

Zusammenfassung

Anja Chantal Solte
Dr.med.

Evaluation der Chemokinexpression als innovativer Biomarker für die Knochenheilung in der angewandten Pseudarthrosentherapie

Fach/ Einrichtung: Orthopädie/ Universitätsklinikum Heidelberg
Doktorvater: Prof. Dr. med. Gerhard Schmidmaier

Die Konsolidierung einer Fraktur ist ein komplexer Prozess abhängig von multiplen intrinsischen und extrinsischen Faktoren. Neben optimaler Behandlung ist auch die frühzeitige Abschätzung der Heilungschancen elementar für die Behandlung und das Outcome. Peritherapeutische prognostische Indikatoren bieten die Möglichkeit zur unmittelbaren Optimierung der Behandlung. Die Ergebnisse dieser Studie indizieren das Potential von IFN- γ als klinischen Biomarker, basierend auf der physiologischen Phase der Inflammationsreaktion im Rahmen der Frakturheilung.

Fragestellung Diese Dissertation analysiert die Rolle ausgewählter Chemokine im Rahmen der Inflammationsphase und evaluiert deren Einfluss auf die ausbleibende Knochenheilung. Hiermit wird das Verständnis der komplexen Knochenbiologie und der Einfluss von Zytokinen grundlegend verbessert. Analysiert werden die Chemokine CCL-2, CCL-3, CCL-4, CCL-11, CXCL-10 sowie ergänzend INF- γ aufgrund des engen Zusammenspieles mit CXCL-10.

Ergebnisse In der Serumanalyse zeigten die Werte von CCL-2 in der Non-Responder-Gruppe größere Schwankungen, wohingegen die Serumlevel in der Responder-Gruppe deutlich stetiger verliefen. Dies bestätigt die bereits in der Literaturrecherche von Bachelerie et al. und Edderkaoui et al. beschriebenen Erkenntnisse, dass für eine erfolgreiche Frakturheilung CCL-2 innerhalb eines physiologischen Bereiches exprimiert werden sollte.

Über den Zeitraum der Studie wiesen die Expressionen von CCL-3 und CCL-4 große Ähnlichkeit miteinander auf. Dies lässt auf den Synergismus der zwei Chemokine, wie bereits von Guan et al. dargelegt, schließen. Zudem lagen sowohl bei CCL-3 als auch bei CCL-4 die Werte der Non-Responder-Gruppe vorwiegend, bzw. zeitweise sogar signifikant oberhalb der Werte der Responder-Gruppe. Analog zu diesen Ergebnissen verläuft die von Abe et al. formulierte These, dass eine Überexpression von CCL-3 und CCL-4 die Knochendegeneration fördert. Dies erhärtet die Vermutung, dass zu hohe Serumlevel von CCL-3 und CCL-4 den Knochenaufbau, bzw. die Knochenheilung negativ beeinflussen.

Bis zum Zeitpunkt 2 Wochen postoperativ Step II der Masquelet-Therapie verliefen die Expressionen der Responder-Gruppe nahezu identisch mit denen der Non-Responder-Gruppe. Anschließend zeigte sich ein signifikanter Peak in der CCL-11-Werten der Responder-Gruppe. In den Wochen postoperativ Step II erreichte zudem die Responder-Gruppe tendenziell höhere Werte als die Non-Responder-Gruppe. Durch zum einen die sehr ähnlich verlaufende Expression der Responder und Non-Responder und zum anderen die kontroversen wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Rolle von CCL-11 im Knochenstoffwechsel - vgl. Hofmann et al. und Kindstedt et al. -, lässt sich keine eindeutige Aussage über den Einfluss von CCL-11 auf die Konsolidierung von Pseudarthrosen während der Masquelet-Therapie ableiten. Übereinstimmend mit diesen wissenschaftlichen Hypothesen zeigte sich die Expression von CXCL-10 in der Non-Responder-Gruppe überwiegend oberhalb derer in der Responder-Gruppe, da wohl durch CXCL-10-Überexpression die stimulierte Knochenresorption dominiert. Interessanterweise zeigte sich in der Responder-Gruppe nach sowohl Step I als auch Step II ein deutlicher Abfall der CXCL-10-Expression, nach Step I sogar mit signifikant unterschiedlichem anschließendem Anstieg der Werte zwischen Respondern und Non-Respondern.

Die Expressionsanalyse von IFN- γ ergab über den Studienzeitraum signifikant höhere Werte der Non-Responder als der Responder.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der Literaturrecherche scheint IFN- γ ein pathologisches Verhältnis proosteoklastischer gegenüber proosteogener Faktoren zu provozieren. Eine Überexpression ist möglicherweise ein entscheidender Parameter für eine fehlgeleitete Frakturheilung bei erhöhter Knochenresorption.

Diskussion Die wissenschaftliche Evidenz der Rolle der Inflammationsphase in der Frakturheilung bildet die Grundlage für Studien zur Korrelation zwischen Entzündungsmediatoren und dem Outcome knöcherner Verletzungen, insbesondere auch der ausbleibenden Frakturheilung.

Auf dieser Basis wurden Zytokine ausgewählt, deren Beteiligung am Knochenstoffwechsel wissenschaftlich belegt sind. In den Ergebnissen dieser Studie zeigte sich eine Korrelation zwischen Outcome – Konsolidierung nach Masquelet – und Expressierung der analysierten Zytokine.

Zur Bestimmung des möglichen Referenzwertes erfolgte die Berechnung beider Mittelwerte (Responder und Non-Responder) ohne Berücksichtigung der Standardfehler. Dies ergab einen Mittelwert, bzw. Referenzwert für INF- γ von 2,954843 pg/ml.

Schlussfolgerung Die Heilungsrate im Rahmen der Pseudarthrosenbehandlung mittels Masquelet ist vielversprechend, doch zeigt sich der Behandlungserfolg erst am Ende der monatelangen Behandlung. Zu diesem Zeitpunkt ist die Therapie weitestgehend abgeschlossen und eine Anpassung der Therapie nicht mehr möglich. Eine frühzeitige Einschätzung der Prognose mittels Biomarker eröffne die Möglichkeit, bereits in der Anfangsphase die Therapie zu modifizieren, um Erfolgchancen zu verbessern. Dies könne zu einer höheren Konsolidierungsrate Pseudarthrosen nach Masquelettherapie führen.