

Carmen Döbele

Dr. med.

Das Knochenheilungsvermögen der Skaphoidpseudarthrose

Fach/ Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Björn Behr

Skaphoidpseudarthrosen sind eine häufig auftretende Komplikation von Skaphoidfrakturen. Sie haben weitreichende Konsequenzen für die betroffenen Patienten. Die genaueren Ursachen für das Ausbleiben der Knochenheilung auf molekularer Ebene sind bisher noch nicht im Detail untersucht. Die Beobachtungen aus der vorliegenden Studie geben auf mehreren Ebenen Hinweise auf die molekulare Pathogenese von Skaphoidpseudarthrosen.

Skaphoidpseudarthrosen unterscheiden sich in ihrer Gewebeform grundlegend von gesundem Spongiosagewebe aus dem Radius. Im erkrankten Gewebe dominiert fibrocartilaginäres Bindegewebe mit einer hohen Anzahl an Fibroblasten. Dies wird als Stillstand des Heilungsvorgangs während des Umbaus zu Geflechtknochen interpretiert. Skaphoidpseudarthrosen enthalten zudem einen verglichen mit gesundem Knochengewebe hohen Anteil an sauren Glykosaminoglykanen, was als mechanische Unterstützung und mit der Rekrutierung von am Knochenaufbau beteiligten Zellen erklärt wird.

Skaphoidpseudarthrosen scheinen ein osteogenes Restpotenzial zu besitzen. Frühe und späte Osteoblastendifferenzierungsmarker (RUNX2, Osterix, Osteocalcin, Osteopontin) sowie osteogene Stimulatoren wie BMP-2 werden grundlegend exprimiert. Eine fehlende erhöhte Regulation dieser Marker gegenüber der Expression in gesundem Knochengewebe des Radius kann als Folge von Zellalterung, mangelndem Differenzierungspotenzial, nicht ausreichender Anzahl der beteiligten Osteoprogenitorzellen oder mangelnden osteogenen Stimuli interpretiert werden. Die Mineralisierungskapazität durch Expression von ALP zeigt sich sogar erhöht. Es gibt keine Hinweise auf eine Inhibition der osteogenen Stimuli durch Noggin oder Sclerostin. Durch die fehlende Expression von WNT3A gibt es zudem Hinweise darauf, dass der Beitrag des Wnt/ β -Catenin-Signalwegs zur Knochenheilung möglicherweise durch Nichtaktivierung fehlt, beziehungsweise durch die mögliche Abwesenheit von β -Catenin der Knochenabbau sogar gefördert wird. Allerdings gibt es ebenfalls keine Hinweise auf eine Inhibition des Wnt/ β -Catenin-Signalwegs durch DKK-1.

Eine fehlende Vaskularisierung oder Angiogenese wird aufgrund der Beobachtungen ebenfalls als unwahrscheinlich für die Ursache von Skaphoidpseudarthrosen angesehen.

Die Ergebnisse der Arbeit und der Weiterführung der Studie gaben Hinweise darauf, dass eine erhöhte katabolische Aktivität durch erhöhte Expression von Matrixmetalloproteinasen MMP-9 und MMP-13 Ursachen für die ausbleibende Frakturheilung sein könnte. Daneben scheint die vermehrte Osteoklasten-Aktivierung durch RANKL eine bedeutende Rolle zu spielen. Eine gesteigerte Osteoklasten-Aktivität wurde durch die TRAP-Färbung objektiviert. Der natürliche negative Feedback-Mechanismus mit einer Hochregulation von Osteoprotegerin scheint diese Aktivität nicht ausreichend eindämmen zu können.

Über allem steht die signifikant erhöht detektierbare Expression von TGF- β 1, ein Wachstumsfaktor, der sowohl für die Rekrutierung von MSCs und Aktivierung des osteogenen Pfads aber auch von HSCs und damit Aktivierung von Osteoklasten zuständig ist. Dies bescheinigt eine erhaltende zellbiologische Aktivität in Skaphoidpseudarthrosen. Aus den Ergebnissen lässt sich schließen, dass Skaphoidpseudarthrosen neben einer Herabsetzung der osteogenen Aktivität auch ein Übermaß an knochenresorbierender Aktivität zuzuschreiben ist.

Es bleibt schwierig zu entscheiden, ob die beobachteten molekularen Veränderungen bereits in frühen Stadien der Frakturheilung zur Pseudarthrosen-Entwicklung führen oder ob dies sekundäre Ergebnisse einer Umgebung mit ausbleibender Knochenheilung sind. Für weiterführende Forschungsprojekte wäre ein Schwerpunkt bei der Entwicklung von Pseudarthrosen und genauere Untersuchungen der beteiligten Zellen hinsichtlich Identifikation, osteogener Kapazitäten im Verlauf und Zellalterung sowie weiterführende Untersuchungen der knochenresorbierenden Komponente wünschenswert. Die Dynamik dieser Prozesse kann am ehesten in Tierstudien evaluiert werden, um über die Erkenntnisse von statischen humanen Endpunktanalysen wie in der vorliegenden Studie hinauszugelangen.