

Johannes Bernd Manggold

Dr. med.

Einsatz von Bone Morphogenetic Protein-2 zur verbesserten Heilung bei Hüftkopfnekrose an einem neuen Modell der Hüftkopfnekrose

Geboren am: 10.04.1975 in Buchen (Odenwald)

Reifeprüfung am: 13.06.1994 in Buchen (Odenwald)

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/96 bis WS 2002/2003

Physikum am: 8.09.1997 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Mannheim und Montpellier

Praktisches Jahr in Mannheim und Padua

Staatsexamen am 18.11.2003 an der Universität Heidelberg Klinikum Mannheim

Promotionsfach: Orthopädie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Lukoschek

Die Möglichkeit, die ideopathische Hüftkopfnekrose durch den Einsatz bildgebender Verfahren in ihren Anfangsstadien zu diagnostizieren, eröffnet neue Möglichkeiten in der Therapie. Der Einsatz von Wachstumsfaktoren, wie Bone Morphogenetic Protein-2, welche osteoinduktive Wirkungen besitzen, stellt hier eine Möglichkeit zur Optimierung der Therapie für die Anfangsstadien der Hüftkopfnekrose dar.

Da es bislang kein geeignetes Tiermodell zur Hüftkopfnekrose gibt, war es das Ziel dieser Studie, ein Tiermodell für die Anfangsstadien der Hüftkopfnekrose zu entwickeln (Versuchsteil 1) und an diesem die Wirksamkeit eines mit BMP-2 beschichteten bioabbaubaren Trägers zur verbesserten Heilung des Defektes zu testen und Nebenwirkungen auszuschließen (Versuchsteil 2).

Versuchsteil 1: 10 Schafen wurde unter radiographischer Kontrolle 8 ml hochreines Ethanol in das Zentrum des Hüftkopfes injiziert. Nach 3, 6 und 12 Wochen wurden jeweils 3 Tiere getötet und der Nekrosegrad mikroradiographisch und histologisch bestimmt.

Dabei konnte reproduzierbar bei allen Tieren über einen Zeitraum von 12 Wochen eine partielle Nekrose des Femurkopfes mit maximaler Ausprägung nach 6 Wochen induziert werden, wobei der Gelenkknorpel und die Makrostrukturen intakt blieben. Histologisch zeigten sich Veränderungen, die mit denen in der Literatur für die Anfangsstadien der Hüftkopfnekrose beschriebenen weitgehend übereinstimmen. Ein fortschreitendes Krankheitsbild hin zur Hüftkopfarthrose, wie es von dem humanen Krankheitsbild bekannt ist, wurde nicht induziert.

Das vorliegende Modell zeichnet sich durch seine Effizienz, Dauer des induzierten Effektes, Ähnlichkeit mit dem beschriebenen Krankheitsbild beim Menschen und seiner guten Standardisierbarkeit gegenüber bisherigen Modellen aus und sollte daher zur Testung von Wachstumsfaktoren im Bereich einer Osteonekrose geeignet sein.

Versuchsteil 2: Bei 18 Tieren wurde, wie in Versuchsteil 1 beschrieben, eine partielle Nekrose induziert und nach 4 Wochen in einer der Markraumdekompression vergleichbaren Operation bei 9 Tieren ein mit BMP-2 beschichteter abbaubarer Träger aus Polyaktidfasern in die Nekrosezone implantiert. 9 Kontrolltieren wurde ein unbeschichteter Träger eingesetzt. Nach 3, 6 und 12 Wochen wurden jeweils 3 Tiere aus jeder Gruppe getötet und die Femora mikroradiographisch, mittels DEXA (Knochenmineralisationsdichte), histomorphometrisch (Knochenfläche und Trabekeldicke, Punktwertsystem) und immunhistologisch aufgearbeitet und begutachtet.

Dabei zeigte sich histologisch bei allen Tieren ein appositionelles Knochenwachstum entlang der nekrotischen Trabekel und in der BMP-Gruppe nach 3 Wochen zusätzlich eine De Novo Osteogenese im Bohrkanal. Mittels Immunhistochemie konnten die Wachstumsfaktoren BMP-2, BMP-4, BMP-7, TGF- β in der Regenerationszone nachgewiesen werden.

Die Knochenmineralisationsdichte ($p=0,04$), die maximale Trabekeldicke ($p=0,03$) sowie der histologische Punktwert ($p < 0,001$) waren gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Die minimale Trabekeldicke und die Knochenflächenmessung waren nicht signifikant erhöht

($p > 0,05$). Unerwünschte Effekte oder immunologische Abwehrreaktionen gegen den Träger oder das Protein wurden nicht festgestellt.

Die Kombination der bekannten Technik der Markraumdekompression mit dem Einsatz eines mit BMP-2 beschichteten abbaubaren Trägers aus Polylaktidfasern könnte den Heilungsprozeß bei der ideopathischen Hüftkopfnekrose des Menschen beschleunigen und unterstützen. Weiterführende Studien sind nun erforderlich, um die Methodik weiterzuentwickeln und die Ergebnisse zu bestätigen.