

Anette Ursula Bretz
Dr. med.

Experimentelle Untersuchungen von Transforming Growth Factor beta (TGF- β), Insulin-like Growth Factor (IGF) - I und -II in der menschlichen Kortikalis, ihre Veränderungen mit dem Alter und Beziehungen zu Umbau und Struktur des Knochens

Geboren am 20.02.1967 in Neulußheim
Reifeprüfung am 19.05.1987 in Mannheim Neckarau
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1987/88 bis WS 1995/96
Physikum am 15.03.1990 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Gent (Belgien) und Heidelberg
Staatsexamen am 23.10.1995 an der Universität Heidelberg

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

Die Altersosteoporose ist die häufigste metabolische Knochenerkrankung und deshalb aus medizinischen, aber auch sozioökonomischen Gründen bedeutungsvoll. In einer immer älter werdenden Gesellschaft ist die Erforschung der zugrunde liegenden physiologischen und pathologischen Vorgänge im Skelettsystem von großem Interesse.

Der Knochenumbau ist im gesunden Organismus ein ausgeglichener Vorgang, der aus Abbau alter Matrix und anschließendem Wiederaufbau und Mineralisation neuen Gewebes besteht. Auf diesen Regelkreis können unterschiedliche systemische Hormone, aber auch lokale Wachstumsfaktoren einwirken, mit dem Ziel einer Aufrechterhaltung der Knochenmasse und Stabilität. Eine besondere Bedeutung haben hierbei die Faktoren, die als auto- oder parakrine Mediatoren für die Koppelung der Matrixsynthese an die vorausgegangene Resorption verantwortlich sind, denn verantwortlich für einen Rückgang der Knochenmasse, wie er bei der Altersosteoporose auftritt, ist eine Fehlregulation im Sinne eines Knochenabbaus ohne eine vergleichbare konsekutive Neubildung von Knochenmatrix.

Mögliche „Koppelungs“-Kandidaten sind Transforming Growth Factor Beta (TGF- β), Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I) und -II (IGF-II). Sie alle werden von Knochenzellen produziert, im Knochen gespeichert und sind in der Lage, Knochenumbau zu fördern. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es aber noch zu wenig Information zur Konzentration dieser Faktoren im menschlichen Skelettsystem und über den Zusammenhang der Wachstumsfaktoren mit dem menschlichen Knochenumbau und dem Knochenvolumen.

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals in einer Querschnittsstudie untersucht, welche Zusammenhänge aufzuzeigen sind zwischen Alter und histomorphometrischen Knocheneigenschaften einerseits und dem Gehalt der Knochenmatrix an diesen Wachstumsfaktoren, als Potential für eine erfolgreiche Steuerung des Knochenumbaus, andererseits. Da sich qualitative Veränderungen des Skeletts in spongiosen und kortikalem Knochen in unterschiedlicher Weise äußern, empfiehlt sich eine getrennte Analyse der beiden Kompartimente. Diese Arbeit befaßt sich mit Kortikalis, an welcher sich die senile Typ-II-Osteoporose am meisten manifestiert.

Hierzu wurden im Rahmen von Autopsien gewonnene Proben aus dem menschlichen proximalen Femurschaft pulverisiert, und mit Hilfe eines Extraktionsverfahrens auf Guanidin-EDTA-Basis wurden die löslichen Matrixproteine vom unlöslichen Kollagen getrennt. Aus den

Extrakten erfolgte die Bestimmung von TGF- β_1 mittels Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay sowie von IGF-I und IGF-II durch Radioimmunoassay. Parallel dazu wurde eine histomorphometrische Analyse der Knochenproben durchgeführt und hierbei die Dicke und die Porosität der Kortikalis wie auch Parameter der Osteonstruktur und des Knochenumbaus mit Hilfe eines halbautomatischen Bildanalyse-Systems gemessen.

Die histologische Analyse zeigte unter anderem eine Zunahme der kortikalen Porosität mit steigendem Lebensalter im weiblichen Unterkollektiv, ohne signifikanten Rückgang der Kortikalisdicke, während bei Männern das Knochenvolumen nur tendenziell mit dem Lebensalter abnahm. Außerdem war die Kortikalis bei Männern signifikant dicker. Der Knochenumbau war im Gesamtkollektiv mit steigendem Alter rückläufig, mit Differenzen bei den beiden Unterkollektiven im Sinne von stärkeren Schwankungen bei Frauen. Auch die Altersveränderungen des Osteonaufbaus waren bei Frauen und Männern unterschiedlich. Bei allen drei untersuchten Wachstumsfaktoren zeigte sich eine Reduktion ihrer Konzentration in der Knochenmatrix mit zunehmendem Alter, wie auch signifikante Korrelationen untereinander.

Die Beziehungen zwischen dem Matrixgehalt an IGF-I, IGF-II und TGF- β_1 und den strukturellen Parametern der Kortikalis, nämlich Dicke und Porosität, aber auch dem Aufbau der Osteone waren eher schwach. Dagegen ließ sich ein deutlicher Zusammenhang der Konzentration aller drei Wachstumsfaktoren und der Umbauaktivität des Knochens demonstrieren.

Geschlechtsspezifische Unterschiede im Matrixgehalt oder den altersbedingten Veränderungen von TGF- β_1 , IGF-I oder IGF-II bestanden nicht.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß in der menschlichen Kompakta IGF-I, IGF-II und TGF- β_1 in großen Mengen gespeichert werden, daß aber der Matrixgehalt im Laufe des Lebens absinkt. Unter Berücksichtigung vorausgegangener *in vitro*-Versuche, die einen anabolen Einfluß dieser Faktoren auf Knochenzellen nachweisen konnten, ist die Tatsache, daß der Knochenumbau mit der Matrixkonzentration korreliert, mit der Hypothese vereinbar, daß TGF- β , IGF-I und IGF-II in jedem Lebensalter eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der skelettalen Homöostase spielen. Eine altersunabhängige Beziehung dieser Faktoren zur kortikalen Knochenmasse ließ sich in der jetzigen Studie dagegen nicht nachweisen.