

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DER GELENKKAPSEL

II. *Die Aufsaugungsverhältnisse im Kniegelenk beim Kaninchen.*

VON

LEIF EFSKIND

I. FRÜHERE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE PHYSIOLOGIE DER GELENKKAPSEL

Der Durchtritt von Substanzen durch die Synovialmembran ist von erheblicher Wichtigkeit für die Gelenkpathologie. Änderungen dieses Durchtritts bei verschiedenen pathologischen Zuständen im Gelenk können sich klinisch als Ansammlung von Flüssigkeit im Gelenk zu erkennen geben. Es war daher denkbar, dass dies eins der frühzeitigsten Zeichen anormaler Zustände im Gelenk sein könnte; die vorliegende Untersuchung hatte daher u. a. den Zweck, Stützen für diese Arbeitshypothese zu finden, und ausserdem womöglich einen zuverlässigen Indikator für die funktionellen Verhältnisse der Gelenkkapsel zu finden.

Will man diese Passageverhältnisse untersuchen, so lässt sich der Transport von Stoffen aus der Gelenkhöhle am leichtesten studieren. Dieser bildete deshalb ziemlich früh den Gegenstand experimenteller Untersuchungen. *Böhm* (1868) injizierte Zinnobolösung in die Gelenkhöhle und zeigte, dass der Stoff nach 48 Stunden in dem paraartikulären Gewebe nachweisbar war. Spätere Untersuchungen (*v. Mosengeil*, 1876; *Volkmann*, *Steudener*) bestätigten diesen Befund. *v. Mosengeil*, welcher Tuscheölösung einspritzte, fand nach einigen Stunden Tuscheeteilchen in den Lymphgefässen zwischen dem Kniegelenk und den inguina-

len Lymphknoten wieder. Er stellte fest, dass Massage und Bewegungen die Aufsaugung förderten, und nahm an, dass der Transport ausschliesslich lymphogen stattfand, sowie dass der Übergang aus der Gelenkhöhle in die Lymphgefässe durch »Stomata« in der Synovialmembran geschah.

H. Braun (1894), der systematische Untersuchungen über die Aufsaugung korpuskulärer Stoffe aus den Gelenken unternahm, konnte die Stoffe kurze Zeit nach der Injektion in den regionären Lymphknoten nachweisen. Nach Brauns Untersuchungen war die Mechanik der Elimination der Partikeln aus den Gelenken eine etwas verschiedene, indem Braun annahm, dass die eingeführten Stoffe teilweise durch den gesteigerten intraartikulären Druck direkt in die Gewebsspalten hineingepresst wurden; dazu käme dann noch der Transport durch Phagocyten und polymorphkernige Leukocyten. Ein Teil des Stoffes blieb im Gelenk liegen und wurde organisiert, während ein kleiner Teil von den Synovialzellen aufgenommen wurde. Braun glaubte wahrnehmen zu können, dass kleine Kapselrisse die Aufsaugung begünstigten, ebenso gesteigerter intraartikulärer Druck.

Die Aufsaugung krystallinischer Stoffe wurde von einer Reihe von Forschern untersucht (*Cessa*, 1907; *Mayeda*, 1920; *Draganesc*, *Fischer*, 1929; *Lavietes Bourdillon* u. *Klinghoffer*, 1936; *Rhineland*, *Bennet* u. *Bauer*, 1939). Die angewandten Stoffe und Methoden der Kontrolle der Aufsaugung waren etwas verschieden, die meisten Versuche zeigen jedoch, dass diese Stoffe ziemlich schnell aus der Gelenkhöhle resorbiert werden. *Rhineland* u. *Mitt.* erhielten in diesem Sinne eine deutliche Resorptionswirkung von eingeführtem Mecholyl auf den Blutdruck nach $\frac{1}{2}$ —1 Min.

Zur Untersuchung der Aufsaugung von Stoffen mit etwas grösserem Molekül wurden insbesondere kolloide Farbstoffe verwendet (*Bywaters*, *Fischer*, *Braun*, *Tillmanns*, 1876; *Rynearson*, 1931; *Kuhns*, 1933; *Allen*, 1935). Auf welchem Wege diese Aufsaugung erfolgt, ist noch immer eine umstrittene Frage, die meisten Verfasser sind aber der Meinung, der wesentliche Teil der Drainage geschehe hämatogen, und nur ein verschwindender Teil auf lymphogenem Wege.

Untersuchungen über die Durchlässigkeit der Gelenkkapsel für kolloide Stoffe mit größeren Molekülkomplexen, so z. B. Eiweisstoffen, sind von grosser Bedeutung für die normale und pathologische Physiologie der Gelenke auf Grund des von ihnen ausgeübten kolloidosmotischen Druckes und dessen Einfluss auf die Flüssigkeitsbilanz der Gelenke. Der Durchtritt der Kolloide durch die Synovialmembran stellt einen komplexeren Mechanismus dar als derjenige der leichter diffusiblen, kleineren Moleküle. Das Vorkommen von Albumin und Globulin in der normalen Synovia deutet darauf hin, dass die Kapillaren der Synovialmembran für Eiweisse durchlässig sind, und der hohe Albumin/Globulin-Quotient, den man normalerweise findet, lässt vermuten, dass die Permeabilität für die Albumine am grössten ist, was im Einklang steht mit dem, was verschiedene Untersucher (*Drinker, Field, Wells*) für die Lymphe, für Ödem- und Ascitesflüssigkeit fanden. Die Mehrzahl der Untersucher (*Böhm, Fisher*) konnte zu dieser Gruppe gehörige Stoffe in den regionären Lymphknoten der Gelenke nachweisen, und *Bauer und Mitarbeiter* schliessen aus ihren Untersuchungen an Hunden, bei denen der Ductus thoracicus kannuliert war, dass die Aufsaugung der Proteine ausschliesslich auf dem Wege über die Lymphbahnen geschehe.

Die Eliminierung grober Partikeln aus den Gelenken wurde ausser von den obengenannten noch von einer Reihe anderer Forscher studiert (*Key, 1926; Kroh, Kuhns, Mayeda, Ryneerson, Sigurdson, 1930; Seliger, 1926*). Die von diesen erhobenen Befunde stimmen im grossen ganzen mit den Ergebnissen von *Braun* überein. Bezüglich des Wegtransports der Partikeln wird von einzelnen (z. B. *Key*) die Wirksamkeit der Phagocyten betont und ein direkter Übergang in die Lymphgefässe bestritten.

Die Aufsaugung von Erythrocyten spielt eine erhebliche praktische Rolle bei der Erklärung der Resorption grösserer Hämathosen. *Riedel* fand, dass in die Gelenke eingespritztes Blut nicht koagulierte, und konnte nach 24 Stunden Blutkörperchen in den regionären Lymphknoten nachweisen. Untersuchungen von *Seeliger* zeigten jedoch, dass Anzeichen einer Koagulation bereits $\frac{1}{2}$ Stunde nach der intraartikulären Injektion von

Blut nachweisbar sind. In dieselbe Richtung weisen Untersuchungen von *Israel* (1918), welcher zeigte, dass flüssiges Blut weit schneller resorbiert wird als geronnenes. Dies deckt sich mit einer von *Pagenstecher* gemachten Beobachtung, dass die Aufsaugung von Blut durch Zusatz von Synovia, die gerinnungshemmend wirkt, beschleunigt werde.

Über die Aufsaugung von Mikroben und deren Toxinen aus den Gelenken liegen verhältnismässig spärliche Untersuchungen vor. *Rost* spritzte Staphylokokkentoxine ein und fand keinen Unterschied des Resorptionsvermögens zwischen normalen und entzündeten Gelenken. *Pawlowsky* beobachtete, dass die Streuung von Mikroben im Organismus nach Injektion derselben in die Gelenkhöhle ausblieb, wenn in dem betreffenden Gelenk von vornherein ein entzündlicher Prozess vorlag. *Noetzel* injizierte *Pyocyaneus* und konnte angeblich nach 5 Minuten die Mikrobe in den regionären Lymphknoten feststellen.

Hinsichtlich der absorptiven Wirkung der Gelenke, insbesondere des Kniegelenks, im Vergleich zu anderen Geweben des Körpers machten sich verschiedene Anschauungen geltend. Einige Verfasser (*Braun*, v. *Volkmann*, *Jaffe*, *Kroh*) nehmen an, dass sie gering sei, während andere (*Hildebrand*, *Noetzel*) der Ansicht sind, sie sei verhältnismässig bedeutend. Schliesslich wird von anderer Seite (*Müller* u. *Lauber*, *Rost*) der Standpunkt vertreten, die Aufsaugung aus den Gelenken unterscheide sich in quantitativer Hinsicht nicht wesentlich von der Aufsaugung bei anderen parenteralen Applikationsweisen.

II. UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE NORMALE GRÖSSE DER AUFS AUGUNG AUS KANINCHENGEL ENKEN

1. Methodik.

Zu diesen Untersuchungen wurden als Absorbenda sowohl leicht diffundible wie kolloide und korpuskuläre Stoffe verwendet. Die Prinzipien, nach welchen die Kontrolle der Aufsaugung vorgenommen wurde, wechselten natürlich mit der Natur des Stoffes. Als leicht diffundible Stoffe wurden gebraucht Perabro-

dil und Indigokarmin in 4%iger Lösung. Als Vertreter der kolloiden Stoffe kamen Trypanblau in 5%iger Lösung sowie Thorotrast zur Anwendung. Schliesslich wurden als gröbere Partikeln Tusche und Hydrokollag in Verdünnung mit Wasser verwendet. Die eingespritzte Menge betrug bei sämtlichen Stoffen 1 ml. Bei der Injektion von so kleinen Mengen kommt es zu keiner nennenswerten Druckänderung im Gelenk, die möglicherweise auf die Aufsaugung hätte einwirken können. Wenn im voraus ein Exsudat im Gelenk vorlag, wurde eine entsprechende Menge des Ergusses abgezapft. Bezüglich des chemischen Charakters der verwendeten Stoffe sei auf eine frühere Arbeit des Verfassers verwiesen (*Efskind*, 1940).

Zum Studium der Aufsaugung der kristallinen und feinkolloiden Stoffe sind von anderen Verfassern verschiedene Methoden verwendet worden. So wurde das Auftreten der injizierten Stoffe im Harn oder Speichel bestimmt (*Demel, Cecca, Barta*). Die Zuverlässigkeit dieser Methoden wurden von mir in einer früheren Arbeit diskutiert.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde zur Beurteilung der Aufsaugungsverhältnisse bei Anwendung von Perabrodil die Röntgenkontrolle des Kniegelenks verwendet, in verschiedenen Zeitabständen nach der intraartikulären Injektion des Stoffes. Bei den Farbstoffen wurde deren Konzentration im Blut in regelmässigen Zeitabständen nach der Einspritzung bestimmt; ausserdem wurden zu verschiedenen Zeiten Proben der Gelenkflüssigkeit entnommen, um festzustellen, ob zwischen der Farbstoffkonzentration in Gelenk und Blut Gleichgewicht eintrat. Die Aufsaugung des Thorotrast wurde verfolgt mittels Röntgenkontrolle der Gelenke und der für deren lymphogene Drainagewege regionären Lymphknoten. Bei Verwendung von kolloiden Stoffen wurden ausserdem histologische Untersuchungen der Gelenkkapsel und der Lymphwege vorgenommen.

Die Drainage der korpuskulären Stoffe wurde kontrolliert durch histologische Untersuchung des Gelenks, sowie seiner Lymphgefässe und tributären Lymphknoten. Daneben wurden die dem retikuloendothelialen System (R. E. S.) angehörigen Organe untersucht, in denen diese Stoffe nach ihrem Übertritt

in die Blutbahn zur Ablagerung kommen. Dies betrifft besonders die Leber und Milz.

Zur Einspritzung der verwendeten Lösungen wurde eine speziell konstruierte, feine Kanüle verwendet, um ein Eindringen der Lösungen in die Weichteile zu verhindern, was zu Fehlerquellen Anlass geben könnte. Solch ein Eindringen in die Weichteile in nennenswertem Ausmasse konnte nicht nachgewiesen werden. Die angewandten Kaninchen waren von annähernd gleicher Grösse und Gewicht. Die Dosierung war daher bei allen die gleiche; Unterschiede in der Grösse der Gelenkhöhlen und der Masse der einzelnen Tiere konnten keine wesentliche Fehlerquelle darstellen. Bei sämtlichen Tieren wurden lediglich die Kniegelenke verwendet.

2. Die *Aufsaugung im Kniegelenk unter normalen Verhältnissen.*

a. Leicht diffundible Stoffe.

Wird 1 ml Perabrodil intraartikulär eingespritzt, fehlt ein Kontrastschatten völlig nach $\frac{1}{2}$ Stunde. Um sicher zu gehen, habe ich indessen als Grenzwert der normalen Aufsaugung $\frac{3}{4}$ Stunden gesetzt, und betrachte alle darüber liegenden Werte als entschieden pathologisch. Untersucht man die Gelenkflüssigkeit zu diesem Zeitpunkt, findet man, dass sie deutlich jodhaltig ist als Zeichen dafür, dass noch Spuren des Stoffes vorhanden sind. Bei meinen Untersuchungen an diesen Kaninchen fand ich keine sicheren Anhaltspunkte dafür, dass das Kniegelenk mit Sehnencheiden im Unterschenkel kommuniziert, wie von *Riedel* angegeben wurde.

Bei Verwendung von Indigokarmin findet man nach intraartikulärer Injektion, dass die Blutkonzentration während der ersten Minuten ziemlich steil ansteigt und ihren Höchstwert nach 15—20 Minuten erreicht. Dieser liegt meist in der Nähe von 0.030—0.040 mg je ml Plasma (Abb. I,3). Danach nimmt die Konzentration im Blut gleichmässig ab, so dass man nach $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden keine nachweisbaren Mengen im Blut mehr vorfindet. Bei der Kontrolle des Inhalts der Gelenkhöhle findet man 1

Stunde nach der Einspritzung einen kleinen Rest; die Farbstoffkonzentration ist hier höher als im Blut. Nach 2 Stunden ist dagegen die Aufsaugung des Stoffes vollständig.

Die rasche und vollständige Ausscheidung des Indigokarmins aus dem Körper im Laufe so kurzer Zeit macht es möglich, dass

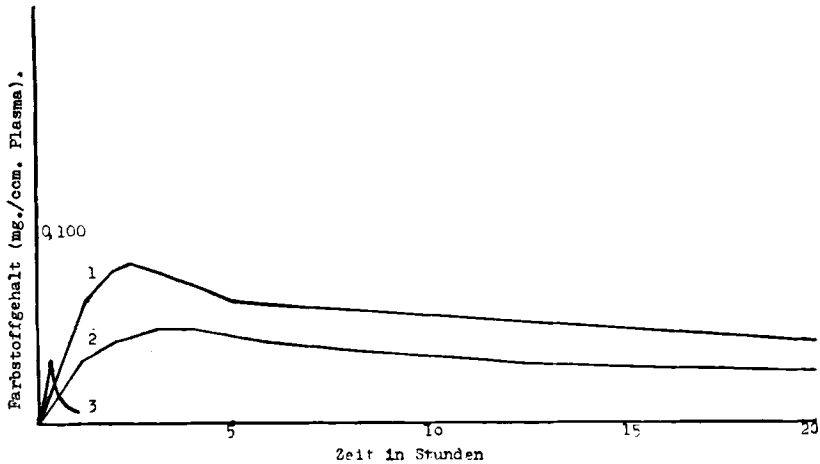


Abb. I.

Farbstoffkonzentration im Blute bei normalen Kontrolltieren nach intra-artikulärer (1) und subkutaner (2) Injektion von Trypanblau, und nach intraartikulärer Injektion von Indigokarmin (3).

man noch am gleichen Versuchstage das andere Kniegelenk zu einem Kontrollversuch verwenden kann. Ebenso kann man in verhältnismässig kurzen Zeitabständen in den gleichen Gelenken an demselben Tier Absorptionsversuche anstellen, und so in einer Versuchsreihe Schwankungen der Aufsaugungsverhältnisse verfolgen, etwas, was sich bei den kolloiden Farbstoffen nicht demonstrieren lässt, weil diese längere Zeit im Körper abgelagert werden.

b. Kolloide Stoffe.

Nach Einführung der angegebenen Menge Trypanblau findet man eine verhältnismässig langsame Steigerung des Farbstoffspiegels im Blut. Im Laufe von 4—5 Stunden erreicht dieser

seinen höchsten Wert, der zwischen 0.070 und 0.090 mg je ml Plasma liegt (Abb. I,1). Die Farbstoffkurve fällt dann sehr langsam ab, so dass man nach 24 Stunden ziemlich konstant Werte von 0.030—0.040 mg/ml findet. Man sieht indessen noch nach mehreren Wochen Spuren des Farbstoffs im Blut, wodurch die langsame Ausscheidung aus dem Körper angezeigt wird. Die Tiere zeigen daher noch mehrere Monate nach der Injektion Blaufärbung, die am längsten örtlich in der Umgebung des injizierten Gelenks nachweisbar ist.

Das verwandte Thorotrast ist mehr grobkolloidal als das Trypanblau. Nach seiner Einführung in die Gelenke findet man bei der histologischen Untersuchung, dass Partikelaggregate in nennenswerter Menge im Cytoplasma der Synovialzellen erst gegen Ende der ersten 24 Stunden auftreten. Man kann jedoch, besonders im Dunkelfeld, intrazelluläre Stoffablagerung schon etwas früher beobachten. Im subsynovialen Gewebe wird das Thorotrast etwa zur gleichen Zeit angetroffen. Es liegt hier extracellulär, in geringerem Ausmasse in lokalen Phagocyten abgelagert, während eine erhebliche Phagocytose erst am 2. Tag beobachtet wird. Gleichzeitig mit dem Einsetzen der Phagocytose in voller Stärke bemerkt man eine Anhäufung des Stoffs in den subsynovialen Lymphgefässen; in der Regel liegt hier das Thorotrast intrazellulär. In den Lymphknoten um die Iliacalgefässe herum findet man den Stoff am Ende des ersten und zu Beginn des 2. Tages, doch lässt sich dies röntgenologisch erst nach 3—4 Tagen feststellen. In den übrigen Organen des R. E. S. findet 2—3 Tage nach der Injektion eine deutliche Stoffablagerung statt, am konstantesten in den Kupffer'schen Zellen der Leber.

In der Gelenkhöhle, in der Synovialis und im subsynovialen Gewebe findet man den Stoff sowohl röntgenologisch wie histologisch nachweisbar in grossen Mengen während des ganzen von diesen Untersuchungen umfassten Zeitraums. Dies ist ein Beweis für die langsame Eliminierung des Stoffs, was ihn in absorptionsmässiger Hinsicht mehr den Stoffen der dritten Stoffgruppe an die Seite stellt, die zu diesen Versuchen verwendet wurden.

c. Korpuskuläre Stoffe.

Die Aufsaugungsverhältnisse der angewandten Stoffe, Tusche und Hydrokollag, zeigen ein einheitliches Bild. Nach der intra-artikulären Einführung werden nach 6—8 Stunden Stoffpartikeln im Cytoplasma der Synovialzellen gefunden. Ungefähr zu gleicher Zeit, jedoch gewöhnlich etwas später, werden wesentliche Mengen im subsynovialen Gewebe angetroffen. In den lokalen Lymphgefässen sind noch keine Partikeln zu sehen. Hier werden sie erst gegen Ende des ersten Tages deutlich. Im subsynovialen Gewebe sind die Partikeln zum wesentlichen Teil freiliegend, während sie in den Lymphgefässen zu diesem frühesten Zeitpunkt in Makrophagen liegend angetroffen werden. Dies deutet darauf hin, dass bei den ersten Transport der Partikeln aus dem Gewebe in die Lymphbahnen Phagocyten eine wichtige Rolle spielen. Im späteren Verlauf der Aufsaugung lässt sich dieses Verhalten schwerer kontrollieren, denn die Stoffmengen sind dann gross, und viele der partikelhaltigen Zellen sind zerfallen, so dass der Stoff frei im Lymphgefäss zu liegen scheint.

Falls die Injektion der Stoffe unkompliziert verlief, d. h. wenn man davon ausgehen konnte, dass eine Leckage durch die Einstichöffnung in das subsynoviale Gewebe hinein nicht stattgefunden hatte, findet man zu Beginn des 2. Tages abgelagerte Partikeln in den regionären Lymphknoten. Mehrere Untersucher geben an, bereits wenige Minuten nach der Injektion in den Lymphknoten Partikeln nachgewiesen zu haben. Diese Beobachtung dürfte wahrscheinlich auf einer direkten Leckage beruhen, zumal die Partikeln in den inguinalen Lymphknoten aufgefunden wurden, die beim Kaninchen nicht die Lymphe aus dem Kniegelenk kontrollieren, sondern aus dem suprafaszialen Gewebe.

Das Auftreten der eingespritzten Stoffe im R. E. S., abgesehen von den örtlichen Lymphknoten, ist eine so unzuverlässige Kontrolle der Aufsaugung, dass ihr nur untergeordnete Bedeutung zugeschrieben werden darf, wenigstens in den Fällen, wo bei der Untersuchung kein abgelagerter Stoff gefunden wurde. Regelmässig findet man nach 2—3 Tagen und in grösserer Menge gegen Ende der 1. Woche Partikeln in den Kupffer'schen

Zellen. Beträchtliche Mengen des injizierten Stoffes bleiben, ähnlich wie das Thorotrast, während der gesamten Versuchszeit im Gelenk liegen, wo sie schliesslich organisiert werden können. Weder hinsichtlich des Thorotrasts noch der korpuskulären Stoffe lieferten diese Untersuchungen Anhaltspunkte dafür, dass ein hämatogener Transports aus dem Gelenk stattfindet.

3. *Die Aufsaugungsverhältnisse nach Arthrotomie.*

Zu dieser Versuchsreihe wurden 32 Kaninchen verwendet. Die Arthrotomie wurde ausgeführt als Sagittalschnitt an der Medialseite der Patella. Bei 6 Tieren wurde gleichzeitig der mediale Meniskus entfernt. Synovialis und fibröse Kapsel wurden sorgfältig vernäht, um ein Heraussickern der injizierten Stoffe in das paraartikuläre Gewebe zu verhindern. Die Suffizienz der Naht liess sich mit Hilfe der injizierten Röntgenkontrastmitteln leicht kontrollieren. Bei 5 Tieren wurde absichtlich die Naht der Synovialis unterlassen, um die Wirkung des Defekts auf das Resorptionsvermögen des Gelenks studieren zu können. Die Injektion wurde vorgenommen am 1.—23. Tage nach der Arthrotomie.

a. *Leicht diffundible Stoffe.*

Bei diesen findet man regelmässig eine leichte Verminderung der Aufsaugung, die am deutlichsten am Tage nach dem Eingriff in Erscheinung tritt, aber bis zum 4.—5. Tage bestehen bleibt. Nach 2 Stunden kann man noch Kontrast im Gelenk finden, sowie einen Rest von Indigokarmin nach 3—4 Stunden, und die Farbstoffkonzentration im Blut liegt etwas niedriger (Abb. II,2), beurteilt nach dem Maximalwert derselben. Die Gelenke, die nach dem Eingriff ein deutliches Exsudat zeigen, weisen in bezug auf die Drainage dieser Stoffe im Vergleich zu dem übrigen Material keinen sicheren Unterschied in der Reaktion auf, weder hinsichtlich des Grades noch der Dauer derselben. Dass der operative Eingriff an sich durch generelle Veränderungen die genannte Herabsetzung bewirken sollte, ist wenig wahrscheinlich, zumal die Kontrollinjektion des nicht-operierten Gelenks bei arthrotomierten Tieren niemals eine Veränderung

des Aufsaugungsvermögens aufweist. Bei den Kontrastmitteln war ausserdem die Injektion jeweils doppelseitig, wobei das nicht-operierte Gelenk als Kontrolle diente.

b. Kolloide Stoffe.

Übereinstimmend mit der vorhergehenden Gruppe findet man auch hier ein vermindertes Aufsaugungsvermögen, am stärksten ausgeprägt am Tage nach der Arthrotomie; dann nimmt es lang-

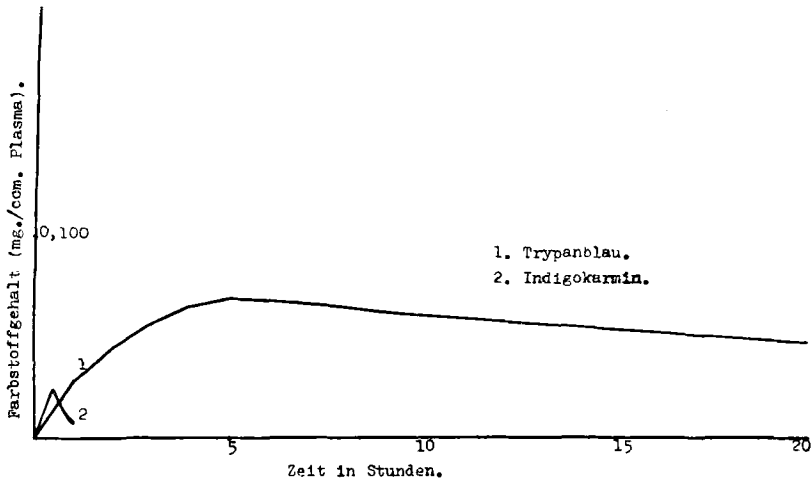


Abb. II.

Farbstoffkonzentration im Blute bei Tieren nach Arthrotomie.

sam wieder zu, bis am 10.—14. Tage nach dem Eingriff normale Werte erreicht werden. Man findet jedoch diese Herabsetzung deutlicher ausgesprochen als bei der vorhergehenden Stoffgruppe.

Der Trypanblauspiegel im Blut ist dadurch charakterisiert, dass der aufsteigende Kurvenast weniger steil verläuft, der Höchstwert daher später als gewöhnlich erreicht wird; ebenso liegt dieser Höchstwert auf einem niedrigeren Niveau als bei den normalen Kontrollen (Abb. II,1). Bei der histologischen Untersuchung der regionären Lymphknoten beobachtet man, dass diese etwas verspätet makroskopische Blaufärbung zeigen, während die erste körnige Ablagerung in den einzelnen phago-

zytären Zellen nicht wesentlich langsamer erfolgt als gewöhnlich, aber etwas weniger intensiv ist. Dieses Verhalten zusammen mit dem Umstand, dass die Ductus thoracicus-Lymphe eine niedrigere Farbstoffkonzentration aufweist, deutet darauf hin, dass die lymphogene Drainage in nicht geringem Ausmasse affiziert ist. Dass dies auf einer Blockierung der grösseren ableitenden Lymphwege oder Lymphknoten beruhen sollte, bedingt durch die Aufsaugung von Zersetzungsproduktion und Blut nach der Arthrotomie, dafür liefert mein Material keine entscheidende Stütze. Die regionären Lymphknoten zeigen nämlich eine bescheidene Ablagerung von fremder Substanz, verglichen mit den Mengen, die erfahrungsgemäss zu einer derartigen Blockierung notwendig sind. Die Ursachen der veränderten Aufsaugung dürften daher in Veränderungen der Synovialmembran selbst oder des subsynovialen Gefässnetzen zu suchen sein.

Die Versuche mit Thorotrast zeigen ebenfalls in demselben Zeitraum eine deutliche Verzögerung der Aufsaugung. Das Auftreten des Stoffs in den Synovialzellen und im subsynovialen Gewebe scheint nicht in nachweisbarem Ausmasse beeinflusst zu sein, ebensowenig die Phagocytose des Stoffes. Die örtliche Ablagerung des Stoffs in der Synovialis und dem angrenzenden Gewebe ist demnach im grossen und ganzen intakt. Das Auftreten des Stoffs in den regionären Lymphknoten dagegen ist deutlich verzögert, was daher in Verbindung zu setzen sein dürfte mit den geänderten anatomischen und funktionellen Verhältnissen im subsynovialen Lymphapparat in der Zeit unmittelbar nach der Arthrotomie.

c. Korpuskuläre Stoffe.

Diese Stoffe zeigen, wie oben erwähnt, normalerweise einen langsamen Transport aus dem Gelenk in die ableitenden Drainagewege, wenn es auch frühzeitig zu einer reichlichen lokalen Ablagerung kommt. Eine moderate Verzögerung der Aufsaugung wird sich daher nur schwer konstatieren lassen; sie wird nur in einem grossen Versuchsmaterial demonstrierbar sein. In der vorliegenden Versuchsreihe zeigte indessen die Mehrzahl ein verspätetes Auftreten der Partikeln in den regionären

Lymphknoten, und auch die Menge des abgelagerten Stoffs war längere Zeit spärlich. In den Organen des R. E. S. findet man Partikeln ungefähr zu gleichen Zeit, als sie in den regionären Lymphknoten erscheinen. Dies deutet darauf hin, dass die Verteilung des Stoffs auf dieser Etappe nicht verzögert ist.

Dass nicht alle Tiere dieser Serie das gleiche Verhalten zeigen, dürfte, wie bereits erwähnt, dadurch bedingt sein, dass es sich um eine verhältnismässig grobe Funktionsprobe handelt. Ferner kann man nicht mit Bestimmtheit die Möglichkeit von der Hand weisen, dass einzelne Partikeln direkt in die Lymphgefässe gelangen können, die durch die Arthrotomie in der Synovialis offen stehen, obgleich eine Leakage grösseren Umfangs nicht nachweisbar war. Diese Möglichkeit ist umso grösser, als es ziemlich lange dauert, bis die Lymphgefässe in einer Wunde sich schliessen, jedenfalls erheblich länger als die Blutgefässe.

Ein hämatogener Transport der verwendeten Stoffe mit dadurch bedingtem auffallend schnellem Auftreten der Stoffe in dem Ablagerungsapparat des Bluts, wurde bei diesen Versuchen nicht wahrgenommen. — Die lokale Ablagerung der Stoffe in der Synovialis und im subsynovialen Gewebe tritt in den meisten Fällen zu normaler Zeit nach der Injektion ein, obgleich das fibrinreiche Exsudat, dass sich an der Innenfläche der Gelenkkapsel absetzt, bis zu einem gewissen Grade die Durchlässigkeit der Synovialmembran zu beeinträchtigen scheint. Auch das Ablagerungsvermögen der lokalen Phagocyten für die Partikeln scheint nicht vermindert zu sein, wenn auch in den gleichen Zellen eine reichliche Ablagerung aufgesaugter organischer Stoffe aus dem Gelenk nach der Operation wahrnehmen kann.

Die verzögerte Resorption lässt sich mit annähernder Sicherheit nur in den ersten Tagen nach der Arthrotomie mit der angewandten histologischen Methode nachweisen.

In der Versuchsreihe, in der eine Naht der Synovialis nicht vorgenommen wurde, findet man nach Perabrodilinjektion während der unmittelbar auf die Arthrotomie folgenden Tage, dass eine nicht unerhebliche Menge Kontrast in das paraartikuläre Gewebe diffundiert (Abb. III). Dieser Kontrastschatten

bleibt über die Zeit hinaus bestehen, wo Kontrast in den gewöhnlichen Arthrotomieserien nachweisbar war, so dass, obgleich das Gelenk in diesen Fällen möglicherweise etwas früher kontrastleer wird, die Gesamtaufsaugung längere Zeit beansprucht als gewöhnlich. Bei diesen Versuchen trat aber gewöhnlich ein grösseres postoperatives Hämatom auf als bei der üb-



Abb. III.

1. Diffusion von Perabrodil in das paraartikuläre Gewebe nach Arthrotomie ohne Nath der Synovialmembran.
2. Normales Kontrollgelenk.

lichen Arthrotomie, was möglicherweise einen die Aufsaugung hemmenden Faktor darstellt, wenigstens soweit es sich um gröbere Partikeln handelt.

Das gleiche Verhalten kommt deutlich zur Geltung im Farbstoffspiegel im Blut bei Verwendung von Indigokarmin, und noch ausgesprochener beim Trypanblau. Der Farbstoffspiegel ist in dieser Versuchsreihe niedriger als bei der gewöhnlichen Arthrotomie, obgleich sich das Gelenk in der üblichen Zeit zu leeren scheint. Die erhaltene Kurve erinnert ziemlich stark an die, welche man bei subkutaner Injektion der Stoffe erhält (Abb.

I,2), was darauf hindeutet, dass ein Kniegelenk, das moderate pathologische Veränderungen frischen Datums aufweist, trotzdem eine grössere aufsaugende Wirkung besitzt als Bindegewebe. Beim Thorotrast und den korpuskulären Stoffen tritt dies weniger deutlich in Erscheinung und lässt sich weniger leicht nachweisen, weil die Drainagemechanik infolge des Austritts von Stoff in das Bindegewebe von der Norm abweicht und ausserdem die Drainagewege komplizierter werden. Auch bei dieser Serie wurde ein Übertritt von Partikeln in die Blutbahn nicht beobachtet, obgleich mit dem Vorhandensein offenstehender Kapillaren in der Synovialis gerechnet werden muss. Ein direkter Übertritt des injizierten Stoffs in offenstehende Lymphgefässe ist wahrscheinlich in einem Fall, wo $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Injektion Partikeln in den tiefen lumbalen Lymphknoten nachgewiesen wurden.

In den Fällen, wo die Arthrotomie mit einer Meniskusexstirpation kombiniert wurde, findet man in grossen Zügen das gleiche Bild der Aufsaugungsverhältnisse wie bei der unkomplizierten Arthrotomie. Die Verzögerung ist jedoch möglicherweise etwas stärker ausgeprägt und von etwas längerer Dauer. Bei diesen Tieren erhält man nach dem Eingriff einen Zeitabschnitt, in dem die Aufsaugungsverhältnisse normal sind. Die Tiere bieten indessen in der Regel nach einiger Zeit Zeichen einer Arthrose mit entsprechenden Kapselveränderungen dar, die eine Verminderung der Resorption permanenter Art bedingen.

Bei den Tieren, bei denen der Eingriff von einem auffallend grossen postoperativen Erguss begleitet war, hätte man von vornherein ein gesteigertes Aufsaugungsvermögen im Gelenk erwarten sollen zu der Zeit, wo das Exsudat im Abnehmen begriffen war. Das vorliegende Material gibt keine Anhaltspunkte für solch ein Verhalten, denn auch zu diesem Zeitpunkt wurden in der Regel ein vermindertes Resorptionsvermögen, seltener normale Verhältnisse gefunden. Dies spricht dafür, dass die Pathogenese des Gelenkergusses unter diesen Bedingungen nicht auf der Grundlage eines reinen Absorptionsvorgangs erklärt werden kann, sondern auf einer mehr komplexen Grundlage ruht, wobei mehrere Faktoren hineinspielen (vgl. unten).

4. Die Aufsaugungsverhältnisse bei bakterieller Entzündung.

Zu diesen Versuchen wurden 24 Kaninchen verwendet, denen 1 ml Aufschwemmung einer Staphylokokkenkultur intra-artikulär eingespritzt wurde. Dies rief bei sämtlichen Tieren als augenblickliche Reaktion von seiten des Gelenks eine suppurative Entzündung hervor. Die Entzündungssymptome nahmen bis zum 3.—4. Tag zu, klangen dann aber allmählich ab, waren jedoch klinisch nachweisbar bis zu zwei Wochen nach der Injektion und histologisch feststellbar bis zu zwei Monaten nach dieser. Keins der Tiere starb im Anschluss an das Gelenkleiden; ebenso wenig kam es in irgendeinem Falle zur Bildung von Fisteln, welche die physiopathologische Untersuchung kompliziert hätten. Die Tiere wurden untersucht 1—34 Tage nach der Mikrobeneinjektion, und ein wesentlicher Teil von ihnen wurde auch histologisch untersucht.

a. Leicht diffundible Stoffe.

Eine Untersuchung der Aufsaugung von Perabrodil bei diesen Tieren zeigt, dass diese schon unmittelbar nach der Injektion der Mikroben vermindert ist. Diese Verminderung wird mit zunehmender Entzündung ausgeprägter und erreicht ihr Maximum zu einer Zeit, wo auch die klinischen Entzündungssymptome am ausgeprägtesten sind, also am 2.—3. Tage. Man findet dann 8 Stunden nach der Injektion einen deutlichen Rest im Gelenk als Zeichen der schweren Penetrationsstörung sogar bei diesem leicht diffundiblen Stoffe. Bei vielen dieser Tiere lag ein verhältnismässig grosses Exsudat im Gelenk vor, von dem vor der Injektion 0.5—1 ml abgelassen wurden.

Mit der Zeit nähern sich die funktionellen Verhältnisse wieder der Norm, und am Ende der 2. Woche findet man in der Regel keine Retention des Stoffes mehr, die die Norm übersteigt. Diese Besserung tritt ein zu einem Zeitpunkt, wo der entzündliche Prozess in der Kapsel noch nicht zur Ruhe gekommen ist; dem man findet, obschon die Veränderungen an den Blutgefässen grösstenteils geschwunden sind, in den Lymphgefässen noch immer ziemlich ausgedehnte thrombotische Ablagerungen, und

auch die regionalen Lymphknoten zeigen immer noch eine deutliche Reaktion.

Diese Beobachtung weist in dieselbe Richtung wie meine früheren Versuche, dass nämlich die Drainage der leicht diffundiblen Stoffe aus der Gelenkhöhle in wesentlichem Ausmasse den Blutgefässen zugeschrieben werden muss, sowie, dass die Permeabilitätsverhältnisse der Synovialis bei diesen Stoffen eine

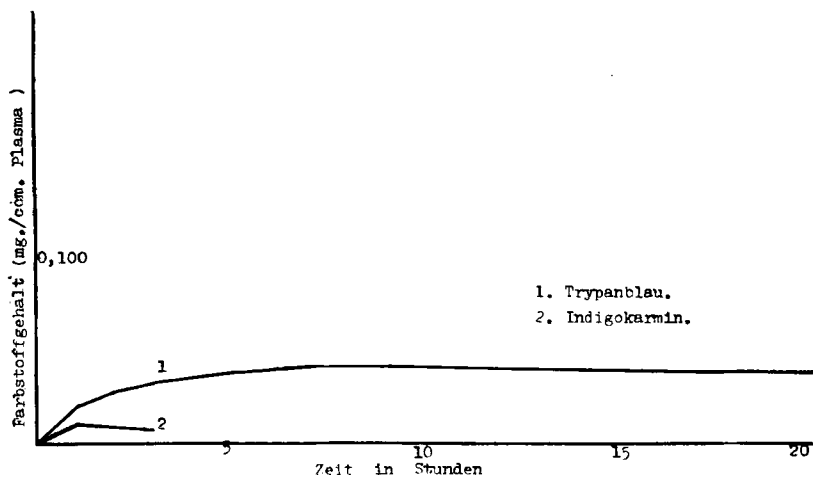


Abb. IV.

Farbstoffkonzentration im Blute bei Tieren mit Gelenkempyem.

untergeordnetere Rolle spielen, ebenso der Zustand der Lymphgefässe.

Beim Indigokarmin findet man in allen wesentlichen Zügen dieselben Veränderungen der Aufsaugungsverhältnisse. Der Höchstwert der Farbstoffkonzentration im Blut liegt niedrig und wird verhältnismässig spät erreicht, besonders zur Zeit der schwersten lokalen Veränderungen (Abb. IV,2). Auch bei diesem Stoff lässt sich in keiner Phase der Entzündung eine Steigerung des Resorptionsvermögens nachweisen. Dies steht im Widerspruch zu Beobachtungen von *Rhineland* und Mitarbeitern (1939) bei der Aufsaugung des kristallinen Stoffs Mecholy, die bei sowohl milden wie schweren Reizzuständen angeblich gesteigert sein soll. Auch *Rostock* glaubte für Jodverbindungen eine

verhältnismässig rasche Aufsaugung bei Gelenkempyem feststellen zu können, ein Verhalten, das *Haebler* durch die Annahme einer Kapillardilatation bei diesen Zuständen zu erklären versuchte. Es sei indessen bemerkt, dass eine Kapillardilatation, nicht, jedenfalls nicht über gewisse Grenzen hinaus, von einer Steigerung des Aufsaugungsvermögens und auch nicht des Transsudationsvermögens begleitet ist.

Meine Indigokarminversuche zeigen auch, dass bei Verwendung dieses Stoffes die normalen Resorptionsverhältnisse nach Ablauf von zwei Wochen wiederhergestellt sind. Die Ausscheidung des Stoffes durch die Nieren fand bei sämtlichen Tieren in normaler Weise statt; andere generelle Veränderungen im Körper, die als Ursache der verminderten Aufsaugung hätten in Betracht kommen können, konnten ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

b. Kolloide Stoffe.

Bei den Versuchen mit Trypanblau findet man auch bei diesem Farbstoff unmittelbar nach der Injektion der Mikroben niedrigere Werte der Farbstoffkonzentration im Blut. Die flachste Kurve erhält man am 4.—5. Tag. Zu diesem Zeitpunkt findet man eine Blutkurve, die ihr Maximum nach 8—10 Stunden erreicht und in keinem Fall 0.040 mg/ccm überschreitet. Die Kurven weisen einen so flach verlaufenden absteigenden Ast auf, dass sie nach 24 Stunden einen nur unbedeutend niedrigeren Wert erreichen (Abb. IV,1). Bei der Untersuchung der regionären Lymphknoten beobachtet man, dass die Blaufärbung in Form einer leichten diffusen makroskopische Färbung der Lymphknoten später als gewöhnlich auftritt. Dagegen ist das erste Auftreten intrazellulärer Granula in ihren Phagocyten nicht wesentlich verzögert, aber weniger massiv. Durch Untersuchung der Gelenkflüssigkeit stellt man fest, dass bezüglich der Farbstoffkonzentration erst nach Ablauf der ersten 24 Stunden zwischen dieser und dem Blut ein gewisses dynamisches Gleichgewicht eintritt. In einzelnen Fällen wurde ausserdem durch Serienpunktion der *vasae femorales* auf der injizierten Seite gefunden, dass der Unterschied der Farbstoffkonzentration zwischen Ar-

terie und Vene nicht um soviel geringer ist als bei den normalen Kontrollen, dass dem irgendeine Bedeutung beigemessen werden könnte. Dies könnte dafür sprechen, dass die Aufsaugung des Stoffs über die Blutbahn nicht nennenswert herabgesetzt ist, jedenfalls nicht in so hohem Masse, dass dadurch das verminderte Drainagevermögen des Gelenks erklärt werden könnte.

Dieses Verhalten weist darauf hin, dass die Erklärung der verminderten Aufsaugung dieses Stoffes in lokalen Veränderungen ausserhalb der Blutgefässe zu suchen ist; in Betracht kommen da in erster Linie die Synovialmembran und die sub-synovialen Lymphgefässe. Letztere Annahme findet ihre Stütze in den histologischen Untersuchungen, welche in den Lymphgefässen bei bestehender Kapselphlegmone bedeutende Veränderungen nachweisen konnten.

Die Verminderung der Absorption von Trypanblau bleibt während des weiteren Verlaufs des Entzündungsprozesses ziemlich lange bestehen, jedoch nimmt ihre Stärke ab. So kann man Ende des ersten Monats eine Verminderung der Aufsaugung wahrnehmen, während nun die grössten histologischen Zeichen der Gelenkreaktion verschwunden sind. Dies zeigt bei der Gelenkkapsel das, was ich früher für das Peritoneum dartun konnte, nämlich dass die funktionellen Verhältnisse für das Vorliegen pathologischer Zustände einen weit feineren Indikator darstellen, als es die anatomischen Verhältnisse sind.

Bei einigen Tieren dieser Versuchsreihe wurde die Farbstoffkonzentration in den Hauptlymphbahnen im unteren Abdomen bestimmt nach Unterbindung der Lymphbahnen der gesunden Seite. Diese quantitative Bestimmung wurde vorgenommen durch Aufsaugen der Lymphe in Kapillarröhren und Vergleich der Farbstärke mit Standardlösungen in Röhren von gleicher Dimension. Das Ergebnis dieser Untersuchungen, die zur Zeit der maximalen Veränderungen vorgenommen wurden, war, dass in sämtlichen Fällen eine deutlich verminderte Konzentration nachgewiesen werden konnte.

Die Einspritzung von Thorotrast mit nachfolgender Kontrolle des Erscheinens des Stoffes in den regionären Lymphknoten zeigte, dass seine Eliminierung aus der Gelenkhöhle deut-

lich verzögert war. Diese Verlangsamung ist so ausgesprochen, dass sie während der ersten Woche nach der Injektion einem ganz regelmässigen Befund darstellt. Die örtliche Ablagerung des Stoffes im subsynovialen Gewebe ist nicht wesentlich beeinflusst, während die Synovialzellen auf der anderen Seite weniger Thorotrast enthalten als gewöhnlich. Verhältnismässig früh findet man dagegen Thorotrastkörnchen sowohl in den Synovialzellen wie in den subsynovialen Makrophagen. Dies spricht dafür, dass es auch bei diesem Stoff nicht der Übertritt in das subsynoviale Gewebe ist, der eine wesentliche Veränderung erfährt, sondern die nächste Etappe, die Beförderung in die Lymphknoten.

Diese Verzögerung macht sich mit der Zeit weniger bemerkbar und kann in der 3. Woche nach der Injektion nicht mehr mit Sicherheit festgestellt werden; man darf aber, da die Untersuchungsmethode nur eine grobe Kontrolle zulässt, kaum daraus schliessen, dass die Aufsaugungsverhältnisse unmittelbar nachher normale seien.

Über Untersuchungen über die Aufsaugung kolloider Stoffe bei Pyarthros findet man nur spärliche Angaben im Schrifttum. *Rost*, der Staphylokokkentoxine verwendete, fand keinen Unterschied gegenüber der Absorption normaler Gelenke und schliesst aus seinen Untersuchungen, dass das Krankheitsbild der suppurativen Arthritis der Menge der produzierten Toxine parallel verlaufe und unabhängig sei von eventuellen Änderungen des Aufsaugungsvermögens der Synovialmembran.

c. K o r p u s k u l ä r e S t o f f e.

Da Thorotrast auf Grund seiner Molekülgrösse einen Übergang bildet zwischen kolloiden Stoffen und partikulären Aufschwemmungen, wird letztere Gruppe in ihren Aufsaugungsverhältnissen auch bei Entzündungen im Gelenk grosse Ähnlichkeit zeigen mit Thorotrast, jedoch mit einigen Abweichungen, die durch die Teilengrösse bedingt sind. Sowohl Tusche wie Hydrokollag erscheinen nach Einführung in das Gelenk deutlich verspätet im subsynovialen Gewebe. Diese verlängerte Penetrationszeit der Synovialmembran beruht wohl neben zellularen Ver-

änderungen auch darauf, dass das ausgedehnte Exsudat, das einen ziemlich dicken Belag auf der Oberfläche der Synovialzellen bildet, eine direkte mechanische Hinderung für diese grossen Teilchen darstellt.

Die Phagocytose der Stoffe in den einzelnen Makrophagen im Gelenk und in den subsynovialen Makrophagen ist nicht vermindert, weder was die Geschwindigkeit noch was die Massigkeit des Ablagerungsprozesses betrifft. Auf Grund der gewaltigen Anhäufung phagocytischer Zellen, die der entzündliche Prozess mitsichführt, ist es klar, dass die lokale gesamte Stoffphagocytose grösser ist als gewöhnlich. Dies deutet in dieselbe Richtung wie meine früheren Versuche, nämlich dass bei der Penetration der Synovialmembran der Transport durch Phagocyten auch bei gröberen Partikeln anfänglich nur eine kleine Rolle spielt.

Die gewaltige Anhäufung von Phagocyten bedingt auch kein schnelleres und massigeres Auftreten von Partikeln in den regionären Lymphknoten, obgleich die absorptiven Lymphbahnen in der Synovialis schon frühzeitig von Phagocyten strotzen können, die mit injizierten Stoff beladen sind. Auf der Höhe der Entzündung findet man in der Regel Zeichen einer Stoffablagerung nach 15—20 Stunden, und zwar in Gestalt zugeführter Phagocyten, selten nur als freiliegende Teilchen. Die freien Partikeln, die unter normalen Verhältnissen zuerst in den Lymphgefässen auftreten, scheinen nun die Gelenkhöhle schwerer verlassen zu können im Laufe des ersten Tages nach der Injektion. Es dürfte angenommen werden, dass dasselbe der Fall ist bezüglich der Mikroben und der groben Molekülkomplexe der Bakterientoxine, deren Übertritt in den Kreislauf dadurch verhindert würde.

Eine Ablagerung von Teilchen in den Organen des R. E. S. findet in nennenswerter Menge frühestens 3—4 Tage nach der Injektion statt; sie erreicht erst spät ihre übliche Stärke. Dies beruht möglicherweise darauf, dass die Zufuhr während des Heilungsvorgangs geringer als gewöhnlich ist, indem grosse Stoffmengen in dem fibrinreichen Erguss in der Gelenkhöhle abgelagert werden und hier einer Organisation unterliegen, wo-

durch sie sich der Aufsaugung entziehen. Das ist übrigens viel weniger ausgesprochen beim Hydrokollag als bei der Tusche.

Die verzögerte und verminderte Aufsaugung erreicht ihr Maximum am 2.—3. Tag nach der Injektion der Mikroben, gewöhnlich zu der Zeit, wo die Exsudation im Gelenk am stärksten ist und wo man gleichzeitig in den subsynovialen Lymphgefäße die stärkste Thrombenbildung findet. Mit der Zeit nähert sich indessen die Aufsaugung normalen Werten, gewöhnlich nach Ablauf von 14 Tagen. Deutlich nachweisbar ist sie daher nur in dem Zeitraum, in dem klinische Zeichen einer Gelenkaffektion vorhanden sind.

5. *Die Aufsaugungsverhältnisse nach Sympathektomie.*

Diese Versuchsreihe war gedacht als eine Ergänzung der Untersuchungen über die Drainagewege, welche verschiedene in die Gelenkhöhle eingeführte Stoffe benutzen. Es durfte nämlich angenommen werden, dass die erhöhte Durchblutung des synovialen Gewebes, welche die Sympathektomie mit sich führt, eine fördernde Wirkung haben dürfte auf die Stoffe, die hauptsächlich durch die Blutbahn aufgesaugt werden. Weiter konnte man sich denken, dass dieser Eingriff durch Unterbrechung eines Circulus vitiosus bei pathologischen Zirkulationsverhältnissen in der Gelenkflüssigkeit eine therapeutische Wirkung haben könnte so z. B. bei chronischem Hydrops.

Verwendet wurden 15 Kaninchen, an denen teils eine lumbale, teils eine periarterielle Sympathektomie ausgeführt wurde. Die Wirkung wurde kontrolliert durch Messung der Hauttemperatur. Die Wirkung war am besten und dauerte am längsten an bei Ausführung der lumbalen Gangliektomie.

a. *Leicht diffundible Stoffe.*

Die Versuche wurden 24 Stunden nach der Sympathektomie angestellt. Sie zeigten beim Perabrodil eine gewisse Steigerung der Aufsaugung; die Gelenke waren nach Ablauf von 20—30 Minuten kontrastfrei. Bei diesen Tieren tritt ein deutlicherer Harnblasenschatten auf als bei den normalen Kontrollen, dagegen erhielt man niemals eine sichere Sättigung der Nieren-

schatten oder der oberen Harnwege; dazu war wohl die injizierte Stoffmenge zu klein.

Bei der Eröffnung der Gelenke $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Injektion wurden diese immer leer gefunden, eine gesteigerte Transsudation der Synovialmembran, die instande wäre, das Flüssigkeitsgleichgewicht im Gelenk zu stören, scheint demnach die Vasodilatation nicht zur Folge zu haben. Auch die histologische Untersuchung liefert keine Anhaltspunkte dafür, dass die Gelenkkapsel irgendwie nach Injektion dieser hypertonen Jodlösung in ungewöhnlicher Weise reagierte.

Bei der Injektion von Indigokarmin findet man Farbstoffkurven im Blut, die nicht sicher von der Norm abweichen. Eine Kontrolle der eingespritzten Flüssigkeit im Gelenk zeigt indessen, dass die Aufsaugung nach 1 Stunde beendet ist.

b. Kolloide Stoffe.

Nach Injektion der üblichen Menge Trypanblau findet man keine unzweideutige Änderung der Aufsaugungsgeschwindigkeit. Die Farbstoffkurve im Blut erreicht normale Maximalwerte, und ihr späterer Verlauf fällt mit dem der Normalkurven zusammen. Als eine Wirkung der Operation beobachtet man eine früher und intensiver auftretende Blaufärbung der Extremität auf der operierten Seite. Diese Wirkung ist am deutlichsten während der ersten Stunden nach der Injektion des Stoffs; später gleicht sich der Farbunterschied ziemlich schnell aus. Daraus ergibt sich, dass die vaskulären Verhältnisse nach der Sympathektomie eine Steigerung der Durchlässigkeit der Gefäßwand für Trypanblau bewirken. Die vermehrte Farbstoffausscheidung in der operierten Extremität ist jedoch nicht so stark, dass sie eine Änderung der Ausscheidungskurve aus dem Blut bei intravenöser Einführung von Trypanblau verursacht, da diese auch bei den sympathektomierten Tieren einen völlig normalen Verlauf zeigt. Auch die Gelenkflüssigkeit weist nach intravenöser Injektion rascher Blaufärbung auf als bei Normaltieren. Die Menge der Gelenkflüssigkeit scheint dagegen nicht vermehrt zu sein, und es ist möglich, dass die hämatogene Aufsaugung kolloider Moleküle aus dem Gelenk etwas gesteigert ist, jedoch nicht so

stark, dass dies bei den angewandten Funktionsproben in Erscheinung tritt. Dafür spricht auch, dass die Untersuchung der Extremitätslymphe bei den operierten Tieren keinen höheren Farbstoffgehalt aufzeigt als bei den Kontrollen, während möglicherweise eine gewisse Erhöhung des venösen Farbstoffspiegels auftritt.

Bei Thorotrast findet man keine nachweisbare Beeinflussung der Aufsaugungszeit. Ebenso wenig sind die örtlichen und allgemeinen Ablagerungsverhältnisse dieses Stoffes nachweisbar verändert. Bei der intravenösen Einführung des Stoffs kommt es auch nicht zu einer vermehrten Ablagerung in den Phagocyten des subsynovialen Gewebes.

c. Partikuläre Stoffe.

Die Injektion dieser Stoffe mit nachheriger Kontrolle der Aufsaugung liefert keine Anhaltspunkte dafür, dass irgendeine Abweichung gegenüber der Norm vorliegt. Die Partikeln erscheinen zur gewöhnlichen Zeit im subsynovialen Gewebe und in den regionären Lymphknoten. Von einer hämatogenen Drainage dieser Stoffe ist auch unter diesen Verhältnissen keine Rede, weder in Gestalt einer direkten Penetration noch durch phagocytäre Wirksamkeit. Die lokale Phagocytose findet in üblicher Weise statt, wobei die Zahl der phagocytären Zellen, die perivaskulär oder diffus im Gelenk zerstreut liegen, keinerlei Veränderungen zeigt. Auch die Gelenkkapsel weist keine Zeichen einer vermehrten Auswanderung zellulärer Elemente aus Blut und Lymphe auf als Anzeichen der veränderten Kreislaufverhältnisse.

6. *Die Aufsaugungsverhältnisse nach totaler Synovektomie.*

Diese Versuchsreihe umfasst 28 Tiere. Von diesen wurden 16 am 1. bis 30. Tag nach der Operation untersucht, die übrigen 90—150 Tage nach derselben. Diese Gruppierung wurde zu dem Zwecke vorgenommen, einerseits die funktionellen Verhältnisse unmittelbar nach einem so umfangreichen Eingriff am Gelenk zu studieren, andererseits um nachzusehen, ob die neugebildete

Synovialmembran der normalen gleichwertig sei, zumal da meine früheren Untersuchungen gezeigt hatten, dass diese gewisse histologische Abweichungen darbietet.

Eine derartige Versuchsreihe mit einer Kontrolle der Permeabilitätsverhältnisse der Gelenkkapsel konnte möglicherweise auch Aufschluss geben über die Bedeutung des Synovialgewebes für den normalen Flüssigkeitswechsel im Gelenk. Schliesslich konnte sie zur Beleuchtung gewisser aktueller Fragen der Gelenkphysiologie beitragen, so der Frage nach der Bildungsstätte der Synovia und deren möglicher Bedeutung für die Aufsaugungsverhältnisse im Gelenk.

A. ZEITRAUM 1.—30. TAG NACH DER TOTALEN SYNOVEKTOMIE

a. Leicht diffundible Stoffe.

Sowohl Perabrodil wie Indigokarmin zeigen eine deutlich verzögerte Elimination aus dem Gelenk. Dies ist am ausgeprägtesten während der ersten Tage nach dem Eingriff, und zwar ist die Aufsaugung so hochgradig vermindert, dass sie sich nur den Veränderungen bei schweren Fällen von Pyarthros an die Seite stellen lässt. Man findet nämlich eine Retention der Stoffe in der Gelenkhöhle von bis zu 12stündiger Dauer. Nach der Kontrastinjektion findet man im Röntgenbild nicht die scharfe Konturierung des Kontrastschattens wie bei normalen Gelenken; die Grenzen sind diffus (Abb. V). Dieses Verhalten kann man zu einem so späten Zeitpunkt wahrnehmen, dass man es nicht als durch Imbibition des fibrinösen Belags oder von Gerinnseln an der Innenseite der Wundhöhle bedingt auffassen kann, sondern einem Eindringen des Kontrasts in die offenen par-artikulären Gewebespalten zuschreiben muss, zumal da man bis zu einem gewissen Grade das gleiche Verhalten bei subcutaner Einverleibung des Stoffes beobachtet. Mit der Zeit bilden indessen die Zellen der Wundhöhlenwandung eine gewisse Begrenzung, wodurch das direkte Hinausdiffundieren gehindert wird und der Kontrast sein gewöhnliches Aussehen wiedererlangt. Man findet jedoch, dass die Aufsaugung von Kontrast und Farbstoff viel langsamer erfolgt als bei subcutaner Injektion (Abb.

VI,2), was von den schweren Kreislaufstörungen herrührt, die in dem die Gelenkhöhle umgebenden Gewebe als eine Folge der Läsion von Blut- und Lymphgefäßen vorgefunden werden.

Im Laufe der 4. Woche stellt man fest, dass die Aufsaugung dieser Stoffgruppe ihr normales Tempo wiedererlangt. Zu dieser

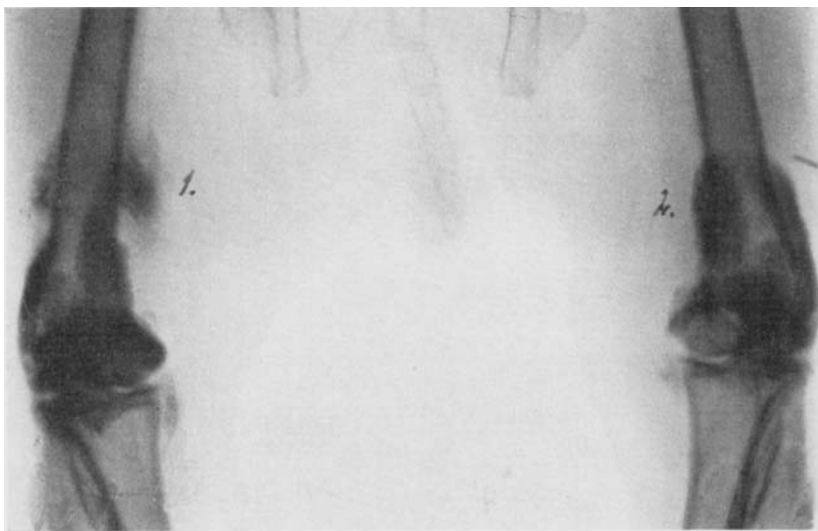


Abb. V.

1. Diffusion von Perabrodil in das paraartikuläre Gewebe nach Synovektomie des Recessus sup.
2. Normales Kontrollgelenk.

Zeit findet man histologisch eine ziemlich gute Restitution der Blutgefäße, während die Regeneration der Lymphgefäße kaum angedeutet ist; auch von einer eigentlichen Synovialmembran kann noch nicht gesprochen werden. All das spricht dafür, ähnlich den früheren Untersuchungen, dass die letzten beiden Organe nicht in nennenswerten Masse aktiv an der Eliminierung der leicht diffundiblen Stoffe aus der Gelenkhöhle beteiligt sind.

b. Kolloide Stoffe.

Die Aufsaugung dieser Stoffe lässt noch deutlicher als die vorhergehende Stoffgruppe die schwere Funktionsschädigung er-

kennen, die eine unmittelbare Folge der Synovektomie darstellt. Bei Verwendung von Trypanblau findet man eine Blutkonzentration, die im Verlauf von 12—14 Stunden auf 0.030—0.035 mg/ccm Plasma ansteigt (Abb. VI,1). Danach zeigen die Kurven einen annähernd horizontalen Verlauf bis gegen Ende des ersten Tages, woraufhin eine etwas stärkerer Abfall eintritt. Unter-

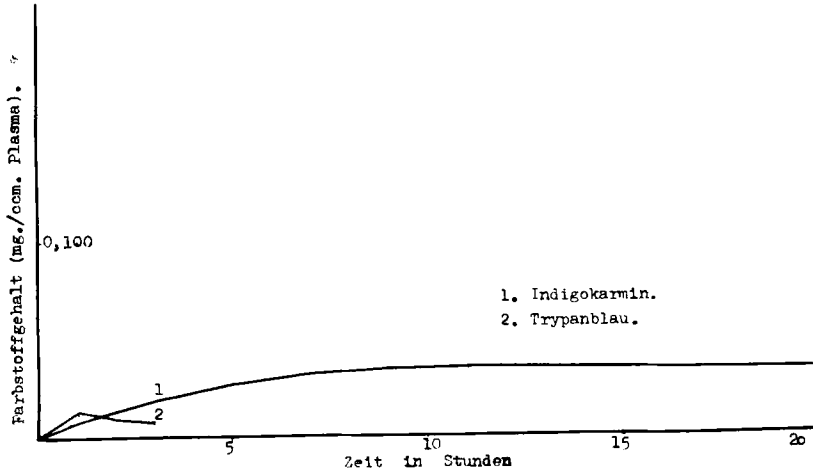


Abb. VI.

Farbstoffkonzentration im Blute bei Tieren unmittelbar nach totaler Synovektomie.

sucht man den Inhalt der Gelenkhöhle, so findet man, dass nach Ablauf des ersten Tages ein dynamisches Stoffgleichgewicht zwischen diesem und dem Blut eingetreten sein kann, das ist aber kein konstanter Befund. Falls das Gelenk von vornherein ein reichliches Exsudat enthielt, d. h. wenn sich die Zirkulationsstörung in der Gelenkflüssigkeit am stärksten geltend machen konnte, wurde die stärkste Beeinträchtigung der Aufsaugung beobachtet.

Eine Kontrolle der Aufsaugung während der ersten Stunden nach der Injektion des Farbstoffs mit Hilfe der makroskopischen sichtbaren Blaufärbung der tributären Lymphknoten ist während der ersten Tage nach der Operation schwer durchführbar. Zu dieser Zeit sind nämlich die Lymphknoten in-

folge der Ablagerung von aus der Gelenkhöhle aufgesaugtem Blut deutlich dunkel gefärbt. Bei der histologischen Untersuchung stellt man Ende des 1. Tages das Auftreten von Farbstoffkörnchen in den Sinusmakrophagen der Lymphknoten fest, eine gröbere Granulierung sieht man dagegen erst nach Ablauf mehrerer Tage. Bestimmungen der Farbstoffmenge in den Lymphbahnen der Bauchhöhle ergeben Konzentrationen, die etwa den Höchstwerten entsprechen, die man bei ausgesprochenem Pyarthros findet, — ein Zeichen der stark beeinträchtigten lymphogenen Aufsaugung.

Nach der Injektion von Trypanblau in synovektomierte Gelenkhöhlen kommt es ziemlich schnell zu einer diffusen Blaufärbung der umgebenden Weichteile, die sich in abnehmender Stärke ziemlich weit über die Gelenkhöhle hinaus erstreckt. Dies dürfte kaum durch ein Hinausdiffundieren von bereits absorbiertem Farbstoff aus der Blutbahn bedingt sein, da die Blaufärbung bereits zu einem Zeitpunkt auftritt, wo die Konzentration im Blut noch keine solche Höhe erreicht hat, die die lokale Farbstoffanhäufung erklären könnte; auch ist dies nicht so ausgeprägt bei der Kontrollinjektion in das Gelenk der Gegenseite. Es ist daher wahrscheinlich, dass das Trypanblau ähnlich wie die leicht diffundiblen Stoffe direkt in die offenstehenden Gewebsspalten hineindiffundiert und dort längere Zeit gespeichert wird. Dies wird seinerseits dazu beitragen, die Farbstoffkonzentration im Blut auf einem niedrigeren Niveau zu halten.

Die Beeinträchtigung der Trypanblaufaufsaugung ist am ausgeprägtesten unmittelbar nach der Operation, und wird mit der Zeit weniger deutlich. Diese Wiederherstellung der Funktion geht indessen langsamer vor sich als bei der vorigen Stoffgruppe und ist während der ganzen Beobachtungszeit deutlich nachweisbar, obgleich die Diffusion in das umgebende Gewebe nun nicht mehr auffallend gross ist und auch die Exsudatmenge im Gelenk in der Regel unbedeutend ist.

Auch die Aufsaugung von Thorotrast ist erheblich verändert. Die lokale Ablagerung des Stoffes in dem paraartikulären Gewebe ist etwas geringer als gewöhnlich, ein direktes Eindringen dieser groben Moleküle in die Gewebespalten scheint daher nur

wenig in Betracht zu kommen. In den regionären Lymphknoten findet man den Stoff nach mehreren Tagen, und es sieht so aus, als ob der Transport grösstenteils mittels Makrophagen in die Lymphknoten erfolgt. Es hat daher den Anschein, als ob der Übertritt in die Lymphbahnen nach der Synovektomie überwiegend durch Vermittlung der Phagocyten vor sich geht, eine Tatsache, die zweifellos zur Verzögerung der Aufsaugung beiträgt. Die Zellen, welche die Gelenkhöhle zu diesem Zeitpunkt umgeben, nehmen, abgesehen von den Makrophagen, weniger Thorotrast in sich auf als normale Synovialzellen, so dass ein Depot des Stoffes in diesen nicht nachweisbar ist. Der grösste Teil des Stoffes bleibt als extrazellulärer Belag an den Wänden der Gelenkhöhle liegen. Die Verminderung der Aufsaugung von Thorotrast bleibt während des ganzen Zeitraums bestehen, wenn sie auch gegen Ende der Periode sich etwas weniger leicht feststellen lässt.

c. Korpuskuläre Stoffe.

Auch bei diesen Stoffen ist der Stofftransport aus der Gelenkhöhle stark reduziert. Ähnlich wie beim Thorotrast spielen auch hier phagocytische Zellen die Hauptrolle bei seiner Eliminierung. Mit Partikeln beladene Zellen kommen in den Randsinus der regionalen Lymphknoten in nennenswerter Menge frühestens einige Tage nach der Injektion zur Beobachtung, was selbst im Vergleich zur subcutan Applikation dieser Stoffe als deutliche Verzögerung charakterisiert werden muss. Die lokale Stoffablagerung im paraartikulären Gewebe ist während der ersten Tage nach der Synovektomie unerheblich, nimmt jedoch in dem Masse zu, als die ausgetretenen polynukleären Zellen des Bindegewebes durch mononukleäre Zellen ersetzt werden. Ein direkter Übertritt des Stoffes in die durch den Eingriff offenstehenden Lymphgefässe wurde nicht in so hohem Ausmasse beobachtet, dass dem irgendwelche praktische Bedeutung für den Aufsaugungsvorgang zugeschrieben werden konnte.

Ende der 3. Woche findet man, dass es schwer fällt, eine Verzögerung des Erscheinens der Stoffe in den regionären Lymphknoten festzustellen. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass

der Transport der injizierten Stoffe aus dem Gelenk noch immer beeinträchtigt ist. Man stellt nämlich fest, dass die im Gelenk zurückgebliebene Stoffmenge grösser ist als gewöhnlich. Dies kommt zum Teil daher, dass man an den Wänden ein deutliches Exsudat wahrnimmt, das die Aufsaugung hindert, ausserdem ist die Tendenz zur Regeneration der Lymphgefässplexus im Bindegewebe nur gering.

Da die Injektion vorgenommen wurde zu einer Zeit, wo die Blutgefässe nach dem Eingriff thrombosiert waren, waren auch in dieser Versuchsreihe keine Anzeichen einer hämatogenen Partikeldrainage zu sehen, weder in Gestalt einer direkten Einwanderung von Partikeln noch einer phagocytären Wirksamkeit.

B. ZEITRAUM 90—100 TAGE NACH DER SYNOVEKTOMIE

Zu dieser Zeit ist die im Anschluss an die Operation auftretende Reaktion im Gelenk abgelaufen. Bei der anatomischen und klinischen Untersuchung fand man in der Regel keinen Hydrops. Die Beweglichkeit war nahezu normal. Bei einzelnen trat beim Gehen geringe abnorme Seitenbeweglichkeit auf, was aber anscheinend die Tiere nicht belästigt zu haben scheint, da sie das Bein wie gewöhnlich belasteten.

a. Leicht diffundible Stoffe.

Die Aufsaugung dieser Stoffe verhielt sich in sämtlichen Versuchen wie bei den normalen Kontrollen (Abb. VII,2). Bei der Perabrodilinjektion findet man eine Gelenkhöhle von üblicher Grösse; ab und zu kann allerdings der Recessus sup. ein bisschen kleiner sein als normal. Die Form des Kontrastschatteus kann unerheblich wechseln, seine Begrenzung war dagegen immer scharf.

b. Kolloide Stoffe.

Bei der Einführung von Trypanblau findet man eine Kurve für die Farbstoffkonzentration im Blut, deren aufsteigender Ast etwas weniger steil verläuft als gewöhnlich und deren Gipfel-punkt erst nach 5—7 Stunden erreicht wird (Abb. VII,1). Der gefundene Höchstwert lag ausserdem etwas niedriger als ge-

wöhnlich. Das Niveau der Kurve nach 24 Stunden und der weitere Verlauf der Kurve war dagegen stets normal. Eine vermehrte Färbung des Gelenks oder des umgebenden Gewebes wurde ebenfalls nicht beobachtet, demnach deutet nichts darauf hin, dass die Synovialmembran etwa nicht komplett sei und zu einer Leckage in offene Gewebsspalten Anlass gebe. Bei der Un-

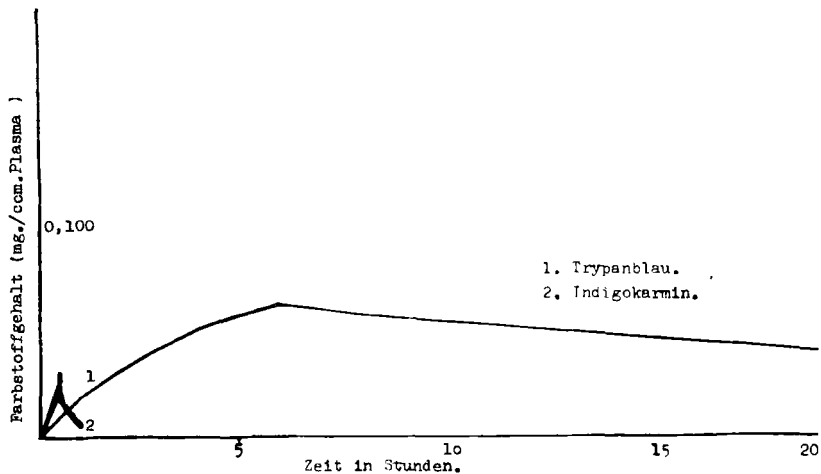


Abb. VII.

Farbstoffkonzentration im Blute bei Tieren drei Monate nach totaler Synovektomie.

tersuchung der Gelenkflüssigkeit stellt man fest, dass die injizierte Lösung nach 6—8 Stunden verschwunden ist, die vorhandene Synovia besitzt aber noch immer einen höheren Farbstoffgehalt als das Blut. Die Ablagerung von Stoff in den Deckzellen des Gelenks ist praktisch die gleiche wie in gewöhnlichen Synovialzellen, während man im subsynovialen Gewebe etwas weniger Phagocyten findet als gewöhnlich. Die Färbung der regionären Lymphknoten und die Ablagerung daselbst hat die übliche Geschwindigkeit und Stärke.

Untersuchungen über die Aufsaugung von Thorotrast liefern keine eindeutigen Anhaltspunkte für eine Verzögerung derselben. Auch bei diesem Stoff findet man eine etwas spärliche Ablagerung im subsynovialen Gewebe, während die Ablagerung in

den einzelnen Phagocyten normal ist. Während des ersten Tages nach der Injektion zeigt jedoch sowohl die röntgenologische wie die histologische Kontrolle eine geringere Dichte der Stoffablagerung als gewöhnlich, was wohl mit einer gewissen Beeinträchtigung des Durchgangs durch die Synovialmembran und deren Lymphgefäße in Verbindung gesetzt werden darf. In den Deckzellen findet man dagegen Thorotrastkörnchen in normaler Menge.

c. K o r p u s k u l ä r e S t o f f e.

Die Veränderungen in der Eliminierung dieser Stoffe aus synovektomierten Gelenken, die zur Beobachtung kamen, sind ein inkonstantes verspätetes Auftreten der Stoffe in den regionalen Lymphknoten sowie eine lokale Phagocytose im subsynovialen Gewebe, die weniger ausgeprägt ist als gewöhnlich. Die Partikeln dringen indessen mit normaler Geschwindigkeit durch die Deckmembran hindurch, und zwar während der ersten Stunden nach der Injektion ohne Mithilfe der Phagocyten. Im subsynovialen Gewebe findet man daher nicht ganz kleine extrazellulär gelegene Stoffmengen. Bei diesen Versuchen scheinen der Transport der Partikeln in die subsynovialen Lymphgefäße und das etwas spärlichere Vorkommen derselben im Regenerat die Ursache der verspäteten Aufsaugung darzustellen, wo eine solche vorkommt.

7. Übersicht.

Untersuchungen über das funktionelle Verhalten der Gelenksynovialis erregen aus mehreren Gründen beträchtliches physiologisches und klinisches Interesse. Da, meinen früheren Untersuchungen zufolge (*Efskind*, 1941), die Synovialis in ihrer anatomischen Struktur deutliche Unterschiede zeigt gegenüber anderen Membranen des Körpers (den serösen Häuten und der Gefäßintima), deren Permeabilitätsverhältnisse untersucht sind und mit denen ein Vergleich naheliegt, durfte angenommen werden, dass auch funktionelle Abweichungen vorkommen konnten.

Während man sich bei pathologischen Zuständen in einem Gelenk über den Zustand der knöchernen Komponenten des Ge-

lenks mit Hilfe der Röntgenuntersuchung Aufschluss verschaffen kann, besitzen wir bislang noch keine brauchbaren Methoden zur Bestimmung des Zustandes der Weichteile, im besonderen der Synovialmembran. Untersuchungen, die zur Beleuchtung der Gesamtfunktion der Gelenkkapsel oder auch einzelner ihrer Teilfunktionen beitragen konnten, z. B. ihres Absorptionsvermögens unter normalen und pathologischen Zuständen des Gelenks, waren daher von grosser Bedeutung für die Lösung vieler klinischer Probleme, und konnten eine wichtige Grundlage bilden für die Behandlung verschiedener Leiden dieses Organs.

Eine ganze Reihe der in der vorliegenden Versuchsreihe erzeugten experimentell-pathologischen Zustände stehen ausserdem in naher Beziehung zu gewissen klinischen Zuständen, so zum Hydrops und Hämarthros, zum Vulnus penetrans, Pyarthros, und bis zu einem gewissen Grade auch zur Arthrosis deformans. Die vorliegende Untersuchung berührt ferner die Frage nach der Bildung der Synovia und ihrer Drainage, mit anderen Worten ihrer normalen Zirkulation im Gelenk, eine Frage, die von grundlegender Bedeutung ist für die Zufuhr ernährender Substanzen und die Entfernung toxischer Stoffe aus den avaskulären Gelenkkomponenten (Menisken, Gelenkknorpel).

Bei diesen Permeabilitätsuntersuchungen muss streng unterschieden werden zwischen den Begriffen Eliminierung und Absorption. Erstere braucht nur die erste Etappe der letzteren darzustellen. Der Frage der Eliminierung kommt indessen bei gewissen Zuständen im Gelenk nicht unerhebliche praktische Bedeutung zu, und sie kann die Grundlage abgeben für symptomatische Eingriffe bei gewissen pathologischen Flüssigkeitsansammlungen im Gelenk. Von einer Reihe von Verfassern (*Braun, Neuhaus, Hildebrand, Volkmann*) wird nämlich behauptet, dass Risse in der Synovialis die Aufsaugung begünstigten. Dass dies nicht der Fall ist, solange die Synovialis nahezu normal funktioniert, scheint durch meine Versuche sicher erwiesen zu sein. Bei chronischen Gelenkleiden mit Neigung zu einem Hydrops erlangte die obengenannte Behauptung klinische Verwertung (*Läwen, Payr*) in Gestalt einer operativen Fenestrierung der Synovialis, während von anderen (*Mandl*) vorgeschlagen wurde,

eine solche bei Arthrotomien routinenmässig vorzunehmen, in der Absicht das postoperative Exsudat zu reduzieren. Wenn a priori schwere Kapselveränderungen mit stark vermindertem Aufsaugungsvermögen vorliegen, scheint diese Drainagemethode des Gelenks zweckmässig zu sein. Ist dagegen die Kapsel mit ihren reichlich entwickelten Lymph- und Blutgefässplexus verhältnismässig intakt, so besitzt diese selbst ein weit grösseres Absorptionsvermögen für Stoffe verschiedenster Molekülgrösse als das lockere Bindegewebe; dadurch wird der genannte Eingriff seiner experimentellen Grundlage beraubt.

Durch die vorliegenden Untersuchungen wird nämlich dargetan, dass das Kniegelenk bezüglich seiner Aufsaugungsvermögens entschieden über dem subcutanen Bindegewebe steht, (Abb. I,2) und dass es, sofern es sich um kleine Flüssigkeitsmengen, besonders konzentrierter Lösungen, handelt, eine ebenso gute absorptive Wirkung aufweist wie das Peritoneum.

Die Drainagewege der verschiedenen Stoffgruppen scheinen mehr von der Grösse der Moleküle abzuhängen als von den übrigen physikalisch-chemischen Eigenschaften der Stoffe. Dasselbe scheint bezüglich der Aufsaugungsgeschwindigkeit zu gelten. Aus meinen Versuchen geht mit voller Deutlichkeit hervor, dass bei den leicht diffundiblen Stoffen die Blutbahn den wichtigsten Abflussweg darstellt. Diese Erscheinung beruht nicht darauf, dass die Blutgefässe für diese Stoffe stärker durchlässig sind als die Lymphgefässe, sondern darauf, dass ihre transportive Wirkung infolge der kräftigeren Durchströmung weit grösser ist.

Der kolloide Stoff Trypanblau wird vorwiegend über die Lymphbahnen aufgesaugt. Die Aufsaugung dieses Farbstoffs ist indessen ein mehr komplexer Vorgang als bei den anderen verwendeten Stoffen. Das Trypanblau wird nämlich an die Serumalbumine des Körpers gebunden, was auch für die Albumine des Gelenkexsudats gilt. Selbst in normalen Gelenken sind so grosse Mengen dieser Stoffe vorhanden, dass diese imstande sind, die Gesamtmenge des verwendeten Farbstoffs zu binden, was sich leicht durch Diffusionsversuche kontrollieren lässt. Die Trypanblauuntersuchungen bilden daher Modellversuche der Eiweiss-

aufsaugung aus den Gelenken, und letztere ist von besonderer Wichtigkeit für die Gelenkphysiologie auf Grund des Einflusses, den diese Stoffe auf den osmotischen Druck ausüben und dadurch auf den Flüssigkeitswechsel der Gelenke. Beim Durchtritt durch die Synovialmembran ist das Trypanblau nämlich an seine Vehikelsubstanz gebunden, und diese Verbindung kann erst in der Leber und Niere gelöst werden sowie, meinen Untersuchungen zufolge, in den phagocytären Zellen nach längere Zeit dauernder Ablagerung. — Ähnliches gilt hinsichtlich des anderen der verwendeten kolloiden Stoffe, Thorotrast; dieser wird jedoch an die Globulinfraktion gebunden.

Die verwendeten korpuskulären Stoffe werden gewöhnlich durch die Lymphgefäße aufgesaugt. Diese Abwanderung geschieht unter teilweiser Mithilfe von Phagocyten, wahrscheinlich aber nicht zum grössten Teil, da es den Anschein hat, als träten die Farbstoffteilchen sowohl zwischen den Synovialzellen als durch das Cytoplasma derselben hindurch, ohne intrazellulär in amöboiden Zellen zu liegen.

Unter den angewandten experimentell-pathologischen Verhältnissen ist der Mechanismus der Aufsaugung grundsätzlich der gleiche, aber die Geschwindigkeit und den Effekt derselben sind in der Regel deutlich verändert. Die stärkste Beeinträchtigung der Aufsaugung wurde beobachtet bei schwerer Infektion im Gelenk sowie unmittelbar nach der totalen Synovektomie. Diese Beeinträchtigung der Aufsaugung tritt am stärksten in Erscheinung bei den Stoffen, die ganz oder teilweise lymphogen drainiert werden. Bei diesen kann die Beeinträchtigung unter gewissen Umständen einen solchen Grad erreichen, dass von einer temporären Blockierung des Gelenks gesprochen werden muss. Diese physiologische Beobachtung steht in gutem Einklang mit dem histologischen Befund, z. B. bei Pyarthros, wo man auf der Höhe des Prozesses eine ausgesprochene Thrombosenbildung im absorptiven Lymphsystem des subsynovialen Lymphgewebes vorfindet. Nach der totalen Synovektomie, bei der dieses Lymphsystem gleichfalls völlig ausgeschaltet wird und später eine langsame und unvollständige Regeneration der Lymphgefäße stattfindet, findet man ebenfalls eine starke Be-

einflussung der Aufsaugung der grobmolekularen Stoffe; dies lässt sich während der ganzen Beobachtungszeit nachweisen und lässt es zweifelhaft erscheinen, ob das Synovialregenerat überhaupt der normalen Synovialis gleichwertig werden kann.

Was die Genese des Gelenkergusses unter pathologischen Zuständen betrifft, so kann diese, wie bereits erwähnt, komplexer Natur sein. Bei diesen Untersuchungen wird mit der Bezeichnung pathologische Gelenkflüssigkeit auf rein quantitative Verhältnisse abgezielt, auch dürfte es kaum wahrscheinlich sein, dass es überhaupt eine pathologische Gelenkflüssigkeit mit normalem Volumen gibt, jedenfalls ist dies nie bestätigt worden. Unter diesen Zuständen mit vermehrter Flüssigkeitsmenge im Gelenk ist die Genese des entzündlichen Exsudats am leichtesten zu deuten, indem man neben einer verminderten Aufsaugung eine vermehrte Transsudation beobachtet, die sich u. a. zu erkennen gibt durch Einwanderung von normalerweise dort nicht vorgefundenen Stoffen (Fibrinogen, u. a.) ins Gelenk. Bei diesen Zuständen beobachtet man somit die Addition zweier ein Exsudat liefernder Komponenten, ausser einer wahrscheinlichen Störung des intraartikulären Stoffwechsels.

Die Genese des chronischen Hydrops, den man nach kleinen Läsionen des Gelenks, so z. B. in einem späten Stadium bei unkomplizierter Arthrotomie, beobachten kann, lässt sich weniger leicht erklären. Bei diesen Zuständen findet man Aufsaugungsverhältnisse, die nicht deutlich von der Norm abweichen, und es liegt daher nahe die Ursache in einer vermehrten Transsudation von Stoffen ins Gelenk zu suchen. In die gleiche Richtung deutet die verhältnismässig schnelle Wiedererzeugung dieser Flüssigkeitsansammlungen nach Ablassen derselben. Bei grossem Hydrops, wo die Gelenkkapsel stark dilatiert ist, könnte auch die Änderung der rein mechanischen Druckverhältnisse bei diesem Wiedererscheinen der Flüssigkeit eine Rolle spielen. Alles deutet darauf hin, dass im normalen Gelenk das Transsudations- und Aufsaugungsvermögen ziemlich genau gegeneinander abgepasst sind, so dass eine verhältnismässig geringe Steigerung der Transsudation eine Verschiebung dieses Gleichgewichtszustandes bedingen und daher in Form einer vermehrten Ansammlung von Flüssigkeit in Erscheinung treten kann.

Bei pathologischen Zuständen im Gelenk, ausser bei solchen, wo es zu einer Atrophie der Synovialis gekommen ist, wo demnach sowohl das Transsudations- wie das Absorptionsvermögen eine Reduktion erfahren, stellt die Zunahme der Gelenkflüssigkeit ein Frühsymptom der krankhaften Veränderungen im Gelenk dar.

8. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Das Ergebnis der Untersuchung der Aufsaugungsverhältnisse im Kniegelenk des Kaninchens unter normalen und gewissen experimentell-pathologischen Zuständen lässt sich folgendermassen zusammenfassen:

1. Leicht diffusible Stoffe werden hauptsächlich über die Blutbahn aufgesaugt, Kolloide Stoffe im wesentlichen über die Lymphbahn und gröbere korpuskuläre Stoffe ausschliesslich auf lymphogenem Wege. Die Teilchengrösse scheint demnach den Drainageweg zu bestimmen. Dasselbe gilt unter den gewählten experimentell-pathologischen Zuständen.
2. Phagocytaire Wirksamkeit spielt, wenigstens am Anfang eine untergeordnete Rolle bei der Aufsaugung, auch derjenigen der groben Teilchen.
3. Nach unkomplizierter Arthrotomie kommt es zu einer vorübergehenden Herabsetzung der Absorption. Dies macht sich am stärksten geltend bei den Stoffen die lymphogen drainiert werden, ein Verhältnis das noch mehr ausgesprochen ist bei Pyarthros und nach Synovektomie.
4. Bei Pyarthros kommt es zu einer schweren Beeinträchtigung der Aufsaugung, die lange Zeit bestehen bleibt nachdem die klinischen Zeichen der Gelenkreaktion abgeklungen sind.
5. Nach totaler Synovektomie kommt es zu einer langdauernden Verminderung der Aufsaugung, die während der ganzen Beobachtungszeit (150 Tage) nachweisbar bleibt, wenn auch in abnehmender Stärke.
6. Nach Sympathektomie tritt eine kurz dauernde, mässige Vermehrung der Aufsaugung auf bei den leicht diffusiblen Stoffen.

fen; Kolloide und grobe Teilchen zeigen dagegen keine sicher veränderten Drainageverhältnisse.

7. Die Aufsaugung der leicht diffusible Stoffe bleibt ziemlich unbeeinflusst bei Zuständen, die zu einer Atrophie oder Obliteration der synovialen Lymphgefäße führen, vorausgesetzt dass die Blutgefäße einigermaßen intakt sind.
8. Moderate Ergussmengen im Gelenk spielen an sich keine deutliche Rolle bei der Verminderung der Aufsaugung.
9. Die Veränderungen der Permeabilitätsverhältnisse der Gelenkkapsel sind ein feinerer Indikator für das Vorliegen abnormer Zustände als die histologischen Veränderungen.

CONCLUSIONS

The results of the studies here presented on the absorptive aspects of the knee-joints in rabbits under normal and certain experimental pathological conditions may be summarized as follows:

1. Readily diffusible substances are absorbed chiefly into the blood stream, colloid substances chiefly into the lymphatics, and particulate substances exclusively by way of the lymphatics. So the size of the particles appears to be determinative of the way of drainage. The same applies to the experimental pathological conditions here produced.

2. Phagocytic activity plays a minor role in the absorption, at any rate to begin with, also as far as particulate matters are concerned.

3. After uncomplicated arthrotomy, the absorptive capacity is lowered temporarily. This applies in particular to substances that are drained by way of the lymphatics—an impairment that is even more pronounced in pyarthros and after synovectomy.

4. Pyarthros is accompanied by a marked reduction in the absorption that persists long after the clinical signs of the joint reaction have subsided.

5. Total synovectomy is followed by a protracted diminishing of the absorption that remains demonstrable throughout the

observations period (150 days) even though decreasing in intensity.

6. Sympathectomy is followed by a brief, moderate increase in the absorptive capacity for easily diffusible substances; colloid substances and particulate matters, on the other hand, show no distinct change in their absorption.

7. The absorption of easily diffusible substances remains rather unaffected by conditions leading on to atrophy or obturation of the synovial lymphatics, provided that the blood vessels are left fairly intact.

8. A moderate amount of exudate in the joints does not by itself play any distinct role in the decrease in the absorptive capacity.

9. Changes in the permeability of the joint capsule constitute a more accurate indication of the presence of abnormal conditions than do the histological changes.

CONCLUSIONS

Les résultats des études présentées ici sur les conditions de l'absorption dans l'articulation du genou chez les lapins, à l'état normal et dans certains états pathologiques expérimentaux, peuvent être résumés comme suit:

1. Les substances facilement diffusibles sont absorbées principalement par le sang, les colloïdes principalement par les vaisseaux lymphatiques et les substances corpusculaires plus grossières exclusivement par la voie lymphatique. La taille des particules semble donc devoir déterminer la voie par la quelle aura lieu leur écoulement. Il en est de même dans les états pathologiques expérimentaux présentés ici.

2. L'activité phagocytaire joue un rôle secondaire au point de vue de l'absorption, dans tous les cas au stade initial, c'est-à-dire en ce qui concerne les particules grossières.

3. Après une arthrotomie ne présentant pas de complications, la faculté d'absorption est temporairement affaiblie, notamment pour les substances qui sont transportées par la voie lymphati-

que; cet affaiblissement est encore plus prononcé dans la pyarthrose et après la synovectomie.

4. La pyarthrose est accompagnée d'une réduction marquée de l'absorption qui persiste même longtemps après que les signes cliniques de la réaction de l'articulation aient disparus.

5. Une synovectomie totale est suivie d'une diminution prolongée de l'absorption qui se manifeste durant toute la période d'observation (150 jours) bien qu'elle décroisse en intensité.

6. La sympathectomie est suivie d'une augmentation brève et modérée de l'absorption des substances facilement diffusibles. Par contre l'absorption des colloïdes et des particules grossières se poursuit sans changement sensible.

7. L'absorption des substances facilement diffusibles n'est pour ainsi dire pas affectée par des états menant à une atrophie ou à une obturation des vaisseaux lymphatiques synoviaux, pourvu que les vaisseaux sanguins soient bien restés intacts.

8. Une quantité modérée d'exudat dans les articulations ne joue pas par elle-même un rôle dans la diminution de l'absorption.

9. Des modifications dans la perméabilité de la capsule de l'articulation sont l'indice plus certain d'un état anormal que les modifications histologiques.

LITERATUR

- Allison, N., Fremont-Smith, F., Dailey, M. F. and Kennard, M.*: Comparative studies between synovial fluid and plasma. *J. Bone Joint Surg.* 8:758. 1926.
- Bennet, G. A. and Schaffer, M. F.*: The passage of proteins from the vascular system into joints and other certain body cavities. *J. Exp. Med.* 70:277. 1939.
- Braun, H.*: Untersuchungen über den Bau der Synovialmembran und Gelenkknorpel, sowie über die Resorption flüssiger und fester Körper aus den Gelenkhöhlen. *Dtsch. Z. Chir.* 39:35. 1894.
- Böhm, A.*: Die Funktionsänderung des reticulo-endothelialen Systems bei Infektionen. *Arch. Dermat. Syph.* 167:74. 1932.
- Cajori, F. A. and Pemberton, R.*: Chemical composition of synovial fluid in cases of joint effusion. *J. Biol. Chem.* 76:471. 1928.

- Collins, D. H.*: The pathology of synovial effusions. J. Path. Bact. 42:113. 1936.
- Coggeshall, H. C., Warren, C. F. & Bauer, W.*: The cytology of human synovial fluid. Anat. Rec. 77:29. 1940.
- Efskind, L.*: Versuche mit Vitalfarbstoffen. Acta med. Scand. 103:382. 1940.
- : Experimentelle Untersuchungen über die Biologie des Peritoneums. II. Die peritoneale Aufsaugung. Oslo. 1940.
- : Experimentelle Untersuchungen über die Anatomie und Physiologie der Gelenkkapsel. I. Die normale und pathologische Histologie der Synovialmembran. Acta orthopaed. Scand. 1941.
- Forestier, J.*: Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts. Lancet. 1934. 606.
- Franceschini, P.*: La funzione emocateretica della membrana sinoviale in caso di emartro. Chir. org. movim. 1928. Zit. Policard.
- Frey, S.*: Über das Resorptionsvermögen der Blase und Harnröhre und seine Bedeutung für die Schleimhautbetaubung. Bruns Beitr. 155:577. 1932.
- v. Holst, G.*: Serosamucin, eine Mucinsubstanz in Ascitesflüssigkeit und Synovia. Z. physiol. Chem. 43:145. 1904.
- Horiye, K.*: Über die menschliche Synovia. Virch. Arch. 251:649. 1924.
- Israel & Hertzberg*: Experimentelle Untersuchungen über die Gerinnung des Blutes in serösen Höhlen und Gelenken. Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. 30:170. 1918.
- Jaffe, R. H.*: The reticuloendothelial system in Immunity. Physiol. Rev. 11:277. 1931.
- Kelikian, H.*: Pathological physiology of joints. Surg. etc. 71:416. 1940.
- Key, J. A.*: The mechanism involved in the removal of colloidal and particulate carbon from joint cavities. J. Bone Joint. Surg. 7:666. 1926.
- : Cytology of synovial fluid of normal joints. Anat. Rec. 40:193. 1928.
- Kling, D. H.*: The nature and origin of synovial fluid. Arch. Surg. 23:543. 1933.
- Kuhns, J. G.*: Lymphatic drainage of Joints. Arch. Surg. 27:345. 1933.
- Kuhns, J. G. & Weatherford, H. L.*: Role of the reticulo-endothelial system in the deposition of colloidal and particulate matter in articular cavities. Arch. Surg. 33:68. 1936.
- Landis, E. M.*: Capillary pressure and capillary permeability. Physiol. Rev. 14:404. 1934.
- Landis, E. M., Jonas, L., Angevina, M. & Erb, W.*: The passage of fluid and protein through the human capillary wall during venous congestion. J. Clin. Invest. 11:77. 1932.
- Magnus, G.*: Die Resorptionswege aus serösen und synovialen Höhlen. Dtsch. Z. Chir. 182:325. 1923.

- Müller, W. & Lauber, H. J.: Experimentelle Untersuchungen über die Gelenkresorption unter verschiedenen physikalischen Bedingungen. Bruns Beitr. 155:39. 1932.
- Myers, W. K., Keefer, C. S., Holmes, W. F.: The characteristics of synovial fluid in gonococcal arthritis. J. Clin. Invest. 13:767. 1934.
- Hofheinz: Nerveneinfluss auf Gelenkentzündung und Gelenkresorption. Arch. klin. Chir. 164:750. 1931.
- Noetzel, W.: Über Bakterienresorption auf dem Lymph- und Blutwege und über die Bedeutung der Lymphdrüsen für dieselbe. Bruns Beitr. 51:740. 1906.
- Oppenheimer, C.: Handb. der Biochemie. Ergänzungsb. II. 1934.
- Pacetta: Permeabilità delle pareti articolari. Policlinico. 1929. Zit. Policard.
- Rhineland, F. W., Bennet, C. A. & Bauer, W.: The exchange of substances in aqueous solution between joints and vascular system. J. Clin. Invest. 18:1. 1939.
- Riedel: Verhalten von Blut und Fremdkörpern in den Gelenken. Dtsch. Z. Chir. 12.
- Robertson, W., Ropes, M. W. & Bauer, W.: Mucinase: A bacterial enzyme which hydrolyzes synovial fluid mucin and other mucins. J. Biol. Chem. 132:261. 1940.
- Ropes, M. W., Bennet, G. A. & Bauer, W.: The origin and nature of normal synovial fluid. J. Clin. Invest. 18:351. 1939.
- Ropes, M. W., Rossmeisl, E. C. & Bauer, W.: The origin and nature of normal human synovial fluid. Ebenda 19:795. 1940.
- Rostock, P.: Die Resorptionsfähigkeit des menschlichen Kniegelenks bei verschiedenen Krankheitszuständen. Dtsch. Z. Chir. 215:76. 1929.
- Ryngerson, E. H.: The macrophage in absorption from synovial cavity. J. Bone Joint Surg. 13:127. 1931.
- Seeliger, P.: Blutergüsse in Geweben. Arch. klin. Chir. 247:405. 1927.
- : Zur Frage des Schicksals von Blutergüssen in Gelenken. Klin. W.schr. 1926.
- : Ein Beitrag zur pathologischen Physiologie der Gelenke im Hinblick auf die Arthritis deformans. Dtsch. Z. Chir. 198:11. 1926.
- Short, C. L. & Bennet, G. A.: The manner of removal of proteins from normal joints. J. Exp. Med. 57:419. 1933.
- Smith, M. & Campbell, J. R.: Observation on lymphatic drainage of joints cavities. Proc. soc. exp. biol. med. 26:395. 1928—29.
- Spira, E.: Ein experimenteller Beitrag zur Frage des Resorptionsvorganges im Kniegelenk des Kaninchens. Bruns Beitr. 165:647. 1937.
- Weissmann, A.: Die intraartikuläre Injektionstherapie. Wien. klin. W.schr. 51:330. 1938.