

Orthopädie 2023 · 52:907–915
<https://doi.org/10.1007/s00132-023-04442-x>
Angenommen: 24. August 2023
Online publiziert: 16. Oktober 2023
© The Author(s) 2023



„Platelet-rich plasma“ (PRP)

Analyse der Zusammensetzung bei unterschiedlichem Ernährungsverhalten und Blutentnahmezeitpunkt

Hadrian Platzer · Kristina Dorothea Kubon · Solvig Diederichs · Alena Bork · Simone Gantz · Marcus Schiltewolf · Tobias Renkawitz · Yannic Bangert
Orthopädische Universitätsklinik Heidelberg, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg, Deutschland

Zusammenfassung

Die Variabilität von PRP trägt maßgeblich dazu bei, dass bisher noch keine ausreichende Evidenz für einen therapeutischen Einsatz von PRP für muskuloskeletale Erkrankungen besteht. In einer großen Studie untersuchen wir mögliche Einflussfaktoren der PRP-Zusammensetzung. Die hier ausgegliederten Ergebnisse zeigen, dass die Konzentrationen von IL-6, nicht aber die von IGF-1 oder der zellulären Bestandteile, im PRP von Veganern gegenüber Omnivoren signifikant und gegenüber Vegetariern tendenziell verringert waren. Dies legt nahe, dass die Ernährung einen bedeutenden Einfluss auf therapeutisch aktive PRP-Bestandteile haben kann. Hingegen schienen die hier untersuchten Komponenten nicht wesentlich durch den Blutentnahmezeitpunkt beeinflusst zu sein. Die Identifikation wesentlicher Einflussgrößen auf die PRP-Zusammensetzung wird essenziell sein, um eine ausreichende medizinische Evidenz für den therapeutischen Effekt von PRP bei orthopädischen Erkrankungsbildern zu generieren.

Schlüsselwörter

Zirkadiane Rhythmik · Arthrose · Insulin like growth factor I · Interleukin-6 · Thrombozyten

Einleitung

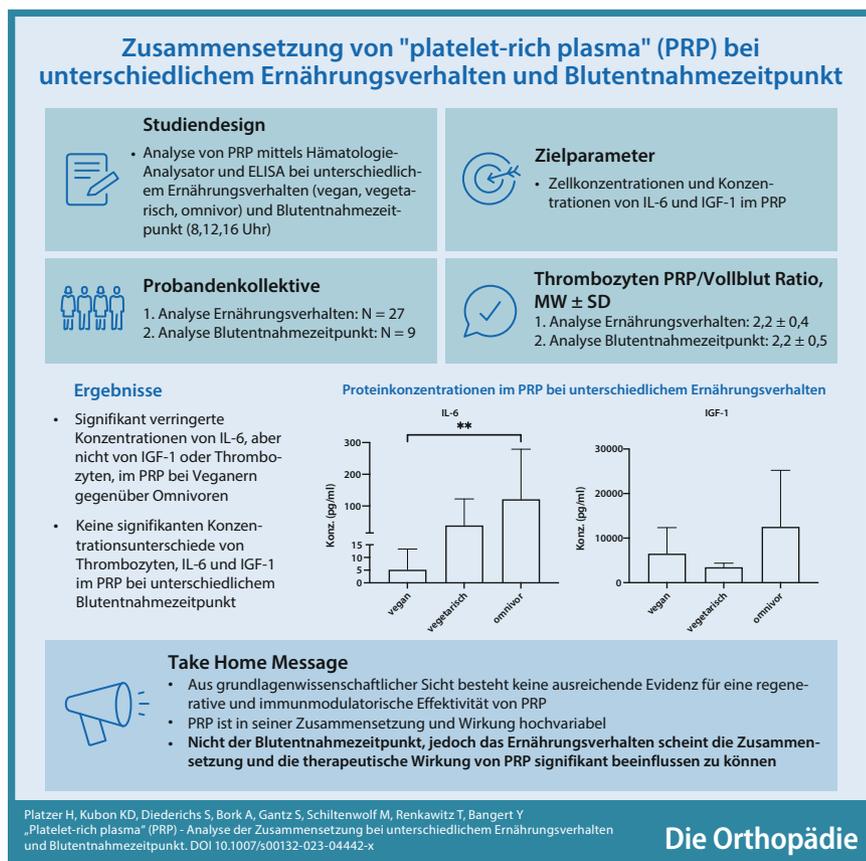
Autologes thrombozytenreiches Plasma (engl. „platelet-rich plasma“ [PRP]) ist eine an Thrombozyten konzentrierte Fraktion des Vollblutes. Obwohl die PRP-Therapie in der Orthopädie zunehmend an Beliebtheit gewinnt, mangelt es noch an ausreichender Evidenz für einen therapeutischen Effekt von PRP für muskuloskeletale Erkrankungsbilder. Bei einer Expertenbefragung der „Arbeitsgruppe für klinische Geweberegeneration“ der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) beurteilten 89% der Befragten PRP als nutzbringend, ca. 60% nutzten PRP in der täglichen Praxis und nur 9% waren der Auffassung, dass PRP keinen klinischen Nutzen habe [21]. Als häufigste Indikationen in der Orthopädie stellten sich dabei akute und chronische Sehnenpathologien, Muskelverletzungen, Knorpeldefekte und Arthrose heraus. Mit über 2900 auf Pub-

Med gelisteten Veröffentlichungen zu PRP in den letzten 5 Jahren wird belegt, dass die klinische Beliebtheit auch von einer regen Forschungsaktivität begleitet wird.

Ursprünglich wurden Thrombozyten als PRP aufkonzentriert, um als physiologisches Adhäsiv zu dienen [19]. Die zunehmende Erkenntnis über die Komplexität von Thrombozyten, die bei Gefäßverletzung bei weitem nicht nur die Blutgerinnungskaskade in Gang setzen, sondern auf vielfältige Weise aktiv in die Geweberegeneration eingreifen können, weitet jedoch das mögliche Anwendungsspektrum von PRP auf verschiedene regenerative Therapieansätze aus. Thrombozyten können einerseits die in ihren Granula gespeicherten biologisch aktiven Faktoren wie Wachstumsfaktoren und Zytokine ausschütten und andererseits über direkte Zell-Zell-Interaktionen unterschiedliche Gewebe- und Immunzellen beeinflussen [7, 18]. Es wird angenommen, dass Thrombozyten über 300 ver-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



bereitungssysteme sowie einer rechtlich einfachen Anwendbarkeit als Arzneimittel.

Die komplexe Zusammensetzung von PRP birgt aber enorme Herausforderungen bezüglich Standardisierung und Vergleichbarkeit von Studienergebnissen. Deren bisheriger Mangel gilt als wesentliche Ursache der unzureichenden Evidenz für eine regenerative und immunmodulatorische Effektivität von PRP in der Therapie orthopädischer Erkrankungsbilder. Die exakte Zusammensetzung des PRP-Therapeutikums aufzuklären ist im Einzelfall zu aufwändig. Variabilität kann jedoch zu einer veränderlichen Wirkung führen, was die Aufdeckung kausaler Wirkmechanismen erschwert, die Vergleichbarkeit unabhängiger Studien empfindlich verringert und so trotz höchsten Evidenzgrades einzelner Studien zu inkonsistenten Ergebnissen führt. Die Aufklärung der Einflussfaktoren auf die PRP-Zusammensetzung ist daher notwendig, um den Evidenznachweis für die Wirkung von PRP bei den zuvor aufgeführten orthopädischen Erkrankungsbildern führen zu können.

Variabilität wird neben standardisierbaren methodischen Unterschieden durch Aufbereitung, antikoagulierender Zusätze und Aktivierungsmethoden der Thrombozyten wahrscheinlich vor allem durch individuelle Unterschiede verursacht. Alter und Geschlecht sind mehrfach als mögliche Einflussgrößen untersucht worden. Übereinstimmend wurden im PRP von jüngeren Individuen signifikant höhere Konzentrationen verschiedener Wachstumsfaktoren wie IGF-1, PDGF und TGF- β gemessen als bei älteren [6, 20, 25]. Die Unterschiede der PRP-Zusammensetzung in denselben Studien im Zusammenhang mit dem biologischen Geschlecht sind widersprüchlich, was darauf hindeutet, dass weitere Einflussgrößen von wesentlicher Bedeutung sind.

Hinsichtlich der Zusammensetzung von Vollblut wurde der Einfluss der Diät bereits mehrfach untersucht. In Zusammenhang mit veganer Ernährungsweise wurden geringere Zahlen an Blutzellen, darunter auch Thrombozyten [14, 22], und geringere Mengen zirkulierender Wachstumsfaktoren wie IGF-1 [1] beschrieben. Untersuchungen inflammatorischer Biomarker, die potenziell von den multiplen pflanzlichen antiinflammatorischen Zytokinen be-

schiedene Proteine freisetzen können [9], darunter neben dem typischen Thrombozytenwachstumsfaktor PDGF („platelet-derived growth factor“), den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor VEGF („vascular endothelial growth factor“), den transformierenden Wachstumsfaktor TGF- β („transforming growth factor“), den insulinähnlichen Wachstumsfaktor IGF-1 („insulin-like growth factor 1“) und den Hepatozytenwachstumsfaktor HGF („hepatocyte growth factor“) sowie die Interleukine IL-6 und IL-10. Neben den Thrombozyten als zellulärem Hauptbestandteil finden sich im PRP außerdem auch Leukozyten wie Lymphozyten, Monozyten und Granulozyten, die ebenfalls aktiv in die Geweberegeneration und Inflammation eingreifen können. Diese Vielzahl an potenziell therapeutisch wirksamen autologen Zellen und Zytokinen ist gepaart mit einer simplen Handhabung im klinischen Alltag, und wird unterstützt durch eine Vielzahl kommerzieller Auf-

Abkürzungen

ACP	Autologes konditioniertes Plasma
BMI	Body-Mass-Index
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DGOU	Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie
DMARD	„Disease-modifying anti-rheumatic drugs“
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assays
HGF	„Hepatocyte growth factor“
IGF	„Insulin-like growth factor“
IGF-1	„Insulin-like growth factor 1“
IL	Interleukin
MW	Mittelwert
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PDGF	„Platelet-derived growth factor“
PRP	„Platelet-rich plasma“
SD	Standardabweichung
TGF	„Transforming growth factor“
VEGF	„Vascular endothelial growth factor“

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Studienkollektiv	Ernährungsverhalten				Blutentnahmezeitpunkt
	Vegan	Vegetarisch	Omnivor	Gesamt	(8 Uhr/12 Uhr/16 Uhr)
Probanden, <i>N</i>	9	9	9	27	9
Geschlecht, <i>N</i> , <i>M/W</i>	5/4	4/5	5/4	14/13	5/4
Lebensalter, <i>MW</i> ± <i>SD</i> (Min-Max)	26,2 ± 4,8 (19–34)	26,2 ± 3,1 (22–30)	25,1 ± 3,2 (20–29)	25,9 ± 3,7 (19–34)	30,4 ± 4,7 (25–37)
BMI (kg/m ²), <i>MW</i> ± <i>SD</i> (Min-Max)	24,0 ± 5,2 (18,7–33,3)	22,2 ± 3,2 (18,6–26,2)	22,2 ± 1,8 (19,2–25,5)	22,8 ± 3,6 (18,6–33,3)	23,0 ± 2,5 (18,8–27,5)

BMI Body-Mass-Index, *MW* Mittelwert, *Min* Minimum, *Max* Maximum, *SD* Standardabweichung, *M* Männlich, *W* Weiblich, *N* Zahl der Probanden

einflusst werden können, ergaben laut Metaanalysen geringere Mengen an C-reaktivem Protein bei Veganern und Vegetariern [10, 16]. Ob solche Unterschiede der Zellzahlen und Proteinkonzentrationen auch ins PRP übertragen werden, ist bisher nicht untersucht worden, kann aber besonders in Bezug auf die regenerative und immunmodulatorische Wirkung von PRP von entscheidender Bedeutung sein.

Es ist anzunehmen, dass die PRP-Zusammensetzung auch intraindividuell variieren kann und hierbei von der allgemeinen körperlichen Verfassung oder dem Immunstatus beeinflusst wird. Dass die Zusammensetzung des Blutes, darunter auch die Zahl und Aktivität von Thrombozyten, im Tagesverlauf schwankt und von Blutkortisonspiegel, zirkadianer Rhythmik und vielen Stressoren beeinflusst werden kann, ist seit langem Gegenstand vieler Untersuchungen [4, 23]. Die Ergebnisse dieser Studien legen nahe, dass hinsichtlich der Zusammensetzung des autologen Blutproduktes PRP ebenfalls Variabilität zu unterschiedlichen Tageszeitpunkten zu erwarten ist. Während in einer frühen Studie periodische Änderungen der Glutathion-Mengen im PRP beschrieben wurden [17], fand eine neuere Studie weder für die Thrombozytenzahl noch für PDGF- und TGF- β -Spiegel tageszeitabhängige Schwankungen [2]. Mit diesen zwei vereinzelt Studien ist offensichtlich die Abhängigkeit der PRP-Zusammensetzung und seiner Aktivität vom Blutentnahmezeitpunkt derzeit erst unzureichend aufgeklärt.

Mit dem übergeordneten Ziel, wichtige individuelle Einflussfaktoren auf die PRP-Zusammensetzung zu identifizieren, führen wir derzeit eine Studie mit einem größeren Probandenkollektiv durch. Hieraus wurden nun die beiden Fragestellungen ausgegliedert, ob die PRP-Zusammensetzung

einerseits signifikante Unterschiede zwischen Individuen mit veganer, vegetarischer oder omnivorer Ernährung aufweist und ob das PRP-Profil andererseits wesentlich durch den Blutentnahmezeitpunkt beeinflusst wird, also tageszeitabhängig variiert. Als Hauptevaluationskriterien wurden die Zahl der Thrombozyten und anderer Blutzellen sowie die Spiegel des proinflammatorischen Interleukins IL-6 und des regenerativen Wachstumsfaktors IGF-1 erfasst. Die Identifizierung wesentlicher nichtstandardisierbarer Einflussfaktoren der PRP-Zusammensetzung ist von großer Bedeutung, um in Zukunft Patienten- und Probandenkollektive sowie unabhängige Studien besser stratifizieren zu können, somit die Variabilität bei Studienvergleichen zu reduzieren, und so den Evidenznachweis für eine regenerative und immunmodulatorische Wirkung von PRP auf orthopädische Erkrankungsbilder führen zu können.

Methodik

Studienkollektiv

Zur Analyse des Einflusses des Blutentnahmezeitpunktes und des Ernährungsverhaltens dienten zwei getrennte Studienkollektive (■ Tab. 1). Zur Untersuchung des Einflusses des Blutentnahmezeitpunktes auf die Konzentration von IL-6 und IGF-1 im PRP wurden neun Probanden, fünf Männer und vier Frauen, mit einem mittleren Lebensalter von 30,4 ± 4,7 Jahren und einem mittleren BMI von 23,0 ± 2,5 kg/m² eingeschlossen. Zur Untersuchung des Einflusses des Ernährungsverhaltens in den letzten 6 Monaten auf die Konzentrationen von IL-6 und IGF-1 im PRP wurden 27 Probanden, 14 Männer und 13 Frauen, mit einem mittleren Lebensalter von

25,9 ± 3,7 Jahren und einem mittleren BMI von 22,8 ± 3,6 kg/m² eingeschlossen, neun Probanden für jede untersuchte Ernährungsform: vegan, vegetarisch und omnivor (pflanzliche und tierische Ernährung inklusive Fleisch/Fisch).

Von dieser Studie ausgeschlossen wurden Probanden mit einer malignen Tumorerkrankung in der Anamnese, einer erfolgten Chemotherapie, einer lokalen oder systemischen Infektions- oder Immunerkrankung, einer Erkrankung des blutbildenden Systems, einer Einnahme von DMARD („disease-modifying anti-rheumatic drugs“) in den letzten 3 Monaten, einer erfolgten Kortisontherapie in den letzten 3 Monaten, einer regelmäßigen Einnahme von NSAR/Paracetamol in den letzten 6 Wochen oder einer Einnahme von Acetylsalicylsäure in den letzten 2 Wochen. Anschließend erfolgte eine ausführliche Anamnese mittels modifiziertem Fragebogen (orientierend an den DEGS-Gesundheits- und Ernährungsfragebögen des Robert Koch-Institutes [Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland], dem Fragebogen für den Sportler der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention und dem Bewegungs- und Sportaktivitäts-Fragebogen nach Fuchs et al. [8]). Mithilfe des in dieser Studie verwendeten Fragebogens wurde unter anderem das Ernährungsverhalten der Probanden in den letzten 6 Monaten erfasst.

Probengewinnung, PRP-Herstellung und Probenvorbereitung

Die Blutentnahme erfolgte zum einen in Röhrcchen mit EDTA zur Bestimmung der zellulären Vollblutzusammensetzung und zur Gewährleistung eines Ausschlusses von Proben außerhalb des Normbereiches hinsichtlich der zellulären Konzen-

Tab. 2 Zelluläre Konzentrationen im Vollblut und PRP zu unterschiedlichen Blutentnahmezeitpunkten					
		Blutentnahmezeitpunkt			Gesamt
		08:00 Uhr	12:00 Uhr	16:00 Uhr	
Vollblut, MW ± SD	Thrombozyten (/nl)	258,7 ± 78,6	270,7 ± 79,1	260,6 ± 91,2	263,3 ± 80,1
	Leukozyten (/nl)	6,1 ± 2,2	7,1 ± 2,1	7,6 ± 2,3	6,9 ± 2,2
	Erythrozyten (x10 ³ /nl)	5,0 ± 0,4	4,9 ± 0,4	4,9 ± 0,4	4,9 ± 0,4
PRP, MW ± SD	Thrombozyten (/nl)	578,7 ± 170,2	576,7 ± 162,3	550,3 ± 136,8	568,6 ± 151,5
	Leukozyten (/nl)	0,2 ± 0,5	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,3
	Erythrozyten (x10 ³ /nl)	0,0 ± 0,1	0,0 ± 0,1	0,0 ± 0,1	0,0 ± 0,0
Ratio Thrombozyten PRP/Vollblut, MW ± SD		2,3 ± 0,5	2,2 ± 0,4	2,2 ± 0,6	2,2 ± 0,5
MW Mittelwert, SD Standardabweichung, nl Nanoliter, PRP „platelet-rich plasma“					

Tab. 3 Zelluläre Konzentrationen im Vollblut und PRP bei unterschiedlichem Ernährungsverhalten					
		Ernährungsverhalten			Gesamt
		Vegan	Vegetarisch	Omnivor	
Vollblut, MW ± SD	Thrombozyten (/nl)	244,0 ± 47,05	249,0 ± 62,4	240,4 ± 54,7	244,5 ± 53,0
	Leukozyten (/nl)	5,3 ± 1,4	7,1 ± 1,9	5,6 ± 1,1	5,0 ± 1,7
	Erythrozyten (x10 ³ /nl)	4,7 ± 0,3	4,9 ± 0,4	4,8 ± 0,5	4,8 ± 0,5
PRP, MW ± SD	Thrombozyten (/nl)	481,0 ± 119,3	539,2 ± 151,7	551,6 ± 129,9	523,9 ± 129,9
	Leukozyten (/nl)	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1
	Erythrozyten (x10 ³ /nl)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,1	0,0 ± 0,1	0,0 ± 0,1
Ratio Thrombozyten PRP/Vollblut, MW ± SD		2,0 ± 0,3	2,2 ± 0,4	2,3 ± 0,4	2,2 ± 0,4
MW Mittelwert, SD Standardabweichung, nl Nanoliter, PRP „platelet-rich plasma“					

trationen (Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten und deren hier nicht dargestellten Subpopulationen Monozyten, Lymphozyten sowie neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten). Zum anderen erfolgte die Blutentnahme mit dem Doppelspritzensystem (ACP-System, Arthrex, Naples, FL, USA) zur Herstellung von PRP, einem autologen konditionierten Plasma (ACP). Zur Analyse des Einflusses des Blutentnahmezeitpunkts auf die PRP-Proteinzusammensetzung erfolgten die Blutentnahmen zu drei verschiedenen klinisch relevanten Tageszeitpunkten (8 Uhr, 12 Uhr und 16 Uhr). Die PRP-Herstellung erfolgte nach Angaben des Herstellers durch Zentrifugation mit 1500 U/min für 5 min (verwendete Zentrifuge: Horizon 24-AH, Drucker Diagnostics, Port Matilda, PA, USA). Im direkten Anschluss an die Blutentnahme und PRP-Herstellung erfolgte die Analyse der zellulären Konzentrationen im Vollblut und PRP mittels automatisiertem Hämatologie-Analysator. Die PRP-Proben wurden zur späteren Proteinanalyse innerhalb von 30 min nach Blutabnahme bei -80 °C tiefgefroren. Zur Freisetzung der thrombozytären Inhaltsstoffe (Aktivierung) wurden zwei Einfrier-Auftau-Zyklen durchgeführt, wobei nach

dem ersten Auftauen 20 µl Heparin pro 1000 µl Probe zugefügt wurden, um eine Koagulation zu verhindern.

Proteinanalyse

Aufgetaute Proben wurden für 10 min bei 1400xg durch eine Filterplatte der Firma Pall Corporation, Port Washington, NY, USA (3 µm „glass fiber“/0,2 µm „supor membrane“) zentrifugiert, um Zellreste der lysierten Thrombozyten vor Analyse zu eliminieren. Im Filtrat wurden die Konzentrationen von IGF-1 und IL-6 mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA) (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA, Lotnummer IGF-1: P310291; Lotnummer IL-6: P320482) nach dem Protokoll des Herstellers ermittelt.

Statistische Auswertung

Anhand eines Shapiro-Wilk-Test, der Quantil-Quantil-Diagramme und der Fallzahl erfolgte die Beurteilung der Verteilungseigenschaften der Daten. Die statistische Analyse wurde resultierend daraus mit nichtparametrischen Tests durchgeführt. Der Einfluss des Blutentnahmezeitpunktes auf die Konzentrationen von Zellen und

IL-6 und IGF-1 im PRP wurde mittels Friedman-Test und bei gegebener Signifikanz mit Wilcoxon-Einzeltests analysiert, der Einfluss des Ernährungsverhaltens erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Tests und posthoc Mann-Whitney-Einzeltests. Die Alphafehler-Kumulierung durch multiples Testen wurde durch eine Bonferroni-Korrektur adjustiert. Statistische Signifikanz wurde für $p < 0,05$ angenommen. Alter und Geschlecht waren in den drei Probandengruppen, mit veganer, vegetarischer bzw. omnivorer Ernährung vergleichbar. Signifikante p -Werte wurden in den graphischen Darstellungen wie folgt gekennzeichnet: * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$).

Ergebnisse

Zelluläre Konzentrationen im Vollblut und PRP

Die Konzentrationen von Thrombozyten (Normwert: 150–440/nl), Leukozyten (Normwert: 4–10/nl) und Erythrozyten (Normwert: 4–5,2 × 10³/nl) im Vollblut lagen für alle eingeschlossenen Probanden im Normalbereich (■ Tab. 2 und 3). Im Vergleich zum Vollblut war die Thrombozytenkonzentration im PRP

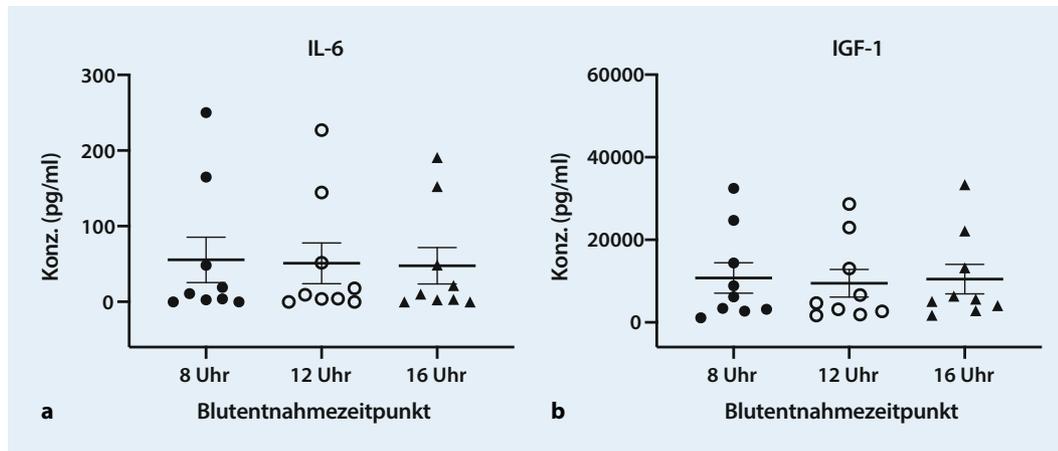


Abb. 1 ▲ Proteinkonzentrationen im PRP („platelet-rich plasma“) in Abhängigkeit vom Blutentnahmezeitpunkt. Nach Gewinnung von PRP mittels Doppelspritzensystem und Zentrifugation wurden die Thrombozyten durch zwei Einfrier-Auftau-Zyklen lysiert und mit Heparin versetzt. Die Analyse erfolgte mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA). Gezeigt werden die Konzentrationen (Konz.) in Pikogramm/Milliliter (pg/ml) von Interleukin-6 (IL-6; a) und „insulin-like growth factor“ 1 (IGF-1; b) im PRP zu unterschiedlichen Blutentnahmezeitpunkten (8 Uhr, 12 Uhr und 16 Uhr jeweils $N=9$). Darstellung der Mittelwerte \pm Standardfehler. Statistische Signifikanz nach Bonferroni: * $p < 0,05$ (signifikant)

bei beiden Studienkollektiven im Mittel 2,2fach erhöht (Kollektiv Blutentnahmezeitpunkt: $568,6 \pm 151,5/\text{nl}$ gegenüber $263,3 \pm 80,1/\text{nl}$; Kollektiv Ernährungsverhalten: $523,9 \pm 129,9/\text{nl}$ gegenüber $244,5 \pm 53,0/\text{nl}$; ■ Tab. 2 und 3).

Das in dieser Studie verwendete PRP war nahezu vollständig von Leukozyten und Erythrozyten depletiert (■ Tab. 2 und 3). Es wurden weder für unterschiedliche Blutentnahmezeitpunkte noch für die jeweiligen Ernährungsverhalten der Probanden ein signifikanter Unterschied der Konzentrationen von Thrombozyten im PRP beobachtet.

Konzentrationen von IL-6 und IGF-1 in Abhängigkeit vom Blutentnahmezeitpunkt

Die Spiegel von IL-6 und IGF-1 waren hochvariabel (■ Abb. 1), zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten. Die gemessenen IL-6-Werte variierten hierbei von unterhalb der Nachweisgrenze bis 250 pg/ml und die Konzentrationen von IGF-1 von 1128,7 pg/ml bis 33.342,4 pg/ml. Im PRP von zwei Probanden war die gemessene Konzentration von IL-6 zu allen Entnahmezeitpunkten gegenüber den übrigen Probanden auffällig erhöht (■ Abb. 1a). Einer dieser beiden Ausreißer überschritt sich mit augenscheinlich erhöhten Ausreißern, die

es ebenso bezüglich der IGF-1-Spiegel gab. Auch diese waren unabhängig vom Blutentnahmezeitpunkt.

Konzentrationen von IL-6 und IGF-1 bei unterschiedlichem Ernährungsverhalten

Auch im zweiten Studienkollektiv, das bezüglich der Ernährungsgewohnheiten untersucht wurde, zeigten die Konzentrationen von IL-6 und IGF-1 in PRP große interindividuelle Konzentrationsunterschiede (■ Abb. 2). Es wurden im PRP von Probanden mit omnivorer Ernährungsweise im Vergleich zum PRP von Probanden mit veganer Ernährung eine 24fach höhere mittlere IL-6-Konzentration gemessen ($p=0,006$). Auch im PRP von Probanden mit vegetarischer Ernährung war die mittlere IL-6-Konzentration gegenüber Veganern um das 8fache erhöht (nicht signifikant, ■ Abb. 2a). Dahingegen zeigte die IGF-1-Konzentration im PRP keine signifikanten Unterschiede zwischen Probanden mit veganer, vegetarischer oder omnivorer Ernährungsform (■ Abb. 2b).

Diskussion

„Platelet-rich plasma“ wird regeneratives sowie immunmodulatorisches Potenzial zugeschrieben und es wird in der orthopädischen Medizin zunehmend als Therapeutikum eingesetzt. Ergebnisse ex-

perimenteller und klinischer Studien zeigten teils erfolgsversprechende Ergebnisse [3, 11, 15]. Ein eindeutig nachweisbarer medizinischer Nutzen für den Einsatz von PRP in der Orthopädie besteht aufgrund widersprüchlicher Studienlage derzeit nicht. Ein wesentlicher Grund hierfür ist die Variabilität von PRP, deren nicht-standardisierbare Einflussgrößen besser verstanden werden müssen, um zielgerichtete Studien unter Ausschluss von relevanten Störfaktoren durchführen zu können.

Diese Studie soll klinische Parameter identifizieren, die therapeutisch wesentliche Bestandteile von PRP beeinflussen können. Die hier beschriebenen ausgegliederten Untersuchungen zeigten keine konsistenten tageszeitlichen Schwankungen von Zellzahlen oder IL-6- und IGF-1-Konzentrationen im PRP, die jeweils jedoch wie erwartet großen interindividuellen Schwankungen unterlagen. Erstmals zeigen wir hier, dass die Spiegel des proinflammatorischen IL-6 im PRP, nicht aber die Spiegel des proliferativen und anabolen Wachstumsfaktors IGF-1 oder die Konzentrationen einzelner Blutzellen wie Thrombozyten, bei Veganern signifikant niedriger waren als bei Probanden mit omnivorem Ernährungsverhalten und tendenziell niedriger waren als bei Vegetariern. Während dies unseres Wissens nach die erste Studie ist, bei der PRP hinsichtlich eines möglichen Einflusses der Ernäh-

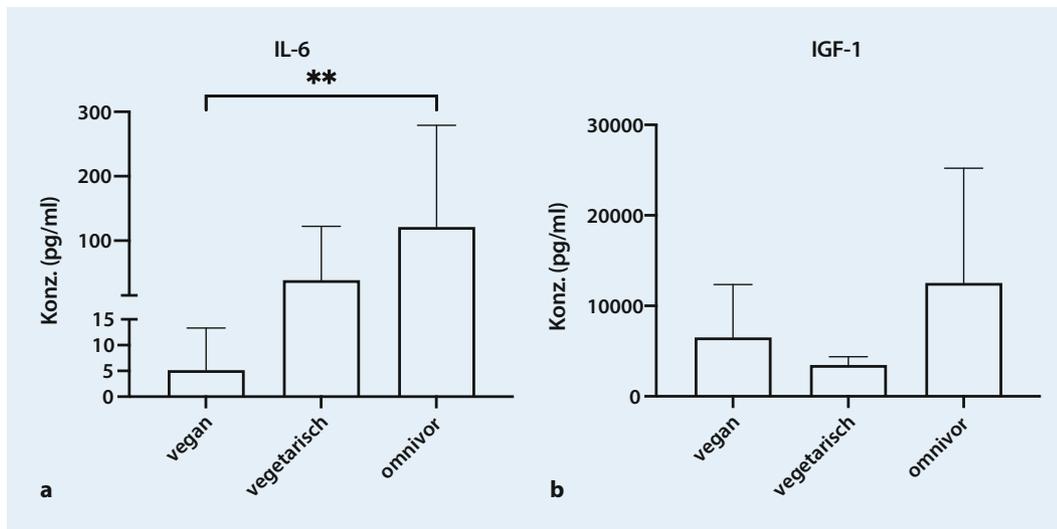


Abb. 2 ▲ Proteinkonzentrationen von PRP („platelet-rich plasma“) bei unterschiedlichem Ernährungsverhalten. Nach Gewinnung von PRP mittels Doppelspritzen- und Zentrifugation wurden die Thrombozyten durch 2 Einfrier-Auftau-Zyklen ly- siert und mit Heparin versetzt. Die Analyse erfolgte mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA). Gezeigt werden die Konzentrationen (Konz.) in Pikogramm/Milliliter (pg/ml) von Interleukin-6 (IL-6; a) und „insulin-like growth factor“ 1 (IGF-1; b) im PRP von Probanden mit veganem, vegetarischem oder omnivorem Ernährungsverhalten, jeweils $N=9$. Darstellung der Mittelwerte \pm Standardabweichung. Statistische Signifikanz nach Bonferroni: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (signifikant)

nung analysiert wurde, wurde ein solcher Einfluss bereits mehrfach für die Protein- zusammensetzung im Vollblut untersucht. Eine Metaanalyse zeigte, dass die mediter- rane Ernährungsweise als Intervention die IL-1 β - und IL-6-Spiegel zu senken scheint [13]. IL-6 kann hochgradig immunmodu- latorisch wirken [12] und spielt bei der Pathologie von Sehnenverletzungen und Arthrose eine wichtige Rolle [5, 24]. Auch wenn IL-6 als klassisches proinflammato- risches Interleukin zählt, ist dessen Wirk- weise weit komplexer als ursprünglich an- genommen. Durch Induktion verschiede- ner Signalwege kann es sowohl katabole als auch protektive Prozesse auslösen [24]. Die hier beschriebenen Unterschiede der IL-6-Spiegel im PRP von Probanden mit verschiedenem Ernährungsverhalten legen nahe, dass die Ernährungsweise in Abhängigkeit vom adressierten orthopä- dischen Erkrankungsbild durch seinen Ein- fluss auf IL-6 bei der Therapie mit PRP Bedeutung sein und die Wirkweise von PRP beeinflussen kann. Weiterführende Studi- en sind nun nötig, um einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen vega- ner Ernährung und niedrigem IL-6-Spiegel im PRP zu belegen und zu untersuchen, wie schnell der IL-6-Spiegel auf eine Er- nährungsumstellung reagiert.

Die hier dargestellten Ergebnisse der Konzentrationen von IL-6, IGF-1 und den zellulären Bestandteilen im PRP legen nahe, dass der Blutentnahmezeitpunkt kei- nen signifikanten Einfluss auf die PRP-Zu- sammensetzung hat. Dies steht im Ein- klang mit Ergebnissen einer Studie von Aoto et al., die keinen Einfluss des Tages- zeitpunktes der Blutentnahme bzw. der PRP-Herstellung auf die Konzentration von TGF- β 1, PDGF und der Thrombozyten- zahl im PRP fanden [2]. Während dies vielversprechend für die alltägliche prakti- sche Anwendung von PRP ist, ist natürlich nicht ausgeschlossen, dass andere wich- tige Komponenten des PRP wie z.B. die Thrombozytenaktivität oder Spiegel ande- rer Proteine im Tagesverlauf schwanken.

Die hier dargestellten Ergebnisse zei- gen bei gleicher methodischer Verarbei- tung der Proben große interindividuelle Unterschiede der Konzentrationen von IL-6 und IGF-1, sodass davon auszugehen ist, dass hierfür probandenspezifische Fakto- ren ursächlich sind. Solche Parameter, die als Störfaktoren fungieren könnten, planen wir im Laufe der gesamten Studie – nach Untersuchung weiterer Probandenproben und erfolgter Korrelation der bestimmten Proteinkonzentrationen im PRP mit der Ge- samtheit der erhobenen klinischen Daten

aus dem verwendeten Fragebogen – zu identifizieren.

Die hier gezeigten Ergebnisse zeigen, wie therapeutisch bedeutende Kompo- nenten wie IL-6 im PRP bei unterschied- licher Ernährung schwanken können und tragen somit wesentlich dazu bei, die Variabilität von PRP aufzuzeigen und besser zu verstehen. Diese Ergebnisse basieren auf einer Analyse eines ersten Proban- denkollektivs und sind dadurch noch mit Unsicherheiten verbunden, welchen durch den Einschluss weiterer Probanden begeg- net werden soll. Weitere Einflussfaktoren und kausale Zusammenhänge zur PRP-Zu- sammensetzung sind bereits Gegenstand weiterer Untersuchungen, die wir derzeit im Forschungsbereich „molekulare und regenerative Orthopädie“ an der Ortho- pädischen Universitätsklinik Heidelberg in einem größeren Kollektiv fortführen, damit das Probandenkollektiv erweitert und ergebnisverzerrende Störfaktoren reduziert werden können. Ein belegbarer Nutzen für PRP als Therapeutikum bei unterschiedlichen orthopädischen Er- krankungsbildern ist momentan noch in wissenschaftlicher Diskussion.

Fazit für die Praxis

- Aktuell besteht aus grundlagenwissenschaftlicher Sicht keine ausreichende Evidenz für die theoretisch formulierte, regenerative und immunmodulatorische Effektivität von PRP bei der Behandlung orthopädischer Erkrankungsbilder.
- „Platelet-rich plasma“ (PRP) ist in seiner Zusammensetzung und Wirkung hochvariabel, was durch die Heterogenität in der Herstellung sowie durch die individuellen patientenspezifischen Merkmale begründet ist.
- Es ist davon auszugehen, dass neben Alter und Geschlecht weitere wesentliche patientenspezifische Einflussfaktoren die PRP-Zusammensetzung bestimmen können, einhergehend mit einer möglichen signifikanten Beeinflussung der Wirkung.
- Die Ergebnisse dieser Studie legen – basierend auf den Messungen zu den zellulären Bestandteilen und den Konzentrationen von Interleukin-6 und „insulin-like growth factor-1“ im PRP – nahe, dass nicht der Blutentnahmezeitpunkt, jedoch das Ernährungsverhalten einen signifikanten Einfluss auf die Zusammensetzung von PRP und der daraus abgeleiteten therapeutischen Wirkung haben kann.

Korrespondenzadresse

Dr. Yannic Bangert

Orthopädische Universitätsklinik Heidelberg,
Ruprecht-Karls-Universität
Schlierbacher Landstraße 200a, 69118 Heidelberg,
Deutschland
yannic.bangert@med.uni-heidelberg.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Platzer, K.D. Kubon, S. Derichs, A. Bork, S. Gantz, M. Schiltenswolf und Y. Bangert geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. T. Renkawitz gibt als finanzielle Interessen an: Forschungsförderung zur persönlichen Verfügung: DePuy, Zimmer, Aesculap, Bundesministerium für Bildung und Forschung, Deutsche Arthrose-Hilfe, Otto-Bock-Stiftung, Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung, Stiftung Oskar-Helene-Heim in Berlin, Vielberth-Stiftung, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Kostenerstattungen: DePuy, Zimmer, Aesculap, Bundesministerium für Bildung und Forschung, Deutsche Arthrose-Hilfe, Otto-Bock-Stiftung, Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung, Stiftung Oskar-Helene-Heim in Berlin, Vielberth-Stiftung, DGOOC, BVOU, DGOU. Kostenerstattungen für Schulungen/Vorträge: DePuy, Zimmer, Aesculap, Deutsche Gesellschaft für Endoprothetik (AE), Bayerischer Hausärzterverband. T. Renkawitz gibt als nichtfinanzielle Interessen an:

Platelet-rich plasma (PRP). Compositional analysis with different dietary habits and timing of blood sampling

The variability of PRP is a major contributor to the lack of evidence regarding the therapeutic effect of PRP in musculoskeletal diseases. In a large study, we are currently investigating factors that may influence PRP variability. Interim results showed that concentrations of IL-6, but not IGF-1 or cellular constituents, were significantly decreased in PRP samples from vegans compared with omnivores and tended to be decreased compared to samples from vegetarians. This suggests that diet may have a significant influence on therapeutically active PRP constituents. However, the constituents studied here did not appear to be significantly affected by the timing of the sampling. Identification of significant variables affecting PRP composition will be critical to provide sufficient medical evidence for the therapeutic effects of PRP in orthopedic conditions.

Keywords

Circadian rhythm · Osteoarthritis · Insulin like growth factor I · Interleukin-6 · Thrombocytes

Lehrstuhlinhaber (W3) für Orthopädische Chirurgie, Universität Heidelberg, Direktor der Orthopädischen Universitätsklinik Heidelberg. Mitgliedschaften: Vizepräsident des Berufsverband für Orthopädie und Unfallchirurgie (BVOU), Gesamtvorstand der DGOOC, Leiter der „Arbeitsgemeinschaft Evidenzbasierte Medizin“ der DGOU, Herausgeberboard von *Die Orthopädie* und *Die Unfallchirurgie* (Springer Medizin), Schriftleitung der *Orthopädie und Unfallchirurgie – Mitteilungen und Nachrichten* (OUMN), International Advisory Board des *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS).

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen oder an menschlichem Gewebe wurden mit Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Heidelberg (Genehmigungsnummer: S 631/2021) genehmigt, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Probanden liegt eine Einverständniserklärung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/ die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Allen NE, Appleby PN, Davey GK et al (2002) The associations of diet with serum insulin-like growth factor I and its main binding proteins in 292 women of meat-eaters, vegetarians, and vegans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:1441–1448
- Aoto K, Kanamori A, Yoshioka T et al (2014) Circadian variation of growth factor levels in platelet-rich plasma. *Clin J Sport Med* 24:509–512
- Belk JW, Kraeutler MJ, Houck DA et al (2021) Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Sports Med* 49:249–260
- Budkowska M, Lebiecka A, Marciniowska Z et al (2019) The circadian rhythm of selected parameters of the hemostasis system in healthy people. *Thromb Res* 182:79–88
- Ellis I, Schnabel LV, Berglund AK (2022) Defining the profile: characterizing cytokines in tendon injury to improve clinical therapy. *J Immunol Regen Med* 16:100059
- Evanson JR, Guyton MK, Oliver DL et al (2014) Gender and age differences in growth factor concentrations from platelet-rich plasma in adults. *Mil Med* 179:799–805
- Everts P, Onishi K, Jayaram P et al (2020) Platelet-rich plasma: new performance understandings and therapeutic considerations in 2020. *Int J Mol Sci* 21:7794
- Fuchs R, Klaperski S, Gerber M et al (2015) Messung der Bewegungs- und Sportaktivität mit dem BSA-Fragebogen: Eine methodische Zwischenbilanz. *Z Gesundheitspsychol* 23:60–76
- Golebiewska EM, Poole AW (2013) Secrets of platelet exocytosis—what do we really know about platelet secretion mechanisms? *Br J Haematol* 165:204–216
- Haghighatdoost F, Bellissimo N, Totony De Zepetnek JO et al (2017) Association of vegetarian diet with inflammatory biomarkers: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr* 20:2713–2721
- Jeyakumar V, Niculescu-Morzea E, Bauer C et al (2017) Platelet-rich plasma supports proliferation and redifferentiation of chondrocytes during in vitro expansion. *Front Bioeng Biotechnol* 5:75

12. Jones SA (2005) Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol* 175:3463–3468
13. Koelman L, Egea Rodrigues C, Aleksandrova K (2022) Effects of dietary patterns on biomarkers of inflammation and immune responses: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr* 13:101–115
14. Lederer AK, Maul-Pavicic A, Hannibal L et al (2020) Vegan diet reduces neutrophils, monocytes and platelets related to branched-chain amino acids—a randomized, controlled trial. *Clin Nutr* 39:3241–3250
15. Mazzocca AD, Mccarthy MB, Chowanec DM et al (2012) The positive effects of different platelet-rich plasma methods on human muscle, bone, and tendon cells. *Am J Sports Med* 40:1742–1749
16. Menzel J, Jabakhanji A, Biemann R et al (2020) Systematic review and meta-analysis of the associations of vegan and vegetarian diets with inflammatory biomarkers. *Sci Rep* 10:21736
17. Radha E, Hill TD, Rao GH et al (1985) Glutathione levels in human platelets display a circadian rhythm in vitro. *Thromb Res* 40:823–831
18. Semple JW, Italiano JE, Freedman J (2011) Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol* 11:264–274
19. Silverberg GD, Harbury CB, Rubenstein E (1977) A physiological sealant for cerebrospinal fluid leaks. *J Neurosurg* 46:215–219
20. Taniguchi Y, Yoshioka T, Sugaya H et al (2019) Growth factor levels in leukocyte-poor platelet-rich plasma and correlations with donor age, gender, and platelets in the Japanese population. *J Exp Orthop* 6(1):4
21. Tischer T, Bode G, Buhs M et al (2020) Platelet-Rich Plasma (PRP) as therapy for cartilage, tendon and muscle damage—German working group position statement. *J Exp Orthop* 7:64
22. Tong TYN, Key TJ, Gaitskell K et al (2019) Hematological parameters and prevalence of anemia in white and British Indian vegetarians and nonvegetarians in the UK Biobank. *Am J Clin Nutr* 110:461–472
23. Turton MB, Deegan T (1974) Circadian variations of plasma catecholamine, cortisol and immunoreactive insulin concentrations in supine subjects. *Clin Chim Acta* 55:389–397
24. Wiegertjes R, Van De Loo FAJ, Blaney Davidson EN (2020) A roadmap to target interleukin-6 in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 59:2681–2694
25. Xiong G, Lingampalli N, Koltsov JCB et al (2018) Men and women differ in the biochemical composition of platelet-rich plasma. *Am J Sports Med* 46:409–419



Hilfestellungen für den Editorial Manager

Das Einreichungs- und Begutachtungssystem Ihrer Zeitschrift

Sowohl für die ganz alltäglichen Fragen in der Handhabung des Editorial Managers als auch für spezielle Problematiken finden Sie auf www.springermedizin.de/editorial-manager eine Vielzahl an Handreichungen, die Ihnen die Arbeit als Gutachter*in, Autor*in oder Herausgeber*in erleichtern.

Über Videos, einseitige Schritt-für-Schritt-Anleitungen oder ein umfangreiches Manual werden Sie durch die einzelnen Punkte geführt, wie:

- Wie reiche ich ein Manuskript ein?
- Wie finde ich passende Gutachter*innen?
- Wie lade ich Gutachter*innen ein?
- Wie nehme ich ein Gutachten an bzw. lehne es ab?
- Wo erkenne ich, in welchem Status ein Manuskript ist?
- Wie ändere ich meine persönlichen Informationen?
- Wo kann ich meinen Urlaub eintragen?

Zugang auch über QR-Code:

