

Christoph Sachs  
Dr. med.

## **Wirkung von rekombinantem Growth und Differentiation Factor 5 auf die Regeneration nach peripherer Nervenschädigung im Rattenmodell**

Fach/Einrichtung: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Günther Germann

Traumatische Verletzungen peripherer Nerven in verschiedenen Ausprägungen sind Alltag in einem Zentrum für Hand-, Plastische und Rekonstruktive Chirurgie. Trotz moderner mikrochirurgischer Verfahren und primärer Rekonstruktion ist damit für die Patienten häufig eine lange Phase bis zur Restitutio ad integrum verbunden, die in Abhängigkeit von Alter und Befund nicht immer eintritt.

In der chirurgischen Praxis stellen die primäre epineurale Nervennaht und bei Defektverletzungen die autologe Nerventransplantation die Möglichkeiten der Koaptation dar. Die Entnahme gesunder Nerven, welche als Interponate dienen, führt zwangsläufig zu einer Hebestellenmorbidity. Aus diesem Grund beschäftigen sich Studien damit, bei Defektverletzungen Alternativen zur autologen Nerventransplantation zu finden oder diese zu optimieren.

Bei rhGDF-5 handelt es sich um einen Wachstumsfaktor aus der Gruppe der Bone Morphogenetic Proteins, der seine Wirkung über eine Serin-Threonin-Rezeptorkinase und die Aktivierung von Smad-Proteinen vermittelt. Bislang waren für rhGDF-5 positive Effekte auf den Knochen- und Bindegewebestoffwechsel, sowie für das Überleben zentralnervöser Strukturen nachgewiesen. Um die peripher nervale Regeneration zu untersuchen, wurde das Ischiadicusmodell an der Ratte gewählt.

Die vorliegende Arbeit stellt die Frage nach der Wirkung von rhGDF-5 auf die peripher nervale Regeneration. Zwei unterschiedliche operative Modelle stellen den Bezug zum klinischen Alltag der Chirurgie peripherer Nerven. Zum Einsatz kamen die primäre epineurale Nervennaht und die syngene Nerventransplantation nach Nerventeilresektion. Da bezüglich der Puffersubstanz, Applikation und Dosierung von rhGDF-5 keinerlei Erfahrungswerte vorlagen, musste dieses in zahlreichen Vorversuchen experimentell geklärt werden. Für die Hauptgruppe wurde eine lokale rhGDF-5 Applikation in einer Dosierung von 2 µg gewählt. Fibrinkleber diente zur Stabilisierung der Koaptation und als Trägersubstanz für rhGDF-5. Kontrollgruppen ohne rhGDF-5 Applikation dienten dem Vergleich.

Zur Evaluierung der peripher nervalen Regeneration wurden funktionelle, histologische und histomorphometrische Methoden etabliert.

In der vorliegenden Studie kam es durch eine lokale rhGDF-5 Applikation zu einem positiven Einfluss auf die Regeneration peripherer Nerven. Bereits makroskopisch führte rhGDF-5 zu einer verbesserten Vaskularisation. Sieben Wochen nach scharfer Nervendurchtrennung und anschließender epineuraler Nervennaht mit Fibrinkleberapplikation zeigte sich in der mit rhGDF-5 behandelten Gruppe (Gruppe A), entsprechend dem positiven Verlauf der peripheren Nervenregeneration, eine geringere Anzahl geschädigter Nervenfasern, eine größere Anzahl an regenerierten Axonen und Nervenfasern, ein größerer Durchmesser der Axone und Muskelfasern sowie ein höheres Gewicht der untersuchten Muskeln als in der Kontrollgruppe. Nach zehn Wochen kam es in dem operativen Modell der Nerveilektresektion und syngenen Nerven-transplantation ebenfalls zu Unterschieden zwischen den untersuchten Gruppen. Wurde rhGDF-5 appliziert, waren signifikant weniger geschädigte Nervenfasern sowie signifikant mehr regenerierte Axone und Nervenfasern zu finden. Der Durchmesser der Axone und Muskelfasern war in der mit rhGDF-5 behandelten Gruppe C ebenfalls höher. Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Testverfahren zur Evaluation der funktionellen Regeneration, wie der Rotarod-Test, die Ganganalyse und der Anaesthesiometer-Test, zeigten in unserem Modell keine eindeutige Überlegenheit einer Gruppe. Dies deckt sich mit zahlreichen Beobachtungen in der Literatur, welche die Validität dieser Testverfahren in Frage stellen.

Zusammenfassend konnte ein positiver Effekt von rhGDF-5 auf die periphere Nervenregeneration anhand von etablierten histologischen und histomorphometrischen Evaluationsverfahren gezeigt werden. Durch motorische und sensorische Testverfahren konnte eine bessere funktionelle Regeneration nicht nachgewiesen werden.