Gina A. Mackert
Dr. med.

The influence of Extracorporeal Shock Wave Therapy on the metaphyseal fracture healing in an osteoporotic rat model

Fach/Einrichtung: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Ulrich Kneser

Der durch den demografischen Wandel bedingte Ansteig der älteren Bevölkerung geht mit einer deutlich erhöhten Inzidenz von Osteoporose und damit vermehrten osteoporotischen Frakturen einher. Die Heilung osteoporotischer Frakturen, verglichen mit der Heilung nicht-osteoporotischer Frakturen, ist qualitativ und quantitativ minderwertig. Neben einer verlängerten Rekonvaleszenzphase weisen die Patienten daher auch ein erhöhtes Risiko für weitere Frakturen auf; dies kann die Lokalisation der Erstfraktur oder eine andere Stelle des osteoporotischen Knochens betreffen. Eine verlängerte Krankenhausaufenthaltssdauer, häufige Operationen und extensive Rehabilitationsaufenthalte sind die Folge. Auch der Verlust von Eigenständigkeit, langfristige Behinderung oder sogar dauerhafte Immobilität können zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität führen. Insgesamt sind das Auftreten von osteoporotischen Frakturen mit einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Zusätzlich zum persönlichen Schicksal des Patienten stellt das Krankheitssbild der Osteoporose mitsamt ihrer Frakturen durch die steigenden Krankheitskosten eine zunehmende sozioökonomische Belastung dar. Die Entwicklung und Validierug einfach anwendbarer, kosteneffizienter und nebenwirkungsarmer Therapiemaßnahmen tritt somit umsomer in den Fokus.
Die extrakorporale Stoßwellentherapie ist ein Verfahren, welches bereits in Tier sowie Humanstudien die strukturelle und funktionelle Frakturheilung des nicht-osteoporotischen Knochens verbessen konnte. Der Einfluss der extrakorporalen Stoßwellentherapie auf die Frakturheilung im osteoporotischen Knochen wurde bisher jedoch kaum untersucht, so dass für diese Anwendung Behandlungsparameter wie Energiedichte, Impulsanzahl oder Anwendungshäufigkeiten noch nicht systematisch analysiert wurden.
Das Ziel dieser Arbeit war es deshalb, den Einfluss der extrakorporalen Stoßwellentherapie auf die metaphysäre Frakturheilung im etablierten Tibiafrakturmodell der osteoporotischen Ratte zu evaluieren. Zudem wurden systematisch die einzelnen Behandlungsparamter sowie ihre Kombination auf die bestmöglichste Förderung der osteoporotischen Frakturheilung untersucht.
Für die Experimente wurden 132 weibliche Sprague-Dawley Ratten in elf Gruppen zu jeweils zwölf Tieren aufgeteilt. In zehn dieser Gruppen wurden die Ratten ovariektomiert und entwickelten innheralb von zehn Wochen unter Soja- und Estrogen-freiem Futter eine manifeste Osteoporotse. Eine der Gruppen, die SHAM-Gruppe, wurde sham-operiert und repräsentiert die nicht-osteoporotische Gruppe. Zehn Wochen nach Ovariektomie

beziehungsweise sham-operation, wurde eine bilaterale metaphysäre Tibiaosteotomie durchgeführt mit einer anschließenden Frakturheilungsphase von 35 Tagen. Während dieser Zeit erhielt jede Gruppe ein extrakorporales Stoßwellenregime mit einer Kombination aus einer von drei Energiedichten (*energy flux densities*; 0,15 mJ/mm^2, 0,35 mJ/mm^2, 0,55 mJ/mm^2) und einer von drei verschiedenen Anwendungshäufigkeiten (1x, 3x, 5x). Nach der Tötung erfolgte die Auswertung der qualitativen und quantitativen Frakturheilungsparameter durch biomechanische, histomorphometrische und mikro-CT Analysen, sowie einer quantitativen *real-time polymerase chain reaction* Untersuchung zur Analyse von Osteoblasten- und Osteoklasten-spezifischen Transkripten.

Die Validierung der osteoporotischen Stoffwechsellage wurde mittels mikro-CT Analyse durchgeführt und konnte einen signifikanten Unterschied in der Anzahl trabekulärer Knotenpunkte (*cross-links*) in der Tibiametaphyse zwischen osteoprotischen und nicht-osteoporotischen Tieren nachweisen. Durch eine histomorphometrische Analyse konnten größere Kallusformationen in den osteoporotischen Tieren nach Stoßwellentherapie festgestellt werden als in den osteoporotischen Tieren ohne Intervention. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich hier insbesondere in der dorsalen Kallusformation der Gruppe mit drei Behandlungen zu 0,15 mJ/mm^2, in der endostealen Kallusformation der Gruppe mit einer Behandlung zu 0,35 mJ/mm^2 und in der ventralen Kallusformation der Gruppe mit einer Behandlung zu 0,35 mJ/mm^2. Die mittels *real-time polymerase chain reaction* durchgeführte Genexpressionsanalyse ergab eine signifikante Erhöhung der Osteoblasten- und Osteoklasten-spezifischen Transkripte in den Gruppen, welche ein und drei Anwendungen mit 0,15 mJ/mm^2 erhalten hatten. Die biomechanischen Ergebnisse zeigten eine verbesserte *stiffness, yield load, failure load und maximum load*, insbesondere in den niedrigen Energiedichten und bei weniger Anwendugnen im Vergleich zu den osteoporotischen Knochen ohne extrakorporale Stoßwellenapplikation. Signifikante Unterschiede bestanden insbesondere bezüglich der *yield load*. Weiterhin zeigten sich die biomechanischen Paramter mit steigender Engergiedichte erniedrigt.

Für die biomechanischen Untersuchungen war es bislang üblich eine Bruchvorrichtungsplattform mit einem soliden Metallblock zu verwenden, auf welchem das distale Ende der Tibia für den Frakturierungsprozess gelagert wurde. Bei dieser Konfiguration ist es jedoch möglich, dass in Abhängigkeit von der Größe der Kontaktfläche zwischen distaler Tibia und Metallblock, auf Grund der anatomischen Konvexität der Tibia in der Saggitalebene, variable Reibungskräfte auftreten, welche zur fehlerhaften Berechnung der eigentlich zum Knochenbruch benötigten Kraft führen. Aus diesem Grund wurde für dieses Projekt eine neue, mit Kugellager versehene, Drei-Punkte-Bruchvorrichtungsplattform entworfen. Unter gleichen Testbedingungen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Werten der Bruchtests in Abhängigkeit von der verwendeten Plattform. Für alle in dieser Arbeit durchgeführten biomechanischen Untersuchungen wurde entsprechend die Kugellager-Plattform verwendet.

Zusammenfassend konnte diese Arbeit zeigen, dass die Anwendung von extrakorporaler Stoßwellentherapie die Qualität und Quantität der metaphysären osteoporotischen Frakturheilung in dem hier verwendeten Rattenmodell verbessert. Die deutlichsten Effekte

ließen sich unter Verwendung von niedrigen Energiedichten (0,15 mJ/mm^2) und geringen Anwendungshäufigkeiten (1x oder 3x) feststellen. Auf Basis der hier vorgestellten Ergebnisse kann zukünftig die extrakorporale Stoßwellentherapie als ein leicht anwendbares und kosteneffiziente Therapieinstrument zur Verbesserung der osteoporotischen Frakturheilung auch im klinischen Alltag validiert werden.