

Genetische Unterschiede in der Augenmanifestation der Adjuvansarthritis der Ratte

III. Kreuzungsversuche

H. Metzke*

Kinderklinik (Direktor: MR Prof. Dr. sc. med. W. Rumler) der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg, Leninallee 18, DDR-402 Halle (Saale), Deutsche Demokratische Republik

Genetic Differences in the Eye-Manifestation of Adjuvant Arthritis in the Rat.

III. Crossbreeding Experiments

Summary. The results of crossbreeding experiments between several strains of rats are reported. They show differences in the prevalence of iritis in the course of adjuvant disease as did the results we published in an earlier article. There are alterations which indicate a recessive heredity of the tendency to iritis. The contribution of genetic factors in the course of adjuvant arthritis has been confirmed by the present results.

Zusammenfassung. Es wird über Ergebnisse von Kreuzungsversuchen zwischen mehreren Rattenstämmen berichtet, die, wie in einer früheren Mitteilung publiziert, Unterschiede bezüglich der Iritishäufigkeit im Verlauf der Adjuvanskrankheit aufweisen. Es finden sich Veränderungen, die für einen rezessiven Erbgang der Neigung zu Iritiden sprechen. Die Mitwirkung genetischer Faktoren im Ablauf der Adjuvansarthritis wird durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt.

In der vorangegangenen Mitteilung berichteten wir über stammesabhängige Unterschiede bei der Ausbildung einer Iritis bei der Adjuvanskrankheit der Ratte (Metzke u. Broesan). Die damals mitgeteilten Ergebnisse bedürfen zu ihrer Interpretation des Kreuzungsversuches, damit festgelegt werden kann, in welcher Weise genetische Faktoren an diesem Ergebnis beteiligt sind. Die Resultate dieses Kreuzungsversuches sollen im folgenden dargelegt werden.

* Arbeitsgruppe "Juvenile Rheumatoidarthritis" der AFG Rheumatologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena (Leiter: Prof. Dr. sc. med. L. Jäger)

Material und Methodik

Es wurden Tiere der drei in der ersten Serie verwendeten Rattenstämme gekreuzt und die weiblichen Bastarde der F I- und F II-Generation für die Versuche verwendet.

1. F I-Generation:

- 1.1) Kreuzung zwischen Haubenratten und Wistarratten: 21 Tiere
- 1.2) Kreuzung zwischen Haubenratten und Tieren des im Pharmakologischen Institut Halle gezogenen Tierstammes: 12 Tiere
- 1.3) Kreuzung zwischen Wistarratten und Tieren des im Pharmakologischen Institut Halle gezogenen Albinostammes: 42 Tiere

2. F II-Generation:

- 2.1) Kreuzung wie 1.1): 21 Tiere
- 2.2) Kreuzung wie 1.2): 9 Tiere

Die Versuchsanordnung wurde in gleicher Weise wie in der ersten Mitteilung durchgeführt. Die Tiere erhielten im Alter von 60 bis 70 Tagen 0,1 ml Freundsches Adjuvans (5 mg abgetötete lyophilisierte Tuberkelbakterien/ml Paraffinöl). Die Ernährung erfolgte mit standardisierten Mischfutterpellets (Hersteller: VEB Mischfutterwerke Altglienecke). Nach der Injektion wurden die Tiere 30 Tage lang jeden 2. Tag vor der Spaltlampe untersucht. Gleichzeitig wurden die übrigen Symptome der Adjuvansarthritis registriert und in einer Indexzahl bewertet¹. Die Tiere wurden sämtlich in eigener Zucht aufgezogen und unter identischen Bedingungen gehalten.

Tabelle 1. Häufigkeit der Augenbeteiligung bei der Adjuvanskrankheit der Ratte-Kreuzungsversuch (F I-Generation)

	Haubenratten und Wistarratten		Haubenratten und Pharmakol. St.		Wistarratten und Pharmakol. St.	
	n	%	n	%	n	%
Gesamtzahl	21	100	12	100	42	100
davon befallen	—	0	—	0	36	85,7
Infiltrate	—	0	—	0	7	16,7
Lediglich Fibrin	—	0	—	0	29	69,0

Tabelle 2. Häufigkeit der Augenbeteiligung bei der Adjuvanskrankheit der Ratte-Kreuzungsversuch (F II-Generation)

	Haubenratten und Wistarratten		Haubenratten und Pharmakol. St.	
	n	%	n	%
Gesamtzahl	21	100	9	100
davon befallen	2	9,5	1	11
Infiltrate	—	0	—	—
lediglich Fibrin	2	9,5	1	11

¹ Die Spaltlampenuntersuchungen erfolgten durch Frau Dr. E.M. Broesan, Fachärztin für Augenheilkunde

Ergebnisse

Es findet sich in der F I-Generation bei den Kreuzungsbastarden des Haubenrattenstammes niemals eine Augenbeteiligung, obwohl die Tiere in 100 Prozent eine Arthritis entwickeln ($n = 33$, Kreuzungsgruppe 1.1 und 1.2). Dagegen zeigt die Kreuzungsgruppe 1.3 ($n = 42$) in 85,7 % eine Iritis. Die Unterschiede sind bei Anwendung des approximativen χ^2 -Tests statistisch hochsignifikant ($\alpha < 0,005$) (Tabelle 1). In der F II-Generation findet sich dagegen auch bei den Kreuzungsbastarden des Haubenrattenstammes eine Augenbeteiligung (Tabelle 2).

Diskussion

Der Kreuzungsversuch spricht für einen Vererbungsmodus des immunologischen Reaktionstyps, der den Mendelschen Regeln folgt. Dabei ist der Typ der Haubenratte, der eine akutere Arthritis, aber keine Augenbeteiligung aufweist, dominant gegenüber dem Typ mit Iritis. Erwartungsgemäß kommt es in der F II-Generation wieder in einem geringeren Prozentsatz zum Auftreten einer Iritis, wobei die Zahlen mit ca. 10 % etwas unter der Erwartung liegen. Interessant ist auch, daß im Kreuzungsversuch zwischen den beiden Stämmen, die eine Iritis ausbilden, in der F I-Generation die Infiltrate seltener sind als bei den Wistarratten. Häufig wird lediglich eine fibröse Exsudation beobachtet.

Die Übertragung dieser Ergebnisse auf menschliche Kollagenosen ist nicht ohne weiteres möglich. Bei der Adjuvansarthritis handelt es sich mit großer Sicherheit um eine Immunreaktion vom Spättyp. Zwar ist der direkte Beweis dafür noch nicht geführt worden, doch lassen sich fast alle Phänomene der Erkrankung so am besten erklären. Fehr hat darauf hingewiesen, „daß alle Maßnahmen, welche geeignet sind, eine Immunreaktion zu unterbinden oder von vornherein zu verunmöglichen, die Entstehung der Adjuvansarthritis blockieren“. Schmidt und Ott haben kürzlich eine sehr eingehende Untersuchung zur Frage des Modellwertes der Adjuvanskrankheit veröffentlicht. Wir möchten diesen Autoren zustimmen, wenn sie feststellen, daß die Adjuvansarthritis kein in allen Einzelheiten mit einer Immunkrankheit des Menschen übereinstimmendes Modell ist. Allerdings wird diese Feststellung durch die im vorliegenden Material belegten Unterschiede in der Organmanifestation der Adjuvanskrankheit modifiziert. Offensichtlich gelten die in der Literatur veröffentlichten, unterschiedlich häufigen Organmanifestationen der Adjuvansarthritis nicht für dieses Krankheitsbild allgemein, sondern jeweils für eine bestimmte genetische Konstitution der Tiere. Die Prüfung dieser Frage für die einzelnen Organe steht noch aus. Die Adjuvansarthritis imitiert in vieler Hinsicht einen einmaligen Ablauf der Rheumoidarthritis mit viszeraler Beteiligung, wobei in der Lokalisation des Gelenkbefalls gewisse Unterschiede bestehen (Fehr, Schmidt und Ott). Es scheint so, als wenn bei der Ratte durch das Freundschsche Adjuvans ein ähnlicher Mechanismus in Gang gesetzt wird wie bei der menschlichen Rheumoidarthritis, ohne im Regelfall zu rezidivieren. Während einige Autoren (Pearson u. Mitarb., Lacapere u. Mitarb.) über häufigere Arthritisrezidive berichten, konnte das von anderen nicht bestätigt werden (Keitel u. Mitarb., Tilgner u. Mitarb., Metzke u. Mitarb.). Tilgner u. Mitarb. fanden lediglich häufige Revi-

denze bei der Iritis, während der Gelenkbefall nur ausnahmsweise rezidierte.

Wenn man die hier vorgelegten experimentellen Ergebnisse auf die Verhältnisse bei der Rheumatoïdarthritis des Menschen übertragen kann, so würde sich die Seltenheit der Augenbeteiligung bei der Rheumatoïdarthritis durch den bei der Adjuvansarthritis nachgewiesenen rezessiven Erbmodus der Neigung zu Iritiden relativ gut erklären lassen, wobei, wie in den vorgelegten Versuchen, ein Teil dieser Patienten lediglich mit einer Iritis erkranken könnte. Das würde die endogenen Augenentzündungen näher an die Rheumatoïdarthritis heranrücken und darüber hinaus die Mitwirkung genetischer Faktoren bei menschlichen Immunreaktionen vom Spättyp wahrscheinlicher machen.

Literatur

- Fehr, K.: Pathogenese der progredient chronischen Polyarthrit (PcP) Bern—Stuttgart—Wien: Huber 1972
- Keitel, W., Jambor, S., Kretschmar, B., Kupke, H., Pambor, R., Schumann, E., Wille, E., Ziegeler, J.: Untersuchungen zur Adjuvansarthritis der Ratte Beitr. Rheum. **16**, 54 (1971)
- Lacapère, J., Goullet, P., Dagnet, G.: Evolution de la polyarthrite immunologique du rat: recidives et passage à la chronicité. Rev. Rhum. **32**, 574 (1963)
- Metzke, H., Broesan, E.M.: Genetische Unterschiede in der Augenmanifestation der Adjuvansarthritis der Ratte. I. Untersuchungen an drei verschiedenen Stämmen. Albrecht von Graefes Arch. klin. exp. Ophthal. **180**, 55 (1974)
- Metzke, H., Schellenberg, M., Weiß, A.: (in Vorbereitung)
- Pearson, C.M., Wood, F.D., van de Sande, B.: Cyclic exacerbations and remissions of adjuvant arthritis in rats. Arthr. Rheum. **8**, 460 (1965)
- Schmidt, K., Ott, V.R.: Vergleichbarkeit der Adjuvanskrankheit der Ratte mit Krankheiten des Menschen. Schweiz. med. Wschr. **103**, 1099 (1973)
- Tilgner, S., Hempel, E., Meyer, W., Schumann, M.: Ophthalmologische Untersuchungen über die Adjuvanskrankheit der Ratte. I. Klinische und histologische Befunde. Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthal. **183**, 348 (1972)

Eingegangen am 31. Januar 1977