

**Barbara Höller, geb. Wangler**

**Dr.med.**

Die Rolle der Matrix-Metalloproteinasen im Rahmen der verzögerten Frakturheilung.

Geboren am 12. September 1979 in Ludwigshafen am Rhein.

Examen am 2. Mai 2007 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Gerald Zimmermann

Während der Frakturheilung kommt es in ausgedehntem Maße zur Synthese einer extrazellulären Matrix, welche anschließend enzymatische Umbauvorgänge durchläuft und letztendlich über Mineralisierungsprozesse in neues Knochengewebe umgebaut wird. Dieser Umbauprozess von überwiegend Kollagenmolekülen ist mit sehr großer Wahrscheinlichkeit den Matrixmetalloproteinasen (MMPs) zuzuschreiben. Eine Gruppe von Mitgliedern dieser Proteasen-Familie und ihre jeweiligen Inhibitoren, bezeichnet als „tissue inhibitors of matrixins“ (TIMPs) wurden als ein wesentlicher Faktor für eine adäquate Frakturheilung entdeckt. Eine verspätete oder pathologische Frakturheilung ist möglicherweise auf Unterschieden in der zeitlichen und räumlichen Verteilung der jeweiligen MMPs/TIMPs zurückzuführen. In dieser Studie wurden 30 Patienten mit Frakturen langer Röhrenknochen im Rahmen einer klinisch-experimentellen Studie prospektiv über einen Verlauf von mindestens sechs Monaten nach Frakturereignis zu festgelegten Zeitpunkten sowohl radiologisch als auch klinisch untersucht und Serumproben entnommen. Hieraus wurden mittels derzeit kommerziell erhältlichen Enzym-Immuno-Assays die systemisch gemessenen zeitlichen und quantitativen Verläufe der Serumkonzentrationen von proMMP-1, MMP-2, proMMP-3, MMP-8, MMP-9 und MMP-13 sowie von TIMP -1 und TIMP-2 erfasst und über den gesamten Verlauf der Frakturheilung analysiert. Hierzu erfolgte unter Berücksichtigung von 5 Matching-Kriterien die Aufteilung der ausgewählten Patienten in 2 Patientenkollektive - in eine Gruppe mit Patienten mit regelrechter und eine mit verzögerter Frakturheilung. Anhand dieser Kollektive wurden die Serumproben zum einen über den zeitlichen Verlauf der Frakturheilung und zum anderen im Hinblick auf eventuelle Unterschiede zwischen beiden Gruppen

analysiert.

Im Vergleich beider Patientenkollektive zeigten sich in der Gruppe der Patienten mit verzögerter Frakturheilung signifikant erhöhte Serumkonzentrationen für proMMP-1 in der 2. und 24. posttraumatischen/-operativen Woche. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Auswertung für MMP-8 in der 2., 4. und 8. Woche nach Trauma/postoperativ. Dagegen waren die TIMP-1-Serumkonzentrationen, in etwa zum gleichen Zeitpunkt, eine Woche nach dem Eingriff in der Gruppe der Patienten mit verzögerter Frakturheilung, signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die TIMP-2 und MMP-2-Serumkonzentrationen zeigen ähnlich homogene Kurvenverläufe mit einem jeweils kontinuierlichen Anstieg der Werte beider Gruppen im zeitlichen Verlauf. Auch hier lagen die Werte der Patienten mit verzögerter Frakturheilung unter denen derer, mit zeitgerechter Heilung. Signifikante Unterschiede ergaben sich hieraus nicht. Die MMP-9-Serumkonzentrationen zeigten sich zwar über den zeitlichen Verlauf in der Gruppe der Patienten mit verzögerter Frakturheilung kontinuierlich im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. Signifikante Unterschiede im zeitlichen Verlauf sowie im Vergleich beider Gruppen ergaben sich jedoch für MMP-9 und auch für MMP-3 anhand unserer Auswertungen nicht. Die Serumkonzentrationen von MMP-13 waren mit beiden von uns angewandten Nachweismethoden in allen Proben außerhalb des nachweisbaren Messbereiches.

Wir konnten in unserer Studie den kompletten Verlauf der Serumkonzentrationen der von uns gemessenen MMPs und TIMPs während einer normaler und einer verzögerter Frakturheilung darstellen.

Unsere Ergebnisse lassen darauf schließen, dass möglicherweise charakteristische zeitliche Verläufe systemisch gemessener MMP- und TIMP-Level die lokalen Regulationsmechanismen während des Frakturheilungsprozesses reflektieren. Wie es in unseren Untersuchungen gezeigt werden konnte könnte eine Dysbalance des MMP-/TIMP-Systems im Hinblick auf die proteolytische Funktion während der Frakturheilung in die pathologischen Prozesse involviert sein, die letztendlich zu einer verzögerten oder ausbleibenden Frakturheilung führt.