

Annette Melanie Vollrath

Dr. med.

## **Oligoklonale T-Zellproliferation und Interferon- $\gamma$ Freisetzung bei der Aseptischen Osteolyse nach Hüftgelenkersatz mittels Totalendoprothese**

Geboren am 20.09.1971 in München

Staatsexamen am 22.04.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktormutter: Prof. Dr. med. Cornelia M. Weyand

Diese Studie untersucht die Mechanismen der aseptischen Osteolyse, einer klinisch relevanten Komplikation nach endoprothetischem Ersatz des Hüftgelenks.

Die Totalendoprothese des Hüftgelenks ist eine der häufigsten orthopaedischen Interventionen, deren Inzidenz mit dem Altern der Bevölkerung in den westlichen Gesellschaften voraussichtlich noch steigen wird. Die aseptische Osteolyse des Knochens um die Gelenkendoprothese stellt sich heute als eine der wichtigsten postoperativen Komplikationen dar und geht mit signifikanter Morbidität, Mortalität und Gesundheitskosten einher.

Nach bisherigem Verständnis der Pathophysiologie der aseptischen Osteolyse führt die Entstehung von Implantatpartikeln in der Grenzschicht zwischen Knochen und Zement oder Prothese zur Aktivierung von Makrophagen. Diese produzieren dann Enzyme und Zytokine, die letztlich zum aktiven Knochenabbau und damit zur Implantatlockerung führen. Dieses pathophysiologische Konzept steht im Kontrast zur wiederholten klinischen Beobachtung, daß manche Patienten eine massive Osteolyse entwickeln, obwohl nur wenige

Implantatpartikel in ihrer periprothetischen Membran nachweisbar waren, andere wiederum trotz massiver Partikelgeneration keine Osteolyse entwickeln.

Diese Studie basiert auf der Hypothese, daß ein weiterer Faktor die individuelle inflammatorische Reaktion des Patienten, und damit den Prozeß der Osteolyse, reguliert. Solche Modulatoren wurden bereits für andere inflammatorische Erkrankungen wie die rheumatoide Arthritis beschrieben.

Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen die Bedeutung von T-Lymphozyten als Immunmodulator im Prozess der aseptischen Osteolyse. Dabei konnte eine klonale Proliferation von T-Zellen sowie die lymphozytären Zytokine IL-2, IL-4 und INF- $\gamma$  in der periprothetischen Membran nachgewiesen werden. Die INF- $\gamma$  Freisetzung korrelierte deutlich mit dem Vorhandensein von periprothetischer Osteolyse. Für kein anderes in der Semiquantifizierung nachgewiesenen Zytokine zeigte sich eine derartige Korrelation mit der klinischen Diagnose der Osteolyse. Dies beinhaltete die Zytokine IL-1, IL-6 und TGF- $\beta$ 1, welche von vielen Zellen, unter anderem von Macrophagen freigesetzt werden.

Wir folgern, daß INF- $\gamma$ -produzierende T-Zellen im Prozeß der aseptischen Osteolyse eine zentrale Rolle spielen. Dieses Ergebnis korreliert gut mit neuen Studien, die die Rolle von T-Lymphozyten im Prozeß des Knochenumbaus im Allgemeinen aufzeigen. Weitere Studien sind nötig, um zu verstehen, durch welchen Stimulus die T-Lymphozyten in der periprothetischen Membran aktiviert werden. Darüber hinaus gilt es zu verstehen, welche Zellen ihrerseits von den T-Lymphozyten aktiviert werden und wie dies zum tatsächlichen Knochenabbau führt.