

---

# Handchirurgie Mikrochirurgie Plastische Chirurgie

---

**Herausgeber**

D. Buck-Gramcko  
Bergedorfer Straße 10  
21033 Hamburg

H. U. Steinau  
Gilsingstraße 14  
44789 Bochum

**Mitherausgeber**

J. Geldmacher, Erlangen  
U. Lanz, Bad Neustadt/Saale  
W. Mühlbauer, München  
H. Nigst, Basel

**Wissenschaftlicher Beirat**

H. Anderl, Innsbruck  
N. Benatar, Hamburg  
A. Berger, Hannover  
P. Brüser, Bonn  
M. Frey, Zürich  
C. Germann, Ludwigshafen

H. G. Haas, Frankfurt/M.  
P. Haußmann, Baden-Baden  
T. Kojima, Tokio  
B. Landsleitner,  
Bad Neustadt/Saale  
V. Meyer, Zürich  
T. Ogino, Sapporo  
H. Piza-Katzer, Wien  
E. Scharizer, Heidelberg  
J. D. Schlenker, Oak Lawn,  
Illinois  
D. Soutar, Glasgow  
M. Wannske, Lemgo  
K. Wintsch, Aarau

Organ der Deutschsprachigen  
Arbeitsgemeinschaft für  
Handchirurgie, der Deutschen  
Gesellschaft für Handchirurgie  
und der Österreichischen  
Gesellschaft für Handchirurgie

Organ der Deutschsprachigen  
Arbeitsgemeinschaft für  
Mikrochirurgie der peripheren  
Nerven und Gefäße

Organ der Vereinigung der  
Deutschen Plastischen Chirurgen

---

## Sonderdruck



# Hippokrates

ISSN 0722-1819  
Hippokrates Verlag Stuttgart

# Expression von diversen monoklonalen Antikörpern im Knoten- und Strangstadium des Morbus Dupuytren

Von P. Brenner, C. Sachse\*, B. Reichert und A. Berger

Aus der Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover (Direktor: Prof. Dr. A. Berger) und dem \*Institut für Klinische Chemie II (Direktor: Prof. Dr. E. Henkel) der Medizinischen Hochschule Hannover.

Nach einem Vortrag auf dem 35. Symposium der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Handchirurgie vom 26. bis 29. Oktober 1994 in Wien.

## Zusammenfassung

Bei 42 seronegativen Patienten (n = 6 Normalfaszie, n = 12 Dupuytren'sches Knotenstadium, n = 24 Strangformationen im fortgeschrittenen Stadium IV) wurden an jeweils vier Lokalisationen des digitopalmaren Kontinuums immunohistochemische Untersuchungen mittels indirekter Immunfluoreszenztests durchgeführt. Bestimmt wurde die Expression monoklonaler Antikörper gegenüber Vimentin, Leukocyte common antigen (LCA, CD45), vier Makrophagen-Antigenen (27E10, RM3/1, 25F9, CD68), hinsichtlich PDGFR-beta Subunit (Platelet-derived growth factor receptor) sowie gegen den EGFR (Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors). An zwölf Präparaten aus hyperzellulären Dupuytren-knoten imponierten typische Makrophagen-Antigene der entzündlichen Spätphase. In mindere Umfang konnten weitere Makrophagenphänotypen auf diesen Zellen nachgewiesen werden. Diese Antigene waren negativ beim normalen Palmarfasziengewebe und nur gelegentlich positiv bei Präparaten des fortgeschrittenen Morbus Dupuytren, Stadium IV sowie prädominanter Strangformation. Der erstmalig für die digitopalmar Beugekontraktur eingesetzte PDGFR wurde nur schwach positiv durch Zellen des Morbus Dupuytren, aber ebenso in normalem Fasziengewebe, exprimiert. Bei Zellen von Dupuytrenknoten war die PDGFR- $\beta$ -Expression nicht grundsätzlich erhöht, obgleich mehrheitlich diese Fälle eindeutige Cluster mit intensiver Färbung zeigten. Schließlich konnte EGFR weder in Normalgewebe noch im Knoten- oder Strangstadium der Dupuytren'schen Erkrankung nachgewiesen werden.

## Schlüsselwörter

Morbus Dupuytren – Immunfluoreszenztest – Myofibroblast – Makrophagen – Vimentin – Blutplättchenwachstumsfaktor – epidermalen Wachstumsfaktor

## Cellular Expression of Different Monoclonal Antibodies in Nodular and Band Formation of Dupuytren's Disease

In 42 seronegative patients (n = 6 normal fascia, n = 12 nodal stage of Dupuytren's contracture, n = 24 stage IV) we performed immunohistochemical examinations of specimens of four locations of the digitopalmar fascia by means of indirect immunofluorescence tests. We determined the expression of monoclonal antibodies against vimentin, leucocyte common antigen (LCA, CD 45), four macrophage-antigens (27E10, RM3/1, 25F9, CD68), PDGFR-beta subunit (platelet-derived growth factor receptor). In 12 specimens of nodal stage disease macrophage-antigens typical for late inflammatory phase was detected. Other macrophage phenotypes were found to a lesser degree. All of these antigens were negative in normal palmar fascia and only sporadically positive in stage IV disease. PDGFR, which has not been investigated in digitopalmar flexion contracture before, has been expressed in cells of Dupuytren's disease as well as in normal fascia to a minor degree. In nodal stage disease, PDGFR-expression was not generally increased, although the majority of these cases showed intensively dyed clusters. EGFR could neither be detected in nodal or cord-stage of Dupuytren's disease, nor in normal digitopalmar fascia.

## Key words

Dupuytren's disease – immunofluorescence test – myofibroblast – macrophage – vimentin – platelet derived growth factor – epidermal growth factor

## Einleitung

Da man die komplexen Zusammenhänge bei der Dupuytren'schen Erkrankung nicht universell in ihrer Ätiopathologie erklären kann, portioniert man das Problem. Eine

Möglichkeit, solche Teilaspekte zu beleuchten, ist die Unterscheidung nach einer extrazellulären Matrix und den Zell-Zell-Assoziationen des zytoskelettalen Bindegewebskörpers (Berger und Mitarb. 1990, Brandes und Mitarb. 1991, Brenner und Mitarb. 1991 und 1994 b, Gässler und Mitarb. 1994).

Seit Gabbianis Untersuchungen ist die Modulationsfähigkeit der Myofibroblasten bekannt (Gabbiani und Majno 1972, Gabbiani und Montandon 1986). Die Histiogenese der Ursprungszelle des Morbus Dupuytren ist bislang ungeklärt.

Eingang des Manuskriptes: 11. 4. 1995 · Angenommen: 29. 11. 1995

Handchir. Mikrochir. Plast. Chir. 28 (1996) 322 – 327  
© Hippokrates Verlag Stuttgart

Um zu klären, ob die Myofibroblasten aus der Reihe der weißen Blutkörperchen, von mobilen oder Gewebemakrophagen stammen, aus den mit Blutplättchenwachstumsfaktor stimulierbaren Fibroblasten hervorgehen oder aber aus Fibroblasten der Haut, führten wir diese prospektive, randomisierte und klinisch-histochemische Studie durch.

**Material und Methode**

Gefrierpräparate von den vier Kanten der digitopalmaren Fasziapräparate von 42 Männern wurden durch indirekte Immunfluoreszenz mit monoklonalen Antikörpern untersucht. In 12 Fällen bestand ein Knoten, in 24 ein Strangstadium. Sechs Männer mit seronegativem Karpaltunnelsyndrom dienten als Kontrolle.

Folgende Primärantikörper wurden verwendet: *Vimentin*, eine primäre Proteinuntereinheit von Intermediärfilamenten, die in allen mesenchymalen Zelltypen, einschließlich Endothelzellen, Fibroblasten und Makrophagen vorhan-

den ist. *LCA* (leukocyte common antigen), das sich besonders als Marker zur Phänotypisierung peripherer Blutzellen und Gewebemakrophagen eignet. Der Makrophagen-Primärantikörper *27E10* ist ein verlässlicher Indikator einer akuten Gewebsentzündung. Zumeist reagieren ortsständige Gewebemakrophagen sowie -monozyten. Dagegen repräsentiert der Makrophagen-Antikörperklon *RM3/1* einen Indikator der intermediären Entzündungsphase, welche auch Heilungsphase heißt. Als Anzeiger der späten Entzündungsphase fungiert der monoklonale Antikörper *25F9*. Selektiv kennzeichnet er humane, reife Gewebs-Makrophagen (Abb. 1 a und b). Der *CD68*-Makrophagenantikörper ist symptomatisch für humane Gewebemakrophagen, respektive Monozyten. *PDGF* (platelet-derived growth factor) wird im Deutschen auch als Wachstumsfaktor der Blutplättchen bezeichnet, wobei der Suffix R den entsprechenden Rezeptor kennzeichnet (Abb. 2 a und b). Plättchen-Wachstumsfaktor synthetisieren u.a. Makrophagen, Endothelzellen, Fibroblasten, Myoblasten und diverse Tumorzell-Linien. Zellwandoberflächenständige PDGF-Rezeptoren sind Signalgeber für die Myofibroblastenproliferation im pathognomonischen Knoten-



Abb. 1 a



Abb. 2 a

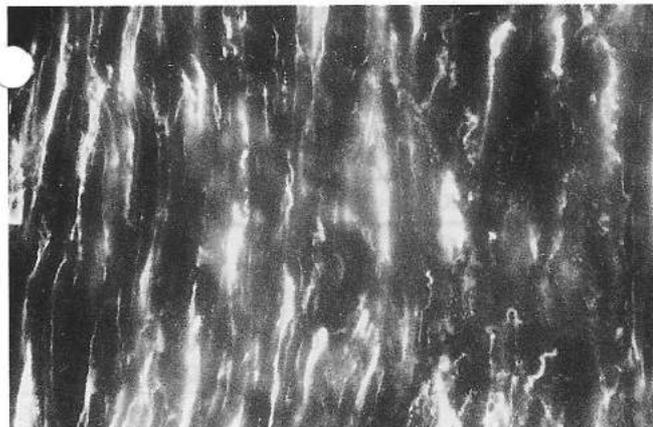


Abb. 1 b



Abb. 2 b

**Abb. 1 a und b** Mikroskopisches Foto der indirekten Immunfluoreszenzuntersuchung mit Färbung durch den monoklonalen Antikörper 25F9 in normalem Faszienewebe (a) und in der Knotenformation (b) beim Morbus Dupuytren. Das gesunde, digitopalmare Kontinuum zeigt keine immunhistochemische Reaktion. Die brillanten Flecken im Bildmittelpunkt sind durch Depots innerhalb der elastischen Fasern verursacht, die man anhand der im Original gelblichen Autoimmunfluoreszenz erkennt. Im Dupuytren-Knoten sind die dicht gedrängten, fibroblastenartigen Zellen eng gedrängt und intensiv gefärbt.

**Abb. 2 a und b** Mikrofotografie der indirekten Immunfluoreszenz, die durch Anti-PDGFR in der Normalfaszie hervorgerufen ist (a) sowie im Dupuytrenknoten (b). In der gesunden Palmarfaszie zeigt sich eine schwache, jedoch deutlich sichtbare Immunfärbung. Im Knotenstadium dominieren Zellcluster mit starker PDGFR-Expression.

stadium (*Badalamente* und Mitarb. 1992). Der *Epidermiswachstumsfaktor* kontrolliert und stimuliert die Proliferation von epidermalen als auch von epithelialen Zellen, so beispielsweise von Fibroblasten der Haut. Aufgrund der Stimulierbarkeit von Zellkulturen sind Rezeptoren des epidermalen Wachstumsfaktors postuliert worden (*Andrew* und Mitarb. 1991).

Sämtliche Sekundärantikörper wurden von Ziegen produziert. Die affinitätschromatographisch gereinigten F(ab')<sub>2</sub>-Fragmente des Ziegenantikörpers gegen die Maus-Immunoglobulingruppe G(H+L) wurden mit Dichorotianzinyl-Ano fluorescein konjugiert. Diese Konjugate bilden ein optisch zu kontrollierendes Detektionssystem. Zur Fotografie verwendeten wir Filter mit einer Wellenlänge von 530 Nanometer. Vereinfachend nennt man diese Methodik auch den indirekten, doppelten Immunfluoreszenztest mit dem Antikörper Anti (*Harlov* und *Lane* 1988, *Johnson* 1989). Sowohl primäre als auch sekundäre Antikörpergruppen stammen mehrheitlich von der Firma *Dianova*, Gesellschaft für biochemische, immunologische und mikrobiologische Diagnostik in Hamburg. Der primäre Makrophagen-Ag CD68-Antikörper wurde von *Dakopatts* aus Gosrup (Dänemark) und das Leukozyten-Common-Antigen von *E. Merck Diagnostica*, Darmstadt, bezogen. Von der *Genzyme Corporation* aus Cambridge (Massachusetts, USA) stammen die PDGF-Rezeptor(beta subunit)- sowie die monoklonalen Maus-anti-Human-EGF-Rezeptor-Antikörper.

Zur Evaluierung des Reaktionsausmaßes der vorgenannten Antikörper wurde die Zellantigenität gegenüber dem bereits früher bestimmten Vimentin herangezogen, ferner die Reaktionsfähigkeit hinsichtlich Makrophagenantigenität gegenüber diversen Gewebsschnitten von humaner Milz, bezogen auf die Rezeptoren des Wachstumsfaktors auch gegen menschliche Haut überprüft (*Bartal* und Mitarb. 1987, *Goldstein* und Mitarb. 1988, *Andrew* und Mitarb. 1991, *Sachse* und *Brenner* 1994).

### Ergebnisse

Vimentin-positiv waren die Strang- und Knotenstadien, ebenso wie die Kontrollen. Überwiegend negative Reaktionsmuster bestanden hinsichtlich des Leukocyte com-

mon antigen. Bei den vier Makrophagenantigenen bestand dagegen ein variantenreiches Immunfärbungsmuster. Während die Frühphasenindikatoren negativ waren, zeigten intermediäre Makrophagen-Marker die höchste Reaktionsbereitschaft im Knotenstadium, während keine Affinität zur extrazellulären Matrix im Strangstadium oder der Normalfaszie bestand. Dieses gruppentypische Makrophagenverhalten bleibt auch in der entzündlichen Spätphase erhalten. Alle Präparate waren negativ in bezug auf EGFR. Eine schwach positive Immunfluoreszenz lag für die Rezeptoren des Blutplättchenwachstumsfaktors vor. Dieses Bild fand sich sowohl in den radialen als auch in ulnaren Strangstadien, fokal intensiv auch im Knotenstadium.

Die Normalfaszie erwies sich als negativ gegenüber LCA, allen Makrophagen und Rezeptoren des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors. Schwach positiv waren die Rezeptoren von PDGF (beta subunit) markierbar; Vimentin war immer reaktionsstark (Tab. 1). Im Knotenstadium verhielten sich Vimentin und EGFR gleich. Fokal positive oder totale Reaktionsfähigkeit zeigten vorwiegend die intermediären oder Spätstadien-Makrophagen. Rezeptoren des Blutplättchenwachstumsfaktors waren in 8 von 12 Fällen nachweisbar (Tab. 2).

Während Vimentin und EGFR bei Ulnar- und Radialtypen im Stadium IV wie zuvor für das Knotenstadium beschrieben reagierten, waren die Makrophagen-Marker aufgrund der geringeren Zelldichte minder reaktionsfreudig. Ein positiver Immunfluoreszenztest war durch Gewebsmakrophagen der mittleren oder Spätphase bedingt. Ulnar- und Radialtypen im Strangstadium exprimierten in 71 von 72 Fällen Rezeptoren der PDGF (Tab. 3 und 4).

Obleich nach statistischer Auswertung der indirekten Immunfluoreszenztests keine Unterschiede zwischen den beiden klinischen Formen Ulnar- und Radialtyp bestanden, fanden sich abhängig von histologischer Formation und Lokalisation doch vereinzelt signifikante Unterschiede. So ergaben sich im Vergleich zwischen Ulnartypen und dem Knotenstadium an allen vier Lokalisationen derartige Befunde, und zwar für den monoklonalen Antikörper 25F9 ( $p < 0,001$ ), das CD68 ( $p < 0,05$ ) und PDGFR ( $p < 0,05$ ).

**Tab. 1** Reaktionsmuster des Immunfluoreszenztests bei normaler digitopalmarer Faszie.

	Vimentin	LCA	K27E	RM3	K25F	CD68	PDGFR	EGFR
n	6	6	6	6	6	6	6	6
negative Reaktion	0	6	6	6	6	6	0	6
schwach positive Reaktion	0	0	0	0	0	0	6	0
fokal positive Reaktion	0	0	0	0	0	0	0	0
positive Reaktion	6	0	0	0	0	0	0	0

**Tab. 2** Reaktion des Immunfluoreszenztests im Knotenstadium.

	Vimentin	LCA	K27E	RM3	K25F	CD68	PDGFR	EGFR
n	12	12	12	12	12	12	12	12
negative Reaktion	0	10	11	7	0	2	0	12
schwach positive Reaktion	0	2	1	3	0	0	4	0
fokal positive Reaktion	0	0	0	2	3	7	8	0
positive Reaktion	12	0	0	0	9	3	0	0

**Tab. 3** Expression des doppelten Immunofluoreszenztests bei den Ulnartypen der Dupuytren'schen Kontraktur.

	Vimentin	LCA	K27E	RM3	K25F	CD68	PDGFR	EGFR
n	36	36	36	35	36	36	36	36
negative Reaktion	0	35	35	32	29	32	1	36
schwach positive Reaktion	0	1	1	2	2	1	33	0
fokal positive Reaktion	0	0	0	1	1	2	0	0
positive Reaktion	36	0	0	0	4	1	2	0

**Tab. 4** Synopsis des indirekten Immunofluoreszenztests hinsichtlich der Radialtypen beim Dupuytren (Stadium IV).

	Vimentin	LCA	K27E	RM3	K25F	CD68	PDGFR	EGFR
n	35	35	35	35	35	35	35	35
negative Reaktion	0	34	35	34	28	30	1	35
schwach positive Reaktion	0	1	0	1	2	2	31	0
fokal positive Reaktion	0	0	0	0	3	2	2	0
positive Reaktion	35	0	0	0	2	1	1	0

Bei der Gegenüberstellung zwischen Ulnartypen und Knotenstadium imponierte der Marker RM3/1 als signifikant unterschiedlich, allerdings nur bei distaler Lokalisation ( $p < 0,05$ ).

Bei den Radialtypen zeigten sich signifikante Abweichungen zum Knotenstadium an vier Lokalisationen des Faszien- und Bindegewebes für die Antikörper 25F9 (distal:  $p < 0,001$ ; radial  $p < 0,001$ ; proximal  $p < 0,001$ , ulnar  $p < 0,001$ ) und CD68 (proximal  $p < 0,001$ ; distal  $p < 0,05$ ; radial  $p < 0,05$ ; ulnar  $p < 0,05$ ), PDGFR distal ( $p < 0,05$ ; radial  $p < 0,05$ ; proximal  $p < 0,05$ ), nur an zwei Lokalisationen für RM3/1 (proximal  $p < 0,05$ ; distal  $p < 0,05$ ).

**Diskussion**

Kennzeichnend für das Knotenstadium der Dupuytren'schen Beugekontraktur sind aktive, bindegewebige Läsionen. Sie gelten als ausgesprochene Proliferationsstätten von Myofibroblasten. Letztere sind offensichtlich Ursache der klinisch manifesten Flexionskontraktur. Trotz intensiver Forschungen ist ihre histogenetische Herkunft ebenso wie die Ursache der zellulären Proliferation bisher ungeklärt. Zwar ist die Vermittlung einer Myofibroblastenstimulation im Knotenstadium durch die Gewebshypoxie, gekennzeichnet durch Zunahme endothelialer Zellformen gepaart mit verengten Gefäßlumina, bekannt (Kischer und Speer 1984, Murrell und Mitarb. 1987, White und Heckler 1990), doch bleibt ungewiß, was die Endothelproliferation initiiert. Letztlich könnte die Anwesenheit der Myofibroblasten und der Dichteanstieg von Endothelzellen eine physiologische Ursache besitzen.

Da jedoch zahlreiche Zelltypen, darunter vorwiegend Fibroblasten und Endothelzellen, auf kleine Peptide ansprechen, die als Wachstumsfaktoren biochemisch identifiziert wurden, erlangen Makrophagen, die die primäre Quelle dieser Wachstumsfaktoren sind, ein besonderes Interesse (Nathan 1987). Obgleich in Dupuytren-Gewebe nur einzelne Makrophagen nachweisbar sind (Andrew und Mitarb. 1991), schließt dies eine substantielle Wirkung von Wachstumsfaktoren aus diesen Zellen nicht aus.

Mit Makrophagen ummantelte perivaskuläre Segmente, die MacCallum und Hueston (1962) bereits als Frühveränderungen einstufen, können die Dupuytren'sche Erkrankung initiieren und aufrechterhalten, weil es aufgrund der Hypoxie zu unkontrollierter Zellproliferation kommt. Zusätzlich fördern Gewebsmakrophagen aus der Umgebung die Entwicklung von Dupuytrenknoten (Vande Berg und Mitarb. 1982). In der vorliegenden Studie war eine Bindung des Anti-Leucocyte common antigen in den untersuchten Dupuytrenpräparaten die Ausnahme (Brenner und Mitarb. 1994 a).

Eine ausgeprägte Invasion von Blutzellen in das digitopalmare Faszien- und Bindegewebe ist bei der Dupuytren'schen Kontraktur die Ausnahme (Andrew und Mitarb. 1991). Je zwei im Knoten- und fortgeschrittenen Stadium nachgewiesene schwach positive Befunde lassen sich durch intraoperative Einblutungen in das Palmarfasziengewebe erklären.

Auch der monoklonale Antikörper 27E10 reagiert nicht mit Dupuytren-erkrankten Zellen. Folglich besteht kein Hinweis auf einen akuten Entzündungsschub unter Mitwirkung von Makrophagen. Dieser Befund deckt sich mit den histologischen Charakteristika des Morbus Dupuytren.

Andererseits kann man beobachten, daß besonders Zellen von Dupuytren-Knoten, sehr viel seltener aber solche in fortgeschrittenen Strangstadien und niemals Zellen in gesundem Palmarfasziengewebe, eine mehrheitlich intensive und vollständige Färbung durch den Antikörper 25F9 erbringen. Bezeichnend für diesen monoklonalen Antikörper ist seine Bindungsfähigkeit an reife Gewebsmakrophagen im Rahmen der entzündlichen Spätphase. Für RM3/11 und CD68 gelten ähnliche Spezifitäten. Diese monoklonalen Antikörper färben sowohl Zellen aus Knotengewebe wie auch in Einzelfällen Stranggewebe in fortgeschrittenen Dupuytren-Stadien.

Vergleicht man die Reaktionsbereitschaft von 25F9, RM3/1 und CD68, fällt auf, daß letztere stets schwächer und in manchen Knoten überhaupt nicht reagieren. Für sämtliche Antikörper weist die reaktionsbezogene Farbintensität eine deutliche Varianz bei den diversen Knotenpräparaten auf.

Bemerkenswert ist, daß makrophagentypische Antigene in zellreichen Knoten des Morbus *Dupuytren* weitverbreitet exprimiert wurden. Zwei Interpretationen liegen nahe:

1. Im Knotengewebe besitzt eine signifikante Anzahl von Zellen, am ehesten Myofibroblasten unterschiedlichen Entwicklungsgrades, eine »entzündliche Natur« oder Herkunft (*Józsa* und Mitarb. 1988). Diese Zellen können von Makrophagen abstammen, die ihre morphologische Erscheinung wandeln, ihre immunologischen Eigenschaften und die Oberflächenantigenität aber behalten. Gegen Perizyten als Ursprungszelle spricht andererseits die negative Reaktion monoklonaler Antikörper gegen den *von-Willebrand*-Faktor (*Sachse* und *Brenner* 1994).

2. Nodulär lokalisierte Makrophagen sind beim Morbus *Dupuytren* Repräsentanten eines teilweise transformierten Zelltyps, welcher ungewöhnliche biologische Charakteristika besitzt. *Azzarone* und Mitarb. (1983) konnten nachweisen, daß Zellen aus *Dupuytren*-Knoten ein Intermediärstadium zwischen normalen und transformierten Fibroblasten einnehmen. Gleichwohl vermögen Zellen, welche Makrophagenantigenität besitzen, deren Verhalten sowohl bezogen auf die Synthese als auch hinsichtlich der Freisetzung von Wachstumsfaktoren zu imitieren.

Zahlreiche Wachstumsfaktoren stimulieren neben anderen Zellen auch Fibroblasten oder Endothelzellen, so daß sie Bedeutung für die Ätiopathogenese der digitopalmarer Flexionskontraktur erlangen.

Der Blutplättchenwachstumsfaktor (PDGF) zeigt eine bis zu 70% makrophagenspezifische mitogene Aktivität (*Ross* und Mitarb. 1986). Erhöhte Konzentrationen des PDGF wurden in hyperzellulären Stadien des Morbus *Dupuytren* gefunden (*Badalamente* und Mitarb. 1992).

Der epidermale Wachstumsfaktor (EPG) ist ein Kofaktor des PDGF. Die bekannten Effekte sowohl des PDGF als auch des EGF werden durch Interaktionen von hochspezifischen Rezeptoren moduliert. Folglich müssen bei vorhandenem Einfluß dieser Wachstumsfaktoren auf die Entwicklung des Morbus *Dupuytren* die korrespondierenden Rezeptoren im *Dupuytren*-erkrankten Palmarfasziengewebe nachweisbar sein. In der Tat wird in der vorliegenden Studie nachgewiesen, daß sowohl die Rezeptoren PDGFR als auch EGFR durch Fibroblasten des gesunden, digitopalmaren Fasziengewebes exprimiert werden. Zwar ist im *Dupuytren*-Knoten die PDGF-Expression nicht grundsätzlich erhöht, doch fanden sich bei acht von 12 Gewebeproben zahlreiche Foci mit intensiv gefärbten Zellen. Somit scheint die zelluläre Subpopulation von *Dupuytren*-Knoten eine hohe Ansprechrate bezüglich des PDGF zu besitzen.

Da sich unter der PDGF-Stimulation von Fibroblasten einerseits die Sekretion von Komponenten der extrazellulären Matrix wie auch von Enzymen, wie der matrixzerstörenden Kollagenase, nachweisen läßt, können Zellen mit vermehrter PDGFR-Expression für Veränderungen der extrazellulären Matrix verantwortlich gemacht werden. Sie unterhalten die sogenannte chronische Gewebsremodellierung, wie sie typischerweise beim Morbus *Dupuytren* abläuft (*Bazin* und Mitarb. 1980, *Flint* und Mitarb. 1982, *Brenner* und Mitarb. 1994 b).

Der autokrinen Stimulation der Zellen in *Dupuytren*-Knoten, welche auf der lokalen Synthese und dem Ver-

brauch von PDGF beruht, kommt eine Hauptfunktion in der Pathogenese dieser Erkrankung zu.

Der zuvor beschriebene Mechanismus entspricht auch den Vorstellungen über die Bedeutung des basischen Fibroblastenwachstumsfaktors bei der *Dupuytren*'schen Flexionskontraktur (*Gonzales* und Mitarb. 1992).

In »gesundem« Fasziengewebe konnte kein EGFR nachgewiesen werden. Dieser Rezeptor wird nicht durch normales Mesenchymgewebe und nur äußerst selten durch benigne Weichgewebstumoren exprimiert (*Perosio* und *Brooks* 1989). Folglich scheint EGFR auch keine dominante Rolle hinsichtlich des Morbus *Dupuytren* zu spielen. Einschränkend gilt, daß hiervon Veränderungen auf dem Niveau der Messenger-Ribonucleinsäuren (= mRNA) ausgenommen sind.

Demgegenüber besteht ein deutlicher Unterschied zwischen *Dupuytren*-typischen Knotenformationen und »gesunder« digitopalmarer Faszie bezüglich der Makrophagenantigenität und dem PDGFR.

Weil die zellulären Antigenexpressionen in Strangpräparaten des fortgeschrittenen Morbus *Dupuytren* mehrheitlich von denen des normalen Fasziengewebes differieren, erscheint es berechtigt, von ersterem als »Residualstadium« der *Dupuytren*'schen Beugekontraktur zu reden.

### Schlußfolgerung

Aufgrund der vorliegenden Befunde können wir folgende Rückschlüsse ziehen:

1. Die bindegewebigen Ursprungszellen beim Morbus *Dupuytren* stammen nicht aus der Reihe der weißen Blutzellen.
2. Endothelzellen scheiden gleichfalls aus, da sie sich gegenüber Markern des *von-Willebrand*-Faktors negativ verhalten.
3. Selbst im »ausgebrannten« Strangstadium sind noch Gewebemakrophagen der entzündlichen Spätphase nachweisbar.
4. Da EGFR negativ ist, scheiden Hautfibroblasten als Ursprungszellen ebenso aus.
5. Theoretisch postulierte Rezeptoren für den PDGF konnten erstmals nachgewiesen werden.

### Literatur

- Andrew, J. G., S. M. Andrew, A. Ash, and B. Turner:* An Investigation into the Role of Inflammatory Cells in Dupuytren's Disease. *J. Hand Surg.* 16 B (1991) 267 - 271
- Azzarone, B., C. Faily-Crepin, L. Daya-Grosjean, C. Chaponnier, and G. Gabbiani:* Abnormal Behavior of Cultured Fibroblasts from Nodule and Nonaffected Aponeurosis of Dupuytren's Disease. *J. Cell Physiol.* 117 (1983) 353 - 361
- Badalamente, M. A., L. C. Hurst, S. K. Grundia, and S. P. Sampson:* Platelet-derived Growth Factor in Dupuytren's Disease. *J. Hand Surg.* 17 A (1992) 317 - 323
- Bartal, A. H., S. Stahl, A. Kerev, and C. Lichtig:* Dupuytren's Contracture Studied with Monoclonal Antibodies to Connective Tissue Differentiation Antigens. *Clin. Exp. Immunol.* 68 (1987) 457 - 463
- Bazin, S., M. Le Lous, V. C. Duance, T. J. Sims, A. J. Bailey, G. Gabbiani, G. D'Andiran, G. Pizzolato, A. Browski, C. Nicoletis, and A. Delaunay:* Biochemistry and Histology of the Connective Tissue of Dupuytren's Disease Lesions. *Eur. J. Clin. Invest.* 10 (1980) 9 - 16

- Berger, A., P.-J. Flory und P. Brenner: Klinik und chirurgische Therapie der Dupuytren-Kontraktur. Unfallchirurg 93 (1990) 181 – 185
- Brandes, G., T. Körner, P. Brenner, and E. Reale: Histochemical Localization of Glycoconjugates in the Palmar Aponeurosis of Dupuytren's Patients. J. Submicrosc. Cytol. Pathol. 23 (1991) 551 – 558
- Brenner, P., N. Gässler, A. Berger, and A. Delbrück: Plasma Distribution of Various Factors in Serious Stages of Dupuytren's Disease. In: Lamb, D. (Ed.): Vth International Congress of Hand Surgery, Paris 1992, European Medical Bibliography 1, Suppl. 1991 (Abstracts)
- Brenner, P., N. Gässler und A. Berger: Fasziale und plasmatische Glykosaminoglykanmuster beim Radial- und Ulnartyp der Dupuytren'schen Kontraktur (DK). Acta Chir. Austriaca 26, Suppl. (1994a) 79 – 80
- Brenner, P., P. Mailänder, and A. Berger: Epidemiology of Dupuytren's Disease. In: Berger, A., A. Delbrück, P. Brenner, and R. Hinzmänn (Eds.): Dupuytren's Disease. Pathobiochemistry and Clinical Management. Springer, Heidelberg – Berlin – New York 1994b (S. 244 – 254)
- Flint, M. H., G. C. Gillard, and H. C. Reilly: The Glycosaminoglycans of Dupuytren's Disease. Connect. Tissue Res. 9 (1982) 173 – 179
- Gabbiani, G., and G. Majna: Dupuytren's Contracture: Fibroblast Contraction? An Ultrastructural Study. Amer. J. Pathol. 66 (1972) 143 – 146
- Gabbiani, G., et D. Montandon: Les myofibroblastes dans la maladie de Dupuytren et dans les autres fibromatoses. In: Tubiana, R., et J. T. Hueston (Eds.): La maladie de Dupuytren. 3rd ed. Expans. Scientifique Française, Paris 1986
- Gässler, N., P. Brenner, A. Berger, and A. Delbrück: Biochemical Parameters for the Diagnosis of Dupuytren's Disease. In: Berger, A., A. Delbrück, P. Brenner, and R. Hinzmänn (Eds.): Dupuytren's Disease. Pathobiochemistry and Clinical Management. Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1994 (S. 94 – 98)
- Goldstein, J., M. Braverman, C. Salafia, and P. Buckley: The Phenotype of Human Placental Macrophages and Its Variation with Gestational Age. Amer. J. Pathol. 133 (1988) 648 – 659
- Gonzales, A.-M., M. Buscaglia, R. Fox, A. Isacchi, P. Sarmientos, J. Faris, M. Ong, D. Martineau, D. A. Lappi, and A. Baird: Basic Fibroblast Growth Factor in Dupuytren's Contracture. Amer. J. Pathol. 141 (1992) 661 – 671
- Harlov, E., and D. Lane: Antibodies. A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor 1988
- Johnson, G. D.: Immunofluorescence. In: Catty, D. (Ed.): Antibodies. Vol. II. A Practical Approach. Oxford University Press, Oxford – New York – Tokyo 1989
- Józsa, L., S. Demel, T. Pintér, A. Renner, A. Réffy, A. Sántha, and A. Salamon: Immunopathological Study on Palmar Aponeurosis in Dupuytren's Disease. Acta Histochem. 83 (1988) 153 – 158
- Kischer, C. W., and D. P. Speer: Microvascular Changes in Dupuytren's Contracture. J. Hand Surg. 9 A (1984) 58 – 62
- MacCallum, P., and J. T. Hueston: The Pathology of Dupuytren's Contracture. Aust. N. Z. J. Surg. 31 (1962) 241 – 253
- Murrell, G. A. C., M. J. O. Francis, and L. Bromley: Free Radicals and Dupuytren's Contracture. Brit. Med. J. 295 (1987) 1373 – 1375
- Nathan, C. F.: Secretory Products of Macrophages. J. Clin. Invest. 79 (1987) 319 – 326
- Perosio, P. M., and J. J. Brooks: Expression of Growth Factors and Growth Factor Receptors in Soft Tissue Tumors. Implications for the Autocrine Hypothesis. Lab. Invest. 60 (1989) 245 – 253
- Ross, R., E. W. Raines, and D. F. Bowen-Pope: The Biology of Platelet-Derived Growth Factor. Cell 46 (1986) 155 – 169
- Sachse, C., and P. Brenner: Reactivity of Cells in Nodules of Dupuytren's Contracture with Monoclonal Antibodies Recognizing Leukocyte Antigens and von Willebrand's Factor. In: Berger, A., A. Delbrück, P. Brenner, and R. Hinzmänn (Eds.): Dupuytren's Disease. Pathobiochemistry and Clinical Management. Springer, Heidelberg – Berlin – New York 1994 (S. 117 – 126)
- VandeBerg, J. S., R. Rudolph, R. Gelberman, and M. R. Woodward: Ultrastructural Relationship of Skin to Nodule and Cord in Dupuytren's Contracture. Plast. Reconstr. Surg. 69 (1982) 835 – 844
- White, M. J., and F. R. Heckler: Oxygen Free Radicals and Wound Healing. Clin. Plast. Surg. 17 (1990) 473 – 484

Priv.-Doz. Dr. med. Peter Brenner  
Prof. Dr. med. Alfred Berger

Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie der Medizinischen Hochschule im Krankenhaus Oststadt  
Podbielskistraße 380  
30659 Hannover

## Buchbesprechung

Netter, F. H.: **Farbatlanten der Medizin**. Band 7: **Bewegungsapparat I**. Anatomie, Embryologie, Physiologie und Stoffwechselkrankheiten. Thieme Verlag, Stuttgart – New York 1992. VIII, 256 Seiten mit 214 farbigen Tafeln, DM 168,- ISBN 3-13-524601-9

Das großzügig gestaltete Buch ist in vier Kapitel eingeteilt, von denen die Anatomie der oberen und unteren Extremität den größten Raum einnimmt. Die von Dr. Frank Netter in seiner unnachahmlichen Darstellungsweise gezeichneten Abbildungen (214 Tafeln in meist mehreren Einzeldarstellungen) sind sicherlich den mei-

sten Lesern bekannt durch die früheren Veröffentlichungen im Rahmen der »Clinical Symposia« von CIBA. Der Text ist jedoch neu gefasst und zeigt eine andere (regionale) Gliederung sowie eine Erweiterung und Aktualisierung. Vor allem in den Abschnitten Embryologie, Physiologie und Stoffwechselerkrankungen haben viele neue Erkenntnisse auch aus Randgebieten (Molekular- und Zellbiologie, Genetik, Biomechanik) Eingang gefunden. In seiner Komposition und seinen zahlreichen und erstklassigen Farbtafeln ist das Buch ein wertvolles Nachschlagewerk für Ärzte vieler Disziplinen.

D. Buck-Gramcko, Hamburg