

Neue Überlegungen zu Entzündung und Gerinnung

Stand der Forschung

Allgemeiner Teil

Die moderne Hochleistungsmedizin, insbesondere die Intensivmedizin, hat zu einem deutlichen Anstieg der Überlebensrate schwer und schwerst kranker Patienten geführt. In Anlehnung an die historisch gewachsene Unterscheidung der medizinischen Fachbereiche „innere Medizin“ und „Chirurgie bzw. operative Medizin“ wird heutzutage i. Allg. zwischen internistischen und anästhesiologisch/operativen Intensivstationen unterschieden. Während der Herzinfarkt (85.000 Tote/Jahr) und dessen Folgeerkrankungen die primäre Todesursache auf internistischen Intensivstationen darstellen (<http://www.destatis.de>), verstirbt auf anästhesiologisch/operativen Intensivstationen die Mehrheit der Patienten an Infektionen (Sepsis). Allein in Deutschland sind dies jährlich von etwa 154.000 Sepsisfällen ca. 60.000 Patienten (<http://www.sepsis-gesellschaft.de>).

Bieten der Herzinfarkt und die Sepsis, abgesehen von ihrem großen Gefahrenpotenzial für den Patienten, in ihrer Entstehung auf den ersten Blick scheinbar wenig Gemeinsamkeiten, so hat die medizinische Grundlagenforschung in den letzten Jahren die Entzündung (Inflammation) als den entscheidenden gemeinsamen Krankheitsmechanismus herausarbeiten können. Während beim Herzinfarkt die Entzündungskaskade direkt durch einen Sauerstoffmangel im Herzmuskel angestoßen wird, sind es bei der Sepsis hauptsächlich Bakterienwandbe-

standteile, die das inflammatorische Geschehen auslösen.

Festzuhalten bleibt, dass das Entzündungsgeschehen zunächst als ein protektiver Mechanismus in der Evolution entstanden ist. So induziert es beim Herzinfarkt eine für das Fortbestehen der – wenn auch eingeschränkten – Muskelfunktion notwendigen Narbenbildung. Bei der Infektion gewährleistet die Entzündung die Abwehr und die Elimination von potenziellen Krankheitserregern. Den eigentlichen Krankheitswert erhält die Inflammation erst durch eine Imbalance der am entzündlichen Geschehen beteiligten Regelkreisläufe, deren Selbstkontrollmechanismen versagen.

Spezieller Teil

Während Trauma, Sepsis und Myokardinfarkt [1, 2, 3, 4] werden die Gerinnungs- und Entzündungskaskaden aktiviert. Hierbei ist eine Vielzahl von Zellen und Faktoren beteiligt; dies spiegelt die komplizierte Pathophysiologie dieser Krankheitsbilder wider.

Unabhängig von der auslösenden Ursache entstehen Entzündungen nach einem allgemein bekannten Schema (■ **Abb. 1**). Im Blutstrom schwimmende weiße Blutkörperchen (Leukozyten) werden aktiviert (z. B. durch Reperfusion eines vorher verschlossenen Gefäßes), sie treten in Kontakt mit der Gefäßwand und bleiben kleben (Adhäsion). Der entscheidende letzte Schritt ist die Auswanderung der Leukozyten aus dem Blutgefäß in das umliegende Gewebe (Transmigration). Aktivierung und

Adhäsion sind reversible Vorgänge und werden von vielen redundanten Systemen gesteuert; über 200 Regulatormoleküle sind heute bekannt. Die Transmigration ist der entscheidende Schritt bei der Entstehung einer Entzündung, denn sie ist eine irreversible Reaktion. Sind die Leukozyten im Gewebe angelangt, entsteht unweigerlich eine Entzündung, und der Gewebsschaden ist vorprogrammiert [5, 6]. Die Transmigration wird im Gegensatz zu Aktivierung und Adhäsion nur von wenigen Molekülen gesteuert. In einem homöostatischen Prozess wird Fibrin ständig an den Gefäßwänden gebildet und wieder abgebaut. Beim Abbau wird Fibrin in unterschiedliche Teile gespalten. Die sog. E-Fragmente induzieren die Transmigration, indem sie eine Brücke zwischen Leukozyten und Endothelzellen bilden. Auf der Seite der Endothelzellen setzt sich der Brückenpfeiler aus dem Adhäsionsmolekül VE-Cadherin und einen kurzen Proteinabschnitt am N-Terminus der E-Fragmente (GHR PLDKKREEAPSLRPAPPPISGGGYR=B β_{15-42}) zusammen. Das Peptid B β_{15-42} entspricht der VE-Cadherin-Bindungsstelle der E-Fragmente, es beinhaltet aber keine Bindungsstelle für Leukozyten. Verschiedene Zellkultur- und Tiermodelle zeigen, dass B β_{15-42} Entzündung verhindert, indem es die Bindung von E-Fragmenten an die Endothelzellen blockiert [1]. Es bindet jedoch nur Fibrin und nicht Fibrinogen an VE-Cadherin, da im Fibrinogenmolekül das N-terminale Ende der

Gewidmet Herrn Prof. Dr. med. R. Zander zum 65. Geburtstag und zu seiner Pensionierung.

K. Zacharowski
**Neue Überlegungen zu
 Entzündung und Gerinnung**

Zusammenfassung

Entzündung ist der Abwehrmechanismus des Wirtes gegen Infektionen oder Traumata. In der Klinik spielen nichtinfektiöse Entzündungen, eine Aktivierung der Gerinnungskaskade sowie eine Verschlechterung der endothelialen Funktion eine wichtige Rolle in der Kardiologie (z. B. bei der perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie, PTCA), in der Intensivmedizin (z. B. beim Polytrauma), Herz- (z. B. bei der extrakorporalen Zirkulation) und Gefäßchirurgie (z. B. bei Reperfusionverletzung). Entgleiste Entzündungen sind hauptverantwortlich für den oft fatalen Verlauf von Krankheiten wie Herzinfarkt, Sepsis, hämorrhagisches Fieber (Ebola, Dengue), Organabstoßung und Autoimmunerkrankungen. Weltweit werden große Anstrengungen unternommen, die Regulation der Entzündung zu verstehen, um letztlich Medikamente zu entwickeln, die die pathologische Entzündungsreaktion modulieren können.

Schlüsselwörter

Entzündung · Gerinnung · Trauma · Sepsis · Herzinfarkt

**New reflections on
 inflammation and coagulation**

Abstract

Inflammation is the host's defense mechanism to infection or injury, including surgical procedures. In the clinical setting non-infectious inflammation, activation of the coagulation cascade and deterioration of endothelial function play an important role in cardiology (e.g. percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA), intensive care medicine (e.g. polytrauma), cardiac (e.g. extracorporeal circulation) and vascular surgery (e.g. reperfusion injury). Imbalances in the inflammatory response are mainly responsible for the often fatal course in conditions such as myocardial infarction, sepsis, hemorrhagic fever (ebola, dengue), graft rejection and autoimmune diseases. Great efforts are being undertaken worldwide to understand the regulation of inflammation in order to develop new drugs which can modulate the pathologic inflammation reaction.

Keywords

Inflammation · Coagulation · Trauma · Sepsis · Myocardial infarction

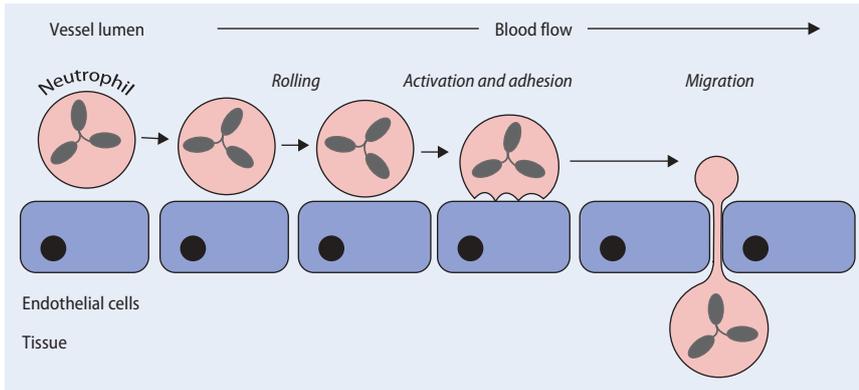


Abb. 1 ▲ Mechanismus der Leukozytenmigration

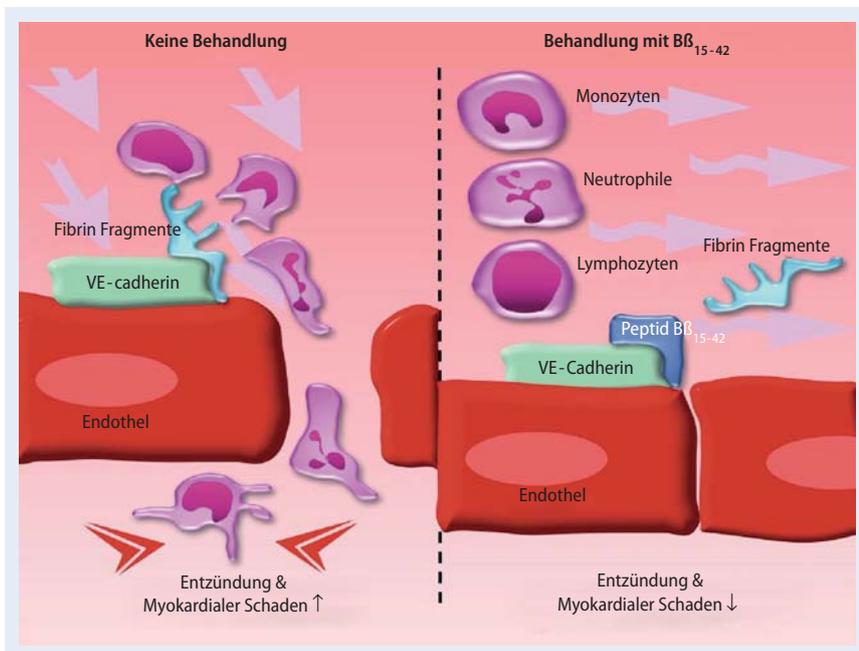


Abb. 2 ▲ Mechanismus der antiinflammatorischen Wirkung von Bβ₁₅₋₄₂

β-Kette durch Fibrinopeptid B verdeckt ist (■ Abb. 2).

Fibrinogen ist ein Dimer, das aus 3 Paaren durch Disulfid verbundenen Polypeptidketten (A α , B β , γ) besteht. Durch z. B. Tumornekrosefaktor- (TNF-)induzierte Gewebefaktorexpression auf Endothelzellen wird Fibrin im Entzündungsgebiet gebildet. Zeitgleich läuft die plasmininduzierte Fibrinfragmentierung ab [7]; dies führt zu den „D-Fragmenten“, die den C-terminalen Segmenten des Fibrinmoleküls entsprechen [8]. D-Fragmente können nicht an VE-Cadherin binden, besitzen aber Bindungsstellen für α_M/b_2 , α_{IIb}/b_3 , α_5b_1 , α_vb_3 oder ICAM-1 [9, 10, 11, 12, 13, 14]. „E-Fragmente“ stammen aus dem N-terminalen Segment des

Fibrins [8]; sie besitzen sowohl die oben beschriebenen VE-Cadherin-Bindungsstellen als auch eine CD11c-Bindungsstelle [15].

Fibrinogen oder seine Derivate spielen eine Rolle in der Zellmigration; dies konnte eindrucksvoll in Fibrinogen-Knock-out-Mäusen gezeigt werden. Diese Tiere unterliegen einem Zellmigrationsdefizit während Entzündung, was sich u. a. in einer verringerten Nekrosezone nach Myokardinfarkt widerspiegelt. Das Peptid B β_{15-42} entsteht während der Fibrinspaltung und ist antiinflammatorisch wirksam (■ Abb. 2).

Untersuchungen an Traumapatienten (>4000) geben Hinweise, dass das Gerinnungssystem bzw. seine Aktivierung mit

dem Outcome korreliert. Zander fasst diese Daten unter einem generellem Fazit zusammen (<http://www.physioklin.de>):

"...Eine metabolische Azidose kann ursächlich das Blutungs-Risiko von Trauma-Patienten erhöhen: Beim BE von -15 mmol/l ist die Gerinnungsaktivität *in vitro* und *in vivo* auf ca. 50% gesenkt, die Mortalität von Polytrauma-Patienten beträgt dann ca. 50%..."

Fazit für die Praxis

Es stellt sich hier die Frage, was pathophysiologisch zuerst in Erscheinung tritt. Ist es eine Aktivierung des Gerinnungssystems mit konsekutiver Erhöhung der Spaltprodukte, einer massiven Entzündung und sekundärer metabolischer Entgleisung oder umgekehrt? Wie auch immer, das Konzept Gerinnung und Entzündung steht; jedoch fehlen uns weiterhin viele Informationen bezüglich der gegenseitigen Interaktionen, um neue therapeutische Strategien zu entwickeln. Hierbei sollte die gute „alte“ Physiologie nicht vergessen werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. K. Zacharowski
Dept. of Anaesthesia, BHI, Bristol Royal Infirmary
BS2 8HW Bristol
United Kingdom
kai.zacharowski@bristol.ac.uk

Interessenkonflikt. Keine Angaben.

Literatur

- Petzelbauer P, Zacharowski P, Friedl P et al. (2005) The peptide $\beta\beta_{15-42}$ protects the myocardium against ischemia/reperfusion injury. *Nat Med* 11(3): 298–304
- Zacharowski K, Zacharowski PA, Reingruber S, Petzelbauer P (2006) Fibrin(ogen) and its fragments in the pathophysiology and treatment of myocardial infarction. *J Mol Med* 84(6): 469–477
- Henning R, Zacharowski K, Petzelbauer P (2006) FX06 (fibrin-derived peptide Bb15–42) – a potential candidate for myocardial reperfusion therapy. *Drugs Future* 31(9): 811–818
- Zacharowski K, Zacharowski PA, Friedl P et al. (2007) The effects of the fibrin-derived peptide $\beta\beta_{15-42}$ in acute and chronic rodent models of myocardial ischemia-reperfusion. *Shock* (in press)
- Springer TA (1995) Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. *Annu Rev Physiol* 57: 827–872
- Albelda SM, Smith CW, Ward PA (1994) Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J* 8(8): 504–512
- Wiman B, Collen D (1978) Molecular mechanism of physiological fibrinolysis. *Nature* 272(5653): 549–550
- Gaffney PJ (2001) Fibrin degradation products. A review of structures found *in vitro* and *in vivo*. *Ann NY Acad Sci* 936: 594–610
- Altieri DC, Agbanyo FR, Plescia J et al. (1990) A unique recognition site mediates the interaction of fibrinogen with the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18). *J Biol Chem* 265(21): 12119–12122
- Altieri DC, Plescia J, Plow EF (1993) The structural motif glycine 190-valine 202 of the fibrinogen gamma chain interacts with CD11b/CD18 integrin (alpha M beta 2, Mac-1) and promotes leukocyte adhesion. *J Biol Chem* 268(3): 1847–1853
- Altieri DC, Duperray A, Plescia J et al. (1995) Structural recognition of a novel fibrinogen gamma chain sequence (117–133) by intercellular adhesion molecule-1 mediates leukocyte-endothelium interaction. *J Biol Chem* 270(2): 696–699
- Farrell DH, Thiagarajan P, Chung DW, Davie EW (1992) Role of fibrinogen alpha and gamma chain sites in platelet aggregation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89(22): 10729–10732
- Suehiro K, Gailit J, Plow EF (1997) Fibrinogen is a ligand for integrin $\alpha_5\beta_1$ on endothelial cells. *J Biol Chem* 272(8): 5360–5366
- Yokoyama K, Zhang XP, Medved L, Takada Y (1999) Specific binding of integrin $\alpha_v\beta_3$ to the fibrinogen gamma and alpha E chain C-terminal domains. *Biochemistry* 38(18): 5872–5877
- Loike JD, Sodeik B, Cao L et al. (1991) CD11c/CD18 on neutrophils recognizes a domain at the N terminus of the A alpha chain of fibrinogen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88: 1044–1048

Schmerztherapie

Die Schmerzbehandlung zur Geburtserleichterung ist ein tradiertes Anliegen der Geburtshilfe. Eine optimale Schmerzerleichterung wird erreicht, wenn der Geburtshelfer die verschiedenen Möglichkeiten der Schmerzbehandlung während der Geburt kennt und bestmöglich aufeinander abstimmt.

In der Gynäkologie spielen zudem die postoperative Schmerztherapie und die Symptom- und Schmerztherapie in der Palliativmedizin eine große Rolle. Sie erfolgen in den meisten Kliniken in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit der Abteilung für Anästhesiologie.



Die Springer-Fachzeitschrift „Der Gynäkologe“, Ausgabe 03/2007 informiert umfassend über die verschiedenen Aspekte der Schmerztherapie in Gynäkologie und Geburtshilfe.

Aus dem Inhalt:

- Postoperative Schmerztherapie
Schmerztherapie und Symptomkontrolle in der Palliativmedizin
Schmerzsyndrome in der Gynäkologie
Geburtshilfe:
- Psychosomatische Geburtsvorbereitung als Beitrag zu einer schmerzärmeren Geburt
 - Medikamentöse Analgesie
 - Peridural- und Spinalanästhesie
 - Akupunktur

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von EUR 29,- unter folgender Adresse:

Springer Distribution Center
Kundenservice Zeitschriften
Haberstr. 7
69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221-345-4303
Fax.: +49 6221-345-4229
E-Mail: subscriptions@springer.com

www.DerGynaekologe.de