

Ursula Müller  
Dr.med

Aus der Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie  
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. A. Wentzensen)

## **Quantitative Unterschiede in der Expression von osteologischen Biomarkern im zeitgerechten und verzögerten Frakturheilungsverlauf**

Geboren am 15.06.1983 in Frankenthal  
Staatsexamen am 21.11.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. G. Zimmermann

Osteologische Surrogatparameter werden aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität sowie nichtinvasiver, kostengünstiger und wiederholter Anwendbarkeit als Marker in unterschiedlichen Fragestellungen des Knochenmetabolismus angewendet. Dies betrifft nicht nur die Diagnose von Veränderungen in den systemischen Umbauvorgängen des Skeletts sondern auch die Klärung der Entstehung von pathologischen Veränderungen. Hinsichtlich der Frühdiagnose der verzögerten Frakturheilung zeigt sich eine mögliche Potenz. Bezüglich dieser Fragestellung liegen wenige Arbeiten im tierexperimentellen und humanen Studienbereich vor.

Das Ziel dieser Studie war es, Unterschiede in der Expression von osteologischen Biomarkern bei Patienten mit verzögerter und zeitgerechter Heilung darzulegen. Dies dient der Darstellung der Dysbalance des Knochenmetabolismus bei verzögerter Heilung und gewährt einen Einblick in das komplexe Zusammenspiel der Zellen nach Fraktur. Letztendlich schafft dies eine mögliche Basis für die Frühdiagnose einer pathologischen Frakturheilung, welches die Grundlage für eine rasche Intervention ist und so zur Vermeidung daraus entstehender direkten und indirekten Kosten führen könnte.

Bei den zu analysierenden Markern wurde Wert darauf gelegt, dass der Knochenstoff-wechsel so differenziert wie möglich betrachtet werden kann. Die direkte Aktivität ist nachweisbar durch die osteoblastär sezernierte knochenspezifische alkalische Phosphatase (bALP). Die Knochenformation ist indirekt durch das bei der Kollagenreifung entstehende Produkt PINP darstellbar. Das Isoenzym 5b der Tartrat resistenten sauren Phosphatase (TRAP 5b) repräsentiert direkt die Aktivität der Osteoklasten. Die Resorptionsvorgänge sind indirekt über das Kollagenabbauprodukt  $\beta$ -CTX monitorbar.

Von Januar 2002 bis August 2007 wurden 248 Patienten mit Frakturen der langen Röhrenknochen entsprechend der Einschlusskriterien im Rahmen der klinisch- experimentellen Studie prospektiv über einen Zeitrahmen von mindestens zwölf Monaten klinisch und radiologisch betreut. In diesem Zeitraum erfolgte entsprechend eines etablierten Zeitschemas die Abnahme der Serumproben. Diese wurden analog eines Protokolls verarbeitet, aufbewahrt und

mittels ELISA bzw. ELCIA bestimmt.

Eingeschlossen wurden in der BG Unfallklinik Ludwigshafen operativ versorgte Patienten mit diaphysären Frakturen der langen Röhrenknochen ohne schwere systemische Erkrankungen. Eine verzögerte Frakturheilung wurde mittels klinischer Auffälligkeiten und radiologischer Anzeichen diagnostiziert. Von den 63 Patienten mit verzögerter Frakturheilung konnten 15 Paare anhand fünf Matchingkriterien, bestehend aus Alter, Geschlecht, Lokalisation, Frakturtyp und Osteosynthese gebildet werden.

Es zeigten sich zum Teil signifikante Unterschiede zwischen den Serumkonzentrationen der analysierten Surrogatparameter im Vergleich beider Kollektive.

$\beta$  CTX zeigt in der Gruppe der verzögerten Frakturheilung einen initialen, signifikanten Abfall der absoluten Werte ( $p = 0.0164$ ). Im Verlaufe des Frakturheilungsprozesses liegen die relativen Werte der non union Patienten in den ersten Monaten tendenziell unterhalb der Serumkonzentration der zeitgerecht heilenden Patientengruppe.

BAP zeigt im non union Kollektiv erhöhte absolute Werte sowie eine auch nach dem Studienzeitraum steigende Tendenz beider Werte, jedoch keine signifikanten Unterschiede. Auch in der Analyse von PINP zeigen sich in der Gruppe der verzögerten Frakturheilung höhere Absolutwerte jedoch auch keine signifikanten Differenzen.

Hinsichtlich der TRAP 5b zeigen sich während einer verzögerten Frakturheilung ein initialer, insignifikant verstärkter Abfall sowie in relativen Werten eine signifikante Erniedrigung des Serumlevels im Vergleich zur konsolidierenden Gruppe während der vierten ( $p = 0.0066$ ) und achten Woche ( $p = 0.0043$ ). Die Werte der verzögert heilenden Patienten liegen konstant unterhalb der absoluten und relativen Serumkonzentrationen der zeitgerecht Heilenden.

Zusammenfassend sind die die Knochenresorption repräsentierenden Surrogatparameter bei verzögerter Frakturheilung teils signifikant ansonsten tendenziell vermindert. Die Marker der Knochenformation zeigen insignifikant erhöhte Absolutwerte mit steigender Tendenz. Diese Ergebnisse lassen sich durch tierexperimentelle und humane Untersuchungen in diesem Bereich und in Zytokinanalysen im Knochenheilungsprozess bestätigen.

Insgesamt zeigte sich in unserer Studie durch diese Ergebnisse, dass bereits in der initialen Hämatombildung und Entzündungsphase der Grundstein für eine erfolgreiche oder erfolglose Frakturheilung gelegt wird. Die Möglichkeit dies durch Surrogatmarker Wochen vor klinischen und radiologischen Diagnosemöglichkeiten zu erkennen, ist bedeutsam in der Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren zur Erkennung einer verzögerten Frakturheilung.

Zurzeit sind keine Studien publiziert, die den Frakturheilungsprozess im Verlauf mittels genannter Faktoren an einer vergleichbar großen Kollektivgröße untersucht haben. Die bereits in dieser Stichprobe als signifikant gezeigten Unterschiede bezüglich der Serumkonzentrationen der analysierten Marker sollten an einem weiteren, größeren Studienkollektiv bestärkt werden.

