

Diplomarbeit

**Degradationsanalyse bioresorbierbarer,
magnesiumbasierter ESIN und ihr Einfluss auf die
Wachstumsfuge im wachsenden Großtiermodell**

eingereicht von

Ulrich Johannes Kronsteiner

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie

unter der Anleitung von

Romy Linda Marek, BSc, MSc

und

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

Graz, am 20.01.2022

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 20.01.2022

Ulrich Kronsteiner eh

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt:

Frau Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. Annelie-Martina Weinberg
für die Überlassung des Themas, ihrem Glauben an mich und die Faszination an der
Forschung die sie in mir erweckt hat.

Frau Romy Linda Marek, BSc, MSc
für die großartige Betreuung, die kollegiale Zusammenarbeit und Unterstützung zu jeder
Zeit.

Herrn Dipl.-Ing. Dr.scient.med. Johannes Eichler und Herrn Univ. FA Priv.-Doz.
Mag.rer.nat. Dr.med.univ. Dr.scient.med Stefan Franz Fischerauer für die Durchführung
der Operationen.

Frau Ines Anders, BSc, MSc für ihre Hilfe und Unterstützung bei sämtlichen technischen
Herausforderungen und Fragen.

Meinen Eltern Reinhard, Lilly und Ludwig,

meinen Geschwistern Tina und Daniel,

Maria Valentina,

meinen Freunden,

besonders den Bewohnern der Jauerburg,

Julia und Jules

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Glossar und Abkürzungen	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis	viii
Zusammenfassung.....	ix
Abstract	xi
1 Einleitung.....	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Allgemeine Grundlagen	2
1.2.1 Allgemeine Histologie	2
1.2.2 Allgemeine Anatomie des Bewegungsapparates	3
1.3 Allgemeine Osteologie	3
1.3.1 Gewebe des Knochens.....	3
1.3.2 Biochemische Zusammensetzung.....	4
1.3.3 Makroskopische Struktur von Knochen	5
1.3.4 Zellen des Knochengewebes.....	6
1.3.5 Morphologie	6
1.3.6 Knorpelgewebe	7
1.3.7 Knochenbildung	7
1.3.8 Knochenumbau	9
1.4 Spezielle Osteologie.....	9
1.4.1 Wachstum	9
1.4.2 Knöchernes Wachstum	10
1.4.3 Die Wachstumsfuge	10
1.4.4 Physiologischer Fugenschluss	11
1.5 Allgemeine Traumatologie	12
1.5.1 Frakturen.....	12
1.5.2 Frakturformen	13
1.5.3 Frakturklassifizierung.....	14
1.5.4 Klassifizierung kindlicher Frakturen	15
1.5.5 Frakturheilung.....	16
1.6 Spezielle Traumatologie.....	17
1.6.1 Besonderheiten kindlicher Frakturen	17
1.6.2 Wachstumsstörungen	18
1.6.3 Diagnostik.....	19
1.6.4 Therapie	20
1.6.5 Klinische Aspekte kindlicher Frakturen mit Bezug auf die Wachstumsfuge	22
1.7 Materialkunde.....	23
1.7.1 Biomaterialien und Biokompatibilität	23
1.7.2 State-of-the-art- Implantate	24
1.7.3 Bioresorbierbare Implantate	25

1.7.4	Degradation von Magnesium:	28
1.8	Intention und Zielsetzung	29
2	Material und Methoden	30
2.1	Material	30
2.1.1	Implantate	30
2.1.2	Tiere	31
2.2	Methoden	31
2.2.1	Studiendesign	31
2.2.2	Prä- und postoperative Unterbringung, Pflege und Observanz der Tiere.....	31
2.2.3	Anästhesie, Vorbereitung und Monitoring	32
2.2.4	Operation	33
2.2.5	Postoperativ	33
2.2.6	Klinische Bildgebung	33
2.2.7	Euthanasie, Abbruchkriterien und Lagerung der Präparate	34
2.2.8	Nachprozessierung und Auswertung des Bildmaterials	34
2.2.9	Datenauswertung	35
2.2.10	Implantat Degradation.....	35
2.2.11	Längenmessungen	36
3	Ergebnisse.....	37
3.1	Darstellung der Degradation im Human- CT.....	37
3.1.1	ZX00.....	38
3.1.2	ZX10.....	45
3.2	Visualisierung des Degradationsprozesses anhand von 3D Modellen.....	52
3.2.1	ZX00.....	52
3.2.2	ZX10.....	54
3.3	Kalkulation der Implantat Degradation auf Basis der 3D Modellierungen	55
3.3.1	ZX00.....	55
3.3.2	ZX10.....	56
3.3.3	Ermittlung der Degradationsraten von ZX00 und ZX10	57
3.3.4	Gegenüberstellung der kalkulierten Degradationsraten von ZX00 und ZX10	58
3.4	Längenmessungen	60
3.4.1	ZX00.....	60
3.4.2	ZX10.....	62
3.4.3	Kontrollgruppe	63
3.5	Längendifferenzen	64
4	Diskussion	65
5	Konklusion	70
6	Literaturverzeichnis.....	72

Glossar und Abkürzungen

Abb.	Abbildung
CT	Computertomographie
3D	Dreidimensional
Mg	Magnesium
Zn	Zink
Ca	Kalzium
Bzw.	Beziehungsweise
SH-	Salter-Harris
mm	Millimeter
Tab.	Tabelle
ca.	Zirka
ESIN	Elastic stable intramedullary nail
EZM	Extrazelluläre Matrix
PG	Proteoglykane
ggf.	Gegebenenfalls
wt. %	Masseanteil
DTI	Dauertropfinfusion
KG	Körpergewicht
IPPV	intermittent positive pressure ventilation
PEEP	positive endexpiratory pressure
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
IE	Internationale Einheit
HP	High purity
XHP	Extra high purity
ASTM	American Society for Testing and Materials

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapieprinzip von Fixateure externe, ESIN und Spickdrahtosteosynthese (6).....	22
Abbildung 2: Darstellung der Streckfestigkeit verschiedener Materialien nach Grün et al. (14). Die Streckfestigkeit von Magnesiumlegierungen ähneln der des kortikalen Knochens.	27
Abbildung 3: Korrosionsreaktionen von Magnesium im physiologischen Milieu (11).	29
Abbildung 4: Beispielhafte Darstellung einer Knochenlängenmessung im Human-CT.....	37
Abbildung 5: Darstellung der BRI.Mag® Implantate im Human- CT 2 Wochen nach der OP.	38
Abbildung 6: Darstellung der BRI.Mag® Implantate im Human- CT 6 Wochen nach der OP.	39
Abbildung 7: Darstellung der BRI.Mag® Implantate im Human- CT 12 Wochen nach der OP.	40
Abbildung 8: Darstellung der BRI.Mag® Implantate im Human- CT 24 Wochen nach der OP.	41
Abbildung 9: Darstellung der BRI.Mag® Implantate im Human- CT 1 Jahr nach der OP.	42
Abbildung 10: Darstellung der BRI.Mag® Implantate im Human- CT 76 Wochen nach der OP.	43
Abbildung 11: Darstellung der BRI.Mag® Implantate im Human- CT 2 Jahre nach der OP.	44
Abbildung 12: Darstellung der ZX10 Implantate im Human- CT 2 Wochen nach der OP.	45
Abbildung 13: Darstellung der ZX10 Implantate im Human- CT 6 Wochen nach der OP.	46
Abbildung 14: Darstellung der ZX10 Implantate im Human- CT 12 Wochen nach der OP.	47
Abbildung 15: Darstellung der ZX10 Implantate im Human- CT 2 Wochen nach der OP.	48
Abbildung 16: Darstellung der ZX10 Implantate im Human- CT 1 Jahr nach der OP.	49
Abbildung 17: Darstellung der ZX10 Implantate im Human- CT 76 Wochen nach der OP.	50
Abbildung 18: Darstellung der ZX10 Implantate im Human- CT 2 Jahre nach der OP.	51
Abbildung 19: Darstellung der gemittelten Volumenänderung der BRI.Mag® Implantate über die Zeit.....	56

Abbildung 20: Darstellung der gemittelten Volumenänderung der ZX10 Implantate über die Zeit.....	57
Abbildung 21: Gegenüberstellung der Volumenveränderungen von BRI.Mag® und ZX10 über ein Jahr.....	59
Abbildung 22: Gegenüberstellung der Degradationsraten von BRI.Mag® und ZX10 über die Zeit.....	60
Abbildung 23: Tibialängen BRI.Mag® Gruppe.....	61
Abbildung 24:Längendivergenzen BRI.Mag® Gruppe.....	61
Abbildung 25: Tibialängen ZX10 Gruppe.....	62
Abbildung 26: Längendivergenzen ZX10 Gruppe.....	62
Abbildung 27: Tibialängen Kontrollgruppe.....	63
Abbildung 28: Längendivergenzen Kontrollgruppe.....	63
Abbildung 29: „Relative Wachstumsunterschiede“ - Gegenüberstellung der Längendifferenzen über die Zeit.....	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Frakturklassifikationen von Aiken (29) und Salter& Harris (28), modifiziert nach Weinberg, Tscherne (6) und Scharf (25).....	16
Tabelle 2: Messzeitpunkte und Mittelwerte der eruierten Implantatsvolumina (*Die Messung wurde in Woche 48 vorgenommen; **Die Auswertungen konnten auf Grund von zu weit fortgeschrittener Degradation nicht vorgenommen werden.....	35
Tabelle 3: Untersuchungszeitpunkte.....	36
Tabelle 4: Bildliche Darstellung der BRI.Mag®/ZX00 Implantate nach Bearbeitung mit Materialise: MIMICS® 22.0.....	53
Tabelle 5: Bildliche Darstellung der ZX10 Implantate nach Bearbeitung mit Materialise MIMICS® 22.0.....	54

Zusammenfassung

Einleitung: Mit einer steigenden Anzahl an Frakturen im Kindes- und Jugendalter in den letzten Jahren geht ein genereller Trend zur operativen Versorgung dieser Entitäten einher. Die Gründe hierfür sind vielschichtig und reichen von verbesserten operativen Methoden hin zu dem Bedürfnis des/der Patienten/-in nach einer schnellen, definitiven und belastungsstabilen Frakturversorgung. Besondere Aufmerksamkeit hat bei Fällen, welche das wachsende Skelet betreffen, dem möglichen Auftreten von Wachstumsphänomenen zu gelten. Diese können sowohl trauma- als auch therapieinduziert sein. Sie gelten als fakultativ und sind dementsprechend nicht antizipierbar. Dennoch sollten Irritationen der Wachstumsfugen und -prozesse tunlichst vermieden werden und besonders in therapeutische Erwägungen mit einbezogen werden.

Die heutige Forschung in der Implantologie legt einen Fokus auf bioresorbierbare Materialien, welche gegenüber den gängigen Titan- und Stahlimplantaten viele Vorteile aufweisen. Als ein vielversprechendes Material erweist sich Magnesium, welches bioresorbierbar ist und der Körper renal eliminieren kann, so dass es zu keinen toxischen Konzentrationen kommt. Seine biomechanischen Eigenschaften hinsichtlich des Elastizitätsmoduls ähneln denen des kortikalen Knochens und können so ‚stress- shielding‘ Phänomenen vorbeugen. Auf zellulärer Ebene unterstützt es Knochenheilungsprozesse und die Osteointegration.

Ziel dieser Studie war es, die *in-vivo* Langzeitverlaufsuntersuchung von zwei verschiedenen Mg-Zn-Ca Legierungen erstmals in Form von elastisch- stabilen- intramedullären Marknägeln (ESIN) im Human- CT am wachsenden Großtiermodell zu untersuchen. Besonderer Fokus wurde hierbei auf Auswirkungen der Implantate und dem damit einhergehenden Degradationsprozess auf die Wachstumsfuge gesetzt.

Methodik: Für die Studie wurden 7 Tiroler Bergschafe in 3 Gruppen unterteilt. Eine Gruppe mit n = 3 Individuen stellte die unbehandelte Kontrollgruppe dar. In den beiden anderen Gruppen wurden je n = 2 Individuen jeweils zwei elastisch-stabile intramedullären Nägel (ESIN) aus Magnesiumlegierungen transepiphysär in die rechte Tibia implantiert. Die eine Gruppe erhielt die Legierung ultrahigh purity (XHP) ZX10, die andere high purity (HP) ZX00. Beide Legierungen bestehen aus einem Mg-Zn-Ca-Gemisch, welche sich geringfügig in ihrer Zusammensetzung, sowie in ihrem Reinheitsgrad unterscheiden. Über einen Zeitraum von 2 Jahren wurden in regelmäßigen Abständen Human- CT Aufnahmen erstellt. Ziel des Experiments war die Ermittlung des Degradationsverhaltens der beiden Legierungen und ihr Einfluss auf das **Knochenwachstum im Langzeitverlauf** mit

speziellem Fokus auf die **Epiphysenfuge**. Die gestellte Frage wurde anhand von Auswertungen von **Human- CT**- Bildern beantwortet, welches unseres Wissens für derartige Fragestellungen noch nicht angewandt wurde. Zwar ist die Auflösung geringer als beim μ CT, dafür können Aufnahmen am lebenden Großtier durchgeführt werden und es lassen sich so Aussagen über den Verlauf am selben Tier erheben.

Ergebnisse: Die Legierung ZX00 weist ein schnelleres Degradationsverhalten als ZX10 auf. Nach Abschluss des Wachstums ließ sich in keiner Gruppe ein klinisch relevanter Einfluss des implantierten Materials auf die Wachstumsfuge feststellen. Lediglich in der Gruppe mit den ZX00 Implantaten (n=2) traten im Verlauf des Wachstums klinisch relevante Beinlängendifferenz (>5mm) auf, welche sich jedoch nach abgeschlossenem Wachstum wieder ausgeglichen hatten.

Konklusion: Die transepiphysäre Implantation von Magnesium ESIN scheint keinen negativen Einfluss auf den Fugenknorpel zu haben. Nichtsdestotrotz wären weitere Untersuchungen mit vergleichbarem Versuchsaufbau und größerer Samplezahl sinnvoll, um erzielte Resultate statistisch zu untermauern. Zudem sollte definitiv geklärt werden, inwieweit die mit einer erhöhten Degradationsrate einhergehende vermehrte Freisetzung von Magnesiumionen das Proliferationsverhalten von Fugenknorpelzellen, beeinflusst. Auf Grund ihrer Degradationsgeschwindigkeiten könnten sowohl ZX00 als auch ZX10 geeignete Materialien für die operative Versorgung von Frakturen im Kindesalter sein. Das Human- CT liefert Daten in ausreichender Auflösung, um damit zukünftige Verlaufsuntersuchungen zu tätigen.

Abstract

Introduction: There has been increasing number of fractures in children and adolescents in recent years, accompanied by a general trend towards surgical treatment. The reasons are multiple and range from improved surgical methods to a patient's demand for rapid, definitive, and stable fracture treatment. In cases concerning the growing skeleton, special attention should be paid to potential occurrence of growth phenomena. Since they cannot be anticipated, the irritation of the growth plate should be avoided as far as possible. Furthermore, they should consistently be included in therapeutic considerations.

Today's research in implantology puts its focus on bioresorbable materials, which have many advantages over the common titanium and steel implants. Magnesium is proving to be a promising material, which is bioresorbable and can be easily eliminated renally. Thus, toxic concentrations do not occur. Its biomechanical properties such as its Young's modulus are like those of cortical bone, thus avoiding stress- shielding. On a cellular level bone healing is supported through different processes like osteointegration. The aim of the study was to investigate the *in- vivo* long-term behavior of two different Mg-Zn-Ca alloys in the growing large animal model with special focus on the implant's effects and the associated degradation process on the growth plate.

Methods: For this study, 7 Tyrolean Mountain sheep were divided into 3 groups. One group with n = 3 individuals represented the untreated control group. The other two groups with each n = 2 individuals underwent **transepiphyseal** implantation of elastically- stable- intramedullary- nails (ESIN) into the right tibia. One group received the alloy extra high purity (XHP) ZX10, the other high purity (HP) ZX00. Both alloys consist of a Mg-Zn-Ca mixture. Human- CT scans were obtained at regular intervals over a period of 2 years. The aim of the experiment was to determine the **long-term degradation behavior** of the two alloys and their influence on growth with special focus on the **epiphyseal plate**. All this was performed using **Human- CT imaging**, which, to our knowledge, has not been used for such applications so far.

Results: Data gained from Human- CT imaging were suitable for evaluations. The alloy ZX00 shows a faster degradation behavior than ZX10. During the maturation process merely the ZX00 group presented clinically relevant discrepancies in leg length which converged to a physiological level after growth persistence. Neither group presented clinically relevant discrepancies in leg length after epiphyseal closure.

Conclusion: Transepiphyseal implantation of magnesium ESIN does not seem to have a negative influence on the length growth of the bone. Nonetheless, further clinical

investigation with comparable protocols and higher sample numbers are needed to confirm these findings, as well as to clarify the impact of the degradation rate and a higher concentration of magnesium ions on the epiphysial cartilage. Due to their speed of degradation, both ZX00 as well as ZX10 could be suitable materials for indications in pediatric traumatology.

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

In den letzten Jahren zeigt sich eine steigende Inzidenz an Sport und Freizeitunfällen bei Kindern und Jugendlichen. Hierbei erleiden 10-25% einen Knochenbruch, was in etwa 10% bis 15% aller kindlichen Verletzungen entspricht (1–3). Brüche der oberen Extremität, insbesondere des Unterarms machen davon einen Großteil aus. Mit zunehmendem Alter nimmt die Häufigkeit der Frakturen an der unteren Extremität zu, während kraniofaziale Frakturen – aufgrund von Helmpflicht und weiteren Präventionen wie Fahrradtraining – weniger werden. Bei Kindern sind besonders Frakturen der langen Röhrenknochen betroffen (4).

Besondere Aufmerksamkeit bei Frakturen am kindlichen Skelett muss den Wachstumsfugen der langen Röhrenknochen gelten, da diese als ‚Organe des Längenwachstums‘ (5) für die spätere physiologische Konstitution des Menschen essenziell sind. Die Beeinträchtigung des Knochenwachstums durch eine traumatische Schädigung der Wachstumsfuge kann gravierende und irreparable Konsequenzen für den wachsenden Organismus, dessen Gesundheit und Lebensqualität haben (6,7).

Neben einer steigenden Anzahl an Unfällen zeigt sich in den letzten Jahrzehnten auch eine steigende Tendenz zur operativen Therapie kindlicher Frakturen (4,7). Hierbei gilt es die Wachstumsfugen besonders zu berücksichtigen, da abgesehen vom eigentlichen Trauma, Irritationen der Wachstumsfuge auch durch die Therapie hervorgerufen werden können, weshalb iatrogene Komplikation wie Nachrepositionen und ungeplante Therapiewechsel möglichst vermieden werden sollten (5). Auch besteht die Möglichkeit, dass auf Grund von verletzungsmorphologischen Aspekten eine 100-prozentige Schonung der Wachstumsfuge nicht immer garantiert werden kann (3).

Auch konnten neuere Forschungen bei den herkömmlichen Implantaten aus Titan oder Stahl problematische Aspekte bezüglich ihrer Verträglichkeit und Allergieentwicklung identifizieren (8,9). Zusätzlich gelten sie auf Grund ihres vergleichsweise hohen Elastizitätsmoduls als zu rigide und können daher Stress-shielding Phänomene hervorrufen (7,10).

Die Notwendigkeit einer Metallentfernung bei Kindern wird generell diskutiert (11), wäre durch die Verwendung eines degradierbaren Materials jedoch obsolet. Als Konsequenz richtet sich die Forschung in der Implantologie vermehrt auf degradierbare Alternativen. Hier stellen magnesiumbasierte Implantate vielversprechende Kandidaten für eine neue

Generation an chirurgischen Implantaten dar, da das Metall sowohl gute biochemische als auch biomechanische Charakteristika aufweist (12). Das Elastizitätsmodul ist ähnlich dem des kortikalen Knochens und es konnten osteokonduktive, osteoimmunolatorische und osteogenetische Eigenschaften nachgewiesen werden (10,13).

Die folgende Arbeit stellt eine Pilotstudie für die Implikation magnesiumbasierter Implantate für kindertraumatologische Indikationen dar. Insbesondere die Einbringung der Nägel durch die Fuge gilt bisher als 'no go', da Wachstumsstörungen mit Titanimplantaten assoziiert wurden. In einer experimentellen Großtierstudie (Schaf) wurden zwei verschiedene Magnesiumlegierungen (ZX00 & ZX10) in Lämmern transepiphyseär implantiert. Über einen Zeitraum von 2 Jahren wurden regelmäßige Human-Computertomographie (CT)-Aufnahmen erstellt, womit es möglich wurde die Implantate über den Verlauf der Zeit im selben Tier zu beobachten.

Ziel der Arbeit war die Untersuchung der *in-vivo* Degradation der genannten Implantate, sowie deren Einfluss auf die Wachstumsfuge in Hinblick auf mögliche Wachstumsstörungen durch das transepiphyseale Einbringen und das Längen - Knochenwachstum zu evaluieren. Weiter sollte der Einsatz des Human- CT als bildgebendes Verfahren für diese Art der Langzeitanalyse untersucht werden.

1.2 Allgemeine Grundlagen

1.2.1 Allgemeine Histologie

Der menschliche Organismus besteht aus einer Vielzahl von Zellen, welche die „kleinste lebende Baueinheit“ darstellen (14).

Ein Gewebe ist definiert als „Verbände gleichartig differenzierter Zellen und ihrer Interzellulärsubstanzen (extrazelluläre Matrix) (15)“. Ein Organ wird als Zusammenschluss mehrerer Gewebe begriffen. Organe übernehmen spezifische Aufgaben im Sinne einer Funktionseinheit. Ein zweckmäßig gerichteter Verbund dieser Einheiten ergibt ein Organsystem, beziehungsweise Apparat (14,15).

Prinzipiell werden Binde- und Stützgewebe, Nervengewebe, Epithelien und Muskelgewebe als die vier Arten von Grundgeweben differenziert. Dem gegenüber stehen die drei embryonalen Keimblätter Ekto-, Meso- und Entoderm (14). Entwicklungsgeschichtlich können Gewebe aus einem oder mehreren Keimblättern hervorgehen (15). Demzufolge lassen sich einzelne Organe teils nicht nur einem, sondern manchmal mehreren der drei Keimblätter zuordnen, da sie sich aus Geweben zusammensetzen. Grob eingeteilt können

die Epidermis, das Nervensystem und die Sinnesepithelien als Abkömmlinge des Ektoderms betrachtet werden. Endodermaler Herkunft sind die gastrointestinalen Epithelien sowie die Bronchial- und Alveolarepithel und die Drüsen. Die Muskulatur, das Binde- und Stützgewebe sowie die serösen Häute entspringen dem Mesoderm (14).

1.2.2 Allgemeine Anatomie des Bewegungsapparates

„Der Stütz- und Bewegungsapparat ist das größte Organsystem des menschlichen Körpers (14)“. Es umfasst zum einen das aus Knochen (*lat. Os*) bestehende Skelett (*lat. Sceletum*) samt den Bändern (*lat. Ligamentum*) und Gelenken (*lat. Articulatio*), welche den passiven Teil des Bewegungsapparates repräsentieren, sowie die, als aktiven Teil des Bewegungssystems begriffene, Skelettmuskulatur (14,16).

Der knorpelig- knöcherne Teil entstammt histologisch dem Stützgewebe, Bänder und Sehnen dem Bindegewebe, die Skelettmuskulatur dem Muskelgewebe. All diese Gewebearten gehen entwicklungsgeschichtlich auf das Mesoderm und infolgedessen auf das Mesenchym, welches das embryonale Bindegewebe ist, zurück (15).

Die wesentlichen Aufgaben des Bewegungsapparates sind einerseits statischer und andererseits dynamischer Natur. Daneben erfüllen die knöchernen Strukturen eine Schutzfunktion von Weichteilen/-geweben, wie beispielsweise der Schädel und die Wirbel für Strukturen des zentralen Nervensystems und der Brustkorb für die intrathorakalen Organe (14,16).

Weitere wichtige Funktionen sind die hormonell geregelte Kalziumdepotfunktion des Knochens, sowie die hämatopoetische Funktion des Knochenmarks (16).

1.3 Allgemeine Osteologie

Die Anzahl der Knochen im menschlichen Körper liegt laut WALDEYER et al. bei ca. 206 (14). Laut AUMÜLLER et al. besteht das „menschliche Skelett aus 223 Knochen, von denen 95 paarige und 33 unpaare Knochen sind (16)“. Die Grundstruktur des einzelnen Os ist genetisch determiniert, Form und Struktur werden jedoch je nach Art und Ausmaß der mechanischen Belastung modifiziert (14,16).

1.3.1 Gewebe des Knochens

Die Grundstruktur eines Knochens setzt sich aus der sogenannten Knochengrundsubstanz (Matrix) und Zellen in diversen Differenzierungsstadien zusammen, wobei die genaue Zusammensetzung des Knochens, sowie die spezifische zelluläre Anordnung, von Knochen zu Knochen variiert (16).

Der Knochen als das menschliche Halteorgan besteht aus verschiedenen Geweben und wird folgendermaßen unterteilt (14,15,17):

- Pars ossea:
Das Knochengewebe hat statische und mechanische Funktion.
- Pars membranacea:
Das Bindegewebe (*lat. Periosteum*) ummantelt große Teile des Knochenäußeren und als *Endostium* innere Hohlräume. Es erfüllt neben regenerativen Aufgaben die der Innervation und der Vaskularisation.
- Medulla ossium:
Das Knochenmark liegt in einer hämatopoetisch aktiven roten Form (*lat. Medulla ossium rubra*) und einer fettreichen Form (*lat. Medulla ossium flava*) vor. Postnatal enthalten alle Knochen rotes Knochenmark, welches im Zuge der Reifung des Organismus nach und nach durch gelbes substituiert wird.
- Pars cartilaginea:
Das Knorpelgewebe überdeckt den Knochen an den Gelenksflächen und schützt diesen vor Abrieb. Auch hat es im Rahmen der ‚chondralen Ossifikation‘ formgebende Funktion.
- Vasa nutricia:
Die nährstoff- und sauerstoffversorgenden Gefäße inserieren über das Periost. Bei größeren Knochen werden tiefere Schichten und das Knochenmark über Arterien versorgt, die durch eigene *Foramina nutricia* eintreten.

1.3.2 Biochemische Zusammensetzung

Die chemische Zusammensetzung des Knochens weist sowohl organische als auch anorganische Komponenten auf. Die organischen Bestandteile bestehen überwiegend aus Kollagen (Typ I), sowie aus Proteoglycanen und Glykoproteinen (14,16,18).

Den anorganischen Teil bilden laut WALDEYER et al. verschiedene Salze, so Kalziumphosphat (Hydroxylapatit) zu 85%, Kalziumcarbonat zu 10%, sowie Magnesiumphosphat, Kalziumfluorid und Alkalisalze (14).

Hinsichtlich der verhältnismäßigen Zusammensetzung bestehen in der Literatur unterschiedliche Sichtweisen. So wird sie von WALDEYER et al. „im Durchschnitt (...) zu einem Drittel aus Wasser und zu zwei Dritteln aus einem organischen (ca. 23%) und einem anorganischen Anteil (ca. 44%) (14)“ bestehend beschrieben. Laut KÖNIGSHOFF und BRANDENBURGER (18) sowie nach AUMÜLLER et al. (19) besteht das Knochengewebe

zu 60% aus Hydroxylapatit, zu 10% aus anderen Mineralien, zu 18% aus Kollagen und zu 8% aus Wasser. Nach WEINBERG und TSCHERNE besteht der Knochen zu 50% aus Mineralien, zu 25% aus organischen Komponenten und zu 25% aus Hydratwasser (6).

1.3.3 Makroskopische Struktur von Knochen

Hinsichtlich struktureller Aspekte werden Knochen in ‚Geflechts‘-, beziehungsweise ‚Faserknochen‘ und ‚Lamellenknochen‘ unterschieden. Ersterer stellt den embryonalen Knochen dar, welcher sich im Zuge der pränatalen Osteogenese bildet und auch bei der Frakturheilung eine Rolle spielt. Die Kollagenfibrillen liegen hier bündelweise verflochten in der mineralisierten Knochenmatrix und haben keinen spezifischen Verlauf. Im ersten Lebensjahr bilden sich aus diesem Knochengeflecht primäre ‚Osteone‘, welche im weiteren Lebensverlauf unter funktioneller Beanspruchung zu Lamellenknochen reifen (15,16).

Lamellenknochen sind die Knochen des adulten Organismus. In diesem reifen Knochengewebe finden sich sogenannte regelmäßig wiederholende Struktureinheiten, die Osteone. Diese bestehen aus gleichmäßig angeordneten, mineralisierten und longitudinal ausgerichteten Knochenlamellen, welche schraubenförmig und gegenläufig angeordnet sind, so dass sie sich immer wieder überkreuzen. In deren Zentrum befinden sich Gefäße und Nerven im so genannten Havers- Kanal. Quer dazu verlaufen Volkmann- Kanäle, über welche die Osteone miteinander in Verbindung stehen. Zwischen den Lamellen befinden sich lentiforme Lakunen, die die Osteozyten beherbergen. Deren dendritische Fortsätze kommunizieren über kleine *Canaliculi Ossei* untereinander (14–17).

Am Lamellenknochen können Kortikaler/kompakter Knochen (*substantia corticalis* bzw. – *compacta*) und spongiöser/trabekulärer Knochen (*substantia spongiosa*) unterschieden werden. Beide weisen grundsätzlich dieselbe Matrixzusammensetzung auf und unterscheiden sich lediglich im Verhältnis von Knochengewebe zu Volumen, welches beim spongiösen 5 bis 35% beträgt und beim kortikalen um die 90%. Bei diesem ist ausgenommen der Havers- Kanäle sämtliches Gewebe mineralisiert, die Kompakta umgibt im Bereich der Diaphyse den Markraum (20).

‚Trabekulärer Knochen‘ macht etwa 20% des menschlichen Knochengewebes aus und findet sich unter anderem an den Epiphysen der Röhrenknochen. Diese Art des Knochengewebes verfügt im Vergleich zu kortikalem Knochen über einen aktiveren Stoffwechsel. Die ca. 150 µm dicken Trabekel („Bälckchen“) bilden „plattenförmige oder (...) stabförmige Strukturelemente (20)“.

1.3.4 Zellen des Knochengewebes

Zelluläre Bestandteile des Knochengewebes sind (15,17):

- Bone lining cells:
flache Saumzellen, welche den Großteil der endostalen Zellen darstellen.
- Osteoblasten:
sind Zellen mesenchymalen Ursprungs deren Aufgabe Produktion von noch nicht mineralisierter Knochenmatrix ist. Im weiteren Verlauf der Mineralisierung der Matrix werden sie teilweise zu Osteozyten.
- Osteozyten:
sind ehemalige Osteoblasten, die zwischen den Knochenlamellen eingemauert sind.
- Osteoklasten:
sind polynukleotische Zellen, welche mineralisierte Knochenmatrix enzymatisch abbauen. Sie entstammen myelotischen Stammzellen.

1.3.5 Morphologie

Morphologisch lassen sich Knochen in sechs Gruppen einteilen (14,16,17,20):

- Ossa longa:
Röhrenknochen besitzen einen Mittelteil, die Diaphyse und zwei verdickte Enden, die Epiphysen. Diese sind oftmals von Gelenkknorpel und ansonsten von Periost überzogen. Im wachsenden Knochen befindet sich zwischen der Epi- und der Diaphyse die knorpelige Wachstums- oder auch Epiphysenfuge. Der Bereich zwischen Diaphyse und Epiphysenfuge wird als Metaphyse bezeichnet. Im Inneren der Knochen befindet sich in der *Cavitas medullaris* das Knochenmark, umgeben wird dieses von der als Kortikalis begriffenen Außenhülle.
- Ossa brevia:
besitzen denselben Aufbau wie die Röhrenknochen mit Epi-, Meta- und Diaphyse sowie Markraum und Kortikalis. Die Hand- und Fußwurzelknochen werden als solche begriffen.
- Ossa plana:
Plattknochen besitzen eine äußere und eine innere kortikale Schicht mit Spongiosa dazwischen. Die Knochen des Schädeldachs, das Schulterblatt oder die Rippen gehören zu ihnen.

- Ossa pneumatica:
Diese Knochenart besitzt von *Mucosa* ausgekleidete Kavernen, die luftgefüllt (pneumatisiert) sind und mit der Umwelt in Verbindung stehen. Hierzu zählen viele Knochen des Schädels wie Sieb- und Keilbein oder das *Cavum Tympani*.
- Ossa irregularia:
Hierbei handelt es sich um Knochen, die sich keiner der vorabgenannten Gruppen zuordnen lassen, wie beispielsweise die Wirbelknochen.
- Ossa sesamoidea:
Sesambeine dienen als *Hypomochlion* und sind dementsprechend rundlich oder abgeflacht geformt. Die *Patella* ist das größte Sesambein des Körpers.

1.3.6 Knorpelgewebe

Knorpelgewebe stellt ebenfalls einen wichtigen Teil des Bewegungsorgans dar. Es überzieht Gelenksflächen und schützt so den darunterliegenden Knochen vor Abrieb. Als ‚Primordialskelett‘ sowie als Gewebe der Epiphysenfuge hat es einen essenziellen Anteil am Wachstumsprozess. Es besteht aus Zellen und extrazellulärer Matrix (EZM). Die EZM besteht aus Kollagenfibrillen und Proteoglykanen (PG) und Hyaluronsäure, welche ein hohes Wasserbindungspotenzial besitzt (15,17).

Die zellulären Bestandteile entstammen der mesenchymalen Zellreihe. Chondroblasten produzieren EZM und können sich mittels interstitiellen Wachstumes weitervermehrten. Mit zunehmender Aushärtung der Matrix wandeln sich Chondrozyten, welche in von dünnen Matrixsepten ummantelten Verbänden, so genannten ‚isogenen Gruppen‘, organisiert sind. Man unterscheidet 3 Arten von Knorpeln. Elastischer Knorpel enthält elastische Fasern und findet sich beispielsweise in der Ohrmuschel und dem äußeren Gehörgang. Hyaliner Knorpel kommt am öftesten im Körper vor, enthält vor allem Kollagen Typ 2 und bildet beispielsweise den Gelenks- und Epiphysenknorpel. Faserknorpel bildet unter anderem die knorpeligen Sehnenansätze und Bandscheiben und besteht zu großen Teilen aus Kollagen Typ 1 (15,17).

1.3.7 Knochenbildung

Es werden zwei Begriffe angewandt. Als ‚Ossifikation‘ begreift man die „Bildung von Knochengewebe“, unter ‚Osteogenese‘ versteht man die „Entstehung eines Knochens“ (2). Die Knochenentwicklung kann auf zwei Arten geschehen. Auf ‚direkte Art‘ aus

mesenchymalem Bindegewebe und auf ‚indirekte Art‘, bei welcher sich zuerst eine Knorpelmatrix bildet und diese dann durch Knochen ersetzt wird (15).

1.3.7.1 Desmale Ossifikation

Diese Art der Knochenbildung findet während der embryonalen Entwicklung statt und ist gleichbedeutend mit der Osteogenese. Ihr entspringen beispielsweise die Knochen des Schädeldachs und die Clavicula. Im Zuge der desmalen Ossifikation entsteht Knochen direkt aus mesenchymalen Stammzellen, die sich an stark vaskularisierten Ossifikationspunkten zu Osteoblasten differenzieren. Die Osteoblasten sezernieren hier Osteoid und mineralisieren dieses, wodurch sie zu Osteozyten transformieren. Sie stehen über dendritische Fortsätze mit ihresgleichen in Verbindung und treten anschließend gemeinsam in Apoptose. Zurück bleibt Geflechtknochen, an dessen Außenseite weitere Osteoblasten immer neue knöcherne Trabekel anlagern. In sein Inneres wandern Osteoklasten ein und höhlen diesen zum einen aus, zum anderen wirken sie auch formgebend an der Knochenaußenseite. Dieser stetige Auf- und Abbau stellt sicher, dass stets genug Platz für die vom Knochen umhüllten, wachsenden Organe, wie beispielsweise dem Gehirn, im Schädelknochen vorhanden ist (15,17,20).

1.3.7.2 Chondrale Ossifikation

Die ‚chondrale Ossifikation‘ ist ein schrittweise ablaufender Entstehungsprozess, aus welchem sich ein Großteil des menschlichen Skeletts bildet. Er betrifft unter anderem die Wirbelsäule sowie die Knochen der Extremitäten (20).

An genetisch festgelegten Verdichtungspunkten, wie beispielsweise den Extremitätenknospen, bilden sich in einem ersten Schritt Chondroblasten aus mesenchymalen Progenitorzellen. Diese bilden das ‚Primordialskelett‘, eine knorpelige Bauvorlage des späteren Knochens. An dessen Außenseite entsteht das Perichondrium. Im weiteren Verlauf ist dieses Vorläufermodell Schauplatz verschiedener, zeitgleich ablaufender Umwandlungsprozesse, an dem verschiedene Zelltypen der mesenchymalen Stammreihe beteiligt sind (15,17,20).

Bei der ‚perichondralen Ossifikation‘ entsteht nach dem Prinzip der desmalen Ossifikation im diaphysären Bereich des Primordialskeletts an den Außenseiten ein Ring aus Geflechtknochen, die ‚perichondrale Knochenmanschette‘. Osteoblasten lagern hierfür an das Knorpelmodell Matrix an und mineralisieren diese. Das Perichondrium wandelt sich zum Periost (15,17,20).

Im von der perichondralen Knochenmanschette umgebenen Teil des Primordialskeletts erfolgt ein indirekter Verknöcherungsprozess, welcher als ‚enchondrale Ossifikation‘ bezeichnet wird. In einem ersten Schritt hypertrophieren Chondroblasten und beginnen mit der Mineralisation von Matrix. Anschließend wandern, begleitet von Mesenchymzellen und Gefäßen, Chondroklasten in den mineralisierten Matrixkern ein und höhlen diesen aus. So bildet sich die primäre Markhöhle, in welcher sich im weiteren Verlauf an verbleibende Matrixtrabekel Osteoblasten anheften. Im Anschluss daran beginnen diese dann mit der Ossifikation (15,17).

1.3.8 Knochenumbau

Damit der Knochen das ganze Leben über seinen Anforderungen gewachsen ist, muss er dazu in der Lage sein, sich diesen kontinuierlich anzupassen. Für den Prozess des Knochenumbaus werden das ‚Modeling‘ und das ‚Remodeling‘ des Knochens begriffen. Diese beiden Prozesse finden kontinuierlich und zeitgleich statt (17).

Modeling begreift die Adaption der Knochenarchitektur an veränderte funktionelle Bedingungen. Hierunter fallen beispielsweise metaphysäre Formanpassungen oder diaphysäres Dickenwachstum. Auf zellulärer Ebene findet keine lokale Koordination von Osteoblasten und Osteoklasten statt (20).

Beim Remodeling geht es um die Reparatur von defektem Knochengewebe. Damit bei diesem Prozess die absolute Knochenmenge idealerweise gleichbleibend ist, arbeiten Osteoklasten und Osteoblasten in ‚bone/basic multicelular units‘ (BMU) örtlich und zeitlich koordiniert zusammen. Induziert werden Remodelingprozesse von Osteozyten. Durchschnittlich werden circa 10% der Knochenmasse jährlich beim Erwachsenen erneuert. Hierbei handelt es sich um Gewebe, welches auf Grund von Materialermüdung oder Mikrotraumen seiner eigentlichen Funktion nicht mehr nachkommen kann. Weiterhin ist der Prozess für die Frakturheilung elementar (17,20).

1.4 Spezielle Osteologie

1.4.1 Wachstum

Wachstumsprozesse sind bezeichnend für das Leben und finden das gesamte Leben über statt. Im Sinne eines Positivwachstums basieren sie auf Zellvermehrung, sowie der Akkumulation von Extrazellulärschubstanz und äußern sich in Größen- und Massenzunahme. Im kindlichen Organismus sind sie kennzeichnend für dessen Entwicklung und nehmen

folglich einen besonderen Stellenwert ein. Eine adäquate Entwicklung des Skelettsystems ist in dieser Konsequenz essenziell für eine physiologische Kindesentwicklung (14).

1.4.2 Knöchernes Wachstum

Grundsätzlich werden bei knöchernem Wachstum Längen- und Dickenwachstum unterschieden. Als primärer wachstumsinduzierender Reiz gilt mechanische Beanspruchung (14,20).

Das Dickenwachstum erfolgt appositionell im diaphysären Teils des Kochens im Bereich der perichondralen Knochenmanschette. Das Längenwachstum geschieht auf interstitiellem Wege und geht von den Wachstumsfugen aus. Diese hat einen schichtweisen, für ihre Funktion elementaren Aufbau, welcher unter 1.4.3. Die Wachstumsfuge genauer erläutert wird (17).

Das Längenwachstum beginnt mit der Ossifikation des von der Knochenmanschette umgebenen Knorpels und schreitet kontinuierlich in Richtung der Epiphysen fort. Zeitgleich wird innerhalb der primären Markhöhle die *Spongiosa* durch Osteoklasten resorbiert (20). Da die Bildungsrate neuer Knorpelzellen am epiphysären Ende der Wachstumszone gleich der Abbaurrate in der Markhöhle ist, kommt es so insgesamt zu einer Verlängerung des Knochens. Die Proliferation richtet sich dabei senkrecht nach dem auf sie wirkenden Druck (14,17,20).

Im Alter von circa 16- 20 Jahren sistiert die Proliferation der Chondrozyten in der Wachstumsfuge und das Längenwachstum endet. Während Längenwachstum lediglich bis zum Verschluss der Epiphysenfugen möglich ist, kann Dickenwachstum das ganze Leben über erfolgen. Dadurch erhält der Knochen die Möglichkeit, sich stets an sich ändernde Belastungen anzupassen (20).

1.4.3 Die Wachstumsfuge

Die Wachstumsfuge, auch Epiphysenfuge oder Physe, beziehungsweise Wachstumsplatte, ist das „für das Längenwachstum verantwortliche Organ (5)“. Der Begriff Fuge ist radiologischer Natur. Der zwischen Meta- und Epiphyse in der Bildgebung ‚leer‘ wirkende Raum ist von Chondrozyten bevölkert, deren spezialisiert schichtweiser Aufbau wichtig für den physiologischen Ablauf des Wachstumsprozesses ist (17).

Histologisch lässt sich die Wachstumsplatte von diaphysär nach epiphysär in folgende Schichten gliedern (15,17,20):

- Reservezone:
Enthält ein Reservoir an teilungsinaktiven Vorläuferzellen hyalinen Knorpels.
- Proliferationszone:
Die sich hier befindlichen Chondrozyten weisen eine sehr große Mitoseaktivität auf. Sie ordnen sich übereinander säulenartig an, da eine horizontale Ausbreitung durch die Knochenmanschette verhindert wird. Diese Anordnung ist die Grundvoraussetzung für das Längenwachstum. Sie beginnen damit, Extrazellulärmatrix in Form von Septen (longitudinal zwischen den einzelnen Zellsäulen und transversal zwischen den Zellen einer Säule) zu mineralisieren.
- Hypertrophe Zone:
In dieser Zone findet eine signifikante Hypertrophierung der Zellen statt, die wesentlich für die Längenzunahme im Wachstumsprozess ist. Die Mineralisierung der Septen wird intensiviert, was zusätzliche Stabilität schafft.
- Eröffnungszone:
Die Chondrozyten beginnen mit der enzymatischen Auflösung der Transversalsepten und sezernieren *Vascular Endothelial Growth Factor*. Es kommt zur Einsprießung von Kapillaren, Mesenchymzellen und Makrophagen. Die Knorpelzellen gehen in Apoptose, zurück bleiben mineralisierte Longitudinalsepten.
- Ossifikationszone:
Die Mesenchymzellen differenzieren zu Osteoblasten, die sich an den mineralisierten Longitudinalsepten anheften und mit der Ossifikation beginnen.

Im klinischen Kontext werden an der Wachstumsplatte ein proliferations-aktiver epiphysärer und ein proliferations- inaktiver metaphysärer Anteil unterschieden. Im metaphysären Anteil finden sich vergleichsweise mehr zelluläre Bestandteile, während im epiphysären der Matrixanteil überwiegt. Beide Teile werden über ein jeweils eigenständiges Gefäßsystem versorgt. Die Wachstumsfuge hat eine Barrierefunktion und bietet so Schutz vor der Verbreitung von Infektionen oder Tumoren. Über das, die beiden Anteile umgebende, perichondrale System der Knochenmanschette kommunizieren die beiden Gefäßsysteme miteinander (5,6,21).

1.4.4 Physiologischer Fugenschluss

Der physiologische Verschluss einer Wachstumsfuge ist abhängig von einer Vielzahl von Faktoren und in seiner Gesamtheit noch nicht ausreichend erforscht. Einfluss haben unter anderem das Alter, das Geschlecht, die genetische Disposition und auch humorale Faktoren

und äußere Umwelteinflüsse. Allgemein lassen sich dennoch drei Phasen der Fugenreifung unterscheiden (5):

Phase 1 entspricht der klassischen Wachstumsphase. Die Fuge besitzt den oben beschriebenen Aufbau und ist weit geöffnet. Die Rate der Proliferations- und der Mineralisationsvorgänge befindet sich im Gleichgewicht.

Phase 2 schließt direkt an das Ende des Längenwachstumsprozesses an. Während dieser kurzweiligen Ruhephase finden eigentlich keine Proliferationsvorgänge mehr statt; Mineralisationsvorgänge dagegen schon, wobei diese auf den physären Teil begrenzt sind. Eine Reaktivierung der Proliferationspotenz ist in dieser Phase möglich.

Phase 3 bezeichnet die eigentliche Phase der Physisokklusion. Hier kommt es zu der Verknöcherung der Metaphyse und anschließend auch der Epiphyse.

Unter funktionellen Aspekten wird eine Fuge als bereits geschlossen betrachtet, wenn die Mineralisierung im Bereich der Metaphyse bereits weit fortgeschritten ist, der Bereich der Epiphyse jedoch noch weitgehend frei ist. Mittels radiologischer Bildgebung lässt sich dies jedoch kaum beurteilen. Ein sicherer Verschluss der Fuge kann in der Bildgebung erst nach zumindest teilweiser Verschmelzung von Metaphyse und Epiphysenkern bestätigt werden. Generell kann festgehalten werden, dass sich bei Frauen die letzten Fugen im 21 Lebensjahr schließen, bei Männern geschieht dies in etwa 2 Jahre später (5,6).

1.5 Allgemeine Traumatologie

1.5.1 Frakturen

Eine Fraktur entsteht, wenn auf Grund einer, von außen einwirkenden, Kraft die Elastizitätsgrenze des Knochens überstiegen wird. Dabei ist unerheblich, ob diese Kraft direkt oder indirekt wirkt, solange als unmittelbare Folge die strukturelle Kontinuität des Knochens unterbrochen wird und in der Regel mindestens zwei Fragmente vorliegen. Ursächlich lassen sich drei verschiedene Frakturtypen unterscheiden. Der Passus ‚Fraktur‘ wird häufig verallgemeinernd für eine Fraktur traumatischer Genese verwendet. Daneben gibt es pathologische (Spontan)-frakturen, bei denen der Knochenbruch aus einer bereits bestehenden krankheitsbedingten Veränderung hervorgeht und Stress-, beziehungsweise Ermüdungsfrakturen, welche das Resultat kontinuierlich wiederkehrender Mikrotraumen sind. Traumatische Frakturen lassen sich weiter nach Art der Krafteinwirkung in direkte und indirekte Frakturen unterteilen (22,23).

1.5.2 Frakturformen

Die Art einer Fraktur ist das Resultat von der Art des Knochens, dessen Festigkeit und Form, sowie der Art und Weise der sie initiierenden Gewalt. Dementsprechend lassen sich Frakturen nach unterschiedlichen Gesichtspunkten unterteilen (23):

Unterscheidung nach Verletzungsmechanismus (22,23):

- Biegefraktur (Bowling fracture)
- Drehfraktur (Torsionsfraktur)
- Abrissfraktur
- Schub- oder Abscherfraktur
- Stauchungs- bzw. Kompressionsfraktur
- Verrenkungsbruch (Luxationsfraktur)
- Etagen- bzw. Stückbruch
- Ketten bzw. Serienfraktur
- Schussbruch
- Unvollständiger Bruch

Unterscheidung nach Art der Dislokation (22):

Eine Fraktur ist entweder loziert oder disloziert. Im Falle von dislozierten Frakturen wird die Einteilung nach der Achsenverschiebung vorgenommen:

- Seitverschiebung
- Längsverschiebung
- Achsenknick
- Drehfehler

Nach Anzahl der Fragmente (22):

- Einfache Fraktur mit 2 Fragmenten
- Mehrfraktur mit bis zu 6 Fragmenten
- Trümmerfraktur mit mehr als 6 Fragmenten

Nach Frakturlinienverlauf (22):

- Schrägfraktur
- Querfraktur
- Längsfraktur

Typische Frakturen des Kinder- und Jugendalters (24,25):

- Biegefraktur (Bowling Fracture)
- Spiralfaktur der Tibia (Toddlers Fracture)
- Wulstfraktur
- Grünholzfraktur
- Frakturen mit epiphysärer Beteiligung
- Übergangsfakturen

1.5.3 Frakturklassifizierung

Die Diversität und die Vielzahl möglicher Betrachtungsweisen macht eine allgemeine Klassifizierung zur einheitlichen epidemiologischen Erfassung und als Wegweiser für therapeutische Ansätze sinnvoll. Dabei ist es wichtig, dass die verschiedenen Verletzungen untereinander verglichen werden können. Durch die Berücksichtigung der Verletzungsschwere können therapeutische Entscheidungen getroffen und hinsichtlich ihres Behandlungserfolges verglichen werden, wenngleich dies nur für Erwachsene gilt, da im Kindesalter auch banale Frakturen schwerwiegende Konsequenzen haben können.

Eine Klassifikation, die diesen Ansprüchen genügt, sowie internationale Anwendung erfährt, ist die CCF- (*engl. Comprehensive Classification of Fractures*) beziehungsweise im Deutschen AO- (*Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesen*) Klassifikation (26).

Das CCF beziehungsweise AO System ermöglicht die Abbildung sämtlicher Verletzungen des gesamten Skelettsystems, sowie deren Einteilung und somit Vergleichbarkeit. Mittels radiologischer Bildgebung und Kenntnis der chirurgisch- anatomischen Gegebenheiten lassen sich so verschiedene Traumata erfassen und priorisieren. Die Einteilung erfolgt wie folgt: Jeder Knochen hat eine Nummer, so ist die der Tibia beispielsweise die Nummer 4. Zusätzlich erfolgt eine weitere numerische Unterteilung in proximal = 1, diaphysär = 2 und distal = 3. Die Komplexität der Fraktur wird mit Großbuchstaben beschrieben. Bei diaphysären Frakturen gilt: A= Einfache Fraktur; B= Keilfraktur; C= Trümmerfraktur. Bei Frakturen an den Knochenenden kodieren die Großbuchstaben die Art der Gelenksbeteiligung: A= extraartikulär, keine Gelenksbeteiligung; B= partiell intraartikulär, die Frakturlinie zieht in das Gelenk, jedoch besteht eine stabile Säule zur Diaphyse; C= intraartikulär, eine Fraktur mit Gelenksbeteiligung und Loslösung von der Diaphyse) (23,27).

1.5.4 Klassifizierung kindlicher Frakturen

Bei kindlichen Frakturen besteht die Gefahr, dass diese die physiologische Entwicklung des Skeletts negativ beeinträchtigen und den Organismus nachhaltig schädigen. Folglich ist es notwendig, den Besonderheiten des wachsenden Skeletts, insbesondere den Wachstumsfugen, mittels einer gesonderten Klassifizierung hinsichtlich Diagnostik, Therapie und Klassifizierung Beachtung zu schenken.

Die heutzutage am häufigsten verwendete Klassifizierung epiphysärer Frakturen ist die von SALTER und HARRIS (28). 2 Jahre darauf wurde von AITKEN eine weitere Klassifizierung veröffentlicht (29), die häufig der von Salter und Harris gegenübergestellt wird (6).

1.5.4.1 Salter und Harris

- Salter-Harris I: Der Frakturspalt verläuft entlang der hypertrophen Zone und trennt so die Epiphyse mit Fuge von der Metaphyse.
- Salter-Harris II: Weist den gleichen Frakturverlauf wie Salter- Harris I auf mit zusätzlichem metaphysärem Fragment.
- Salter- Harris III: in der Regel besteht eine zur Gelenksfläche senkrecht verlaufende epiphysäre Fraktur, die dann in der Fuge ausläuft. Es ist immer die proliferative Fugenanteile mitbetroffen.
- Salter- Harris IV: Abspaltung eines epi- metaphysären Keils mit Fugenanteil.
- Salter- Harris V: „Crush-Läsion“, begreift die Stauchung oder Quetschung der Fuge.

1.5.4.2 Aitken

- Aitken 0: Totale Epiphysiolyse ohne Fraktur. Die Fraktur spaltet den Knorpel und die Epiphyse von der Metaphyse.
- Aitken I: Abspaltung eines Epi-metaphysären Keils ohne Knorpelbeteiligung
- Aitken II: Abbruch eines epiphysären Keils. Der Frakturspalt läuft zwischen Epi- und Metaphyse aus. Sollte der Epiphysenknorpel beeinträchtigt sein stellt dies eine mögliche Gefahr für eine Wachstumsstörung dar.
- Aitken III: Epiphysenfugenfraktur mit Abbruch sowohl eines metaphysären als auch epiphysären Keils, wobei sich die Fraktur direkt durch den Knorpel zieht. Es besteht eine große Gefahr für eine Wachstumsstörung.
-

Diese Klassifizierungen wurden mehrfach erweitert, so zum Beispiel von WEBER et al 1980 (30) oder von PETERSON 1994 (31). Dennoch hat sich für den klinischen Alltag die Klassifikation nach Salter& Harris als die praktikabelste erwiesen (6). In Tabelle 1 findet sich eine Gegenüberstellung der Klassifikationen von AITKEN (29) und SALTER& HARRIS (28), mit schematischen Darstellungen nach SCHARF et al. (25) und Verweis auf die betroffenen Regionen nach WEINBERG und TSCHERNE (6).



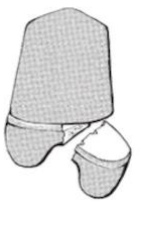

Darstellung					
Betroffene Region	Metaphyse →Fuge	Metaphyse & Fuge	Fuge	Epiphyse & Fuge	Fugendefekt
AIT-KEN	-	I	II	III	-
Salter & Harris	I	II	III	IV	V

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Frakturklassifikationen von Aiken (29) und Salter& Harris (28), modifiziert nach Weinberg, Tscherne (6) und Scharf (25)

1.5.5 Frakturheilung

Die Frakturheilung folgt dem Prinzip des appositionellen Knochenwachstums. Durch perichondrale Osteogenese einerseits und gleichzeitigem Abbau auf der endostalen Seite, kann der Knochen Frakturen konsolidieren, Kallusremodeling betreiben und Achsendeviationen korrigieren (25).

Es werden drei Heilungsphasen unterschieden. In der initialen ‚Inflammatorischen Phase‘ kommt es zur Organisation des Frakturhämatoms, zur Migration von Makrophagen, Leukozyten und Monozyten, zur Sezernierung von Prostaglandinen und Wachstumsfaktoren, sowie zur Stimulation mesenchymaler Stammzellen (6,32,33). Die Kallusbildung findet ab Woche 5 bis 6 durch eingewanderte Fibroblasten statt (32).

In der darauffolgenden 2- bis 3-monatigen ‚Reparativen Phase‘ findet die Konsolidierung des Frakturspalts statt. In dieser kommt es zur „quantitativen Knochenneubildung“ sowie zum sukzessiven Austausch von Kallusgewebe durch trabekulären Knochen (32,33).

In der ‚Remodelierenden Phase‘, welche Monate bis Jahre nach dem Verletzungsgeschehen anhält, kommt es zur „qualitativen Knochenneubildung“. Der Kallus wird resorbiert und der

Knochen erhält sein ursprüngliche Form und Struktur zurück (32,33). Diese Art der Knochenheilung wird auch als ‚sekundäre Knochenheilung‘ begriffen. Demgegenüber wird die, durch die operative Reposition und bewegungsfreie Fixierung induzierte, direkte Frakturheilung ohne Kallusformation als ‚primäre Knochenheilung‘ begriffen (23,34).

Bei der primären Knochenheilung kommt es nicht wie bei der sekundären Knochenheilung zu einer Resorption und anschließenden knorpeligen Neuformation der frakturierten Knochenenden, sondern eher zu einer Neuformation der Havers-Kanäle, welche bei ausreichender Kompression über die Fragmente anastomosieren können (34).

1.6 Spezielle Traumatologie

1.6.1 Besonderheiten kindlicher Frakturen

Es gibt typische, nur im Kinder- und Jugendalter vorkommende Frakturtypen, welche bereits unter 1.5.2 Erwähnung finden. Die unterschiedliche Ätiologie verglichen mit den Frakturen Erwachsener beruht auf der unterschiedlichen Biomechanik der sich im Wachstum befindlichen Knochen, sowie alterstypischen Verletzungsexpositionen und Unfallhergängen (24,25). Die stoffliche Zusammensetzung der Knochen ist stark altersspezifisch (14) und ändert sich im Verlauf der Entwicklung (24).

Der Knochen eines Kindes weist eine höhere Elastizität auf als der eines Erwachsenen. Er tendiert dazu sich zu verbiegen, woraus für Kinder typische, inkomplette Frakturen wie die bowing fracture oder die Grünholtz- Fraktur resultieren können (24). Absolut ist der Energiebetrag, der aufgebracht werden muss, um einen Kinderknochen zu frakturieren jedoch viel geringer. In der Regel sind begleitende Weichteilverletzungen allerdings auch weniger stark ausgeprägt (35).

Kindlicher Knochen verfügt über ein großes regeneratives Potential. Frakturen heilen bei Kindern schneller und besser aus als bei Erwachsenen. *Restitutio ad integrum* ist die Regel. Das Periost ist dick und zäh und hält die Fragmente häufig zusammen. Das erleichtert eine Reposition, sorgt für Stabilität und ist förderlich für den Heilungsprozess (35).

Je nach Lebensalter gibt es Verletzungsmuster, nach welchen Frakturtypen auftreten können, die speziell aus einem für diese Lebensphase typischen Unfallhergang resultieren (24).

Eine wesentliche Bedeutung kommt den Frakturen langer Röhrenknochen mit epiphysärer Beteiligung zu, da diese in der Regel (passagere) Wachstumstörungen verursachen (24).

Nach v.LAER geht eine Störung des epiphysären Systems immer mit einer Längenaberration einher (5) und kann zu Achsabweichungen führen (5,21). Die Art der Aberration und deren Prognose hängt vom Alter des Patienten, der Art und Weise der Läsion, sowie deren

Lokalisation und der Verletzungsschwere ab (6). v.LAER unterstreicht jedoch, dass der Skelettreifezustand des Patienten/ der Patientin den weitaus größten Einfluss auf das Auftreten einer Wachstumsstörung hat (5).

1.6.2 Wachstumsstörungen

Prinzipiell kann eine Wachstumsstörung aus jeglicher Irritation des germinativen Fugenknorpels resultieren (6). Im Wachstumsprozess wirken eine Vielzahl von systemischen und lokalen Faktoren auf die Fuge. Unterschieden werden systemische Einflüsse, welche genetische, endokrine und metabolische Faktoren beinhalten, sowie lokale, unter welchen Organdefekte, mechanische Beeinträchtigungen und Läsionen subsumiert werden (6,21,36).

Beeinträchtigt eine Wachstumsstörung den Körper als Gesamtes im Sinne von Minder- oder Hochwuchs, spricht man von einer generalisierten Wachstumsstörung. Dagegen stehen lokalisierte Wachstumsstörungen, welche sich als Fehlwachstum, Hypo- oder Hyperplasie äußern (21).

Eine lokalisierte Beeinträchtigung der Fuge im Sinne von Fehlwachstum kann ätiologisch aus Verletzungen, operativen Eingriffen, pathologischen Prozessen wie Infektionen oder Malignomen, sowie Vaskularisationsstörungen oder auch Strahlenbelastung resultieren. Derartige Störungen können stets generalisiert, die gesamte Fuge betreffend, oder partiell und sich somit nur auf einen Teil der Fuge beziehend auftreten (6,21,36).

Bei verletzungsbedingten Fugenläsionen muss anamnestisch ein Trauma erhebbar sein, ansonsten sind andere Ursachen zu erwägen. Die Genese, die Art und die Prognose der Läsion hängen direkt mit dem Alter des/der Patienten/Patientin zusammen (6,36).

Hinsichtlich ihrer Charakteristik sind stimulative und hemmende Wachstumsstörungen zu differenzieren.

1.6.2.1 Stimulative Wachstumsstörungen

„Stimulative Wachstumsstörungen“ sind durch eine gesteigerte Fugenaktivität charakterisiert und stehen in einem engen Bezug zum Trauma. Eine Fugenstimulation ist nach jeder Fraktur zu erwarten (6). In diesen Fällen erfolgt die Fugenstimulation an den benachbarten Fugen. Pathophysiologisch wird einerseits davon ausgegangen, dass sowohl eine durch die Fraktur induzierte Hyperämie stimulierend wirkt wie auch die, im Zuge des Heilungsprozesses lokal erhöhte Konzentration gewisser Wachstumsfaktoren und anderer humoraler und hormoneller Stoffe (8,12,13).

Im zeitlichen Kontext sind die stimulativen Fugenstörungen auf die Dauer der Frakturheilung beschränkt. Ebenso korrelieren die Auswirkungen der Beinlängendifferenz einerseits mit der Dauer der Remodellingprozesse und andererseits mit dem Alter des Patienten. So ist bis zum 10 Lebensjahr eine Verlängerung und danach eine Verkürzung des betroffenen Knochens zu erwarten. Eine übermäßige Reizung durch wiederholte Repositionen sollte vermieden werden (36).

Partielle stimulative Wachstumsstörungen sind ein Phänomen, welches an der unteren Extremität auftritt, klassischerweise an der proximalen Tibia. Der einseitige Zug der kruralen Muskulatur kann nach einem Biegebruch im metaphysären, fugennahen Knochenabschnitt zu einem einseitigen Klaffen des Frakturspalts führen. Wird dieser klaffende Spalt nicht primärtherapeutisch komprimiert, kann dies in einer Valgisierung um bis zu 30°, sowie einem extendierten Längenwachstum resultieren (36).

1.6.2.2 Hemmende Wachstumsstörungen

„Hemmende Wachstumsstörungen“ sind im Gegensatz zu stimulativen unabhängig von der Dauer und Intensität der Remodellingvorgänge und enden erst mit der Fugenokklusion.

Vollständige Okklusionen sind in der Regel die Folge einer vollständigen Beeinträchtigung des epiphysären Vaskularisationssystems und kommen selten vor (22,24).

Partielle Verschlüsse können bei Frakturen mit epiphysärer Beteiligung auftreten, aber ebenso aber auch bei metaphysären. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine rein metaphysäre Fraktur zu einer partiellen Fugenokklusion führt, steigt mit der Nähe der Fraktur zur Fuge (36).

Der Mechanismus des partiellen Fugenschlusses wird als „Brückenbildung“ begriffen und bedeutet die knöcherne Durchbauung der Fuge am Frakturspalt von meta- nach epiphysär. Ihr Ausmaß resultiert aus dem der Dislokation und der sich daraus ergebenden Durchblutungsstörung. Die Persistenz der Brücke kann bis zum Abschluss des Wachstums bestehen, aber auch schon früher enden. Das Ausmaß der Dislokation bestimmt das der Brücke und kann primärtherapeutisch nicht antizipiert werden. Die Prognose der Brücke ist abhängig von der Dauer ihrer Persistenz, der Wachstumsphase, sowie ihrem Ausmaß bezogen auf die Gesamtfugengröße. Zusätzlich sind iatrogene Schädigungen und vermehrte Repositionsversuche als problematisch anzusehen (6,36).

1.6.3 Diagnostik

Für die Diagnostik kindlicher Traumata ist eine genaue Anamnese mit Fokussierung auf den Unfallhergang und die damit verbundene Traumaenergie essenziell. Sichere und unsichere

Frakturzeichen helfen bei einer initialen Einschätzung. Als sichere Frakturzeichen werden Achsenfehlstellungen, perforierende Fragmente, Krepitationen, Stufen- und Lückenbildung und abnorme Mobilität begriffen. Unsichere Frakturzeichen sind Schmerz, Schwellung, eingeschränkte Funktion und Schonhaltung (22,24).

Eine genaue Befragung des Patienten/der Patientin und der Eltern ist wichtig zur Eingrenzung der Verletzungslokalität und zur Abgrenzung nichtakzidenzieller Frakturen, welche ein Indiz für eine etwaige Kindesmisshandlung sind (24).

Unbedingt zu überprüfen ist die Durchblutungssituation distal der Fraktur sowie die Sensibilität. Eine Bildgebung mittels Röntgen in zwei senkrecht aufeinander stehenden Ebenen sollte einer schmerzhaften palpatorischen Untersuchung vorgezogen werden (6,22,24).

Eine Beteiligung der Wachstumsfuge kann mit Röntgendiagnostik nicht immer gesichert evaluiert werden. Weiterführende bildgebende Maßnahmen sind Sonographie, CT, Magnetresonanztomographie (MRT) und Arthrographie. Insbesondere die Sonographie soll hier hervorgehoben werden, da sie im Gegensatz zu CT und MRT schnell, einfach und ohne Sedierung durchführbar ist (6).

1.6.4 Therapie

Bei der therapeutischen Versorgung einer Fraktur gilt als Ziel das zeitnahe Erreichen von *restitutio ad integrum* unter Berücksichtigung der äußeren Lebensumstände. Behandlungsansätze sind konservativer oder operativer Natur. Ein konservatives Vorgehen ist normalerweise bei einfachen, nicht dislozierten Frakturen angezeigt, sowie wenn auf Grund anderer Gegebenheiten keine OP-Indikation gestellt werden kann. Die Indikation zur operativen Reposition besteht in der Regel bei komplexen Traumen mit mehreren, dislozierten Fragmenten und gegebenenfalls Gelenks- oder Fugenbeteiligung (23,25,33).

1.6.4.1 Konservative Frakturversorgung

An die 80% bis 90% der kindlichen Frakturen lassen sich konservativ behandeln (21).

Das Behandlungsprinzip bei konservativem Vorgehen ist die geschlossene Reposition und anschließende Ruhigstellung bis zum Abschluss des Heilungsprozesses. Konservatives Vorgehen ist bei allen nicht dislozierten Epi-, Meta- und Diaphysenfrakturen sowie auch Gelenksfrakturen angezeigt. ‚Tolerable‘ Dislokationen, bei welchen sich die bestehende Achsendeviation im Rahmen der erwartbaren Wachstumsprozesse von alleine auswächst sind ebenfalls konservativ zu behandeln, sowie Luxationen ohne begleitenden

Weichteilschaden und vollständig dislozierte Frakturen, die sich mit einem Repositionsmanöver stabilisieren lassen (5,22,25).

Hierfür stehen einerseits Immobilisationsmaßnahmen wie Gipsverbände und -schiene zur Verfügung, sowie extensionstherapeutische Methoden durch Anbringung externer oder transossärer Zugsysteme zur Aufhebung der muskulären Traktion (22,25). Jedoch stellt v.LAER heraus, dass Extensionsbehandlungen als eine ‚unwürdige Behandlungsmethode‘ nicht mehr zeitgemäß und daher wenige seltenste Fälle abzulehnen sind (5).

Wiederholte Mehrfachrepositionen sind im Hinblick auf Wachstumsphänomene unter allen Umständen zu vermeiden. Sollte eine initiale Reposition fehlschlagen, oder es im Verlauf zu einem Verlust der Reposition kommen, ist ein operatives Eingreifen zu erwägen (5,25).

1.6.4.2 Operative Frakturversorgung

Die operative Frakturversorgung beinhaltet sämtliche Verfahren geschlossener und offener Repositionsmaßnahmen unter Allgemeinanästhesie und OP-Bereitschaft mit dem Ziel einer übungsstabilen Wiederherstellung der physiologischen Funktion (22,25).

Eine Indikation für Verfahren der geschlossenen, minimalinvasiven Reposition besteht bei allen dislozierten meta- und diaphysären Frakturen, welche sich bei geschlossener Reposition nicht stabilisieren lassen. Diese Verfahren streben eine definitiv stabile Retention, welche Bewegungs- und im Idealfall eine Belastungsstabilität garantiert. Als minimalinvasive Verfahren der Frakturbehandlung stehen in der Kindertraumatologie ESIN, die Spickdrahtosteosynthese und die externe Fixation (Fixateur Externe) zur Verfügung. Diese haben zudem den Vorteil, dass ihre Explantation in der Regel tageschirurgisch vorgenommen werden kann (5,25). Eine Schematische Darstellung der geschlossenen Repositionsverfahren nach WEINBERG und TSCHERNE findet sich in Abbildung 1 (6).

ESIN gilt als der Goldstandard bei kindlichen Schaftfrakturen und ist bewegungs- sowie teilbelastungsstabil (4,25).

Spickdrahtosteosynthesen eignen sich zur Fixation kleiner Fragmente in der Peripherie, wenn die Fraktur an sich reponierbar ist, sich aber meist nicht bewegungsstabil stabilisieren lässt. Auch eignen sie sich für metaphysäre Brüche mit konsekutiver Epiphysiolyse an den *ossa longa* sowie allgemein Frakturen der *ossa brevia* (5,22,25).

Die Indikation zur externen Fixation besteht bei längs-instabilen meta- und diaphysären Schaftfrakturen, bei Schräg- und Mehrfragmentfrakturen sowie bei Polytrauma (25).

Offene Verfahren stellen die *ultima ratio* der Repositionsmaßnahmen dar. Indiziert sind sie bei komplexen Traumata, die ein geschlossenes Verfahren nicht zulassen wie beispielsweise die meisten artikulären Frakturen, die mehr als 2 mm disloziert sind, sowie Luxationen mit

konsekutiver Weichteil-, Nerven- oder Gefäßverletzungen, weiterhin bei offenen Frakturen zweiten oder dritten Grades, sowie solchen, bei denen eine geschlossene Reposition nicht die notwendige akzeptable Stellung erreicht werden konnte. Neben allen Retentionsmaterialien der minimalinvasiven Verfahren kommen zusätzlich Schrauben und seltener Platten, sowie Zuggurtung zum Einsatz (5,25).

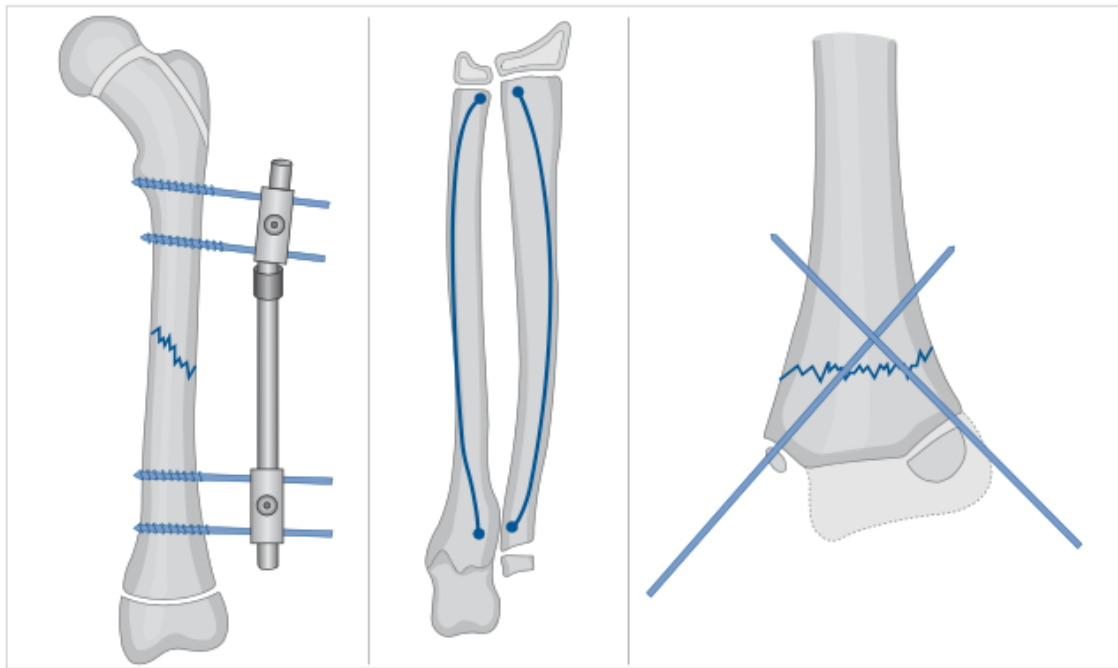


Abbildung 1: Therapieprinzip von Fixateure externe, ESIN und Spickdrahtosteosynthese (6).

1.6.5 Klinische Aspekte kindlicher Frakturen mit Bezug auf die Wachstumsfuge

Behandlungsziel einer therapeutischen Frakturversorgung muss neben adäquater Schmerztherapie die Wiederherstellung einer funktionellen Stabilität an der oberen Extremität und einer funktionellen und statischen an der unteren sein (5).

Die Behandlung epiphysärer Traumata ist abhängig vom Schweregrad, sowie vom Alter des Patienten/der Patientin. Ziel ist die Wiederherstellung der Funktionalität des Gelenks und der Fuge. Sowohl geschlossene als auch offene Therapien sind möglichst schonend durchzuführen, um keine zusätzlichen Fugenirritationen zu induzieren. Auch sind Mehrfachrepositionen zu vermeiden (6).

Das Hauptaugenmerk gilt der Rekonstruktion der Gelenksfläche. Bei der Verfahrenswahl ist auf eine möglichst hohe Stabilität zu achten, da dies weniger Irritation und in dessen Folge eine geringere Gefahr von Achsdeviationen bedeutet (33).

Eine intraoperative Fugenschädigung sollte wegen der nicht absehbaren möglichen Konsequenzen des/der Patienten/Patientin in jedem Fall vermieden werden. Trotz alledem entstehen in der Realität intraoperativ Situationen, in denen eine stabile Frakturversorgung ohne Beeinträchtigung der Fuge nicht gewährleistet werden kann (3). So beschreibt TÄGER et al. (37) in seinem Artikel mit Verweis auf KANLIC und CRUZ (38) beispielsweise, dass am Femur bei dislozierten Schenkelhals-Frakturen die Schraubenspitzen die Epiphysenfugen in jedem Fall zu respektieren hätten. Weiter gibt er mit Verweis auf ARKADER et al. an, dass im Bereich des distalen Femur die Gefahr einer auftretenden Wachstumsstörung mit 30% besonders hoch ist und schicksalhaft eine intraoperative Fugenschädigung relativ häufig vorkommt (37,39).

Resorbierbare Implantate, welche auf Grund ihres Materials eine geringere Gefahr einer Fugenbeeinträchtigung bürden, wären in vielerlei Hinsicht nützlich.

Sie würden das intraoperative Gebaren insofern erleichtern, als dass der Chirurg/die Chirurgin eine stabile und achsengerechte Reposition anstreben kann, was mit herkömmlichen Implantaten durch das Vermeiden der Einbeziehung der Wachstumsfugen oft limitiert ist und somit eine bessere Versorgung der Frakturen in Hinblick auf die Belastung für den Patienten anstreben könnte.

Die autonome Resorption des Materials würde einen Eingriff zur Implantatentfernung überflüssig machen, was dem Patienten/der Patientin generell zugutekäme. Auch bedeutet jeder Eingriff eine mögliche Irritation der Fuge, was wiederum einen oft aufwendigen Folgeeingriff nach sich ziehen kann und für den Patienten oftmals mehrere Narkosen bedeutet.

Dementsprechend würde der Patient/die Patientin hiervon zweifelsohne profitieren. Weiter würde er/sie im Falle einer unvermeidbaren Fugenpenetration einer geringeren Gefahr eines Fugenverschlusses ausgesetzt werden.

1.7 Materialkunde

1.7.1 Biomaterialien und Biokompatibilität

“A biomaterial is a substance that has been engineered to take a form which, alone or as part of a complex system, is used to direct, by control of interactions with components of living systems, the course of any therapeutic or diagnostic procedure, in human or veterinary medicine (21,36)”.

Diese, 2009 von WILLIAMS etablierte Definition für Biomaterialien zeigt, wie weitumfassend der Begriff ‚Biomaterialien‘ an sich ist. Ebenso vielfältig sind die jeweiligen verschiedenen Anforderungen je nach Intention und Einsatzbereich. Oberstes Kriterium ist demnach, dass ein Stoff ‚biokompatibel‘ ist. Der Anspruch an ein Biomaterial ist, dass dieses, wenn es in direkte Verbindung mit einem lebendigen Gewebe gebracht wird, keine schädigenden Einflussfaktoren generiert. Noxen können in ihrer Wirkung unterschiedlich sein, daher können sich die Anforderungen an ein solches Material je nach Einsatzfeld unterscheiden. Ein Material kann beispielsweise auf Grund seiner thrombogenetischen Eigenschaften nützlich in der Orthopädie, jedoch unbrauchbar in der Gefäßchirurgie sein (9,40).

1.7.2 State-of-the-art- Implantate

Den Goldstandard bei derzeitigen Implantaten stellen Cobalt-Chrom-, Zirkonium-, Stahl- oder Titan-Implantate dar. All diese Materialien sind nicht bioresorbierbar, was in der Regel eine Zweitoperation zur Implantatentfernung nötig macht. Ihre Rigidität macht sie an sich gut lastentragend, kann allerdings auf Grund des, im Vergleich zum kortikalen Knochen, hohen Elastizitätsmoduls zu ‚stress- shielding‘ führen (9,10,13).

Beim sogenannten stress- shielding kommt es zu einem Abbau von Knochengewebe in der Implantatumgebung auf Grund unterschiedlicher Elastizitätsmodule von Implantat und Knochen. Das rigidere Implantat schirmt den Knochen von einwirkenden Kräften ab, woraufhin es gemäß dem Wolff’schen Gesetz zu einer Reduktion des Knochengewebes kommt (41). Dies kann eine Lockerung des Implantates im Knochen, oder sogar Refrakturen zur Folge haben (42).

Bis dato wurde den State-of-the-art-Implantaten eine besonders gute Biokompatibilität attestiert, was allerdings in neueren Untersuchungen angezweifelt wird. So verursacht Stahl regelmäßig toxische Reaktionen und chronische Allergien, was allerdings häufig erst sehr spät erkannt wird (9,13). Im Fall von Titan werden Metallosen sowie Metallsensitivität und damit verbundenen allergischen Reaktionen beschrieben (43). Auch scheint Titan eine hemmende Wirkung auf die Osteozytenproliferation zu haben, was sich schlecht auf die Osteointegrität des Implantats auswirken und insbesondere in der Prothetik problematisch sein kann (19). Zusätzlich kann dies zur Bildung eines so genannten Biofilms zwischen Implantat und Gewebe führen, wodurch bei Patienten/innen mit schlechterer Immunantwort eine erhöhte Infektgefahr bestehen kann (13).

1.7.3 Bioresorbierbare Implantate

Die Materialanforderungen an ein bioresorbierbares Material in der Orthopädie oder Traumatologie sind eine möglichst hohe Biokompatibilität, eine angemessene Korrosionsbeständigkeit unter physiologischen Bedingungen, sowie eine ausreichende mechanische Belastbarkeit. Auch sind osteoinduktive, osteoimmunolatorische und antiseptische Eigenschaften wünschenswert (9,13,44).

Bei Implantaten für orthopädische und traumatologische Indikationen beinhaltet der Anspruch an Biokompatibilität ebenfalls das Design und die biomechanischen Eigenschaften, sowohl unter makroskopischen als mikroskopischen Aspekten. Physikalische Effekte auf periimplantäres Gewebe, die chemische Interaktion des Materials mit dem physiologischen Biom des/der Patienten/in sowie die Möglichkeit zu ‚koexistieren‘ ohne den Körper nachhaltig zu schädigen sind wesentliche Aspekte (9).

Verschiedene bioresorbierbare Werkstoffe stellen vielversprechende Alternativen zu den herkömmlichen dar. Anwendung finden verschiedene biokompatible Stoffe. Die 4 wichtigsten Gruppen sind Polymere, Komposite, Biokeramiken und biokompatible Metalle (9,13).

1.7.3.1 Polymere

Die Gruppe der Polymere vereint eine Vielzahl an verschiedensten Werkstoffen mit unterschiedlichen Eigenschaften, welche als Implantate oder Gewebssubstitute Verwendung finden. Hierzu zählen beispielsweise Polyurethane, Polyethylene und Polyhydroxyalkanoate. Sie weisen alle eine recht geringe Rigidität auf und sind daher nicht lasttragend (7). Sie finden bevorzugt Anwendung bei Interaktionen mit Weichgeweben (9). Der Degradationsprozess ist enzymatisch, was die Abbaugeschwindigkeit *in-vivo* limitieren kann, so dass teilweise nach 10 Jahren noch Rückstände gefunden werden können (7,13).

1.7.3.2 Komposite

Komposite setzen sich aus heterogenen organischen, anorganischen oder gemischten Einzelkomponenten zusammen und weisen dementsprechend verschiedene Charakteristika hinsichtlich Porosität und Rigidität auf (45). Sie sind osteokonduktiv, degradieren zu Hydroxylapatit und sind gut geeignet, Verbindungen zwischen hartem und weichem Gewebe einzugehen (45). Allgemein sind sie jedoch nicht ausreichend lastentragend und werden dementsprechend zur Defektauffüllung verwendet (13,46).

1.7.3.3 Keramik

Keramiken sind synthetische Knochensubstitute, die gut biokompatibel sind, sowie osteokonduktiv und -integrativ sind (13). Unterschieden werden monophasische, bestehend entweder aus Hydroxylapatit oder Alpha- und Beta-Tricalciumphosphaten (TCP), und biphasische Produkte, welche aus einer Kombination von Hydroxylapatit und Beta-TCP bestehen. Monophasische Produkte haben eine gute osteointegrative Wirkung und fördern die Freisetzung von Kalzium und Phosphat, degradieren allerdings recht langsam über mehrere Jahre (13,47). Biphasische Produkte haben einen schnell und einen langsam degradierenden Anteil, fördern dadurch die Osteointegration, während sie gleichzeitig stabil bleiben. Sie neigen jedoch dazu zu brechen und sind daher für traumatologische Indikationen weniger geeignet (13,48).

1.7.3.4 Metalle

In der Stoffgruppe der Metalle stellen Eisen (Fe), Zink (Zn) und Magnesium (Mg) vielversprechende Kandidaten hinsichtlich ihrer physikalischen Eigenschaften bei orthopädischen sowie traumatologischen Indikationen dar, da sie bedingt lastentragend, zugfest und stabil sind (13). Eisen ist kosteneffizient und der niedrige Schmelzpunkt ermöglicht eine leichte Verarbeitung, allerdings steht der für die Degradation benötigte Sauerstoff *in-vivo* häufig nicht ausreichend zur Verfügung, was lange, unregelmäßige Degradationszeiten bedeutet (49,50). Zink ist auf Grund seiner geringeren Härte und Rigidität weniger lasttragend und wirkt zudem bis zu einem gewissen Grad korrosionshemmend, was es zu einem guten Material für Legierungen macht, jedoch ungeeignet als eigentliches Implantatmaterial (13). Magnesium stellt hier die vielversprechendste Alternative dar, da sein Elastizitätsmodul (41-45 GPa) und seine Dichte (1,74 g/cm³ Mg) dem des kortikalen Knochens ähnelt und *in-vivo* vollständig degradiert (7,13). Eine Gegenüberstellung der verschiedenen Metalle unter Berücksichtigung ihres Elastizitätsmoduls findet sich in Abbildung 2.

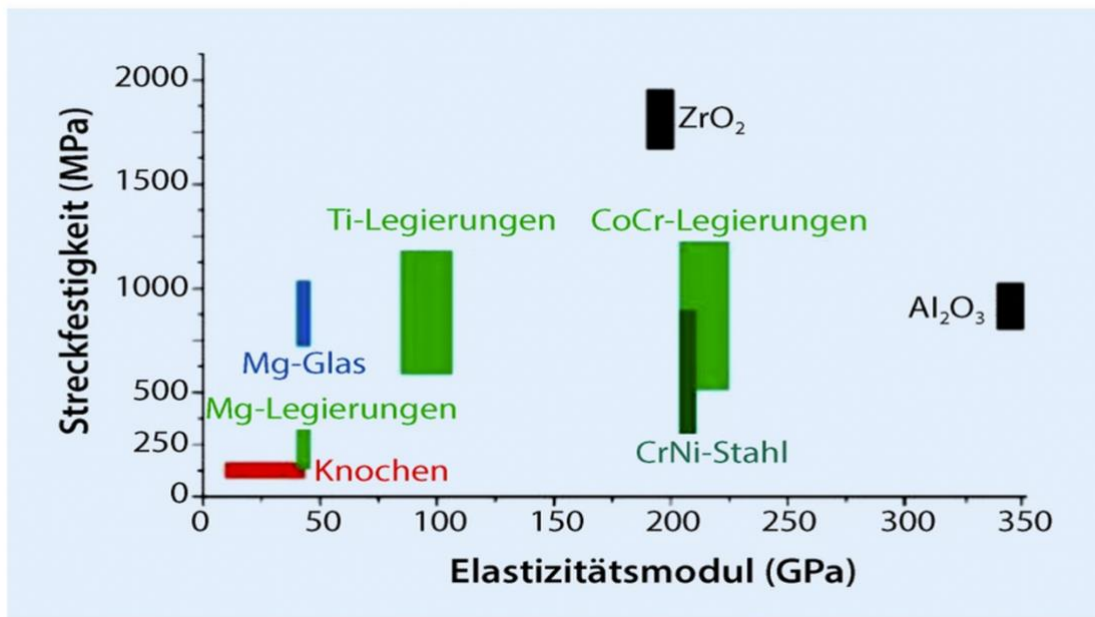


Abbildung 2: Darstellung der Streckfestigkeit verschiedener Materialien nach Grün et al. (14). Die Streckfestigkeit von Magnesiumlegierungen ähnelt der des kortikalen Knochens.

Magnesium ist das vierthäufigste Metall im Körper und Bestandteil etlicher biochemischer Prozesse (51). Es weist im Allgemeinen eine gute Biokompatibilität auf und ist etwa gleich hart wie kortikaler Knochen und besitzt ein ähnliches Elastizitätsmodul, wodurch bei Krafttransduktion der Stress-shielding Effekt vom Implantat auf den Knochen reduziert wird (10,13). Es ist ein zentraler Bestandteil der Osteogenese und fördert das periimplantäre Knochenremodelling (52). Magnesium-Ionen stimulieren die Knochenneubildung, insbesondere in periostalen Regionen und fördern die osteogenetische Differenzierung (10). Eine erhöhte Konzentration von Mg^{2+} im Extrazellulärraum begünstigt die Osteoblastogenese und hemmt die Osteoclastogenese (53). Auch wirkt Magnesium osteoimmunologisch, indem es eine Immunantwort in Makrophagen induziert, wodurch in einem weiteren Schritt die osteoblastische Mineralisierung gefördert wird. Dies wirkt gleichzeitig auch entzündungshemmend (54).

Für den Körper scheint ein Implantatdegradations-bedingter Überschuss nach derzeitigem Kenntnisstand nicht problematisch zu sein (55). Der Körper kann einen Überschuss an Magnesium über den Urin eliminieren, ohne dass es zu toxisch erhöhten Konzentrationen im Organismus kommt. Magnesiumionen akkumulieren im Bereich von Gefäßeinsprossungen und können in der Knochenmatrix und den Zellen des Knochenmarks temporär zwischengespeichert werden. Konzentrationserhöhungen im Gesamtorganismus oder in einzelnen Organen finden nicht statt (10,56).

Der bei der Degradation freigesetzte Wasserstoff fungiert als Radikalfänger und wirkt so oxidativem Stress entgegen. Zusätzlich scheint er einen lebensverlängernden Einfluss auf mesenchymale Stammzellen zu haben (57).

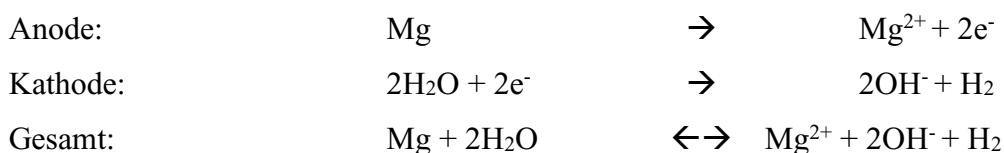
1.7.4 Degradation von Magnesium:

Die Degradation von Magnesium ist eine Redox-Reaktion, bei der die Korrosionsrate stark von dem Milieu abhängt (58). *In-vitro* Studien zeigten, dass viele Parameter und Faktoren einen Einfluss auf das Degradationsverhalten von Magnesiumimplantaten haben können. Hierzu zählen unter anderem anorganische Salze, der pH- Wert, Proteine und Komponenten des biochemischen Puffersystems wie CO₂ oder Bikarbonat (58–60).

WITTE et al. vertrat bereits im Jahr 2005 die Hypothese, dass *in-vivo* Kalziumphosphate und Korrosionsprodukte wie Magnesiumoxide und Magnesiumhydroxide an der Oberfläche des Implantats eine Korrosionsschicht bilden, die in weiterer Folge den Degradationsprozess verlangsamen (60). Auch vermutete er, dass das komplette Verschwinden dieser Korrosionsprodukte bedeute, dass diese phagozytiert oder gelöst und schlussendlich über die Nieren ausgeschieden würden.

SANCHEZ et al. schrieb im Jahr 2015 in ihrem Review, dass die hohe elektrochemische Aktivität des Elements in Kombination mit der Vielzahl an Einflüssen wie Temperatur und Ionenkonzentration das *in- vivo* Korrosionsverhalten nahezu unvorhersehbar machen würden (58).

Im Jahr 2018 beschrieben GONZALES et al. in einem Review über den aktuellen Forschungsstand bezüglich der *in- vitro* und *in- vivo* Degradation von Magnesium, dass bei Kontakt einer Magnesiumlegierung mit einer physiologischen Flüssigkeit primär deren Oberfläche mit den sich in der elektrolythaltigen Flüssigkeit befindlichen Ionen reagiert (60). Hierdurch konnte es primär zu einer erhöhten Korrosionsrate, der Freisetzung von Wasserstoffgas und einer Alkalisierung mit folgender Reaktionsgleichung:



Eine schematische Darstellung des Korrosionsprozesses sowie der Gleichungen für die dabei ablaufenden Reaktionen nach GONZALES et al. mit einer Adaption nach WANG et al. findet sich in Abbildung 3 (10,60).

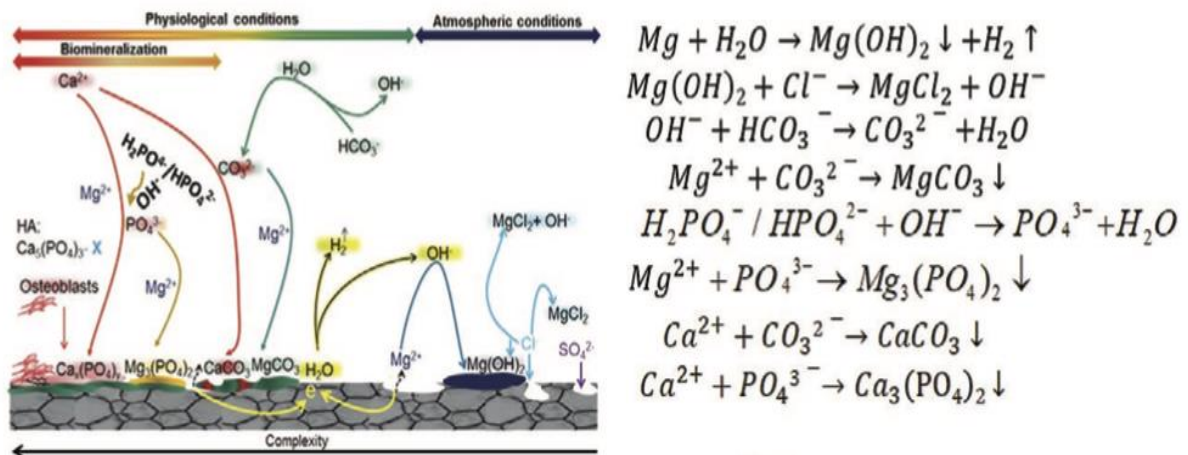


Abbildung 3: Korrosionsreaktionen von Magnesium im physiologischen Milieu (11).

Die sich bildenden Korrosionsprodukte sind Mg(OH)₂, MgCO₃, Mg₃(PO₄)₂, CaCO₂, und Ca(PO), die allesamt phagozytierbar sind (10,60,61).

WAGENER et al. konnten 2015 nachweisen, dass Magnesium in einer proteinhaltigen Lösung dazu neigt, eben jene degradationsverlangsamende Schicht an der Oberfläche auszubilden (62).

Die Bildung der Korrosionsschicht ist ein wichtiger Aspekt beim *in-vivo* Degradationsverhalten von Magnesiumimplantaten, da diese initial das Implantat vor Degradation schützt und so dazu beiträgt, eine ausreichende Implantat-Stabilität für die Frakturkonsolidierung sicherzustellen (63).

In-vivo spielt bei der Formation der Korrosionsschicht der periimplantäre pH- Wert und die damit zusammenhängenden Konzentration an freien H⁺- Ionen eine wichtige Rolle. Bei der initialen Degradation kommt es während der Formation durch die Freisetzung von OH⁻ Ionen zu einer zeitweisen Erhöhung des pH- Wertes. Auf Grund ihrer thermodynamischen Konfiguration ist die Korrosionsschicht bei höherem pH-Wert stabiler, jedoch finden sich neben Ionen eine Vielzahl anderer Stoffe, die mit der Degradationsreaktion interagieren. So verkompliziert das Vorhandensein anorganischer Salze die Bildung einer Korrosionsschicht (10,59,60).

1.8 Intention und Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Einflüsse von Osteosyntheseimplantaten auf Magnesiumbasis auf die Epiphysenfuge und den Wachstumsprozess zu untersuchen und erstmalig die *in-vivo* Degradation zweier verschiedener Legierungen (ZX10, ZX00) im lebenden Großtiermodell (Schaf) mittels regelmäßiger Human-CT Aufnahmen zu verfolgen. Als Zielgröße für das

Wachstum und mögliche Einflüsse auf die Wachstumsgrenze wurden Längendifferenzen der Hinterläufe definiert. Das Degradationsverhalten wurde durch den Volumens-Verlust der Implantate auf Basis von Segmentierung der Human-CT Daten ermittelt.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Implantate

Es wurden ESINs aus den Materialien ZX10 und ZX00 mit einer Länge von 235,5 mm und einem Durchmesser von 3 mm verwendet. Im Design wurde die Spitze im Gegensatz zu Titan wie eine Kurve gebogen, welches ein erleichtertes Einbringen in die Markhöhle sicherstellen sollte. Das im Micro-CT ermittelte Volumen eines ESIN mit einer Länge von 235,5 mm und einem Durchmesser von 3 mm hat ein Volumen von 1592,02 mm³.

2.1.1.1 Technische Daten und Herstellung

Für die Herstellung der Legierung XHP ZX10 (XHP = ultra high purity) mit der Zusammensetzung Mg-1Zn-0.3Ca in wt.% wurden ultrareines Magnesium Mg (99,999%), ultrareines Kalzium Ca (99,999%) und ultrareines Zink Zn (99,999%) in einem Graphittigel bei 750°C unter Schutzgas synthetisiert. Nach und nach wurde die Schmelze in eine zylindrische Graphitform gegossen, welche vom Boden her mit Wasser gekühlt wurde, um so eine gerichtete Verhärtung sicherzustellen und Lunkerbildung zu verhindern. Anschließend wurden die Rohlinge homogenisiert (350°C/12 h plus 450°C/ 8 h) und unter Pressluft gekühlt. Die chemische Zusammensetzung wurde mittels Glimmentladungsmassenspektrometer kontrolliert (64).

Für die Herstellung von Legierung HP ZX00 wurde reines Magnesium (99,99%) mit Zink und Kalzium zu Mg-0,45 Zn-0,45 Ca in wt% bei 750°C unter Schutzgasatmosphäre synthetisiert. Darauf folgten zwei Homogenisierungsschritte (350°C/12 h, 450°C/ 8 h), Abkühlen bis 200°C und eine Wärmebehandlung bei 250°C für 30 min. Anschließend wurden Stangen mit einem Durchmesser von 6 mm durch indirektes Strangpressen bei 325°C hergestellt (65).

Die Rohlinge wurden mit polykristallinen Diamantwerkzeugen bearbeitet, wobei besonders Sorge getragen wurde, dass keinerlei Oberflächenverunreinigungen entstehen. Anschließend

erfolgte die Reinigung mit Ultraschallwellen, chemisches Polieren, Lufttrocknung und luftdichte Verpackung. Die abschließende Sterilisierung erfolgte mittels Gamma Strahlung.

Allgemein besitzt ZX10 gegenüber ZX00 einen höheren Anteil von Zink und einen geringeren Anteil von Kalzium. Zudem unterscheiden sie sich im Reinheitsgrad des verwendeten Materials. Das für die ZX00 Legierung verwendete Magnesium entspricht nach ‚American Society for Testing and Materials‘ (ASTM) der Reinheitskategorie ‚high purity‘ (4N). Das für die ZX10 verwendete Material entspricht der Reinheitskategorie ‚ultrahigh purity‘ (5N oder mehr) nach ASTM (66). Beide Legierungen wurden von der ETH Zürich produziert. Die ETH Zürich war eine Partnerin des Laura Bassi BRIC Projekts.

2.1.2 Tiere

Bei den Versuchstieren handelte es sich um Tiroler Bergschafe. Diese wurden im Alter von ca. drei Monaten operiert und dann für 2 Jahre beobachtet.

2.2 Methoden

2.2.1 Studiendesign

Die Durchführung der Versuche erfolgte im Zuge des Projekts mit der Kennzeichnung EMBWF-66.010/0017-II/3b/2014.

Für die Studie wurden insgesamt 7 Tiroler Bergschafe in 3 Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1 (G1): n=2; Transepiphysäre Implantation von jeweils 2x ZX00 3,0 mm ESIN in die rechte Tibia.
- Gruppe 2 (G2): n=2; Transepiphysäre Implantation von jeweils 2x ZX10 3,0 mm ESIN in die rechte Tibia
- Gruppe 3 (G3): n= 3; unbehandelte Kontrollgruppe.

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

Die Tiere hatten nach ihrer Ankunft am Institut für Biomedizinische Forschung der Medizinischen Universität Graz eine Eingewöhnungszeit von mindestens einer Woche. In dieser Zeit hatten sie freien Zugang zu ihren Stallungen und der angrenzenden Weide. Die Haltung erfolgte in Gruppen, da Schafe Herdentiere sind und so ihr Stress reduziert wird. Die Tiere hatten die ganze Zeit über freien Zugang zu Nahrung und Trinken. Nach Ankunft

im Zentrum für Biomedizinische Forschung erfolgte eine veterinärmedizinische Gesunden-Untersuchung und eine Entwurmungskur.

Beginnend mit ihrer Ankunft bis zum Abschluss der Studie wurden die Tiere von erfahrenem Tierpflegepersonal betreut und regelmäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand überprüft. Sämtliche Untersuchungen, Anästhesien und Operationen, sowie die Gabe von Schmerzmitteln oder anderen Medikamenten wurden nach tierärztlichem Protokoll durchgeführt.

2.2.3 Anästhesie, Vorbereitung und Monitoring

Vor der Operation wurden die Tiere für 18 Stunden nüchtern gehalten, Wasser wurde *ad libitum* gewährt. Die OP wurde in Allgemeinanästhesie durchgeführt.

Es erfolgt eine präoperative Infektionsprophylaxe mit Ampicillin 250 mg intravenös und Tetanusimpfung mit Tetanusantitoxin 2 ml subkutan.

Präoperativ erfolgte die Rasur und Desinfektion der Haut eines Ohres und das Setzen und Fixieren eines Venenverweilkatheter (20G) in eine Ohrvene. Prämediziniert erfolgte die Applikation von Midazolam 0,2mg/kg und Ketamin 5mg/kg intravenös, bei Bedarf konnte die Narkose mit Propofol i.v. vertieft werden, bis eine Intubation möglich war. Gegen ein Austrocknen der Hornhaut wurde die Augensalbe Oleovit appliziert.

Für die Einleitung der Narkose wurde Propofol 4mg/kg i.v. appliziert, bis die Intubation möglich war. Die Intubation erfolgte in Sternallage endotracheal unter Sicht. Nach Fixation des Tubus erfolgte die Umlagerung auf den OP-Tisch und Anschluss des Kreisatemsystems. Anschließende Höherlagerung des Kopfes und Setzen einer Ösophagussonde.

Für die Aufrechterhaltung der Narkose wurde ein 2-3-prozentiges Sevofluran-Sauerstoff-Luftgemisch mit einer Fentanyl Dauertropfinfusion (DTI) (10-20 microg/kg/h i.v) kombiniert und bei Bedarf zusätzlich Propofol DTI (4-10 mg/kg/h i.v.). Während der Narkose wurde Elomel Isoton ca. 10 ml/kg/h appliziert.

Für das Monitoring wurde Pulsoximetrie an der Zunge oder unpigmentierten Lippe und ein-EKG angebracht. Die invasive Blutdruckmessung erfolgte in einer peripheren Ohrarterie. Eine kontinuierliche Temperaturmessung mit nasaler Sonde und Konstanthaltung der inneren Körpertemperatur mittels Bair Hugger— Wärmendecke oder Wärmematte wurde vorgenommen.

Die Ventilation erfolgte in IPPV mit PEEP von 5 cmH₂O und einer Beatmung mit einem Tidalvolumen von 12-15 ml/kg sowie einer Atemfrequenz von 10-15, einem inspiratorischer Spitzendruck von 20-25 cmH₂O und einem endtidalen CO₂ von 35-45 mmHg.

2.2.4 Operation

Nach Einleitung der Narkose erfolgte Positionierung der narkotisierten Tiere in Rückenlage, die Rasur, sterile Waschung und Abdeckung des Operationsgebiets.

Nach Ertasten des medialen Tibiaplateaus und Stichinzision wurde mit einer Schere stumpf in die Tiefe bis auf den Knochen präpariert. Anschließendes Ansetzen des Bohrers an die proximale mediale Tibiakante sowie Lagekontrolle mittels Bildwandler. Daraufhin Eröffnung der Kortikalis mittels Pfriemes und Einschlagen der Nägel nach distal, die Epiphysenfuge kreuzend. Anschließende Lagekontrolle mittels Bildwandler und Kürzung der Nägel auf Knochenniveau. Abschließend schichtweiser Wundverschluss mit Fasziennaht, Subkutannaht und Hautnaht mit resorbierbaren Nähten und Anlage eines Verbandes bis zur Wundheilung.

2.2.5 Postoperativ

Es wurden täglich Visiten mit Wundkontrolle abgehalten. Die postoperative Analgesie erfolgte erstmalig bereits intraoperativ vor der Ausleitung mit der Applikation von 4mg/KG Carprofen alle 24 Stunden und 2-4x täglich Buprenorphin 0,01 mg/kg KG subkutan für 4 Tage. Als postoperative Infektionsprophylaxe für 5 Tage wurde Penicillin-Streptomycin (Penicillin 100.000 IE! 10 kg KG, d.h. 2,5 ml/50 kg) i.m. 1x täglich verabreicht.

Zusätzlich wurde täglich das Verhalten der Tiere hinsichtlich Fress- und Trinkverhaltens, Pansentätigkeit, Belastung der operierten Extremität, Entzündungserscheinungen an der operierten Stelle, sowie Harn- und Kotabsatz tierärztlich kontrolliert.

2.2.6 Klinische Bildgebung

Die drei Untersuchungsgruppen wurden regelmäßigen radiologischen Kontrollen unterzogen. Die Zeitpunkte können Tabelle 3 entnommen werden. Sämtliche CT-Untersuchungen wurden von der Universitätsklinik für Radiologie der Medizinischen Universität Graz durchgeführt. Das Untersuchungsgerät war ein Siemens Sensation Cardiac 64 CT. Für das Untersuchungsprotokoll dieser Studie wurde eine räumliche Auflösung von 0,6 mm pro Voxel mit einem Abstand von 0,6 mm gewählt. Die Betriebsspannung wurde auf 120 kV und 35 mA eingestellt. Dadurch ergab sich eine kombinierte Dosis von

13,42 mGy bei einer Abtastzeit von 44,63 s. Im Vergleich zur täglichen Anwendung liegt diese um etwa 90% höher. Begründet wurde dies, um einen möglichst detaillierten Scan zu erzielen, damit die Implantat Degradation und die lokale Gewebereaktion der Umgebung ausreichend beurteilt werden können. Es wurden vier verschiedene Ansichten gemessen oder rekonstruiert:

- Axial, Knochenfenster, 70f, sehr scharf, FOV 153 mm x 153 mm, 525 Bilder
- Koronal, Knochenfenster, 70f, sehr scharf, FOV 121 mm x 281 mm, 101 Bilder
- Sagittal, Knochenfenster, 70f, sehr scharf, FOV 121 mm x 280 mm, 107 Bilder
- 3D-Rekonstruktion

Die Datensätze der klinischen CT Aufnahmen wurden ohne weitere Konvertierung direkt in das DICOM- Format exportiert.

Die für die Untersuchung notwendige Narkose wurde von der Universitätsklinik für experimentelle Chirurgie durchgeführt. Die CT Untersuchung (Aufnahme) wurde unter Allgemeinanästhesie wie oben beschrieben durchgeführt.

2.2.7 Euthanasie, Abbruchkriterien und Lagerung der Präparate

Die Euthanasie der Tiere erfolgte in Allgemeinnarkose durch die intravenöse Applikation von Natriumthiopental (Thiopental[®] Sandoz, Sandoz GmbH, Kundl, Austria) und T61(Intervet[®] GesmbH). Die tibialen Präparate wurden anschließend explantiert, in eine mit Kochsalzlösung getränkte Gaze gewickelt und bei -20°C tiefgefroren.

2.2.8 Nachprozessierung und Auswertung des Bildmaterials

Die Auswertung der Rohdaten erfolgte mit dem Programm Materialise MIMICS[®] 22.0. Im ersten Schritt werden die DICOM Dateien geöffnet. Im Reiter ‚Image‘ wurde die Funktion ‚Reslice Image‘ angewählt, der Knochen sagittal in seiner Länge markiert, eine ‚Image Width‘ von 50 mm und ein ‚Image Height‘ von 50 mm sowie ‚Slice Increment‘ und ‚Pixel Size‘ von 0,1 mm appliziert. Anschließend erfolgte die visuelle Kontrastierung, um etwaige Aufnahme-bedingte Verschattungen zu eliminieren und so nur die strahlendichten Kortikalis- und Implantat- Teile darzustellen. Mit der Funktion ‚Segment- New Mask‘ wurde eine auf Hounsfield Units (HU) basierende vorläufige Segmentierung vorgenommen. Als die minimale HU Grenze wurde 500 HU, für die maximale HU Grenze

2300 HU ausgewählt. Danach erfolgte die manuelle Segmentierung des Knochens und der einzelnen Implantate. Mittels der Funktion ‚Calculate Part‘ wurden anschließend 3D-Modelle der Implantate erstellt und deren Volumina und Oberflächen errechnet. Die Ermittlung der Degradation fußt auf den Änderungen der berechneten Volumina zu den einzelnen Zeitpunkten.

Die Ermittlung der Knochenlängen erfolgte im Seitenvergleich über die Funktion ‚Measure – Distance‘.

2.2.9 Datenauswertung

Die Dokumentation der Daten sowie deren Organisation und Verarbeitung erfolgte mit Microsoft Excel®. Auf eine statistische, CT gestützte Datenauswertung mit einer Statistik- und Analyse-Software wurde auf Grund der geringen Gruppengrößen verzichtet.

2.2.10 Implantat Degradation

Die Implantat- Degradation wurde mit den Gruppen G1 (ZX10) und G2 (ZX00) untersucht. Um die Degradation zu ermitteln, wurde das Volumen aller Implantate zu folgenden Zeitpunkten mit der Software MIMICS® 22.0 ermittelt. Eine Auflistung der für die Degradationsanalyse relevanten Messzeitpunkte findet sich in Tabelle 2.

Jedem Messzeitpunkt t_x wurde ein Volumenwert v_x zugeordnet. Die in MIMICS® 22.0 ermittelten Daten wurden in Microsoft Excel dokumentiert.

Messzeitpunkte (Wochen post OP)		t_1 (2W)	t_2 (6W)	t_3 (12W)	t_4 (24W)	t_5 (52W)	t_6 (76W)	t_7 (104W)
G1	921130	√	√	√	√	√	√	X**
	921134	√	√	√	√	√	√	X**
G2	295552	√	√	√	√	X*	X**	X**
	295570	√	√	√	√	√	X**	X**

Tabelle 2: Messzeitpunkte und Mittelwerte der eruierten Implantatvolumina (*Die Messung wurde in Woche 48 vorgenommen; **Die Auswertungen konnten auf Grund von zu weit fortgeschrittener Degradation nicht vorgenommen werden)

Da alle Implantate intraoperativ gekürzt wurden und keine Human-CT Aufnahmen direkt nach der Operation angefertigt wurden, wurde der Messzeitpunkt bei Woche 2 nach der

Operation als Referenzzeitpunkt t_1 bestimmt. Zu jedem der Messzeitpunkte wurden die Werte der einzelnen Nägel ($n = 4$) erhoben. Für die Ermittlung des Degradationsverhaltens wurden schließlich die Mittelwerte der Volumina zu dem jeweiligen Zeitpunkt gebildet und anschließend zueinander in Beziehung gesetzt.

2.2.11 Längenmessungen

Die Untersuchung der Beinlängen erfolgte individuell im Seitenvergleich und anschließend zwischen den Gruppen. Für die Messungen wurde stets die Distanz von einem Punkt mittig der ‚*Eminentia intercondylaris*‘ nach distal zum zentralen Punkt der ‚*facies articularis inferior*‘ gemessen, beispielhaft dargestellt in Abbildung 4. Die Untersuchungszeitpunkte sind in Tabelle 3 aufgeführt. Abbildung 23, Abbildung 25 und Abbildung 27 zeigen die jeweiligen Längen der linken (nicht operierten) und rechten (operierten) Tibia der einzelnen Individuen innerhalb der Gruppen im zeitlichen Verlauf.

Messzeitpunkte	t_1	t_2	t_3	t_4	t_5	t_6	t_7
Wochen	2	6	12	24	52	76	104

Tabelle 3: Untersuchungszeitpunkte der Längenmessungen

Um die Längendivergenz innerhalb einer Gruppe darzustellen, wurde zu jedem der Messzeitpunkte die gemessene Länge der rechten (operierten) Tibia von der linken (nicht operierten) Tibia subtrahiert. Besitzen die Werte ein positives Vorzeichen, bedeutet das, dass eine Längendifferenz zu Gunsten der linken (nicht operierten) Tibia besteht. Ist das Vorzeichen negativ, ist die rechte (operierte) Tibia länger. Eine Divergenz > 5 mm, insbesondere nach Ende des Längenwachstums, wird als klinisch relevant betrachtet. Graphisch dargestellt werden die Längendivergenzen für die jeweiligen Gruppen in Abbildung 24, Abbildung 26 und Abbildung 28. Eine Gegenüberstellung der mittleren Längendivergenzen der Gruppen über die Zeit erfolgt in Abbildung 29.



Abbildung 4: Beispielhafte Darstellung einer Knochenlängenmessung im Human-CT.

3 Ergebnisse

3.1 Darstellung der Degradation im Human- CT

Generell erscheinen strahlendichte Strukturen im Röntgen- und auch CT-Bild hell/weiß und strahlendurchlässige Strukturen dunkel/schwarz. In den Aufnahmen von ZX10 und ZX00 kann man Implantate, kortikalen und trabekulären Knochen, Knorpel- und andere weiche Gewebe, sowie auch Luft oder Gas detektieren.

3.1.1 ZX00

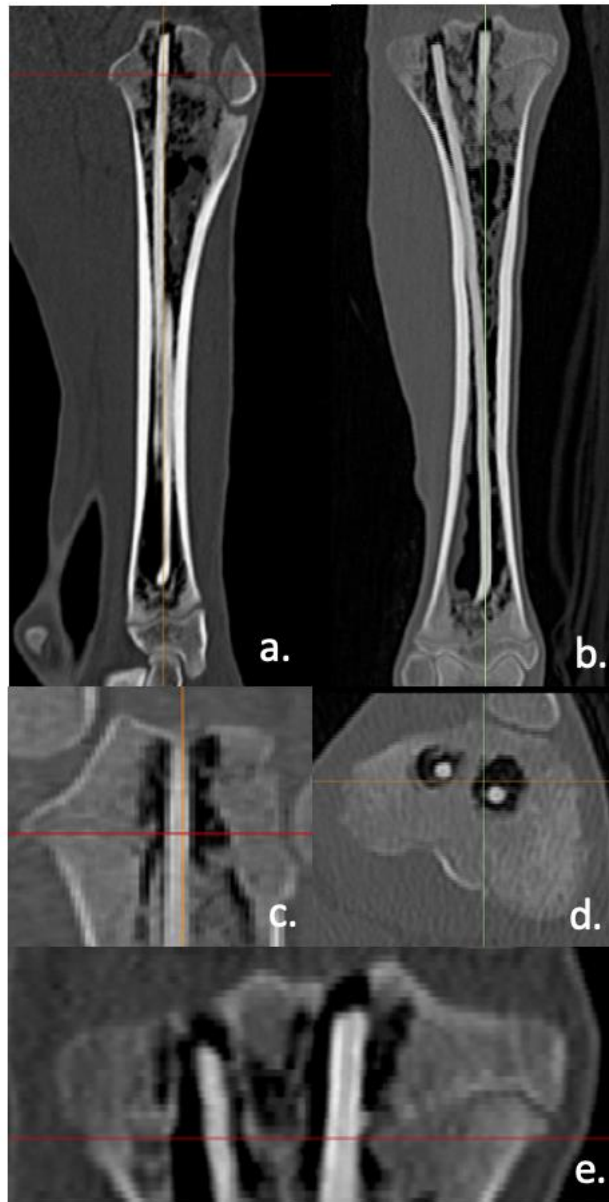


Abbildung 5: Darstellung der ZX00 Implantate im Human- CT 2 Wochen nach der OP. Dargestellt sind Aufnahmen der gesamten Tibia im Sagittal- (a.) und Coronalchnitt (b.), sowie Detailaufnahmen der Wachstumsfuge im Sagital- (c.), Transversal- (d.) und Coronalchnitt (e.).

Abbildung 5 zeigt Human- CT Aufnahmen implantierter ZX00 ESIN zwei Wochen nach der Operation. Auf den beiden Übersichtsaufnahmen (Abb. 5a-b) lässt sich erkennen, dass die ESIN transepiphysär vergleichbar strahlendicht wie die diaphysäre Kortikalis sind. Die meta- und epiphysären Verschattungen sind weniger strahlendicht, die Wachstumsfuge ist als aufgehellte Kontinuitätsunterbrechung erkennbar. Perimplantäre Aufhellungen, sowohl im epi- und metaphysären, als auch im diaphysären Knochensegment, weisen auf freies Gas hin.

In den Detailaufnahmen des epiphysären Bereichs (Abb. 5c-e) ist ersichtlich, wie die Implantate die Wachstumsfuge durchkreuzen. Deren proximale Enden liegen unmittelbar unterhalb des Tibiaplateaus. Perimplantär zeigen sich auch im Fugenbereich deutliche Aufhellungen. Die Wachstumsplatte scheint in den aufgehellten Bereich hineinzuragen (Abb. 5c & e).



Abbildung 6: Darstellung der ZX00 Implantate im Human- CT 6 Wochen nach der OP. Dargestellt sind Aufnahmen der gesamten Tibia im Sagittal- (a.) und Coronalchnitt (b.), sowie Detailaufnahmen der Wachstumsfuge im Sagittal- (c.), Transversal- (d.) und Coronalchnitt (e.).

In Abbildung 6 sind die Implantate der ZX00 Gruppe 6 Wochen postoperativ zu sehen.

Auf den Übersichtsaufnahmen (Abb. 6a & b) erkennt man den weitreichend aufgehellten Markraum. Auf den Detailaufnahmen der Wachstumsfugen wird ersichtlich, dass die perforierte Wachstumsplatte deutlich in den aufgehellten Raum hineinragt (Abb. 6c). Das Ende der Nägel ist bereits nach distal verlagert, so dass diese nicht mehr auf einer Höhe mit dem noch offenen Tibiaplateau liegen (Abb. 6c&e). Im epiphysären Knochenteil sind die periimplantären Aufhellungen in Relation zu den Implantatdurchmessern vergrößert (Abb. 6d).



Abbildung 7: Darstellung der ZX00 Implantate im Human-CT 12 Wochen nach der OP. Dargestellt sind Aufnahmen der gesamten Tibia im Sagittal- (a.) und Coronalchnitt (b.), sowie Detailaufnahmen der Wachstumsfuge im Sagittal- (c.), Transversal- (d.) und Coronalchnitt (e.).

Human-CT Aufnahmen nach 12 Wochen zeigt Abbildung 7. Der Markraum ist dia- und metaphysär gleichsam aufgehellte, wie in (Abb. 7a & b). Der epiphysäre Knochenteil ist von

weitläufigen Aufhellungen durchzogen (Abb.7d). Die Wachstumsplatte ist von den Implantaten durchkreuzt und reicht an diese heran. Sowohl ober- als auch unterhalb der Platte befinden sich ausgeprägte Aufhellungen (Abb. 7c & e).



Abbildung 8: Darstellung der ZX00 Implantate im Human-CT 24 Wochen nach der OP. Dargestellt sind Aufnahmen der gesamten Tibia im Sagittal- (a.) und Coronalchnitt (b.), sowie Detailaufnahmen der Wachstumsfuge im Sagittal- (c.), Transversal- (d.) und Coronalchnitt (e.).

Abbildung 8 zeigt Implantate der ZX00 Gruppe 24 Wochen nach der Implantation. Die Oberflächen der Implantate weisen erste Unebenheiten auf (Abb. 8c & e). Die Gasbildung beschränkt sich vorwiegend auf den dia- und metaphysären Bereich, während die transluzenten Zonen im epiphysären Bereich reduziert erscheinen (Abb. 8a & b). Bis auf ein Implantat sind alle nach diaphysär verlagert und durchkreuzen die Fuge nicht mehr. An den

Implantationskanälen erscheint die Wachstumsplatte perforiert (Abb. 8e), ansonsten lässt sich bereits eine gewisse Verschattung der Fuge beobachten (Abb. 8b, d & e). Bei einem Implantat des Versuchstieres 295570 ragt der proximale Teil noch immer in den epiphysären Teil des Knochens (Abb. 8c-e).



Abbildung 9: Darstellung der ZX00 Implantate im Human-CT 1 Jahr nach der OP. Dargestellt sind Aufnahmen der gesamten Tibia im Sagittal- (a.) und Coronarschnitt (b.), sowie Detailaufnahmen der Wachstumsfuge im Sagittal- (c.), Transversal- (d.) und Coronarschnitt (e.).

In Abbildung 9 werden die Befunde ein Jahr nach der Implantation dargestellt. Die Markräume der mit ZX00 behandelten Knochen sind nur noch teilweise aufgeheilt (Abb. 9a & b). Periimplantär sind im diaphysären Bereich diffuse Verschattungen

erkennbar (Abb. 9a). Die Implantat-Oberflächen erscheinen zusehends zerklüftet und weisen im proximalen Drittel Kontinuitätsunterbrechungen auf (Abb. 9a-c). Die Wachstumsfuge erscheint erstmals klar verschattet (Abb.9e), an den Orten der Implantation sind noch Perforationen erkenntlich (Abb.9b). Teile des in der Epiphyse verbliebenen Implantats liegen auch weiterhin transepiphysär, seine Kontinuität ist unterbrochen (Abb. 9c). Auch die Implantationskanäle weisen zusehends Verschattungen auf (Abb. 9b & d).

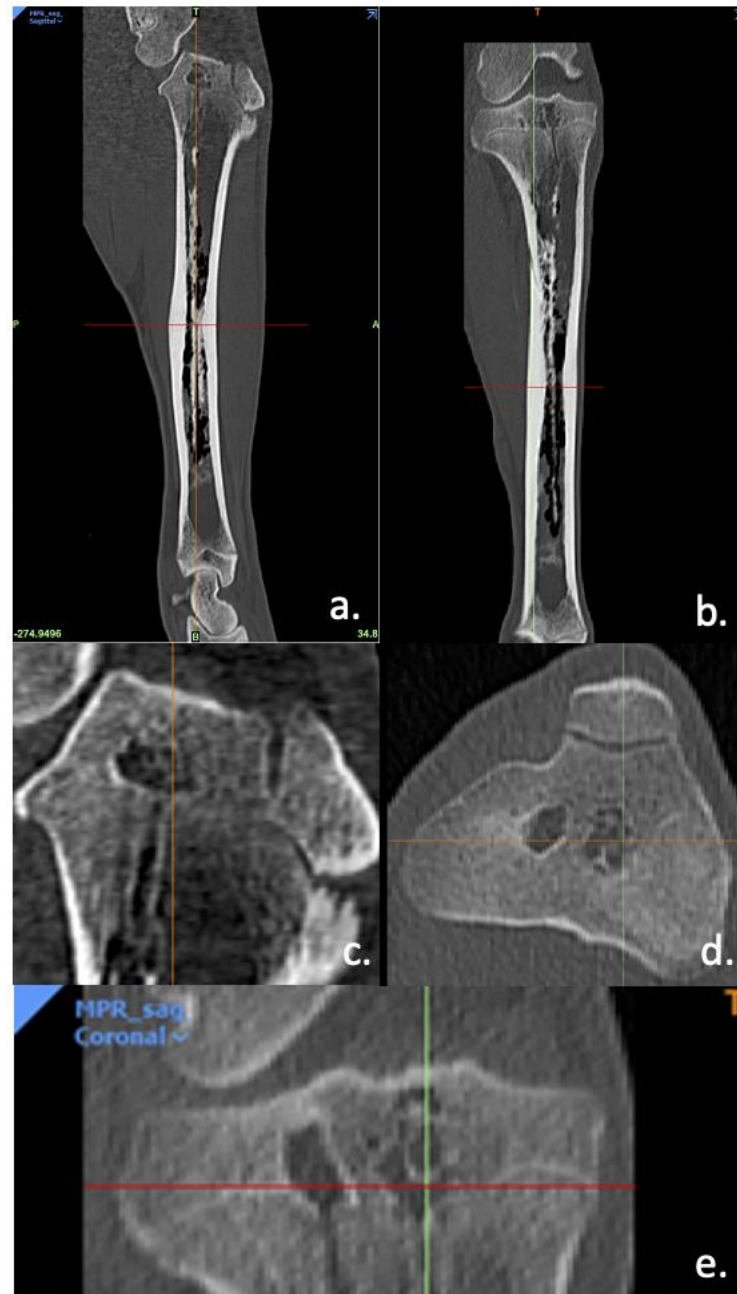


Abbildung 10: Darstellung der ZX00 Implantate im Human-CT 76 Wochen nach der OP. Dargestellt sind Aufnahmen der gesamten Tibia im Sagittal- (a.) und Coronalchnitt (b.), sowie Detailaufnahmen der Wachstumsfuge im Sagittal- (c.), Transversal- (d.) und Coronalchnitt (e.).

Abbildung 10 zeigt Human- CT Aufnahmen der ZX00 Implantate nach eineinhalb Jahren. Kontinuierlich durchgängige Implantate sind nicht mehr vorhanden und die Implantatresiduen sind zerstückelt (Abb. 10a & b). Der Markraum weist einige Aufhellungen, sowie diffuse Verschattungen auf (Abb. 10a & b). Im Bereich der Wachstumsfuge sind die Implantatkanäle latent verschattet, aber noch gut erkennbar (Abb. 10c-e). Die Fuge selbst erscheint weitgehend verschattet, weist aber im Bereich der Implantatkanäle noch Kontinuitätsunterbrechungen auf (Abb. 10e). Residuen des in der Fuge verbliebenen Implantats sind dagegen nicht mehr auszumachen (Abb. 10d & e).



Abbildung 11: Darstellung der ZX00 Implantate im Human-CT 2 Jahre nach der OP. Dargestellt sind Aufnahmen der gesamten Tibia im Sagittal- (a.) und Coronalchnitt (b.), sowie Detailaufnahmen der Wachstumsfuge im Sagittal- (c.), Transversal- (d.) und Coronalchnitt (e.).

In Abbildung 11 nach zwei Jahren sind kaum Aufhellungen im Markraum ersichtlich und auch Implantat-Residuen sind nur mehr schwerlich identifizierbar (Abb. 11a & b). Die Epiphysenfuge erscheint intakt sowie geschlossen (Abb. 11c). Aufhellungen sind unmittelbar proximal der Wachstumsplatte noch erkennbar (Abb. 11c & d).

3.1.2 ZX10



Abbildung 12: Darstellung der ZX10 Implantate im Human-CT 2 Wochen nach der OP. Dargestellt sind Aufnahmen der gesamten Tibia im Sagittal- (a.) und Coronalchnitt (b.), sowie Detailaufnahmen der Wachstumsfuge im Sagittal- (c.), Transversal- (d.) und Coronalchnitt (e.).

Auch in den Human-CT Aufnahmen der ZX10 Gruppe sind zwei Wochen postoperativ in Abbildung 12 periimplantäre Aufhellungen durch die Gasbildung im Bereich der Diaphyse

erkennbar (Abb. 12a & b), wie auch im meta- und epiphysären Segment (Abb. 12c & d). Die Implantate liegen transepiphysär, deren proximale Enden befinden sich knapp unterhalb des Tibiaplateaus (Abb. 12c & e).



Abbildung 13: Darstellung der ZX10 Implantate im Human- CT 6 Wochen nach der OP. Dargestellt sind Aufnahmen der gesamten Tibia im Sagittal- (a.) und Coronalchnitt (b.), sowie Detailaufnahmen der Wachstumsfuge im Sagittal- (c.), Transversal- (d.) und Coronalchnitt (e.).

Auf Human- CT Bildern der ZX10 Gruppe in Abbildung 13, 6 Wochen nach der Operation, ist periimplantäre Gasbildung im gesamten Markraum ersichtlich (Abb. 13a & b).

Die Implantate perforieren die Wachstumsfuge und sind bereits nach diaphysär verlagert (Abb. 13 c & e). Der Implantationskanal scheint noch offen zu sein, wenngleich von dezenter Verschattungen durchzogen (Abb. 13c). Gasbildung im epiphysären Knochen, insbesondere periimplantär, ist geringfügig ersichtlich (Abb. 13c-e).



Abbildung 14: Darstellung der ZX10 Implantate im Human- CT 12 Wochen nach der OP. Dargestellt sind Aufnahmen der gesamten Tibia im Sagittal- (a.) und Coronalchnitt (b.), sowie Detailaufnahmen der Wachstumsfuge im Sagittal- (c.), Transversal- (d.) und Coronalchnitt (e.).

Abbildung 14 zeigt die Implantate der ZX10 Gruppe 12 Wochen nach der Implantation. Der Markraum ist von Verschattungen durchzogen, Aufhellungen finden sich hauptsächlich periimplantär (Abb. 14a & b). Die Implantate befinden sich noch im epiphysären Knochenteil und durchkreuzen die Wachstumsplatte, zudem lässt sich periimplantäre Gasbildung ausmachen (Abb. 14c-e). Mancherorts sind die Implantationskanäle schon leichtgradig verschattet (Abb. 14d).



Abbildung 15: Darstellung der ZX10 Implantate im Human- CT 24 Wochen nach der OP. Dargestellt sind Aufnahmen der gesamten Tibia im Sagittal- (a.) und Coronalschnitt (b.), sowie Detailaufnahmen der Wachstumsfuge im Sagittal- (c.), Transversal- (d.) und Coronalschnitt (e.).

Nach 24 Wochen sind bei den ZX10 Implantaten in Abbildung 15 erste oberflächliche Unebenheiten ersichtlich (Abb. 15c). Der Markraum ist periimplantär aufgehellert und ansonsten verschattet (Abb. 15a & b). Im epiphysären Bereich des Knochens sind keine Implantate mehr zu sehen (Abb. 15c-e). Die epiphysären Implantatkanäle sind von Verschattungen durchzogen aber noch klar erkennbar, zudem lassen sich einige wenige Gaskavitäten ausmachen (Abb. 15c-e). Die Wachstumsplatte weist eine initiale Verschattung auf (Abb. 15e). Auch sind Perforationen noch ersichtlich (Abb.15 c & d).



Abbildung 16: Darstellung der ZX10 Implantate im Human- CT 1 Jahr nach der OP. Dargestellt sind Aufnahmen der gesamten Tibia im Sagittal- (a.) und Coronalschnitt (b.), sowie Detailaufnahmen der Wachstumsfuge im Sagittal- (c.), Transversal- (d.) und Coronalschnitt (e.).

In Abbildung 16 zeigen die ZX10 Implantate ein Jahr nach der Implantation. Fortgeschrittene Korrosionseffekte im Sinne einer zerklüfteten Oberfläche sind deutlich zu erkennen (Abb. 16a & b). Die Implantate an sich sind kohärent, die Markräume teilweise aufgehellt und ansonsten gleichmäßig verschattet (Abb. 16a & b). Die Implantate befinden sich im diaphysären Knochensegment (Abb. 16a-e). Die Wachstumsplatte ist verschattet und

weitestgehend durchgängig, wenngleich die Implantationskanäle noch erkennbar sind (Abb. 16c-e).

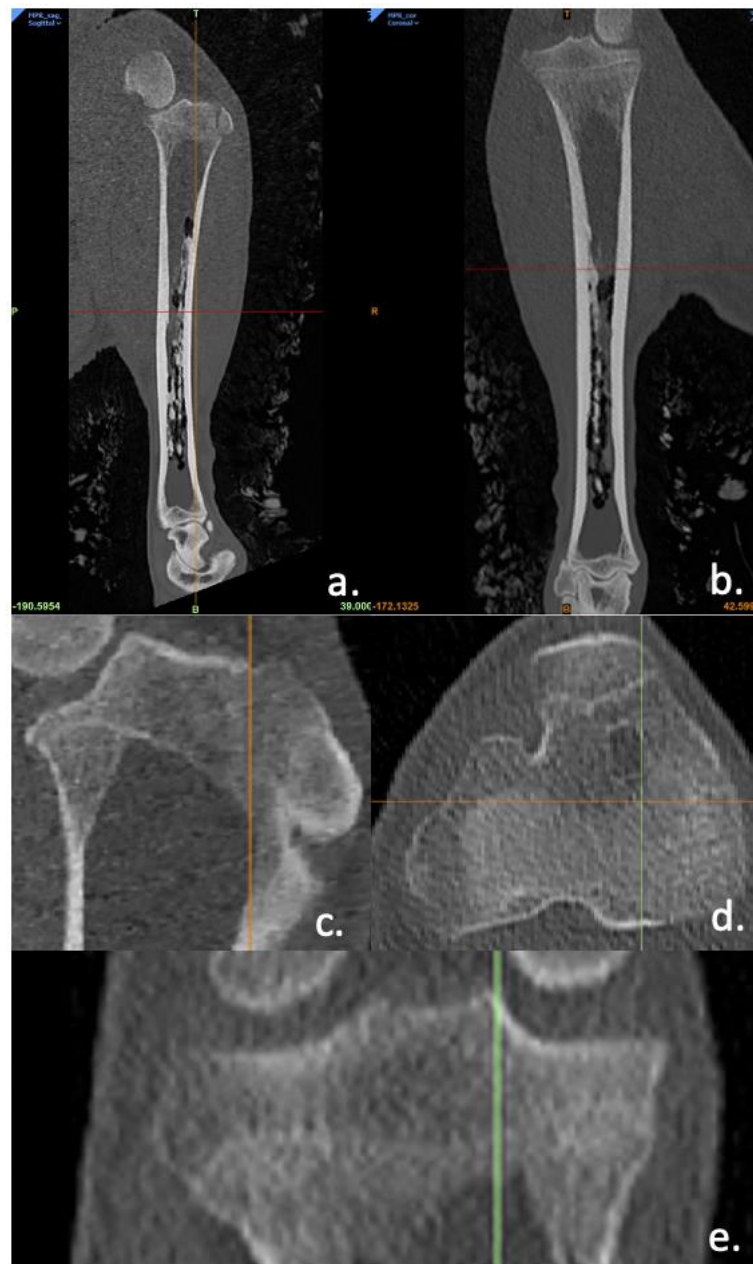


Abbildung 17: Darstellung der ZX10 Implantate im Human- CT 76 Wochen nach der OP. Dargestellt sind Aufnahmen der gesamten Tibia im Sagittal- (a.) und Coronalchnitt (b.), sowie Detailaufnahmen der Wachstumsfuge im Sagittal- (c.), Transversal- (d.) und Coronalchnitt (e.).

In Abbildung 17, nach eineinhalb Jahren, sind die Implantate deutlich korrodiert und nicht mehr durchgehend kohärent (Abb. 17a & b). Im Markraum periimplantär sind Verschattungen erkennbar, ansonsten präsentiert sich der Markraum gleichmäßig aufgehellt (Abb. 17a & b). Die Wachstumsplatte ist klar verschattet und durchgängig (Abb. 17c-e).

Epiphysär sind noch geringfügige Aufhellungen an den Orten der ehemaligen Implantationskanäle erkennbar (Abb. 17d).



Abbildung 18: Darstellung der ZX10 Implantate im Human-CT 2 Jahre nach der OP. Dargestellt sind Aufnahmen der gesamten Tibia im Sagittal- (a.) und Coronalschnitt (b.), sowie Detailaufnahmen der Wachstumsfuge im Sagittal- (c.), Transversal- (d.) und Coronalschnitt (e.).

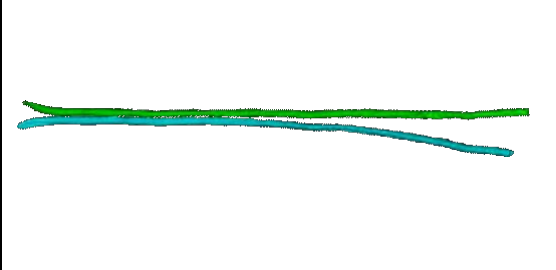
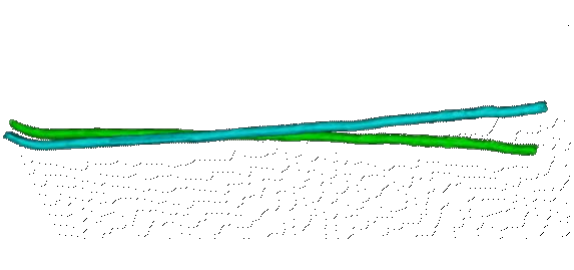
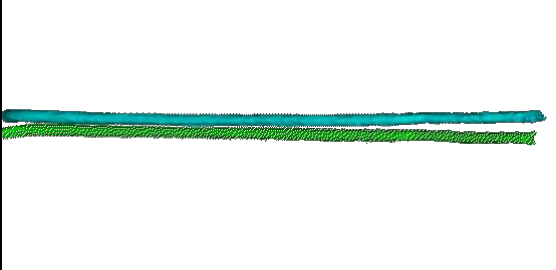
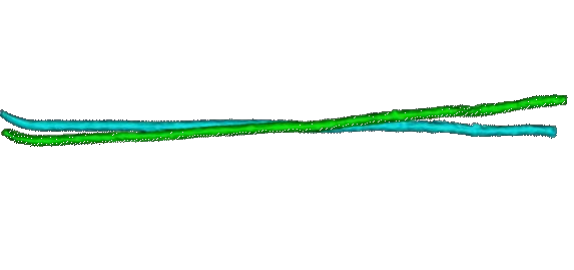
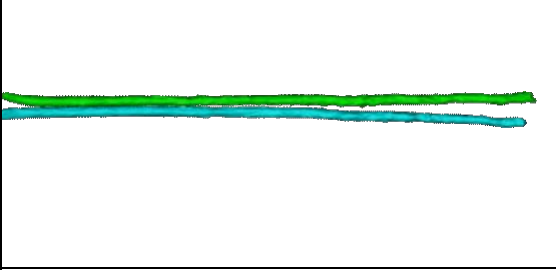
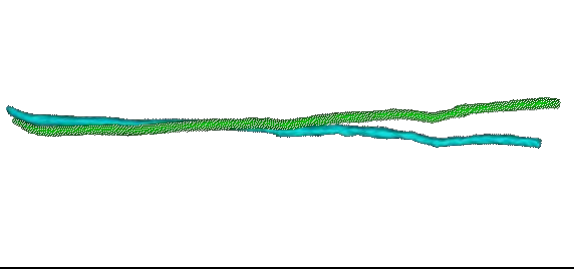
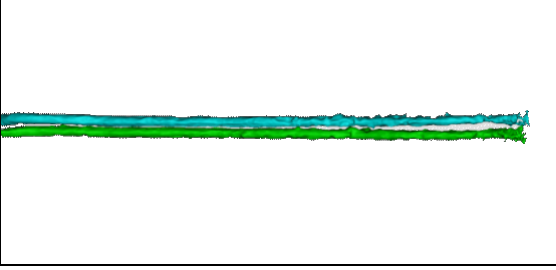
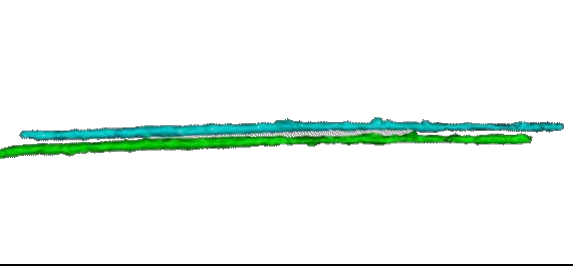
Nach zwei Jahren sind, wie in Abbildung 18 dargestellt, nur noch Implantat-Fragmente im Schaftbereich erkennbar (Abb. 18a & b). Der Großteil des Markraums des operierten Beins ist verschattet, kleine Stellen weisen Aufhellungen auf (Abb. 18a & b). Die Wachstumsfuge erscheint geschlossen, im epiphysären Knochenteil finden sich allenfalls geringfügige

Anzeichen der Behandlung im Sinne von graduellen Aufhellungen an den Orten der ehemaligen Implantationskanäle (Abb. 18c-e).

3.2 Visualisierung des Degradationsprozesses anhand von 3D Modellen

Bilder der 3D Modelle der Implantate über die Zeit finden sich für ZX00 in Tabelle 4 und für ZX10 in Tabelle 5. Sie sind so angeordnet, dass das proximale Nagelende stets nach rechts, das distale stets nach links zeigt. Eine exakte einheitliche Größendarstellung war indes nicht möglich.

3.2.1 ZX00

ZX00		
Zeitpunkt (Wochen)	295552	295570
2		
6		
12		
24		

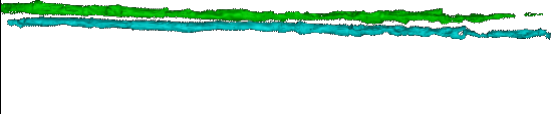
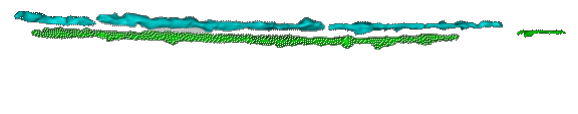
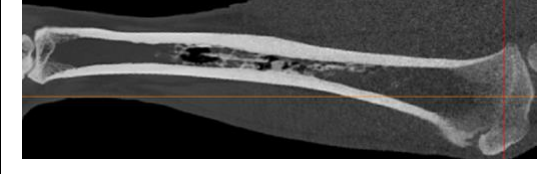
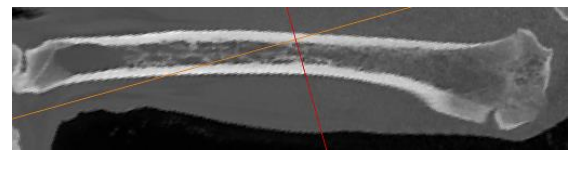
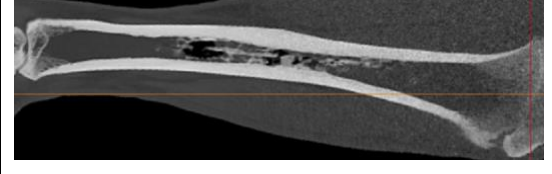
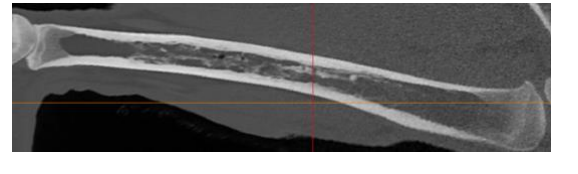
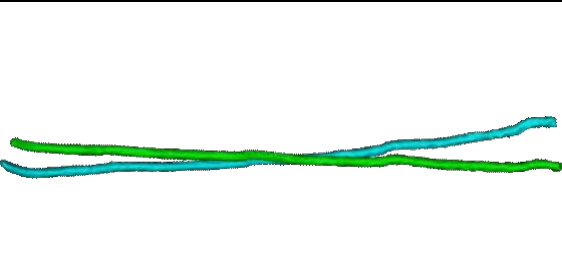
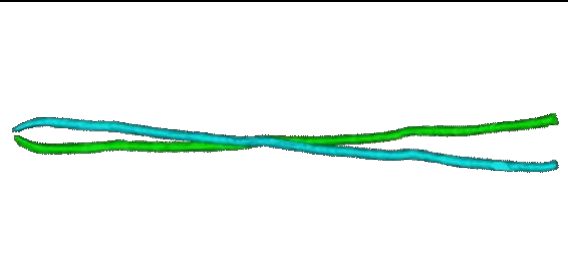
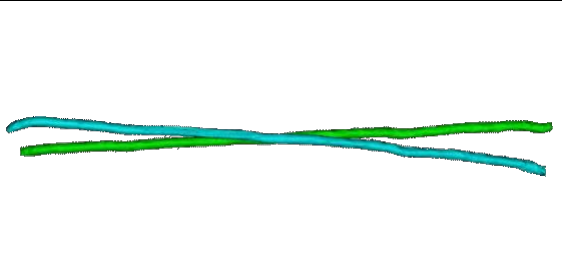
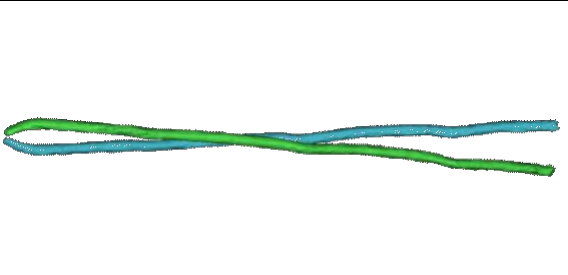
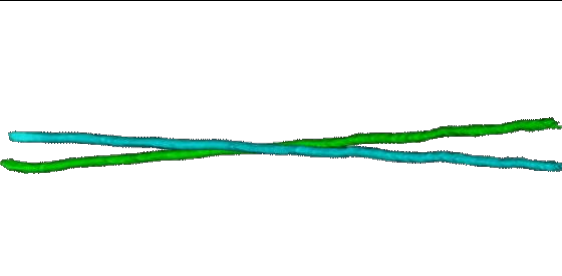
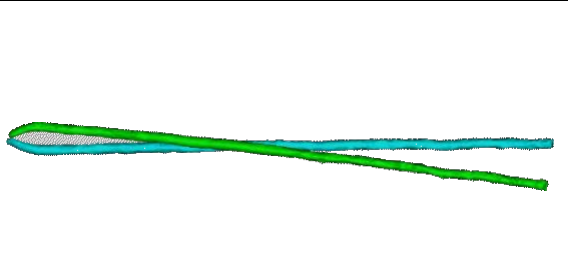
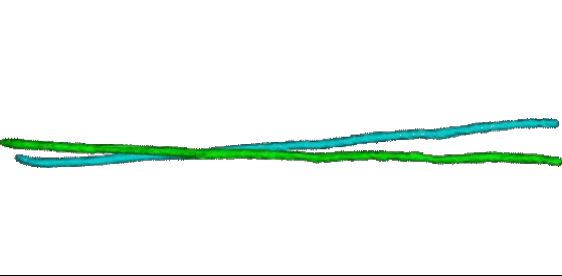
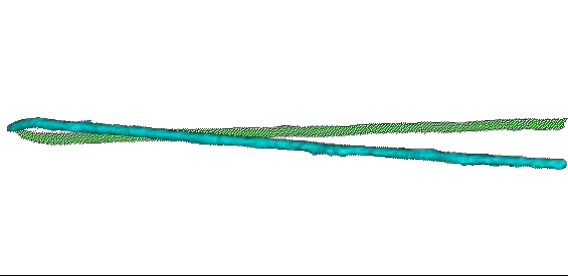
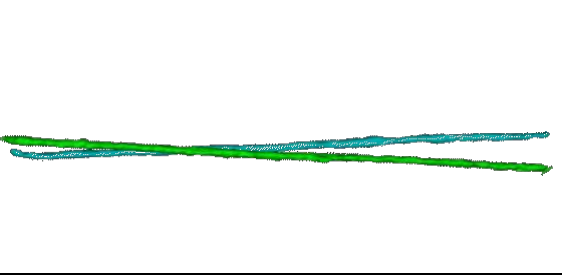
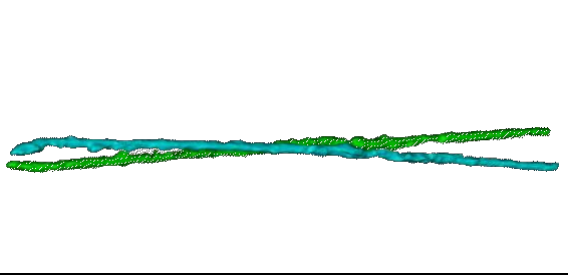
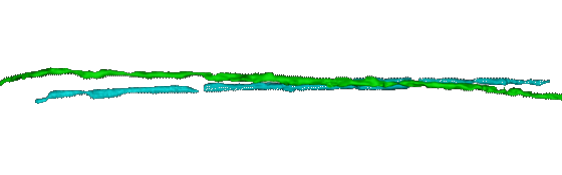
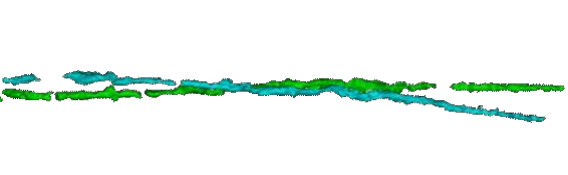
48/52		
76		
104		

Tabelle 4: Bildliche Darstellung der ZX00 Implantate nach Bearbeitung mit Materialise MIMICS® 22.0. Zu den späteren Messzeitpunkten t_6 (76 Wochen) und t_7 (104 Wochen) war eine Auswertung auf Grund der zu weit fortgeschrittenen Degradation nicht mehr möglich, weshalb Human- CT Aufnahmen dargestellt sind.

Die ZX00 Implantate weisen zu den ersten Messzeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 (2,6 & 12 Wochen) an der Oberfläche Unebenheiten auf. Diese scheinen im proximalen Bereich der Meta- und Epiphyse im Verlauf stärker zuzunehmen. Erste substanzielle Korrosionseffekte im Sinne einer Kontinuitätsunterbrechung des Implantats finden sich ab dem Zeitpunkt t_4 (24 Wochen) an der proximalen Spitze der Implantate des Schafs 295552. Zum Zeitpunkt t_5 (48/52 Wochen) ist kein Implantat mehr durchgängig kohärent. Diese „Korrosionseffekte“ scheinen im proximalen Teil der Implantate ausgeprägter zu sein.

3.2.2 ZX10

ZX10		
Zeitpunkt	921130	921134
2	 <p>Line graph showing two data series (green and blue) over time for station 921130 at time 2. The green line is generally higher than the blue line, with both showing slight fluctuations.</p>	 <p>Line graph showing two data series (green and blue) over time for station 921134 at time 2. The green line is generally higher than the blue line, with both showing slight fluctuations.</p>
6	 <p>Line graph showing two data series (green and blue) over time for station 921130 at time 6. The green line is generally higher than the blue line, with both showing slight fluctuations.</p>	 <p>Line graph showing two data series (green and blue) over time for station 921134 at time 6. The green line is generally higher than the blue line, with both showing slight fluctuations.</p>
12	 <p>Line graph showing two data series (green and blue) over time for station 921130 at time 12. The green line is generally higher than the blue line, with both showing slight fluctuations.</p>	 <p>Line graph showing two data series (green and blue) over time for station 921134 at time 12. The green line is generally higher than the blue line, with both showing slight fluctuations.</p>
24	 <p>Line graph showing two data series (green and blue) over time for station 921130 at time 24. The green line is generally higher than the blue line, with both showing slight fluctuations.</p>	 <p>Line graph showing two data series (green and blue) over time for station 921134 at time 24. The green line is generally higher than the blue line, with both showing slight fluctuations.</p>
52	 <p>Line graph showing two data series (green and blue) over time for station 921130 at time 52. The green line is generally higher than the blue line, with both showing slight fluctuations.</p>	 <p>Line graph showing two data series (green and blue) over time for station 921134 at time 52. The green line is generally higher than the blue line, with both showing slight fluctuations.</p>
76	 <p>Line graph showing two data series (green and blue) over time for station 921130 at time 76. The green line is generally higher than the blue line, with both showing slight fluctuations.</p>	 <p>Line graph showing two data series (green and blue) over time for station 921134 at time 76. The green line is generally higher than the blue line, with both showing slight fluctuations.</p>

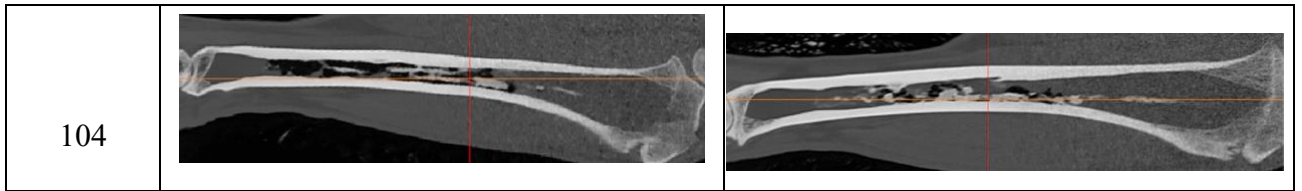


Tabelle 5: Bildliche Darstellung der ZX10 Implantate nach Bearbeitung mit Materialise MIMICS® 22.0. Zum Messzeitpunkt t_7 nach 104 Wochen war eine Auswertung auf Grund der zu weit fortgeschrittenen Degradation nicht mehr möglich, weshalb Human- CT Aufnahmen dargestellt sind.

Die ZX10 Implantate weisen ebenfalls Oberflächenunebenheiten zu den Messzeitpunkten t_1 , t_2 , t_3 und t_4 (2,6, 12 & 24 Wochen) auf, die sukzessive zunehmen. Am Messzeitpunkt t_5 nach einem Jahr erscheinen diese maximal ausgeprägt. Kontinuitätsunterbrechungen treten erst am Messzeitpunkt t_6 nach 76 Wochen auf. Generell scheinen die Veränderungen an den Implantaten verstärkt im proximalen sowie wie auch im distalen Drittel aufzutreten.

3.3 Kalkulation der Implantat Degradation auf Basis der 3D Modellierungen

3.3.1 ZX00

Die ZX00 Implantate wiesen zum Zeitpunkt t_1 ein mittleres Volumen von $837,77 \pm 36,43$ mm³ auf.

Das mittlere Volumen zum Messzeitpunkt t_2 lag bei $864,92 \pm 46,81$ mm³ und somit um durchschnittlich +3,24% höher als der Ursprungswert.

Zum Messzeitpunkt t_3 lag das mittlere Volumen bei $775,48 \pm 38,21$ mm³. Das entspricht einer Reduktion des durchschnittlichen Volumens von -7,44% in Bezug auf das Ausgangsvolumen v_1 und einer durchschnittlichen Volumenreduktion von -10,34% in Bezug auf v_2 .

Die Degradation am Messzeitpunkt t_4 war auf ein mittleres Volumen von $749,91 \pm 11,48$ mm³ fortgeschritten, was einer Reduktion des ursprünglichen Gesamtvolumens um -10,49% entspricht und einer Veränderung über die Zeit von t_3 auf t_4 von -3,30%. Zwischen den Intervallen t_3 und t_4 verzeichneten die Implantate des einen Schafs also eine Volumenzunahme um durchschnittlich +2,5%, während das Volumen der beiden Implantate des zweiten Schafs um durchschnittlich -6,31% abnahm.

Bei dem Messzeitpunkt t_5 ein Jahr nach der Operation wiesen die Nägel im Mittel ein Volumen von $468,47 \pm 16,43 \text{ mm}^3$ auf. Die Reduktion des Volumens binnen eines Jahres betrug somit $-44,08\%$. Bezogen auf den vormaligen Messzeitpunkt t_4 24 Wochen nach der Operation reduzierte sich das Volumen um $-37,53\%$.

In Abbildung 19 stellt sich der gemittelte Degradationsverlauf der ZX00 Implantate über die Zeit dar.

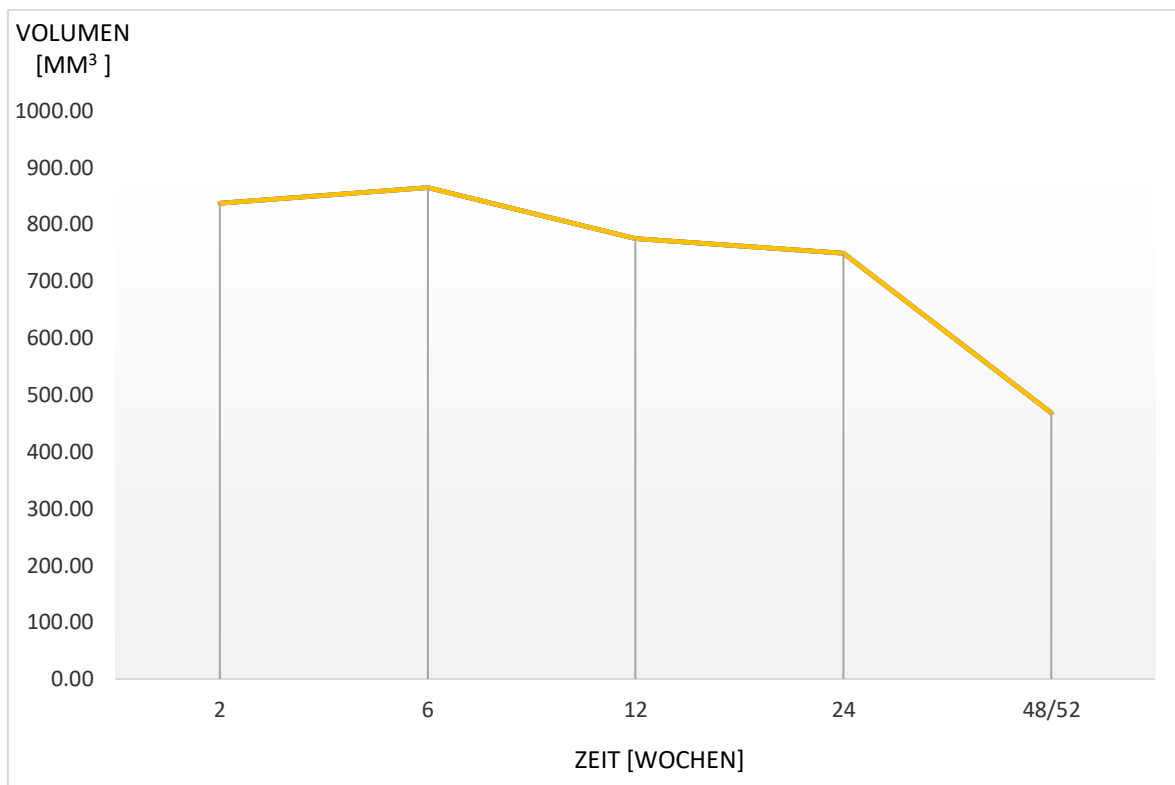


Abbildung 19: Darstellung der gemittelten Volumenänderung der ZX00 Implantate über die Zeit

3.3.2 ZX10

Das mittlere Volumen der ZX10 Implantate am Messzeitpunkt t_1 betrug $913,02 \pm 38,40 \text{ mm}^3$. Zum Zeitpunkt t_2 wurde im Mittel ein Volumenanstieg von $+7,54\%$ auf $981,84 \pm 31,09 \text{ mm}^3$ beobachtet.

Am Messzeitpunkt t_3 betrug das mittlere Volumen $939,24 \pm 36,35 \text{ mm}^3$. Das entspricht einer Änderung bezogen auf das Ausgangsvolumen von $+2,87\%$, bezogen auf den Vorgängerwert einer Abnahme um $-4,34\%$.

Beim Messzeitpunkt t_4 nach 24 Wochen betrug der Volumenverlust insgesamt - 8,70% bezogen auf t_1 , was einem mittleren Volumen von $833,61 \pm 17,91 \text{ mm}^3$ entspricht. Die Reduktionsrate bezogen auf den vorherigen Messzeitpunkt lag bei -11,25%.

1 Jahr nach der Implantation am Messzeitpunkt t_5 wurde ein mittleres Volumen von $691,94 \pm 37,08 \text{ mm}^3$ ermittelt. Die Reduktionsrate bezogen auf t_1 lag bei - 24,21%, bezogen auf t_4 bei - 17,00%.

Am Zeitpunkt t_6 nach 72 Wochen wurde ein mittleres Volumen von $523,31 \pm 43,63 \text{ mm}^3$ ermittelt. Das entspricht einer Gesamtreduktionsrate von -42,68% bezogen auf t_1 und einer von -24,37% bezogen auf t_5 .

Graphisch zeigt sich die gesamte, gemittelte Degradation des Materials über die Zeit in Abbildung 20.

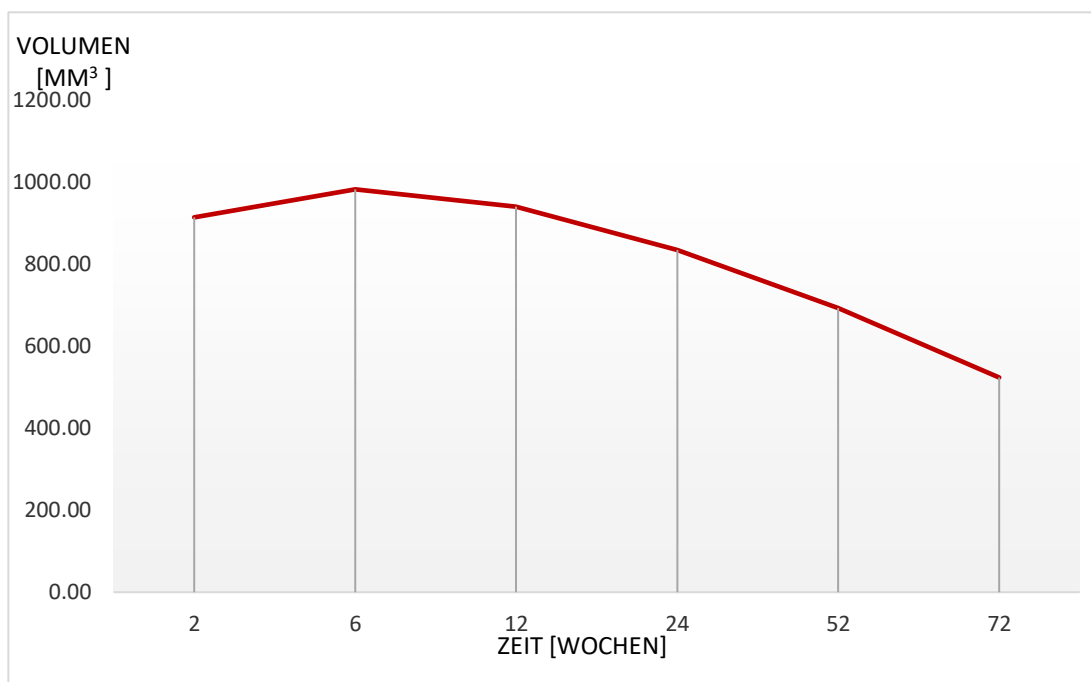


Abbildung 20: Darstellung der gemittelten Volumenänderung der ZX10 Implantate über die Zeit

3.3.3 Ermittlung der Degradationsraten von ZX00 und ZX10

Die Angabe der Degradationsraten erfolgt einmal als absoluter Wert als tatsächliche gemessene Volumenveränderung über die Zeit und einmal als relativer Wert pro Woche unter der Annahme, es würde ein gleichmäßiger Degradationsprozess stattfinden. Diese relativen Degradationsraten sind in Abbildung 22 graphisch dargestellt.

Die Ermittlung der Degradationsraten ergab, dass die ZX00 Implantate initial einen Volumenanstieg von $+4,53 \text{ mm}^3/\text{Woche}$ ($= 27,15 \text{ mm}^3$ absolut) in den ersten 6 Wochen verzeichnen, das Volumen der ZX10 Implantate steigt gleichzeitig um $11,47 \text{ mm}^3/\text{Woche}$ ($= +68,82 \text{ mm}^3$ absolut).

Betrachtet man den Messzeitpunkt t_3 nach 12 Wochen, so hätten die ZX00 Implantate bis zu diesem Zeitpunkt kontinuierlich $-5,19 \text{ mm}^3/\text{Woche}$ ($= -89,44 \text{ mm}^3$ absolut) verloren. Bei den ZX10 Implantaten bestünde hier im Vergleich eine kontinuierliche Volumenzunahme von $+2,19 \text{ mm}^3/\text{Woche}$ ($= +26,22 \text{ mm}^3$ absolut).

Beide Implantat-Typen zeigen zum Messzeitpunkt t_4 (24 Wochen) eine nahezu gleiche Degradationsrate (ZX00: $-3,66 \text{ mm}^3/\text{Woche} = -87,85 \text{ mm}^3$ absolut; ZX10: $-3,31 \text{ mm}^3/\text{Woche} = -79,41 \text{ mm}^3$ absolut).

Nach einem Jahr, zum Messzeitpunkt t_5 zeigt sich beim Degradationsverhalten ein deutlicher Unterschied (ZX00: $-7,10 \text{ mm}^3/\text{Woche} = -369,30 \text{ mm}^3$ absolut; ZX10: $-4,25 \text{ mm}^3/\text{Woche} = -221,08 \text{ mm}^3$ absolut).

Die Degradationsrate zwischen den Messzeitpunkten t_5 und t_6 zwischen 52 und 74 Wochen konnte nur für die Implantate der ZX10 Gruppe ermittelt werden. Diese betrug $-5,41 \text{ mm}^3/\text{Woche}$, was einem absoluten Volumenverlust $-389,71 \text{ mm}^3$ entspricht.

3.3.4 Gegenüberstellung der kalkulierten Degradationsraten von ZX00 und ZX10

Die ZX00 Implantate weisen nach einem Jahr (52 Wochen) eine größere Reduktion des gemessenen Ausgangsvolumens auf. Während sich das Volumen der ZX00 Implantate innerhalb eines Jahres um $-44,08 \%$ reduzierte, verloren die ZX10 Implantate im gleichen Zeitraum $-24,21\%$ ihres Volumens. Nach 72 Wochen beträgt der Volumenverlust der ZX10 Implantate $-42,68\%$.

Beide Implantate verzeichnen initial eine Volumenzunahme. Bei den Implantaten der ZX00 Gruppe für diese Zunahme zu einem vergrößerten Gesamtvolumen am Messzeitpunkt t_2 ($= 6$ Wochen). Die daraufhin einsetzende Degradation führt zu einer erstmaligen Reduktion des Gesamtvolumens am Messzeitpunkt t_3 nach 12 Wochen.

Die Implantate der ZX 10 Gruppe weisen anfangs eine größere Volumenzuwachsrates als die ZX00 Implantate auf. Diese verlangsamt sich zwar dann zwischen den Messzeitpunkten t_2 und t_3 , jedoch wird das Anfangsvolumen erstmals zum Messzeitpunkt $t_4 = 24$ Wochen unterschritten.

Generell lässt sich aus den ermittelten Degradationsraten (und deren Vorzeichen) ablesen, dass eine Degradation im Sinne einer Reduktion des gemessenen Ausgangsvolumens bei den ZX00 Implantaten zwischen der sechsten und der zwölften Woche einsetzt. Bei den ZX10 Implantaten geschieht dies zwischen Woche 12 und Woche 24. Von da an nimmt das Volumen beider Materialien ab. Ersichtlich wird dies zudem bei Betrachtung von Abbildung 21, in welcher die Volumina der beiden Materialien zu den jeweiligen Messzeitpunkten dargestellt sind.

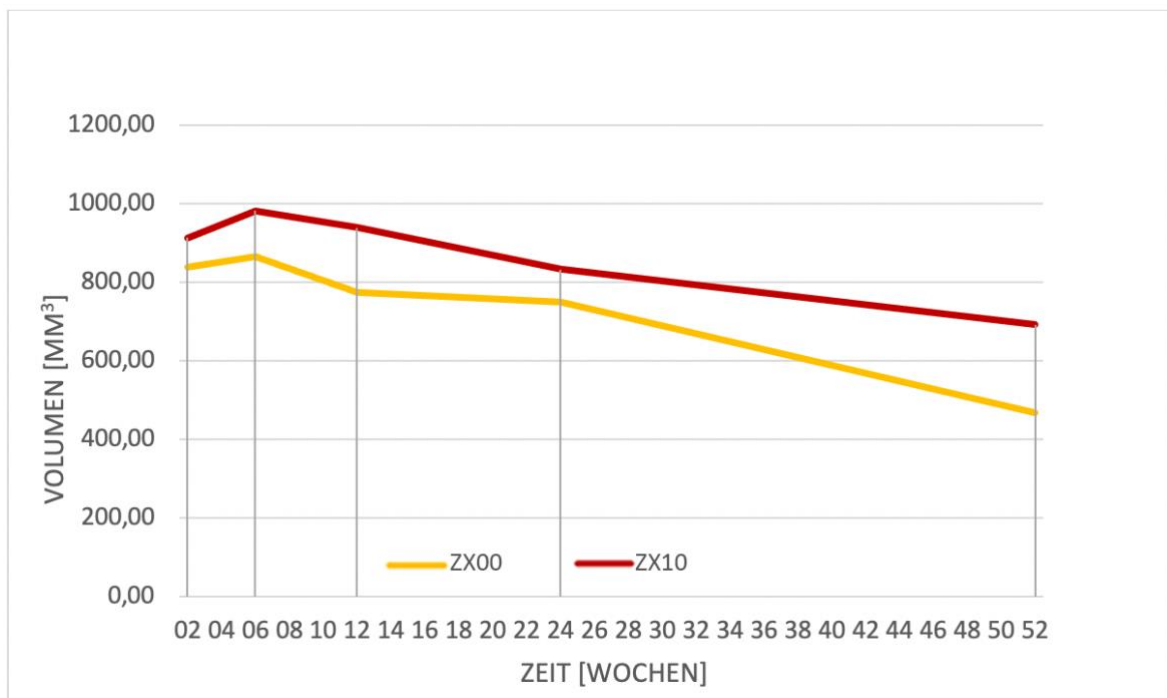


Abbildung 21: Gegenüberstellung der Volumenveränderungen von ZX00 und ZX10 über ein Jahr.

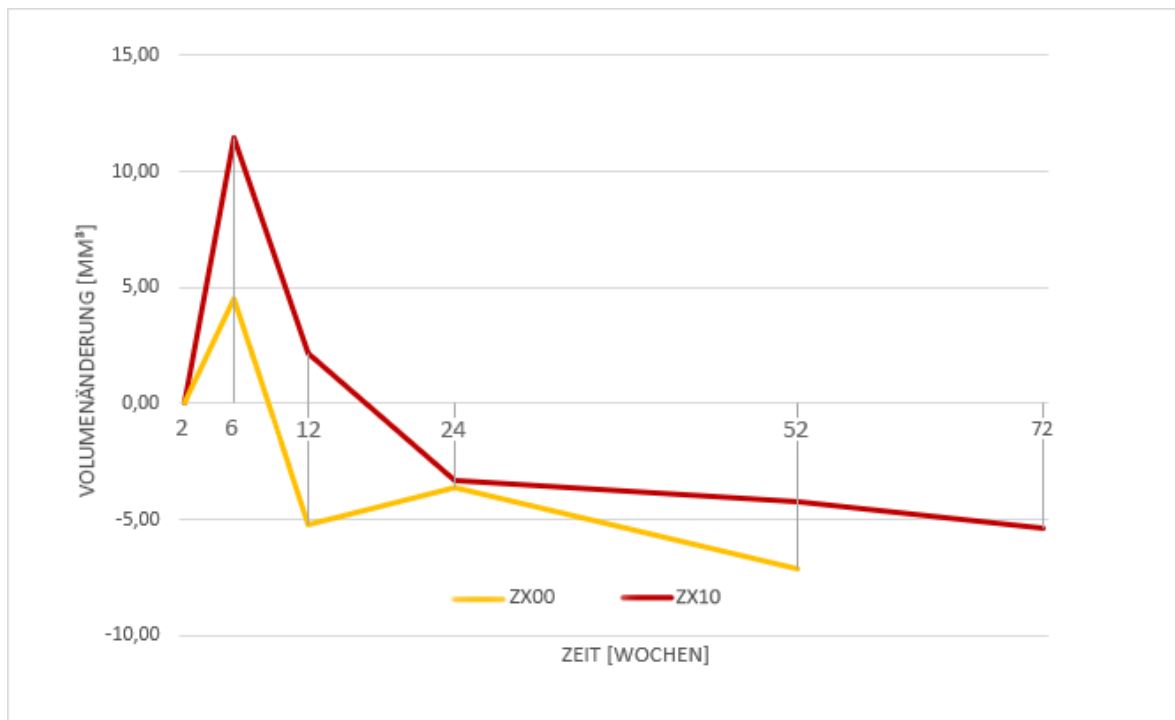


Abbildung 22: Gegenüberstellung der Degradationsraten von ZX00 und ZX10 über die Zeit.

3.4 Längenmessungen

3.4.1 ZX00

In der Gruppe G1 (ZX00) waren bei den Messzeitpunkten t_1 und t_2 keine CT-Bilder der linken, nicht operierten Extremität angefertigt worden, weshalb in die vergleichende Analyse nur die Daten von t_3 bis t_6 einbezogen wurden. In den folgenden Abbildungen sind die Zeitpunkte t_1 und t_2 dennoch aufgeführt, um die Längenentwicklung des operierten Beines aufzuzeigen.

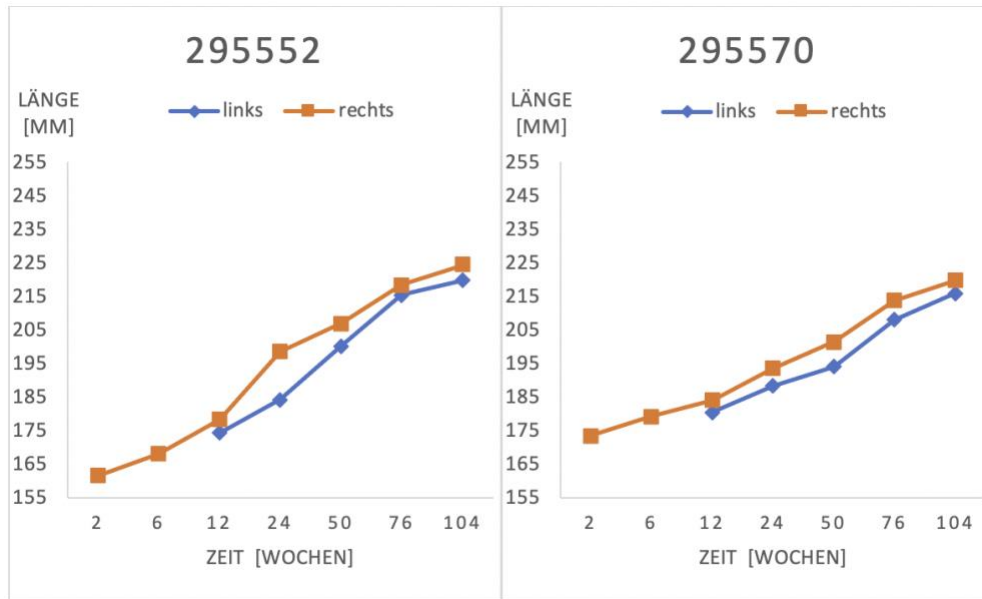


Abbildung 23: Tibialängen ZX00 Gruppe.

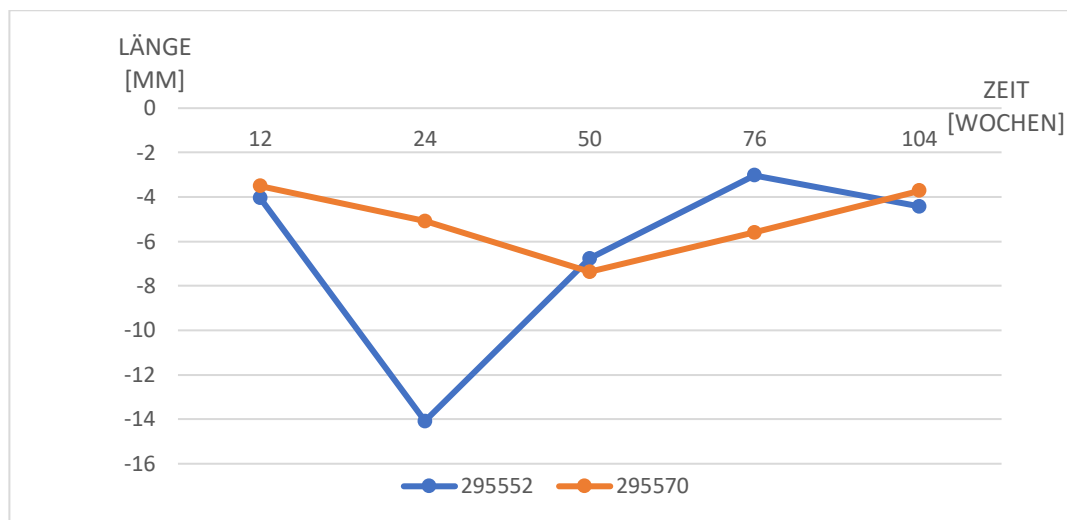


Abbildung 24: Längendivergenzen ZX00 Gruppe. Auf Grund der Berechnungsmethode ($\Delta l = l_{\text{links}} - l_{\text{rechts}}$) bedeuten negative Δl Werte einen rechtsseitigen Wachstumsüberschuss.

Beide mit ZX00 behandelten Individuen zeigen ein vermehrtes Längenwachstum, welches durchgehend auf die rechte, operierte Seite divergiert. Im den Wachstumsprozess umfassenden Untersuchungszeitraum überschreitet die Divergenz bei beiden Individuen das physiologisch tolerable Niveau von 5 mm. Nach Wachstumsabschluss ist das Divergenz-Niveau dann auf ein physiologisches Maß von unter 5 mm zurückgegangen.

3.4.2 ZX10

In der Gruppe G2 (ZX10) musste der Messzeitpunkt t_1 aus der vergleichenden Längenanalyse ausgeschlossen werden, da zu diesem Zeitpunkt keine Aufnahmen der linken Beine gemacht wurden. Der Wert für die rechte Tibia zum Zeitpunkt t_1 wird dennoch angezeigt.

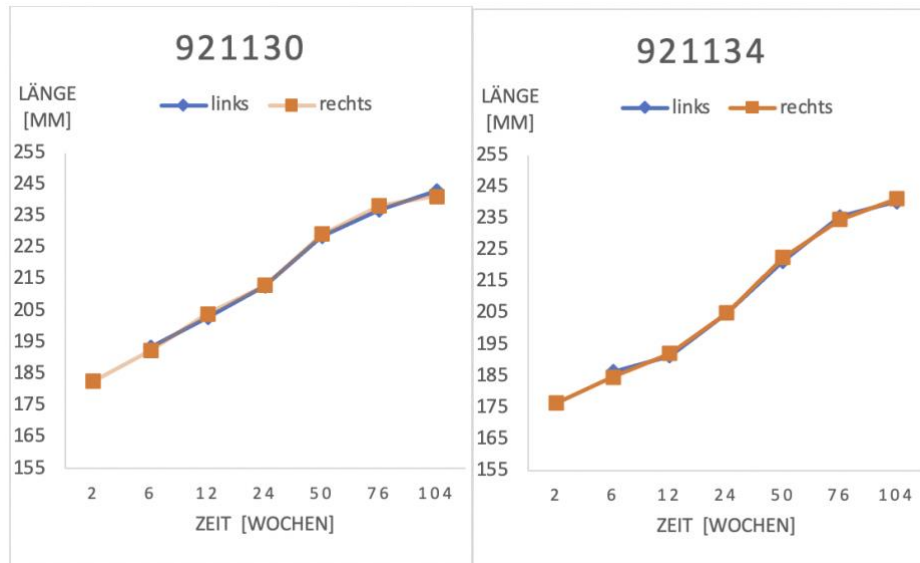


Abbildung 25: Tibialängen ZX10 Gruppe.

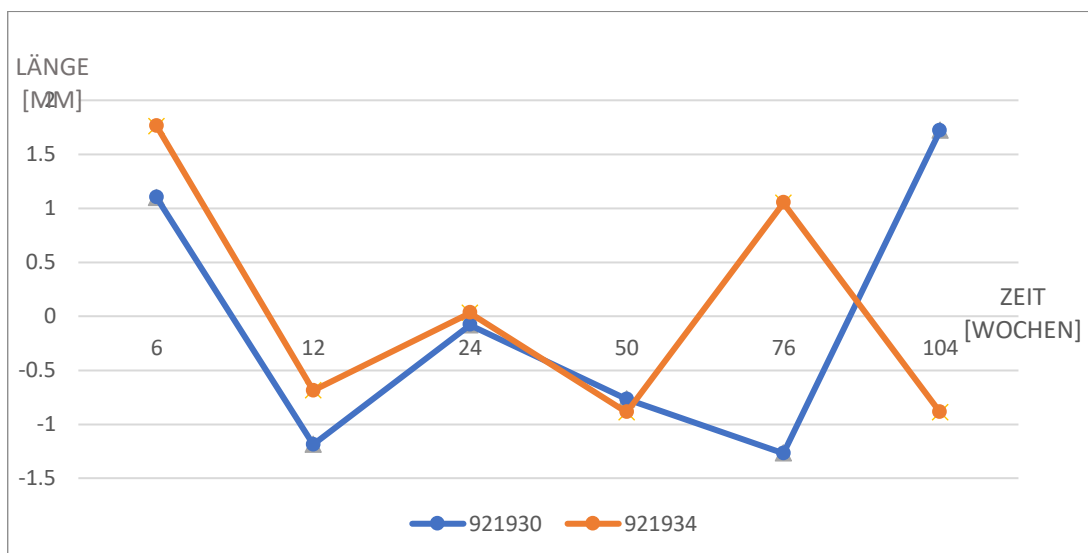


Abbildung 26: Längendivergenzen ZX10 Gruppe. Auf Grund der Berechnungsmethode

($\Delta l = l_{\text{links}} - l_{\text{rechts}}$) bedeuten negative Δl Werte einen rechtsseitigen Wachstumsüberschuss.

Es treten zu keinem Messzeitpunkt klinisch relevante Längenunterschiede ($> 5\text{mm}$) auf. Die wachstumsinduzierten Längendivergenzen pendeln wechselseitig, Zeichen für Eingriffsinduzierte Wachstumsphänomene sind nicht ersichtlich.

3.4.3 Kontrollgruppe

Aus der ursprünglich aus $n = 3$ Individuen bestehenden Kontrollgruppe wurde $n = 1$ ausgeschlossen, da zum Zeitpunkt t_4 keine Messdaten vorhanden waren. Vergleichende Messungen der anderen beiden Schafe waren ab $t_3 = 12$ Wochen möglich.

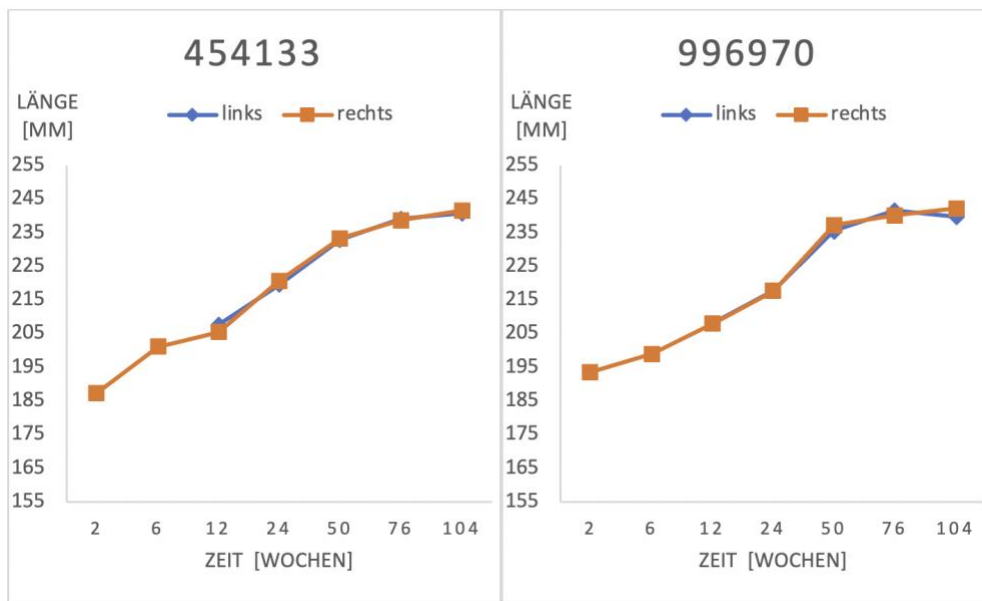


Abbildung 27: Tibialängen Kontrollgruppe.

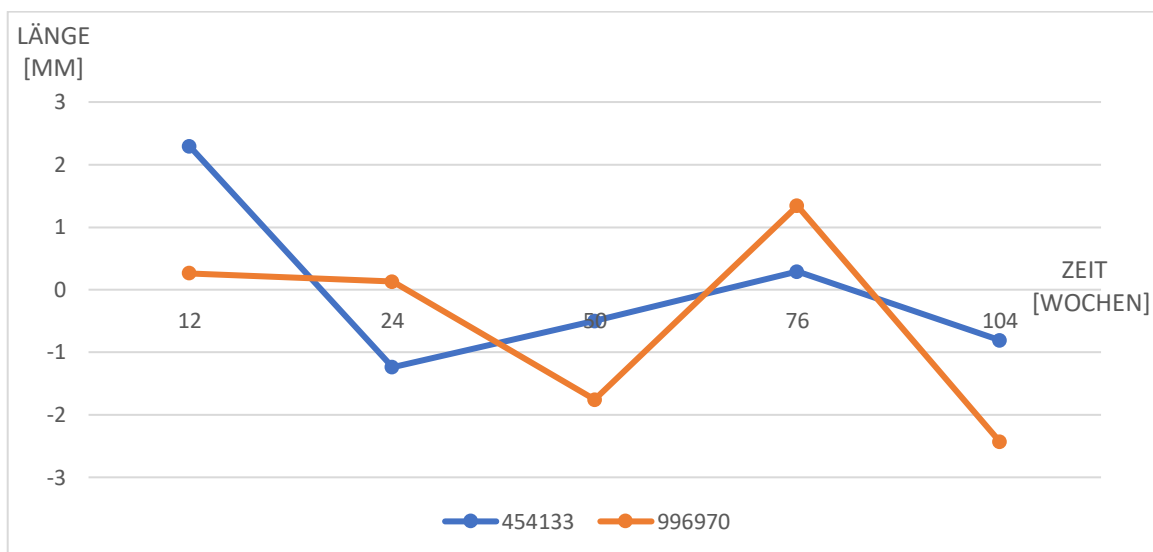


Abbildung 28: Längendivergenzen Kontrollgruppe. Auf Grund der Berechnungsmethode ($\Delta l = l_{\text{links}} - l_{\text{rechts}}$) bedeuten negative Δl Werte einen rechtsseitigen Wachstumsüberschuss.

In der unbehandelten Kontrollgruppe treten zu keinem Messzeitpunkt klinisch relevante Längendifferenzen (> 5mm) auf. Die wachstumsinduzierten Längendivergenzen sind geringfügig und pendeln wechselseitig.

3.5 Längendifferenzen

In keiner Gruppe treten relevante Wachstumsunterschiede bei Abschluss der Wachstumsphase auf. In den Gruppen G2 (ZX10) und G3 (Kontrolle) treten geringfügige, wechselnden Längendifferenzen über den Beobachtungszeitraum auf.

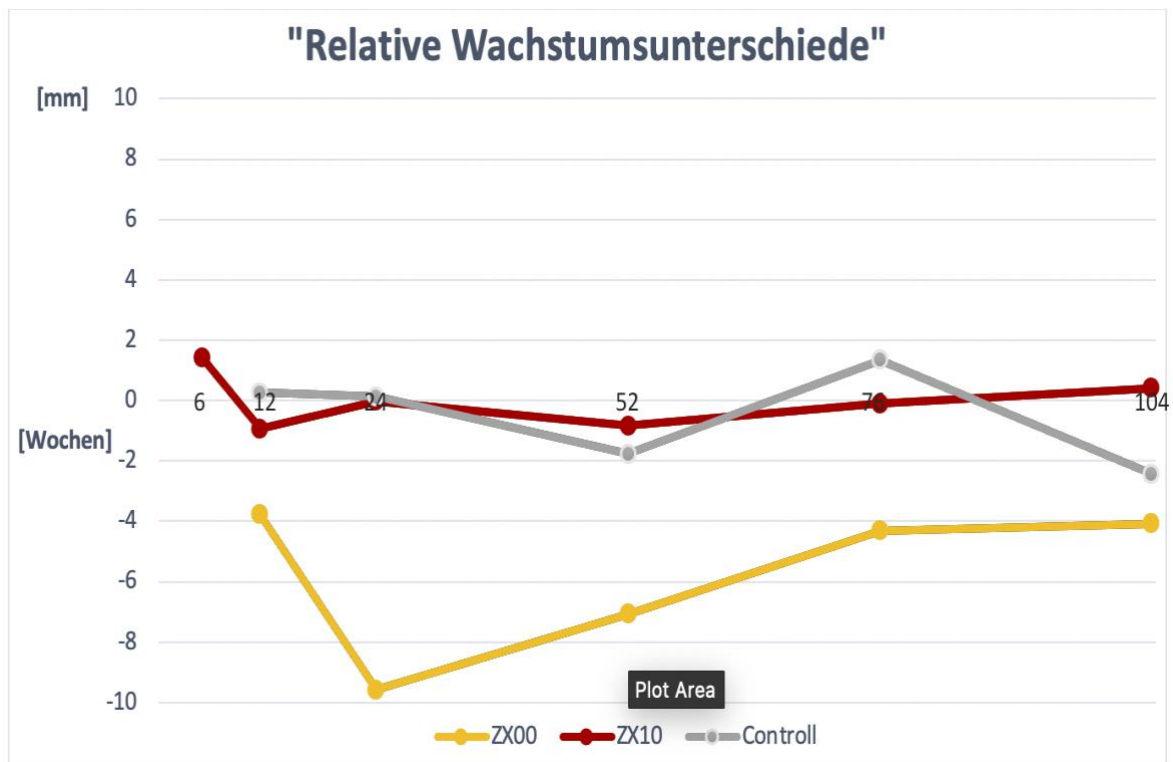


Abbildung 29: „Relative Wachstumsunterschiede“ - Gegenüberstellung der Längendifferenzen über die Zeit. Auf Grund der Berechnungsmethode ($\Delta l = l_{\text{links}} - l_{\text{rechts}}$) bedeuten negative Δl Werte einen rechtsseitigen Wachstumsüberschuss.

Im Fall der ZX00 Implantate treten im Verlauf Längendifferenzen auf, deren Tendenz einseitig beim operierten Bein liegt. Bei Schaf Nummer 295552 ist die größte Längendifferenz am Messzeitpunkt t_4 (24 Wochen), an welchem das behandelte rechte Bein um 14,08 mm länger als das linke, unbehandelte ist. Bei Schaf Nummer 295570 liegt die größte Längendifferenz bei t_5 (52W), das behandelte rechte Bein ist hier 7,36 mm länger. Am Ende des Beobachtungszeitraums nach 2 Jahren sind bei beiden Schafen die Längendifferenzen unterhalb der als klinisch relevant definierten 5 mm.

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des *in-vivo* Verhaltens von transepiphysär implantierten, magnesiumbasierten ESIN im Schafsmodell. Untersucht wurden die Auswirkungen der Implantate auf die Epiphysenfuge, sowie das Längenwachstum im Zeitraum von zwei Jahren. Weiter wurde das Degradationsverhalten der verschiedenen Legierungen ZX00 und ZX10 über 12, beziehungsweise 15 Monate analysiert, da zu den späteren Messzeitpunkten eine Auswertung auf Grund der zu weit fortgeschrittenen Degradation nicht mehr möglich war. Außerdem wurde eine generelle Eignung des Human-CTs als Untersuchungsmethode überprüft.

Eine Studie am wachsenden Schafsmodell gewährt auf Grund seiner Physiologie eine gute Übertragbarkeit auf den Menschen. Die Knochen von Menschen und Schaf ähneln sich hinsichtlich ihrer Größe sowie der im Heranwachsen zunehmenden Last, was eine gute Übertragbarkeit biomechanischer Erkenntnisse erlaubt. Auch weisen die Metabolismen beider Arten Ähnlichkeiten auf, was den Einsatz anwendungsorientierter Implantate ermöglicht und Rückschlüsse auf den menschlichen Organismus zulässt (67). Das Schafsmodell eignet sich somit gut für die weitere Untersuchung derartiger Forschungsfragen.

Die Erforschung bioresorbierbarer Materialien hat in den letzten Jahrzehnten stark an Bedeutung zugenommen. WANG et al. geben in ihrem letztjährigen Review eine Übersicht über Tierversuchsstudien bezüglich Magnesiumimplantaten (10). Eine Vielzahl dieser Studien fokussiert sich auf Schrauben als Osteosyntheseimplantate. Solche, welche sich mit Großtieren und insbesondere mit der Thematik intramedullärer Osteosynthesematerialien befassen, sind dagegen bisher selten. Die Auflistung WANGs nennt hier lediglich eine von RÖSSIG et al. durchgeführte Studie am Schaf aus dem Jahr 2015 (68).

Studien zur Erforschung intramedullärer Osteosynthesematerialien, insbesondere ESIN sind wichtig, da neben einem generellen Trend zur vermehrten operativen Frakturversorgung (69) auch die Anzahl an Eingriffen mit ESIN bei eigentlich bisher primärer konservativer Vorgehen steigt (70). Hierfür werden vielschichtige Gründe angegeben, wesentlich mag jedoch die sofortige mögliche gipsfreie und frühe funktionelle Nachbehandlung sein (69).

Zudem ist man sich in der Literatur weitestgehend einig, dass eine Therapie mit ESIN eine komplikationsarme Therapie mit gutem Outcome ist (33,70,71). Komplikationen sind zwar selten, kommen aber dennoch vor und haben noch seltener schwerwiegende anhaltende

Konsequenzen in Form von posttraumatischen Deformitäten (36). Nichtsdestotrotz kann jeder operative Eingriff Wachstumsphänomene provozieren und sollte daher nicht leichtfertig unternommen werden (5,71,72). Andererseits besteht diese Gefahr auch bei nicht erfolgreichen Repositionsversuchen (5,6,73). Es ist daher sinnvoll, weitere Forschung im Bereich bioresorbierbarer ESIN zu betreiben, um dem generellen chirurgischen Trend Rechnung zu tragen und dem Patientenwohl durch Obsoleszierung einer Removal-OP zuträglich zu sein. AIDELSBURGER et al. beschreibt in ihrer Literaturanalyse bezüglich der Therapie von kindlichen Unterarmschaftfrakturen, dass obwohl kein therapeutischer Vorteil hinsichtlich einer Therapie mit ESIN gegenüber einer konservativen Behandlung ermittelt werden konnte und trotz der mit einer operativen Therapie einhergehenden, höheren Kosten, eine operativ herbeigeführte frühe Übungsstabilität einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Menschen haben könnte (73).

Bei sich im Wachstum befindlichen Menschen hat den Wachstumsfugen eine besondere Aufmerksamkeit bei der Therapie zu gelten. SLONGO et al. beschreibt in einem Paper bezüglich möglicher Komplikationen bei der therapeutischen Versorgung kindlicher Frakturen, dass besonders Eingriffe nahe der Epiphysenfugen problematisch sein können (72). Nach TÄGER et al. können komplizierte, traumatologische Ausgangslagen eine stabile, operative Frakturversorgung erforderlich machen, wobei ein Durchkreuzen der Fuge für eine stabile Versorgung notwendig sein kann (3,37). Dementsprechend sollte die Erforschung neuer Osteosynthesematerialien für kindertraumatologische Indikationen auch die Interaktion des Implantats mit der Wachstumsfuge beinhalten.

An diesem Punkt kann die hier durchgeführte Studie anknüpfen und erste, jedoch auf Grund geringer Fallzahl lediglich limitierte Ausblicke geben.

Die transepiphysäre Implantation der ESIN führte zu keiner Beeinträchtigung des Wachstums im Sinne einer klinisch relevanten Beinlängendifferenz nach Wachstumsabschluss. Knochenbrückenbildung, wie von PICHLER et al. beschrieben (74), konnte nicht beobachtet werden, wobei es die geringe Auflösung des Human-CTs zu beachten gilt. In zukünftigen Projekten sollte dies beispielsweise durch histologische Untersuchungen verifiziert werden.

Die vergleichende Messung der Beinlängen ergab sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der mit ZX10 behandelten Gruppe, eine zeitweise um wenige Millimeter (< 5 mm) unterschiedliche, wechselseitig pendelnde Längendifferenzen, was sich gut mit einem physiologischen Wachstumsprozess erklären lässt.

In der ZX00 Gruppe konnte ein anderes Verhalten beobachtet werden. Hier war bei beiden Tieren die Länge des rechten, behandelten Beins ab dem ersten (beidseitigen) Messzeitpunkt t_2 nach 12 Wochen länger. Am Ende des Untersuchungszeitraums nach zwei Jahren war die Beinlängendifferenz knapp unterhalb der festgelegten Grenze für Beinlängendifferenzen von 5 mm. Während des Wachstumsprozesses konnten Längendifferenzen gemessen werden, die das physiologische Maß überstiegen. Ein Grund hierfür könnte eine durch die Implantation herbei geführte Hyperämie sein, welche an sich als Wachstumsstimulus fungieren könnte (75), was jedoch beispielsweise von v.LAER kritisch gesehen wird (5). Eine weitere Erklärung wäre die mögliche stimulierende Wirkung von Mg^{2+} -Ionen auf Knorpelzellen. In ihrem Review subsumieren WANG et al. eine Vielzahl moderner Erkenntnisse über die Interaktionen von verschiedenen Knochenzellen und Magnesium-Ionen sowohl *in-vivo* als auch *in-vitro* (10). Den dort angeführten Erkenntnissen folgend, kann davon ausgegangen werden, dass Magnesium einen förderlichen Einfluss auf Zellen der mesenchymalen Stammreihe hat, was dementsprechend auch für die Knorpelzellen der Wachstumsfuge gelten könnte. Belege hierfür existieren derzeit mangels Forschung jedoch noch nicht.

In diesem Kontext soll auf das in der Epiphyse verbliebene Implantat eines ZX00 Versuchstiers in Bezug zu den gemessenen Längendivergenzen hingewiesen werden. 24 Wochen nach der Implantation wies ein Tier einen Beinlängenunterschied von 14,08 mm auf, wobei es sich jedoch nicht um das Tier mit den Implantatresiduen in der Wachstumsfuge handelte, welches zum gleichen Zeitraum lediglich eine Beinlängendifferenz von 5,08 mm aufwies. Diese Einzelbeobachtung steht im Kontrast zu der oben genannten Annahme.

Die visuelle Analyse der Human- CT Aufnahmen liefert Erkenntnisse über die Interaktion von Implantat und Gewebe. Als limitierend ist allerdings anzusehen, dass endgültige Aussagen über Gewebskonstellationen nur mittels histologischer Verfahren getroffen werden können.

Zum Messzeitpunkt t_1 nach zwei Wochen ähneln sich die Befunde der beiden Gruppen weitestgehend. Periimplantär finden sich Aufhellungen, bei welchen es sich höchstwahrscheinlich um Gasformation (Wasserstoffgas) auf Grund des Degradationsprozess handelt (76,77). Der Großteil dieser Aufhellungen findet sich im epiphysären Knochenbereich, wobei ein Teil auch durch das operative Einbringen der ESIN eingebrachte Luft sein könnte. Da direkt postoperativ kein Röntgen/CT durchgeführt wurde, kann dieser Faktor nicht ausgeschlossen werden.

Nach 6 Wochen scheinen diese Formationen bei beiden Materialien zugenommen zu haben, wenn auch weitaus ausgeprägter bei ZX00. Dies könnte auf den geringeren Reinheitsgrad im Falle von ZX00 gegenüber ZX10 zurückzuführen sein, was die Korrosion, und somit auch die Gasbildung, beschleunigt. Während bei ZX10 die Aufhellungen hauptsächlich periimplantär konzentriert wirken, finden sie sich bei ZX00 in weiten Teilen des Knochenlumens und wirken auch im epiphysären Knochenteil prominent. Nach 12 Wochen scheint bei beiden Materialien das Maximum an Gasbildung stattgefunden zu haben, wenngleich in unterschiedlichem Ausmaß. Bei ZX00 wirkt nahezu der gesamte Knochen aufgehellt, bei ZX10 scheinen sich Aufhellungen und Verschattungen an die Waage zu halten. Von da an kommt es bei beiden Materialein zu einer Verschiebung weg von Aufhellungen hin zu Verschattungen über die Zeit, so dass nach 2 Jahren in beiden Versuchsgruppen lediglich vereinzelte marginale Aufhellungen ausgemacht werden können, wobei das Ausmaß in der ZX00 Gruppe stets deutlicher ist.

Nach 24 Wochen lässt sich in beiden Gruppen eine beginnende Verschattung der Wachstumsfuge erkennen. Zudem scheinen alle Implantate bis auf eines in der ZX00 Gruppe nach diaphysär verlagert und somit die Wachstumsplatte nicht mehr kreuzend. Die implantationsbedingten Perforationen sind in allen Aufnahmen gut erkenntlich.

Nach einem Jahr ist die Fugenreifung in beiden Gruppen weiter fortgeschritten. Die Fugen der ZX00 Gruppe weisen noch Perforationen auf, das Implantat Residuum ist ebenfalls noch erkenntlich. In der ZX10 Gruppe lassen sich die Implantationsstellen in der Fuge noch gut erkennen.

Eineinhalb Jahre nach der Operation präsentieren sich in den Aufnahmen der ZX00 Gruppe die Implantationskanäle noch deutlich, die Fuge lässt noch Kontinuitätsunterbrechungen erkennen, wogegen die Wachstumsfugen in der ZX10 Gruppe bland erscheinen. Das Implantatresiduum in der ZX00 Gruppe ist nicht mehr erkenntlich.

Nach 2 Jahren wirken die Wachstumsplatten in beiden Gruppen geschlossen und nicht mehr perforiert. Anzeichen der Behandlung sind in allen Aufnahmen zu erkennen, wenngleich sie im Falle der ZX00 Implantate deutlicher ersichtlich sind. Basierend auf den Human- CT Aufnahmen kann in Bezug auf die Epiphysenfuge davon ausgegangen werden, dass nach 2 Jahren bei beiden Materialien von *restitutio ad intergrum* bestehe.

Im Verlauf wirkt es, als würde HP ZX00 deutlich schneller degradieren als XHP ZX10, eine Beobachtung, die auch durch die vermehrte Gasbildung bei HP ZX00 gestützt wird. Die Einflüsse der Gasbildung auf Gewebe, insbesondere auf epiphysäres Knorpelgewebe, muss in weiteren Studien erforscht werden. Die hier beobachtete Perforation der Wachstumsfuge

und die Verdrängung von intracavitärem und epiphysärem Knochengewebe durch Wasserstoffgas, ergab in dieser Studie zumindest keinen negativen Effekt auf das Knochenwachstum. Für weitreichendere Erkenntnisse über die Implantats- Gewebs- Interaktion sind genauere Verfahren wie beispielsweise histologische Untersuchungen angezeigt.

Die Erkenntnisse aus der visuellen Beurteilung der Human-CT Aufnahmen über die Zeit lassen in Verbindung mit der 3D-gestützten Volumendegradationsanalyse den Schluss zu, HP ZX00 als Material degradiere *in-vivo* schneller als XHP ZX10. Wie oben schon erwähnt, gilt es hier die unterschiedlichen Reinheitsgrade der beiden Legierungen zu beachten, was ohne Zweifel die Degradationsrate beeinflusst.

Die errechneten Volumina der auf Human- CT Daten basierenden 3D-Modelle scheinen initial zuzunehmen. Diese Beobachtung deckt sich mit der in Forschung beschriebenen, sich initial bildenden, aus Oxiden bestehenden Korrosionsschicht, welche degradationsverlangsamend wirkt (10,52,60).

Die errechneten Degradationsraten weisen ebenfalls bei beiden Materialien auf einen initialen Volumens-Zuwachs hin, wenngleich dieser hinsichtlich Dauer und Ausmaß unterschiedlich ausfällt.

Eine initiale Volumenzunahme konnte auch von HOLWEG et. al bei ZX00 Schrauben im μ CT beobachtet werden (12). Nach 12 Wochen konnten sie je nach Implantationsort einen mittleren Volumenverlust von -9% bis -10% ermitteln. Die hier gemessene Degradation im gleichen Zeitraum betrug -7,44%. Für ZX10 liegen derzeit keine derartigen Vergleichsdaten vor.

Hervorzuheben ist der Messzeitpunkt t_4 nach 24 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt weisen beide Materialien eine nahezu gleiche Degradationsrate auf (ZX00: $-3,66 \text{ mm}^3/\text{Woche} = -87,85 \text{ mm}^3$ absolut; ZX10: $-3,31 \text{ mm}^3/\text{Woche} = -79,41 \text{ mm}^3$ absolut). Sowohl in den Human- CT Bildern als auch in den 3D Modellen lassen sich zu diesem Zeitpunkt erste, markante Oberflächenveränderungen erkennen, wenngleich Kontinuitätsunterbrechungen noch nicht beobachtet werden konnten. Ab dann läuft die Degradation von ZX00 zügiger ab, so dass nach einem Jahr - 44,08% im Gegensatz zu - 24,21% Volumenverlust bei ZX10 vorliegen. HOLWEG et al. beschrieben in ihrer *in-vitro* Studie, dass ZX10 schneller degradiert als ZX00, wobei in ihrem Fall beide Legierungen den Reinheitsgrad XHP aufwiesen (12)., Dies unterstützt die These, dass die erhöhte Degradationsrate im Falle von HP ZX00 vorwiegend auf die Verunreinigungen zurückzuführen ist.

Dass Verunreinigungen einen wesentlichen Einfluss auf die Degradationszeit von Magnesiumlegierungen haben, ist in der Literatur weitreichend beschrieben. Beispielsweise von MOHAMED et al. (66) oder ATRENS et al. (78). Seitens unseres Instituts wurde dies auch von HOFSTETTER et al. beobachtet (49).

Bei Betrachtung der 3D Modelle über die Zeit erkennt man, dass die epiphysären beziehungsweise epiphysennahen Implantat-Sektionen einem verstärkten Korrosionsprozess ausgesetzt sind. Dies mag mit einer erhöhten Vaskularisation und metabolischen Aktivität in diesem Gebiet zusammenhängen, insbesondere nach Irritation der Fuge (79).

Hinsichtlich der Degradation bioresorbierbarer Materialien ist zudem die Fähigkeit zur ausreichenden Frakturstabilisierung zu beachten, denn die Aufgabe eines Implantats ist es, eine Fraktur so lange zu stabilisieren, bis diese ausreichend konsolidiert ist. Für bioresorbierbare Implantate bedeutet dies, dass die sukzessive fortschreitende Degradation deren Stabilität erst nach Formation eines ausreichend belastungsstabilen Knochenverbundes beeinträchtigen darf (25). Durch eine Reihe von klinischen Studien konnte für geschlossene Tibia-Frakturen eine mittlere Konsolidierungszeit von 7 bis 10,6 Wochen ermittelt werden, bei offenen Frakturen war sie auf 15 Wochen prolongiert (80–83). Zum Zeitpunkt einer erwartbaren Frakturkonsolidierung weisen augenscheinlich beide Legierungen keinerlei substanzielle Korrosionsschäden mit einem kohärenten Oberflächenprofil auf, was ein Zeichen für die von SCHARF et al. geforderte, hinreichend suffiziente, Stabilität gesehen werden kann (25).

5 Konklusion

1. Die transepiphysäre Implantation von Magnesium-ESIN scheint keinen negativen Einfluss auf das Längswachstum des Knochens zu haben. Es gilt zu klären, ob Magnesiumionen stimulierend auf Knorpelzellen wirken, beziehungsweise eine vermehrte Freisetzung wie im Falle von ZX00 einen Wachstumsstimulus darstellen kann.
2. Die Legierung ZX00 weist *in-vivo* eine höhere Degradationsrate auf als ZX10, was vermutlich auf die unterschiedlichen Reinheitsgrade zurückzuführen ist.
3. Bezüglich der Wachstumsfugen kann bei beiden Implantaten nach 2 Jahren *restitutio ad integrum* angenommen werden. Insofern erweisen sich sowohl ZX10 als auch ZX00, als geeignete ESIN-Materialien. Ein Heraufsetzen des Reinheitsgrades bei

ZX00 auf XHP erscheint jedoch sinnvoll und sollte in weiteren Studien auch *in- vivo* untersucht werden. Weiter wären histologische Analysen bei beiden Legierungen angezeigt, um zusätzlich Aussagen bezüglich der Qualität des Knochens im periimplantären Bereich treffen zu können.

4. Datenerhebungen mit Human- CT stellen eine gute Ergänzung zu den derzeit vermehrt verwendeten Mikro-CT-Aufnahmen dar, da, im Gegensatz zum Mikro- CT, eine *in- vivo* Verlaufsbeurteilungen am lebenden Großtier durchgeführt werden kann.

6 Literaturverzeichnis

1. Wang H, Feng C, Liu H, Liu J, Ou L, Yu H, u. a. Epidemiologic Features of Traumatic Fractures in Children and Adolescents: A 9-Year Retrospective Study. *BioMed Res Int* [Internet]. 20. Februar 2019 [zitiert 23. April 2021];2019. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6402285/>
2. Naranje SM, Erali RA, Warner WC, Sawyer JR, Kelly DM. Epidemiology of Pediatric Fractures Presenting to Emergency Departments in the United States. *J Pediatr Orthop*. Juni 2016;36(4):e45–8.
3. Träger G, Podleska LE, Ruchholtz S, Sommerfeldt D, Nast-Kolb D. Epiphysennahe Frakturen bei Kindern: Teil I: Obere Extremität. *Unfallchirurg*. Oktober 2007;110(10):867–83.
4. Lieber J, Schmittenebecher P. Developments in the Treatment of Pediatric Long Bone Shaft Fractures. *Eur J Pediatr Surg*. 10. Dezember 2013;23(06):427–33.
5. Laer L von, Kraus R, Linhart WE. Frakturen und Luxationen im Wachstumsalter [Internet]. 2013 [zitiert 25. Februar 2021]. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1055/b-002-11351>
6. Weinberg A, Tscherne H. Tscherne Unfallchirurgie: Unfallchirurgie im Kindesalter [Internet]. Berlin: Springer; 2006 [zitiert 25. Juli 2019]. Verfügbar unter: <http://site.ebrary.com/id/10144879>
7. Grün NG, Holweg PL, Donohue N, Klestil T, Weinberg A-M. Resorbable implants in pediatric fracture treatment. *Innov Surg Sci*. Juni 2018;3(2):119.
8. Thomas P, Thomas M, Summer B, Dietrich K, Zauzig M, Steinhauser E, u. a. 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*. 1. Juni 2011;93(11):e61.
9. Manam NS, Harun WSW, Shri DNA, Ghani SAC, Kurniawan T, Ismail MH, u. a. Study of corrosion in biocompatible metals for implants: A review. *J Alloys Compd*. April 2017;701:698–715.
10. Wang J, Xu J, Hopkins C, Chow DH, Qin L. Biodegradable Magnesium-Based Implants in Orthopedics—A General Review and Perspectives. *Adv Sci*. April 2020;7(8):1902443.
11. Gorter EA, Vos DI, Sier CFM, Schipper IB. Implant removal associated complications in children with limb fractures due to trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg*. Dezember 2011;37(6):623–7.
12. Holweg P, Berger L, Cihova M, Donohue N, Clement B, Schwarze U, u. a. A lean magnesium-zinc-calcium alloy ZX00 used for bone fracture stabilization in a large growing-animal model. *Acta Biomater*. 1. September 2020;113:646–59.
13. Grün NG, Donohue N, Holweg P, Weinberg A-M. Resorbierbare Implantate in der Unfallchirurgie. *J Für Miner Muskuloskelettale Erkrank*. 1. Oktober 2018;25(3):82–9.
14. Waldeyer A, Anderhuber F, Pera F, Streicher J, Herausgeber. Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band [Internet]. Berlin, Boston: DE GRUYTER; 2012 [zitiert 25. Juli 2019]. Verfügbar unter: <https://www.degruyter.com/view/books/9783110228632/9783110228632/9783110228632.xml>
15. Hartmann M. Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie: Licht- und elektronenmikroskopischer Bildatlas [Internet]. 2011 [zitiert 25. Juli 2019]. Verfügbar unter: <http://site.ebrary.com/id/10772344>
16. Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, u. a., Herausgeber. Präpkurs-Lernprogramm interaktiv. In: *Duale Reihe Anatomie* [Internet]. 5., korrigierte

- Auflage. Georg Thieme Verlag; 2020 [zitiert 15. November 2020]. Verfügbar unter: https://eref.thieme.de/ebooks/cs_11350838#/ebook_cs_11350838_SL76598672
17. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2019. 752 S.
 18. Königshoff M, Brandenburger T. Kurzlehrbuch Biochemie. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag; 2018. 428 Seiten. (Kurzlehrbuch).
 19. Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, u. a., Herausgeber. Präpkurs-Lernprogramm interaktiv. In: Duale Reihe Anatomie [Internet]. 5., korrigierte Auflage. Georg Thieme Verlag; 2020 [zitiert 20. November 2020]. Verfügbar unter: https://eref.thieme.de/ebooks/cs_11350838#/ebook_cs_11350838_SL76598672
 20. Zilles K, Tillmann B. Anatomie. Heidelberg: Springer; 2010. 1022 S. (Springer-Lehrbuch).
 21. Gortner L, Meyer S, Bartmann P, Bauer C-P, Berner R, Bialek R, u. a., Herausgeber. Pädiatrie. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. 966 S. (Duale Reihe).
 22. Breusch SJ, Clarius M, Mau H, Sabo D. Klinikleitfaden Orthopädie Unfallchirurgie [Internet]. 2020 [zitiert 17. März 2021]. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/book/9783437224751>
 23. Grifka J, Krämer J. Orthopädie Unfallchirurgie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [zitiert 17. März 2021]. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-28875-3>
 24. Born M. Frakturen im Kindesalter. Rechtsmedizin. April 2015;25(2):161–71.
 25. Scharf H-P, Rüter A, Pohlemann T, Marzi I, Kohn D, Günther K-P, u. a., Herausgeber. Orthopädie und Unfallchirurgie: Facharztwissen nach der neuen Weiterbildungsordnung. 2., korrigierte Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2011. 1010 S.
 26. Maurice E. Müller; Martin Allgower; Robert Schneid. Manual der Osteosynthese; AO- Technik. Cham: Springer; 2013.
 27. Meinberg E, Agel J, Roberts C, Karam M, Kellam J. Fracture and Dislocation Classification Compendium—2018. J Orthop Trauma. Jänner 2018;32(1):S1–10.
 28. Salter RB, Harris WR. Injuries Involving the Epiphyseal Plate. :37.
 29. Aitken AP. Fractures of the epiphyses. Clin Orthop. August 1965;41:19–23.
 30. Weber BG, Brunner C, Frueler F. Treatment of Fractures in Children and Adolescents [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1980 [zitiert 12. Juni 2021]. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-67271-2>
 31. Peterson HA. Physeal Fractures: Part 3. Classification: J Pediatr Orthop. Juli 1994;14(4):439–48.
 32. Ruchholtz S, Wirtz DC. Orthopädie und Unfallchirurgie. Stuttgart: Thieme; 2013.
 33. Dietz HG, Dietz-illing-Schmittbecher-Slono-Sommerfeldt, Herausgeber. Praxis der Kinder- und Jugendtraumatologie: mit 88 Tabellen. Heidelberg: Springer Medizin-Verl; 2011. 554 S.
 34. Sathyendra V, Darowish M. Basic Science of Bone Healing. Hand Clin. November 2013;29(4):473–81.
 35. Matussek J, Linhardt O. Kinderorthopädie und Kindertraumatologie. Berlin [u. a.]: Springer Medizin; 2013. 145 S.
 36. Hasler CC, von Laer L. Pathogenesis of posttraumatic deformities of the lower extremities during growth. Orthop. 26. September 2000;29(9):757–65.
 37. Träger G, Hussmann B, Lendemans S, Nast-Kolb D. Epiphysäre und epiphysennahe Frakturen bei Kindern. Unfallchirurg. 1. Februar 2009;112(2):185–201.

38. Kanlic E, Cruz M. Current Concepts in Pediatric Femur Fracture Treatment. *Orthopedics*. Dezember 2007;30(12):1015–9.
39. Arkader A, Warner WC, Horn BD, Shaw RN, Wells L. Predicting the Outcome of Physeal Fractures of the Distal Femur. *J Pediatr Orthop*. September 2007;27(6):703–8.
40. Williams DF. On the nature of biomaterials. *Biomaterials*. Oktober 2009;30(30):5897–909.
41. Bugbee WD, Sychterz CJ, Engh CA. Bone Remodeling Around Cementless Hip Implants: *South Med J*. November 1996;89(11):1036–40.
42. Lucas GL, Cooke FW, Friis EA. Stress Shielding of Bone. In: *A Primer of Biomechanics* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 1999 [zitiert 29. Juli 2021]. S. 79–88. Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-8487-6_6
43. Turner T. Metallosis | Symptoms & Causes of Hip Replacement Metallosis [Internet]. *Drugwatch.com*. [zitiert 16. Juni 2021]. Verfügbar unter: <https://www.drugwatch.com/hip-replacement/metallosis/>
44. Wang ML, Nesti LJ, Tuli R, Lazatin J, Danielson KG, Sharkey PF, u. a. Titanium particles suppress expression of osteoblastic phenotype in human mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*. 2002;20(6):1175–84.
45. Fu Q, Saiz E, Rahaman MN, Tomsia AP. Bioactive glass scaffolds for bone tissue engineering: state of the art and future perspectives. *Mater Sci Eng C*. Oktober 2011;31(7):1245–56.
46. Baino F, Fiorilli S, Vitale-Brovarone C. Composite Biomaterials Based on Sol-Gel Mesoporous Silicate Glasses: A Review. *Bioengineering*. 23. Februar 2017;4(4):15.
47. León B, Jansen JA, Herausgeber. *Thin calcium phosphate coatings for medical implants*. New York: Springer; 2009. 326 S.
48. Black J. *Biological performance of materials: fundamentals of biocompatibility*. 4th ed. Boca Raton: CRC Taylor & Francis; 2006. 497 S.
49. Hofstetter J, Martinelli E, Pogatscher S, Schmutz P, Povoden-Karadeniz E, Weinberg AM, u. a. Influence of trace impurities on the in vitro and in vivo degradation of biodegradable Mg–5Zn–0.3Ca alloys. *Acta Biomater*. September 2015;23:347–53.
50. Moravej M, Mantovani D. Biodegradable Metals for Cardiovascular Stent Application: Interests and New Opportunities. *Int J Mol Sci*. 29. Juni 2011;12(7):4250–70.
51. Saris N-EL, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium. *Clin Chim Acta*. April 2000;294(1–2):1–26.
52. Witte F, Ulrich H, Palm C, Willbold E. Biodegradable magnesium scaffolds: Part II: Peri-implant bone remodeling. *J Biomed Mater Res A*. 1. Juni 2007;81A(3):757–65.
53. Mammoli F, Castiglioni S, Parenti S, Cappadone C, Farruggia G, Iotti S, u. a. Magnesium Is a Key Regulator of the Balance between Osteoclast and Osteoblast Differentiation in the Presence of Vitamin D3. *Int J Mol Sci*. 17. Jänner 2019;20(2):385.
54. Zhang X, Chen Q, Mao X. Magnesium Enhances Osteogenesis of BMSCs by Tuning Osteoimmunomodulation. *BioMed Res Int*. 14. November 2019;2019:1–13.
55. Yamamoto A, Hiromoto S. Effect of inorganic salts, amino acids and proteins on the degradation of pure magnesium in vitro. *Mater Sci Eng C*. Juni 2009;29(5):1559–68.
56. Grünewald TA, Rennhofer H, Hesse B, Burghammer M, Stanzl-Tschegg SE, Cotte M, u. a. Magnesium from bioresorbable implants: Distribution and impact on the nano- and mineral structure of bone. *Biomaterials*. Jänner 2016;76:250–60.
57. Kawasaki H, Guan J, Tamama K. Hydrogen gas treatment prolongs replicative lifespan of bone marrow multipotential stromal cells in vitro while preserving differentiation and paracrine potentials. *Biochem Biophys Res Commun*. Juli 2010;397(3):608–13.
58. 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*. Februar 2015;13:16–31.

59. Agha NA, Willumeit-Römer R, Laipple D, Luthringer B, Feyerabend F. The Degradation Interface of Magnesium Based Alloys in Direct Contact with Human Primary Osteoblast Cells. *PLOS ONE*. 21. Juni 2016;11(6):e0157874.
60. Gonzalez J, Hou RQ, Nidadavolu EPS, Willumeit-Römer R, Feyerabend F. Magnesium degradation under physiological conditions – Best practice. *Bioact Mater*. Juni 2018;3(2):174–85.
61. Institute for Material Research, Helmholtz-Zentrum Geesthacht, Max-Planck-Str. 1, Geesthacht 21502, Germany, Tie D, Feyerabend F, Müller W-D, Schade R, Liefelth K, u. a. Antibacterial biodegradable Mg-Ag alloys. *Eur Cell Mater*. 16. Juni 2013;25:284–98.
62. Wagener V, Faltz A-S, Killian MS, Schmuki P, Virtanen S. Protein interactions with corroding metal surfaces: comparison of Mg and Fe. *Faraday Discuss*. 2015;180:347–60.
63. Witte F, Hort N, Vogt C, Cohen S, Kainer KU, Willumeit R, u. a. Degradable biomaterials based on magnesium corrosion. *Curr Opin Solid State Mater Sci*. Oktober 2008;12(5–6):63–72.
64. Hofstetter J, Becker M, Martinelli E, Weinberg A, Mingler B, Kilian H, u. a. High-Strength Low-Alloy (HSLA) Mg–Zn–Ca Alloys with Excellent Biodegradation Performance. *JOM J Miner Met Mater Soc*. 1. April 2014;
65. Grün NG, Holweg P, Tangl S, Eichler J, Berger L, van den Beucken JJJP, u. a. Comparison of a resorbable magnesium implant in small and large growing-animal models. *Acta Biomater*. September 2018;78:378–86.
66. Mohamed S, Friedrich S, Friedrich B. Refining Principles and Technical Methodologies to Produce Ultra-Pure Magnesium for High-Tech Applications. *Metals*. 15. Jänner 2019;9(1):85.
67. AO Research Institute, AO Foundation, Clavadelerstrasse 8, Davos, Switzerland, Pearce A, Richards R, Milz S, Schneider E, Pearce S. Animal models for implant biomaterial research in bone: A review. *Eur Cell Mater*. 2. März 2007;13:1–10.
68. Rössig C, Angrisani N, Helmecke P, Besdo S, Seitz J-M, Welke B, u. a. In vivo evaluation of a magnesium-based degradable intramedullary nailing system in a sheep model. *Acta Biomater*. Oktober 2015;25:369–83.
69. Ömeroğlu H, Cassiano Neves M. Tendency towards operative treatment is increasing in children's fractures: results obtained from patient databases, causes, impact of evidence-based medicine. *EFORT Open Rev*. Juni 2020;5(6):347–53.
70. Metaizeau J-D, Denis D. Update on leg fractures in paediatric patients. *Orthop Traumatol Surg Res*. Februar 2019;105(1):S143–51.
71. Bukvić N, Kvesić A, Brekalo Z, Martinović Z, Valjan V, Jonovska S, u. a. The validity of ESIN method of osteosynthesis compared to other active surgical methods of treatment of diaphyseal fractures of long bones in children and adolescents. *Coll Antropol*. Juni 2011;35(2):403–8.
72. Slongo TF. Complications and failures of the ESIN technique. *Injury*. Februar 2005;36(1):S78–85.
73. Aidelsburger P, Grabein K, Huber A, Hertlein H, Wasem J. Die elastisch stabile intramedulläre Nagelung bei instabilen kindlichen Unterarmschaftfrakturen. :163.
74. Pichler K, Musumeci G, Vielgut I, Martinelli E, Sadoghi P, Loreto C, u. a. Towards a better understanding of bone bridge formation in the growth plate – an immunohistochemical approach. *Connect Tissue Res*. November 2013;54(6):408–15.
75. Trueta J. THE ROLE OF THE VESSELS IN OSTEOGENESIS. *J Bone Joint Surg Br*. Mai 1963;45-B(2):402–18.
76. Staiger M, Pietak A, Huadmai J, Dias G. Magnesium and its Alloys as Orthopedic Biomaterials. *Biomaterials*. 1. April 2006;27:1728–34.

77. Hofstetter J, Martinelli E, Weinberg AM, Becker M, Mingler B, Uggowitzer PJ, u. a. Assessing the degradation performance of ultrahigh-purity magnesium in vitro and in vivo. *Corros Sci.* Februar 2015;91:29–36.
78. Atrens A, Song G-L, Cao F, Shi Z, Bowen PK. Advances in Mg corrosion and research suggestions. *J Magnes Alloys.* September 2013;1(3):177–200.
79. Chung R, Foster BK, Xian CJ. The potential role of VEGF-induced vascularisation in the bony repair of injured growth plate cartilage. *J Endocrinol.* April 2014;221(1):63–75.
80. Gordon JE, Gregush RV, Schoenecker PL, Dobbs MB, Luhmann SJ. Complications After Titanium Elastic Nailing of Pediatric Tibial Fractures. *J Pediatr Orthop.* Juni 2007;27(4):442–6.
81. Kubiak EN. Operative Treatment of Tibial Fractures in Children: Are Elastic Stable Intramedullary Nails an Improvement Over External Fixation? *J Bone Jt Surg Am.* 1. August 2005;87(8):1761.
82. O'Brien T, Weisman DS, Ronchetti P, Piller CP, Maloney M. Flexible Titanium Nailing for the Treatment of the Unstable Pediatric Tibial Fracture: *J Pediatr Orthop.* November 2004;601–9.
83. Vasilescu DE, Cosma D. Elastic stable intramedullary nailing for fractures in children – principles, indications, surgical technique. *Med Pharm Rep.* 30. Juni 2014;87(2):91–4.

