

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Band:** 35 (1979)

**Artikel:** Experimentelle Arthrose

**Autor:** Silberberg, Ruth

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-309103>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 07.10.2024

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

From the Department of Pathology, Hebrew University, Jerusalem

## EXPERIMENTELLE ARTHROSE

RUTH SILBERBERG

### Zusammenfassung

In der experimentellen Arthroseforschung sind zwei Hauptrichtungen zu unterscheiden: Die eine zielt darauf hin, am zuvor gesunden Tiergelenk typische Veränderungen hervorzurufen und diese zum Ausgangspunkt genauerer Studien des Krankheitsprozesses zu benutzen. Die zweite Richtung bedient sich der tierischen Spontanarthrose, um deren Entwicklung und Beeinflussbarkeit in Reihenuntersuchungen zu beobachten.

Zur erfolgreichen Erzeugung experimenteller Arthrose ist eine Reihe von Methoden angewandt worden, die sich auf vier Prinzipien gründen: Schaffung von inkongruenten Gelenkflächen, multiple kleine Knorpelverletzungen und nachfolgende Beibehaltung der Gelenkbewegung, Störung der mechanischen Gelenkstabilität und Schädigung der Knorpelgrundsubstanz. Zum Beweis für das Bestehen echter experimenteller Arthrose müssen ausser Knorpelschäden Veränderungen im gelenknahen Knochen aufgezeigt werden.

Tierische Spontanarthrose, die sich auf der Basis von Altersveränderungen im Knorpel entwickelt, ist am einfachsten an kleinen Nagetieren, wie Mäusen, Ratten, Hamstern und Meerschweinchen, zu studieren. Bei Mäusen ist eine genetische Komponente als pathogenetischer Faktor sichergestellt. Geschlechtshormone sind wenigstens zum Teil an Geschlechtsunterschieden in der Arthrosefrequenz verantwortlich: Testosteron fördert, östrogenes Hormon hemmt die Arthroseentwicklung. Von den Hypophysenhormonen wirkt Wachstumshormon steigend und Adrenocorticotropin herabsetzend auf die Arthrosefrequenz.

Der Arthroseverlauf kann auch durch Ernährungseinflüsse geändert werden. Fettreiche, besonders mit tierischem Fett angereicherte Diäten haben einen schädlichen, kalorische Unterernährung einen günstigen Einfluss auf die Gelenke. Uebergewicht als solches gehört in der Regel nicht zu den arthrosefördernden Faktoren. Alles in allem ergab sich, dass arthrosefördernde Einflüsse solche sind, die im Wachstumsalter das Längenwachstum fördern, während wachstumshemmende Faktoren auch die Entwicklung der Arthrose hemmen.

In kurzfristigen Versuchen wurde elektronenoptisch gezeigt, dass Gelenkchondrozyten imstande sind, schnell auf Stoffwechseleinflüsse zu reagieren; dabei können Dauerschäden entstehen. Diese Beobachtungen erlauben die Aufstellung der Hypothese, dass Stoffwechselstörungen, wie sie im Laufe des menschlichen Lebens häufig sind, ähnlich wie beim Tier auf den Gelenkknorpel wirken und in ihrer kumulativen Wirkung zur Pathogenese der Arthrose beitragen.

### Summary

In experimental arthrosis research two main approaches have been taken. One is attempting to produce the typical lesions in previously normal animal joints; the other utilizes the spontaneous arthrosis of animals to investigate its pathogenesis and to establish factors that play a role in the development of the disease.

Several methods have been worked out in order to produce the characteristic lesions; they are based on 4 principles: the creation of incongruent articular surfaces, the disruption of the mechanical stability of the joint, minute local lacerations of the cartilage followed by continued use of the joint, and damage to the cartilaginous matrix. As regards the production of lesions by any of these methods, it is pointed out that the presence of regressive changes in the cartilage alone is no valid proof for the existence of genuine osteoarthritis. The latter requires the presence of alterations in the nearby bone, such as osteosclerosis and osteophytes. Conditions relating to the spontaneous arthrosis of animals are most conveniently studied in small rodents, such as mice, rats, hamsters or guinea-pigs. As in man and in cattle, the lesions develop on the basis of aging changes. The tendency to develop arthrosis is under genetic control; it is higher in males than in females, a condition that is at least partly due to the action of sex hormones. Testosterone promotes, and estrogen inhibits the development of the lesions. Among the hormones of the anterior lobe of the pituitary gland, somatotrophin is harmful, whereas adrenocorticotrophin is beneficial to the joints.

Nutritional factors are likewise capable of influencing the tendency to develop arthrosis. Fat-enriched rations, especially those enriched with animal fat, favor the development of arthrosis; caloric underfeeding by contrast inhibits the process. Overweight as such, except for extreme cases, has no direct influence on the course of the lesions. All in all, arthrosis promoting factors are those that during the growth period stimulate lengthwise growth; whereas growth inhibiting influences also counteract the development of arthrosis.

By electron microscopy it could be shown that articular chondrocytes are capable of reacting promptly to experimental changes in the hormonal or nutritional equilibrium; such reactions

may entail permanent damage of the cartilage. It is suggested that the cartilage of the human joint may react similarly to the many temporary metabolic disturbances that occur during life and that the cumulative effect of such reactions may contribute to the pathogenesis of human osteoarthritis.

In der experimentellen Arthroseforschung sind zwei Hauptrichtungen zu unterscheiden. Die eine, ältere, sucht am zuvor normalen Tiergelenk Veränderungen hervorzurufen, die denen der menschlichen Erkrankung weitgehend ähneln, wenn nicht gleichen. Dieses Ziel war ursprünglich Selbstzweck, und ein geglückter Versuch wurde als Beweis dafür angesehen, dass nicht nur das morphologische Bild, sondern auch die angewandte experimentelle Methode den natürlichen Verhältnissen entsprach. In der modernen Arthroseforschung sollen experimentelle Modelle als Ausgangspunkt für die Erforschung biochemischer und molekular-biologischer Prozesse dienen, die in der Pathogenese der Erkrankung eine Rolle spielen. Die zweite Hauptrichtung der Arthroseforschung nutzt die beim Tier vorkommende Spontanarthrose, um deren Entstehungsbedingungen zu untersuchen.

Mit fortschreitender Erkenntnis vom Wesen der menschlichen Arthrose hat auch die Orientierung der experimentellen Forschung sich gewandelt. Der Arthrosebegriff wurde schärfer umgrenzt, und damit muss ein Teil der ursprünglich als gültig anerkannten Ergebnisse als nicht zum eigentlichen Thema gehörig abgelehnt werden. Fortschritt brachte einmal die Abgrenzung entzündlicher von nicht-entzündlichen Gelenkerkrankungen, eine Abgrenzung, die leider durch den noch immer weit verbreiteten Gebrauch der Bezeichnung "Arthritis" für alle Gelenkaffektionen verwischt wird. Fernerhin erfolgte die Differenzierung zwischen Arthrose im engeren Sinn und anderen nicht-entzündlichen Gelenkerkrankungen, wie aseptischer Nekrose, neurogenen Gelenkstörungen u.a.m. Und letztlich führte die Unterscheidung von primärer und sekundärer Arthrose zu einer weiteren Klärung der Begriffe. Als Folge dieser Entwicklung dürfen wir von unseren heutigen Betrachtungen alle die Versuche ausschliessen, die sich mit den Wirkungen von Nervendurchtrennungen, Störungen der Gefässversorgung und intraartikulärer Injektion von feinkorpuskulärem Material befassen.

Es liegt eine grosse Zahl von Beobachtungen vor, die Einzelcharakteristika der Osteoarthrose nach experimentellen Eingriffen beschreiben, wie Zerklüftung oder Erosion des Knorpels, Kapsel- oder Synovialisverdickung oder sogar Osteophytenbildung. Es muss mit aller Entschiedenheit betont werden, dass solche Einzelbefunde nicht als Osteoarthrose bezeichnet werden dürfen. Knorpelzerklüftung und Erosion sind Teilerscheinungen der Osteoarthrose, kommen aber auch anderweitig vor, und nur, wenn sie zusammen mit Knochenveränderungen auftreten, ist das Bestehen einer Osteoarthrose sichergestellt. Diese Forderung bereitet ein

gewisses Problem in bezug auf Versuchsergebnisse, die als "frühe Arthrose" gedeutet wurden. Eine solche Auslegung ist nur dann gerechtfertigt, wenn einwandfrei bewiesen ist, dass bei längerer Versuchsdauer das vollständige Bild der Arthrose mit allen Kriterien gesehen wurde. Der Begriff der Arthrose ist ein morphologischer und kann zur Zeit durch keine andere Definition ersetzt werden.

Erfolgreiche Versuche, Arthrose experimentell zu erzeugen, gründen sich auf eine Reihe von Prinzipien, die wie folgt klassifiziert werden können:

1. Schaffung von inkongruenten Gelenkflächen
2. Schaffung von multiplen, kleinen, lokalen Knorpeldefekten
3. Störung der mechanischen Gelenkstabilität
4. Schädigung der Knorpelgrundsubstanz.

Bereits 1909 resezierte KROH (14) Knorpelsegmente der Femurkondylen, und 1931 entfernte KEY (13) Knorpel aus der Patellarfurche des Femur. Beide Autoren beobachteten im Laufe von 6 - 12 Wochen das Entstehen von Arthrosen. In der Arbeit von Key werden Knorpeldefekte und Osteophyten gezeigt. Ähnliche Ergebnisse wie Kroh und Key erzielten BAUER und BENNETT (4) beim Hund.

Um die pathogenetische Rolle der Knorpelnekrose bei der Arthrose zu beweisen, kauterisierte AXHAUSEN 1914 den Kniegelenksknorpel von Hunden (1) und 1929 wiederholte MANNHEIM den Versuch am Kaninchenknie (15). Beidemale entwickelten sich nach je 6 - 12 Monaten arthrotische Veränderungen; Voraussetzung für das Gelingen des Versuches war die Fortsetzung der Gelenkbewegung nach Beendigung des Eingriffs.

Störung der Gelenkstabilität wurde auf verschiedene Weise erzielt: MÜLLER (17) kombinierte chirurgische Epiphysenlösung mit Luxation des Schultergelenkes; KEY (13) resezierte und verlagerte den lateralen Femurkondylus oder die Patella; WEHNER (32) und BARTHELS (2) resezierten die Patella; GARDNER (9) entfernte den medialen Kniegelenkmenskus. LINDBERG und TELHAG (30) kombinierten dies mit Resektion eines Bandsegmentes und MOSKOWITZ und Mitarbeiter (16) resezierten einen Teil des Kniegelenkmenskus. Einige Abbildungen aus den Arbeiten der beiden letztgenannten Gruppen werden projiziert, sie zeigen typische Veränderungen: Knorpelusura und einen Osteophyten, beides nach 12wöchiger postoperativer Beobachtungsdauer (Abb. 1 und 2).

Die bisher beschriebenen Versuche sind der Entstehungsweise der Arthrose nach wohl am ehesten mit gewissen Formen der sekundären menschlichen Osteoarthrose zu vergleichen. Der primären menschlichen Erkrankung ähneln diejenigen Beispiele der experimentellen Arthrose, die durch enzymatische oder immunchemische Zerstörung der Knorpelgrundsubstanz eingeleitet wurden. Solche Versuche waren häufig erfolglos. Jedoch beobachteten CARUSO

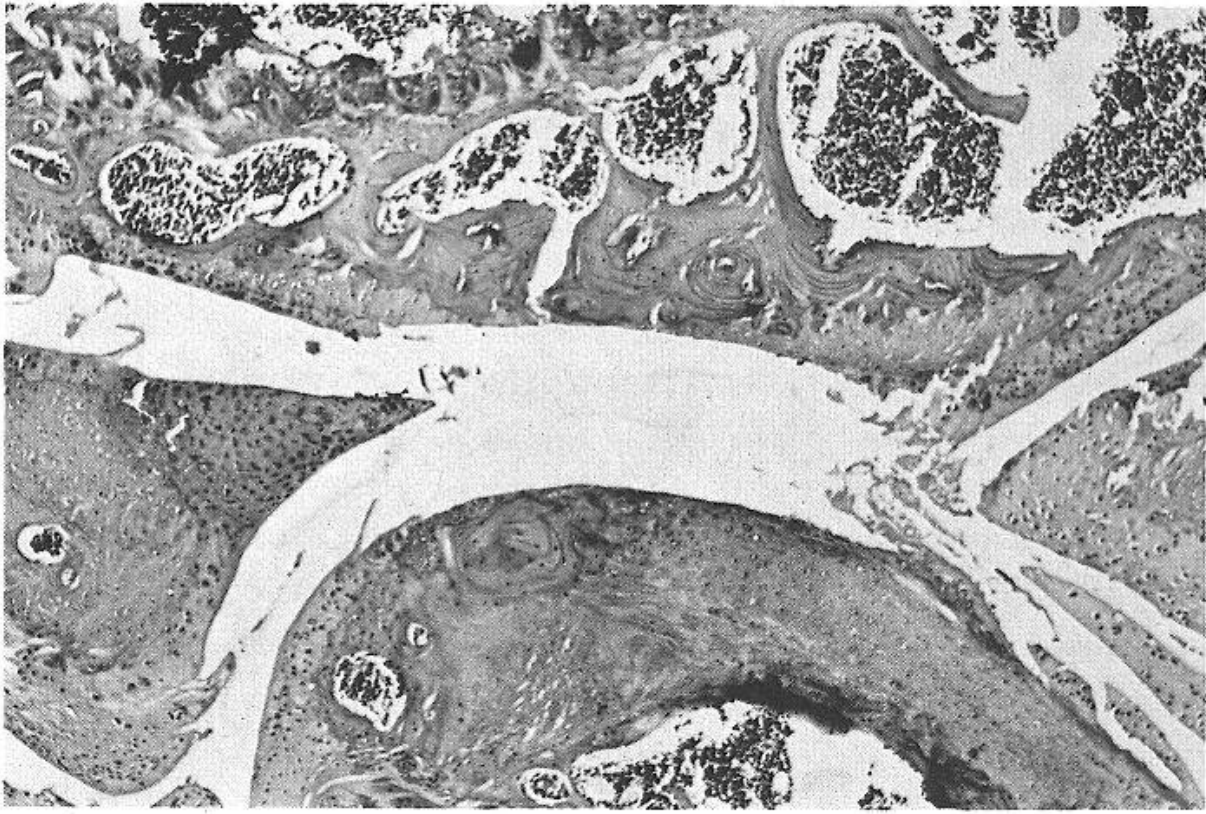


Abb. 1. Experimentelle Mäuserarthrose. Schliff-Fläche.

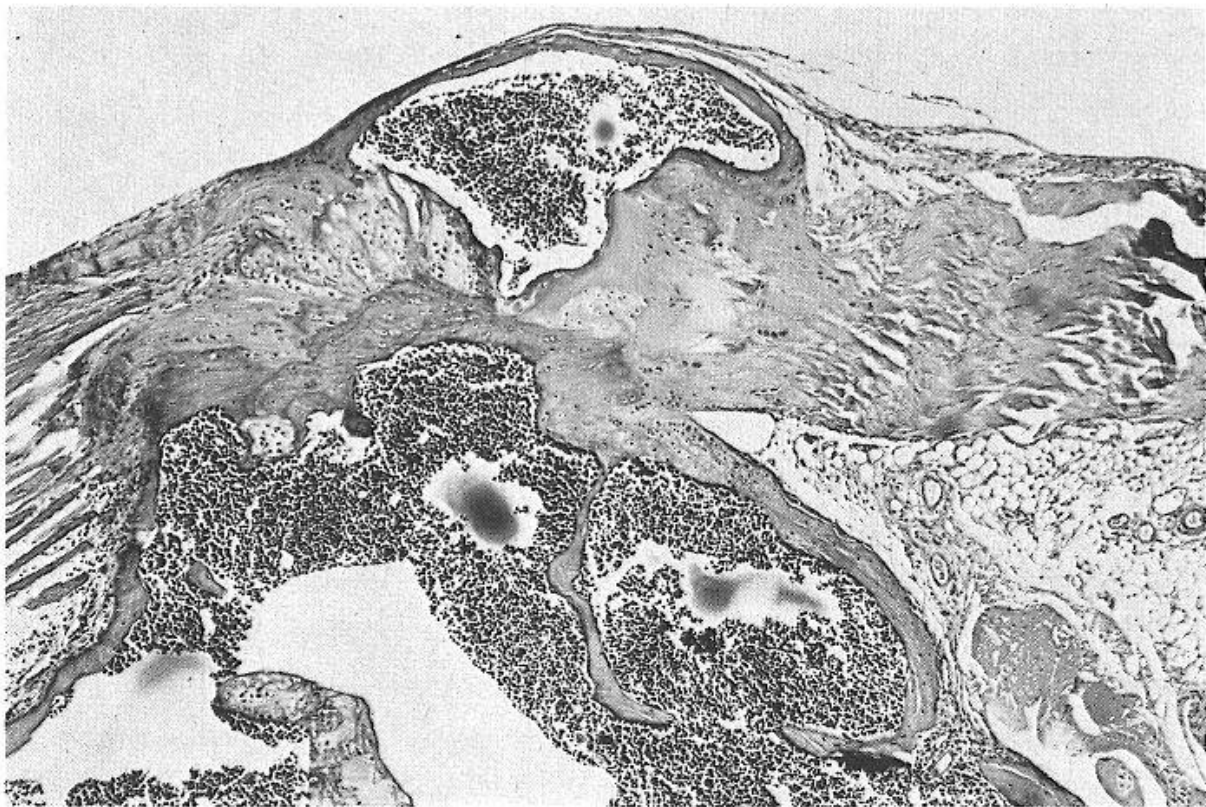


Abb. 2. Experimentelle Mäuserarthrose. Osteophytenbildung.

und seine Mitarbeiter ausgedehnte Knorpelulsen und Sklerose des subchondralen Knochens nach intravenöser Injektion von Papain, dem aus der Papayafrucht gewonnenen proteolytischen Enzym (6). HAVDRUP und TELHAG (10) zeigten Knorpelschädigung und beschreiben Osteophytenbildung nach intraartikulärer Injektion von konzentriertem Papain. Die Ergebnisse von EGURO und Mitarbeitern (7), die versuchten, Arthrose durch Injektion von Anti-Chondromucoprotein-Immunglobulin hervorzurufen, sind morphologisch nicht völlig überzeugend und werden durch immunologische Befunde von VISCONTI (30) nicht gestützt.

Wenig Beachtung ist bisher der etwaigen Rolle des Kollagens in der Arthrosepathogenese geschenkt worden, hauptsächlich, weil der Mucopolysaccharidverlust ein solch auffälliger Frühbefund ist. Die Möglichkeit einer solchen Rolle scheint jedoch angedeutet durch den Befund schwerer jugendlicher Arthrosen bei einem Mäusestamm "Blotchy", bei dem ein genetischer Defekt in der Kollagenreifung besteht. Hemizygoten Tieren dieser Zucht fehlt das Enzym Lysyloxidase, und die Tiere sterben an geborstenen Aortenaneurysmen (27).

Hiermit kommen wir zur zweiten Hauptrichtung der Arthroseforschung, der an der tierischen Spontanerkrankung. Arthrose ist bei einer Reihe von Tieren beschrieben worden (8, 33); jedoch eigneten sich diese meist grossen Säugetiere wenig für experimentelle Untersuchungen. Die Studie von BENNETT und BAUER an Rindern (3) ist deshalb von besonderer Bedeutung. Es wurde hier zum ersten Mal am Tier gezeigt, dass Altersveränderungen für die Entwicklung der Arthrose von Wichtigkeit sind. Die Möglichkeit, grössere Versuchsreihen in verhältnismässig kurzer Zeit durchzuführen, wurde jedoch erst durch die Entdeckung typischer Arthrose bei alternden kleinen Nagetieren, besonders bei Mäusen, gegeben (19). Die typische Arthrose am Mäuseknie ist teils ulzerös, teils hypertrophisch.

Unsere Untersuchungen wurden grösstenteils an dieser Mäuserarthrose ausgeführt; wegen der unterschiedlichen Arthrosedisposition verschiedener Gruppen von Mäusen interessierte uns weniger der lokale Entstehungsmechanismus als die Frage allgemeiner Stoffwechseleinflüsse auf die Entwicklung der Gelenkveränderungen. Arthrose ist bei männlichen Mäusen häufiger als bei weiblichen, und verschiedene Mäusestämme haben eine ungleiche Arthrosedisposition (19). Diese Befunde wurden von SOKOLOFF und Mitarbeitern (28) an einer grösseren Zahl von Stämmen bestätigt und durch Kreuzungsversuche an arthrosenempfindlichen und arthrose-resistenten Mäusen erhärtet. Stammesunterschiede lassen sich nur auf genetischer Basis erklären. Die wirksamen genetischen Faktoren können entweder im Gelenkgewebe selbst verankert sein, oder sie können sich in gelenkwirksamen Stoffwechselprodukten auswirken.

Die auffällig höhere Arthroseneigung der männlichen Tiere stimmt nicht mit klinischen Beobachtungen am Menschen überein; sie zeigt jedoch weitgehende Uebereinstimmung mit den

von HEINE (11) erhobenen Autopsiebefunden. Ob diese Geschlechtsunterschiede gleichfalls genetischer Natur und im Skelett verankert sind oder ob hormonale Einflüsse im Spiele sind, war eine Frage, die mittels mehrerer Versuchsreihen angegangen wurde (23). Orchiektomie setzte je nach Stamm die Arthrosefrequenz auf die Hälfte bis zu einem Zehntel der Spontanwerte herab. Testosteron steigerte sie um fast das Dreifache. Im Gegensatz dazu hemmte östrogenes Hormon die Arthroseentwicklung, die bei beiden Geschlechtern auf 30 % der Spontanwerte absank. Man muss also den Schluss ziehen, dass Geschlechtshormone eine Rolle in der Arthrosedisposition spielen.

Dass Hypophysenvorderlappenhormon auf Gelenke wirken kann, war seit den Arbeiten von DIETRICH und ERDHEIM über Skelettbefunde bei Akromegalie bekannt. Mit ungereinigtem Vorderlappenextrakt konnten wir bei jungen Meerschweinchen arthrotische Veränderungen hervorrufen (18). Mäuse, die entweder ein gereinigtes Vorderlappenpräparat (Somatotropin) injiziert erhielten oder denen Vorderlappen von syngeneischen Tieren eingepflanzt wurden, hatten je  $2\frac{1}{4}$ - oder 4mal häufiger Arthrose als unbehandelte Tiere (20). Umgekehrt wurde bei hypopituitären Zwergmäusen, die infolge eines genetischen Defektes kein Wachstumshormon produzieren, keine Arthrose gefunden (25).

Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) setzte die Arthrosefrequenz auf nahezu ein Zehntel des Spontanwertes herab. Diese Wirkung ist vermutlich keine direkte, sondern durch antianabole Nebennierenrindenhormone vermittelt (23). Es ist für die untersuchten Hormonwirkungen typisch, dass sie am wirksamsten im jungen Tier sind und mit zunehmendem Alter der Versuchstiere an Wirksamkeit verlieren. Das bedeutet, dass die Arthroseentwicklung bereits von Ereignissen beeinflusst wird, die sich lange vor dem Erscheinen des vollausgebildeten Krankheitsprozesses abspielen. Diese pathogenetisch interessante Tatsache ist für den Kliniker, der meist das vorgeschrittene Krankheitsbild behandeln muss, enttäuschend.

Hormone sind nicht die einzigen Stoffwechselfaktoren, die den Ablauf der Arthrose beeinflussen können. Mit Fett angereichertes Futter übt häufig eine ungünstige Wirkung auf die Gelenke aus (21, 22). Das häufige Zusammentreffen von Uebergewichtigkeit und Arthrose fällt in der Klinik immer wieder auf. Bei Mäusen, denen eine 25%ige Schmalzdiät verfüttert wurde, stieg die Arthrosefrequenz auf das Doppelte, während eine gleiche Menge von Pflanzenfett nahezu unwirksam war. Wurde jedoch, wie in den von SOKOLOFF ausgeführten Versuchen, der Pflanzenfettgehalt auf 57 % erhöht, so war die Zahl der Arthrosen sowohl bei Mäusen wie auch bei Ratten gleichfalls vermehrt (29).

Viele der mit Fett überfütterten Tiere sind übergewichtig, und es erhob sich die Frage, inwieweit das Uebergewicht und die sich daraus ergebende Ueberbelastung der Gelenke für die



Gelenkschädigung verantwortlich sein könnte. Dass dies nicht der Fall war, ergab sich bereits aus Vergleichen der Gewichte arthrotischer und nicht-arthrotischer Tiere. Es wurde jedoch eine weitere Versuchsserie durchgeführt, in der bei Mäusen Fettsucht hervorgerufen wurde, indem das Appetitkontrollzentrum im Hypothalamus durch Injektionen von Goldthioglucose zerstört wurde (26). Solche Mäuse werden Übergewichtig, weil sie übermäßige Mengen ihres Normalfutters fressen. Trotz des Übergewichtes, das bis 65 % über dem Normalgewicht lag, war die Arthrosefrequenz bei diesen Tieren nicht gesteigert. Es muss aus diesen und anderen Ergebnissen, auf die hier nicht eingegangen werden kann, geschlossen werden, dass Übergewicht als solches nicht für die Zunahme der Arthrosefrequenz nach Fettdiät verantwortlich sein kann. Stattdessen kann man zur Zeit nur annehmen, dass Fettsucht und Arthrose eine gemeinsame Grundlage haben, aber nicht in gegenseitig ursächlichem Zusammenhang stehen. In einer einzigen Versuchsreihe mit kohlenhydratreichem Futter, in der das Übergewicht im Durchschnitt mehr als 100 % betrug, konnte eine mechanische Überbelastung der Gelenke nicht ausgeschlossen werden, da das Höchstgewicht mit der höchsten Arthrosefrequenz einherging (23).

Wie kann man nun die Erfahrungen am Tier mit denen am Menschen in Zusammenhang bringen? Gewiss leiden nicht alle Arthrotiker an Hyperpituitarismus oder Testosteronhypergonadismus, oder ernähren sich zu fettreich - obwohl heute Überernährungsschäden nicht selten sind. Vielleicht verhelfen einige elektronenoptische Beobachtungen zu einer hypothetischen Korrelation. Es konnte im Elektronenmikroskop gezeigt werden, dass Gelenkchondrozyten der Maus innerhalb weniger Stunden oder Tage auf Hormone oder Nahrungsfett ansprechen (23, 24) und dass verschiedene dieser Reaktionen Dauerschäden hinterlassen, wie Zelltod und kleinste Narbenbildungen in der Knorpelmatrix. Sowohl Wachstumshormon als auch Testosteron und Verfütterung der Schmalzdiät verursachen in solch kurzer Zeit erhebliche Hypertrophie der Chondrozyten mit Überentwicklung der Organellensysteme - Befunde, die Ausdruck von Überfunktion sind. Ihnen folgen Zelltod und kleinste Narbenbildungen, die irreversibel sind. Es muss mit der Möglichkeit gerechnet werden, dass auch beim Menschen Schwankungen in Hormon-, Lipid- und anderen Metabolitenspiegeln, die naturgemäss im Laufe der Zeit auftreten, Minimalwirkungen auf den Gelenkknorpel ausüben. Die kumulativwirkung solcher minimaler Veränderungen mag dann genügen, um zunächst mikroskopische und später makroskopische und klinische Arthroseerscheinungen hervorzurufen.

1. Axhausen G.: Neue Untersuchungen über die Rolle der Knorpelnekrose in der Pathogenese der Arthritis deformans. *Arch.klin.Chir.* 104: 301-346, 1914.
2. Barthels C.: Beiträge zur Frage der Entstehungsbedingungen der gestaltverändernden Gelenkentzündung. *Bruns Beitr.klin.Chir.* 173: 51-72, 1942.
3. Bennett G.A. and Bauer W.: A systematic study of the degeneration of articular cartilage in bovine joints. *Amer.J.Path.* 7: 399-413, 1931.
4. Bauer W. and Bennett G.A.: Experimental and pathological studies in the degenerative type of arthritis. *J. Bone Jt. Surg.* 18: 1-18, 1936.
5. Bennett G.A. and Bauer W.: Joint changes resulting from patellar displacement and their relation to degenerative joint disease. *J.Bone Jt. Surg.* 19: 667-682, 1937.
6. Caruso I., Mantellini P. e Cherie Ligniere G.: Alterazioni osteocartilaginee indotte dalla papaina nel coniglio. *Reumatismo* 5: 434-439, 1968.
7. Eguro H., Lubbock T. and Goldner J.L.: Antigenic properties of chondromucoprotein and inducibility of experimental arthritis by antichondromucoprotein immune globulin. *J. Bone Jt. Surg.* 56A: 129-141, 1974.
8. Fox H.: Chronic arthritis in wild mammals. *Amer.Philosoph.Soc. Philadelphia* 31: 73-148, 1939.
9. Gardner D.L.: The experimental production of arthritis. *Ann.Rheum.Dis.* 19: 297-317, 1960.
10. Havdrup T. and Telhag H.: Papain-induced changes in the knee joints of adult rabbits. *Acta Orth. Scand.* 48: 143-149, 1977.
11. Heine J.: Ueber die Arthritis deformans. *Virch.Arch.Path.Anat.* 260: 521-663, 1926.
12. Key J.A.: Experimental arthritis: The changes in the knee joints produced by creating defects in the articular cartilage. *J. Bone Jt. Surg.* 13: 725-729, 1931.
13. Key J.A.: Pathologic and experimental observations on hypertrophic arthritis. *J.Lab.Clin. Med.* 15: 1145-1160, 1930.
14. Kroh F.: Experimentelle Arthritis deformans. *Dtsch.Ztschr.Chir.* 99: 425-443, 1909.
15. Mannheim A.: Experimentelle Arthritis deformans. *Arch.klin.Chir.* 156: 344-362, 1929.
16. Moskowitz R.W. et al.: Experimentally induced degenerative joint disease following partial menisectomy. *Arthr.Rheum.* 15: 397-405, 1973.
17. Müller W.: Experimentelle Untersuchungen über Nekrosen und Umbauprozesse am Schenkelkopf nach traumatischen Epiphysenlösungen und Luxationen und ihre klinische Bedeutung. *Bruns Beitr.klin.Chir.* 132: 490-505, 1925.
18. Silberberg M.: Effect of cattle pituitary extract on bone and cartilage of the joint (Acromegalic arthropathy). *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 34: 333-335, 1936.
19. Silberberg M. and Silberberg R.: Age changes in bones and joints in various strains of mice. *Amer.J.Anat.* 68: 69-95, 1941 a.
20. Silberberg M. and Silberberg R.: Effects of syngenesiotransplants and extracts of anterior lobe of the hypophysis on the age changes in long bones and joints of mice. *Amer.J.Path.* 17: 189-210, 1941 b.
21. Silberberg M. and Silberberg R.: Effects of high fat diets on the joints of aging mice. *AMA Arch.Path.* 50: 828-846, 1950.
22. Silberberg M. and Silberberg R.: Osteoarthritis in mice fed diets enriched with animal or vegetable fats. *AMA Arch.Path.* 70: 185-190, 1960.
23. Silberberg R.: Skeletal growth and aging. Review of experimental studies by Martin and Ruth Silberberg. *Acta Rheumatol.* 26: 1-46, 1971.
24. Silberberg R., Aufdemaur M. and Hasler M.: Ultrastructural changes in articular chondrocytes of mice fed a lard-enriched diet. *Anat.Rec.* 168: 447-461, 1970.
25. Silberberg R.: Articular aging and Osteoarthritis in dwarf mice. *Path.Microbiol.* 38: 417-430, 1972.
26. Silberberg R.: Obesity and joint disease. *Geront.Exp.* 22: 135-140, 1976.

27. Silberberg R.: Epiphyseal growth and osteoarthritis in "Blotchy" mice. *Exp.Cell Biol.* 45: 1-8, 1977.
28. Sokoloff L.: The natural history of degenerative joint disease in small laboratory animals. I. Pathologic anatomy of degenerative joint disease in mice. *AMA Arch. Path.* 62: 118-128, 1956.
29. Sokoloff L. et al.: Experimental obesity and osteoarthritis. *Amer.J.Physiol.* 198: 765-770, 1960.
30. Telhag H. and Lindberg L.: A method of inducing osteoarthritic changes in rabbit knee. *Clin.Orth.* 86: 214-223, 1972.
31. Visconti A. et al.: Ricerche immunologiche su di una artropatia sperimentale del coniglio. *Reumatismo* 20: 515-516, 1968.
32. Wehner E.: Die Bedeutung normaler Gelenkfunktion für die Pathogenese der Arthritis deformans. *Dtsch.Ztschr.Chir.* 180: 201-233, 1923.
33. Wester J.: Arthritis deformans in animals and man. *Acta Rheumatol.* 2: 7-10, 1923.

Adresse der Autorin: Prof. Dr R. Silberberg, The Hebrew University, Hadassah Medical School, Department of Pathology, P.O.B. 1172, Jerusalem