



Arthrofibrose: Zytokine, Stress und Thrombozyten (hypothetisches Krankheitsmodell) - Annäherung an eine „mysteriöse“ Erkrankung nach Knie-Endoprothetik -

Dr. med. Philipp Traut, Praxis für orthopädische Beratung und Begutachtung, Bad Oeynhausen

Dr. rer. nat. Isabel Faust, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Bad Oeynhausen

(8. Endoprothetik-Kongress, Berlin, Charite, 26.-28. Februar 2015)

1. Einleitung:

Die Prävalenz der Arthrofibrose (AF) nach Knie-Endoprothetik ist mit 5-10 % relativ hoch und somit ursächlich an der Unzufriedenheit dieser Patientengruppe von circa 20 % beteiligt.

Postoperativ treten bei dieser Komplikation früh vermehrte Schmerzen und Bewegungsdefizite auf, die man auf sogenannte "Verklebungen" zurückführt. Durch die übliche Nachbehandlung mit Schmerzkatheter und CPM-Schiene versucht man dieser Komplikation zu begegnen.

Die biochemischen und molekular-biologischen Prozesse der Wundheilung und der Genese der Fibrosierung finden regelhaft wenig Beachtung, da ein Krankheitsmodell und ein laborchemischer Biomarker für diese Komplikation bisher noch nicht in der orthopädisch/unfallchirurgischen Literatur vorgestellt wurde.

Da bei Fibrosierungen der inneren Organe erhöhte Konzentrationen der Xylosyltransferase (XT) im Serum nachweisbar waren, erschien es sinnvoll, dieses Enzym, das bei der Fibrosierung eine zentrale Rolle spielt, auch bei Arthrofibrose-Patienten im Serum zu bestimmen.

Ziel der Untersuchung war es, die XT als Biomarker zu etablieren, der dann eine frühzeitige Diagnose und damit Therapie ermöglichen könnte.

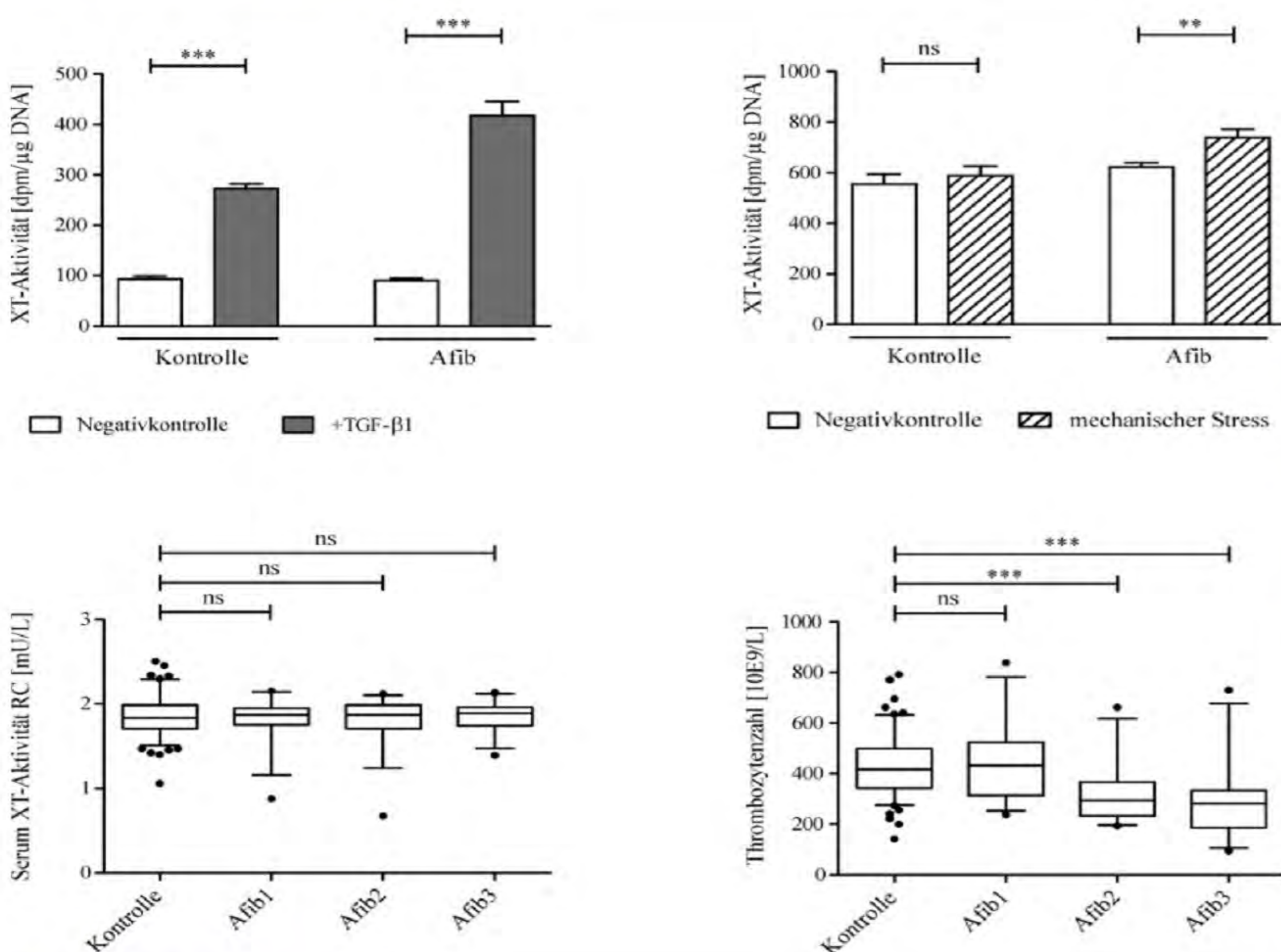
2. Material/Methode:

Bei 95 Arthrofibrose-Patienten nach Knie-TEP und 132 Kontrollpersonen mit Knie-TEP's wurde die Serum-XT-Aktivität vor Beginn der Rehabilitation bestimmt.

Die Diagnose einer AF wurde anhand eines reduzierten Bewegungsumfanges (ROM unter 90 Grad), anhaltenden Schmerzen in Ruhe und bei Belastung, Verschlechterung der Beweglichkeit während der Rehabilitation und nach histologischem Befund gestellt.

Die Patienten mit Arthrofibrose wurden in 3 Gruppen eingeteilt je nach Diagnosesicherheit. Die Serum-XT-Aktivität wurde radiochemisch und massenspektrometrisch quantifiziert.

Die Wirkung von TGF-β1 (transforming growth factor-β 1) und mechanischem Stress auf synoviale Fibroblasten wurde in 3 Primärkulturen synovialer Kontrollfibroblasten und 6 Primärkulturen arthrofibrotischer, synovialer Myofibroblasten analysiert.



3. Ergebnisse:

Die XT-Aktivität wurde durch mechanischen Stress und das Zytokin TGF-β1 stärker in den Kulturen der arthrofibrotischen Myofibroblasten erhöht.

Es konnten in der Serum-XT-Aktivität keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollkohorte und den Afib-Kohorten verzeichnet werden (Abb. 1).

Die Thrombozytenzahl war bei den Afib-Patienten signifikant verringert.

(Lit.: Faust, 2014, Regulation der humanen Xylosyltransferasen durch Promotorvariationen und fibrotische Mediatoren, Universität Bielefeld, Dissertation).

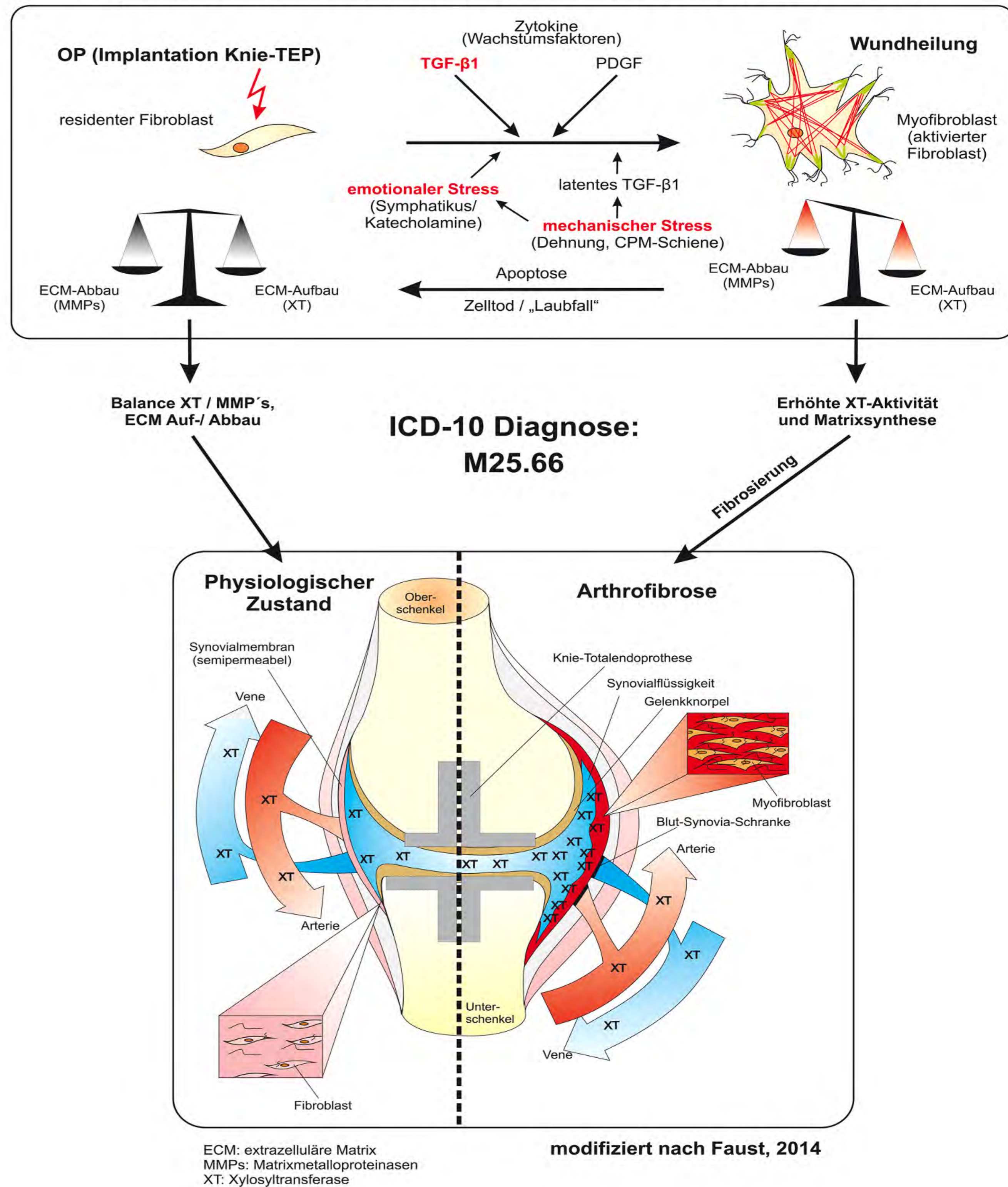
Kontaktadressen:

Dr. med. Philipp Traut
Praxis für orthopädische Beratung und Begutachtung
Dörger 31
32549 Bad Oeynhausen

Internet: www.dr-traut.com
Email: praxis@dr-traut.com

Praxisadresse:
Praxis für orthopädische Beratung und Begutachtung
Herforder Straße 45
32545 Bad Oeynhausen

Hypothetisches Arthrofibrose-Modell nach Faust und Traut



4. Schlussfolgerung:

Die intraartikulären Fibrosierungsprozesse werden durch die Zytokine (TGF-β1 und PDGF) und mechanischen Stress gefördert (3,4,6). Die XT reichert sich durch die semipermeable Synovialmembran nur im betroffenen Gelenk an, nicht im Serum, sodass sich die Bestimmung der Serum-XT-Aktivität als Biomarker für die Arthrofibrose nicht eignet.

Die erniedrigte Thrombozytenzahl kann auf einen Verbrauch dieser Zellen durch mechanische Alterierung mit Freisetzung des Zytokins PDGF (platelet derived growth factor) hindeuten. Die Proliferation der Fibroblasten und Differenzierung zu Myofibroblasten mit Produktion der XT und ECM (extrazelluläre Matrix) wird durch dieses Zytokin begünstigt (1).

Ein hypothetisches Arthrofibrose-Modell mit Beachtung der biochemischen und molekularbiologischen Faktoren wird vorgestellt (Abb.2).

Die differierende Aktivität der XT im Serum und in der Synovia könnte in Zukunft als Biomarker dienen, sodass früh nach einer OP eine differentialdiagnostische Abklärung möglich wäre.

Studien zur laborchemischen Validierung dieser Hypothese werden unter Einchluss histopathologischer Diagnostik durchgeführt (Jagodzinski, Ostermeier, Krenn, Faust und Traut).

Da Fibroblasten auch Beta-2-adrenerge Rezeptoren besitzen, spielt neben dem mechanischen auch der emotionale Stress eine zentrale Rolle. Medikamentöse und physiotherapeutische Interventionen sollten diese Tatsache berücksichtigen (2,5).

Literatur:

- 1) Faust, I. et al (2014): Arthrofibrotic remodelling after knee replacement therapy is locally mediated by human xylosyltransferase -I (zur Veröffentlichung eingereicht)
- 2) Arranguiz-Urroz et al (2011): Beta-2-adrenergic receptor regulates cardiac fibroblast autophagy and collagen degradation, Biochimica et Biophysica Acta 1812, 23-31
- 3) Hinz, B. (2010): The myofibroblast: Paradigma for a mechanically active cell, Journal of Biomechanics 43, 146-155
- 4) Hinz, B. and G. Gabbiani (2010): Fibrosis: recent advances in myofibroblast biology and new therapeutic perspectives, F 1000 Biology Reports, 2:78
- 5) Szardien, S. (2013): Molecular basis of disturbed extracellular matrix homeostasis in stress cardiomyopathy, Int J Cardiol; 168 (2): 1685-8
- 6) Aarabi, S. et al (2007): Mechanical load initiates hypertrophic scars formation through decreased cellular apoptosis, FASEB J, 21:3250-61