Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Auswirkungen der Blutsperre-Anwendung während primärer Knie-Totalendoprothesenimplantation auf das Ubiquitin-Proteasomen-System

Autor: Stephan Hermanns
Institut / Klinik: Orthopädisch-Unfallchirurgisches Zentrum
Doktorvater: Prof. Dr. U. Obertacke

Da aktuelle Daten eine reduzierte postoperative Quadrizepsmuskelkraft nach Verwendung einer Blutsperre im Rahmen einer Knie-TEP-Implantation suggerieren, und das klinisch-funktionelle Outcome nach Knie-TEP unmittelbar mit der Masse und Kraft der kniegelenksübergreifenden Muskulatur zusammenhängt, stellte sich die Frage nach den molekularen Effekten der häufig angewandten intraoperativen Blutsperre / Ischämie auf den Proteinstoffwechsel der Skelettmuskulatur, die zum Zeitpunkt der Studienplanung unbekannt waren. Das Ubiquitin-Proteasomen-System (UPS) repräsentiert eine der Hauptstoffwechselwege zur Muskelproteindegradation. Die Hypothese der vorliegenden Studie beinhaltet, dass die Blutsperre im Rahmen der Knie-TEP-Implantation zu Veränderungen im UPS der Skelettmuskelzellen führt, vereinbar mit einer vermehrten Proteindegradation und dadurch folgender Muskelatrophie. Hierfür wurden die Auswirkungen der Blutsperre auf die Konzentration von freiem und konjugiertem Ubiquitin (Ub), die Ubiquitinierungsrate und die Proteasomen-abhängigen und -unabhängigen Peptidaseaktivitäten in Zellen des Musculus vastus medialis analysiert. 30 elektive Knie-TEP Patienten wurden in eine randomisierte, kontrollierte und monozentrische Studie eingeschlossen und mit schriftlicher Einwilligung randomisiert der Gruppe A (OP mit Blutsperre, n = 15) oder der Gruppe B (OP ohne Blutsperre, n = 15) zugeteilt. Muskelbiopsien (5x5x5 mm) wurden aus dem Musculus vastus medialis unmittelbar nach Anlage des chirurgischen Zugangs und exakt 60 min nach Entnahme der ersten Muskelprobe gewonnen und sofort mittels Flüssigstickstoff konserviert. Es erfolgte die Bestimmung der cytosolischen Konzentrationen von freiem und konjugiertem Ub mittels Western-Blot-Analysen. Unter Verwendung einer Enzymkinetik wurde die Ubiquitinierungsrate (Ubiquitin-Protein konjugierende Aktivität) ermittelt. Die Quantifizierung der Proteasomen-abhängigen und -unabhängigen Peptidaseaktivitäten erfolgte mittels Peptidase-Assay. Die Konzentrationen von freiem und konjugiertem Ub sowie die Ubiquitinierungsraten wurden durch die Blutsperre nicht beeinflusst. Dieses Ergebnis stützt die in der Literatur beschriebene These, dass eine strenge Regulation der intrazellulären Ub-Konzentrationen essentiell für den Zellstoffwechsel ist. Die Blutsperre induziert eine signifikante Steigerung der Proteasomen-abhängigen und -unabhängigen Peptidaseaktivitäten, mit möglicher konsekutiver Muskelprotein-degradation und postoperativer Muskelatrophie.