

Diplomarbeit

**Frakturstabilisierung mittels resorbierbaren
Magnesium-basierten Schrauben im wachsenden
Großtiermodell**

eingereicht von

Dr.med.univ. Bernhard Tristan Clement

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der Zahnheilkunde
(Dr. med. dent.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie

unter der Anleitung von

Dr.med.univ. Patrick Holweg

und

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

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 07.02.2019

Bernhard Clement eh

Danksagungen

Mein Dank gilt den mitwirkenden Personen dieser Arbeit:

Univ.-Ass.ⁱⁿ Nicole Grün, PhD,

Dr.med.univ. Patrick Holweg,

und

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

Zusammenfassung

Einleitung: Die operative Frakturstabilisierung in der Kinder- und Jugendtraumatologie stellt bei komplexeren, instabilen und dislozierten Frakturen die Behandlungsmethode der Wahl dar. Der kindliche Knochen erfordert aufgrund der vulnerablen Epiphysenfuge und deren Wachstumspotenz häufig die Entfernung des Implantates um eine Wachstumsbeeinflussung zu verhindern. Unter den Materialien für eine kindgerechte Osteosynthese stellen derzeit nach wie vor nichtresorbierbare Metalle wie Titan oder Edelstahl den „Goldstandard“ dar. Diese Materialien sind an sich zu rigide für den kindlichen Knochen. Dadurch wird der Knochen nach der Heilung unzureichend belastet und nicht wieder aufgebaut. Gleichzeitig geben diese inerten Metalle Präzipitationen ab, deren gesundheitliche Schädigungen immer mehr nachgewiesen werden. Ein ideales Material für Implantate sollte resorbierbar sein, dabei die nötige Streckfestigkeit bis zur Frakturstabilisierung aufweisen, homogen degradieren, eine gute Biokompatibilität zeigen und dabei den Heilungsprozess funktionell unterstützen, damit der Knochen nach der Heilung wieder die volle Funktion ausüben kann.

Magnesiumlegierungen scheinen diesen hohen Anforderungen zu entsprechen. Ziel der Studie war es das *in-vivo* Verhalten der Schraubenosteosynthese der Magnesiumlegierung ZX00 im osteotomierten Knochen gegen eine Kontrollgruppe ohne Osteotomie zu untersuchen und zu analysieren.

Methodik: Für die Studie wurden 11 weibliche Bergschafe im Alter von einem Monat operiert. Die Versuchstiere wurden in 3 Gruppen (3, 6 und 12 Wochen) randomisiert eingeteilt. Jeweils in die rechte proximale Tibia wurde eine epiphysennahe Osteotomie gesetzt, um eine belastungsstabile Fraktur zu simulieren. Diese wurde anschließend mit zwei magnesiumbasierten Schrauben epiphysenfugennah stabilisiert. Die linke proximale Tibia wurde ohne setzen einer Osteotomie auf die gleiche Weise verschraubt. Nach 3, 6 und 12 Wochen wurden μ CT Scans (Siemens Inveon) angefertigt und die Implantate mittels der Software Materialise Mimics Vers. 21, auf ihre Degradation, die Wasserstoffgasbildung, die Wachstumsbeeinflussung, sowie die Frakturheilung beurteilt.

Ergebnisse: Die Mg- Legierung ZX00 zeigte sowohl bei den proximalen als auch bei den distalen Schrauben einen initial größeren Volumenverlust innerhalb der ersten drei Wochen, danach stellte sich eine langsame und homogene Degradation bis zur zwölften Woche ein. Zwischen der osteotomierten und der Seite ohne Osteotomie konnten keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Degradationsparameter und die Wasserstoffgasbildung gezeigt werden. Die Untersuchung der Frakturheilung zeigte bereits

nach sechs Wochen bei der Hälfte der Fälle und nach zwölf Wochen in allen Fällen eine vollständige Konsolidierung der Osteotomie. Eine Wachstumsbeeinflussung im Sinne einer Längendifferenz zwischen den beiden Tibiae der einzelnen Versuchstiere, zu den jeweiligen Zeitpunkten, konnte nicht beobachtet werden.

Konklusion: Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine Osteotomie, respektive deren Heilungsprozess, inklusive dessen Einflussfaktoren auf das periimplantäre Milieu, keinen Einfluss auf das Degradationsverhalten von Mg Schrauben vom Legierungstyp ZX00 hat. Die Wasserstoffgasbildung- und menge zeigte weder einen negativen Einfluss auf die Frakturheilung, noch auf das Wachstumspotential des nicht ausgereiften Knochens. Trotz epiphysenfugennaher Osteosynthese konnte kein Einfluss der Korrosion auf das Wachstumspotential des Knochens beobachtet werden. Die Mg Legierung ZX00 zeigt ein homogenes Degradationsverhalten und besitzt die nötige Streckfestigkeit für eine Frakturstabilisierung, über einen Zeitraum von zwölf Wochen, bis zur vollständigen Konsolidierung eines wachsenden Knochens.

Abstract

Introduction: Osteosynthesis has become the procedure of choice for complex, instable and dislocated fractures in paediatric traumatology. Due to the vulnerability of the growth plate, many implants have to be removed in a second surgery, otherwise impeding longitudinal bone growth. Conventional, non-resorbable metal implant materials, such as titanium and stainless steel, are still considered to be the golden standard. However, these alloying systems seem to be too rigid for the application in children and may cause less bone transformation. Moreover, metallic ion release exhibit an unknown long-term toxicological risk. In addressing these concerns, ideal implant materials must exhibit biocompatibility, resorbability, sufficient yield strength to ensure fracture stabilization and homogeneous degradation performance supporting fracture consolidation. Among biodegradable materials, magnesium (Mg)-based implants show promising properties fulfilling the sophisticated requirements making them an appealing alternative. Hence, the aim of this study was to investigate the *in-vivo* degradation behaviour of the Mg-based implant ZX00 in osteotomized bones compared to controls without osteotomy.

Methods: Eleven one-month-old female lambs underwent surgery under general anaesthesia and sterile clinical conditions for this investigation. They were randomized into three groups (3, 6 and 12 weeks). Within the groups, right tibiae were osteotomized imitating a fracture and received screw fixation using two Mg-based screws, inserted bicortically and into the epiphyseal area, whereas left tibiae solely underwent screw fixation. After 3, 6 and 12 weeks μ CT scans (Siemens Inveon) of the explanted tibiae were performed and 3D calculated using Materialise Mimics to determine screw degradation, gas evolution, influence in-growth and fracture consolidation.

Results: Herein we demonstrated a prominent ZX00 volume loss within the first 3 weeks, whereas a slow and homogenous degradation performance was observed after 6 and 12 weeks. Neither the degradation rate nor the gas evolution significantly differed between the osteotomy and the control group. Fracture healing with sufficient consolidation was observed in half of the cases after 6 weeks and in all cases after 12 weeks. No negative effects on longitudinal bone growth were detected.

Conclusion: Hence we showed that osteotomy, outlining the healing process and its impact on the periimplant tissue of a fracture, seems to have no influence on the degradation performance of Mg-based ZX00 implants. Hydrogen gas evolution and quantity was not associated with adverse effects longitudinal bone growth or fracture consolidation in juvenile bones. Moreover, we could not show any negative impact on

longitudinal bone growth by crossing the growth plate with ZX00 screws. Therefore we suggest that homogenously degrading Mg-based ZX00 exhibit sufficient yield strength for fracture stabilization until full consolidation after 12 weeks.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis.....	vii
Glossar und Abkürzungen.....	ix
Abbildungsverzeichnis.....	x
Tabellenverzeichnis.....	xiii
1 Einleitung.....	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Grundlagen der Osteologie.....	2
1.2.1 Anatomie und Morphologie von Knochengewebe.....	2
1.2.2 Histologie von Knochengewebe.....	4
1.2.3 Knochenbildung.....	6
1.3 Frakturen.....	10
1.3.1 Klassifikation.....	11
1.3.2 Frakturheilung.....	12
1.3.3 Besonderheiten von Frakturen im Wachstum.....	14
1.4 Therapieprinzipien von Frakturen im Wachstum.....	14
1.4.1 Spontankorrektur.....	15
1.4.2 Konservative Therapie.....	15
1.4.3 Operative Therapie.....	15
1.4.4 Osteosynthese.....	16
1.5 Osteosynthesematerialien zur Frakturstabilisierung.....	16
1.6 Bioresorbierbare Materialien zur Frakturstabilisierung.....	17
1.6.1 Übersicht bioresorbierbarer Werkstoffe zur Frakturstabilisierung.....	18
1.6.2 Magnesiumbasierte Implantate zur Frakturstabilisierung.....	19
1.6.3 Degradation von Magnesium.....	22

1.7	<i>Intention und Zielsetzung</i>	24
2	Material und Methoden	25
2.1	<i>Tiere</i>	25
2.2	<i>Implantat</i>	25
2.3	<i>Methoden</i>	26
2.3.1	Prä- und postoperative Unterbringung, Pflege und Observanz der Tiere.....	26
2.3.2	Operation.....	27
2.3.3	Euthanasie, Abbruchkriterien und Lagerung der Präparate.....	28
2.3.4	Bildgebung Mikro-CT.....	29
2.4	<i>Auswertung</i>	29
2.4.1	Implantatdegradation.....	30
2.4.2	Gasvolumen.....	32
2.4.3	Wachstumsbeeinflussung.....	33
2.4.4	Frakturheilung.....	34
2.5	<i>Statistische Auswertung</i>	36
3	Ergebnisse – Resultate	37
3.1	<i>Implantatdegradation</i>	37
3.1.1	Implantatvolumen.....	37
3.1.2	Implantatoberfläche.....	42
3.2	<i>Gasvolumen</i>	47
3.2.1	Proximale Schrauben.....	47
3.2.2	Distale Schrauben.....	49
3.3	<i>Wachstumsbeeinflussung</i>	51
3.4	<i>Frakturheilung</i>	53
4	Diskussion	54
5	Konklusion	59
6	Literaturverzeichnis	60

Glossar und Abkürzungen

3D	dreidimensional
Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
Ca	Kalzium
ca.	circa
kaudal	fußwärts
kranial	kopfwärts
Diff.	Differenz
Dislokation	Verschiebung
dist.	distal
Fragment	Stück/Bruchstück
lat.	lateinisch
li.	links
Mg	Magnesium
mw.	mittelwertig
post operationem	nach dem Eingriff
prox.	proximal
re.	rechts
Tab.	Tabelle
trabekulär	Bälckchenstruktur
Zn	Zink

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Längsschnitt durch einen Röhrenknochen (Femur) [7].....	4
Abbildung 2: Anatomisch makroskopisch- sowie mikroskopischer Aufbau eines Knochens [11].....	6
Abbildung 3: Anatomie und Physiologie der Wachstumszone [13].....	8
Abbildung 4: Klassifikation der Epiphysenfugenverletzungen nach Salter-Harris (S1 - S5) und Aitken (A1 - A5) [20].....	12
Abbildung 5: Original einer ZX00 Osteosyntheseschraube mit Maßstab.....	26
Abbildung 6: Skizze des operativen Eingriffes der rechten Tibia mit der Osteotomielinie (rot-weiß gestrichelt), der Lagebeziehung zur Epiphysenfuge (rot) und Osteosyntheseschrauben (blau) sowie der linken Tibia ohne Osteotomie mit Osteosyntheseschrauben.....	27
Abbildung 8: Operationssitus mit oszillierender Säge zur Osteotomie.....	28
Abbildung 8: Operationssitus nach erfolgter Osteotomie und Schraubenosteosynthese.....	28
Abbildung 11: Frontale Schnittebene: Implantat mit umgebendem Knochen, Wasserstoffgas und Frakturspalt.....	30
Abbildung 11: Sagittale Ebene: Kreisförmig dargestelltes Implantat mit umgebendem Knochen, Wasserstoffgas und Frakturspalt.....	30
Abbildung 11: Axiale Schnittebene: Die rot markierte Achse entspricht der "Reslice"-Achse zur implantatbezogenen 3D- Ausrichtung des Datensatzes.....	30
Abbildung 12: Getrennte Maskierung für das Implantat (blau) und den Knochen (rot).....	31
Abbildung 14: Maskierung (grün) nach Houndsfældeinheiten.....	31
Abbildung 14: Individuelle Einstellung des Schwellenwertes der Houndsfældeinheiten für die Maske.....	31
Abbildung 15: Nachbearbeitung des Schraubenrandes mit Schnittinformationen für Knochen (rot) und Implantat (blau) aus anderen Schnittebenen.....	32
Abbildung 17: 3D- Modell einer nicht implantierten Originalschraube in 3 Ebenen.....	32
Abbildung 17: 3D- Schnittmodell der distalen Schraube im Schaftbereich der Gruppe „3 Wochen“ mit Knochen (rot) und Schraube (blau).....	32
Abbildung 18: 3D- Modell eines Implantates (blau) der Gruppe "3 Wochen" mit umliegenden Wasserstoffgas (magenta).....	33
Abbildung 19: Messung der Länge (grüner Strich) der Tibiae durch Verbinden der beiden anatomischen Landmarken prox.: Eminentia intercondylaris medialis (schwarzer Pfeil) und dist.: caudalster Punkt der facies articularis inferior (weißer Pfeil).....	34

Abbildung 21: Graphische Darstellung des Implantatvolumens der gesamten proximalen Schrauben sowie der rechten und linken proximalen Schrauben mit Mittelwert Standardabweichung und Signifikanzniveau (* $p < 0,05$).....	39
Abbildung 22: Graphische Darstellung des Implantatvolumens der rechten proximalen Schrauben gegen die linken proximalen Schrauben mit Mittelwert Standardabweichung und Signifikanzniveau (*)......	39
Abbildung 23: Graphische Darstellung des Implantatvolumens der gesamten distalen Schrauben sowie der rechten und linken distalen Schrauben mit Mittelwert Standardabweichung und Signifikanzniveau (* $p < 0,05$, **** $p < 0,0001$).....	41
Abbildung 24: Graphische Darstellung des Implantatvolumens der rechten distalen Schrauben gegen die linken distalen Schrauben mit Mittelwert Standardabweichung und Signifikanzniveau (*)......	42
Abbildung 25: Graphische Darstellung der Implantatoberfläche der gesamten proximalen Schrauben sowie der rechten und linken proximalen Schrauben mit Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzniveau (*)......	44
Abbildung 26: Graphische Darstellung der Implantatoberfläche der rechten proximalen Schrauben gegen die linken proximalen Schrauben mit Mittelwert Standardabweichung und Signifikanzniveau (*)......	44
Abbildung 27: Graphische Darstellung der Implantatoberfläche der gesamten distalen Schrauben sowie der rechten und linken distalen Schrauben mit Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzniveau (* $p < 0,05$).....	46
Abbildung 28: Graphische Darstellung der Implantatoberfläche der rechten distalen Schrauben gegen die linken distalen Schrauben mit Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzniveau (*)......	47
Abbildung 29: Graphische Darstellung des Wasserstoffgasvolumens der gesamten proximalen Schrauben sowie der rechten und linken proximalen Schrauben mit Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzniveau (*)......	48
Abbildung 30: Graphische Darstellung der Wasserstoffgasbildung der rechten proximalen Schrauben gegen die linken proximalen Schrauben mit Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzniveau (*)......	49
Abbildung 31: Graphische Darstellung des Wasserstoffgasvolumens der gesamten distalen Schrauben sowie der rechten und linken distalen Schrauben mit Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzniveau (*)......	50

Abbildung 32: Graphische Darstellung der Wasserstoffgasbildung der rechten distalen Schrauben gegen die linken distalen Schrauben mit Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzniveau (*).....	51
Abbildung 33: Graphische Darstellung der Längenmessungen der rechten und linken Tibia der einzelnen Versuchstiere zu den jeweiligen Zeitpunkten.....	52
Abbildung 34: Graphische Darstellung der Frakturheilung in % der Fälle zu den Zeitpunkten 3 Wochen, 6 Wochen und 12 Wochen in den Graden "Keine Konsolidierung", "beginnende Konsolidierung" und "Konsolidiert".....	53
Abbildung 35: Gebrochene Schraube der 12 Wochen Gruppe mit transepiphysärer Lage.	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einflussfaktoren auf die Degradation von Mg und Mg- Legierungen [62].....	23
Tabelle 2: Frakturkonsolidierungsgrade mit entsprechender Definition und Verweis auf die dazugehörige Beispielabbildung.....	35
Tabelle 3: Deskriptive Analyse der Messwerte für das Implantatvolumen (mm^3) der proximalen Schrauben im chronologischen Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen.....	38
Tabelle 4: Deskriptive Analyse der Messwerte für das Implantatvolumen (mm^3) der rechten proximalen Schrauben im chronologischen Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen.....	38
Tabelle 5: Deskriptive Analyse der Messwerte für das Implantatvolumen (mm^3) der linken proximalen Schrauben im chronologischen Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen.....	39
Tabelle 6: Deskriptive Analyse der Messwerte für das Implantatvolumen (mm^3) der gesamten distalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen....	40
Tabelle 7: Deskriptive Analyse der Messwerte für das Implantatvolumen (mm^3) der rechten distalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen.....	40
Tabelle 8: Deskriptive Analyse der Messwerte für das Implantatvolumen (mm^3) der linken distalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen.....	41
Tabelle 9: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Implantatoberfläche (mm^2) der gesamten proximalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen.	42
Tabelle 10: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Implantatoberfläche (mm^2) der rechten proximalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen..	43
Tabelle 11: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Implantatoberfläche (mm^2) der linken proximalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen..	43
Tabelle 12: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Implantatoberfläche (mm^2) der gesamten distalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen....	45
Tabelle 13: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Implantatoberfläche (mm^2) der linken distalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen.....	45
Tabelle 14: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Implantatoberfläche (mm^2) der rechten distalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen.....	46
Tabelle 15: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Wasserstoffgasbildung (mm^3) der gesamten proximalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 3, 6 und 12 Wochen..	47
Tabelle 16: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Wasserstoffgasbildung (mm^3) der rechten proximalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 3, 6 und 12 Wochen.....	48

Tabelle 17: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Wasserstoffgasbildung (mm^3) der linken proximalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 3, 6 und 12 Wochen.....	48
Tabelle 18: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Wasserstoffgasbildung (mm^3) der gesamten distalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 3, 6 und 12 Wochen.....	49
Tabelle 19: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Wasserstoffgasbildung (mm^3) der rechten distalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 3, 6 und 12 Wochen.....	50
Tabelle 20: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Wasserstoffgasbildung (mm^3) der linken distalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 3, 6 und 12 Wochen.....	50
Tabelle 21: Deskriptive Analyse der Messwerte für Länge der rechten und linken Tibia (mm) zum Zeitpunkt 3 Wochen.....	51
Tabelle 22: Deskriptive Analyse der Messwerte für Länge der rechten und linken Tibia (mm) zum Zeitpunkt 6 Wochen.....	52
Tabelle 23: Deskriptive Analyse der Messwerte für Länge der rechten und linken Tibia (mm) zum Zeitpunkt 12 Wochen.....	52
Tabelle 24: Frakturheilung in den Graden "keine Konsolidierung", "beginnende Konsolidierung", "Konsolidiert" in % an den Gesamtfällen mit Fraktur.....	53

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

In den letzten Jahren nimmt die Inzidenz der Sport- und Freizeitunfälle stetig zu und betrifft mitunter immer mehr Kinder und Jugendliche. In der Literatur werden kindliche Unfälle in 10-25% der Fälle mit einem Knochenbruch beschrieben [1]. Der Wunsch nach einer definitiven, in der häuslichen Handhabung unkomplizierten Versorgung mit ehestmöglicher Mobilisierung, sowie die fortschrittlichen Osteosynthesemöglichkeiten mit reduzierten Hospitalisierungszeiten, erklären den Trend zur Stabilisierung von Frakturen. Den "Goldstandard" in der Unfallchirurgie und Traumatologie stellen nicht-resorbierbare Osteosynthesematerialien, welche zumeist aus Titan oder Edelstahl hergestellt werden. Diese Materialien gelten als lasttragend und biokompatibel. Studien zeigen jedoch, dass diese im Vergleich zum physiologischen Knochen zu starr sind, sodass sich der Knochen unterhalb des Materials abbaut. Zusätzlich werden Präzipitationen abgegeben und bedingt im Kindesalter immer eine Implantatentfernung. Zusätzlich kann durch belassen des Implantates die Wachstumspotenz des kindlichen Knochens möglicherweise beeinflusst werden [2]. Neben sozioökonomischen Faktoren, die für ein resorbierbares Implantat sprechen, damit die Zweitoperation und zusätzliche Kosten entfallen, ist auch die psychischen Belastungen von Eltern und Kindern in Betracht zu ziehen, um aktuelle Materialien kritisch zu hinterfragen. Es zeigt sich, dass die Anforderungen an ein ideales Implantat zur Frakturstabilisierung im Kindes- und Jugendalter weit über dem derzeitigen "Goldstandard" liegen müsste.

Ein optimales Implantat zur Frakturversorgung sollte biokompatibel sein und die Heilung funktionell unterstützen. Außerdem sollte es resorbierbar sein, die nötige Streckfestigkeit zur Stabilisierung einer Fraktur aufweisen, dabei jedoch homogen unter sukzessiver Lastübertragung auf den heilenden Knochen degradieren. Es sollten nur Stoffe in der Legierung enthalten sein, die rückstandslos abgebaut werden. Diese komplexe Anforderungen hat die Suche nach einem idealen Material in den Fokus der aktuellen Forschung für Osteosynthesematerialien gestellt.

1.2 Grundlagen der Osteologie

Der menschliche Knochen (*lat. Os*) ist mesenchymaler Herkunft, bildet in seiner Gesamtheit das Skelett (*lat. Sceletum*) und fungiert als Grundlage des Stütz- und Haltesystems des Körpers. Als Teil des passiven Bewegungsapparates ist er für die Kraftübertragung verantwortlich, ist kaum biegsam, bietet eine hohe Druck- sowie Zugfestigkeit und stellt somit das zweithärteste Gewebe des menschlichen Organismus dar[3]. Trotzdem bietet er eine biologische Plastizität, welche durch lebenslange Remodelierungsvorgänge gewährleistet werden kann[4].

Neben der teils genetisch, teils epigenetisch determinierten Formgebung bietet er, zum Beispiel als Schädelknochen dem Gehirn, Schutz für die inneren Organe. Ferner dient er als Depot für Kalzium, Magnesium und Phosphat, wodurch er aktiv am Mineralstoffwechsel beteiligt ist[3,5].

1.2.1 Anatomie und Morphologie von Knochengewebe

Das Skelettsystem des Erwachsenen beinhaltet ca. 206 Knochen, wobei die Anzahl einer individuellen anatomischen Variabilität von Kleinknochen unterliegt.

Anatomisch- makroskopisch betrachtet besteht der Knochen aus Knochengewebe, Bindegewebe, Knochenmark, Knorpelgewebe sowie versorgenden Blutgefäßen und Nerven[5,6]:

- Knochengewebe (*lat. Pars ossea*):
übernimmt die mechanischen Aufgaben und Eigenschaften;
es wird zwischen der soliden, homogenen, außenliegenden Substantia compacta und der weicheren, trabekulären, innenliegenden Substantia spongiosa unterschieden.
- Bindegewebe (*lat. Pars membranacea*):
stellt als Periost oder auch Beinhaut eine fibröse Haut dar, welche den Knochen, mit Ausnahme der Knorpelflächen sowie der Muskelansätze, von außen überzieht. Bei Hohlknochen überzieht es als Endost die inneren Flächen. Es ist von zahlreichen Nerven, Blut- sowie Lymphgefäßen durchzogen, ist somit gut innerviert und spielt eine wichtige Rolle im Knochenwachstum sowie in der Knochenregeneration. Man unterscheidet zwischen zwei Schichten: dem äußeren Stratum fibrosum, bestehend auf verflochtenem Bindegewebsbündel und

elastischen Fasern und dem inneren Stratum osteogenicum, der knochenbildenden Schicht, in welcher während der Knochenbildung reichlich Osteoblasten vorkommen.

- Knochenmark (*lat. Medulla ossium*):
füllt als weiches, schwammiges und blutreiches Organ die Binnenräume der Röhrenknochen sowie die vielzähligen Hohlräume der Spongiosa aus. Es wird zwischen einem roten hämopoetisch aktiven Mark (*lat. Medulla ossium rubra*) und einem gelben, fettreichen (*lat. Medulla ossium flava*) differenziert. Nach der Geburt befindet sich rotes Mark in allen Knochen, wird nach und nach durch gelbes ersetzt.

- Knorpelgewebe (*lat. Pars cartilaginea*)
überzieht beim ausgewachsenen Knochen die Gelenksflächen und schützt diese vor Abnutzung. Im Wachstum spielt es eine strukturgebende Rolle und wird im Zuge der chondralen Ossifikation sukzessive zu Knochengewebe umgewandelt. Ein Teil des kindlichen Wachstums geht hiervon aus.

- Gefäßversorgung (*lat. Vasa nutricia*)
Über das Periost treten an zahlreichen Stellen kleinere Blutgefäße (Periostaler Plexus) in den Knochen ein. Größere Knochen besitzen sogenannte Foramina nutricia, über welche größere Gefäße (nutritive Arterien) in den Knochen einstrahlen und sich im endostalen Netzwerk zentrifugal und transkortikal verteilen, um letztendlich das Knochenmark zu versorgen. Die Meta- sowie Epiphyse besitzen eigene Gefäße, welche über Diffusion die Versorgung des Knorpels sicherstellen.

Morphologisch können nach dem äußeren Erscheinungsbild sechs Knochenformen unterschieden werden[5]:

- Lange Knochen oder Röhrenknochen (*lat. Ossa longa*)
- Kurze Knochen (*lat. Ossa brevia*)
- Flache oder breite Knochen (*lat. Ossa plana*)
- Lufthaltige Knochen (*lat. Ossa pneumatica*)
- Unregelmäßige Knochen (*lat. Ossa irregularia*)

- Sesambeine (*lat. Ossa sesamoidea*)

Am Beispiel der langen Röhrenknochen demonstriert, unterscheidet man den mittleren Teil, Schaft oder auch Diaphyse genannt von den zwei Ende, den Epiphysen. Zwischen Epi- und Diaphyse befindet sich die Metaphyse. Im Wachstum wird die Epiphyse von der Metaphyse durch einen Spalt, der Wachstumsfuge oder auch Epiphysenfuge, getrennt. Nach Abschluss des Längenwachstums bleibt sie als knöchern durchbaute Zone, der Linea epiphysialis erhalten[3,5,6].

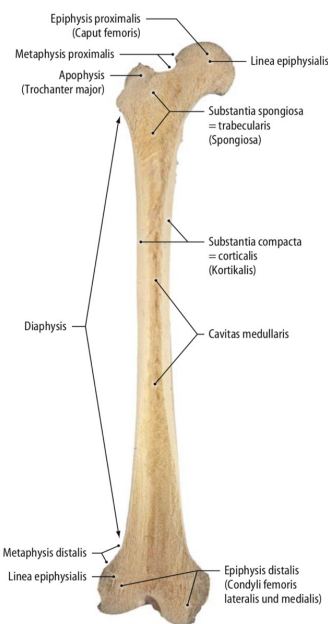


Abbildung 1: Längsschnitt durch einen Röhrenknochen (Femur) [7]

1.2.2 Histologie von Knochengewebe

Mikroskopisch- histologisch betrachtet werden zelluläre (Osteoblasten, Osteozyten, Osteoklasten) von mineralisierten extrazellulären Bestandteilen (Knochenmatrix) differenziert. Strukturell kann zwischen dem Geflechtknochen und dem Lamellenknochen unterschieden werden[8,9].

Der Geflechtknochen tritt im Zuge der Knochenbildung in der Embryonalzeit und im Rahmen der Frakturheilung auf. Die Kollagenfibrillen sind zu Bündeln zusammengefasst, miteinander verflochten und weisen keine spezifische Verlaufsrichtung auf. Im Lauf der Entwicklung wird der weniger mineralisierte Geflechtknochen zum biomechanisch beanspruchbareren Lamellenknochen umgebaut[9].

Im Lamellenknochen sind die kollagenen Fibrillen in regelmäßiger, gleichsinniger Anordnung zu Lamellen geschichtet. Innerhalb einer Knochenlamelle verlaufen die

Kollagenfibrillen in torquierten Schraubentouren, wobei sich die Drehrichtung von Lamelle zu Lamelle ändert. Sowohl Spongiosa wie auch Kompakta bzw. Kortikalis bestehen aus Lamellenknochen. Während in der Spongiosa die Lamellen flächig, in parallelen halbmondförmigen Paketen geschichtet sind, ordnen sie sich in der Kompakta zu konzentrischen Systemen (Osteone) rund um einen nutritiven Kanal (Havers-Kanal). Verbindungen zwischen den einzelnen Havers-Kanälen bilden ein Kanalsystem und werden als Volkmannkanäle bezeichnet. Als Schaltlamellen definiert man Reste von Osteonen, welche im Rahmen des ständigen Remodelings nicht vollständig abgebaut wurden. Die äußerste und innerste Schicht der Kompakta wird von parallel verlaufenden, den Knochen umfassenden Generallamellen gebildet[3,8–10].

1.2.2.1 Zelluläre Bestandteile

Aus zytologischer Sicht werden Osteoblasten, Osteozyten, Osteoklasten und deren pluripotenten Vorläuferzellen unterschieden[8–10].

- **Osteoblasten:**
Osteoblasten werden auch als „Knochenbildner“ bezeichnet. Sie entstehen aus mesenchymalen Vorläuferzellen unter hormoneller Steuerung sowie unter dem Wachstumsfaktor bone morphogenetic protein 2 (BMP-2). Sie sind für die Synthese und Sekretion von nicht verkalkter Extrazellulärmatrix, dem sogenannten Osteoid, verantwortlich.
- **Osteozyten:**
entstehen aus Osteoblasten, welche von ihrer nachkommenden Generation eingemauert wurden. Sie befinden sich in Lakunen, Hohlräumen zwischen den einzelnen Lamellen und sind über Knochenkanälchen (Canaliculi) mittels Ausläufern (Dendriten) miteinander in Verbindung. Ihre Funktion ist nicht vollständig geklärt, jedoch vermutet man eine bedeutende Rolle in der Vermittlung zwischen den Zellen über den Zustand des Knochens.
- **Osteoklasten:**
sind vielkernige Zellen, die für den enzymatischen Abbau der Knochenmatrix verantwortlich sind. Entwicklungsgeschichtlich stammen sie von myeloischen Stammzellen ab und zählen zum mononukleären Phagozytosesystem. Der resorptive Wirkmechanismus liegt primär in der Bildung eines sauren Milieus zur Auflösung der anorganischen Matrix, sekundär werden durch lysosomale Enzyme

die organischen Bestandteile abgebaut um diese letztendlich via Endozytose aufzunehmen.

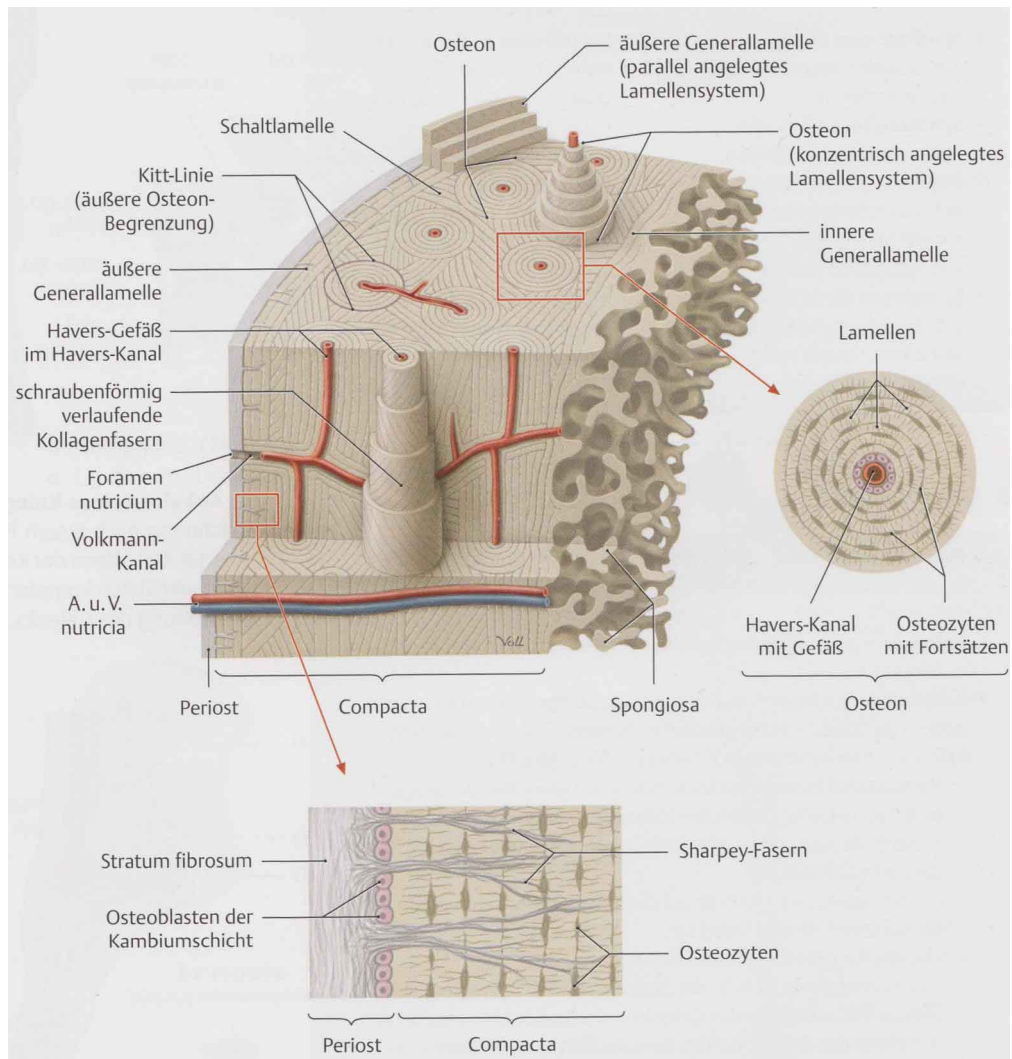


Abbildung 2: Anatomisch makroskopisch- sowie mikroskopischer Aufbau eines Knochens [11].

1.2.3 Knochenbildung

Bei der Knochenbildung spricht man von zwei Grundbegriffen, der Osteogenese, welche die Entstehung eines Knochens beschreibt und der Ossifikation, worunter man die allgemeine Bildung von Knochengewebe versteht. Knochen kann auf zwei unterschiedliche Arten entstehen: Entwickelt er sich direkt aus dem embryonalen Mesenchym, dann spricht man von der desmalen Osteogenese. Bildet sich der Knochen indirekt, über ein knorpeliges Primordialmodell, wird sie als chondrale Osteogenese bezeichnet. In beiden Fällen kommt es primär zur Bildung von Geflechtknochen, welcher sekundär zu Lamellenknochen ossifiziert wird[5,8,9].

1.2.3.1 Desmale Osteogenese

Bei der direkten desmalen, auch intramembranösen oder endesmalen Knochenbildung, entsteht aus dem Mesenchym an der zukünftigen Knochenbildungsstelle (Ossifikationspunkt) ein engmaschiger Kapillarplexus. Aus Osteoprogenitorzellen differenzieren in diesem die Osteoblasten [12]. Diese liegen weit voneinander entfernt, über Dendriten miteinander verbunden und sezernieren Osteoid um letztendlich darin eingeschlossen zu Osteozyten zu werden. Es entsteht ein kleiner, primärer Knochenteil an dessen Oberfläche neue Osteoblasten im Sinne des appositionellen Wachstums weitere Knochenbälkchen anlagern. An der Innenfläche entstehen bereits Osteoklasten, wodurch im zeitlichen Verlauf durch die ersten Umbauvorgänge primäre Spongiosa fusioniert und weiter zur Kompakta entwickelt wird. Über desmale Ossifikation werden zum Beispiel die platten Knochen des Schädeldachs und des Gesichtsschädels gebildet[8,9].

1.2.3.2 Chondrale Osteogenese

Der Großteil der menschlichen Knochen wird über die chondrale Ossifikation gebildet. Hierfür differenzieren Mesenchymzellen am Ort der Entstehung zu Chondroblasten, welche ein Modell aus hyalinem Knorpel bilden. Im Anschluss wird der Knorpel allmählich ab- und zum Knochen umgebaut[8]. Je nach Ort der Knochenbildung wird, die an den Außenflächen von knorpeligen Organen ablaufende perichondrale Osteogenese, von der an den Innenflächen ablaufenden enchondralen Osteogenese, unterschieden[3].

- Perichondrale Osteogenese:

Die perichondrale Osteogenese läuft in den Grundzügen gleich ab wie die desmale Ossifikation. Aus Mesenchymverdichtungen der Extremitätenknospen differenzieren Chondroblasten welche ein hyalines Primordialmodell des Knochens bilden. In der Peripherie entsteht das Perichondrium. Von diesem ausgehend werden Osteoblasten differenziert welche im Bereich der künftigen Diaphyse eine perichondrale Knochenmanschette bilden und für appositionelles Dickenwachstum sorgen. Im Zuge der Osteogenese wird die Manschette nach proximal und distal erweitert und aus dem Perichondrium geht das Periost hervor[8,9,12].

- Enchondrale Osteogenese:

Unter dem Schutz der perichondralen Knochenmanschette kommt es im Inneren zur Hypertrophie von Chondrozyten. Die Knorpelhöhlen werden vergrößert und die

intraterritoriale Knorpelmatrix wird sukzessive mineralisiert. Das oberflächliche Knochengewebe der Manschette wird an vereinzelt Stellen von Osteoklasten abgebaut. Die hypertrophen Chondrozyten produzieren VEGF (vascular endothelial growth factor) und locken durch die entstandenen Löcher vom Periost einsprossende Blutgefäße an. Mit den Gefäßen wandern mesenchymale Osteoprogenitorzellen ein, welche zu Osteoblasten differenzieren. Zeitgleich beginnen Chondroblasten (zu Osteoklasten synonyme Zelle) die mineralisierte Knorpelmatrix partiell abzubauen, wodurch die primäre Markhöhle entsteht. Die hypertrophen Chondrozyten gehen in die Apoptose (programmierter Zelltod). Es bleibt ein Netz aus mineralisierter Knorpelmatrix zurück, welches von den Osteoblasten zur Anlagerung von Knochenmatrix genutzt wird. Daraus entwickelt sich die primäre Spongiosa. In diesem Stadium beginnt das vermehrte Längenwachstum über die Ossifikationsfront quer zur Längsachse nach proximal und distal in Richtung der Epiphysen[8,9,12].

1.2.3.3 Epiphysenfuge

Die Wachstumsplatte, auch Wachstumsfuge oder Epiphysenfuge genannt, bildet die Grundlage des Längenwachstums der Knochen. In einem repetitiven Prozess proliferieren auf der einen Seite laufend Chondrozyten in Richtung Epiphyse, welche von der Diaphyse ausgehend durch die Ossifikationsfront ständig ab- und zu Knochengewebe umgebaut werden. Knorpelabbau und Knochenanbau finden im gleichen Ausmaß statt, wodurch es in Summe zu einer Verlagerung der Wachstumsplatte in Richtung Epiphyse und folglich zur Verlängerung des Knochens kommt.

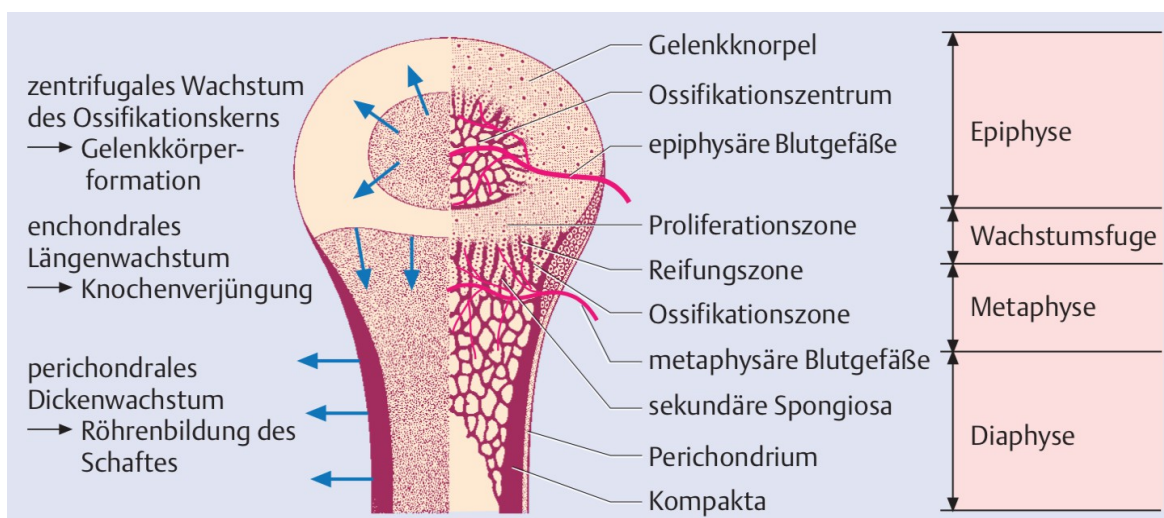


Abbildung 3: Anatomie und Physiologie der Wachstumszone [13]

Histologisch können an der Epiphysenfuge 4 Zonen von der Epiphyse in Richtung Diaphyse differenziert werden[8,9,12]:

- **Reservezone:**
Die Reservezone beinhaltet undifferenzierte Chondrozytenvorläufer (ruhenden Knorpel). Sie ist im frühen Entwicklungsstadium sehr ausgeprägt, die Mitoserate der Zellen ist niedrig und sie bilden die Grundlage der nächsten Zone.
- **Proliferationszone:**
Die Mitoserate der nun aktiven Chondrozyten steigt in der Proliferationszone an. Die Knochenmanschette verhindert ein horizontales Wachstum, wodurch es zu einer säulenartigen Anordnung entlang der Längsachse des Knochens kommt und folglich zum Längenwachstum.
- **Hypertrophe Zone:**
In der hypertrophen Zone kommt es zur deutlichen Volumenzunahme der Chondrozyten durch Hypertrophie. Im histologischen Präparat stellt sich ein grobblasiges Knorpelmodell dar. Es beginnt die Mineralisation der Knorpelmatrix zwischen den Zellsäulen.
- **Eröffnungszone:**
In der Eröffnungszone kommt es zum Abbau der unmineralisierten Knorpelmatrix sowie zur Apoptose der Chondrozyten. Es eröffnen sich die Knorpellakunen, es kommt zum Einsprossen von Kappillarschlingen und Mesenchymzellen, wodurch der fließende Übergang zur Ossifikationszone gewährleistet wird. Nach Ab- und Umbauvorgängen über Makrophagen und Chondroklasten folgt die Knochenbildung und somit das kontinuierliche Längenwachstum nach den Prinzipien der enchondralen Osteogenese. Stellen die Chondrozyten ihr Wachstum ein und bilden somit keine zum Umbau verfügbare Matrix mehr, ist das Längenwachstum abgeschlossen und die Epiphysenfuge wird knöchern durchbaut.

1.2.3.4 Störungen des Wachstums und der Epiphysenfuge

Wachstumsstörungen können in systemische und lokale Ursachen eingeteilt werden. Zu den generalisiert systemischen gehören genetische Faktoren, endokrine Erkrankungen und metabolische Störungen. Die lokalen Ursachen umfassen Organdefekte, mechanische Einflüsse sowie Läsionen der Wachstumszone.

Bezugnehmend auf die Störungen der Wachstumsfuge werden diese weiter in stimulative und hemmende Wachstumsstörungen untergliedert. Läsionen der Wachstumszone können durch unterschiedliche Einflüsse verursacht werden[13]:

- Traumata (Bruch oder zur Stauchung der Wachstumsplatte):
Scher- und Biegetraumata können zu einer Ablösung führen.
- Infektionen:
bei entsprechender Ausbreitung über die bevorzugt metaphysäre Ansiedelung können sich Destruktionen der Epiphysenfuge ereignen.
- Vaskularisationsstörungen:
Eine Minderperfusion führt zur Nekrose des epiphysären Knochens.
- Bestrahlung:
im Rahmen von Tumorthérapien oder diagnostischen Verfahren können sowohl zu einem Wachstumsstillstand als auch zu einer Wachstumsstimulation führen.
- Operationen:
Eingriffe an der Wachstumsfuge können zu einer Schädigung, einer gezielten Beeinflussung oder auch zum elektiven Verschluss dieser führen.

1.3 Frakturen

Eine Fraktur entsteht durch die mechanische Belastung über die Elastizitätsgrenze eines Knochens hinaus, unter direkter oder indirekter Gewalteinwirkung, mit einer konsekutiven strukturellen Kontinuitätsunterbrechung. Es kann dabei zwischen einer traumatischen Fraktur mit direkter Gewalteinwirkung, einer pathologischen Fraktur bei vorgeschädigtem Knochen, einer Spontanfraktur ohne akutem Trauma, einem Ermüdungsbruch bei repetitiver Überbelastung und einem unvollständigen Bruch, bevorzugt im Wachstum, unterschieden werden. Die indirekten Frakturen entstehen durch eine Hebelbildung, worüber die Kraft auf den Frakturbereich übertragen wird, während bei den direkten Frakturen die Kraft unmittelbar auf die Frakturzone auftrifft. Abhängig von der Art der Belastung können durch Biegung, Stauchung, Drehung, Abscherung und Ausriss unterschiedlichste Formen von Frakturen entstehen. Weitere Unterteilungen sind dislozierte (verschobene) oder undislozierte (unverschobene) Brüche, sowie Frakturen mit Weichgewebsperforation (offene Fraktur) oder ohne Weichgewebsperforation (geschlossene Fraktur) [14].

Diagnostisch werden sichere Frakturzeichen wie Achsenfehlstellungen, perforierende Knochenteile, Stufenbildung, Lückenbildung, abnorme Mobilität und Krepitation von unsicheren Frakturzeichen wie den unspezifischen Entzündungszeichen wie Schmerz, Schwellung, Rötung, Überwärmung und eingeschränkte Funktion unterschieden. Knochenbrüche gehen mit einer Schädigung des umliegenden Weichgewebes einher[15,16].

1.3.1 Klassifikation

Klassifikationen dienen der einheitlichen Erfassung von epidemiologischen sowie klinischen Daten. Diese schaffen die Grundlage zur evidenzbasierten Evaluierung von therapeutischen sowie diagnostischen Maßnahmen. Für die Einteilung von Frakturen haben sich im Zuge der immer spezifischeren Diagnostikmöglichkeiten verschiedenste Klassifizierungen entwickelt[17]. Allen gemeinsam ist die Bildung von Gruppierungen nach unterschiedlichen Kriterien wie der Anzahl der Frakturfragmente, nach der Lokalisation, offene gegen geschlossene Frakturen, Schweregrade und morphologische Kriterien.

Langfristig hat sich international die Klassifikation der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO) etabliert[16]. Die AO-Klassifikation nach Müller et al. ist eine systematische Klassifikation der langen Röhrenknochen, welche auf einem 4-stelligen alphanumerischen Code basiert. Sie unterteilt grundsätzlich die Lokalisation, die Frakturform und den Schweregrad eines Bruches. Die erste Stelle beschreibt die betroffene Körperregion („1-9“, 1 = Oberarm, 2 = Unterarm, 3 = Oberschenkel, etc.), die zweite die nähere Position („1-5“, 1 = proximal, 2 = diaphysär, 3 = distal, etc.) und die dritte die Morphologie („A-C“, A = einfache/extraartikuläre Fraktur, B = Keilfraktur/partielle Gelenkfraktur, C = komplexe Fraktur/vollständige Fraktur). Die vierte Codierung gibt den Schweregrad („1-3“, 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = schwer) an.

Bei Frakturen im Wachstum bietet die AO eine eigene Klassifikation der Paediatric Expert Group (PAEG). In dieser wird zusätzlich zur Unterscheidung der Region zwischen metaphysären, diaphysären und epiphysären Frakturen sowie einer eigenen Kindercodierung für die Morphologie („1-9“) differenziert[17–19].

1.3.1.1 Klassifikation von fugennahen Frakturen im Wachstum

Im Wachstum, bei offener Epiphysenfuge, stellen aufgrund der Elastizität des Knochens, des ausgeprägten Periosts und der Wachstumsfuge als Sollbruchstelle, Frakturen mit

Gelenksbeteiligung die Minderheit dar. Häufiger kommt es zur Epiphysiolyse und Metaphysenfraktur. Diese Zusammenstellung Bedarf einer eigenen Klassifikation für fugennahe- oder fugenbeteiligte Frakturen im Kindesalter. Als Standard hat sich die Klassifikation nach Salter-Harris etabliert[17,20,21]:

- Salter-Harris Typ I: beschreibt die Epiphysiolyse, das Ablösen der Epiphysenfuge wobei sich die Frakturlinie durch die Mineralisationszone zieht.
- Salter-Harris Typ II: beschreibt ebenfalls eine Epiphysiolyse jedoch mit zusätzlich vorhandenem methaphysärem Bieungskeil.
- Salter-Harris Typ III: beschreibt eine intraartikuläre Fraktur mit einem epiphysärem Fragment, meist in Längsachse des Knochens durch die Epiphysenfuge verlaufend und fortsetzend als Epiphysiolyse.
- Salter-Harris IV: beschreibt eine intraartikuläre Fraktur mit einem epiphysärem und methaphysärem Fragment.
- Salter-Harris V: beschreibt eine durch Druck oder Quetschung entstandene nicht dislozierte Stauchungsverletzung der Epiphysenfuge.

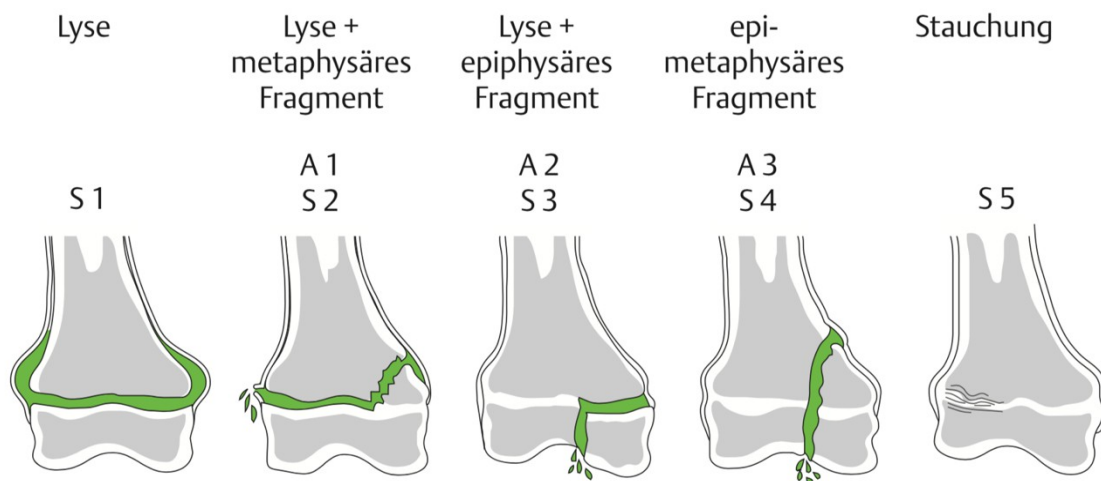


Abbildung 4: Klassifikation der Epiphysenfugenverletzungen nach Salter-Harris (S1 - S5) und Aitken (A1 - A5) [20]

1.3.2 Frakturheilung

Unter der Frakturheilung wird die vollkommene Wiederherstellung der ursprünglichen Integrität verstanden. Makroskopisch- funktionell steht die direkte oder indirekte Rekonstruktion der Kontinuität sowie der biomechanischen Eigenschaften des Knochens im Vordergrund, während dies auf mikroskopischer Ebene betrachtet jahrelanges

strukturelles Remodeling bedeutet. Knochengewebe hat das Potential bei Verletzungen mit einer darauffolgenden physiologischer Frakturheilung nicht nur zur Narbenbildung (reparatio), sondern zur genuinen restitutio ad integrum zu führen.

Dabei werden zwei Arten der Knochenheilung unterschieden: einerseits die primäre, direkte oder auch kortikale Knochenheilung sowie andererseits die sekundäre, indirekte oder auch spontane Frakturheilung[16,22].

1.3.2.1 Primäre Frakturheilung

Die primäre Frakturheilung tritt nur bei optimaler Adaptierung und Reposition der Knochenenden sowie einer exakten mechanischen Stabilisierung ein. Sind die Voraussetzungen gegeben, kommt es nach ablaufen einer Entzündungsreaktion über die sogenannte Spalthheilung zum Einsprossen von medullären Gefäßen in das devitale Knochengewebe. Dadurch wird der Frakturspalt überbrückt und mit endostal gebildetem Geflechtknochen aufgefüllt. Von einer Kontaktheilung spricht man, wenn durch entsprechende Kompression der Frakturspalt direkt mit Havers-Systemen verschlossen werden kann. In beiden Fällen ist die vollständige mechanische Belastbarkeit erst nach über einem Jahr gegeben, weil die Heilung dem natürlichen Umbau des Knochens unterliegt[4,16].

1.3.2.2 Sekundäre Frakturheilung

Bei der sekundären Frakturheilung steht die exakte Adaptation im Hintergrund, da es über eine Kallusbildung zur indirekten Überbrückung des Frakturspalt kommt. Dieser Prozess läuft in mehreren Phasen ab[23,24]:

- Entzündungs- oder Initialphase:
Durch den Knochenbruch kommt es zu multiplen Gefäßverletzungen der umgebenden Vaskularisation unter Bildung eines Frakturhämatoms. Dieses wird im Rahmen einer Entzündungsreaktion, unter Freisetzung weiterer Entzündungsmediatoren welche Makrophagen und Osteoklasten anlocken, abgeräumt.
- Granulations- oder weiche Kallusphase:
Durch den Abbau von nekrotischem Knochengewebe verbleibt ein Netz aus Fibrin und Kollagen. Über vermehrte Angiogenese und Bildung von neuem Kollagen entwickelt sich ein Granulationsgewebe, der weiche Kallus. Dieser verbindet die beiden Frakturenden fibrös-knorpelig. Durch Einwandern von Chondroblasten wird mehr und mehr Knorpelmatrix gebildet.

- **Kallusmineralisation- oder harte Kallusphase:**
Nach den Prinzipien der enchondralen Ossifikation wird an die Knorpelmatrix von Osteoblasten Osteoid angelagert, welches in weiterer Folge mineralisiert wird. Nach etwa 6 Wochen kommt es somit zur Ausbildung eines Fixationskallus aus schlecht strukturiertem Faserknochen.
- **Remodeling:**
Über Jahre hinweg wird der biomechanisch schlecht beanspruchbare Faserknochen zu Lamellenknochen umgebaut. Über das Remodeling wird durch die stetige Belastungszunahme nach und nach die ursprüngliche Form, die Markhöhle und die mechanische Funktion des Knochens wiederhergestellt.

1.3.3 Besonderheiten von Frakturen im Wachstum

Der kindliche Knochen bietet durch seine hohe Elastizität, sein starkes Periost und die Wachstumsfuge andere Frakturformen als jener des Erwachsenen. Die Frakturgeometrie ist weitestgehend unabhängig vom Unfallmechanismus, während das Verletzungsmuster mit dem Alter, der Lokalisation, dem Schweregrad und dem Reifestadium der Wachstumsplatte korreliert[20].

Verglichen mit Frakturen des ausgewachsenen Skeletts kommt es zu einer akzelerierten Bruchheilung durch das aktive Periost und die umgebende osteoprogenetische Stoffwechsellage. Abhängig vom Alter kann eine höhere Spontankorrekturrate beobachtet werden. Im Dickenwachstum erfolgt der Ausgleich durch das Periost, im Längenwachstum durch die Epiphysenfuge und bei Verkürzungen durch eine hyperämisch getriggerte Stimulation der Fuge. Zu einer schlechteren Kompensation kommt es bei rotatorischen Fehlstellungen.

Gerade die Epiphysenfuge stellt aufgrund ihrer strukturellen Vulnerabilität eine häufige Lokalisation für Verletzungen dar, jedoch bietet sie für axialen Belastungen einen mechanischen Reservebereich, während sie gegenüber Scher- und Biegekräften sensitiv reagiert. Brüche mit Gelenks- und Wachstumsfugenbeteiligung erfordern eine exakte Reposition um Wachstumsstörungen und Achsenfehlstellungen zu verhindern.

Bindegewebige Einheilungen im Sinne einer Pseudarthrose werden bei Kindern selten beobachtet[14,25,26].

1.4 Therapieprinzipien von Frakturen im Wachstum

Grundsätzlich unterscheidet man in der Therapie von Knochenbrüchen zwischen konservativem und operativem Vorgehen. Orientierend werden konservative Behandlungen bevorzugt bei Frakturen im Kindesalter, undislozierten Frakturen und bei Kontraindikationen für operative Eingriffe, vorgenommen. Dislozierte, mehrfragmentäre, instabile, gelenksbeteiligte und ausgedehnt weichgewebsteilte Frakturen bilden Indikationsstellungen zur operativen Versorgung.

Ziel der Frakturversorgung im Wachstum ist die achsengerechte Reposition, die Stabilisation und die Erhaltung der Funktion der Gelenke[14,26,27].

1.4.1 Spontankorrektur

Eine besondere Eigenschaft der kindlichen Frakturheilung bildet die Spontankorrektur. Sie beschreibt das Potential des wachsenden Knochens bis zum Abschluss der germinativen Wachstumsphase (im Mittel mit 12 Jahren) Achsenfehler, Rotationsfehler aber auch Verkürzungen spontan zu korrigieren. Die Potenz der Korrekturmechanismen korreliert mit dem Alter, dem Anteil der Fuge am Gesamtwachstum des Knochens und der funktionellen Belastung. Unter Abwägung dieser Einflussfaktoren kann der Mechanismus der Spontankorrektur gezielt in die Therapieplanung mit einbezogen werden[25].

1.4.2 Konservative Therapie

Der überwiegende Anteil kindlicher Frakturen kann mit einem konservativen Vorgehen suffizient behandelt werden. Indikationsstellungen bilden die stabilen dia- und metaphysären Frakturen, sowie Brüche der Epiphyse mit geringgradiger Dislokation (unter 2mm). Die Therapie erfolgt durch geschlossene Reposition mit anschließender Stabilisation sowie einer Ruhigstellung mittels Gippschiene, Spaltgips, individuellen Schienen oder Verbänden. Kommt es im Verlauf der Behandlung zum Verlust der Reposition, ist ein operatives Vorgehen zu evaluieren, da bei langem Zeitintervall zwischen Unfallhergang und Reposition, sowie wiederholt frustrierender Nachreposition, Wachstumsstörungen beschrieben werden[25,27].

1.4.3 Operative Therapie

Die operative Therapie ist nur nach strenger Indikationsstellung vorzunehmen.

Orientierend bilden diese vor allem instabile Frakturen vom Salter-Harris Typ III und IV, besonders im Zusammenhang mit einer Dislokation, sowie Gefäß-, Nerven- und anderen Weichgewebsschäden. Eine exakte Reposition der Wachstumsfuge und der angrenzenden Gelenksflächen mit einer stabilen internen Fixation sind anzustreben[25]. Die operative Versorgung im Wachstum umfasst folgendes Spektrum[22]:

- Spickdrahtosteosynthese
- Schraubenosteosynthese
- Zuggurtungsosteosynthese
- Elastisch- stabile intramedulläre Nagelung (ESIN)
- Fixateur externe
- Plattenosteosynthese

Fugennahe- oder fugenbeteiligte Frakturen im Wachstum sollten nach entsprechender Therapie entweder 2 Jahre nach dem Unfall oder zum Abschluss des Wachstums nachuntersucht werden, um auf etwaige Fehlstellungen reagieren zu können[25].

1.4.4 Osteosynthese

Unter dem Überbegriff der Osteosynthese wird die Stabilisierung einer Fraktur mit einem Implantat zusammengefasst. Diese können in unterschiedlichsten Bauweisen, Dimensionen und Funktionsprinzipien, wie zum Beispiel in Form von Drähten, Schrauben, Pins, Nägeln, Platten oder auch ganzen Endoprothesen zum Einsatz kommen. Ziel der Osteosynthese ist eine langfristige Reposition, Retention und Fixation zu generieren, ohne das sensible zellulär-biochemische Frakturumfeld negativ zu beeinflussen, um eine optimale Rehabilitation gewährleisten zu können[27,28].

Mechanisch können zwei Prinzipien unterschieden werden: Einerseits die rigide Osteosynthese, welche eine exakte anatomische Reposition mit einer stabilen Kompression des Frakturspaltes anstrebt, um eine primäre Frakturheilung zu induzieren. Andererseits die elastische Osteosynthese, welche Mikrobewegungen im verbleibenden Frakturspalt zulässt und über ein intaktes Periost und Weichgewebe zu einer sekundären Frakturheilung führt[29]. Letzterer ist insbesondere im Kindesalter der Vorzug zu geben.

1.5 Osteosynthesematerialien zur Frakturstabilisierung

Im Zuge der Entwicklung der Osteosynthesen sind die Anforderungen an Implantatmaterialien vielfältig geworden. Voraussetzung ist längst nicht mehr die reine Stabilität, sondern auch die biologische und chemische Verträglichkeit. Materialien müssen nach der Klassifizierung der European Society of Biomaterials nach Williams unter folgenden 3 Aspekten kritisch beurteilt werden[30,31]:

- Mechanischen Eigenschaften wie einem entsprechenden Elastizitätsmodul, der Zug- und Druckfestigkeit und dem Reibungskoeffizienten.
- Nach der Biokompatibilität im Sinne des Kalzifizierungspotentials, der Antigenität und Zelleadhäsion sowie der Gewebeinduktion.
- Nach chemische Eigenschaften wie der Korrosionsstabilität, der Toxizität, dem Löslichkeitsverhalten und der pH-Beeinflussung.

Den "Goldstandard" bei Implantaten bilden heutzutage nicht resorbierbare Materialien wie Stahl, Titan oder Kobalt-Chrom. Die metallischen Werkstoffe konnten sich aufgrund ihrer hohen mechanischen Beanspruchbarkeit, der vergleichsweise günstigen Herstellung, der hohen Verfügbarkeit und der einfachen Verarbeitung durchsetzen.

Nachteile metallischer Materialien werden im Sinne der Korrosion, mit konsekutiver Präzipitation von möglich toxischen Ionen beschrieben, welche zu Entzündungs- und allergischen Reaktionen mit einhergehender Gewebsschädigung führen können[32,33]. Eine weitere Limitierung stellen die sehr unterschiedlichen Elastizitätsmodule zwischen den rigiden Metallen und dem physiologischen Knochen dar, wodurch es aufgrund der mangelnden mechanischen Beanspruchung des Knochengewebes zum Knochenabbau um das Implantat, dem sogenannten „stress-shielding“ kommt[34]. Folglich kann es zu lokalem Knochenschwund, Implantatlockerungen, periprothetischen- sowie Refrakturen führen[35,36]. Zusammenfassend erschließt sich insbesondere im Kindesalter aus den Nachteilen und Limitationen die Indikationsstellung zur Entfernung des Implantates, nach entsprechender Abheilung der Fraktur, was einen sekundären Eingriff mitsamt der unumgänglichen Operations- sowie Narkoserisiken impliziert.

1.6 Bioresorbierbare Materialien zur Frakturstabilisierung

Betrachtet man die Nachteile der derzeitigen „state-of-the-art“ Materialien zeigt sich, dass diese zwar weitestgehend biokompatibel sind und die mechanischen Ansprüche erfüllen, jedoch nicht den Anforderungen aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse an ein optimales Implantat entsprechen. Der Begriff „biokompatibel“ wurde 1987 von Williams als „the ability of a material to perform with an appropriate host response in a specific situation“ definiert [37]. Interpretiert bedeutet dies, dass Biomaterialien nicht nur im Gewebe bestehen können, sondern in diesem eine spezifische Funktion ausführen sollen, eine dem Verwendungszweck dienliche Reaktion des Gewebes hervorrufen sollen und letztendlich ihre Eignung von Einsatzgebiet zu Einsatzgebiet adaptierbar sein soll[31].

Angewendet auf moderne resorbierbare Materialien zur Frakturstabilisierung können folgende Ansprüche definiert werden[2]:

- **Biokompatibilität:**
Weder der Werkstoff selbst, noch seine Abbauprodukte dürfen toxische oder teratogene Auswirkungen auf den Organismus haben. Ferner sollte das Material das Gewebe sowohl in seiner Funktion, als auch im Heilungsprozess unterstützen.
- **Mechanische Eigenschaften:**
Die Streckfestigkeit und das Elastizitätsmodul sollten dem physiologischen Knochen ähnlich sein, um eine primäre Frakturstabilisierung über mindestens 4 Wochen bei Kindern und 12-18 Wochen bei Erwachsenen zu gewährleisten.
- **Resorbierbarkeit:**
Das Material sollte über physiologische biochemische Reaktionen im Organismus degradieren und letztendlich vollständig abgebaut werden. Die Korrosionsgeschwindigkeit des Werkstoffes sollte zu einer homogenen Degradation führen, um initial mechanische Stabilität zu bieten, im Verlauf des Abbaus jedoch zunehmend mehr Belastung auf den regenerierenden Knochen zu übertragen.

1.6.1 Übersicht bioresorbierbarer Werkstoffe zur Frakturstabilisierung

Theoretisch kommen heutzutage neben degradierbaren Metallen auch Polymere, Komposite und Biokeramiken als bioresorbierbare Materialien in Betracht. In der Praxis zeigt sich jedoch, dass Polymere, Komposite und Biokeramiken bis dato entweder durch

ihre Gewebeinteraktion, ihr Resorptionsverhalten oder durch mangelnde mechanische Eigenschaften limitiert sind und somit keine gangbare Alternative zur Frakturstabilisierung darstellen[2].

Metalle wie Eisen (Fe), Zink (Zn) oder Magnesium (Mg) zeigen ein vielversprechenderes mechanisches Spektrum aus Zugfestigkeit, Stabilität und lasttragenden Einflussfaktoren. Eisen bietet einen niedrigen Schmelzpunkt und gewährleistet somit einfache Verarbeitungsprozesse, braucht jedoch zur Korrosion, respektive dem Abbau Sauerstoff. Nachdem dieser lokal im Gewebe nicht ausreichend vorhanden ist um eine homogene, suffiziente Degradation im gewünschten Zeitrahmen zu induzieren, scheint Eisen als Basiswerkstoff derzeit, aufgrund der langen Abbaueiten, keine resorbierbare Option zur Frakturstabilisierung zu sein[38,39].

Zink verformt sich bei mechanischer Belastung durch seine hohe Plastizität und mangelnde Härte, außerdem gilt es als Korrosionsverhinderer was zu einem reduzierten Abbauverhalten führt. Diese Eigenschaften machen es per se ebenfalls zu keiner resorbierbaren Alternative, jedoch aussichtsreich als Legierungskomponente für andere Metalle[40].

Magnesium überzeugt durch ein ähnliches Elastizitätsmodul (41-45 GPa) wie physiologischer Knochen (40-57 GPa) sowie ähnliche Dichte (1,74 g/cm³ Mg, 1,9 g/cm³ Knochen). Der Körper enthält mittelwertig 0,3g/kg Körpergewicht Magnesium, wovon etwa die Hälfte im Knochengewebe gebunden vorliegt. Es bildet mitunter das zweithäufigste Element auf intrazellulärer Ebene, das viert-häufigste gebundene Kation und sein Serumspiegel wird über einen intestinalen Aufnahme- und renalen Exkretionsmechanismus konstant gehalten. Der Tagesbedarf liegt bei Männern bei 480mg und für Frauen bei 360mg. Entgleisungen des Magnesiumstoffwechsels werden bei regelrechter Funktion der resorbierenden und ausscheidenden Organe selten beschrieben, allenfalls als Nebeneffekt von systemischen Erkrankungen. Als essentieller Stoff ist es an unzähligen Enzymreaktionen, an der strukturellen Stabilität der DNA, am Potential von Zellmembranen und an der Erregbarkeit von Muskel- und Nervenzellen beteiligt[41–43]. Zudem wird eine positive Beeinflussung des Knochenstoffwechsels mit einer Stimulation der Osteoblastenproliferations- und Adhäsionsrate beschrieben, was nicht nur einem osteokonduktiven- sondern auch einem induktivem Effekt entspricht [44–48].

Zusammenfassend bildet Magnesium durch seinen physiologisch-biologischen Charakter, seine vielversprechenden mechanischen Eigenschaften sowie sein elektrochemisches Potential einen aussichtsreichen resorbierbaren Werkstoff, welcher dadurch in den Fokus der aktuellen Materialforschung gerückt ist.

1.6.2 Magnesiumbasierte Implantate zur Frakturstabilisierung

Payr experimentierte Ende des 18ten Jahrhunderts bereits an Platten, Rohren und Stangen aus Magnesium. Er erforschte die Eigenschaften im physiologischen Gewebe und lieferte die Idee zur Verwendung in der Frakturheilung [49].

Lambotte gilt als Erster in den Anfängen des 20ten Jahrhunderts in der Verwendung von magnesiumbasierten Implantaten zur Frakturstabilisierung. Er beschrieb die Anwendung einer Platte aus purem Magnesium kombiniert mit Stahlnägeln zur Versorgung eines Unterschenkelbruches. Der Versuch scheiterte, durch die Degeneration unter massiver Gasbildung unter der Haut, mit der Entfernung des Implantats am 8ten postoperativen Tag. Er führte den Misserfolg auf eine elektrochemische Reaktion zwischen Magnesium und Stahl zurück. Folglich stellte er gemeinsam mit Verbrugge den wegweisenden Denkansatz, die geringe Korrosionsresistenz durch die Beimengung verschiedener Elemente lösen zu können [41,50,51].

In den darauffolgenden Dekaden wurden diverse Magnesiumlegierungen, vorwiegend mit Cadmium, Aluminium oder auch Mangan erforscht und klinisch getestet. Im Zuge dieser Arbeiten wurde bewiesen, dass die Implantation von Magnesiumlegierungen zu keinem Anstieg der Konzentrationen von Magnesium, noch zu systemisch erhöhten Entzündungswerten im Serum führt. Auch im lokalen periimplantärem Gewebe konnten keine inflammatorischen Reaktionen, sondern gegenteilig, stimulatorische Effekte auf die Knochenheilung beobachtet werden[51–53].

Diese frühen Ansätze konnten demnach die positiven Aspekte von Magnesium genauer definieren, jedoch die negativen Effekte der unkontrollierbaren Korrosionstendenz sowie der Gasbildung nicht lösen, wodurch Magnesium zunehmend aus dem Forschungsfokus zur klinischen Anwendung und Frakturstabilisierung verschwand.

1972 brachten Borodkin und Stroganov neue Erkenntnisse, indem sie Magnesiumlegierungen mit seltenen Erden (0.4–4% seltene Erden, 0.05–1.2% Cadmium, 0.05–1.0% Calcium oder Aluminium und variable Mengen <0.8% Mangan, Silber, Zirkonium oder Silicide) *in vivo* untersuchten. Sie zeigten eine homogenere Degradation über 5-11 Monate, lieferten jedoch keine Informationen über Anreicherungen im Gewebe oder andere Komplikationen [54].

Witte et. al untersuchte 2005 die *in vivo* Degradation an Oberschenkeln von Schweinen von 4 unterschiedlichen Legierungen gegen eine Polymerkontrollgruppe (Polyactide - PLA). Zwei Legierungen enthielten Aluminium (3% in der Legierung „AZ31“ und 9% in „AZ91“) und Zink (jeweils 1%), während die anderen beiden Gruppen seltene Erden enthielten (4% Yttrium und insgesamt 3% Neodymium, Cerium und Dysprosium in „WE43“ sowie 4% Lithium, 4% Aluminium und insgesamt 2% Cerium, Lanthanum, Neodymium und Praseodymium in „LAE442“). Sie konnten in der Mikrotomographie mit Synchrotronstrahlung im Verlauf von 18 Wochen signifikanten Knochenzuwachs der Magnesiumgruppen gegen die PLA Kontrollgruppe zeigen. Gasbildung zeigte sich bereits nach einer Woche, welche durch gezielte Punktion abgelassen wurde und nach 3 Wochen nicht mehr nachweisbar war. Die langsamste Korrosionsrate konnte mit LAE442 gezeigt werden. In der Korrosionsschicht wurden die seltenen Erden mittels energiedispersiver Röntgenspektroskopie nachgewiesen, während im umgebenden Gewebe keine Anreicherung festgestellt werden konnte [55].

Windhager et al. zeigte 2013 in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Pilotstudie erste Ergebnisse von MgYreZr (WE43 gleichzusetzen) basierten Schrauben zur Chevronosteotomie in der Halluxchirurgie. Er demonstrierte in einem 6-monatigem follow-up keinen klinischen oder radiologischen Unterschied zwischen der Magnesium- (n = 13) und der Titankontrollgruppe (n = 13) im AOFAS (American Orthopaedic Foot and Ankle Society) Score, in der VAS (visual analog scale for pain) oder in der ROM (range of motion). Es wurden keine Fremdkörperreaktion, inflammatorische Reaktionen oder Änderungen im Magnesiumserumspiegel festgestellt [56].

Zhao et al. zeigte 2013 ebenfalls in einer klinischen Studie mit hochreinen magnesiumbasierten Schrauben (n = 23) zur Fixierung von vaskularisierten Knochentransplantaten, bei bestehender Osteonekrose des Femurkopfes, signifikant

zufriedenstellender Ergebnisse im follow-up von 12 Monaten im HHP (Harris hip score) und der radiologischen Nachuntersuchung als in der Kontrollgruppe (n = 25) ohne Fixierung [57].

Der Großteil der vorhandenen Literatur beschäftigte sich ausschließlich mit einem Patientengut mit abgeschlossenem Wachstum und physiologischem Knochenstoffwechsel. Die Forschungsgruppe um Prof. Weinberg beschäftigt sich hingegen intensiv mit der Anwendung von Mg und dessen Legierungen im Wachstum. Sie weisen darauf hin, dass Präzipitationen von zulegierten seltenen Erden noch über Jahre nachweisbar sind, deren Auswirkungen auf im Wachstum befindliche Personen mit entsprechender Lebenserwartung noch unerforscht sind [2]. Ziel war es demnach, eine Legierung ohne seltene Erden zur optimalen Anwendung in der Kinder- und Jugendtraumatologie zu entwickeln. In präklinischen Interventionsstudien am wachsenden Schaf unter Einbeziehung der Epiphysenfuge mit Legierungen aus hochreinem Mg, Ca und unterschiedlichen Anteilen von Zink konnten sie vielsprechende Ergebnisse mit idealen biochemischen Eigenschaften, kontrollierter Degradation, guter Biokompatibilität, Osteoinduktivität und unterstützender Funktion beim Remodeling der Fraktur nachweisen [2].

In den aktuellsten Reviews von 2016 bis 2018 fassten Pogorielov et al., Zhao et al. und Grün et al. die progrediente Entwicklung der unterschiedlichsten Legierungen, Oberflächenbehandlungen, Herstellungsverfahren, lokalen sowie systemischen Reaktionen und Interaktionen und moderne *in vitro* sowie *in vivo* Testungsverfahren zusammen. Allen gemeinsam ist die Gegenüberstellung unterschiedlicher Legierungen: Mg-Aluminium, Mg-Zink, Mg mit seltenen Erden, Mg-Silizium und Mg-Zirkonium. Zufriedenstellende klinische Ergebnisse wurden bis dato vorwiegend in Kombination mit seltenen Erden beschrieben[56]. Oberflächenbehandlungen, thermische Behandlungen oder Beschichtungen von Mg oder dessen Legierungen konnten tendenziell verlängerte Abbauzeiten und verzögerte Gasbildung zeigen [2,40,58].

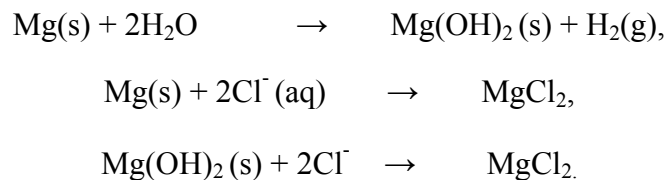
Festzuhalten ist, dass trotz der mittlerweile klinisch zugelassenen kommerziellen Vertreibung von Mg-basierten Implantaten zur Frakturstabilisierung beim Erwachsenen, eine Unschärfe in den Daten bezüglich der idealen Legierung, eine Limitation der Indikationsstellungen durch noch eingeschränkte mechanische Eigenschaften, sowie eine

Unsicherheit bezüglich der Langzeitauswirkungen etwaiger Präzipitationen bestehen bleibt.

1.6.3 Degradation von Magnesium

Reines ungeschütztes Mg korrodiert im flüssigen Milieu bei neutralem pH-Wert verhältnismäßig rasch. Saure Medien beschleunigen, basische verlangsamen die Korrosion. Unter physiologischen Bedingungen, welche mit 3%igen Natriumchlorid (NaCl)-Lösungen gleichgesetzt werden, korrodiert 99,9% reines Mg 10,5-210mm pro Jahr [59,60]. Der bodennahen Erdatmosphäre ausgesetzt bildet Magnesium einen grauen Oxidfilm aus Magnesiumhydroxid (Mg(OH)₂), wodurch es langsamer korrodiert [61]. Übertragen auf physiologische Umgebung, kommt es unter Anwesenheit von Chloridionen, trotz der geringen Wasserlöslichkeit von Magnesiumhydroxid, zur Reaktion und Bildung von Magnesiumchlorid und Wasserstoffgas. Pro Gramm Magnesium entsteht bei der vollständigen Degradation 1 Liter Wasserstoffgas [55].

Die Korrosion von Magnesium im physiologischen Milieu läuft in 3 Teilreaktionsschritten ab [61]:



Sanchez et al. fasste 2014 in einem systematischen Review über 100 Publikationen über die *in vivo* und *in vitro* Degradation von Mg und dessen Legierungen zusammen. Sie konnte zeigen, dass *in vivo* und *in vitro* Ergebnisse aufgrund von zu unterschiedlichen Einflussfaktoren, speziell den zeitlichen Ablauf der Korrosion betreffend, nur eingeschränkt vergleichbar sind. Als wichtigste Parameter für *in vitro* Untersuchungen konnte sie die Zusammensetzung, die Temperatur und den pH-Wert der verwendeten Lösung herausarbeiten. *In vivo* Einflussgrößen gestalten sich schwieriger in deren Analyse, so konnte kein Haupteinflussfaktor beschrieben werden, sehr wohl aber die Abhängigkeit von der Art des Lebewesens und dem damit verbundenen Wassergehalt, vom Chloridionengehalt und dem pH-Wert der Umgebung [62].

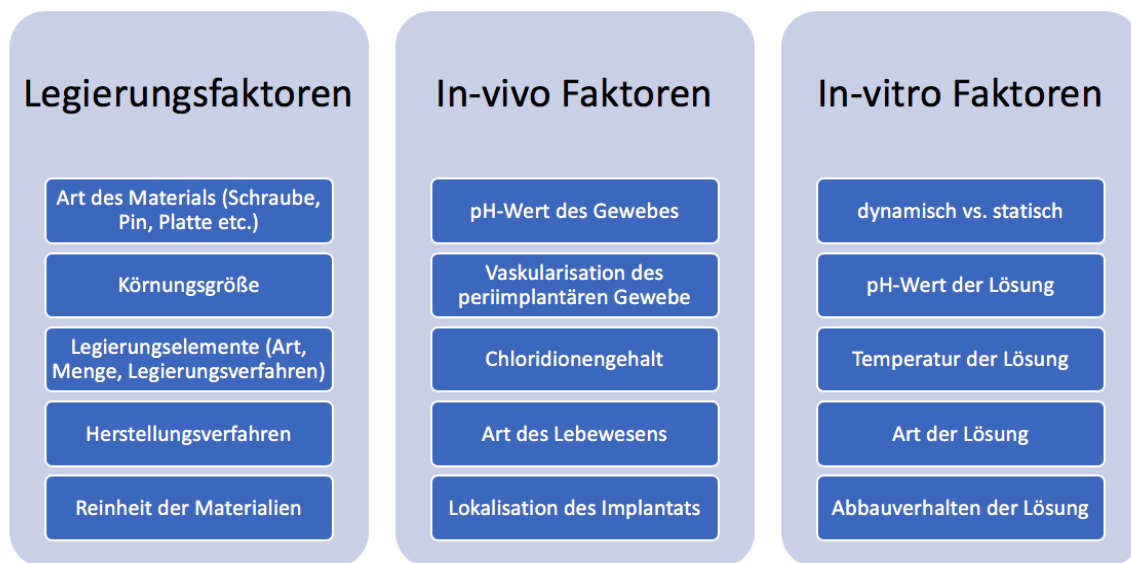


Tabelle 1: Einflussfaktoren auf die Degradation von Mg und Mg- Legierungen [62]

Im physiologischen Milieu, wie etwa im Blut, reagiert Mg mit Kalzium- und Phosphationen wodurch Kalziumphosphat an der Implantatoberfläche ausfällt. Dies führt, dank der lokal hohen Konzentrationen von Mg und Kalzium, zur körpereigenen Anlagerung von Kalziumphosphat durch Osteoblasten und entsprechender Knochenneubildung [63,64].

Die wichtigsten Beeinflussungsfaktoren auf die Korrosionsresistenz von Mg sind dessen Legierungszusammensetzung, die Beschichtung („Coating“) sowie die Oberflächen- und Wärmebehandlung [65].

Letztendlich wird Mg, dessen Legierungskomponenten und Abbauprodukte von Zellen des angeborenen Immunsystems, den Makrophagen phagozytiert. Auf diesem Wege gelangt das aufgenommene Mg in die Blutbahn und in weiterer Folge in die Speicherorgane, den Knochen und die Muskulatur [66].

1.7 Intention und Zielsetzung

Ziel dieser Studie war es neue Erkenntnisse für die klinische Anwendbarkeit von Mg-basierten Osteosyntheseschrauben zur Frakturstabilisierung im Wachstum zu gewinnen. Basierend darauf wurde das *in vivo* Verhalten von Mg-basierten resorbierbaren Osteosyntheseschrauben aus der Mg-Legierung ZX00 (Mg-0.45Zn-0.45Ca; in wt.%) im

wachsenden Schafmodell mit einer artifiziell herbeigefügten Fraktur der Tibia (durch eine Osteotomie) gegen eine Kontrollgruppe ohne Osteotomie untersucht. Zielgrößen sind dabei das Degradationsverhalten der Legierungen (Volumen und Oberfläche), die Gasbildung (Volumen), das Frakturspaltverhalten (Konsolidierung) und die Wachstumsbeeinflussung. Die Datenerfassung und Erhebung basiert auf Mikro- Computertomographie (μ CT) Scans.

2 Material und Methoden

2.1 Tiere

Für die Untersuchung wurden insgesamt elf Bergschafe im Alter von einem Monat herangezogen und in drei Gruppen (n=4) randomisiert. Die Gruppengröße orientierte sich an der Anzahl der genehmigten Versuchstiere und die Einteilung erfolgte anhand des Beobachtungszeitraumes von 3, 6 und 12 Wochen. Die Großtierstudie (GZ-Nummer: BMFW-66.010/0073-WF/V/3b/2015) wurde vom Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft und Forschung bewilligt und folgt den Bestimmungen der europäischen Konvention für Haltung und Pflege zum Schutz für Versuchstiere. Um das Leiden der Tiere zu minimieren, folgen alle Tierversuche dem 3R Prinzip (“replace, reduce and refine”).

2.2 Implantat

Für die Studie wurden Implantate aus einer Mg-, Zink- und Kalzium- Legierung mit der Bezeichnung „ZX00“ verwendet. Die Legierung setzt sich aus: Mg-0.45Zn-0.45Ca in wt.% zusammen.

Die Abmessungen der proximal gesetzten Implantate betragen 3,5 mm im Durchmesser, sowie 29 mm in der Länge. Das Ausgangsvolumen liegt bei 198,4 mm³ und die Oberfläche bei 359,8 mm². Die weiter distal im proximalen Schaftbereich gesetzten Implantate haben eine Abmessung von 3,5 mm Durchmesser sowie 26 mm Länge, ein Volumen von 173,6 mm³, sowie eine Oberfläche von 319,4 mm².

Die Herstellung des Bulk-Materials für alle in dieser Studie verwendeten Osteosyntheseschrauben erfolgte von der ETH Zürich. Für den Fabrikationsprozess wurde ultrareines Magnesium (99,99%), Kalzium (99,99%) und Zink (99,99%) verwendet, um unter Schutzgas bei 750°C in einem Graphittigel, eine hochreine Legierung zu synthetisieren. Um ein gezieltes Erstarren ohne Lunker gewährleisten zu können, wurde das geschmolzene Material in eine vom Boden mit Wasser gekühlte konische Graphitform gegossen. Die Überprüfung der Zusammensetzung der Legierung erfolgte mittels Glimmentladungsspektrometrie [67]. Die Legierung wurde anschließend bei 250°C für 30

Minuten gehärtet um eine gleichmäßige intermetallische Verbindung herzustellen. Es folgte eine weitere Erhitzung auf 300°C um die Legierung mit einer Geschwindigkeit von 0,15mm/s in Stangen mit 10mm Durchmesser zu pressen. Anschließend wurde die Extrusion in 6mm Stangen vom LKR Ranshofen vollzogen. Die Schraubenfertigung führte die Firma Wittner aus den extrudierten Stangen in Graz durch. Die Schrauben wurden in einem Ultraschallbad mit Ethanol gereinigt und mittels Gammastrahlung (29,2 kGy) sterilisiert (Fa. Mediscan), sowie anschließend steril verpackt (Fa. Biegler) [68].

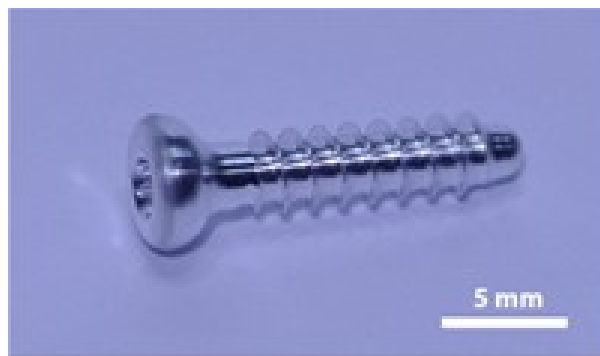


Abbildung 5: Beispielbild einer 16mm ZX00 Osteosyntheseschraube mit Maßstab.

2.3 Methoden

2.3.1 Prä- und postoperative Unterbringung, Pflege und Observanz der Tiere

Nach Anlieferung der Versuchstiere an das Institut für biomedizinische Forschung Graz, wurde den Tieren eine Akklimatationszeit von 7 Tagen gewährt. Während dieser Eingewöhnungsphase hatten sie freien Zugang zum Stall und der umgebenden Weide. Es erfolgte eine klinische Gesundheitsuntersuchung sowie eine Entwurmung.

Präoperativ erfolgte eine einmalige Tetanusprophylaxe. Die postoperative analgetische Therapie wurde bereits vor dem Ausleiten mit der ersten Gabe von 4mg/kg KG Carprofen alle 24h und Buprenorphin 0,01mg/kg KG 2-4x täglich subkutan für insgesamt 4 Tage begonnen. Zur Infektionsprophylaxe wurden die Tiere postoperativ mit Gentamicin 4mg/kg KG und Penicillin 30.000 IE/kg KG für 5 Tage abgeschirmt.

Um auf etwaige Komplikationen, Entzündungs- oder Infektionszeichen reagieren zu können, wurde eine tägliche Visite mit entsprechender Wundkontrolle durchgeführt.

2.3.2 Operation

Der operative Eingriff umfasste eine Osteotomie im Sinne einer artifiziiell herbeigeführten Fraktur der rechten Tibia, sowie eine beidseitige Schraubeneinbringung mittels 2 Einzelschrauben, einmal bikortikal im proximalen Schaftbereich, sowie einmal im Tibiakopf in naher Lagebeziehung zur Epiphysenfuge (siehe Abb. 6).

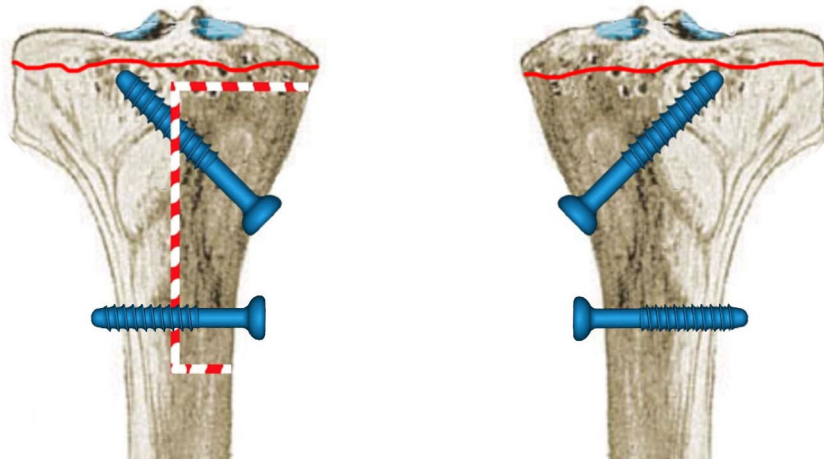


Abbildung 6: Skizze des operativen Eingriffes der rechten Tibia mit der Osteotomielinie (rot-weiß gestrichelt), der Lagebeziehung zur Epiphysenfuge (rot) und Osteosyntheseschrauben (blau) sowie der linken Tibia ohne Osteotomie mit Osteosyntheseschrauben.

Die Schafe wurden zu diesem Zweck 18 Stunden vor der Operation nüchtern gehalten. Vor der Operation wurden die Versuchstiere gewogen um eine gewichtsangepasste Narkose sowie Pharmakotherapie zu veranlassen.

Zunächst erfolgte die Prämedikation mittels Midazolam 0,2mg/kg, Methadon 0,1mg/kg und Ketamin 5mg/kg intramuskulär in die Schulter appliziert. Nach Abwarten bis zum Wirkungseintritt wurde eine Venenverweilkanüle am Ohr gesetzt, sowie eine entsprechende Lagerung in Rückenlage, mit nach kranial und kaudal extendierten Extremitäten, vorgenommen. Es erfolgte die Applikation einer Fettagensalbe zur Austrocknungsprophylaxe.

Die Narkose wurde unter suffizienter Präoxygenierung mit Propofol eingeleitet, der Tubus unter Sicht eingebracht und an ein Kreislaufatemsystem angeschlossen. Die Erhaltung der Intubationsnarkose erfolgte über das Narkosegas Sevoflouran (2-3%) in Kombination mit einem Fentanylperfusor i.v. (20µg/kg/h). Zur intraoperativen Analgesie wurde eine Infusion mit 1-2mg/kg/h Ketamin verabreicht.

Die präoperativ rasierten unteren Extremitäten wurden einer chirurgischen Desinfektion unter 3-maliger Anwendung des Antiseptikums Betaisadona® unterzogen. Anschließend wurde das Operationsgebiet steril abgedeckt.

Rechts erfolgte eine medioventrale 10cm lange Hautinzision an der proximalen Tibia unter Bildwandlerkontrolle zur Lagebestimmung der Epiphysenfuge. Schichtweise Präparation bis zur Darstellung des Knochens, epiperiostales abschieben der Muskulatur und der Weichteile unter Schonung der umliegenden Nerven und Gefäße mittels Raspatorium. Osteotomie des medialen Tibiakopfes der rechten Extremität mit der oszillierenden Säge (siehe Abb. 8). Setzen von 2 parallelen quergestellten Schnitten, sowie einem längsverlaufenden Schnitt in einer Breite von 0,8mm. Herausbrechen des Frakturstückes mit dem AO Meisel zur Verifizierung der vollständigen Osteotomie. Anschließend Vorbohrung mit Durchmesser 2.7 mm, Gewindeschneiden mit 3.5 mm, Spülung (NaCl 0,9%) und Einbringen der proximalen Schraube monokortikal in laterokranieler Achse in den Tibiakopf, sowie der distalen Schraube bikortikal in streng lateraler Achse im proximalen Schaftbereich zur Refixierung des Frakturfragmentes (siehe Abb. 8). Überprüfung der Schraubenlage mit dem Bildverstärker. Spülung, Blutstillung und schichtweiser Wundverschluss mit Fasziennähten und Haut U-Nähten.. Linksseitige Einbringung der Schrauben über Stichinzisionen in identer Position und Richtung wie auf der Gegenseite. Lageverifizierung unter Bildverstärkerkontrolle. Ausgiebige Wundspülung und schichtweiser Wundverschluss mit Fasziennähten und Haut-U-Nähten.



Abbildung 7: Operationssitus mit oszillierender Säge zur Osteotomie.



Abbildung 8: Operationssitus nach erfolgreicher Osteotomie und Schraubenosteosynthese.

2.3.3 Euthanasie, Abbruchkriterien und Lagerung der Präparate

Die Versuchstiere wurden 3, 6 und 12 Wochen nach der Operation der jeweiligen Gruppe in Narkose durch eine intravenöse Applikation von Thiopental (250mg) und T61 euthanasiert. Nach Eintritt des Todes wurden die Tibiae entnommen, in Tücher mit physiologischer Kochsalzlösung gewickelt und bei -20°C tiefgefroren.

Die Abbruchkriterien enthielten Entzündungsgeschehen mit Wundheilungsstörungen, vermehrtes Schmerzaufreten mit Abmagerung und Inappetenz, Tympanie sowie jegliche Abweichungen vom physiologischen Wundheilungsvorgang, welcher mit nicht behandelbaren Schmerzen oder Leiden der Tiere assoziiert war.

2.3.4 Bildgebung Mikro-CT

Nach erfolgter Konservierung der Schnittpräparate wurden diese am Institut für biomedizinische Forschung radiologisch mittels μ CT erfasst. Für die Scans wurde das μ CT Siemens Inveon mit der Software Siemens Inveon Acquisition Workplace 1.2.2.2. verwendet.

Vor dem Scandurchlauf wurde das Gerät lt. Herstellerangaben auf Hounsfield- Units kalibriert (μ Luft = 0) und ein 0,5mm Aluminiumfilter zur Vermeidung von Artefakten installiert. Das Scan-Protokoll umfasste eine Röhrenspannung von 70kV, eine Stromstärke von 500mA und 750ms Expositionszeit. Es wurden volle Rotationsvorgänge über 360° gefahren, was einer Pixelgröße von 52,13 μ m entspricht.

2.4 Auswertung

Die weitere dreidimensionale (3D) Bearbeitung, Segmentierung und Vermessung der CT-Datensätze erfolgte mit der Bildverarbeitungssoftware Mimics® Version 21.0 (Materialise, Leuven, Belgium). Die erhobenen Daten wurden in Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, USA) zusammengefasst und kategorisiert.

Die Scans umfassten mehrere Tibiae zugleich, wodurch zunächst eine Trennung in die einzelnen Tibiae mit der Funktion „Image - Crop Images“ vorgenommen wurde. Diese wurden mit der gleichen Funktion weiter in die distale und proximale Osteosyntheseregion

getrennt. Danach wurde die Ausrichtung der Ebenen des Ausschnittes mit der Funktion „Image - Reslice Images“ so vorgenommen, dass die Längs- und Querachse der Schraube als Referenz galt, wodurch sie in allen 3 Ebenen und in jeder Schicht im vollen Umfang abgebildet war. Daraus ergibt sich in der sagittalen Ebene eine kreisförmige, den Durchmesser abbildende Darstellung der Schraube (siehe Abb. 11), in der axialen und frontalen Ebene die Längsachse im Sinne einer Profilansicht (siehe Abb. 11).

2.4.1 Implantatdegradation

Zur Messung der Implantatdegradation wurden die Scans mit der Funktion „Segment – New Mask“ einer Maskierung unterzogen. Für diesen Prozess wurden die Hounsfield-Einheiten (Abschwächung von Röntgenstrahlen in Graustufen) herangezogen (siehe Abb. 14).

Nachdem sich die Grauwerte-Verteilung von Knochengewebe und der verwendeten Mg-Legierung weitestgehend überdecken, wurde der Schwellenwert nach visueller Beurteilung individuell für jedes Bild angepasst (siehe Abb. 14).

Danach erfolgte eine Trennung der erstellten Maske mit der Funktion „Segment – Split Mask“ in 2 Untermasken, das Implantat und den Knochen (siehe Abb. 12).

Um eine suffiziente Segmentierung zwischen Knochengewebe und der Schraube erzielen zu können, musste in allen 3 Raumebenen eine manuelle Nachbearbeitung des Schraubenrandes vorgenommen werden (siehe Abb. 15).

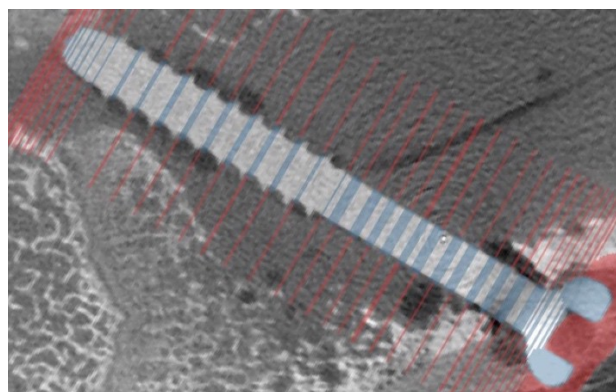


Abbildung 9: Nachbearbeitung des Schraubenrandes mit Schnittinformationen für Knochen (rot) und Implantat (blau) aus anderen Schnittebenen.

Anschließend konnte für die eigenständigen Objekte unter „Mask – Calculate Part“ ein 3D-Modell erstellt werden und unter „Properties“ dessen Volumen (in mm³) und Oberfläche (in mm²) berechnet werden (siehe Abb. 17).

2.4.2 Gasvolumen

Für die Berechnung des Gasvolumens wurde eine weitere Maske mittels „Segment – New Mask“ erstellt. Auch bei dieser Messung wurden die Hounsfield-Einheiten nach bereits beschriebenem Algorithmus individuell für jeden Scan angepasst, um das Gas möglichst vollständig zu erfassen. Nachdem gewisse Gasbereiche und Verbindungen der einzelnen Gasblasen nicht vollkommen automatisiert erkannt wurden, erfolgte ebenfalls eine manuelle Nachbearbeitung mittels „Mask – Multiple Slice Edit oder/und Cavity Fill oder/und Smart Fill“. Letztendlich wurde wieder über den Prozess „Mask – Calculate Part“ ein 3D-Modell erstellt und unter „Properties“ dessen Volumen (in mm³) ausgegeben (siehe Abb. 18).

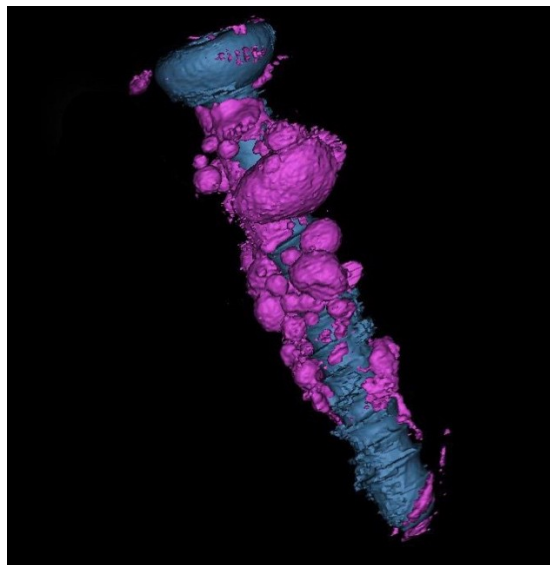


Abbildung 10: 3D- Modell eines Implantates (blau) der Gruppe "3 Wochen" mit umliegendem Wasserstoffgas (magenta).

2.4.3 Wachstumsbeeinflussung

Um die Wachstumsbeeinflussung beurteilen zu können wurden die Längen der rechten sowie der linken Tibiae zu den jeweiligen Zeitpunkten 3, 6 und 12 Wochen *post operationem* vermessen. Als Referenzpunkte für die Messungen wurden für den proximalen Messpunkt die mediale Eminentia intercondylaris, sowie für den distalen Messpunkt der kaudalste Punkt der Facies articularis inferior als anatomische Landmarken

herangezogen (siehe Abb. 19). Die Ausrichtung der Ebenen wurde zu diesem Zweck mit der Funktion „Image - Reslice Images“ so vorgenommen, dass beide Referenzpunkte in der frontalen Ebene im maximalen Umfang abgebildet waren. Anschließend wurde mit der Funktion „Measure – Distance“ die Länge der Tibiae bestimmt (siehe Abb. 19).

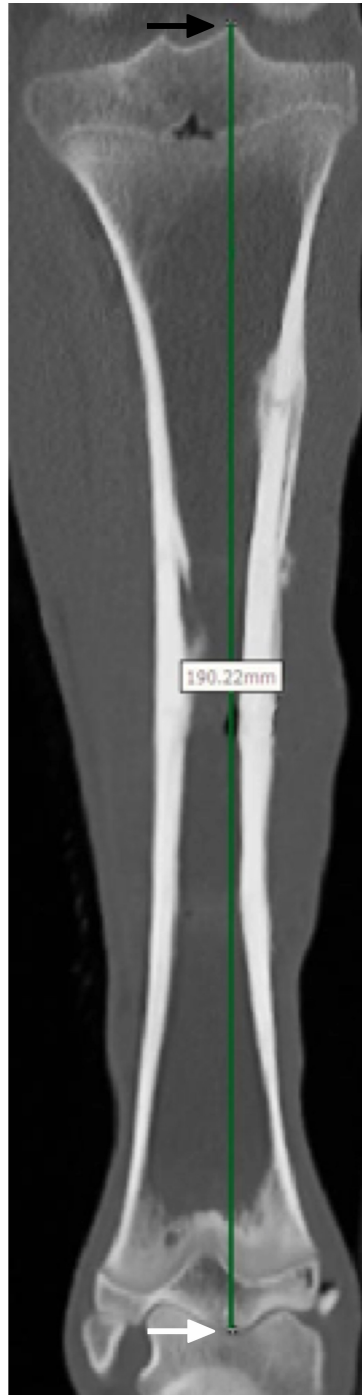


Abbildung 11: Messung der Länge (grüner Strich) der Tibiae durch Verbinden der beiden anatomischen Landmarken prox.: Eminentia intercondylaris medialis (schwarzer Pfeil) und dist.: kaudalster Punkt der facies articularis inferior (weißer Pfeil).

2.4.4 Frakturheilung

Zur Beurteilung der Frakturheilung, im Sinne der Heilung der Osteotomie, wurde eine radiologisch- visuelle Beurteilung des Frakturspalt in den CT- Scans durch drei unabhängige Beurteiler vorgenommen. Die Einteilung erfolgte in 3 Graduierungen (siehe Tab. 2).

<u>Graduierung</u>	<u>Definition</u>	<u>Abb.</u>
Keine Konsolidierung	Der Frakturspalt ist durchgehend in allen 3 Ebenen aufgeheilt und einsehbar, die Fraktur­ränder imponieren scharf begrenzt.	20(a)
Beginnende Konsolidierung	Der Frakturspalt stellt sich in allen 3 Ebenen mit einer beginnenden knöchernen Durchbauung und Knochenbrückenbildung im Sinne einer Verschattung dar. Die Ränder imponieren unscharf begrenzt.	20(b)
Konsolidiert	Der Frakturspalt imponiert durchgehend verschattet im Sinne einer knöchernen Durchbauung in allen 3 Ebenen. Die Ränder sind nicht abgrenzbar.	20(c)

Tabelle 2: Frakturkonsolidierungsgrade mit entsprechender Definition und Verweis auf die dazugehörige Beispielabbildung.

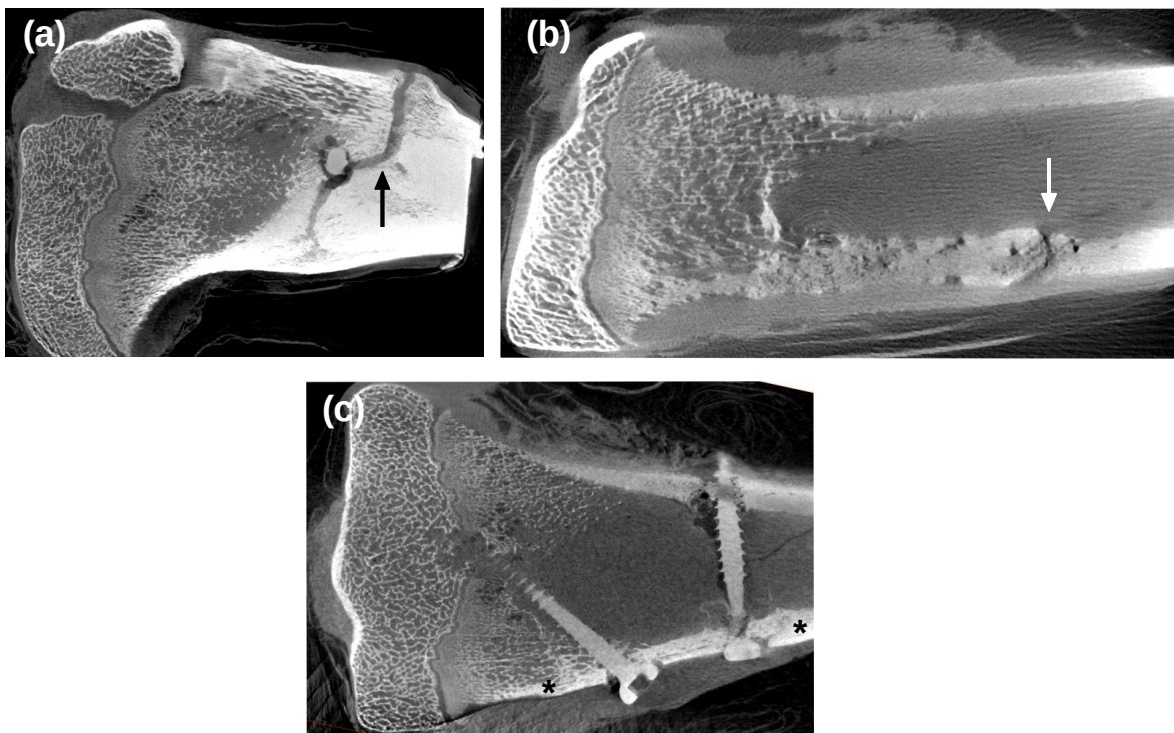


Abbildung 12: Frakturheilung in den Stadien "Konsolidiert" (a) mit schwarzem Stern, "beginnende Konsolidierung" (c) mit einem weißen Pfeil und "nicht Konsolidiert" (b) mit einem schwarzen Pfeil.

2.5 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung sowie graphischen Darstellung wurde das Programm Prism Version 7.0a (GraphPad Software Inc., SanDiego, US) verwendet. Zur Überprüfung der Normalverteilung der Daten wurde ein Kolmogorov-Smirnov Test durchgeführt. Als Standardfehler wurde ein α von 0,05 angenommen. Das Konfidenzintervall wurde mit 0,95 definiert.

Die durchgehend normalverteilten Daten wurden entsprechend der unterschiedlichen Gruppen 3,6 und 12 Wochen mit einer one-way Anova Analyse auf signifikante Unterschiede getestet und in weiterer Folge die einzelnen Gruppen gegen die jeweils anderen Gruppen mit einem Tukey's multiple comparison test verglichen. Für den Vergleich der rechten gegen die linken Seiten zum jeweiligen Zeitpunkt wurde bei ebenfalls durchgehend normalverteilten Daten ein t-test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

3 Ergebnisse – Resultate

In dieser Studie wurden elf Bergschafe mit jeweils zwei Schrauben, einer proximalen monokortikalen epiphysenfugennahen 29 mm langen und einer distalen bikortikalen 26 mm langen im Schaftbereich, in der rechten frakturierten gegen die linke ungebrochene Tibia zu den Zeitpunkten 3, 6 und 12 Wochen auf ihr Degradationsverhalten, die Gasbildung, die Knochenheilung und die Wachstumsbeeinflussung untersucht.

Es ergibt sich eine Fallzahl von $n = 44$ Schrauben, wobei eine linke distale Schraube der 12 Wochengruppe aufgrund einer fehlerhaften postoperativen Segmentierung der Tibiae nicht am μ CT Scan abgebildet war und somit von der Untersuchung ausgeschlossen wurde. Die effektive untersuchte Fallzahl beträgt somit $n = 43$, davon 22 Schrauben in der linken und 21 in der rechten Tibia. Diese untergliedern sich weiter in elf proximale und zehn distale Schrauben der linken, sowie elf proximale und elf distale der rechten Tibia.

Zwei Schrauben der 12 Wochen Gruppe waren zum Untersuchungszeitpunkt in zwei Teile auseinandergebrochen, was jedoch keinen Einfluss auf die Untersuchungsmodalität hatte.

3.1 Implantatdegradation

3.1.1 Implantatvolumen

3.1.1.1 Proximale Schrauben

Das Ausgangsvolumen aller proximalen Schrauben beträgt mittelwertig $198,4 \text{ mm}^3$. Zum Zeitpunkt 3 Wochen zeigt sich für die gesamten proximalen Schrauben eine initiale Abnahme auf ein Implantatvolumen von mw. $181,21 \text{ mm}^3$, entspricht $-8,7\%$ des Gesamtvolumens (Vol.-%), zwischen der 3ten und 6ten Woche ein Anstieg auf mw. $181,21 \text{ mm}^3$ ($+0,0 \text{ Vol.-%}$) und eine Abnahme auf mw. $180,68 \text{ mm}^3$ ($-0,3 \text{ Vol.-%}$) nach 12 Wochen (siehe Tab. 3). Insgesamt nimmt das Volumen vom Zeitpunkt 0 bis zur 12ten Woche um 9% ab. Ein signifikanter Unterschied ($p = <0,05$) konnte im Vergleich der Gruppen 0 Wochen gegen 3 Wochen, 0 Wochen gegen 6 Wochen sowie 0 Wochen gegen 12 Wochen festgestellt werden (siehe Abb. 21).

<i>Implantatvolumen Proximal in mm^3</i>		
<u>Woche</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Standardabweichung</u>
0	198,4	$\pm 0,9$
3	181,21	$\pm 6,11$

6	181,24	± 10,24
12	180,68	± 10,24

Tabelle 3: Deskriptive Analyse der Messwerte für das Implantatvolumen (mm^3) der proximalen Schrauben im chronologischen Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen.

Für die rechten proximalen Schrauben zeigt sich ebenfalls eine initiale Abnahme des Implantatvolumens auf mw. 180,5 mm^3 nach 3 Wochen (-9,0 Vol.-%), mw. 180,1 mm^3 nach 6 Wochen (-0,2 Vol.-%) sowie mw. 177,8 mm^3 nach 12 Wochen (-1,3 Vol.-%) (siehe Tab. 4). Insgesamt nimmt das Volumen vom Zeitpunkt 0 bis zur 12ten Woche um 10,5% ab. Ein signifikanter Unterschied ($p = <0,05$) konnte im Vergleich der Gruppen 0 Wochen gegen 3 Wochen, 0 Wochen gegen 6 Wochen sowie 0 Wochen gegen 12 Wochen festgestellt werden (siehe Abb. 21).

<i>Implantatvolumen Proximal re. in mm^3</i>		
<u>Woche</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Standardabweichung</u>
0	198,4	± 0,9
3	180,5	± 5,69
6	180,1	± 7,12
12	177,8	± 9,49

Tabelle 4: Deskriptive Analyse der Messwerte für das Implantatvolumen (mm^3) der rechten proximalen Schrauben im chronologischen Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen.

Für die linken proximalen Schrauben zeigt sich ebenfalls eine initiale Abnahme des Implantatvolumens auf mw. 181,9 mm^3 nach 3 Wochen (-8,3 Vol.-%), ein Anstieg von 3 auf 6 Wochen auf mw. 182,4 mm^3 (+0,3 Vol.-%) sowie ein weiterer Anstieg auf mw. 183,6 mm^3 nach 12 Wochen (+0,7 Vol.-%) (siehe Tab. 5). Insgesamt nimmt das Volumen vom Zeitpunkt 0 bis zur 12ten Woche um 7,4% ab. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden (siehe Abb. 21).

Implantatvolumen Proximal li. in mm³		
Woche	Mittelwert	Standardabweichung
0	198,4	± 0,9
3	181,9	± 7,32
6	182,4	± 13,79
12	183,6	± 12,12

Tabelle 5: Deskriptive Analyse der Messwerte für das Implantatvolumen (mm³) der linken proximalen Schrauben im chronologischen Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen.

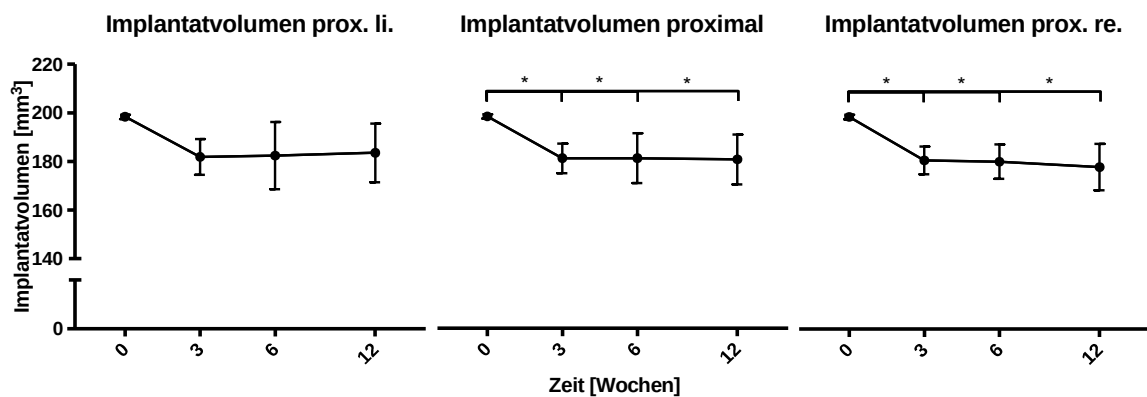


Abbildung 13: Graphische Darstellung des Implantatvolumens der gesamten proximalen Schrauben sowie der rechten und linken proximalen Schrauben mit Mittelwert ! Standardabweichung und Signifikanzniveau (*p < 0,05).

Im Vergleich zwischen den proximalen rechten Schrauben mit Fraktur der Tibia zu den linken Schrauben ohne Fraktur konnten keinen signifikanten Unterschiede zu den jeweiligen Zeitpunkten 3, 6 und 12 in Bezug auf das Implantatvolumen festgestellt werden (siehe Abb. 22).

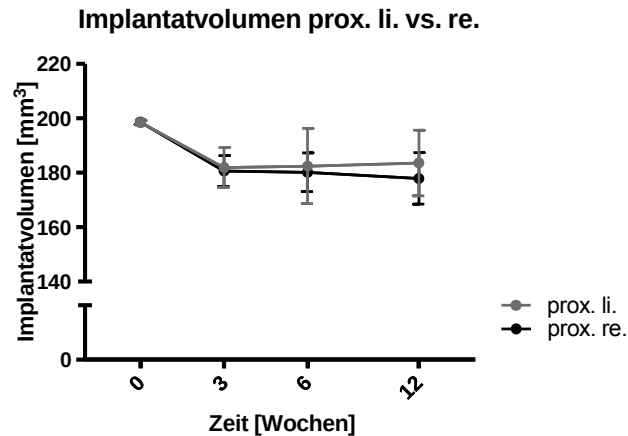


Abbildung 14: Graphische Darstellung des Implantatvolumens der rechten proximalen Schrauben gegen die linken proximalen Schrauben mit Mittelwert ! Standardabweichung und Signifikanzniveau (*).

3.1.1.2 Distale Schrauben

Das Ausgangsvolumen aller distalen Schrauben beträgt mittelwertig $173,6 \text{ mm}^3$. Zum Zeitpunkt 3 Wochen zeigt sich für die gesamten distalen Schrauben eine initiale Abnahme auf ein Implantatvolumen von mw. $165,3 \text{ mm}^3$ (-4,8 Vol.-%), mw. $166,8 \text{ mm}^3$ (+0,9 Vol.-%) und mw. 156 mm^3 nach 12 Wochen (-6,5 Vol.-%) (siehe Tab. 6). Insgesamt nimmt das Volumen vom Zeitpunkt 0 bis zur 12ten Woche um 10,3% ab. Ein hochsignifikanter Unterschied ($p = <0,0001$) konnte im Vergleich der Gruppen 0 Wochen gegen 3 Wochen, 0 Wochen gegen 6 Wochen sowie 0 Wochen gegen 12 Wochen festgestellt werden (siehe Abb. 19). Ein signifikanter Unterschied ($p = <0,05$) konnte zwischen den Gruppen 3 und 12 sowie 6 und 12 ermittelt werden (siehe Abb. 23).

<i>Implantatvolumen Distal in mm^3</i>		
<u>Woche</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Standardabweichung</u>
0	173,6	$\pm 0,2$
3	165,3	$\pm 3,96$
6	166,8	$\pm 6,25$
12	156	$\pm 7,20$

Tabelle 6: Deskriptive Analyse der Messwerte für das Implantatvolumen (mm^3) der gesamten distalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen.

Für die rechten distalen Schrauben zeigt sich ebenfalls eine initiale Abnahme des Implantatvolumens auf mw. $165,9 \text{ mm}^3$ (-4,4 Vol.-%) nach 3 Wochen, mw. $168,9 \text{ mm}^3$ nach 6 Wochen (+1,8 Vol.-%) sowie mw. 156 mm^3 nach 12 Wochen (-7,6 Vol.-%) (siehe Tab. 7). Insgesamt nimmt das Volumen vom Zeitpunkt 0 bis zur 12ten Woche um 10,3%

ab. Ein signifikanter Unterschied ($p = <0,05$) konnte im Vergleich der Gruppen 0 Wochen gegen 12 Wochen sowie 6 gegen 12 Wochen festgestellt werden (siehe Abb. 23).

<i>Implantatvolumen Distal re. in mm³</i>		
<u>Woche</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Standardabweichung</u>
0	173,6	± 0,2
3	165,9	± 4,25
6	168,9	± 7,88
12	156	± 5,12

Tabelle 7: Deskriptive Analyse der Messwerte für das Implantatvolumen (mm³) der rechten distalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen.

Für die linken distalen Schrauben zeigt sich ebenfalls eine initiale Abnahme des Implantatvolumens auf mw. 164,6 mm³ nach 3 Wochen (-5,2 Vol.-%) , mw. 164,7 mm³ nach 6 Wochen (+0,1 Vol.-%) sowie mw. 156,1 mm³ nach 12 Wochen (-5,2 Vol.-%) (siehe Tab. 8). Insgesamt nimmt das Volumen vom Zeitpunkt 0 bis zur 12ten Woche um 10,3% ab. Ein signifikanter Unterschied ($p = <0,05$) konnte im Vergleich der Gruppen 0 Wochen gegen 12 festgestellt werden (siehe Abb. 23).

<i>Implantatvolumen Distal li. in mm³</i>		
<u>Woche</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Standardabweichung</u>
0	173,6	± 0,2
3	164,6	± 4,19
6	164,7	± 4,13
12	156,1	± 12,45

Tabelle 8: Deskriptive Analyse der Messwerte für das Implantatvolumen (mm³) der linken distalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen.

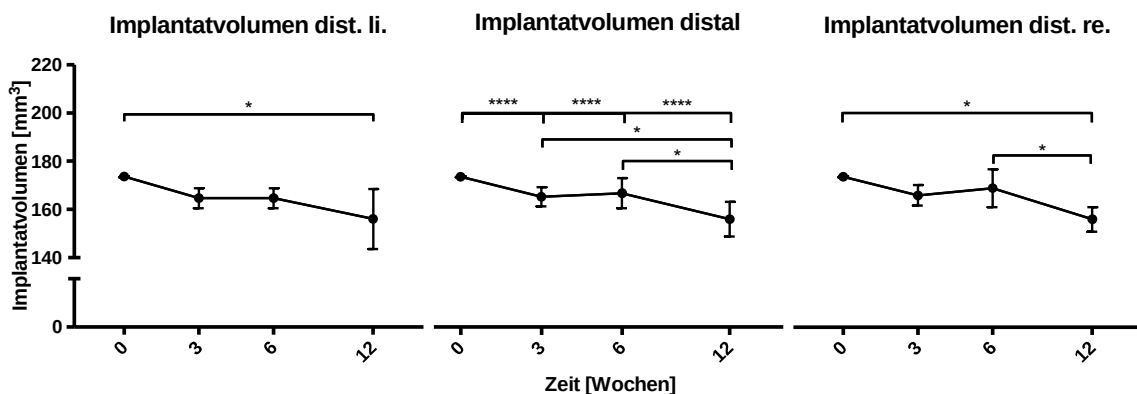


Abbildung 15: Graphische Darstellung des Implantatvolumens der gesamten distalen Schrauben sowie der rechten und linken distalen Schrauben mit Mittelwert ± Standardabweichung und Signifikanzniveau (* $p < 0,05$, **** $p < 0,0001$).

Im Vergleich zwischen den distalen rechten Schrauben mit Fraktur der Tibia zu den linken Schrauben ohne Fraktur konnten keine signifikanten Unterschiede zu den jeweiligen Zeitpunkten 3, 6 und 12 in Bezug auf das Implantatvolumen festgestellt werden (siehe Abb. 24).

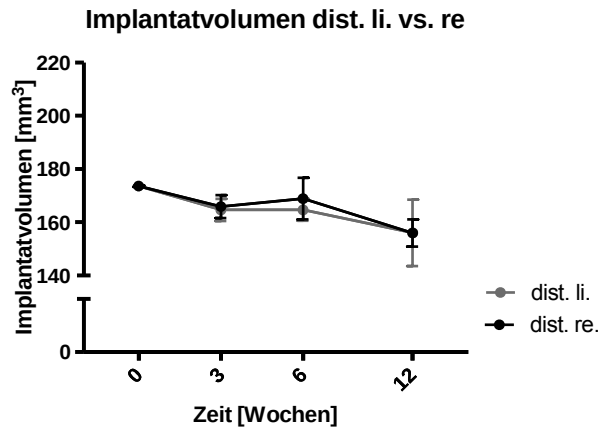


Abbildung 16: Graphische Darstellung des Implantatvolumens der rechten distalen Schrauben gegen die linken distalen Schrauben mit Mittelwert \pm Standardabweichung und Signifikanzniveau (*).

3.1.2 Implantatoberfläche

3.1.2.1 Proximale Schrauben

Die Ausgangsimplantatoberfläche aller proximalen Schrauben beträgt mittelwertig 359,4 mm². Zum Zeitpunkt 3 Wochen zeigt sich für die gesamten proximalen Schrauben ein initialer Anstieg auf eine Implantatoberfläche von mw. 374,1 mm² (+4,1%), eine Abnahme zwischen der 3ten und 6ten Woche auf mw. 364,3 mm² (-2,6%) und eine Zunahme auf mw. 393,1 mm² nach 12 Wochen (+7,9%) (siehe Tab. 9). Insgesamt nimmt die Oberfläche zwischen dem Zeitpunkt 0 und 12 Wochen um 9,4% zu. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (siehe Abb. 25).

<i>Implantatoberfläche Proximal mm²</i>		
<u>Woche</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Standardabweichung</u>
0	359,4	± 1,3
3	374,1	± 26,64
6	364,3	± 27,16
12	393,1	± 43,64

Tabelle 9: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Implantatoberfläche (mm²) der gesamten proximalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen.

Für die rechten proximalen Schrauben zeigt sich ebenfalls eine initiale Zunahme der Implantatoberfläche auf mw. 372,6 mm² nach 3 Wochen (+3,7%), eine Abnahme zwischen der 3ten und 6ten Woche auf mw. 358,2 mm² (-3,9%) und eine Zunahme auf mw. 390,5 mm² nach 12 Wochen (+9,0%) (siehe Tab. 10). Insgesamt nimmt die Oberfläche zwischen dem Zeitpunkt 0 und 12 Wochen um 8,8% zu. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (siehe Abb. 25).

Tabelle 10: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Implantatoberfläche (mm²) der rechten

<i>Implantatoberfläche Proximal re. mm²</i>		
<u>Woche</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Standardabweichung</u>
0	359,4	± 1,3
3	372,6	± 32,43
6	358,2	± 8,316
12	390,5	± 29,21

proximalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen.

Für die linken proximalen Schrauben zeigt sich ebenfalls eine initiale Zunahme der Implantatoberfläche auf mw. 375,6 mm² nach 3 Wochen (+4,5%), eine Abnahme zwischen der 3ten und 6ten Woche auf mw. 370,4 mm² (-1,4%) und eine Zunahme auf mw. 395,7 mm² nach 12 Wochen (+6,8%) (siehe Tab. 11). Insgesamt nimmt die Oberfläche zwischen dem Zeitpunkt 0 und 12 Wochen um 10,0% zu. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (siehe Abb. 25).

<i>Implantatoberfläche Proximal li. mm²</i>		
<u>Woche</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Standardabweichung</u>
0	359,4	± 1,306
3	375,6	± 24,47
6	370,4	± 39,4
12	395,7	± 62,34

Tabelle 11: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Implantatoberfläche (mm²) der linken proximalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen.

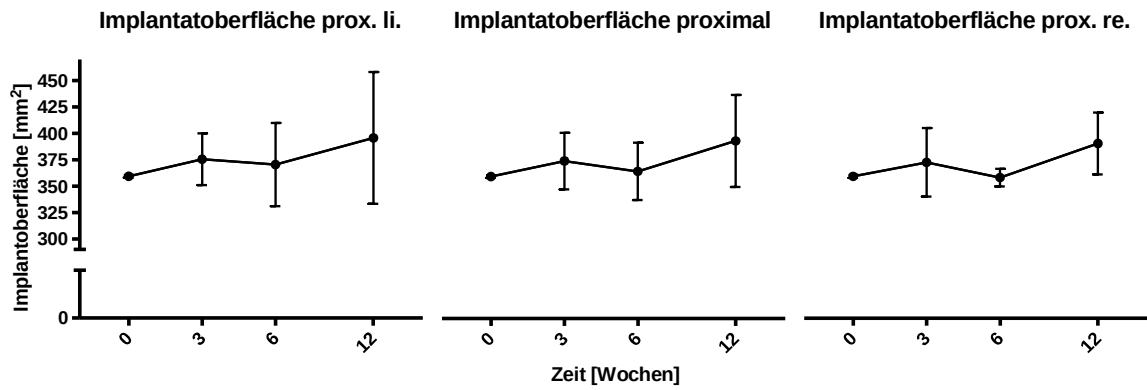


Abbildung 17: Graphische Darstellung der Implantatoberfläche der gesamten proximalen Schrauben sowie der rechten und linken proximalen Schrauben mit Mittelwert \pm Standardabweichung und Signifikanzniveau (*).

Im Vergleich zwischen den proximalen rechten Schrauben mit Fraktur der Tibia zu den linken Schrauben ohne Fraktur konnten keinen signifikanten Unterschiede zu den jeweiligen Zeitpunkten 3, 6 und 12 in Bezug auf die Implantatoberfläche festgestellt werden (siehe Abb. 26).

Implantatoberfläche prox. li. vs. re.

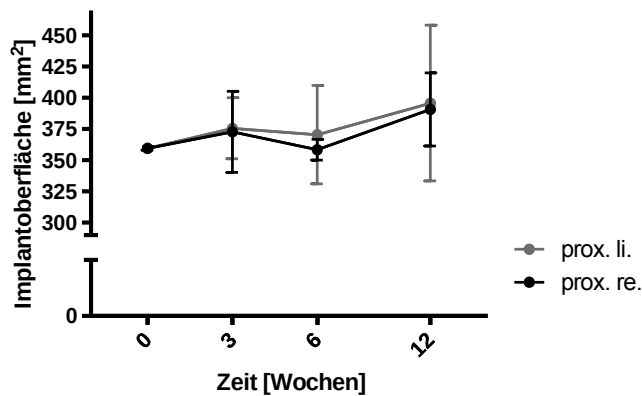


Abbildung 18: Graphische Darstellung der Implantatoberfläche der rechten proximalen Schrauben gegen die linken proximalen Schrauben mit Mittelwert \pm Standardabweichung und Signifikanzniveau (*).

3.1.2.2 Distale Schrauben

Die Ausgangsimplantatoberfläche aller distalen Schrauben beträgt mittelwertig 319,4 mm². Zum Zeitpunkt 3 Wochen zeigt sich für die gesamten distalen Schrauben ein initialer Anstieg auf eine Implantatoberfläche von mw. 326,5 mm² (+2,2%), mw. 328,4 mm² nach 6 Wochen (+0,6%) und mw. 328,8 mm² nach 12 Wochen (+0,1%) (siehe Tab. 12). Insgesamt nimmt die Oberfläche zwischen dem Zeitpunkt 0 und 12 Wochen um 2,9% zu. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (siehe Abb. 27).

<i>Implantatoberfläche Distal mm²</i>		
<u>Woche</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Standardabweichung</u>
0	319,4	\pm 0,43
3	326,5	\pm 14,92
6	328,4	\pm 13,38
12	328,8	\pm 26,4

Tabelle 12: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Implantatoberfläche (mm²) der gesamten distalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen.

Für die linken distalen Schrauben zeigt sich ebenfalls eine initiale Zunahme der Implantatoberfläche auf mw. 322 mm² nach 3 Wochen (+0,8%), eine Abnahme zwischen der 3ten und 6ten Woche auf mw. 319,5 mm² (-0,8%) und eine Zunahme auf mw. 352,6 mm² nach 12 Wochen (+10,4%) (siehe Tab. 13). Insgesamt nimmt die Oberfläche zwischen dem Zeitpunkt 0 und 12 Wochen um 10,4% zu. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (siehe Abb. 27).

Implantatoberfläche Distal li. mm²		
<u>Woche</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Standardabweichung</u>
0	319,4	± 0,43
3	322	± 20,17
6	319,5	± 10,57
12	352,6	± 21,55

Tabelle 13: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Implantatoberfläche (mm²) der linken distalen Schrauben im chronologischen Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen.

Für die rechten distalen Schrauben zeigt sich ebenfalls eine initiale Zunahme der Implantatoberfläche auf mw. 331,1 mm² nach 3 Wochen (+3,7%), mw. 337,2 mm² (+1,8%) nach 6 Wochen und eine Abnahme auf mw. 313 mm² nach 12 Wochen (-7,2%) (siehe Tab. 14). Insgesamt nimmt die Oberfläche zwischen dem Zeitpunkt 0 und 12 Wochen um -1,7% ab. Ein signifikanter Unterschied ($p = <0,05$) konnte zwischen den Gruppen 6 und 12 Wochen festgestellt werden (siehe Abb. 27).

Implantatoberfläche Distal re. mm²		
<u>Woche</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Standardabweichung</u>
0	319,4	± 0,43
3	331,1	± 7,607
6	337,2	± 9,923
12	313	± 14,84

Tabelle 14: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Implantatoberfläche (mm²) der rechten distalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 0, 3, 6 und 12 Wochen.

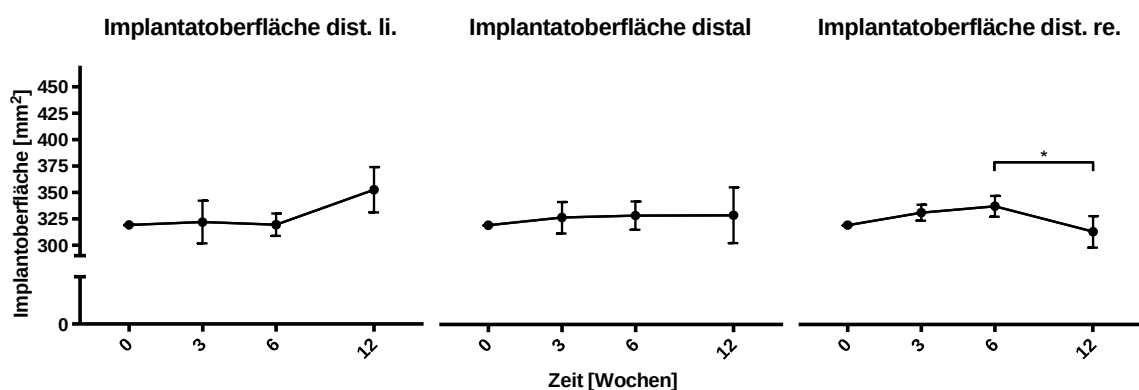


Abbildung 19: Graphische Darstellung der Implantatoberfläche der gesamten distalen Schrauben sowie der rechten und linken distalen Schrauben mit Mittelwert ! Standardabweichung und Signifikanzniveau (* $p < 0,05$).

Im Vergleich zwischen den distalen rechten Schrauben mit Fraktur der Tibia zu den linken Schrauben ohne Fraktur konnten keinen signifikanten Unterschiede zu den jeweiligen Zeitpunkten 3, 6 und 12 in Bezug auf die Implantatoberfläche festgestellt werden (siehe Abb. 28).

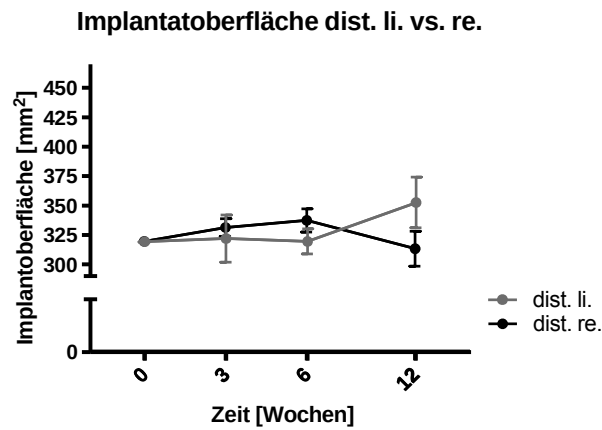


Abbildung 20: Graphische Darstellung der Implantatoberfläche der rechten distalen Schrauben gegen die linken distalen Schrauben mit Mittelwert ! Standardabweichung und Signifikanzniveau (*).

3.2 Gasvolumen

3.2.1 Proximale Schrauben

Für die Wasserstoffgasbildung zum Zeitpunkt 3 Wochen zeigt sich für die gesamten proximalen Schrauben ein Gasvolumen von mw. 487,3 mm³, eine Abnahme zwischen der 3ten und 6ten Woche auf mw. 284,8 mm³ und eine Zunahme auf mw. 437,2 mm³ nach 12 Wochen (siehe Tab. 15). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (siehe Abb. 29).

Gasvolumen Proximal mm³		
Woche	Mittelwert	Standardabweichung
3	487,3	± 367,3
6	284,8	± 194
12	437,2	± 244,8

Tabelle 15: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Wasserstoffgasbildung (mm³) der gesamten proximalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 3, 6 und 12 Wochen.

Für die rechten proximalen Schrauben zeigt sich ein Gasvolumen von mw. 609,9 mm³ nach 3 Wochen, eine Abnahme zwischen der 3ten und 6ten Woche auf mw. 290,1 mm³ und

eine Zunahme auf mw. 512,6 mm³ nach 12 Wochen (siehe Tab. 16). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (siehe Abb. 29).

<i>Gasvolumen Proximal re. mm³</i>		
<u>Woche</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Standardabweichung</u>
3	609,9	± 484,8
6	290,1	± 224,6
12	512,6	± 164,4

Tabelle 16: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Wasserstoffgasbildung (mm³) der rechten proximalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 3, 6 und 12 Wochen.

Für die linken proximalen Schrauben zeigt sich ein Gasvolumen von mw. 364,7 mm³ nach 3 Wochen, eine Abnahme zwischen der 3ten und 6ten Woche auf mw. 279,6 mm³ und eine Zunahme auf mw. 361,8 mm³ nach 12 Wochen (siehe Tab. 17). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (siehe Abb. 29).

<i>Gasvolumen Proximal li. mm³</i>		
<u>Woche</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Standardabweichung</u>
3	364,7	± 198,9
6	279,6	± 193
12	361,8	± 325,2

Tabelle 17: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Wasserstoffgasbildung (mm³) der linken proximalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 3, 6 und 12 Wochen.

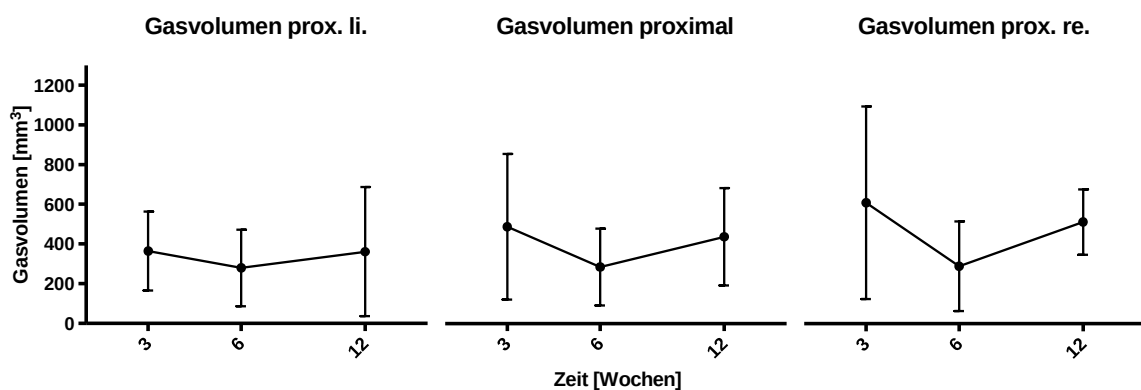


Abbildung 21: Graphische Darstellung des Wasserstoffgasvolumens der gesamten proximalen Schrauben sowie der rechten und linken proximalen Schrauben mit Mittelwert ± Standardabweichung und Signifikanzniveau (*).

Im Vergleich zwischen den proximalen rechten Schrauben mit Fraktur der Tibia zu den linken Schrauben ohne Fraktur konnten keinen signifikanten Unterschiede zu den jeweiligen Zeitpunkten 3, 6 und 12 in Bezug auf die Wasserstoffgasbildung festgestellt werden (siehe Abb. 30).

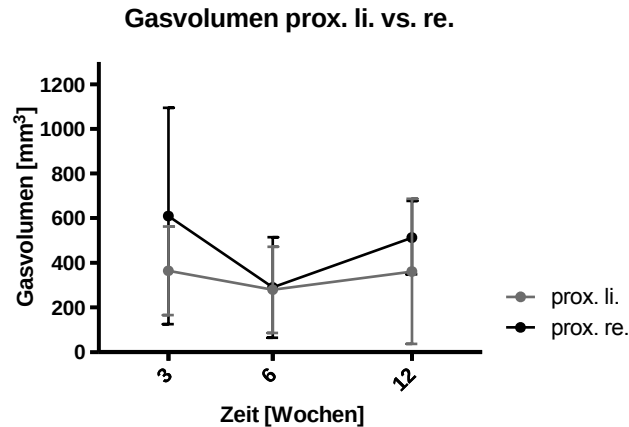


Abbildung 22: Graphische Darstellung der Wasserstoffgasbildung der rechten proximalen Schrauben gegen die linken proximalen Schrauben mit Mittelwert \pm Standardabweichung und Signifikanzniveau (*).

3.2.2 Distale Schrauben

Für die Wasserstoffgasbildung zum Zeitpunkt 3 Wochen zeigt sich für die gesamten distalen Schrauben ein Gasvolumen von mw. 226,9 mm³, eine Zunahme auf mw. 270,8 mm³ nach 6 Wochen und eine weitere Zunahme auf mw. 308,4 mm³ nach 12 Wochen (siehe Tab. 18). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (siehe Abb. 31).

Gasvolumen Distal mm³		
Woche	Mittelwert	Standardabweichung
3	226,9	\pm 116,9
6	270,8	\pm 204,4
12	308,4	\pm 198,1

Tabelle 18: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Wasserstoffgasbildung (mm³) der gesamten distalen Schrauben im chronologischem Verlauf von 3, 6 und 12 Wochen.

Für die rechten distalen Schrauben zeigt sich ein Gasvolumen von mw. 215,6 mm³ nach 3 Wochen, eine Zunahme auf mw. 318,6 mm³ nach 6 Wochen und eine Abnahme zwischen der 6ten und 12ten Woche auf mw. 271,4 mm³ (siehe Tab. 19). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (siehe Abb. 31).

Gasvolumen Distal re. mm³		
Woche	Mittelwert	Standardabweichung
3	215,6	\pm 121,8
6	318,6	\pm 204,4
12	271,4	\pm 115,5

Tabelle 19: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Wasserstoffgasbildung (mm^3) der rechten distalen Schrauben im chronologischen Verlauf von 3, 6 und 12 Wochen.

Für die linken distalen Schrauben zeigt sich ein Gasvolumen von mw. $238,2 mm^3$ nach 3 Wochen, eine Abnahme zwischen der 3ten und 6ten Woche auf mw. $223 mm^3$ und eine Zunahme zwischen der 6ten und 12ten Woche auf mw. $364 mm^3$ (siehe Tab. 20). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (siehe Abb. 31).

Gasvolumen Distal li. mm^3		
Woche	Mittelwert	Standardabweichung
3	238,2	$\pm 129,2$
6	223	$\pm 222,8$
12	364	$\pm 346,5$

Tabelle 20: Deskriptive Analyse der Messwerte für die Wasserstoffgasbildung (mm^3) der linken distalen Schrauben im chronologischen Verlauf von 3, 6 und 12 Wochen.

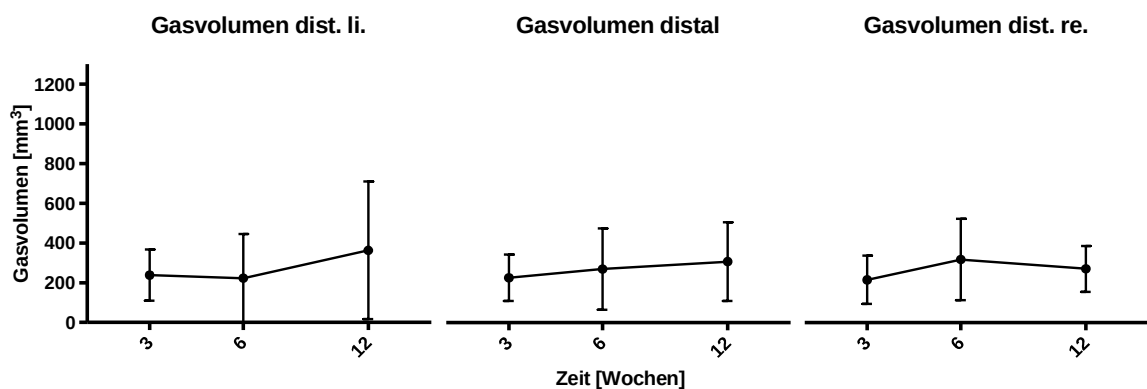


Abbildung 23: Graphische Darstellung des Wasserstoffgasvolumens der gesamten distalen Schrauben sowie der rechten und linken distalen Schrauben mit Mittelwert \pm Standardabweichung und Signifikanzniveau (*).

Im Vergleich zwischen den distalen rechten Schrauben mit Fraktur der Tibia zu den linken Schrauben ohne Fraktur konnten keinen signifikanten Unterschiede zu den jeweiligen Zeitpunkten 3, 6 und 12 in Bezug auf die Wasserstoffgasbildung festgestellt werden (siehe Abb. 32).

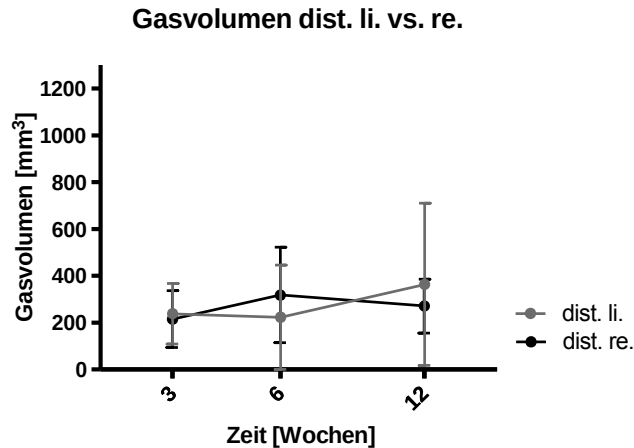


Abbildung 24: Graphische Darstellung der Wasserstoffgasbildung der rechten distalen Schrauben gegen die linken distalen Schrauben mit Mittelwert \pm Standardabweichung und Signifikanzniveau (*).

3.3 Wachstumsbeeinflussung

Bei der Wachstumsbeeinflussung zeigte sich nach 3 Wochen auf der frakturierten rechten Seite eine Länge der Tibia von mw. 187,62 mm und mw. 188,72 mm auf der linken Seite. Dies entspricht einer Differenz der rechten zur linken Seite von -1,1 mm (siehe Tab. 21). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Längen der rechten und linken Tibia der einzelnen Versuchstiere zum Zeitpunkt 3 Wochen festgestellt werden (siehe Abb. 33).

<i>Längenmessung der Tibia nach 3 Wochen in mm</i>			
<u>Seite</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Standardabw.</u>	<u>Diff. re. vs. li.</u>
rechts	187,62	$\pm 10,5$	-1,1
links	188,72	$\pm 10,10$	

Tabelle 21: Deskriptive Analyse der Messwerte für Länge der rechten und linken Tibia (mm) zum Zeitpunkt 3 Wochen.

Nach 6 Wochen zeigte sich auf der frakturierten rechten Seite eine Länge der Tibia von mw. 189,1 mm und mw. 188,2 mm auf der linken Seite. Dies entspricht einer Differenz der rechten zur linken Seite von +1,0 mm (siehe Tab. 22).

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Längen der rechten und linken Tibia der einzelnen Versuchstiere zum Zeitpunkt 6 Wochen festgestellt werden (siehe Abb. 33).

<i>Längenmessung der Tibia nach 6 Wochen in mm</i>

<u>Seite</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Standardabw.</u>	<u>Diff. re. vs. li.</u>
rechts	189,1	± 4,05	+1,0
links	188,2	± 2,91	

Tabelle 22: Deskriptive Analyse der Messwerte für Länge der rechten und linken Tibia (mm) zum Zeitpunkt 6 Wochen.

Nach 12 Wochen wurde auf der frakturierten rechten Seite eine Länge der Tibia von mw. 193,8 mm und mw. 192,9 mm auf der linken Seite ermittelt. Dies entspricht einer Differenz der rechten zur linken Seite von +0,9 mm (siehe Tab. 23).

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Längen der rechten und linken Tibia der einzelnen Versuchstiere zum Zeitpunkt 12 Wochen festgestellt werden (siehe Abb. 33).

<i>Längenmessung der Tibia nach 12 Wochen in mm</i>			
<u>Seite</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Standardabw.</u>	<u>Diff. re. vs. li.</u>
rechts	193,8	± 14,9	+0,9
links	192,9	± 13,77	

Tabelle 23: Deskriptive Analyse der Messwerte für Länge der rechten und linken Tibia (mm) zum Zeitpunkt 12 Wochen.

Wachstumsbeeinflussung



Abbildung 25: Graphische Darstellung der Längenmessungen der rechten und linken Tibia der einzelnen Versuchstiere zu den jeweiligen Zeitpunkten.

3.4 Frakturheilung

Bei der Beurteilung der Frakturheilung der rechten Tibiae zeigten sich nach 3 Wochen 25% der Fälle ohne Konsolidierung, 50% mit einer beginnenden und 25% mit einer vollständigen knöchernen Durchbauung des Frakturspaltes. In der 6 Wochen Gruppe gab es keine unverheilten Frakturen, 50% mit einer beginnenden und 50% mit einer vollständigen Konsolidierung. Die 12 Wochen Gruppe zeigte in allen Fällen eine vollständige Konsolidierung der Fraktur (siehe Tab. 24 und Abb. 34)

Frakturheilung in Graden			
Graduierung	% der Fälle		
	3 Wochen	6 Wochen	12 Wochen
Keine Konsolidierung	25%	0%	0%
Beginnende Konsolidierung	50%	50%	0%
Konsolidiert	25%	50%	100%

Tabelle 24: Frakturheilung in den Graden "keine Konsolidierung", "beginnende Konsolidierung", "Konsolidiert" in % an den Gesamtfällen mit Fraktur.

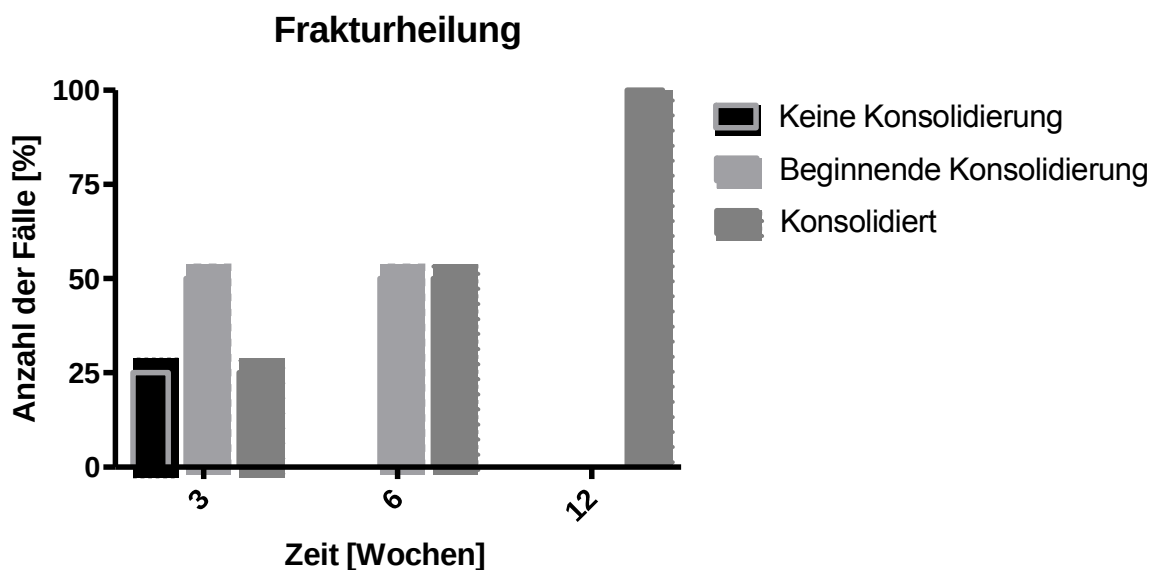


Abbildung 26: Graphische Darstellung der Frakturheilung in % der Fälle zu den Zeitpunkten 3 Wochen, 6 Wochen und 12 Wochen in den Graden "Keine Konsolidierung", "beginnende Konsolidierung" und "Konsolidiert".

4 Diskussion

Der Trend der letzten Dekade zur weitestgehend minimal invasiven Frakturversorgung in der orthopädischen und traumatologischen Chirurgie stellt hohe Ansprüche an die Materialindustrie und rückt die Forschung zu neuen, alternativen Materialien in den Fokus der Wissenschaft. Die Anzahl der Literaturstellen, welche herkömmliche nicht resorbierbare Osteosynthesematerialien, wie Titan oder Edelstahl, kritisch hinterfragen, nimmt stetig zu [32,33]. Diese gelten zwar nach wie vor als Goldstandard, scheinen aber zu rigide zu sein, übererfüllen somit ihren Zweck der Stabilisierung und entziehen dem Knochen seine Aufgabe als Lastträger. Dieser Effekt kann zum sogenannten "stress shielding" führen, wodurch es zu einem verminderten Knochenremodeling unter dem Implantat kommt und konsekutiv zu Refrakturen führen kann [34–36]. Speziell bei der Anwendung in der Kinder- und Jugendtraumatologie stellt die starre interne Fixation eine Limitierung dar, weil sie, um die Wachstumspotenz des kindlichen Knochens nicht negativ zu beeinflussen, eine Implantatentfernung unabdingbar macht. Zweitoperationen zur Metallentfernung stellen nicht nur aus ökonomischer Sicht eine Belastung für das Gesundheitssystem, sondern vielmehr auch auf medizinisch- psychologischer Ebene für Eltern und Kinder, mit einem nicht zu vernachlässigendem Narkoserisiko, dar. Auch die Biokompatibilität scheint nicht unumstritten, es werden nachweisbare Präzipitationen unklarer toxikologischer oder teratogener Potenz beschrieben, deren Auswirkungen auf die zu erwartende Lebensspanne eines Jugendlichen ungewiss sind [32,33]. Demnach sind nicht nur klinisch- evidenzbasierte Einflussfaktoren, sondern auch sozioökonomische Aspekte und psychische Komponenten Argumente für eine neue Definition eines optimalen Osteosynthesematerials zur Frakturstabilisierung.

Mg-basierte Legierungen scheinen laut der aktuellen Literatur die Vision der Entwicklung eines homogen resorbierbaren, biokompatiblen, sowie lasttragenden und die Heilung funktionell unterstützenden Implantates suffizient zu adressieren[2]. Zahlreiche Studien zeigten im letzten Jahrhundert die potentielle Anwendbarkeit von Mg auf, konnten jedoch keinen Steuerungsmechanismus für die Tendenz zur unkontrollierbaren Degradation, sowie der periimplantären Wasserstoffgasbildung erforschen[40,58]. Erst durch den Einsatz von seltenen Erden konnten Legierungen erzeugt werden, welche einem homogenen Degradationsverhalten folgen und deren Gasbildung keinen negativen Einfluss auf die Frakturkonsolidierung zu haben scheint. Diese Legierungen erlangten trotz der

Ungewissheit von möglichen Auswirkungen der seltenen Erden auf den menschlichen Körper die Zulassung als Osteosynthesematerial für Erwachsene [56]. Die Anforderungen an ein optimales Implantat scheinen mit der beschriebenen Legierung jedoch nicht zufriedenstellend beantwortet, denn die Frage der Langzeitauswirkungen von seltenen Erden findet sich bis dato in der Literatur nur unzureichend behandelt.

Alternative Ansätze mit dem Fokus der uneingeschränkt unbedenklichen Anwendbarkeit in der Kinder- und Jugendtraumatologie konnten mit Legierungen ohne seltenen Erden, aus unterschiedlichen Anteilen von hochreinem Mg, Zn und Ca beschrieben werden[2,69]. Diese zeigen vielversprechende Ergebnisse im Hinblick auf die hohen Ansprüche an ein optimales Material in der Anwendung in einem hochsensiblen juvenilen Patientengut. Grün et al. konnte in einer 2018 veröffentlichten *in-vivo* Studie mit der Mg- Legierung ZX00 (Mg-0.45Zn-0.45Ca; in wt.%) nachweisen, dass diese sowohl im wachsenden Ratten-, als auch im Schafmodell eine langsame und homogene Degradation mit einer guten Osseointegration über einen Beobachtungszeitraum vom 24 Wochen zeigte. Hierbei konnte kein negativer Einfluss auf das Knochenremodeling oder auf das allgemeine Wachstum der Tiere beobachtet werden [70].

Ziel der vorliegenden Studie war es daher, das *in-vivo* Verhalten der Schraubenosteosynthese mit der Magnesiumlegierung ZX00 im wachsenden Schafmodell im osteotomierten Knochen gegen eine Kontrollgruppe ohne Osteotomie im Hinblick auf dessen Degradationsverhalten, dessen Wachstumsbeeinflussung und die Frakturheilung zu untersuchen, um weitere Erkenntnisse zur klinischen Anwendbarkeit zu gewinnen.

Im Hinblick auf das Implantatvolumen konnte für die proximalen, monokortikalen epiphysenfugennahen Schrauben im Tibiakopf eine initial rapide Abnahme des Volumens von 9% innerhalb der ersten 3 Wochen beobachtet werden. Anschließend stagnierte die Degradation im Verlauf bis zur 12ten Woche annähernd. Die distalen bikortikalen Schrauben im Schaftbereich zeigten ebenfalls einen anfänglich höheren Volumenverlust innerhalb der ersten 3 Wochen von 5%, verloren im Verlauf bis zur 12ten Woche weitere 5%, wodurch insgesamt ein Verlust von 10% gezeigt werden konnte.

Der zeitlich unterschiedliche Volumenverlust zwischen den allseits spongiös umgebenen proximalen Schrauben und der bikortikal gesetzten Schrauben im Schaftbereich, welche durch den Markraum gehen und am Schraubenende bis in die umgebenden Weichteile ragen, könnte durch Stresskorrosion hervorgerufen werden. Diese beschreibt eine höhere

Degradationsrate, durch die von der umgebenden Muskulatur einwirkenden Kräfte auf das dem Knochen überstehende Implantat. Auch die suffizientere perimplantäre Durchblutungssituation im Weichgewebe wird mit einer erhöhten Stresskorrosionsrate diskutiert. Dieses Phänomen dürfte in der klinischen Anwendung am Menschen jedoch zu vernachlässigen sein, weil die Schraubenlänge nicht standardisiert wie in dieser Studie, sondern individuell nach entsprechendem Messvorgang gewählt wird.

Witte et al. beschreibt einen direkten Kontakt der mit Ca-Phosphat angereicherten Korrosionsschicht um das Implantat mit dem umgebenden Knochengewebe [55]. Etwaige Anstiege im Volumen nach der initialen Abnahme innerhalb der ersten 3 Wochen, sowohl bei den distalen als auch bei den proximalen Schrauben, sind daher am ehesten auf die Osseointegration des Implantates und die damit verbundene schlechtere Abgrenzbarkeit gegenüber dem Knochen zurückzuführen, könnte aber auch auf die Tatsache, dass es sich zum jeweiligen Zeitpunkt um unterschiedliche Versuchstiere handelt zurückzuführen sein. Weder bei den proximalen noch bei den distalen Schrauben konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der frakturierten, gegenüber der nicht frakturierten Seite in Bezug auf den Volumenverlust festgestellt werden. Eine Fraktur respektive deren Heilungsprozess dürfte somit keinen Einfluss auf das Degradationsverhalten im Sinne eines Volumenverlustes der Mg Schrauben gehabt haben.

Die Oberfläche zeigte bei den proximalen Schrauben eine Vergrößerung von 9,4% im Verlauf von der Ausgangsoberfläche bis zur 12ten Woche, während die distalen Schrauben lediglich eine Zunahme von 2,9% aufwiesen. Proximal konnte kein Unterschied zwischen der rechten und linken Seite festgestellt werden, während bei den distalen Schrauben die linke Seite insbesondere zwischen der 6ten und 12ten Woche an Oberfläche zunahm, während die rechte Seite im gleichen Zeitintervall signifikant an Oberfläche verlor. Orientierend konnte sowohl für die proximalen als auch für die distalen Schrauben eine Zunahme der Oberfläche zwischen der Ausgangssituation und dem Verlauf bis zur 12ten Woche beobachtet werden. Dies deutet auf die Bildung einer Korrosionsschicht an der Oberfläche des Implantates durch die von Sanchez et al. beschriebenen Einflussfaktoren der umgebenden Gewebe auf die Legierung hin [62]. Der pH-Wert des Gewebes, die Vaskularisation, der Chloridionengehalt und die Lokalisation des Implantates scheinen dessen Degradationsverhalten zu beeinflussen und führen durch den anfänglichen Abbauprozess, ohne deutlichen Volumenverlust, primär durch das Korrodieren des Materials zu einer Oberflächenvergrößerung.

Eine Ausnahme bildet die signifikante Oberflächenabnahme zwischen der 6ten und 12ten Woche auf der osteotomierten distalen Seite, welche mit der signifikanten Abnahme des Volumens im gleichen Zeitintervall korreliert und mit den beschriebenen Einflussfaktoren assoziiert sein könnte. Gerade der im Schaftbereich befindliche Markraum, welcher immunologische Zellen und Zytokine mit einer entsprechenden Chemotaxis beinhaltet, könnte Einfluss auf den physiologischen Frakturheilungsprozess nehmen. Dieser geht ohnedies mit einer Entzündungsreaktion einher, könnte somit unter dem Kofaktor des Knochenmarkes, mit einem akzellerierten Degradationsverhalten assoziiert werden. Betrachtet man jedoch die gesamten Schrauben, konnte wie bereits beim Volumen weder bei den proximalen, noch bei den distalen ein signifikanter Unterschied zwischen der rechten und linken Seite festgestellt werden. Es ist demnach anzunehmen, dass ein Frakturheilungsprozess, inklusive dessen Einflussfaktoren auf das umgebende Milieu, keinen wesentlichen Einfluss auf das Degradationsverhalten im Hinblick auf die Oberflächenveränderung haben dürfte.

Die Wasserstoffgasbildung, welche beim Abbau im Rahmen der elektrochemischen Reaktion neben Magnesiumhydroxid entsteht, zeigte bei den distalen Schrauben eine homogene Zunahme im Verlauf bis zur 12ten Woche, während bei den proximalen Schrauben eine Abnahme im Bereich der 6ten Woche und anschließend erneute Zunahme bis zur 12 Wochen beobachtet werden konnte. Eine Assoziation zwischen dem Frakturheilungsprozess und der Wasserstoffgasbildung konnte nicht gestellt werden, da es keine signifikanten Unterschiede zwischen der osteotomierten und der Seite ohne Osteotomie gab. Das Gasbildungsverhalten dürfte durch die bereits bei den Volumina und Oberflächen diskutierten Einflussfaktoren des periimplantären Gewebes unterschiedlich ausgeprägt sein.

Zusammenfassend konnten wir einen in der Literatur beschriebenen negativen Einfluss der Wasserstoffgasbildung und -menge, für unterschiedliche Mg- Legierungen [40,58], in dieser Studie nicht nachvollziehen. Trotz der chronologisch unterschiedlich entwickelten Gasvolumina zwischen der proximalen und distalen Schrauben, zeigte sich nach 12 Wochen bei allen Versuchstieren eine vollständige Konsolidierung der Osteotomie und kein signifikanter Unterschied bezüglich der Längen der Tibiae im Sinne einer Wachstumsbeeinflussung. Die Wasserstoffgasbildung und -menge mit der Legierung

ZX00 dürfte somit weder einen negativen Einfluss auf die Frakturheilung, noch auf das Wachstumspotential des kindlichen Knochens haben.

Um die Ergebnisse des Degradationsverhaltens der ZX00 Mg Schrauben kritisch auf deren unbedenkliche klinische Anwendbarkeit in der Kinder- und Jugendtraumatologie zu überprüfen, wurde die Wachstumsbeeinflussung und die Konsolidierung der Osteotomie untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass es trotz, oder gerade aufgrund, der möglichen Einflussfaktoren durch die Korrosionsprodukte der Schrauben bereits nach 3 Wochen in einem Viertel der Fälle, nach 6 Wochen bei der Hälfte und nach 12 Wochen bei allen Fällen zu einer vollständigen Konsolidierung der Osteotomie kommt. Ein Unterschied zwischen den Längen der Tibiae zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen der osteotomierten und nicht osteotomierten Seite konnte dabei, trotz epiphysenfugennaher Osteosynthese, nicht beobachtet werden.

Um einen in der Literatur diskutierten positiven Effekt auf den Frakturheilungsprozess und das Knochenremodeling, durch das beim Abbau gebildete Magnesiumhydroxid, beschreiben zu können, bedarf es weiteren Studien mit einer spezifischeren Untersuchungsmethodik [2,69,70]. Allenfalls kann aus den Ergebnissen interpretiert werden, dass es keinen negativen Einfluss geben dürfte und es zu einem physiologischen Heilungsablauf kommt, ohne dabei das Wachstum zu beeinflussen.

Die beiden zum Untersuchungszeitpunkt 12 Wochen gebrochenen Schrauben waren beide, in dieser Studie unbeabsichtigt, durch die Epiphysenfuge gesetzt. Sie zeigten ein mit den anderen Schrauben vergleichbares Degradationsverhalten, führten zu keiner Wachstumsbeeinflussung und erlangten eine vollständige Konsolidierung der Osteotomie. Der proximale Anteil einer Schraube verblieb in der Epiphyse, während sich der distale Teil im Zuge des Wachstums offenbar mit der Metaphyse von dieser entfernte. Diese rein beobachtungsbasierte Feststellung deutet umso mehr auf die gute Anwendbarkeit von Mg-basierten Osteosyntheseschrauben zur Frakturstabilisierung im Wachstum in der Kinder- und Jugendtraumatologie hin. Es bedarf jedoch weiteren präklinischen randomisierten kontrollierten Studien, mit einem längeren follow-up, zur genaueren Untersuchung des Verhaltens der Epiphysenfuge bei direkter Adressierung.

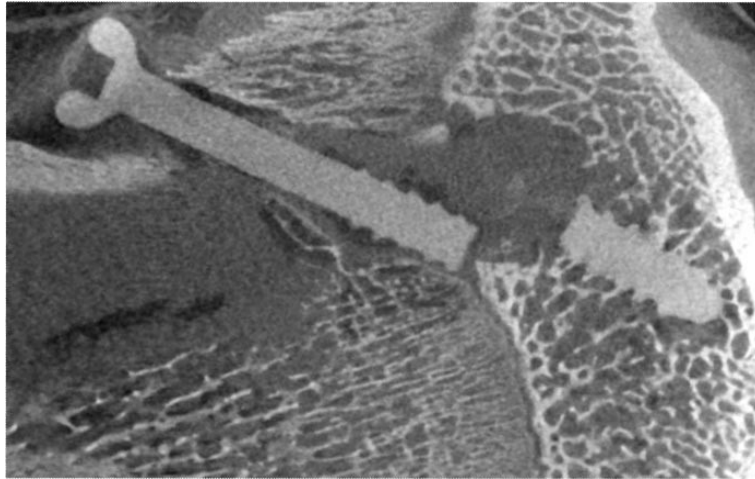


Abbildung 27: Gebrochene Schraube der 12 Wochen Gruppe mit transepiphysärer Lage

5 Konklusion

1. Eine Osteotomie, respektive deren Heilungsprozess, inklusive dessen Einflussfaktoren auf das periimplantäre Milieu, hat keinen Einfluss auf das Degradationsverhalten von Mg Schrauben vom Legierungstyp ZX00.
2. Die Wasserstoffgasbildung und -menge von ZX00 Mg Schrauben hat weder einen negativen Einfluss auf die Frakturheilung, noch auf das Wachstumspotential des wachsenden Knochens.
3. Das Degradationsverhalten von ZX00 Mg Schrauben hat, trotz epiphysenfugennaher Osteosynthese, keinen Einfluss auf das Wachstumspotential des wachsenden Knochens im Untersuchungszeitraum von 12 Wochen.
4. Die Mg Legierung ZX00 zeigt ein annähernd homogenes Degradationsverhalten und besitzt die nötige Streckfestigkeit für eine Frakturstabilisierung über einen Zeitraum von 12 Wochen bis zur vollständigen Konsolidierung eines wachsenden Knochens.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Schalamon J, Dampf S, Singer G, Ainoedhofer H, Petnehazy T, Hoellwarth ME, et al. Evaluation of fractures in children and adolescents in a Level I Trauma Center in Austria. *J Trauma* 2011;71:E19-25. doi:10.1097/TA.0b013e3181f8a903.
- [2] Grün NG, Donohue N, Holweg P, Weinberg A-M. Resorbierbare Implantate in der Unfallchirurgie. *J Für Miner Muskuloskelettale Erkrank* 2018;25:82–9. doi:10.1007/s41970-018-0041-6.
- [3] Rauber-Kopsch / Lehrbuch und Atlas der Anatomie des Menschen, Band 1: Allgemeines, Skeletsystem, Muskelsystem. n.d.
- [4] Niethard FU, Pfeil J. *Duale Reihe Orthopädie*. 5., korr. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2005.
- [5] Waldeyer A, Fanghänel J, Pera F. *Anatomie des Menschen*. 18th ed. Berlin u.a.: Gruyter; 2009.
- [6] Gray, H., Gray, H., Lewis, W.H. *Anatomy of the human body*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1918.
- [7] Tillmann B. *Atlas der Anatomie*. 2., überarb. Aufl. 2009. Heidelberg: Springer; 2009.
- [8] Hartmann M, Pabst MA, Dohr G. *Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie: Licht- und elektronenmikroskopischer Bildatlas*. 5th ed. Wien: Facultas; 2010.
- [9] *Taschenlehrbuch Histologie von Renate Lüllmann-Rauch* (12. August 2009) Broschiert. n.d.
- [10] Gratzl M, Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Histologie*. 5., neu übersetzte, überarb. u. aktualisierte Aufl. Berlin: Springer; 2001.
- [11] Michael Schünke, Erik Schulte, Udo Schumacher. *PROMETHEUS Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem* n.d.
- [12] Kühnel W. *Taschenatlas Histologie: 750 mikroskopische Aufnahmen mit ausführlichen Bildbeschreibungen*. 12th ed. Stuttgart: Thieme; 2008.
- [13] Sitzmann FC, Bartmann P. *Pädiatrie*. 2. Stuttgart: Thieme; 2002.
- [14] Rössler H, Rütter W. *Orthopädie und Unfallchirurgie mit StudentConsult-Zugang*. 19th ed. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2005.
- [15] Ficklscherer A. *BASICS Orthopädie und Traumatologie*. 3rd ed. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2012.

- [16] Allgöwer M, Müller ME, Schneider R, Willenegger H, Perren SM. Manual der OSTEOSYNTHESE: AO-Technik. 3. Aufl. 1992. Softcover reprint of the original 3rd ed. 1992. Springer; 2014.
- [17] Fernandez FF, Eberhardt O. Klassifikationen von Frakturen im Kindesalter. *Trauma Berufskrankh* 2010;12:323–8. doi:10.1007/s10039-009-1586-y.
- [18] OTA, AO Foundation. Journal of Orthopaedic Trauma - AOOTA Classification 2018 Compendium 2018. https://classification.aomedical.org/files/download/AOOTA_Classification_2018_Compndium.pdf (accessed December 22, 2018).
- [19] Müller ME, Nazarian S, Koch P, Schatzker J. The Comprehensive Classification of Fractures of Long Bones. Springer Science & Business Media; 2012.
- [20] Bühren V, Keel MJB, Marzi I. Checkliste Traumatologie. 8. Stuttgart New York: Thieme; 2016.
- [21] Salter RB, Harris WR. Injuries Involving the Epiphyseal Plate. *JBJS* 1963;45:587.
- [22] Scharf H-P, Rüter A, Pohlemann T, Marzi I, Kohn D, Günther K-P. Orthopädie und Unfallchirurgie: Facharztwissen nach der neuen Weiterbildungsordnung. 2nd ed. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2011.
- [23] Sathyendra V, Darowish M. Basic Science of Bone Healing. *Hand Clin* 2013;29:473–81. doi:10.1016/j.hcl.2013.08.002.
- [24] Konrads C, Giebel G. Grundlagen der Frakturheilung und Bedeutung für die Osteosynthese. *Chir Allg Ztg* 2012;13:468–70.
- [25] Weinberg A-M, Tscherne H. Tscherne Unfallchirurgie: Unfallchirurgie im Kindesalter - Teil 1: Allgemeiner Teil, Kopf, Obere Extremität - Teil 2: Untere Extremität, Wirbelsäule, ... Besonderheiten DES Kindlichen Skelettes. 2006th ed. Berlin: Springer; 2006.
- [26] Grifka J, Kuster M. Orthopädie und Unfallchirurgie. 2011th ed. Berlin: Springer; 2011.
- [27] Dietz H-G, Schmittenbecher PP, Illing P, Slongo T, Sommerfeldt D. Praxis der Kinder- und Jugendtraumatologie. 2011. XIV, 552 S., 1207 Abb., 88 Tab. Heidelberg: Springer; 2011.
- [28] Müller ME, Allgöwer M, Schneider R, Willenegger H. Manual der Osteosynthese. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1977.
- [29] Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie. Stuttgart: 2014.

- [30] Williams DF. *Definitions in Biomaterials: Proceedings of a Consensus Conference of the European Society for Biomaterials*, Chester, England, March 3-5, 1986. Elsevier; 1987.
- [31] Williams DF. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials* 2008;29:2941–53. doi:10.1016/j.biomaterials.2008.04.023.
- [32] Metallosis & Metal Poisoning: Hip Replacement Complications. DrugwatchCom n.d. <https://www.drugwatch.com/hip-replacement/metallosis/> (accessed December 26, 2018).
- [33] Thomas P, Thomas M, Summer B, Dietrich K, Zauzig M, Steinhäuser E, et al. Impaired Wound-healing, Local Eczema, and Chronic Inflammation Following Titanium Osteosynthesis in a Nickel and Cobalt-allergic Patient: A Case Report and Review of the Literature. *J Bone Jt Surg* 2011;93. doi:10.2106/JBJS.J.00317.
- [34] Nagels J, Stokdijk M, Rozing PM. Stress shielding and bone resorption in shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg* 2003;12:35–9. doi:10.1067/mse.2003.22.
- [35] Augat P, Simon U, Liedert A, Claes L. Mechanics and mechano-biology of fracture healing in normal and osteoporotic bone. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2005;16 Suppl 2:S36-43. doi:10.1007/s00198-004-1728-9.
- [36] Marco F, Milena F, Gianluca G, Vittoria O. Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron Oxf Engl* 1993 2005;36:630–44. doi:10.1016/j.micron.2005.07.008.
- [37] *The Williams Dictionary of Biomaterials*. Liverpool University Press; 1999.
- [38] Purnama A, Hermawan H, Couet J, Mantovani D. Assessing the biocompatibility of degradable metallic materials: state-of-the-art and focus on the potential of genetic regulation. *Acta Biomater* 2010;6:1800–7. doi:10.1016/j.actbio.2010.02.027.
- [39] Hofstetter J, Martinelli E, Pogatscher S, Schmutz P, Povoden-Karadeniz E, Weinberg AM, et al. Influence of trace impurities on the in vitro and in vivo degradation of biodegradable Mg-5Zn-0.3Ca alloys. *Acta Biomater* 2015;23:347–53. doi:10.1016/j.actbio.2015.05.004.
- [40] Pogorielov M, Husak E, Solodivnik A, Zhdanov S. Magnesium-based biodegradable alloys: Degradation, application, and alloying elements. *Interv Med Appl Sci* 2017;9:27–38. doi:10.1556/1646.9.2017.1.04.

- [41] Staiger MP, Pietak AM, Huadmai J, Dias G. Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: A review. *Biomaterials* 2006;27:1728–34. doi:10.1016/j.biomaterials.2005.10.003.
- [42] Hartwig A. Role of magnesium in genomic stability. *Mutat Res* 2001;475:113–21.
- [43] Okuma T. Magnesium and bone strength. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif* 2001;17:679–80.
- [44] Zreiqat H, Howlett CR, Zannettino A, Evans P, Schulze-Tanzil G, Knabe C, et al. Mechanisms of magnesium-stimulated adhesion of osteoblastic cells to commonly used orthopaedic implants. *J Biomed Mater Res* 2002;62:175–84. doi:10.1002/jbm.10270.
- [45] Liu CC, Yeh JK, Aloia JF. Magnesium directly stimulates osteoblast proliferation 1988.
- [46] Wu L, Feyerabend F, Schilling AF, Willumeit-Römer R, Luthringer BJC. Effects of extracellular magnesium extract on the proliferation and differentiation of human osteoblasts and osteoclasts in coculture. *Acta Biomater* 2015;27:294–304. doi:10.1016/j.actbio.2015.08.042.
- [47] Jähn K, Saito H, Taipaleenmäki H, Gasser A, Hort N, Feyerabend F, et al. Intramedullary Mg2Ag nails augment callus formation during fracture healing in mice. *Acta Biomater* 2016;36:350–60. doi:10.1016/j.actbio.2016.03.041.
- [48] Zhang Y, Xu J, Ruan YC, Yu MK, O’Laughlin M, Wise H, et al. Implant-derived magnesium induces local neuronal production of CGRP to improve bone-fracture healing in rats. *Nat Med* 2016;22:1160–9. doi:10.1038/nm.4162.
- [49] Payr E. Zur Verwendung des Magnesiums für resorbierbare Darmknöpfe und andere chirurgisch-technische Zwecke. *Cent Chir* 1901;28:513–5.
- [50] Lambotte A. L’utilisation du mangesium comme meteriel perdu sans l’osteosynthèse. vol. 28, *Bull Mém Soc Nat Chir*; 1932, p. 1325–34.
- [51] Verbrugge J. L’utilisation du magnésium dans le traitement chir-urgical des fractures [The use of magnesium in the surgical treat-ment of fractures]. *Bull Mém Soc Nat Cir* 1937;59:813–23.
- [52] McBRIDE ED. ABSORBABLE METAL IN BONE SURGERY: A FURTHER REPORT ON THE USE OF MAGNESIUM ALLOYS. *J Am Med Assoc* 1938;111:2464–7. doi:10.1001/jama.1938.02790530018007.
- [53] Troitskii V, Tsitrin D. The resorbing metallic alloy ‘Osteosinthezit’ as material for fastening broken bone. *Khirurgiia (Sofiia)* 1944;8:41–4.

- [54] Stroganov G, Savitsky E, Mikhailovich T, Nina M, Terekhova V, Fedorovna V, et al. Magnesium-base alloys for use in bone surgery. US Patent No. 3687135A 1972.
- [55] Witte F. In vivo corrosion of four magnesium alloys and the associated bone response. *Biomaterials* 2005;26:3557–63. doi:10.1016/j.biomaterials.2004.09.049.
- [56] Windhagen H, Radtke K, Weizbauer A, Diekmann J, Noll Y, Kreimeyer U, et al. Biodegradable magnesium-based screw clinically equivalent to titanium screw in hallux valgus surgery: short term results of the first prospective, randomized, controlled clinical pilot study. *Biomed Eng Online* 2013;12:62. doi:10.1186/1475-925X-12-62.
- [57] Zhao D, Huang S, Lu F, Wang B, Yang L, Qin L, et al. Vascularized bone grafting fixed by biodegradable magnesium screw for treating osteonecrosis of the femoral head. *Biomaterials* 2016;81:84–92. doi:10.1016/j.biomaterials.2015.11.038.
- [58] Zhao D, Witte F, Lu F, Wang J, Li J, Qin L. Current status on clinical applications of magnesium-based orthopaedic implants: A review from clinical translational perspective. *Biomaterials* 2017;112:287–302. doi:10.1016/j.biomaterials.2016.10.017.
- [59] Inoue H, Sugahara K, Yamamoto A, Tsubakino H. Corrosion rate of magnesium and its alloys in buffered chloride solutions. *Corros Sci* 2002;44:603–10. doi:10.1016/S0010-938X(01)00092-0.
- [60] Miller PL, Shaw BA, Wendt RG, Moshier WC. Assessing the Corrosion Resistance of Nonequilibrium Magnesium-Yttrium Alloys. *CORROSION* 1995;51:922–31. doi:10.5006/1.3293568.
- [61] Shaw B. Corrosion resistance of magnesium alloys. vol. 13A. ASM International; 2003.
- [62] Sanchez AHM, Luthringer BJC, Feyerabend F, Willumeit R. Mg and Mg alloys: How comparable are in vitro and in vivo corrosion rates? A review. *Acta Biomater* 2015;13:16–31. doi:10.1016/j.actbio.2014.11.048.
- [63] Zhang E, Xu L, Yu G, Pan F, Yang K. In vivo evaluation of biodegradable magnesium alloy bone implant in the first 6 months implantation. *J Biomed Mater Res A* 2009;90:882–93. doi:10.1002/jbm.a.32132.
- [64] Xu L, Yu G, Zhang E, Pan F, Yang K. In vivo corrosion behavior of Mg-Mn-Zn alloy for bone implant application. *J Biomed Mater Res A* 2007;83:703–11. doi:10.1002/jbm.a.31273.
- [65] Gray JE, Luan B. Protective coatings on magnesium and its alloys — a critical review. *J Alloys Compd* 2002;336:88–113. doi:10.1016/S0925-8388(01)01899-0.

- [66] Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 2000;294:1–26.
- [67] Hofstetter J, Becker M, Martinelli E, Weinberg A, Mingler B, Kilian H, et al. High-Strength Low-Alloy (HSLA) Mg–Zn–Ca Alloys with Excellent Biodegradation Performance. *JOM J Miner Met Mater Soc* 2014. doi:10.1007/s11837-014-0875-5.
- [68] Myrissa A, Agha NA, Lu Y, Martinelli E, Eichler J, Szakács G, et al. In vitro and in vivo comparison of binary Mg alloys and pure Mg. *Mater Sci Eng C* 2016;61:865–74. doi:10.1016/j.msec.2015.12.064.
- [69] Grün NG, Holweg PL, Donohue N, Klestil T, Weinberg A-M. Resorbable implants in pediatric fracture treatment. *Innov Surg Sci* 2018;3:119–25. doi:10.1515/iss-2018-0006.
- [70] Grün NG, Holweg P, Tangl S, Eichler J, Berger L, van den Beucken JJJP, et al. Comparison of a resorbable magnesium implant in small and large growing-animal models. *Acta Biomater* 2018;78:378–86. doi:10.1016/j.actbio.2018.07.044.