der Gegenüberstellung der Summen bzw. Verhältniszahlen dieser Iminosäuren aus Kollagen unterschiedlicher Herkunft zu erkennen (Tabelle 2), daß bereits relativ kleine Abweichungen zu merklichen Ts-Änderungen führen können. Die Schrumpfungstemperaturen der Fasern aus den Kontraktursträngen stehen hiermit in guter Übereinstimmung. Die gelegentliche Streuung dieser Werte dürfte mit der heterogenen Beschaffenheit des Probenmaterials zusammenhängen und ihre Ursache in einer Vergesellschaftung alter, mechanisch geschädigter Fasern mit thermostabilen Neubildungen haben. Die niedrigsten Ts-Werte wären deshalb an Fasern der Frühstadien zu erwarten. Am ersten bislang zugänglichen Fall konnte in der Tat eine im Vergleich zur Kontrolle um $\sim 10^\circ \text{ C}$ erniedrigte Ts registriert werden.

Diese Befunde finden eine Ergänzung durch das Verhalten der Kontrakturproben vor dem Röntgenstrahl. Es fiel auf, daß einige der in dünnen Glaskapillaren feucht vor den Strahl gebrachten Faserstränge nach Anfertigung des Beugungsdiagramms alle Anzeichen eines thermisch denaturierten Objektes aufwiesen. Die Proben waren im Durchstrahlungsbereich glasig durchsichtig und rissen an diesen Stellen. Ein gummielastisches Verhalten zeigten allerdings diese Faserstränge bereits vor ihrer Durchstrahlung. Diese Anfälligkeit der Proben ist besonders bemerkenswert, da an den bislang

mit Hilfe der Röntgenbeugung untersuchten mehreren tausend Kollagenproben anderer Herkunft ein solcher Befund niemals erhoben wurde. Demnach muß zumindest ein Teil des aus den Kontraktursträngen präparierten Kollagens so thermolabil gewesen sein, daß die angewandte Strahlenenergie zu einer Denaturierung ausreichte.

Der röntgenographische Fettnachweis in Abbildung 3 ist als weitere Stütze des zur Diskussion gestellten kausalgenetischen Verständnisses anzusehen, da auch durch Einlagerung langketiger Fettsäuren in Kollagen (Pankhurst, 1953; Schnell et al., 1965) eine Ts-Erniedrigung herbeigeführt wird. Dabei ist es keineswegs erforderlich, daß alle untersuchten Proben den in Abbildung 3 erfaßten Reflex bei 48 Å aufzeigen, da dieser bereits eine relativ hohe Ordnung im molekularen Bereich voraussetzt (Nemetschek et al., 1976), jede andere weniger gut ausgerichtete, auch nur lichtmikroskopisch erfaßbare Fetteinlagerung jedoch ebenfalls eine Ts-Erniedrigung bewirken würde. Ebenso ist schon lange bekannt, daß eine Fetteinlagerung im Kollagen die Festigkeit der Fasern beeinträchtigt. Bei den hier angeschnittenen Wechselwirkungen zwischen Kollagen und körpereigenen Lipiden wird auch die Infiltration pathologischer Lipoproteine aus dem Serum in Betracht gezogen.

Der sich abzeichnende Deutungsversuch der Pathogenese des MD stützt sich also auf Mechanismen, die der manifesten Kontraktur vorgeschaltet sind und die *Thermostabilität* der Fascienfasern beeinflussen. Infolge des Zusammenspiels vieler Faktoren würde ein Kollagen resultieren, welches über längere Zeit betrachtet sogar im Bereich der Körpertemperatur eine Verkürzung erfahren könnte. Dabei ist es keineswegs erforderlich, den in vitro dramatisch ablaufenden Schrumpfungsprozeß auch in vivo in seiner vollen Tragweite zu erwarten. Vielmehr erfolgt die eine Kontraktur auslösende Umordnung – insbesondere unter weniger intensiven Bedingungen – nur abschnittsweise, so daß die Fibrillen einer Faser in ihrer Mehrzahl z.B. eine elektronenmikroskopisch intakte Struktur besitzen können. So findet man in einer Faser, die bei ~61°C eine Verkürzung auf 2/3 der Ausgangslänge erfahren hatte, im elektronenmikroskopischen Bild (Abb. 6a) größtenteils quergestreifte Fibrillen und nur an bestimmte umschriebenen Bereichen Zeichen einer Denaturierung (Nemetschek, 1971). Bemerkenswerterweise beobachtet man ähnliche Fibrillenfragmente in der Peripherie eines Kontrakturstrangs (Abb. 6d). Das in Abbildung 6c wiedergegebene Röntgenbeugungsdiagramm bestätigt den elektronenmikroskopischen Befund und gibt die für den nicht denaturierten Kollagenanteil charakteristischen Reflexe wieder. Da die geschrumpfte Faser hierzu leicht gedehnt wurde, liegen am Äquator keine sichelförmigen Reflexe vor. Anders bei der Kontrakturprobe in Abbildung 3, deren verbreiterte Äquatorreflexe bei ~15 Å anzeigen, daß die Fibrillen auch vor dem Röntgenstrahl in einer verkippten Anordnung vorlagen. Ähnlich wie bei in vitro geschrumpften Fasern stehen also auch hier im Mittel die Fibrillenachsen nicht mehr parallel, sondern mehr oder weniger stark geneigt zur gedachten Achse der nunmehr verbreiterten Fasern. Hierauf wird die makroskopisch manifeste Fascienverkürzung zurückgeführt, ohne daß im molekularen Bereich eine generelle (Helix-Knäuel) Umordnung korreliert sein muß (s. Abb. 6). Neuere raster-elektronenmikroskopische Untersuchungen (Hunter et al., 1975) machen ebenfalls deutlich, daß innerhalb der Knoten

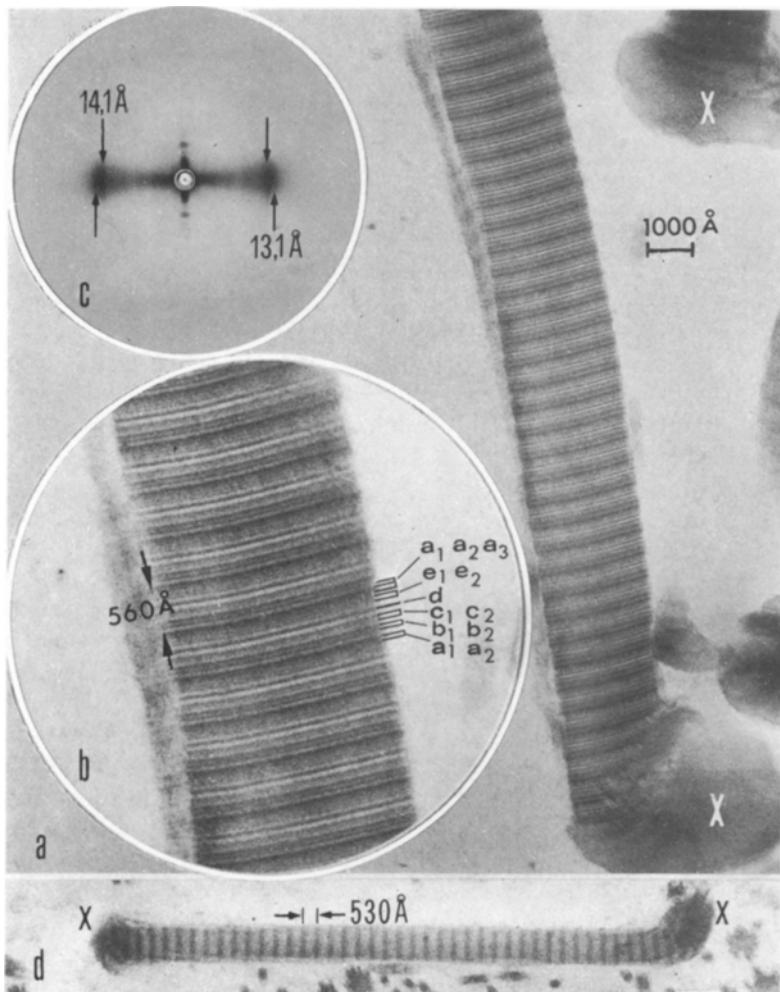


Abb. 6a – d. Fibrillen aus der Faser einer 6 Monate alten Rattenschwanzsehne; thermische Kontraktion bei 61° C auf 2/3 der Ausgangslänge durch mechanische Fixierung begrenzt; a mit Ausnahme der mit (x) markierten Umwandlungszenen lassen die Fibrillen wie in b durchweg eine hochunterteilt Querstreifung erkennen, deren Identitätperiode auf 560 Å verkürzt ist; c Kleinwinkelgramm der im Markröhrchen leicht gestreckten Faser, die anschließend eingebettet und ultradünn geschnitten wurde; d Fibrillenfragment aus der Peripherie eines Kontrakturstranges von MD mit Umwandlungszenen (x) wie in (a). 2532/68, 2533/68 und 995/76; el. opt. 19000:1 und 38000:1

Netzwerke von Fibrillen nur über relativ kurze Distanzen zu Fasern zusammenlaufen, um dann wieder aufzuspalten.

Bezogen auf den Ordnungszustand gesunder Fasciensfasern geht auch aus der Kleinwinkelröntgenbeugung (Tabelle 4) ein erniedriger molekularer Ordnungszustand hervor. Eine vergleichbare Abnahme der Kristallinität tritt interessanterweise auch dann ein, wenn Kollagen *in vitro* thermisch beeinflußt wird. Sorgt man hierbei — wie Wright et al. (1951) zeigen konnten — dafür,

daß sich die Fasern nur um etwa 15% ihrer Ausgangslänge verkürzen, so mißt man relative Kristallisationsgrade, die in der Größenordnung den in Tabelle 4 wiedergegebenen Werten entsprechen. Somit unterstützen auch die Ergebnisse aus der Kleinwinkelröntgenbeugung den Versuch, die *Dupuytrensche Kontraktur* ursächlich mit einer *inhomogenen thermischen Schrumpfung* der betroffenen Kollagenfasern in Zusammenhang zu bringen.

Mit strukturellen Veränderungen an menschlichem Kollagen als Folge einer thermischen Beeinträchtigung des Ordnungszustandes bei einer Temperatur um 40° C brachten schon vor längerer Zeit Rigby et al. (1960) Erscheinungsformen rheumatischer Symptome in Verbindung. Die Autoren bezogen sich dabei auf Angaben von Bowes et al. (1953) über erniedrigte Hydroxyprolin-Gehalte in Kollagen aus fibrinoidem Gewebe bei rheumatischem Fieber und rheumatischer Arthritis. Rigby und Mitarbeiter interpolierten unter Zuhilfenahme von Hydroxyprolin- und Ts-Werten anderer Kollagene (vgl. hierzu Tabelle 2) auf eine zu diesen Geweben gehörende Ts von ~40° C. In diesem Zusammenhang läßt sich noch anführen, daß auch ein lokaler Entzündungsprozeß als Ursache des MD (Meyerding et al., 1936) über die damit verbundene Kollagenquellung zu einer Erniedrigung der Thermostabilität führen würde (Kwon et al., 1964).

Schlußbetrachtung

Unter Zugrundelegen eines hereditären oder erworbenen Faktors als Prädisposition der Palmaraponeurose für das Auftreten eines MD läßt sich das folgende Konzept zur Ätiologie entwickeln:

Eine mehr oder weniger häufige Folge von nicht notwendigerweise dramatischen mechanischen Einwirkungen (Zug, Druck oder Quetschung) führt an bereits vorbeeinflußten Fascienfasern (Einlagerung von Fremdkomponenten) zu einer Erniedrigung der Thermostabilität. Über längere Zeit könnte hierdurch – ähnlich wie in vitro – eine *etappenweise Faserverkürzung* im Sinne einer thermischen Schrumpfung bereits bei Körpertemperatur erfolgen. Die hiermit verbundene Verdichtung des betroffenen Gewebes stünde im Einklang mit der lichtmikroskopischen Beobachtung einer scheinbaren Kollagenverschmelzung beim MD (Millesi, 1970). Die durch diesen Reiz (Kontraktur) im Sinne einer Reparation (Riniker, 1954) ausgelöste noduläre Zellproliferation – nach Millesi erst *nach* sichtbaren Kollagenveränderungen zu beobachten – und insbesondere das neu gebildete Kollagen würden den eingetretenen Kontraktionszustand fixieren (Sonntag et al., 1976; Meister et al., 1976). Da aus experimentellen Daten bekannt ist, daß eine mechanische Arretierung der Fasern die Schrumpfungstemperatur heraufsetzt, könnte die für die menschliche Hand typische Ruhebeugestellung der ulnaren Langfinger den Ablauf einer thermischen Verkürzung begünstigen, da die betroffenen Fasern nunmehr weitgehend entspannt sind. Die Theorie von Hueston (1963), wonach der MD während und nach aufgezwungener Inaktivität (Invalidität) auftritt, wäre bei Richtigkeit der aufgezeigten Gesichtspunkte eine weitere Stütze des pathogenetischen Deutungsversuchs. Der Umstand, daß für das Auftreten des MD keine eindeutige Bevorzugung von Berufsgruppen mit scheinbar erhöhtem Traumenrisiko angegeben werden kann (Millesi, 1970; Viljanto, 1973), ist nicht verwunderlich, da eine regelmäßig wiederkehrende hohe, jedoch bestimmte Grenzwerte nicht überschreitende Belastung von Kollagenfasern zu einer *Erhöhung* ihrer Zugfestigkeit führt (Rigby, 1964b; Ne-

metschek et al., 1976). Somit könnte man überspitzt die Folgerung ziehen, daß nicht etwa handwerklich schwer arbeitende Berufsgruppen, sondern gerade handwerklich ungeübte Personen am meisten gefährdet sind. So soll nach Erhebungen von Viljanto (1973) tatsächlich der MD bei Büroangestellten häufiger sein als bei Handwerkern.

Es ist Ziel der Anschlußuntersuchungen, ein Tiermodell zu erarbeiten, an dem durch mechanische und stoffwechselbedingte Eingriffe eine kontrollierte Einflußnahme auf die thermische und mechanische Kollagenstabilität genommen werden kann.

Literatur

- Beck, W.: Untersuchungen über die Häufigkeit der Dupuytrenschen Kontraktur. Mschr. Unfallheilk. **57**, 69 (1954)
- Bowes, J.H., Elliot, R.G., Moss, J.A.: In: Nature and structure of collagen, ed. Randall, J., p. 199. London: Butterworths 1953
- Bowitz, R., Nemetschek, Th.: Struktur und Dehnungsverhalten von Kollagen. 7. Wiss. Konf. d. Ges. Dtsch. Naturforsch. u. Ärzte, 125 (1974)
- Bowitz, R.: Anordnung zur Spannungs-/Dehnungsmessung an nativen Biopolymeren. G-I-T Fachz. Lab. **19**, 1085–1087 (1975)
- Bruner, J.M.: The dynamic of Dupuytren's disease. Hand **2**, 172–177 (1970)
- Cooper, A.: A treatise on dislocations and fractures of the joints, 1st ed., p. 524. London: Longman 1822
- Dahmen, S.: Feingewebliche und submikroskopische Befunde beim Morbus Dupuytren. Z. Orthop. **104**, 247–254 (1968)
- Dale, W.C., Baer, E., Keller, A., Kohn, R.R.: On the ultrastructure of mammaliase tendon. Experientia (Basel) **28**, 1293–1295 (1972)
- Dupuytren, G.: Leçons orales de clinique chirurgicale faites à l'Hôtel Dieu de Paris, Vol. 1, Chap. 1, 1832
- Gabbiani, G., Majno, G.: Dupuytren's contracture: fibroblast contraction? Amer. J. Path. **65**, 131–146 (1972)
- Gustavson, K.H.: Hydrothermal denaturation of collagen. Nature (Lond.) **188**, 419–420 (1960)
- Harrington, W.F., v. Hippel, P.: The structure of collagen and gelatin. Adv. Protein Chem. **16**, 1–127 (1961)
- Hueston, J.T.: The incidence of Dupuytren's contracture. Med. J. Aust. **47**, 999 (1960)
- Hunter, J.A.A., Ogdon, C.: The connective tissue components of normal palmar fascia and of Dupuytren's tissue. J. Bone J. Surg. **54B**, 193 (1972)
- Hunter, J.A.A., Ogdon, C.: Dupuytren's contracture-scanning electron microscopic observations. J. plast. Surg. **28**, 19–25 (1975)
- Jahnke, A.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Dupuytrensche Kontraktur. Z. Chir. **85**, 2295–2307 (1960)
- Karlberg, W.: Zur Anatomie der Palmaraponeurose. Anat. Anz. **81**, 149 (1935)
- Kostia, J.: Eine Dupuytrensche Familie. Ann. Chir. Gynaec. Fenn. **46**, 351 (1957)
- Krebs, H.: Erfahrungen bei 350 operativ behandelten Dupuytren'schen Kontrakturen. Langenbecks Arch. Chir. **338**, 67–80 (1975)
- Kwon, D.S., Mason, P., Rigby, B.J.: Influence of the tendon membrane on swelling and thermal stability. Nature (Lond.) **201**, 159–160 (1964)
- Lagier, R., Exer, B.: Über chemische Untersuchungen der sehnennförmigen Stränge bei der Dupuytrenschen Kontraktur. Virchows Arch. path. Anat. **333**, 68–80 (1960)
- Larsen, R.D.: Dupuytren's contracture. In: Hand surgery, ed. Flynn, J.E., pp. 571–599, 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins Comp. 1975
- Larsen, R.D., Takagishi, N., Posch, J.L.: The pathogenesis of Dupuytren's contracture experimental and further clinical observations. J. Bone Jt Surg. **42A**, 993 (1960)

- Mathews, M.B.: Connective tissue. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1975
- Meister, P., Hübner, G., Gokel, M., Remberger, K., Wilhelm, K., Baumeister, R., Röckl, C., Gay, S.: Zur Pathogenese der Kontraktur beim Morbus Dupuytren. Verh. dtsch. Ges. Path. **60** (im Druck)
- Meyerding, H.W.: Dupuytren's Contracture. Arch. Surg. **32**, 320 (1936)
- Miller, E.J.: A review of biochemical studies on the genetically distinct collagen of the skeletal system. Clin. orthop. Rel. Res. **92**, 260–280 (1973)
- Miller, E.J., Lunde, L.G.: Isolation and characterization of the cyanogen bromide peptides from the α_1 (II) chain of bovine and human cartilage collagen. Biochemistry **12**, 3153–3159 (1973)
- Millesi, H.: Neue Gesichtspunkte in der Pathogenese der Dupuytrenschen Kontraktur. Bruns' Beitr. klin. Chir. **198**, 1–25 (1959)
- Millesi, H.: Zur Pathogenese und Therapie der Dupuytrenschen Kontraktur. Ergebn. Chir. Orthop. **47**, 51–101 (1965)
- Millesi, H.: Die Stellung der Dupuytren'schen Kontraktur in der Pathologie. Handchirurgie, Sonderheft Nr. **1**, 15 (1970)
- Nemetschek, Th.: Altersabhängige Abläufe am Kollagen. In: Altern und Entwicklung **3**, 38–68 (1971)
- Nemetschek, Th., Gansler, H.: Quellung von Kollagen. Reaktionen mit anorganischen und organischen Kationen. Z. Naturforsch. **16b**, 496–509 (1961)
- Nemetschek, Th., Jonak, R., Riedl, H.: (in Vorbereitung)
- Nemetschek, Th., Nemetschek-Gansler, H., Ratzenhofer, M., Bowitz, R.: Über eine gerichtete Lipideinlagerung in menschlichem Sehnenkollagen. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. and Histol. **370**, 251–254 (1976)
- Nemetschek-Gansler, H., Berg, G., Schiller, O.: Erfahrungen mit einer neuen Fixierungs- und Einbettungsmethode für die Routine-Histologie. Beitr. Path. **147**, 201–206 (1972)
- Nezelof, C., Tubiana, R.: La maladie de Dupuytren; étude histologique. Sem. Hôp. Paris **34**, 1102 (1958)
- Pankhurst, K.G.A.: The action of large ions on collagen and gelatin. J. Soc. Leather Trades' Chemists **37**, 312 (1953)
- Ramachandran, G.N., Bansal, M., Bhatnagar, R.S.: A hypothesis on the role of hydroxyprolin in stabilizing collagen structure. Biochim. biophys. Acta (Amst.) **322**, 166–171 (1973)
- Rigby, B.J.: The effect of mechanical extension upon the thermal stability of collagen. Biochim. biophysica Acta (Amst.) **79**, 634–636 (1964a)
- Rigby, B.J.: Effect of cyclic extension on the physical properties of tendon collagen and its possible relation to biological aging of collagen. Nature (Lond.) **202**, 1072 (1964b)
- Rigby, B.J.: Amino-acid composition and thermal stability of the skin collagen of the antarctic ice-fish. Nature (Lond.) **219**, 166–167 (1968)
- Rigby, B.J., Spikes, J.D.: Hydroxyprolin and the shrinkage temperature of collagen. Nature (Lond.) **187**, 150–151 (1960)
- Riniker, P.: Zur Pathogenese der Dupuytrenschen Kontraktur. Schweiz. Z. Path. **17**, 751–756 (1954)
- Schnell, J., Zahn, H.: Schrumpfungstemperaturen von Kollagen in Gemischen aus organischen Lösungsmitteln und Wasser. Makromol. Chem. **84**, 192–202 (1965)
- Schröder, C.H.: Berufarbeit und Trauma bei der Dupuytrenschen Kontraktur. Dtsch. Z. Chir. **244**, 140 (1935)
- Skoog, T.: Dupuytren's contraction. Acta chir. scand. **96**, Suppl. 139 (1948)
- Skoog, T.: The pathogenesis and etiology of dupuytren contracture. Plast. reconstr. Surg. **31**, 258 (1963)
- Skoog, T.: Dupuytren's Contracture. I. Pathology, pathogenesis and predisposition. Plastic surgery. Stuttgart: G. Thieme 1974
- Skoog, T.: Pathogenesis in Dupuytren's contracture Handchirurgie, Sonderheft Nr. **1**, 5 (1970)
- Sonntag, W., Paulini, K.: Untersuchungen zur Pathogenese der Fibromatose der Palmaraponeurose – Morbus Dupuytren (im Druck)
- Stack, H.G.: Die Anatomie der Faszienschichten der Interdigitalräume und ihre Bedeutung für die Dupuytren'sche Kontraktur. Handchirurgie, Sonderheft Nr. **1**, 3 (1970)
- Trelstad, R.L., Kang, A.H., Toole, B.P., Gross, J.: Collagen heterogeneity. J. biol. Chem. **247**, 6469–6473 (1972)

- Tubiana, R.: Considerations histologique et anatomique sur la maladie de Dupuytren. *Handchirurgie*, Sonderheft Nr. 1, 4 (1970)
- Viljanto, J.A.: A review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 3, 155–176 (1973)
- Weir, C.E.: Physical and physico-chemical constants of leather and collagen. *J. Soc. Leather Trades' Chemists* 36, 155–163 (1952)
- Wright, B.A., Wiederhorn, N.M.: Studies concerned with the structure of collagen. I. An x-ray investigation of the denaturation of collagen. *J. Polymer Sci. B VII*, 105–120 (1951)
- Wright, D.G., Rennels, D.C.: A study of the elastic properties of plantar fascia. *J. Bone Jt Surg.* 46 A, 482 (1964)
- Zachariae, L.: Dupuytren's contracture. The aetiological role of trauma. *Scand. J. plast. reconstr. Surg.* 5, 116–119 (1971)

Received July 8, 1976