



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

Humane Muskelischämie am Modell der Knie-TEP.
Genexpressionsanalyse des menschlichen Skelettmuskels unter
blutsperren-induzierter Ischämie von 1h

Autor: Singer, Desiree Marianka, geb. Brenner
Institut / Klinik: Orthopädisch-Unfallchirurgisches Zentrum
Doktorvater: Prof. Dr. U. Obertacke

In der vorliegenden Studie wurde die chirurgische Blutsperre als klinisches Modell für einen ischämischen Weichteilschaden genutzt. Bei vielen orthopädischen und unfallchirurgischen Operationen finden Extremitäten-Blutsperren Anwendung, u.a. bei der primären Implantation einer Knie-Totalendoprothese (Knie-TEP). Die Auswirkungen der intraoperativen Blutsperre auf Zellebene und insbesondere auf die Genexpression der Skelettmuskelzellen sind bislang noch weitestgehend unbekannt.

Aus diesem Grund war das Ziel der Studie mittels Microarray-Analyse die Auswirkung von 60-minütiger Ischämie – während primärer Knie-TEP Implantation – auf die Genexpression menschlicher Muskelzellen zu untersuchen um differentiell exprimierte Gene (DEGs) und Stoffwechselwege (GSEA) zu identifizieren.

Im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten und monozentrischen Studie (Clinical-Trials.gov NCT02475603) wurden 20 Patienten mit primärer Knie-TEP Implantation eingeschlossen und nach dem Zufallsprinzip einer Ischämie-Gruppe A mit Blutsperre (n=10) und einer Nicht-Ischämie-Gruppe B ohne Blutsperre (n=10) zugeteilt. Muskelbiopsien (5x5x5mm) wurden direkt nach chirurgischem Schnitt und exakt 60 Minuten später, jeweils aus dem Musculus vastus medialis entnommen.

Nach der Herstellung eines Muskelhomogenats und RNA-Extraktion erfolgte die Analyse der Genexpression mittels Affymetrix GeneChip® Human Transcriptome Array 2.0.

Die Auswertung der ANOVA Analyse zeigte im Vergleich der Ischämie-Gruppe mit der Kontrollgruppe 3555 (13,8%) signifikant unterschiedlich exprimierte Gene ($p < 0,05$). Insgesamt zeigten 76 Gene eine relative Änderung von $>25\%$ bzw. $<-25\%$. Die Pathwayanalyse (GSEA) ergab 78 signifikant unterschiedlich exprimierte molekulare Signalwege ($p_{adj} < 0,05$).

Somit konnte eine, durch 60-minütige Ischämie induzierte, quantitativ relevante Änderung der Genexpression im menschlichen Muskel nachgewiesen werden. Die biologische und pathophysiologische Relevanz und die zugrundeliegenden biologischen Mechanismen müssen jedoch noch weiter evaluiert werden.