

Effekte einer niedrig dosierten Co-60-Bestrahlung auf den Verlauf einer aseptischen Arthritis am Kniegelenk des Kaninchens

Uwe Fischer¹, Friedrich Kamprad², Fritz Koch¹, Eberhard Ludwig¹, Ralf Melzer², Guido Hildebrandt²

Ziel: Zahlreiche klinisch-empirische Erhebungen zeigten die Effektivität niedriger Strahlendosen in der Therapie schmerzhafter entzündlich-degenerativer Gelenkerkrankungen. Experimentelle Untersuchungen liegen jedoch kaum vor. Wir untersuchten die Effekte einer lokalen fraktionierten Co-60-Bestrahlung mit 5mal 1,0 Gy auf eine artifizielle aseptische Arthritis am Kniegelenk des Kaninchens.

Material und Methoden: Es wurden drei Einzelversuche (EV) mit jeweils zehn Kaninchen (fünf Versuchs- und fünf Kontrolltiere) durchgeführt (Versuchsdauer: EV1: 18 Tage; EV2: sechs Tage; EV3: 29 Tage). Die Induktion der aseptischen Arthritis erfolgte am Tag 0 durch intraartikuläre Injektion von 0,5 ml einer 3%igen Papainlösung (30 000 USP/mg) in das rechte Kniegelenk. Die täglich fraktionierte lokale Bestrahlung des arthritischen Gelenks mit 5mal 1,0 Gy wurde an den Tagen 1 bis 5 während einer Kurznarkose durchgeführt. Die Kontrollgruppen wurden in analoger Technik an den Tagen 1 bis 5 scheinbestrahlt. Der Verlauf der Arthritis in den Versuchs- und Kontrollgruppen wurde anhand klinischer, laborchemischer und morphometrischer Parameter charakterisiert. Die klinische Untersuchung erfolgte täglich, die Punktion der Kniegelenke in EV1 wiederholt, in EV2 und EV3 am letzten Versuchstag. Jeweils am Versuchsende wurden die Kniegelenke zur histologischen Analyse nach erfolgter Euthanasie entnommen.

Ergebnisse: Die intraartikuläre Injektion von Papain führte bei allen Tieren zu einer perakuten entzündlichen Reaktion, welche nach einer Woche in die chronische Phase überging und sich über mehrere Wochen kontinuierlich zurückbildete. Die lokal bestrahlten Versuchstiere zeigten klinisch eine signifikant schnellere Rückbildung der entzündlichen Gelenkschwellung. Am Tag 6 lag ein signifikant geringeres Synovialflüssigkeitsvolumen in bestrahlten Kniegelenken vor. Die morphometrischen Daten wiesen auf eine Reduktion der Verdickung der Synovialmembran, eine Abnahme der Synovialzellreihen und eine verkürzte Distanz zwischen Kapillaren und Synovialmembranoberfläche nach lokaler Bestrahlung hin. Infolge beträchtlicher individueller Schwankungen waren diese Befunde zum Teil statistisch nicht signifikant.

Schlußfolgerung: Die Experimente weisen einen antiphlogistischen Effekt der Bestrahlung mit 5mal 1,0 Gy in vivo nach und unterstützen damit klinische Beobachtungen der Effektivität von Entzündungsbestrahlungen.

Schlüsselwörter: Entzündlich-degenerative Gelenkerkrankungen · Radiotherapie · Gutartige Erkrankungen · Entzündungsbestrahlung · Experimentelle Arthritis

Effects of Low Dosage Co-60 Irradiation in the Course of Aseptic Arthritis of the Knee Joint of Rabbits

Purpose: Numerous clinical observations demonstrate the efficacy of low radiation doses in the treatment of painful osteoarthritis. Experimental investigations remain scarce. We investigated the effects of locally daily 5 times 1.0 Gy 60-Co irradiation on an artificially induced aseptic gonarthrosis in rabbits.

Material and Methods: Three separate experiments (EV) were performed (10 rabbits per experiment, 5 treated/5 controls; duration: EV1: 18 days; EV2: 6 days; EV3: 29 days). An aseptic arthritis in the right knee joint of rabbits was induced by intraarticular injection of 0.5 ml papain solution (3%, 30,000 USP/mg) on day 0. The arthritic knee joint of the anesthetized animals was irradiated daily from day 1 to 5 with 5 times 1.0 Gy. The controls were sham-irradiated under the same conditions. The time course of arthritis in treated animals and sham-treated controls was evaluated by clinical, laboratory-chemical and histological criteria. The clinical investigation was performed daily, the puncture of the knee-joints was carried out several times in EV1, and at the end of experiments in EV2 and EV3. At the end of the observation period, animals were killed and the knee joints excised for histological analysis.

Results: The intraarticular injection of papain caused a peracute inflammatory response in all animals. After 1 week the chronic stage was reached, and the experimental arthritis resolved slowly within several weeks. Local irradiation accelerated the decrease of inflammatory joint swelling, being significant by day 4. On day 6 the volume of synovial fluid in irradiated knee-joints was significantly smaller. The morphometric data indicated a reduction in thickness of synovial membrane, a decrease in number of synovial cell layers, and a decrease in distance between capillaries and the syno-

¹Veterinärmedizinische Fakultät und

²Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Medizinischen Fakultät, Universität Leipzig.

Eingang des Manuskripts: 25. 3. 1997.

Annahme des überarbeiteten Manuskripts: 2. 9. 1998.

vial membrane surface following irradiation of arthritic joints. Due to considerable individual variability, the morphometric data partially did not reach statistical significance.

Conclusion: The experiments provide evidence for an antiphlogistic effect of irradiation with 5 times 1.0 Gy in vivo. They support the clinical observations of the efficacy of anti-inflammatory radiotherapy.

Key Words: Osteoarthritis · Radiation therapy · Benign disorders · Anti-inflammatory radiation therapy · Experimental arthritis

Der Einsatz ionisierender Strahlen in der Behandlung nichtmaligner Erkrankungen ist seit den Anfängen der Strahlentherapie zu verfolgen. Bereits 1897 berichtete Gocht [6] über einen guten analgetischen Effekt der Bestrahlung bei einem Patienten mit Trigeminusneuralgie. Eine erste Publikation über die Strahlenanwendung bei entzündlichen Gelenkerkrankungen wurde 1898 von Sokoloff [22] veröffentlicht.

Die niedrig dosierte lokale Radiotherapie von schmerzhaften degenerativen Gelenkerkrankungen und Insertionstendopathien mit summativen Strahlendosen von 1 bis 6 Gy wird in jüngster Zeit wieder zunehmend eingesetzt. Eine bundesweite Umfrage ergab, daß 1995/96 mindestens 16 000 Patienten wegen gutartiger Erkrankungen, davon etwa 10 500 wegen degenerativer Gelenkerkrankungen und Insertionstendopathien, bestrahlt worden sind [21]. Diese Behandlungsoption ist effektiv und auch kostengünstig, da sie selbst noch bei Patienten, die als therapierefraktär gegenüber konventionellen Therapieverfahren eingestuft worden sind, in mehr als der Hälfte der Fälle eine komplette oder nahezu vollständige Schmerzlinderung und damit eine wesentliche Besserung der Funktionseinschränkungen erzielen kann [12, 20].

Während die Effektivität der niedrig dosierten Radiotherapie durch eine Vielzahl klinisch-empirischer Beobachtungen an großen Patientengruppen nachgewiesen werden konnte, gibt es nur wenige experimentelle Untersuchungen und nahezu keine wissenschaftlich belegten Vorstellungen über die zugrundeliegenden strahlenbiologischen Mechanismen [24]. Die Mechanismen, auf denen die therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen bei der Strahlenbehandlung bösartiger Erkrankungen beruhen, können für die Effektivität der um Größenordnungen niedrigeren Strahlendosen bei der Behandlung schmerzhafter degenerativer Gelenkerkrankungen nicht verantwortlich sein.

Sporadische Publikationen zum experimentellen Nachweis von antiphlogistischen Effekten ionisierender Strahlen beziehen sich auf sehr unterschiedliche Tiermodelle und Versuchsansätze, woraus eine beträchtliche Varianz der erhobenen Befunde resultiert [3, 4, 9, 14–18, 23, 25].

Wir führten experimentelle Untersuchungen an einem aseptischen Arthritismodell des Kaninchens durch, um die antiinflammatorische Effektivität einer täglichen, fraktionierten lokalen Radiotherapie mit 5mal 1,0 Gy in vivo zu untersuchen.

Material und Methoden

Die Experimente wurden an insgesamt 30 adulten Kaninchen der Rassen „Weiße Wiener“ und „Weiße Neuseeländer“ (Gewicht: 2,9 bis 4,3 kg) einer anerkannten Versuchs-

tierzucht durchgeführt. Die Tiere wurden einzeln im Tierstall des tierexperimentellen Zentrums der Universität Leipzig unter konventionellen Bedingungen (Lufttemperatur: 18 bis 22 °C, relative Luftfeuchtigkeit: 45 bis 55%) gehalten. Während der Experimente waren die Tiere in ihrer Beweglichkeit nicht eingeschränkt, sie hatten Zugang zu dem üblichen Futter (Altromin-Kaninchenfutter) und zu Trinkwasser ad libitum.

Induktion der aseptischen Arthritis/Arthritismodell

Die Induktion der aseptischen Arthritis erfolgte in Kurznarkose (1 mg/kg KG Xylazin, 25 mg/kg KG Ketamin, intramuskulär) am Tag 0. Es wurden 0,5 ml einer steril filtrierten 3%igen Papainlösung (Papain aus *Carica papaya*, 30 000 USP-U/mg, Firma Merck, Darmstadt) in das Kniegelenk des rechten Hinterlaufes intraartikulär injiziert.

Innerhalb von drei bis vier Stunden entwickelt sich erfahrungsgemäß eine perakute Monarthritis, die sich nach Übergang in eine chronische Monarthritis über Wochen zurückbildet.

Bestrahlungstechnik

Die tägliche fraktionierte Lokalbestrahlung der entzündeten Kniegelenke begann 24 Stunden nach Induktion der Arthritis. An den Tagen 1 bis 5 wurden 5mal 1,0 Gy, bezogen auf die Mittelebene des bestrahlten Gelenks, appliziert. Dazu wurden die Tiere während einer Kurznarkose (1 mg/kg KG Xylazin, 25 mg/kg KG Ketamin, intramuskulär) in Rückenlage fixiert, die zu bestrahlende Extremität in senkrechte Stellung verbracht und über opponierende laterolaterale Felder (Feldgröße 6 × 6 cm) erfaßt. Zur Homogenisierung der Dosisverteilung war der bestrahlte Extremitätenabschnitt von einem Wachsstreukörper (Kantenlänge 80 mm) umgeben. Eine durchgehende Öffnung im Streukörper erlaubte es, die zu bestrahlenden Gliedmaßenabschnitte in dessen Mitte zu positionieren. Hierdurch befand sich das gesamte Kniegelenk innerhalb der 95%-Isodose entsprechend der Spezifikation nach ICRU 50. Die Dosis an Ober- und Unterschenkel außerhalb des Bestrahlungsfeldes betrug 3% der Herddosis, am benachbarten Becken 1 bis 2%. Die Ganzkörperexposition außerhalb der genannten Areale lag außerhalb des meßbaren Bereichs.

Die Dosis wurde mit einem Ionisationsdosimeter (M2332; Dosimeter: PTW DL4/DI4; PTW Pchlau, Freiburg) kontrolliert, die Dosisverteilung mit Hilfe des Therapieplanungssystems HELAX berechnet. Alle Bestrahlungen erfolgten in isozentrischer Technik am Telekobaltgerät (Siemens Gammatron 3), FAA 75 cm, FOA 71 cm, Dosisleistung 1 Gy min⁻¹. Bei den Kontrolltieren wurde eine Scheinbestrahlung unter analogen Positionierungs- und Narkosebedingungen an den Versuchstagen 1 bis 5 vorgenommen.

Versuchstiergruppen und Versuchsablauf

Es wurden drei Einzelversuche mit jeweils zehn Tieren durchgeführt. Im ersten Versuch (Dauer: 18 Tage) waren jeweils vier Tiere der Versuchsgruppe beziehungsweise Kontrollgruppe zugeordnet. Zwei Tiere erhielten als Negativkontrollgruppe 0,5 ml physiologische Kochsalzlösung als intraartikuläre Injektion. Durch die Kontrollinjektion wurden keine Symptome einer akuten Arthritis ausgelöst. Die beiden Tiere dienten zur Definition der Ausgangswerte der Arthritisbefunde. Im zweiten (Dauer: sechs Tage) und dritten Versuch (Dauer: 29 Tage) waren jeweils fünf Tiere der Versuchs- bzw. Kontrollgruppe zugeordnet. Jeweils drei Tage vor Versuchsbeginn erfolgte eine Rasur der Kniegelenke, um den Einfluß der Behaarung auf den Gelenkdurchmesser vernachlässigen zu können.

Im ersten Versuch (Dauer: 18 Tage) wurden die rechten und linken Kniegelenke an den Tagen 1, 4, 8, 13 und 18 punktiert. Gelenkpunktionen im zweiten und dritten Versuch erfolgten erst am Versuchsende (Versuch 2: Tag 6; Versuch 3: Tag 29). Bei Abschluß des Versuchs wurden alle Tiere durch intravenöse Injektion von 0,3 ml/kg KG des Präparats T61 (Embotramid, Mebezoniumjodid, Tetracainhydrochlorid; Firma Rhône-Poulenc) euthanasiert und die Gelenke zur weiteren histologischen Aufarbeitung entnommen (Versuch 1: Tag 18; Versuch 2: Tag 6; Versuch 3: Tag 29).

Klinische Untersuchung

Als ein Parameter zur Bewertung des Entzündungsverlaufs wurde der seitliche Kniegelenkdurchmesser mittels einer Schieblehre bestimmt. Zur Gewinnung von Ausgangswerten wurden die Gelenke vor Versuchsbeginn mehrmals gemessen. Während des Versuchs erfolgte die Bestimmung der Durchmesser täglich durch Dreifachmessung jeweils am linken gesunden und rechten Arthritisgelenk. Bei allen klinischen Untersuchungen wurde auf Narkosemaßnahmen verzichtet.

Laborchemische Untersuchung

In gesunden Gelenken von Kaninchen ist die Gewinnung von Synovialflüssigkeit in der Regel nicht und bei Gelenkerkrankungen nur in Abhängigkeit vom Grad des ausgebildeten Gelenkergusses möglich. Deshalb wurde der biochemische Test nach Heilmann [8] und Keidel [11] verwendet. Dieser Test erlaubt es, die Synovialflüssigkeitsvolumina sowie Parameter in normalerweise nicht abpunktierbaren Gelenkflüssigkeiten zu bestimmen.

Nach Injektionsnarkose und Desinfektion der Injektionsstelle erfolgte die intraartikuläre Injektion eines definierten Volumens einer sterilen 0,5%igen Hydroxyethylstärkelelösung, welche anschließend durch zehnmütige passive Gelenkbewegung intensiv mit der Synovialflüssigkeit vermischt wurde. Das durch die Repunktion gewonnene Gemisch diente zur Analyse der Synovialflüssigkeit.

Zur Bestimmung der aktuellen Entzündungsaktivität sowie zur Gewinnung von Ausgangswerten der physiologischen Gelenkflüssigkeit von Kaninchen wurden 1. dessen Volumen [8, 11], 2. die Zellzahl nach Färbung mit Gängelscher Lösung [5], 3. das Differentialzellbild mittels Färbung nach Pappenheim und 4. der Gesamteiweißgehalt mittels Biuretmethod bestimmt.

Morphometrische Untersuchung

Die morphometrischen Untersuchungen der Synovialmembran erfolgten an HE-gefärbten transversalen Paraffinschnitten (Semidünnschnitte: 1 µm) der Gelenke im Patellarbereich mit Hilfe eines halbautomatischen Bildanalyseprogramms (Meßprogramm VIDS 5). Je Versuchstier wurden 15 verschiedene Ausschnittflächen von zwei histologischen Präparaten hinsichtlich folgender morphometrischer Parameter der Synovialmembran untersucht: 1. Anzahl der Synovialzellreihen, 2. Synovialmembrandicke in µm, 3. Abstand der Blutkapillaren zur Oberfläche der Synovialmembran in µm. Die Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung der einzelnen Meßparameter erfolgte automatisch. Wegen der Varianz des morphologischen Erscheinungsbildes der Synovialmembran abhängig von deren Lokalisation innerhalb von Gelenken wurden nur die seitlichen Gelenkkapselanteile in Höhe der Patella in die Messungen einbezogen.

Statistische Analyse

Zur deskriptiven statistischen Auswertung wurden die Maßzahlen Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s) berechnet. Für die Auswertung der Meßergebnisse des seitlichen Kniegelenkdurchmessers wurde der U-Test nach Mann u. Whitney einseitig angewandt. Da nach Bestrahlung entzündlich bedingter Schwellungen nie eine Verstärkung der Schwellung auftrat, erscheint die Anwendung des trennschärferen einseitigen Verfahrens gerechtfertigt. Für den statistischen Vergleich der Parameter der Synovialflüssigkeit kam der U-Test nach Mann u. Whitney zweiseitig zur Anwendung. Die Prüfung der morphometrischen Meßergebnisse erfolgte mit dem t-Test nach Welch. Bei der Darstellung der Signifikanzniveaus wurden Irrtumswahrscheinlichkeiten bis $\alpha \leq 0,1$ als solche angegeben. Größere Irrtumswahrscheinlichkeiten wurden als nicht signifikant (n. s.) bezeichnet.

Ergebnisse

Klinische Befunde

Unbeeinflusster Arthritisverlauf. Nach Injektion von 0,5 ml 3%iger Papainlösung kam es zu einer perakuten entzündlichen Reaktion. Nach drei bis vier Stunden war die maximale Gelenkschwellung erreicht. Innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden war eine Erhöhung der Körpertemperatur bis in den febrilen Bereich festzustellen. Die Tiere zeigten in dieser Zeit eine hochgradige gemischte Lahmheit an den alterierten Gliedmaßen mit Kontraktion der entzündeten Kniegelenke in Beugehaltung. Ein bis zwei Tage nach Arthritisinduktion begann die Abschwellung der Gelenke. Nach etwa einer Woche war ein seitlicher Kniegelenkdurchmesser erreicht, der ca. 3,5 mm über der ursprünglichen Dicke lag und nachfolgend über mehrere Wochen langsam absank. Mit dem Rückgang der Schwellung nahmen die Lahmheiterscheinungen ab und waren vier bis fünf Tage nach Arthritisinduktion nicht mehr wahrzunehmen.

1. Versuch (Dauer: 18 Tage). Eine vergleichende Beurteilung des Verlaufs der seitlichen Kniegelenkdurchmesser in Versuchs- und Kontrolltieren war nicht möglich. Die verfolgte Versuchskonzeption wiederholter Gelenkpunktionen (Tag 1, 4, 8, 13, 18) während des Versuchsablaufs zur Bestimmung von Volumen, Zellgehalt und Gesamtprotein der Synovialflüssigkeit als Parameter des Entzündungsverlaufs

Tag	Versuchsgruppe		Kontrollgruppe		$\alpha \leq$
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	
1 (\rightarrow 1 Gy)	6,0	0,71	6,4	1,14	n. s.
2 (\rightarrow 2 Gy)	5,8	1,30	6,2	1,30	n. s.
3 (\rightarrow 3 Gy)	3,8	1,64	5,4	1,14	0,10
4 (\rightarrow 4 Gy)	2,0	1,00	4,0	0,71	0,01
5 (\rightarrow 5 Gy)	1,6	0,54	3,4	0,89	0,05
6	1,8	0,44	3,4	0,89	0,05

Tabelle 1. Zeitlicher Verlauf des klinischen Parameters Kniegelenkdurchmesser in der lokal bestrahlten Versuchsgruppe (5mal 1,0 Gy, Tag 1 bis 5, n = 5) und der scheinbestrahlten Kontrollgruppe (n = 5) des zweiten Einzelversuchs (EV2, Dauer: sechs Tage). Die Angaben entsprechen der Vergrößerung des seitlichen Kniegelenkdurchmesser im Vergleich zum Ausgangswert am Tag 0 in mm (\bar{x} = Mittelwert; s = Standardabweichung; $\alpha \leq$ = Signifikanzniveau; Tag 1 = 24 Stunden nach Arthritisinduktion).

Table 1. Time course of changes in the clinical parameter knee-joint diameter in locally irradiated animals (5 times 1.0 Gy, day 1 to 5, n = 5) and sham-irradiated controls (n = 5) of the 2nd experiment (EV2, duration: 6 days). Values are increase in knee-joint diameter as compared to the initial value on day 0 in mm (\bar{x} = mean; s = standard deviation; $\alpha \leq$ = level of significance; day 1 = 24 hours after induction of arthritis).

Tag	Versuchsgruppe		Kontrollgruppe		$\alpha \leq$
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	
1 (\rightarrow 1 Gy)	5,0	1,87	5,0	1,0	n. s.
2 (\rightarrow 2 Gy)	4,2	1,92	4,8	0,84	n. s.
3 (\rightarrow 3 Gy)	3,0	1,73	3,8	0,84	n. s.
4 (\rightarrow 4 Gy)	2,0	1,22	3,4	0,55	0,05
5 (\rightarrow 5 Gy)	1,6	1,14	2,8	1,30	n.s.
6	1,2	1,09	3,2	1,09	0,05
7	0,8	0,84	3,0	0,71	0,01
8	1,0	0,71	2,8	0,84	0,01
9	0,8	0,84	2,4	1,14	0,05
10 – 11	0,9	0,58	2,4	1,14	0,05
12 – 13	0,7	0,50	2,1	1,08	0,05
14 – 15	0,6	0,55	2,0	0,71	0,05
16	0,6	0,55	1,6	1,14	0,10
17 – 18	0,4	0,55	1,6	1,14	0,05
19 – 20	0,7	0,69	1,6	1,14	0,10
21	0,8	0,84	1,2	0,44	n. s.
22 – 29	0,6	0,55	1,2	0,44	0,10

Tabelle 2. Zeitlicher Verlauf des klinischen Parameters Kniegelenkdurchmesser in der lokal bestrahlten Versuchsgruppe (5mal 1,0 Gy, Tag 1 bis 5, n = 5) und der scheinbestrahlten Kontrollgruppe (n = 5) des dritten Einzelversuchs (EV3, Dauer: 29 Tage). Die Angaben entsprechen der Vergrößerung des seitlichen Kniegelenkdurchmesser im Vergleich zum Ausgangswert am Tag 0 in mm (\bar{x} = Mittelwert; s = Standardabweichung; $\alpha \leq$ = Signifikanzniveau; Tag 1 = 24 Stunden nach Arthritisinduktion).

Table 2. Time course of changes in the clinical parameter knee-joint diameter in locally irradiated animals (5 times 1.0 Gy, day 1 to 5, n = 5) and sham-irradiated controls (n = 5) of the 3rd experiment (EV3, duration: 29 days). Values are increase in knee-joint diameter as compared to the initial value on day 0 in mm (\bar{x} = mean; s = standard deviation; $\alpha \leq$ = level of significance; day 1 = 24 hours after induction of arthritis).

modifizierten den Entzündungs- beziehungsweise Heilungsverlauf von Kontroll- und Versuchstieren erheblich. Zum einen werden durch Verdünnung des Gelenkergusses durch wiederholte Injektion einer 5%igen Hydroxyethylstärkelösung und Abpunktieren des Flüssigkeitsgemisches Komponenten, die die Entzündungsreaktion wesentlich beeinflussen, entfernt. Zum anderen beeinflussen Punktion und Spülung durch ihren invasiven Charakter den Heilungsverlauf und die zu untersuchenden Effekte der Radiotherapie, so daß die gewonnenen klinischen, biochemischen, zytologischen und morphometrischen Daten nicht im Sinne eines Gruppenvergleichs interpretierbar sind und daher in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt werden.

2. Versuch (Dauer: sechs Tage). Es zeigte sich bereits unmittelbar nach Beginn der Bestrahlungsserie eine deutliche Reduktion der entzündlichen Gelenkschwellung. In der Versuchsgruppe lagen ab dem vierten Bestrahlungstag signifikant geringere seitliche Kniegelenkdurchmesser als in der Kontrollgruppe vor. Die Rückbildung der Gelenkschwellung, gemessen am Gelenkdurchmesser, läuft bei bestrahlten Tieren somit deutlich rascher ab als bei scheinbestrahlten Tieren (Tabelle 1).

3. Versuch (Dauer: 29 Tage). Vergleichbar zum zweiten Versuch zeigte sich auch hier eine raschere Reduktion der Gelenkschwellung nach lokaler Radiotherapie. In der Versuchsgruppe lagen ab dem vierten Bestrahlungstag (außer am Tag 5 und 21) signifikant geringere Kniegelenkdurchmesser als in der Kontrollgruppe vor. Das Signifikanzniveau nahm gegen Ende des Versuchs ab infolge der spontanen Abheilung der artifiziellen Arthritis (Tabelle 2).

Laborchemische Befunde

Synovialflüssigkeitsvolumen. Kniegelenke von Kaninchen (KG: 2,9 bis 4,3 kg) enthalten durchschnittlich $0,296 \pm 0,1$ ml Synovialflüssigkeit.

1. Versuch. 24 Stunden nach Arthritisinduktion kam es zu einer signifikanten Zunahme der Synovialflüssigkeit ($2,137 \pm 0,852$ ml; $\alpha \leq 0,01$).

2. Versuch. Am Tag 6 nach Arthritisinduktion lag in der Versuchsgruppe ein signifikant geringeres Synovialflüssigkeitsvolumen als in der Kontrollgruppe vor ($0,864 \pm 0,161$ ml versus $1,395 \pm 0,326$ ml, $\alpha \leq 0,05$). Im Vergleich zu den physiologischen Werten waren die Volumina sowohl in der Versuchs- als auch der Kontrollgruppe noch signifikant erhöht ($\alpha \leq 0,01$).

3. Versuch. Am Tag 29 nach Arthritisinduktion waren die Synovialflüssigkeitsvolumina in Versuchsgruppe und Kontrollgruppe nicht signifikant verschieden ($0,542 \pm 0,187$ ml versus $0,586 \pm 0,113$ ml, n. s.). Gegenüber den physiologischen Werten waren diese Volumina in der Versuchsgruppe mit $\alpha \leq 0,10$ und in der Kontrollgruppe mit $\alpha \leq 0,05$ erhöht. Am Entnahmetag 29 (dritter Versuch) war die Menge der Synovialflüssigkeit in Versuchs- und Kontrollgruppe gegenüber den Volumina am Tag 6 (zweiter Versuch) deutlich reduziert. Die linken gesunden Kniegelenke der verschiedenen Versuche zeigten hinsichtlich des Gelenkpunktats keine Unterschiede. Nach Gelenkpunktion und Injektion von phy-

siologischer Kochsalzlösung traten keine Veränderungen in den Synovialflüssigkeitsmengen auf.

Zellgehalt der Synovialflüssigkeit. Im vorliegenden Experiment enthielt die Synovialflüssigkeit von Kaninchen gelenken unter physiologischen Bedingungen eine durchschnittliche Leukozytenzahl von $0,765 \pm 0,337$ Gpt/l.

1. Versuch. 24 Stunden nach Arthritisinduktion kam es zu einem signifikanten Anstieg der Leukozytenzahl im Vergleich zu den physiologischen Werten ($102,918 \pm 59,334$ Gpt/l; $\alpha \leq 0,05$).

2. Versuch. Am Tag 6 nach Arthritisinduktion war die Leukozytenzahl zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe nicht signifikant verschieden ($1,997 \pm 0,999$ Gpt/l versus $2,972 \pm 2,164$ Gpt/l; n. s.). Zu den physiologischen Werten bestanden keine signifikanten Unterschiede, gegenüber dem Wert 24 Stunden nach Induktion waren die Leukozytenzahlen in beiden Gruppen verringert ($\alpha \leq 0,05$).

3. Versuch. Am Tag 29 nach Arthritisinduktion lagen nicht-signifikante Unterschiede in den Leukozytenzahlen von Versuchs- und Kontrollgruppe vor ($0,508 \pm 0,084$ Gpt/l versus $0,674 \pm 0,283$ Gpt/l; n. s.), und es bestanden keine signifikanten Unterschiede zu den physiologischen Werten.

Proteingehalt der Synovialflüssigkeit. Im vorliegenden Experiment enthielt die physiologische Synovialflüssigkeit der Kaninchen durchschnittlich $17,6 \pm 5,3$ g/l Gesamteiweiß.

1. Versuch. 24 Stunden nach Arthritisinduktion waren $17,9 \pm 8,3$ g/l Gesamteiweiß in der Synovia zu ermitteln, signifikante Unterschiede zu den physiologischen Werten bestanden nicht.

2. Versuch. Am Tag 6 nach Arthritisinduktion waren die Gesamteiweißgehalte von Versuchs- und Kontrollgruppe untereinander sowie im Vergleich zu sowohl dem 24-Stunden-Wert als auch dem physiologischen Wert nicht signifikant verschieden (Versuchsgruppe: $27,9 \pm 8,3$ g/l; Kontrollgruppe: $29,0 \pm 8,2$ g/l).

3. Versuch. Am Tag 29 nach Arthritisinduktion wurden wiederum nicht signifikant verschiedene Gesamteiweißgehalte bestimmt (Versuchsgruppe: $20,1 \pm 5,4$ g/l; Kontrollgruppe: $20,2 \pm 5,5$ g/l).

Differentialzellbilder der Synovialflüssigkeit. Bei der Zelldifferenzierung wurde zwischen Granulozyten, Lymphozyten und „großzelligen Formen“ unterschieden, und unter „übrige“ wurden nicht eindeutig differenzierbare Zellen eingeordnet. Physiologische Synovialflüssigkeit von Kaninchen enthält entsprechend der geringen Gesamtzellzahl großzellige Formen (zum Teil im Zellverband), die Merkmale von Synoviozyten aufweisen, sowie Lymphozyten. Granulozyten werden nicht beobachtet.

1. Versuch. 24 Stunden nach Arthritisinduktion lagen im Differentialzellbild über 90% Granulozyten vor.

2. Versuch. Am Tag 6 nach Arthritisinduktion war der Anteil der Granulozyten auf unter 20% gesunken, das Differentialzellbild wurde von Lymphozyten dominiert (60 bis 80%).

3. Versuch. Am Tag 29 nach Arthritisinduktion waren keine Granulozyten mehr zu finden. Lymphozyten und großzellige Formen bestimmten das Zellbild.

Zu keinem untersuchten Zeitpunkt lagen zwischen Versuchs- und Kontrollgruppen signifikante Unterschiede im Differentialzellbild vor.

	Tag	Synovialflüssigkeit			Synovialmembran		
		Volumen (ml)	Zellzahl (Gpt/l)	Proteingehalt (g/l)	Anzahl der Zellschichten	Membranbreite (µm)	Gefäßabstand (µm)
Normalwerte		$\bar{x} = 0,296$ $s = 0,100$	$\bar{x} = 0,765$ $s = 0,337$	$\bar{x} = 17,6$ $s = 5,3$	$\bar{x} = 2$ $s = 2,14$	$\bar{x} = 12,5$ $s = 5,19$	$\bar{x} = 11,1$ $s = 7,96$
Versuchsgruppe	6 (EV2)	$\bar{x} = 0,864$ $s = 0,161$ *** / ∇∇	$\bar{x} = 1,997$ $s = 0,999$	$\bar{x} = 27,9$ $s = 8,3$	$\bar{x} = 3,08$ $s = 1,66$	$\bar{x} = 20,32$ $s = 7,58$ * / ∇	$\bar{x} = 32,33$ $s = 12,05$ **
Kontrollgruppe	6 (EV2)	$\bar{x} = 1,395$ $s = 0,326$ ***	$\bar{x} = 2,972$ $s = 2,164$	$\bar{x} = 29,0$ $s = 8,2$	$\bar{x} = 5,61$ $s = 2,72$ **	$\bar{x} = 35,43$ $s = 13,82$ **	$\bar{x} = 33,18$ $s = 14,99$ **
Versuchsgruppe	29 (EV3)	$\bar{x} = 0,542$ $s = 0,187$ *	$\bar{x} = 0,508$ $s = 0,084$	$\bar{x} = 20,1$ $s = 5,4$	$\bar{x} = 2,81$ $s = 1,08$	$\bar{x} = 11,44$ $s = 3,93$ ∇ (vs. EV 2)	$\bar{x} = 13,28$ $s = 5,71$ ∇∇ (vs. EV 2)
Kontrollgruppe	29 (EV3)	$\bar{x} = 0,586$ $s = 0,113$ **	$\bar{x} = 0,674$ $s = 0,283$	$\bar{x} = 20,2$ $s = 5,5$	$\bar{x} = 4,72$ $s = 2,02$	$\bar{x} = 21,85$ $s = 11,50$	$\bar{x} = 22,03$ $s = 10,92$

Tabelle 3. Meßergebnisse der laborchemischen Analyse der Synovialflüssigkeit und der morphometrischen Untersuchung der Synovialmembran in den lokal bestrahlten Versuchsgruppen (5mal 1,0 Gy, Tag 1 bis 5, n = 5) und den scheinbestrahlten Kontrollgruppen (n = 5) des zweiten (EV2, Dauer: sechs Tage) und dritten (EV3, Dauer: 29 Tage) Einzelversuchs. Die Normalwerte entsprechen denen physiologischer Synovialflüssigkeit/-membran (\bar{x} = Mittelwert; s = Standardabweichung; * $\alpha \leq 0,10$; ** $\alpha \leq 0,05$; *** $\alpha \leq 0,01$ im Vergleich zum Normalwert, $\nabla \alpha \leq 0,10$; $\nabla \nabla \alpha \leq 0,05$ im Vergleich zur Kontrollgruppe; Tag 1 = 24 Stunden nach Arthritisinduktion).

Table 3. Results of the laboratory-chemical analysis of the synovial fluid and the morphometric investigation of the synovial membrane in locally irradiated animals (5 times 1.0 Gy, day 1 to 5, n = 5) and sham-irradiated controls (n = 5) of the 2nd (EV 2, duration: 6 days) and the 3rd (EV3, duration: 29 days) experiment. Normal values were obtained by investigation of physiological synovial fluid/-membrane (\bar{x} = mean; s = standard deviation.; * $\alpha \leq 0,10$; ** $\alpha \leq 0,05$; *** $\alpha \leq 0,01$ as compared to normal value; $\nabla \alpha \leq 0,10$; $\nabla \nabla \alpha \leq 0,05$ as compared to control; day 1 = 24 hours after induction of arthritis).

Morphometrische Untersuchung

Die Meßergebnisse der morphometrischen Analyse der Synovialmembran in bezug auf 1. die Anzahl der Synovialzellreihen, 2. die Synovialmembrandicke in μm und 3. den Abstand der Blutkapillaren zur Oberfläche der Synovialmembran in μm sind in Tabelle 3 angeführt.

2. Versuch. Am Tag 6 nach Arthritisinduktion war in der Kontrollgruppe eine signifikante Erhöhung aller drei Parameter ($\alpha \leq 0,05$) gegenüber physiologischen Synovialmembranen festzustellen. In der bestrahlten Versuchsgruppe bestanden nur im Abstand der Blutkapillaren zur Synovialmembranoberfläche signifikante Veränderungen ($\alpha \leq 0,05$) im Vergleich zum Normalwert (siehe Tabelle 3).

3. Versuch. Am Tag 29 nach Arthritisinduktion lagen die Parameter der Versuchsgruppe in den ermittelten physiologischen Bereichen. Der mittlere Kapillarabstand hatte sich gegenüber den Verhältnissen unmittelbar nach Radiotherapie (Tag 6) signifikant verringert ($\alpha \leq 0,05$). In der Kontrollgruppe bestanden gegenüber den physiologischen Werten und den Werten der Versuchsgruppe deutliche Unterschiede, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichten (siehe Tabelle 3).

Diskussion

Die Wirkungsmechanismen einer niedrig dosierten Radiotherapie auf funktionelle und entzündliche Vorgänge sind bisher nicht hinreichend geklärt [24].

Publikationen zu Experimenten mit dem Ziel, die therapeutische Wirksamkeit von Röntgenstrahlen auf entzündliche Gelenkerkrankungen zu objektivieren und darauf aufbauend die zugrundeliegenden Wirkungsmechanismen zu untersuchen, sind selten. Fukase [4] beobachtete eine Herabsetzung von Entzündungsreaktionen bei Bestrahlung von artifiziellen Hautläsionen an der Kaninchenhaut. Nach Lokalbestrahlung mit 4 000 R und Ganzkörperbestrahlung mit 200 R konnte Hornykiewitsch [9] an Ratten Veränderungen des pH-Wertes in der Subkutis messen.

Von Pannewitz [15, 16] induzierte eine Osteoarthritis bei Kaninchen durch Elektrokoagulation oder mechanische Knochendestruktion. Radiotherapie, appliziert nach Induktion, hatte keinen Effekt auf die Morphologie der degenerativen Veränderungen, was mit den klinischen Beobachtungen, daß Radiotherapie die Progression der strukturellen Veränderungen nicht beeinflusst, obwohl sie die klinischen Symptome schmerzhafter degenerativer Gelenkerkrankungen verbessert, übereinstimmt.

Verschiedene Untersucher verwendeten die antigeninduzierte Arthritis bei Kaninchen als ein experimentelles Modell der rheumatoiden Arthritis zur Evaluierung der Effekte der Radiosynovektomie. Meier-Ruge et al. [14] untersuchten die antigeninduzierte experimentelle Arthritis nach intraartikulärer Injektion von 0,2 bis 0,4 mCi Y-90 und Steffen et al. [23] nach Röntgeneinzeitbestrahlung mit 6 Gy. Alle Tiere der unbestrahlten Gruppen zeigten eine ausgeprägte chronische Synovitis, wohingegen nach Bestrahlung die Ausprägung der Synovitis temporär vermindert war.

Budras et al. [3] induzierten eine akute Arthritis in Kaninchenkniegelenken durch intraartikuläre Injektion von Gra-

nugenol, das die Entzündungsreaktion durch einen Fremdkörperreiz auslöst. Radiotherapie mit 5mal 1,5 Gy (1mal wöchentlich) entweder unmittelbar nach Induktion oder sechs bzw. zwölf Wochen später reduzierte die inflammatorisch bedingte Proliferation der Synoviadeckzellen, die Synthese von Synovialflüssigkeit und somit die Gelenkschwellung, was wiederum zu einer tierexperimentell nur schwer objektivierbaren Schmerzlinderung geführt haben könnte.

Die perkutane Bestrahlung mit drei Fraktionen von 2 Gy (1mal täglich) 100 Tage nach Induktion verminderte den Schweregrad der antigeninduzierten experimentellen Arthritis der Ratte [17].

Trott et al. [25] induzierten eine akute Arthritis bei Ratten durch intraartikuläre Injektion von entweder hitzeinaktiviertem Mycobacterium tuberculosis (Fremdkörperreaktion) oder Zymosan (unspezifische Immunreaktion). Beide Typen der Arthritis waren sehr akut und führten zu ausgeprägter Gelenkschwellung, Knochenverlust und Knorpeldestruktion innerhalb von fünf Tagen. Radiotherapie mit 4mal 1 Gy (1mal täglich) führte zu einer signifikanten Reduktion von Knochenverlust und Knorpeldestruktion in der zymosaninduzierten Arthritis und der Gelenkschwellung in der Mycobacterium-tuberculosis-induzierten Arthritis. Dieser Effekt war vergleichbar zu dem effektiver Dosen von NSAR oder steroidalern Pharmaka im gleichen Tiermodell unter identischen experimentellen Bedingungen [18, 19].

Die in der vorliegenden Arbeit verwendete artifizielle Arthritis des Kaninchens, induziert durch intraartikuläre Papaingabe, ist ein Modell, welches hinsichtlich seiner morphologischen Kriterien Parallelen zu klinisch relevanten humanen Arthritisformen aufweist. Die einmalige intraartikuläre Injektion von Papain führt an Kaninchenkniegelenken zu einer perakut verlaufenden, reproduzierbaren Entzündungsreaktion, die nach Abklingen der akuten Erscheinungen mehrere Wochen persistiert. Der primäre Angriff der proteolytischen Enzyme des Papains erfolgt am Proteinkern der Proteoglykane des Gelenkknorpels [10, Schramm 1992, persönliche Mitteilung], was zu deren Abbau sowie Herauslösung aus der Knorpelstruktur führt und als Wirkmechanismus bei der Erzeugung experimenteller Arthrosen anzusehen ist [1, 7, 13]. Die proteolytische Alteration des Gelenkknorpels ist wahrscheinlich für die Chronifizierung des Entzündungsprozesses verantwortlich, da eine Freisetzung versteckter Antigen determinanten zu einer Autoimmunität gegen Knorpelbestandteile führen kann [2]. Somit unterhält die veränderte Knorpelstruktur die experimentelle Arthritis über einen längeren Zeitraum [1, 13].

Die üblicherweise bei der Untersuchung chronischer Arthritiden verwendeten antigeninduzierten Arthritismodelle, bei denen durch vorhergehende Immunisierung mit dem entsprechenden Antigen sowohl humorale als auch zellvermittelte Immunreaktionen gegen das Antigen induziert werden [2], sind vorrangig als Modelle für die rheumatoide Arthritis zu betrachten. Nachteilig bei dem Modell der Papainarthritis ist die Tendenz zur raschen Spontanrückbildung und die beträchtliche individuelle Schwankungsbreite der Reaktion, so daß für die statistische Absicherung verschiedener Parameter größere Versuchskollektive erforderlich wären. Beide Faktoren müssen bei einer Bewertung der Versuchsergebnisse berücksichtigt werden und schränken die Aussagekraft

ein. Leider sind andere alternative Arthritismodelle des Kaninchens durch die gleichen Mängel gekennzeichnet [2].

In Kenntnis des unbeeinflussten Verlaufs der Papainarthritis haben wir in der vorliegenden Untersuchung für die lokale Radiotherapie die Akutphase gewählt und die Dosierung einem in der Klinik verwendeten Fraktionierungsregime angepaßt.

Der Verlauf des ersten Einzelversuchs belegt, daß das verwendete Arthritismodell gegenüber invasiven Untersuchungsmethoden jeglicher Art hoch sensitiv ist. Mehrmalige Gelenkpunktionen sind zur Verlaufsbeobachtung ungeeignet, da sie den Entzündungs- bzw. Heilungsverlauf erheblich modifizieren. Befunde zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten müssen somit an verschiedenen Gelenken gewonnen werden, was die statistische Befundabsicherung erschwert.

In der klinischen Verlaufsbeurteilung hat sich in den Experimenten die Messung des seitlichen Kniegelenkdurchmessers als das verlässlichste und am besten zu reproduzierende Kriterium erwiesen. Trotz der geringen Tieranzahl ergaben sich zwischen bestrahlten und unbestrahlten Tieren signifikante Unterschiede. Die tägliche fraktionierte lokale Radiotherapie mit 5mal 1,0 Gy führte zu einer deutlich rascheren Reduktion der entzündlichen Gelenkschwellung. Ab Tag 4 waren die seitlichen Kniegelenkdurchmesser signifikant geringer. Am Tag 6 lag ein signifikant geringeres Synovialflüssigkeitsvolumen bei den bestrahlten arthritischen Gelenken im Vergleich zur scheinbestrahlten Kontrolle vor.

Das morphologische Erscheinungsbild der Synovialmembran weist beträchtliche individuelle Schwankungen auf, so daß

bei der verfügbaren geringen Tierzahl ein durchgängiges Signifikanzniveau nicht erreicht werden konnte. Dennoch zeigte die morphometrische Analyse am Tag 6 signifikante Zunahmen aller untersuchten Parameter der Synovialmembran in der Kontrollgruppe. Hingegen lagen bei den Versuchstieren eine Reduktion der Synovialmembranverdickung (Tag 6 und 29), eine Abnahme der Anzahl der Synovialzellreihen (Tag 6 und 29) und später auch eine Distanzverminderung zwischen Blutkapillaren und Synovialmembranoberfläche (Tag 29) vor. Die Bestrahlung führt vorrangig zu einer Verminderung der Synovialzellproliferation. Die berechneten Mittelwerte weisen auf einen Kausalzusammenhang zwischen Wirkung niedriger Strahlendosen und Ausmaß der Entzündungsreaktion hin. Während in den Kontrollgruppen die Anzahl der Synovialzellreihen sechs und 29 Tage nach Arthritisinduktion $5,61 \pm 2,72$ bzw. $4,27 \pm 2,02$ betrug, wurden in den Versuchsgruppen $3,08 \pm 1,66$ bzw. $2,81 \pm 1,08$ Zellschichten ermittelt. Vergleichbare Unterschiede fanden sich in der Synovialmembrandicke (Tag 6: $35,43 \pm 13,82 \mu\text{m}$ versus $20,32 \pm 7,58 \mu\text{m}$, Tag 29: $21,85 \pm 11,50 \mu\text{m}$ versus $11,44 \pm 3,93 \mu\text{m}$). Anhand der histomorphologischen Veränderungen der Synovialmembran war eine Zuordnung der Tiere zu Versuchsgruppe bzw. Kontrollgruppe möglich.

Die ermittelten Daten belegen, daß das verwendete Modell der Papainarthritis geeignet ist, antiphlogistische Effekte niedriger Strahlendosen experimentell nachzuweisen und Erkenntnisse über die pathogenetischen Wirkungsmechanismen zu gewinnen. Im Hinblick auf die klinische Bedeutung der Therapie von Osteoarthritis [21] ist die Fortführung experimenteller Untersuchungen anhand des vorgestellten oder eines ähnlichen Tiermodells eine wesentliche Voraussetzung zur Optimierung der empirisch erarbeiteten Dosis-Zeit-Regime.

Literatur

1. Bentley G. Papain-induced degenerative arthritis of the hip in rabbits. *J Bone Joint Surg [Am]* 1971;53:324-7.
2. Bräuer P. Untersuchungen zur Pathogenese der experimentellen Arthritis des Kaninchens unter besonderer Berücksichtigung der zellvermittelten Immunität. Jena: Dissertation Friedrich Schiller Universität, 1987.
3. Budras KD, Hartung K, Münzer BM. Light and electron microscopic investigation of the influence of X-ray therapy upon the stratum synoviale of the inflamed stifle. *Berl Münch Tierärztl Wschr* 1986;99:148-52.
4. Fukase S. Über die Beeinflussung der traumatischen Entzündung durch Röntgenstrahlen. *Virchows Arch (A)* 1929;273:794-805.
5. Gängel H. Diagnostische Aspekte der Synovialzytologie bei Pferd und Rind. *Arch exp Vet-med* 1970; 25:65-132.
6. Gocht H. Therapeutische Verwendung der Röntgenstrahlen. *Fortschr Röntgenstr* 1897;1:14-22.
7. Havdrup T, Telhag H. Papain-induced changes in the knee-joints of adult rabbits. *Acta Orthop Scand* 1977;48:143-9.
8. Heilmann HH. Investigations for the development of a biochemical joint function test. *Acta Biol Acad Sci Hung* 1984;35:315-23.
9. Hornykiewytsch T. Physikalisch-chemische und histochemische Untersuchungen über die Wirkung von Röntgenstrahlen. *Strahlentherapie* 1952; 86:175-207.
10. Inone S, Glimcher MJ. The reaction of cartilage and osteophyte formation after the intraarticular injection of papain. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1982;56:415-30.
11. Keidel AK. Biochemischer Gelenkfunktionstest. Berlin: Dissertation Humboldt Universität, 1986.
12. Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Sauer R. Radiotherapie bei schmerzhaften degenerativ-entzündlichen Gelenkerkrankungen. *Strahlenther Onkol* 1998;174:243-50.
13. Kopp S, Mejersi C, Clemensson E. Induction of osteoarthritis in the guinea pig by papain. *Drof Surg* 1983;55:259-66.
14. Meier-Ruge W, Müller W, Pavelka K. Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung und Nebenwirkung von Radionukliden auf das normale und entzündlich veränderte Kniegelenk. *Eular Monograph Reihe* 1978;2:195-202.
15. von Pannewitz G. Die Röntgentherapie der Arthritis deformans. *Klinische und experimentelle Befunde*. In: Holfelder H, Hrsg. *Ergebnisse der medizinischen Strahlenforschung*, Bd. VI. Leipzig: Thieme, 1933:62-126.
16. von Pannewitz G. Degenerative Erkrankungen. In: Diethelm L, Olsson O, Strnad F, Viète H., Zuppinger A, Hrsg. *Handbuch medizinische Radiologie*. Bd. XVII. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1970:73-107.
17. Schurmann DJ, Hirshman HP, Strober S. Total lymphoid and local joint irradiation in the treatment of adjuvant arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24:38-44.
18. Seed MP, Parker RJ, Trott KR. The modulation of inflammatory monoarthritis by low doses of ionizing irradiation. *Rheumatol Eur* 1995;24:S3: 187.
19. Seed MP, Bowden AR, Parker FP, et al. Chondrodestructive and chondroprotective properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs in a model of destructive mono-articular arthritis. *Br J Rheum* 1995;34(S2):15.
20. Seegenschmiedt MH, Keilholz L. Niedrig dosierte Strahlentherapie hat analgetische Wirkung. *Orig Forsch Prax* 1997;233:6-8.
21. Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Hassenstein EOM, et al. Übersicht zur Radiotherapie von gutartigen Erkrankungen in Deutschland -- Auswertung der AG „Gutartige Erkrankungen“. *Strahlenther Onkol* 1997; 173:554.
22. Sokoloff N. Röntgenstrahlen gegen Gelenkrheumatismus. *Wien med Wschr* 1898;12.
23. Steffen C, Müller C, Stellamor K, et al. Influence of X-ray treatment on antigen-induced experimental arthritis. *Ann Rheum Dis* 1982;41:532-7.
24. Trott KR. Therapeutic effects of low radiation doses. *Strahlenther Onkol* 1994;170:1-12.
25. Trott KR, Parker R, Seed MP. The effect of x-rays on experimental arthritis in the rat. *Strahlenther Onkol* 1995;171:534-8.

Korrespondenzanschrift: Prof. Dr. Friedrich Kamprad, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität, Liebigstraße 20, D-04103 Leipzig, Telefon (+49/341) 97-18400, Fax -18489, e-mail: hilg@server3.medizin.uni-leipzig.de