

Carsten Alexander Schmid

Dr. med.

**Zelluläre und molekulare Analyse belastungsinduzierter Bandscheibendegeneration und Vorbereitung einer regenerativen Therapiestrategie anhand eines präklinischen Kaninchenmodells**

Geboren am 11. September 1973

Staatsexamen am 12. November 2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Orthopädie

Doktormutter: Frau Prof. Dr. rer. biol. hum. W. Richter

Die belastungsinduzierte Bandscheibendegeneration ist eine häufige Erkrankung des höheren Alters. Zum jetzigen Zeitpunkt sind lediglich symptomatische Therapien bekannt. Leider stehen zur Untersuchung dieser Erkrankung und ihrer Therapie nur wenige Modelle zur Verfügung. Diese Modelle haben jedoch alle entscheidende Nachteile. Entweder führen sie die Degeneration durch ein akut traumatisches Ereignis herbei oder sie sind aufgrund ihrer Größe ungeeignet um regenerative Therapieansätze zu untersuchen.

In unserem Ansatz wird die Bandscheibe des New Zealand White Kaninchens mit Hilfe eines externen Belastungsapparates und einer exakt definierten Kraft durch axialen Druck komprimiert. Die Belastungsstärke betrug das fünf- bzw. achtfache Körpergewicht, die Standzeit wurde auf 28 bzw. 42 Tage festgesetzt. Als Kontrollen dienten Kaninchen, die zwar operiert aber nicht belastet wurden. Nach Ablauf der Standzeit wurden die Kaninchen getötet und die Bandscheiben entnommen. Die einzelnen Bandscheiben und die direkt darüberliegende interne Kontrolle wurden nun auf ihr Gewicht, die Zellvitalität sowie ihr Wachstumsverhalten hin untersucht. Es zeigte sich ein Trend zur Gewichtsabnahme der belasteten Bandscheiben bei längerer Belastungszeit. Auch die Ergebnisse für die Zellvitalität und die Proliferationsfähigkeit belasteter Bandscheiben zeigten einen Rückgang. In Bezug auf die molekularbiologische Untersuchung zeigten

die Bandscheiben einen Trend zur Zunahme von Kollagen 1 und Kollagen 2. Diese Veränderungen wären so auch beim Menschen zu erwarten.

Die untersuchten Wachstumsfaktoren zeigten unterschiedliche Effekte auf die Bandscheibenzellen. Bezüglich der Proliferation zeigten bFGF und EGF positive Tendenzen. In Bezug auf die Proteoglykansynthese zeigte bFGF eine positive Tendenz. Die Kollagensynthese wurde durch bFGF, PDGF-BB und EGF positiv beeinflusst. Teilweise ließ sich ein dosisabhängiger Effekt erkennen, teilweise ergaben sich Unterschiede in Bezug auf die betroffenen Zellen.

Schließlich konnte eine adenovirale Infektion reproduzierbar durchgeführt werden und die eingeschleusten Gene über einen längeren Zeitraum nachgewiesen werden. Eine erhöhte Toxizität durch die Adenoviren ließ sich nicht nachweisen.

Das Tiermodell simuliert eine chronische belastungsinduzierte Bandscheibendegeneration. Es ist damit geeignet unterschiedliche Therapieoptionen zu untersuchen. Hierbei zeigen wir in unseren Ergebnissen vielversprechende Ansätze, die es nun weiter zu untersuchen und auszubauen gilt. Die Wachstumsfaktoren bFGF, PDGF-BB und EGF sind vielversprechend.