

Christian Reiner
Dr. med.

Verursacht die Applikation von BMP-7 zur Therapie von Pseudarthrosen langer Röhrenknochen eine pathologische Zytokinexpression von IGF-1, PDGF-AB und TGF- β ?

Fach/Einrichtung: Orthopädie/Unfallchirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Gerhard Schmidmaier

Die Behandlung von Pseudarthrosen stellt nach wie vor eine der größten Herausforderungen im orthopädisch-unfallchirurgischen Alltag dar.

Zum Leidwesen des Patienten gestalten sich Krankheits- und Therapieverläufe oft langwierig, schmerzhaft und komplikationsreich. Multiple Revisionsoperationen aufgrund mangelnder Knochenheilung und Begleiterkrankungen wie prolongierte Infekte sind häufig die Folge.

Im Rahmen vieler Behandlungsstrategien hat sich das *Diamond Concept* etabliert (Giannoudis et al., 2007). Nach den Ecken eines Diamanten angeordnet besteht es aus fünf Pfeilern. Diese sind mechanische Stabilität, Osteogenese (autologe Spongiosa oder RIA), Osteoinduktion (Wachstumsfaktoren) sowie Osteokonduktion (extrazelluläre Matrix) und die Vaskularisation im Bereich des Pseudarthrosenareals. Durch den Zusammenhang dieser Faktoren beziehungsweise durch den Ausgleich eines einzelnen fehlenden Punktes erlangt man oft eine Ausheilung und Konsolidierung einer Pseudarthrose.

Die laborchemische Messung von Serumzytokinen bei Pseudarthrosepatienten zeigte sich bereits früher als sehr hilfreiche Methode, um den Heilungsverlauf im Rahmen

einer laufenden Therapie zu beurteilen. Auch als Marker einer erfolgreichen Pseudarthrosenbehandlung und im Vergleich verschiedener Behandlungsansätze ist sie etabliert (Fischer *et al.*, 2016; Moghaddam *et al.*, 2016; Westhauser *et al.*, 2015).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde mithilfe von ELISA Tests die Serumkonzentration der Zytokine IGF-1, PDGF-AB sowie TGF- β von Patienten untersucht, die einerseits nach dem *Diamond Concept* behandelt wurden und andererseits ausschließlich nach dem Gold Standard mit einer autologen Spongiosatransplantation (ABG) therapiert wurden.

Anhand eines etablierten Studienprotokolls und mithilfe einer Matched-pair-Analyse mit festgelegten Kriterien wurden 20 Patienten in zwei Gruppen (G1 und G2) eingeteilt. Hierbei fasste G1 die Patienten mit Therapie nach dem *Diamond Concept* und Applikation von zusätzlich BMP-7 zusammen, wohingegen G2 nach dem Gold Standard mit ausschließlicher autologer Spongiosatransplantation (ABG) behandelt wurde.

Die aufgestellte Hypothese war, dass die Anwendung von BMP-7 im Rahmen einer operativen Pseudarthrosentherapie nach dem *Diamond Concept* sicher ist, die physiologische Expression von IGF-1, PDGF-AB und TGF- β während der Knochenregeneration nicht stört oder beeinflusst und keine pathologische, regulatorische oder gar carcinogene Zytokinexpression zur Folge hat.

Sowohl bei PDGF-AB als auch bei TGF- β ergaben die Messungen im gesamten Verlauf für G1 und G2 nahezu äquivalente Ergebnisse und die Graphen zeigten dadurch ähnliche Verläufe. Im Rahmen der Messungen von IGF-1 fanden sich im gesamten Verlauf höhere Werte in G2 gegenüber G1 bei ähnlicher graphischer Darstellung. Des Weiteren zeigten klinisch-radiologische Kontrollen nach

Therapieende beider Gruppen die Pseudarthrosen der eingeschlossenen Patienten vollständig konsolidiert.

Somit konnte anhand der Messungen die molekulare Sicherheit einer zusätzlichen BMP-7 Anwendung bei der Therapie von Pseudarthrosen im Rahmen des *Diamond Concepts* bestätigt werden.

Durch die Bestimmung der Serumzytokine ist zu schlussfolgern, dass eine Behandlung nach dem *Diamond Concept* vergleichbar einer klassischen Therapie mit ausschließlich ABG ist und ohne pathologische systemische Expression von Wachstumsfaktoren einhergeht (Fischer *et al.*, 2018b).

Die Analyse der Expression von Serumzytokinen erwies sich auf der Grundlage des etablierten Studienprotokolls als hilfreiche Methode, selbst bei einer kleinen Anzahl eingeschlossener Patienten. Die gewonnenen Erkenntnisse sollten im Rahmen zukünftiger Studien mit höheren Patientenzahlen bestätigt werden.