

AUS DEM INSTITUT FÜR PATHOLOGIE DER UNIVERSITÄT, OSLO
(PROSEKTOR DR. MED. O. BERNER) UND DER ABTEILUNG III.
DES STÄDTISCHEN KRANKENHAUSES, ULLEVAL, OSLO
(CHEFARZT DR. MED. C. SEMB)

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DER GELENKKAPSEL

I. *Die normale und pathologische Histologie der Synovialmembran.*

VON

LEIF EFSKIND

I. EINLEITUNG

Den Gelenken und den sie aufbauenden Komponenten ist im Laufe der letzten Jahrzehnte ein immer breiterer Raum eingeräumt worden, sowohl in der experimentellen wie in der klinischen Medizin. Die Ursache hierfür wird deutlich unterstrichen durch die statistisch erhärtete Tatsache, dass krankhafte Veränderungen in den genannten Organen unter den Ursachen der chronischen invalidisierenden Zustände an erster Stelle stehen. Auch bei den akuten Affektionen der Organkomponenten der Gelenke spielt das Verständnis der normalen und pathologischen Anatomie und Physiologie der Gelenke als Grundlage der Therapie eine wichtige Rolle, und zwar umso mehr, als derartige Zustände nicht selten einen gefahrdrohenden Verlauf nehmen können.

Bei den verschiedenen pathologischen Veränderungen in den Gelenken war bis in die neueste Zeit hinein die Aufmerksamkeit auf die Knorpel- und Knochenveränderungen gerichtet, ohne dass dies die erhofften Ergebnisse brachte. Nach und nach gelangten indessen die Veränderungen in der Gelenkkapsel immer mehr in den Vordergrund, sowohl im Hinblick auf den Ausgangspunkt der Gelenkleiden als auch auf deren weiteren Ver-

lauf. Wesentliche Punkte der Anatomie und Physiologie der Gelenkkapsel sind indessen immer noch nicht geklärt oder stark umstritten, obwohl wichtige und grundlegende Probleme bezüglich der Struktur und Funktion derselben im Schrifttum des ganzen 19. Jahrhunderts zu finden sind. Man kann daher sagen, dass die Äusserung Bichats: »Aucune partie de la physiologie des os n'abonde plus en hypothèses et moins en découvertes que l'histoire du système synovial. Beaucoup de dissertation, et peu de faits« auch heute noch weitgehend Gültigkeit besitzt.

Die vorliegende Untersuchung, die geplant wurde vornehmlich mit dem Ziel vor Augen, gewisse experimentell-pathologische Zustände der Gelenken zu verfolgen, musste daher naturgemäss dahin erweitert werden, dass sie auch die normale Anatomie und Physiologie der Gelenkkapsel umfasste in dem Ausmass, als dies zur Beurteilung der gewonnenen experimentell-pathologischen Versuchsergebnisse als notwendig erachtet wurde. Der überwiegende Teil des Materials stammt aus Tierversuchen. Bei den normal anatomischen Untersuchungen wurde auch menschliches Material verwendet, und da die beiden Materialien gute Übereinstimmung zeigen, wird eine Spezifizierung nur dort vorgenommen, wo prinzipielle Abweichungen vorliegen.

II. FRÜHERE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE ANATOMIE DER SYNOVIALMEMBRAN

Die Natur der Synovialzellen ist vielfach diskutiert worden. Es liegt daher ein ziemlich umfangreiches Schrifttum über diese Frage vor. Da indessen ein grosser Teil desselben lediglich historisches Interesse haben dürfte, soll es nur insofern referiert werden, als es von Belang ist für die vorliegende Untersuchung.

In älterer Zeit herrschte die Auffassung, dass die Gelenkhöhlen von einem echten Epithel bekleidet seien. So glaubte *Havers* (1691) regelrechte Drüsen in der Synovialis nachgewiesen zu haben, und in der gleichen Richtung liegen die Arbeiten von *Winslow*. *Bichat* (1799), welcher systematische Untersuchungen über die serösen Häute des Körpers beibrachte, setzte die Synovialis mit diesen in eine Klasse. Nach Ansicht Bichats

bedeckte sie sämtliche Komponenten der Gelenke. Die Behauptungen von Bichat fanden später eine Stütze durch die histologischen Untersuchungen von *Henle* (1838—41), *Todd* u. *Bowmann* (1843), *Reichert* (1849), *Luschka* (1855). Später gelang indessen *Kölliker* (1849) der Nachweis, dass die Gelenkknorpel nicht von der Synovialis bedeckt sind.

His (1863) versuchte, im wesentlichen von einer genetischen Grundlage aus, die verschiedenen Gewebe des Körpers zu klassifizieren. Er unterschied scharf zwischen dem echten Epithel, das ein Derivat des Ekto- und Endoderms darstellt, und dem unechten Epithel oder Endothel, das vom Mesoderne abstammt. Zur Endothelgruppe wurden von ihm die Synovialzellen gerechnet als Analoga der Deckzellen in den serösen Häuten.

Damit beginnt der Streit um die Klassifizierung der Synovialzellen. Dieser ist bis jetzt noch nicht zum Abschluss gebracht, indem der gesamte Lebenszyklus der Synovialzellen, ihre Genese, normale Histologie und prospektiven Potenzen noch nicht hinreichend klar präzisiert worden ist. *Hueter* (1862—70) bediente sich bei seinen anatomischen Untersuchungen der Silberimprägnierung der Zellgrenzen nach einer Methode, die *v. Recklinghausen* ausgearbeitet hatte (1863) und zum Studium der Deckzellen der serösen Häute verwendete. *Hueter* fand, dass zwischen diesen Zellkategorien erhebliche Abweichungen vorlagen, indem die Synovialzellen keine deutlichen zusammenhängenden Grenzlinien aufwiesen. Er kam zu dem Schluss, dass die Synovialmembran weder als seröse Haut noch als Schleimhaut charakterisiert werden könne, sondern eine diskontinuierliche Zellschicht darstelle, die viele Bindegewebszellen enthalte. Die Gelenkhöhle fasste er demzufolge als einen Spalt im Bindegewebe auf, wo die Zellen gegen das Lumen in besonders reichlicher Menge angesammelt waren, diese folglich als Bindegewebszellen mit etwas abweichender Morphologie aufzufassen seien. *v. Stuyvis* (1876) glaubte nachweisen zu können, dass diese Zellen ähnlich den Fibrozyten lange Ausläufer besäßen.

Hueters Auffassung fand später eine Stütze in Untersuchungen von *Böhm* (1868), *Gerlach* (1869), *Albert* (1871), *Reyher* (1874) und *Hagen-Torn* (1882), sowie *Braun* (1894). Die kräf-

tigste Stütze diese Theorie wurde indessen von *Hammar* (1894) geliefert. Dieser schloss aus seinen systematischen Untersuchungen, dass die Zellen sowohl in den oberflächlichen als auch in den tieferen Schichten der Gelenkkapsel als fixe Bindegewebszellen zu betrachten seien. Er konnte jedoch nicht entscheiden, ob sie die Bezeichnung Knorpelzellen verdienten, eine Anschauungsweise, die später von *Marquort* (1931) vertreten wurde.

Eine etwas abweichende Auffassung wurde von *Torneux* und *Hermann* (1880) angedeutet, welche die Synovialzellen keiner bestimmten Gewebsart zuzurechnen vermochten, sondern annehmen, es handle sich um ein Spezialgewebe, das möglicherweise aus Knorpelgewebe hervorgehe. Einen ähnlichen Standpunkt vertritt *Lubosch* (1910). Auf Grund der engen Beziehung des Synovialgewebes zum Knorpelgewebe neigt er jedoch zu der Annahme, dass es sich um eine Modifikation des letzteren handle.

Vaubel (1933) unternahm Explantationsversuche mit Synovialzellen. Er ist der Ansicht, dass diese, nach Wachstumstypus und Funktion beurteilt, sich von anderem Gewebe mesenchymalen Ursprungs unterscheiden, und dass sie beim Wachstum in vitro grössere Ähnlichkeit mit Osteo- und Chondroblasten zeigen als mit Fibroblasten. Er glaubte auch, einen Übergang in makrophagenähnliche Zellen beobachten zu können.

Tillmanns (1876) trat für die ältere Auffassung ein und beschrieb die Synovialis als ein ein- oder mehrschichtiges Endothel. Traten die Zellen mehrschichtig auf, glaubte er dies durch Proliferationsvorgänge erklären zu können, verursacht durch chronische Traumen bei der Artikulation. Es sei dies, mit anderen Worten, ein normaler Vorgang. *Tillmanns* nahm an, dass die zugrundegehenden zellulären Elemente verflüssigt würden und die Synovia bildeten.

Die Auffassung der Synovialis als eine seröse, von Endothel oder Epithel bedeckte Haut wird auch verfochten von *Schweigger-Seidel* (1866), *Landzert* (1867), *Steinberg* (1874) und *Schneidemühl* (1884). *Kaufmann* hebt indessen hervor, dass sich die Synovialis von anderen serösen Häuten durch ihre Dicke,

ihre Zottenbildung und Sekretabsonderung unterscheidet. *Volkman* (1882) beschreibt die Synovialis als ein Gewebe, das gleichzeitig die Eigenschaften der serösen Häute und der Schleimhäute besitzt.

Zusammenfassend kann hinsichtlich dieser Untersuchungen gesagt werden, dass hauptsächlich drei Auffassungen sich geltend machen bezüglich der Klassifizierung des Synovialgewebes; dies wird nämlich aufgefasst als: 1. epitheliales bzw. endotheliales Gewebe, 2. Bindegewebe und 3. als Knorpelgewebe.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE NORMALE ANATOMIE DER SYNOVIALMEMBRAN

1. *Methodik.*

Die verwendeten Versuchstiere (Kaninchen) haben verhältnismässig kleine Gelenke vom Standpunkt der angewandten Präpariertechnik. Aus diesem Grunde wurde das grösste Gelenk, das Kniegelenk, verwendet, obgleich dieses auf Grund seines komplizierten Baues dem angewandten operativen Eingriff gewisse Schwierigkeiten darbot.

Die histologischen Untersuchungen wurden im wesentlichen an Flächenpräparaten der Synovialis vorgenommen, doch wurden in sämtlichen Fällen zur Kontrolle die üblichen Schnittpräparate angefertigt. Die Flächenpräparate wurden hergestellt nach einer Technik, die von mir früher verwendet und beschrieben wurde anlässlich Studien über die Deckzellen an der Innenfläche der serösen Häute und der Gefässwand. Die Anfertigung dieser Präparate ist jedoch bei den Gelenken viel schwieriger als bei den Gefässen und serösen Häuten, weil die Synovialis eine unregelmässig gefaltete Membran ist, die teilweise Zotten, aber an keiner Stelle reine Flächen bildet. Ferner zeigten meine Versuche, dass die Synovialmembran mit dem darunter liegenden Gewebe intimer verbunden ist als die Deckzellen der oben genannten Organe, und dass eine Basalmembran vollständig fehlt, welche sonst die Ablösung der Deckzellenschicht beim Freipräparieren erleichtert. Zumal bei pathologischen Veränderungen in der Gelenkkapsel kann diese Präparierungsweise äusserst schwierig und zeitraubend sein.

Die Färbung der Präparate geschah nach verschiedenen Methoden. Die übliche Methode bei Flächenpräparaten war die Färbung mit Eisenhämatoxylin nach Heidenhain. Ergänzende Färbemethoden wurden jedoch angewandt in dem Ausmasse, als es die speziellen Verhältnisse erheischten. Zur Imprägnierung der Zellgrenzen bediente ich mich der Silbernitratlösung.

Die Mehrzahl der Tiere wurde mit einer Trypanblaulösung vitalgefärbt, die teils intravenös, teils intraartikulär einverleibt wurde. Daneben wurden einzelne Tiere mit dem grobkolloiden Stoff Thorotrast oder korpuskulären Aufschwemmungen (Tusche, Hydrokollag) gespritzt.

Zu den normalanatomischen Untersuchungen wurden 30 Kaninchen im Alter von 3—9 Monaten verwendet.

2. Normale Anatomie.

Nach meinen Untersuchungen bilden die Synovialzellen eine einschichtige Zellmembran. Trotz regionärer Abweichungen ihres Aussehens dürften die Zellen zur gleichen Zellkategorie zu rechnen sein, und es liegen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass typische Bindegewebszellen zwischen sie eingeschaltet sind, wie u. a. von *Hueter* angeführt wurde.

Dass von mehreren Untersuchern (*Key* u. a.) mehrschichtiges Auftreten von Synovialzellen beschrieben wurde, kommt möglicherweise daher, dass es sich dabei nicht um Normalpräparate handelte, weil einzelne chronische Reizzustände eine unregelmässige Proliferation zu geben scheinen, bei der das Wachstum scheinbar dreidimensional werden kann. Ein anderer Punkt, der Erwähnung verdient, ist, dass falls die Gelenkkapsel nicht gut genug ausgespannt wird, die Synovialis an Stellen, wo sie ausgesprochene Villositäten aufweist, im gewöhnlichen Schnittpräparat leicht den Eindruck mehrschichtiger Anordnung machen kann.

Dass Aussehen der Synovialzellen in den gewöhnlichen Schnittpräparaten dürfte aus anderen histologischen Arbeiten wohlbekannt sein, auf eine ausführliche Besprechung wird daher hier verzichtet. Es sei jedoch bemerkt, dass die Höhe der Zellen je nach dem Spannungszustand der Gelenkkapsel von ganz flach

kubisch bis hoch kubisch wechseln kann (Abb. 1). Besonders hoch sind die Zellen an der Stelle des infrapatellaren Fettkörpers, wo man auch den Eindruck der Mehrschichtigkeit haben kann. Es wird angegeben, dass die Bekleidung der Ligamente und intraartikularen Sehnen aus flachen Synovialzellen bestehe. Diese Zellen dürften aber meinen Untersuchungen zufolge kaum

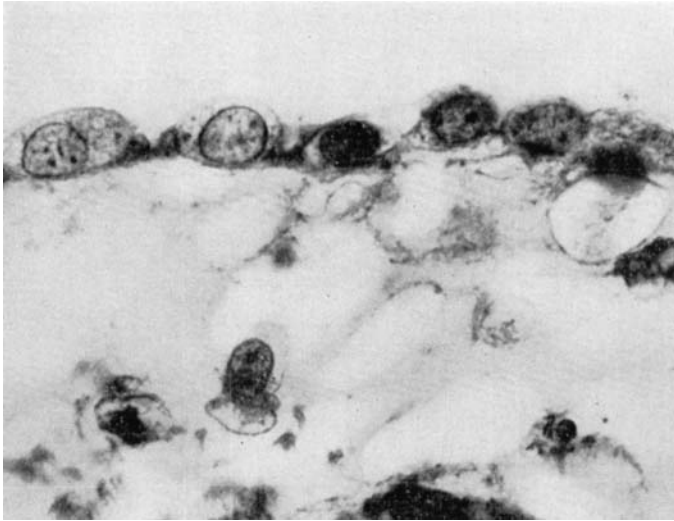


Abb. 1. ($\times 1000$).

Synovialmembran auf dem infrapatellaren Fettkörper. Schnittpräparat.

als eigentliche Synovialzellen zu charakterisieren sein (vgl. S. 226).

Im Flächenpräparat besitzen die Zellen in der Regel polygonales Aussehen mit ziemlich reichlichem Cytoplasma (Abb. 2). Nach allen Seiten hin stehen sie in Kontakt mit Nachbarzellen und sind von deutlichen Grenzlinien konturiert, die sowohl bei der Silberimprägnierung wie in Präparaten, die nach der Heidenhainschen Eisenhämatoxylinmethode gefärbt sind, deutlich hervortreten. Hueter glaubte bei seinen Untersuchungen eine deutliche Interzellulärsubstanz nachgewiesen zu haben zwischen den Zellen und auch auf der Oberfläche der Synovialmembran.

Die gleiche kollagene Interzellulärsubstanz findet Key in den Partien der Synovialis, die er als alveolaren Typus bezeichnet. Meine Präparate liefern keine Anhaltspunkte hierfür, ebensowenig konnte ich präformierte Öffnungen zwischen den Zellen nachweisen, die sich als Stütze der umstrittenen »Stomata-theorie« hätten verwenden lassen.

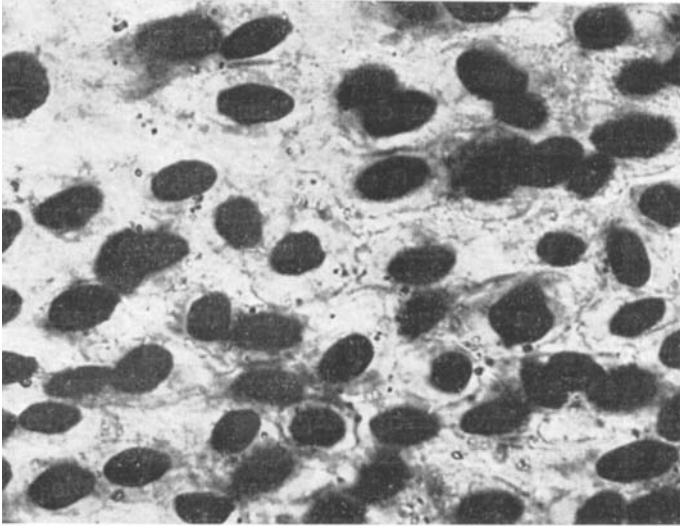


Abb. 2. ($\times 800$).

Synovialzellen mit schwach silberimprägnierten Grenzlinien.
Häutchenpräparat.

Die einzelnen Zellen der Synovialmembran sind demnach ziemlich gut gegeneinander abgegrenzt. Interzellularbrücken oder andere Verbindungen, die auf das Vorliegen einer Syncytialmembran hindeuten könnten, findet man nicht. Dagegen lässt sich feststellen, dass die Begrenzung der Synovialmembran gegen das subsynoviale Gewebe nicht immer scharf ist, so scheint auch eine Basalmembran vollständig zu fehlen. Synovialis und subsynoviales Gewebe müssen daher innerhalb gewisser Grenzen als eine anatomische und funktionelle Einheit aufgefasst werden mit engen gegenseitigen Beziehungen. Diese Einheit ist auf

Grund des lockeren subsynovialen Gewebes ziemlich frei beweglich im Verhältnis zur fibrösen Gelenkkapsel. Von besonderer Bedeutung ist dies an Stellen, wo die Gelenkkapsel einem grossen Spannungswechsel ausgesetzt ist, so z. B. in der Patellarregion. Die genannte Erscheinung ist nämlich von wesentlicher Bedeutung für die Herabsetzung der Reibung bei der Bewegung und als Schutz gegen eine Traumatisierung der Synovialmembran in gewissen Stellungen der Artikulation.

Die Kerne der Synovialzellen sind in der Regel etwas abgeflacht, rundoval, derart, dass sie in der Sagittalebene die Form ovaler Scheiben annehmen, deren Höhendurchmesser den kleinsten Durchmesser darstellt. Sie enthalten ein fein gezeichnetes Chromatinnetz und häufig 2, seltener mehrere, deutliche Nukleolen, die in den zentralen Teilen des Kerns liegen. Der periphere Teil des Karyoplasmas ist deshalb ziemlich hell gefärbt, und aus diesem Grunde tritt die Kernmembran deutlich hervor. Bei degenerativen Zuständen, bei denen die Zellen und Kerne gewöhnlich runder werden und sich schliesslich von den Nachbarzellen ablösen, ordnet sich das Chromatin meistens zu einem oder mehreren nukleolusartigen Aggregaten an. Diese letzteren dürfen aber nicht mit den Kernkörperchen verwechselt werden, die bei degenerativen Zuständen bald verschwinden. Die genannten Aggregate sind stark chromatisch, haben kantige Umrisse und sind gewöhnlich erheblich grösser als gewöhnliche Kernkörperchen. Dieses Verhalten lässt sich zu differentialdiagnostischen Zwecken verwerten zwischen Makrophagen im Gelenkexsudat und abgelösten Synovialzellen; bei den Makrophagen fehlen degenerative Kernveränderungen.

Mitotische Veränderungen wurden, anderen Untersuchern zufolge, selten nachgewiesen. Das steht mit meinem eigenen Material nicht völlig im Einklang, wo nicht selten eine Kernteilung beobachtet wurde (Abb. 3). Die Zahl der Mitosen in der normalen Synovialis ist nach meinen Untersuchungen somit erheblich grösser als im Bauchfellmesothel und Gefässepithel. Dieser von früheren Untersuchern abweichende Befund hat vermutlich seinen Grund in der abweichenden Präpariertechnik, die ich bei meinem Material verwendete, und eine weit eingehenden

dere Kontrolle der Zellen gestattet als das gewöhnliche Schnittpräparat. Meine Schnittpräparate zeigen nämlich auch nur ausnahmsweise Zeichen einer Teilung der Synovialzellen.

Die Mitosen haben einen normalen Verlauf der verschiedenen Teilungsphasen und resultieren in der Regel in der Bildung zweier getrennter Zellen, so dass die Entstehung von zwei- oder mehrkernigen Zellen eine seltene Erscheinung ist.

Diese deutlich regenerativen Kernveränderungen in der normalen Synovialis, die in einem ausgesprochenen Gegensatz stehen zu dem, was man in anderem Oberflächengewebe (seröse Häute, Gefässintima) findet, lässt sich wohl einleuchtend durch die Tatsache erklären, dass die Synovialmembran in höherem Masse mechanischen Traumen ausgesetzt ist als letztere, was eine Verkürzung der Lebensdauer der Zellen mit sich führt, was dann seinerseits Anlass gibt zu gesteigerter regenerativer Wirksamkeit. In diesem Sinne findet man in normalen Gelenkkapseln nicht wenige Synovialzellen, die degenerative Veränderungen aufweisen. Diese physiologische Degeneration gibt sich frühzeitig zu erkennen in den Zellkernen, wo sich, wie bereits erwähnt, das Chromatin zu 2 oder mehreren nukleolusähnlichen Aggregaten zusammenballt, während das übrige Karyoplasma, welches achromatisch ist, vollständig hellgefärbt wird, so dass die Kernmembran noch deutlicher hervortritt als gewöhnlich. Zellen und Kerne schwellen an und nehmen Kugelform an, wodurch die Unterstütsungsfläche gegen die subsynoviale Zellschicht und die Grenzfläche gegen die Nachbarzellen zu an Grösse abnehmen. Im Zytoplasma kommt es zur Bildung von Vakuolen in grösserem oder geringerem Ausmasse, und wenn die Degeneration progredient ist, treten vor der endlichen Abstossung Vakuolenbildungen auf, der Grenzlinie gegen die Nachbarzellen entsprechend. Ausgedehnte degenerative Veränderungen mit massiver Zellablösung findet man indessen unter normalen Verhältnissen nicht. Es ist daher unwahrscheinlich, dass die Verflüssung dieser abgestossenen Zellen bei der Bildung der Synovia den wesentlichen Faktor, wie von einigen Forschern (Tillmanns) geltend gemacht wurde. Das Verhalten der Synovia unter pathologischen Zuständen in den Gelenken lässt sich ebensowenig durch eine solche Genese erklären.

Die Reaktion der Deckzellen gegenüber Vitalfarbstoffen findet man in der Literatur wenig behandelt, wenn auch von mehreren Forschern deren Zugehörigkeit zum R.E.S. angedeutet wurde (*Franceschini, Granel, v. Seemen Key*). Bei der intravenösen Einführung von Trypanblau wird gefunden, dass die Synovialzellen diesen Stoff in mässiger Menge in sich aufneh-

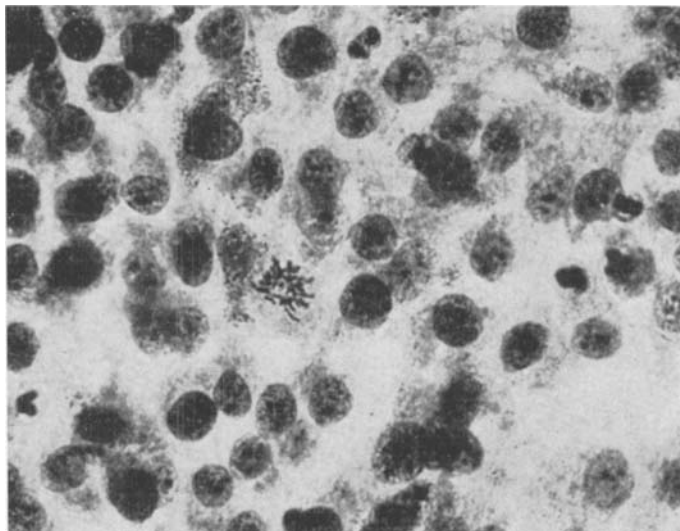


Abb. 3. ($\times 600$).

Synovialmembran mit Zellen in Mitose. Im Cytoplasma einzelner Zellen nimmt man kleine Trypanblaugranula wahr. Vereinzelte histiocytäre Zellen. Häutchenpräparat.

men. Das Ablagerungsvermögen der Synovialzellen ist ungefähr von gleicher Grösse wie das der Deckzellen der serösen Häute, vielleicht etwas geringer, aber deutlich grösser als das der Bindegewebszellen. Eine deutliche körnige Ablagerung wird erst am 2. Tage nach der Injektion von bedeutenden Farbstoffmengen beobachtet. Die Farbstoffkörnchen sind in der Regel klein (Abb. 3) und sind am leichtesten im Dunkelfeld wahrnehmbar. Ähnlich den Verhältnissen bei den Bindegewebszellen liegen die Granula im Cytoplasma zerstreut ohne die bestimmte Anordnung, welche bei den Mesothelzellen vorfindet (Efskind).

Bei der intraartikulären Einspritzung des Farbstoffs kann die Ablagerung ziemlich reichlich werden infolge des grösseren Angebots und der höheren Konzentration desselben, die durch diese Einführungsweise erzielt wird. Die Ablagerung ist indessen in hohem Masse nur zeitweilig und nimmt nach einer Einzelinjektion im Laufe weniger Tage stark ab, was im Widerspruch

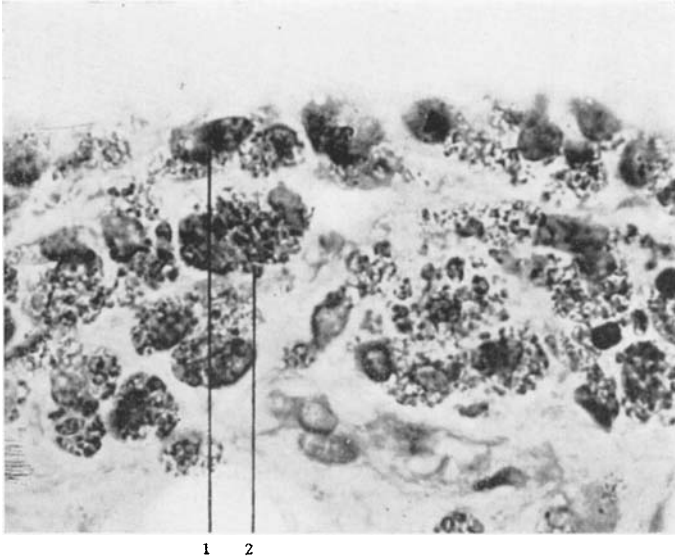


Abb. 4. ($\times 1000$).

Thorotrastablagerung in Synovialzellen (1) und subsynoviale Phagozyten (2) 3 Tage nach intraartikulärer Einspritzung des Stoffes.
Schnittpräparat.

steht zu dem, was bei der Ablagerung in echten phagocytären Zellen gefunden wird. Stoffe mit grösseren Partikeln in kolloidaler Lösung (Thorotrast) zeigen bei intravenöser Einführung eine sparsame Ablagerung, während diese bei intraartikulärer Injektion erheblich ist (Abb. 4). Korpuskuläre, intraartikulär eingeführte Aufschwemmungen findet man, jedoch in verhältnismässig spärlicher Menge, intracytoplasmatisch eingelagert. Bei anderen parenteralen Einführungsweisen partikulärer Stoffe, konnte ich bei Verwendung angemessener Mengen diese niemals

in den Synovialzellen wiederfinden und nur ausnahmsweise in den subsynovialen Phagocyten. Für phagocytische Fähigkeiten der Synovialzellen, die sie in eine Klasse stellen würden mit Zellen, die dem R.E.S. angehören, liefern demnach meine Untersuchungen keine Anhaltspunkte.

Bezüglich des nachgewiesenen Ablagerungsvermögens findet

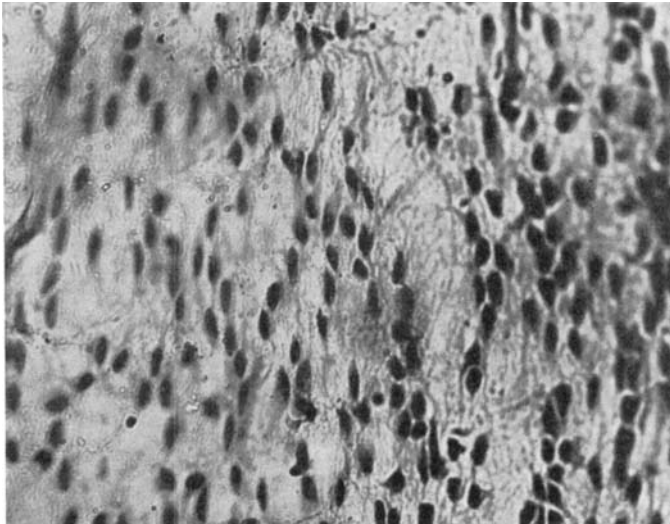


Abb. 5. ($\times 350$).

Deckzellen auf lig. cruciat. ant. Häutchenpräparat.

man, dass bei den Deckzellen in den verschiedenen Teilen der Gelenkhöhle deutliche topographische Variationen vorliegen, indem diese Zellen auf Bändern und Sehnen sowie an der Grenze zwischen Kapsel und Knochen bzw. Gelenkknorpel die schwächste Ablagerung zeigen. Dies hängt wohl teilweise damit zusammen, dass die Drainage von Stoffen aus der Gelenkhöhle an diesen Stellen minimal ist (vgl. das Fehlen des lockeren maschigen subsynovialen Gewebes an diesen Stellen). Dazu kommt noch, dass die Deckzellen an diesen Stellen sowohl in anatomischer wie in funktioneller Hinsicht so stark von gewöhnlichen Synovialzellen abweichen, dass ihre Identität nach meinen Untersuchungen in hohem Masse zweifelhaft erscheint.

Man findet nämlich, dass die Deckzellen auf den Bändern genau dasselbe Aussehen haben wie das Peritonium der Sehnen, die von Scheiden umgeben sind (Abb. 5.) Ferner findet man an diesen Stellen kein lockeres subsynoviales Gewebe, da dieses nur ein kleines Stückchen von der Ansatzstelle aus auf die Bänder übergeht. Davon kann man sich leicht überzeugen, wenn man

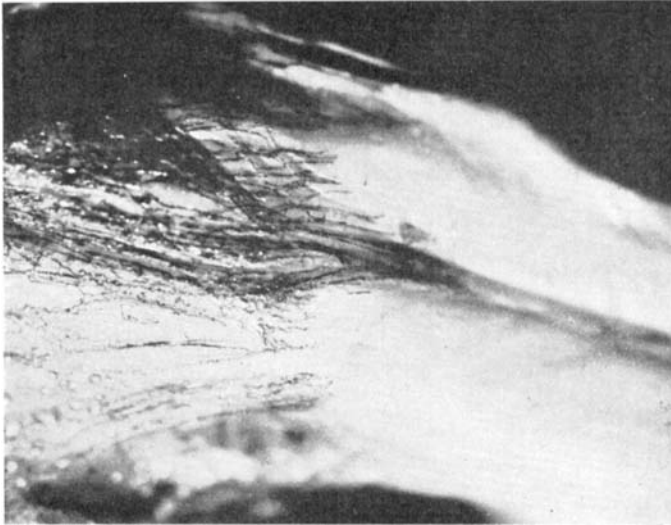


Abb. 6. ($\times 3$).

Injektionspräparat des lig. cruciatum beim Menschen. In der Nähe des Bandansatzes am Knochen sieht man mit Hydrokollag gefüllte Gefässe. Die übrigen Teile sind avaskulär. Gesamtpräparat.

das Verhalten der Blutgefässe verfolgt; denn diese finden sich nur insoweit auf den Bändern vor, als synoviales und subsynoviales Gewebe vorhanden ist (Abb. 6). Key bezeichnete die Deckzellen auf Ligamenten und intraartikulären Sehnen als den fibrösen Synovialtypus, ohne jedoch überzeugende Argumente dafür anführen zu können, dass diese den Synovialzellen zuzurechnen sind, abgesehen von den rein topographischen Beziehungen. Das gleiche gilt von den Zellen an den Stellen, wo die Gelenkkapsel in ihren Ansatz am Knorpel oder Knochen übergeht. Hier scheinen die Deckzellen ebenfalls mehr den Charakter

von Fibroblasten zu haben; gleichzeitig vermitteln sie den Übergang in die Deckzellen der Knorpeloberfläche (Abb. 7).

In der Synovialmembran stösst man verhältnismässig häufig auf Zellen vom Typus der Histiocyten (Abb. 3). Dies sind jedoch keine sessilen Zellen, die einen bleibenden Bestandteil der Deckzellenschicht ausmachen. Sie liegen gewöhnlich im Verlauf der

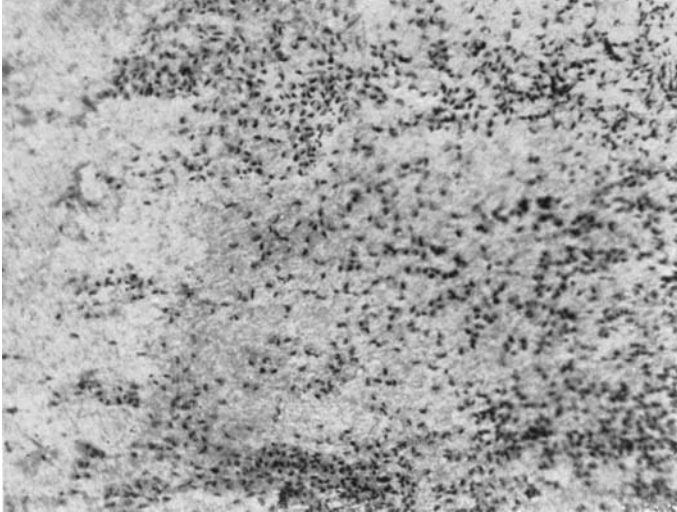


Abb. 7. ($\times 150$).

Deckzellen auf dem Übergange Gelenkkapsel-Femurkondyl.
Häutchenpräparat.

Grenzlinie zwischen zwei oder mehreren Synovialzellen und nehmen daher ein polymorphes Aussehen an. Sie sind aufzufassen als amöboide Zellen, die sich auf dem Wege aus der oder in die Gelenkhöhle befinden.

Das *subsynoviale Gewebe*, das sowohl anatomisch wie funktionell in enger Beziehung zu der eigentlichen Synovialmembran steht, weist in den verschiedenen Gebieten einen wechselnden Zellbestand auf. Einen konstanten Bestandteil bildet ein äusserst gefässreiches, lockermaschiges Bindegewebe, das verhältnismässig wenig Fibrocyten und fibrilläre Grundsubstanz enthält. Dagegen findet man selbst in normalen Gelenken reich-

liche Mengen phagocytischer Zellen (Abb. 4), weshalb man mit einem gewissen Recht der Gelenkkapsel einen Platz unter den Organen des R.E.S. anweisen kann. An einzelnen Stellen, namentlich in der Patellarregion, sieht man massenhafte Ansammlung von Zellen, die eine lipoiden Substanz enthalten, und die mit gewöhnlichen Fettzellen völlig identisch sind.

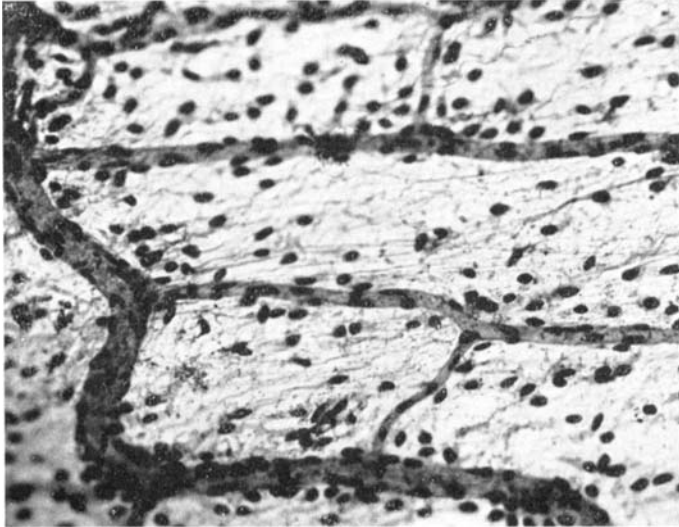
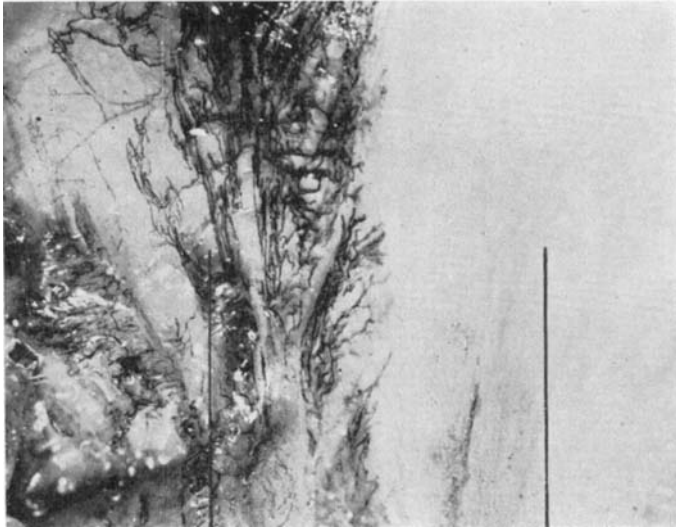


Abb. 8. ($\times 200$).

Subsynoviale Arterien und Arteriolen. Vereinzelt Vorkommen von Fibrocyten zwischen Gefässen und Synovialzellen. Häutchenpräparat.

Ein weiterer charakteristischer Zug des subsynovialen Gewebes ist dessen Gefässreichtum. Das Vorkommen der Blutgefässe wurde bereits von Hunter (1743) beschrieben. Später bildeten sie den Gegenstand rein histologischer Untersuchungen (*Böhm, Braun, Hagen-Torn, Hammar, Mayeda*), und wurden daneben am Injektionspräparat studiert (*Magnus, Ropes, Bennet* u. *Bauer, Tillmanns*). Hueter fand bei seinen Untersuchungen Blutgefässe, die direkt in die Gelenkhöhle hineinragten ohne deckendes Gewebe; diesen Eindruck kann man leicht bekommen bei der alleinigen Untersuchung von Schnittpräparaten. Man nimmt nämlich dicht beieinander liegende Arteriolen (Abb. 8)

und Venulen wahr, die dicht unter der Deckzellenschicht liegen, die aber, wie das Flächenpräparat zeigt, stets von dieser bedeckt sind. Die Arteriolen zerfallen in ein reiches Haargefäßnetz, das hier und dort eine knäuelartige Anordnung zeigt, und auf Grund seines Aussehens und seiner oberflächlichen Lage stark an die Gefäßversorgung des Oments erinnert. Dies dürfte



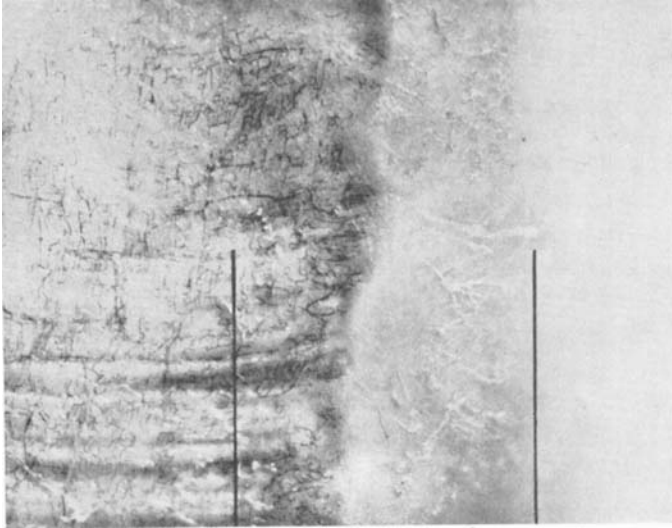
1 *Abb. 9. (× 30).* 2

Übergang Synovialis (1) -Meniskus (2) beim Menschen. Injektionspräparat, das in der Subsynovialis tuschegefüllte Gefäße zeigt, die sich im Rande des Meniskengewebes verlieren. Totalpräparat.

darauf hindeuten, dass man es, ähnlich wie das früher für das Oment nachgewiesen werden konnte, mit einem Organ zu tun hat mit beträchtlichem hämatogenen Absorptions- und Exsudationsvermögen. Zieht man weiterhin den Reichtum des Gewebes an histiocytären Zellen in Betracht, so darf man die Annahme wagen, dass es wohlgerüstet sei, den Folgen der verschiedenartigsten Reize entgegenarbeiten.

Die Verbreitung der Blutgefäße zeigt deutliche topographische Schwankungen in den verschiedenen Gebieten der Synovialis. Sie sind reichlich an Stellen, wo das subsynoviale Gewebe

reichlich entwickelt ist, verschwinden dagegen vollständig an Stellen, wo dieses fehlt, und wo, meinen Untersuchungen zufolge, nicht von einer eigentlichen Synovialmembran gesprochen werden kann. Auf den Bändern verschwinden sie ein kurzes Stückchen von der Ansatzstelle derselben (Abb. 6), ebenso in dem parameniskalen Gewebe in unmittelbarer Nähe der Peri-



1 Abb. 10. ($\times 3$). 2

Übergang Gelenkkapsel (1) -Femurkondyl (2) beim Menschen.
Tuschegefüllte Blutgefäße. Totalpräparat.

pherie der Menisken (Abb. 9). An den letztgenannten Stellen findet man keine direkte Obturation der Lumina, die für regressive Veränderungen sprechen würde, sondern man findet Kapillarschlingen, welche die Menisksubstanz berühren. Das gleiche Verhalten beobachtet man an den Ansatzstellen der Gelenkkapsel an den knorpeligen Gelenkflächen (Abb. 10).

An der Stelle der infrapatellaren Fettkörpers findet man die reichlichste Gefäßversorgung, besonders nach unten zu, wo die Menisken an der Gelenkkapsel ansetzen.

Was das Vorkommen von Lymphbahnen in der Synovialis und deren Verbreitung betrifft, machten sich abweichende Auf-

fassungen geltend. *v. Mosengeil* (1876) nahm, ohne histologische Argumente vorzulegen, an, dass ein wohlentwickelter Lymphapparat vorliege die durch Stomata mit der Gelenkhöhle in offener Verbindung ständen. Mehrere Untersucher (*Böhm, Lanzert*) konnten keine Lymphgefäße nachweisen, andere (*Schweigger-Seidel* und *Ludwig*) dagegen glaubten, dass in der ganzen Gelenkkapsel Lymphgefäße völlig fehlten. *Hueter* war der erste, der ihr Vorhandensein nachwies, und *Tillmanns* glaubte durch direkte Injektion von Silbernitratlösung in die Synovialmembran einen subintimalen und einen tieferen Gefäßplexus nachweisen zu können, die angeblich nicht in direkter Verbindung miteinander standen, ein Befund, der später von anderen Forschern im wesentlichen anerkannt wurde (*Baum, Clermont, Fischer, Kuhns, Magnus, Mouchet, Zalewski*).

Ob die Lymphgefäße mittels Stomata mit der Gelenkhöhle in direkter Verbindung stehen, ist noch umstritten. Die von mir angewandte Technik, die sich des Flächenpräparats bedient, liefert eine gute Grundlage zur Beurteilung dieser Frage. Eine positive Stütze für eine solche direkte Kommunikation liefert mein Material nicht. Ebensowenig kommt es bei der direkten Injektion in die synovialen Lymphgefäße zu einer retrograden Füllung des Gelenkes; das ist indessen kein sicherer Beweis, denn es könnten ja Klappenbildungen vorliegen, die einen Reflux in die Gelenkhöhle verhinderten. *Fick* nimmt an, dass die Bindegewebszellen, die die Innenfläche des Gelenks bedecken, Grenzonen gegen die Nachbarzellen bilden, aus denen sich ein Saftkanalsystem zusammensetzt, das mit den Lymphgefäßen in Verbindung steht; er konnte nämlich oft an diesen Stellen Wanderzellen nachweisen. Diese Erscheinung, dass sich Wanderzellen an den Grenzlinien finden, findet man auch in echten epithelialen Membranen, wo von solchen Saftspalten nicht die Rede ist.

Auf Grund meiner Untersuchungen hat man es zu tun mit einem oberflächlichen Netz von Lymphgefäßen (Abb. 11), das den Blutgefäßen entlang unmittelbar unter den Synovialzellen liegt und durch reichliche Anastomosen mit einem weniger verzweigten Plexus in den tieferen Schichten der Synovialis kommuniziert. Der der Gelenkhöhle am nächsten gelegene Plexus

scheint grossenteils keine Klappen zu enthalten, während in den abführenden Lymphwegen Klappen in üblicher Menge vorgefunden werden. Auch die Form dieser Gefässe ist etwas abweichend; in den tiefer Plexus ist sie die bei Lymphgefässen übliche tubulöse, während die Gefässe des oberflächlichen Plexus mehr gleichmässig dimensioniert sind. Dies deutet ebenfalls auf einen



Abb. 11 ($\times 1000$).

Lymphgefässplexus im subsynovialen Gewebe. Tuschinfektion.

gewissen Unterschied der Funktion hin; es besitzt nämlich der oberflächliche Plexus hauptsächlich eine absorptive Funktion, während der tiefere vornehmlich als Transportapparat dient.

Die phagocytierenden Zellen in der Subsynovialis liegen oft zu kleinen Zellhaufen vereinigt, die eine intime topographische Relation zu Blut- und Lymphgefässen haben können, ähnlich wie man dies im Oment beobachtet. Die Bedeutung dieser Erscheinung für die Genese dieser Zellen sowie die Rolle, welche sie für absorptive und protektive Vorgänge in den Gelenken spielen kann, sind Fragen, die einer näheren Untersuchung bedürften.

IV. DIE REGENERATIONSVERHÄLTNISSE DER SYNOVIALMEMBRAN

Das untersuchte Material umfasst 44 Kaninchen. Bei den meisten wurde lediglich durch einen Längsschnitt medial von der Patella eine Arthrotomie ausgeführt (Payr). Bei einer kleineren Zahl von Tieren wurde ausserdem gleichzeitig eine Exstirpation des medialen Meniskus vorgenommen. Schliesslich wurde in einer dritten Serie eine totale Synovektomie ausgeführt. Die beiden ersten Gruppen zeigten in bezug auf die Regeneration einheitliche Ergebnisse, sie werden daher gesammelt besprochen, während die synovektomierten Tiere in einer Gruppe für sich behandelt werden.

A. REGENERATION NACH ARTHROTOMIE

Das Material wurde untersucht nach Ablauf von 1—90 Tagen nach dem Eingriff. Die Tiere wiesen nach der Operation keine klinischen Zeichen einer erheblichen Infektion in dem Gelenk auf. Ebensowenig lieferten physiologische Prüfungen der Kapselfunktion und Kontrolle des Gelenkexsudats Anhaltspunkte für das Vorliegen eines Gelenkempyems. Einige Tiere, bei denen der Gelenkerguss zweifelhafter Natur war, wurden aus dem Material ausgeschieden.

Der Übersichtlichkeit wegen wurde die Versuchsreihe in drei Zeitintervalle aufgeteilt, nämlich in die Zeit vom 1.—3. Tag, in die Zeit vom 4.—14. Tag und die Zeit nach dem 14. Tag. Der histologische Befund bildet während des gesamten untersuchten Zeitabschnitte einen zusammenhängenden Entwicklungszyklus des Regenerationsprozesses, weshalb sich selbstredend eine scharfe Grenze zwischen den einzelnen Intervallen nicht ziehen lässt. Die Einteilung geschieht daher mehr aus didaktischen als aus histologischen Gründen.

1. Zeitraum 1.—3. Tag nach dem Eingriff.

Dieser Zeitabschnitt trägt hauptsächlich das Gepräge der vaskulären Vorgänge im subsynovialen Gewebe, die ihren Aus-

druck finden in Veränderungen der Strömungsverhältnisse des Bluts sowie der Gefässdimensionen und der Durchlässigkeit der Gefässwände. Das Ergebnis ist eine reichliche Auswanderung von Zellen und Ausschwitzung von Flüssigkeit.

Die fixen Zellen der Synovialmembran sind durch regressive Veränderungen gekennzeichnet, während reparative Prozesse kaum angedeutet sind. Die den Wundrändern am nächsten liegenden Synovialzellen zeigen die stärksten Veränderungen, bestehend in einer Pyknose des Kerns und Vakuolenbildung des Cytoplasmas, derart, dass die feineren Strukturen im Cyto- und Karyoplasma verschwinden. Diese Vorgänge führen im Laufe kurzer Zeit zum völligen Absterben der Zellen, und der grösste Teil der im Absterben begriffenen Zellen wird in diesem Zeitraum abgestossen.

Die Gefässveränderungen im subsynovialen Gewebe geben Anlass zu einem Austreten von eiweissreicher Flüssigkeit, die auf der von Synovialis entblösten Stelle ein unregelmässiges fibrinöses Maschenwerk bildet, das ausserdem Bälcken zwischen die den Defekt begrenzenden Synovialzellen hinein entsendet. Dieses Fibrinnetz enthält reichliche Mengen abgelöster, degenerierter Synovialzellen oder Brocken von solchen, daneben nicht wenige ausgetretene Zellen, im wesentlichen polymorphkernige Granulocyten. Auch das subsynoviale Bindegewebe zeigt neben der Granulocyteninfiltration vorwiegend degenerative Veränderungen der fixen Zellen. An einzelnen Stellen kann man kleine in Proliferation befindliche Blutgefässe sehen.

Gegen Ende dieses Zeitraums kann man jedoch nicht selten die ersten Anzeigen einer reparatorischen Tätigkeit der Synovialzellen beobachten. Dies kommt im wesentlichen zum Ausdruck durch mobilisatorische Veränderungen und lässt sich am besten am Rande des Defekts wahrnehmen.

Das Ergebnis dieser Vorgänge ist, dass man am Ende des Zeitabschnitts eine Wundfläche vorfindet, wo die Deckzellen in weitem Umkreis um den ursprünglichen Defekt herum abgestossen sind. Sie ist bedeckt von einem fibrinreichen Exsudat, das zahlreiche ausgewanderte Zellen enthält. Unter diesem Wundschorf trifft man ein Granulationsgewebe an, das infolge der

spärlichen Gewebs- und Gefäßproliferation verhältnismässig wenig entwickelt ist, und wo die nekrotischen Gewebsreste noch nicht vollständig abgestossen sind. Von einer eigentlichen Regeneration ist zu dieser Zeit daher noch keine Rede.

Bei der intravenösen Injektion von Vitalfarbstoff findet man, dass der Defekt und dessen nächste Umgebung einen tieferen Farbton annehmen als die übrige Gelenkkapsel. Dies beruht zum Teil darauf, dass die gesteigerte Permeabilität der Blutgefässe ein rascheres Auswandern des Farbstoffes gestattet. Das ist jedoch kaum der einzige Faktor, der sich hier geltend macht, da man auch bei intraartikulärer Einführung von Farbstoffen das gleiche Verhalten beobachtet aber weniger ausgesprochen, zu einem Zeitpunkt, wo nennenswerte Mengen Farbstoff noch nicht in die Blutbahnen gelangt sind. Die Ursache dürfte daher zum Teil in örtlichen extravaskulären Veränderungen zu suchen sein. Es liegen Untersuchungen vor, die darauf hindeuten, dass das Wundsekret während der ersten Tage besonders reich an Albuminen ist, ebenso wissen wir, dass der verwendete Farbstoff (Trypanblau) zu Albuminen eine spezielle Affinität besitzt, was demnach zu einer stärkeren Bindung des Farbstoffs in der Umgebung der Läsion beitragen könnte. Die lokalen fixen Zellen nehmen in dem genannten Zeitraum weniger Farbstoff in sich auf als gewöhnlich, während erheblichere Mengen Phagozyten, die für die erhöhte Bindung des Farbstoffs verantwortlich gemacht werden könnten, in dieser Zeitspanne ebenfalls nicht vorhanden sind.

2. Zeitraum 4.—14. Tag nach dem Eingriff.

Man findet zu Beginn dieses Zeitraums, dass die Mehrzahl der Synovialzellen, welche bedeutende degenerative Veränderungen aufwiesen, unmittelbar nach der Erzeugung des Defekts, nun abgestossen sind. Ebenso findet man eine ständig zunehmende mobilisatorische Tendenz der lebensfähigen Zellen des Wundrandes, die sich bereits früher geltend machte, und es entwickelt sich mit der Zeit ein deutlicher Status migratorius. Während dieses Differenzierungsvorgangs machen die Synovialzellen verschiedene Entwicklungsphasen durch. So sieht man, dass die

ruhende, leicht kubische Synovialzelle in eine mehr abgerundete, fast kugelförmige Zelle übergeht, die mit den Nachbarzellen zusammenhängende, aber verhältnismässig dünne Kontaktflächen aufweist. Diese Zellen, welche das erste Stadium darstellen in dem Mobilisierungsvorgang der Zellen, können den phagocytischen Zellen täuschend ähnlich sein, die in reichlicher Menge

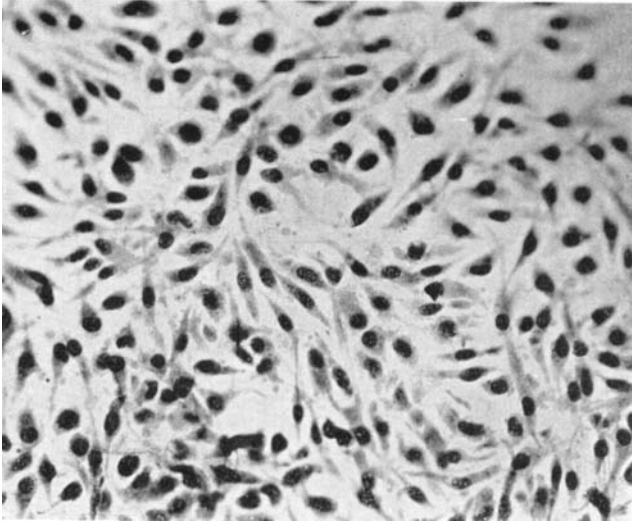


Abb. 12. ($\times 250$).

Partie vom Wundrand 4 Tage nach Arthrotomie mit ausgesprochen migrierenden Synovialzellen. Häutchenpräparat.

im Gelenkerguss sowie auf und zwischen den Synovialzellen angetroffen werden. Eine exakte Unterscheidung dieser beiden Zellkategorien lässt sich jedoch erreichen durch Untersuchung des Verhaltens des Karyoplasmas und durch die Vitalfärbung. Hier muss jedoch bemerkt werden, dass diese dedifferenzierten Synovialzellen weniger Farbstoff in sich aufnehmen und ablagern als Synovialzellen im Ruhezustand im Gegensatz zu dem, was man von vornherein hätte erwarten sollen, und dass dadurch ihre Unterscheidung gegenüber Makrophagen noch weiter erleichtert wird.

In Präparaten aus diesem Zeitabschnitt findet man alle Übergänge zwischen diesen mobilisierten Synovialzellen und ausgeprägten migrierenden Zellen (Abb. 12). Diese besitzen gewöhnlich Stern- oder Spindelform und mehrere lange, nicht selten verzweigte Ausläufer. Letztere sind indessen nicht so ausgesprochen filiform wie diejenigen der migrierenden Deckzellen der serösen Häute. Das Cytoplasma ist hell, meist nicht granuliert, und weist hin und wieder feinstreifige Cytoplasmaformationen auf, die in der Längsrichtung der Zellen verlaufen. Die Kerne sind rundoval, verhältnismässig chromatinarm, mit deutlichen Kernkörperchen und deutlicher Kernmembran. Das Aussehen der Zellen weist also eine so grosse Übereinstimmung mit Fibroblasten auf, dass es schwierig sein kann, diese beiden Zellkategorien rein morphologisch zu unterscheiden. In der Regel werden aber die feineren Chromatinformationen ein gutes Hilfsmittel zu ihrer Trennung abgeben.

Ein weiterer Umstand, welcher die Unterscheidung dieser Zellen erschwert und von grundlegender Wichtigkeit ist für die Beurteilung der Histogenese der Synovialzellen und ihrer Entwicklungsmöglichkeiten, ist das Verhalten der migrierenden Synovialzellen gegenüber Vitalfarbstoffen und Thorotrast. Ihr Ablagerungsvermögen ist, die oben erwähnt, beträchtlich vermindert und nähert sich dem der Fibroblasten (Abb. 13). Dazu kommt, dass die topographische Verteilung des Farbstoffs im Cytoplasma keineswegs spezifisch ist. Das beste Differenzialdiagnostikum besitzt man daher dort, wo man im Flächenpräparat direkt feststellen kann, dass die Zellen mittels ihrer cytoplasmatischen Ausläufer in direkter Verbindung stehen mit sicheren mobilisierten Synovialzellen. Diese Präpariermethode ist deshalb die einzige, die sichere Anhaltspunkte zu liefern vermag zur Beurteilung der Herkunft dieser Zellen und ihrer weiteren Potenzen.

Der migratorische Vorgang der Synovialzellen erreicht seinen Höhepunkt um das Ende der ersten Woche. In diesem Zeitpunkt war in der hier besprochenen Versuchsreihe der gesamte Defekt von einem syncytialen Netzwerk aus migrierenden Synovialzellen überwuchert. Man beobachtet indessen, dass mobilisatorische

Tendenzen sich ziemlich weit ausbreiten auf die Zellen, die den Defekt umgeben, und man gewinnt dadurch den Eindruck, dass grössere Mengen von Zellen auf der Wanderung sind, um den Defekt zu bedecken.

Ein anderes Zeichen einer Zellproliferation, welches zu dieser Zeit, wenn auch anfänglich ziemlich sporadisch auftritt, sind

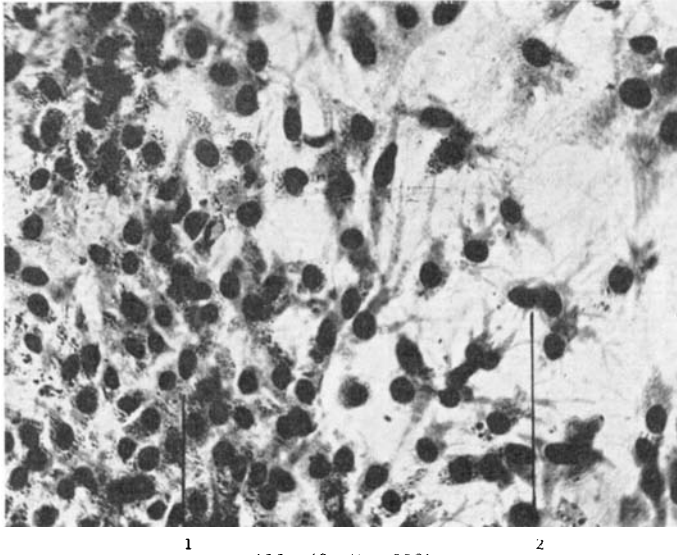


Abb. 13. ($\times 600$).

Partie vom Wundrand (Synovialis) 4 Tage nach Arthrotomie. Man sieht Abschnitte mit leicht mobilisierten Synovialzellen, die normale Thorotrastablagerung zeigen (1). Dieser Bezirk geht gegen den Wundrand hin in einen Rand aus migrierenden Zellen (2) über, die wenig Fähigkeit zur Stoffablagerung zeigen. Häutchenpräparat.

Zellteilungen. Die Zahl der Mitosen nimmt indessen allmählich zu, um am Anfang der 2. Woche ihr Maximum zu erreichen und dann wieder abzunehmen. Die Mehrzahl der in Mitose begriffenen Zellen findet man in einigem Abstand von den Wundrändern, also peripher von den Zellen, welche die ausgeprägtesten Zeichen der Migration aufweisen. Es scheint daher bei der Synovialmembran wie bei anderem Oberflächengewebe zu sein, nämlich dass die Zellen, deren Energie in anderer Weise, z. B. durch

ausgesprochene Migration, gebunden ist, nicht leicht in Teilung übergehen, während man die Mitosen vorzugsweise unter den Zellen antrifft, die einen leichten Grad der Mobilisation aufweisen. Die Zahl der Mitosen erreicht selbst zur Zeit ihrer stärksten Entwicklung nie solche Werte, dass sie als der wichtigste Faktor bei der primären Heilung des Synovialdefekts angesehen werden könnte, und tritt der deckenden Wirkung der Zellwanderung gegenüber entschieden in den Hintergrund. Zeichen einer atypischen Kernteilung wurden in diesem Material nicht wahrgenommen, weshalb derselben eine Bedeutung für die Heilung nicht zugeschrieben werden kann.

Nach Ablauf dieses Zeitabschnitts findet man bei unkomplizierten Eingriffen, dass es in der Regel zu einer vollständigen Ausheilung des Synovialdefekts gekommen ist. Die Zellen behalten aber an der Stelle des Defekts noch eine gewisse Spindelform bei, die erst allmählich einer mehr polygonalen Anordnung des Cytoplasmas Platz macht. Die Dedifferenzierung der Zellen stellt daher einen reversiblen Prozess dar mit deutlicher Symmetrie. Nicht wenige der Zellen, welche ausgesprochene Migration aufwiesen, zeigen degenerative Veränderungen und besitzen vermutlich eine begrenzte Lebenszeit. Die mobilisatorischen Prozesse breiten sich noch weiter in dauernd grösserem Abstand von dem ursprünglichen Defekt aus, ohne dass jedoch diese peripheren Zellen in einen ausgeprägten Wanderzustand übergehen. Die Infiltration von ausgetretenen Zellen zwischen den Synovialzellen wird gegen Ende dieses Stadiums weniger reichlich, wie auch die polymorphkernigen Formen mononukleären Zellen Platz machen, die teilweise aktive phagocytäre Betätigung zeigen. Im ganzen genommen ist diese Zellinfiltration reichlicher als man dies gewöhnlich bei regenerativen Vorgängen in anderen Oberflächengewebe beobachtet.

Das subsynoviale Gewebe zeigt zu Anfang dieses Zeitraums eine beträchtliche Gefässreaktion mit Erweiterung und Änderungen der Permeabilität. Das Ergebnis sind fortgesetzte Auswanderung von Zellen und Ödembildung. Hand in Hand mit der Abstossung von nekrotischem und nekrobiotischem Gewebe, ein Vorgang, der bei unkomplizierten Fällen am Ende der ersten

Woche abgeschlossen ist, geht eine zunehmende Proliferation von Haargefäßen und Bindegewebszellen. Die ausgewanderten Zellen, die in reichlicher Menge die Wundränder infiltrieren, ändern ihren Charakter in ähnlicher Weise wie oben für die Synovialmembran angegeben, und die mononukleären, amöboiden Zellen, welche am Schluss dieses Zeitabschnitts vorherrschen, zeigen reichliche Ablagerung von Zellresten und eingespritztem Vitalfarbstoff. Mit der Zeit bildet sich auch eine feinfibrilläre Interzellulärsubstanz zwischen den proliferierenden Bindegewebszellen aus. Die Breitenausdehnung dieser Fibrillen nimmt allmählich zu und gibt dann histologische Farbreaktionen, die für kollagene Fibrillen typisch sind. Gegen Ende der 2. Woche kann man in einzelnen Präparaten Anzeichen einer Rückbildung des reichlich wuchernden Gefäßnetzes finden, aber das Gewebe ist noch immer zellreich und weist nicht selten ein geradezu luxurierendes Wachstum auf, wodurch eine unebene Oberfläche entsteht, die zum Teil die Synovialbekleidung erschweren kann und den regelmässigen Proliferationen der normalen Synovialmembran nicht ähnlich sieht. Auf diesen Granulationen können die Synovialzellen hin und wieder den Eindruck machen, in mehreren Schichten vorzuliegen. Dies beruht wahrscheinlich darauf, dass das ödematöse, gefäßreiche Gewebe bei der Fixation stark schrumpft derart, dass die Oberflächenzellen eine höchst unregelmässige und uncharakteristische Lagerung zueinander einnehmen, wie dies in ähnlicher Weise normalanatomisch beobachtet wird an Stellen, wo die Synovialmembran ausgesprochene Faltenbildung und reichliche Mengen lockeres subsynoviales Gewebe aufweist.

3. Zeitraum nach dem 14. Tage nach dem Eingriff.

In der Mehrzahl der Versuche wurde eine Ausheilung des Synovialdefekts bereits zu Anfang dieses Zeitabschnitts beobachtet. Der vorherrschende Zug des Regenerationsvorgangs ist deshalb nun die Wiederherstellung der ursprünglichen Verhältnisse, wobei die Synovialmembran nach und nach in ihren Ruhezustand zurückkehrt.

Die Zahl der Mitosen ist noch immer vermehrt bis gegen

Ende der 4. Woche, ist aber deutlich im Abnehmen begriffen. In der dritten Woche findet nicht selten ein gesteigertes Zugrundegehen der migrierenden Zellen im Zentrum des Defekts statt. Dies scheint aber keine Reaktion in Gestalt einer deutlichen Zunahme der Mitosen auszulösen.

Auch die anderen Zeichen der Zellwucherung klingen zu Beginn dieses Zeitraums ab. Die Zellmigration, die bereits vor der Heilung des Defekts ihren Höhepunkt erreicht hatte, ist gleichfalls deutlich im Abnehmen begriffen. Das Vorstadium derselben, die Zellmobilisation, dagegen hält noch lange Zeit hindurch an, und kann in Synovialgebieten wahrgenommen werden, in beträchtlicher Entfernung von der Primärläsion. Dadurch wird eine gewisse Unruhe in der Synovialmembran bedingt in Form einer Variation der Zellgrösse und einer Abrundung der Zellen, was bis zu einigen Monaten nach Erzeugung des Defekts nachgewiesen werden kann.

Als lange bestehenbleibendes Zeichen der synovialen Reizung sieht man, dass die Durchwanderung der Synovialmembran durch fremde Zellen lebhafter ist als normal. Die vorgefundenen Zelltypen sind mononukleäre Formen, die teilweise phagocytäre Fähigkeiten besitzen. Deshalb enthalten sie nicht selten Zellbrocken oder eingespritzte Farbstoffe in ihrem Cytoplasma. Ganz selten findet man mehrkernige Zellen (Abb. 14). Diese können bis zu 8—10 Kerne haben. Kernform und -grösse können weitgehend an Synovialzellen erinnern, dagegen ist der Chromatingehalt grösser und die Verteilung des Chromatins mehr unregelmässig. Auch diese mehrkernigen Zellen können körnige Massen in ihrem Cytoplasma aufweisen, die eine phagocytäre Betätigung der Zellen vermuten lassen. Ihre Entstehung ist wohl auf lokale Histiocyten zurückzuführen. Sie kommen zum Beispiel an Stellen vor, wo ein reichlicher Austritt von fremden Zellen stattgefunden hat, und werden gleichfalls nicht selten in den tieferen Schichten der Synovialmembran angetroffen, gelegentlich auch im Gelenkerguss. Regelrechte Riesenzellen, die aus Synovialzellen hervorgegangen waren, konnten im vorliegenden Material nicht nachgewiesen werden; ebensowenig liefert es Anhaltspunkte dafür, dass Synovialzellen sich ablösen und

Exsudatmakrophagen bzw. histiocytäre Zellen ganz allgemein bilden können.

In dem subsynovialen Gewebe findet man gleichfalls Zeichen eines irritativen Zustands, der im Abklingen begriffen ist. Die vaskulären und zellulären Reaktionen kommen nach und nach zur Ruhe, doch kann man ziemlich lange Zeit, gewöhnlich bis

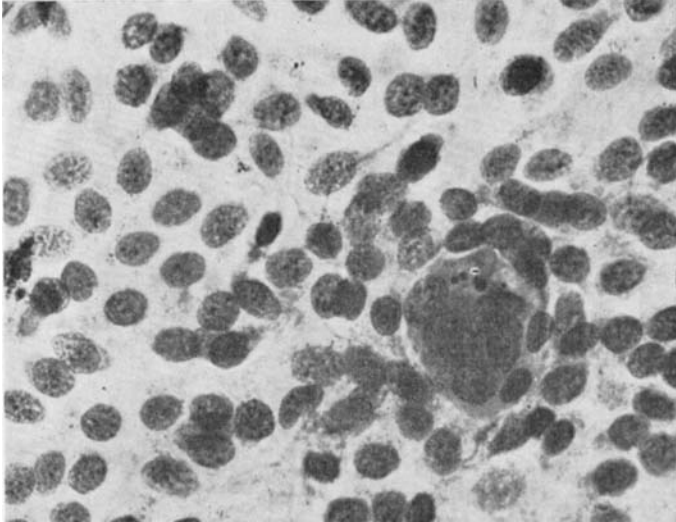


Abb. 14. ($\times 600$).

Synovialzellen und mehrkernige Riesenzelle, die phagocytirtes Material enthält.

weit hinein in den zweiten Monat, eine Vermehrung der emigrierten Zellen feststellen. Man beobachtet auch eine deutliche Rückbildung der Kapillaren und eine reichliche Entwicklung kollagener Fasern derart, dass man zum Schluss typisches Narbengewebe erhält. Als Ergebnis der Läsion findet man am Ende der Beobachtungszeit (90 Tage) lediglich, dass die Deckzellenschicht mit dem subsynovialen Gewebe enger verbunden ist und schwieriger herauszudifferenzieren ist als gewöhnlich, so dass die Synovialis verhältnismässig wenig beweglich ist gegen das daruntergelegene Gewebe. Die Schleimhaut zeigt daher oft nicht ihre übliche Fältelung an der Stelle der Läsion.

Bei dem vitalgefärbten Material findet man, dass lange Zeit eine gesteigerte Ablagerung von Farbstoff an der Läsionsstelle stattfindet. Diese tritt rasch und intensiv auf in der ersten Zeit nach Erzeugung der Läsion als Zeichen einer erhöhten Durchlässigkeit der Arteriolen und Kapillaren in dem regionären Gebiet, und beruht bis zu einem gewissen Grade auf der gewaltigen Anhäufung phagocytärer Zellen. In den späteren Stadien tritt die Färbung langsam aber intensiv auf, ersteres auf Grund der Gefässarmut des Narbengewebes, letzteres infolge seines Reichtums an kollagenen Fibrillen, die eine spezifische Affinität zu dem verwendeten Vitalfarbstoff aufweisen.

4. *Übersicht.*

Das erste Stadium wird, wie erwähnt, geprägt durch die vaskulären und zellulären Reaktionen in dem subsynovialen Gewebe und durch die degenerativen Veränderungen in den Synovialzellen. Das zweite Stadium stellt das reparative Stadium dar, während dessen es in den meisten Fällen zur Heilung des Defekts kommt. Diese Heilung ist bedingt grösstenteils durch eine ausgesprochene Zellmigration, während welcher die Synovialzellen zu stark amöboiden Zellformen dedifferenziert werden, die in das Fibrinnetz über dem Defekt hineinwandern und hier ein syncytiales Maschenwerk bilden, das zu gewöhnlichen Synovialzellen redifferenziert wird und eine kontinuierliche Membran bildet. Die Zellmitose scheint eine bescheidene Rolle zu spielen bei der primären Ausheilung des Defekts, sie scheint mehr die Zellen zu ersetzen, die im Laufe der Zeit zugrunde gehen. Dies ist im übrigen das gleiche Verhalten, das ich früher bei der Regeneration von anderem Oberflächengewebe nachweisen konnte, so in der Gefässintima und in der Deckmembran der serösen Häute.

Unter den verwendeten Versuchsbedingungen waren keine deutlichen Anzeichen dafür sichtbar, dass histiocytäre Zellen oder subsynoviale Bindegewebszellen in wesentlicher Masse zur Ausheilung des Defekts beitrugen, dass sie demnach mit Sicherheit synoviale Zellen bilden könnten. Ebensowenig liefert das vorliegende Material eine Stütze für die Annahme, dass die Sy-

novialzellen fibroplastische Potenzen besitzen oder in histiocytäre Zellen umgewandelt werden können. Ihre Entwicklungsfähigkeiten scheinen überhaupt beschränkt zu sein.

Das dritte Zeitintervall des Regenerationsprozesses ist das Restitutionsstadium. Eine Kontrolle der regenerierten Partien während der angewandten Beobachtungszeit hat bei diesen Versuchen dargetan, dass es nicht zur völligen Wiederherstellung der früheren anatomischen Verhältnisse kommt. Dies macht sich am meisten geltend in dem subsynovialen Gewebe, das schwächer vaskularisiert und stärker fibrös ist als gewöhnlich, auch die Zahl der Fettzellen ist geringer. Als Folge davon ist die ausgeprägte Faltenbildung, die für die normale Synovialis charakteristisch ist und die Grösse ihres Oberflächenareals bedingt, weniger stark entwickelt in den Regeneraten.

B. REGENERATION BEI ENTZÜNDUNG IM GELENK

Zur Hervorrufung einer entzündlichen Reaktion in den Gelenken wurden einerseits aufgeschwemmte Mikrobekulturen (Staphylokokken) eingespritzt, andererseits Aufschwemmungen des korpuskulären Stoffs Hydrokollag. Diese Injektionen wurden gleichzeitig mit dem operativen Eingriff vorgenommen und 3 Tage später wiederholt zur Erzielung einer mehr protrahierten Wirkung.

Bei diesen Reizzuständen verläuft der Heilungsvorgang histologisch in grundsätzlich gleicher Weise wie oben für das Normalmaterial beschrieben. Im wesentlichen handelt es sich demnach nur um einen Gradunterschied der verschiedenen Phänomene, durch welchen sich diese Versuchsreihe von der unkomplizierten Regeneration unterscheidet. Dies konnte indessen von vornherein erwartet werden, da man keine scharfe anatomische Grenze ziehen kann zwischen Regeneration und Entzündung, denn jeder Regenerationsvorgang ist seinem Wesen nach eine aseptische Entzündung.

In den Gelenken in dieser Versuchsreihe findet man eine beträchtliche Reaktion mit reichlicherem Exsudat im Gelenk und ziemlich markanter allgemeiner Kapselverdickung. Ebenso be-

merkt man, dass die Tiere während der ersten Tage das Gelenk nur ungern belasten. Eine erhebliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens wurde dagegen nicht festgestellt.

Histologisch findet man in den ersten Tagen nach dem Eingriff eine stärker hervortretende vaskuläre Reaktion als im Kontrollmaterial. Ein reichlicher Austritt von polymorphkernigen Granulocyten findet in der ganzen Gelenkkapsel statt, am reichlichsten jedoch an der Stelle der Läsion. Daneben beobachtet man eine bedeutende Fibrintranssudation, die an einzelnen Stellen zur Bildung eines membranösen Belags Anlass geben kann. Die fixen Zellen in der Synovialis und im subsynovialen Gewebe zeigen an der Stelle der Läsion eine ausgedehntere Degeneration und verspätete Demarkation. Ebenso scheint es, wenn auch in geringerem Ausmasse, als ob die proliferativen Veränderungen später als sonst aufträten und weniger vorherrschend seien. Dies gilt besonders von den migratorischen Veränderungen in der Synovialmembran.

Alle diese Faktoren tragen dazu bei, dass die Ausheilungszeit unter diesen Verhältnissen länger ist als normal. Bei mittelstarker Entzündung kann es bis zu einem Monat dauern, bis man eine vollständige Synovialisierung des Kapseldefekts erhält. Wo es sich um eine schwere Entzündung handelt, oder wo diese durch infizierte Fremdkörper im Gelenk kompliziert ist, kann es zur Bildung einer Fistel im Arthrotomieschnitt kommen. Derartige Fisteln können sich nach einiger Zeit von selbst verschliessen, können aber auch Neigung zeigen permanent zu werden.

Aber auch unter diesen Umständen sind keine Anhaltspunkte dafür vorhanden, dass ausgetretene Zellen oder lokale mesenchymale Zellen einen wesentlichen Beitrag zur Deckung des Synovialdefekts liefern. Man findet indessen nicht selten ein luxurierendes ödematöses Bindegewebe, das keine besondere Neigung zu zeigen scheint zur Bildung von kollagenen Fibrillen oder eines anderen Stützgewebes, das durch seine Schrumpfung beitragen könnte, die Wundränder einander zu nähern und dadurch die Wundheilung positiv zu beeinflussen (Burrows). Es scheint vielmehr im Gegenteil ein schlechtes Wachstumssubstrat

für die Synovialzellen abzugeben und kann deshalb dazu beitragen, die Ausheilung zu verlängern. Die wichtigsten Faktoren in antagonistischer Richtung sind indessen die starke Nekrose der Wundränder in Verbindung mit der verzögerten Abstossung des nekrotischen Gewebes. In den Fällen, wo in dem Gelenk bei der Arthrotomie nach vorhergehender Injektion von korpuskulären Fremdkörpern ein leichter Reizzustand vorlag, findet man gewöhnlich eine mässige Verlängerung der Ausheilungszeit. Diese Gelenke scheinen eine grössere Neigung zur Exsudation zu zeigen als die unkomplizierten Arthrotomien, was ebenfalls als ein die Heilung hemmender Faktor angesehen werden dürfte. Die Ursache des Ergusses dürfte vermutlich in einer Erschwerung der Hämostase zu suchen sein, die hier vorliegt. Die hyperämische Subsynovialis bildet nämlich den Anlass zu einer beträchtlichen Blutung während der Operation, die sich nur schwer völlig stillen lässt. Das gebildete Hämatom wird dann seinerseits Zirkulationsstörungen in der Gelenkkapsel hervorrufen und kann möglicherweise auch durch rein mechanisches Auseinandertreiben der Wundränder eine Verlängerung der Ausheilungszeit bewirken. Auch bei diesem Zustand sind es im wesentlichen die beiden ersten Intervalle, d.h. die Synovialisierung, welche eine Verlängerung erfahren, während der dritte Zeitabschnitt, das Restitutionsstadium, weniger beeinflusst wird.

C. REGENERATION NACH TOTALER SYNOVEKTOMIE

Die vorangehenden Versuchsreihen haben uns gelehrt, dass bei Defekten mässiger Grösse in der Synovialmembran die Regeneration im wesentlichen von präexistierenden Synovialzellen aus stattfindet. Die jetzt zu besprechende Versuchsreihe ist daher als eine Ergänzung der anderen aufzufassen, weil hier alles Synovialgewebe entfernt wurde, so dass die eventuelle Neubildung einer Synovialmembran von anderen Zellelementen aus geschehen musste.

Dass eine Neubildung von Gelenkhöhlen stattfinden kann, ist eine alte Beobachtung; man findet das bereits bei *Ollier* angedeutet in seinen klassischen Versuchen über subperiostale

Knochenresektion. Dies wurde später bestätigt von *Payr* (1910) durch Untersuchungen an Tieren, bei denen die Gelenkkapsel totalexstirpiert wurde. Es gelang ihm jedoch nicht in der regenerierten Kapsel eine Differenzierung in Faserkapsel und Synovialis nachzuweisen. *Segale* (1913) fand bei seinen Regenerationsversuchen am Kniegelenk des Kaninchens, dass die Synovialmembran im wesentlichen von zurückgebliebenen Synovialzellen aus neugebildet wird. Nach totaler Kapselexstirpation fand er eine Gelenkkavität, die von einem synovialsähnlichen Gewebe ausgekleidet war, dessen Histogenese er auf die Zellen der Faserkapsel zurückführte. *Key* (1925) stellte nach Hemisynovektomie beim Kaninchen völlige Regeneration fest nach Ablauf von 60 Tagen. Die Restitution ging wesentlich von den tieferen Gewebsschichten aus vor sich; von den Rändern aus konnte er nur unbedeutendes Wachstum nachweisen. *Key* schloss daraus, dass die Gelenkhöhlen von modifizierten Bindegewebszellen ausgekleidet seien. *Wollcott* (1925) fand nach Synovektomie an Hunden, dass es im Laufe von 108 Tagen zur völligen Regeneration kam, derart, dass zwischen den operierten und dem Kontrollgelenk kaum histologische Unterschiede nachweisbar waren. *Wollcott* erklärte dies durch die Annahme, dass die Synovialmembran kein anatomischer Begriff *sui generis* sei, sondern aus Zellen bestünde, die unter den lokalen mechanischen und funktionellen Verhältnissen eine spezielle Differenzierung erführen, eine Auffassung, die auch von anderen Untersuchern geteilt wird (*Bojardi, Bolognesi* (1913), *Payr* (1918); *Sumita* (1919); *Volkmann jr.* (1919); *Kaiser* (1919); *Panzacchi* (1912)).

Die Operationstechnik bei dieser Serie zielte darauf ab, die Synovialis so vollständig wie möglich zu entfernen, daneben aber die Faserkapsel und Bänder zu schonen, so dass die ursprünglichen mechanisch-statischen Verhältnisse soweit wie möglich bewahrt blieben. Die Gelenke wurden nicht immobilisiert, und die Tiere fingen ganz wenige Tage nach der Operation von selbst an, das operierte Bein zu belasten. Die Tiere, insgesamt 22, wurden 7 bis 150 Tage nach der Synovektomie getötet. Die histologischen und funktionellen Versuche wurden unter Verwendung der üblichen Technik vorgenommen.

Unmittelbar nach dem Eingriff fand eine ziemlich reichliche Ansammlung von Flüssigkeit in den operierten Gelenken statt, die während der ersten paar Wochen bestehen blieb. Anzeichen einer bedeutenderen Infektion oder Fistelbildung kamen in diesen Fällen nicht zur Wahrnehmung. Röntgenologisch wurde während der ersten Wochen nach der Operation eine Reduktion der Gelenkhöhle, insbesondere des recessus sup. festgestellt. Während des späteren Verlaufs war dies nicht mehr sicher nachweisbar, und die Form der Gelenkhöhle wich nur noch unwesentlich von der Norm ab.

Während der ersten Tage nach dem Eingriff zeigt die Probepunktion, dass das Gelenk mit rein blutiger, teilweise geronnener Flüssigkeit gefüllt ist. Der Hämoglobingehalt nimmt indessen allmählich ab, die Gelenkflüssigkeit enthält aber nach einer Woche immer noch reichlich Blut. Zu diesem Zeitpunkt sieht man auf der inneren Oberfläche der Gelenkkapsel einen fibrinösen Belag mit ziemlich reichem, teilweise polymorphem Zellbestand. Die Zellen zum grossen Teil gross und einkernig, in der Regel jedoch grösser als gewöhnliche Lymphocyten. Viele besitzen phagocytierende Eigenschaften und scheinen amöboide Fähigkeiten zu haben. Auch in den tieferen Schichten der Fibrinkapsel findet man eine ausgebreitete Infiltration mit den gleichen Zelltypen.

In den obersten Schichten der fibrösen Gelenkkapsel kann man ausserdem cytoplasmareiche Zellen wahrnehmen von unregelmässiger Form und mit einigen ziemlich groben Ausläufern. Sie haben eine rundovalen geprägten Kern, und sind sowohl morphologisch wie in ihrem Verhalten bei der Färbung als wenig differenzierte mesenchymale Zellen aufzufassen. Sie scheinen nicht die Fähigkeit der Produktion kollagener Fibrillen oder der Ablagerung fremder Substanz zu besitzen, und es war mir bei diesem Material nicht möglich, sie von den Histiocyten des Bindegewebes zu unterscheiden, mit denen sie identisch sein dürften.

In Präparaten, die in regelmässigen Zwischenräumen während der folgenden Wochen gewonnen wurden, findet man, dass ähnliche Zellen in ständig grösserer Menge auf der Oberfläche der Wundhöhle erscheinen und sich hier in der Weise anordnen,

dass sie mit ihrer grössten Fläche gegen die Kavität liegen. Mit zunehmender Abflachung verlieren sie mehr und mehr ihre unregelmässige Form, und ihre Ausläufer treten weniger deutlich hervor. Zu diesem Zeitpunkt kann ihr Aussehen stark an die Makrophagen erinnern, die an der Oberfläche der Wundhöhle und im Gelenkerguss vorgefunden werden. Sie unterscheiden

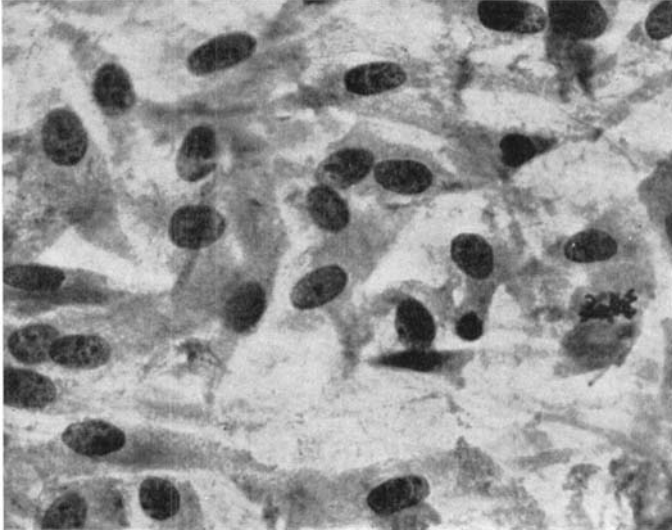


Abb. 15. ($\times 600$).

Synzytiale Deckzellen an der Innenfläche der Gelenkkapsel 8 Wochen nach totaler Synovektomie. Häutchenpräparat.

sich indessen von diesen durch das Fehlen phagocytärer Eigenschaften.

Mit der Zeit treten diese in der Nähe von einander liegenden Zellen an der Oberfläche der Wundhöhle miteinander in Kontakt, teils durch Formveränderung, teils durch Neubildung. Dies tritt deutlich in Erscheinung in der 5.—6. Woche. Zwischen diesen Zellen findet man indessen noch immer reichliche Mengen poly- und mononukleärer Leukozyten und Reste des Fibrinbelage sowie Zellreste. Man beobachtet indessen, dass der Kontakt zwischen diesen Zellen immer fester wird; sie bilden nun in gewissem Sinne ein syncytiales Netzwerk, das einen Teil der Beklei-

dung der Gelenkhöhle ausmacht (Abb. 15). Zu diesem Zeitpunkt haben die Zellen ein histologisches Gepräge, das teilweise stark an moderat migrierende Synovialzellen erinnert, wie sie oben bei der Synovialisierung kleinerer Kapseldefekte beschrieben wurden. Auch in ihrem funktionellen Verhalten gegenüber Vitalfarbstoffen weichen sie nicht grundsätzlich von diesen ab, doch ist ihr Ablagerungsvermögen möglicherweise etwas geringer. Dass sie während der Entwicklungsphase, die zur Bildung von Deckzellen führt, amöboide Eigenschaften besitzen, dürfte auf Grund dieses Materials höchst wahrscheinlich sein.

Die späteren Phasen des Regenerationsprozesses, der mit der Bildung einer vollständigen Membran abschliesst, verlaufen in etwa derselben Weise, wie oben bei der Synovialisierung kleiner Defekte beschrieben wurde. Die Zellen flachen sich mehr und mehr ab, ihre Form wird im wesentlichen polygonal, die Kontaktflächen mit den Nachbarzellen werden breiter, so dass am Ende eine ziemlich einheitliche, zusammenhängende Zellschicht entsteht. Gleichzeitig verschwinden die syncytialen Eigenschaften und gegen Ende des dritten Monats nach der Synovektomie kann man mittels Spezialimprägnierung deutliche Grenzlinien zwischen den einzelnen Zellen nachweisen. Zu dieser Zeit hat man eine Zellschicht vor sich, die sich weder morphologisch noch funktionell kaum von normaler Synovialis unterscheiden lässt, insofern es sich um die einzelne Zelle handelt und deren Reaktion als Bestandteil eines Organs, der Deckmembran.

Das subsynoviale Gewebe dagegen weist noch immer eine gewisse Abweichung von der Norm auf. Rein quantitativ ist es weniger reichlich entwickelt als in normalen Gelenken, zeigt aber daneben qualitative Veränderungen. Der Gefässreichtum ist geringer, was von den Blutgefässen und in noch höherem Masse von den Lymphgefässen gilt, weil hier noch kaum von einem oberflächlichen Gefässplexus die Rede ist. Dies steht übrigens im Einklang mit meinen früheren Untersuchungen, welche zeigten, dass die Regeneration der Lymphgefässe erheblich längere Zeit dauert als die der Blutgefässe. Der Zellbestand des Regenerats ist im grossen und ganzen normal. So ist die Zahl der histiocytären Zellen beträchtlich, aber man findet etwas

mehr polymorphkernige Granulocyten als gewöhnlich. Die kollagenen Fibrillen treten stärker hervor als in der normalen Subsynovialis, und man hat den Eindruck, das normale, locker-maschige Gewebe habe einem festeren, fibrösen Gewebe Platz gemacht, was auch durch Untersuchung der funktionellen Verhältnisse dieser synovektomierten Gelenkkapseln seine Bestätigung zu finden scheint.

Das para- und infrapatellare Fettpolster zeigt weniger Neigung zur Regeneration nach der Synovektomie; und das gleiche gilt von allen anderen Fettzellen im subsynovialen Gewebe. Dies zusammen mit der vermehrten Fibrose dürfte die Ursache dafür sein, dass die regenerierte Synovialmembran nur wenig ausgeprägte Faltenbildung zeigt. Dadurch kommt es unzweifelhaft zu einer Verminderung der gesamten funktionierenden Oberfläche, was sich auch im funktionellen Verhalten widerspiegeln wird, und zwar im besonderen in dem Aufsaugungsvermögen der Synovialmembran.

In diesen synovektomierten Gelenken wurden durch systematische histologische Untersuchungen keine bedeutenden pathologischen Veränderungen der übrigen Komponenten nachgewiesen. Menisken und Bänder zeigten keine wesentlichen Abnormitäten, und auch der Gelenkknorpel bot keine Zeichen gröberer Ernährungsstörungen dar. Dies könnte dahin gedeutet werden, dass die Gefäßversorgung der Synovialis für die Ernährung dieser Gelenkkomponenten kaum eine entscheidende Rolle spielt. Gleichzeitig dürfte dies auch bis zu einem gewissen Grade gegen die Theorie sprechen, dass die Synovia von der Synovialschicht gebildet werde (Soubottine, Mayeda), sowie gegen die Annahme, dass die Synovia das einzige Nahrungssubstrat dieser Organe sei. Das nachgewiesene Verhalten dürfte weiter dafür sprechen, dass relativ kurzdauernde Veränderungen der Synovialmembran keine arthrotischen Veränderungen veranlassen, sogar bei einem Versuchsmaterial, bei dem solche durch verhältnismässig kleine Eingriffe am Gelenk ausgelöst werden können.

V. ÜBERSICHT

Die vorliegenden Untersuchungen über die normale Anatomie der Synovialmembran und deren regeneratives Verhalten unter normalen und pathologischen Zuständen wurde nicht nur zu dem Zweck vorgenommen eine exaktere Präzisierung der Klassifizierung der Synovialzellen im Verhältnis zu anderen Gewebsarten zu erzielen. Sie erwecken auch das Interesse des Klinikers, insofern es erlaubt ist, aus tierexperimentellen Arbeiten Schlüsse in bezug auf die klinische Medizin zu ziehen hinsichtlich der Heilungsverhältnisse der Synovialis unter normalen sowie unter den gewählten experimentell pathologischen Zuständen. Ferner liefern diese anatomischen Untersuchungen die erforderliche Grundlage für das Verständnis und die Beurteilung der später folgenden experimentellen Untersuchungen über die normale und pathologische Physiologie der Synovialmembran. Für dieses Organ wie für viele andere im Organismus gilt nämlich, dass die anatomischen und physiologischen Verhältnisse eng miteinander verknüpft sind.

Der Mangel an Übereinstimmung, den man im Schrifttum vorfindet bezüglich der Morphologie der Gelenksynovialis sowie deren Reaktion unter bestimmten pathologischen Verhältnissen in den Gelenken, hat mehrere naheliegende Ursachen. Erstens ist dieses Organ auf Grund der komplizierten Bewegungsverhältnisse in den Gelenken grösseren mechanisch-anatomischen Schwankungen unterworfen als die Mehrzahl der übrigen Zellen des Körpers. Dies ist nicht nur die Ursache seiner anatomischen Uneinheitlichkeit, sondern auch seiner funktionellen Variation. Zweitens stellt die Gelenkhöhle keinen einheitlichen von Synovialis bekleideten Hohlraum dar, sondern wird auch von Knorpelflächen begrenzt. Der Übergang Synovialis-Knorpel führt notwendigerweise mit sich, dass Zellvarianten von eigenartiger histologischer und funktioneller Natur entstehen. Schliesslich wird auch die Zusammensetzung des subsynovialen Gewebes Einfluss auf die Synovialmembran ausüben. An einzelnen Stellen ist dies reichlich und lockermaschig, wodurch die Deckzellenschicht stark gefältelt und verhältnismässig frei beweglich wird,

während es an anderen Stellen, so z. B. am Übergang in die Knorpelflächen, spärlich entwickelt und fest ist, wodurch die Deckzellen sowohl in der Ruhe wie bei Bewegungen eine Fixation erfahren.

Die vorliegende Untersuchung über die Synovialmembran zeigt, dass die Gelenkhöhlen als wohlbegrenzte Hohlräume anzusehen sind und nicht nur als spalten im Bindegewebe, die infolge besonderer an das Gewebe gestellter Ansprüche entstehen, ähnlich wie man es bei der Entstehung der Verschiedenen Bursae beobachtet. Diese Vermutung dürfte daher nur als eine ontogenetische Behauptung anzusprechen sein, die histologisch keine hinreichende Stütze findet. Die Synovialmembran bildet, mit Ausnahme der von Knorpel bekleideten Flächen, eine kontinuierliche Membran, in der weder Stomata (*v. Mosengeil*) oder Gewebsspalten in einer angeblichen Interzellulärsubstanz (*Fick, Hildebrand*) Drainagewege der Gelenkhöhle bilden können. Selbst an Stellen, wo die Blutgefäße bis dicht an die Gelenkhöhle vordringen, fehlt die Bekleidung mit Synovialzellen nie; nackte Kapillaren im Sinne *Hueter's* kommen also nicht vor, wenn auch der Übertritt von Stoffen von dem einen dieser Organsysteme in das andere durch die Anordnung hochgradig erleichtert wird.

Durch Spezialpräparierung liessen sich distinkte Grenzlinien zwischen den einzelnen Synovialzellen ohne zwischengeschaltete Interzellulärsubstanz nachweisen. Dieses Verhalten ist jedoch nicht in sämtlichen Gebieten der Synovialmembran absolut. Am deutlichsten ist es an den Stellen, wo das subsynoviale Gewebe am reichlichsten entwickelt ist, d. h. dort, wo die mechanischen Verhältnisse die schwächste Wirkung auf die Synovialis ausüben, so dass diese Gelegenheit hat, die ihr natürlichste Form anzunehmen. Die Mehrzahl der Untersucher, welche die Synovialzellen als Bindegewebszellen auffassen, führen an, dass eine Interzellulärsubstanz niemals fehle. So wird von *Hueter* angegeben, dass die Interzellulärsubstanz, die in den tieferen Schichten der Synovialis mächtig entwickelt sei, gegen die Oberfläche hin immer mehr abnehme, ohne jedoch ganz zu verschwinden. Im gleichen Sinne äussern sich *Braun* und *Hildebrand*. Die Un-

tersuchungen der genannten Verfasser stützen sich auf Schnittpräparate, die eine Beantwortung der Frage mit voller Beweiskraft nur schwer zu geben vermögen.

Pick gibt an, dass die Deckzellenschicht aus echten Bindegewebszellen bestünde, deren Zellen typische Fibrocyten seien mit Ausläufern in wechselnder Menge, und dass sie an vielen Stellen gegen die Gelenkhöhle hin von einem Netzwerk aus Interzellulärsubstanz bedeckt werde. Sie sind daher mehr oder weniger mit ihren Nachbarzellen verflochten, zumal dort, wo sie in der Tiefe liegen. Es sei hier nochmals angeführt, dass Zellen von ähnlichem Aussehen auf den intraartikulären Bändern, angetroffen werden, — an Stellen, wo das echte subsynoviale Gewebe fehlt.

An diesen Stellen zeigen die Zellen eine gewisse Anordnung in Streifen (Abb. 5) und besitzen angedeutet Spindelform, dagegen keine eigentlichen Ausläufer. Die Zellgrenzen lassen sich hier nicht so leicht imprägnieren, Interzellulärsubstanz ist indessen auch hier kaum in nennenswerter Menge vorhanden. Es ist deutlich, dass man es an diesen Stellen mit einer von den gewöhnlichen Synovialzellen abweichenden Zellenart zu tun hat. Andererseits besitzen sie auch nicht alle Eigenschaften der Fibrocyten, was aber wohl der Sonderstellung derselben als Oberflächenzellen zugeschrieben werden muss. Sie erinnern stark an die Zellen, die man an der Oberfläche von Sehnen und Bändern antrifft, und dürften daher den Bindegewebszellen dieser Kategorie zuzurechnen sein.

Der enge Zusammenhang mit dem darunterliegenden Gewebe, der bei den Zellen der Synovialmembran beschrieben wurde, wird durch die hier mitgeteilten Versuche teilweise abgeschwächt; dem gelang mir, die Zellen schichtweise von den subsynovialen Gewebe abzulösen. Die Versuche bekräftigen indessen ebenfalls die Tatsache, dass die Grenze keine scharfe ist, und dass diese Zellen sich dadurch deutlich unterscheiden von den Zellen der serösen Häute und zum Teil auch der Gefäße. Das Vorkommen einer Basalmembran ist jedoch kein absolutes Kriterium der epithelialen Zellen, da sie auch bei sicher epithelialen Gewebsarten fehlen kann (Harnwege, Thyreoidea).

Das rein morphologische Bild der Zellen der Synovialmembran und ihre Beziehungen zu den angrenzenden Geweben geben demnach keine entscheidenden Anhaltspunkte für die Klassifizierung derselben innerhalb der verschiedenen Gewebsarten. Um sich eine bessere Grundlage für eine derartige Klassifizierung zu verschaffen, muss man deshalb ausser der normalen Morphologie noch den gesamten Entwicklungszyklus des Gewebes studieren, dessen Genese, d.h. dessen Entwicklung bis zur Erreichung des typischen Bildes, und dessen prospektive Potenzen, d.h. die Möglichkeiten seiner weiteren Entwicklung unter normalen und experimentell-pathologischen Verhältnissen.

Die genetischen Beziehungen der Synovialzellen sind uns durch frühere Untersuchungen bekannt (*Lubosch, Reyher, Kroh*), denen zufolge angenommen werden muss, dass dieses Gewebe aus dem skelettbildenden Mesenchym hervorgeht. Die vorliegenden Untersuchungen über die Regeneration nach totaler Synovektomie zeigen, dass auch beim erwachsenen Tier die wenig differenzierten mesenchymalen Zellen, die sich in reichlicher Menge in der Gelenkkapsel vorfinden, imstande sind, Zellen zu bilden, welche die für Synovialzellen charakteristischen Eigenschaften aufweisen.

Was nun die Entwicklungsmöglichkeiten der Synovialzellen betrifft, so müssen diese meinen Untersuchungen zufolge als sehr bescheiden bezeichnet werden. Bei meinen Regenerationsversuchen konnte ich feststellen, dass sie zu Zellen dedifferenziert werden können, die stark an Fibroblasten erinnern, jedoch ohne die Fähigkeit der Fibroblasten, kollagene Fibrillen zu bilden. Auch deutet nichts darauf hin, dass ihnen unter normalen oder den angewandten experimentell-pathologischen Verhältnissen Makrophagen-Eigenschaften zugeschrieben oder sie in eine Klasse mit diesen Zellen gestellt werden können.

Was die mögliche Verwandtschaft dieser Zellen mit Knorpelzellen betrifft, so ist dies bereits früher von verschiedenen Untersuchern erörtert worden (*Hermann u. Tournoux, Lubosch*). Dieser Frage kommt beträchtliche praktische Bedeutung zu in Verbindung mit der Ätiologie gewisser pathologischer Vorgänge in den Gelenken, z. B. der Chondromatose (*Rostock, Müller*,

Reichel) und der Corpora libera. Ein Umstand, der auf einen Übergang zwischen diesen beiden Zellformen hindeutet, ist der Nachweis von Knorpelinseln beim Fetus (*Kroh*) und in höherem Alter. Dieser mögliche Übergang wird in verschiedener Weise erklärt. Von Einzelnen (*Lubosch* u. a.) wird angeführt, dass die Synovialzellen, wenn sie Fett ablagerten, den Charakter von Knorpelzellen annähmen. Andere erklären den Übergang als eine Folge einer chronischen mechanischen Reizung infolge der Druckverhältnisse bei der Bewegung (*Braun, Hagen-Torn, Eichbaum, Humphrey, Weichselbaum*), und fassen ihn somit als eine senile Veränderung auf. Auch anderen Reizen wird Bedeutung beigemessen bei dieser Knorpelbildung, so z. B. Eitzündungen (*Halstead, v. Volkmann*). Dazu sei bemerkt, dass dieses Vorkommen von heterotopen Knorpelzellen wohl seine Erklärung in der Tatsache finden dürfte, dass die Genese der verschiedenen Gelenkkomponenten in naher Beziehung zueinander steht und daher leicht zu Heterotopien Anlass geben kann. Die Beobachtung *Vaubels* an Gewebeskulturen, bei denen er fand, dass der Wachstumsmodus der Synovialzellen mehr dem der Chondroblasten und Osteoblasten gleich als dem der Fibroblasten, wirkt als Einwand nicht überzeugend, da es schwer ist, sich Reinkulturen zu verschaffen, und auch das Wachstumsmedium nicht physiologisch ist. Darauf deutet auch die Feststellung *Vaubels* hin, dass sich Synovialzellen in Makrophagen verwandeln.

In meinem Material konnte ich in der Synovialis niemals unter normalen Verhältnissen sichere Knorpelzellen nachweisen. Die Wahrnehmungen von *Schuchhardt* sind in diesem Zusammenhang von Interesse. Dieser gibt an, in proliferierenden Synovialzotten Knorpelzellen gefunden zu haben, und zwar besonders an der Umschlagsfalte der Gelenkkapsel. An diesen Stellen findet man nämlich in dem gefässreichen Gewebe zahlreiche wenig differenzierte mesenchymale Zellen, die wohl auch Mutterzellen von Knorpelzellen abgeben können, ähnlich wie ich das bezüglich der Synovialzellen beobachtet habe (*Reichel, Chondromatose*). Demnach liegen auch im Schrifttum keine Tatsachen vor, die in überzeugender Weise das eventuelle vor-

liegen chondrogener Entwicklungspotenzen bei den Synovialzellen dartun.

Die vorliegende Untersuchung zeigt mit voller Deutlichkeit, dass die Synovialzellen nicht in eine Klasse gestellt werden können mit echten Epithelzellen, obgleich sie ein Deckgewebe bilden, das eine Reihe der Eigenschaften des Epithels aufweist. Auf der anderen Seite fehlt ihnen auch das Hauptkriterium der Bindegewebszellen, nämlich die Bildung kollagener Fibrillen; sie dürfen daher nicht ohne weiteres mit solchen identifiziert werden. Nach ihrer Morphogenese dürften sie als ein anatomischer Begriff *sui generis* aufzufassen sein, als in besonderer Richtung differenzierte mesenchymale Zellen mit geringer Möglichkeit einer weiteren Entwicklung und verhältnismässig geringem Dedifferenzierungsvermögen.

VI. SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Die Synovialzellen bilden eine einschichtige, zusammenhängende Membran ohne präformierte oder potenzielle Öffnungen.

2. Die einzelnen Zellen sind deutlich gegen ihre Nachbarzellen in der Membran abgegrenzt. Die Grenze gegen das subsynoviale Gewebe dagegen ist nicht scharf.

3. Zwischen der Synovialmembran und dem subsynovialen Gewebe liegt keine deutliche Basalmembran.

4. Die Synovialmembran weist normal recht deutliche Zeichen einer Zelldegeneration und -regeneration auf. Das relativ häufige Vorkommen degenerierender Zellen hat vermutlich seine Ursache in einer dauernden Traumatisierung bei der Bewegung.

5. Die Regeneration kleiner Synovialdefekte geschieht normal ganz überwiegend von zurückgebliebenen Synovialzellen aus.

6. Die Regeneration der Synovialmembran nach totaler Synovektomie geschieht von wenig differenzierten mesenchymalen Zellen aus in der Bindegewebsmembran.

7. Das Ergebnis dieser Regeneration ist eine Synovialmembran, die der ursprünglichen gegenüber lediglich kleine anatomische Abweichungen zeigt, während das subsynoviale Gewebe

Fibrose und Gefässarmut in erheblichem Ausmasse aufweist. Dies gibt sich auch durch Veränderungen der funktionellen Verhältnisse zu erkennen.

8. Die Regeneration kleiner Synovialdefekte geschieht verhältnismässig rasch. Bei komplizierender Infektion wird die Ausheilungszeit bedeutend verlängert.

9. Die Zellen der Synovialmembran besitzen nicht die Fähigkeit Fibroblasten oder phagocytäre Zellen zu bilden.

10. Die Synovialzellen sind als eine wohldefinierte Gewebsart mit begrenzten Entwicklungsmöglichkeiten aufzufassen.

11. Die Gefässe im subsynovialen Gewebe liegen dicht unter der Deckzellenschicht, jedoch überall von dieser bedeckt.

12. Auf Grund des Reichtums an phagocytären Zellen in dem subsynovialen Gewebe und der charakteristischen Gefässversorgung desselben, dürften die Gelenkkapseln mit einem gewissen Recht dem retikulo-endothelialen System zu-zurechnen sein.

13. Die totale Synovektomie scheint keinen nachweisbaren Einfluss auf die übrigen Komponenten der Gelenke zu haben, sofern die Stützapparate intakt sind, so dass die Funktion nach kurzer Zeit wieder in normaler Weise stattfinden kann.

CONCLUSIONS

1. The synovial cells form a one-layered, continuous membrane without preformed or potential openings.

2. The individual cells are distinctly defined against their neighboring cells in the membrane, whereas their border on the subsynovial tissue is not sharp.

3. There is no distinct basal membrane between the synovial membrane and the subsynovial tissue.

4. Normally the synovial membrane shows rather distinct signs of cellular degeneration and regeneration. The relatively frequent occurrence of degenerating cells is probably due to permanent traumatism from motions.

5. Normally the regeneration of small synovial defects is accomplished chiefly by the remaining synovial cells.

6. The regeneration of the synovial membrane after total

synovectomy is brought about by slightly differentiated mesenchymal cells in the connective tissue membrane.

7. The outcome of this regeneration is a synovial membrane that shows only slight anatomical differences from the original, while the subsynovial tissue present a considerable degree of fibrosis and scarcity of blood vessels. This is manifest also in changes in the functional aspects of the joint.

8. The regeneration of small synovial defects takes place relatively rapidly. In complicated infections the process of healing is considerably protracted.

9. The cells of the synovial membrane have no capacity for the formation of fibroblasts or phagocytic cells.

10. The synovial cells are to be regarded as a sort of well-defined tissue with limited developmental possibilities.

11. The blood vessels in the subsynovial tissue lie closely under the covering cell layer but everywhere covered by this layer.

12. On account of the abundance of phagocytic cells in the subsynovial tissue and its characteristic vascular supply, it might be somewhat justified to reckon the joint capsule as belonging to the reticulo-endothelial system.

13. Total synovectomy appears to have no demonstrable effect on the other component of the joint when the sustentacular apparatus is left intact, so that the function of the joint becomes normal again within a relatively short time.

CONCLUSIONS

1. Les cellules synoviales forment une membrane continue, d'une seule couche, sans ouvertures préalablement formées ou potentielles.

2. Les cellules individuelles sont distinctement séparées des cellules voisines, dans la membrane, tandis que vers le tissu subsynovial leurs limites ne sont pas nettes.

3. Il n'y a pas de membrane basale distincte entre la membrane synoviale et le tissu subsynovial.

4. Normalement une dégénération ou une régénération cellu-

laire se manifeste assez clairement dans la membrane synoviale. La présence relativement fréquente de cellules dégénérées est probablement due à un traumatisme permanent causé par les mouvements.

5. Normalement la régénération de petites pertes de cellules synoviales s'accomplit principalement par les cellules synoviales qui restent.

6. La régénération de la membrane synoviale après synovectomie totale est causée par des cellules mésenchymales légèrement différenciées et se trouvant dans la membrane du tissu conjonctif.

7. Il résulte de cette régénération une membrane synoviale ne présentant d'avec la membrane primitive que de légères différences anatomiques, alors qu'on constate dans le tissu subsynovial, pauvre en vaisseaux sanguins, un degré considérable de fibrose. Ceci est manifeste aussi dans les modifications des aspects fonctionnels de l'articulation.

8. La régénération de petites pertes de cellules synoviales se fait assez rapidement. Mais dans les cas d'infections compliquées, le processus de guérison peut se prolonger considérablement.

9. Les cellules de la membrane synoviale n'ont pas la faculté de former des fibroblastes ou des phagocytes.

10. Les cellules synoviales doivent être considérées comme une sorte de tissu bien défini avec des possibilités de développement limitées.

11. Les vaisseaux sanguins du tissu subsynovial se trouvent immédiatement au-dessous de la couche épithéliale qui les recouvre entièrement.

12. En raison de l'abondance des phagocytes dans le tissu subsynovial et de leur approvisionnement vasculaire caractéristique, il semblerait toutefois justifié de considérer les capsules articulaires comme appartenant au système réticulo-endothélial.

13. La synovectomie totale ne semble pas avoir d'effet apparent sur l'autre partie constituant l'articulation lorsque l'appareil sustentaculaire est resté intact, et la fonction de l'articulation redevient normale dans l'espace d'un laps de temps relativement court.

LITERATUR

- v. Albertini*: Spezielle Pathologie der Sehnen, Sehnenscheiden und Schleimbeutel. Henke-Lubarsch Handb. XI. 1:508. 1929.
- Allison, N., and Ghormley, R. K.*: Diagnosis in joint disease. New York. 1931.
- Aschoff, L.*: Pathologische Anatomie. Jena. 1936.
- Bauer, W., Bennet, G. A., Marble, A. & Claflin, D.*: Observations on normal synovial fluid of cattle. I. The cellular constituents and nitrogen content. J. Exp. Med. 52:835. 1930.
- Bauer, W., Ropes, M. W. & Waine, H.*: The physiology of articular structures, Phys. Rev. 20:272. 1940.
- Baum, H.*: Folgen der Exstirpation normaler Lymphknoten für den Lymphapparat und die Gewebe der Operationsstelle. Dtsch. Z. Chir. 195:241. 1921.
- Baumecker*: Veränderungen an der Gelenkkapsel und Gelenkerguss. Arch. klin. Chir. 170:511. 1932.
- Batson, O. V.*: The development of synovial sheaths. Anat. Rec. 32:201. 1926.
- Bennet, G. A. & Schaffer, M. F.*: *Bauer, W. & Maddock, S. A.*: Study of the repair of articular cartilage and the reactions of normal joints of adult dogs to surgically created defects of articular cartilage, »joint mice« and patellar displacement. Am. J. Path. 8:499. 1932.
- Bick, E. M.*: Surgical pathology of synovial tissue. J. Bone Joint Surg. 12:33. 1930.
- Bichat, X.*: Traité des membranes en general et des diverses membranes en particulier. Paris. 1799.
- Bircher, E.*: Über B'innenverletzungen des Kniegelenks. Arch. klin. Chir. 177:290. 1933.
- Braun, H.*: Untersuchungen über den Bau der Synovialmembranen und Gelenkknorpel, sowie über die Resorption flüssiger und fester Körper aus den Gelenkhöhlen. Dtsch. Z. Chir. 39:35. 1894.
- Brunschwig, A. & Henry, L. D.*: Experimental chronic arthritis (synovitis) produced by intra-articular injection of bacterial filtrates and other foreign proteins. Arch. Surg. 27:1065. 1933.
- Burmann, M. S. & Sutro, Ch. J.*: Staining of cartilage: Gross staining by intraarticular injection of dyes in animals. Arch. Surg. 27:801. 1933.
- Bywaters, E. G. L.*: The metabolism of joint tissues. J. Path. Bact. 44:247. 1937.
- Böhm, R.*: Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der Gelenke.
- Cherry, J. H. & Ghormley, R. K.*: Histological study of the synovial membrane with mucikarmine staining. J. Bone Joint Surg. 20:48. 1938.
- Clermont, D.*: Les lymphatiques de l'articulation de la hanche. G. R. Ass. Anat. 155. 1908.

- Curtis, G. M. & Brunschwig, A.*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 27:358. 1929
—30.
- Daubenspeck*: Innervation der Synovialmembran. Z. Orthop. 68:139. 1938.
- Demel*: Ein Tierexperimenteller Beitrag zur Gelenkinfektion. Arch. klin. Chir. 149:213. 1927.
- Dschu-Yu-Bi*: Über die durch Einspritzung nichtinfektiöser Flüssigkeiten hervorgerufenen Gelenkveränderungen. Ziegler. Beitr. 91:361. 1933.
- Efskind, Leif*: Experimentelle Untersuchungen über die Biologie des Peritoneums. I. u. II. Oslo. 1940.
- Elliott, H. C.*: Am. J. Anat. 58:127. 1936.
- Fischer, E.*: Eine einfache Methode zur Darstellung der Lymphgefäße durch parenchymatöse Einspritzung von Luft. Arch. klin. Chir. 176:16. 1933.
- Fick, R.*: Handbuch der Anatomie und Mechanik der Gelenke. Jena. 1910.
- Fisher, A. G. T.*: Chronic (non-tuberculous) arthritis. Pathology and principles of modern treatment. London. New York. 1929.
- : The structure and function of synovial membrane and articular cartilage. Brit. Med. J. 309:4101. 1939.
- Forkner, C. E.*: The synovial fluid in health and disease with special reference to arthritis. J. Lab. Clin. Med. 15:1187. 1930.
- Franceschini, P.*: Ricerche istologiche sulle articolazioni. Arch. Ital. Anat. Zit. Policard. 1929.
- Hagen-Torn, V.*: Entwicklung und Bau der Synovialmembranen. Arch. Mikr. Anat. 21:591. 1882.
- Hammar, J. A.*: Über den feineren Bau der Gelenke. Arch. Mikr. Anat. 43:266. 1894.
- Havers, C.*: Osteologia nova. London. 1694. Zit. Soubbotine.
- Hildebrandt, O.*: Die Entstehung des Gelenkhydrops und seine Behandlung. Arch. klin. Chir. 81:412. 1906.
- : Experimenteller Beitrag zur Lehre von den freien Gelenkkörpern. Dtsch. Z. Chir. 42:292. 1896.
- His, W.*: Die Häute und Höhlen der menschlichen Körper. Basel. 1865.
- Horton, B. T.*: Pyloric block: With special reference to the musculature, myenteric plexus and lymphatic vessels. Arch. Surg. 22:438. 1931.
- Horwitz*: Ligaments of the knee joint. Surg. etc. 67:287. 1938.
- Häbler*: Zur Frage der aktuellen Reaktion der Gelenkexsudate und der Technik ihrer Messung und zur Frage der Säurewirkung als Ursache der Arthritis deformans. Dtsch. Z. Chir. 209:211.
- Herzmark, M. H.*: The evolution of the knee joint. J. Bone. Joint. Surg. 20:79. 1938.

- Hueter, C.*: Zur Histologie der Gelenkflächen mit einem kritischen Vorwort über die Versilberungsmethode. *Virch. Arch.* 36:25. 1866.
- : Anatomische Studien an den Extremitätengelenken Neugeborener und Erwachsener. *Ebenda* 25:572. 1862.
- : *Ebenda* 26:484. 1863.
- Hunter, W.*: *Phil. trans. soc.* 42:514. 1743. *Zit. Bauer, Ropes & Waine.*
- Ishido, B.*: Gelenkuntersuchungen. *Virch. Arch.* 244:424. 1923.
- Jaffe, A.*: Über die Veränderungen der Synovialmembran bei Berührung mit Blut. *Arch. klin. Chir.* 54:69. 1897.
- Jones, H. T.*: Cystic bursal hygromas. *J. Bone Joint Surg.* 12:45. 1930.
- : Synovektomie des Kniegelenks bei chronischer Arthritis. *J. Amer. Med. Ass.* 81:1579. 1923.
- Kaiser, F.*: Die spontane Regeneration schussverletzter Gelenke im Röntgenbilde. *Fortschr. Röntgenstrahl.* 27:119. 1919.
- Kallius, H. U.*: Experimentelle Untersuchungen über die Lymphgefäße der Röhrenknochen. *Bruns Beitr.* 155:109. 1932.
- Key, J. A.*: *J. Bone Joint Surg.* 23:79. 1925.
- : The synovial membrane of joints and bursae. *Spec. Cytology* edit by E. W. Cowdry. New York, 1928.
- : Experimental arthritis. The reaction of joints to mild irritans. *J. Bone Joint Surg.* 11:705. 1929.
- King, E. J. S.*: The Golgi apparatus of synovial cells under normal and pathological conditions and with reference to the formation of synovial fluid. *J. Path. Bact.* 41:117. 1935.
- Kling, D. H.*: Synovial cells in joint effusions. *J. Bone Joint Surg.* 12:867. 1930.
- Kolodny, A.*: The relation of the bone marrow to the lymphatic system. *Arch. Surg.* 11:690. 1925.
- Kroh, F.*: Studien über den Bau der Synovialmembran und die Resorption der Gelenkinnhalte unter dem Einflusse variabler-mechanischer Momente. *Dtsch. Z. Chir.* 94:215. 1908.
- Leriche, R.*: Mecanisme des hydarthroses et des arthrites traumatiques. Conception generale de leur traitement. *Soc. chir. Lyon.* 1927. 8. Dec.
- Lubosch, W.*: Bau und Entstehung der Wirbeltiergelenke. Jena. 1910.
- Ludwig, C. F. W. & Schweigger-Seidel, F.*: Die Lymphgefäße der Fascien und Sehnen. Leipzig. 1872.
- Läwen, A.*: Über die innere Arthrotomie und Fensterung des Kniegelenks bei chronischen und rezidivierenden Gelenkergüssen. *Bruns. Beitr.* 155:161. 1932.
- Läwen, A. & Biebl, M.*: Zur Histopathologie der Gelenkinnenhaut bei unspezifischer Erkrankungen. *Arch. klin. Chir.* 180:364. 1934.
- Maximow, A.*: Morphology of the mesenchymal reaction. *Arch. Path.* 4:557. 1927.

- Marquort, W.*: Zur Histologie der Synovialmembran. Z. Zellforsch. 12:34. 1931.
- Mayeda, T.*: Experimentell-histologische Studien über die Synovialmembranen. Mitt. med. Fakultät Univ. Tokio. 23:393. 1919—20.
- v. Mosengeil*: Über Massage, deren Technik, Wirkung und Indikationen dazu, nebst experimentelle Untersuchungen darüber. Arch. klin. Chir. 19:551. 1876.
- Mouchet, A.*: Lymphatiques de l'articulation du coude et du genou. C. R. Soc. Biol. 69:271. 1910.
- : Ebenda. 70:9. 1911.
- Müller, W.*: Biologie der Gelenke. Leipzig. 1929.
- : Dtsch. Z. Chir. 218:395. 1929.
- Obata, K.*: Über Transplantation von Gelenken u. s. w. Ziegler Beitr. 59:1. 1914.
- Paas, R. H.*: Ätiologie- und Schmerzprobleme bei der genuinen Arthrosis deformans. Arch. klin. Chir. 188:1. 1937.
- Payr, E.*: Über Wiederbildung von Gelenken. Dtsch. med. Wschr. 1918. 817. 844. 877.
- : Der heutige Stand der Gelenkchirurgie. Arch. klin. Chir. 148:404. 1927.
- Pinkerton, H.*: The reaction to oils and fats in the lung. Arch. Path. 5:380. 1928.
- Policard, A.*: Physiologie generale des articulations a l'etat normal et pathologique. Paris. 1936.
- Raszeja*: Recherches histologique sur la synoviale. Bull. histol. appliq. 11:97. 1934.
- Reyher*: Zur Behandlung der Kniegelenkentzündung mittels der permanenten Distraction. Dtsch. Z. Chir. 4:1. 1873.
- : Über die Veränderung der Gelenke bei dauernder Ruhe. Dtsch. Z. Chir. 3:189. 1873.
- Rostock*: Die Gelenkchondromatose. Bruns Beitr. 144:58. 1928.
- Scheidemühl, G.*: Beitrag zum feineren Bau der Gelenke bei den grösseren Haustieren, speciell des Kniegelenks beim Pferde. Arch. Tierhik. 10:40. 1884.
- Schajowicz, F.*: Die Veränderung der Synovialmembran bei Meniskus-schäden. Dtsch. Chir. 249:694. 1938.
- Schweigger-Seidel, F.*: Arbeiten physiol. Inst. Leipzig. 1866—67. Zit. Bauer, Ropes & Waive. 1940.
- Schuchhardt*: Krankheiten der Knochen und Gelenke. Dtsch. Chir. Lief. 28.
- Seeliger, P.*: Ein Beitrag zur pathologischen Physiologie der Gelenke unter Berücksichtigung der Gelenkmausbildung. Arch. klin. Chir. 142:606. 1926.
- v. Seemen*: Vitalfärbung an Gelenken. Zbl. Chir. 1928. 113.

- Segale, C.*: Untersuchungen über die Regeneration der Kniegelenkkapsel nach Totalexstirpation. Bruns Beitr. 87:299. 1913.
- : Über die Regeneration der Synovialmembran und der Gelenkkapsel. Bruns Beitr. 87:299. 1913.
- Sigurdson, L. A.*: The structure and function of articular synovial membranes. J. Bone Joint Surg. 12:603. 1930.
- Sonnenberg, K.*: Experimentelle Erzeugung von Arthritis ankylopoetica. Virch. Arch. 293:724. 1934.
- Soubbotine, M.*: Recherches histologiques sur la structure des membranes synoviales. Arch. physiol. norm. path. 7:32. 1880.
- Sumita, M.*: Experimenteller Beitrag zur operativen Mobilisierung der ankylosierten Gelenke. Arch. klin. Chir. 99:755. 1912.
- Sundt, H.*: Über Gonitis incertae causae etc. Acta orthopaed. Scand. 3:97. 1932.
- Tillmanns, H.*: Die Lymphgefäße der Gelenke. Arch. mikr. Anat. 12:649. 1876.
- : Zur Histologie der Synovialmembranen. Arch. klin. Chir. 19:693. 1875.
- : Untersuchungen über die Unzuverlässigkeit der Versilberungsmethode für die Histologie der Gelenke. Virch. Arch. 67:398.
- : Beiträge zur Histologie der Gelenke. Arch. mikr. Anat. 10:401. 1874.
- Todd, R. B. & Bowman, W.*: Physiological anatomy and physiology of man. London. 1845.
- Tourneux & Hermann*: Contribution a l'etude des membranes synoviales. Gazette med. de Paris. 1880.
- Van der Sluys, J. G.*: Niederl. Arch. Zool. 1876—77.
- Vaubel, E.*: Über das Synovialgewebe. Virch. Arch. 289:670. 1933.
- : The form and function of synovial cells in tissue cultures. I & II. J. Exp. Med. 58:63. 1933.
- Winslow, J. B.*: Expos. anat. structuræ corporis humani. 1753. Zit. Müller.
- Weichselbaum*: Zur Genesis der Gelenkkörper. Virch. Arch. 57:127.
- Wolcott, W. R.*: Regeneration of the synovial membrane following typical synovectomy. J. Bone Joint Surg. 9:67. 1929.