

Unfallchirurg 2008 · 111:79–84
 DOI 10.1007/s00113-008-1407-y
 Online publiziert: 2. Februar 2008
 © Springer Medizin Verlag 2008

Redaktion
 W. Mutschler, München

J. Zeichen¹ · L. Haeder² · M. Jagodzinski¹ · P. Lobenhoffer³ · U. Bosch⁴ · J. Brand⁵

¹ Medizinische Hochschule Hannover, Unfallchirurgische Klinik Hannover

² Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie, Henriettenstiftung Hannover

³ Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Henriettenstiftung Hannover

⁴ Zentrum für Orthopädische Chirurgie und Sporttraumatologie, INI Hannover

⁵ Praxisklinik und Chirurgische Praxis Uelzen

Lokalisation von TGF- β und PDGF und deren Bedeutung für die Pathogenese der Arthrofibrose

Der Begriff Arthrofibrose beschreibt eine in Qualität und/oder Quantität pathologische Bindegewebsvermehrung in Gelenken. Klinisch macht sie sich durch eine Einschränkung der Gelenkbeweglichkeit bemerkbar. Hinsichtlich der Ätiologie und Manifestation werden 2 Formen unterschieden. Die primäre Arthrofibrose ist durch eine mehr oder weniger generalisierte Bindegewebsvermehrung im Gelenk gekennzeichnet. Davon zu unterscheiden sind Einschränkungen der Gelenkbeweglichkeit durch eine sekundäre Arthrofibrose aufgrund einer lokalen, meist mechanischen Problematik. Typische Beispiele sind das Zykloppsyndrom und die Transplantathypertrophie durch Notch-Impingement [6, 23].

Neuere pathogenetische Konzepte zur Fibrogenese beschreiben die Fibrose als „pathologische Wundheilung“ oder gestörtes „Remodeling“ [16]. So werden z. B. bei der Lungenfibrose wiederholte Entzündungen im mikroskopischen Bereich, eine gestörte Kommunikation zwischen Entzündungs- und ortsständigen Zellen und fokale Fibroblastenproliferationen angenommen, die in überschießender Deposition und reduziertem Abbau extrazellulärer Matrix (EZM) resultieren [29]. Ein wesentlicher pathogenetischer Faktor

sind Dysregulationen auf der Ebene der Zytokine, da über diese Botenstoffe ein Großteil der interzellulären Kommunikation abläuft [2, 21]. Es gibt proinflammatorische Zytokine, die die Entzündungsreaktion fördern und zur verstärkten Einwanderung von Granulo- und Lymphozyten in das Wundgebiet führen, so z. B. TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1 und MIP-1 [18]. Und es gibt antiinflammatorische Zytokine wie PDGF, FGFs, TGF- α und TGF- β 1–3, mit denen der akute Prozess eingedämmt und die Geweberegeneration eingeleitet und gesteuert werden [28]. Eine vereinfachende Trennung in diese zwei Gruppen hilft dem Verständnis der komplexen Regulationsvorgänge, entspricht aber nicht der Realität. Ein ausgewogenes Zusammenspiel „destruktiver“ und „konstruktiver“ Zytokine ist zur Erhaltung der Organintegrität nötig [14]. Ist die antiinflammatorische Zytokinreaktion verstärkt, kann es zu „exzessiver“ Wundheilung kommen, mit der Konsequenz einer irreversiblen Gewebsfibrose.

TGF- β und PDGF wurden vermehrt nach Verletzungen des vorderen Kreuzbandes nachgewiesen [24]. Murakami et al. [24] hatten bei 12 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 23 Jahren Gewebeproben von der Synovia zwischen

dem 5. Tag und 10 Monate nach vorderer Kreuzbandruptur immunhistochemisch untersucht. Eine vermehrte positive Reaktion für TGF- β und PDGF war dabei in synovialen Fibroblasten und Makrophagen sichtbar. Nach deren Meinung sind beide Zytokine bei der Entstehung der Arthrofibrose von Bedeutung. TGF- β gilt als ein Schlüsselzytokin fibrosierender Erkrankungen. Es ist bekannt, dass TGF- β die Synthese von extrazellulärer Matrix stimuliert, insbesondere Kollagen und Fibronectin, und den Matrixabbau durch Änderung des Gleichgewichts von Kollagenasen (Matrix-Metalloproteinasen, MMP) und Kollagenaseinhibitoren („tissue inhibitor of metalloproteinase“, TIMP) vermindert [26]. Lafyatis et al. [20] hatten in ihrer Studie gezeigt, dass TGF- β in vitro zu einem Anstieg der mRNA von Kollagen Typ I bei Synovialzellen führt. Durch intraartikuläre Injektionen kann auch eine fibröse Hyperplasie der Synovia induziert werden [1, 9]. Im Gegensatz zu TGF- β stimuliert PDGF die Zellproliferation, ist chemotaktisch für Fibroblasten, neutrophile Granulozyten und Makrophagen/Monozyten und kann die Fibronectin- und Prokollagensynthese steigern [5]. PDGF stimuliert die Zellproliferation von Synovialzellen [19].

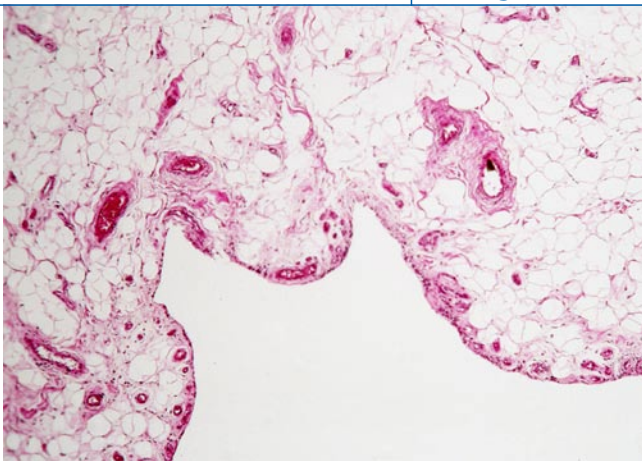


Abb. 1 ◀ Membrana synovialis. Gelenkseitig ein- bis dreilagige Deckzellschicht sichtbar. Subsynovial ist ein lockeres, areoläres Bindegewebe mit zahlreichen Kapillaren sowie wenigen fibrohistiozytären Zellen erkennbar. HE-Färbung, Vergr. 63:1

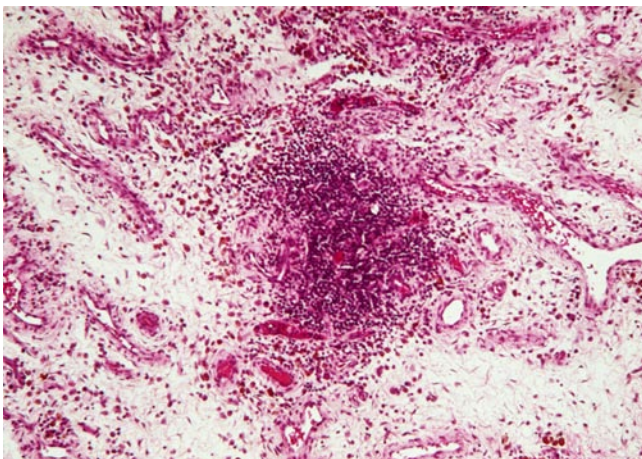


Abb. 2 ◀ Arthrofibrosepräparat mit lymphoplasmozellulärem Infiltrat subsynovial. HE-Färbung, Vergr. 63:1

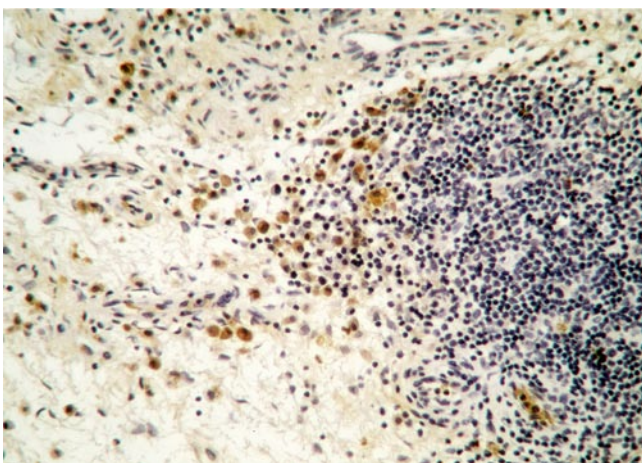


Abb. 3 ◀ Arthrofibrosepräparat mit stark positiver Immunreaktion von TGF- β um ein Infiltrat. ABC-Methode, Kerngegenfärbung mit Hämalan, Vergr. 200:1

Anhand der Studie von Murakami [24] ist zu vermuten, dass eine erhöhte Expression beider Zytokine auch im Arthrofibrosegewebe vorhanden sein muss. Da TGF- β und PDGF Schlüsselfaktoren bei der Entstehung der Fibrosen sind, war das Ziel dieser Studie der Nachweis und die Lokalisation von TGF- β und PDGF im Synovialgewebe von Patienten mit primärer Arthrofibrose.

Material und Methoden

Bei 7 Patienten mit einem mittleren Alter von 33,2 Jahren (18–49 Jahre) wurde eine offene Arthrolyse wegen primärer, symptomatischer Arthrofibrose des Kniegelenks nach Kapsel-Band-Verletzungen durchgeführt. 6 Patienten hatten sich bei einem Trauma eine vordere Kreuzbandruptur, 1 Patient eine hintere Kreuzband-

ruptur zugezogen. Bei 4 Patienten wurde ein vorderer Kreuzbandersatz mit Patellarsehne, bei 2 Patienten ein vorderer Kreuzbandersatz mit Semitendinosussehne durchgeführt. Bei einem Patienten wurde das gerissene hintere Kreuzband mit einem Patellarsehnentransplantat ersetzt. Zwischen initialem Trauma und Arthrolyse lagen im Durchschnitt 14,3 Monate (8–46 Monate). Bei der Arthrolyse wurden Gewebeproben standardisiert aus dem Hoffa-Fettkörper und aus interkondylär lokalisiertem Synovialgewebe entnommen.

Zum Vergleich mit dem Arthrofibrosegewebe wurden als Kontrolle im Rahmen von primären Kapsel-Band-Eingriffen Gewebeproben von 8 Patienten ohne makroskopisch erkennbaren pathologischen Befund am Synovialgewebe entnommen. Alle Patienten hatten eine vordere Knieinstabilität. Ein vorderer Kreuzbandersatz wurde nach Entnahme der Gewebeprobe durchgeführt. Das Durchschnittsalter betrug 26,5 (16–47) Jahre. Die Genehmigung der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule lag vor.

Alle Patienten wurden anamnestisch befragt, ob rheumatische Erkrankungen, andere entzündliche Erkrankungen, infektiöse Erkrankungen (Hepatitis B, C, HIV) oder eine Immunschwäche bei ihnen selbst oder in deren Familie vorlagen. Sowohl bei den Patienten in der Arthrofibrose-, als auch in der Kontrollgruppe waren keine rheumatischen, entzündlichen, infektiösen Erkrankungen oder eine Immunschwäche bekannt.

Die Proben wurden in 5%igem Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Nach Anfertigung von 3 mm dicken Schnitten wurde von allen Proben routinemäßig eine HE-Färbung angefertigt. Der immunhistochemische Nachweis von TGF- β erfolgte mit einem monoklonalen Antikörper, PDGF mit einem polyklonalen Antikörper und der Avidin-Biotin-Komplex-(ABC-)Methode. Die Proben wurden nach Blockade der endogenen Peroxidase mit dem primären Antikörper über Nacht inkubiert (TGF- β : Serotec, München; PDGF: Pepro Tech, London). Danach wurden die Proben mit einem biotinkonjugierten Sekundärantikörper (Antikaninchen-IgG) für 30 min bei 37° inkubiert. Nach Inkubation mit dem Strepta-

vidin-Biotin-Peroxidase-Komplex über 30 min folgte die Detektion anhand der Farbreaktion mit 3,3-Diaminobenzidintetrahydrochlorid (DAB). Zwischen den einzelnen Arbeitsschritten wurde mit Pufferlösung (PBS) gespült. Die Zellkerne wurden mit Hämalauin gegengefärbt. Eine rötlich-braune Färbung zeigte eine positive immunhistochemische Reaktion an. Als Negativkontrolle dienten jeweils gleichartige Schnittpräparate, bei denen anstelle eines spezifischen Primäntikörpers ein Kaninchennormalserum verwendet wurde.

Die Analyse der histologischen Präparate erfolgte an einem Zeiss-Universalmikroskop. Es erfolgte eine mäanderrörmige Durchsicht der Präparate. Bei allen Patienten erfolgte von jeweils 10 Gesichtsfeldern eine semiquantitative Beurteilung. Dabei wurde beurteilt, ob TGF- β und PDGF vereinzelt, vermehrt oder stark nachweisbar waren. Die Beurteilung wurde von 2 Untersuchern subjektiv (nicht geblindet) eingeschätzt (JZ, LH).

Von allen Patienten der Arthrofibrosegruppe wurden mit einer an das Mikroskop angeschlossenen Digitalkamera (Sony) jeweils 15 Gesichtsfelder fotografiert und die Bilder über eine serielle Verbindung auf einen Computer (Betriebssystem Microsoft Windows) übertragen. Anschließend erfolgte die densitometrische Auswertung der positiven immunhistochemischen Reaktion mit einer speziellen Bildanalysesoftware (SigmaScan Pro, Image Analysis and Measurement Software, Jandel Scientific, Calif., USA). Mit Hilfe dieser Software kann eine Farbmaste erstellt werden, die es ermöglicht, Fotos und Bilder auf einen bestimmten einstellbaren Farbbereich hin zu scannen und quantitativ auszuwerten.

Die digitalisierten Gesichtsfelder mit einer Auflösung von 282.880 Bildpunkten (Pixel) wurden durch die Software auf braune Farbkomponenten (positive Reaktion) hin gescannt. Diese Farbbereiche wurden markiert und anschließend ausgewertet. Durch die Analyse erhält man als Ergebnis die Anzahl von Bildpunkten, die dem zu scannenden Farbbereich entsprechen. Bezieht man diesen Wert auf die Gesamtanzahl von Bildpunkten, lässt sich der prozentuale Anteil positiver Farbreaktion in Bezug auf die gesamte Bildfläche

Unfallchirurg 2008 · 111:79–84 DOI 10.1007/s00113-008-1407-y
© Springer Medizin Verlag 2008

J. Zeichen · L. Haeder · M. Jagodzinski · P. Lobenhoffer · U. Bosch · J. Brand **Lokalisation von TGF- β und PDGF und deren Bedeutung für die Pathogenese der Arthrofibrose**

Zusammenfassung

Die Arthrofibrose, eine posttraumatische und postoperative exzessive Bindegewebsvermehrung, ist klinisch durch eine schmerzhafte Einschränkung der Gelenkbeweglichkeit charakterisiert. Im Rahmen immunpathologischer Prozesse kommt es dabei zu einer Proliferation von Fibroblasten mit vermehrter Synthese und in der Zusammensetzung veränderter extrazellulärer Matrix. Die Zytokine „Transforming Growth Factor β “ (TGF- β) und „Platelet Derived Growth Factor“ (PDGF) nehmen im Rahmen von Fibrosierungen eine Schlüsselfunktion ein. Sie stimulieren die Zellproliferation und regulieren die zelluläre Synthese- und Sekretionsaktivität von Matrixbestandteilen. Bei 7 Patienten (Alter 18–49 Jahre) mit symptomatischer Arthrofibrose untersuchten wir Gewebeproben histomorphologisch. Die Gewebeproben wurden im Mittel 14,3 Monate nach dem Trauma entnommen. Von allen Präparaten wurde eine HE-Färbung angefertigt. TGF- β und PDGF wurden immunhistochemisch mit einem entsprechenden

monoklonalen und polyklonalen Antikörper dargestellt. Neben einer semiquantitativen Auswertung wurde der prozentuale Anteil von positiven Immunreaktionen beider Zytokine im Arthrofibrosegewebe nach Einscannen mittels eines Bildanalysestems ausgewertet. Als Kontrollgewebe dienten Gewebeproben von 8 Patienten, bei denen das vordere Kreuzband ersetzt wurde, ohne pathologischen Befund am Synovialgewebe. Bei der Arthrofibrose fand sich im Vergleich mit dem Kontrollgewebe subsynovial eine starke Immunreaktion für TGF- β und PDGF. Vornehmlich um lymphoplasmazelluläre Infiltrate zeigten sich vermehrt positive Reaktionen für beide Zytokine. Die vermehrte Expression von TGF- β und PDGF sind für ein verbessertes Verständnis in der Pathogenese der primären Arthrofibrose von Bedeutung.

Schlüsselwörter

Arthrofibrose · Zytokine · Zellproliferation · TGF- β · PDGF · Immunreaktion

Localisation of TGF- β and PDGF and their relevance for the pathogenesis of arthrofibrosis

Abstract

Arthrofibrosis is a disabling complication after knee trauma and surgery and is characterised clinically by joint stiffness. Due to an immune response, the proliferation of fibroblasts and synthesis of extracellular matrix proteins are increased. The cytokines transforming growth factor β (TGF- β) and platelet-derived growth factor (PDGF) are critical players in tissue fibrosis, stimulating cell proliferation and the production of various extracellular matrix proteins. Tissue samples from the infrapatellar fat pad and intercondylar synovia of seven patients (age 18–49 years) suffering from arthrofibrosis were taken at surgery. The mean interval between trauma and arthrolysis was 14.3 months. All samples were stained with haematoxylin and eosin, and monoclonal and polyclonal antibodies were applied for immunohistological lo-

calisation of TGF- β and PDGF. The percentage of both cytokines was then analysed using an image analysis system. Tissue samples with no macroscopic pathology of the synovial tissue from eight patients for anterior cruciate ligament replacement served as controls. Immunostaining for TGF- β and PDGF was found to be increased in arthrofibrotic tissue. Both cytokines could be detected subsynovially around inflammatory cells. The profibrotic cytokines TGF- β and PDGF play an important role in the pathogenesis of arthrofibrosis. Both cytokines are key mediators of tissue fibrosis.

Keywords

Arthrofibrosis · Cytokines · TGF- β · PDGF · Cell proliferation · Immune reaction

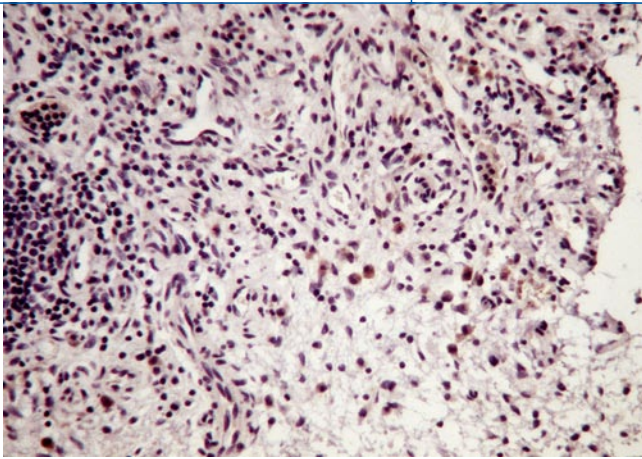


Abb. 4 ◀ Arthrofibrosepräparat mit stark positiver Immunreaktion von PDGF um ein Infiltrat. ABC-Methode, Kernegegenfärbung mit Hämalaun, Vergr. 200:1

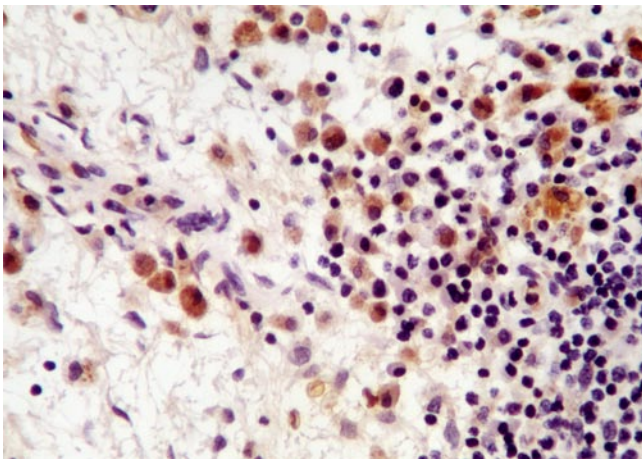


Abb. 5 ◀ Arthrofibrosepräparat mit stark positiver Immunreaktion von TGF-β um ein Infiltrat. Die positive Immunreaktion ist vor allem intrazellulär erkennbar. ABC-Methode, Kernegegenfärbung mit Hämalaun, Vergr. 400:1

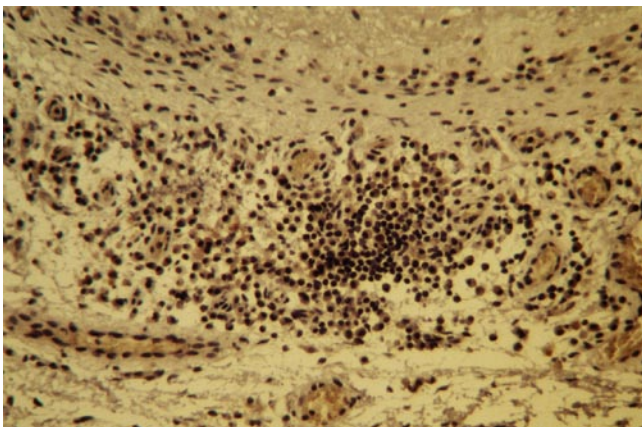


Abb. 6 ◀ Arthrofibrosepräparat, Negativkontrolle. Kein Nachweis positiver Immunreaktionen. Anstelle des spezifischen Antikörpers wurde ein Kaninchennormalseum verwendet, Vergr. 200:1

berechnen. Aus den Ergebnissen der 15 digitalisierten, gescannten und analysierten Gesichtsfelder wurde jeweils der Mittelwert gebildet, sodass sich für den jeweiligen Patienten die durchschnittliche positive Reaktion auf den zu detektierenden Antikörper prozentual darstellen ließ.

Ergebnisse

Kontrollgewebe

Die gelenkseitige synoviale Deckzellschicht ist aus Synovialzellen aufgebaut, die ein- bis maximal dreilagig angeordnet sind (◻ **Abb. 1**). Der synovialen Deckzellschicht benachbart findet sich ein lockeres, sog. areoläres oder adipöses Bindegewebe mit zahlreichen Kapillaren so-

wie wenigen fibrohistiozytären Zellen. Bei den Gewebeproben aus dem Hoffa-Fettkörper und aus interkondylär lokalisiertem Bindegewebe ist im subsynovialen Bindegewebe immunhistologisch TGF-β und PDGF nicht nachweisbar.

Arthrofibrosegewebe

Es zeigt sich in der synovialen Deckzellschicht eine Verbreiterung, die einen mehrzelligen Aufbau einnimmt. Subsynovial findet sich eine Infiltration mit lymphoplasmazellulären Zellen (◻ **Abb. 2**). Vornehmlich um diese Infiltrate sind positive Reaktionen für TGF-β und PDGF erkennbar (◻ **Abb. 3, 4**). Dabei sind beide Zytokine vor allem intrazellulär sichtbar (◻ **Abb. 5**). Bei den Negativkontrollen war keine positive Immunreaktion sichtbar (◻ **Abb. 6**).

Bei der semiquantitativen Auswertung war TGF-β und PDGF im Kontrollgewebe nicht nachweisbar. Im Arthrofibrosegewebe war TGF-β bei 2 Patienten vereinzelt, bei einem vermehrt und bei 4 Patienten stark nachweisbar. PDGF war bei 6 Patienten vereinzelt und bei einem Patienten stark nachweisbar (◻ **Abb. 7**). Eine densitometrische Auswertung erfolgte nur bei den Patienten mit Arthrofibrose, da im Kontrollgewebe beide Zytokine nicht sichtbar waren. Der prozentuale Anteil positiver Farbreaktionen bezogen auf die gesamte Bildfläche betrug für TGF-β 45% (Standardabweichung ±6%), für PDGF 26% (Standardabweichung ±5%).

Diskussion

Die Arthrofibrose ist eine posttraumatische oder postoperative massive intraartikuläre Bindegewebsvermehrung, die zu einer persistierenden Bewegungseinschränkung führt. Die kausale und formale Pathogenese sind weitgehend unbekannt. Histologische Untersuchungen von Bosch et al. [7] zeigen Hinweise für eine Immunpathogenese. Bei diesen Untersuchungen wurden u. a. lymphoplasmazelluläre Infiltrate subsynovial nachgewiesen. Der vermehrte Nachweis von antigenpräsentierenden Zellen, T-Zellen und T-Helferzellen wird dabei als Ausdruck einer zellvermittelten Immunreaktion gewertet.

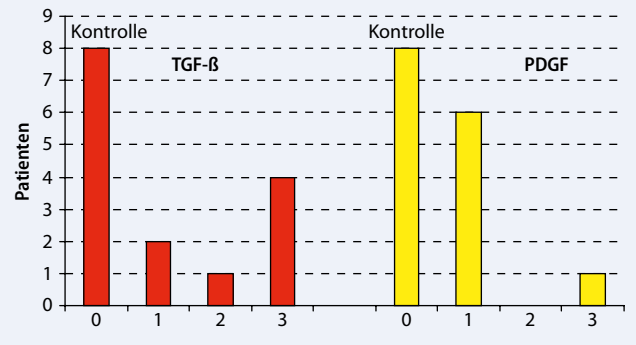
Die fehlregulierte Biosynthese von Zytokinen und Wachstumsfaktoren sind pathophysiologisch eine wesentliche Begleiterscheinung von verschiedenen systemischen und organspezifischen Erkrankungen mit Bindegewebevermehrung [32]. TGF- β gilt als ein Schlüsselzytokin fibrosierender Erkrankungen. Zahlreiche experimentelle Modelle und immunhistologische Untersuchungen an humanem Gewebe haben das bei Lungen-, Leber- und Nierenfibrose gezeigt [5, 26]. TGF- β ist in allen Modellen der Lungenfibrose nachweisbar und an der Progression der Gewebsreaktion beteiligt [21]. Daneben trägt TGF- β auch bei autoimmunen (Glomerulonephritiden, Morbus Crohn) und degenerativen Erkrankungen wesentlich zur Fibrosierung bei und begünstigt die Entstehung einer Atherosklerose [4].

TGF- β ist ein ubiquitär produziertes, pleiotropes Zytokin, das in 3 Isoformen (TGF- β_1 , TGF- β_2 , TGF- β_3) vorkommt [17]. Die Isoform TGF- β_1 findet sich am häufigsten und beeinflusst den Metabolismus extrazellulärer Matrix und die Stromazellaktivität [26]. Das Molekül wird in inaktiver Form sezerniert und durch oxidative, proteolytische oder integrinvermittelte Abspaltung des „latency associated peptide“ (LAP) aktiviert [21, 22]. Neben der Stimulierung der Synthese von extrazellulärer Matrix, insbesondere Kollagen und Fibronectin, vermindert TGF- β den Matrixabbau durch Änderung des Gleichgewichtes von Kollagenasen und Kollagenaseinhibitoren [26]. TGF- β kann weiterhin profibrotische Faktoren wie FGF, PDGF und CTGF induzieren [25].

TGF- β wurde auch vermehrt nach Ruptur des vorderen Kreuzbandes nachgewiesen [24]. Da TGF- β in vitro zu einem Anstieg der mRNA von Kollagen Typ I bei Synovialzellen führt, sind die Autoren der Ansicht, dass dieser Faktor u. a. eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Arthrofibrose spielt. In unseren Untersuchungen war TGF- β bis im Durchschnitt 14 Monate nach Trauma nachweisbar. Unsere Studie konnte erstmals nachweisen, dass TGF- β auch vermehrt im Arthrofibrosegewebe vorhanden ist. Dies belegt die Bedeutung dieses Faktors bei der Pathogenese.

TGF- β kann zu einer Transformation von Fibroblasten zu Myofibroblasten führen. Dies konnte sowohl bei der Lungen-

Abb. 7 ▶ Semiquantitative Beurteilung positiver Reaktionen von TGF- β und PDGF im Kontroll- und Arthrofibrosegewebe (0: nicht nachweisbar (Kontrollgewebe), 1: vereinzelt nachweisbar, 2: vermehrt nachweisbar, 3: stark nachweisbar)



als auch Leberfibrose dargestellt werden [12, 15]. Auch bei Untersuchungen von Arthrofibrosegewebe konnten Unterhauer et al. [30] zeigen, dass Myofibroblasten im Arthrofibrosegewebe vermehrt nachweisbar sind. Möglicherweise kann es im Arthrofibrosegewebe durch TGF- β und PDGF zu einer Dedifferenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten kommen, die u. a. vermehrt extrazelluläre Matrixproteine synthetisieren.

PDGF ist ein Produkt aktivierter Makrophagen. In der Lunge wird es von Alveolarmakrophagen, Epithel-, Endothelzellen und Fibroblasten gebildet [10]. PDGF stimuliert die Zellproliferation, ist chemotaktisch für Fibroblasten, neutrophile Granulozyten und Makrophagen/Monozyten und kann die Fibronectin- und Prokollagensynthese steigern [5]. Bei idiopathischer Lungenfibrose und Sklerodermie assoziierter Lungenfibrose wurde beschrieben, dass PDGF-mRNA bzw. -Protein in Alveolarmakrophagen und Fibroblasten im Vergleich zu Gesunden gesteigert sein kann [21]. Nicht nur bei fibrosierenden Lungenerkrankungen, sondern auch bei der Reparatur von Sehnenverletzungen konnte eine erhöhte PDGF-Konzentration nachgewiesen werden [8].

Unter dem Einfluss von PDGF konnte eine verstärkte Chemotaxis von Fibroblasten sowie eine erhöhte Proliferationstendenz und gesteigerte Kollagenneosynthese beobachtet werden [27]. TGF- β_1 verstärkt in vitro die mitogene Wirkung von PDGF. Der PDGF-Effekt konnte auf die Induktion von PDGF- β -Rezeptoren durch TGF- β_1 und nachfolgend erhöhter PDGF Bindungskapazität von hepatischen Sternzellen zurückgeführt werden [11]. PDGF ist immunhistochemisch nach Verletzungen des vorderen Kreuzbandes vermehrt nachweisbar [24]. Die

Bedeutung von PDGF bei der Entstehung der Arthrofibrose wird dahingehend gesehen, dass dieser Faktor u. a. die Proliferation von Synovialzellen stimuliert. Bei den hier durchgeführten immunhistochemischen Untersuchungen war eine vermehrte positive Reaktion für PDGF im Arthrofibrosegewebe sichtbar. Dies belegt die Bedeutung von PDGF bei der Entstehung der Arthrofibrose.

Die zentrale Stellung von TGF- β in der Pathogenese fibrosierender Erkrankungen hat zur Entwicklung von Wirkstoffen mit Anti-TGF- β -Effekt geführt. Einige Wirkstoffe blockieren TGF- β direkt (z. B. Antikörper oder lösliche Rezeptoren) oder binden ihn im Gewebe und verhindern so den Kontakt mit dem Rezeptor (z. B. Decorin) [5, 13, 16]. Bienkowski et al. [3] haben in ihrer Studie gezeigt, dass Interferon- γ die Proliferation von Lungenfibroblasten und ihre Proteinsynthese hemmt. Auch die Inhibition von PDGF zur Therapie der Lungenfibrose wird in experimentellen Studien untersucht. Durch Gentransfer eines PDGF-Rezeptors, dem die intrazelluläre Tyrosinkinase fehlt, konnte die bleomycininduzierte Lungenfibrose verhindert werden [31]. Inwieweit solche Therapieansätze auch bei der Arthrofibrose wirksam sein könnten, ist noch vollkommen unbekannt.

Fazit für die Praxis

Die fehlregulierte Biosynthese von Zytokinen und Wachstumsfaktoren sind pathophysiologisch eine wesentliche Begleiterscheinung fibrosierender Erkrankungen. Fehlregulationen im Zytokinnetzwerk könnten dazu beitragen, dass ein die Entzündung auslösendes Agens nicht wirksam eliminiert werden kann. Eine möglichst detaillierte mole-

kularbiologische Analyse aller Entzündungsfaktoren im betroffenen Gewebe ist daher notwendig. Veränderungen und Dysbalancen im Zytokinmuster führen zu Störungen im „turnover“ von Bindegewebe und zu einer Akkumulation von Kollagen und anderen Matrixproteinen im Arthrofibrosegewebe. Anhand der hier durchgeführten Studie konnte dargestellt werden, dass TGF- β und PDGF vermehrt im Arthrofibrosegewebe nachweisbar sind. Beide Zytokine haben eventuell einen besonderen Stellenwert in der Pathogenese der primären Arthrofibrose. Die vermehrte Expression könnte zu einer exzessiven Wundheilung mit der Konsequenz einer nachfolgenden Fibrose führen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. J. Zeichen

Medizinische Hochschule Hannover
Unfallchirurgische Klinik
Carl-Neuberg Strasse 1, 30625 Hannover
zeichen.johannes@mh-hannover.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Allen JB, Manthey CL, Hand AR et al. (1990) Rapid onset synovial inflammation and hyperplasia induced by transforming growth factor beta. *J Exp Med* 171: 231–247
- Allen JT, Spiteri MA (2002) Growth factors in idiopathic pulmonary fibrosis: relative roles. *Respir Res* 3: 13
- Bienkowski RS, Gotkin MG (1995) Control of collagen deposition in mammalian lung. *Proc Soc Exp Biol Med* 209: 118–140
- Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF (2000) Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med* 342: 1350–1358
- Border WA, Nole NA (1994) Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 331: 1286–1292
- Bosch U, Zeichen J, Lobenhoffer P et al. (1999) Ätiologie der Arthrofibrose. *Arthroscopie* 12: 215–221
- Bosch U, Zeichen J, Skutek M et al. (2001) Arthrofibrosis is the result of a T cell mediated immune response. *Knee Surg Sports Traumatol* 9: 282–289
- Duffy FJ, Seiler JG, Gelberman RH (1995) Growth factors and canine flexor tendon healing: initial studies in uninjured and repair models. *J Hand Surg* 20: 645–649
- Elford PR, Graeber M, Ohtsu H et al. (1992) Induction of swelling, synovial hyperplasia and cartilage proteoglycan loss upon intra-articular injection of transforming growth factor beta-2 in the rabbit. *Cytokine* 4: 232–238
- Fabisiak JP, Kelley J (1993) Platelet derived growth factor. In: Kelley J (ed) *Cytokines of the lung*. Marcel Dekker, New York, pp 3–39
- Friedman SL, Arthur MJ (1989) Activation of cultured rat hepatic lipocytes by kupffer cell conditioned medium. Direct enhancement of matrix synthesis and stimulation of cell proliferation via induction of platelet-derived growth factor receptors. *J Clin Invest* 84: 1780–1785
- Gauldie J, Sime PJ, Xing Z et al. (1999) Transforming growth factor-beta gene transfer to the lung induces myofibroblast presence and pulmonary fibrosis. *Curr Top Pathol* 93: 35–45
- Giri SN, Hyde DM, Hollinger MA (1993) Effect of antibody to transforming growth factor beta on bleomycin induced accumulation of lung collagen in mice. *Thorax* 48: 959–966
- Keane MP, Strieter RM (2002) The importance of balanced pro-inflammatory and anti-inflammatory mechanisms in diffuse lung disease. *Respir Res* 3: 5
- Knittel T, Saila B, Ramadori G (1998) Fibrogenese. Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. *Internist* 39: 238–246
- Kolb M, Margetts PJ, Galt T et al. (2001) Transient transgene expression of decorin in the lung reduces the fibrotic response to bleomycin. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 770–777
- Kolb M, Schmidt M (2003) Die Bedeutung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren bei fibrosierenden Lungenerkrankungen. *Pneumologie* 57: 91–97
- Kunkel SL (1995) Chemotactic cytokines: the chemokine family. In: Phan S (ed) *Pulmonary fibrosis*. Marcel Dekker, New York, pp 579–597
- Lafyatis R, Remmers EF, Roberts AB et al. (1989) Anchorage-independent growth of synovial cells from arthritic and normal joints: stimulation by exogenous platelet-derived growth factor and inhibition by transforming growth factor-beta and retinoids. *J Clin Invest* 83: 1267–1276
- Lafyatis R, Thompson NL, Remmers EF et al. (1989) Transforming growth factor-beta production by synovial tissues from rheumatoid patients and streptococcal cell wall arthritic rats: studies on secretion by synovial fibroblast-like cells and immunohistologic localization. *J Immunol* 143: 1142–1148
- Lasky JA, Brody AR (2000) Interstitial fibrosis and growth factors. *Environ Health Perspect* 108 (Suppl 4): 751–762
- Letterio JJ, Roberts AB (1997) TGF- β : a critical modulator of immune cell function. *Clin Immunol Immunopathol* 84: 244–250
- Lobenhoffer P, Tausendfreund J, Zeichen J, Bosch U (1999) Operative Therapie der Arthrofibrose. *Arthroscopie* 12: 252–259
- Murakami S, Muneta T, Furuya K et al. (1995) Immunohistologic analysis of synovium in infrapatellar fat pad after anterior cruciate ligament surgery. *Am J Sports Med* 23: 763–768
- Mutsaers SE, Bishop JE, McGrouther G, Laurent GJ (1997) Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 29: 5–17
- O’Kane S, Ferguson MW (1997) Transforming growth factor beta and wound healing. *Int J Biochem Cell Biol* 29: 63–78
- Pierce GF, Tarpley JE, Tseng J (1995) Detection of platelet-derived growth factor (PDGF)- α in actively healing human wounds treated with recombinant PDGF- β and absence of PDGF in chronic non-healing wounds. *J Clin Invest* 96: 1336–1350
- Remick D (1995) Cytokines and pulmonary fibrosis. In: *Pulmonary fibrosis*. Dekker, New York, pp 599–626
- Selman M, King TE, Pardo A (2001) Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 134: 136–151
- Unterhauser FN, Bosch U, Zeichen J et al. (2001) Nachweis α -smooth-muscle Actin exprimierender Fibroblasten im Arthrofibrosegewebe des Kniegelenkes. Abstract-Bd., 66. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, Berlin, S 475–476
- Yoshida M, Sakuma-Mochizuki J, Abe K et al. (1999) In vivo gene transfer of an extracellular domain of platelet-derived growth factor beta receptor by the HVJ-liposome method ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun* 265: 503–508
- Ziesche R, Block LH (2000) Neuer Therapieansatz bei Lungenfibrose. *Pneumologie* 54: 431–433