

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Beurteilung der Ergebnisse

**5.1.1 Kallusbildung** Eindrucksvoll bestätigte sich in unserer Studie die Steigerung der Kallusbildung an den frakturierten Knochen unter der systemischen Behandlung mit Wachstumshormon. Was sich bei den hormonbehandelten Tiere schon mit bloßem Auge erkennen ließ, spiegelten die Zahlen der bildanalytischen Auswertung wieder: Im Vergleich zu den nicht behandelten Tieren hatte sich bei ihnen ein wesentlich größerer Kallus in Reaktion auf die Fraktur gebildet. Die Kallusfläche im Knochenquerschnitt war unter Wachstumshormon um durchschnittlich 60% größer, was auch einer größeren Menge an neugebildeter Knochensubstanz um gut 63% entsprach.

Unter den gegebenen Bedingungen einer periosterhaltenden Osteotomie und Anlage einer belastungsstabilen Osteosynthese konnte hiermit der Nachweis einer positiven Wirkung des speziesspezifischen Wachstumshormon auf die Frakturheilung erbracht werden.

Erwartungsgemäß fand die verstärkte Kallusbildung vor allem als Bildung der periostalen Knochenmanschette statt, während sich die endostale Kallusbildung in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander unterschied. Es zeigt sich im Vergleich ein nur leichter Vorteil in der Gruppe der hormonbehandelten Tiere. Es ist davon auszugehen, daß dies primär der Tatsache geschuldet ist, daß der größte Teil der Kallusbildung von den Osteoblasten des Periostes ausgeht, die offensichtlich besonders sensibel für die Wirkung des Wachstumshormon sind.

**5.1.2 Knochendichtebestimmung** Die Knochendichte des neugebildeten Kallus berechneten wir als Quotient aus der Kallusgesamtfläche und dem Anteil des Knochenkallus. Es ist wiederholt beschrieben worden, daß unter Einfluß des Wachstumshormon die Knochendichte und damit möglicherweise die biologische Wertigkeit des neugebildeten Kallus abnehme. [48] Dies bestätigte sich in unserer Studie nicht. Die Dichtewerte lagen in der GH-Gruppe zwar etwas niedriger, der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. Festzuhalten bleibt, daß mit zunehmend schnellem Kalluswachstum die Abnahme der Knochendichte nicht auszuschließen ist. Dafür würde auch sprechen, daß bei der endostalen Kallusbildung,

bei der insgesamt wenig Kallus gebildet wurde, die Knochendichte in beiden Gruppen identisch ist. Eine Aussage zur biologischen Wertigkeit, d.h. Steifigkeit und Bruchfestigkeit des Kallus läßt sich histologisch nicht stellen, aber wir verweisen in diesem Zusammenhang auf die biomechanischen Messungen im Rahmen dieser Studie.

**5.1.3 Bewertung nach dem Histologischen Score** Als ein wichtiges Kriterium – neben der Mengenbestimmung an neugebildetem Kallus – sahen wir die Beurteilung des Fortschreitens der knöchernen Überbrückung des Frakturspaltes. Besonders wertvoll erschienen die Ergebnisse vor allem aufgrund der Tatsache, daß sich mithilfe der bloßen quantitativen Bestimmung der Kallusmenge und der Kallusdichte noch keine Aussage über dessen biologische Wertigkeit, d.i. die Stabilität der Fraktur, sicher treffen ließ. Darüberhinaus sagen diese Parameter nichts über die Verteilung des Kallus an der Frakturstelle und damit über eine mögliche Beschleunigung des Heilungsprozesses unter GH-Behandlung aus. Die Beurteilung eines zeitlichen Fortschreitens der Frakturheilung war bei der Untersuchung des Materials zu nur einem festgelegtem Zeitpunkt lediglich indirekt möglich. Da sich aber über die Abfolge der Kallusbildung zu unterschiedlichen Zeiten der Frakturheilung eindeutige Festlegungen treffen lassen, waren durch die Beschreibung derselben Aussagen in einer zeitlichen Qualität durchaus möglich.

Wir hielten uns bei der Erstellung des numerischen Scores an eindeutig unterscheidbare Aspekte der knöchernen Frakturüberbrückung wie sie aus der in Kapitel 1.6. dargestellten Frakturheilung abzuleiten sind. Bewußt beließen wir es dabei bei einer relativ groben Einteilung in vier Grade, um die Fehler, wie sie bei einem subjektiv-visuellen Verfahren wie diesem zwangsläufig entstehen, zu minimieren. Unter zunehmender Detailtreue wäre die Objektivität der Beobachter erschwert worden. Zwar mußte ob dieser Beschränkung auf wenige Grade auf eine bessere Differenzierung verzichtet werden, doch war dies unter dem Gesichtspunkt, daß bei einer Untersuchung zu einem einzigen Zeitpunkt eine Zuordnung der Präparate zu einem definierten Zeitpunkt nicht möglich ist, sondern nur die Festlegung einer zeitlichen Relation zwischen den einzelnen Versuchstieren, gut vertretbar.

Die Auswertung zeigte ein überraschend deutliches Ergebnis: Bei zehn der zwölf Tiere aus der mit GH behandelten Gruppe hatte sich ein kontinuierlicher Knochenkallus gebildet, in der Vergleichsgruppe waren es lediglich zwei. Wir können damit

konstatieren, daß sich unter dem Einfluß des Hormons nicht nur quantitativ mehr Kallus gebildet, sondern daß auch eine Beschleunigung des Heilungsprozesses stattgefunden hat.

**5.1.4 Kortikaler Knochen** Bei der Auswertung der Knochenmenge und Knochendichte der kortikalen Frakturfragmente zur Beurteilung eines knöchernen Umbaues im Sinne eines *remodeling* zeigten sich keine Unterschiede zwischen der GH- und der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis ist in dem Sinne nicht überraschend, da zu dem frühen Zeitpunkt der Untersuchung nach vier Wochen noch keine wesentlichen Umbauvorgänge zu erwarten waren. Eine erhöhte Abnahme der Knochendichte durch schnelleren Abbau des nekrotischen Knochengewebes unmittelbar angrenzend an die Osteotomie war in jedem Fall bei den mit GH behandelten Tieren nicht festzustellen. Sicherlich ist bei der in unserem Studienansatz gewählten Vergrößerung der mikroskopischen Präparate in diesem Zusammenhang keine abschließende Beurteilung möglich.

## **5.2 Beurteilung der Methode**

Bei der Festlegung des Studiendesigns wählten wir einen tierexperimentellen Ansatz, der einem klinischen Frakturereignis möglichst nahe kommt und damit der Vorbereitung folgender klinischer Studien dienen kann.

Die Anzahl der untersuchten Tiere aus der Behandlungs- und aus der Kontrollgruppe wurde nach statistischer Maßgabe zur Feststellung signifikanter Aussagen groß genug gewählt. Höheren Fallzahlen, wie wir sie aus Kleintierexperimenten kennen, sind bei Experimenten mit großen Tieren sowohl aus Gründen der Finanzierbarkeit und des erhöhten Arbeitsaufwandes wie auch aus ethischen Überlegungen allerdings Grenzen gesetzt.

Operations- und Narkosetechnik entsprachen in Vollständigkeit den derzeitigen Standards aus der Humanmedizin. Damit ließ sich nicht nur eine bessere Vergleichbarkeit erzielen, sondern es führte auch zu einer höheren Sicherheit der Ergebnisse, indem postoperative Heilungsversager ebenso ausblieben wie Wundinfektionen.

Bei der grafischen Auswertung der Schnittpräparate konnten wir mit Hilfe des in unserer Forschungsabteilung entwickelten, computergestützten Bildanalyseprogramms eine größere Objektivität erzielen als es vor einigen Jahren noch möglich war. [27] In diesem Bereich werden aber in der Zukunft mit größeren Rechnerleistungen und genauerer Bilderkennung sicherlich noch Verbesserungen zu erzielen sein.

### **5.3 Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung des Wachstumshormon auf die Frakturheilung in einem Großtiermodell untersucht. Hierzu wurden 24 Schweinen die rechte Tibia osteotomiert und mit einer Plattenosteosynthese versorgt. Nach 26 Behandlungstagen mit einer täglichen Gabe von speziesspezifischem rekombinanten Wachstumshormon bei 12 Tieren wurden die Knochen der behandelten Tiere und die der Tiere aus der Kontrollgruppe histologisch aufbereitet und morphologisch untersucht und ausgewertet.

Es zeigte sich eindrucksvoll, daß die systemische Gabe von Wachstumshormon die Kallusbildung und die Ossifikation in der frühen Phase der Knochenbruchheilung stimuliert.

Die zentrale Frage unserer experimentellen Arbeit bestand darin festzustellen, ob die systemische Gabe von Wachstumshormon einen positiven Einfluß auf die lokalen Prozesse der Frakturheilung hat. Vermittelt wird der biologische Effekt des Hormons - wie einleitend beschrieben – über eine funktionierende GH-IGF-Achse, das Resultat aber ist die Menge neugebildeter Knochensubstanz an der Frakturstelle in den ersten Tagen und Wochen des Heilungsprozesses. Dieses Resultat konnte in unserer Studie eindrucksvoll belegt werden: Sowohl die quantitative Menge an neugebildetem Knochenkallus, wie auch das qualitative Ausmaß der knöchernen Überbrückung des Frakturspaltes, das eine Beschleunigung des Heilungsprozesses anzeigt, waren signifikant angestiegen.

Diese Daten bestätigen nicht nur die Wirksamkeit des systemisch gegebenen Wachstumshormons auf die Frakturheilung, welche nach den zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen vergangener Studien nicht sicher schien, sondern erlauben durch die Anlage der Studie als Großtierexperiment und der Verwendung von rekombinatem, speziesspezifischen Hormon auch eine Übertragbarkeit auf die

Humanmedizin. Sie tragen daher auch dazu bei, eine größere Sicherheit für jetzt folgende klinische Studien zur pharmakologisch therapeutischen Verwendung des Wachstumshormons in der Behandlung der Frakturheilung zu gewinnen.