



Zusammenfassung

Akute und chronische Gewebeschädigungen induzieren lokale Entzündungsprozesse im Gewebe, die Einfluss auf den Heilungs- und Regenerationsprozess haben. Die Entzündung ist vor allem für die initiale Regulation des Heilungs- und Regenerationsprozesses von Muskel, Sehnen, Bändern und Knochen wichtig. Der initiale Heilungsprozess wird von Neutrophilen und proinflammatorischen M1-Makrophagen und den von ihnen freigesetzten Zytokinen bestimmt. Einerseits dient er der „Reinigung“ des Wundgebiets und andererseits der Initiierung von regenerationsvorbereitenden zellulären Prozessen wie Satellitenzellaktivierung, Angiogenese und Extrazellulärmatrix (ECM)-Bildung. Bei physiologischem Verlauf des Heilungsprozesses verändert sich die Zusammensetzung und der Phänotyp der Leukozyten und der von ihnen freigesetzten Zytokine, dabei sind es vor allem M2-Makrophagen und regulatorische T – Lymphozyten (Treg), die an der Ausbildung einer regenerationsfördernden anti-inflammatorischen Umgebung beteiligt sind. Die selbstlimitierende Entzündung ist ein wesentlicher Teil des Heilungsprozesses, daher sind entzündungsmodulierende Behandlungen eigentlich nicht notwendig, wenn keine Störungen des lokalen und systemischen Immunsystems vorliegen. Entzündungshemmende Therapien sollten daher nur unter Berücksichtigung der Entzündungssituation und des gewebespezifischen zeitlichen Verlaufs der Entzündungsphasen geschehen. Die Entzündung ist ein wesentlicher Mechanismus im Rahmen des Heilungsprozesses von Muskeln, Sehnen, Bändern und Knochen.

Schlüsselwörter

Lokale Entzündung – Regeneration – Makrophagentyp – Treg – Entzündungshemmung

REVIEW / SPECIAL ISSUE

Entzündung und Geweberegeneration / Eine wechselnde Wirkung

Wilhelm Bloch

Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin, Abteilung Molekulare und Zelluläre Sportmedizin, Deutsche Sporthochschule Köln, Deutschland

Eingegangen/submitted: 29.09.2019; akzeptiert/accepted: 06.11.2019

Online verfügbar seit/Available online: 19.11.2019

Einleitung

Im Zusammenhang mit akuten und chronischen Gewebeschädigungen werden Entzündungsprozesse induziert, die auch während der Heilungsphase zu beobachten sind. Daher soll die Frage beantwortet werden, inwieweit die Entzündung nicht nur für den Schädigungsprozess, sondern auch für den Regenerationsprozess von Geweben bedeutsam ist. Daraus ergeben sich Hinweise für den Umgang mit Entzündung im Rahmen des Geweberegenerationsprozesses. Die Bedeutung von Entzündung kann nicht nur auf die Antwort auf pathogene Infektionen reduziert werden, vielmehr können Entzündungen als Reaktion auf akute und chronische Gewebeschädigungen gesehen werden. Sie sind Teil des Reparatur- bzw. Regenerationsprozesses und daher an praktisch allen Phasen der Heilung und Regenerationsprozesse beteiligt [20]. Daher ist die klassische Sicht der Entzündung als negatives Ereignis im Kontext von Geweberegenerations- und -heilungsprozessen zu überdenken. Insbesondere in der Initialphase von Geweberegenerationsprozessen nach Gewebeschädigung und Verletzungen ist Entzündung ein Trigger, der einen geregelten Heil-

lungs- und Regenerationsprozess einleitet und danach auch weiterhin reguliert. Die Entzündungsprozesse unterliegen einer komplexen Reaktion des Immunsystems, die wesentlich vom Zustand des Immunsystems abhängt, daher sind immun-modulatorische Aspekte bei allen Heilungs- und Regenerationsprozessen zu berücksichtigen. Die Entzündungen im Rahmen von regenerativen Prozessen sind in der Regel selbst begrenzend. Die Selbstbegrenzung ist eine wesentliche Voraussetzung für den positiven Einfluss der schädigungsinduzierten Entzündung [10]. Wie sich dies auf die Geweberegeneration unterschiedlicher Gewebe des Bewegungsapparates auswirkt, wird im Folgenden vor allem in Bezug auf Skelettmuskulatur und Sehnen dargestellt und ein kurzer Bezug zu Bändern, Knochen und Knorpel hergestellt.

Muskelheilung

Die Muskelheilung ist ein komplexer Prozess, der nicht nur eine Reihe von zellulären Prozessen benötigt, zu denen neben der Neubildung und Reparatur von Muskelfasern auch die Gefäßneubildung und die Wiederherstellung einer für die Muskelfunktion

W. Bloch

Inflammation and tissue regeneration / A changing effect

Summary

Acute and chronic tissue damage induces local inflammatory processes that affect the healing and regeneration process. The inflammation is particularly important for the initial regulation of the healing and regeneration process of muscle, tendons, ligaments and bones. The initial healing process is determined by neutrophils and pro-inflammatory M1-macrophages and their released cytokines. On the one hand, initial inflammation serves to "cleanse" the wound area and, on the other hand, to initiate cellular processes for regeneration, such as satellite cell activation, angiogenesis and extracellular matrix (ECM) formation. As the healing process progresses physiologically, the composition and phenotype of leukocytes and the released cytokines change. At this time M2-macrophages and regulatory T lymphocytes (Tregs) are involved in the formation of a regenerative anti-inflammatory environment. Self-limiting inflammation is an essential part of the healing process, so anti-inflammatory treatments are not really necessary if there are no disorders of the local and systemic immune system. Anti-inflammatory therapies should therefore only take into account if the inflammatory situation and the tissue-specific time course of the inflammatory phases is altered. Inflammation is an essential mechanism in the healing process of muscles, tendons, ligaments and bones.

Keywords

Local inflammation— Regeneration—
Macrophage type— Treg— anti-inflammatory

wichtigen Extrazellulärmatrix (ECM) gehört und letztlich auch die Reinnervation der Muskelfasern. Diese zellulären Prozesse sind komplex und laufen aufeinander abgestimmt ab. Das Immunsystem, mit den verschiedenen Immunzellen (Abb. 1), hat bei der Regulation dieser zellulären Prozesse eine zentrale Bedeutung und beeinflusst wesentlich die strukturelle und funktionelle Wiederherstellung der Muskulatur. Die Schädigung der Muskulatur führt zur Bildung von Zelldebris und der Freisetzung von intrazellulären Faktoren, die im Zusammenspiel mit der Degranulierung von ortsständigen Mastzellen zu einer Aktivierung des Immunsystems führen. Die aktivierten ortsständigen Immunzellen setzen pro-inflammatorische Zytokine, wie Tumornekrosefaktor Alpha (TNFalpha), Interferon Gamma (IFNγ), Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-1 (IL-1), frei [27]. Dadurch wird bereits, ausgehend von muskelständigen Leukozyten und einwandernden Leukozyten [6,9], in den ersten 24 Stunden nach Muskelschädigung ein pro-inflammatorischer Gewebezustand erreicht, der initiiert von Neutrophilen und deren Zytokinausschüttung zu einer Makrophageneinwanderung und -aktivierung führt, die eine Abräumung des geschädigten Gewebes ermöglicht. Darüber hinaus kommt es innerhalb der ersten 48 Stunden zu einer Aktivierung der Satellitenzellen im Muskel mit einer initialen Steigerung der Proliferation. In dieser Zeit ist das pro-inflammatorische Zytokin IFNγ für den Erhalt der Proliferation und die Unterdrückung der Differenzierung der Satellitenzellen (SC) verantwortlich [21]. Während der initialen Entzündungsphase sorgen die pro-inflammatorischen Zytokine für die Differenzierung zu Makrophagen mit hoher Phagozytoseaktivität (M1-Makrophagen), die das Verletzungsgebiet „säubern“ und so die Umgebung für die Neubildung

und die Reparatur von Muskelfasern vorbereiten. Darüber hinaus bilden die M1-Makrophagen im Zusammenspiel mit anderen ortsständigen Zellen Zytokine wie dem IL-6, die für die initiale Aktivierung von SC verantwortlich sind und exprimieren induzierbare Stickstoffmonoxidsynthase (iNOS), welches über die Bildung von NO geschädigte Zellen in die Apoptose treiben und damit zur Abräumung von defektem Zellmaterial beitragen [21,27]. Durch die koordinierte Steuerung von SC und Makrophagen wird gewährleistet, dass die Muskelfaserbildung, vorbereitet wird und erst zu einem Zeitpunkt startet, wenn das Wundgebiet dafür vorbereitet ist. Während der ersten 48 Stunden steht die lokale Immunreaktion im Wundgebiet unter dem Einfluss von Zytokinen der pro-inflammatorischen T-Helferzellen Typ1 (Th1). Danach, mit verstärkter Freisetzung des pro-inflammatorischen TNFalpha, gehen SC in die Differenzierung über und nach den ersten 48 Stunden kommt es zu einem Wechsel hin zur Freisetzung von anti-inflammatorischen Zytokinen, wie dem IL-10 und anderen anti-inflammatorischen Zytokinen (u.a. Interleukin-4 (IL-4), Interleukin-13 (IL-13)). Bis zu 14 Tagen nach Schädigung übernehmen die verstärkt freigesetzten Zytokine der T-Helferzellen Typ2 (Th2) die Regulation. Dies geht einher mit einem Übergang von einem M1- zu einem M2-Makrophagenübergewicht, der vor allem 4-7 Tage nach der Verletzung stattfindet. Mit dem Wechsel von M1- zu M2-Makrophagen wird die eigentliche regenerative Phase eingeleitet, ohne dass die Entzündungsphase vollständig abgeschlossen ist. Dies zeigt sich unter anderem daran, dass bis zum fünften Tag nach der Verletzung noch eine erhöhte Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen, wie dem IFNγ im verletzten Muskel zu finden

Mastzellen	Degranulierung und Freisetzung von Histamin - Aktivierung der ortsständigen Immunzellen 0-1 Tag
Neutrophile	Zytokinausschüttung die Makrophagen- einwanderung und –aktivierung induziert - Einleitung der Abräumung des zerstörten Gewebes 0-2 Tag
Th1-Lymphozyten	Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine - Erhalt der initialen lokalen Entzündungsreaktion 0-3 Tag
M1-Makrophagen	Ausschüttung von pro-inflammatorischen und wachstumsstimulierenden Zytokinen -Phagozytoseaktivität zur Säuberung des Wundgebiet und initiale Aktivierung von Satellitenzellen (SC) und der Angiogenese für die Regenerationsphase 0-7 Tag
TH2-Lymphozyten	Freisetzung von anti-inflammatorischen Zytokinen - Einleitung des Übergangs von M1 zu M2- Makrophagen 3-14 Tag
M2-Makrophagen	Freisetzung von wachstumsfördernden Zytokinen -Reifung und Stabilisierung der neugebildeten Gefäße und Differenzierung der SC 4-14 Tag
Treg-Lymphozyten	Ausschüttung von immunregulatorischen Zytokinen – Begrenzung der initialen Entzündungsphase und Einleitung der anti- inflammatorischen und wachstumsfördernden Phase ? Tag

Abbildung 1

Funktion der an der lokalen Entzündungsreaktion beteiligten Zellen des Immunsystems in der Skelettmuskulatur und Wirkungszeitraum während der Muskelheilung.

ist. Mit dem Switch von M1- zu M2-Makrophagen, der durch die IL-10 und TGF-Beta getriebene Aktivierung der AMP-Kinase (AMPK) erfolgt, geht auch eine veränderte metabolische Anforderung einher. Während M1-Makrophagen vor allem glykolytisch sind, brauchen M2-Makrophagen

aufgrund ihres oxidativen Metabolismus, ebenso, wie die neugebildeten Muskelfasern Sauerstoff, was eine Revaskularisierung des Wundgebiets voraussetzt [17,21]. Die Angiogenese im Rahmen der Revaskularisierung steht dabei auch unter der Kontrolle der Makrophagen und

wird initiiert durch M1-Makrophagen und die Reifung und Stabilisierung der neugebildeten Kapillaren wird durch M2-Makrophagen gesteuert [14]. Ein komplexer wechselnder lokaler Cocktail von Zytokinen, der von den im Wundgebiet jeweils vorhandenen Zellen gebildet wird,

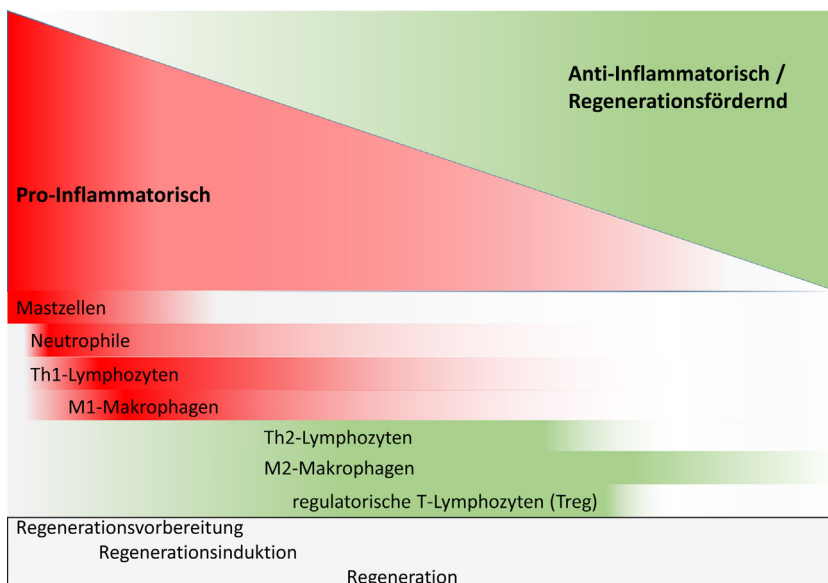


Abbildung 2

Darstellung der Beteiligung von Zellen des Immunsystems an der pro- und anti-inflammatorischen / regenerationsfördernden Phase im Rahmen der Muskelheilung.

garantiert die aufeinander abgestimmten zellulären Prozesse im regenerierenden Muskelgewebe (Fig. 2). Die lokale Entzündungsreaktion und insbesondere deren Begrenzung auf eine initiale Entzündungsphase wird zunehmend in Verbindung gebracht mit dem Auftreten von regulierenden T-Lymphozyten (Treg), die eine wesentliche Rolle beim Übergang von der initialen pro-inflammatorischen Phase in die anti-inflammatorische, Gewebe regulierende Phase, spielen. Störungen der Treg gehen mit einer verlängerten und dysregulierten Entzündungsphase einher, auch wenn die Mechanismen, über die die Treg dies bewirken, nicht vollständig aufgeklärt sind [4].

Die zelluläre Regeneration muss jedoch auch im Zusammenhang mit der Wiederherstellung des Bindegewebes, auch als Extrazellulärmatrix (ECM) bezeichnet, gesehen werden. Eine wichtige Rolle spielen dabei ECM-prozessierende Proteasen, insbesondere die Matrix-Metalloprotea-

sen (MMPs). So kommt es z.B. in der Skelettmuskulatur bei Muskelschädigung initial im Gewebe zu einer Aktivierung der MMPs, unter anderem von MMP-9, das eine wesentliche Rolle bei der Vorbereitung des Gewebes für die Invasion mit Leukozyten spielt. Darüber hinaus setzen die MMPs auch in der ECM gespeicherte Zytokine frei, die wiederum die Expression von MMPs und im Folgenden auch deren Inhibitoren den „Tissue Inhibitors of Metallo-Proteinases“ (TIMPs), antreiben. Die MMPs und TIMPs sind weitere Regulatoren der Geweberegeneration, die im Rahmen der Phasen des Entzündungsprozesses aktiviert und freigesetzt werden und den Entzündungsprozess sowie die ECM-Bildung und -Umbau sowie die Zellregeneration steuern helfen. Veränderungen der koordinierten Aktivierung von MMPs und TIMPs durch Beeinflussung des Entzündungsprozesses können eine Veränderung der Geweberegeneration zur Folge haben [1]. Darüber hinaus spielen für die Re-

generation der ECM neben den Makrophagen auch sogenannte fibro-adipogene Vorläuferzellen (FAPs) eine wichtige Rolle. Auch die FAPs unterliegen einer Regulation, durch die im Wundgebiet befindlichen pro- und anti-inflammatorischen Zytokine, und sind damit auch durch den Ablauf des Entzündungsprozesses reguliert. Während die FAPs im Zusammenspiel mit den M1-Makrophagen zur Degradation der geschädigten ECM beitragen, verändern Sie ihre Funktion im Zusammenspiel mit den M2-Makrophagen in Richtung des Aufbaus neuer für den Regenerationsprozess günstiger ECM, was für die Geweberegeneration von essentieller Bedeutung ist. Eine Hemmung der FAPs führt zu einer beeinträchtigten ECM-Neubildung und daraus folgend zu einer verzögerten und verschlechterten Muskelheilung [7].

Auch wenn es nicht zu struktureller Muskelverletzung kommt, sondern wie in den meisten Fällen nur zu ultrastrukturellen Schädigungen mit zeitweiser Funktionseinschränkung und intrazellulären Reparaturprozessen sowie ultrastruktureller ECM Veränderung, kommt es zu einer lokalen Entzündung im Muskelgewebe. Im Grundsatz läuft die initiale Entzündung vergleichbar mit der bei strukturellen Schädigungen der Skelettmuskulatur ab, begrenzt sich jedoch mehr auf die ECM und ist auf einen kürzeren Zeitraum von in der Regel maximal 7 Tagen beschränkt. Dabei dürften auch hier die für die strukturellen Muskelverletzungen beschriebenen Mechanismen der entzündungsvermittelten Steuerung des Regenerationsprozesses eine wesentliche Rolle spielen [15]. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang, dass exzentrische Muskelbelastungen, die zu ultrastrukturellen Schädigungen der Muskulatur führen, auch mit einer Aktivierung

der SC-Proliferation einhergeht, die durch Entzündungshemmung reduziert wird [13].

Sehnenverletzungen

Ähnlich des initialen Prozesses bei der Muskelheilung ist der Heilungsprozess bei Sehnen und Bändern nach einer Ruptur von einem initialen regulierten Entzündungsstadium abhängig. Das anfängliche Entzündungsstadium beginnt mit der Bildung eines Hämatoms kurz nach der Verletzung. Leukozyten wie Neutrophile, Monozyten und Makrophagen werden von entzündungsfördernden Zytokinen an die Verletzungsstelle angezogen und aktiviert. Während der Entzündungsphase nimmt die Gefäßpermeabilität zu und sekretierte angiogene Faktoren initiieren die Bildung eines Gefäßnetzwerks, das für das Überleben des sich neu bildenden fibrösen Gewebes an der Verletzungsstelle verantwortlich ist. Die Leukozyten produzieren eine Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren (z.B. IL-6, IL-1 β , Gewebswachstumsfaktor β (TGF- β), Plättchenwachstumsfaktor (PDGF), Fibroblastenwachstumsfaktor Beta (bFGF), Gefäßwachstumsfaktor (VEGF), Insulinwachstumsfaktor-1 (IGF-1)), die zur Rekrutierung und Proliferation von Makrophagen und residenten Sehnenfibroblasten führen und Gefäßneubildung anregen [5,22]. Entsprechend der Muskelheilung ist auch bei der Sehnenheilung eine sequenzielle Aktivierung von M1- und M2-Makrophagen für die Geweberegeneration von Bedeutung. Bei Sehnenverletzungen wird angenommen, dass M1-Makrophagen die Reparatur fördern, indem sie die ECM-Produktion stimulieren. Später unterdrücken M2-Makrophagen die Entzündung und verhindern eine überschießende ECM-Bildung, darüber hinaus kommt es zum Abbau

überschüssiger ECM und Hemmung der Gefäßneubildung. Der Wechsel von M1- zu M2-Makrophagen geschieht jedoch deutlich langsamer als im Skelettmuskel, während nach 3 Tagen ein Maximum an M1-Zellen gefunden wird, kommt es erst nach 28 Tagen zu einem Überwiegen von M2-Makrophagen. Dadurch kommt es zu einer längeren pro-fibrotischen Phase, die der Gewebecharakteristik mit dem erhöhten Bedarf an ECM in der Sehne gegenüber der Muskulatur entgegenkommt. Eine Störung des Gleichgewichts der Makrophagen-Subtypen kann die Ursache für eine fehlerhafte Reparatur und beeinträchtigt Gewebefunktion sein. Zum Beispiel können eine Überaktivierung oder eine Fülle von M1-Makrophagen zu einer schädlichen Entzündung und einer übermäßigen ECM-Produktion führen sowie die Angiogenese zu lange anregen, während eine anhaltende M2-Makrophagenphase und ein Überangebot an M2-Makrophagen zu einer übermäßigen Umstrukturierung des Gewebes führen können, was zu einer Gewebeschädigung führt. Während die Initialphase der Entzündung mit der massiven Leukozyteneinwanderung ähnlich der Muskelregeneration ist, ist die folgende M1-Makrophagen bestimmte Entzündungsphase bei der Sehnenheilung deutlich verlängert und erst nach 28 Tagen kommt es zu einer Konsolidierung der Entzündung [19]. Interessant sind neuere tierexperimentelle Ergebnisse, die Hinweis geben, dass initiale mechanische Belastung nach Sehnedurchtrennung zu einer längeren M1-Phase gegenüber Immobilisation führt und darüber hinaus die Zunahme an entzündungsunterdrückenden Treg hemmt. Dies führt zu einer stärkeren ECM-Bildung und einem dickeren Sehnenregenerat. Die klinische Bedeutung muss in zukünftigen Studien evaluiert werden, da die während der M1-Makro-

phagen dominierten Phase gebildete initiale ECM von geringerer Qualität ist und erst im Laufe der Zeit im Zuge der M2-Makrophagen getriebenen Remodulation zu einer höheren Stabilität führt [3,22]. Eine wesentliche zu beantwortende Frage ist die optimale Dauer der M1-Makrophagenphase und der möglichst beste Zeitpunkt für den Übergang in die M2-Makrophagen initiierte Konsolidierungs- und Remodulationsphase. Es kann jedoch auch angenommen werden, dass eine chronische Makrophagen M1- und M2-Aktivierung im Rahmen von chronischen Sehnenverletzungen und in der Remodulationphase nach Sehnenrupturen negative Auswirkungen auf die Sehnenqualität und-stabilität hat. Dies erscheint insbesondere unter Berücksichtigung des nach 3-6 Monaten erhöhten Rerupturrisiko bedeutsam. Welche Rolle die entzündungshemmenden Treg in der Sehne haben, ist bisher kaum untersucht, es gibt jedoch erste tierexperimentelle Hinweise, dass eine Reduktion und verzögerte Einwanderung der Treg ins regenerierende Sehnenewebe zu einer negativen Beeinträchtigung der Sehnenheilung führt [3,16]. Darüber hinaus gilt auch für die Sehnenheilung, dass neben lokalen Veränderungen des Sehnenwesens im Rahmen der Alterung und Vorschädigungen sich Veränderungen des lokalen und systemischen Immunsystems, unter anderem durch epigenetische Veränderungen, wesentlich auf die Entzündungsprozesse und deren regulatorische Rolle während der Sehnenheilung auswirken [20].

Bänder, Knochen und Knorpel

Obwohl für die Bänder grundsätzlich ähnliche Heilungsphasen wie für die Sehnen notwendig sind, ist bisher wenig über den Einfluss von

Entzündungsprozessen für die spontane Heilung von Bandstrukturen bekannt. Etwas anders sieht es in Bezug auf Bandrekonstruktion und den Einfluss von Entzündungen aus. Hier dürften Entzündungen negative Auswirkungen haben, wie in einer Reihe von Studien, vor allem nach Vorderer Kreuzbandverletzung und Bandplastik, zu entzündungshemmenden Therapiemaßnahmen gezeigt werden kann [8]. Es sollte jedoch hier berücksichtigt werden, dass es sich nicht um eine Neubildung der Bänder handelt, sondern, dass es um den Erhalt und die Remodulation der ersetzten Bandstruktur geht. Unter Berücksichtigung der Rolle von M1- und M2-Makrophagen für die ECM-Bildung und den Umbau kann angenommen werden, dass die Entzündung negative Auswirkungen auf die Bandstruktur hat [22]. Für die Knochenheilung können ähnlich wie bei der Muskulatur und den Sehnen eine Entzündungs-, Reparatur- und Remodulationsphase während der Knochenheilung dargestellt werden. Es ist daher gut nachvollziehbar, dass der Entzündungsprozess eine Rolle für die Knochenwiederherstellung hat. Dabei spielen die Makrophagen eine wesentliche Rolle, so dass eine Reduktion oder ein z. B. altersbedingter Funktionsverlust die Knochenheilung negativ beeinflussen [2]. Für die Knochenheilung sind darüber hinaus die Treg von besonderer Bedeutung, da Sie nicht nur, wie in allen anderen Geweben die Polarisierung der Makrophagen in Richtung regenerationsfördernden M2-Makrophagen induzieren und die pro-inflammatorischen Neutrophilen hemmen, sondern darüber hinaus auch die Osteoklastenaktivität gehemmt wird, was nach initialer Abräumung des zerstörten Knochenmaterials notwendig ist, um ein Übergewicht Knochenmatrix bildender Osteoblasten zu generieren [11]. Eine Sonderrolle hinsicht-

lich der Bedeutung der initialen Entzündungsregeneration hat der Knorpel, während bei allen anderen Geweben des Bewegungsapparates eine initiale Entzündungsphase positive Effekte für die Initiierung des Heilungsprozesses hat, ist dies zumindest fragwürdig für den Knorpel. Es erscheint jedoch auch für den Knorpel nicht negativ, wenn es zu einer kurzen sich selbst limitierenden Entzündungsreaktion in der Knorpelumgebung kommt. Gemeinsam ist dem Knorpel mit den anderen Geweben des Bewegungsapparates, dass eine persistierende sich nicht selbstlimitierende Entzündung den Regenerationsprozess negativ beeinflusst [12].

Änderung des Immunsystems / Alter, Trainingszustand und Vorschädigungen

Veränderungen des Immunsystems führen zur Modulation der Muskelheilung, dabei sind verschiedene Einflussfaktoren zu berücksichtigen, so können entzündliche und verletzungsbedingte Vorschädigungen des Gewebes zu einer Störung der Geweberegeneration führen. So gibt es Hinweise, dass Gewebeschädigungen, bei denen es zu einer Phagozytose von apoptotischen Körperchen durch Makrophagen kommt, zu einer immunologischen Erinnerung führen, die bei folgenden Muskelverletzungen die Entzündungsreaktion der Makrophagen und damit der Gewebereparatur beeinflusst [25]. Während des Alterungsprozess verändert sich das immunologische Gleichgewicht mit einer Verschiebung zu einer chronisch inflammatorischen Lage des Immunsystems, was in Verbindung gebracht wird mit Gewebe- und Organschädigungen unter anderem dadurch bedingt, dass durch die chronisch inflammatorische Lage des Immunsystems physiologische

Gewebeerhaltungs- und -regenerationsprozesse beeinträchtigt werden. Insbesondere betrifft dies auch die Treg-Zellen, die im Alter abnehmen und damit als hemmende Komponente des Immunsystems Entzündungsprozesse unter anderem im Rahmen von Geweberegenerationsprozessen nicht mehr angemessen regulieren können [27]. Abschwächungen der initialen Entzündungsreaktion gehen aufgrund der verlangsamten und unvollständigen Abräumung von geschädigten Gewebeanteilen mit einer verzögerten und fehlgeleiteten Regeneration einher [21]. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang, dass es zu einer erhöhten Treg-Anzahl bei Leistungssportlern kommt, die im Zusammenhang mit der Sauerstoffaufnahme Kapazität steht [26]. Die Treg regulieren sowohl angeborenes als auch erworbenes Immunsystem im Rahmen der lokalen Entzündung während der Geweberegeneration, daher haben Veränderungen der Treg einen Einfluss auf die Geweberegeneration und sollten für die Gewebeheilung berücksichtigt werden, insbesondere im Blick auf die notwendige Selbstlimitierung der Entzündung im Rahmen der Geweberegeneration [11]. Es sollte daher bei der Betrachtung von Geweberegenerationsprozessen nicht nur das lokale zelluläre Regenerationspotential berücksichtigt werden, sondern vielmehr auch der Zustand des Immunsystems.

Entzündungshemmung und Geweberegeneration / Wann und Wie

Die Biosynthese von pro-inflammatorischen Lipidmediatoren im geschädigten Muskelgewebe wird im Laufe des initialen Heilungsprozesses zu anti-inflammatorischen Lipidmediatoren verändert. Das Enzym

COX-2 ist für die Erzeugung von pro-entzündlichen und anti-entzündlichen Molekülen in verschiedenen Stadien des Prozesses verantwortlich. Dies wird relevant, wenn berücksichtigt wird, dass nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAIDs) als Schmerzmittel gegen Cyclooxygenase-2 (COX-2) verabreicht werden und dadurch die entzündliche Reaktion des Heilungsprozesses verändern [17]. Damit stellt die Therapie mit NSAIDs einen wesentlichen Eingriff in den für die Gewebeheilung essentiellen Entzündungsablauf dar. Dies gilt vor allem für die Muskelheilung und die Knochenheilung. Während bei Knochenverletzungen der Einsatz von NSAIDs grundsätzlich kritisch gesehen werden muss, sind es bei den Muskelverletzungen vor allem die ersten drei Tage nach Verletzung [11,21]. Ebenso muss der Einsatz von NSAIDs bei Sehnen- und Bänderrupturen sowie Knochenverletzungen kritisch betrachtet werden, da gezeigt werden konnte, dass es zu einer Reduktion der Rissfestigkeit von Sehnen und Bändern bei Behandlung mit NSAIDs kommt [22]. Insbesondere während der ersten fünf Tage nach akuten Sehnenverletzungen von nicht vorgeschädigten Sehnen im tierexperimentellen Modell ist der Einsatz von NSAIDs, wie COX-Inhibitoren mit einer Beeinträchtigung der Sehnenheilung vergesellschaftet [23]. Bei chronischen Schädigungen von Sehnen gibt es jedoch Hinweise, dass NSAIDs einen positiven Effekt auf den Heilungsprozess haben, da hier eine überschießende Bildung von ECM verhindert werden kann, wie experimentelle Ergebnisse aus dem Tierversuch zeigen [24]. Es kann jedoch angenommen werden, dass auch bei der Heilung von akuten Sehnenrupturen der frühzeitige Einsatz von NSAIDs sorgfältig abzuwägen werden sollte, da bisher nicht

eindeutig geklärt ist, wie lange eine initiale Entzündungsphase sein darf bzw. sein sollte [18]. Grundsätzlich ist unter Berücksichtigung der Bedeutung und Komplexität des lokalen Entzündungsprozesses ein Eingreifen in diesen Prozess durch entzündungshemmende Therapien, bei physiologischem Heilungsverlauf und physiologischer lokaler und systemischer Immunregulation kritisch zu bewerten. Der Einsatz von Antiphlogistika sollte daher in den ersten drei Tagen nach einer Muskelverletzung, der ersten Woche nach Sehnenverletzungen und bei Knochenverletzungen während der gesamten Heilungsphase vermieden werden, damit gewährleistet bleibt, dass der initiale Prozess, vom Immunsystem bestimmte, für die Regeneration vorbereitenden Destruktionsprozess nicht gehemmt wird. Darüber hinaus wird durch die proinflammatorische Phase eine zu frühe Aktivierung der regenerativen Stamm- und Vorläuferzellen in den Geweben verhindert. Der Einsatz von Antiphlogistika greift auch in die Eigenregulation der lokalen Immunregulation und beeinträchtigt damit auch den Übergang der lokalen Immunregulation in die anti-inflammatorische regenerationsfördernde Phase [2,11,21,22].

Fazit und Ausblick

Die physiologische Geweberegeneration geht mit einer selbstlimitierenden Entzündungsreaktion einher, die in Phasen abläuft und für die initiale Regulation des Gewebeheilungsprozesses von wesentlicher Bedeutung ist, aber auch während der Reparaturphase noch von Bedeutung ist und den Heilungsprozess unterstützt, wenn die Zellen des Immunsystems, vor allem Makrophagen, ihren Phänotyp in einen regenerativen geändert haben und

Treg die lokale Immunantwort regulieren. Daher sollten Maßnahmen, die die initialen Entzündungsprozesse beeinflussen, kritisch überdacht werden. Für die Zukunft erscheint es wichtig, den Ablauf des lokalen Entzündungsprozesses während der Geweberegeneration noch besser zu verstehen und den Einfluss von alterungsbedingten Veränderungen und chronischen lokalen und systemischen Störungen der Immunregulation auf die Entzündung im Rahmen der Geweberegeneration einschätzen zu können. Es sollte die Regel gelten, nur dann in den Entzündungsprozess einzugreifen, wenn die physiologische Entzündungsreaktion gestört ist.

Interessenkonflikt

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Literatur

- [1] H.S. Alameddine, J.E. Morgan, Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases in Inflammation and Fibrosis of Skeletal Muscles, *Journal of Neuromuscular Diseases* 3 (2016) 455–473.
- [2] C.S. Bahney, R.L. Zondervan, P. Allison, A. Theologis, J.W. Ashley, J. Ahn, T. Miclau, R.S. Marcucio, K.D. Hankenson, Cellular biology of fracture healing, *J Orthop Res* 37 (2019) 35–50.
- [3] P. Blomgran, R. Blomgran, J. Enerudh, P. Aspenberg, A possible link between loading, inflammation and healing: Immune cell populations during tendon healing in the rat, *Sci Rep* 6 (2016) 29824.
- [4] D. Burzyn, W. Kuswanto, D. Kolodin, J. L. Shadrach, M. Cerletti, Y. Jang, et al., A special population of regulatory T cells potentiates muscle repair, *Cell* 155 (2013) 1282–1295.
- [5] D. Docheva, S.A. Müller, M. Majewski, C.H. Evans, Biologics for tendon repair, *Adv Drug Deliv Rev* 84 (2015) 222–239.
- [6] R.A. Fielding, T.J. Manfredi, W. Ding, M.A. Fiatarone, W.J. Evans, J.G. Cannon, Acute phase response in exercise III. Neutrophil and IL-1 beta

- accumulation in skeletal muscle, *Am J Physiol* 265 (1993) R166–R172.
- [7] D. Fiore, R.N. Judson, M. Low, S. Lee, E. Zhang, C. Hopkins, P. Xu, A. Lenzi, F.M. Rossi, D.R. Lemos, Pharmacological blockage of fibro/adipogenic progenitor expansion and suppression of regenerative fibrogenesis is associated with impaired skeletal muscle regeneration, *Stem Cell Res* 17 (2016) 161–169.
- [8] S.C. Fu, Y.C. Cheuk, S.H. Yung, C.G. Rolf, K.M. Chan, Systematic Review of Biological Modulation of Healing in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction, *Orthop J Sports Med* 2 (2014), 2325967114526687.
- [9] H. Honda, H. Kimura, A. Rostami, Demonstration and phenotypic characterization of resident macrophages in rat skeletal muscle, *Immunology* 70 (1990) 272–277.
- [10] M. Karin, H. Clevers, Reparative inflammation takes charge of tissue regeneration, *Nature* 529 (2016) 307–315.
- [11] J. Li, J. Tan, M.M. Martino, K.O. Lui, Regulatory T-Cells: Potential Regulator of Tissue Repair and Regeneration, *Front Immunol* 9 (2018) 585.
- [12] J. Lieberthal, N. Sambamurthy, C.R. Scanzello, Inflammation in joint injury and post-traumatic osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 23 (2015) 1825–1834.
- [13] U.R. Mikkelsen, H. Langberg, I.C. Helmark, D. Skovgaard, L.L. Andersen, M. Kjaer, A.L. Mackey, Local NSAID infusion inhibits satellite cell proliferation in human skeletal muscle after eccentric exercise, *J Appl Physiol* 107 (2009) 1600–1611.
- [14] M.E. Ogle, C.E. Segar, S. Sridhar, E.A. Botchwey, Monocytes and macrophages in tissue repair: Implications for immunoregenerative biomaterial design, *Exp Biol Med* (Maywood) 241 (2016) 1084–1097.
- [15] J.M. Peake, O. Neubauer, P.A. Della Gatta, K. Nosaka, Muscle damage and inflammation during recovery from exercise, *J Appl Physiol* 122 (1985) (2017) 559–570.
- [16] J.I. Salles, L.R. Lopes, M.E.L. Duarte, D. Morrissey, M.B. Martins, D.E. Machado, J.A.M. Guimarães, J.A. Perini, Fc receptor-like 3 (-169T> C) polymorphism increases the risk of tendinopathy in volleyball athletes: a case control study, *BMC Med Genet* 19 (2018) 119.
- [17] F.A. Sass, M. Fuchs, M. Pumberger, S. Geissler, G.N. Duda, C. Perka, K. Schmidt-Bleek, Immunology Guides Skeletal Muscle Regeneration, *Int J Mol Sci* 19 (2018), <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19030835>, pii: E835..
- [18] B. Su, J.P. O'Connor, NSAID therapy effects on healing of bone, tendon, and the enthesis, *J Appl Physiol* 115 (2013) 892–899.
- [19] Sugg KB1, J. Lubardic, J.P. Gumucio, C. L. Mendias, Changes in macrophage phenotype and induction of epithelial-to-mesenchymal transition genes following acute Achilles tenotomy and repair, *J Orthop Res* 32 (2014) 944–951.
- [20] F.G. Thankam, C.S. Boosani, M.F. Dilisio, D.K. Agrawal, Epigenetic mechanisms and implications in tendon inflammation, *Int J Mol Med* 43 (2019) 3–14.
- [21] J.G. Tidball, Regulation of muscle growth and regeneration by the immune system, *Nat Rev Immunol* 17 (2017) 165–178.
- [22] S. Thomopoulos, W.C. Parks, D.B. Rifkin, K.A. Derwin, Mechanisms of tendon injury and repair, *J Orthop Res* 33 (2015) 832–839.
- [23] O. Virchenko, B. Skoglund, P. Aspenberg, Parecoxib impairs early tendon repair but improves later remodeling, *Am J Sports Med* 32 (2004) 1743–1747.
- [24] Y. Wang, G. He, H. Tang, Y. Shi, X. Kang, J. Lyu, M. Zhu, M. Zhou, M. Yang, M. Mu, W. Chen, B. Zhou, Zhang J2, K. Tang, Aspirin inhibits inflammation and scar formation in the injury tendon healing through regulating JNK/STAT-3 signalling pathway, *Cell Prolif* 52 (2019) e12650.
- [25] H. Weavers, I.R. Evans, P. Martin, W. Wood, Corpse engulfment generates a molecular memory that primes the macrophage inflammatory response, *Cell* 165 (2016) 1658–1671.
- [26] M. Weinhold, A. Shimabukuro-Vornhagen, A. Franke, S. Theurich, P. Wahl, M. Hallek, A. Schmidt, T. Schinköthe, J. Mester, M. von Bergwelt-Baildon, W. Bloch, Physical exercise modulates the homeostasis of human regulatory T cells, *J Allergy Clin Immunol* 137 (2016) 1607–1610, e8.
- [27] W. Yang, P. Hu, Skeletal muscle regeneration is modulated by inflammation, *J Orthop Translat* 7 (2018) 25–32.

Korrespondenzadresse.
Tel. +0221/49825380.
fax: +0221/49824321.
 E-Mail: w.bloch@dshs-koeln.de

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect