

Degenerative Bandscheibenerkrankung: Ist eine Infektion die Ursache?

Rajasekaran S et al. Is infection the possible initiator of disc disease? An insight from proteomic analysis. *Eur Spine J* 2017; DOI 10.1007/s00586-017-4972-3

Seit Stirling et al. im Jahr 2001 erstmals eine Infektion als Ursache degenerativer Bandscheibenerkrankungen vorgeschlagen haben, hat diese Möglichkeit beträchtliche Kontroversen unter den Fachleuten hervorgerufen. Skeptiker sind der Meinung, dass die nachgewiesenen Mikroorganismen lediglich eine Kontamination darstellen. Eine Arbeitsgruppe aus Indien hat mit einem doppelten Ansatz nun versucht, das Rätsel zu lösen.

Die Wissenschaftler haben dazu insgesamt 22 intraoperativ gewonnene Bandscheibenpräparate herangezogen. Davon stammten 15 von Patienten mit Bandscheibenprolaps (DP), 5 von Patienten mit degenerativen Bandscheibenveränderungen (DD) und 2 von Patienten mit in der MRT normal erscheinenden Bandscheiben (ND), die im Rahmen einer Tumoroperation entfernt wurden. Alle Präparate wurden unmittelbar nach ihrer Entnahme noch im Operationssaal in flüssigem Stickstoff schockgefroren, um Kontaminationen zu vermeiden. Nun suchten Rajasekaran et al. in den Geweben zum einen nach bakterienspezifischen Proteinen, zum anderen nach Proteinen, die nach einer bakteriellen Infektion im Rahmen der Abwehrreaktion vom betroffenen Wirt freigesetzt werden. Dazu verwendeten die Forscher eine Flüssigchromatografie mit Massenspektrometrie-Kopplung, die noch Konzentrationen im Femtomol-Bereich innerhalb kürzester Zeit nachweisen kann. Zur Kontrolle setzen sie außerdem eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ein, um die für bakterielle 16S-Ribosomen kodierende DNA und speziesspezifische Lipase zu dokumentieren. Die Auswertung ergab bei den DP 1103 verschiedene Proteine, bei den DD 564 und bei den ND 394 verschiedene Proteine. 178 Proteine kamen in allen Gruppen vor, 122 waren auf die ND beschränkt, 204 auf

die DD und 681 auf die DP. Unter allen Proteinen identifizierten die Forscher 73 bakterienspezifische Proteine, von denen 56 *Propionibacterium acnes* und 17 *Staphylococcus epidermidis* zugeordnet werden konnten. Diese Proteine waren in vielen Fällen für das Überleben der Organismen essenziell und z. B. an der Lyso-Synthese, der ATP-Synthese oder der anaeroben Energiegewinnung beteiligt. Die PCR identifizierte bakterielle 16S-Ribosomen-DNA in allen Proben und darüber hinaus spezifisch *Propionibacterium acnes* in 2 der 2 ND, 11 der 15 DP und 5 der 5 DD. Weiterhin fanden die Arbeitsgruppe aber auch 14 für Infektionen spezifische Proteine der Wirtsabwehr, beispielsweise Defensin-1, Dermcidin, C-reaktives Protein und Lysozym. Sie waren entweder nur in den veränderten Bandscheiben nachweisbar, oder ihre Expression war im Vergleich zu der in den normalen Bandscheiben hochreguliert. Zusätzlich ließen sich bei den DD und DP 67 Proteine identifizieren, die mit degenerativen Prozessen in Verbindung stehen, z. B. Matrix-Metalloprotease 3, Cathepsin D und Hitzeschockprotein A5. Umgekehrt schließlich waren in den ND 21 Proteine singularär vorhanden, die für die Erhaltung der strukturellen Integrität verantwortlich sind, wie Aggrecan und saures Alpha-1-Glykoprotein. In einem letzten Schritt untersuchten die Wissenschaftler in einer Bioinformatik-Datenbank (STRING: Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins) mögliche Interaktionen für 216 Proteine der DD und der DP. Dabei zeigte sich ein enges Zusammenspiel zwischen den Proteinen der biologischen Infektabwehr und den an degenerativen Prozessen beteiligten, das möglicherweise in letzter Konsequenz über Ubiquitin C vermittelt wird.

FAZIT

Ist also eine degenerative Bandscheibenerkrankung letztlich eine Infektionskrankheit? Diese Daten deuten zumindest auf eine Mitwirkung von Bakterien bei der Genese hin, so die Autoren. Und bevor die Hypothese als abstrus verworfen wird, sollte man sich die Geschichte von *Helicobacter pylori* und seiner Rolle bei der Entstehung peptischer Ulzera in Erinnerung rufen: Vor noch nicht allzu langer Zeit hätte diese Vorstellung als lächerlich gegolten.

Dr. Elke Ruchalla Bad Dürkheim

Kommentar

Haben Sie schon einmal von Proteomik gehört? Wahrscheinlich nicht, wenn Sie sich nicht gerade beruflich oder aus Interesse an der Gesamtheit aller in einem Gewebe unter definierten Bedingungen zu einem bestimmten Zeitpunkt vorliegenden Proteine befassen. Begriffe wie „Bandscheibenvorfall“ und „Kreuzschmerz“ dagegen, gehören mit großer Sicherheit zum Ihrem täglichen Vokabular.

Wie hängt nun beides zusammen? Die Antwort darauf geben uns Rajasekaran und Mitarbeiter.

Die Veröffentlichung schließt nahtlos an eine Reihe ausgezeichneter klinisch-wissenschaftlicher Arbeiten zur Erforschung der Ursachen degenerativer Bandscheibenveränderungen [1] an. Bandscheibenherniationen und -sequester sind eine der häufigsten Ursachen für Rückenschmerzen und schmerzhafte Missempfindungen der Beine mit/ohne neurologische Defizite und Lähmungerscheinungen. Ganz zu schweigen von der enormen sozioökonomischen Bedeutung dieser Erkrankung.

Kurzum, durch „protein profiling“ (Proteomik) ist der eindeutige Nachweis sogenannter „host defence response proteins (HDRPs)“ in erkrankten Bandscheiben erbracht. Dieser Nachweis bakterienspezifischer Proteine und die ge-

wählte Methodik zur Gewinnung des Bandscheibenmaterials schließen bakterielle Kontaminationen aus. Ein plausibler Hinweis dafür, dass **bakterielle Infektionen** das auslösende Moment und Ursache der vor mehr als 40 Jahren von Kirkaldy-Willis als degenerative Kaskade [2] beschriebenen Veränderungen lumbaler Bandscheiben und damit assoziierter Krankheitsbilder (Spondylarthrose, Stenose, Instabilität) sind.

Nicht minder revolutionär die abzuleitenden therapeutischen Konsequenzen: **Heureka. Ein Antibiotikum für Rückenschmerz!** Absurd? Mitnichten. Folgt man den Argumenten der Hypothese einer low grade Infektion mit gram-positiven Propionibakterien, die zur natürlichen mikrobiellen Flora der Haut gehören, jedoch in gesunden Bandscheiben mit Sicherheit nichts zu suchen haben [3] und übrigens die Käselöcher im Emmentaler (Propionisäuregärung) verursachen, ergeben sich vollkommen **neue Therapieansätze der Volkskrankheiten Nr. 1**.

Wir erinnern uns: Anfangs verlacht und heute etablierte – die antibiotische Eradikation des Keims (*Helicobacter pylori*) der auf den Magen [4] schlägt! Eine derart revolutionäre Entdeckung, die dem Australier Barry Marshall 1983 nach einem Selbstversuch die Gewissheit brachte, dass *H. pylori* die Hauptursache für Magengeschwüre und Gastritis ist. Für diese Entdeckung wurden Marshall und Warren 2005 mit dem Medizin-Nobelpreis ausgezeichnet [5].

Die Sorge des Wirbelsäulenchirurgen, dem Krankenhaushygieniker oder internistischen Infektiologen nun den Platz räumen zu müssen, ist unbegründet. Trotzdem regen die gewonnenen Erkenntnisse und neue Theorien zu einem **grundlegenden Umdenken** an. Die klassischen mechanischen Hypothesen und der Glaube an vermeintlich schicksalshafte, genetisch bedingte Ursachen für die lumbale Bandscheibendegeneration geraten so ins Wanken. Ob Rajasekarans Hoffnung auf den ersten Medizin-Nobelpreis für einen Wirbelsäulenchirurgen und sein Enthusiasmus so weit gehen, sich als Beweis der Theorie Propionibakterien in die eigenen Bandscheiben inji-

zieren zu lassen, sei dahingestellt. Fest steht, dass manche Kollegen bereits erfolgreich Antibiotika zur Behandlung symptomatischer, degenerativer Bandscheibenveränderungen einsetzen.

Der Autor



PD Dr. Maximilian Reinhold, Wirbelsäulenchirurgie, Orthopädie, Unfallchirurgie, Rostock, m.reinhold@dwg.org

Literatur

- [1] Rajasekaran S, Bajaj N, Tubaki V et al. The Anatomy of Failure in Lumbar Disc Herniation. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013; 38: 1491 – 1500
- [2] Kirkaldy-Willis WH, Wedge JH, Yong-Hing K et al. Pathology and pathogenesis of lumbar spondylosis and stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 1978; 3: 319 – 328
- [3] Fritzell P, Bergström T, Welinder-Olsson C. Detection of bacterial DNA in painful degenerated spinal discs in patients without signs of clinical infection. *Eur Spine J* 2004; 13: 702 – 706
- [1] Stirling A, Worthington T, Rafiq M et al. Association between sciatica and Propionibacterium acnes. *Lancet* 2001, 357: 2024 – 2025
- [1] Hellström PM. Spotlight on gastroenterology – The Nobel Prize Laureates in Physiology or Medicine 2005: John Robin Warren and Barry James Marshall. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1383 – 1385