

Diplomarbeit

**Radiologisch morphometrische Evaluierung der
Frakturheilung unter ESIN**

eingereicht von

Rupert Hettegger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Orthopädie und orthopädische Chirurgie,
Graz**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in med. Annelie-Martina Weinberg

und

Mag. Dr. med. univ. Stefan Franz Fischerauer

Graz, 05.03.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 05.03.2015

Rupert Hettegger eh

Danksagungen

Mein besonderer Dank für die Unterstützung
bei der Erstellung meiner Diplomarbeit gilt:

Mag. Dr. med. univ. Stefan Fischerauer

Assoz. Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in med. Annelie-Martina Weinberg

Dipl.-Ing. Johannes Eichler

Mag. Elisabeth Martinelli

Vielen Dank für Unterstützung jeglicher Art!

Zusammenfassung

Generelle Signifikanz und Problemstellung

Frakturen im Kindesalter sind generell im Steigen begriffen und stellen einen wichtigen sozioökonomischen Faktor dar. Gleichzeitig besteht ein Trend zur operativen Frakturversorgung. Bei der Behandlung von Frakturen, welche die Röhrenknochen der Extremitäten betreffen, hat sich die elastisch stabile Marknagelung, als minimalinvasives Verfahren, bei der Behandlung kindlicher Frakturen etabliert. Trotz dieser Entwicklung fehlt es an Studien, die sich mit der Frakturheilung, unter Einsatz dieses Verfahrens, beschäftigen. Ziel dieser Arbeit ist es, den zeitlichen Verlauf der Frakturheilung in einer Großtierstudie radiologisch, morphometrisch zu beschreiben.

Methodik

Um diese Fragestellung zu beantworten, wurde an 24 sich im Wachstum befindlichen Schafen eine Schrägfraktur der jeweils rechten Tibia gesetzt und mit ESIN versorgt. Die Versuchstiere wurden in 4 Gruppen zu jeweils 6 Schafen eingeteilt und die behandelten Tibiae nach einem Zeitraum von 2, 6, 12 und 24 Wochen nach Euthanasie entnommen. Zur radiologischen Evaluierung wurden Scans des Frakturbereichs, mithilfe eines Siemens Mikro-CTs, angefertigt. Um qualitative und quantitative Eigenschaften und ihr Verhalten im zeitlichen Verlauf beschreiben zu können, wurde der Frakturbereich qualitativ bewertet und die Dichte als quantitative Hauptzielgröße definiert. Als quantitative Einflussgröße wurde zusätzlich der Durchmesser des Kallus in zwei Ebenen bestimmt. Der Zusammenhang dieser Parameter wurde ebenfalls untersucht.

Ergebnisse

Bei allen Versuchstieren bestand von Beginn an eine übungsstabile Versorgung und ab der 2. Woche eine belastungsstabile. Ein Bridging des Frakturbereichs konnte ab der 6. Woche beobachtet werden, 12 Wochen post Frakturereignis zeigten alle Merkmalsträger eine Überbrückung der Fraktur, 83,3 % davon bereits eine homogene Durchbauung des Kallus oder eine Cortex-Union. Nach 24 Wochen befanden sich bereits alle Versuchsobjekte in der Phase des Modelings/Remodelings. Quantitativ zeigte sich eine Zunahme der Dichtewerte mit der Zeit, die zwischen allen 4 Gruppen statistisch signifikant ausfiel. Der Durchmesser des Frakturkallus nahm von der 2. auf die 6. Woche leicht, ohne

statistische Signifikanz, zu, um sich dann bis zur 24. Woche zu verkleinern. Der Zusammenhang der Parameter verhielt sich linear und gegensinnig, quantitativ ließ sich ein Korrelationskoeffizient von -0,782 nach Spearman errechnen ($p \leq 0.01$)

Konklusion

Bei flexibler Frakturversorgung erfolgt die Frakturstabilisierung zunächst über eine Größenzunahme des Kallus und erst sekundär über eine Dichtezunahme des Kallusgewebes. Voraussetzung für die Abnahme des Kallusdurchmessers ist die knöcherne Überbrückung der Fraktur. Mit dem Zeitpunkt der maximalen Kallusgröße widerfährt dem Knochen wieder der Hauptanteil in der Frakturstabilisierung. Dieser Zeitpunkt ist für die Entwicklung von bioresorbierbaren Implantaten von Bedeutung. Durch Erhebung von Parametern, die eine prädiktive Aussagekraft für biomechanische Studien erwarten lassen, können diese als Basis für solche Untersuchungen gesehen werden.

Schlagwörter

Frakturheilung, Mikro-Computer-Tomografie, ESIN, Kalluseigenschaften

Abstract

Introduction

The number of fractures in children is increasing and represents an important socio-economical factor. At the same time there is a shift seen from non-operative to surgical treatment. Concerning long bone fractures in children the operative treatment, due to elastic stable intramedullary nailing, is becoming a more and more evident treatment option that is classified as minimalinvasive. Despite these facts there is a lack of studies that deal with callus properties in fracture healing under ESIN. The aim of this study is to describe the process of fracture healing radiologically-morphometrically over time that occurs while using exactly this device.

Methods

In order to investigate this issue, a total number of 24 sheep underwent surgery to receive a tibial oblique osteotomy that was then treated with ESIN. After surgery the sheep were divided in 4 groups consisting of 6 animals each. The treated tibial bones were harvested after 2, 6, 12 and 24 weeks following euthanasia. Radiological evaluation was performed using a Siemens micro-CT scanner. To describe callus properties qualitatively and quantitatively over time, a qualitative evaluation of the fracture site was carried out and callus density and callus diameter in two planes were quantified. The correlation between these two parameters was also investigated.

Results

Bridging of the fracture was seen 6 weeks after received osteotomy. After 12 weeks all objects could at least provide a bridged fracture gap. The bones harvested 24 weeks after surgery all showed a union of the cortex, they were clearly situated in the modeling/remodeling phase of fracture healing. An increase of callus density was observed, that was statistically significant between all 4 groups tested. Concerning the diameter of the callus there was a slight enlargement between week 2 and 6, which was not statistically significant. After the 6th week the diameter was decreasing until the 24th week. The correlation, quantified after Spearman, showed a coefficient of -0,782 ($p \leq 0.01$).

Conclusion

Fracture healing in flexible conditions, that are present when ESIN is used for osteosynthesis, works primarily through enlargement of callus tissue and secondary based on an increase of callus density. For the decrease of callus diameter, bony bridging of the fracture site is required. When the maximum amount of callus tissue is reached, the bone regains the major part in stabilizing the fracture. This point of time is of crucial importance when it comes to the development of biodegradable implants. In view of the parameters chosen, the study is providing a basis for following biomechanical investigations.

Keywords

Fracture healing, micro-CT, ESIN, callus properties

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	vi
Inhaltsverzeichnis	viii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	1
1.1 Generelle Signifikanz und Problemstellung	1
1.2 Hintergrund	3
1.2.1 Der menschliche Knochen	3
1.2.2 Frakturen im Allgemeinen und Frakturheilung.....	16
1.2.3 Frakturversorgung mittels elastisch-stabiler Marknagelung.....	25
1.3 State of the Art	29
1.4 Ziel, Fragestellung	31
2 Material und Methoden	32
2.1 Versuchsanordnung	32
2.2 Material	33
2.2.1 Tiere	33
2.2.2 Implantate.....	33
2.3 Methoden	34
2.3.1 Prä- und postoperatives Housing, Pflege und Observanz	34
2.3.2 Operation.....	34
2.3.3 Abbruchkriterien und Euthanasie	38
2.3.4 Lagerung der Versuchsobjekte	38
2.3.5 Mikro-CT und Bildverarbeitung	39
2.3.6 Datenanalyse.....	46
3 Ergebnisse - Resultate	47
3.1 Qualitative Evaluierung.....	47
3.2 Messung der Kallusdichte	48
3.3 Messung des Kallusdurchmessers	50
3.4 Untersuchung der Parameter Dichte und Durchmesser auf Korrelation.....	52
4 Diskussion.....	53
4.1 Diskussion des Materials und der Methodik.....	53
4.2 Diskussion der Ergebnisse	55
4.3 Limitationen	58
4.4 Konklusion.....	58
5 Literaturverzeichnis	59

Glossar und Abkürzungen

ESIN	Elastic Stable Intramedullary Nailing
BMU	Bone Multicellular Unit
BMD	Bone Mineral Density = Die volumetrische Dichte von Apatit-(CaOH) in einem biologischen Gewebe, angegeben in g/mm^3 (1).
TMD	Tissue Mineral Density = Die volumetrische Dichte von Apatit-(CaOH) in einem, als Knochengewebe definierten, biologischen Gewebe. Ebenfalls angegeben in g/mm^3 (1).
HU	Hounsfield units
MWUT	Nichtparametrischer U-Test von Mann und Whitney
Mikro-CT	Computer-Tomograph, welcher Auflösungen im μm -Bereich ermöglicht
ad libitum	„nach Belieben“ / „nicht portioniert“
Apatit-(CaOH)	Hydroxylapatit

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Schematische Darstellung der Mikrostruktur, aus (13).....	5
Abbildung 1.2: Abschnitte des Röhrenknochens, aus (13).....	6
Abbildung 1.3: Die BMU organisieren sich zur Durchführung von Umbauvorgängen, aus (14)	11
Abbildung 1.4: Stadienhafte Darstellung chondraler Osteogenese, aus (14).....	14
Abbildung 1.5: Grafik mechanischer Zusammenhänge, aus (16).....	15
Abbildung 1.6: Struktur pädiatrischer Frakturklassifikation der AO, aus (18)	17
Abbildung 1.7: Phasen der Frakturheilung, modifiziert nach (22).....	19
Abbildung 2.1: Workflow der Studie	32
Abbildung 2.2: Die für die Operation der Versuchstiere verwendeten Implantate ..	33
Abbildung 2.3: Grafische Darstellung des Eingriffes an der Tibia.....	35
Abbildung 2.4: Lagerung des Versuchstieres während der Operation	36
Abbildung 2.5: Instrumente und Implantate	37
Abbildung 2.6: Prebending nach metaphysärer Eröffnung des Markraumes	38
Abbildung 2.7: Siemens Inveon Acquisition Workplace 1.2.2.2.....	39
Abbildung 2.8: 3D-Rekonstruktion eines Frakturbereiches	40
Abbildung 2.9: Prozess qualitativer Auswertung	42
Abbildung 2.10: Kallus 6W nach Fraktur	44
Abbildung 2.11: Kallus im Axialschnitt.....	44
Abbildung 2.12: Frontal- und Saggitalschnitt.....	45
Abbildung 2.13: Messung der Kallusdichte	45
Abbildung 3.1: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Dichtemessungen	49
Abbildung 3.2: Balkendiagramm zur Entwicklung des Kallusdurchmessers.....	51
Abbildung 3.3: Punktwolke mit Regressionsgerade	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Merkmalsträger nach Reife des Frakturbereichs	41
Tabelle 2: Zuteilung der Merkmalsträger nach qualitativer Evaluierung in absoluten Zahlen	47
Tabelle 3: Zuteilung der Merkmalsträger nach qualitativer Evaluierung in relativen Zahlen	47
Tabelle 4: Ergebnisse der Dichtemessungen	48
Tabelle 5: Absolute und relative Zunahme der Kallusdichte	48
Tabelle 6: Ergebnisse der Messungen des Umfanges	50
Tabelle 7: Absolute und relative Änderung des Kallusdurchmessers	50

1 Einleitung

1.1 Generelle Signifikanz und Problemstellung

Unfälle zählen in den westlichen Industrienationen zu den häufigsten Ursachen der Morbidität und der Mortalität im Kindesalter. Etwa 20-25% der kindlichen Unfälle führen zu Frakturen (2,3). Etwa 55% betreffen die Röhrenknochen (4). Trotz Kampagnen zur Prävention und Unfallverhütung ist die Inzidenz kindlicher Frakturen im Steigen begriffen (5). Die allermeisten Knochenbrüche werden konservativ versorgt, wobei operative Verfahren zunehmend den konservativen vorgezogen werden (6,7). Diese Verschiebung des Gleichgewichts, zugunsten der operativen Verfahren, liegt einerseits an der steigenden Häufigkeit schwerer und offener Frakturen und Frakturen im Zuge von Mehrfachverletzungen (7), andererseits an der Forderung nach primär definitiver Frakturversorgung mit frühestmöglicher Mobilisierung und der Entwicklung von komplikationsarmen Operationsverfahren (8). Vor allem die Methode der elastisch-stabilen Marknagelung (ESIN) hat sich als minimalinvasives Verfahren zur Frakturstabilisierung etabliert. Die Gründe dafür liegen auf der Hand: Durch die Einbringung der Implantate von medial, beziehungsweise lateral im Bereich der Metaphyse kann die Wachstumsfuge geschont werden. Die Methode ist minimalinvasiv, durch perkutanes Einbringen der Nägel und einer, in den meisten Fällen möglichen, geschlossenen Reposition. Die elastisch-stabile Marknagelung führt zu einer schnellen Konsolidierung und erlaubt eine frühzeitige, gipsfreie Mobilisation mit schneller sozialer Reintegration (8,9). In Bezug auf die Geschwindigkeit der Frakturkonsolidierung ist ESIN, durch das Zulassen von Mikrobewegungen, der rigiden Osteosynthese überlegen (9). Auch die Langzeitresultate sind als sehr positiv einzustufen (10,11)

Trotz der allgemeinen Etablierung dieser osteosynthetischen Methode ist wenig über die radiologischen Eigenschaften des Kallus im Verlauf der Frakturkonsolidierung, unter elastisch stabiler Marknagelung, bekannt.

Kenntnis darüber ist notwendig, um erstens das postoperative Management zu optimieren und zweitens bedarf die Entwicklung bioresorbierbarer Materialien Information über den Verlauf der Frakturkonsolidierung. Ein Aspekt davon ist die

radiologische Betrachtungsweise. Diese kann auch mit weiteren Studien, zum Beispiel biomechanischen Untersuchungen, in Relation gesetzt werden.

Der Einsatz von bioresorbierbaren Implantaten hat außerdem den Vorteil, dass es zu einer schrittweisen Kraftübertragung auf den heilenden Knochen kommt und damit zu einer optimalen Adaptation. Soll dieser Vorteil genutzt werden, muss die Degradation des resorbierbaren Implantats zeitlich auf die zunehmende Reifung des Kallus und damit der steigenden mechanischen Belastbarkeit angepasst werden.

1.2 Hintergrund

Dieser Abschnitt soll eine Einführung in die Thematik bis zu jenem Grade geben, an dem die Durchführung des Versuches, ohne Spezialwissen auf diesem Gebiet, nachvollziehbar wird.

1.2.1 Der menschliche Knochen

Als Teil des passiven Bewegungsapparats erhält der Knochen die Form des Körpers, dient als Schutz innerer Organsysteme, ist essenziell für die Kraftübertragung und aktiv am Stoffwechsel beteiligt.

1.2.1.1 Makroskopische Betrachtung

Der menschliche Körper verfügt über etwa 206 einzelne Knochen, die Anzahl variiert aufgrund individueller Unterschiede (zum Beispiel Anzahl der Rippen) (12).

Einteilung nach Gestalt

Es werden fünf Knochenformen unterschieden (12):

- *Röhrenknochen (Ossa longa)*
- *Kurze Knochen (Ossa brevia)*
- *Platte Knochen (Ossa plana)*
- *Lufthaltige Knochen (Ossa pneumatica)*
- *Irreguläre Knochen (Ossa irregularia)*

Aufbau und Bestandteile

Makroskopisch lassen sich vier Anteile von außen nach innen abgrenzen (siehe Abbildung 1.1):

Periost: Die Knochenhaut überzieht den Knochen, mit Ausnahme des Gelenksknorpels und der von Synovialmembran überzogenen Abschnitte, außen. Diese zweischichtige Haut ist Mittler zwischen Sehnen, beziehungsweise Bändern und mineralisierter Knochensubstanz, dient Aufbau- und Umbauvorgängen und ist reich an Blutgefäßen und Nerven (12,13).

Substantia corticalis: Die formgebende Rindenschicht ist makroskopisch homogen. Sie verdickt sich im Bereich des Schaftes der Röhrenknochen zur Substantia compacta, die bis zu 10 mm dick sein kann (12,14).

Substantia spongiosa: Einspricht einem Netzwerk aus Knochenbälkchen, das in seiner Struktur nach Dehnungs- und Spannungstrajektorien ausgerichtet ist. Dieser gezielte Materialeinsatz ermöglicht das geringste mögliche Gewicht bei maximaler mechanischer Stabilität. Die Freiräume zwischen den Trabekeln sind mit Knochenmark ausgefüllt. Im Bereich der Diaphysen der Röhrenknochen geht die Bälkchenstruktur kontinuierlich in die Markhöhle über (12,13).

Endost: Überzieht, ähnlich dem Periost außen, alle inneren Oberflächen des Knochens (14).

Knochenmark

Die inneren Hohlräume des Knochens sind mit Knochenmark aufgefüllt. Differenziert wird rotes (Medulla ossium rubra) von weißem (Medulla ossium flava) Knochenmark. Ersteres ist hämopoetisch aktiv, die Farbe beruht auf dem erhöhten Gehalt an Erythrozyten und deren Vorstufen. Die Blutbildung im Knochenmark beginnt im 5. Fetalmonat. Sie beschränkt sich beim Erwachsenen auf wenige Orte im Skelett (zum Beispiel: Sternum, Wirbelkörper), während der allergrößte Anteil des Knochenmarks als Platzhalter in Form von weißem Knochenmark dient (12,14).

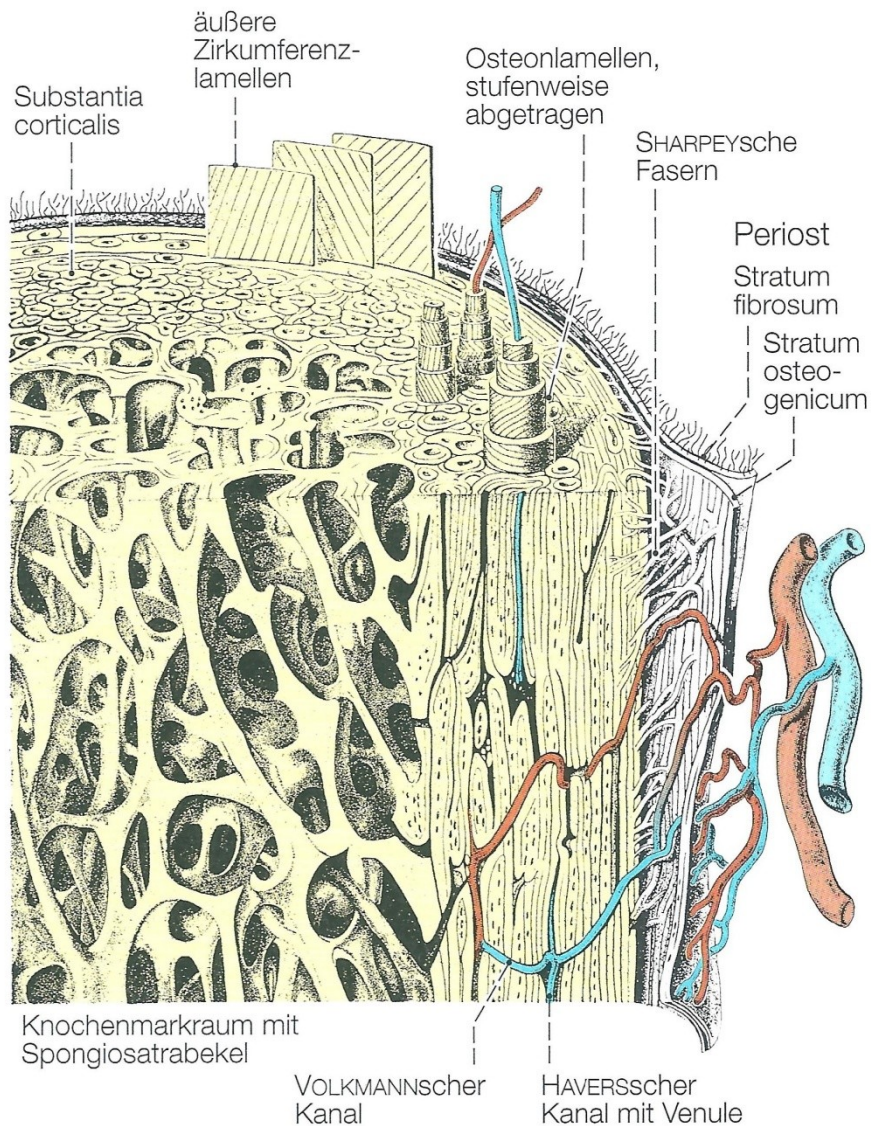


Abbildung 1.1: Schematische Darstellung der Mikrostruktur des Knochens, aus (13)

Abschnitte des Röhrenknochens:

Die Röhrenknochen kommen in den Extremitäten vor, bestehen aus einem schlanken Mittelstück, das sich an beiden Enden verbreitert, und lassen sich in drei Abschnitte einteilen (siehe Abbildung 1.2):

Diaphyse: Der Schaft bildet das schlanke Mittelstück, weist eine massive Knochenrinde auf und beherbergt innen die Markhöhle (12,13).

Metaphyse: Ist der verbreiterte Abschnitt zwischen Diaphyse und Epiphyse. Er weist meist eine Mehrzahl an knöchernen Vorsprüngen auf, die je nach Funktion, individuelle Formen annehmen und dem Ansatz von Muskeln, Sehnen und Bändern dienen (Apophysen) (12,13).

Epiphyse: Sie trägt die mit hyalinem Knorpel überzogene Gelenkfläche. Zwischen Metaphyse und Epiphyse liegt die Epiphysenfuge, die mit Abschluss des Wachstums zur Lina epiphysialis verknöchert (12,13).

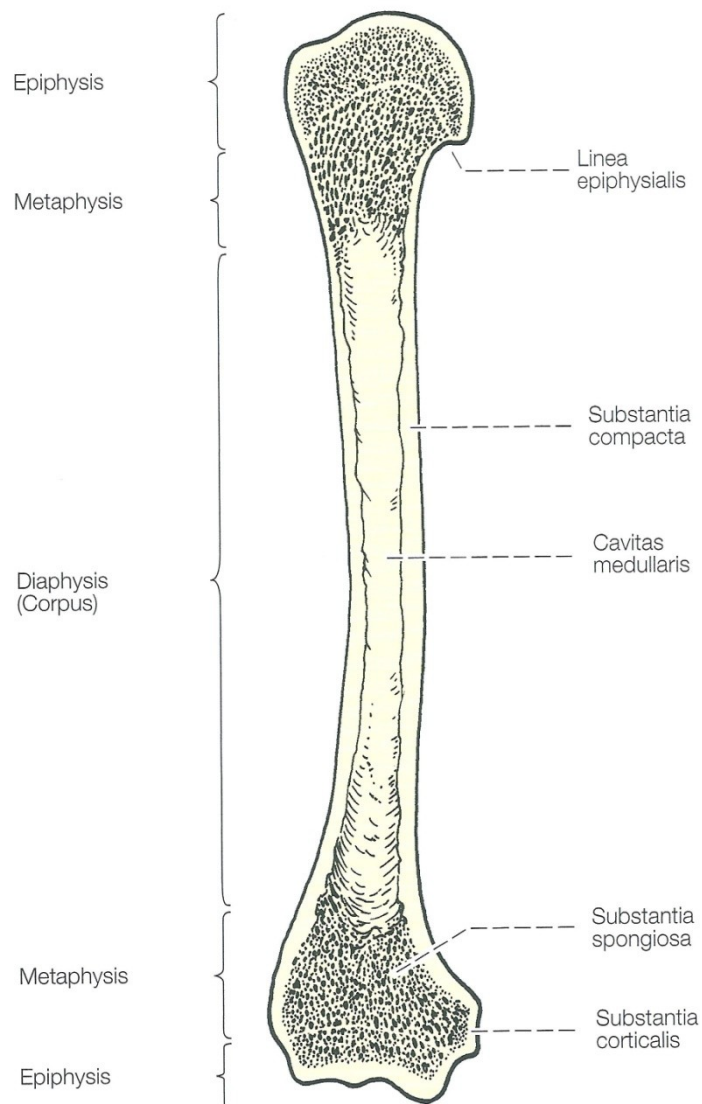


Abbildung 1.2: Abschnitte des Röhrenknochens, aus (13)

1.2.1.2 Mikroskopische Betrachtung

Im Grundsätzlichen besteht die Knochensubstanz aus erstens *zellulären* und zweitens *extrazellulären* Bestandteilen. Strukturell unterscheidet man Geflechts- und Lamellenknochen. Die Oberflächen des Knochens sind von einer Knochenhaut (Periost, beziehungsweise Endost) bedeckt. Die Gefäßversorgung von Knochen und Knochenmark wird über Arteriae nutriciae, welche die Kortikalis mithilfe von Foramina nutriciae durchdringen, gewährleistet. Bei der Knochenentwicklung werden grundsätzlich zwei Mechanismen unterschieden: Die direkte desmale Osteogenese und die indirekte chondrale Osteogenese (14).

Bestandteile des Knochens

Die zellulären Bestandteile

lassen sich in Osteoblasten, Osteoklasten, Osteozyten und deren Vorläuferzellen einteilen (14).

Die Osteoblasten entstehen unter Einfluss von Wachstumsfaktoren (zum Beispiel BMP-2) aus mesenchymalen Stammzellen. Sie liegen immer einer Knochenoberfläche, als Teil des Periosts außen, oder des Endosts innen an. Ihre Aufgabe ist die Bildung der Extrazellulärmatrix und Aktivierung der Osteoklasten und damit die Steuerung aller Aufbau- und Umbaufunktionen (14).

Die Osteoklasten bauen Knochen ab, der zugrunde liegende Mechanismus ist die Schaffung eines sauren Milieus an der dem Knochen anliegenden Seite. Durch aktiven Transport von Protonen aus dem Zellinneren kann die anorganische Substanz abgebaut werden, mithilfe lysosomaler Enzyme die organische. Die Matrix-Fragmente werden durch Endozytose in die Zelle aufgenommen. Die mehrkernigen Osteoklasten entstehen, wie Monozyten, durch Fusion einkerniger Vorläuferzellen (14).

Die Osteozyten gehen aus Osteoblasten hervor und befinden sich in Lakunen bereits mineralisierter Knochensubstanz. Sie werden von den, an der Knochenoberfläche liegenden, aktiven Osteoblasten praktisch eingemauert, unterhalten aber durch Fortsätze mit ihren

Nachbarosteozyten, und Zellen des Endosts, Gap Junctions. Diese Fortsätze liegen in sogenannten Canaliculi. So ist die mineralisierte Knochenmatrix von einem Netzwerk aus Lakunen und davon ausgehenden Kanälen durchzogen (14).

Die Extrazellulärmatrix

besteht aus organischen und anorganischen Materialien. Bei den organischen handelt es sich allem voran um Kollagenfasern (vor allem Typ I), Glykoproteine und Proteoglykane. Die anorganischen setzen sich hauptsächlich aus Hydroxylapatit und kleineren Mengen anderer anorganischer Ionen, wie Magnesium und Fluorid, zusammen (14).

Hier werden also Materialien mit unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften, im Sinne einer Kompositbauweise, kombiniert. Die elastischen Eigenschaften des Kollagens und die Härte der anorganischen Bestandteile bringen in Kombination optimale biomechanische Eigenschaften. Der Knochen ist somit biegefest, also resistent gegenüber Druckbelastungen und Zugbelastungen (13).

Mikroskopische Struktur und Organisation

Je nach Organisation der Kollagenfibrillen unterscheidet man zwei Knochentypen: Geflechtknochen und Lamellenknochen.

Geflechtknochen: Hier sind die Kollagenfibrillen in Bündeln zusammengefasst und miteinander verflochten. Mikroskopisch sind keine Schichten erkennbar. Biomechanisch ist dieser Knochen im Vergleich zum Lamellenknochen minderwertig. Geflechtknochen kommt immer dort vor, wo schnell Knochengewebe gebildet wird, also in der Knochenentwicklung und bei der Knochenheilung. Durch die ständig ablaufenden Umbauvorgänge wird der Geflechtknochen in den biomechanisch hochwertigeren Lamellenknochen umgebaut (14).

Lamellenknochen: Durch gleichsinnige Ausrichtung der mineralisierten Kollagenfibrillen in eingrenzbaeren Bereichen, entstehen abgrenzbare Knochenlamellen. Die makroskopischen Knochenarchitekturen Spongiosa

und Kortikalis bestehen beide aus Lamellenknochen (14). In der Spongiosa sind die Lamellen flächig und parallel zur Trabekeloberfläche angeordnet. In der Kompakta sind sie konzentrisch um einen gefäßführenden Kanal (Havers-Kanal) angeordnet. Havers-Kanäle sind wiederum durch Querkanäle (Volkmannkanäle) untereinander verbunden, sodass sich ein Kanalsystem ergibt.

Eine solche Kombination aus bis zu 20 konzentrisch um einen Havers-Kanal angeordneten Lamellen nennt man Osteon. Durch Umbauvorgänge werden die Osteone ständig erneuert. Die Zwickel zwischen diesen Einheiten werden durch Reste alter Osteone (Schaltlamellen) ausgefüllt, sodass sich insgesamt eine kompakte Masse ergibt. Die äußersten Schichten und die Schichten, die die Kompakta nach innen begrenzen, sind im Gegensatz dazu nicht in Osteonen organisiert, sondern umfassen als Generallamellen den gesamten Umfang des Knochens (14).

Die Kollagenfibrillen laufen innerhalb einer Lamelle in Schraubentouren um den zentral gelegenen Havers-Kanal. Wobei sich die Richtung der Kollagenfibrillen von Lamelle zu Lamelle, auch innerhalb eines Osteons, unterscheidet. Diese Ausrichtung hat wiederum Einfluss auf die mechanische Stabilität des Osteons. Ist der Faserverlauf eher transversal, wird eine höhere Druckfestigkeit erreicht, bei longitudinaler Ausrichtung eine hohe Zugfestigkeit (14).

Endost und Periost:

Alle inneren Knochenoberflächen (Trabekel und Havers-Kanäle) sind von Endost bedeckt. Es besteht aus einer Schicht nicht-mineralisierter Matrix (Osteoid) und einer kontinuierlichen Lage Zellen (Lining cells). Es handelt sich um Vorstufen (Mesenchymzellen, Osteoprogenitorzellen), Osteoblasten und Osteoklasten, die nach Aktivierung für Umbauvorgänge verantwortlich sind (14,15).

Die äußere Oberfläche des Knochens, mit Ausnahme des Gelenksknorpels, wird von *Periost* bedeckt. Es besteht aus zwei Schichten:

Stratum fibrosum außen: Dieses besteht wiederum aus straffem Bindegewebe, das mit der Kortikalis, in Form von einstrahlenden Fasern (Sharpey-Fasern), verwachsen ist (14).

Stratum osteogeneticum direkt am Knochen: Beinhaltet die gleichen Zelltypen wie das Endost. So kann auch hier jederzeit Umbau und Anbau von Knochengewebe stattfinden (14).

Das Periost verfügt über viele Gefäße und Nerven und ist daher sehr schmerzempfindlich.

Gefäßversorgung:

Das Osteon steht in engem Zusammenhang mit der Gefäßversorgung der Kortikalis. Eine Arteria nutricia durchbricht die Kortikalis und versorgt die Gefäße des Knochenmarks, von dort laufen wiederum Gefäße zentrifugal zurück zur Rindenschicht und speisen das Gefäßsystem der Kortikalis (Havers-Gefäße).

Die Spongiosa ist gefäßlos und wird von den Knochenmarksgefäßen durch Diffusion mitversorgt (14,15).

Knochenbildung, Knochenentwicklung, Ossifikation

Die Bildung neuen Knochengewebes erfolgt durch Osteoblasten. Sie sind reich an endoplasmatischem Retikulum und synthetisieren die organische Extrazellulärmatrix (Osteoid), das Grundgerüst des Knochengewebes. Anschließend steuern die Osteoblasten die Mineralisation des Osteoids.

Grundsätzlich erfolgt die Knochenbildung immer an bereits bestehendem mineralisiertem Knochen, sie findet am Endost, beziehungsweise am Periost statt. In Kombination mit, durch Osteoklasten vermitteltem, Knochenabbau befindet sich der menschliche Knochen ständig in Umbauvorgängen. Im Zuge des Wachstums dienen diese Umbauvorgänge dazu, dem Knochen seine endgültige Form zu geben, dabei wird gleichzeitig der Geflechtknochen in einen hochwertigeren Lamellenknochen umgebaut.

Im ausgewachsenen Skelett erfolgt der ständige Umbau zu Zwecken der Erneuerung, Reparatur von Mikroschäden und funktioneller Anpassung (Remodeling). Osteoblasten und Osteoklasten organisieren sich zu funktionellen

Einheiten (Bone-Multicellular-Unit, BMU) und führen koordiniert Knochenaufbau und Knochenabbau durch (siehe Abbildung 1.3) (14,15).

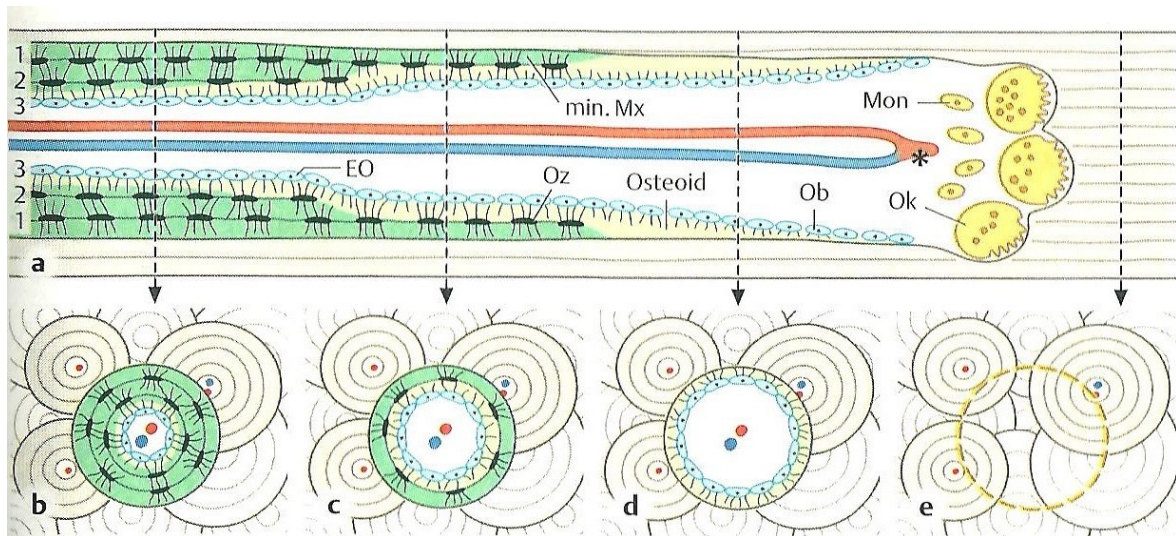


Abbildung 1.3: Die BMU organisieren sich zur Durchführung von Umbauvorgängen, aus (14)

Knochenentwicklung

Die Bildung neuer Knochensubstanz beruht, unabhängig davon ob es sich um Knochenentwicklung, Knochenwachstum oder Remodeling handelt, auf denselben Mechanismen (14,15).

Die Bildung eines individuellen Knochens geschieht auf zwei Wegen:

Desmale Osteogenese: Beispiele für desmale Osteogenese sind die Knochen des Schädeldachs, des Gesichtsschädels sowie das Schlüsselbein. Direkt aus Mesenchymzellen differenzieren sich Osteoblasten, die in einem durch prall gefüllte Kapillarschlingen mechanisch geschützten Bereich, ein Ossifikationszentrum bilden. Dies geschieht durch Sezernieren von organischem Osteoid und anschließender Mineralisierung, wobei sich die Osteoblasten selbst einmauern und zu Osteozyten werden. An dieses Knochenteilchen lagern sich peripher eine Vielzahl von Osteoblasten an, die neues Knochengewebe anlagern (appositionelles Wachstum). Gleichzeitig wird überflüssiger Knochen durch Osteoklasten resorbiert. Mehrere solcher Ossifikationszentren fusionieren und bilden die primäre Spongiosa, die durch weiteres Wachstum zu Kortikalis wird. Schon während der Osteogenese findet Remodeling statt.

Am Beispiel der Schädelknochen kann durch Anlagerung von neuem Knochen an der konvexen Fläche, während gleichzeitig an der konkaven Fläche Knochen resorbiert wird, für das wachsende Gehirn Platz geschaffen werden (14).

Chondrale Osteogenese: Die allermeisten der menschlichen Knochen entstehen durch chondrale Osteogenese. Es wird ein Modell des jeweiligen Knochens aus hyalinem Knorpel vorgebildet und anschließend wird Knorpelgewebe durch Knochengewebe ersetzt. Die Schritte der chondralen Osteogenese verlaufen zeitlich versetzt (siehe Abbildung 1.4). Hier wird Bezug auf die chondrale Osteogenese der Röhrenknochen genommen(14):

- a) Bildung einer Knochenmanschette, die die Diaphyse des knorpeligen Modells außen ummantelt (perichondrale Ossifikation). Bei menschlichen Röhrenknochen bildet sich diese etwa gegen Ende der 8. Embryonalwoche (14).
- b) Entstehung der Knochenkerne in der Diaphyse durch innere (endochondrale) Ossifikation, anschließend an die Bildung der perichondralen Knochenmanschette (14).
- c) Entwicklung der epiphyseären Knochenkerne durch endochondrale Ossifikation. Mit Ausnahme der distalen Femurepiphyse und der proximalen Tibiaepiphyse erst nach der Geburt (14).
- d) Verknöcherung der Epiphysefugen (Lamina epiphysialis, Wachstumsplatte) mit Abschluss des Längenwachstums am Ende der Pubertät (14).

Mesenchymzellen differenzieren sich zu Chondroblasten, diese bauen ein knorpeliges Modell des zukünftigen Knochens. In der Peripherie bildet sich ein Perichondrium. Dort differenzieren sich im Bereich der späteren Diaphyse Osteoblasten aus mesenchymalen Stammzellen, die nach Art der direkten, desmalen Osteogenese eine Knochenmanschette um das

Knorpelmodell legen (perichondrale Ossifikation). Das ehemalige Perichondrium wird zum Periost. Die Manschette wird an beiden Seiten in Richtung Epiphysen verlängert. Das weitere Dickenwachstum des Diaphysenschafts beruht auf äußerem Anbau von Knochensubstanz und gleichzeitiger Resorption an der Innenseite (14).

Im Schutze der perichondralen Knochenmanschette differenzieren sich im Schaftbereich aus den Chondrozyten hypertrophe Chondrozyten. Diese Zellen mineralisieren die interterritoriale Knorpelmatrix, es entsteht mineralisiertes Knorpelgewebe. An einigen Stellen der Knochenmanschette resorbieren Osteoklasten Knochensubstanz und bahnen den Weg für Blutgefäße, die vom Periost aus einsprießen. Den Gefäßen folgen Mesenchymzellen, die sich zu Osteoprogenitorzellen und weiter zu Osteoblasten differenzieren. Chondroblasten bauen den mineralisierten Knorpel größtenteils ab und bilden die primäre Markhöhle. Verbleibende mineralisierte Knorpelmatrix wird von Osteoblasten zur Ablagerung von Knochengewebe genutzt. So entsteht die primäre Spongiosa. Dieser Vorgang setzt sich nach proximal und distal in Form einer quer zur Längsachse des Knochens stehenden Ossifikationsfront fort (endochondrale Ossifikation). Die Ausrichtung der Ossifikationsfront erfolgt dabei durch senkrechtes Einstellen auf die resultierenden Druckkräfte. Die aus Geflechtknochen und einem Kern aus hyalinem Knorpel bestehenden Primärtrabekel werden schließlich durch Sekundärtrabekel aus Lamellenknochen ersetzt (13,14).

In der proximalen und distalen Epiphyse sind schon vor Beginn der Ossifikation Blutgefäße vorhanden. Der Vorgang der endochondralen Ossifikation verläuft grundlegend gleich wie im diaphysären Bereich, allerdings liegt der Ursprung der Verknöcherung im Zentrum und setzt sich zentrifugal fort. Ausgespart bleiben lediglich die Gelenkknorpel und die Epiphysenfuge (14).

Die Epiphysenfuge (Wachstumsplatte, Lamina epiphysialis) begrenzt die diaphysären endochondralen Ossifikationsfronten proximal und distal. Bis

zum Ende der Pubertät, also für einen Zeitraum von 16-20 Jahren, ist sie verantwortlich für das Längenwachstum der Röhrenknochen. Das Fortschreiten der Ossifikationsfront in Richtung Epiphyse wird durch Proliferation der Chondrozyten, mit Produktion von Knorpelmatrix an der epiphysennahen Seite der Wachstumsplatte, ausgeglichen, sodass sich die Epiphysenfuge laufend vom Diaphysenmittelpunkt entfernt. Wenn die Chondrozyten die Proliferation einstellen, werden sie von der Ossifikationsfront eingeholt, so verknöchert die Epiphysenfuge und das Längenwachstum ist beendet (14,15).

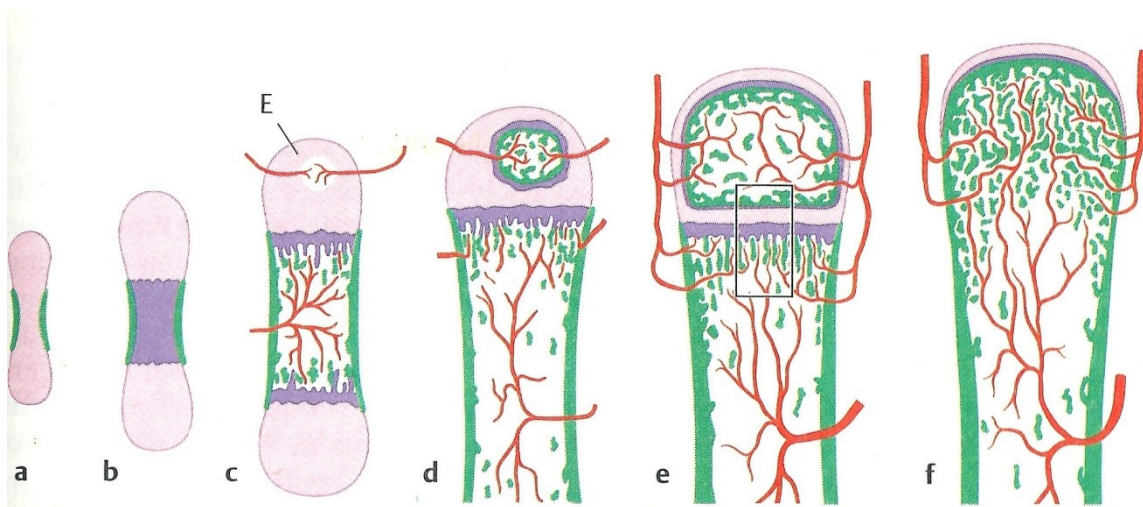


Abbildung 1.4: Stadienhafte Darstellung der chondralen Osteogenese, aus (14)

1.2.1.3 Biomechanische Grundlagen für die Festigkeit in Bezug auf Torsions- und Biegebelastungen

Knochen sind, wie alle anderen Bauelemente des Körpers, physikalischen Gesetzen unterworfen. Aufgrund der oft unregelmäßigen Form können mechanische Werte aber nur näherungsweise berechnet werden. Grundlegende Regeln sind aber übertragbar.

Torsion

Betrachtet man einen Stab mit der Länge L , der eine Torsion um seine Längsachse erfährt, unterteilt man ihn zur besseren Veranschaulichung in konzentrische Zylinder mit dem Radius R (siehe Abbildung 1.5). Ein auf die Längsachse wirkendes Drehmoment M verursacht eine Torsion um den Winkel β

und führt zu einer Scherung (Kraft wirkt gegen-parallel zu parallelen inneren und äußeren Flächen eines Körpers) mit dem Winkel α (16,17).

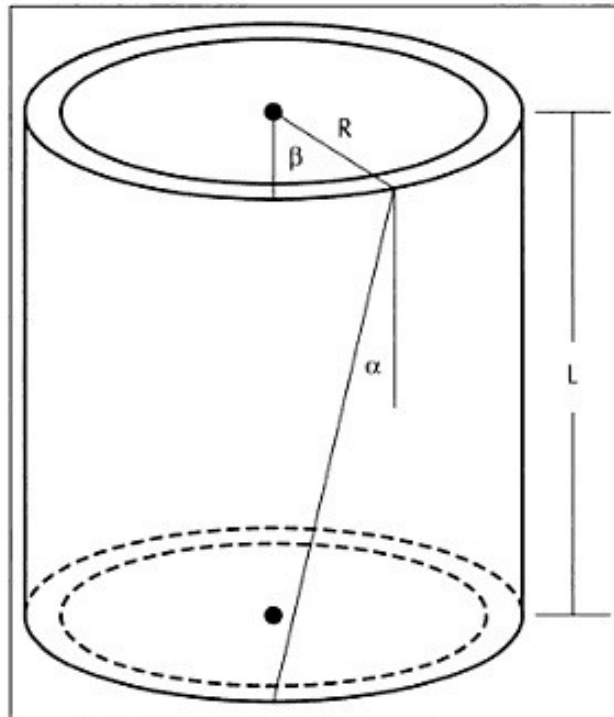


Abbildung 1.5: Grafik zur Veranschaulichung mechanischer Zusammenhänge, aus (16)

Es gilt der Zusammenhang:

$$\alpha = \beta \times R/L$$

Auf die Querschnittsfläche des Zylinders wirkt die Scherspannung τ :

$$\tau = G \times \alpha$$

Wobei G das Schubmodul als Materialkonstante bezeichnet. Hieraus ist ersichtlich, dass der Radius des gewählte Zylinders, also der Abstand vom Mittelpunkt, eine wichtige Rolle im Zuge der Belastungsverteilung bei Torsionsvorgängen spielt (16,17). Weiter von der Längsachse entfernte Bereiche erfahren stärkere Scherspannungen.

Biegekräfte

Biegekräfte führen an der Oberseite eines Balkenmodells zu Zugspannungen, an der Unterseite hingegen zu Druckspannungen. In einer angenommen mittleren Schicht oder neutralen Faser ist die Spannung gleich null. Sie nimmt zur Ober- und Unterseite hin zu und erhält an der Oberfläche des Körpers ihr Maximum. Die äußersten Schichten sind somit den größten Spannungen ausgesetzt. Die Höhe des Balkenmodells ist hier, abgesehen von der Länge, der am meisten ausschlaggebende Faktor (16,17).

1.2.2 Frakturen im Allgemeinen und Frakturheilung

Die Fraktur ist definiert als Kontinuitätsunterbrechung eines Knochens, verursacht durch eine Belastung, welche die Elastizitätsgrenze überschreitet, und ist damit das Ergebnis einer einmaligen oder wiederholten Überlastung. Dabei handelt es sich immer um eine Wechselwirkung zwischen Gewalteinwirkung und Widerstandsvermögen des Knochens.

1.2.2.1 Arten und Klassifikation

Je nach Lokalisation und Art der Gewalteinwirkung entstehen unterschiedlichste Arten von Frakturen. Die Schrägfraktur etwa entsteht durch Biegekräfte.

Auswirkung auf therapeutisches Vorgehen und Prognose hat, neben der Art des betroffenen Knochens, auch die Lokalisation innerhalb des Knochens sowie die Morphologie der Fraktur. Um alle diese Charakteristika übersichtlich darzustellen, wurden unterschiedliche Codierungen vorgenommen. Breite Akzeptanz hat die Müller-AO-Klassifikation für lange Röhrenknochen gefunden.

Vorteile einer solchen einheitlichen Klassifikation sind einerseits eine erhebliche Erleichterung eindeutiger Kommunikation im klinischen Bereich und andererseits eine eindeutige Dokumentation und Ermöglichung elektronischer Datenverarbeitung. Damit wird die Qualitätskontrolle erleichtert und Forschungsergebnisse lassen sich besser vergleichen (18).

Die AO-Klassifikation langer Röhrenknochen beruht auf einem fünfstelligen alphanumerischen Code (siehe Abbildung 1.6). Sie umfasst grundsätzlich die Lokalisation und Morphologie der Fraktur: Die ersten beiden Stellen bezeichnen

den Knochen („1-4“) und das betroffene Segment („1,2, 3, [4]“), anschließend wird die Morphologie durch Typ der Fraktur ("A; B; C"), einer Frakturgruppe („1,2,3“) und einer Untergruppe („.1,.2,.3“) beschrieben. Die Genauigkeit kann je nach Bedarf gewählt werden (18).

Zur Klassifikation kindlicher Frakturen wird zusätzlich zwischen Metaphyse und Epiphyse unterschieden und die Morphologie mit einem "Kinder-Code" („1-9“), einer Einteilung des Schweregrads („.1,.2“) und einer 6. Stelle für Ausnahmen beschrieben (18).

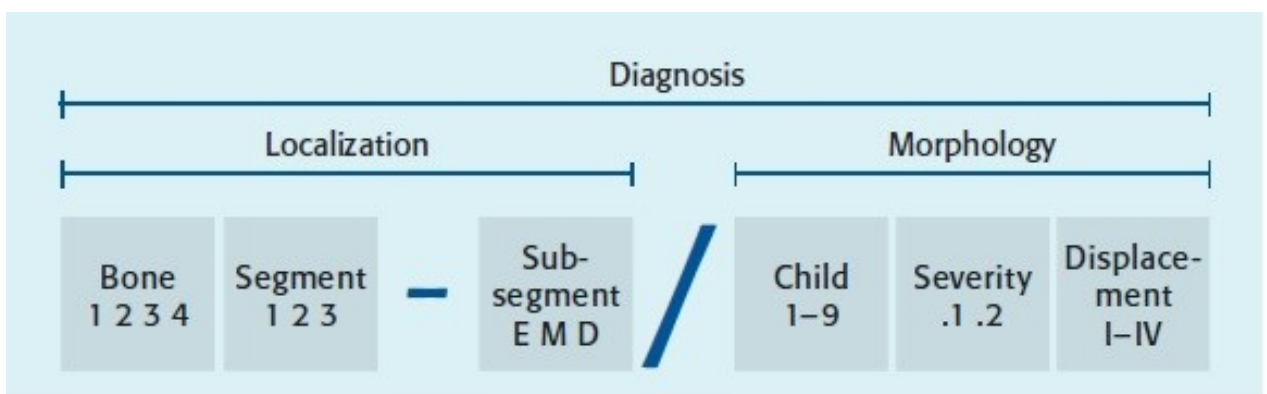


Abbildung 1.6: Struktur der pädiatrischen Frakturklassifikation der AO, aus (18)

Die in dieser Studie gesetzte Schrägfraktur entspricht, nach der AO-Klassifikation für Kinder, dem Code 42t-D/5.1.

1.2.2.2 Frakturheilung

Die Frakturheilung verläuft, wenn nicht künstlich eine primäre (direkte) Frakturheilung herbeigeführt wird, im Sinne einer Reparatio (Defektheilung) mit der Sequenz *exsudative Phase* → *resorptive Phase* → *reparative Phase* → *Regeneration* (siehe Abbildung 1.7) (19,20).

Der entscheidende Unterschied ist, dass am Ende des Prozesses ein voll funktionsfähiger Knochen, also eine Restitutio ad integrum, steht. Dies wird durch den Vorgang der endochondralen Ossifikation, der bereits in der embryonalen Knochenentwicklung stattgefunden hat, ermöglicht (19,20).

Sekundäre Frakturheilung

Frakturphase und Entzündungsphase: Durch die Kontinuitätsunterbrechung des Knochens kommt es zu multiplen Gefäßverletzungen mit Hämatombildung. Mit der Hämatombildung beginnt die Entzündungsreaktion. Vergleichbar mit der exsudativen Phase kommt es, in dem mit koaguliertem Blut gefüllten Defekt, zur Bildung eines noch empfindlichen Netzes aus Fibrin und Kollagen. Diese Phase hat eine Dauer von 48-72 Stunden und endet mit dem Beginn der Kallusbildung (19–22).

In der anschließenden *Granulationsphase* wird das lichte Netz aus Fibrin und Kollagen durch neu gebildetes Kollagen und zahlreiche Kapillaren ersetzt. Dieser Vorgang entspricht der Narbenbildung. Dieses Granulationsgewebe bildet eine Brücke zwischen den Frakturrenden (weicher Kallus). Zunehmend wird, durch Einwanderung von Chondroblasten, Knorpelsubstanz gebildet, die anschließend mineralisiert wird. Unter dem Periost beginnt bereits die Knochenneubildung durch Osteoblasten. Nekrotischer Knochen im Bereich des Bruchspaltes wird abgebaut. Der Abschluss der Granulationsphase liegt etwa 3-4 Wochen nach Frakturereignis (19–22).

Phase der Kallushärtung: Entsprechend der endochondralen Ossifikation, wird durch Osteoblasten an den verkalkten Knorpel zuerst Osteoid angelagert, das anschließend mineralisiert wird. Ermöglicht wird der Vorgang durch eine Einheit aus Zellen, in Zusammenarbeit mit Kapillaren und Interzellulärschubstanz, die unter dem Begriff "Bone-Multicellular-Unit" (BMU) zusammengefasst wird. Am Ende der Kallushärtung besteht der Fixationskallus aus unreifem Geflechtknochen (20–22).

Modeling und Remodeling: Der aus Geflechtknochen bestehende Fixationskallus wird in Knochenumbauvorgängen durch mechanisch stabilen Lamellenknochen ersetzt (Modeling). Im Zuge des Remodeling passiert die Wiederherstellung der Knochenkonturen und der Markhöhle durch die BMU. Die Struktur des Lamellenknochens wird dabei nach den Trajektionslinien gestaltet. Die ursprüngliche Struktur des Knochens wird nach Monaten bis Jahren erreicht (20–22).

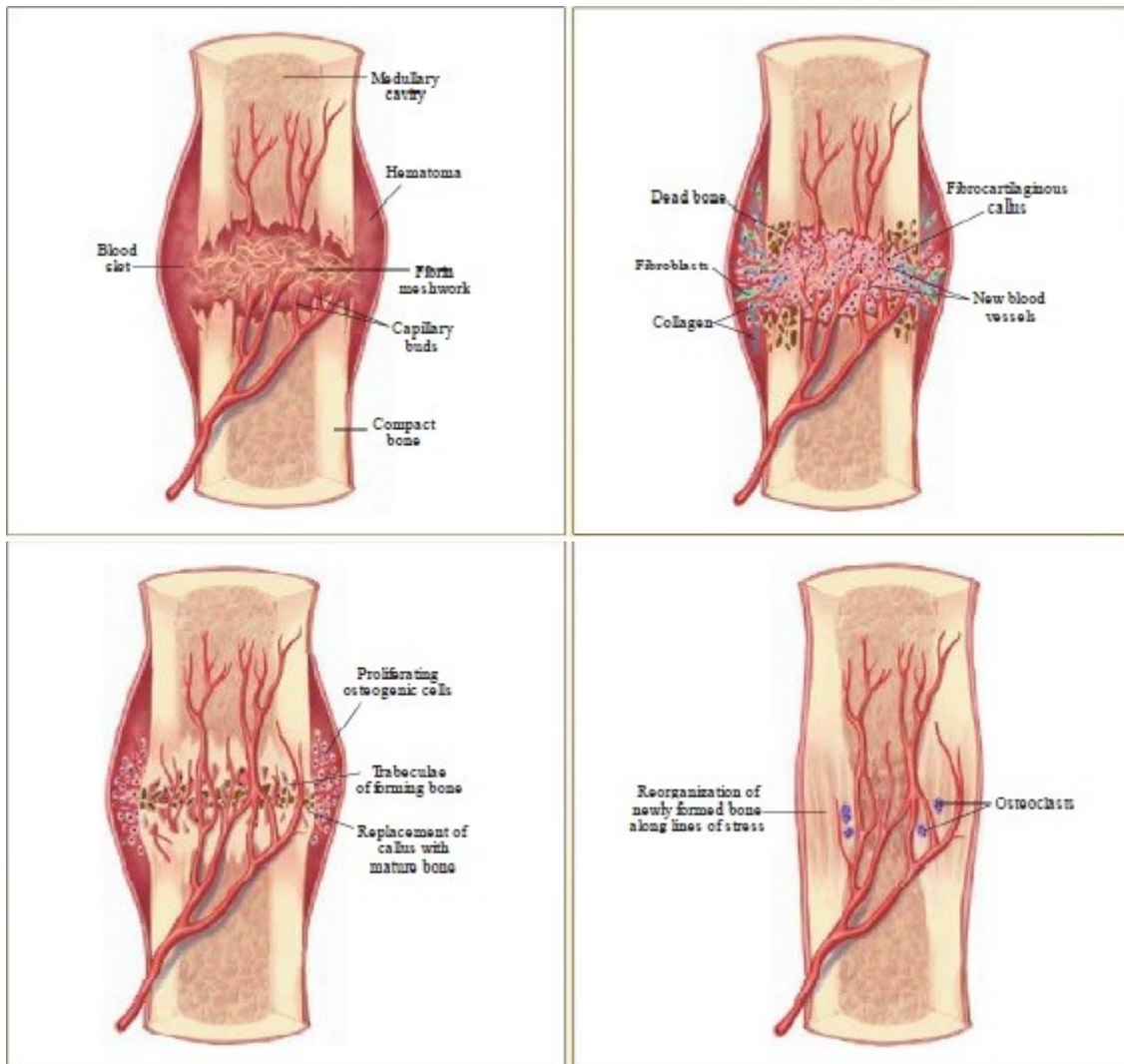


Abbildung 1.7: Grafische Darstellung der vier Phasen der Frakturheilung, von links nach rechts in zwei Reihen angeordnet, modifiziert nach (22)

Radiologisches Erscheinungsbild der sekundären Frakturheilung

Der Frakturspalt erscheint durch Resorption nekrotischer Fragmente vergrößert und die Frakturfragmente verlieren die scharfen Begrenzungen ihrer Ränder. Periostaler Kallus bildet sich nach etwa 5 Tagen wird aber im konventionellen Röntgen erst nach 10-12 Tagen sichtbar. Diesem folgt die Anlagerung von interfragmentärem Kallus. Nach rund 30 Tagen verschwindet der Frakturspalt im konventionellen Röntgen. Etwa 90 Tage nach Frakturereignis kommt es durch Remodeling-Vorgänge zur Wiederherstellung der ursprünglichen Knochenkontur (23).

Primäre Frakturheilung

Unter Voraussetzung ständiger Immobilisation der Fraktur, einer maximalen Frakturspaltbreite von 0,5 cm, exakter Reposition und ausreichender Vitalität der Frakturende ist eine Frakturheilung ohne stabilisierenden, überbrückenden Kallus möglich. Dazu dienen 2 Vorgänge (20,21):

Spaltheilung: Medulläre Gefäße rekanalisieren devitales Knochengewebe und überbrücken den Frakturspalt. Endostal gebildeter Geflechtknochen füllt den Frakturspalt auf und wird im Zuge der Umbauvorgänge durch Lamellenknochen ersetzt (20,21).

Kontaktheilung: Durch Kompression der Frakturende kann der Frakturspalt sofort mit Havers-Systemen geschlossen werden (20,21).

Eine mechanische Belastbarkeit der Fraktur wird bei der primären Frakturheilung erst nach 1 bis 1,5 Jahren erreicht (20), da die Stabilität rein von den langwierigeren Remodeling-Prozessen abhängig ist.

Einflussgrößen auf die Frakturheilung

Eine Reihe von Faktoren beeinflusst die Frakturheilung auf sehr unterschiedliche Art und Weise. Unter diesen befinden sich nicht beeinflussbare Faktoren (Alter, Frakturtyp, Lokalisation), teilweise beeinflussbare Faktoren (Gefäßversorgung, Komorbiditäten, Weichteilschäden, Medikation) und gut beeinflussbare Faktoren (mechanische Faktoren, Tabakkonsum).

Alter: Die Knochenheilung verläuft, unabhängig vom Alter, nach den gleichen Mechanismen. Der kindliche Knochen weist eine stärkere Hämatombildung und ein dickeres Periost mit stärkerer osteogenetischer Aktivität und generell stärkerem Metabolismus auf. Das stärkere Periost vermittelt außerdem eine bessere mechanische Stabilität und ermöglicht für das Kindesalter spezifische Frakturen, wie die Grünholzfraktur. Zudem befindet sich das kindliche Skelett noch in Entwicklung. Da diese Entwicklungsvorgänge eine große Ähnlichkeit mit denen der Frakturheilung haben, benötigen sie ein ähnliches osteogenetisches Umfeld, das bei Heranwachsenden bereits vorhanden ist (24,25).

Bei älteren Patienten scheint die Frakturheilung durch geringere angiogenetische Aktivität und geringeres Ansprechen der Heilungsvorgänge auf Wachstumsfaktoren verlangsamt zu sein (26).

Morphologie und Lokalisation: Die Morphologie der Fraktur, speziell der Frakturfläche, wirkt sich auf die Heilungszeit aus. So heilt etwa eine Spiralfaktur schneller als eine Querfraktur. Zudem spielt die Art des betroffenen Knochens eine bedeutende Rolle (27).

Gefäßversorgung: Von der Blutzufuhr abhängig ist die Sauerstoffversorgung, der Antransport von Entzündungszellen und Nährstoffen zum Ort der Frakturheilung. In gleicher Weise ist der Abtransport von Stoffwechselprodukten stark vom Blutfluss bestimmt. In Studien konnte gezeigt werden, dass Gefäßverletzungen der unteren Extremität mit verzögerter und gestörter Frakturheilung korrelieren (26,28).

Mechanische Faktoren: Wenn von der primären Frakturheilung, die absolute mechanische Stabilität erfordert, abgesehen wird, wirkt sich Bewegung unter gewissen Umständen beschleunigend auf die Frakturheilung aus. Die Rede ist hier von Mikrobewegungen in der richtigen Qualität, Amplitude und in der richtigen Phase der Frakturheilung. Außerdem korreliert die Weite des Frakturspaltens positiv mit der Dauer der Frakturheilung (29). Positiv wirken sich axiale Belastungen aus, Scher- und Rotationsbewegungen stören hingegen die Frakturheilung. Es kommt zu einer vermehrten Proliferation von Osteoblasten und Fibroblasten. Frühe Wiederbelastung ist daher als fördernd für die Frakturheilung zu werten. Allerdings wirken sich exzessive Bewegung und Instabilität negativ auf die Frakturheilung aus und können zu hypertrophen Pseudoarthrosen führen. Der heilungsfördernde Effekt wurde lediglich in der frühen Phase der Frakturheilung beobachtet - werden dieselben Stimuli in einer späteren Phase verabreicht, führt dies zu einer Verzögerung der Heilung (30–33). *Goodship et al.* zeigte, dass mechanische Stimuli, beginnend 6 Wochen nach Frakturereignis, bereits negative Effekte auf Mineralgehalt und Steifigkeit des Kallus haben (34). Allerdings zeigte *Gardner et al.*, dass eine

kurze Zeitspanne zwischen Frakturereignis und Beginn der mechanischen Stimulation von Vorteil ist (35). Die Amplitude axialer Bewegungen sollte unter 2mm liegen (36).

Hormonelle Faktoren: In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Diabetes mellitus mit absolutem Insulinmangel zu einer verminderten Qualität und mechanischen Belastbarkeit des Kallus führt. Grund dafür scheint eine verminderte Zellproliferation und eine geringere Aktivität der Osteoblasten mit eingeschränkter Kollagensynthese zu sein (37,38), vermutlich verursacht durch eine verminderte Präsenz von Wachstumsfaktoren (39). Hypothyreoidismus und Hypoparathyreoidismus sind weitere, die Frakturheilung einschränkende, hormonelle Faktoren (40).

Andere Komorbiditäten und Faktoren: Eine Anämie behindert in ähnlicher Weise, wie die gefäßbedingte Minderversorgung, die Frakturheilung. Zudem wirken sich Malnutrition, bestimmte Medikamente, wie Antibiotika oder Antikoagulantien, negativ auf die Frakturheilung aus (40). Rauchen erhöht die Konsolidierungszeit und die Komplikationsrate während der Frakturheilung. Sogar bei ehemaligen Rauchern konnte eine verlängerte Zeit bis zur Frakturheilung und ein erhöhtes Risiko für Osteomyelitis festgestellt werden (41). Alkoholkonsum wirkt sich auf die Frakturheilung ebenso negativ aus und führte in einer Studie von *Lauing et al.* zu einer Einschränkung der Kallusbildung mit vermindertem Kallusvolumen, Kallusdurchmesser und geringerer biomechanischer Stabilität (42).

1.2.2.3 Besonderheiten kindlicher Frakturen

Frakturen im Kindesalter stellen in mehreren Belangen eine Besonderheit dar. Werden die für das Wachstum essenziellen Wachstumsfugen nicht verletzt, wirkt sich das Wachstum generell positiv auf die Frakturheilung aus. Für axiale Belastungen stellen die Wachstumsfugen einen Puffer da, der metaphysäre Anteil der Fuge ist hingegen anfällig für Biege- und Scherkräfte (43,44). Wesentliche Grundsätze sind:

Heilungszeit: Diese ist wesentlich verkürzt. Gründe dafür sind ein stärkeres, aktiveres Periost und ein bereits vorhandenes, osteogenetisches Umfeld (24,25).

Spontankorrekturmechanismen: Kindliche Frakturen weisen eine gewisse Korrekturpotenz von Fehlstellungen auf. Wesentlichen Einfluss auf das Korrekturpotenzial hat das Alter. Am zuverlässigsten erfolgen Korrekturmechanismen bis zum 10. Lebensjahr. Weitere Faktoren sind das Wachstumspotenzial der benachbarten Epiphysenfuge, funktionelle Belastung und die Distanz zum benachbarten Gelenk (43,44):

Achsenfehlstellungen betreffend sind die Spontankorrekturmechanismen einerseits im Dickenwachstum, das durch Periost und Endost bewerkstelligt wird, und andererseits im Längenwachstum, das durch die Epiphysenfuge ermöglicht wird, bedingt:

- Im Bereich des Kallus kommt es im Zuge des Remodelings auf der konkaven Seite, durch die größere Druckbeanspruchung, zu appositionellem Knochenwachstum und endostaler Resorption auf der konvexen Seite, bedingt durch die stärkere Zugbeanspruchung.
- Durch die physiologische Ausrichtung der Epiphysenfuge senkrecht zur resultierenden Druckkraft, kommt es bei einer Achsenfehlstellung zu einem Aufrichten der Epiphysenfuge (43,44).

Eine Korrektur von posttraumatischen Verkürzungen wird durch eine Hyperämie und Freisetzung verschiedener Mediatoren, beide durch Remodelingvorgänge getriggert, erklärt. Diese Faktoren führen zu einer verstärkten Proliferation der jeweiligen Epiphysenfuge. Allerdings kann dieser Mechanismus auch überschießend zu einer stimulativen Wachstumsstörung führen. Somit hat jede Fraktur

grundsätzlich Auswirkungen auf die Epiphysenfugen, auch wenn diese nicht direkt von der Verletzung betroffen sind (43,44).

Rotationsfehlstellungen werden dagegen kaum korrigiert. Die Prognose hängt hier von den Kompensationspotenzialen der benachbarten Gelenke ab (43,44).

Epiphysenverletzungen: Verletzungen der Epiphysenfugen können zu Wachstumsstörungen und Achsenabweichungen mit Funktionseinschränkungen führen. Abhängig ist die Prognose von der Art der Verletzung, vom Alter des Patienten, von der Lokalisation der Fugenläsion, von der jeweiligen Wachstumspotenz der Fuge sowie von der Verletzungsschwere. Hier wird die Prognose, im Gegensatz zur Spontankorrektur, mit steigendem Alter besser, da ein immer geringeres Wachstumspotenzial der jeweiligen Fuge vorhanden ist. Eine endgültige Prognose kann allerdings erst nach Abschluss des Wachstums gestellt werden (45).

Psychosoziale Faktoren: Ein Trauma trifft Kinder durch ihre noch geringe Lebenserfahrung oft noch unvorbereiteter als es bei Erwachsenen der Fall ist. Die Diskrepanz zwischen Situationsanforderungen und Bewältigungsmöglichkeiten führt zu einer Krise mit Kontrollverlust. Um diesem so gut als möglich entgegenzuwirken, ist es nötig, Handlungsweisen Schritt für Schritt zu erklären. Eltern sollten hier stets als „Vermittler“ fungieren (46).

Krankenhausaufenthalte sollten generell möglichst kurz gehalten werden, um Kinder nicht unnötig lange ihrer sozialen Umgebung zu entreißen. Bei Knochenbruchbehandlungen sollte eine primär definitive Versorgung angestrebt werden (46).

1.2.2.4 Epidemiologie kindlicher Frakturen

Generell machen Verletzungen im Kindesalter 13 bis 32% aller medizinisch erfassten Verletzungen aus. Davon sind 10 - 25% knöcherne Verletzungen. Frakturen der langen Röhrenknochen haben einen Anteil von 55,5% am Gesamtfrakturnaufkommen im Kindesalter. Unterarmfrakturen stellen die häufigste Frakturgruppe dar, der Anteil von Unterschenkelfrakturen liegt bei 21,6%, bezogen auf Verletzungen langer Röhrenknochen (4,47).

Die Inzidenz der kindlichen Fraktur im mitteleuropäischen Raum liegt bei 21-25 pro Jahr. Die Wahrscheinlichkeit, bis zum Abschluss des Wachstums eine Fraktur zu erleiden, liegt bei 15 - 45%. Der Altersgipfel liegt im 13. Lebensjahr. Das Verhältnis Jungen zu Mädchen beträgt 1,2-1,6:1 (47).

Etwa 20-25% der Unfälle im Kindesalter führen zu Frakturen (2,3). Trotz Kampagnen zur Prävention und Unfallverhütung ist die Inzidenz kindlicher Frakturen im Steigen begriffen (5). Die Gesamtanzahl der Frakturen hat sich bei Mädchen wie bei Jungen in den letzten Jahrzehnten verdoppelt. Häufigste Ursache sind Sportunfälle (48).

1.2.3 Frakturversorgung mittels elastisch-stabiler Marknagelung

Die Wahl des Verfahrens zur Frakturversorgung wird nicht nur durch frakturbezogene Kriterien wie Lokalisation der Fraktur, Gelenksbeteiligung, Stabilität und Fugenbeteiligung, sondern auch unter Einbezug biologischer und psychosozialer Faktoren getroffen.

Grundsätzlich wird eine primär stabile, undislozierte, beziehungsweise innerhalb der jeweiligen Toleranzgrenzen dislozierte Fraktur, eine nach erfolgreicher Reposition sekundär stabile Fraktur oder eine durch Redression repositionierbare Fraktur, konservativ behandelt. Die konservative Frakturbehandlung umfasst die passive Retention und die aktive Redression (49).

1.2.3.1 Historie der elastisch stabilen Marknagelung

Der Beginn der operativen Frakturversorgung ist Ende des 18. Jahrhunderts und Anfang des 19. Jahrhunderts anzusiedeln. Die erste operative Frakturversorgung wird in einem Skript aus 1775 erwähnt. *Rogers* wird die erste offene

Frakturversorgung mittels Metalldraht im Jahre 1827 zugeschrieben. Weitere namenhafte Mediziner experimentierten mit dieser Methode, unter anderem *Joseph Lister* und *Trendelenburg*. Es handelte sich um offene Repositionen unter Verwendung von Cerclagedrähten, mit durch Instabilität und fehlender Asepsis bedienten, bescheidenen Ergebnissen.

Ende des 19. Jahrhunderts wurde, unter anderem durch die von *Lister* entwickelte aseptische Chirurgie, die operative Frakturversorgung stark vorangetrieben. *Stimpson* beschrieb 1883 als erster eine Methode zur intramedullären Schienung mittels Elfenbeinstäben. Etwa 30 Jahre später, während des ersten Weltkrieges, verwendete und publizierte *Hey-Groves* 1912 die intramedulläre Schienung mittels Metallstäben. Mit den heutigen Implantaten vergleichbare Marknägel wurden von den *Rush Brüdern* in den USA und *Küntschner* in Deutschland, in den Dreißigerjahren entworfen und weiterentwickelt. In der Kindertraumatologie sind derartige Nägel aufgrund der noch bestehenden und zu schonenden Wachstumsfugen kontraindiziert.

1970 beschrieben *Ender* und *Simon-Weidner* die Versorgung trochantärer Femurfrakturen und später auch Femurschaftfrakturen durch mehrere flexible Nägel mit geringem Durchmesser, über einen medialen supracondylären Zugang. Der Rumäne *Firicia* entwickelte 1977 die elastische Markraumschienung. *Metaizeau* und *Liger* konnten nach experimentellen Vorarbeiten die Anwendung auf Kinder ausweiten. *Liger et al.* beschreibt die Methode in Bezug auf Unterarm- und Femurschaftfrakturen als breit anwendbares, komplikationsarmes und gipsfreies Osteosyntheseverfahren mit früher Mobilisation. Der Gruppe um *Prevot* gelang es in Nancy (Frankreich) die Methode zu etablieren (50–53).

1.2.3.2 Elastisch Stabile Marknagelung als biologische Osteosynthese

Die aus den „Endernägeln“ hervorgegangene, elastisch-stabile Marknagelung ist ein wachstumsfugenschonendes, intramedulläres Osteosyntheseverfahren, speziell für Frakturen der langen Röhrenknochen im Wachstumsalter.

Sie erfüllt die Voraussetzungen einer biologischen Osteosynthese, da sie den biologischen Anforderungen der Knochenheilung entspricht. Sie ist minimalinvasiv, führt dadurch zu keiner zusätzlichen Weichteiltraumatisierung und zu keiner iatrogenen Verletzung des für die Frakturheilung essenziellen Periosts. Durch die

Elastizität der Osteosynthese sind, die Kallusbildung stimulierende, Mikrobewegungen zwischen den Frakturfragmenten möglich (49–51).

Mittels metaphysärem Zugang werden ein bis maximal drei flexible Nägel in den Markraum eingebracht. Wobei der Eintrittspunkt unbedingt außerhalb der Gelenkkapsel liegen muss. Der Durchmesser beträgt etwa ein Drittel des Markraumdurchmessers in Diaphysenmitte. Antegrad oder retrograd vorgeschoben, ermöglichen sie in den meisten Fällen eine geschlossene Reposition, zumindest aber eine achsengerechte Stellung. Das biomechanische Prinzip der ESIN beruht auf einer Dreipunktstützung, wobei diese erstens im Bereich der Eintrittsstelle, zweitens im Bereich der Fraktur und drittens in der metaphysären Spongiosa des gegenüberliegenden Knochenendes stattfindet. Voraussetzung ist eine symmetrische, C-förmige Verspannung im Markraum, die durch gegenläufiges Einbringen der intramedullären Kraftträger erreicht wird. Dadurch wird außerdem eine Y-förmige Verspreizung der Nägel in den Metaphysen erreicht, die eine optimale Kompensation von axial einwirkenden Kräften erlaubt.

In der Regel werden die Nägel vor Einbringung in den Markraum vorgebogen (sogenanntes Prebending), wobei der Scheitel dieser Vorbiegung genau auf Frakturhöhe zu liegen kommen sollte und dreimal dem Durchmesser des Markraumes entspricht (49–51).

Auf die Fraktur einwirkende Kräfte führen zu einer reversiblen Verformung der Implantate, solange diese die Elastizitätsgrenze nicht überschreiten (50,54):

Axiale Stabilität:

- Konzentrische axiale Belastungen pressen die Implantate an die Innenseite der Kortikalis. Je länger die Kontaktstrecke der Nägel mit der Kortikalis ist, desto größer die Stabilität (54).
- Exzentrische axiale Biegekräfte führen zu einer Streckung des zur Angriffsrichtung konvex gebogenen Nagels und

gleichzeitig zu einer Überbiegung des zur Angriffsrichtung konkaven Implantats (54).

Rotationsstabilität: Rotation führt zu elastischer, gegenseitiger Verwindung und damit zur Spannung der Implantate mit Aktivierung von Rückstellkräften. Voraussetzung ist die gute Verankerung in den Metaphysen (54).

Translationsstabilität: Die Translationsstabilität wird durch die parallele Stellung der beiden Implantate gewährleistet. Durch die Verkleinerung des Markkanaldurchmessers kommt es zu einer Umwandlung in axiale Bewegungen. Auch hier steigt die Widerstandskraft mit der Länge der Kontaktfläche (54).

1.3 State of the Art

ESIN ist die erste Wahl der operativen Versorgung von Frakturen der langen Röhrenknochen der oberen Extremität, vor allem bei jenen im Bereich der Diaphyse (55–57). Weiters ist es ein Standardverfahren in der operativen Behandlung der Femur- und Unterschenkelfraktur im Wachstumsalter (11,55).

Studien die sich mit Kalluseigenschaften während der Frakturheilung beschäftigen, untersuchen zum einen mechanische Einflüsse auf die Frakturkonsolidierung (58,59). *Sigurdson et al.* überprüfte die Auswirkungen von Kompression im Vergleich zu Distraction auf den Frakturbereich. Dabei zeigte sich eine größere Menge an hochmineralisiertem Kallusgewebe und gleichzeitig eine geringere Menge an wenig mineralisiertem Kallusgewebe in der Kompressionsgruppe und Kontrollgruppe im Vergleich zur Distractionsgruppe. In biomechanischen Tests demonstrierten die Kontroll- und Kompressionsgruppe eine höhere Belastbarkeit (58). *Steck et al.* belegte in seiner Mikro-CT-Studie neben dem negativen Effekt von zu hoher Flexibilität in den frühen Phasen der Frakturheilung, dass ein geringeres Kallusvolumen mit größerer Dichte mehr zu mechanischer Stabilität beiträgt (59).

Zum anderen konzentrieren sich diese auf mechanische Eigenschaften des Kallus und deren Korrespondenz zu bildgebenden Verfahren. *Shafelbine et al.* untersuchte die Aussagekraft der finiten Elemente-Analyse auf prädiktive Aussagekraft bezüglich mechanischer Eigenschaften am Rattenfrakturmodell (60). *Gao et al.* analysierte qualitative Parameter der Frakturheilung und quantitative Parameter wie Dichte und Kallusstrukturparameter bei, mit Osteosyntheseplatten versorgten, diaphysären Querfrakturen (61). *Augat et al.* führte eine Frakturstudie an 28 Schafen durch, die Fraktur wurde hier mit externem Fixateur stabilisiert. Nach 9 Wochen wurde der histologisch und radiologisch gemessene Mineralgehalt evaluiert und der Zusammenhang mit biomechanischen Parametern untersucht. In dieser Studie konnte ein Zusammenhang zwischen histologischen und radiologischen Werten gezeigt werden, ebenso korrelierten Mineralgehalt und mechanische Belastbarkeit (62).

O'Neill et al. betrachtete in einer Mäusestudie die Änderungen mehrerer radiologischer Kallusparameter im Verlauf der Frakturheilung und führt anschließend biomechanische Tests durch. Der Kallusdurchmesser wurde als

weniger variabel als die Kallusfläche beschrieben. Der Anteil an mineralisiertem Knochenvolumen war in dieser Studie der beste Prädiktor für mechanische Stabilität (63).

Studien, die sich mit der In-vivo-Frakturkonsolidierung unter elastisch-stabiler Marknagelung im Rahmen einer Großtierstudie beschäftigen und damit die Grundlage für das Verständnis dieser bilden, stehen bis zu diesem Zeitpunkt nicht zur Verfügung.

1.4 Ziel, Fragestellung

Daraus ergibt sich folgende Zielsetzung, die im Rahmen dieser Arbeit bearbeitet werden soll:

Der zeitliche Verlauf der Frakturheilung, einer mit ESIN versorgten diaphysären Schrägfraktur des sich im Wachstum befindlichen Röhrenknochens, soll radiologisch ermittelt werden.

Daraus lassen sich folgende Forschungsfragen generieren:

1. Lassen sich im Verlauf der Frakturheilung zu klinisch relevanten Untersuchungszeitpunkten signifikante Unterschiede des Kallusgewebes in qualitativer und quantitativer Natur feststellen?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen erhobenen quantitativen Parametern?
3. Können aus den Untersuchungsparametern mechanische Rückschlüsse auf die Frakturheilung hergeleitet werden?

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wird eine diaphysäre Schrägfraktur der Tibia bei 24 Schafen mit ESIN versorgt. Die Versuchstiere werden in 4 Gruppen eingeteilt und die operativ versorgten Tibiae nach 2, 6, 12, und 24 Wochen entnommen. Die Untersuchungseinheiten werden mittels Mikro-CT radiologisch-morphometrisch vermessen.

Als qualitativer Parameter wird eine Bewertung des Frakturspaltens und der Kallusbildung durchgeführt. In Bezug auf die quantitative Evaluierung wird die Dichte des Kallusgewebes gemessen und in Hounsfield units angegeben. Die durch zunehmende Mineralisierung steigende Dichte des Kallusgewebes ist ein guter Indikator für die mechanische Belastbarkeit (62,64). Weiters wird der Kallusdurchmesser in 2 Ebenen in Millimetern bestimmt.

2 Material und Methoden

2.1 Versuchsanordnung

Im experimentellen Design werden Variablen (Kalluseigenschaften) in Abhängigkeit von der Zeit untersucht:

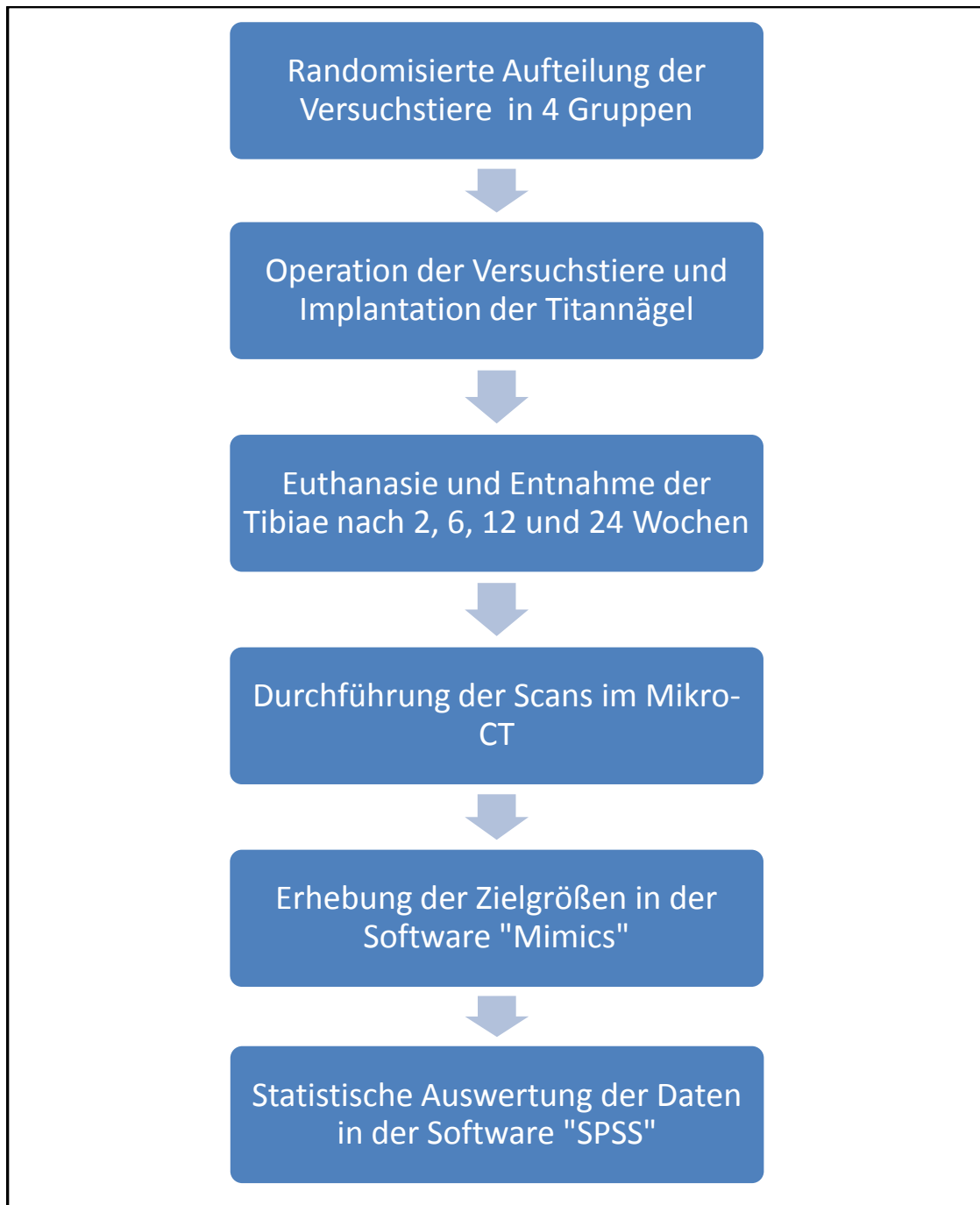


Abbildung 2.1: Workflow der Studie

2.2 Material

2.2.1 Tiere

Insgesamt wurden 24 Bergschafe im Alter von 3 Monaten randomisiert in 4 Testgruppen aufgeteilt (n=6). Die Einteilung der Gruppen erfolgte in Anlehnung an den Beobachtungszeitraum von 2, 6, 12 und 24 Wochen. Sowohl die Tieranforderung, als auch die Durchführung des Tierversuches, wurde vom Österreichischen Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung genehmigt (Geschäftszahl: BMWF-66.010/0083-II/3b/2010).

2.2.2 Implantate

Gemäß dem Prinzip der elastisch-stabilen Marknagelung wurden insgesamt 48 Implantate (2 pro Tier) der Firma Synthes® implantiert (Synthes® 475.930 TEN - ø 3mm, Länge 40 cm, Titanlegierung (TAN), gold). Fixiert wurden die Implantate mit Endkappen (Synthes® 475.900 für TEN ø 3.0 bis 4.0mm, Titanlegierung (TAN)) und winkelstabilen 24mm Kortikalisschrauben (Titan) (siehe Abbildung 2.2).

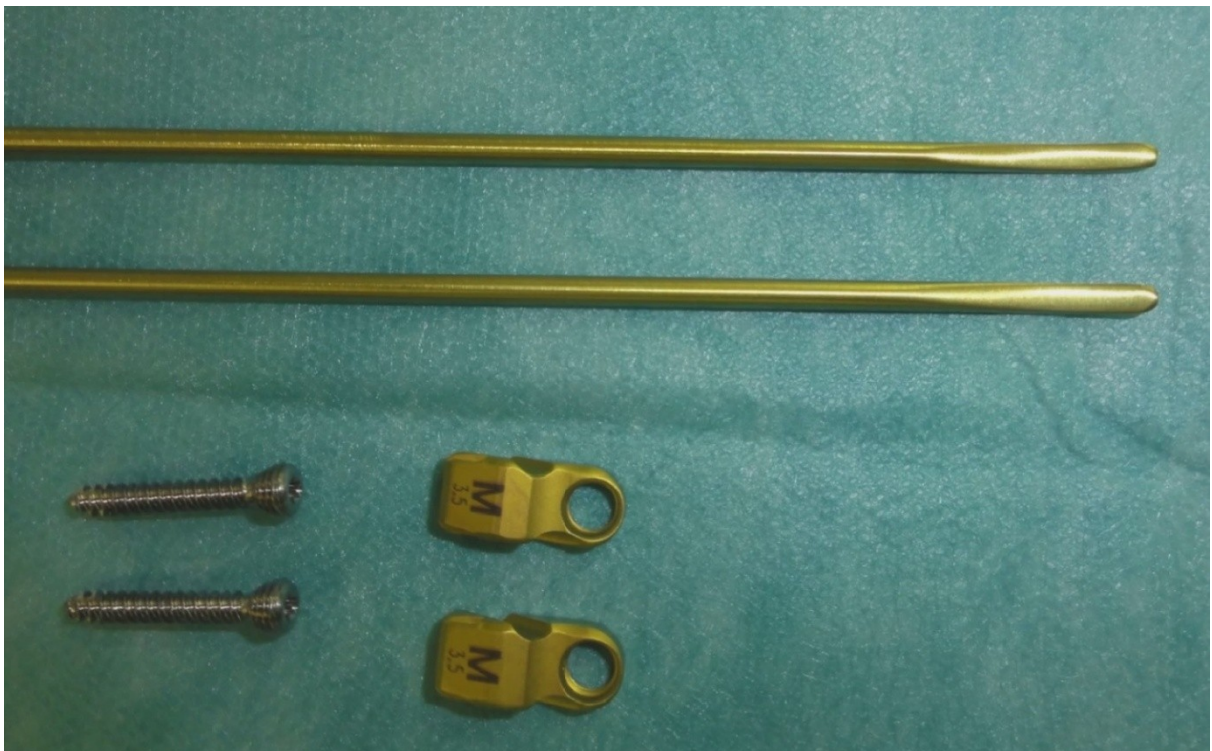


Abbildung 2.2: Die für die Operation der Versuchstiere verwendeten Implantate mit Endkappen

2.3 Methoden

2.3.1 Prä- und postoperatives Housing, Pflege und Observanz der Versuchstiere

Nach Anlieferung am Institut für biomedizinische Forschung wurde den Tieren eine Eingewöhnungszeit von 7 Tagen vor dem Start der Versuche gegeben. In dieser Zeit war unbeschränkter Zugang zu Stall und angrenzender Weide vorhanden. Die Schafe wurden auf klinische Gesundheit untersucht und entwurmt.

Postoperativ wurde eine Analgesie für 4 Tage mittels 4mg/kg Carprofen alle 24 h und Buprenorphin 0,01mg/kg 2-4x täglich subkutan durchgeführt. Nach Induktion der Anästhesie, beziehungsweise direkt postoperativ, wurde die erste Dosis verabreicht.

Infektionsprophylaktisch wurden die Versuchstiere antibiotisch für 5 Tage abgeschirmt (Gentamicin 4 mg/kg KW und Penicillin 30.000 IE/kg KW subkutan). Zusätzlich erfolgte eine einmalige Tetanusprophylaxe.

Die Kontrolle der Wundheilung sowie Überprüfung auf Schwellung und sonstige Infektionszeichen oder abnormes Verhalten wurde täglich durchgeführt, sodass auf etwaige Komplikationen mit Schmerzempfindung reagiert werden hätte können.

2.3.2 Operation

Die Operation umfasste eine Osteotomie und deren Versorgung mittels der elastisch-stabilen Marknagelung unter Allgemeinnarkose. Der Eingriff ist in Abbildung 2.3 grafisch dargestellt.

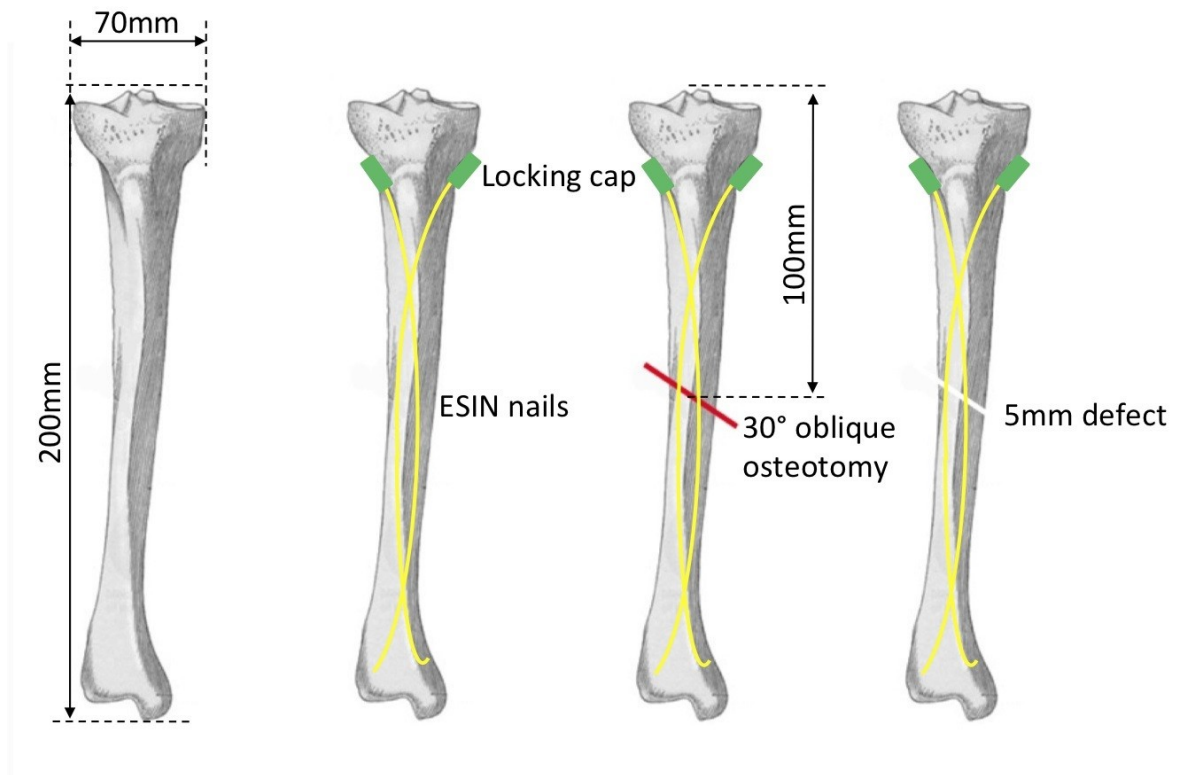


Abbildung 2.3: Grafische Darstellung des Eingriffes an der Tibia

Die Tiere wurden 18 h präoperativ nüchtern gehalten, Wasser wurde ad libitum angeboten. Vor der Operation wurde das jeweilige Schaf gewogen, um die Medikamentendosen festlegen zu können.

Prämedikation

Als Prämedikation wurde eine Kombination aus Midazolam 0,2mg/kg, Methadon 0,1mg/kg und Ketamin 5mg/kg intramuskulär in die Schultermuskulatur injiziert. Nach etwa 15 min wurde eine Venenverweilkanüle am Ohr gesetzt und eine Augensalbe zur Vorbeugung einer Austrocknung appliziert.

Narkose

Die Narkose wurde mit Propofol eingeleitet. Bei Erreichen der Intubationsfähigkeit wurde das Schaf in Sternallage unter Sicht intubiert und an ein Kreislaufatemsystem angeschlossen (siehe Abbildung 2.4). Die Erhaltung der Anästhesie erfolgte durch eine Kombination aus Sevofluran (2-3%) und einer Fentanyl-Dauertropfinfusion mit 20 µg/kg/h i.v. Zusätzlich erfolgte eine intraoperative Analgesie mit Ketamin im Dauertropf (1-2 mg/kg/h) intravenös.



Abbildung 2.4: Lagerung des Versuchstieres während der Operation

Operation

Die Operation begann mit dem palpatorischen Aufsuchen der Tuberositas tibiae und der Lokalisation der Epiphysefuge im Bildwandler. Lateral der Tuberositas tibiae und knapp distal der Epiphysefuge erfolgte die erste Hautinzision in einer Länge von 2 bis 3 cm. Abbildung 2.5 zeigt Instrumente, die unter anderem für die Operation verwendet wurden. Die Kortikalis wurde am distalen Ende der Inzision mit dem Pfriem zuerst angekörrt und schließlich eröffnet. Anschließend wurde der Pfriem in einem Winkel von 30°, unter Schonung der Gegenkortikalis, in den Markraum eingeführt (siehe Abbildung 2.6). Das Titanimplantat wurde in einen T-Griff eingespannt und von lateral in den Markraum eingeführt. Rein manuell oder mit leichten Hammerschlägen wurde das Implantat, unter ständigen Drehbewegungen, nach distal in die Diaphyse vorgeschoben. Die intramedulläre Lage wurde mit dem Bildwandler kontrolliert. Die gegenüberliegende, mediale Metaphyse wurde auf dieselbe Art und Weise eröffnet und das zweite Implantat gegenläufig eingebracht. Beim Vorschieben der Implantate in die Diaphyse, bis zur distalen Metaphyse, ist wiederum darauf geachtet worden, Perforationen zu

vermeiden und bei Widerstand durch leichtes Drehen und Zurückziehen die Spitze ohne grobe Kraft von der Kortikalis zu lösen. Die Lage der Implantate wird nun unter dem Bildwandler kontrolliert.

Um die Osteotomie zu setzen, wurde im mittleren Schaftbereich die Tibiakante aufgesucht und der Knochen an dieser Stelle frei präpariert. Unter Anhebung der Muskulatur und Schonung der Vena saphena magna, wurde mit einer Giglisäge in 30 % Neigung eine 5 mm breite Osteotomie gesetzt.

Der chirurgische Wundverschluss erfolgte mit resorbierbarem Nahtmaterial, anschließend wurde ein Unterschenkel-Gipsverband angelegt.



Abbildung 2.5: Instrumente und Implantate, die unter anderem für den Eingriff verwendet wurden

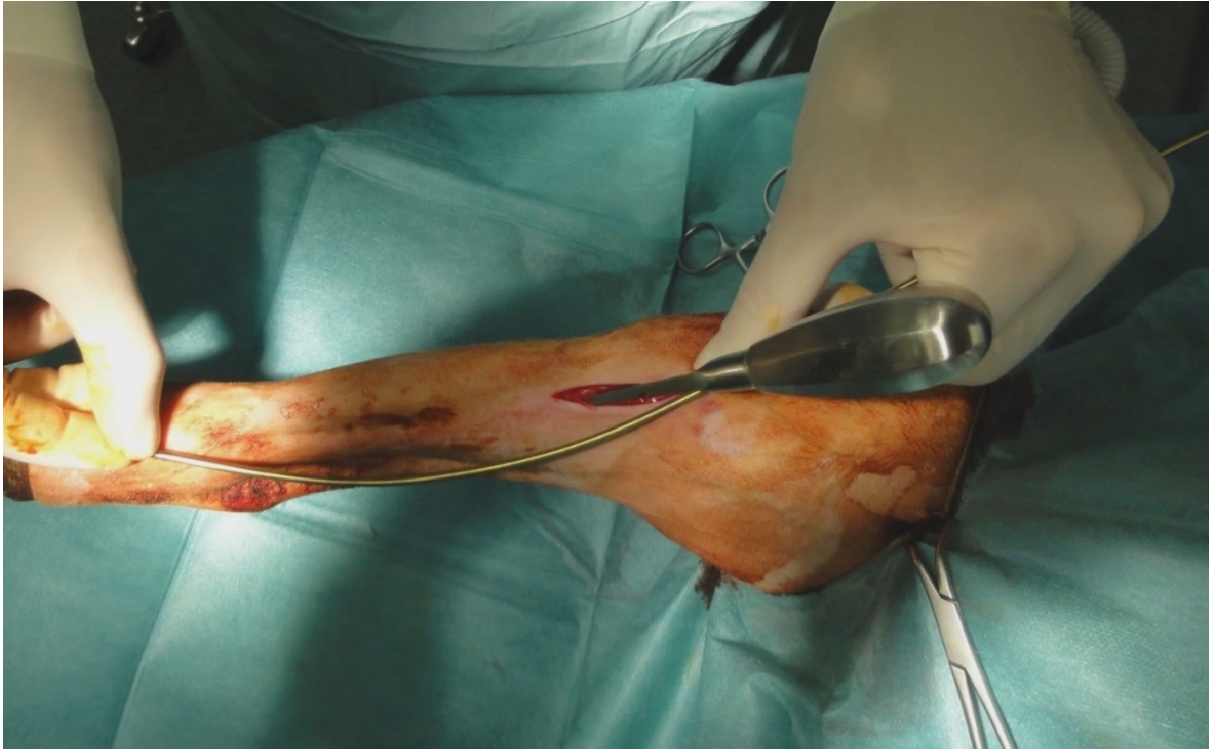


Abbildung 2.6: Prebending nach metaphysärer Eröffnung des Markraumes mit dem Pfriem

2.3.3 Abbruchkriterien und Euthanasie

Die Abbruchkriterien enthielten:

- Wundheilungsstörungen
- Generell Komplikationen mit erhöhtem, nicht therapierbarem Schmerzempfinden sowie starker Abmagerung
- Inappetenz
- Tympanie
- Sonstige Abweichungen, welche mit nicht behandelbarem Leiden der Tiere verbunden sind

Die Euthanasie erfolgte in Allgemeinnarkose durch intravenöse Applikation von Thiopental (250mg streng intravenös) und T61.

2.3.4 Lagerung der Versuchsubjekte

Anschließend an die Euthanasie und Entnahme der Tibiae, wurden die Knochen in ein mit physiologischer Kochsalzlösung getränktes Tuch gewickelt und in einem Gefrierbeutel bei minus 24 Grad gelagert.

2.3.5 Mikro-CT und Bildverarbeitung

Die Durchführung der Scans fand am Institut für biomedizinische Forschung der Medizinischen Universität Graz statt. Das für die Scans verwendete Gerät war ein Siemens Inveon Acquisition Workplace 1.2.2.2 (siehe Abbildung 2.7).

Im Scan-Protokoll wurden eine Röhrenspannung von 75 kV, eine Stromstärke von 500 mA und 2200 ms Expositionszeit festgelegt. Aus 180 Rotationsschritten über 270° ergab sich eine effektive Pixelgröße von 35,55 µm. Vor Beginn der Scan-Reihe wurde das Gerät für die Erfassung der Voxel-Dichte auf Hounsfield units geeicht. Zur Reduzierung von Artefakten wurde ein 1.0 mm Aluminiumfilter verwendet. Abbildung 2.8 zeigt eine mit diesem Protokoll erstellte 3D-Rekonstruktion.



Abbildung 2.7: Siemens Inveon Acquisition Workplace 1.2.2.2

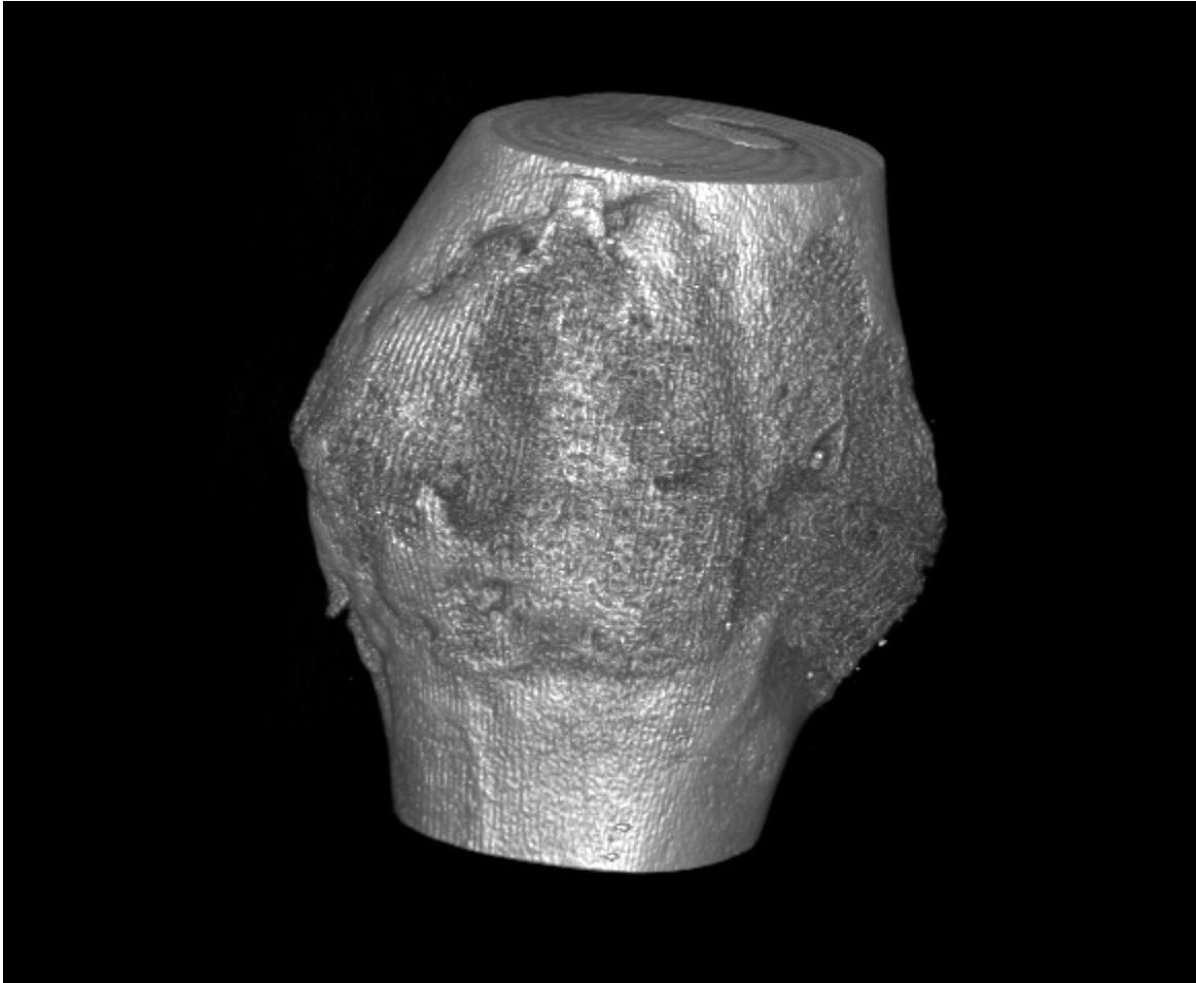


Abbildung 2.8: 3D-Rekonstruktion eines Frakturbereiches aus der Gruppe 6 Wochen

Zur morphometrischen Vermessung der Scans wurde das Softwareprogramm „Mimics“ (Version 17.0, Materialise, Leuven, Belgium) verwendet.

Erhebung qualitativer Parameter

In zwei Ebenen (frontale Ebene und sagittale Ebene) wurde eine Bewertung des Frakturspaltes und der Kallusbildung in standardisiertem Vorgehen durchgeführt.

Die Merkmalsträger wurden nach Evaluierung des Frakturbereichs einer von vier definierten Gruppen, die den Grad des Heilungsfortschrittes widerspiegeln, zugeordnet (siehe Tabelle 1 und Abbildung 2.9):

Grad A („frühe Heilung“)	Grad B („Bridged“)	Grad C („Fully bridged“)	Grad D („Cortex-Union“ und „Remodeling“)
<p>Frakturspalt (FS) klar einsehbar und scharf begrenzt</p> <p>beginnende periostale Kallusbildung peripher des FS</p> <p>Nekrotische Knochenfragmente noch erkennbar</p>	<p>FS noch klar einsehbar, unscharfer Rand der Fragmente</p> <p>knöcherner periostaler Kallus überbrückt den Frakturspalt peripher</p>	<p>FS im CT-Bild kaum mehr zu sehen</p> <p>volle knöcherne Überbrückung durch harten Kallus, dieser erscheint homogen knöchern durchbaut</p>	<p>Der interfragmentäre Kallus hat den Spalt zwischen den frakturierten Knochenrinden mit Knochengewebe ähnlicher Dichte durchbaut, sodass im Verlauf dieser keine offensichtliche Dichteminderung mehr vorliegt. Der Kallus unterscheidet sich in Bezug auf die Dichte nicht mehr wesentlich von der Kortikalis</p>

Tabelle 1: Einteilung der Merkmalsträger nach Reife des Frakturbereichs

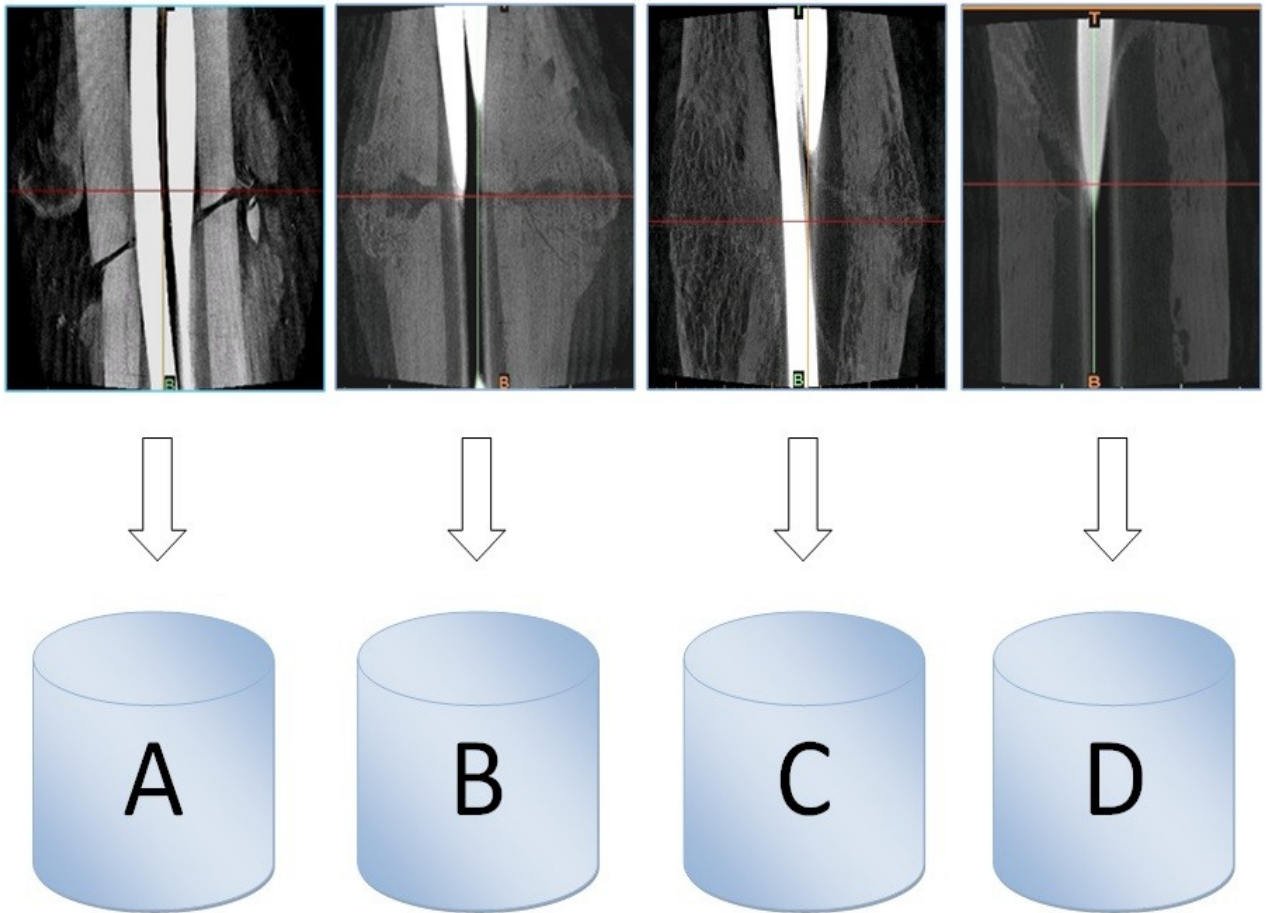


Abbildung 2.9: Prozess qualitativer Auswertung

Nach Zuordnung der einzelnen Knochen zu einem der beschriebenen Grade wurde die absolute und relative Häufigkeit der Zuteilungen innerhalb der Versuchsgruppen ermittelt.

Erhebung quantitativer Parameter

Zielparameter der quantitativen Auswertung waren:

- **Hauptzielgröße:** *Dichte* des Kallusgewebes in Hounsfield units
- **Einflussgröße:** *Durchmesser* des Kallus in zwei Ebenen in Millimeter

Zur Realisierung der Parameter wurde wiederum standardisiert vorgegangen.

Messung der Dichte

1. Im anterior-posterioren und im lateralen Bild wurde die umfangreichste Stelle aufgesucht (siehe Abbildung 2.10 und Abbildung 2.12).
2. Der Axialschnitt wurde in 4 Quadranten geteilt, wobei sich der Schnittpunkt der beiden Einteilungslinien im verbleibenden Raum zwischen den beiden Implantaten befindet (siehe Abbildung 2.11 und Abbildung 2.13).
3. In jedes der Felder wurde ein kreisrundes Messfeld identer Größe (11 mm^2) gelegt, dabei wurden die noch vorhandene Kortikalis und das in Kochsalzlösung getränkte Papier bestmöglich ausgespart. Die Messkreise wurden möglichst weit peripher in das Kallusgewebe gelegt, da das Gewebe in diesen Bereichen für die mechanische Belastbarkeit die größte Rolle spielt (siehe 1.2.1.3).
4. Wiederholung des Prozederes in einem zweiten Axialschnitt, 10 Schichten proximal des ersten Axialschnittes.
5. Aus den ermittelten Werten der acht Messfelder wurde das arithmetische Mittel errechnet.

Messung des Durchmessers

1. Im selben Axialschnitt wurde der größte Durchmesser in anterior-posteriorer Richtung und zwischen den lateralen Kallusgrenzen aufgesucht.
2. Messung des gesamten Durchmessers in Millimeter.
3. Ermittlung des arithmetischen Mittels.

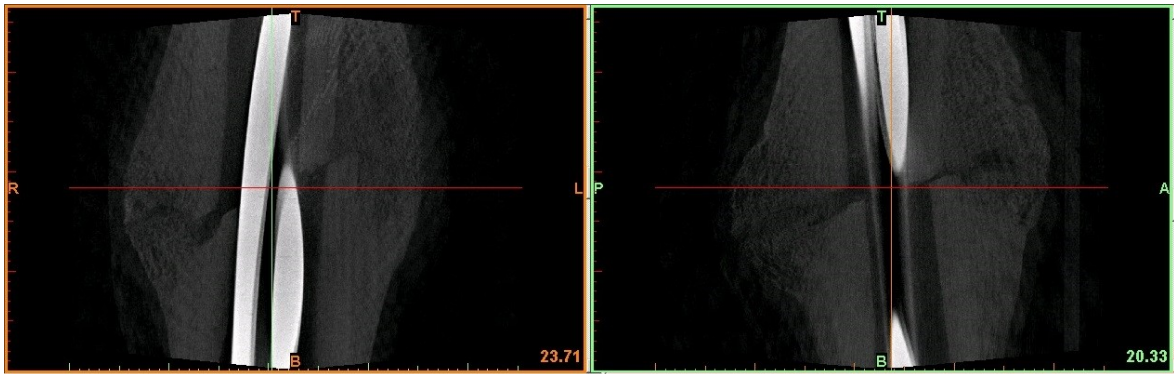


Abbildung 2.10: Kallus 6W nach Fraktur. In der Software „Mimics“ wird im frontalen und sagittalen Schnittbild die umfangreichste Stelle des Kallus aufgesucht

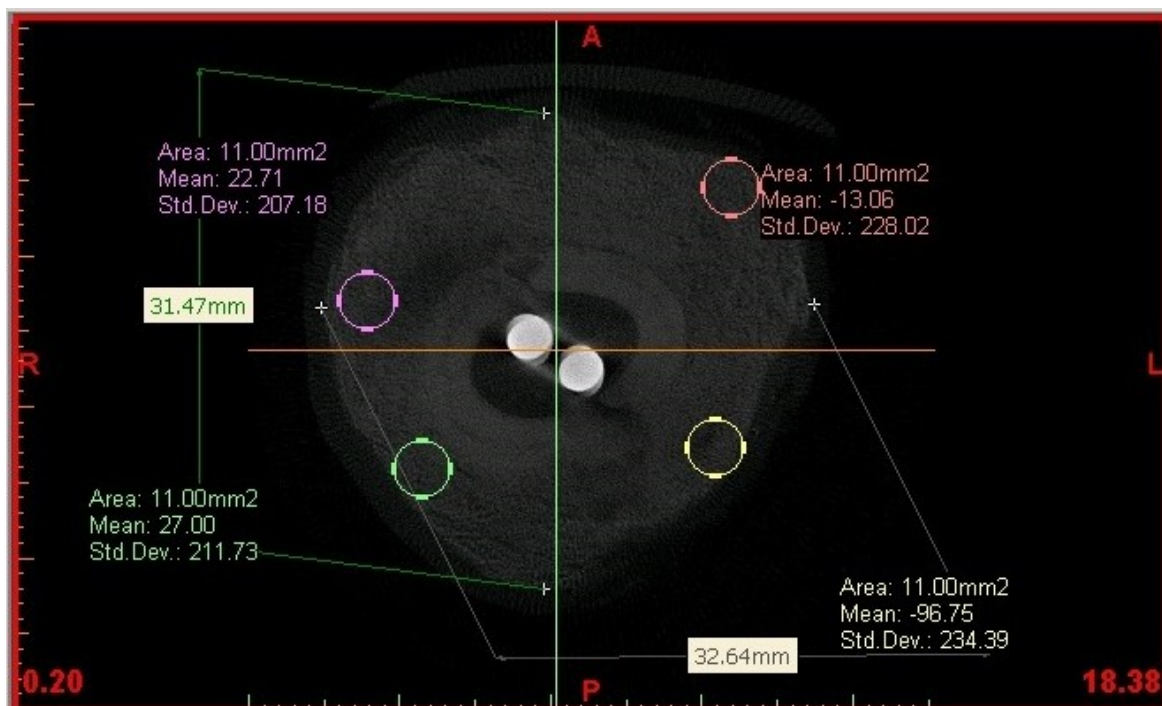


Abbildung 2.11: Kallus im Axialschnitt. Nach Einteilung des Axialschnittes in vier Quadranten wurden in jedem dieser Quadranten Messfelder mit identer Größe gesetzt. Es wurde darauf geachtet, die Kortikalis und das außen anliegende Papier auszusparen. Die Kreise wurden weiters möglichst peripher gesetzt, um die Bereiche des Kallus zu vermessen, die für die mechanische Belastbarkeit am aussagekräftigsten sind. Wiederum unter Aussparung des anliegenden Papiers wurde der Durchmesser an der breitesten Stelle, jeweils in anterior-posteriorer und lateraler Ausdehnung, gemessen.

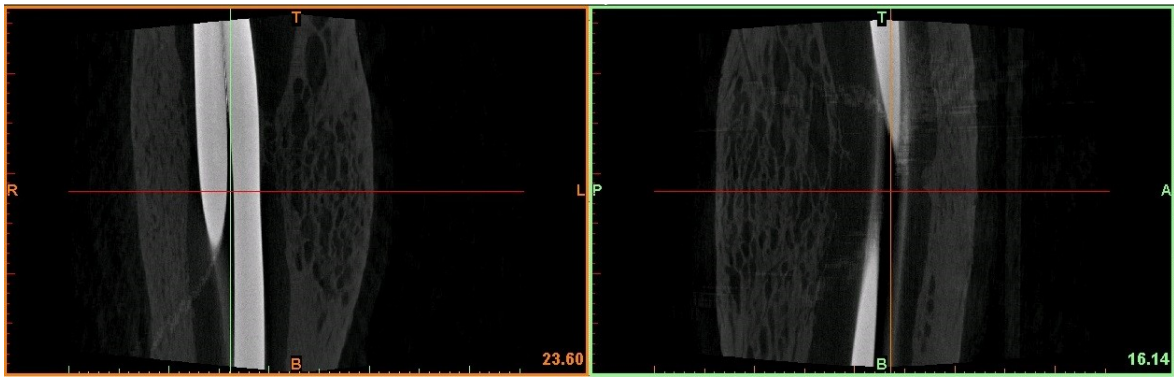


Abbildung 2.12: Frontal- und Sagittalschnitt am Beispiel einer Tibia der Gruppe 24

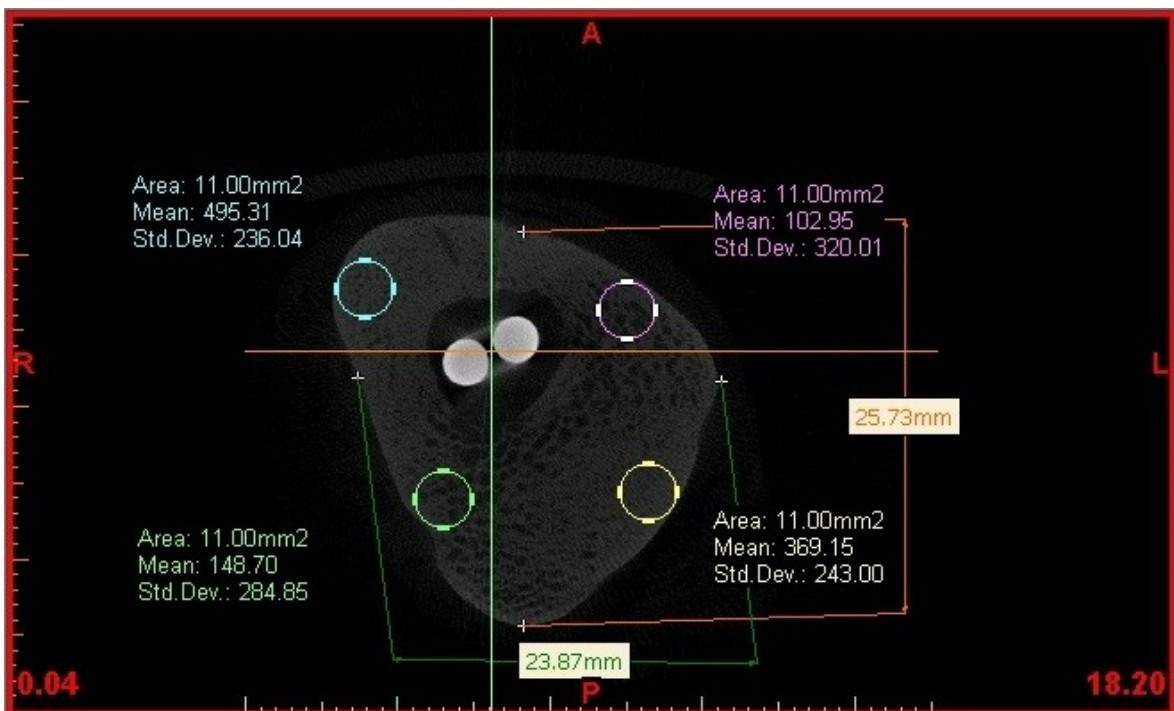


Abbildung 2.13: Messung der Kallusdichte bei einem Merkmalsträger der Gruppe 24

Die auf diese Weise erhobenen Daten wurden zur Verarbeitung sortiert und in eine Tabelle eingetragen. Zur Datenverwaltung wurde das Programm Microsoft® Office Excel® 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) verwendet.

2.3.6 Datenanalyse

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Parameter sowie zur Erstellung grafischer Elemente wurde das Programm IBM SPSS® Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, USA) benutzt. Die Daten wurden direkt aus Microsoft® Office Excel® 2007 importiert.

Zuerst wurden für die Hauptzielgröße „Dichte“ und die Einflussgröße „Durchmesser“ die deskriptiven Kenngrößen via explorativer Datenanalyse berechnet und grafisch dargestellt.

Um auf signifikante Dichteunterschiede zwischen den Entnahmezeitpunkten zu testen, wurde der nichtparametrische U-Test von Mann und Whitney (MWUT) für zwei unabhängige Stichproben angewandt. Zur Ermittlung signifikanter Unterschiede der Gruppen, in Bezug auf den Durchmesser, wurde ebenfalls der MWUT verwendet. Um den Zufall auszuschließen, wurde in beiden Fällen ein Konfidenzintervall von 95% gewählt.

Anschließend wurde mittels Korrelationsanalyse nach Stärke und Art eines Zusammenhanges zwischen den erhobenen Dichtewerten und Durchmessern gesucht. Quantifiziert wurde die Korrelation mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman, da es sich nicht um normal verteilte Stichproben handelte. Als P-Wert wurde wiederum 0,05 angenommen.

3 Ergebnisse - Resultate

Insgesamt standen 23 Knochen für die statistische Auswertung zur Verfügung. Für die Gruppe „2 Wochen“ standen aufgrund eines technischen Defektes bei der computertomographischen Bildgebung lediglich 5 Merkmalsträger für eine Datenerhebung zur Verfügung.

3.1 Qualitative Evaluierung

Nach Zuteilung der Merkmalsträger zu je einem der vier Grade wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3). Es zeigte sich ein „Bridging“ ab der 6. Woche. Nach 12 Wochen post Fraktursetzung konnten alle Frakturbereiche ein „Bridging“ aufweisen. 83,3 % davon bereits mit homogen-knöchern durchbautem Kallus, entsprechend Grad C oder Cortex-Union, entsprechend Grad D. In der Gruppe „24 Wochen“ befanden sich alle Versuchsobjekte im Stadium des Modelings, beziehungsweise Remodelings, und wurden somit dem Grad D zugewiesen.

Gruppe [Wochen]	Grad A	Grad B	Grad C	Grad D	Gruppengröße
2	6	0	0	0	5
6	1	5	0	0	6
12	0	1	4	1	6
24	0	0	0	6	6

Tabelle 2: Zuteilung der Merkmalsträger nach qualitativer Evaluierung in absoluten Zahlen

Gruppe [Wochen]	Grad A [%]	Grad B [%]	Grad C [%]	Grad D [%]	Gruppengröße
2	100,00	0,00	0,00	0,00	5
6	16,67	83,33	0,00	0,00	6
12	0,00	16,67	66,67	16,67	6
24	0,00	0,00	0,00	100,00	6

Tabelle 3: Zuteilung der Merkmalsträger nach qualitativer Evaluierung in relativen Zahlen

3.2 Messung der Kallusdichte

Im Versuch zeigte sich eine Zunahme der Kallusdichte mit der Zeit, wie in Abbildung 3.1 und Tabelle 4 ersichtlich. Die Differenz der durchschnittlichen Dichtewerte der Gruppen betrug 302,23 HU zwischen Gruppe 2 und 6, 194,51 HU zwischen Gruppe 6 und 12 und 235,82 HU zwischen Gruppe 12 und 24. Zwischen Gruppe 2 und 24 zeigte sich ein Dichtunterschied von 732,56 HU. Um die unterschiedlichen zeitlichen Abstände zwischen den Entnahmezeitpunkten zu kompensieren, wurde der Dichteunterschied pro Woche berechnet, dieser beträgt über den gesamten Betrachtungszeitraum von 22 Wochen, zwischen Woche 2 und 24, durchschnittlich 33,30 HU pro Woche (siehe Tabelle 5).

Gruppe	Dichte in HU
2	$\bar{x} \pm s = (-405,73 \pm 78,23)$ HU (n= 5)
6	$\bar{x} \pm s = (-103,5 \pm 107,26)$ HU (n= 6)
12	$\bar{x} \pm s = (91,02 \pm 149,75)$ HU (n= 6)
24	$\bar{x} \pm s = (326,83 \pm 175,48)$ HU (n= 6)

Tabelle 4: Ergebnisse der Dichtemessungen

Gruppenvergleiche	Absolute Änderung	Änderung/Woche	MWUT
Woche 2 auf Woche 6	302,23 HU	75,56 HU/Woche	p = 0,006
Woche 6 auf Woche 12	194,51 HU	32,42 HU/Woche	P = 0,025
Woche 12 auf Woche 24	235,82 HU	19,65 HU/Woche	p = 0,025
Woche 2 auf Woche 24	732,564	33,30 HU/Woche	P = 0,006

Tabelle 5: Absolute und relative Zunahme der Kallusdichte

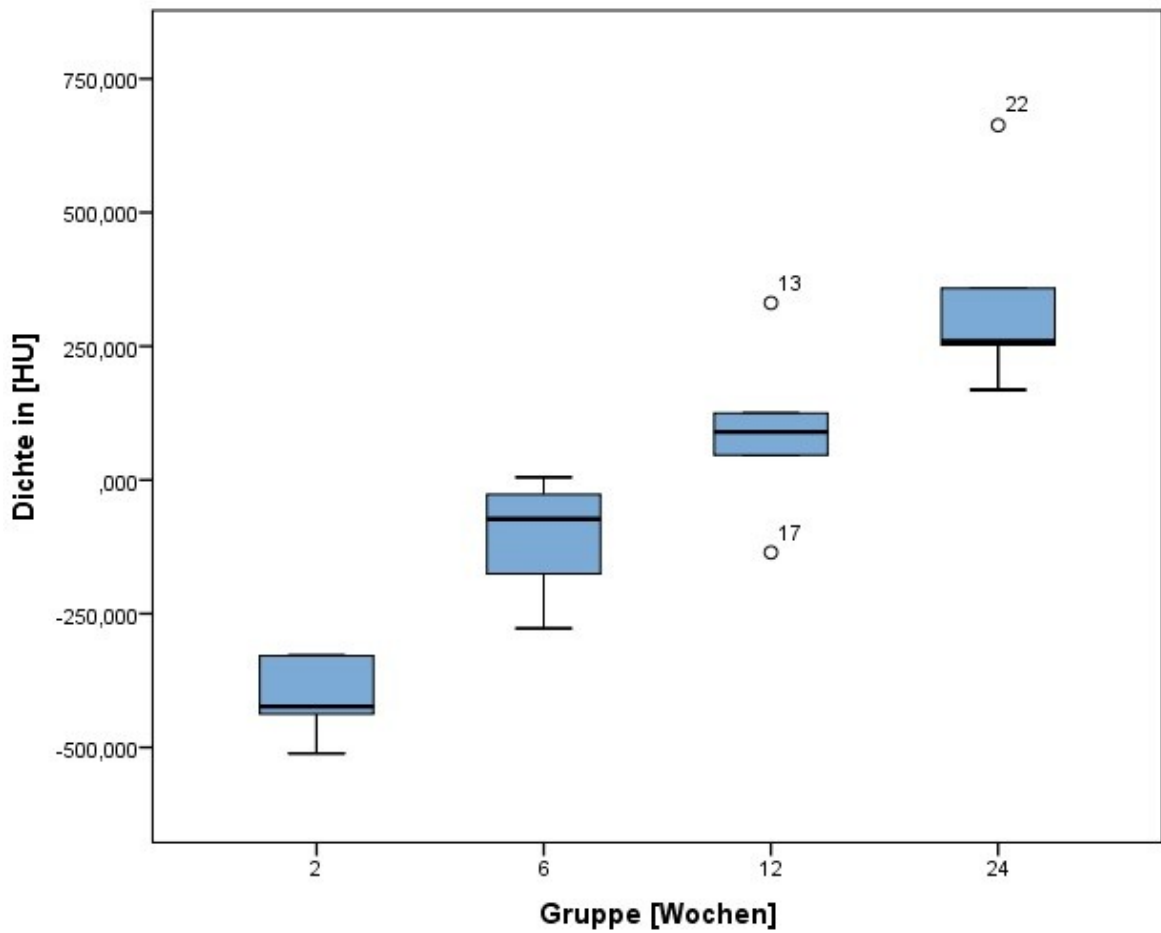


Abbildung 3.1: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Dichtemessungen

Der nichtparametrische MWUT zeigte einen signifikanten Dichteunterschied zwischen Gruppe 2 und 6 ($p = 0,006$) bei einem Konfidenzintervall von 95%. Der Vergleich zwischen Gruppe 6 und 12 ergab ebenfalls eine Dichtezunahme, für die der Zufall mit 95% Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte ($p = 0,025$). Auch zwischen Gruppe 12 und 24 konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,025$).

3.3 Messung des Kallusdurchmessers

In Bezug auf den Kallusdurchmesser zeigte sich, dass es zu einer Zunahme dieses Wertes zwischen der 2. und 6. Woche kam, sich dieser Wert dann aber bis zur 24. Woche verkleinerte (siehe Abbildung 3.2 und Tabelle 4). Zwischen Woche 2 und 6 beträgt die Differenz + 1,05 mm, zwischen Gruppe 6 und Gruppe 12 zeigt sich ein Unterschied von -2,752 mm und -5,81 mm von der 12. auf die 24. Woche. Insgesamt beträgt die Differenz zwischen Entnahmezeitpunkt „2 Wochen“ und „24 Wochen“ -7,72 mm. Relativ zur Anzahl der Wochen -0,35 mm pro Woche über alle 4 Zeitpunkte (siehe Tabelle 7).

Gruppe	Durchmesser in mm
2	$\bar{x} \pm s = (30,98 \pm 3,79) \text{ mm } (n= 5)$
6	$\bar{x} \pm s = (32,02 \pm 2,09) \text{ mm } (n= 6)$
12	$\bar{x} \pm s = (29,07 \pm 7,05) \text{ mm } (n= 6)$
24	$\bar{x} \pm s = (23,27 \pm 2,61) \text{ mm } (n= 6)$

Tabelle 6: Ergebnisse der Messungen des Umfanges

Gruppenvergleiche	Absolute Änderung	Änderung/Woche	MWUT
Woche 2 auf Woche 6	1,04 mm	0,26 mm/Woche	KSU*
Woche 6 auf Woche 12	-2,95 mm	-0,49 mm/Woche	KSU*
Woche 12 auf Woche 24	-5,81 mm	-0,48mm/Woche	KSU*
Woche 2 auf Woche 24	-7,72 mm	-0,35mm/Woche	$p = 0,006$

Tabelle 7: Absolute und relative Änderung des Kallusdurchmessers; *KSU: Kein signifikanter Unterschied

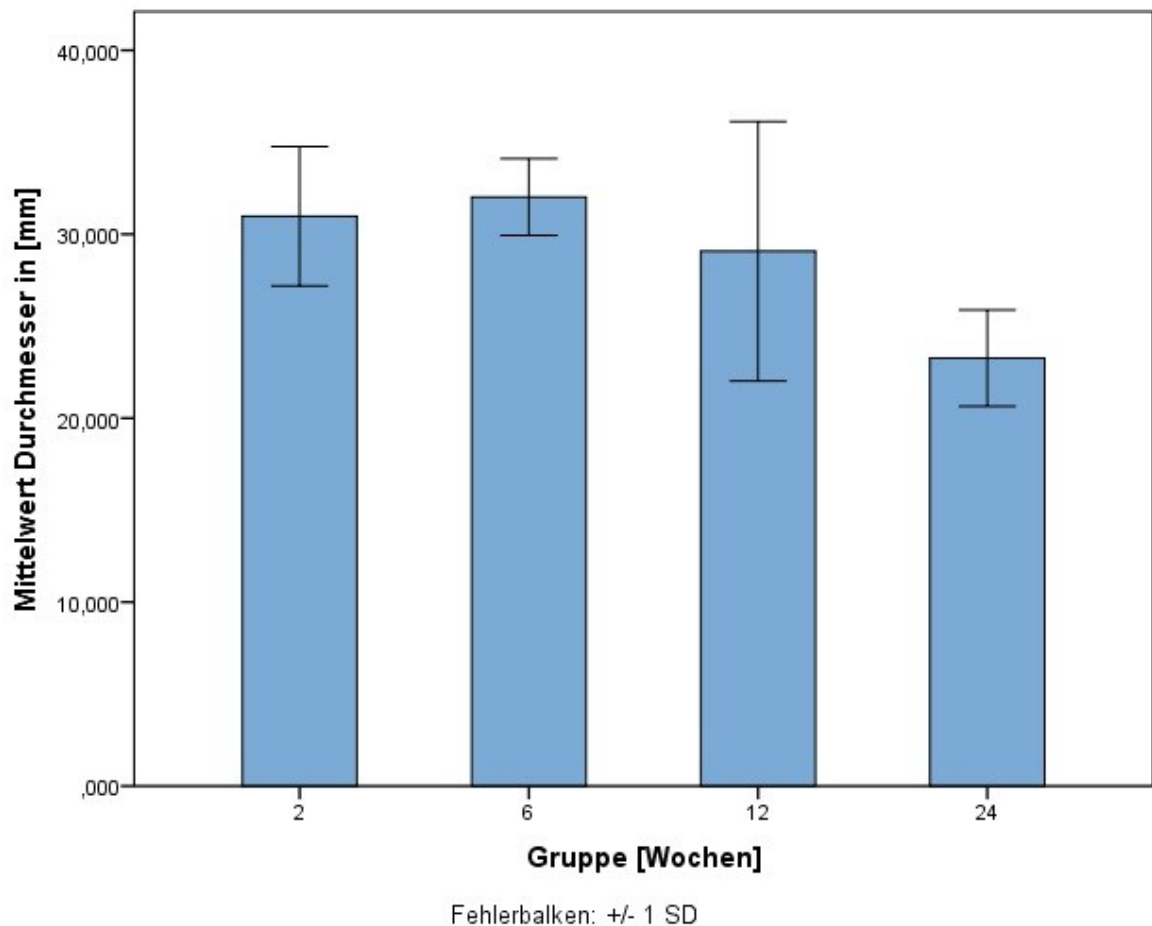


Abbildung 3.2: Balkendiagramm zur Veranschaulichung der Entwicklung des Kallusdurchmessers

Der U-Test von Mann und Whitney zeigte, dass die leichte Größenzunahme zwischen der 2. und 6. Woche nicht signifikant ausfällt. Auch zwischen den übrigen Gruppen ist die Abnahme nicht signifikant. Betrachtet man allerdings die Gruppe 6 und die Gruppe 24, fällt der Rückgang des Kallusdurchmessers statistisch signifikant aus ($p= 0,006$).

3.4 Untersuchung der Parameter Dichte und Durchmesser auf Korrelation

Quantitativ zeigt der Korrelationskoeffizient nach Spearman einen Wert von $-0,728$ ($p \leq 0,01$). Der Zusammenhang ist linear und gegensinnig. Das Bestimmtheitsmaß nimmt einen Wert von $R^2 = 0,538$ an (siehe Abbildung 3.3).

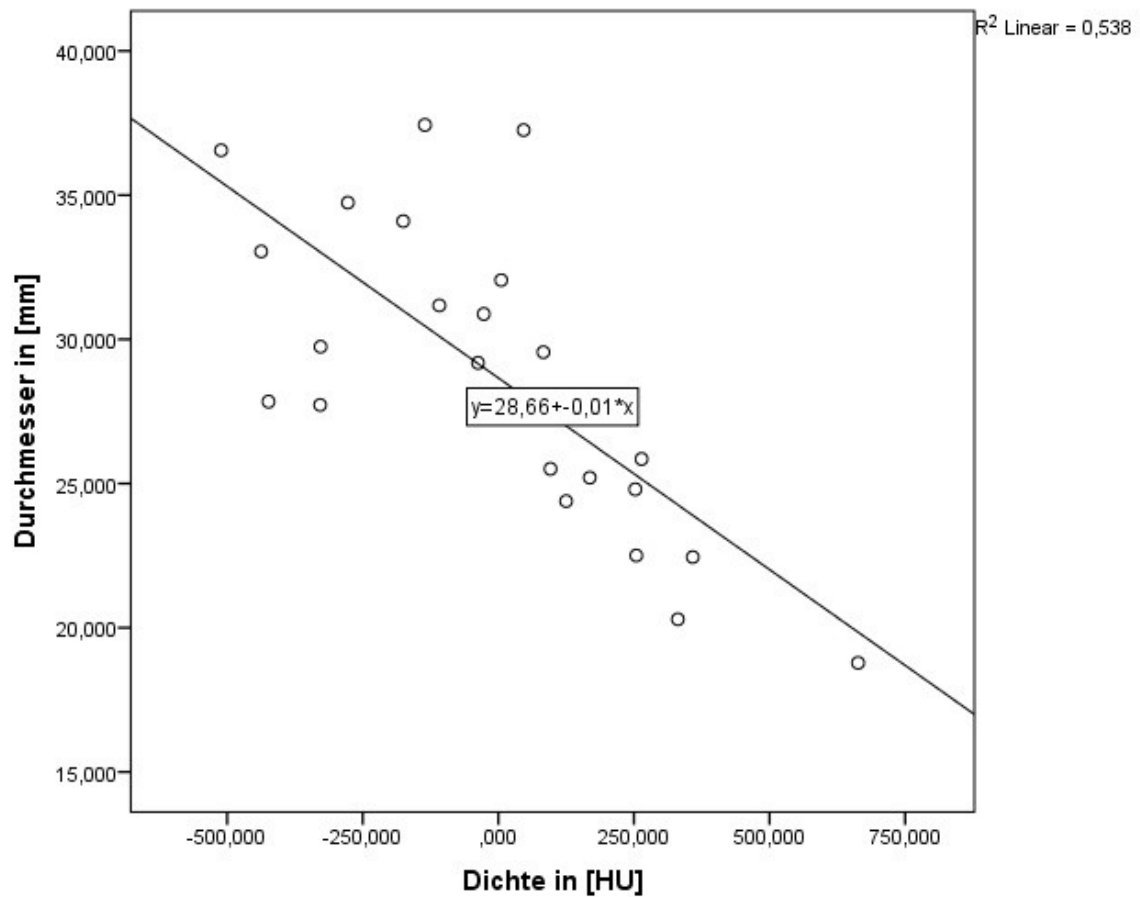


Abbildung 3.3: Punktwolke mit Regressionsgerade

4 Diskussion

Ziel der in dieser Arbeit vorgestellten Studie war es, Eigenschaften des Kallus, einer mit elastisch-stabiler Marknagelung versorgten Fraktur, zu erheben. Zu diesem Zwecke wurde an 24 Schafen, an der jeweils rechten Tibia, eine diaphysäre Schrägfraktur gesetzt und mit ESIN versorgt. Die Kalluseigenschaften wurden zu 4 Zeitpunkten vermessen.

4.1 Diskussion des Materials und der Methodik

Für die Großtierstudie wurde das Versuchstier Schaf gewählt, da sich dessen Knochen in Bezug auf Knochenstoffwechsel, Morphologie, Größe und Biomechanik dem menschlichen Knochen ähnlich verhalten (65). Die Schafe befanden sich in der Wachstumsphase mit noch nicht geschlossenen Wachstumsfugen. Das wachsende Schaf eignet sich für die Durchführung des Versuches, da es in Bezug auf Knochenstoffwechsel, Morphologie, Größe und Biomechanik dem menschlichen Knochen ähnlich ist (65). Weiters können anwendungsorientierte Implantate getestet werden, die auch in dieser Form beim Menschen Anwendung finden. So unterscheidet sich auch der Operationsvorgang nicht in wesentlichen Punkten. Damit konnte eine möglichst gute Übertragbarkeit auf den Menschen erreicht werden.

Die Verwendung des Mikro-CTs bietet die Möglichkeit, hochauflösende Scans als nicht-destruktive Methode durchzuführen. *O'Neill et al.* beschreibt das Mikro-CT, nach Evaluierung mehrerer radiologischer Parameter und Untersuchung der prädiktiven Aussagekraft bezüglich Biomechanik, neben weiteren Autoren, als sensitive und verlässliche Erhebungsmethode (63,66). Eine höhere Auflösung mindert den Messfehler. Wobei hier auch die Ausdehnung des zu vermessenden Objektes berücksichtigt werden muss (1). Aufgrund der verwendeten Software war es nicht möglich, die Voxelgröße unter die hier verwendeten 35,55 µm zu bringen, da sonst nicht verarbeitbare Datenmengen entstanden wären. Aufgrund der Tatsache, dass es sich aber hier um eine Kallusvermessung am Großtier handelt, kann von einer angemessenen Ratio zwischen Voxelgröße und Objektgröße ausgegangen werden.

Die qualitative Evaluierung umfasste die Bewertung des Frakturspaltes und die Entwicklung des Frakturkallus. Angelehnt wurde diese Vorgehensweise an klinische Kriterien, nach denen die Frakturheilung im konventionellen Röntgen beurteilt wird. *Corrales et al.* beschrieb in einem systematischen Review die häufigsten in klinischen Studien angewandten radiologischen Bewertungskriterien. Darunter fanden sich in absteigender Häufigkeit das Bridging der Fraktur, das Bridging der Fraktur an drei von vier Knochenrinden und das Verschwinden der Frakturlinie (67). *Whelan et al.* zeigte in seiner Studie, dass die Interobserver-Variabilität bei der Beurteilung der Anzahl an überbrückten Cortices geringer ausfällt als bei Beurteilung des Frakturspaltes (68). In dieser Studie wurden beide Methoden kombiniert und die Einteilung so gestaltet, dass sich ein Vergleich mit anderen Studien durchführen ließ.

Als Hauptzielgröße der quantitativen Vermessung wurde die Dichte des Kallus in peripheren Kallusbereichen, gemessen in Hounsfield units, gewählt. *Tiedemann et al.* beschrieb eine Korrelation zwischen mit Standardröntgen gemessener Dichte des Gewebes im Frakturbereich und mechanischer Belastbarkeit (69). *Augat et al.* beschrieb den Mineralgehalt des Kallus als den besten Prädiktor für mechanische Stabilität (62). Dieser korrelierte wiederum mit radiologisch gemessenen Dichtewerten (70). In zahlreichen folgenden Studien wurde die Dichte weiterhin als guter prädiktiver Wert beschrieben (60,64,71,72). Damit lässt sich eine Korrelation zukünftig erhobener biomechanischer Werte erwarten. Da das Interesse der Stabilität des Frakturbereiches unter ESIN gilt, wurde dieser Parameter als Hauptzielgröße der quantitativen Evaluierung gewählt.

Die Messungen der Dichte wurden stets in den peripheren Bereichen des Kallus durchgeführt, da dieser bei mechanischer Belastung (vor allem durch Torsion) am meisten Scherkräfte erfährt (16). Durch die Art und Weise wie sich das Kallusgewebe im Laufe der Frakturkonsolidierung organisiert, liegt eine gewisse Inhomogenität im Gewebe vor, die sich in den einzelnen Messwerten widerspiegelt. Um der tatsächliche Situation näher zu kommen, wurde die Messung in jeweils 8 Bereichen des Kallus (4 Messungen in jeweils einem Axialschnitt) durchgeführt und daraus das arithmetische Mittel berechnet.

Um als Einflussgröße einen Parameter zu erhalten der die Quantität der Kallusbildung beschreibt, wurde der Durchmesser gewählt. In einer Studie von *O'Neill et al.* zeigte sich dieser mehr als zweimal weniger variabel als die

Kallusfläche, folgt aber grundsätzlich dem gleichen Trend (63). In der Studie von *Panjabi et al.* wurde keine Korrelation zwischen Kallusfläche und mechanischer Belastbarkeit gefunden (73). Die Vermessung wurde in denselben Schnitten durchgeführt die auch für die Erfassung der Dichte genutzt wurden, stammend aus den umfangreichsten Abschnitten.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

In der qualitativen Auswertung zeigte sich ein sogenanntes „Bridging“ ab der 6. Woche nach Frakturereignis. In der Gruppe „12 Wochen“ war eine Überbrückung des Frakturbereichs an allen Versuchsobjekten vorhanden. Die Frakturbereiche der Gruppe „24 Wochen“ befanden sich alle im Stadium des Modelings/Remodelings und zeigten im Mikro-CT eine Cortex-Union ohne sichtbare Dichteminderung im Rindenbereich.

Gao et al. bewertete, bei mit Platten versorgen Osteotomien am Schafmodell, den Fortschritt der Frakturheilung auf vergleichbare Weise. Bridging an der periostalen Oberfläche zeigte sich in dieser Studie bei 57 % der Versuchsobjekte schon nach 4 Wochen. Nach 8 Wochen wiesen alle Merkmalsträger ein Bridging auf. Zum Zeitpunkt „12 Wochen“ zeigten 71,4 % der Knochen einen homogen durchbauten Kallus mit nicht mehr sichtbarem Frakturspalt (61). Diese Studie betrachtete lediglich den Zeitraum von 12 Wochen nach Fraktursetzung und nutzte zudem ein alternatives Osteosyntheseverfahren. Das Alter der Schafe war außerdem mit 6 bis 12 Monaten höher als es in der vorliegenden Studie der Fall ist. Betrachtet man den Entnahmezeitpunkt „12 Wochen“, der in beiden Studien ident ist, steht ein Anteil von 71,4 % vollständig homogen überbrückter Frakturbereiche aus der Vergleichsstudie einem relativen Anteil von 83,3 % der Frakturbereiche aus dieser Studie gegenüber, die einen mindestens gleichwertigen Reifegrad aufweisen.

Dabei scheinen die in dieser Arbeit erhobenen Daten zu denen aus dem klinischen Bereich zu passen. Die mittlere Konsolidierungszeit der mit ESIN versorgten Tibiafrakturen wird mit 7-10,6 Wochen angegeben (74–77). Allerdings muss hier beachtet werden, dass auch offene Frakturen zu einem möglichen Einsatzgebiet der elastischen stabilen Marknagelung zählen. Die Zeit bis zur knöchernen Konsolidierung ist bei dieser Frakturform wesentlich verlängert und wird mit durchschnittlich 15 Wochen angegeben (74). Zudem kommt es in der Klinik zu einem regelmäßigen Auftreten von sogenannten „Delayed-Unions“.

Gordon et al. beschrieb ein Auftreten in 10 % der Behandlungsfälle (76). Vor allem in Bezug auf die Entwicklung bioresorbierbarer Implantate sollten diese Faktoren berücksichtigt werden.

Die Messungen der Kallusdichte demonstrierten eine Zunahme der Dichte mit der Zeit. Im statistischen Test auf signifikante Unterschiede zeigte sich zwischen allen vier erhobenen Zeitpunkten ein, im 95%-Konfidenzintervall nicht durch den Zufall erklärbarer, Dichteunterschied.

O'Neill et al. beobachtete am Rattenfrakturmodell eine Zunahme des Abschwächungskoeffizienten in den als Knochengewebe definierten Kallusbereichen (TMD) bis zwölf Wochen nach Fraktursetzung (63). *Gao et al.* zeigte in seiner Großtierstudie eine signifikante Zunahme der BMD zwischen den Zeitpunkten 4 Wochen und 12 Wochen post Frakturereignis (61). Die Osteoporosestudie von *Yingjie et al.*, ebenfalls am Rattenfrakturmodell durchgeführt, berichtet von einer linearen Zunahme des radiologisch dichten Gewebes im Kallus zwischen den Messzeitpunkten 2, 6 und 12 Wochen nach Frakturierung (78). Die hier genannten Studien führten lediglich eine Beobachtung bis 12 Wochen nach der Fraktur durch. Bei Betrachtung von klinischen Studien zur elastisch-stabilen Marknagelung der Tibiaschaftfraktur, würde diese als ausreichend erscheinen. Die mittlere Zeit bis zur Frakturkonsolidierung wird, wie oben bereits erwähnt, von Autoren zwischen 7 Wochen und 10,6 Wochen angegeben (74–77). Mit dieser Studie soll allerdings auch eine Basis für die Entwicklung bioresorbierbarer Implantate geschaffen werden. Hier interessieren ebenso die Eigenschaften des Frakturkallus über die mittlere Konsolidierungsdauer hinaus. Es konnte auch gezeigt werden, dass nach 12 Wochen noch signifikante Änderungen der Kallusdichte stattfinden.

Bei Betrachtung der Standardabweichungen der unterschiedlichen Gruppen fällt auf, dass diese in der Gruppe 2 mit 78,23 am geringsten ausfällt. Das ließe sich mit der Physiologie der Frakturheilung erklären: Nach 2 Wochen befindet sich der Kallus noch in der Granulationsphase, Fibroblasten und Chondroblasten bilden hauptsächlich Kollagen. Bei der Formation des harten Kallus, die nach etwa 3 bis 4 Wochen einsetzt, proliferieren zunehmend Osteoblasten aus den vom Periost und Endost hervorgehenden Zellen und es kommt zur allmählichen Kalzifizierung der organischen Matrix. Dieser Vorgang ist stark von der Vaskularisierung und der

Position zum Periost abhängig, so entsteht, durch in Bindegewebe eingelagerte „Knocheninseln“, ein inhomogener Kallus (22).

Der Durchmesser erreichte in der Gruppe „6 Wochen“ im Durchschnitt ein Maximum und verkleinerte sich bis zur 24. Woche. Die initiale, leichte Größenzunahme wurde auch von *Yingjie et al.* bis zur 8. Woche nach Frakturereignis beobachtet. Bis zur 12. Woche kam es in dieser Studie zu einer Abnahme des Durchmessers (78). In der vorliegenden Studie fällt sie nicht signifikant aus, was in der relativ kleinen Stichprobengröße begründet sein könnte. Weitere Studien fanden ebenso einen, sich mit der Zeit post Frakturereignis verkleinernden, Kallusdurchmesser (63,73). Die stärker ausgeprägte Abnahme des Durchmessers zwischen Gruppe 12 und 24 lässt vermuten, dass hier eine Dichte erreicht wurde, die eine rasche Abnahme des Durchmessers erlaubt. Einzelergebnisse weisen eindrucksvoll darauf hin, wie sich der Kallus bei mangelnder mechanischer Stabilität ausbildet. Es entsteht ein großes Volumen von bindegewebigem Kallus verminderter Dichte.

Eine negative Korrelation zwischen dem Kallusdurchmesser und der mechanischen Stabilität wird von *Panjabi et al.* beschrieben (73).

In der Studie von *Yingjie et al.* kommt es bis zur 8. Woche nach Fraktursetzung zu einer Zunahme der Kallusfläche mit einer anschließenden Abnahme bis zur 12. Woche. Gleichzeitig kommt es zu einem Anstieg der Dichte zwischen 2. und 12. Woche. Die Kallusfläche verhält sich in diesem Zusammenhang vergleichbar mit den hier vorliegenden Vermessungen des Kallusdurchmessers und scheint so dieselbe Aussage zu treffen (78).

4.3 Limitationen

Die Studie wird zuallererst durch die Tatsache limitiert, dass sie einen rein beschreibenden Charakter aufweist. Es gibt in diesem Sinne keine Vergleichsgruppe. Sie soll aber eine Basis schaffen, auf der weitere, vor allem biomechanische Studien, die sich mit ESIN beschäftigen, aufbauen können.

Die für radiologische Vermessungen durch Mikro-CT relativ große Voxelgröße sollte aufgrund der Größe der vermessenen Objekte keine maßgebliche Limitierung darstellen.

4.4 Konklusion

Die Ergebnisse der qualitativen Evaluierung decken sich in etwa mit den in klinischen Studien gefundenen Werten. Die operative Versorgung mit ESIN sorgt für bewegungsstabile (übungsstabile) Verhältnisse und ermöglicht eine frühzeitige Belastungsstabilität.

Bei flexibler Frakturversorgung, wie bei der Verwendung von ESIN, erfolgt die Frakturstabilisierung zunächst über eine Größenzunahme des Kallus und erst sekundär über eine Dichtezunahme des Kallusgewebes. Voraussetzung für die Abnahme des Kallusdurchmessers ist die knöchernen Überbrückung der Fraktur. Die damit verbundene Stabilisierung ermöglicht, neben der Abnahme des Kallusdurchmessers, die Bildung des interfragmentären Kallus. Mit dem Zeitpunkt der maximalen Kallusgröße stellt der Knochen erneut den Hauptfaktor der Frakturstabilisierung dar. Dieser Zeitpunkt ist in weiterer Hinsicht für die Entwicklung von bioresorbierbaren Implantaten von Bedeutung, welche demzufolge ihre mechanische Stabilität solange erhalten müssen, bis der Knochen wieder eine adäquate Funktionstauglichkeit aufweist.

Als nächster Schritt kann eine biomechanische Testung der Versuchsobjekte und anschließende Quantifizierung der Zusammenhänge gesehen werden. Durch eine Kalibrierung mittels Apatit-(CaOH)-Phantom können zukünftige radiologische Messungen auch Werte physikalischer Dichte [g/mm^3] liefern.

5 Literaturverzeichnis

1. Boussein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldborg RE, Jepsen KJ, Müller R. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *J Bone Miner Res.* 1. Juli 2010;25(7):1468–86.
2. Landin LA. Epidemiology of children's fractures. *J Pediatr Orthop Part B.* April 1997;6(2).
3. Schalamon J, Dampf S, Singer G, Ainoedhofer H, Petnehazy T, Hoellwarth ME, u. a. Evaluation of Fractures in Children and Adolescents in a Level I Trauma Center in Austria: *J Trauma Inj Infect Crit Care.* August 2011;71(2):E19–25.
4. Kraus R, Schneidmüller D, Röder C. Häufigkeit von Frakturen der langen Röhrenknochen im Wachstumsalter. *Dtsch Arztebl.* 2005;102(12):838–42.
5. Khosla S, Melton III L, Dekutoski MB, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs B. Incidence of childhood distal forearm fractures over 30 years: A population-based study. *JAMA.* 17. September 2003;290(11):1479–85.
6. Kang S-N, Mangwani J, Ramachandran M, Paterson JMH, Barry M. Elastic intramedullary nailing of paediatric fractures of the forearm: A DECADE OF EXPERIENCE IN A TEACHING HOSPITAL IN THE UNITED KINGDOM. *J Bone Jt Surg - Br Vol.* 31. Januar 2011;93-B(2):262–5.
7. Tscherne H, Schmit-Neuerburg KP. Frakturen langer Röhrenknochen. Indikation zur Operation. Springer; 1974. S. 388–97.
8. Schlickewei W, Seif El Nasr M, Friedl HP. Frakturversorgung am wachsenden Skelett. In: Hartel W, Herausgeber. Vielfalt und Einheit der Chirurgie Humanität und Wissenschaft [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 1998. S. 577–80. Verfügbar unter: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-45774-6_119
9. Maier M, Marzi I. Die elastisch-stabile Marknagelung der Femurfraktur beim Kind. *Oper Orthop Traumatol.* 1. Oktober 2008;20(4-5):364–72.
10. Furlan D, Pogorelic Z, Biocic M, Juric I, Budimir D, Todoric J, u. a. Elastic stable intramedullary nailing for pediatric long bone fractures: experience with 175 fractures. *Scand J Surg SJS Off Organ Finn Surg Soc Scand Surg Soc.* 2011;100(3):208–15.
11. Till H, Hüttl B, Knorr P, Dietz H. Elastic Stable Intramedullary Nailing (ESIN) Provides Good Long-Term Results in Pediatric Long-Bone Fractures. *Eur J Pediatr Surg.* 25. März 2008;10(05):319–22.
12. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R., Herausgeber. *Waldeyer Anatomie des Menschen.* Berlin [u.a.: de Gruyter; 2009.
13. Detlev Drenckhahn, Herausgeber. *Anatomie.* München; Jena: Urban und Fischer; 2003.

14. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2006.
15. Hartmann et al. Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie: licht- und elektronenmikroskopischer Bildatlas. facultas.wuv / maudrich; 2009. 142 p.
16. Brinckmann P, Frobin W, Leivseth G. Orthopädische Biomechanik. Georg Thieme Verlag; 2000. 264 p.
17. Balke H. Einführung in die Technische Mechanik. Springer; 2008. 313 p.
18. Kellam J, Audigé L. Frakturklassifikation. In: Rüedi TP, Buckley RE, Moran CG, Herausgeber. AO-Prinzipien des Frakturmanagements Bd 1. Stuttgart; New York: Thieme; 2008. S. 68–85.
19. Herbst H, Niedobitek G, Müller C. Entzündung. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Herausgeber. Lehrbuch Pathologie. 4. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2008. S. 117–44.
20. Seebach C, Marzi I. Pathophysiologie des Knochens. In: Scharf H, Rüter A, Pohlemann T, Marzi I, Kohn D, Günther K, Herausgeber. Orthopädie und Unfallchirurgie: Facharztwissen nach der neuen Weiterbildungsordnung. 2. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2011. S. 39–47.
21. Bohndorf K. Frakturheilung. In: Bohndorf K, Imhof H, Fischer W, Herausgeber. Radiologische Diagnostik der Knochen und Gelenke. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2006. S. 22,23.
22. Porth C. Essentials of Pathophysiology: Concepts of Altered Health States. 4. Aufl. Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 1280 p.
23. Sande R. Radiography of orthopedic trauma and fracture repair. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1999;29(5):1247–60.
24. Lindamann L. Bone healing in children. Clin Podiatr Med Surg. Januar 2001;18(1):97–108.
25. Carson S, Woolridge DP, Colletti J, Kilgore K. Pediatric Upper Extremity Injuries. Pediatr Clin North Am. Februar 2006;53(1):41–67.
26. Street JT, Wang JH, Wu QD, Wakai A, McGuinness A, Redmond HP. The angiogenic response to skeletal injury is preserved in the elderly. J Orthop Res. 2001;19(6):1057–66.
27. Marzi I. Kindertraumatologie. Springer-Verlag; 2010. 427 p.
28. Dickson K, Katzman S, Delgado E, Contreras D. Delayed unions and nonunions of open tibial fractures: Correlation with arteriography results. Clin Orthop. 1994;302:189–93.
29. Claes L, Grass R, Schmickal T, Kisse B, Eggers C, Gerngroß H, u. a. Monitoring and healing analysis of 100 tibial shaft fractures. Langenbecks Arch Surg. 1. Juli 2002;387(3-4):146–52.

30. Goodship AE, Kenwright J. The influence of induced micromovement upon the healing of experimental tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br.* 1985;67(4):650–5.
31. Augat P, Burger J, Schorlemmer S, Henke T, Peraus M, Claes L. Shear movement at the fracture site delays healing in a diaphyseal fracture model. *J Orthop Res.* 2003;21(6):1011–7.
32. KENWRIGHT J, GOODSHIP AE. Controlled mechanical stimulation in the treatment of tibial fractures. *Clin Orthop.* 1989;241:36–47.
33. Klein P, Schell H, Streitparth F, Heller M, Kassi J-P, Kandziora F, u. a. The initial phase of fracture healing is specifically sensitive to mechanical conditions. *J Orthop Res.* 2003;21(4):662–9.
34. Goodship AE, Cunningham JL, Kenwright J. Strain rate and timing of stimulation in mechanical modulation of fracture healing. *Clin Orthop.* 1998;355:S105–15.
35. Gardner MJ, van der Meulen MCH, Demetrakopoulos D, Wright TM, Myers ER, Bostrom MP. In vivo cyclic axial compression affects bone healing in the mouse tibia. *J Orthop Res.* 2006;24(8):1679–86.
36. Claes LE, Heigele CA, Neidlinger-Wilke C, Kaspar D, Seidl W, Margevicius KJ, u. a. Effects of mechanical factors on the fracture healing process. *Clin Orthop.* 1998;355:S132–47.
37. Macey LR, Kana SM, Jingushi S, Terek RM, Borretos J, Bolander ME. Defects of early fracture-healing in experimental diabetes. *J Bone Jt Surg.* 1989;71(5):722–33.
38. Funk JR, Hale JE, Carmines D, Gooch HL, Hurwitz SR. Biomechanical evaluation of early fracture healing in normal and diabetic rats. *J Orthop Res.* 2000;18(1):126–32.
39. Gandhi A, Dumas C, O'Connor JP, Parsons JR, Lin SS. The effects of local platelet rich plasma delivery on diabetic fracture healing. *Bone.* 2006;38(4):540–6.
40. Gaston MS, Simpson AHRW. Inhibition of fracture healing. *J Bone Joint Surg Br.* 12. Januar 2007;89-B(12):1553–60.
41. Impact of Smoking on Fracture Healing and Risk of Complicati... : *Journal of Orthopaedic Trauma* [Internet]. LWW. [zitiert 26. Dezember 2014]. Verfügbar unter:
http://journals.lww.com/jorthotrauma/Fulltext/2005/03000/Impact_of_Smoking_on_Fracture_Healing_and_Risk_of.1.aspx
42. Lauing KL, Roper PM, Nauer RK, Callaci JJ. Acute Alcohol Exposure Impairs Fracture Healing and Deregulates β -Catenin Signaling in the Fracture Callus. *Alcohol Clin Exp Res.* Dezember 2012;36(12):2095–103.

43. Hunter JB, Slongo TF. Frakturen bei Kindern. In: Rüedi TP, Buckley RE, Moran CG, Herausgeber. AO-Prinzipien des Frakturmanagements Bd 1. Stuttgart; New York: Thieme; 2008. S. 68–85.
44. Breiffuss H, Weinberg AM, Muhr G. Wachstumspänomene bei Frakturen im Kindesalter: Spontakorrekturen und Wachstumsstörungen. In: Weinberg AM, Tscherne H, Herausgeber. Tscherne Unfallchirurgie: Unfallchirurgie im Kindesalter. Berlin; Heidelberg: Springer; 2006. S. 39–49.
45. Mayr J. Epiphysen- und Apophysenverletzungen. In: Weinberg AM, Tscherne H, Herausgeber. Tscherne Unfallchirurgie: Unfallchirurgie im Kindesalter. Berlin; Heidelberg: Springer; 2006. S. 14–49.
46. Purtscher K, Dick G, Pieringer W. Traumabewältigung im Kindesalter. In: Weinberg AM, Tscherne H, Herausgeber. Tscherne Unfallchirurgie: Unfallchirurgie im Kindesalter. Berlin; Heidelberg: Springer; 2006. S. 14–49.
47. Kraus R. Epidemiologie. In: Marzi I, Herausgeber. Kindertraumatologie. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2006. S. 51–78.
48. Landin LA. Fracture patterns in children. Analysis of 8,682 fractures with special reference to incidence, etiology and secular changes in a Swedish urban population. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1983;202.
49. Slongo TF, Woerel AM. Behandlungsprinzipien. In: Marzi I, Herausgeber. Kindertraumatologie. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2006. S. 51–78.
50. Oestern H-J, Rieger G, Jansen T. Intramedulläre Osteosynthesen beim Kind. *Unfallchirurg.* 1. Januar 2000;103(1):2–11.
51. Hunter JB. The principles of elastic stable intramedullary nailing in children. *Injury.* 2005;36(1):S20–4.
52. Jn L, Jp M, J P, P L. Elastic stable intramedullary pinning of long bone shaft fractures in children. *Z Kinderchir Organ Dtsch Schweiz Osterreichischen Ges Kinderchir Surg Infancy Child.* August 1985;40(4):209–12.
53. Broos PLO, Sermon A. From unstable internal fixation to biological osteosynthesis. A historical overview of operative fracture treatment. *Acta Chir Belg.* 2004;(4):396–400.
54. Dietz H-G, Schmittenebecher P, Slongo TF, Wilkins KE. Elastic stable intramedullary nailing (ESIN) in children. New York, Stuttgart: Thieme; 2006.
55. Dietz HG, Illing P, Schmittenebecher PP. Intramedulläre Osteosynthese im Wachstumsalter. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1997.
56. Dietz HG. Treatment of traumatic and pathologic fractures of the humeral shaft and proximal humerus. *Tech Orthop.* 2000;15(1):12–26.
57. Luhmann SJ, Gordon JE, Schoenecker PL. Intramedullary fixation of unstable both-bone forearm fractures in children. *J Pediatr Orthop.* 1998;18(4):451–6.

58. Sigurdson U, Reikeras O, Utvag SE. The influence of compression on the healing of experimental tibial fractures. *Injury*. Oktober 2011;42(10):1152–6.
59. Steck R, Ueno M, Gregory L, Rijken N, Wullschleger ME, Itoman M, u. a. Influence of internal fixator flexibility on murine fracture healing as characterized by mechanical testing and microCT imaging. *J Orthop Res*. August 2011;29(8):1245–50.
60. Shefelbine SJ, Simon U, Claes L, Gold A, Gabet Y, Bab I, u. a. Prediction of fracture callus mechanical properties using micro-CT images and voxel-based finite element analysis. *Bone*. 2005;36(3):480–8.
61. Gao J. Relationship between Microstructure, Material Distribution, and Mechanical Properties of Sheep Tibia during Fracture Healing Process. *Int J Med Sci*. 2013;10(11):1560–9.
62. Augat P, Merk J, Genant HK, Claes L. Quantitative assessment of experimental fracture repair by peripheral computed tomography. *Calcif Tissue Int*. 1997;60(2):194–9.
63. O'Neill KR, Stutz CM, Mignemi NA, Burns MC, Murry MR, Nyman JS, u. a. Micro-computed tomography assessment of the progression of fracture healing in mice. *Bone*. Juni 2012;50(6):1357–67.
64. Powell ES, Lawford PV, Duckworth T, Black MM. Is callus calcium content an indicator of the mechanical strength of healing fractures? An experimental study in rat metatarsals. *J Biomed Eng*. Juli 1989;11(4):277–81.
65. Pearce AI, Richards RG, Milz S, Schneider E, Pearce SG, others. Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *Eur Cell Mater*. 2007;13(1):1–10.
66. Schmidhammer R, Zandieh S, Mittermayr R, Pelinka LE, Leixnering M, Hopf R, u. a. Assessment of bone union/nonunion in an experimental model using microcomputed technology. *J Trauma-Inj Infect Crit Care*. 2006;61(1):199–205.
67. Corrales LA, Morshed S, Bhandari M, Miclau T. Variability in the assessment of fracture-healing in orthopaedic trauma studies. *J Bone Jt Surg*. 2008;90(9):1862–8.
68. Whelan DB, Bhandari M, McKee MD, Guyatt GH, Kreder HJ, Stephen D, u. a. Interobserver and intraobserver variation in the assessment of the healing of tibial fractures after intramedullary fixation. *J Bone Joint Surg Br*. 1. Januar 2002;84-B(1):15–8.
69. Tiedeman JJ, Lippiello L, CONNOLLY JF, Strates BS. Quantitative roentgenographic densitometry for assessing fracture healing. *Clin Orthop*. 1990;253:279–86.
70. Aro HT, Wippermann BW, Hodgson SF, Wahner HW, Lewallen DG, Chao EY. Prediction of properties of fracture callus by measurement of mineral density

using micro-bone densitometry. *J Bone Joint Surg Am.* August 1989;71(7):1020–30.

71. Nyman JS, Munoz S, Jadhav S, Mansour A, Yoshii T, Mundy GR, u. a. Quantitative measures of femoral fracture repair in rats derived by micro-computed tomography. *J Biomech.* 11. Mai 2009;42(7):891–7.
72. Boer FC den, Bramer J a. M, Patka P, Bakker FC, Barentsen RH, Feilzer AJ, u. a. Quantification of fracture healing with three-dimensional computed tomography. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1. Juli 1998;117(6-7):345–50.
73. Panjabi MM, Walter SD, Karuda M, White AA, Lawson JP. Correlations of radiographic analysis of healing fractures with strength: A statistical analysis of experimental osteotomies. *J Orthop Res.* 1. Januar 1985;3(2):212–8.
74. O'Brien T, Weisman DS, Ronchetti P, Piller CP, Maloney M. Flexible Titanium Nailing for the Treatment of the Unstable Pediatric Tibial Fracture. *J Pediatr Orthop.* Dezember 2004;24(6):601–9.
75. Kubiak EN, Egol KA, Scher D, Wasserman B, Feldman D, Koval KJ. Operative Treatment of Tibial Fractures in Children: Are Elastic Stable Intramedullary Nails an Improvement Over External Fixation? *J Bone Jt Surg.* 1. August 2005;87(8):1761–8.
76. Gordon JE, Gregush RV, Schoenecker PL, Dobbs MB, Luhmann SJ. Complications After Titanium Elastic Nailing of Pediatric Tibial Fractures: *J Pediatr Orthop.* Juni 2007;27(4):442–6.
77. Berger P, De Graaf JS, Leemans R. The use of elastic intramedullary nailing in the stabilisation of paediatric fractures. *Injury.* 1. Oktober 2005;36(10):1217–20.
78. Yingjie H, Ge Z, Yisheng W, Ling Q, Hung WY, Kwoksui L, u. a. Changes of microstructure and mineralized tissue in the middle and late phase of osteoporotic fracture healing in rats. *Bone.* Oktober 2007;41(4):631–8.