
Extrazelluläre Veränderungen der Marker im Energiestoffwechsel und von Zellschädigungen bei chronischem Kompartmentsyndrom

Heinz Lohrer¹, J. Klein² Tanja Nauck¹ & Tobias Horn²

¹Sportmedizinisches Institut Frankfurt/Main

²Universität Frankfurt, Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler

Problem

Das chronische Kompartmentsyndrom ist ein sog. laufinduzierter Sportschaden. Während sich die Symptomatik nur schleichend entwickelt, besteht bei der vollständigen Ausprägung des Beschwerdebildes eine erhebliche Einschränkung der Belastbarkeit in Training und Wettkampf. Konservative Behandlungsverfahren sind oft unwirksam und eine operative Intervention ist dann unvermeidbar (Lohrer & Nauck, 2007).

Die Diagnostik und Behandlung des chronischen Kompartmentsyndroms bereitet nach wie vor erhebliche Schwierigkeiten und die genauen Abläufe innerhalb der wahrscheinlich zu engen Muskelhülle sind in ihrer Pathogenese nicht eindeutig geklärt. Zur sicheren Diagnose wird derzeit allgemein der Nachweis eines erhöhten Druckes im betroffenen Kompartiment gefordert (Styf, 2004).

Seit einigen Jahren werden verschiedene Sportschäden, beispielsweise an der Achillessehne, von internationalen Arbeitsgruppen mit der Technik der Mikrodialyse untersucht. Dabei können mit einer minimal invasiven Methode interessante Einblicke in den Zell- und Gewebestoffwechsel gewonnen werden. Die Verfügbarkeit von für den klinischen Gebrauch zugelassenen Mikrodialysesonden und -pumpen sowie Fortschritte der chemischen Analytik haben in den letzten Jahren zur weiten Verbreitung der Methode in der klinischen Forschung und im klinischen Alltag beigetragen. Zwar ist das Verfahren invasiv, doch ist es unter Beachtung bestimmter methodischer Voraussetzungen sehr gut geeignet, um sehr variable Fragestellungen zu untersuchen. Eine wesentliche Beeinträchtigung der Patientinnen bzw. Patienten ist nicht zu erwarten.

Diese Erkenntnisse sollen unmittelbar für die Diagnostik und für die Behandlung des chronischen Kompartmentsyndroms angewandt werden. Mit der Untersuchung soll geprüft werden, ob mit der Mikrodialyse Veränderungen im Stoffwechsel des betroffenen Muskels bei einem chronischen Kompartmentsyndrom der unteren Extremität bei Athletinnen und Athleten objektiviert werden können. Darüber hinaus soll die Frage geklärt werden, ob Zellschädigungen und Schmerztransmitter im Vergleich zu asymptomatischen Probandinnen bzw. Probanden durchgängig nachweisbar sind.

Damit könnte eine metabolische Diagnostik des chronischen Kompartmentsyndroms möglich werden.

Methoden

Das Projekt ist durch ein Votum der Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Hessen (FF 33/2009) genehmigt.

Die Mikrodialyse ist ein minimal invasives Verfahren zur kontinuierlichen Gewinnung frei diffusibler, wasserlöslicher Substanzen aus dem Extrazellulärraum verschiedener Gewebe. Im Prinzip nutzt das Verfahren Konzentrationsgradienten an einer semipermeablen Membran, die an der Spitze der „Dialysesonde“ (Carnegie Medicine, www.microdialysis.com) unter sterilen Kautelen mit einer Führungskanüle (1,4 x 54 mm) eingebracht wird (Korth & Klein, 2001).

Das Einbringen des Messinstrumentariums (Mikrodialysesonde) erfolgt über eine Punktion des schmerzhaften Muskels. Die Objektivierung der korrekten Lage der Sonde erfolgt mittels Sonografie. Die Punktion erfolgt mit einer Kanüle von 1.4 mm Durchmesser. Diese ist damit nur wenig dicker als eine konventionelle Kanüle, wie sie beim Blut abnehmen verwendet wird. Zum Vergleich wird die Messung in gleicher Weise auch auf der Gegenseite (individuelle Kontrolle) oder durch Messung zweier pathologischer Kompartments im Vergleich zu einem gesunden „matched-pair“-Probanden durchgeführt.

An die in den Muskel implantierte Mikrodialysesonde wird eine miniaturisierte Pumpe angeschlossen. Die gesamte Maßnahme wird in Rückenlage durchgeführt (Abb. 1). In der folgenden Stunde wird über das Mikrodialysesystem in jeweils zehnmütigen Abständen 10 – 20 µL Flüssigkeit aus dem Extrazellulärraum gewonnen, die später mittels HPLC (High-Performance Liquid Chromatography) analysiert wird. Metabolite des Energiestoffwechsels (Glukose und Laktat) werden mit der Methode ebenso sensibel erfasst wie Marker für Zellschädigungen/Fettstoffwechsel (Glycerol) und Transmitter des Schmerzgeschehens (Glutamat).



Abb. 1. Mikrodialyse bei einer symptomatischen Hochspringerin. Je eine Mikrodialysesonde ist in das rechte und linke tiefe posteriore Kompartiment implantiert. Die beiden Pumpen und die Microvials, die das gewonnene Dialysat sammeln, sind zwischen den Beinen abgelegt.

Nach Entfernung der Mikrodialysesonden wird in einer zweiten Phase, eine kontrollierte und standardisierte Lauf- und Sprungbelastung bis zum Auftreten der typischen Schmerzen im betroffenen Kompartiment durchgeführt. Kontrollprobandinnen bzw. -probanden werden wie ihr jeweiliges „matched-pair“ belastet. Danach wird erneut eine Mikrodialyse des schmerzhaften Muskels oder des Kontrollmuskels durchgeführt. Dabei werden erneut über 80-120 Minuten Dialysate in zehnminütigen Intervallen zur späteren Analyse gewonnen. Nach dem Entfernen der Dialyse-sonde wird die Punktionsstelle jeweils mit einem sterilen Pflaster abgedeckt.

Bisher wurden fünf Probandinnen bzw. Probanden jeweils beidseits analysiert. Ausgewertet wurden sieben Kompartiments (Tab. 1). Wegen technischer Probleme bei der Implantation (nicht eindeutige Lage) oder bei partiell fehlenden Dialysaten wurden die Ergebnisse von drei Kompartimenten nicht in die weiteren Auswertungen einbezogen.

Tab. 1. *Anzahl und anthropometrische Daten der Probandengruppe sowie Lokalisation der bisher analysierten Kompartiments*

	Patienten	Kontrollen
N	4	1
Analysierte Kompartiments	♀ = 1 ♂ = 4	♀ = 0 ♂ = 2
Alter	18 ± 3	23
Körperhöhe [cm]	179 ± 10	180
Körpergewicht [kg]	69 ± 3	67
Belastung [min]	29 ± 4	25
Lokalisation		
⇒ Tib. ant.	2	2
⇒ Tief posterior	3	0

Ergebnisse

Nach der Implantation der Mikrodialysesonden kann initial ein Anstieg der analysierten Parameter gefunden werden. Im weiteren Verlauf lässt sich dann typischerweise eine Plateauphase (Ruhe) definieren. Nach der schmerz provozierenden Belastung und Implantation der zweiten Mikrodialysesonde zeigt sich in den ersten 30 Minuten erneut ein Anstieg der gemessenen Metabolite (Spitze), der die initiale Spitze übersteigt. Die weiteren Messungen zeigen einen plateauartigen Rückgang (Erholung) der gemessenen Metabolitkonzentrationen (Abb. 2).

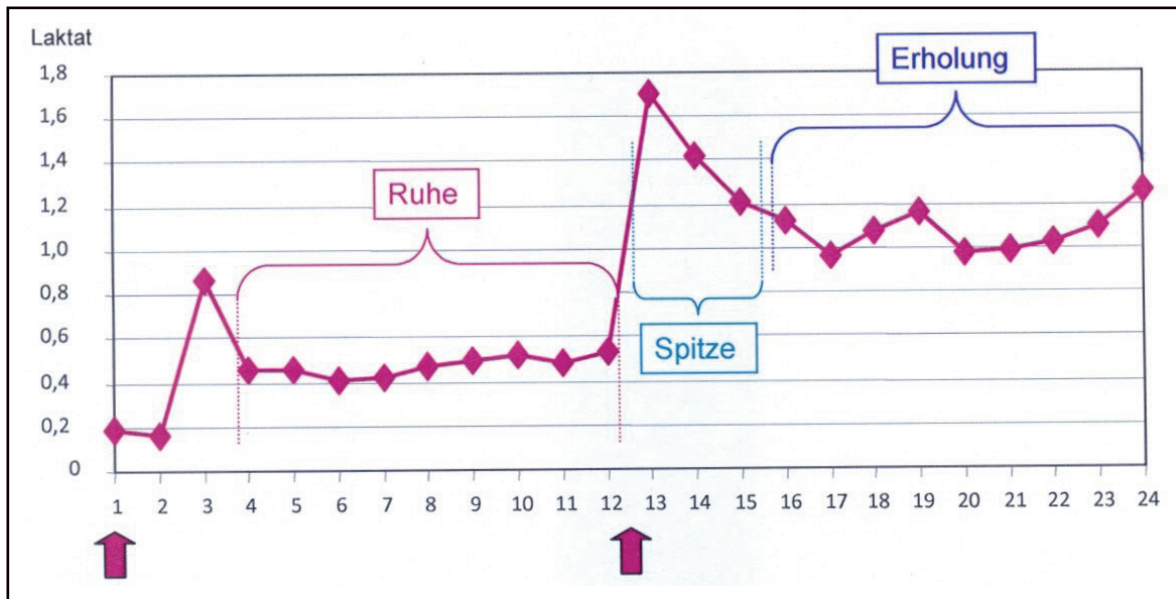


Abb. 2. Beispielhafte Darstellung der in 10-Minuten-Intervallen gewonnenen Laktatwerte bei einem Patienten mit chronischem Kompartmentsyndrom. Aufgrund des Verlaufes werden für die weiteren Analysen drei Phasen (Ruhe, Spitze, Erholung) definiert. Die Implantation der Mikrodialysesonden (Pfeile) erfolgt zu Beginn des Versuchs (Probe 1) und nach der provozierenden sportlichen Belastung (Probe 13).

Die Mittelwertanalysen (fünf symptomatische und zwei asymptotische Kompartments) lassen eine Tendenz bei den Metaboliten Glukose, Laktat und Glycerol erkennen, während der Verlauf der Glutamatkurve keine interpretierbaren Verläufe erkennen lässt (Abb. 3-6).

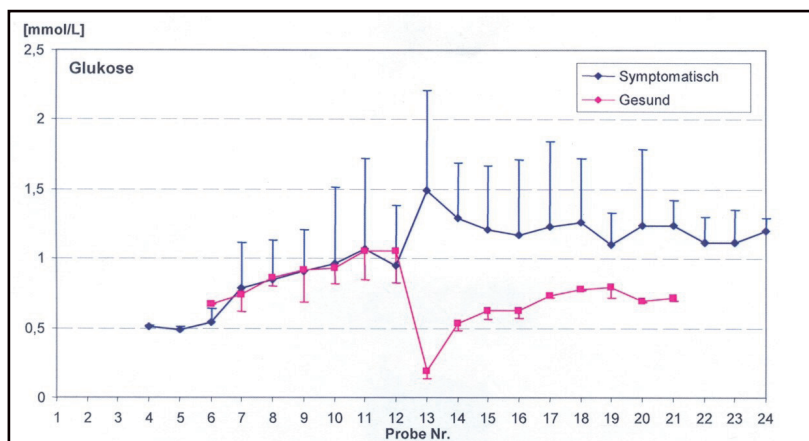


Abb. 3. Mikrodialyse. Mittelwertanalysen (fünf symptomatische und zwei asymptotische Kompartments). Der Glukosespiegel ist nach Belastung höher bei den symptomatischen Testpersonen.

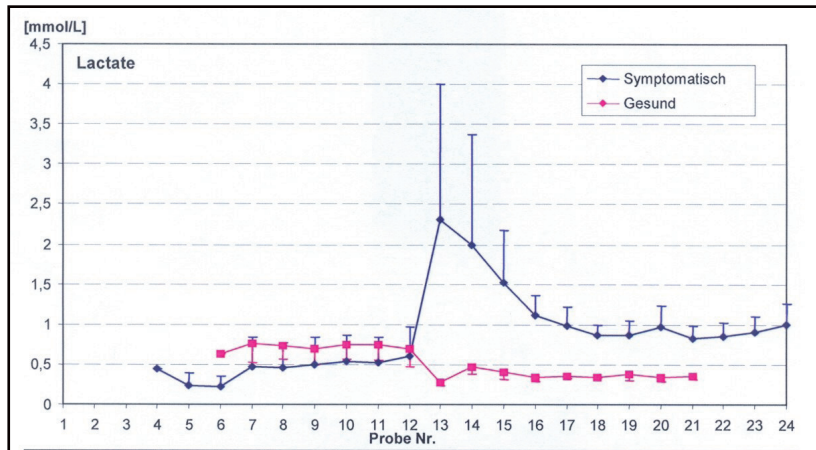


Abb. 4. Mikrodialyse. Mittelwertanalysen (fünf symptomatische und zwei asymptomatische Kompartments). Der Laktatspiegel ist nach Belastung höher bei den symptomatischen Testpersonen.

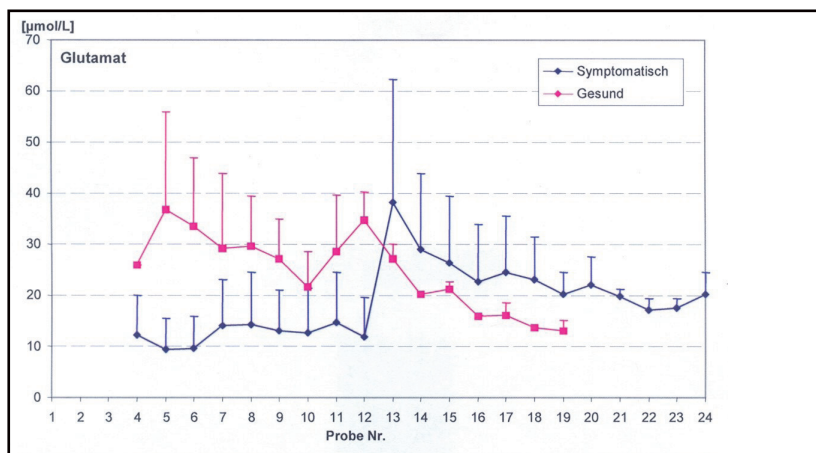


Abb. 5. Mikrodialyse. Mittelwertanalysen (fünf symptomatische und zwei asymptomatische Kompartments). Der Glutamatspiegel zeigt bisher keinen konsistenten Verlauf.

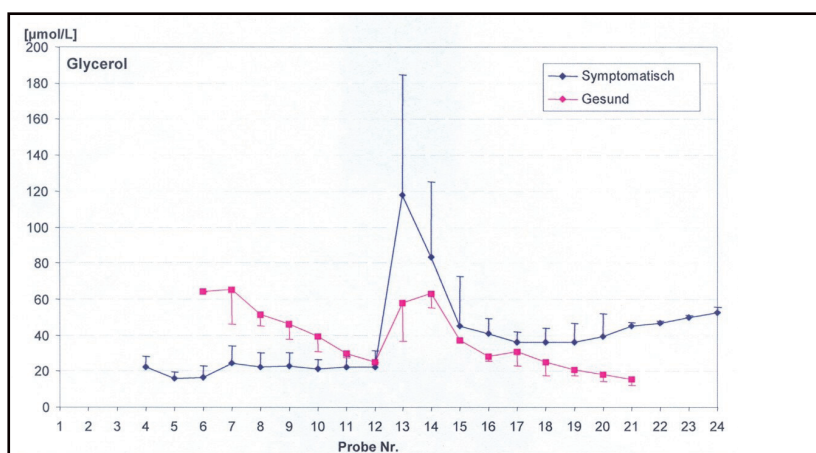


Abb. 6. Mikrodialyse. Mittelwertanalysen (fünf symptomatische und zwei asymptomatische Kompartments). Der Glycerolspiegel ist nach Belastung bei den symptomatischen Testpersonen etwas höher.

Der Quotient zwischen dem Spitzenwert nach Implantation der Mikrodialysesonde und dem initialen Ruhewert (Spitze/Ruhe) liegt bei den symptomatischen im Vergleich zu den asymptomatischen Probandinnen bzw. Probanden für Laktat um 4.6, für Glycerol um 3.2, für Glukose um 1.1 und für Glutamat um 0.9 höher. Im Vergleich zwischen der Erholungsphase und der Ruheperiode (Erholung/Ruhe) sind die entsprechenden Werte 1.7, 1.1, 0.4 und 1.0.

Diskussion

Bei einem asymptomatischen Probanden waren die Metabolitenkonzentrationen für Laktat, Glukose und Glycerol durch eine 30-minütige intensive sportliche Aktivität nicht zu beeinflussen. Bei der muskulären Mikrodialyse bei sportinduziertem chronischen Kompartmentsyndrom hingegen fand sich für diese Metabolite ein ausgeprägter Anstieg nach der provozierenden Aktivität insbesondere in der frühen Nachbelastungsphase. Definitive Zeichen einer Zellschädigung und eindeutige Veränderungen der Schmerztransmitter im Vergleich zu asymptomatischen Personen sind nach den bisherigen Messungen nicht wahrscheinlich.

Diese Ergebnisse stützen die Hypothese einer höheren relativen Sauerstoffausschöpfung sowie einer verzögerten Reoxygenation nach sportlicher Belastung bei Athletinnen/Athleten mit chronischem Kompartmentsyndrom (Mohler et al., 1997; Korth et al., 2000). Analytisch interessant scheint nach den bisherigen Ergebnissen vor allem die Phase unmittelbar nach Beendigung der auslösenden sportlichen Aktivität. Initiale Metabolitenanstiege nach Implantation der Mikrodialysesonde könnten eine Folge des Implantationstraumas sein. Diesbezüglich ist ein Vergleich der initialen Phasen nach Implantation der ersten beziehungsweise der zweiten Sonde notwendig.

Nach den bisherigen Ergebnissen scheint es möglich, mithilfe der Mikrodialyse tatsächlich und anhand bestimmter Stoffwechselfparameter/Metabolite Sport induzierte chronische Kompartmentsyndrome diagnostisch zu objektivieren.

Um statistisch verwertbare Aussagen zu generieren, müssen die bisherigen Analysen fortgesetzt werden. Zur weiteren diagnostischen Sicherung ist ein Vergleich mit parallel zu messenden Kompartmentdrucken, dem bisherigen diagnostischen Standard, anzustreben.

Eine Applikation der Methode für die Praxis ist mittelfristig denkbar, um sowohl die Diagnostik, als auch das Ansprechen auf therapeutische Interventionen zu quantifizieren und um damit die Wiederbelastbarkeit im Rahmen der Rehabilitation zu sichern.

Literatur

- Korth, U. & Klein, J. (2001). Methodik und Anwendung der Mikrodialyse. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*, 42, 732–739.
- Korth, U., Merkel, G., Fernandez, F., Jandewerth, O., Dogan, G., Koch, T., van Ackern, K., Weichel, O. & Klein, J. (2000). Tourniquet – induced Changes of Energy Metabolism in Human Skeletal Muscle Monitored by Microdialysis. *Anesthesiology*, 93, 1407–1412.
- Lohrer, H., & Nauck, T. (2007). Endoscopically assisted release for exertional compartment syndromes of the lower leg. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*, 127, 827–834.
- Mohler, R., Styf, J., Pedowitz, R.A., Hargens, A.R. & Gershuni, D. H. (1997). Intramuscular Deoxygenation during Exercise in Patients Who Have Chronic Anterior Compartment Syndrome of the Leg. *The Journal of bone and joint surgery*, 79–A, 844–849.
- Styf, J. (2004). *Compartment syndromes: diagnosis, treatment, and complications*. CRC press, Boca Raton.

Eigene projektbezogene Veröffentlichung:

- Lohrer, H., Nauck, T., Klein, J. & Horn, T. (2010). Results of microdialysis in CECS of the lower leg. 2nd Biennial Symposium of Exercise Induced Leg Pain. *Chronic Compartment Syndrome – Not just a leg problem*. London 25.2.2010.