

Philipp Alexander Apitz
Dr. med.

Evaluation des Einflusses der Inflammationsreaktion und der Angiogenese auf das Outcome der Masquelet-Therapie anhand des Expressionsmusters der proinflammatorischen Zytokine IL-6, IL-8, TNF-alpha und des Angiogenesefaktors VEGF

Fach/Einrichtung: Orthopädie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Arash Moghaddam-Alvandi

Die Entstehung einer Pseudarthrose ist häufig multifaktoriell bedingt. Risikofaktoren für die Entstehung sind starke Weichteilschäden, große Defektstrecken, eine instabile Osteosynthese, Infektionen, Rauchen, Diabetes mellitus, die Einnahme nicht-steroidaler Antiphlogistika, ein hohes Alter und Übergewicht. Als „Goldstandard“ der Pseudarthrosentherapie gilt die autologe Spongiosatransplantation. Bei Infekt- und Defektpseudarthrosen hat sich die, aus zwei Operationen bestehende, Masquelet-Therapie bewährt. Dabei wird durch Implantation eines PMMA-Knochenzementspacers eine biologische Membran induziert. Diese beherbergt zahlreiche Wachstumsfaktoren und verbessert die lokale Durchblutungssituation. Nach Entfernung des Spacers während der zweiten Operation wird Spongiosa mit zusätzlichen Wachstumsfaktoren (BMP-7 / BMP-2) transplantiert. Trotz guter Heilungsraten bleiben einige Pseudarthrosen therapieresistent. Die aktuelle Studienlage legt die Vermutung nahe, dass die initiale Inflammationsreaktion Einfluss auf die folgende Knochenregeneration hat. Eine abnorme oder chronische Inflammation kann Grund für eine fehlgeschlagene Frakturheilung sein. Wichtige Zytokine der Inflammationsphase sind IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ und TNF- α sowie der Angiogenesefaktor VEGF. Ziel dieser Arbeit ist es, die Auswirkungen der Inflammation auf die anschließende Knochenregeneration zu untersuchen. Dazu werden die Konzentrationen der Serumzytokine IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α und VEGF im Verlauf bei Patienten nach erfolgreicher und fehlgeschlagener Masquelet-Therapie verglichen. Die Hypothese besagt, dass sich Responder und Non-Responder der Masquelet-Therapie im Expressionsmuster der genannten Zytokine unterscheiden.

Um eine Matched-Pair Analyse durchzuführen, wurden 10 Responder (Pseudarthrose ist verheilt) und 10 Non-Responder (Pseudarthrose ist nicht verheilt) aus dem Patientenkollektiv ausgewählt, sodass sie sich in den Eigenschaften Geschlecht, Alter und BMI ähneln. Die Zytokinkonzentrationen im Patientenserum wurden zu folgenden Zeitpunkten gemessen: Vor Operation 1, 2 Tage nach Operation 1, 1, 2 und 4 Wochen nach Operation 1, vor Operation 2, 2 Tage nach Operation 2, 1, 2, 4, 6 und 12 Wochen nach Operation 2.

Die IL-6-Messung zeigte deutliche Konzentrationspeaks 2 Tage nach beiden Operationen. Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern waren beim ersten Konzentrationspeak zu beobachten. Non-Responder hatten mit 33,1786 pg/ml eine höhere Konzentration als Responder mit

21,1771 pg/ml. Non-Responder zeigten nach beiden Operationen frühere IL-8-Konzentrationspeaks als Responder. Nach Schritt 1 erreichten Non- Responder ihren Peak von 46,8850 pg/ml nach 2 Wochen und Responder nach 4 Wochen (43,4700 pg/ml). Nach Schritt 2 erreichten sie ihren Peak von 32,9970 pg/ml bereits nach einer Woche und Responder nach 2 Wochen (32,9700 pg/ml). Noch nach 3 Monaten zeigten Non-Responder erhöhte IL-8-Konzentrationen. Die TNF- α -Messung zeigte höhere Konzentrationen der Responder zu jedem gemessenen Zeitpunkt. 2 Tage nach Schritt 1 (2d, Responder: 12,3444 pg/ml; Non-Responder: 8,1640 pg/ml; $p=0,035$) und eine Woche nach Schritt 2 (1W, Responder: 13,9030 pg/ml; Non-Responder: 9,0233 pg/ml; $p=0,008$) waren diese Werte signifikant. Responder zeigten zu jedem Zeitpunkt höhere VEGF- Konzentrationen als Non-Responder. Signifikant waren die Unterschiede vor Therapiebeginn (Responder: 152,0978 pg/ml; Non-Responder: 88,6638 pg/ml; $p=0,021$), 2 Tage nach Schritt 1 (Responder: 171,9789 pg/ml; Non-Responder: 95,2450 pg/ml; $p=0,004$) und 3 Monate nach Schritt 2 (Responder: 156,8056 pg/ml; Non-Responder: 94,3338 pg/ml; $p=0,008$).

Das Ziel dieser Studie war die Analyse des Expressionsmusters der oben genannten Zytokine bei Respondern und Non-Respondern der Masquelet-Therapie, um den Einfluss der Inflammation auf die Knochenregeneration zu beurteilen. Beide Studiengruppen zeigen verschiedene Expressionsmuster der Zytokine wodurch der Einfluss der Inflammationsreaktion auf das Outcome der Pseudarthrosentherapie bestätigt wird. Die hohe IL-6-Konzentration der Non-Responder nach Schritt I kann als überschießende Reaktion interpretiert werden. Diese könnte sich negativ auf die Knochenregeneration auswirken. Eine frühe IL-8-Ausschüttung mit hohem Peak sowie erhöhte Werte im postoperativen Verlauf wurden bei der Non-Responder Gruppe beobachtet. Dieses Expressionsmuster deutet auf eine Chronifizierung hin und scheint für eine erfolgreiche Knochenregeneration ungeeignet zu sein. Vor allem TNF- α und VEGF muss in ausreichender Konzentration vorhanden sein, um die Knochenregeneration zu gewährleisten. Aufgrund der signifikanten Unterschiede der VEGF-Konzentration beider Gruppen vor und 3 Monate nach Therapie scheint VEGF als Marker für das Outcome der Pseudarthrosentherapie besonders geeignet zu sein. Durch diese Studie wurden wichtige Erkenntnisse über die Inflammation gewonnen, die einen Ansatzpunkt für weitere Forschung bieten und in Zukunft auf neue Behandlungsmöglichkeiten therapieresistenter Pseudarthrosen hinauslaufen können.