

Marvin Lars Harder
Dr. med.

Die Wirkung einer adjuvanten Tamoxifen-Therapie bei hormonrezeptorsensitivem Mammakarzinom auf den gesunden und osteoporotischen Knochen sowie dessen Frakturheilung

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktormutter: Prof. Dr. med. Leila Harhaus-Wachner

Das Mammakarzinom und die Osteoporose stellen zwei der häufigsten Erkrankungen postmenopausaler Frauen dar. Die Rolle des Hormons Östrogen in Bezug auf Risiko, Prophylaxe und Therapie dieser beiden Erkrankungen ist jedoch teilweise gegensätzlich. So stellt exemplarisch ein hoher Östrogenspiegel einen der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms dar, wirkt sich jedoch zeitgleich protektiv in Bezug auf die Entwicklung der Osteoporose aus.

Tamoxifen ist ein Selektiver Östrogenrezeptormodulator, der seit über 40 Jahren in der adjuvanten Therapie des hormonrezeptorsensitiven Mammakarzinoms zum Einsatz kommt. Die Auswirkungen der Substanzgruppe auf unterschiedliche östrogenrezeptor-sensitive Gewebe sind weiterhin Teil aktueller Forschung. Bezüglich der Auswirkungen von Tamoxifen auf den Knochen sind widersprüchliche Daten publiziert worden. Gegenstand der Arbeit war die Untersuchung der Auswirkungen einer Tamoxifen-Therapie auf den osteoporotischen und nicht-osteoporotischen Knochen sowie deren Frakturheilung am Tiermodell. Aussagen zum nicht-frakturierten Knochen wurden anhand der Lendenwirbelkörper getroffen, die Untersuchung der Frakturheilung erfolgte anhand osteotomierter Tibiae. Zum Einsatz kamen biomechanische Tests, mikro-computertomographische Untersuchungen der Knochenstruktur sowie Analysen der Genexpression im Knochen.

Die Lendenwirbelkörper wurden bezüglich der Auswirkungen einer Tamoxifen-Behandlung auf den Knochen untersucht. Der Östrogenmangel wurde durch den Nachweis einer verminderten Expression von TGF- β in den ovariectomierten Tieren bestätigt. Der Nachweis der Osteoporose erfolgte durch die biomechanischen Tests, in denen bei den ovariectomierten Tieren eine signifikante Abnahme der Knochenqualität infolge der Ovariectomie und der damit entwickelten Osteoporose beobachtet wurde. Mikro-computertomographisch wurde eine Ausdünnung des trabekulären Netzes bei gleichzeitiger Zunahme des Trabekeldurchmessers beobachtet, die zunehmende Knochenresorption in den ovariectomierten Tieren durch die verminderte Expression von Kollagen 1 α 1 bestätigt. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Auswirkungen der Tamoxifen-Therapie verglichen mit einer Placebo-Gabe (Ethanol) auf die Knochenstruktur und -eigenschaften der Lendenwirbelkörper sowie die Frakturheilung der Tibiae. Die Expression von TGF- β war deutlich zunehmend als Zeichen des östrogen-ähnlichen Wirkung von Tamoxifen. Die qualitativen Knocheneigenschaften, untersucht durch die biomechanischen Messungen der Wirbelkörper, verbesserte sich infolge Tamoxifen-Behandlung sowohl bei den osteoporotischen als auch den nicht-osteoporotischen Tieren. Der Nachweis eines vermehrten Knochenumsatzes bei den Tieren unter Tamoxifen konnte mittels Mikro-Computertomographie und Genexpression erbracht werden. Es fanden sich hier Hinweise auf einen vermehrten Knochenaufbau durch Osteoblasten sowie vermehrte Knochenresorption durch Osteoklasten.

Die osteotomierten Tibiae dienten zur Untersuchung der Auswirkungen einer Tamoxifen-Therapie auf die Frakturheilung osteoporotischer und nicht-osteoporotischer Knochen. Zunächst wurde die Osteoporose anhand der biomechanischen Stabilität des gebildeten Kallus ovariectomierter Tiere sichtbar gemacht. Zudem erfolgte durch Mikro-Computertomographie und Analyse der Genexpression der Nachweis einer vermehrten Resorption des spongiösen Knochens nach Ovariectomie bei gleichzeitiger Verbreiterung der Kortikalis. Die ovariectomierten Tiere wiesen eine vermehrte Kallusbildung auf, die jedoch keine Vorteile für die Stabilität des Knochens erbrachte.

Ziel der vorliegenden Arbeit war auch hier die Untersuchung der Auswirkungen einer Tamoxifen-Behandlung verglichen mit einer Placebo-Gabe. Für die ovariectomierten Tiere konnte eine partielle Reversibilität der Auswirkungen des Östrogenmangels beobachtet werden. Die biomechanische Stabilität des Kallus verbesserte sich infolge der Tamoxifen-Gabe, die vermehrten endostalen Kallusflächen sowie die gesteigerte Expression von Kollagen $1\alpha 1$ weisen auf eine verminderte Knochenresorption hin. Die nicht-ovariectomierten Tiere zeigten hingegen deutliche Einbußen in der Stabilität des Kallus sowie eine verminderte Trabekeldichte und geringer ausgeprägte Kallusflächen nach Tamoxifen-Applikation.

Durch die vorliegende Arbeit konnten Auswirkungen einer Therapie mit Tamoxifen auf den Knochen nachgewiesen werden. Die teilweise beobachteten gegenläufigen Auswirkungen auf den osteoporotischen und nicht-osteoporotischen Knochen unterstreichen die Komplexität der Wirkweise selektiver Östrogenrezeptormodulatoren auf unterschiedliche Gewebetypen je nach Östrogenstatus. Die klinische Relevanz der Wirkung von Tamoxifen auf den Knochen ist aufgrund der großen Schnittmenge der beiden Krankheitsbilder – Mammakarzinom und Osteoporose – unbestritten. Das Ausmaß der Wirkung sowie die genauen Wirkprinzipien sollten daher weiter Bestandteil der klinischen und experimentellen Forschung sein.