

Susanne Baureis
Dr. med.

Konzentration von Transforming Growth Factor- β und Insulin-like Growth Factor-I im Knochen der Ratte: Abhängigkeit vom Lebensalter und dem Östrogenstatus

Geboren am 13.02.1968 in Neuendettelsau
Reifeprüfung am 26.06.1987 in Neuendettelsau
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1990 bis WS 1998/1999
Physikum am 01.09.1992 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Humanmedizin
Praktisches Jahr in Bad Mergentheim
Staatsexamen am 02.11.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. J. Pfeilschifter

Um die Entwicklung der Knochenmasse zu beschreiben, wurden bisher hauptsächlich hormonelle Erklärungsmodelle herangezogen. Der genaue Mechanismus der Knochenmassenbildung auf lokaler Ebene ist jedoch noch nicht ausreichend bekannt. In den letzten Jahren wurde zunehmend deutlich, daß lokale Wachstumsfaktoren in der Knochenmatrix während der Knochenreifung und der Aufrechterhaltung der Knochenmasse eine große Rolle spielen.

In dieser Arbeit wurde am Modell der Ratte der Einfluß von Transforming Growth Factor- β und Insulin-like Growth Factor-I als mengenmäßig und vermutlich physiologisch wichtigste anabole lokale Faktoren im Knochengewebe untersucht. Das Verhalten wurde innerhalb von zwei Lebensabschnitten beobachtet, die für die Entwicklung der Knochenmasse von wesentlicher Bedeutung sind. Zum einen ist dies das *postnatale Wachstum* mit Aufbau der Knochenmasse bis zum Erreichen der „peak bone mass“, und zum anderen die *Menopause* mit beschleunigtem Knochenmassenverlust.

Die Wachstumsfaktoren wurden mit einem miniaturisierten Guanidin-EDTA-Extraktionsverfahren aus der Knochenmatrix gelöst. IGF-I wurde durch einen spezifischen Radioimmuno-assay, die TGF- β -Gesamtaktivität durch einen Bioassay, und der TGF- β 1-Gehalt durch einen ELISA bestimmt.

Während der schnellen *postnatalen Wachstumsphase* der Tiere (bis zu einem Alter von 133 Tagen) zeigte sich eine *kontinuierliche Zunahme* der Konzentrationen der beiden Wachstumsfaktoren in der extrahierten Knochenmatrix der Rattenfemura. Eine Korrelation zeigte eine starke *funktionale Abhängigkeit* zwischen TGF- β und IGF-I. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß die beiden lokalen Wachstumsfaktoren während der Knochenreifung *eng aufeinander abgestimmt* sind, und eine wichtige Funktion bei der Entstehung der „peak bone mass“ haben.

Es ist seit langem bekannt, daß *Östrogene* wichtige Hormone zur Erhaltung der Knochenmasse sind, und Östrogenmangel mit fortschreitendem Knochenschwund einhergeht, der durch Substitution verhindert werden kann. *In vitro-Ergebnisse* deuten darauf hin, daß Östrogene entweder direkt durch Östrogenrezeptoren oder indirekt durch andere Zellen und Faktoren auf den Knochen wirken, und lokale Wachstumsfaktoren in der Wirkungsvermittlung von Östrogenen im Knochenmetabolismus eine wichtige Rolle spielen.

In der vorliegenden Arbeit wurde *in vivo* das Verhalten der beiden Wachstumsfaktoren TGF- β und IGF-I im kortikalen Rattenknochen nach Ovariectomie und Östrogensubstitution beobachtet.

In dem Zeitraum bis zu zehn Wochen nach *Ovariectomie* wurden *keine Änderungen* der Konzentrationen der *beiden Wachstumsfaktoren* festgestellt. Die *Substitution* mit 17 β -Östradiol in täglichen subcutanen Injektionen von 5, 15, 50 und 150 nmol/kg über einen Zeitraum von fünf Wochen konnte den durch ovariellen Hormonmangel verursachten *Knochenschwund* und eine *Uterusatrophie verhindern*, zeigte aber *keine signifikante Wirkung* auf die Konzentration von biologisch aktivem TGF- β 1. Im Gegensatz dazu kam es bei den *supraphysiologischen Östrogenkonzentrationen* von 50 und 150 nmol/kg zu einer *20 - 30 %igen Zunahme* von IGF-I in der Knochenmatrix.

Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse weisen darauf hin, daß *Abnahmen der lokalen Wachstumsfaktoren* TGF- β und IGF-I in der Knochenmatrix der Ratte *kein Hauptereignis in der Pathogenese des Knochenschwundes infolge Östrogenmangels* sind. Die Daten lassen aber vermuten, daß IGF-I in den Osteoblasten nach Applikation supraphysiologischer Östrogenkonzentrationen vermehrt synthetisiert, in die Matrix sezerniert, und dort gespeichert wird.

Unsere Beobachtungen zeigen die Bedeutung der beiden lokalen Wachstumsfaktoren TGF- β und IGF-I für das Knochenwachstum der Ratte. Der Einfluß dieser beiden Faktoren in der Menopause ist hingegen fraglich. Ob dies auch auf den menschlichen Knochenmetabolismus übertragbar ist, muß in weiteren Studien überprüft werden.