

Adriana Ivanova  
Dr. med. dent.

## **Die Wirkung von den knochenmorphogenetischen Proteine-7 und -2 in der Behandlung der infektinduzierten verzögerten Knochenbruchheilung anhand einer radiologischen Auswertung mittels Mikro-Computertomographie**

Fach/Einrichtung: Orthopädie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Gerhard Schmidmaier

Knocheninfektionen, die häufig bei offenen Frakturen vorkommen, hindern den Körper daran, die physiologischen Mechanismen der Knochenbruchheilung in Gang zu setzen. Die langwierige Behandlung sowie die Folgen eines Misserfolgs sind mit einer reduzierten Lebensqualität verbunden und führen zu einer enormen sozioökonomischen Belastung.

Die knochenmorphogenetischen Proteine, die als potente osteogene Wachstumsfaktoren die Knochenneubildung fördern, haben sich in der Behandlung von Pseudarthrosen bewährt. Das Ziel dieser Studie ist die Beurteilung der Wirkung von den rekombinanten humanen knochenmorphogenetischen Proteinen-2 und -7 (rhBMP-2 und rhBMP-7) auf die infektinduzierte verzögerte Knochenbruchheilung bei der Ratte.

Für die Tierversuche wurden 72 weibliche Sprague Dawley Ratten in vier Gruppen – Kontrollgruppe, Infektkontrollgruppe, BMP-2- und BMP-7-Gruppe, aufgeteilt. Bei der ersten Operation erfolgte die geschlossene Fraktur der Tibia-Diaphyse und die intramedulläre Draht-Osteosynthese durch einen Kirschner-Draht aus Titan. Die Knocheninfektion wurde durch eine Injektion von  $10^3$  Koloniebildenden Einheiten Staphylococcus aureus in den Tibiamarkraum induziert. Fünf Wochen später fand die zweite Operation statt, in der der Wechsel des K-Drahtes und die Applikation der Wachstumsfaktoren in einer Menge von 30  $\mu\text{g}$  für rhBMP-7 und 25  $\mu\text{g}$  für rhBMP-2 durchgeführt wurden. Am Ende der zehnten Woche wurden alle Ratten euthanasiert und die Tibiae zur biomechanischen und histologischen Auswertung entnommen. Zu den drei Zeitpunkten – nach jeder erfolgten Operation und nach der Euthanasie, wurden mikrocomputertomographische Aufnahmen angefertigt. Diese Dissertation beschäftigt sich ausschließlich mit der Auswertung der radiologischen Ergebnisse.

Die Etablierung einer Knocheninfektion bei der Infektkontrollgruppe sowie bei beiden BMP-Gruppen bis zum Tag 35 wurde sowohl von den qualitativen Scores für Knochenbruchheilung und für Osteomyelitis als auch von den knochenmorphometrischen Daten bestätigt. Es waren deutliche radiologische Zeichen einer Infektion feststellbar – multiple Osteolysen, Sequester und eine starke Periostreaktion. Die Frakturheilung war verzögert – Knochenneubildung, Knochenumbau und Konsolidierung der Frakturenden waren verlangsamt und der Knochenanteil war enorm vermindert. Bis zum Tag 70 wurde bei der Infektkontrollgruppe eine Verstärkung der Zeichen einer Osteitis und eine fehlende Konsolidierung festgestellt. Die qualitative Auswertung wies darauf hin, dass die BMPs das Fortschreiten der Infektion hemmen und die Frakturheilung

fördern können. Eine vollständige Konsolidierung fand allerdings nicht statt. Die Knochenmorphometrie ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den BMP-Gruppen und der Infektkontrollgruppe. In der rhBMP-2 Gruppe wurde eine starke Gewebeneubildung berechnet.

Die osteogenen Eigenschaften der rhBMPs, die in klinischen und tierexperimentellen Studien nachgewiesen werden konnten, wurden in dem vorliegenden Tiermodell nicht in dem gleichen Ausmaß reproduziert. Die radiologischen Ergebnisse dieser Arbeit geben Hinweis darauf, dass die Behandlung einer infektinduzierten verzögerten Knochenbruchheilung durch BMPs keine Exazerbation der Infektion hervorruft. Weiterführende Forschungsarbeiten sind notwendig, um das beste Therapiekonzept bezüglich Applikationsart und -dauer der Wachstumsfaktoren, weitere chirurgische Maßnahmen sowie additiver Medikation zu erarbeiten.