

Johannes Maximilian Wagner
Dr. med

Untersuchung zur Optimierung der Frakturheilung bei Typ 2 diabetogener Stoffwechsellage

Fach/Einrichtung: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med Marcus Lehnhardt

Die Frakturheilung ist ein sehr komplex regulierter physiologischer Prozess, welcher durch zahlreiche Faktoren beeinflusst wird. Chronische Erkrankungen wie zum Beispiel der Diabetes mellitus haben bereits einen negativen Einfluss auf die Frakturheilung gezeigt. Bisher wurde nur der Diabetes Typ 1 näher auf seine Auswirkungen und Ursachen der geminderten Knochenheilung untersucht. Daher ist es Ziel dieser Studie, den deutlich häufiger vorkommenden Diabetes mellitus Typ 2 auf seine Effekte auf die Knochenheilung zu untersuchen. Die Vermutung wurde aufgestellt, dass die Proliferation der Osteoprogenitorzellen die Angiogenese und die Osteogenese durch den Diabetes vermindert ist.

Für diese Studie wurden *db/db*-Mäuse mit einem homozygoten Leptinrezeptordefekt verwendet, welche nach 12 Wochen auf Grund eines starken Übergewichts einen manifesten Diabetes mellitus Typ 2 entwickeln. Als Kontrollgruppe wurden Wildtyp-Mäuse desselben Stammes (C57BL6) verwendet.

Bei den Tieren wurde im Alter von 12 Wochen mit einem Stiftbohrer auf Höhe der proximalen Diaphyse der rechten Tibia ein unikortikaler 1 mm großer Defekt gesetzt. Die Zeitpunkte für die Tötung und Analyse der Defektstelle wurde nach 3, 5 und 7 Tagen postoperativ gewählt.

Die Analyse erfolgte histologisch mittels einer Anilinblaufärbung, die bei allen Tieren erfolgte. Im Anschluss wurde eine Genexpressionsanalyse bei allen Tieren für die folgenden Proteine durchgeführt: Osteocalcin, PCNA und Runx-2. Eine immunhistochemische Färbung mit Antikörpern für VEGF-A, PECAM-1, Runx-2 und PCNA erfolgte für Tiere postoperativ Tag 3 und mit einem Antikörper für Osteocalcin für Tiere postoperativ Tag 7.

Die Ergebnisse der Histologie ergaben eine deutliche Beeinträchtigung der Osteogenese und Angiogenese, sowie der Zellproliferation bei den Typ-2 diabetischen Tieren. Dies konnte in der Genexpressionsanalyse und in der Immunhistochemie verifiziert werden. Hierbei zeigten sich tendenziell die größten Beeinträchtigungen in der Proliferation und

Differenzierung von Osteoprogenitorzellen und in der Angiogenese besonders während der frühen Frakturheilung.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Frakturheilung im Diabetes Typ 2 beeinträchtigt ist. Dabei konnte ein Zusammenhang der verminderten Osteogenese mit der Beeinträchtigung der Angiogenese festgestellt werden. Dabei waren wichtige Faktoren wie z.B. *VEGF-A* vermindert. In nachfolgenden Studien wäre es nun interessant, inwiefern sich die beeinträchtigte Frakturheilung verbessern ließe.