

Ch. Feldmeier

Grundlagen der Sporttraumatologie



Zenon-Medizin-Verlag
München

Prof. Dr. Christian Feldmeier
Klinik und Poliklinik für
Sportverletzungen der
Technischen Universität
München
Ismaningerstr. 22
D-8000 München 40



Zeichnungen: Ines Moritz

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handelt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

© Copyright 1988 ZENON Medizinverlag, D-8000 München 71 – Printed in Germany

Gesamtherstellung: Schroff-Druck, D-8900 Augsburg 11

Inhalt

1	Einleitung	17
2	Haltungs- und Bewegungsapparat	23
2.1	Passiver Bewegungsapparat	26
2.1.1	Knochengewebe	26
2.1.1.1	Form und Funktion	26
2.1.1.2	Mechanische Eigenschaften und Belastbarkeit des Knochens	30
2.1.1.3	Knochenwachstum	31
2.2	Aktiver Bewegungsapparat	32
2.2.1	Gelenke	32
2.2.1.1	Funktion der Gelenke	32
2.2.1.2	Gelenkformen	35
2.2.1.3	Gelenkkapsel	36
2.2.1.4	Bänder	36
2.2.1.5	Muskeln	37
2.2.1.6	Disci (Menisci), Labrum, Fettkörper	37
2.2.1.7	Intraartikuläre Bänder	38
2.2.2	Knorpel	38
2.2.2.1	Faserknorpel	38
2.2.2.2	Elastischer Knorpel	39
2.2.2.3	Hyaliner Knorpel	39
2.2.2.3.1	Bau und Zusammensetzung	39
2.2.2.3.2	Funktionelle Eigenschaften	42
2.2.2.3.3.	Bedeutung der Synovialmembran für Gelenkmechanik und Knorpelernährung	43
2.2.2.3.4	Schmiermechanismus in Gelenken	43
2.2.2.3.5	Ernährung des Gelenkknorpels	44
2.2.2.3.6	Störungen der Knorpelernährung	47
2.2.2.3.7	Stoffwechsel und Regenerationsfähigkeit des Gelenkknorpels	49

2.2.3	Skelettmuskulatur	50
2.2.3.1	Eigenschaften der Muskulatur	50
2.2.3.2	Muskelformen	51
2.2.3.3	Struktur der Muskulatur und Mechanismus der Kontraktion	51
2.2.4	Sehnen	56
2.2.4.1	Aufgaben der Sehnen	56
2.2.4.2	Aufbau der Sehnen	56
2.2.4.3	Mechanisches Verhalten der Sehnen	57
2.2.4.4	Muskel-Sehnen-Übergang	58
2.2.4.5	Ansatzzone der Sehnen am Knochen	59
2.2.5	Faszien	61
2.2.6	Bänder	61
2.2.7	Sehnenscheiden	62
2.2.7.1	Aufbau der Sehnenscheiden	62
2.2.7.2	Lokalisation der Sehnenscheiden	62
2.2.8	Schleimbeutel	62
2.2.9	Sesambeine	63
2.3	Neuromuskuläre Gelenkprotektion	64
2.4	Haut	67
2.4.1	Anatomie	67
2.4.2	Funktion	68
2.5	Wasser- und Temperaturregulation des Körpers	69
2.5.1	Physiologische Grundlagen	69
2.5.2	Störfaktoren der Thermoregulation	70
2.5.3	Wärmeabgabe im Wasser	71
2.6	Anpassung des Haltungs- und Bewegungsapparates an sportliche Belastung	71
2.6.1	Begriffsbestimmungen	71
2.6.2	Funktionelle Anpassung des Knochens	73
2.6.3	Funktionelle Anpassung des Gelenkknorpels	74
2.6.4	Funktionelle Anpassung von Sehnen und Bändern	75
2.6.5	Funktionelle Anpassung der Muskulatur	76
2.7	Belastbarkeit des wachsenden Bewegungsapparates und seine Anpassung an sportliche Belastung	80
2.7.1	Wachstumsknorpel	81
2.7.1.1	Aufbau der Wachstumsfuge	81
2.7.1.2	Belastbarkeit der Wachstumsfuge	83

2.7.2	Verminderte Widerstandsfähigkeit der Wirbelsäule	83
2.7.3	Hyaliner Knorpel	84
2.7.4	Knochen	85
2.7.5	Muskulatur	85
2.7.6	Sehnen, Bänder	87
2.7.7	Wärmebildung und Wärmeabgabe bei Kindern u. Jugendlichen	87
2.7.8	Bedeutung der körperlichen Belastung für Kinder u. Jugendliche	88
2.7.9	Forderungen zum Leistungssport von Jugendlichen	89
2.8	Belastbarkeit des alternden Bewegungsapparates	89
2.8.1	Alterung der Muskulatur	89
2.8.2	Alterung des Knorpels	90
2.8.3	Alterung der Zwischenwirbelscheiben	91
2.8.4	Alterung des Knochens	92
2.8.5	Alterung der Sehnen	92
2.8.6	Alterung des Nervengewebes	93
2.9	Frau und Sport	93
2.9.1	Geschlechtsspezifische anatomisch-physiologische Unterschiede	93
2.9.2	Weiblicher Hormonhaushalt	95
3	Sportverletzungen	96
3.1	Begriffsbestimmung	96
3.2	Sportunfall als Dienst- oder Arbeitsunfall	96
3.3	Epidemiologie von Sportverletzungen	98
3.3.1	Verteilung von Sportverletzungen auf die Disziplinen	98
3.3.2	Invalidität und Heilkostenaufwand durch Sportunfälle	99
3.3.3	Häufige Verletzungarten im Sport	99
3.3.4	Ursachen von Sportverletzungen	100
3.3.5	Verteilung der Sportverletzungen auf Körperregionen	103
3.4	Typische Sportverletzungen	103
3.5	Wandel des Verletzungsmusters	107
3.6	Sportverletzungen bei Kindern	107
3.6.1	Ursachen von Sportverletzungen bei Kindern	107
3.6.2	Schulsportverletzungen	108
3.6.3	Faktoren, welche die Entstehung von Sportunfällen bei Kindern und Jugendlichen begünstigen	109
3.6.4	Empfehlungen zur Prophylaxe von Schulsportunfällen	109
3.7	Todesfälle beim Sport	110
3.8	Pathomechanismus häufiger Weichteilverletzungen	112
4	Sportschäden	114
4.1	Begriffsbestimmung	114
4.2	Ursächliche Faktoren von Sportschäden	115
4.2.1	Ungewohnt hohe Belastungen	115
4.2.1.1	Funktionelle Überbeanspruchung	116

4.2.2	Normale Belastung unter ungünstigen äußeren Bedingungen	118
4.2.2.1	Gegner	118
4.2.2.2	Sportgerät	118
4.2.2.3	Bodenverhältnisse	119
4.2.2.4	Klima und Witterung	120
4.2.3	Unphysiologische Bewegungsabläufe	120
4.2.3.1	Mangelhafte Vorbereitung	121
4.2.3.2	Aufwärmen	121
4.2.3.3	Regeneration	123
4.2.3.4	Prinzip der Superkompensation	124
4.2.3.5	Mangelhafte Sporttechnik	124
4.2.3.6	Fehler in der Trainingsmethodik	130
4.2.3.7	Unphysiologische Belastungen durch die Sportart selbst	135
4.2.4	Verminderte Belastbarkeit des Gewebes	140
4.2.4.1	Physiologisch verminderte Belastbarkeit	140
4.2.4.2	Konstitutionelle Faktoren	140
4.2.4.3	Posttraumatische Funktionsstörungen	148
4.2.4.4	Stoffwechselerkrankungen	148
4.2.4.5	Hormone	150
4.2.4.6	Alter	150
4.3	Typische Überlastungsschäden	151
5	Verletzungen und Schäden der Haut	152
6	Verletzungen und Schäden des Knochens	154
6.1	Frakturen beim Erwachsenen	154
6.1.1	Begriffsbestimmungen	154
6.1.2	Sportartspezifische Frakturen	155
6.1.3	Frakturtypen	156
6.1.4	Klinische Symptomatik	158
6.1.5	Lokale Auswirkungen einer Fraktur	159
6.1.6	Problemfrakturen	159
6.1.7	Frakturheilung	160
6.1.8	Prinzipien der Frakturenbehandlung	161
6.2	Frakturen im Kindes- und Jugendalter	164
6.2.1	Störungen der Gefäßversorgung der Wachstumsfuge	165
6.2.2	Physiologischer Fugenschluß	166
6.2.3	Einteilung der Epiphysenverletzungen	167
6.2.4	Häufigkeit sportbedingter Frakturen im Kindesalter	169
6.2.5	Prinzipien der Knochenbruchbehandlung bei Kindern	172
6.2.6	Schenkelhalsfraktur	178
6.2.7	Epiphyseolysis capitis femoris	178
6.3	Apophysenverletzungen bei Jugendlichen	180
6.3.1	Abrißverletzungen	180
6.3.1.1	Pathomechanismen der Apophysenabrisse	180
6.3.1.2	Allgemeine Symptomatik	181

6.3.1.3	Allgemeine Diagnostik	182
6.3.1.4	Klinischer Verlauf	182
6.3.1.5	Allgemeine Therapie	182
6.3.2	Lokalisationen der Apophysenabrisse	183
6.3.2.1	Spina iliaca anterior superior	183
6.3.2.2	Spina iliaca anterior inferior	184
6.3.2.3	Tuber ossis ischii	186
6.3.2.4	Apophyse des Beckenkammes	190
6.3.2.5	Trochanter minor	190
6.3.2.6	Trochanter major	191
6.3.2.7	Patella	191
6.3.2.8	Tuberositas tibiae	192
6.3.2.9	Wirbelsäule	193
6.3.2.10	Obere Extremität	193
6.4	Streßreaktionen am knöchernen Skelett	194
6.4.1	Begriffsbestimmungen	194
6.4.2	Entstehung der Streßreaktionen am Knochen	195
6.4.3	Allgemeine Symptomatik der Streßfrakturen	198
6.4.4	Allgemeine Diagnostik der Streßfrakturen	199
6.4.5	Allgemeine Therapie der Streßfrakturen	202
6.4.6	Lokalisationen von Streßfrakturen und Belastungen im Sport	203
6.4.7	Einzelne Lokalisationen von Streßfrakturen	204
6.4.7.1	Schenkelhals	204
6.4.7.2	Femurschaft	205
6.4.7.3	Patella	206
6.4.7.4	Morbus Schlatter	206
6.4.7.5	Tibia	208
6.4.7.6	Fibula	210
6.4.7.7	Calcaneus	212
6.4.7.8	Os naviculare pedis	212
6.4.7.9	Metatarsalia	213
6.4.7.10	Sesambeine der Großzehe	214
6.4.7.11	Rippen	216
6.4.7.12	Handwurzel	216
6.4.7.13	Dornfortsätze der HWS u. BWS	217
6.4.7.14	Spondylolyse, -listhese	217
6.4.7.15	Becken	217
6.4.7.16	Streßfrakturen bei Kindern	218
6.5	Aseptische Knochennekrosen	219
6.5.1	Ätiologie	219
6.5.2	Einteilung der aseptischen Knochennekrosen	220
6.5.3	Röntgendiagnostik	221
6.5.4	Differentialdiagnose	221
6.5.5	Spezielle Formen	222
6.5.5.1	M. Perthes	222
6.5.5.2	Ellenbogen	223

6.5.5.3	Calcaneus	223
6.5.5.4	M. Blount	
6.5.5.5	M. Köhler I, II	224
6.5.5.6	M. Friedrich	225
6.5.5.7	M. Kienböck	226
6.5.5.8	Caisson-Krankheit	228
6.6	Osteochondrosis dissecans	228
6.6.1	Begriffsbestimmung	228
6.6.2	Ätiologie	229
6.6.3	Symptomatik	230
6.6.4	Diagnostik	230
6.6.5	Therapie	231
6.6.6	Spezielle Lokalisationen	233
6.6.6.1	Kniegelenk	233
6.6.6.2	Ellenbogen	233
6.6.6.3	Talus	234
6.7	Chondrosis synovialis, Chondromatose	234
6.7.1	Begriffsbestimmung	234
6.7.2	Ätiologie	234
6.7.3	Symptomatik	235
6.7.4	Diagnostik	236
6.7.5	Therapie	236
7	Verletzungen und Schäden der Muskulatur	237
7.1	Muskelverletzungen	237
7.1.1	Einteilung der Muskelverletzungen	237
7.1.2	Muskelkontusion	238
7.1.3	Muskelzerrung	239
7.1.4	Muskelriß	240
7.1.5	Intramuskuläres Hämatom	240
7.1.6	Häufige Lokalisationen und bevorzugte Sportarten von Muskelverletzungen	240
7.1.7	Diagnostik	241
7.1.8	Therapie	242
7.1.9	Spezielle Lokalisationen von Muskelverletzungen	246
7.2	Ischämische Muskelnekrosen	250
7.2.1	Entstehung des Kompartment-Syndroms	250
7.2.2	Akutes, primär traumatisches Kompartment-Syndrom	252
7.2.2.1	Lokalisationen	252
7.2.2.2	Leitsymptome	253
7.2.2.3	Differentialdiagnose	254
7.2.3	Das funktionelle Kompartment-Syndrom	255
7.2.3.1	Das akute funktionelle Kompartment-Syndrom	255
7.2.3.2	Das chronische funktionelle Kompartment-Syndrom	255
7.2.4	Therapie des Kompartment-Syndroms	257

7.3	Spätkomplikationen nach Muskelverletzungen	257
7.3.1	Myositis ossificans	258
7.3.2	Myositis ossificans traumatica	258
7.3.2.1	Entstehungsursachen	258
7.3.2.2	Lokalisationen	260
7.3.2.3	Klinische Symptomatik	260
7.3.2.4	Diagnostik	260
7.3.2.5	Therapie	263
7.3.2.6	Prophylaxe	264
7.4	Muskelhartspann (Myogelosen)	265
7.5	Muskelkrämpfe	266
7.6	Muskelkater	266
7.6.1	Symptomatik	266
7.6.2	Hypothesen zur Entstehung	267
7.6.3	Therapie	269
7.6.4	Maßnahmen zur Verhütung	269
7.7	Seitenstechen	270
7.8	Rhabdomyolyse	270
8	Verletzungen und Schäden der Sehnen	271
8.1	Sehnenrupturen	271
8.1.1	Ursachen der Sehnenrupturen	271
8.1.2	Formen der Sehnenrupturen	272
8.1.3	Achillessehnenruptur	274
8.1.4	Quadricepssehnenruptur	278
8.1.5	Patellarsehnenruptur	278
8.1.6	Bicepssehnenruptur	280
8.1.6.1	Proximale Bicepssehnenruptur	281
8.1.6.2	Distale Bicepssehnenruptur	282
8.1.7	Supraspinatussehnenruptur	282
8.1.8	Fingersehnenrupturen	283
8.2	Sehnenschäden	284
8.2.1	Insertionstendopathien	285
8.2.1.1	Formen und Symptome	285
8.2.1.2	Häufige Lokalisationen	291
8.2.1.3	Allgemeine Therapie	285
8.2.1.4	Spezielle Insertionstendopathien	286
8.2.2	Tendinitis	295
8.2.3	Tendovaginitis	296
8.2.3.1	Symptomatik	296
8.2.3.2	Häufige Lokalisationen	296
8.2.3.3	Therapie	298
8.2.3.4	Stenosierende Sehnenscheidenentzündungen	298
8.2.4	Habituelle Sehnenluxationen	298
8.2.5	Sehnenansatzverknöcherungen	299

8.2.6	Sehnenverknöcherungen	299
8.2.7	Sehnenscheidenhygrom	300
8.2.8	Ganglien der Sehnen und Sehnenscheiden	301
8.2.9	Sehne und Cortisontherapie	301
9	Schleimbeutel	302
9.1	Einteilung der Schleimbeutelkrankungen	302
9.2	Ätiologie	302
9.3	Formen	303
9.4	Lokalisationen	303
9.5	Allgemeine Symptomatik	303
9.6	Therapie	303
10	Gelenkverletzungen	305
10.1	Kapselbandverletzungen	305
10.1.1	Gelenkverletzungen mit erhaltener Stabilität	305
10.1.2	Gelenkverletzungen mit funktioneller Instabilität	307
10.1.3	Diagnostik der Bandverletzungen	308
10.1.4	Therapie	310
10.1.5	Kapselbandläsionen und Sportarten	310
10.1.6	Gelenkveränderungen durch chronische Instabilität	312
10.2	Gelenkluxationen	312
10.2.1	Einteilung	312
10.2.2	Schultergelenksluxation	313
10.2.3	Schulterreckgelenksluxation	314
10.2.4	Ellenbogenluxation	316
10.2.5	Radiusköpfchenluxation	317
10.2.6	Kniegelenksluxation	317
10.2.7	Patellaluxation	320
10.2.8	Luxation des proximalen Tibiofibulargelenkes	320
10.2.9	Hüftgelenksluxation	321
10.2.10	Sprunggelenksluxation	322
10.2.11	Komplikationen und Begleitverletzungen von Gelenksluxationen	322
10.3	Meniscus-, Discusverletzungen	323
10.4	FrISCHE Verletzungen des Gelenkknorpels	324
10.4.1	Knorpelkontusion	324
10.4.2	Knorpelimpression	325
10.4.3	Osteochondrale Frakturen	325
10.4.4	Operatives Vorgehen bei frischen Knorpel-Knochenläsionen	328
10.5	Der Gelenkschmerz	329
10.6	Auswirkungen eines Gelenkergusses	330
10.7	Auswirkungen der Gelenkimmobilisation	331
10.7.1	Auswirkungen der Immobilisation auf den Gelenkknorpel	331
10.7.2	Auswirkungen der Immobilisation auf den Kapsel-Bandapparat	332
10.7.3	Auswirkungen der Immobilisation auf die Muskulatur	333
10.8	Bedeutung der Mobilisation für das verletzte Gelenk	334

10.9	Arthrose	335
10.9.1	Ätiopathogenese der Arthrose	336
10.9.2	Bedeutung der Synovialitis	343
10.9.3	Symptomatik der Arthrose	344
10.9.4	Pathologische Anatomie	345
10.9.5	Diagnostik der Arthrose	352
10.9.6	Therapieprinzipien bei Arthrose	359
11	Verletzungen und Überlastungsschäden der Nerven	360
11.1	Einteilung der Nervenläsionen	360
11.2	Ursachen von Nervenläsionen	360
11.3	Allgemeine Symptomatik von Nerven-Kompressionssyndromen	363
11.4	Spezielle Kompressionssyndrome	363
11.4.1	Thoracic outlet-Syndrom	363
11.5	Plexus brachialis-Läsionen	367
11.6	N. axillaris-Schädigung	367
11.7	Schädigung des N. suprascapularis	368
11.8	Schädigung des N. thoracicus longus	368
11.9	Schädigung des N. radialis	369
11.10	Schädigung des N. ulnaris	372
11.11	Schädigung des N. medianus	372
11.11.1	Pronator teres-Syndrom	373
11.11.2	N. interosseus-anterior-Syndrom	373
11.11.3	Karpaltunnelsyndrom	373
11.12	Meralgia paraesthetica, N. ilioinguinalis-Syndrom	373
11.13	Iliacustunnelsyndrom	374
11.14	N. peroneus-Läsion	374
11.15	Ramus infrapatellaris-Syndrom	374
11.16	Tarsaltunnelsyndrom	374
11.17	Morton-Metatarsalgie	374
12	Verletzungen und Schäden der Gefäße	375
12.1	Einteilung, Ursachen	375
12.2	Diagnose	376
12.3	Erstmaßnahmen	376
12.4	Verletzungen des Herzens, Herzbeuteltamponade	376
12.5	Schäden der Venen	377
13	Verletzungen und Schäden durch physikalische Einflüsse	378
13.1	Hitzeschäden	378
13.1.1	Sonnenstich	380
13.1.2	Hitzesynkopen	381
13.1.3	Hitzeödeme	381
13.1.4	Hitzekollaps	381
13.1.5	Hitzekrampf	381

13.1.6	Hitzeerschöpfung	382
13.1.7	Hitzschlag	384
13.1.8	Prophylaxe von Hitzeschäden	387
13.1.9	Praktische Hinweise zur Hitzeakklimatisation	388
13.1.10	Sonnenbrand	389
13.1.11	Örtliche Verbrennungen	389
13.2	Kälteschäden	391
13.2.1	Allgemeine Unterkühlung	391
13.2.1.1	Pathophysiologie	391
13.2.1.2	Einteilung der Hypothermie	392
13.2.1.3	Therapie der allgemeinen Unterkühlung	393
13.2.1.4	Lawinenunfall	395
13.2.1.5	Vorgehen bei Lawinenverschüttung	395
13.2.2	Örtliche Erfrierungen	397
13.2.2.1	Pathophysiologie der örtlichen Erfrierungen	397
13.2.2.2	Gradeinteilung und Symptomatik	399
13.2.2.3	Therapie	399
14	Problem der Höhe	405
14.1	Bergunfall	405
14.2	Akute Höhenbeschwerden	407
14.2.1	Symptome	407
14.2.2	Therapie	407
14.2.3	Prophylaxe	407
14.3	Anpassungsmechanismen des Körpers an Hypoxie	408
14.3.1	Kurzzeitanpassung	408
14.3.2	Langzeitanpassung	408
14.4	Schwere Adaptationsstörungen	409
14.4.1	Höhenlungenödem	409
14.4.2	Höhenhirnödem	409
14.4.3	Ursachen der Adaptationsstörungen	409
14.4.4	Befunde	410
14.4.5	Therapie	410
15	Probleme des Tauchens	411
15.1	Tauglichkeitsuntersuchung von Tauchern	411
16	Ertrinkungsunfall	413
16.1	Begriffsbestimmungen	413
16.2	Ursachen des Ertrinkungsunfalles	413
16.3	Pathophysiologie des Ertrinkens	414
16.4	Sofortmaßnahmen beim Ertrinkungsunfall	415

17	Trauma und Entzündung (M.Jochum, H. Fritz)	417
18	Allgemeine Grundlagen der Therapie von Sportverletzungen	429
18.1	Akutversorgung	429
18.2	Sofortversorgung von Polytraumatisierten	430
18.3	Grundlagen der Erstversorgung häufiger Sportverletzungen	435
19	Physiotherapie in der Sportmedizin	439
19.1	Thermotherapie	439
19.1.1	Kältetherapie	439
19.1.2	Wärmetherapie	443
19.2	Massage	445
19.3	Heliotherapie	447
19.4	Sauna	447
19.5	Elektrotherapie	448
19.5.1	Gleichstromtherapie	448
19.5.2	Iontophorese	449
19.5.3	Reizstromtherapie	451
19.5.4	Mittelfrequenztherapie	451
19.5.5	Hochfrequenztherapie	451
19.6	Sport zur Rehabilitation	453
20	Literaturverzeichnis	455
21	Stichwortverzeichnis	483
22	Bildernachweis	493

17 Trauma und Entzündung

Die Entzündungsreaktion

Wesentlich im Pathomechanismus von Sportverletzungen und sportbedingten Überlastungsfolgen ist der Vorgang der Entzündung. Das Gewebe reagiert auf jede Verletzung bzw. auf einen starken äußeren Reiz oder auf übermäßige Belastung mit einer Serie komplexer biochemischer und zellulärer Reaktionen, die in ihrer Gesamtheit als Entzündungsreaktion oder Entzündungsantwort (inflammatory response) bezeichnet werden.

Dieser Entzündungsvorgang stellt eine Abwehrreaktion des Organismus dar mit dem Ziel, das stimulierende Agens bzw. die störende Noxe zu eliminieren und gleichzeitig einen reparativen Heilungsprozeß zur Wiederherstellung der Integrität des Organismus einzuleiten. Die dabei auftretenden klinischen Symptome Rötung (rubor), Schwellung (tumor), Wärme (calor) und Schmerz (dolor) haben seit ihrer erstmaligen Darstellung durch den römischen Arzt Celsus (1. Jhd. n. Chr.) nichts von ihrer Aktualität eingebüßt.

Die Vorstellungen und Erkenntnisse, welche biochemischen und zellulären Reaktionen dabei ablaufen, werden jedoch, entsprechend den sich ständig verfeinernden Untersuchungstechniken, laufend revidiert: Die Bedeutung bislang „erkannter“ Entzündungsmediatoren wird relativiert, neue Faktoren werden entdeckt bzw. definiert und bis dato noch unbekannt Interaktionen postuliert.

Eine nahezu unübersehbare Zahl von Stimulatoren, Mediatoren, Effektoren und Inhibitoren bestimmt deshalb aus heutiger Sicht über die Effizienz oder das Versagen der Entzündungsantwort. Befaßt man sich eingehender mit den Pathomechanismen der Entzündung, so ist eine auffällige Redundanz ersichtlich:

Viele humorale und zelluläre Mediatoren rufen die gleichen oder ähnliche Symptome hervor und verschiedene Zelltypen können sich gegenseitig in ihrer Funktion zumindest teilweise ersetzen, so z.B. die Phagozyten.

Offensichtlich stellt die Entzündungsreaktion einen zu wichtigen Schutzmechanismus dar, um nicht schon durch den Ausfall eines einzigen Zelltyps oder Mediators ernsthaft beeinträchtigt zu werden.

Allgemeine Pathomechanismen

Verletzungen durch direkte Gewalteinwirkung oder Mikrotraumen durch Überbeanspruchung des Haltungs- und Bewegungsapparates führen zu Blutungen und damit zur Fibrinablagerung im Gewebe. Die Verletzung dem Blut nicht zugänglicher Fremdoberflächen (z.B. Endothelschicht) ist dabei der primäre Stimulus für die Aktivierung der Kaskadensysteme des Plasmas (Gerinnung, Fibrinolyse, Komplement, Kallikrein-Kinin-System) und der Thrombozyten, wodurch die Entzündungsreaktion des Organismus in Gang gesetzt wird (Abb. 17.1).

Die lokale Entzündung kann durch physikalische Ursachen (wie z.B. alteriertes Gewebe durch Überbeanspruchung, Wärme, Kälte, energiereiche Strahlung, chemische Substanzen), Autoimmunreaktionen und invasive Mikroorganismen (Bakterien, Pilze, Viren etc.) ausgelöst werden. Im Vordergrund stehen dabei zunächst zelluläre Reaktionen, zumeist von Phagozyten, zur Abwehr bzw. Elimination der entzündlichen Stimuli. Dabei werden vasoaktive und permeabilitätssteigernde Faktoren freigesetzt,

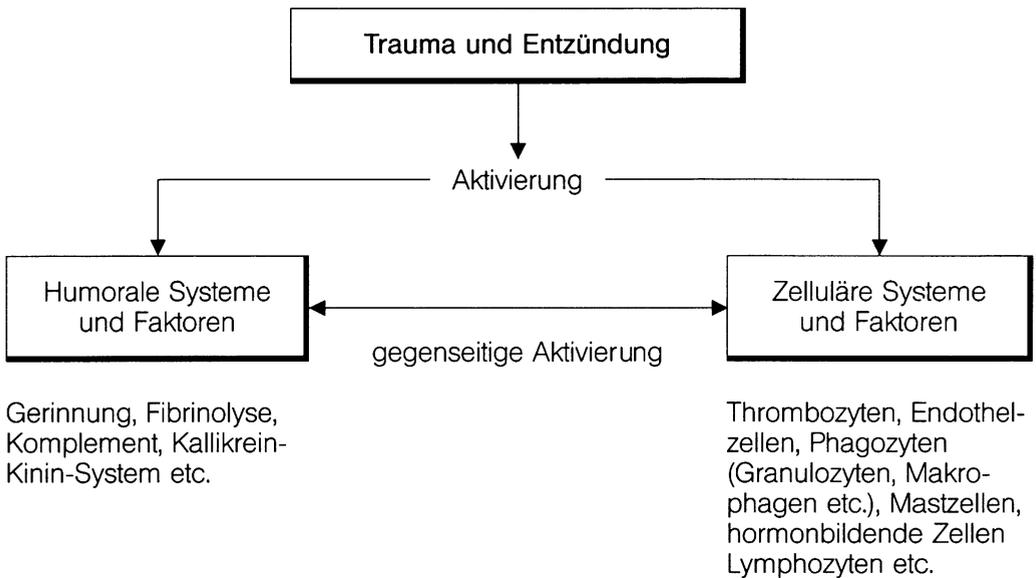


Abbildung 17.1: Allgemeine Pathomechanismen der Entzündung bei akuten Traumen oder chronischen Überlastungen des Haltungs- und Bewegungsapparates

die den Austritt von Flüssigkeit aus dem Gefäßsystem in den extravasalen Raum provozieren, sodaß es zur Ödembildung im Interstitium mit Schwellung des Gewebes kommt. Die dadurch bewirkte Störung der Mikrozirkulation führt zu Ischämie und Hypoxie im Gewebe.

Die nun nachfolgenden biochemischen und zellulären bzw. immunologischen Reaktionen laufen bei Verletzung und Entzündung prinzipiell ähnlich ab, wenn auch mit unterschiedlicher Gewichtung, je nach Art des auslösenden Ereignisses.

Angelockt von chemotaktischen Substanzen aus dem Wund- bzw. Entzündungsgebiet adhären mobile Leukozyten am Endothel der dortigen Kapillargefäße und wandern dann, dem Konzentrationsgradienten der Lockstoffe folgend, in das alterierte Gewebe ein. Den polymorphkernigen Granulozyten, die am raschesten einwandern (wenige Stunden nach dem Schadensereignis), folgen die Monozyten

und Makrophagen (innerhalb von ca. 24 Stunden) und etwas später die Eosinophilen und Lymphozyten (nach wenigen Tagen). Ihre Aufgabe ist es, degeneriertes bzw. geschädigtes oder zerstörtes Gewebe sowie Fremdstoffe und invasive Mikroorganismen zu eliminieren. Dazu werden diese zunächst durch körpereigene Substanzen (Opsonine) als „fremd“ bzw. „degeneriert“ markiert (Opsonierung), um sodann von den Phagozyten (polymorphkernige Granulozyten, Monozyten, Makrophagen) erkannt und durch Phagozytose einverleibt werden zu können. In sog. Phagolysomen erfolgt dann der Abbau des intrazellulär aufgenommenen Materials durch hydrolysierende Enzyme und oxidative Prozesse. Die spezifische Erkennung von Fremdstoffen und invasiven Mikroorganismen mittels Antikörper – als Voraussetzung für deren rasche Eliminierung – sowie durch zytotoxische T-Lymphozyten ist normalerweise (bei erstmaliger Exposition) erst mehrere Tage nach dem Schadensereignis möglich, da das Immunsystem deut-

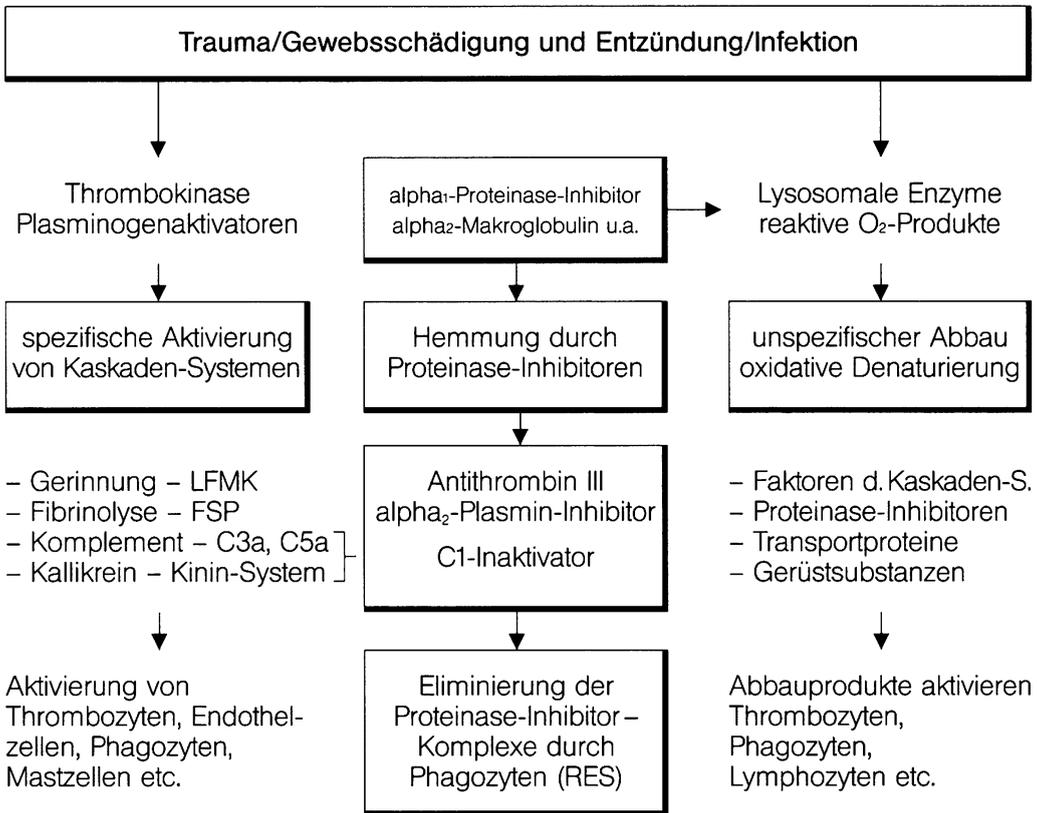


Abbildung 17.2: Kaskadensysteme und lysosomale Verdauungsfaktoren bei Trauma und Entzündung: Pathomechanismen, Mediatoren, Regulation durch Proteaseinhibitoren

lich langsamer reagiert als die unspezifischen Abwehrmechanismen. Dagegen starten die für den Heilungsprozeß verantwortlichen Reparatursmechanismen im Wund- bzw. Entzündungsgebiet schon relativ frühzeitig mit der Proliferation von gewebständigen Zellen wie Histozyten und Fibroblasten. Die Stimulierung dieser Zellen durch Entzündungsmediatoren führt verstärkt zur Neusynthese von Bindegewebssubstanzen wie z. B. Kollagenen, Elastin und Proteoglykanen.

Das wichtigste Charakteristikum der Entzündungsreaktion ist die **enge Kooperation zwischen humoralen und zellulären Systemen** (Abb. 17,1). Eine entscheidende Rolle spielen dabei proteolytische Enzyme

(Proteasen, Proteinasen) bzw. die Produkte der systemspezifischen Proteolyse bei den humoralen Kaskadensystemen einerseits und der unspezifischen Proteolyse durch zumeist zelluläre Verdauungsenzyme andererseits. Sowohl die Proteasen selbst als auch die durch sie freigesetzten biologisch hochaktiven Polypeptide stellen potente Entzündungsmediatoren dar, deren pathogenetisches Potential insbesondere dann zur Geltung kommt, wenn das Ausmaß ihrer Produktion die für den Heilungsprozeß erforderlichen Mengen überschreitet.

Die **systemspezifischen Proteasen** der plasmatischen Kaskadensysteme werden aus ihren inaktiven Vorstufen (Proenzymen) generiert durch deren direkten

(Hagemanfaktor) oder durch Kofaktoren (hochmolekulares Kininogen bei Plasma-Prokallikrein und Faktor XI) vermittelten Kontakt mit Wundflächen sowie durch zelluläre Proteasen, die aus alterierten bzw. stimulierten Zellen des Wundgebietes freigesetzt werden wie Thrombokinasen und Plasminogenaktivatoren. Ihre primäre Aufgabe ist die Blutstillung und Wundheilung. So bewirkt z. B. Thrombin durch Thrombozytenaggregation und Fibrinbildung den Wundverschluss, so verdaut z. B. Plasmin das Fibrin während des Aufbaus von Ersatzgewebe durch Fibroblasten, die ihrerseits durch den fibrinstabilisierenden Faktor XIII (der auch durch Thrombin aktiviert wird) der Gerinnungskaskade angelockt und zur Synthese von Gerüstsubstanzen (Kollagene, Elastin, Proteoglykane etc.) stimuliert werden. Einige der systemspezifischen Proteasen produzieren zusätzlich spezielle Entzündungsmediatoren (Abb. 17,2): Thrombin die löslichen Fibrinmonomer-Komplexe (LFMK), Plasmin die Fibrin- und Fibrinogen-Spaltprodukte (FSP), Komplementesterasen (über den klassischen Weg, die C1 Esterase, oder über den alternativen Weg durch direkte Aktivierung des Komplementfaktors C3) die Anaphylatoxine C3a, C4a und C5a, Plasmakallikrein die Kinine. Diese **Peptidmediatoren** sind in vielseitiger Weise pathophysiologisch wirksam, z. B.

- gerinnungshemmend (LFMK, FSP)
- vasoaktiv und blutdrucksenkend (Anaphylatoxine und Kinine)
- gefäßpermeabilitätssteigernd und
- ödembildend (FSP, Anaphylatoxine, Kinine)
- chemotaktisch auf Granulozyten und Monozyten (C5a, C3a)
- aggregationsfördernd auf Thrombozyten und Granulozyten (C5a)
- phagozytosestimulierend auf Granulozyten (C5a), degranulierend bzw.
- histaminliberierend auf Mastzellen (Anaphylatoxine).

Zelluläre Systeme und ihre Mediatoren

Die zellulären Effekte, welche diese Peptidmediatoren auslösen, werden sowohl direkt über mediatorspezifische Rezeptoren an den Membranen der Zielzellen als auch indirekt durch Stimulierung der Synthese weiterer zellulärer Mediatoren wie Prostaglandine, Leukotriene, etc vermittelt (Abb. 17,3).

Die verschiedenen Abwehr- bzw. Entzündungszellen produzieren zumeist mehrere Mediatoren, von denen einige besonders potente erst in jüngerer Zeit eingehender charakterisiert wurden: sie gehören zur Gruppe der sog. Zytokine (Tab. 17,1). Sie stellen Polypeptide bzw. Glykoproteine dar, die vielseitige Funktionen bei sehr unterschiedlichen Zielzellen auslösen können: Interleukine stimulieren das Wachstum diverser Zellpopulationen (IL1 und 2 von B- und T-Lymphozyten, IL3 analog wie GM-CSF von hämatopoetischen Stammzellen der Granulozyten, Monozyten und Eosinophilen) sowie die Synthese der Akutphase-Proteine (durch IL1). BSF fördert zusätzlich das Wachstum der Mastzellen. Die Interferone gamma und alpha aktivieren Monozyten sowie die Immunabwehr in höherer Konzentration, während kleine Mengen davon diese eher unterdrücken. Der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) besitzt nach neueren Erkenntnissen eine besonders ausgeprägte pathogenetische Wirksamkeit. Er induziert unter anderem Fieber und aktiviert Adipozyten zur Lipolyse, Fibroblasten zur PGE₂-Synthese und Mastzellen zur Synthese bzw. Freisetzung von PAF-, SRS-A, Histamin und Serotonin (vergl. Tab. 17,1): Granulozyten kann TNF derart massiv stimulieren, daß diese ihre lysosomalen Granula extrazellulär ausschütten („degranulieren“). Die Degranulation von Phagozyten ist aber, wie nachfolgend näher ausgeführt, besonders entzündungsfördernd. Die beschriebenen Entzündungsmediatoren repräsentieren ein äußerst **komplexes**

Metabolite der Arachidonsäure

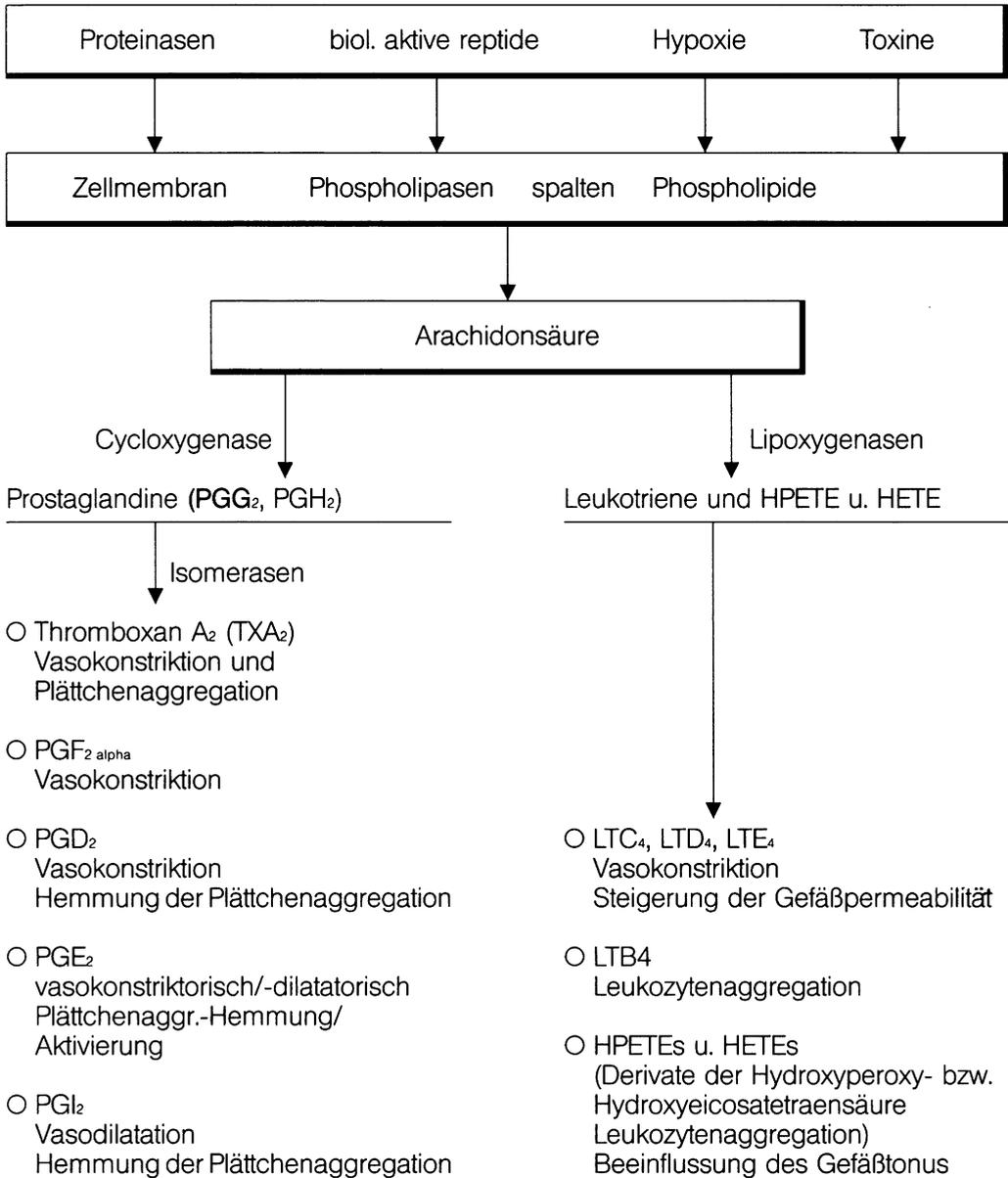


Abbildung 17.3: Der Arachidonsäuremetabolismus bei der Entzündungsreaktion:

- 1: Stimulatoren der Arachidonsäurefreisetzung
- 2: Wichtige Arachidonsäuremetabolite, die in den zwei wesentlichen, durch Cyclooxygenase und Lipoxygenase katalysierten Stoffwechselwege generiert werden
- 3: biologische Effekte der Arachidonsäuremetabolite

Kommunikationssystem, dessen wichtigste Aufgabe es ist, Botschaften an Zellen zu übermitteln. Die Botenstoffe können dabei sowohl aus den proteolytischen Kaskadensystemen (Gerinnung, Komplement, Kallikrein-Kinin-System, etc.) stammen als auch zellulären Ursprungs sein. Sie können verschiedene Zellpopulationen stimulieren und somit unterschiedliche Zellfunktionen gleichzeitig auslösen oder aber dieselben Zellen, die sie produzieren, aktivieren und dadurch außer einer erhöhten Mediatorproduktion eine quantitative Verstärkung der betreffenden Zellfunktionen bewirken. Auf diese Weise werden die diversen Zellfunktionen bei der Entzündungsreaktion des Organismus nach Bedarf stimuliert bzw. in ihrer Effektivität verstärkt. Ein wichtiges Charakteristikum der zellulären Mediatoren ist dabei ihre begrenzte Reichweite bzw. kurze Lebensdauer, da sie von ihren Zielzellen umgehend gebunden und größtenteils verstoffwechselt werden. Sie treten deshalb normalerweise nur im Entzündungsherd und dessen unmittelbarer Umgebung sowie gegebenenfalls in entzündlichen Exsudaten in höherer Konzentration auf. Systemisch nachweisbar, z.B. im Blut, sind sie zumeist nur kurzzeitig bei massiven Schadensereignissen oder Entzündungsvorgängen. Von wenigen Ausnahmen abgesehen trifft dies auch für die Mediatoren der proteolytischen Kaskadensysteme, wie z.B. für die Kinine und Anaphylatoxine, zu. Für die Regenerationsfähigkeit des Organismus ist außerdem ausschlaggebend, daß verschiedene Mediatoren dieselbe Zellfunktion auslösen können. Diese Mehrgleisigkeit bei der Regulation biologischer Vorgänge ermöglicht es, für den Heilungsprozeß essentielle Zellfunktionen beim Ausfall eines Mediators weitgehend zu erhalten.

Das auf Schadensbegrenzung und rasche Reparatur ausgerichtete Kommunikationssystem der Entzündungsmediatoren

Zelluläre Mediatoren bei Entzündungsreaktionen

Histamin und Serotonin ① ⑧ ⑨

chemotaktische ECF-Peptide ① ⑧

PAF (plättchenaktivierender Faktor) ① ④ ⑨

Zytokine

Interleukine (IL): IL 1, IL2, IL3 (CSF) ⑤ ⑥

BSF (B Zell-stimulierender Faktor) ⑤

GMCSF (Granulocyte-Monocyte-Colony-Stimulating Factor) ⑤

Interferon-alpha (FN-alpha), Interferon-gamma (IFN-gamma) ⑤ ⑥

TNF (Tumor-Nekrose-Faktor oder Cachekitin) ⑥ ⑦

Arachidonsäurederivate

Prostaglandin E2 (PGE2) ④ ⑥ ⑦

Prostacyclin (PGI2) ②

Thromboxan (TXA2) ④ ⑥ ⑨

Leukotrien B4 (LTB4) ① ④ ⑨

Leukotriene C4, D4, E4 (SRS-A=slow reacting substances of anaphylaxis) ① ② ④ ⑥ ⑧

5-HETE ③ ⑥ ⑧

Lysosomale Proteinasen ③ ④ ⑥ ⑦

Lysosomale Glykosidasen ③ ④ ⑥ ⑦

Oxidative Sauerstoffmetaboliten ④ ⑥ ⑦

Hauptquellen des Mediators

① Basophile

② Eosinophile

③ Fibroblasten

④ Granulozyten

⑤ Lymphozyten (TL=T-L, TH=T-Helfer-L)

⑥ Makrophagen

⑦ Monozyten

⑧ Mastzellen

⑨ Thrombozyten

auf Botenstoffbasis beinhaltet somit ein kooperatives Zusammenwirken von agonistischer und antagonistischer Stimulation auf zellulärer Ebene. Der Organismus kann dadurch auf die vielfältigen traumatisch-entzündlichen Noxen in angemessener Weise reagieren und so das gestörte physiologische Gleichgewicht, die Homöostase seiner Systeme, wieder herstellen. Dazu dient auch die verstärkte Produktion von sog. Akutphase-Proteinen wie Fibrinogen, Komplementfaktor C3, C-reaktivem Protein und Coeruloplasmin, die sowohl die spezifischen wie auch die unspezifischen Abwehrreaktionen unterstützen.

Die Regulation der Aktivität von Proteinase der **Kaskadensysteme** erfolgt zunächst über den Grad der Aktivierung der inaktiven Proenzyme dieser Systeme durch freigesetzte zelluläre Proteinase (z.B. Thrombokinasen und Plasminogenaktivatoren) bzw. exponierte Fremdoberflächen (endogene Gerinnungskaskade). Diese für die Wundheilung essentiellen Prozesse sind primär auf den Schadensort begrenzt. Eine übermäßige, vor allem aber die systemische Aktivierung der Kaskadensysteme und damit auch die Bildung von Peptidmediatoren sowie die unspezifische Proteolyse körpereigener Proteine durch Plasmin wird durch die system-spezifischen Proteinase-Inhibitoren Antithrombin III, α_2 -Plasmin-Inhibitor und C1-Inaktivator verhindert (vergl. Abb. 17,2). Diese Inhibitoren sind im Plasma normalerweise in deutlichem Überschuss gegenüber den maximal freisetzbaren Enzymmengen vorhanden und können deshalb die Aktivitäten ihrer primären Zielenzyme Thrombin (Antithrombin III), Plasmin (α_2 -Plasmininhibitor), Komplement C1-Esterase und Plasma-Kallikrein (C1-Inaktivator) zeitlich und räumlich wirksam limitieren.

Die herausragende Bedeutung der **Proteinase-Inhibitoren als Schutzstoffe** gegenüber exzessiver Proteolyse im Organismus ist auch daraus ersichtlich, daß diese die drittgrößte Plasmaeiweißfraktion (nach

dem Albumin und den Immunglobulinen) repräsentieren. Primäre Zielenzyme der Hauptmenge der Hemmstoffe (von ca. 90% aller Inhibitoren) sind die zellulären Proteinase und hier insbesondere **lysosomale Verdauungsenzyme aus Phagozyten**.

Zentrale Aufgabe von lysosomhaltigen Entzündungszellen (Phagozyten) wie Granulozyten, Monozyten und Makrophagen ist die Begrenzung des Entzündungsvorganges durch Beseitigung entzündlicher Stimuli im Wund- bzw. Entzündungsgebiet mittels Phagozytose. Dabei werden diese nach Markierung als „Fremdstoffe“ in die Zellen aufgenommen (Opsonierung), um dort in den Phagolysosomen, die durch Verschmelzung Hydrolasen-haltiger Lysosomen mit den „Fremdstoffe“ enthaltenden Phagosomen entstehen, oxidativ denaturiert („verbrannt“) und enzymatisch abgebaut („verdaut“) zu werden.

Bereits während des Phagozytosevorganges werden zahlreiche aggressive Substanzen der intrazellulären Verbrennungs-/Verdauungsmaschine extrazellulär in das umgebende Milieu freigesetzt, dort jedoch durch Inhibitoren wie dem α_1 -Proteinase-Inhibitor – der auch in der interstitiellen Flüssigkeit in hoher Konzentration vorkommt- und **Antioxidantien** wie der **Superoxiddismutase (SOD)** rasch abgefangen und inaktiviert. Bei andauernder Einwanderung von Phagozyten im Entzündungsherd oder deren zu starker Stimulierung durch z.B. TNF oder größere Mengen C3a (s. oben), wodurch die lysosomalen Granula z.B. aus den Granulozyten direkt ausgeschleust werden („Degranulation“), kommt es zu einer lokalen Erschöpfung der endogenen Schutzstoffe. So wird z.B. der wichtigste Hemmstoff der lysosomalen Verdauungsenzyme Elastase der Granulozyten, der α_1 -Proteinaseinhibitor (α_1 PI), sowohl oxidativ durch das MPO/ H_2O_2 -System und Sauerstoffradikale als auch proteolytisch durch katheptische Thiolproteinase und Metalloproteinase

aus Makrophagen angegriffen und verliert dadurch seine Hemmwirkung gegenüber der Elastase, von der pro Tag ca. 300 mg im menschlichen Organismus produziert werden. Da die **lysosomale Elastase** ihr Aktivitätsoptimum im physiologischen pH-Bereich hat, kann sie danach ungehindert Strukturelemente wie Basalmembranen, Elastin, Kollagen, Fibronectin und Proteoglykane sowie humorale Faktoren einschließlich der Proteinase-Inhibitoren der Kaskadensysteme proteolytisch abbauen. Abb. 17.2, 17.4, Tab. 17.2. Dieser **Zerstörungsprozess** wird durch eine Vielzahl hydrolytischer Enzyme aus Lysosomen von degranulierten oder desintegrierten Phagozyten und schließlich auch aus Gewebszellen des Entzündungsherdes nachhaltig verstärkt (vgl. Tab. 17.3, wobei den Proteinasen die effektivste pathogene Wirksamkeit zukommt).

Tabelle 17.2
Lysosomale Verdauungsenzyme

- Neutrale Serin-Proteinasen (Elastase, Cathepsin G)
- saure Thiol- und Aspartat-Proteinasen (Cathepsine)
- neutrale Metallo-Proteinasen (Kollagenasen)
- Aminopeptidasen und Carboxypeptidasen
- Zuckerspaltende Enzyme wie alpha-Glukosidasen β -N-Acetylglucosamidinase, β -Glucuronidase, β -Galaktosidase, alpha-Mannosidase, Lysozym
- Phosphatasen und Phosphoprotein-Phosphatasen
- Arylsulfatasen
- Phospholipasen, Lipasen, Triglyceridlipase
- Ribonukleasen u. Desoxyribonukleasen
- Myeloperoxidase (mit H_2O_2 oxidierend wirksam)

Somit werden die **Werkzeuge des intrazellulären Proteinkatabolismus extrazellulär**

Tabelle 17.3

Substrate lysosomaler Proteinasen aus Phagozyten

- **Gerüstsubstanzen**
Elastin, Kollagene, Proteoglykane, Glykosaminoglykane, Fibronectin, Laminin
- **Muskelproteine**
Myosin, Tropomyosin, Actin, Troponin
- **Opsonine**
Fibronectin, Immunglobuline, Komplement-Faktoren, C-reaktives Protein
- **Transportproteine**
Prealbumin, Transferrin, Haptoglobin, Coeruloplasmin
- Proteinase-Inhibitoren
alpha₁-Proteinaseinhibitor (alpha₁-Antitrypsin)
alpha₁-Antichymotrypsin, Antithrombin III
alpha₂-Plasmininhibitor, C1-Inaktivator
- **Proteohormone**
Insulin, Glukagon, Substanz P, Kinine
- **Rezeptoren**
Insulin-Rezeptor auf Zellmembranen

selbst zu potenten Entzündungsmediatoren, und zwar durch

1. die Zerstörung körpereigener Strukturen und Substanzen
2. die dadurch bedingte Veränderung endogener Gewebsstrukturen, die zur Exposition von „Fremdkörperoberflächen“ und somit zur Stimulierung der immunologischen Abwehrmechanismen führt, woraus u.U. chronische Entzündungen und Autoimmunerkrankungen resultieren,
3. die Bildung weiterer Entzündungsmediatoren auf direktem und indirektem Wege. So kann z.B. die lysosomale Elastase einerseits aus Komplementfaktor C3 das Anaphylaktoxin C3a herauspalten und andererseits eine verstärkte Produktion von Peptidmediatoren der Kaskadensysteme durch proteolytische

Inaktivierung der betreffenden Proteinase-Inhibitoren provozieren (vergl. Abb. 2 und Tab. 3). Auf diese Weise kann es über die Transportmedien (interstitielle Flüssigkeit, Lymphe, Blutplasma) zur systemischen Manifestierung eines ursprünglich lokalen Gewebsschadens bzw. Entzündungsvorganges kommen mit u.a. Erhöhung der Körpertemperatur, Mobilisierung des Granulozytenpools und Auftreten unreifer, d.h. nicht mehr voll funktionstüchtiger Abwehrzellen im peripheren Blut, sowie einer Synthesesteigerung für „unspezifische“ Abwehrproteine, den sog. **Akutphase-Proteinen bzw. – Reaktanten**.

Zu diesen zählen auch Proteinase-Inhibitoren wie der α_1 -PI, der C1-Inaktivator und das α_1 -Antichymotrypsin (α_1 -AC, Hemmstoff für lysosomales Kathepsin G und die Mastzell-Chymase), das auf entzündliche Stimuli besonders rasch (innerhalb weniger Stunden) und besonders stark (Konzentrationsanstieg im Plasma bis zum 6 fachen der Norm) anspricht. Offensichtlich beantwortet der Organismus die erhöhte Inanspruchnahme von Schutzstoffen während der Entzündungsreaktion durch eine verstärkte Neusynthese insbesondere der Inhibitoren lysosomaler Verdauungsproteinasen wie dem α_1 -AC und α_1 -PI. Die Bedeutung dieser Art von Gegenregulation für den Heilungsprozeß wird durch die Erkenntnis unterstrichen, daß der übermäßige Verbrauch von Proteinase-Inhibitoren wie dem Antithrombin III und dem α_2 -Makroglobulin (dieses hemmt nahezu alle lysosomalen Verdauungsproteinasen sowie Plasmin und Plasma-Kallikrein sehr effektiv), die keine Akutphasen-Proteine sind, prognostisch besonders ungünstig ist. Dadurch, daß die proteolytischen Verdauungsprozesse grundsätzlich irreversibel und destruktiv, d.h. ohne direkte Möglichkeit der raschen Gegensteuerung wie z.B. bei der Kooperation zwischen Gerinnung und Fibrinolyse ablaufen, ist hierbei eine vermehrte Um-

satzrate oder Verstoffwechslung nur über die z.T. langwierige (z.B. bei Gewebeschäden) Neusynthese der betreffenden Substanzen bzw. Gewebe auszugleichen. Eine rasche Gegenregulation ist dagegen bei vielen anderen Entzündungsmediatorsystemen wie den Arachidonsäuremetaboliten (Prostaglandinen, Leukotrienen, etc.) und biogenen Aminen durch Bildung und Freisetzung antagonistisch wirksamer Mediatoren möglich.

Aspekte des Bewegungsapparates

Die Gewebe und Baustoffe des Bewegungsapparates sowie die dort vorherrschenden Zelltypen sind in Tab. 17.4 zusammengestellt. Auch diese Zellen besitzen Lysosomen mit entsprechender Proteinaseausstattung, die für den intrazellulären Protein turnover benötigt wird. Für die Auslösbarkeit einer lokalen Entzündungsreaktion ist dabei von Bedeutung, daß nach einem Schadensereignis nicht nur mobile Phagozyten rasch zuwandern, sondern auch ortsansässige Entzündungszellen in diesen Geweben vorhanden sind. So enthält z.B. die Synovialmembran reichlich Mastzellen (3% der Zellen), ebenso das Muskelgewebe, wo diese konzentrisch um die Blutgefäßkapillaren angeordnet sind, um bei nervaler, durch Katecholamine vermittelter Stimulierung über die Freisetzung gefäßaktiver Mediatoren die Durchblutung der Muskulatur zu regulieren. Eine übermäßige Stimulierung bewirkt jedoch eine massive Liberierung von Entzündungsmediatoren wie Histamin, chemotaktischen ECF-Peptiden, PAF und SRS-A und damit die Rekrutierung weiterer Entzündungszellen vor Ort und Auslösung von Pathomechanismen.

Entzündungsdiagnostik

Eine gezielte klinisch-chemische Diagnostik lokal begrenzter Entzündungsprozesse ist derzeit noch nicht allgemein möglich, da hierfür spezielle und aufwendige Testverfahren erforderlich sind. Ursache dafür sind die äußerst geringen systemisch auftretenden Mengen an Entzündungsme-

Tabelle 17.4
Morphologische und biochemische Differenzierung der Mesenchymzellen

Primitive Mesenchymzelle	Makromoleküle der intrazellulären Matrix	differenziertes Gewebe
Fibroblast	Kollagen	Sehnen, Faszien
Chondrozyt	Elastin	Gefäßwand
Osteoblast	Proteoglykane	Knochen, Knorpel
glatte Muskelzelle	Glykosaminoglykane, Glykoproteine	Kornea, Sklera, Haut etc.

diatoren, da diese bereits im Bereich des Entzündungsherdes und dessen unmittelbarer Umgebung rasch verstoffwechselt und eliminiert werden; sie sind deshalb nicht nur sehr kurzlebig, sondern besitzen auch nur eine geringe Reichweite. Ihr Nachweis gelingt jedoch in entzündlichen Ergußflüssigkeiten, was wesentlich zur Aufklärung lokal ablaufender Pathomechanismen beigetragen hat. Eine günstigere Situation liegt vor, wenn sich charakteristische und stabile Stoffwechselprodukte anreichern, die dann mittels empfindlicher und spezifischer immunologischer Methoden (Radioimmunassay, Enzymimmunoassay, etc.) quantitativ erfaßbar sind. Dies trifft z.B. zu für bestimmte Arachidonsäuremetabolite und die lysosomale Elastase aus Granulozyten, die in der Zirkulation in enzymatisch inaktiver Form als Enzym- α_1 -Proteinaseinhibitor-Komplex auftritt und daraus mit einer Halbwertszeit von ca. 1 Stunde durch Zellen des reticuloendothelialen Systems (RES) eliminiert wird.

Zelltypspezifische Faktoren dieser Art gewinnen für die Diagnostik von Entzündungsvorgängen zunehmend an Bedeutung. Zusätzlich kann deren Verhalten während der Entzündungsreaktion wert-

volle Hinweise für neue therapeutische Ansätze liefern.

Medikamentöse Therapiekonzepte

für Verletzungen bzw. entzündliche Erkrankungen werden sich zukünftig verstärkt an den neueren Erkenntnissen über die Beteiligung und Wirkungsweise von Entzündungsmediatoren und Entzündungszellen sowie ggfs. den Kaskadensystemen orientieren. Dies betrifft insbesondere auch die **Kortikosteroide**, die – wie wir heute wissen – diverse zelluläre Systeme in vielfältiger Weise beeinflussen. Sie hemmen einerseits als „membranprotektive Agentien“ die Synthese von Prostaglandinen und Leukotrienen, wodurch die Proteinexsudation im Interstitium und damit die Ödembildung verringert wird. Andererseits hemmen die Kortikosteroide aber auch die Phagozytosefähigkeit von Entzündungszellen, besonders der Granulozyten, und somit deren Clearancefunktion für geschädigtes Gewebe, toxische Stoffwechselprodukte und invasive Mikroorganismen; diese ist jedoch für deren Heilungsprozeß essentiell. Außerdem beeinträchtigen sie die Immunabwehr und erhöhen damit die Anfälligkeit des Organismus gegenüber bakteriellen und anderen Infektionen. Selbst die Kaskadensysteme werden durch Kortikosteroide beeinflusst, z.B. durch Stimulierung oder Hemmung der Synthese von Plasminogenaktivatoren und deren Inhibitoren. Diese Wirkungsvielfalt macht eine Therapie mit Kortikosteroiden bei entzündlichen Erkrankungen sehr problematisch, besonders, wenn diese über einen längeren Zeitraum und mit höherer Dosierung erfolgt. Es besteht dabei die Gefahr, daß zur Erzielung eines raschen positiven Effektes längerfristig erhebliche Nachteile für die Wundheilung und Infektabwehr in Kauf genommen werden müssen.

Im Mittelpunkt des Interesses steht heute die Entwicklung neuartiger **nichtsteroida-**

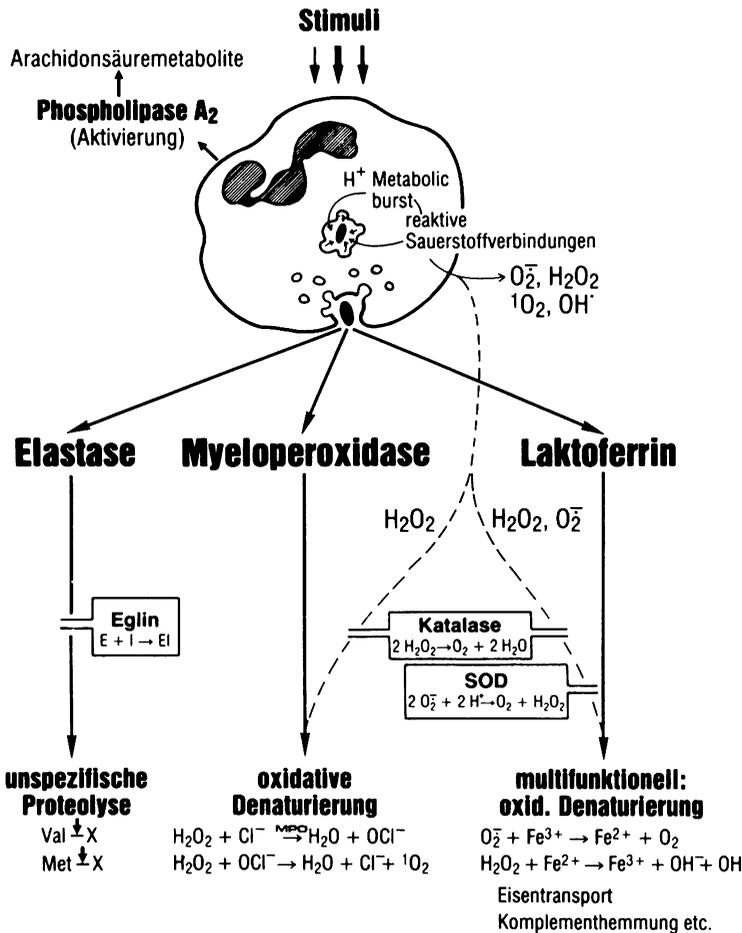


Abbildung 17.4: Extrazelluläre Freisetzung lysosomaler Faktoren bei Überstimulation polymorphkerniger Granulozyten sowie Inhibitoren zu deren Elimination.

ler antiinflammatorischer Arzneimittel (drugs), abgekürzt NSAID. Diverse Präparate dieser Art werden zur Zeit in experimentellen Modellen und klinischen Studien auf ihre Verträglichkeit und therapeutische Wirksamkeit hin geprüft. Es handelt sich dabei vor allem um Substanzen, die die Synthese zellulärer Mediatoren oder aber bestimmte Zellfunktionen hemmen. Letzteres wird über die Blockade mediator-spezifischer Rezeptoren durch Antagonisten (der Mediatoren) erreicht. Mit Inhibito-

ren und Antagonisten, die Pathomechanismen bzw. Zellfunktionen selektiv hemmen, z.B. die Leukotriensynthese oder die Stimulierbarkeit von Phagozyten durch TNF (vergl. dazu Abb. 17.3 u. Tab. 17.1), wurden dabei bislang die besten Ergebnisse erzielt. Bei der klinischen Anwendung von NSAID ist grundsätzlich zu berücksichtigen, daß eine enge Kooperation von Entzündungsmediatoren und Entzündungszellen sowie deren uneingeschränkte Funktionsfähigkeit für den Heilungsprozeß essentiell ist

und nur die übermäßige Produktion bzw. Stimulierung medikamentös auf das physiologischerweise dafür erforderliche Ausmaß reduziert werden muß. Eine Beeinträchtigung der Phagozytosefähigkeit und damit der Clearancefunktion sowie immunologischer Abwehrreaktionen durch die Therapeutika sollte dabei weitgehend ausgeschlossen sein.

Therapeutische Maßnahmen zur Verhinderung einer Überaktivierung der proteolytischen Kaskadensysteme einerseits sowie der extrazellulären oxidativen Denaturierung und proteolytischen Verdauung andererseits sind in Bezug auf Wirkmechanismus und Zielfaktoren relativ gut überschaubar verglichen mit der Gabe von NSAID. Die endogenen Inhibitorspiegel an lysosomalen Verdauungsfaktoren sind rasch und zuverlässig meßbar, die Anwendung von **Proteinase-Inhibitoren** ist hinsichtlich zu applizierender Dosis und wirksamer Konzentration in vivo gut regulierbar. Klinisch werden Proteinase-Inhibitoren bei eindeutigen Indikationen, d.s. angeborene oder erworbene massive Inhibitor-Mangelzustände, bereits eingesetzt, z.B. der α_1 -Proteinaseinhibitor beim Lungenemphysem (als Hemmstoff der granulozytären Elastase), das Antithrombin III bei lebensbedrohlichen Gerinnungsstörungen und der C1-Inaktivator (C1-Esteraseinhibitor) beim angioneurotischen Ödem (vergl. dazu Abb. 17,2).

An der gentechnischen Herstellung dieser und weiterer humaner Proteinase-Inhibitoren des Thrombins (z.B. Blutegelwirkstoff Hirudin) und der granulozytären Elastase (z.B. nicht oxidativ inaktivierbaren Varianten des α_1 -Proteinaseinhibitors sowie dem Miniprotein Eglin) für therapeutische Zwecke wird derzeit an vielen Stellen intensiv gearbeitet. Sollte die Anwendung solcher Inhibitoren bei schweren Erkrankungen wie Sepsis, Polytrauma oder akutem Atemnotsyndrom (ARDS) die erwarteten positiven Resultate zeigen, dann wäre

auch ihr allgemeiner Einsatz zur Unterstützung der Wundheilung oder zur Behandlung lokaler Entzündungsprozesse sinnvoll.

Ähnlich eindeutig wie bei der Proteinase-Inhibitortherapie ist die theoretische Basis auch für die therapeutische Anwendung von **Antioxidantien**. Optimal dafür wäre eine Substanz, die die extrazellulär anfallenden Oxidantien umfassend und rasch eliminiert.

Die Superoxiddismutase (SOD), die bereits bei speziellen Indikationen klinisch eingesetzt wird, verstoffwechselt zwar die relativ kurzlebigen Superoxidanion (O_2^-) – Radikale zu Wasserstoffperoxid (H_2O_2), dieses wirkt jedoch gemeinsam mit der Myeloperoxidase ebenfalls als starkes Oxidationsmittel und inaktiviert u.a. rasch den α_1 -Proteinaseinhibitor. Deshalb wäre hier eigentlich die gleichzeitige Gabe eines das H_2O_2 eliminierenden Agens wie z.B. der Katalase erforderlich. Längerfristig die bessere Lösung ist die Verwendung von niedermolekulären synthetischen Antioxidantien mit umfassendem Wirkungsspektrum, die u.U. auch oral verabreicht werden können. Eine bereits angelegte und intensive Forschung auf dem Entzündungsgebiet macht es wahrscheinlich, daß in absehbarer Zukunft die Therapie entzündlicher Erkrankungen durch gezielten Einsatz der NSAID sowie insbesondere auch von Proteinase-Inhibitoren und Antioxidantien wesentlich verbessert werden kann.

Literatur: Siehe Verzeichnis 101, 187, 261, 500, 568, 629, 632, 658, 738, 961.

Autoren:

Priv. Doz. Dr. Marianne Jochum

Prof. Dr. Hans Fritz

Abt. f. Klin. Chemie u. Klin. Biochemie in der Chir. Klinik Innenstadt der Univ. München
Nußbaumstr. 20, 8000 München 20