

Nina Stüttgen

Dr. med.

Identification of plasma proteins as novel biomarkers for incisional hernia formation in colorectal patients after midline incision

Fach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus Diener

Mit einer Inzidenz von bis zu 54% gehören Narbenhernien zu den häufigsten Langzeit-Komplikationen der Abdominalchirurgie. Bekannte Risikofaktoren sind beispielsweise Übergewicht oder Immunsuppression sowie bestimmte chirurgische Techniken. Erste Score-Systeme für die Berechnung des individuellen Hernien-Risikos wurden bereits in Studien validiert, schlossen bislang jedoch nur wenige bekannte Risikofaktoren mit ein. Darüber hinaus untersuchten diverse Studien das Faszienewebe von bereits diagnostizierten Hernien-Patienten und berichteten über einen erniedrigten Collagen-I/III-Quotienten sowie veränderte Regulation weiterer Proteine. Dennoch ist bis heute kein prädiktiver Biomarker für die Entwicklung von Narbenhernien verfügbar, zumal lediglich eine der vorliegenden Studien bereits präoperativ gewonnenes Gewebe oder Blut untersuchte.

Das kurzfristige Ziel von TransHernia war die Identifikation von Plasma-Biomarkern in präoperativ entnommenem Blut, welche mit der Entwicklung von Narbenhernien in Verbindung stehen. Nach Validierung geeigneter Marker-Kandidaten in größeren Studienkohorten könnten diese langfristig bei der Erstellung eines multifaktoriellen Risikofaktorenmodells implementiert werden. Durch präzisere Einschätzung des patientenindividuellen Risikos würde dann eine zielgerichtete Primärprävention der Komplikation Narbenhernie möglich. Hier stellte sich der prophylaktische Einsatz von Netzen zur Verstärkung der Bauchwand bereits während der Indexoperation in bisherigen Studien als effiziente Präventionsmethode heraus.

Nach Prüfung von Ein- und Ausschlusskriterien von 265 Kolonkarzinom-Patienten der ColoCare-Kohorte konnten 72 Patienten in die TransHernia-Substudie eingeschlossen werden.

Es wurden 21 Fälle von Narbenhernien und 51 Kontrollpatienten identifiziert. Nach Validierung von ColoCare-Fragebögen zur Hernienentwicklung mittels Telefoninterviews fiel auf, dass die Beantwortung der Fragebögen eine Sensitivität von lediglich 47,6% bot, jedoch eine hohe Spezifität von 90,2%. Folglich war etwa die Hälfte der Patienten mit Narbenhernie sich einer solchen nicht bewusst.

Im ersten Teil unserer Studie wurden die präoperativ gewonnenen Plasmaproben der 21 Hernien- und 51 Kontrollpatienten mittels Proteom-Screen untersucht. Von 3290 getesteten Proteinen zeigten 25 (0,8%) statistisch signifikante Veränderungen in der Expression zwischen beiden Gruppen mit  $p < 0,05$  bei einer Effektgröße ( $\log_2$  ratio) von  $< -1$  oder  $> 1$ .

13 Proteine waren im Plasma der Herniengruppe verstärkt exprimiert und 12 erniedrigt. Bei den signifikant unterschiedlich regulierten Proteinen konnten unter anderem solche mit belegtem Einfluss auf die Integrität von Bindegeweben nachgewiesen werden, z.B. Epithelial Cell Adhesion Molecule, Fibronectin, P-Cadherin und Filamin A. Einige der identifizierten Biomarker-Kandidaten sind zudem beteiligt an Wundheilung und immunoregulatorischen Funktionen, beispielsweise Interleukin 12A, Chemokine (C-C) Motif Ligand 21 oder Defensin Alpha 1.

Zusätzlich wurde eine Gene Set Enrichment Analyse durchgeführt, um weitere Proteine zu identifizieren, welche in der individuellen Analyse keine Signifikanz erreicht hatten. 108 von 1121 untersuchten Signalwegen zeigten hier Veränderungen in der Herniengruppe. Darunter fanden sich auch solche Signalwege, welche die Regulation des Zytoskeletts, die Extrazellulärmatrix-Rezeptor-Interaktion oder die Immunregulation über Cytokin- und Chemokin-Aktivität betreffen.

Im zweiten Teil der Studie wurde das vorliegende Faszienewebe aus der Primäroperation von 8 Hernien- und 27 Kontrollpatienten immunhistochemisch untersucht. Dazu wurden 10 Proteine ausgewählt, die zum Einen aus vielversprechenden Marker-Kandidaten aus dem Proteom-Screen bestanden, zum Anderen aus solchen, über die bereits aus früheren Studien ein Unterschied in der Expression im Faszienewebe von Hernienpatienten bekannt war, wie zum Beispiel die Kollagene I und III. Von diesen 10 Proteinen waren 9 in den Faszien immunhistochemisch detektierbar, es zeigten sich jedoch qualitativ keine Unterschiede. Eine quantitative Untersuchung mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay ist derzeit noch ausstehend und nicht Bestandteil dieser Arbeit.

Unsere Pilotstudie ist als Basis für weitere Untersuchungen zur molekularen Pathogenese von Narbenhernien anzusehen. Potenzielle prädiktive Biomarker konnten bereits identifiziert und eine Auswahl davon in Faszien gewebe nachgewiesen werden. Zukünftige Studien sollten größere Patientenkohorten umfassen und den Nachweis entstehender Hernien umfassender, unter anderem auch durch Bildgebung, gestalten. Zudem wäre eine prospektive Erhebung der klinischen Daten ideal. Nach Validierung von identifizierten Plasmaproteinen kann unter deren Einbeziehung dann ein multifaktorielles Risikofaktorenmodell konstruiert werden, welches die präzise präoperative Risikoabschätzung für eine Narbenhernie und damit gezielte Prävention in Form von Netzimplantation ermöglicht.