

AUS DER ABTEILUNG
FÜR UNFALLCHIRURGIE

PROF. DR. MED. MICHAEL NERLICH

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DER EINFLUSS EINER KONTROLLIERTEN
ZEITLICH LIMITIERTEN
INTERFRAGMENTÄREN BEWEGUNG AUF
DIE FRAKTURHEILUNG

Inaugural - Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg

vorgelegt von
Jürgen Johannes Anton Lechner

2013

AUS DER ABTEILUNG
FÜR UNFALLCHIRURGIE

PROF. DR. MED. MICHAEL NERLICH

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DER EINFLUSS EINER KONTROLLIERTEN
ZEITLICH LIMITIERTEN
INTERFRAGMENTÄREN BEWEGUNG AUF
DIE FRAKTURHEILUNG

Inaugural - Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg

vorgelegt von
Jürgen Johannes Anton Lechner

2013

Dekan :	Prof. Dr. Dr. Torsten Reichert
1. Berichterstatter :	PD. Dr. med. Reiner Hente
2. Berichterstatter :	Prof. Dr. med. Andreas G. Schreyer
Tag der mündlichen Prüfung :	30.10.2013

„**G**esundheit ist das höchste Gut des Menschen. Nur vergessen das viele, weil man
Gesundheit nicht spürt, wenn man sie hat.“

Hannelore Kohl

1	EINLEITUNG	1
1.1	Einführung zum Thema.....	1
1.2	Grundidee	3
2	METHODIK.....	4
2.1	Versuchsaufbau	4
2.2	Der Fixateur	6
2.3	Die chirurgische Durchführung.....	7
2.3.1	Vorbereitungen.....	7
2.3.2	Praeoperative Vorbereitungen	7
2.3.3	Anästhesie	7
2.3.4	Die Operation	8
2.4	Röntgenuntersuchung.....	9
2.5	Versuchsaufbau im Stall - Tierhaltung	11
2.5.1	Gurtsystem.....	11
2.5.2	Das pneumatische System - Aufbau	11
2.5.3	Der pneumatische Zylinder und das „Reed Element“	12
2.5.4	Der Impulsgenerator	14
2.6	Euthanasie	14
2.7	Post mortem Macroradiographie - Faxitron.....	14
2.8	4 - Punkt - Biege - Steifigkeits - Messung	14
2.8.1	Einbettung der Proben	15
2.8.2	Das 4-Punkt-Biegegeschirr	15
2.8.3	Durchführung der 4 – Punkt – Biege – Steifigkeit - Messung	16
2.9	Auswertung der Röntgenbilder.....	17
2.10	Auswertung der 4-Punkt-Biege-Steifigkeitsmessung	18
2.10.1	Präexperimentelle Testung der Instroneigenschaften	18
3	RESULTATE.....	20
3.1	Statistische Methoden.....	20
3.1.1	Gruppenvergleiche - Statistische Methoden.....	20
3.1.2	Korrelationen.....	20
3.2	Vier Punkt Steifigkeitsmessung.....	20
3.2.1	Post mortem Tests	20
3.3	Röntgenuntersuchungen.....	24
3.3.1	Wöchentliche radiologische Untersuchung	24

3.3.2	Post Mortem Frakturausschluss via Faxitron Makroradiographie...	26
3.4	Kallusflächenentwicklung vs. Postmortem Steifigkeit.....	26
3.5	Aufgetretene Probleme	27
4	DISKUSSION.....	28
4.1	Der Einfluss der Bewegungsintervalle auf die Kallusproduktion	28
4.1.1	Unterschied zwischen Kompression und Distraction.....	28
4.1.2	Einfluss der Bewegungszeitintervalle auf die Kallusbildung	29
4.1.3	Korrelation zwischen Kallusfläche und Biegesteifigkeit.....	31
4.2	4 Punkt Biege Steifigkeit als Maß für den Frakturheilungserfolg	33
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	35
5.1	Ergebnis.....	35
5.2	Ausblick.....	35
6	MATERIAL.....	36
7	LITERATUR & REFERENZEN	39
7.1	Abbildungsverzeichnis	39
7.2	Tabellenverzeichnis	39
7.3	Abbürzungsverzeichnis	40
7.4	Literaturverzeichnis	41
8	DANKSAGUNG	46
9	ERKLÄRUNG	47

1 Einleitung

1.1 Einführung zum Thema

Gibt es ein optimales Zeitfenster für die Applikation von Bewegung um die Knochenbruchheilung positiv zu beeinflussen?

Über 500.000 verzögerte Knochenbruchheilungen in den USA jährlich unterstreichen die große Relevanz dieser Frage nach Verbesserungsmöglichkeiten der Frakturheilung [20].

Es gibt bereits unterschiedliche Ansätze, die Heilung zu verbessern. Hierzu gehören die lokale oder systemische Gabe von Wachstumsfaktoren [8;19;44] [27], Gentherapie [16;19], Ultraschallstimulation [2;9;42], Schockwellentherapie [30] Knochen-transplantation [19], elektromagnetische Stimulation [1;43] und mechanische Stimulation [3;11;12;31].

Klinische Studien am Patienten haben gezeigt, dass belastete Frakturen, ob nun durch passive Bewegung [34] oder gar durch aktive externe Bewegungsapplikation [33;34], eine signifikant bessere und schnellere Knochenbruchheilung zeigen als die entsprechenden Kontrollgruppen ohne Belastung.

Auf die Frage nach den günstigen und ungünstigen Zeitintervallen für die Anwendung von Bewegung gibt es wenig verfügbare Daten.

Stürmer spricht von der Instabilität zum falschen Zeitpunkt [45]. Goodman postuliert, dass es ein „window of mechanical strain“ gibt, welches zur besseren Heilung beitragen kann [25].

Dabei wird meistens von 2 Zeiträumen gesprochen. Der „initialen Phase“ nach der Fraktur und deren osteosynthetischer Versorgung und der „Spätphase“.

Die initiale Phase nach einer Fraktur wird als eines der kritischsten Zeitfenster bei der Knochenbruchheilung gesehen, da sie sensibel für unterschiedliche mechanische Beanspruchungen zu sein scheint [5;35;36;46]. Unklar hierbei ist aber, ob daraus Benefit für die Knochenbruchheilung gewonnen werden kann.

Eine Bewegung in der Spätphase der Heilung gilt jedoch allgemein als „outcome reducer“ und scheint auf die Heilung nur einen geringen positiven, eher negativen Einfluss zu haben [6;26;27].

Wurde zu keinem Zeitpunkt der Heilungsphase Bewegung appliziert oder zugelassen, so wird meistens nur über Nachteile und verzögerte Heilung, verglichen mit den Kontrollgruppen, berichtet [14;33;33;34].

Genauere Beschreibungen der Zeitintervalle finden sich nur schwer oder werden nicht als Hauptaspekt in den Arbeiten gesehen, sondern scheinen meist nur ein Nebenprodukt zu sein.

Deshalb stellt sich die Frage, ob es ein optimales Zeitfenster für die Applikation von interfragmentärer Bewegung gibt, welches zur Verbesserung der Frakturheilung beitragen kann.

Die Frühphase der Heilung wird von Goodship et. al. als das wohl richtungsweisende Zeitfenster bezeichnet [26].

1.2 Grundidee

Die Idee dieser experimentellen Arbeit war es, einen Versuchsaufbau zu entwickeln, mit welchem eine zeitlich limitierte Bewegung in definierten Zeiträumen im Frakturspalt appliziert werden konnte.

Ein von Füchtmeier und Hente entwickelter Versuchsaufbau zur mechanisch kontrollierten Bewegung im Frakturspalt mit definierten Umgebungsvariablen wurde als Ausgangsmodell verwendet und an die neuen Fragestellungen adaptiert [22-24].

Als Zeitintervalle wurden 4 verschiedene Bewegungszeiträume geplant.

Das erste Intervall wurde hierbei analog der konservativen Knochenbruchversorgung gewählt und keine Bewegung appliziert.

Als extrem konträre Kontrolle diente eine Gruppe, welche über den gesamten Zeitraum des Versuchs Bewegung im Frakturbereich erhielt.

2 weitere Gruppen wurden von Anfang an bis zum Ende des 1. und 2. Drittel der Versuchsdauer bewegt.

Die Gesamtdauer des Versuchs betrug 6 Wochen. Dies wird als allgemein ausreichende Zeitspanne für eine normale Knochenbruchheilung anerkannt.

Während der gesamten Versuchsdauer sollten regelmäßig radiologische Kontrollen als Verlaufspunktierung durchgeführt werden.

Als Parameter für den Frakturheilungserfolg wurde post mortem die 4-Punktbiegesteifigkeit verwendet.

Auf eine destruktive Festigkeitsprüfung wurde verzichtet, da in einem parallelen Projekt eine mikroskopische Aufarbeitung von Schnitten durch die Frakturzone geplant war.

2 Methodik

2.1 Versuchsaufbau

Das Experiment umfasste 4 Gruppen von je 6 Schafen, bei denen jeweils die rechte Tibia osteotomiert wurde.

Ein pneumatisch beweglicher Fixateur externe wurde zur Stabilisierung verwendet und derart angebracht, daß eine resultierende Spaltbreite von 2mm erreicht wurde (Abbildung 1 Seite 6).

Jeder Gruppe wurden andere Bewegungszeiträume zugewiesen. Die Bewegungszeiträume begannen jeweils postoperativ. Der OP Tag wurde dabei als Tag 0 ("Null") gezählt.

Gruppe 1 (0-6): 0 Wochen Bewegung gefolgt von 6 Wochen ohne Bewegung

Gruppe 2 (2-6): 2 Wochen Bewegung gefolgt von 4 Wochen ohne Bewegung

Gruppe 3 (4-6): 4 Wochen Bewegung gefolgt von 2 Wochen ohne Bewegung

Gruppe 4 (6-6): 6 Wochen Bewegung gefolgt von 0 Wochen ohne Bewegung

Die Kippbewegung erfolgte automatisch 10mal täglich und gleichmäßig über 24 Stunden verteilt. Die Rotationsachse der Kippbewegung lag in der Mitte des Osteotomiespaltes und stand senkrecht zur Pinebene (Abbildung 1 Seite 6).

Dies führte zu einem Spaltschluss auf der fixateurabgewandten Seite um 1mm auf 1mm (50%) und zu einer Spaltöffnung auf der fixateurzugewandten Seite um 1mm auf 3mm (150%).

Während des Experiments wurde wöchentlich eine konventionelle Röntgenkontrolle senkrecht zur Pinebene durchgeführt.

Nach Durchlaufen der Versuchsdauer von 6 Wochen wurden die Schafe euthanasiert und die exartikulierten Tibiae mechanisch und radiologisch untersucht.

2.2 Der Fixateur

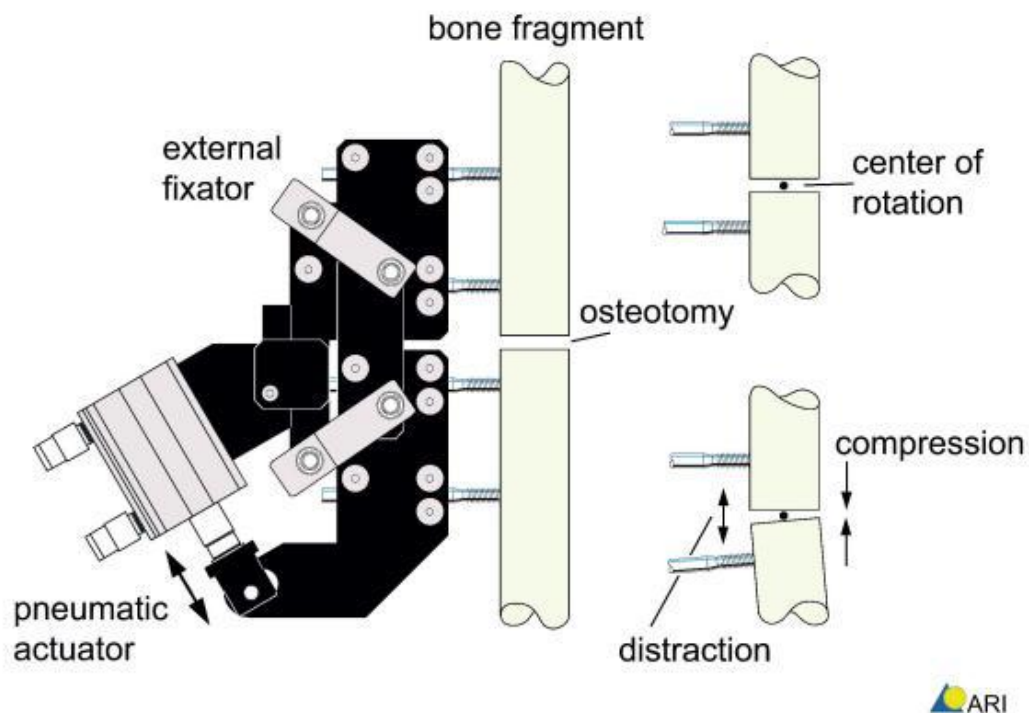


Abbildung 1:

Versuchsaufbau mit Osteotomie und angelegtem Fixateur

Das Rotationszentrum liegt im Zentrum der Osteotomie (rechts im Bild)

Bei dem Versuch kam ein modifizierter Fixateur extern zum Einsatz, der über eine Pneumatik bewegt werden konnte (Abbildung 1).

Die Halterung des Fixateurs war derart konstruiert, dass eine Bewegung des Zylinderkolbens zu einer Kippbewegung der Knochenfragmente um die Rotationsachse herum führte.

Die Rotationsachse stand hierbei senkrecht zur Pinebene und kam in der Mitte der durchgeführten Osteotomie zu liegen.

Dies führte zu einer Spaltschlussbewegung der Fixateur abgewandten Seite und einer Spaltöffnung auf der Fixateur zugewandten Seite.

2.3 Die chirurgische Durchführung

2.3.1 Vorbereitungen

Die Schafe standen bereits 6 Wochen vor der eigentlichen Versuchsdurchführung im Stall. So konnten sie sich an die neue Umgebung, die Einzelboxhaltung, die Tierpfleger und den Experimentator gewöhnen.

1 Woche vor der Operation wurden die Tibiae der Versuchstiere frei gehalten geröntgt, um die Gesundheit des Unterschenkels zu garantieren und die Operationsplanung individuell durchführen zu können.

Schafe mit einem Tibiadurchmesser unter 17mm wurden ausgeschlossen, um die Unterschiede im Versuchsaufbau nicht von vorne herein zu groß variieren zu lassen.

2.3.2 Praeoperative Vorbereitungen

Die Schafsunterschenkel wurden mit Seife und Betadine[®] gewaschen, von der Hüfte bis zur Mitte des Metatarsus rasiert und das Operationsfeld mit Jodobac[®] desinfiziert.

2.3.3 Anästhesie

Ein Veterinärnarkosist(In) führte jeweils die Narkosen durch.

Die Schafe mussten eine 24h Nahrungskarenz einhalten. Zur Prämedikation erhielten sie 0.3mg/kg Valium[®]. Eine 16G Kanüle in der Jugularvene diente als i.v. Zugang. Als Infusion wurde Ringerlösung verwendet. Kontinuierlich wurde Herzrhythmus, SpO₂, p_eCO₂, RR_{art} und Temperatur überwacht.

Es wurde eine Kombinationsanästhesie aus Vollnarkose und spinaler Blockade durchgeführt.

Die Narkose wurde mit Thiopental 5% nach Wirkung eingeleitet, ohne Relaxierung intubiert und intraoperativ mit Isoflurane[®] und N₂O aufrechterhalten.

Als Analgetikum diente 4 mg/kg KG Carprofen (Rimadyl[®]).

Für die Spinalanästhesie wurden in Höhe L₂L₃ 0.5 mg/kg KG Xylazine (Rompun[®]) appliziert.

Die postoperative Analgesie erfolgte mit 4 mg/kg BM Carprofen (Rimadyl[®]) s.c. 1-0-0 für maximal 2 Tage.

2.3.4 Die Operation

Die Operation wurde im OP unter sterilen Kautelen durchgeführt. Die Abdeckung erfolgte nach AO Standard. Das zu operierende Bein wurde fixiert.

Zuerst setzte man die Bohrschablone mit den Bohrhülsen auf, stellte die richtige Position ein und markierte die Haut durch andrücken der Hülsen.

Die richtige Position befand sich 2,5 cm proximal des Sprunggelenks anteriomedial. Dies war nötig, um beim späteren Einbettungsprozeß keine Platzprobleme zu bekommen (siehe Seite 15).

Nach dem Hautschnitt wurden die subkutanen Schichten mit der Schere oder stumpf präpariert, die anteromediale Faszie durchtrennt und stumpf bis zur A. tibialis anterior vorpräpariert. Danach wurde die posteromediale Faszie durchtrennt und, ebenfalls stumpf, eng an der Tibia in die Tiefe präpariert um dann die laterale Faszie stumpf zu durchstoßen.

Nachdem die Tibia ringsherum freigelegt worden war wurde die Achillotomie durchgeführt und die Schichten zur Sehne ebenfalls stumpf präpariert.

Die Sehnenscheide wurde eröffnet, mit einem Overhold die Sehne unterfahren und mit 2 weiteren Overholds proximal und distal davon angebracht, ein etwa 1 cm langes Sehnenstück resiziert.

Nun wurde die Bohrschablone parallel zur Tibia in einem Abstand von

$38\text{ mm} - \frac{\text{Tibiadurchmesser [mm]}}{2}$ angebracht. Klinische Begebenheiten mußten

noch berücksichtigt werden, wie die Geometrie des Unterschenkels oder der Abstand zu den Gelenken.

Die 3,2 mm Bohrhülsen wurden in die Bohrschablone eingebracht, mit Schrauben fixiert und mit ihren Enden die Haut wieder durch andrücken markiert um an den entsprechenden Stellen bis zum Knochen einschneiden zu können.

Unter Wasserkühlung wurden die vier 3,2 mm Bohrer eingebracht und in der Tibia belassen. Danach wurden sie einzeln durch die selbst schneidenden Schanzschrauben ausgewechselt. Hierzu mussten die 3,2 mm Bohrhülsen durch 5,0 mm Bohrhülsen ersetzt werden.

Die Länge des Bohrlochs wurde mit dem Bohrlochlängenmesser bestimmen und die Schanzschrauben konnten mit dem Luftdruckbohrer eingedreht werden.

Nun wurde die Osteotomievorrichtung an der Bohrschablone befestigt und die Osteotomie unter Wasserkühlung durchgeführt.

Die A. tibialis anterior und die Weichteile schützen 2 eingebrachte Metallspatel vor den Sägeblättern (Synthes 91/71 x 27 x 1,0/1,2 mm, Ref 519.210).

Dieser Gewebeschutz machte die Sägeblätter oft für einen zweiten Einsatz unbrauchbar, dies bedingte meist für jede Operation die Verwendung eines neuen Sägeblattes. So konnten Hitze bedingte Nekrosen vermieden werden.

Nach sorgfältiger Überprüfung der Knochenenden und Entfernung etwaiger Knochensequester wurden die distalen Pins um 2 cm gekürzt und über alle 4 Pins eine durchgehende Gummimatte geschoben. So wurde der Fixateur etwas vor austretendem Wundwasser geschützt und das Infektionsrisiko minimiert. Danach wurde der Fixateur angebracht.

Der Fixateurabstand variierte individuell, je nach Spaltweite, Spaltschluß und Lage des Rotationszentrums.

Der pneumatische Zylinder wurde dann in der eingestellten Position befestigt.

Die subkutanen Schichten nähte man mit Vicryl 2-0 Einzelknopf, die Haut mit Ethicrin 4-0 Donati Einzelknopfrückstichttechnik.

2.4 Röntgenuntersuchung



Abbildung 2:

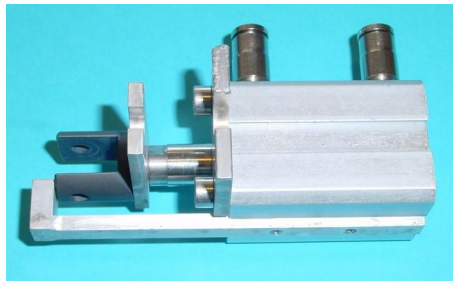
Durchführung der wöchentlichen Röntgenaufnahmen unter zu Hilfenahme einer Röntgenschablone

Röntgenuntersuchungen wurden während des gesamten Versuchs einmal wöchentlich (im Abstand von 7 Tagen) durchgeführt (Abbildung 2).

Die Schafe waren hierzu mit 0,3ml Detomidin (Domosedan® 10mg/ml), einem peripheren und zentralen α_2 Antagonisten, sediert. Bei 30 μ g/kgKG zeigten die Schafe bereits nach 30 sec eine deutliche Teilnahmslosigkeit.

Die Dosis musste bei manchen Schafen auf 20 μ g/kgKG angepaßt werden, damit Atmungsprobleme vermeiden werden konnten.

Um die Unbeweglichkeit des Zylinders garantieren zu können, kam eine Blockiereinrichtung am Zylinder angeschraubt zum Einsatz (Abbildung 3) .



*Abbildung 3:
Zylinder mit Blockierung*

Die Einstellungen am Röntgengerät betrugen 55kV, 16mAs und 80ms.

Eine Röntgenschablone diente dazu, durch manuelle lockere Fixierung, immer die gleiche parallele Röntgenposition einhalten zu können.

Eine lockere manuelle Fixierung half zum einen, die Position sicher zu stellen, und zum anderen, um Verletzungen des Schafs zu vermeiden.

Kam es zu einer Bewegung des Schafes, so konnte das operierte Bein schnell und leicht aus der Röntgenschablone herausgenommen werden.

2.5 Versuchsaufbau im Stall - Tierhaltung

2.5.1 Gurtsystem

Wegen der fehlenden Stabilität durch die Achillotomie am operierten Bein, unterstütze ein Hängegeschirren (Abbildung 4) die Schafe postoperativ im Stall, damit Belastungen und Bewegungen vermeiden werden konnten.

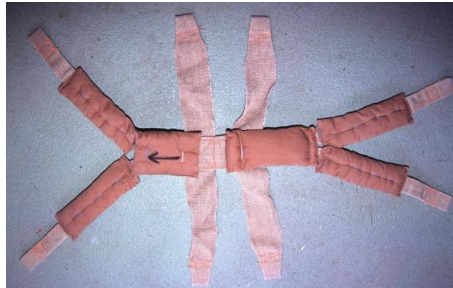


Abbildung 4:
Gurtsystem

Um unnötige Decubiti zu verhindern erwiesen sich, zusätzlich zu den an den Gurtsystemen befindlichen Polstern, untergeschobene Decken als hilfreich. Diese wurden täglich wegen der Verschmutzung durch Kot und Urin gewechselt, bei Bedarf auch mehrmals täglich neu ausgerichtet.

2.5.2 Das pneumatische System - Aufbau

Eine zentrale Kompressoreinheit erzeugte die Druckluft, welche über ein Druckluftrohrsystem in den Stall gelangte. Druckminderer reduzierten den Druck Stufenweise von 10 bar auf 4 bar und gaben ihn an die, von einem zentralen Impulsgeber elektronisch gesteuerten Ventile (Abbildung 5+6), als Dauerarbeitsdruck ab.



Abbildung 5:
Druckluftsteuerventil

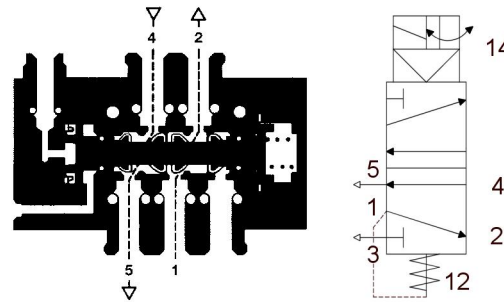


Abbildung 6:

*Funktionsweise des Druckluftsteuerventils**1: Einlaß; 2: Auslaß in Neutralstellung;**3: Entlüftung für 2; 4: Auslaß in Impulsstellung; 5: Entlüftung für 4*

Die Funktionsweise des Ventils war derart geregelt, dass eine Ventilöffnung (siehe oben Abbildung 6 Öffnung 2) des Ventils mit Dauerdruck belegt war. Dieser wurde genutzt um die Neutralposition des Zylinders zu halten. Ein Steuerimpuls sorgte kurzzeitig für eine Umstellung der Ventile. Dies führte zu einer Öffnung des Dauerdruckventils zum Druckablaß über Öffnung 3 und einer Belüftung des 2. zylinderversorgenden Astes über Öffnung 4. So wurde der Zylinder innerhalb einer Sekunde von der Neutralstellung in die Kippstellung gebracht. Eine Beendigung des rechteckigen Stromimpulses kehrte die Druckverhältnisse innerhalb 1 Sekunde wieder in die Neutralsituation um.

2.5.3 Der pneumatische Zylinder und das „Reed Element“

Zur Anwendung kam ein doppelwirkender Zylinder der beidseits beaufschlagbar war (Abbildung 7).

Der Dauerdruckschlauch wurde am kolbenstangennahen (vorderen) Drucklufteingang befestigt, der Bewegungsschlauch am kolbenstangenfernen (hinteren) Drucklufteingang des Zylinders.

Ein Druckanstieg in der vorderen Kammer bewegte den Kolben nach hinten (fuhr den Kolben ein). Dies war die Fixations- oder Neutralstellung des Systems.

Ein Druckanstieg in der hinteren Kammer bewegte den Kolben nach vorne (fuhr den Kolben aus). Dies war die Kippbewegungsposition.

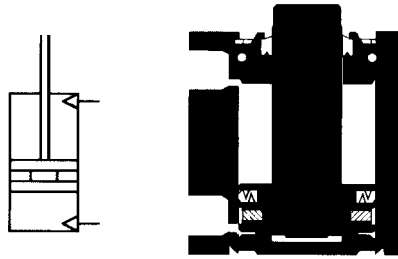


Abbildung 7:

Schema und Funktionsweise des Zylinders

In den Kolben war ein Magnet eingebaut. Bewegte sich der Kolben, so bewegte sich der Magnet mit.

Ein außen an den Zylinder angebrachtes REED Element konnte diese Bewegungen des Magneten detektieren und einen Impuls an einen Zähler senden (Abbildung 8+9). So konnte die störungsfreie Versuchsdurchführung technisch überwacht und sichergestellt werden, dass die Bewegungsapplikationen Protokollgerecht appliziert wurden.

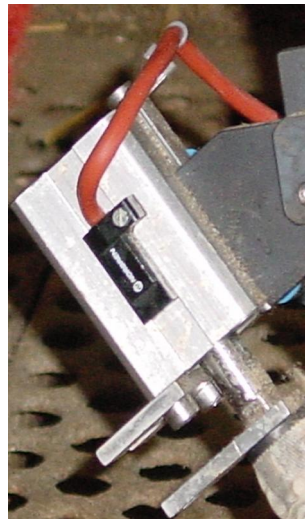


Abbildung 8:

Reedelement am Zylinder



Abbildung 9:

Reedelementimpulszähler

2.5.4 Der Impulsgenerator

Der Impulsgenerator besaß 2 getrennt programmierbare Kanäle.

Diese konnten sowohl für verschiedenste Zeitintervalle, als auch für unterschiedliche Frequenzen (0-10-100-1000-5000-10000 Impulse pro Tag), eingestellt werden.

Für den Versuch wurden 10 Impulse gleichmäßig über 24h verteilt.

2.6 Euthanasie

Durch einen 18G jugularis externa Zugang wurden 25000 IE Heparin injiziert, 5min später 5ml Vetanarcol® (Pentobarbital 162mg/ml, Veterinaria AG, Switzerland) und nach weiteren 10sec erneut 15ml Vetanarcol® appliziert.

Ein Fehlen von auskultatorisch nachweisbaren Herzaktionen über 5 min galt als sicherer Todesnachweis der Schafe.

2.7 Post mortem Macroradiographie - Faxitron

Nach der Exartikulation wurden die Tibiae nochmals abschließend geröntgt, um minimalste Frakturen auszuschließen.

Ergebnisse siehe 3.3.2 auf Seite 26

2.8 4 - Punkt - Biege - Steifigkeits - Messung

Vor der 4-Punkt-Biegung wurden beide Tibiae bis zum Knochen von Weichteilen und Periost befreit und am Sprunggelenk exartikuliert.

Der Fixateur war während der gesamten Bearbeitungszeit nicht entfernt worden und verhinderte so, durch die Blockierungshalterung, ungewollte Bewegungen.

So sollte sichergestellt werden, dass die Probe keinen Schaden nehmen konnte und die Ergebnisse verfälscht würden.

Nach der Präparation wurde ein Faxitron® Röntgen durchgeführt um Frakturen oder andere Schäden auszuschließen (siehe 3.3.2 Seite 26).

Die Präparate waren stets in feuchte Tücher gehüllt, um ein Austrocknen zu verhindern (siehe Abbildung 10 Seite 15) .

2.8.1 Einbettung der Proben



Abbildung 10:

Das Einbetten der Proben in Beracryl

(die Schwarzfärbung links kommt durch die i.v. applizierte Tusche)

Die Enden der Tibiae wurden mit Halterungen in zylindrische Ausgießformen eingebracht (Abbildung 10).

Die Zylinder hatten dabei einen Abstand von 14cm.

Zum Ausgießen zeigte sich eine Mischung aus 20ml Beracryl - Monomer mit 80ml Beracryl - Pulver als geeignet.

Dieser Arbeitsschritt wurde unter einer Luftabzugsbank durchgeführt.

2.8.2 Das 4-Punkt-Biegegeschirr

Die Proben wurden mit derselben Ausrichtung eingespannt. Dabei war das Tibiaplateau immer "links" und die dorsale Tibia zeigte nach "oben" (Abbildung 11).

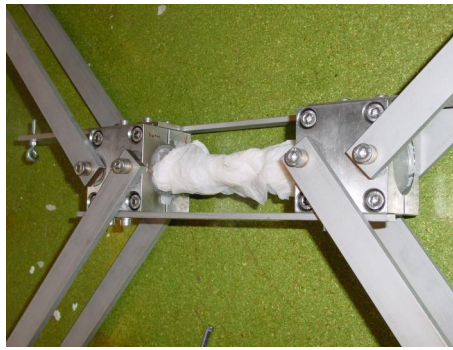


Abbildung 11:

Vier Punkt Biegegeschirr mit eingespannter Probe.

Auch zu erkennen die Stabilisatoren aus Abbildung 12 ober- und unterhalb der Probe

Um ungewollte unkontrollierte Bewegungen zu vermeiden, wurde das Biegegeschirr (siehe Abbildung 11 oben) mit zusätzlichen stabilisierenden Schienen (siehe Abbildung 12 unten) ausgestattet.



Abbildung 12:

Stabilisatoren für Biegegeschirr

2.8.3 Durchführung der 4 – Punkt – Biege – Steifigkeit - Messung

Zur 4-Punkt-Biege-Messung wurde eine Zug-, Druck, Biege-Prüfmaschine der Firma Instron verwendet. Im folgenden vereinfacht nur noch "Instron" genannt.

Die Prüfmaschine wurde für jeden Versuch identisch eingestellt. Es kam dabei eine 1kN Meßzelle zur Anwendung.

Nach jeweils 11maliger Messung wurde das Geschirr (mit Stabilisatoren) herausgenommen, die Probe um 90° im Uhrzeigersinn gedreht, erneut eingespannt und die nächsten Messungen durchgeführt.

Die einzelnen Positionen wurden 12, 09, 06 und 03 (Uhr) genannt, wobei die Pins als Zeiger verwendet wurden und das Tibiaplateau auf der linken Seite als Ziffernblatt diente.

Da die beiden Tibiae symmetrisch sind, wurden am Ende die Wertepaare 12-12, 06-06, 03-09 und 09-03 miteinander verglichen.

Die Daten gelangten sowohl als Ausdruck, als auch als ASCII Textfile ins Archiv.

Die ASCII File Daten konnten einfach in MS Excel[®] eingelesen und verarbeitet werden.

Resultate unter 3.2.1 auf Seite 20.

2.9 Auswertung der Röntgenbilder

Die Röntgenaufnahmen wurden unter dem Aspekt der Kallusentwicklung während der Versuchszeit ausgewertet.

Hierzu wurden alle Röntgenbilder in einem Epson Expression 1600 Pro Scanner mit 300 dpi und 8bit Graustufen eingelesen und als TIF File abgelegt.

Zur Auswertung kam die Software Image Pro Plus 3.0[™] der Firma Media Cybernetics zum Einsatz.

Für die Auswertung wurden die dpi in mm umgerechnet. Dabei entspricht 1 Punkt 0.0847 mm.

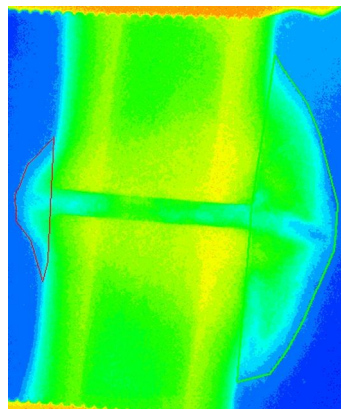


Abbildung 13:

256 Graustufen pseudocolorisiert zu 20 Farbstufen

rot (weiß) bis blau (Schwarz)

Kallusfläche manuell eingegrenzt

Um das Abgrenzen von Kallus und Weichteilen zu erleichtern, wandelte man das 256 Graustufenbild in ein 20 Stufen pseudocoloriertes Bild um (Abbildung 13).

Weiß wurde dem roten Ende der Farbskala zugewiesen und ging über gelb und grün zu blau. Blau entsprach dementsprechend schwarz.

Die „Area of Interest“ (AoI) wurde optisch erfasst, manuell abgegrenzt und automatisch ausgemessen.

Ergebnisse unter 3.3 Seite 24.

2.10 Auswertung der 4-Punkt-Biege-Steifigkeitsmessung

Für die Auswertung der 4-Punkt-Biegesteifigkeitsmessung an der Instron kam MS Excel[®] zum Einsatz.

Die durch die Instron als Textdatei gespeicherten Werte wurden ausgedruckt und manuell in Excel[®] eingetragen und berechnet.

Ergebnisse unter 3.2.1 auf Seite 20

2.10.1 Präexperimentelle Testung der Instroneigenschaften

Vor der Durchführung der Steifigkeitsmessungen an der Schafstibia wurde das Messgerät (Instron[®]) überprüft um systematische Fehler zu vermeiden.

Es zeigt sich hierbei, dass bei jeder Messung der 1 erhaltene Wert einer Messreihe am selben Objekt bei nicht destruiertem Verfahren ein Minimum darstellt (Abbildung 14).

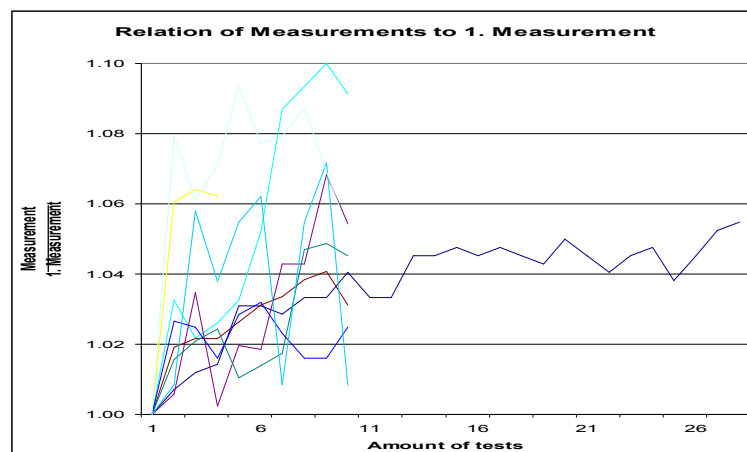


Abbildung 14:

Funktionstest der Instron - Abweichungstest

Dies führt man darauf zurück, dass sich das System aus Biegegeschirr und eingebetteter Tibia zunächst ausrichten und verkeilen muss.

Deshalb führt man für den Versuch 11 Messungen durch und entfernt aus der Messreihe den 1. Wert.

3 Resultate

3.1 *Statistische Methoden*

3.1.1 Gruppenvergleiche - Statistische Methoden

General Linear Model (GLM), es wird der Zusammenhang zwischen einer stetigen Zielvariablen und einer/mehreren stetiger oder diskreter erklärenden Variablen untersucht.

R-Square (Werte zwischen 0 und 1) ist ein Mass, dafür wie gut das Modell den Daten angepasst ist, im allgemeinen gilt, je grösser R-Square desto besser ist der Modell-Fit.

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit Tukey's Test geprüft.

3.1.2 Korrelationen

Pearson Korrelationen wurden gerechnet, um die Assoziationen zwischen den verschiedenen Variablen zu prüfen.

Alle Auswertungen wurden mit SAS, Version 8.0 ausgeführt.

3.2 *Vier Punkt Steifigkeitsmessung*

3.2.1 Post mortem Tests

Bei der Messung der Vier-Punkt-Biege-Steifigkeit handelt es sich um das Kernstück der Resultate dieser Arbeit.

Die Messergebnisse wurden aus der Instron via ASCII File ausgegeben und in MS Excel verarbeitet.

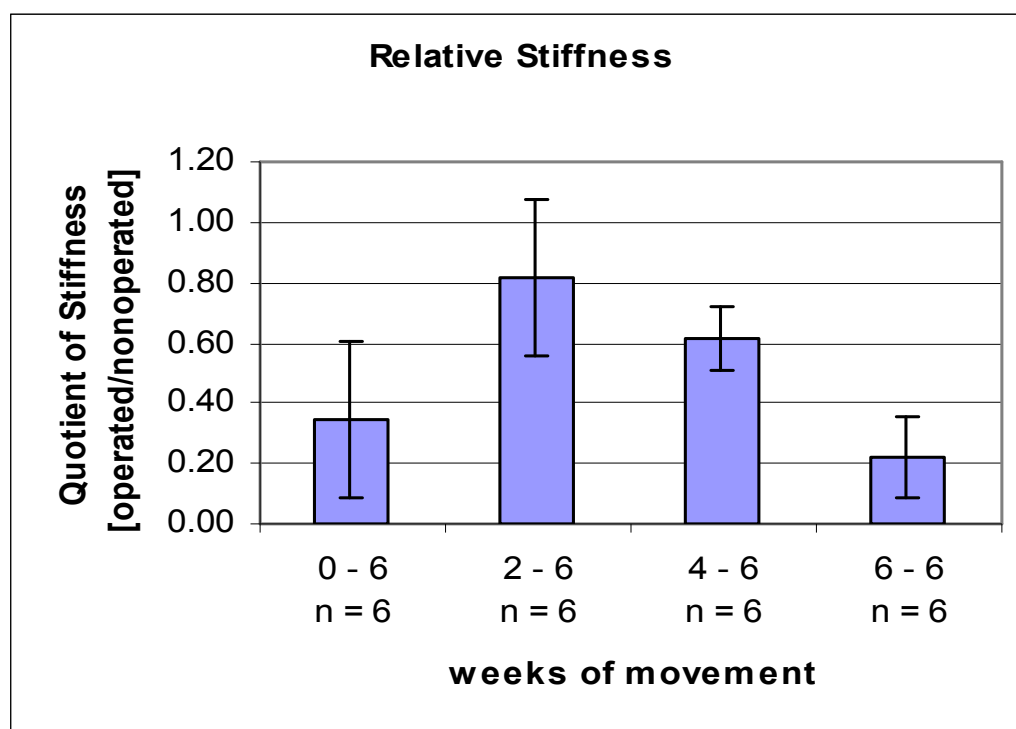


Abbildung 15:

Relative Steifigkeit des operierten Beins zum nicht operierten Bein

0-6 vs. 2-6 ($p=0.0007$)

2-6 vs. 6-6 ($p<0.0001$)

4-6 vs. 6-6 ($p=0.0061$)

Der Vergleich der 4 Gruppen zeigt, dass Gruppe 2-6 und 4-6 die größeren relativen Steifigkeiten entwickelten.

Demgegenüber findet man in den Gruppen ohne Bewegung und nur Ruhe bzw. nur Bewegung über 6 Wochen ohne Pause die niedrigsten relativen Steifigkeitswerte.

Die statistische Auswertung untermauert diese Beobachtung.

Tabelle 1: Steifigkeit in den 4 Gruppen

Analysis Variable : AVG Effect Ratio

GRP	N Obs	Mean	Median	Std Dev	Coeff of Variation	Minimum	Maximum
0-6	6	34.83	34.75	17.59	50.49	13.00	54.50
2-6	6	81.44	67.44	25.59	31.42	61.29	118.08
4-6	6	59.52	57.43	9.80	16.47	50.62	76.87
6-6	6	22.08	21.00	11.12	50.35	8.00	36.00

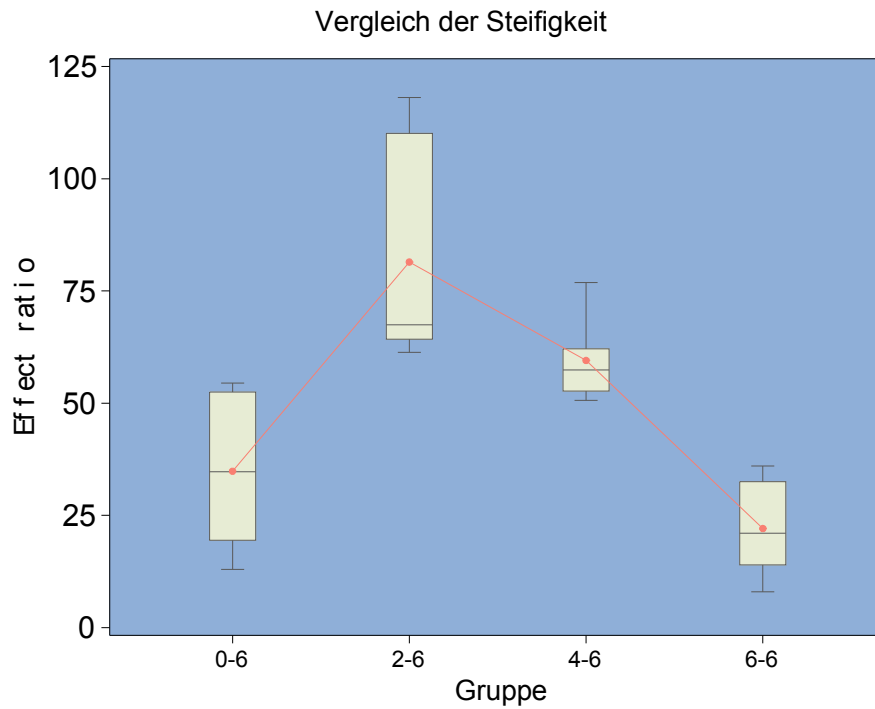


Abbildung 16: Steifigkeit (Box-Plots)

Auffallend im Box-Plots sind die erheblichen Streuungsunterschiede.
In den Gruppen 0-6 und 2-6 ist die Streuung anscheinend wesentlich grösser.

Gruppe 0-6 unterscheidet sich von Gruppe 2-6 statistisch signifikant ($p=0.0007$)

Gruppe 2-6 unterscheidet sich von Gruppe 6-6 statistisch signifikant ($p=0.0001$)

Gruppe 4-6 unterscheidet sich von Gruppe 6-6 statistisch signifikant ($p=0.006$)

Gruppe 0-6 und Gruppe 6-6 unterschieden sich statistisch nicht signifikant ($p=0.14$)

Schlussfolgerungen aus der Vier-Punkt-Biegung

Die 4 Punkt Biegesteifigkeitsmessung zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Keine Bewegung führt während der 6 Wochen Versuchsdauer nur zu wenig mehr Steifigkeit als bei 6 Wochen Bewegung.

Beide relativen Steifigkeiten der Gruppen 0-6 und 6-6 liegen bei 20-30% im Vergleich zur nicht operierten Seite.

Beide Bedingungen bringen aber signifikant schlechtere Steifigkeit hervor, als die Gruppen, welche nur initial bewegt wurden und bei denen am Ende eine Ruhephase angeschlossen war.

Die beiden Bewegungs-Pausen-Gruppen unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant. Dennoch scheint die Gruppe 2-6 einen Vorteil gegenüber der Gruppe 4-6 zu haben.

Die erreichten Steifigkeiten der Gruppe 2-6 liegen im Mittel um 90% zur jeweiligen Gegenseite.

Bei Gruppe 4-6 liegen die gemessenen Steifigkeiten um 60%.

3.3 Röntgenuntersuchungen

3.3.1 Wöchentliche radiologische Untersuchung

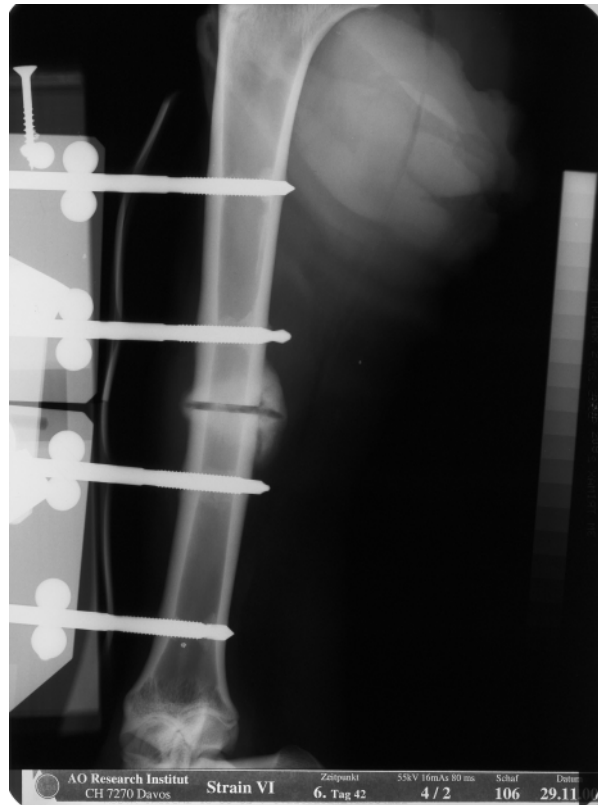


Abbildung 17:

Beispiel einer wöchentlichen Röntgenkontrollaufnahme.

Hier exemplarisch eine Röntgenkontrollaufnahme. Es handelt sich um die 6. Aufnahme des Schafs 106 aus der Gruppe 4/2 (4 Wochen Bewegung gefolgt von 2 Wochen ohne Bewegungsapplikation) am 42. postoperativen Tag, also dem Tag der Euthanasie.

Die Bezeichnung 4/2 wurde im Verlauf des Experiments aus Gründen der logischen Vereinfachung zu 2/6 (2 Wochen Bewegung von 6 Wochen Versuchsdauer) umgewandelt.

Deutlich zu sehen ist der Kallus rechts der Tibia (Fixateur ferne Seite) und der nur schwach ausgebildete Kallus links der Tibia (Fixateur nahe Seite).

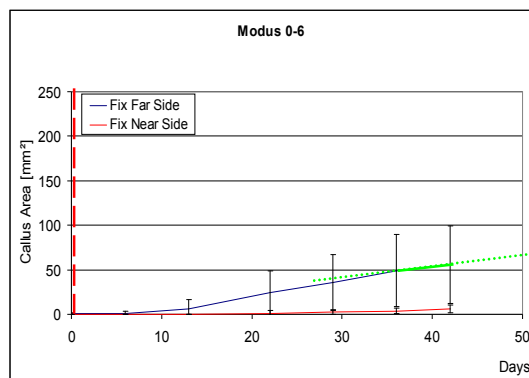


Abbildung 18:
Kallusfläche in Gruppe 0-6
 $n=6$

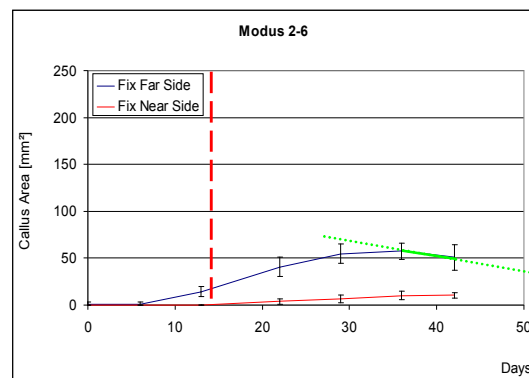


Abbildung 19:
Kallusfläche in Gruppe 2-6
 $n=6$

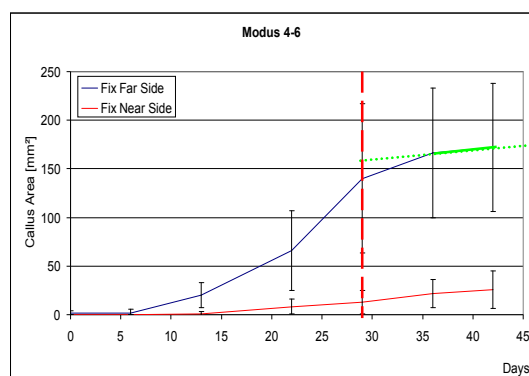


Abbildung 20:
Kallusfläche in Gruppe 4-6
 $n=6$

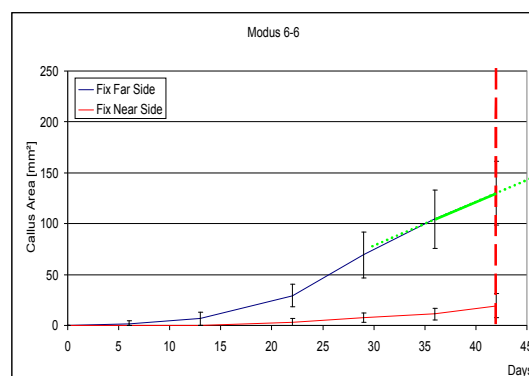


Abbildung 21:
Kallusfläche in Gruppe 6-6
 $n=6$

Die *rot gestrichelte Linie* zeigt den Zeitpunkt des Bewegungsstop
Die *grüne Linie* zeigt die Steigung der Kurve zwischen Tag 35 und 42

Die Auswertung der Röntgenbilder ergibt einen Unterschied zwischen der Kallusfläche der fixateurnahen Seite und der fixateurfernen Seite über die gesamte Dauer des Experiments.

Beide Seiten der Gruppe 0-6, welche keine einzige aktive Bewegung erfuhr, zeigen eine leichte immer ansteigende Kallusfläche.

Bei der fixateurfernen Seite von Gruppe 2-6 kann man eine gleichmäßig ansteigende Kallusfläche bis zum 28. Tag (2 Wochen nach Bewegungsende) feststellen. Sie steigt dann langsamer bis zum 35. Tag und fällt dann sogar bis zum 42. Tag wieder ab.

Während der gesamten Versuchsdauer wächst die Kallusfläche auf der fixateurnahen Seite stetig an, allerdings deutlich kleiner als auf der fixateurfernen Seite.

Die fixateurferne Seite der Gruppe 4-6, welche die größte Kallusfläche nach 6 Wochen ausweist, zeigt einen steilen Anstieg bis zum 28. Tag (Zeitpunkt der Bewegungsstops) und danach eine langsamere Flächenzunahme. Die fixateurnahe Seite dagegen bietet auch hier eine kontinuierliche Zunahme der Kallusfläche auf, ebenfalls deutlich weniger als auf der Gegenseite.

Bei der fixateurfernen Seite der Gruppe 6-6 ist ein stetiger hoher Anstieg der Kallusfläche zu beobachten. Die Gegenseite hat auch hier stetiges, aber sehr geringes Kallusflächenwachstum.

3.3.2 Post Mortem Frakturausschluss via Faxitron Makroradiographie

Die klinische Beurteilung der Faxitron Makroradiographien zeigt bei keinem der untersuchten Tibiae Zeichen der Fraktur. Somit können alle Tibiae in die Auswertung eingeschlossen werden.

3.4 Kallusflächenentwicklung vs. Postmortem Steifigkeit

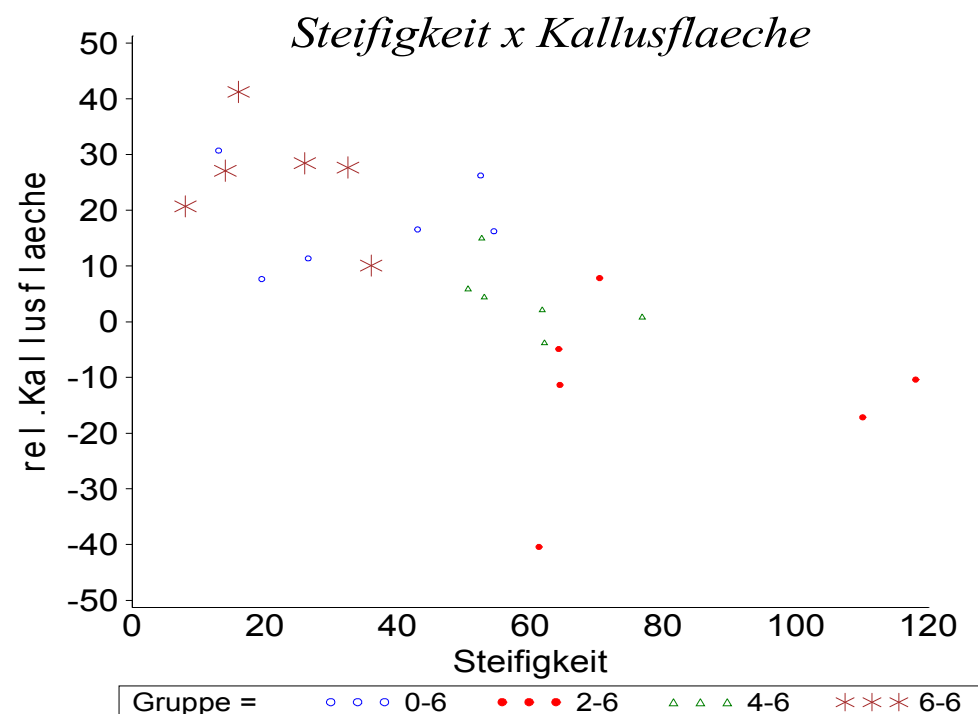


Abbildung 22: Rel. Differenz Kallusfläche x Steifigkeit (Scatter-Plot)

Es scheint eine ausgeprägte negative Korrelation zwischen dem Anstieg (Zunahme) der Kallusfläche und der Steifigkeit zu bestehen.

Das heißt, je steiler die Kallusfläche zwischen der 6. Woche und der 7. Woche, also von Tag 35 auf Tag 42, zunimmt, desto kleiner die entsprechende Steifigkeit.

Die Korrelation ist signifikant von Null verschieden, $p < 0.001$.

3.5 Aufgetretene Probleme

Es traten nur sehr wenige und unbedeutende Probleme während der Versuche auf.

Vereinzelt lockerten sich Schrauben am Fixateur in den ersten beiden post operativen Wochen bei den ersten Schafen. Dies blieb aber immer ohne Auswirkung, da die jeweils korrespondierende 2. Schraube hielt. Dieses Problem wurde in den Folgeversuchen mit einer „Screwlock“ Paste gelöst.

Kein einziges Versuchstier erkrankte an einer Wundinfektion während des gesamten Versuchs.

3 Reedelemente mussten ausgetauscht werden, da die stromversorgenden Kabel wohl durch heftige Bewegungen der Tiere ausgerissen wurden.

4 Diskussion

In den USA werden jährlich 500000 verzögerte Knochenbruchheilungen beobachtet [20].

Zur Vielzahl von Faktoren, welche die Knochenbruchheilung beeinflussen, gehört die mechanische Belastung der Fraktur [3;11;12;31].

4.1 Der Einfluss der Bewegungsintervalle auf die Kallusproduktion

4.1.1 Unterschied zwischen Kompression und Distraction

Vergleicht man diesen Versuchsaufbau mit dem Finite Elemente Model von Carter [10] so zeigt sich, dass auf der Spaltschlussseite in dieser Arbeit die selben Kräfte wirken, wie bei einer axialen Kompressionsbewegung in Carters Model und auf der Spaltöffnungsseite die selben Kräftemuster auftreten, wie bei einer axialen Zugbewegung. Dies erlaubt, von einer Kompressionsseite und einer Zug-, bzw Distaktionsseite zu sprechen.

Auch DiGioia [15] und Beaupre [7] haben ein nicht lineares 3 dimensionales Finite Elemente Model entwickelt, welches obige Vereinfachung erlaubt.

Es zeigt sich, dass die Kallusfläche am größten auf der Kompressionsseite und am geringsten auf der Distaktionsseite ausgebildet war ($p < 0.0001$).

Dies liegt, wie auch Fächtlein et al. zeigten, nicht etwa an dem unterschiedlichen Weichteilmantel, sondern an der Spaltbewegung und den daraus resultierenden mechanischen Bedingungen. Sie hatten hierzu in ihrem Aufbau die Öffnungs- und Verschlussseite einfach anders herum gewählt und sonst den Aufbau gleich gelassen [22-24].

Die mechanischen Bedingungen unter Kompression fördern die Kallusproduktion, wohingegen die Einflüsse der Distraction hemmend für die Kallusproduktion sind.

Die Erklärung hierfür ist wohl bei den entstehenden Kollagenfibrillen und einwachsenden Kapillaren zu finden. Diese Neubildungen an Gewebe werden durch

Zug (Spaltöffnungsseite) zerrissen, aber durch Stauchung (Spaltschlussseite) nicht verletzt und bleiben unverseht erhalten.

Neu einsprossende Gefäße verhalten sich wie die Kollagenfibrillen. Deren Zerreißen führt zu Mikrohämatombildung mit gleichzeitiger Durchblutungsstörung, welche eine Unterversorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen nach sich zieht.

Durch Gefäßruptur neu entstehende Hämatome müssen wieder abgebaut werden und durchlaufen von Anfang an den Differentiations- und Remodelingprozeß.

Die lokale Entzündungsreaktionen, welche für einen Hämatomabbau nötig sind, könnten ebenfalls hemmend auf die Heilungsaufbautätigkeiten im Gewebe wirken.

Somit hängt die Distraktionsseite der Kompressionsseite immer im Heilungsprozeß nach [11;21].

4.1.2 Einfluss der Bewegungszeitintervalle auf die Kallusbildung

Die Vorstufen des Kallus bestehen aus Weichteilgewebe, welche mit den verwendeten Einstellungen des Röntgengerätes nicht nachweisbar sind [10].

Unter den Versuchs- und Messbedingungen war hier nach 2 bis 3 Wochen radiologisch Kallus nachweisbar. Diese Zeitverhältnisse entsprechen denen der klinischen Erfahrung aus dem Alltag.

Alle Gruppen zeigen einen Anstieg der Kallusfläche auf beiden Seiten in den ersten Wochen. Gruppe 0-6 und 6-6 ändern ihre Kallusflächenentwicklung nur wenig. Die Kallusfläche in Gruppe 4-6 stagniert in der letzten Woche und Gruppe 2-6 zeigt in der letzten Woche sogar einen Kallusflächenrückgang.

Die Beobachtung der Kallusflächenminderung kann als Remodelling gedeutet werden [41] [10]

Es kristallisiert sich heraus, dass die Kallusfläche wächst, solange Bewegung appliziert wird, eine Woche nach Beendigung der Bewegung stagniert der Kallusflächenzuwachs und 2 Wochen später reduziert sich die Kallusfläche sogar.

Dies deckt sich völlig mit Ergebnissen und Hypothesen von Einhorn [18].

Es fand sich dabei eine starke negative Korrelation zwischen Kallusflächenverhalten in der letzten (7.) Woche und der post mortem Steifigkeit. Das heißt, umso mehr die Kallusfläche in dieser letzten Woche ansteigt, desto geringer ist die gemessene Steifigkeit.

Die Gruppe 2-6, welche also nach 2 Wochen Bewegung 4 Wochen Ruhe hatte, weist einen Rückgang der Kallusfläche in der letzten Woche auf und ist signifikant die Gruppe mit der höchsten Steifigkeit (0-6 vs. 2-6 $p=0.0007$ und 2-6 vs. 6-6 $p<0.0001$).

Manohar et al. sind zwar der Meinung, dass die Kallusfläche an sich keinerlei prädiktiven Wert hat [37], aber es soll hier noch einmal explizit darauf hinwiesen, dass es nicht die Kallusfläche selbst ist, von der gesprochen wird, sondern das Verhalten der Kallusfläche von Woche zu Woche.

Eine Erklärung für diese Beobachtungen findet man im Flächenträgheitsgesetz. Dies besagt, dass die Biegesteifigkeit abhängig ist von der Querschnittsfläche und den Materialeigenschaften des Systems (E-Modul / Young Modul).

Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Kallusfläche in einer Ebene im Verlauf des Versuchs ändert. Deshalb wird postuliert, dass sich die Kallusfläche auch in der Dritten Dimension entsprechend ändert. Somit ändert sich die Querschnittsfläche im Osteotomiespalt.

Wir sahen, dass die Kallusfläche in einer Ebene stetig bis zu einem gewissen Zeitpunkt zunahm was wir einer Querschnittsflächenzunahme bis zu diesem Zeitpunkt gleichstellen.

Die Materialeigenschaften des Kallus ändern sich ebenfalls. Radiologisch kann man eine Dichtezunahme, also das Bilden von chondrären Strukturen und Einlagern von Kalk, im Kallus beobachten.

Der Verlauf deckt sich mit den Untersuchungen von Grigoryan [28] oder Park [40].

Diese Kalkeinlagerungen erfolgen im Rahmen des physiologischen Bridgings und erhöht die Kallusfestigkeit. So kommt es zu einer Materialeigenschaftsänderung (E-Modul) im Sinne der Festigkeitszunahme, welche sich im Flächenträgheitsgesetz zu Gunsten der Biegesteifigkeitszunahme äußert.

Die Ergebnisse passen zu der Hypothese, dass der Kallus durch Bewegung stimuliert wird und durch seine Entwicklung dem Stimulus entgegenarbeitet [39].

Solange in der Frakturzone Bewegungen möglich sind, reicht das Flächenträgheitsmoment des Kallus offensichtlich nicht aus, diese Bewegung zu verhindern. Bei einer extern applizierten Bewegung ist dies auch nicht erwünscht. Deshalb nimmt der Kallus und damit der Querschnitt weiter zu, bis die Bewegung verhindert werden kann bzw. gestoppt wird. Die Materialeigenschaften verändern sich ebenfalls (z.B. Dichtezunahme des Kallus als Zeichen der Kalkeinlagerung) und wirken kallusverstärkend [38].

Beendet man dann die aktive zugeführte Bewegung, überbrückt (bridging), mineralisiert und reorganisiert sich der Kallus sehr schnell.

Deutlich herausgestellt sei noch einmal, dass die Gruppe mit anfänglicher 2 Wochen Bewegung und folgender 4 Wochen Ruhephase die signifikant höchste 4-Punkt-Biegesteifigkeit aufwies. Dies deckt sich also völlig mit den in der Einleitung erwähnten Forderungen von Stürmer [45] und auch den Untersuchungen von Bailon-Plaza [6].

Vergleicht man die Arbeit von Augart [4] mit der vorliegenden, so findet er im Prinzip dieselben Ergebnisse was die Dauerbewegung und absolute Bewegungslosigkeit betrifft, nämlich dass diese eher heilungshemmend sind.

4.1.3 Korrelation zwischen Kallusfläche und Biegesteifigkeit

Es kann eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Kallusflächenverlauf in der letzten Woche und der Biegesteifigkeit nachgewiesen werden.

Umso höher der Kallusflächenzuwachs in der letzten Woche desto niedriger die Biegesteifigkeit

Kallusflächenzuwachs bedeutet, dass das Flächenträgheitsmoment im Frakturzonenbereich noch nicht ausreicht, um die Fraktur ausreichend zu stabilisieren. Somit muss der Knochen in diesem Bereich weiter Kallus formen, um Stabilität zu

erreichen damit er ausheilen kann. Kallusanbau zeigt sich in der Zunahme der Kallusfläche im Röntgenkontrollbild. Umso größer die Kallusflächenzunahme, desto weiter ist der Knochen von der angestrebten Stabilität entfernt. Die Stabilität kann als Biegesteifigkeit interpretiert werden. Diese ist umso geringer, je größer die Kallusflächenzunahme in der letzten Woche des Experiments ist.

Da Kallusflächenrückgang mit Remodelling gleichgesetzt werden kann [41] und das Remodelling die letzte histologische Phase der Frakturheilung einleitet bedeutet dies, dass die Umgebungsvariablen in dieser Gruppe eine Heilung zulassen.

In der Gruppe 2-6 wird dieser Rückgang der Kallusfläche in Woche 6 beobachtet.

In der Gruppe 0-6 tritt kein Rückgang auf.

Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Gruppe mit initial 2 Woche Bewegung gegenüber der Gruppe, welche keinerlei Bewegung verabreicht wurde, einen Heilungsbonus besitzt.

Sowohl die Kallusflächenverläufe, als auch die Steifigkeitsmessungen zeigen dies.

4.2 4 Punkt Biege Steifigkeit als Maß für den Frakturheilungserfolg

Die höchste Biegesteifigkeit wird in der Gruppe 2-6 mit 2 Wochen Bewegung und 4 Wochen Ruhephase erreicht. Es zeigt sich hierbei signifikante Unterschiede zu Gruppe 0-6 ($p=0.0007$) und Gruppe 6-6 ($p<0.00001$).

Dies bestätigt die Hypothese, dass initiale Bewegung von Vorteil gegenüber keinerlei Bewegung ist, und deckt sich mit Ergebnissen von Kenwright et al., der in seinem Bericht aus dem Jahre 1998 die These aufstellt, dass eine Erhöhung der Rigidität bei einer Osteosynthese nach einer gewissen Zeit X bis zum Ausheilen der Fraktur von Vorteil für die Knochenheilung ist [31].

Manche Autoren fordern sogar, initial Bewegung aktiv beim Patienten anzuwenden, um den Heilungsprozess zu beschleunigen [29;32].

Ebenfalls wird ersichtlich, dass zu lange Bewegung schlecht für das Outcome ist.

Hente konnte zumindest keinen Benefit aus einer Bewegungsapplikation zu einem späteren Zeitpunkt erkennen [29].

Auch andere Experimentatoren arbeiten dies in ihren Arbeiten heraus. Sie schreiben, dass Bewegung, welche zu einem späteren Zeitpunkt in der Heilungsphase appliziert wird, sogar signifikant den Heilungsprozess inhibiert [26;27;45].

Interessanterweise schreibt Kenwright in einem Artikel von 2000, dass es keinen Hinweis auf einen Benefit durch extern applizierte Bewegung gäbe[13]. Dies steht somit im Widerspruch zu unserem Ergebnis und seinen eigenen früheren Ergebnissen [27].

Zwischen den Gruppen 2-6 und 4-6 gibt es zwar einen Unterschied mit höheren Steifigkeiten in der Gruppe 2-4 als in der Gruppe 4-6, dieser ist aber nicht statistisch signifikant ($p=0.15$)

Die Gruppen 0-6 und 6-6 weisen eine Steifigkeit von 20-30% auf. Dies wird als „keine Heilung“ interpretiert.

Aus den oben genannten Artikeln läßt sich folgern, dass keine Bewegung gleichbedeutend mit fehlendem Heilungsstimulus ist.

Ebenso lässt sich davon ableiten, dass zu viel Bewegung immer wieder die durch Bewegung stimulierten Heilungstendenzen stört und von vorne beginnen lässt.

Dies wird von vielen Autoren ebenso gesehen [6;17;45]

5 Zusammenfassung

5.1 Ergebnis

Als Ergebnis dieser Arbeit kann zusammenfassend gesagt werden, dass eine initiale, dann aber limitierte Bewegungsapplikation im Frakturspalt Vorteile gegenüber gar keiner Bewegungsapplikation oder zu langer Bewegungsapplikation in Hinblick auf die Frakturheilung hat.

5.2 Ausblick

Wenn es gelänge, die Knochenbruchheilung durch einfache mechanische Verfahren (z.B. Krankengymnastik oder Turnübungen zu Hause vor dem Fernseher zum richtigen Zeitpunkt) zu verbessern und/oder zu beschleunigen, wäre dies ein großer Benefit für Patienten und Gesellschaft.

Patienten könnten wieder schneller und uneingeschränkt am Alltag teilnehmen, Ausfallzeiten wären kürzer und finanzielle Mittel könnten gespart werden.

Dieser Ausblick erfordert weiteres Engagement in die Erforschung der Knochenbruchheilung zu investieren um kleine einfache Mittel zu entdecken mit denen man Großes vollbringen kann.

6 Material

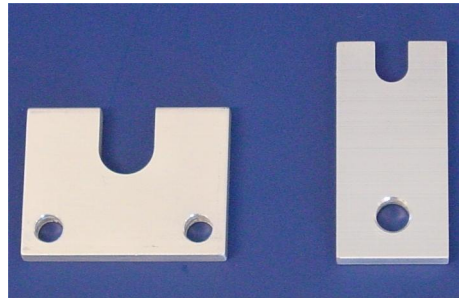
Selbstschneidende Schanzschrauben 5,0mm x 100mm (Synthes Ref 294782)



Oszillationssägeblatt 91/71 x 27 x 1,0/1,2 mm, Ref 519.210)



Fixierung für Potentiometer
Eigenbau



Luftdruckmeßelement
WIKA Tronicline Type 891.14.525



Druckluftsteuerventil
Norgren Martonair Nugget 40
V106516A-B213A



Druckluftzylinder
Norgren Type M/90025/M/20
Mit Befestigungsgabel für Fixateur
Eigenbau

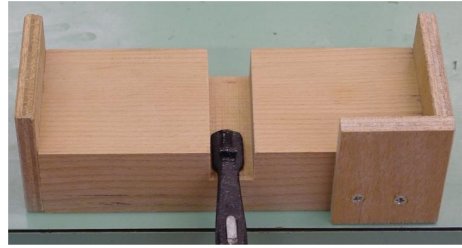


Blockiervorrichtung für Zylinder
Eigenbau



Röntgenfixierschablone

Eigenbau



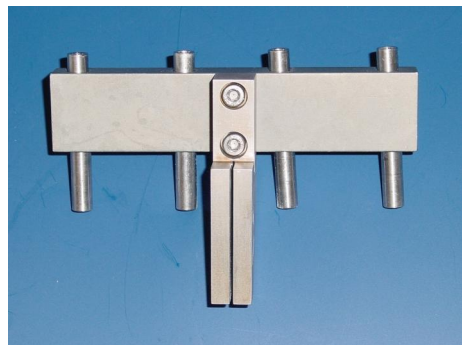
Fixateur

Konstruiert von Slobodan Tepic



Bohr und Säge Schablone

(Die Bohrhöhlen rechts sind 3° nach außen geneigt)



Velleman PCS63i für MS DOS

Software für Digital Oszilloskop

PC Scope

Digital Speicher Oszilloskop

PCS 32, Conrad Electronics, Art.No. 13.25.35

Röntgenfilme - Kodak

Kodak Diagnostic Film - InSight IS1 18x24cm

Ref CAT 1919745

Instron Test Maschine

Calceingreen (Fluka AG, CH 9470 Buchs)

0,5 % in destilliertem Wasser, NaOH bis pH

7,2-7,4

Xylenolorange (Fluka AG, CH 9470 Buchs)

9% in destilliertem Wasser, HCl bis pH 7,2-7,4

Terramycin (Tetracyclin)

100 ad. us. vet. von Pfizer, 10% (100mg/ml)

2,5ml/10Kg Schafsgewicht

Single shot

Beracryl & Beracryl Monomer

Selbsthärtender Acrylat-Kunststoff

W.Troller AG, CH-4629 Fülenbach

0041(0)62 917404

Sägemikrotom

LEICA SP 1600

Reference Manager ®

Microsoft Word ® und Excel ®

7 Literatur & Referenzen

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Versuchsaufbau mit Osteotomie und angelegtem Fixateur	6
Abbildung 2: Durchführung der wöchentlichen Röntgenaufnahmen unter zu Hilfenahme einer Röntgenschablone	9
Abbildung 3: Zylinder mit Blockierung	10
Abbildung 4: Gurtsystem	11
Abbildung 5: Druckluftsteuerventil	11
Abbildung 6: Funktionsweise des Druckluftsteuerventils	12
Abbildung 7: Schema und Funktionsweise des Zylinder	13
Abbildung 8: Reedelement am Zylinder	13
Abbildung 9: Reedelementimpulszähler	13
Abbildung 10: Das Einbetten der Proben in Beracryl	15
Abbildung 11: Vier Punkt Biegegeschirr mit eingespannter Probe.	16
Abbildung 12: Stabilisatoren für Biegegeschirr	16
Abbildung 13: 256 Graustufen pseudocolorisiert zu 20 Farbstufen	17
Abbildung 14: Funktionstest der Instron - Abweichungstest	18
Abbildung 15: Relative Steifigkeit des operierten Beins zum nicht operierten Bein	21
Abbildung 16: <i>Steifigkeit (Box-Plots)</i>	22
Abbildung 17: Beispiel einer wöchentlichen Röntgenkontrollaufnahme.	24
Abbildung 18: Kallusfläche in Gruppe 0-6	25
Abbildung 19: Kallusfläche in Gruppe 2-6	25
Abbildung 20: Kallusfläche in Gruppe 4-6	25
Abbildung 21: Kallusfläche in Gruppe 6-6	25
Abbildung 22: <i>Rel. Differenz Kallusfläche x Steifigkeit (Scatter-Plot)</i>	26

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Steifigkeit in den 4 Gruppen	21
---	----

7.3 **Abbürzungsverzeichnis**

%	Prozent
°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
AOI	area of interest
ca.	cirka
et al.	et alii
etc.	et cetera
evtl.	eventuell
g	Gramm
i.d.R.	in der Regel
i.e.S.	Im engeren Sinn
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
n	Anzahl
z.B.	zum Beispiel

7.4 Literaturverzeichnis

References

1. Aaron, R. K., Ciombor, D. M., and Simon, B. J. Treatment of nonunions with electric and electromagnetic fields. *Clin. Orthop.* 21-29, 2004.
2. Anglen, J. The clinical use of bone stimulators. *J. South. Orthop. Assoc.* **12**:46-54, 2003.
3. Aspenberg, P., Goodman, S. B., and Wang, J. S. Influence of callus deformation time. Bone chamber study in rabbits. *Clin Orthop* 253-261, 1996.
4. Augat, P., Merk, J., Wolf, S., and Claes, L. Mechanical stimulation by external application of cyclic tensile strains does not effectively enhance bone healing. *J. Orthop. Trauma* **15**:54-60, 2001.
5. Bailon-Plaza, A., and van der Meulen, M. C. Beneficial effects of moderate, early loading and adverse effects of delayed or excessive loading on bone healing. *J. Biomech.* **36**:1069-1077, 2003.
6. Bailon-Plaza, A., and van der Meulen, M. C. H. Beneficial effects of moderate, early loading and adverse effects of delayed or excessive loading on bone healing. *J. Biomech.* **36**:1069-1077, 2003.
7. Beaupre, G., Carter, D., and Blenman, P. Development of a mathematical model of fracture healing. Progress Report 1988. *Orthop. Biomech.* **2**:13-14, 1988.
8. Bostrom, M., Lane, J. M., Tomin, E., Browne, M., Berberian, W., Turek, T., Smith, J., Wozney, J., and Schildhauer, T. Use of bone morphogenetic protein-2 in the rabbit ulnar nonunion model. *Clin. Orthop.* 272-282, 1996.
9. Busse, J. W., and Bhandari, M. Therapeutic ultrasound and fracture healing: a survey of beliefs and practices. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **85**:1653-1656, 2004.
10. Carter, D., Blenman, P., and Beaupre, G. Correlations between mechanical stress history and tissue differentiation in initial fracture healing. *J. Orthop. Res.* **6** 5:736-748, 1988.

11. Cheal, E. J., Mansmann, K. A., DiGioia, A. M., Hayes, W. C., and Perren, S. M. Role of interfragmentary strain in fracture healing: ovine model of a healing osteotomy. *J Orthop Res* **9**:131-142, 1991.
12. Claes, L., Augat, P., Suger, G., and Wilke, H. J. Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing. *J. Orthop. Res.* **15**:577-584, 1997.
13. Claes, L., Wolf, S., and Augat, P. [Mechanical modification of callus healing]. *Chirurg* **71**:989-994, 2000.
14. Claes, L. E., and Heigele, C. A. Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing. *J Biomech* **32**:255-266, 1999.
15. DiGioia, A. M., III, Cheal, E. J., and Hayes, W. C. Three-dimensional strain fields in a uniform osteotomy gap. *J. Biomech. Eng* **108**:273-280, 1986.
16. Eggermann, M., Schneider, E., Evans, C. H., and Baltzer, A. W. The potential of gene therapy for fracture healing in osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2005.
17. Egger, E. L., Gottsauner-Wolf, F., Palmer, J., Aro, H. T., and Chao, E. Y. Effects of axial dynamization on bone healing. *J Trauma* **34**:185-192, 1993.
18. Einhorn, T. Mechanisms of fracture healing. *Hosp. Pract. (Off-Ed). (Suppl).* **26** **1**:41-45, 1991.
19. Einhorn, T. A. Enhancement of fracture-healing. *J Bone Joint Surg Am* **77**:940-956, 1995.
20. Einhorn, T. A. Enhancement of fracture healing. *Instr. Course Lect.* **45**:401-416, 1996.
21. Fuechtmeier, B., Hente, R., Perren, S. M., and Nerlich, M. Callusstimulation by controlled interfragmentary micromotion - Poster Presentation. *Hefte Unfallchirurg* **282**:400-401, 2000.

22. Fuechtmeier, B., Hente, R., Rahn, B., and Perren, S. M. Die kontrollierte Applikation von Fragmentmikrobewegungen: Laesst sich die Knochenheilung stimulieren? *Hefte Unfallchirurg* **275**:75-76, 1999.
23. Fuechtmeier, B., Hente, R., Tepic, S., Rahn, B., and Perren, S. M. Kallusstimulation waehrend der Frakturheilung durch kontrollierte interfragmentaere Mikrobewegung. *Swiss. Surg. Suppl.* **3**:24, 1997.
24. Fuechtmeier, B., Hente, R., Tepic, S., Rahn, B., and Perren, S. M. Knochenheilung stimuliert durch Fragmentmikrobewegung: Morphologische und biomechanische Aspekte. *Hefte Unfallchirurg* **272**:660-661, 1999.
25. Goodman, S., and Aspenberg, P. Effects of mechanical stimulation on the differentiation of hard tissues. *Biomaterials* **14** **8**:563-569, 1993.
26. Goodship, A. E., Cunningham, J. L., and Kenwright, J. Strain rate and timing of stimulation in mechanical modulation of fracture healing. *Clin Orthop* **S105-S115**, 1998.
27. Goodship, A. E., and Kenwright, J. The influence of induced micromovement upon the healing of experimental tibial fractures. *J Bone Joint Surg [Br]* **67**:650-655, 1985.
28. Grigoryan, M., Lynch, J. A., Fierlinger, A. L., Guermazi, A., Fan, B., MacLean, D. B., MacLean, A., and Genant, H. K. Quantitative and qualitative assessment of closed fracture healing using computed tomography and conventional radiography. *Acad Radiol* **10**:1267-1273, 2003.
29. Hente, R., Cordey, J., Rahn, B. A., Maghsudi, M., von Gumpfenberg, S., and Perren, S. M. Fracture healing of the sheep tibia treated using a unilateral external fixator. Comparison of static and dynamic fixation. *Injury* **30**:A44-A51, 1999.
30. Hsu, R. W.-W., Tai, C. L., Chen, C. Y.-C., Hsu, W. H., and Hsueh, S. Enhancing mechanical strength during early fracture healing via shockwave treatment: an animal study. *Clinical Biomechanics* **18**:S33-S39, 2003.

31. Kenwright, J., and Gardner, T. Mechanical influences on tibial fracture healing. *Clin Orthop* S179-S190, 1998.
32. Kenwright, J., Richardson, J., Cunningham, J., White, S., Goodship, A., Adams, M., Magnussen, P., and Newman, J. Axial movement and tibial fractures. *J. Bone Joint Surg. (Br)*. **73-B 4**:654-659, 1991.
33. Kenwright, J., Richardson, J. B., Cunningham, J. L., White, S. H., Goodship, A. E., Adams, M. A., Magnussen, P. A., and Newman, J. H. Axial movement and tibial fractures. A controlled randomised trial of treatment. *J Bone Joint Surg [Br]* **73**:654-659, 1991.
34. Kershaw, C., Cunningham, J., and Kenwright, J. Tibial external fixation, weight bearing, and fracture movement. *Clin. Orthop*. **293**:28-36, 1993.
35. Klein, M. P., Rahn, B. A., Frigg, R., Kessler, S., and Perren, S. M. Reaming versus non-reaming in medullary nailing: interference with cortical circulation of the canine tibia. *Arch. Orthop Trauma Surg* **109**:314-316, 1990.
36. Klein, P., Schell, H., Streitparth, F., Heller, M., Kassi, J. P., Kandziora, F., Bragulla, H., Haas, N. P., and Duda, G. N. The initial phase of fracture healing is specifically sensitive to mechanical conditions. *J. Orthop. Res.* **21**:662-669, 2003.
37. Panjabi, M., Walter, S., Karuda, M., White, A., and Lawson, J. Correlations of radiographic analysis of healing fractures with strength: A statistical analysis of experimental osteotomies. *J. Orthop. Res.* **3 2**:212-218, 1985.
38. Park, S. H., and Silva, M. Effect of intermittent pneumatic soft-tissue compression on fracture-healing in an animal model. *J. Bone Joint Surg. Am.* **85-A**:1446-1453, 2003.
39. Park, S. H., and Silva, M. Effect of intermittent pneumatic soft-tissue compression on fracture-healing in an animal model. *J. Bone Joint Surg. Am.* **85-A**:1446-1453, 2003.

40. Park, S. H., and Silva, M. Effect of Intermittent Pneumatic Soft-Tissue Compression on Fracture-Healing in an Animal Model. *Journal of Bone and Joint Surgery* **85**:1446-1453, 2003.
41. Perren, S. M. Physical and biological aspects of fracture healing with special reference to internal fixation. *Clin Orthop* 175-196, 1979.
42. Pigozzi, F., Moneta, M. R., Giombini, A., Giannini, S., Di Cesare, A., Fagnani, F., and Mariani, P. P. Low-intensity pulsed ultrasound in the conservative treatment of pseudoarthrosis. *J. Sports Med. Phys. Fitness* **44**:173-178, 2004.
43. Satter, S. A., Islam, M. S., Rabbani, K. S., and Talukder, M. S. Pulsed electromagnetic fields for the treatment of bone fractures. *Bangladesh Med. Res. Counc. Bull.* **25**:6-10, 1999.
44. Southwood, L. L., Frisbie, D. D., Kawcak, C. E., and McIlwraith, C. W. Delivery of growth factors using gene therapy to enhance bone healing. *Vet. Surg.* **33**:565-578, 2004.
45. Sturmer, K. M. [Pathophysiology of disrupted bone healing]. *Orthopade* **25**:386-393, 1996.
46. Takeda, T., Narita, T., and Ito, H. Experimental study on the effect of mechanical stimulation on the early stage of fracture healing. *J. Nippon Med. Sch* **71**:252-262, 2004.

8 Danksagung

Mein Dank gilt allen, denen ich im Laufe meines Lebens begegnen durfte.

Meinen Eltern, ohne die es mich nicht einmal geben würde.

Meiner Frau und Familie, die mir immer wieder Rückhalt und Liebe schenkt.

Den vielen Freunden, die mich in den vielen Abschnitten meines Lebens begleitet,
unterstützt, zum Lachen gebracht und getröstet haben.

An dieser Stelle gilt mein Dank vor allen denen, welche mir bei der Planung,

Durchführung und Beendigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Dabei muss PD. Dr. med. Reiner Hente, der mich aus dem Schockraum heraus nach
Davos geschickt hat, als erster genannt sein.

Urs Schlegel hat mich als Gruppenleiter wärmstens in Davos aufgenommen und war
nicht nur in Fachfragen sondern auch im Alltag immer für mich da.

Stellvertretend für alle Mitarbeiter des AO Instituts möchte ich Dieter Wahl, Christina
Härdi, Urban Lenker und Sonja Wahl nennen. Nicht nur Sie, sondern viele viele
andere sind mir bis heute als Freunde erhalten geblieben.

Möge allen genannten und nicht genannten immer das Glück zur Seite stehen damit
sie Ihre Gesundheit lange genießen können

Jürgen Lechner

9 Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass diese Promotionsarbeit selbstständig nur unter Benutzung
der Angeführten Hilfsmittel verfasst worden ist.

Sie wurde an keiner anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht.

Bad Abbach , den 30. Oktober 2013

Lechner Jürgen