

Intratendinöse Injektion von hochmolekularem Natriumhyaluronat bei Pferden mit chronischer Tendinitis – Klinische, licht- und elektronenmikroskopische Befunde

Siegfried Damsch¹, W. Drommer¹, W. Schmidt¹ und B. Hertsch²

¹ Institut für Pathologie und

² Klinik für Pferde, Tierärztliche Hochschule Hannover

Einleitung

Die Tendinitis (Tendopathie) stellt eine der häufigsten Lahmheitsursachen bei Sportpferden dar (Sommer et al., 1988), die ursächlich meist auf chronische Ermüdungserscheinungen, selten auf äußere Traumata zurückzuführen ist (Strömberg, 1980). Die Therapie ist meist sehr langwierig und kostenintensiv; die bisher angewandten Methoden sind unbefriedigend. In den letzten Jahren wurde dabei hochmolekulares Natriumhyaluronat (NaH) mit z. T. deutlichen klinischen Erfolgen eingesetzt (Blobel, 1988; Schmidt, 1989; Spurlock et al., 1989), wobei die pharmakologische Wirkung dieser Substanz auf das Sehngewebe jedoch völlig unklar ist. Da insbesondere morphologische Befunde bislang fehlen, wurden in Zusammenarbeit mit der Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule Hannover vergleichende licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen bei Pferden mit chronischer Tendinitis ohne und mit Behandlung durch hochmolekulares NaH während einer 1- bis 6wöchigen klinischen Beobachtungszeit durchgeführt.

Material und Methoden

Bei 11 Warmblutpferden mit chronischer Tendinitis (ein 3jähriges Reitpferd sowie sieben 6- bis 8jährige und fünf 15- bis 19jährige, im Trabrenn- oder Freizeitsport eingesetzte Pferde; Tab. 1) wurden von 17 Gliedmaßen insgesamt 29 klinisch erkrankte Beugesehnen (oberflächliche Beugesehne, tiefe Beugesehne, deren Unterstütsungsband, M. interosseus) untersucht (Tab. 1, 2). Bei 12 erkrankten Sehnen erfolgte eine intratendinöse Injektion von 2 ml (20 mg) des hochmolekularen Hyaluronsäure-Präparates Hylartil Vet.[®] (Fa. Pharmacia AB, Uppsala, Schweden; Vertrieb in Deutschland: Fa. Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Ingelheim). Als Kontrolle dienten 17 erkrankte, nicht

Zusammenfassung

Klinische, licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen wurden an 29 Beugesehnen von 11 Warmblutpferden mit chronischer Tendinitis durchgeführt, wobei 12 Sehnen mit hochmolekularem Natriumhyaluronat (NaH) (Hylartil Vet.[®]) behandelt und 1, 2, 4 und 6 Wochen nach der intratendinösen Injektion untersucht wurden. Klinisch zeigte sich besonders bei behandelten Pferden ein sichtbarer Rückgang der Sehenschwellung und der Lahmheit. Die morphologische Untersuchung ergab bei allen Tieren fokale akute Alterationen mit Fibrillenrupturen, Blutungen und degenerativen Veränderungen der Fibrozyten und Kollagenfibrillen. Nachfolgend waren besonders deutlich in behandelten Sehnen Infiltrationen von Makrophagen mit erhöhter phagozytotischer Aktivität zu beobachten. Im Verlauf regenerativer Prozesse wurden eine gesteigerte Angiogenese sowie eine Aktivierung und Proliferation der Fibrozyten mit Vermehrung und hochgradiger Dilatation des rauen endoplasmatischen Retikulums beobachtet, welches in behandelten Sehnen deutlicher entwickelt war. Morphometrische Auswertungen elektronenoptischer Aufnahmen von Kollagenfibrillenquerschnitten ergaben einen Anstieg dünner Fibrillen, was als Zeichen einer gesteigerten Kollagensynthese interpretiert wurde und besonders in NaH-behandelten Sehnen ausgebildet war, in denen 90 % der Fibrillen einen Durchmesser zwischen 20–70 nm aufwiesen gegenüber 70 % in unbehandelten Sehnen. Zusammenfassend scheint hochmolekulares NaH nach intratendinöser Injektion eine Stimulation der Fibrozyten, Kollagensynthese und Angiogenese zu bewirken, über welche eine Beeinflussung des Heilungsprozesses denkbar ist.

Intratendineous injection of high-molecular Natrium hyaluronate in horses with chronic tendinitis – Clinical, light- and electron microscopy findings

Clinical, light and electron microscopical investigations were carried out in 29 digital flexor tendons of 11 horses with chronic tendinitis, from which 12 tendons had been treated with high molecular Natriumhyaluronate (NaH) (Hylartil Vet.[®]) and were studied 1, 2, 4, and 6 weeks after the intratendineous injection. Clinically a remarkable decrease of tendon swelling and lameness was evident in horses after HA-injection. In all tendons morphological investigations revealed focal acute alterations with ruptures of fibrils, hemorrhages and degenerative changes of fibrocytes and collagen fibrils. Subsequently infiltrations of macrophages occurred, showing marked phagocytotic activity, particular in NaH-treated tendons. In course of regenerative processes enhanced angiogenesis as well as activation and proliferation of fibrocytes with enlargement and distinct dilatation of the rough endoplasmic reticulum were seen, being more developed in NaH-treated tendons. Morphometric evaluations of electron micrographs of cross-sections of collagen fibrils revealed an increase of thin fibrils, indicating an enhanced collagen synthesis, which was more pronounced in NaH-treated tendons, where 90 % of the fibrils had a diameter between 20–70 nm in contrast to 70 % in untreated tendons. In conclusion it seems that intratendineous injection of high molecular NaH may be a stimulus for fibrocytes, collagen synthesis and angiogenesis, by which modulation of tendon regenerations is imaginable.

behandelte Sehnen. Die Injektion erfolgte am hochgehobenen, desinfizierten Bein von der Seite durch langsame Injektion mittels einer 0,8-mm-Kanüle direkt in den geschädigten Sehnenabschnitt. Die Therapiedauer variierte zwischen 1 bis 6 Wochen, wobei in einigen Fällen die Injektion 1- bis 2mal im 1- bis 2wöchigen Abstand wiederholt wurde. Alle behandelten Pferde erhielten nach der Injektion 4 Tage einen Schutzverband in Verbindung mit Boxenruhe. Danach erfolgte unter Kontrolle leichte Bewegung im Schritt (kein Weidegang).

Tab. 1: Untersuchungsmaterial

11 Pferde (Warmblut) – Nutzungsart: Traber, Freizeitsport Alter 3 Jahre: 1 6–8 Jahre: 7 15–19 Jahre: 3
17 Gliedmaßen mit chronischer Tendinitis: 6 unbehandelt 11 behandelt
Material für die morphologische Untersuchung (s. a. Tab. 2): 29 Sehnen (oberflächliche und tiefe Beugesehne, deren Unterstützungsband, M. interosseus) unbehandelt: 17 Sehnen behandelt: 12 Sehnen Material für die morphometrische Untersuchung der Kollagenfibrillen: unbehandelt: 10 Sehnen (3 oberflächl./3 tiefe Beugesehnen, 2 Unterstützgb., 2 M. interosseus) behandelt: 8 Sehnen (5 oberflächliche Beugesehnen, 2 M. interosseus, 1 Unterstützungsband der tiefen Beugesehne) 2, 3, 4 und 6 Wochen p. i.

Des weiteren wurden von 2 klinisch sehnengesunden Pferden jeweils 4 oberflächliche und tiefe Beugesehnen, Unterstützungsband der tiefen Beugesehne und M. interossei licht- und elektronenmikroskopisch untersucht.

Neben der routinemäßigen klinischen Lahmheitsdiagnostik wurden bei allen Pferden röntgenologische und sonographische Untersuchungen am Anfang und Ende des Beobachtungszeitraumes durchgeführt (Schmidt, 1990). Zur genaueren Erfassung des Ausmaßes der Ab- oder Zunahme der Sehnenschwellung wurden im Metakarpalbereich an definierten Lokalisationen (1 A/B, 2 A/B, 3 A/B) Umfangsmessungen durchgeführt: 1. Gesamtumfang des Beines mittels eines Maßbandes, 2. Messung des Weichteilmantels im Röntgenbild und 3. des Querschnittes der einzelnen Sehnen anhand der sonographischen Aufnahmen.

Für die elektronenmikroskopische Befundung wurden von allen 24 Beugesehnen sofort nach der Schlachtung Gewebeproben entnommen, auf Blöcke mit einer Kantenlänge von 1 mm zugeschnitten und in 5%igem Glutaraldehyd fixiert. Nach mindestens 24stündiger Fixierung erfolgte die Dehydrierung in aufsteigender Alkoholreihe und nachfolgende routinemäßige Einbettung in Epon 812. Zur lichtmikroskopischen Beurteilung wurden von diesen Blöcken 0,5 µm dünne Semidünnschnitte angefertigt und mit Toluidinblau gefärbt. Von ausgewählten Lokalisationen dieser Quer- und Längsanschnitte der Sehnen wurden anschließend 60–80 nm dünne Ultradünnschnitte angefertigt, mit Uranylazetat und Bleizitrat kontrastiert und einer elektronenmikroskopischen Beurteilung im Zeiss EM 10 C unterzogen.

Zusätzlich zu den qualitativen morphologischen Untersuchungen erfolgten quantitative Erhebungen an elektronenmikroskopischen Aufnahmen von Kollagenfibrillen. Dazu wurden die Durchmesser der Kollagenfibrillen von 10 nicht behandelten Sehnen mit chronischer Tendinitis (3 oberflächliche Beugesehnen, 3 tiefe Beugesehnen, 2 Unterstützungsband der tiefen Beugesehne, 2 M. interos-

Tab. 2: Material für die morphologische Untersuchung

KLINIK	Oberflächl. Beugesehne	Tiefe Beugesehne	M. interosseus	Unterstützungsband der tiefen Beugesehne	Summe
TENDINITIS nicht beh.	6	6	2	3	17
TENDINITIS behandelt* (Hylartil Vet.®)	5 2 Wochen: 2 4 Wochen: 1 6 Wochen: 2	1 1 Woche	4 3 Wochen: 1 4 Wochen: 2 5 Wochen: 1	2 2 Wochen: 1 3 Wochen: 1	12
gesamt:					29

* Morphologische Untersuchung 1–6 Wochen nach Behandlung.

seus) und 8 behandelten erkrankten Sehnen (5 oberflächliche Beugesehnen, 2 M. interosseus, 1 Unterstützungsband der tiefen Beugesehne) morphometrisch ausgewertet. Die Untersuchung der behandelten Sehnen erfolgte 2 Wochen p. i. (2 oberflächliche Beugesehnen), 3 Wochen p. i. (1 Unterstützungsband), 4 Wochen p. i. (1 oberflächliche Beugesehne, 2 M. interosseus) und 6 Wochen p. i. (2 oberflächliche Beugesehnen).

Ergebnisse

Klinische Untersuchungsergebnisse

Bei allen Pferden wurden der Lahmheitsgrad, das Ausmaß der Sehnenschwellung sowie Konsistenz und Schmerzhaftigkeit der Sehnen untersucht. Zur genaueren Erfassung der Umfangsvermehrung im Bereich der einzelnen Sehnenabschnitte erfolgten am Anfang und Ende der Untersuchungsperiode nach einem einheitlichen Schema Messungen an röntgenologischen und sonographischen Aufnahmen.

Bei keinem der behandelten Pferde konnten nach der beschriebenen intratendinösen Injektion von Hylartil Vet.® Nebenwirkungen in Form schmerzhafter Reaktionen oder entzündlicher Veränderungen beobachtet werden. Das Präparat war leicht injizierbar und gut verträglich.

Der Grad der Tendinitis wurde klinisch insgesamt bei den meisten Tieren als mittel- bis hochgradig eingestuft.

2–6 Wochen post injectionem konnte in 7 Fällen eine Verbesserung des Schweregrades der klinischen Erkrankung um jeweils 1 Grad festgestellt werden, die bei 1 Pferd bereits 2 Wochen nach Behandlung feststellbar war. Bei den übrigen 4 behandelten sowie bei den 4 unbehandelten Gliedmaßen mit chronischer Tendinitis zeigte sich keine Verbesserung der klinischen Symptomatik.

Die durch verschiedene Verfahren erfasste Abnahme der Sehnenschwellung war bei behandelten Gliedmaßen wesentlich stärker ausgeprägt als bei nicht behandelten und bereits 2 Wochen nach Hylartil-Injektion sichtbar. So

konnte bei den mittels eines Maßbandes am aufgesetzten Bein durchgeführten Umfangsmessungen im Metakarpalbereich bei behandelten Gliedmaßen eine mittlere Abnahme des Umfanges um 7 mm gegenüber einer Abnahme von 1 mm bei unbehandelten Gliedmaßen festgestellt werden. Die anhand röntgenologischer Aufnahmen durchgeführten Weichteilmantelmessungen im Metakarpalbereich ergaben bei den behandelten Gliedmaßen eine mittlere Abnahme des Durchmessers um 2 mm gegenüber einer Abnahme von 0,5 mm bei unbehandelten Gliedmaßen. Bei den an sonographischen Aufnahmen ermittelten Durchmessern der einzelnen Sehnenabschnitte (oberflächliche/tiefe Beugesehne, ihr Unterstützungsband, M. interosseus) zeigte sich nach Behandlung eine mittlere Abnahme der Sehnenquerschnitte um 1,3 mm, die bei unbehandelten Sehnen nur max. 0,5 mm betrug.

Unbehandelte chronische Tendinitis

Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungsergebnisse

Insgesamt lag in den meisten Fällen eine deutliche Korrelation zwischen dem Grad der klinischen Erkrankung und dem Ausmaß der histologischen Veränderungen vor.

Bei klinisch geringgradiger Tendinitis konnte histologisch herdförmig im Bereich des Peritendineum internum eine leichte Gefäßproliferation in Verbindung mit fokal vereinzelt lympho-histiozytären Infiltraten beobachtet werden. Innerhalb der Sehnenbündel waren in diesem Stadium der Erkrankung meist noch keine pathologischen Befunde zu erheben. Wie in der gesunden Sehne zeigten sich hier kompakt aneinandergelagerte Kollagenfibrillen und vereinzelt dazwischenliegende inaktive, spindelförmige Fibrozyten, die mit ihren langen, schmalen Zytoplasmaausläufern die Kollagenfibrillen zu Primärbündeln umfaßten. Nur vereinzelt lag eine geringe Ödematisierung mit Auflockerung der Faserstruktur und herdförmig geringgradigen Degenerationserscheinungen an Fibrozyten und Kollagenfibrillen vor.

Bei mittel- bis hochgradiger Tendinitis ließen sich bei allen Tieren mehr oder weniger stark ausgeprägte chronische Veränderungen feststellen. Am auffälligsten war hierbei eine verstärkte Fibrosierung, die im Peritendineum zunächst begann und sich von hier aus in die Primärbündel ausdehnte. Klinisch und makroskopisch war dieses in einer zunehmenden Verfestigung der Sehne feststellbar. Das Peritendineum internum wies herdförmig in Abhängigkeit vom Erkrankungsgrad eine deutliche Verbreiterung auf, welche vor allem bedingt war durch eine Bindegewebs- und Gefäßproliferation. Entzündungszellen ließen sich nur geringgradig in einzelnen Lokalisationen feststellen und bestanden vorwiegend aus lympho-histiozytären Infiltraten, eine Beteiligung von neutrophilen Granulozyten lag in keinem der Fälle vor.

Im Bereich der Primärbündel zeigten sich herdförmig ausgeprägte Degenerationserscheinungen mit Verquellungen, Hyalinisierungen, Nekrosen und Rupturen von Kollagenfasern in Verbindung mit Degenerationen und Einzelzellnekrosen von Tendozyten sowie herdförmigen Blutungen. Es

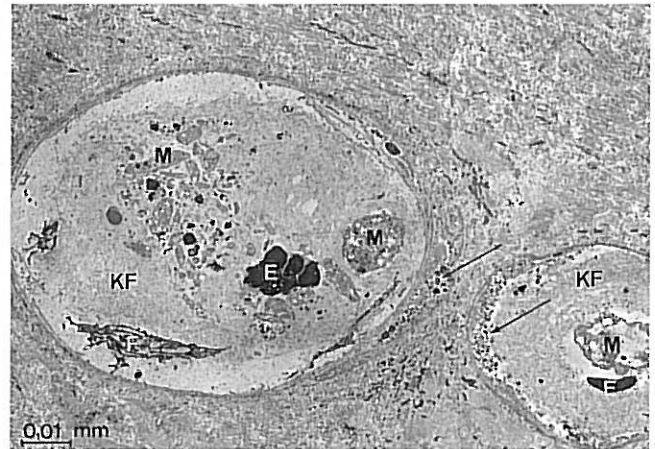


Abb. 1: Multiple Defekte in der tiefen Beugesehne bei hochgradiger chronischer Tendinitis (unbehandelt). Neben chronischen Umbauprozessen (nicht dargestellt) sind bei Pferden mit chronischer Tendinitis mikroskopisch oft multifokal akute Defekte mit vollständiger Auflösung der Faserstruktur zu beobachten. Im Defektbereich zeigen sich Blutungen (E = Erythrozyten) und eine durch Ödematisierung bedingte Auflockerung der Faserbündel sowie Degenerationen der Kollagenfibrillen. Daneben können bereits erste Reparationsvorgänge mit Abbauprozessen durch Makrophagen (M) sowie einer Aktivierung der Fibroblasten (F) festgestellt werden, deren Ausläufer zwischen bereits neugebildeten, feinfilamentären Kollagenfibrillen (KF) erkennbar sind. Im Randbereich der Läsion Auftreten dystrophischer Verkalkungen (Pfeile). (Transmiss. elektr. Aufn.)

kam dabei zu einer starken Auflockerung des normalerweise sehr kompakten Sehngewebes mit Desorientierung und nicht mehr parallel ausgerichtetem Verlauf der Kollagenfasern, wobei zwischen den Fibrillen massenhaft Fibrin und Detritus zu beobachten war. Multifokal waren daneben auch deutliche Defekte mit vollständiger Auflösung der Sehnenstruktur nachweisbar (Abb. 1). In einem Fall wurden herdförmige Gefäßthrombosierungen und -nekrosen beobachtet.

Neben diesen alternativen Prozessen konnten ferner regenerative Veränderungen mit histiozytärer Infiltration und deutlicher Aktivierung und Proliferation der Fibrozyten festgestellt werden (Abb. 6). Die Fibrozyten wiesen im Verlauf der Aktivierung eine starke Vergrößerung der Zelle mit Abrundung des Zellkernes und Proliferation des rauen endoplasmatischen Retikulums auf, welche als Ausdruck einer gesteigerten Kollagensynthese gewertet wurde. Korrespondierend dazu zeigte sich im Bereich der Primärbündel eine Vermehrung dünner, neu gebildeter Fibrillen mit einem mittleren Durchmesser zwischen 20–60 nm. Daneben fand sich auch ein geringer Anteil dicker Fibrillen mit einem Durchmesser über 150 nm, wobei es sich um überreife oder durch Degeneration aufgequollene Fibrillen handelte. Sowohl im Peritendineum als auch zwischen den Kollagenfibrillen konnte ferner fokale erhöhte Makrophagenaktivität sowie eine Kapillarsprossung und Fibrosierung nachgewiesen werden. Ausgangspunkt der Regeneration des geschädigten Sehngewebes scheint dabei primär das Peritendineum zu sein, von wo aus es zu einer lokalen Proliferation der Fibrozyten und Vaskularisation der Primärbündel kommt. Bei einigen Sehnen waren fokale dystrophische Verkalkungen sowie chondroide und osteoide Metaplasien feststellbar.

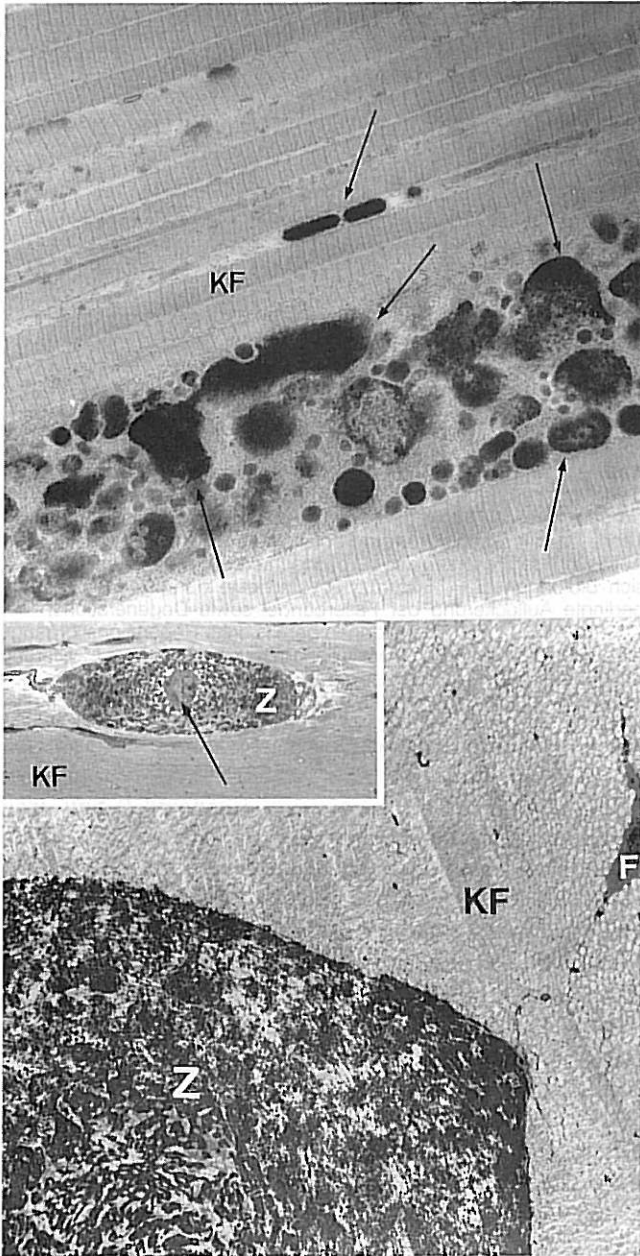


Abb. 2, 3: In erkrankten, aber auch vereinzelt in klinisch gesunden Beugeschnen treten als **Residuen früherer Schädigungen** fokal reaktionslos einerseits Verkalkungen (Abb. 2, Pfeile) zwischen völlig intakten Kollagenfibrillen (KF) auf, deren typische periodische Querstreifung deutlich erhalten ist. Andererseits können bis zu 40 μm durchmessende, durch die Sehnenaktion kugelförmig zusammengeballte Fibrinreste (Abb. 3, Z) im ansonsten völlig unveränderten Sehnenngewebe vorkommen, die bereits lichtmikroskopisch (Abb. 3, Inset) sichtbar sind. Vereinzelt sind im Innern dieser Zusammenballungen einzelne Fibroblasten oder auch Makrophagen erkennbar (Abb. 3, Inset, Pfeil). F = Fibrozyt. (Transmiss. elektr. Aufn., Abb. 2: 25 000 \times ; Abb. 3: 2500 \times , Inset: lichtmikr. Aufn., 350 \times .)

Unabhängig von lokalen Defekten konnten in zahlreichen erkrankten, vereinzelt aber auch in klinisch gesunden Sehnen reaktionslose Ablagerungen von Kalk zwischen völlig intakten Kollagenfibrillen beobachtet werden (Abb. 2). In unveränderten Arealen erkrankter und auch in einigen gesunden Sehnen wurden als Residuen vorhergehender Alterationen des weiteren bis zu 40 μm durchmessende

Zusammenballungen von Fibrin nachgewiesen, die bereits lichtmikroskopisch sichtbar waren (Abb. 3).

Chronische Tendinitis nach Hylartil-Vet.[®]-Behandlung

Bei einem Teil der erkrankten Sehnen konnten im Bereich der Injektionsstelle, aber auch in anderen Lokalisationen herdförmig Nekrosen und Verquellungen der Kollagenfi-

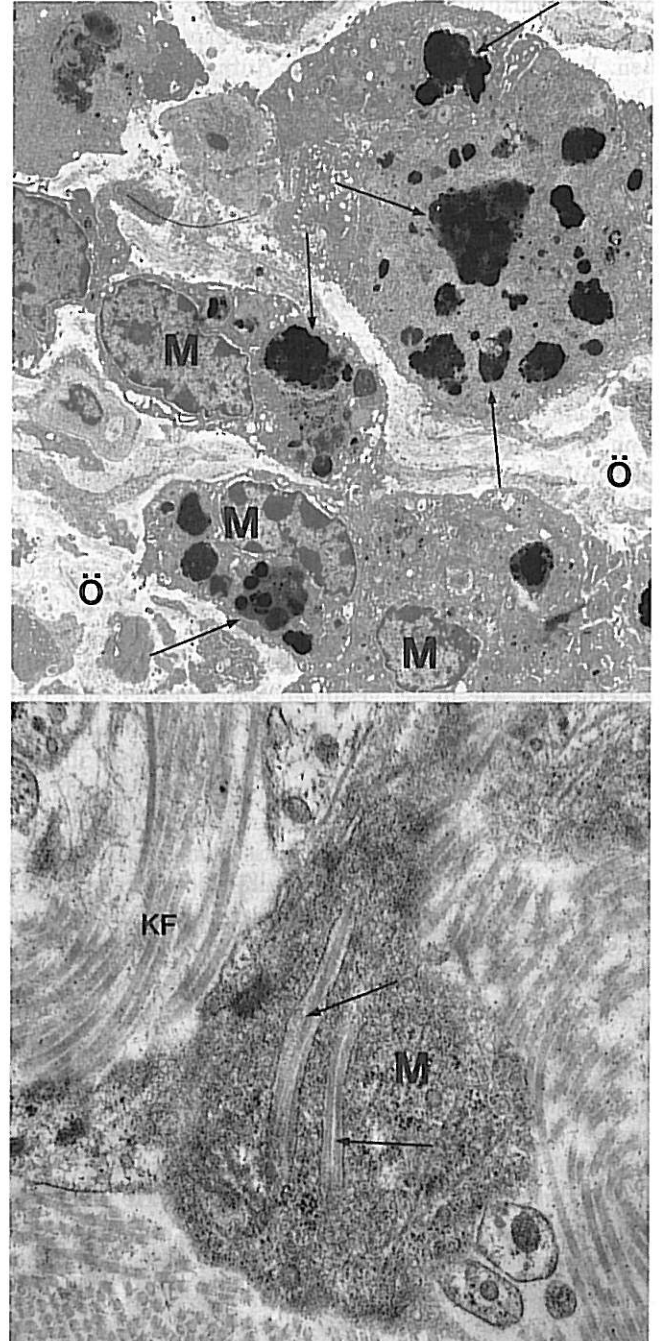


Abb. 4, 5: **Aktivierung der Makrophagen** bei hochgradiger chronischer Tendinitis der oberflächlichen Beugeschna eines Pferdes **nach Hylartil-Vet.[®]-Behandlung**. Im Defektbereich ist infolge lokaler Blutabbauvorgänge eine hochgradige Hämosiderinspeicherung (Abb. 4, Pfeile) in Makrophagen (M) zu beobachten. Als Zeichen erhöhten Abbaues geschädigten Sehnenngewebes können im Zytoplasma der Makrophagen phagozytierte Kollagenfibrillen (Abb. 5; Pfeile) nachgewiesen werden, was nur in der behandelten Tiergruppe ausgeprägt war. KF = Kollagenfibrillen; M = Makrophage; Ö = Ödem. (Transmiss. elektr. Aufn., Abb. 4: 8000 \times , Abb. 5: 25 000 \times .)

brillen mit Degenerationen und Nekrosen der benachbarten Fibrozyten beobachtet werden, begleitet von Fibrinexsudationen und Blutungen sowie histiozytärer Reaktion und Blutabbauvorgängen.

Neben diesen akuten Prozessen waren ähnlich wie in der unbehandelten erkrankten Sehne in Abhängigkeit vom klinischen Erkrankungsgrad deutliche chronische Entzündungserscheinungen und Reparationsvorgänge festzustellen.

Im Bereiche des Peritendineums wurden ebenso wie in der unbehandelten erkrankten Sehne Ödematisierungen, lympho-histiozytäre Infiltrationen sowie Gefäßproliferationen gesehen, die sich bis in die Primärbündel erstreckten, so daß zwischen den Kollagenfibrillen zahlreiche Makrophagen und Gefäßsprossen auftraten. Das Ausmaß der Gefäßproliferation und der histiozytären Infiltration erschien dabei in der behandelten Sehne, vor allem 4–6 Wochen post injectionem, wesentlich stärker als in nicht behandelten Kontrollen. Die Makrophagen zeigten eine starke Aktivierung, wobei u. a. eine hochgradige Hämosiderinspeicherung (Abb. 4) als Folge lokaler Blutabbauvorgänge sowie eine Phagozytose degenerierter Kollagenfibrillen (Abb. 5) beobachtet wurde.

Auffälligster Befund in behandelten erkrankten Sehnen war eine bereits nach 2 Wochen, besonders aber nach 4–6 Wochen sichtbare deutliche Aktivierung und Vermehrung der Fibrozyten, die im Vergleich zu unbehandelten erkrankten Sehnen wesentlich stärker ausgeprägt war (Abb. 6, 7). Die Fibroblasten erschienen erheblich vergrößert und wiesen eine Abrundung des Kernes und Verdickung der im inaktiven Fibrozyten flachen Zellausläufer auf. Ursächlich ließ sich die starke Zellvergrößerung auf eine hochgradige Proliferation des Ergastoplasmas mit Vermehrung und Dilatation des rauhen endoplasmatischen Retikulums zurückführen, die bereits lichtmikroskopisch in Form einer Vakuolisierung der Zelle in Erscheinung trat. Ultrastrukturell handelte es sich bei diesen Vakuolen um die hochgradig ektatischen Hohlräume des endoplasmatischen Retikulums (Abb. 8, 9). Bei einem Teil der Sehnen konnte eine hochgradige Verfettung der Fibrozyten der Primärbündel beobachtet werden. Die Primärbündel wiesen in der behandelten und unbehandelten Gruppe einen erhöhten Anteil dünner Kollagenfibrillen mit einem Durchmesser unter 100 nm auf (Abb. 10), wobei es sich wahrscheinlich um neue, im Verlaufe der Reparatur des Sehndefektes gebildete Fibrillen handelt. Das Ausmaß der Bildung neuer Kollagenfibrillen wurde in behandelten und unbehandelten Sehnen morphometrisch ausgewertet.

Morphometrische Untersuchungen an Kollagenfibrillen in der erkrankten Sehne mit und ohne Hylartil-Vet.[®]-Behandlung

Bei allen Pferden mit chronischer Tendinitis war in unbehandelten und mit Hylartil-Vet.[®] behandelten Sehnen grundsätzlich ein absoluter und prozentualer Anstieg dünner Kollagenfibrillen mit einem mittleren Durchmesser von 20–60 nm festzustellen. Dieses steht vermutlich in

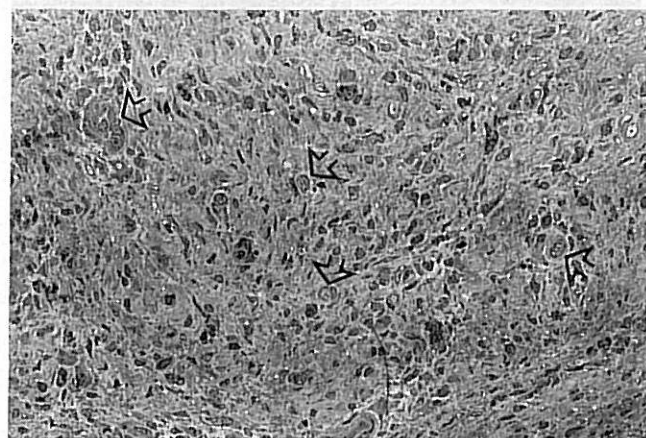
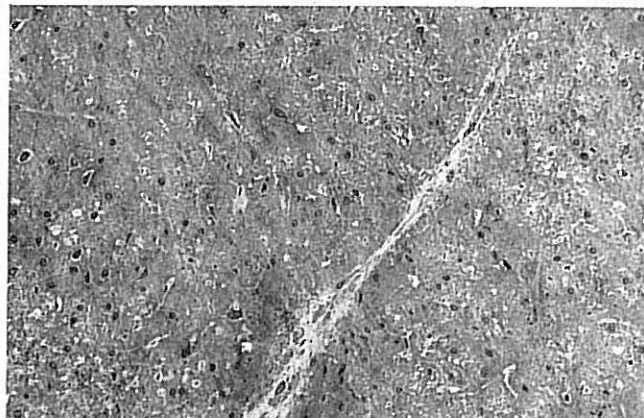


Abb. 6, 7: Regenerative Prozesse in der oberflächlichen Beugesehne bei hochgradiger chronischer Tendinitis. Als auffälligster Befund zeigt sich bei chronischer Tendinitis eine ausgeprägte Aktivierung und Vermehrung der Fibroblasten. Der Vergleich zwischen unbehandelter (Abb. 6) und behandelter (Abb. 7) erkrankter Sehne ergibt dabei, daß diese Reaktion nach Behandlung wesentlich stärker ausgeprägt ist und durch einen deutlichen Zellreichtum charakterisiert ist. Des weiteren kann in behandelten Sehnen eine erhöhte Kapillarproliferation beobachtet werden, wobei dann auch im Primärbündel zahlreiche Gefäßsprossen (Pfeile) nachgewiesen werden können, welche in der unbehandelten nicht (Abb. 6) oder nur vereinzelt vorkommen. Die Stabilität der Sehne in diesem Stadium der Reparatur ist u. a. durch den hohen Zellgehalt und die Desorientierung der Kollagenfibrillen stark herabgesetzt. (Lichtmikr. Aufn., 350 \times .)

Zusammenhang mit der in der erkrankten Sehne erhöhten Synthese neuer Kollagenfibrillen, die einen kleinen Durchmesser besitzen. Während sich in der unbehandelten erkrankten Sehne (Abb. 11) jedoch eine zweipipflige prozentuale Verteilung der Durchmesser darstellt, findet sich in der behandelten erkrankten Sehne (Abb. 12) eine unimodale Verteilung mit deutlich erhöhtem Anteil an Fibrillen mit einem Durchmesser unter 70 nm. Dabei können in der unbehandelten erkrankten Sehne neben einer deutlichen Vermehrung dünner Kollagenfibrillen mit einem mittleren Durchmesser von 20–60 nm auch noch zahlreiche dicke Kollagenfibrillen (1,5 bis 34 %, durchschnittlich 10 % der Fibrillen) mit einem Durchmesser über 150 nm nachgewiesen werden, die als überreife oder durch alterative Prozesse aufgequollene Stadien interpretiert werden. In der behandelten erkrankten Sehne zeigt sich im Vergleich zur unbehandelten erkrankten Sehne ein wesentlich höherer Anteil an dünnen Kollagenfibrillen mit einem mittleren Durchmesser zwischen 20 und 70 nm. Die Untersuchung erfolgte 2, 3, 4 und 6 Wochen post injectionem, wobei keine deutli-

chen Unterschiede zwischen diesen Zeitabständen festgestellt werden konnten. Im Gegensatz zur unbehandelten sind in der behandelten erkrankten Sehne nur noch sehr wenige dicke Fibrillen mit einem Durchmesser über 150 nm nachweisbar: in 3 Fällen keine Fibrille über 150 nm, in 1 Fall 0,2 %, in 3 Fällen 1,5 bis 2 %, insgesamt also durchschnittlich 1,7 % der Fibrillen mit einem Durchmesser über 150 nm.

Diskussion

Durch Belastungen, die den Trainingsstatus des Pferdes

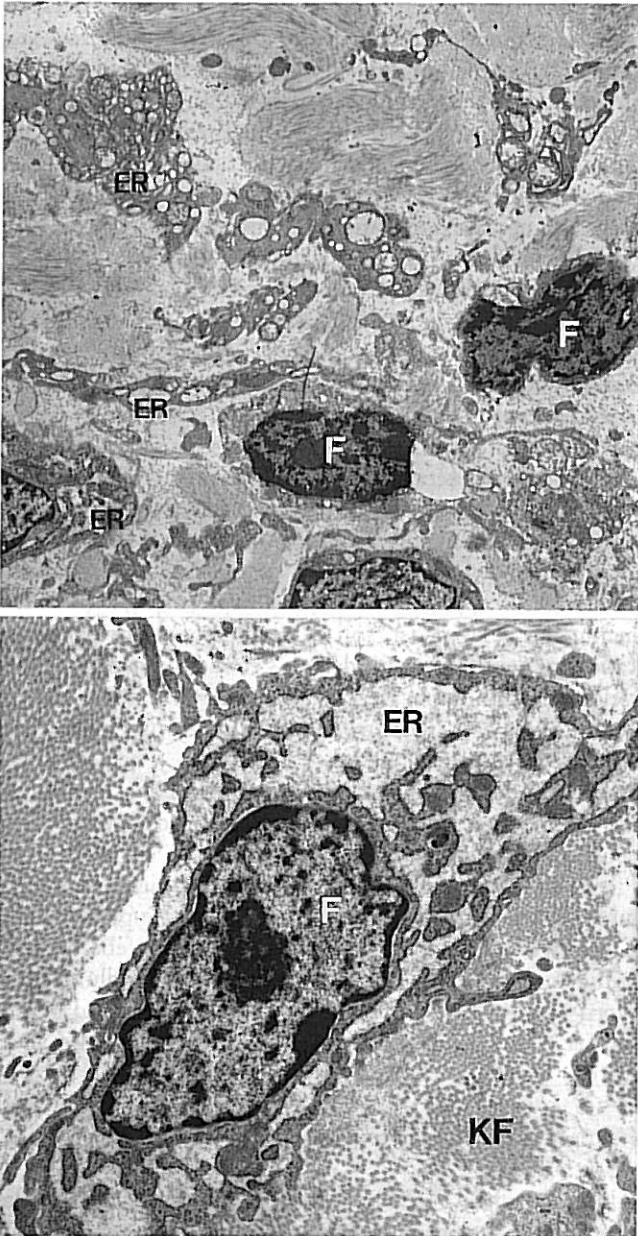


Abb. 8, 9: Aktivierung und Proliferation der Fibroblasten bei hochgradiger chronischer Tendinitis der oberflächlichen Beugesehne eines behandelten Pferdes. Im Verlauf der fibrozytären Aktivierung zeigt sich eine Abrundung des Kernes und gesamthafte Vergrößerung der Zelle, die vor allem auf eine Proliferation des rauhen endoplasmatischen Retikulums (ER) zurückzuführen ist, welche im Zusammenhang mit einer erhöhten Bildung von Kollagen steht. Aufgrund der gesteigerten Syntheseleistung der Zelle kommt es zur ausgeprägten Dilatation des Kanalsystems des ER (Abb. 9), welches sich in der Übersicht (Abb. 8) in Form intrazytoplasmatischer Hohlräumlichkeiten darstellt. (Transmiss. elektr. Aufn., Abb. 8: 4000 ×, Abb. 9: 8000 ×.)

und die Arbeitskapazität der Muskeln überschreiten, kommt es zur Muskelermüdung, wodurch deren stoßabsorbierende Wirkung nachläßt und die Sehnen überdehnt werden (*Fackelman, 1973; Strömberg, 1980*). Es kann dabei zu multiplen, fibrillären Zerreißen einzelner Sehnenfasern, seltener ganzer Sehnenbündel mit anschließenden reaktiven Prozessen in Form einer produktiven, aseptischen Entzündung kommen, welches sich dann klinisch in Form einer Tendinitis manifestiert (*Sönnichsen, 1975*). In Übereinstimmung mit diesem Pathogenesemodell konnten im eigenen Material morphologisch bei klinisch diagnostizierter chronischer Tendinitis neben hochgradigen chronischen Entzündungsprozessen bei fast allen Tieren herdförmig auch akute Schädigungen in Form von Degenerationen und Rupturen von Kollagenfibrillen in Verbindung mit lokalen Ödematisierungen, Fibrinexsudationen und Blutungen beobachtet werden. Im Bereich der Primärbündel kommt es zu einer starken Auflockerung und Desintegration der normalerweise kompakt aneinandergelagerten Kollagenfibrillen. Ultrastrukturell zeigt sich eine starke Aufquellung der Kollagenfibrillen mit Durchmessern über 200 nm, welche ursächlich vermutlich mit einer durch Permeabilitätsstörungen und Plasmaexsudationen bedingten Grundsubstanzveränderung in Verbindung steht (*Radtko, 1975*). Der Verlust der engen strukturellen Beziehung zwischen Kollagenfibrillen und Grundsubstanz (Proteoglykane) bedingt eine reduzierte Stabilität der Sehne und kann als Ursache für eine erhöhte Rezidivgefahr angesehen werden. Als weiterer Ausdruck zunehmender Instabilität fanden sich ultrastrukturell auch Aufrollungen und Abknickungen der Kollagenfibrillen.

In der frühen Phase der Reparatur zeigten sich histiozytäre Reaktionen mit Abbau der geschädigten Gewebebestandteile. Gleichzeitig konnte zunehmend eine Aktivierung und Vermehrung der Fibrozyten im Bereich der Primärbündel und vor allem des Peritendineums beobachtet werden, wobei das Sehngewebe zunehmend zellreicher wurde. Als morphologisches Korrelat einer durch die Schädigungen induzierten verstärkten Stimulation der Kollagensynthese ließ sich in den Fibrozyten eine deutliche Proliferation und Dilatation des rauhen endoplasmatischen Retikulums (ER) feststellen, welches mit einer deutlichen Vergrößerung und Abrundung der Zellen sowie einer lakunenartigen, bereits lichtmikroskopisch als Vakuolisierung sichtbaren Erweiterung des Kanalsystems des ER einherging. Es erfolgt hier die Bildung von Kollagenvorstufen, die sich erst nach Ausschleusung aus der Zelle extrazellulär zu Kollagenfibrillen zusammenlagern (*Mallein-Gerin und Garrone, 1990*). Die gesunde Sehne besteht vorwiegend aus Fibrillen vom Kollagen-Typ I, welcher eine hohe Zugfestigkeit, aber begrenzte Elastizität aufweist und dadurch die hohe Spannungskraft des Sehngewebes gewährleistet. Bei den nach Traumatisierung der Sehne auftretenden bindegewebigen Regenerationsprozessen findet zunächst eine hohe Synthese von Kollagen-Typ III statt. Die Fibrillen vom Kollagen-Typ III sind wesentlich dünner als die vom Typ I und weisen aufgrund ihrer hohen Elastizität nur eine geringe Zugfestigkeit und damit Belastbarkeit auf (*Watkins et al., 1985; Williams et al., 1980*). Erst nach Wochen wer-

den die Kollagenfibrillen vom Typ III durch Typ I ersetzt. Die experimentellen Untersuchungen zeigen dabei, daß sogar ein Jahr nach der gesetzten Läsion noch ein erhöhter Gehalt an Typ-III-Kollagen in der Sehne nachweisbar ist (Watkins et al., 1985; Williams et al., 1980, 1984). Diese Persistenz von Typ-III-Kollagen in der heilenden Sehne bedingt eine verminderte mechanische Belastbarkeit und stellt damit eine Prädisposition für weitere Schäden dar.

In der fortgeschrittenen Phase der Regeneration konnten in unserem Material neben ausgeprägten fibrozytären und vaskulären Proliferationen mit Nachweis von Gefäßsprossen im Bereich der Primärbündel, wo sie in der gesunden Sehne nicht vorkommen, später auch ausgedehnte Fibrosierungen beobachtet werden, die vorwiegend im Peritendineum ausgeprägt waren und von hier aus in die Primärbündel einstrahlten. In einigen Fällen ließen sich in erkrankten Sehnen als Folge einer chronischen Überbelastung des weiteren auch dystrophische Verkalkungen sowie chondroide und osteoide Metaplasien feststellen. Derartige Veränderungen können dabei auch in makroskopisch unauffälligen Beugeschnen auftreten (Webbon, 1978), was durch unsere Untersuchungen ebenfalls bestätigt werden kann, wo auch bei klinisch sehnengesunden Pferden ultrastrukturell reaktionslose Kalkablagerungen zwischen völlig intakten Kollagenfibrillen nachweisbar waren. Als Residuen einer vorhergehenden Schädigung zeigten sich ferner in mikroskopisch unveränderten Arealen erkrankter, aber auch in einigen gesunden Sehnen multifokal reaktionslose Ablagerungen von Fibrin, welche durch die Seh-

nenaktion meist zu rundlichen, bis zu 40 μm durchmessenden Zusammenballungen komprimiert vorlagen.

Einsatz hochmolekularer Hyaluronsäure bei chronischer Tendinitis

Der Heilungsprozeß der Sehne ist insgesamt sehr langwierig. Aufgrund experimenteller Studien an Pferdesehnen kann davon ausgegangen werden, daß belastbares Sehnen-gewebe erst frühestens nach 6 Monaten wieder aufgebaut ist (Watkins et al., 1985). Die bisherigen Behandlungsversuche, die auf eine Beschleunigung der Regenerationsvorgänge abzielten, waren bislang unbefriedigend. Vielversprechend erscheint lediglich die in den letzten Jahren vermehrt durchgeführte intratendinöse Injektion von hochmolekularem Natriumhyaluronat (NaH).

Es handelt sich bei der Hyaluronsäure um eine lange, unverzweigte Polysaccharidkette, die aus Hahnenkämmen oder Nabelgewebe gewonnen wird. Die einzelnen NaH-Präparate unterscheiden sich durch variierende Molekulargewichte (Weiner, 1985). Experimentell zeigte sich, daß die Wirkung des NaH einerseits konzentrations- und molekular-gewichtsabhängig ist (Goldberg und Toole, 1987; Yoneda et al., 1988 a, b) sowie andererseits vom Zelltyp bzw. der Anzahl der NaH-bindenden Oberflächenstrukturen der Zelle abhängt (Turley et al., 1985).

NaH-Präparate wurden in der Pferdepraxis bislang vor allem in der Therapie von Gelenkerkrankungen angewandt (Balazs und Denlinger, 1985). Über einen erstmaligen, erfolgreichen Einsatz bei der Behandlung einer Tendinitis berichtet Churchill (1985), der die Substanz zunächst paratendinös applizierte. Wie aus experimentellen Untersuchungen bekannt ist, soll es nach paratendinöser Applikation zu deutlich verminderten Verwachsungen kommen, welches durch eine Barrierefunktion der hochviskösen hochmolekularen Hyaluronsäure erklärt wird (Thomas et al., 1986; Weiss et al., 1986).

Bei den in den folgenden Jahren vermehrt durchgeführten intratendinösen Injektionen konnte klinisch vielfach eine deutlich frühere Wiedereinsetzbarkeit sehnenskranker Pferde und daraus folgernd eine Beschleunigung des Heilungsprozesses beobachtet werden, wobei die pharmakologische Wirkung von NaH auf das Sehnen-gewebe bis jetzt völlig unklar ist. Die in der Tendinitis-Behandlung beim Pferd verwendeten Präparate wie Hylartin® V und Hylartil Vet.® sind hochmolekularer Natur (3,5–3,6 Mio. Dalton).

Klinische Befunde nach intratendinöser Hylartil Vet.®-Injektion

Klinisch zeigte sich in unseren Untersuchungen, daß Pferde mit chronischer Tendinitis nach Behandlung deutlich schneller eine Verbesserung zeigten als unbehandelte. So wiesen 7 der 8 Pferde nach intratendinöser Injektion von Hylartil Vet.® innerhalb der 2- bis 6wöchigen Beobachtungszeit eine deutliche Abnahme der Sehnenschwellung und Reduktion der Lahmheit um 1 Schweregrad auf. Im Gegensatz dazu kam es bei den unbehandelten Pferden mit chronischer Tendinitis auch nach mehrwöchiger Ruhephase zu keiner deutlichen Besserung hinsichtlich des

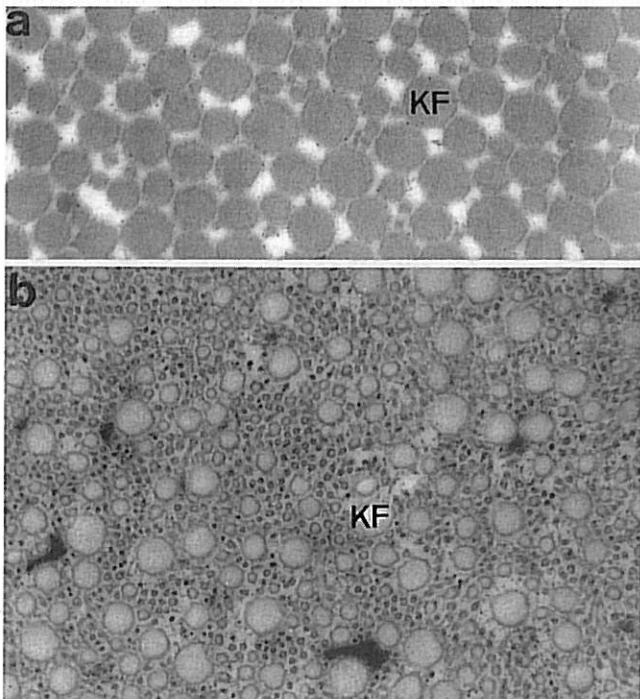


Abb. 10: Querschnitte von Kollagenfibrillen der oberflächlichen Beugesehne. Im Gegensatz zur gesunden Sehne eines Pferdes (Abb. 10 a), in der ein weitgehend einheitlicher Durchmesser der Kollagenfibrillen (KF) mit einem mittleren Durchmesser von 100 nm auffällt, zeigt sich in der erkrankten Sehne als Folge regenerativer Prozesse ein Anstieg dünner, neugebildeter Fibrillen mit einem Durchmesser zwischen 20 und 70 nm, der besonders nach intratendinöser Injektion von hochmolekularer Hyaluronsäure (Abb. 10 b) ausgeprägt ist. (Transmiss. elektr. Aufn., Abb. 10 a, b: 40 000 \times .)

Schweregrades der Lahmheit und der Sehnenschwellung. *Blobel* (1988) stellte vergleichbare klinische Ergebnisse dar. Auch konnten nur geringfügige Abnahmen bei den Umfangsmessungen und den röntgenologischen Weichteilmantelmessungen im Metakarpalbereich sowie bei den sonographischen Querschnittsmessungen der unbehandelten Sehnen aufgezeigt werden. Bei den genannten Umfangs- und Querschnittsmessungen zeigte sich eine im Vergleich zu den unbehandelten Sehnen deutliche Abnahme der Sehnenschwellung nach Hylartil Vet.[®]-Applikation. Diese Ergebnisse bestätigen die von *Hertsch et al.* (1989) und *Schmidt* (1989) durchgeführten Untersuchungen, die bei Pferden mit chronischer Tendinitis nach Hylartil-Vet.[®]-Behandlung klinisch eine deutliche Verbesserung beobachteten, wobei 78 % der behandelten Pferde geheilt und durchschnittlich 4 Monate nach Therapiebeginn wieder einsetzbar waren. Auch die Erfahrungen von *Blobel* (1988), bezogen auf Schmerzhaftigkeit, Palpation und Lahmheit, zeigen eine deutliche Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen. Hinsichtlich der Heilungstendenz der verschiedenen Sehnen konnten zwischen oberflächlicher und tiefer Beugesehne, ihrem Unterstützungsband sowie dem M. interosseus keine markanten Unterschiede festgestellt werden, wenngleich andere Autoren von einer unterschiedlichen Heilungskapazität der einzelnen Anteile des Metakarpalsehnenstranges ausgehen. So hat nach *Pick* (1986) die Entzündung im Bereich des M. interosseus die schlechteste Prognose. Im Gegensatz dazu schreiben *Hertsch et al.* (1989) sowie *Schmidt* (1989) neben dem

Unterstützungsband der tiefen Beugesehne dem M. interosseus medius die besten Heilungsaussichten zu.

Aufgrund unserer Untersuchungen, die sich nur auf einen Zeitraum von 2 bis 6 Wochen erstreckten, kann nur eine begrenzte Aussage bzgl. einer erfolgreichen Heilung gemacht werden. Da sich aber schon nach 2wöchiger Behandlung eine deutliche Verbesserung des klinischen Bildes zeigte, kann prospektiv von einer Beschleunigung des Heilungsverlaufes ausgegangen werden. Ähnliche Hinweise geben die von *Spurlock und Mitarbeitern* (1989) durchgeführten Ultraschalluntersuchungen an experimentell durch Kollagenase-Injektion geschädigten Pferdesehnen. Sie stellen 3–6 Wochen nach peritendinöser Injektion von Hylartin V (hochmolekulare Hyaluronsäure) eine deutliche Verdichtung des Sehnengewebes fest, die deutlich stärker ausgeprägt war als bei unbehandelten Sehnen.

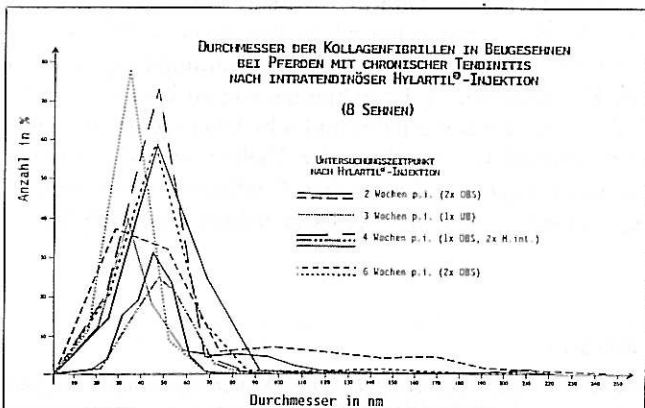
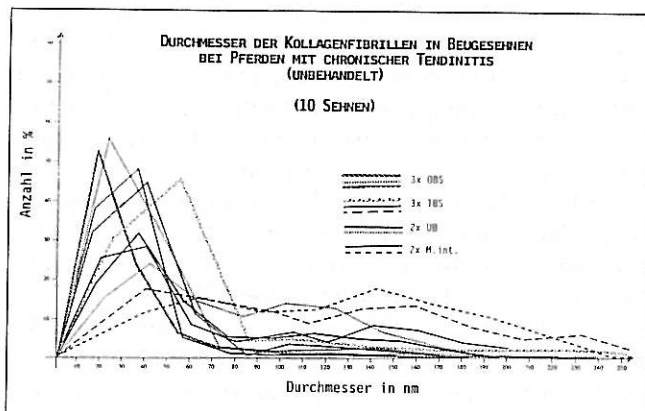
Morphologische Befunde

nach intratendinöser Hylartil Vet.[®]-Injektion

Von besonderem Interesse bei der Klärung des Wirkungsmechanismus von hochmolekularem NaH ist die Frage nach bislang nur unzureichend untersuchten morphologischen Veränderungen im Sehnengewebe des Pferdes nach intratendinöser Applikation, worüber vorliegende systematische licht- und elektronenmikroskopische Verlaufuntersuchungen an einem klinisch genau definierten Patientenmaterial Aufschluß geben sollen.

Im Gegensatz zu den von *Spurlock und Mitarbeitern* (1989) 6 Wochen p. i. durchgeführten lichtmikroskopischen Untersuchungen, die keinen Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten erkrankten Sehnen ergaben, zeigte die eigene licht- und elektronenmikroskopische Studie eine hochgradige Aktivierung vor allem der Fibrozyten, der Makrophagen und des Gefäßapparates, die in behandelten erkrankten Sehnen besonders stark ausgeprägt war. Auch *Wiig und Mitarbeiter* (1990) können in morphologischen und biochemischen Untersuchungen über den Effekt hochmolekularer Hyaluronsäure auf die Heilung experimentell durchtrennter Kreuzbänder beim Kaninchen deutlich verstärkte Reparationsprozesse mit einer erhöhten Reaktion der Fibroblasten und des Gefäßapparates beobachten. Ähnlich wie in der vorliegenden Untersuchung zeigen ihre elektronenmikroskopischen Ergebnisse eine im Vergleich zu den unbehandelten Bändern verstärkte Proliferation und Aktivität der Fibroblasten mit deutlicher Proliferation und Dilatation des ER. Auch verschiedene In-vitro-Untersuchungen weisen auf eine direkte positive Stimulation der Fibroblasten durch Hyaluronsäure hin. So zeigen *Yoneda und Mitarbeiter* (1988 a, b), daß das Ausmaß der Fibroblastenproliferation direkt mit der Konzentration zugegebener niedermolekularer Hyaluronsäure steigt. Die Wirkung von Hyaluronsäure ist dabei ferner abhängig von einem auf der Oberfläche von Fibroblasten lokalisierten Hyaluronat-bindenden Proteins (HABP) (*Turley et al.*, 1985). Bei Vorhandensein des HABP zeigen Fibroblasten in der Kultur nach Zugabe mittelmolekularer Hyaluronsäure eine gesteigerte Motilität und als Zeichen erhöhter Aktivität eine vermehrte Bildung von Protrusionen an der Zelloberfläche, welches bei Fehlen dieser Rezeptoren nicht

Abb. 11, 12: MORPHOMETRISCHE AUSWERTUNG DER KOLLAGENFIBRILLEN-DURCHMESSER.



auftritt. Eine beschleunigende Wirkung scheint Hyaluronsäure des weiteren auf die Wiederausrichtung der Fibroblasten in neugebildetem Gewebe geschädigter Sehnen zu haben, wobei es als eine Art Strukturgerüst fungiert, welches die Reparatur des Sehnengewebes im Defektbereich initiiert (Wiig et al., 1990). Auch Hellstrom und Laurent (1987) weisen nach experimenteller Perforation des Trommelfelles eine schnellere Reorganisation der Fibroblasten und der Kollagenfasern nach Hyaluronsäure-Applikation nach.

In Korrelation zum Ausmaß der Aktivierung und Proliferation der Fibroblasten zeigte sich bei behandelter und nicht behandelter chronischer Tendinitis eine Zunahme dünner Fibrillen mit einem Durchmesser zwischen 20 und 70 nm, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Sehnen (oberflächliche und tiefe Beugesehne, Unterstützungsband, M. interosseus) vorlagen. Der Durchmesser der Kollagenfibrillen der Sehne variiert grundsätzlich in Abhängigkeit vom Kollagen-Typ (Vuorio und De Crombrugge, 1990), wobei Fibrillen aus dem Kollagen-Typ III wesentlich dünner sind als aus dem Typ I, sowie von Alterungs- und Degenerationsprozessen (Parry et al., 1978). Im vorliegenden Fall sind die dünnen Fibrillen sehr wahrscheinlich als neugebildete Fibrillen anzusprechen, was als Ausdruck einer verstärkten Kollagensynthese zu interpretieren ist. Obwohl keine Bestimmung des Kollagentyps durchgeführt worden ist, handelt es sich hierbei vermutlich um den Kollagen-Typ III, der in der Anfangsphase der Regeneration vermehrt gebildet wird. Die Tatsache, daß die morphometrische Auswertung der Fibrillenschnitte in behandelten Sehnen eine wesentlich stärkere Vermehrung dünner Fibrillen ergab, deutet auf eine mögliche Stimulation der Kollagensynthese durch hochmolekulare Hyaluronsäure hin. Zu einem gleichartigen Schluß kommen Wiig und Mitarbeiter (1990), die nach Applikation von hochmolekularer Hyaluronsäure in experimentell durchtrennten Kreuzbändern neben einer Aktivierung der Fibroblasten biochemisch eine signifikant höhere Konzentration von Typ-III-Kollagen als in unbehandelten Kreuzbändern nachweisen konnten, was sie als Ausdruck einer gesteigerten Kollagensynthese werten, der auf die Hyaluronsäurebehandlung zurückzuführen ist. Daß dieser Effekt abhängig ist von der Zellart, zeigen z. B. Bihari-Varga und Mitarbeiter (1981), die in Zellkulturen arterieller Endothelzellen des Schweines nach Zugabe von Hyaluronsäure keine Beeinflussung der Kollagenbildung feststellen konnten.

Neben einer unterschiedlichen Vermehrung dünner Fibrillen in behandelten und unbehandelten erkrankten Sehnen zeigte sich des weiteren in behandelten Sehnen ein wesentlich geringerer Anteil überreifer, gequollener Fibrillen mit einem Durchmesser über 150 nm, welches möglicherweise mit einem verstärkten Abbau durch die Makrophagen in Verbindung steht, die in behandelten Sehnen vermehrt aktiviert waren und zahlreicher vorkamen als in unbehandelten. Eine Stimulation der Makrophagen durch hochmolekulares NaH ergibt sich auch aus Untersuchungen von Rydell (1870), der nach intraartikulärer Injektion eine ausgeprägte Makrophagenmigration beobachtete. Abgesehen

von diesem Makrophagen-stimulierenden Effekt scheinen NaH-Präparate ansonsten eher eine Reduktion der Entzündungszellinfiltration zu bedingen (Brown, 1982; Rydell, 1970; Rydell und Balazs, 1971). Auch Wiig und Mitarbeiter (1990) stellen bei Auszählung der Leukozyten in experimentell geschädigten Kreuzbändern eine deutlich verminderte Anzahl in mit Hyaluronsäure behandelten Proben fest. Dies ist insofern von Bedeutung als das Persistieren entzündlicher Prozesse in der Sehne mit einer verminderten Stabilität und Belastbarkeit einhergeht.

Weiterhin konnte besonders in mit Hylartil Vet.[®] behandelten erkrankten Sehnen eine starke Gefäßproliferation beobachtet werden, wobei dann auch Gefäße im Bereich der Primärbündel zwischen den Kollagenfibrillenbündeln auftraten, wo sie in der gesunden Sehne nicht vorkommen. Die verstärkte Vaskularisation führt zu einer besseren Sauerstoffversorgung des entzündeten Gebietes, ermöglicht eine erhöhte Makrophagenmigration und erhöht die Abtransportmöglichkeit für Abbauprodukte aus dem geschädigten, entzündeten Gebiet. Auf eine mögliche Beeinflussung der Angiogenese durch Hyaluronsäure weisen auch Wiig und Mitarbeiter (1990) hin, die die nach Behandlung beobachtete verstärkte Heilung unter anderem auf die erhöhte Vaskularisation zurückführen. Das angiogene Potential der Hyaluronsäure scheint dabei deren Abbauprodukte, Fragmente aus 4 bis 25 Disacchariden, zu besitzen (West et al., 1985).

Zusammenfassend ist aufgrund unserer Befunde folgendes festzuhalten:

Klinisch zeigte sich nach intratendinöser Applikation von hochmolekularem NaH ein wesentlich deutlicherer Rückgang der Sehnenschwellung und der Lahmheit als bei unbehandelten Pferden mit chronischer Tendinitis. Morphologisch war nach Behandlung in den untersuchten Lokalisationen eine sehr ausgeprägte Aktivierung und Proliferation der Fibrozyten sowie eine gesteigerte Kollagensynthese feststellbar, was auf eine verstärkte Regeneration der geschädigten Sehne hindeutet. Ferner ließ sich eine erhöhte Makrophagenaktivität und gesteigerte Gefäßproliferation beobachten, welches über einen vermehrten Abbau und Abtransport von Detritus und Ödemflüssigkeit u. a. die klinisch beobachtete Abnahme der Sehnenschwellung erklärt. Die Tatsache, daß in behandelten erkrankten Sehnen kaum Kollagenfibrillen mit einem großen Durchmesser vorkamen, ist vermutlich auf eine verstärkte Phagozytose überreifer, gequollener Fibrillen zurückzuführen.

Aufgrund dieser Befunde scheint hochmolekulares NaH den Heilungsprozeß der Sehne günstig zu beeinflussen. In Anbetracht des begrenzten und sehr heterogenen Untersuchungsmaterials gegenüber der Vielfalt morphologischer Veränderungen bei chronischer Tendinitis ist eine endgültige, statistisch gesicherte Aussage jedoch nicht möglich.

Literatur

- Balazs, E. A., und Denlinger, J. L. (1985): Sodium hyaluronate and joint function. J. Equ. Vet. Sci. 5, 217-229.

- Bihari-Varga, M., Csonka, E., Gruber, E., und Jellinek, H. (1981): The effect of chondroitin-sulfate and hyaluronic acid on glycosaminoglycan and collagen synthesis and secretion by cultured arterial endothelial cells. *Path. Biol.* 29, 562-566.
- Blöbel, K. (1988): Ein Beitrag zur Sehnenbehandlung bei Reit- und Trabrennpferden. *Prakt. Tierarzt* 2, 10-14.
- Brecht, M., Mayer, U., Schlosser, E., und Prehm, P. (1986): Increased hyaluronate synthesis is required for fibroblast detachment and mitosis. *Biochem. J.* 239, 445-450 (Max Planck Inst. für Biochemie, Martinsried, BRD).
- Brown, A. F. (1982): Neutrophil granulocytes: adhesion and locomotion on collagen substrata and in collagen matrices. *J. Cell Sci.* 58, 455-467.
- Fackelman, G. E. (1973): The nature of tendon damage and its repair. *Equ. Vet. J.* 5, 141-149.
- Goldberg, R. L., und Toole, B. P. (1987): Hyaluronate inhibition of cell proliferation. *Arthr. Rheumat.* 30, 796-778.
- Hellstrom, S., und Laurent, C. (1987): Hyaluronan and healing of tympanic membrane perforations. An experimental study. *Acta Otolaryngol. (Stockh.) Suppl.* 442, 54-61.
- Hertsch, B., Schmidt, H., Tilkorn, P., Olschewski, G., Ende, H., und Gaus, C. (1989): Ergebnisse der Behandlung von Tendopathien des Pferdes mit hochmolekularem Na-Hyaluronat. *Pferdeheilkunde* 5, 235-243.
- Mallein-Gerin, F., und Garrone, R. (1990): Tendon collagen fibrillogenesis is a multistep assembly process as revealed by quick-freezing and freeze-substitution. *Biol. Cell* 69, 9-16.
- Parry, D., Craig, S., und Barnest, G. (1978): Tendon and ligament from the horse: an ultrastructural study of collagen fibrils and elastic fibres as a function of age. *Proc. R. Soc. Lond. B* 203, 293-303.
- Pick, M. (1986): Diagnose und Therapie der häufigsten orthopädischen Erkrankungen des Sportpferdes. *Prakt. Tierarzt* 67, 109-119.
- Radtke, B. (1975): Kollagenfibrillen in verschiedenen Organen bei normalen Schweinen und nach experimentellem Colitoxinschock. Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.
- Rydell, N. (1970): Decreased granulation tissue reaction after installment of hyaluronic acid. *Acta Orthop. Scand.* 41, 307-311.
- Rydell, N., und Balazs, E. A. (1971): Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of osteoarthritis and on granulation tissue formation. *Clin. Orthop.* 80, 25-32.
- Schmidt, H. (1989): Die Behandlung akuter und chronischer Sehnenkrankungen beim Pferd mit hochmolekularer Hyaluronsäure. Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.
- Schmidt, W. (1991): Ultrastrukturelle Befunde bei der chronischen Tendinitis des Pferdes und der Einfluß von Hylartil®. Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.
- Sönnichsen, H. V. (1975): Tendinitis des Pferdes. *Tierärztl. Praxis* 3, 315-322.
- Sommer, H., Veltjens, C., und Felbinger, U. (1988): Die häufigsten Erkrankungen bei deutschen Warmblutpferden. *Tierärztl. Umschau* 43, 546-550.
- Spurlock, G. H., Spurlock, S. L., und Parker, G. A. (1989): Ultrasonographic, gross, and histologic evaluation of a tendinitis disease model in the horse. *Vet. Radiol.* 30, 184-188.
- Strömberg, B. (1971): The normal and diseased superficial flexor tendon in race horses. *Acta Radiol., Suppl.* 305, 1-94.
- Strömberg, B. (1980): Sehnen-schäden - Ätiologie, Pathogenese und Therapie. *Prakt. Tierarzt* 1, 9-12.
- Thomas, S. C., Jones, L. C., und Hungerford, D. S. (1986): Hyaluronic acid and its effect on postoperative adhesions in the rabbit flexor tendon. *Clin. Orthop.* 206, 281-289.
- Turley, E. A., Bowman, P., und Kytryk, M. A. (1985): Effects of hyaluronate and hyaluronate binding proteins on cell motile and contact behavior. *J. Cell Sci.* 78, 133-145 (Dep. Pharmacol., Div. Oncology, Univ. Calgary, Alberta, Canada).
- Vuorio, E., und De Combrugge, B. (1990): The family of collagen genes. *Ann. Rev. Biochem.* 59, 837-372.
- Watkins, J. P., Auer, J. A., Gay, S., und Morgan, S. J. (1985): Healing of surgically created defects in the equine superficial digital flexor tendon: collagen-type transformation and tissue morphologic reorganization. *Am. J. Vet. Res.* 46, 2091-2096.
- Webbon, P. M. (1978): A histological study of macroscopically normal equine digital flexor tendons. *Equ. Vet. J.* 10, 253-259.
- Weiner, L. B. (1985): Applications of sodium hyaluronate in equine practice. *J. Equ. Vet. Sci.* 5, 210-212.
- Weiss, Ch., Denlinger, J., Suros, J. M., und Weiss, H. E. (1986): The role of Nahylan in reducing postsurgical tendon adhesions. *Bull. Hosp. Joint Dis. (New York)* 46, 9-15.
- West, D. C., Hampson, I. N., Arnold, F., und Kumar, S. (1985): Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid. *Science* 228, 1324-1326.
- Wiig, M. E., Amiel, D., Vandeberg, J., Kitabayashi, L., Harwood, F. L., und K. E. Arfors (1990): The early effect of high molecular weight hyaluronan (hyaluronic acid) on anterior cruciate ligament healing: an experimental study in rabbits. *J. Orthop. Res.* 8, 425-434.
- Williams, I. F., Heaton, A., und McCullagh, K. G. (1980): Cell morphology and collagen types in equine tendon scar. *Res. Vet. Sci.* 28, 302-310.
- Williams, I. F., McCullagh, K. G., Goodship, A. E., und Silver, I. A. (1984): Studies on the pathogenesis of equine tendinitis following collagenase injury. *Res. Vet. Sci.* 36, 326-338.
- Yoneda, M., Shimizu, S., Nishi, Y., Yamagata, M., Suzuki, S., und Kimata, K. (1988 a): Hyaluronic acid-dependent change in the extracellular matrix of mouse dermal fibroblasts that is conducive to cell proliferation. *J. Cell. Sci.* 90, 275-286.
- Yoneda, M., Yamagata, M., Suzuki, S., und Kimata, K. (1988 b): Hyaluronic acid modulates proliferation of mouse dermal fibroblasts in culture. *J. Cell. Sci.* 90, 265-273.

Herrn Prof. Dr. Horst Loppnow
Institut für Veterinärpathologie
der FU Berlin
zum 65. Geburtstag gewidmet

Dr. Siegrid Damsch
Prof. Dr. Dr. h. c. W. Drommer
Dr. W. Schmidt
Institut für Pathologie
Tierärztliche Hochschule Hannover
Bünteweg 7
D-3000 Hannover 71
Tel. (05 11) 8 56 86 01

Prof. Dr. B. Hertsch
Klinik für Pferde
Tierärztliche Hochschule Hannover
Bischofsholer Damm 15
D-3000 Hannover
Tel. (05 11) 8 56 75 40