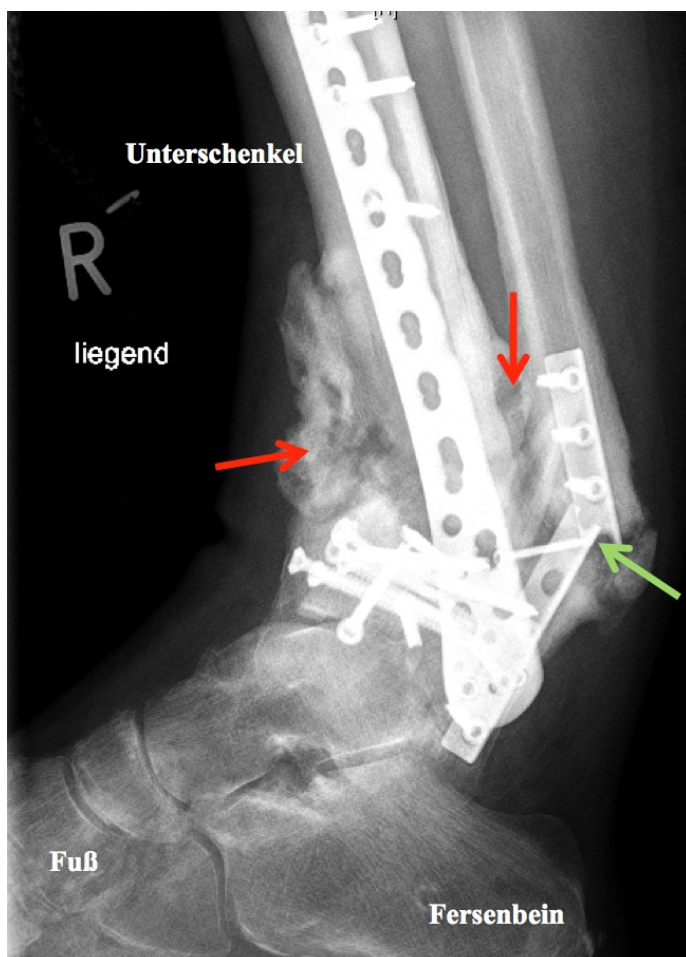


Körpereigenes Immunsystem lockert künstliche Gelenke

Die Implantation von künstlichen Gelenken ist heute längst Routine in der orthopädischen Praxis und gehört dort zu den erfolgreichsten Eingriffen. Allerdings sind solche Endoprothesen in Hüfte oder Knie noch längst nicht so haltbar wie das natürliche Original. Grund dafür können bakterielle Infektionen sein, die die Knochensubstanz so schädigen, dass sich die künstlichen Gelenke lockern. Dr. Ulrike Dapunt von der Heidelberger Universitätsklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie hat nun entdeckt, dass nicht die Aktivität von Bakterien oder deren Absonderungen den Knochen schädigen, sondern körpereigene Immunzellen im Laufe einer chronischen Entzündung selbst für den Abbau sorgen. Aufgrund der Erkenntnisse wollen die Wissenschaftler jetzt neue Therapieansätze entwickeln, mit denen die überschießende Immunreaktion eingedämmt und die Lockerung der Implantate verhindert werden könnte.



In Deutschland erhalten jährlich über 300.000 Patienten ein künstliches Gelenk, eine sogenannte Endoprothese, meist in Hüfte oder Knie. Diese Kunstgelenke sind zwar eine enorme Erleichterung für alle Patienten, die unter starken Schmerzen und Bewegungseinschränkungen aufgrund von Verletzung oder Gelenkverschleiß leiden, sie sind aber derzeit noch lange nicht so haltbar wie das natürliche Original: Etwa ein bis zwei Prozent lockern sich frühzeitig nach der Implantation, und nach durchschnittlich 15 bis 20 Jahren muss ein Großteil der künstlichen Gelenke wegen Verschleiß ausgetauscht werden. Diese Wechseloperationen sind dann oft wesentlich aufwendiger als die Erstimplantation, sie kosten mehr Knochensubstanz und sind speziell für ältere und geschwächte Patienten sehr belastend.

Lockert sich die Prothese bereits kurze Zeit nach der Implantation, liegt das in den meisten Fällen daran, dass sich das Gelenk entzündet hat. Man geht davon aus, dass Bakterien während des operativen Eingriffs

Röntgenbild einer Implantatinfektion im Bereich des Unterschenkels / oberen Sprunggelenkes. Durch die bakterielle Infektion kann der Knochen nicht heilen (rote Pfeile) und es kommt zu einer Lockerung (Bruch) des Implantats (grüner Pfeil).

© Universitätsklinikum Heidelberg

von der Haut des Patienten in die Tiefe gelangen oder durch die Blutbahn von anderen Infektionen im Körper, wie zum Beispiel Zahninfektionen, auf das Implantat verschleppt werden. Normalerweise sind diese Erreger harmlos und können von der körpereigenen Abwehr erfolgreich bekämpft

werden. In wenigen Fällen kommt es aber auch vor, dass sich die Bakterien auf der Oberfläche des künstlichen Gelenks ansiedeln und es zu einer Entzündung des umliegenden Gewebes kommt. Dieses wird dadurch dann so geschädigt, dass sich die Endoprothese lockert. Eine solche Entzündung lässt sich nur schwer in den Griff bekommen. Außer einer Behandlung mit Antibiotika und einer Säuberung der offenen Wunde bleibt in der Regel nur der Austausch des Kunstgelenks.

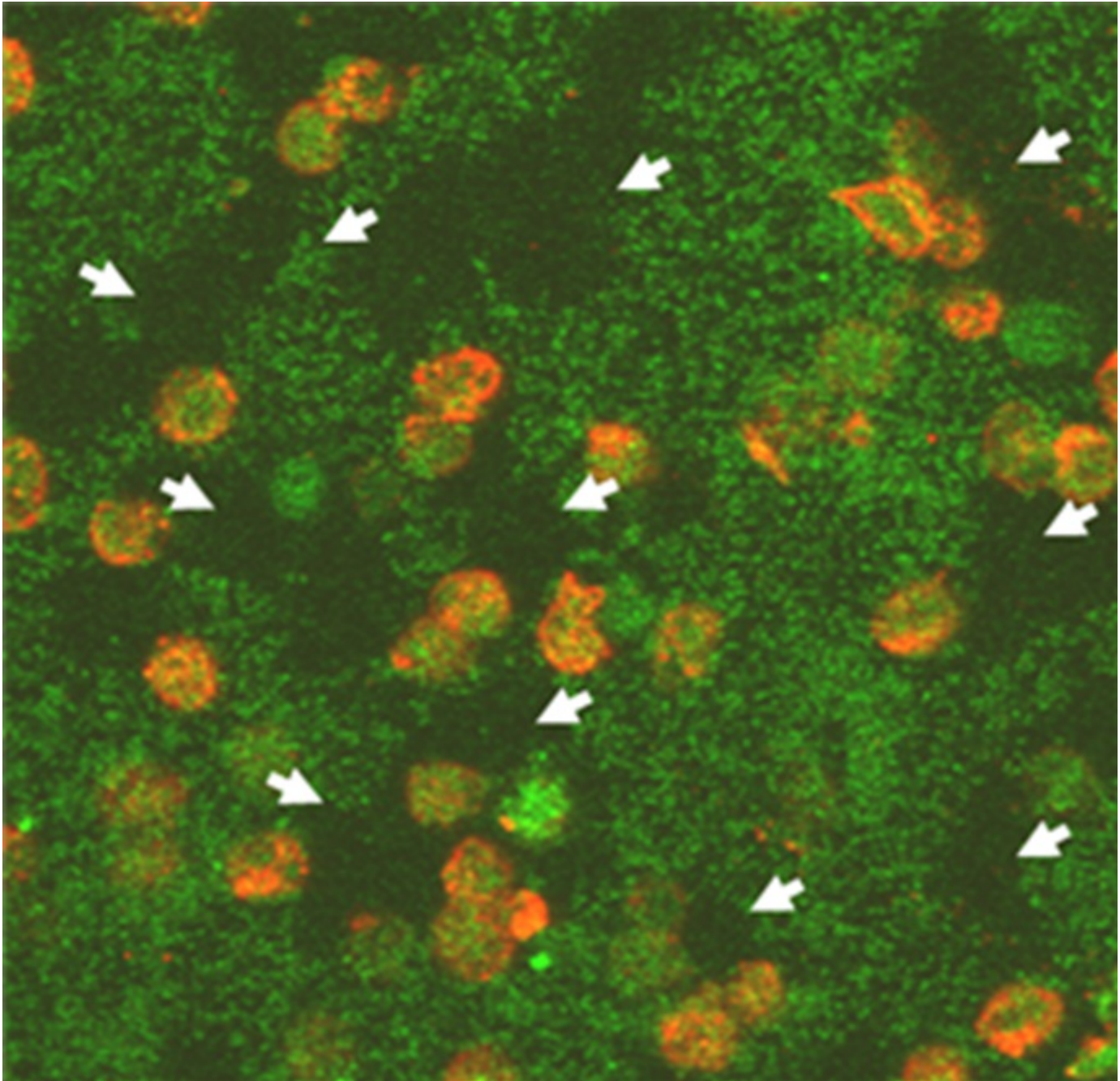
Signal für Knochenabbau kommt vom eigenen Immunsystem

Die Orthopädin Dr. Ulrike Dapunt von der Heidelberger Universitätsklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie untersucht mit ihrem Wissenschaftlerteam schon seit einiger Zeit die Entzündungsvorgänge an künstlichen Gelenken. Wie es genau zu einem Abbau von Knochengewebe und damit zu einer Lockerung der Prothese kommt, war bisher nicht hinreichend erforscht. Mit Hilfe von Zellkulturen und der Untersuchung von Gewebeproben konnten die Wissenschaftler feststellen, dass körpereigene Immunzellen im Laufe der chronischen Entzündung selbst dafür verantwortlich sind, dass die Knochensubstanz um das Kunstgelenk abgebaut wird und sich dieses in der Folge lockert: Die Forscher entdeckten, dass während der anhaltenden Abwehrreaktion das Immunsystem der Patienten bestimmte Botenstoffe – Zytokine – produziert, die dafür sorgen, dass sich sonst harmlose Zellen (Monozyten) zu knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten) differenzieren können. Osteoklasten spielen zwar auch bei normalen Umbauprozessen des Knochens eine wichtige Rolle, aber das Signal zum vermehrten Knochenabbau kommt im Laufe der bakteriellen Entzündung sowohl von den körpereigenen Immunzellen als auch von den Zellen des Knochengewebes selbst. „Die daran beteiligten Zytokine konnten wir identifizieren“, berichtet Dapunt. „Und je länger die Entzündung andauert, desto mehr Osteoklasten werden produziert. Dadurch kommt es gewissermaßen zu einem Kollateralschaden am Gelenk – dem Knochenabbau –, der umso schlimmer ausfällt, je länger der Kampf zwischen Immunsystem und Bakterien andauert.“



Dr. Ulrike Dapunt erforscht an der Heidelberger Universitätsklinik, warum sich künstliche Gelenke lockern. Für ihre Arbeiten wurde sie kürzlich mit dem Anita- und Friedrich-Reutner-Preis für Nachwuchswissenschaftler ausgezeichnet.
© Dapunt

Aufgrund dieser Erkenntnisse entstand die Idee, dass man, um den Knochenabbau zu stoppen, auf beiden Seiten eingreifen müsse, so Dapunt: „Wir möchten die Bakterien mit dem entsprechenden Antibiotikum bekämpfen, aber auch das Immunsystem hemmen, damit der Körper nicht den eigenen Knochen abbaut.“



Neutrophile Granulozyten (Immunzellen, rot gefärbt) erkennen und attackieren bakterielle Biofilme (grün gefärbt). Dies ist erkennbar an den Löchern im Biofilm (Pfeile).

© Universitätsklinikum Heidelberg

Ein ähnliches Phänomen wird auch für die Lockerung der künstlichen Gelenke nach Jahrzehnten angenommen: Hier stehen Verschleißpartikel des Kunstgelenks im Verdacht, eine Immunantwort auszulösen, in deren Folge sich der umgebende Knochen von der Prothese zurückzieht. „Wir gehen davon aus, dass die Reaktion sehr ähnlich abläuft wie bei einer Besiedlung des Kunstgelenks mit Bakterien, jedoch ist diese nicht so ausgeprägt“, sagt die Ärztin. „Denn man hat die Implantate in den letzten Jahre stark optimiert, um den Verschleiß so gering wie möglich zu halten.“

Bakterielles Protein löst Attacke des Immunsystems aus

Im nächsten Schritt gingen die Heidelberger Mediziner dann der Frage nach, wie das Immunsystem die in der schleimigen Schutzschicht – dem sogenannten Biofilm – auf der Implantatoberfläche verborgenen Bakterien erkennt. „Eigentlich ging man zunächst davon aus, dass das Immunsystem die Bakterien im Biofilm gar nicht erkennt und sich die Bakterien so schützen können“, sagt die Orthopädin. „Aber das stimmt nicht. Wir entdeckten zunächst, dass nicht die Bakterien selbst durch das Immunsystem erkannt werden, sondern irgendeine andere Komponente des Biofilmschleims.“ Im Laufe der weiteren Untersuchungen an isolierten Biofilmen stießen die Wissenschaftler dann auf ein Protein – GroEL –, das die Immunantwort auslöste: Immunzellen wurden so aktiviert, dass sie gegen den Biofilm ankämpften. Bei GroEL handelt es sich um ein Hitzeschockprotein aus der Gruppe der Chaperonine, das den Bakterien bei einem Großteil ihrer neusynthetisierten Proteine hilft, sie zur aktiven Struktur zu falten. „Da es sich bei GroEL um so eine lebenswichtige Komponente des bakteriellen Organismus handelt, macht es evolutionär Sinn, dass unser Immunsystem ein solches Protein erkennen kann“, erklärt Dapunt.

Nachdem nun das verantwortliche Protein identifiziert war, begannen die Forscher gemeinsam mit Kollegen des Instituts für Immunologie und des Pathologischen Instituts kürzlich damit, nach einem Rezeptor für GroEL auf den Immunzellen zu suchen. „Einen Kandidaten haben wir schon gefunden, TLR4 (TLR: Toll-like receptor), eine Struktur des angeborenen Immunsystems, über die viele Pathogene erkannt werden“, so die Heidelberger Medizinerin. „Allerdings fiel die Reaktion nur unvollständig aus, wenn wir den Rezeptor geblockt haben. Das heißt, es müssen wahrscheinlich noch andere Rezeptoren bei der Immunreaktion in den entzündeten Gelenken eine Rolle spielen. Und nach diesen suchen wir nun. Denn wenn wir die Rezeptoren therapeutisch blockieren können, könnte man die selbstzerstörerische Immunreaktion hemmen.“

Therapeutisches Protein soll zerstörerische Immunantwort blockieren

Bisherige Therapiestrategien greifen ausschließlich auf der bakteriellen Seite ein. Mittels Antibiotikatherapie und wiederholten operativen Eingriffen wird versucht, die Entzündung einzudämmen. Ziel der Forscher ist es jedoch, möglich rasch Proteine zu entwickeln, die den Erkennungsmechanismus des Immunsystems gezielt blockieren. Damit würde ein ergänzendes therapeutisches Konzept zur Verfügung stehen, das – zusätzlich zur Bekämpfung der Infektion – die überschießende Immunreaktion eindämmt, bevor der Knochen Schaden nimmt.

Für ihre Forschungsarbeiten wurde die Ärztin im April 2016 mit dem Anita- und Friedrich-Reutner-Preis der Medizinischen Fakultät Heidelberg ausgezeichnet, der mit einem Preisgeld von 7.000 Euro Nachwuchswissenschaftler unterstützt, die noch keine etablierte Position innehaben.



Beispiel einer Implantatinfektion im Bereich des Unterschenkels. Durch die chronische Infektion liegt das Implantat frei.
© Universitätsklinikum Heidelberg

Fachbeitrag

23.06.2016

Dr. Petra Neis-Beeckmann

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Dr. Ulrike Dapunt

Universitätsklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie

Schlierbacher Landstraße 200a

69118 Heidelberg

Tel.: +49 (0)6221 56-25000

E-Mail: ulrike.dapunt@med.uni-heidelberg.de

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Implantate von morgen: bioaktiv, korrosionsresistent und antibakteriell

Medizintechnik

Entzündung

Implantat

Knochen

Immunsystem

Antibiotika

Biofilm

Abwehrmechanismen