

Marie Karolina Reumann, geb. Küßwetter

Dr. med.

## **Unterschiede von Zytokinexpressionsmustern im Heilungsverlauf von Patienten mit zeitgerechter und verzögerter Frakturheilung**

Geboren am 27. Januar 1978 in Neuendettelsau

Staatsexamen am 9. November 2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. A. Wentzensen

Wachstumsfaktoren sind bekanntermaßen wichtige biochemische Steuerelemente, die im Verlauf einer Frakturheilung sowohl lokale als auch systemische Regulationsfunktionen übernehmen. Die physiologisch- systemischen Aufgaben sowie ihr Zusammenspiel untereinander sind bis heute noch nicht geklärt. Ihre Mitwirkung bei der Entstehung einer verzögerten Frakturheilung oder Pseudarthrose steht im Rahmen molekularbiologischer Untersuchungen besonders im Vordergrund. In tierexperimentellen Studien ist dieser Zusammenhang zum Teil gut untersucht. Beim Menschen liegen allerdings nur wenige Arbeiten vor.

Ziel der vorliegenden Studie war es, bestimmte Wachstumsfaktoren, die in den entscheidenden Phasen der Frakturheilung eine wichtige Rolle spielen, bei Patienten mit zeitgerechter und verzögerter Heilung auf mögliche Unterschiede systemisch zu untersuchen. Bei den analysierten Wachstumsfaktoren handelte es sich um *Transforming Growth Factor beta* (TGF -  $\beta$ ), *Vasendothelial Growth Factor* (VEGF), *Platelet derived Growth Factor* (PDGF), *Matrix Metalloproteinase 9* (MMP - 9), *basic Fibroblast Growth Factor* (FGF - b) sowie *Insulin - like Growth Factor - I* (IGF- I).

Zur Analyse möglicher Unterschiede der Ausprägung dieser Faktoren wurden 136 Patienten mit Frakturen langer Röhrenknochen im Rahmen einer klinisch- experimentellen Studie prospektiv über einen Verlauf von mindestens sechs Monaten zu festgelegten Zeitpunkten sowohl radiologisch als auch klinisch untersucht und gleichzeitig systemisch die Werte oben genannter Wachstumsfaktoren im ELISA aus Serumblutentnahmen bestimmt.

Um ein möglichst homogenes Patientenkollektiv zu erhalten, wurden enge Einschlusskriterien gewählt: es wurden nur Patienten mit höchstens zwei Schaftfrakturen, im Alter zwischen 18 und 75 Jahren und ohne schwere systemische Erkrankungen in die Studien eingeschlossen.

Den Patienten, die eine verzögerte Frakturheilung aufwiesen, wurden Patienten, die zeitgerecht geheilt waren, nach fünf Matching- Kriterien gegenübergestellt und miteinander verglichen. Als Matching- Kriterien wurden angenommen: Alter (+/- 5 Jahre), Geschlecht, Frakturlokalisierung (Humerus, Radius, Ulna, Femur und Tibia), Frakturtyp (nach der AO- Klassifikation unterteilt in A, B und C Verletzungen) sowie Art der osteosynthetischen Versorgung (Nagel, Platte, Fixateur externe).

Eine verzögerte Frakturheilung wurde bei einer radiologisch fehlenden knöchernen Konsolidierung vier Monate nach Frakturereignis sowie gleichzeitig bestehenden klinischen Beschwerden des betroffenen Patienten angenommen.

Im Zeitraum von Januar 2002 bis Januar 2004 konnten aus einem Gesamtkollektiv von 136 Patienten zehn Patienten mit verzögerter Frakturheilung zehn Patienten mit einer zeitgerechten Heilung den oben genannten Matching- Kriterien entsprechend gegenübergestellt werden.

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs der ausgewerteten Konzentrationen der Wachstumsfaktoren zeigten sich im Vergleich beider Gruppen zum Teil signifikante Unterschiede: TGF -  $\beta$  lag in der vierten Woche nach Trauma im Kollektiv der zeitgerecht geheilten Patienten signifikant über den Werten der verzögert Geheilten ( $p_{\text{absolut}} = 0,002$ ,  $p_{\text{relativ}} = 0,004$ ). Ähnliche Ergebnisse zeigten auch die Auswertungen der anderen Faktoren: für PDGF konnten fast über den gesamten Heilungsverlauf signifikante Unterschiede in den Zytokinexpressionen in den Auswertungen der Relativdaten im Vergleich beider Gruppen nachgewiesen werden. FGF- b zeigte in der zweiten postoperativen Woche signifikante Unterschiede mit einem steilen Anstieg der Werte der zeitgerecht Heilenden. In der Pseudarthrosen- Gruppe blieb dieser Anstieg jedoch aus ( $p_{\text{absolut}} = 0,037$ ,  $p_{\text{relativ}} = 0,014$ ).

Insgesamt ließen sich deutlich höhere Serumkonzentrationen aller untersuchten Wachstumsfaktoren im zeitlichen Verlauf der zeitgerecht geheilten Patientengruppe nachweisen. Die Werte der verzögert geheilten Patientengruppe lagen in den meisten Fällen deutlich unter denen der Kontrollgruppe.

In Tierversuchen, die ähnliche Zytokinanalysen im Knochenheilungsprozess untersuchen, lassen sich vergleichbare Ergebnisse nachweisen.

Es liegt bis heute keine vergleichbare Studie vor, die beim Menschen über den gesamten Knochenheilungsverlauf hinweg die systemische Bestimmung von bestimmten Wachstumsfaktoren untersucht und diese mit denen verzögert Heilender vergleicht.

Bereits bei einem Kollektiv von 20 miteinander verglichenen Patienten zeigen sich in unserer Studie signifikante Unterschiede bezüglich der Serumkonzentration der untersuchten Wachstumsfaktoren.

Insgesamt wird durch die Ergebnisse unserer Studie deutlich, dass die Entstehung einer Pseudarthrose schon in den ersten Tagen nach Frakturereignis begründet wird, auch wenn die klinische Diagnose erst Monate nach dem Trauma gestellt werden kann.

Ließen sich diese Ergebnisse in einem geplanten größeren Patientenkollektiv bestätigen, so könnten möglicherweise bestimmte Wachstumsfaktoren als frühe Marker einer verzögerten Knochenbruchheilung dienen und tieferen Einblick in das komplexe bis heute noch unerklärte Netz des Zusammenspiels einzelne Faktoren gewähren.