

Aus der Klinik für Orthopädie

der Medizinischen Fakultät der Charité- Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Subchondrale Konzentration von Insulin-like Growth Factor-1, Insulin Growth Factor Binding Protein-3 und Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 beim arthrotischen und normalen Knie**

Zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité- Universitätsmedizin Berlin

Von

Alexander Müller-Marsing

aus Bad Waldsee

Gutachter:       1. Prof. Dr. med. J. Neidel  
                      2. Prof. Dr. med. J. Grifka  
                      3. Prof. Dr. med. G.-R. Burmester

Datum der Promotion: 22.01.2007

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>5</b>
1.1	WANDEL DER KRANKHEITEN .....	5
1.2	ARTHROSE .....	5
1.3	DAS KNIEGELENK .....	6
1.4	DIE ARTHROSE DES KNIEGELENKES .....	6
1.5	DER KNOCHEN.....	7
1.6	WACHSTUMFAKTOREN .....	7
1.6.1	<i>Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1)</i> .....	8
1.6.2	<i>Insulin-Growth-Factor-Binding-Proteins (IGFBP)</i> .....	9
1.6.3	<i>Transforming Growth Factor-<math>\beta</math>1 (TGF-<math>\beta</math>)</i> .....	10
1.7	FRAGESTELLUNG .....	11
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN.....</b>	<b>12</b>
2.1	PATIENTEN .....	12
2.1.1	<i>Patienten mit Gonarthrose</i> .....	12
2.1.2	<i>nicht-arthrotisch veränderte Kniegelenke</i> .....	12
2.2	RÖNTGENBEFUNDE .....	13
2.3	OSTEODENSITOMETRIE .....	14
2.3.1	<i>Messprinzip</i> .....	14
2.3.2	<i>Durchführung</i> .....	15
2.4	BIOCHEMISCHE ANALYSE .....	16
2.4.1	<i>Gewinnung des Knochenextrakts</i> .....	16
2.4.2	<i>Bestimmung der Gewebehormone</i> .....	19
2.5	STATISTIK.....	23
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>24</b>
3.1	ERGEBNISSE DER PATIENTEN MIT GONARTHROSE .....	24
3.1.1	<i>Osteodensitometrische Untersuchungen</i> .....	24
3.1.2	<i>Darstellung der Knochendichte unter radiologischen Gesichtspunkten</i> .....	30
3.1.3	<i>Biochemische Ergebnisse</i> .....	32
3.1.4	<i>Vergleich der Gewebehormone und Knochendichte</i> .....	37
3.2	VERGLEICH DER ARTHROSEGRUPPE MIT EINER REFERENZGRUPPE.....	38
3.2.1	<i>osteodensitometrische Analyse</i> .....	39
3.2.2	<i>biochemischer Vergleich der Gruppen</i> .....	40
3.3	EINFLUß VON ALTER UND GEWICHT AUF DIE ERGEBNISSE .....	44
3.3.1	<i>Alter</i> .....	44
3.3.2	<i>Gewicht</i> .....	44

<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>46</b>
4.1	ERGEBNISSE DER OSTEODENSITOMETRIE.....	46
4.2	ERGEBNISSE DER BIOCHEMISCHEN MESSUNGEN .....	48
4.3	EINFLUSS DES ALTERS UND GEWICHT DER PATIENTEN AUF DIE ERGEBNISSE .....	51
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>52</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>62</b>

## 5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es zu klären, ob die Konzentration der Wachstumsfaktoren TGF- $\beta$ 1 und IGF-1 sowie des Bindungsproteins IGFBP-3 im subchondralen Knochen bei Arthrose verändert ist. Weiter wurde die Korrelation zwischen deren Konzentrationen und der mechanischen Belastung infolge der Achsenfehlstellung untersucht.

Es wurde bei 55 Patienten mit Gonarthrose kurz vor der Versorgung mit einer Endoprothese eine osteodensitometrische Untersuchung des distalen Femurs und der proximalen Tibia durchgeführt (DEXA). Im gleichen Sinne wurde in einer Kontrollgruppe von 15 Verstorbenen ohne Arthrose die Knochendichte am Kniegelenk gemessen. Im subchondralen Knochengewebe der Femurkondylen wurden die Konzentrationen von IGF-1, IGFBP-3 und TGF- $\beta$ 1 getrennt medial und lateral bestimmt (RIA;ELISA).

Bei Varusgonarthrose lag im medialen Femurkondylus die Knochendichte ( $1,43\text{g}/\text{cm}^2$ ) um 33% höher als in einer alters- und geschlechtsgepaarten Referenzgruppe ( $0,98\text{g}/\text{cm}^2$ ;  $P < 0,01$ ; ANOVA) Die IGF-1 ( $0,27\text{ng}/\text{mg}$ ) und TGF- $\beta$ 1 ( $60,9\text{pg}/\text{mg}$ ) Konzentration lag um fast die Hälfte höher als in der Kontrollgruppe ( $0,19\text{ng}/\text{mg}$ ; bzw.  $30,4\text{pg}/\text{mg}$ ; jeweils  $P < 0,001$ ; ANOVA). Für IGFBP-3 ergaben sich 2,8 fach niedrigere Spiegel ( $4\text{ ng}/\text{mg}$ ) als in der Kontrollgruppe ( $12,38\text{ng}/\text{mg}$ ;  $P < 0,001$ ; ANOVA).

Es lässt sich ein Bezug zwischen der Achsfehlstellung mit der daraus resultierenden mechanischen Belastung und der IGF-Spiegel sowie IGFBP-3 im Knochen herstellen. Innerhalb der Arthrosegruppe lagen die IGF-1 Spiegel bei Varusgonarthrose medial ( $0,25\text{ng}/\text{mg}$  Knochen) um 31% höher als lateral ( $0,19\text{ ng}/\text{mg}$  Knochen;  $P = 0,02$ ; t-Test). Bei Valgusgonarthrose war dagegen lateral ( $0,19\text{ng}/\text{mg}$  Knochen) die IGF-1 Konzentration um 18% erhöht (medial:  $0,16\text{ng}/\text{mg}$  Knochen;  $P = 0,23$ ; t-Test). Die IGFBP-3 Konzentration lag bei Varusgonarthrose medial ( $4,50\text{ng}/\text{mg}$  Knochen) um 25% niedriger als lateral ( $5,98\text{ng}/\text{mg}$  Knochen;  $P < 0,001$  t-Test). Bei Valgusfehlstellung waren die IGFBP-3 Spiegel lateral ( $3,06\text{ng}/\text{mg}$  Knochen) um 40% signifikant niedriger als im von Arthrose weniger betroffenen medialen Gelenkabschnitt ( $5,06\text{ng}/\text{mg}$  Knochen;  $P = 0,04$  ; t-Test). Für TGF- $\beta$ 1 ließ sich keine achsenabhängige Verteilung nachweisen.

Zusammenfassend betrachtet konnte in dieser Untersuchung an Kniegelenken also anhand der biochemischen Messungen gezeigt werden, dass die Wachstumsfaktoren TGF- $\beta$ 1 und IGF-1 im subchondralen Knochen bei Arthrose in erhöhter, das IGFBP-3 aber in geringerer Konzentration vorliegen. Weiter ließen sich für die subchondrale Knochendichte sowie für IGF-1 und das zugehörige Bindungsprotein IGFBP-3 eine Korrelation zur Achsendeformität und damit zur Belastung nachweisen.

## 7 Anhang

**Danksagung:**

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Neidel für die Überlassung des Themas und die intensive Betreuung während der Auswertung und Erstellung dieser Promotionsarbeit herzlich bedanken.

Weiter möchte ich mich bei Herrn Dr. Lindenhayn für die Unterstützung bei der biochemischen Analyse der Knochenproben bedanken.

**„Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.“**



## **Erklärung**

„Ich, Alexander Müller, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Subchondrale Konzentration von Insulin-like Growth Factor-1, Insulin Growth Factor Binding Protein-3 und Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 bei Gonarthrose selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift