

Nadine Titze

Dr. med.

Entwicklung und Validierung eines zweizeitigen Infektpseudarthrosenmodells am Rattenfemur

Fach/Einrichtung: Unfallchirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Thorsten Gühring

Die Behandlung von komplexen Frakturen mit Knochendefekten, verzögerter Frakturheilung, Pseudarthrosen und Knocheninfektionen stellt immer noch eine große Herausforderung für die Unfallchirurgie dar und geht mit einer hohen sozioökonomischen Belastung einher. Zudem gibt es weltweit noch kein einheitliches Therapiekonzept für die Behandlung von infizierten und nicht-infizierten Pseudarthrosen. Aus diesem Grund war es das Ziel dieser Arbeit ein standardisiertes und reproduzierbares aseptisches und septisches Modell zu etablieren, dass sich möglichst nah an dem meist mehrzeitigen Vorgehen in der Klinik orientiert und in zukünftigen Studien für die Entwicklung und Validierung neuer innovativer Therapiestrategien genutzt werden kann. Weiterhin sollte mit dem septischen Modell gezeigt werden, inwiefern sich eine zusätzliche Infektion mit *Staphylococcus aureus* auf die Frakturheilung und letztlich auf die Pseudarthrosenbildung im Vergleich zum aseptischen Modell auswirkt.

Nach der Randomisierung in eine infizierte und eine nicht-infizierte Gruppe wurde in der Hauptstudie bei insgesamt 38 Sprague-Dawley-Ratten in einer ersten Operation eine transversale Osteotomie des mittleren Oberschenkelknochens mit einem 5 mm großen Defekt durchgeführt, das angrenzende Periost und Endost am proximalen und distalen Knochenende kauterisiert, und die Fraktur mit einer rotationsinstabilen Marknagelosteosynthese versorgt. Die Tiere aus Gruppe 2 erhielten dabei eine intramedulläre Inokulation mit 10^3 KBE *Staphylococcus aureus*, die Tiere aus Gruppe 1 mit Phosphat-gepufferter Salzlösung. Fünf Wochen später erfolgte zunächst eine radiologische Kontrolle des Knochenheilungsprozesses sowie in einer zweiten Operation ein Debridement und Verfahrenswechsel auf eine winkelstabile Plattenosteosynthese. Nach weiteren 8 Wochen wurden alle Ratten euthanasiert, und die Knochenkonsolidierung biomechanisch, histologisch sowie radiologisch mittels Mikro-CT-Analyse untersucht.

Bei allen Tieren zeigten sich nach fünf Wochen eindeutige klinische und radiologische Zeichen einer infizierten und nicht-infizierten Pseudarthrose. Zudem konnte eine isolierte Infektion mit

Staphylococcus aureus sowohl in der Revisionsoperation als auch zum Zeitpunkt der Euthanasie nachgewiesen werden. Auch acht Wochen nach dem Osteosynthesewechsel, konnte bei keinem Tier eine knöcherner Konsolidierung beobachtet werden. Klinisch sowie in der microcomputertomographischen Auswertung zeigte sich ein hypertropher, jedoch sehr poröser septischer Knochen im Vergleich zu einem eher atrophem, jedoch stabilen aseptischen Knochen. Biomechanisch ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. In der Histologie zeigte sich ein signifikant erhöhter Knochenumbau in der aseptischen Gruppe sowie eine vermehrte Vaskularisierung in der septischen Gruppe. Aufgrund von sekundärer Kontamination, intraoperativen Todesfällen oder bewusstem Auslassen des Verfahrenswechsels konnten insgesamt 30 Tiere vollständig ausgewertet werden.

Es ist in dieser Arbeit gelungen, ein neues zweistufiges aseptisches und septisches Pseudarthrosenmodell am Rattenfemur zu etablieren, das die echte klinische Situation einer Pseudarthrose mit segmentalem Knochendefekt widerspiegelt. Durch eine zuverlässige Reproduzierbarkeit eignet sich das Modell hervorragend, um zukünftig neue Therapiestrategien zu entwickeln.