Zentrum für Chirurgie
Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik
der Universität Ulm
Leiter: Prof. Dr. L. E. Claes

Stimulation der Frakturheilung an der Diaphyse der Schafstibia durch zyklische Distraktion und Kompression

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Christian Matthias Ehrnthaller
München

2007

Amtierender Dekan: Prof. Dr. med. Klaus-Michael Debatin

1.Berichterstatter: Prof. Dr. Peter Augat

2.Berichterstatter: PD Dr. med. Markus Schultheiß

Tag der Promotion: 18.12.08

Meinen Eltern

Eva und Franz Ehrnthaller, meinen Großeltern und meiner Karin

in großer Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung 1

1.1. Frakturheilung 2

1.1.1. Primäre Frakturheilung 2

1.1.2. Sekundäre Frakturheilung 4

1.2. Distraktionsosteogenese 8

1.2.1. Distraktionsosteogenese damals und heute 8

1.2.2. Neueste Erkenntnisse zur Frakturheilung und Distraktionsosteogenese 11

1.2.3. Stadien der Distraktionsosteogenese 11

1.2.4. Kalluskompression 13

1.3. Ziel dieser Studie 15

2. Material und Methoden 16

2.1. Studiendesign 16

2.1.1. Tiermodell 16

2.1.2. Frakturmodell und Osteosynthese 17

2.1.3. Operation und postoperative Versorgung 18

2.1.4. Versuchsablauf 23

2.2. Untersuchungsablauf und Auswertung 26

2.2.1. Präparation 26

2.2.2. Periphere Quantitative Computertomographie (pQCT) 28

2.2.3. Micro-Computertomographie (µ-CT) 30

2.2.4. Biomechanische Biegeprüfung 36

2.2.5. Statistik 38

3. Ergebnisse 39

3.1. Periphere Quantitative Computertomographie (pQCT) 39

3.1.1. Knochenmineraldichte (BMD) 39

3.1.2. Volumen 40
3.1.3. SSI Polar 41
3.1.4. Knochenmineralgehalt (BMC) 42
3.2. Micro-Computertomographie (µCT) **44**
3.2.1. Knochenmineraldichte (BMD) 44
3.2.2. Volumen 45
3.2.3. Knochenmineralgehalt (BMC) 47
3.2.4. Dreidimensionale Kallusdarstellung 49
3.3. Biomechanische Biegeprüfung **51**
3.3.1. Biegesteifigkeit EI 51
3.3.2. Analyse der Biegesteifigkeit EI bezüglich der Belastungsrichtungen 52
3.3.3. Korrelation SSI Polar und Biegesteifigkeit EI 54

4.Diskussion **55**
4.1. Bedeutung der Studie **55**
4.2. Diskussion des Studiendesigns **56**
4.2. Diskussion der Methodik **62**
4.3. Diskussion der Ergebnisse **65**
4.4. Relevanz der Studie **70**
4.5. Schlussfolgerungen **72**

5. Zusammenfassung **73**

6. Literaturverzeichnis **75**

Anhang **84**

Danksagung

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
a.p.:	anterio-posterior
BMC:	Bone Mineral Content = Knochenmineralgehalt
BMD:	Bone Mineral Density = Knochenmineraldichte
cm:	Zentimeter
CT:	Computertomographie
Co.:	Compagnie
EI:	Elastizitätsmodul E x Flächenträgheitsmoment I
el1:	Bereich vom Nullpunkt bis zum Anfang des linearen Bereichs
el2:	Bereich vom Nullpunkt bis zum Ende des linearen Bereichs
F:	Kraft
Fa.:	Firma
FE:	Finite Elemente
ges.:	gesamt
GmbH:	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Inc.:	Incorporated
i.m.:	intramuskulär
i.v.:	intravenös
kg:	Kilogramm
KG:	Körpergewicht
kV:	Kilovolt
L:	Länge
Ltd:.	Limited
LV:	Einspannlänge der Tibia
mA:	Milliampère
mAs:	Milliampèresekunden
M_b:	Biegemoment
min.:	minimal
Mod.:	Modell
MPa:	Megapascal
mg:	Milligramm

mm:	Millimeter
N:	Newton
n:	Anzahl
Nr.:	Nummer
n.s.:	nicht signifikant
p:	Irrtumswahrscheinlichkeit
pQCT:	periphere quantitative Computertomographie
R^2:	lineares Bestimmtheitsmaß
ROI:	Region Of Interest
s.c.:	subkutan
s:	Sekunde
SSI Polar:	Strength Strain Index Polar
Tab.:	Tabelle
tgl.:	täglich
Vol.:	Volumen
VG:	Volume Graphics
µ-CT:	Micro-Computertomograph
µg:	Mikrogramm
µm:	Mikrometer
2D:	Zweidimensional
3D:	Dreidimensional

1. Einleitung

Distraktionsosteogenese bezeichnet die mechanische Induktion von neuem Knochen zwischen Knochenoberflächen, die schrittweise voneinander entfernt werden [9].

Das Phänomen der Distraktionsosteogenese hat seit seinem Durchbruch durch Professor G.A. Ilizarov in den 50er Jahren mittlerweile Einzug in die Chirurgie und Orthopädie gefunden und wird in den unterschiedlichsten Bereichen der Medizin erfolgreich eingesetzt.

Die Distraktionsosteogenese wird zur Verlängerung von Extremitäten, zur Versorgung komplexer Frakturen und zur Korrektur von Fehlbildungen eingesetzt. Ein ebenso wichtiger Bereich ist die Behandlung von atrophen und hypertrophen Frakturheilungsstörungen.

Wenn nach einem schweren Trauma Teile eines Knochens unwiederbringlich zerstört worden sind, so ist es durch diese Methode möglich, den fehlenden Knochen durch Distraktion zu ersetzen. Der größte Vorteil der Distraktionsosteogenese ist die Art der dominierenden Ossifikation: Im Gegensatz zu sekundärer Kallusheilung, bei der vor allem enchondrale Ossifikation vorherrscht, findet bei der Distraktionsosteogenese hauptsächlich desmale Ossifikation statt. Die durch den Distraktionsreiz angeregte Knochenneubildung schreitet hierbei um ein Vielfaches schneller voran als bei sekundärer Frakturheilung. Ein weiterer Vorteil ist der durch den gerichteten Bewegungsreiz größere und stabilere Kallus [57].

Das Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob es möglich ist, mit Hilfe der Distraktionsosteogenese das Phänomen der schnelleren Ossifikation für die Behandlung von Frakturen zu nutzen. Das einzige Problem, das sich aus dieser Behandlung ergibt, ist ein durch die Distraktion verlängerter Knochen. Deshalb wurde durch zyklische Distraktion und anschließende Kompression die Länge des Knochens beibehalten und dabei versucht trotzdem eine schnellere und bessere Heilung der Fraktur zu erreichen.

1.1. Frakturheilung

1.1.1. Primäre Frakturheilung

Bei der primären Frakturheilung kommt es zur direkten desmalen Knochenneubildung ohne die Bildung von Knorpel und Frakturkallus (Abb. 1).
Sie kommt nur zustande, wenn die Knochenfragmente direkt aufeinander stehen (Kontaktheilung) oder wenn nur ein kleiner Spalt die beiden Fragmente trennt (Spaltheilung). Voraussetzung sind weiterhin eine gute Stabilität der Fraktur, z.B. nach erfolgreicher Osteosynthese, und eine gute Vaskularisation (Abb. 2). Die Blutversorgung bei der primären Knochenheilung speist sich ausschließlich aus Gefäßen des Markraumes [31, 82, 85].
Bei der Kontaktheilung bohren Osteoklasten zunächst Kanäle in das benachbarte Knochenfragment, bevor Osteoblasten diese Kanäle wieder mit Lamellenknochen auffüllen und somit die Frakturenden miteinander verzahnen. Bei der Spaltheilung wächst Geflechtknochen in das Spaltgebiet ein und wird erst später im Rahmen des Remodeling durch Osteone ersetzt, welche eine längsaxiale Ausrichtung haben [31, 82].
Sowohl bei Kontakt-/ als auch Spaltheilung findet ausschließlich eine ***desmale Ossifikation*** mit direkter Knochenneubildung aus Bindegewebe ohne eine knorpelige Zwischenstufe wie bei der enchondralen Knochenbildung statt. Bei der desmalen Ossifikation wandeln sich osteogene Mesenchymzellen zu Osteoblasten um, die nach allen Seiten Osteoid abgeben und sich selbst in die Knochenmatrix einmauern. Als Erstes entsteht hierbei Geflechtknochen [31, 82].

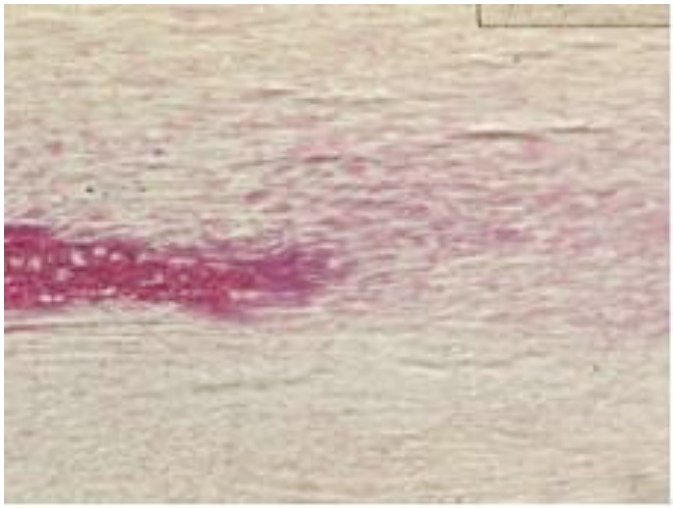


Abb. 1: histologisches Schnittbild einer desmalen Ossifikation bei primärer Knochenheilung (Quelle: Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Universität Ulm)

Soll sich der Geflechtknochen zu Spongiosa differenzieren, werden den primären Trabekeln Lamellen aufgelagert. Erst später kommt es zu einer Resorption des primären Trabekels und zur Bildung eines sekundären Trabekels aus Lamellenknochen. Soll sich der Geflechtknochen zu Kompakta differenzieren, bilden sich primäre Osteone um die Blutgefäße in den Zwischenräumen der Geflechtspongiosa. Erst später kommt es, wie bei der Spongiosa, zu einer Resorption der primären Osteone und zur Ausbildung sekundärer Osteone aus Lamellenknochen, die dann die charakteristische Struktur der Kompakta formen [45].

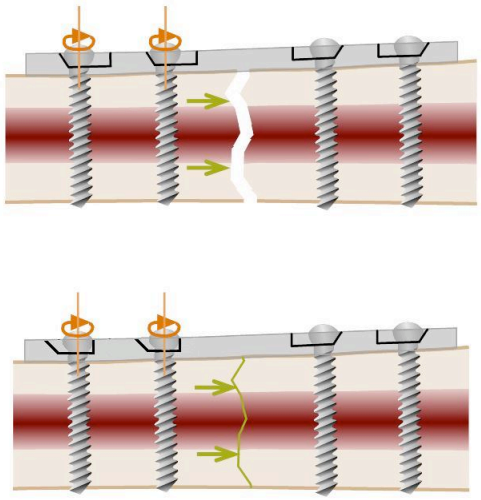


Abb. 2: schematische Darstellung der primären Frakturheilung nach erfolgter Plattenosteosynthese (Quelle: Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Universität Ulm)

1.1.2. Sekundäre Frakturheilung

Diese Form der Frakturheilung findet man, wenn der interfragmentäre Spalt größer ist und bei zu viel Bewegung im Frakturspalt. Die charakteristische Folge ist die Bildung eines endostalen und periostalen Frakturkallus.
Die erste Phase ist die **Entzündung**.
Sie dauert ca. 1-4 Tage und korrespondiert klinisch mit Schwellung und Schmerz. Histologisch wird sie von Entzündungszellen dominiert. Durch die Fraktur und die Zerreissung von Gefäßen kommt es zur Ausbildung einer Schwellung und durch den folgenden Mangel an Sauerstoff zur Nekrose von Zellen der Knochenenden. Dadurch ändert sich das Zellmilieu und Schmerzen sind die Folge. Sauerstoffmangel hat eine Vasodilatation zur Folge, welche Kapillaren in die Frakturzone einsprossen lässt und Zellen zur Teilung anregt. Die ersten erscheinenden Zellen sind neutrophile Granulozyten, Makrophagen und Mastzellen. Auch Fibroblasten wandern ein und beginnen mit der Produktion von Kollagen. Alle diese Reaktionen finden in den ersten vier Tagen statt [25, 26]. Nun hat sich das Hämatom zu einem Granulationsgewebe differenziert, das sich aus Fibroblasten, Kapillaren und Kollagen zusammensetzt.
Die nächste Phase ist die des **weichen Kallus**, die etwa 3 Wochen andauert. Histologisch zeichnet sie sich durch Bindegewebs-/Knorpelzellen aus. Die Vaskularisierung und die Zellularität nehmen in dieser Phase stark zu, das Hämatom wird zu einem fibrösen Gewebe umgebaut und man findet erste Chondroblasten sowie Osteoblasten. Durch Osteoblasten, deren Vorläuferzellen sich als Spindelzellen im Periost befinden, beginnt auch schon neue Knochenbildung periostal auf jeder Seite der Frakturenden (Abb. 3).
Nun schließt sich die Phase des **harten Kallus** an. Sie dauert in etwa drei bis vier Monate, bis sich klinisch und röntgenologisch eine Heilung feststellen lässt. Dies ist der Fall, wenn die Knochenenden fest durch neugebildeten Knochen miteinander vereint sind. Histologisch dominieren Knochenzellen und kalzifizierter Knorpel. Bei der sekundären Frakturheilung beginnt die Osteogenese desmal am Periost einen brückenförmigen Kallus zu bilden, der von beiden Seiten der Fraktur aufeinander zuwächst. Schließlich treffen sie sich in der Mitte und stabilisieren die Fraktur damit soweit, dass im bis jetzt nur faserknorpeligen Frakturspalt auch eine Verknöcherung in Form von Geflechtknochen stattfindet. Dieser richtet sich nach

den eingewachsenen Blutgefäßen aus und nicht nach der Achse der einwirkenden Kräfte. Die Osteo- und Chondroblasten sezernieren eine extrazelluläre Matrix, die zunehmend verknöchert.

Im Gegensatz zum periostalen Heilungsgebiet findet im Frakturspalt überwiegend ***enchondrale Ossifikation*** statt. Hierbei kommt es zu einer Knochenbildung ausgehend von Bindegewebe über knorpelige Zwischenstufen (Abb. 4). Das durch die Fraktur entstandene Hämatom und Granulationsgewebe wandelt sich durch die lokalen biomechanischen Gegebenheiten in Knorpelgewebe um. Chondrozyten sezernieren extrazelluläre Matrix und mauern sich in Lakunen ein. Sekundär, wenn die Fraktur stabil genug für eine Umwandlung in Knochen ist, beginnen die Chondroklasten den entstandenen Knorpel zu resorbieren und Osteoblasten füllen die Hohlräume mit Osteoid auf. Es bildet sich wieder zuerst Geflechtknochen und nach ca. 6 Wochen kommt es zu einer Umwandlung in Lamellenknochen mit seiner charakteristischen Organisation von Osteonen und Haverschen Systemen. Die vaskuläre Versorgung stammt aus dem in der Heilung schon weiter fortgeschrittenen periostalen Heilungsgebiet [15, 50, 51].

Im letzten Stadium, dem **Remodeling,** findet ein Umbau des gebildeten Geflechtknochens in Lamellenknochen statt. Dieser orientiert sich an der Achse der Krafteinwirkung und richtet sich parallel dazu aus. Die Kontinuität der Markhöhle wird wiederhergestellt und der Knochen bekommt wieder seine ursprüngliche Kontur. Diese Phase kann Monate bis Jahre andauern, bei Erwachsenen im Laufe des Lebens auch niemals enden. [27, 50, 51, 82].

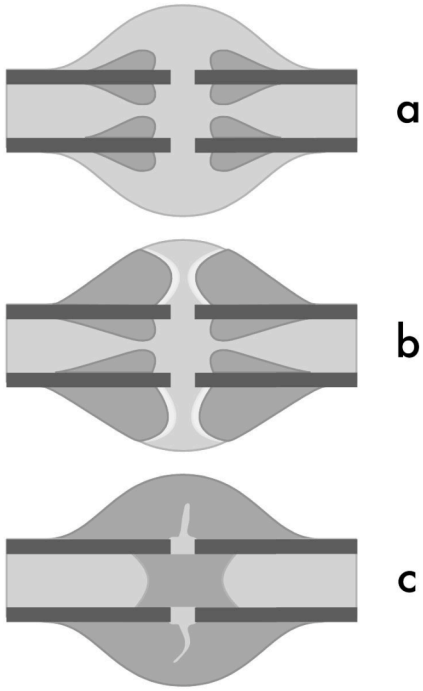


Abb. 3: Darstellung der Kallusüberbrückung bei sekundärer Frakturheilung (Quelle: Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Universität Ulm)

A) desmale Knochenneubildung am Periost

B) Kallusvergrößerung

C) Kallusüberbrückung

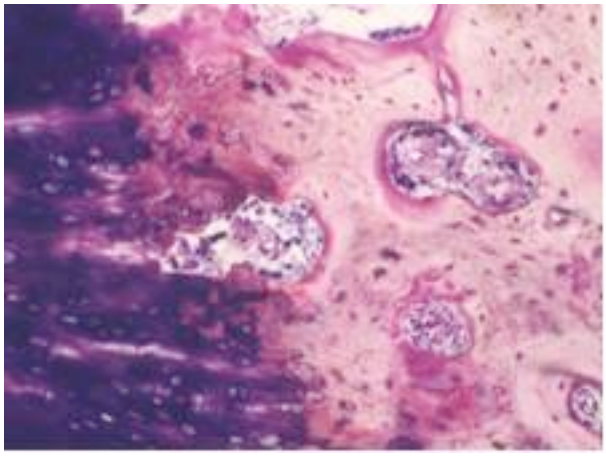


Abb. 4: histologisches Erscheinungsbild von enchondraler Ossifikation bei sekundärer Frakturheilung (Quelle: Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Universität Ulm)

Der Grund für eine periostale desmale Ossifikation und andererseits eine im Frakturspalt stattfindende enchondrale Ossifikation ist in den lokalen biomechanischen Gegebenheiten zu finden. Laut Claes [38, 39] und Carter [29-31] kommt es bei geringen Dehnungen von ±5% und hydrostatischen Drücken <±0,15MPa innerhalb der Fraktur zu einer Differenzierung des Kallusgewebes in Richtung desmaler Ossifikation. Bei Dehnungen <±15% und hydrostatischem Druck >-0,15MPa kommt es zur enchondralen Ossifikation.
Kommt es innerhalb der Frakturzone zu hydrostatischen Drücken und Dehnungen über den beschriebenen Werten, so hat man eine Bildung von Faserknorpel oder Bindegewebe zu erwarten (Abb. 5) [38].

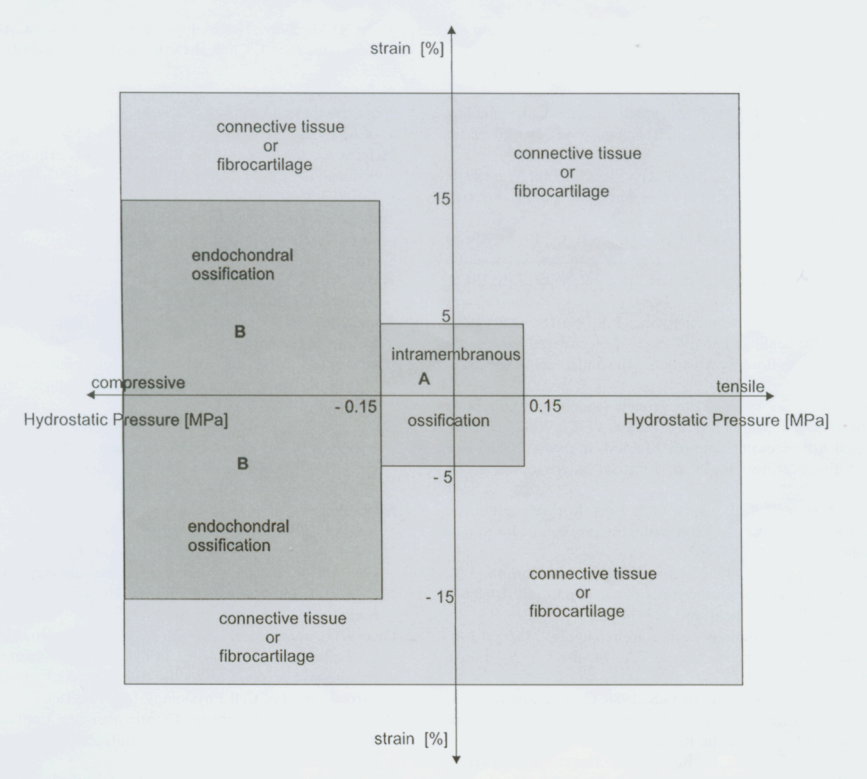


Abb. 5: Schema über die bei mechanischen Kräften zu erwartende Gewebedifferenzierung (Abszisse: Hydrostatischer Druck in Megapascal (MPa); Ordinate: Dehnung (=strain in Prozent) (Quelle: Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Universität Ulm)

Diese durch Finite Elemente (FE) Modell-Berechnungen gewonnenen Daten konnten durch Zellkulturstudien bestätigt werden [38, 64, 78]. Durch die Untersuchungen fand man heraus, dass im Frakturspalt zunächst kompressive Kräfte auftreten, die eine enchondrale Ossifikation zur Folge haben. In der

Kallusperipherie und in der periostalen Frakturzone hingegen herrschen geringe hydrostatische Drücke und Dehnungen, die ideal für die desmale Ossifikation sind. Durch das Wachstum des Brückenkallus werden die Kräfte innerhalb des Frakturspalts immer geringer, so dass sich der bereits gebildete Knorpel enchondral in Knochen umwandeln kann [29-31, 38, 39].

1.2. Distraktionsosteogenese

1.2.1. Distraktionsosteogenese damals und heute

Die Technik der Distraktionsosteogenese hat ihren Ursprung im 19. Jahrhundert. Bis zum Anfang des 20. Jahrhunderts wurde ausschließlich mit einem einzigen Distraktionsschritt und auch nur mit mäßigem Erfolg distrahiert. Zu nennen wären hierzu Langenbeck, Hopkins und Penrose, Eiselsberg und Codivilla [41, 72, 81].
Nach ihrer Pionierarbeit wurden nach und nach die wichtigen Parameter der Distraktion erforscht.
Bier 1905 [23, 24] wie auch Abott 1924 [1-3] erkannten den knochenbildenden Reiz des Frakturhämatoms und die Wichtigkeit der Latenzperiode. Heutzutage ist eine 5-10 tägige Latenzphase zur Regeneration der Gefäße Standard [59, 106].
Die schrittweise Distraktion wurde durch Putti 1934 [83], der kontrollierte Distraktionen von 2-3mm täglich durchführte, sowie durch Allan 1948 [5], der eine Senkung der Distraktionsrate auf 1,5mm pro Tag postulierte, eingeführt. Mittlerweile hat sich eine Rate von 0,7-1mm pro Tag herauskristallisiert, die in möglichst vielen Schritten durchgeführt wird [9, 10, 62, 69, 74, 86].
Eine Schonung des Periostes zur Verbesserung der Durchblutung und Heilung wurde zuerst von Allan 1948 [5] empfohlen. Heutzutage wird zur Schonung der Vaskularisation von vielen Autoren eine Kortikotomie empfohlen [28, 60-62, 66], die das Periost, Endost, sowie Markgefäße intakt lässt. Andere Autoren [11, 22, 106] konnten jedoch zeigen, dass eine Osteotomie mit Schonung des Periosts der Kortikotomie fast gleichwertig ist, so dass diese aufgrund erheblich geringeren Aufwands vorzuziehen ist.
Nach den ersten unilateralen Fixateuren von Ombedranne 1913 und Putti 1934 [83] stellte Wittmoser 1944 [105] den ersten Ringfixateur vor. Zur Durchführung der Distraktion werden heutzutage Ringfixateure wie der Ilizarov- oder der

Hexapod-Ringfixateur benutzt [12, 14, 61]. Weitere Möglichkeiten sind die Verwendung von monolateralen Fixateuren, wie der Wagner-Fixateur [98], De Bastiani`s Orthofix [43] und der AO Fixateur [86, 87], die vor allem einen erhöhten Tragekomfort bedeuten.

Das Monorail Verfahren nutzt einen Marknagel zur Frakturstabilisierung und einen monolateralen Fixateur externe zur Distraktion [56]. Am elegantesten distrahieren automatische Verlängerungsmarknägel, die über verschiedenste Mechanismen distrahiert und komprimiert werden können [36, 56].

Da die Technik der Distraktionsosteogenese mit vielen Komplikationen behaftet war, wurde die klinische Anwendung der Distraktion jedoch früh wieder eingestellt und fand keine große Verbreitung [14, 63, 77, 100-102, 105].

Zum Durchbruch verhalf der Distraktionsosteogenese in den 1950er Jahren schließlich der in Kurgan, Sibirien, praktizierende Arzt Gavril A. Ilizarov (Abb. 6) [59-62]. Aufgrund der politischen Verhältnisse und der erst um 1980 erfolgten Übersetzung seiner Texte war er bis dahin unbekannt. Er entdeckte 1956 zufällig die Distraktionsosteogenese und entwickelte einen Ringfixateur, der noch heute klinischer Standard ist. Zuerst (1954) verwendete er die Distraktionsosteogenese mit einer anschließenden Kompression zur Behandlung von Pseudarthrosen und Osteomyelitis, erst 1964 verlängerte er erstmals ein Bein mit kontinuierlicher Distraktion.

Er formulierte das Prinzip des „tension-stress effect“ [61], das besagt, dass gradueller Zug an Muskel-, Nerven- und Bindegewebe sowie an Gefäßen Mechanismen auslöst, die eine Regeneration und Neubildung bewirken. Weiterhin gelangte er durch Tierversuche zu Erkenntnissen, die noch heute allgemeine Gültigkeit besitzen [59-62]:

- Schonung von Periost, Endost und Knochenmark zur Sicherung der Durchblutung (Kortikotomie)
- Postoperative Latenzzeit zur Gefäßregeneration von 10-15 Tagen
- Optimale Distraktionsrate 1mm pro Tag in mehreren Schritten
- Benutzung des Ringfixateurs und Segmenttransport durch gespannte gekreuzte Kirschner-Drähte
- axiale Dynamisierung durch Belastung zur weiteren Induktion von Knochenneubildung



Abb. 6: Prof. G.A. Ilizarov (Quelle: www.sydneyboneandjoint.com.au)

Heutzutage findet die Distraktionsosteogenese Anwendung bei Verkürzungen, Substanzdefekten und Achsabweichungen von Knochen aber auch von Weichteilen unterschiedlicher Pathogenese [4, 10, 59, 66, 67, 71, 79, 87, 99]:

- kongenitale Ursachen (Klumpfuß, Mikrognathie, Achondroplasie, Hypochondroplasie, Dyschondroplasie, Osteogenesis imperfecta)
- neurogene Ursachen (Poliomyelitis, Spina bifida, Zerebralparese)
- stoffwechselbedingte Ursachen (Rachitis, Hypophosphatämie, Homocystinurie)
- erworbene Ursachen (traumatisch, Knochenheilungsstörungen wie Pseudarthrose)
- infektiöse Ursachen (Osteomyelitis)
- Malignome

1.2.2. Neueste Erkenntnisse zur Frakturheilung und Distraktionsosteogenese

Weitere wichtige Parameter zum Erzielen von optimalen Ergebnissen sowohl bei der Frakturheilung als auch der Distraktionsosteogenese sind erst in neuerer Zeit erforscht worden.
Man konnte herausfinden, dass sich mit Zunahme der Frakturspaltbreite die Heilung verschlechtert und diese aufgrund dessen keine Ausmaße größer als 2mm annehmen solle [21, 33, 39].
Weiterhin stellte sich heraus, dass axiale Bewegungen von bis zu 1,5mm förderlich für den Heilungsverlauf sind, da durch die Bewegungen im Frakturspalt ein Knochenheilungsreiz erzeugt wird [6, 7, 13, 20, 34, 37, 40, 53, 68, 95]. Augat et al. zeigten, dass diese Belastungen nicht zu einem frühen Zeitpunkt erfolgen sollten [21] und dass sich Scherbewegungen negativ auswirken und zu vermeiden sind [16].
Die axiale Beweglichkeit kann durch Dynamisierung (Lösen einer Blockierung im vorher steifen Fixateur), kontrolliertes Destabilisieren (Entfernung stabilisierender Teile des Fixateurs) oder durch Fixateure mit eingestellter axialer Beweglichkeit erfolgen [6, 7, 37, 40, 68].

1.2.3. Stadien der Distraktionsosteogenese

Man kann die Distraktionsosteogenese histologisch in verschiedene Stadien unterteilen, die zwar den Stadien der sekundären Frakturheilung ähneln, sich jedoch in entscheidenden Punkten unterscheiden [9, 13, 49, 63, 101].
Die erste Phase ist die **Organisationsphase**. Nach der Fraktur kommt es zum Hämatom und zur Bildung eines Resorptions- und Granulationsgewebes. Schon nach wenigen Tagen ist dieses Gewebe durch ein Verbindungsgewebe ersetzt worden, das zahlreiche Kapillaren besitzt.
Nach Beginn der Distraktion erscheinen Fibroblasten, die ihre Längsachse parallel zur Distraktionsrichtung ausrichten. Diese beginnen eine fibröse Matrix auszuscheiden, die sich ebenfalls longitudinal ausrichtet. Damit ist aus dem Verbindungsgewebe ein orientiertes kollagenes Bindegewebe geworden.

Als Nächstes folgt die **Phase der longitudinalen Polarisierung**. Zentral im Frakturspalt bildet sich ungefähr 10 Tage nach Beginn der Distraktion eine reich vaskularisierte intermediäre Zone mit dichtem, longitudinalem, kollagenem Bindegewebe. Diese wird als funktionelle Wachstumsfuge bezeichnet und misst zwei bis vier Millimeter in ihrer longitudinalen Ausrichtung. An den Fragmentenden peripher im Frakturspalt reihen sich nun Osteoblasten entlang der Orientierung der kollagenen Fasern an. Diese beginnen mit der Bildung von parallelen Osteoidsäulen, die pyramidenförmig auf die Intermediärzone zuwachsen. Hierbei handelt es sich um eine desmale Ossifikation mit schneller Mineralisation [22, 32].
An den Enden der Primärtrabekel bildet sich eine primäre Ossifikationsfront, die die desmale Ossifikation schnell in Richtung der funktionellen Wachstumsfuge vorantreibt und diese damit im Laufe der Zeit immer mehr verschmälert.
Die Trabekel an den Osteotomieoberflächen expandieren gleichzeitig auch in eine transversale Richtung.
Nun schließt sich die **Ossifikationsphase** an. Zwischen der fünften und achten Woche post distractionem verschmelzen die primären Ossifikationsfronten und die funktionelle Wachstumsfuge ist somit röntgenologisch nicht mehr nachweisbar.
Die pyramidenförmigen Primärtrabekel beginnen Verbindungen untereinander auszubilden und bilden ein spongiöses Netzwerk mit einer sehr engen Verbindung zum originären Knochen.
Parallel zu diesen Vorgängen wandelt sich das spongiöse Gerüst aus primärem Geflechtknochen in Lamellenknochen um.
Durch die größere Stabilität des Lamellenknochens finden schon jetzt Resorptionsvorgänge statt, zunächst selektiv medullär, so dass bis zur 15. Woche nach Distraktion die Markhöhle partiell wiederhergestellt ist.
Den Abschluss bildet die **Konsolidierungsphase**, in der nach Beendigung der primären Ossifikation eine Rekonstruktion zu Haverschen Systemen erfolgt. Es bildet sich wieder ein Neocortex und eine Röhrenform. Bis zu eineinhalb Jahre nach erfolgter Osteotomie lassen sich noch Remodelingprozesse nachweisen.
Die unter Distraktionsosteogenese innerhalb des Gewebes auftretenden Kräfte sind genau entgegengesetzt zu denen bei sekundärer Frakturheilung, so dass innerhalb der Frakturzone eine desmale Ossifikation stattfindet und in der Kallusperipherie sowie periostal Kräfte wirken, aus denen eine enchondrale Ossifikation resultiert [29-31, 38, 39]. Tatsächlich ist bei der

Distraktionsosteogenese das Verhältnis desmaler zu enchondraler Ossifikation 5:1 zugunsten der desmalen Osteogenese [49].

1.2.4. Kalluskompression

Die Kalluskompression ist ein Verfahren, das schon durch Ilizarov Anwendung gefunden hat [59-62]. Bei der Kompression des Frakturkallus kommt es zur Ausbildung einer inflammatorischen Reaktion, die wiederum eine Induktion der Knochenheilung zur Folge hat [75].
Sie wurde damals und auch noch heute beispielsweise bei der Behandlung von atrophen und hypertrophen Knochenheilungsstörungen sowie bei Osteomyelitis angewendet. Des Weiteren wird sie zur Vermeidung einer Knochentransplantation nach Knochensubstanzdefekt und Segmenttransport verwendet, um eine Verbindung der beiden Enden nach erfolgtem Transport zu erreichen [14].
Die atrophe Knochenheilungsstörung tritt hauptsächlich als insuffiziente Knochenheilungsantwort bei rigider Fixierung mit zu großen Frakturspaltbreiten auf [31]. Der Mechanismus kann zum einen durch lokale oder systemische biologische Faktoren erklärt werden, aber auch Ausdruck einer vaskulären Störung sein. Der sich bildende Kallus ist klein und nicht belastungsfähig und ohne eine Intervention würde keine Ausheilung der Fraktur stattfinden. Als eine mögliche Art der Behandlung wird eine Kortikotomie fern des Defekts und anschließend ein Segmenttransport durchgeführt. Durch Distraktion des Segments wird der Knochen an der Stelle der Heilungsstörung komprimiert und eine Heilung induziert. Ein weiterer positiver Effekt der Kortikotomie ist die Zunahme der vaskulären Versorgung um das zehnfache und damit eine Verbesserung der Heilungschancen [55].
Die hypertrophe Knochenheilungsstörung (Abb. 7) tritt bei zu großer interfragmentärer Belastung auf, die aus einer zu flexiblen Osteosynthese oder zu großer Belastung der geschädigten Extremität resultiert. Eine Behandlungsmöglichkeit ist die Applikation kontrollierter Distraktion und Kompression [10, 31, 65]. Bei einer hypertrophen Heilungsstörung soll man den Knochen erst kontrolliert komprimieren und anschließend distrahieren um die ursprüngliche Länge wiederherzustellen. Weiterhin ist bekannt, dass eine axiale

Kompression der Fraktur einen positiven Effekt auf die Heilung hat [6, 16, 20, 34, 37, 53, 67, 68, 71, 75, 95] und zu einer Kallusvergrößerung führt [57]. Die axiale Kompression kann einerseits durch die Belastung des Knochens durch den Patienten erfolgen, oder aber über die Verwendung von Fixateuren, die eine spezifische axiale Bewegung zulassen. Weitere Möglichkeiten sind die kontrollierte Destabilisierung und Dynamisierung, die bereits unter Punkt 1.2.1 näher beleuchtet wurden [6, 7, 37, 40, 68].

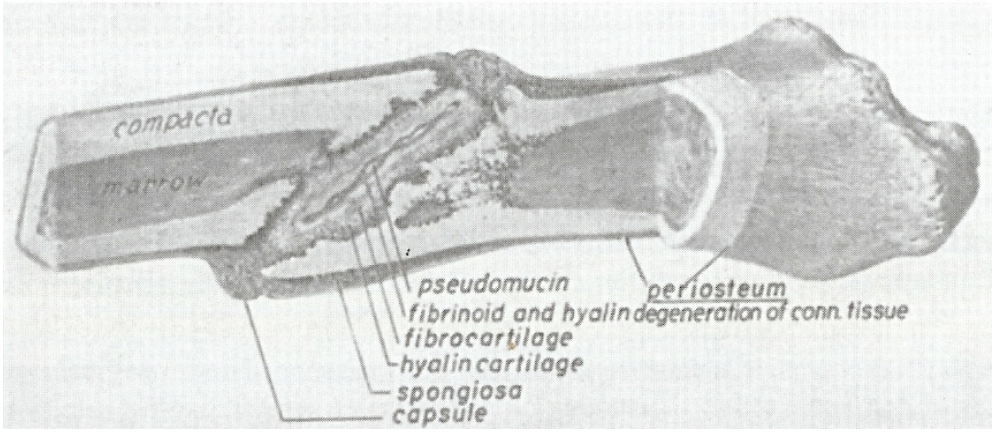


Abb. 7: Schemazeichnung einer Pseudarthrose nach zu flexibler Fixation mit Bezeichnung der anatomischen Strukturen (Quelle: [31])

1.3. Ziel dieser Studie

Es ist seit Ilizarov hinreichend bekannt, dass bei der Distraktionsosteogenese eine desmale Ossifikation im Verhältnis von 5:1 überwiegt [49]. Außerdem ist es eine Tatsache, dass die desmale Ossifikation in der Distraktionsosteogenese mit einer Geschwindigkeit fortschreitet, die mit etwa 200µm pro Tag viermal so schnell ist als die am schnellsten wachsende menschliche Wachstumsplatte eines kindlichen Femurknochens mit 50µm pro Tag [13]. Darüber hinaus kommt es durch den Stimulus der Distraktion zur Bildung eines größeren, stabileren Kallus [57].
Bei einer im klinischen Alltag täglich vorkommenden sekundären Frakturheilung kommt es jedoch überwiegend zu einer Knochenbildung enchondraler Natur.
Aus diesen beiden Fakten leitet sich die Hypothese der Studie ab:
Sekundäre Frakturheilung lässt sich durch Anwendung der Distraktionstechnik in Kombination mit einer anschließenden Kalluskompression beschleunigen.
Dadurch ergäbe sich letztendlich eine klinisch schneller geheilte Fraktur mit einem in der Länge unveränderten Knochen.
Zur Untersuchung der Hypothese wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- Führt die Applikation eines Distraktionsreizes zu einer verbesserten knöchernen Durchbauung der Fraktur?
- Bildet sich durch den Distraktionsreiz ein größerer periostaler Kallus?
- Verbessert sich durch zyklische Distraktion die Belastbarkeit der Fraktur?

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

2.1.1. Tiermodell

Für die Studie wurden 24 Schafe verwendet, von denen schlussendlich 14 Tiere in die Studie eingingen. 10 Tiere mussten wegen Pinbrüchen und Frakturen (2 Tiere), Verschiebung der Knochenfragmente (3 Tiere), Entzündung und Infektion (2 Tiere), Trächtigkeit (2 Tiere) und Rassegründen (1 Tier) aus der Studie ausgeschlossen werden.

Bei den 14 in die Studie eingegangenen Versuchstieren handelte es sich um weibliche bayerische Bergschafe, die in eine Distraktiosgruppe (n=6) und in eine Kontrollgruppe (n=8) eingeteilt wurden. Die Tiere der Kontrollgruppe hatten ein geschätztes Zahnalter von 2-7 Jahren (3,3±1,8) und ein Gewicht von 44-70kg (54,3±8,0). Die Schafe in der Distraktionsgruppe hatten ein geschätztes Zahnalter von 2-6 Jahren (3,3±1,4) und ein Gewicht von 54-61kg (57,5±3,0).

Die Tiere stammten aus der Schäferei Aigner und wurden im Zentralen Tierforschungszentrum der Universität Ulm am Oberberghof untergebracht. Der Stall hatte einen Hell/Dunkel-Rhythmus von 12 Stunden mit Licht von 6-18 Uhr. Gehalten wurden die Schafe in Laufställen der Größe 3x3m mit 2-3 Tieren und Stroheinstreu. Während des gesamten Versuchablaufs konnten sie sich frei bewegen. Gefüttert wurden sie mit Heu und Wasser ad libitum und mit geringen Mengen an Mineralfutter (Altromin 0133®, Altromin GmbH, Lage).

Die Durchführung des Versuchs wurde am 29.9.2003 gemäß Tierschutzgesetz in der Neufassung vom 25.5.1998 vom Regierungspräsidium Tübingen unter der Nummer 773 genehmigt.

2.1.2. Frakturmodell und Osteosynthese

Als Frakturmodell wurde eine Querosteotomie an der rechten Schafstibia gewählt, die mit einem unilateralen Fixateur externe (Mefisto®, Fa. Synthes, Umkirch) und 6 Schanz`Schrauben versorgt wurde (Abb. 8, 9).
Der Fixateur bestand aus einem Distraktionsstab, der eine stufenlos verstellbare Längenänderung in beide Richtungen (Distraktion/Kompression) erlaubte, sowie aus 2 Klemmbacken, mit denen der Fixateurstab an den Schanz`Schrauben befestigt wurde. Durch die eigens entwickelten Klemmbacken ergab sich eine Anordnung der Pins in 2 Ebenen, woraus eine sehr hohe Steifigkeit des Osteosynthesesystems resultierte. Der Distraktionsstab wurde durch eine Feder im Inneren ergänzt, die die Einstellung einer spezifischen axialen Beweglichkeit ermöglichte. Als axiale Beweglichkeit wurden 0,7mm gewählt. Es wurden Schanz`Schrauben der Fa. Synthes mit einer Stärke von 6mm (proximaler Pin) bzw. 5mm (Pin 2-6) und einer Gewindelänge von 50mm, die gekürzt wurde auf 40mm (proximaler Pin) bzw. 30mm (Pin 2-6), verwendet. Es wurden jeweils 3 Schrauben proximal und distal der Osteotomie angebracht.



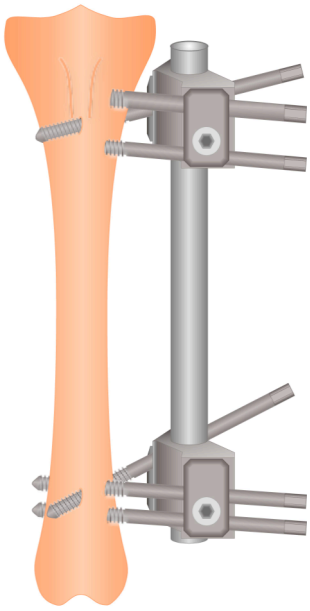


Abb. 8: links ein Fixateur externe in montiertem Zustand an der rechten Tibia eines Schafes von dorsal (Quelle: Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Universität Ulm)
Abb. 9: rechts eine schematische Darstellung des Fixateurs von ventral (Quelle: Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Universität Ulm)

2.1.3. Operation und postoperative Versorgung

2.1.3.1 Anästhesie und Operationsvorbereitung

Präoperativ mussten die Tiere 2 Tage lang fasten. Vor der Operation wurde das rechte Hinterbein großzügig geschoren. Die Sedierung erfolgte im Stall durch subkutane (s.c.) Injektion von Atropin (Atropinsulfat 0,5mg, Fa. Braun, Melsungen) in einer Dosierung von 0,04mg/kg Körpergewicht (KG) und durch s.c. Verabreichung von Xylazin (Rompun® 2%ig, Fa. Bayer, Leverkusen) mit einer Dosis von 1,2mg/kg KG.

Bis zum Transport in den Vorbereitungsraum wurde 15 Minuten gewartet. Dort wurden die Tiere in die Seitenlage gebracht und nach Rasieren, Säubern und Desinfizieren des Ohrs wurde eine Venenverweilkanüle in die Ohrvene gelegt. Dann erfolgte die Narkoseeinleitung mit Thiopental-Natrium (Trapanal® 2,5g, Fa. Byk Gulden, Konstanz) in einer Dosierung von 0,01g/kg intravenös (i.v.). Nach Wirkungseintritt wurden die Tiere umgehend intubiert und mit einer Inhalationsnarkose durch 1-2% Isofluran weitergehend narkotisiert. Die Analgesie erfolgte durch s.c. Injektion von 4mg/kg KG Carprofen (Rimadyl®, Pfizer GmbH, Karlsruhe). Weiterhin wurde ihnen eine Pansenschlundsonde zur Verhinderung einer Aufgasung des Pansens eingeführt. Eine antibiotische Abdeckung erfolgte durch s.c. Injektion von 10mg/kg KG Amoxicillin (Amoxicillin 15% WDT®, Fa. WDT, Garbsen). Im Anschluss wurde die zu operierende Stelle rasiert, mit Waschbenzin entfettet, durch Seifenlösung gesäubert und mittels 70% igem Alkohol desinfiziert.

Nach Überführung in den Operationsaal wurden die Tiere dort in Rückenlage gebracht und das rechte Bein unterpolstert.

Anschließend wurde die OP-Stelle erneut desinfiziert und die Tiere großflächig abgedeckt. Besonders sorgfältig wurde die Klaue des rechten Hinterbeins mittels Handschuhen und Bauchtüchern abgedeckt.

2.1.3.2. Operatives Vorgehen

Initial wurde zur korrekten Ausrichtung und zur Bohrung der Pin-Löcher ein Montagefixateur verwendet, der ein Duplikat des endgültigen Fixateurs war und anstelle der Schanz´Schrauben Bohrhülsen montiert hatte.
Dieser wurde an der Tibiadiaphyse parallel zum Knochen ausgerichtet, wobei bei der Lage der Pins auf Knochenkanten, Sehnen und Muskeln geachtet werden musste.
Weiterhin war es wichtig, dass die Pins zentral durch die Knochenröhre verlaufen.
Als Erstes wurde dann die Inzisionsstelle für den proximalen Pin markiert. Dann wurde bis zum Knochen präpariert und das Bohrloch bikortikal mit dem 4,5er Bohrer vorgebohrt, nachdem der Montagefixateur erneut auf dem Knochen ausgerichtet wurde. Jetzt musste das Bohrloch 1 in seiner Länge ausgemessen und anschließend die Bohrhülse durch eine Gewebeschutzhülse ersetzt werden. Anschließend wurde eine 6mm starke Schanz´Schraube (Synthes, Umkirch, Germany) eingedreht und der bikortikale Sitz überprüft (Abb. 10).
Nun wurde der Fixateur erneut ausgerichtet und anschließend mit den übrigen Bohrlöchern ebenso verfahren, jetzt allerdings unter Verwendung eines 3,5er Bohrers und 5mm starken Schrauben.
Als alle Schanzschrauben in den Knochen eingebracht waren, wurde der Fixateur entfernt und die Inzisionen an den Bohrlöchern mit Einzelknopfnähten verschlossen (Abb. 11).



Abb. 10: Einbringen des ersten Pins mit Hilfe eines T-Griffs an der rechten Tibia eines Schafes (Quelle: Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Universität Ulm)

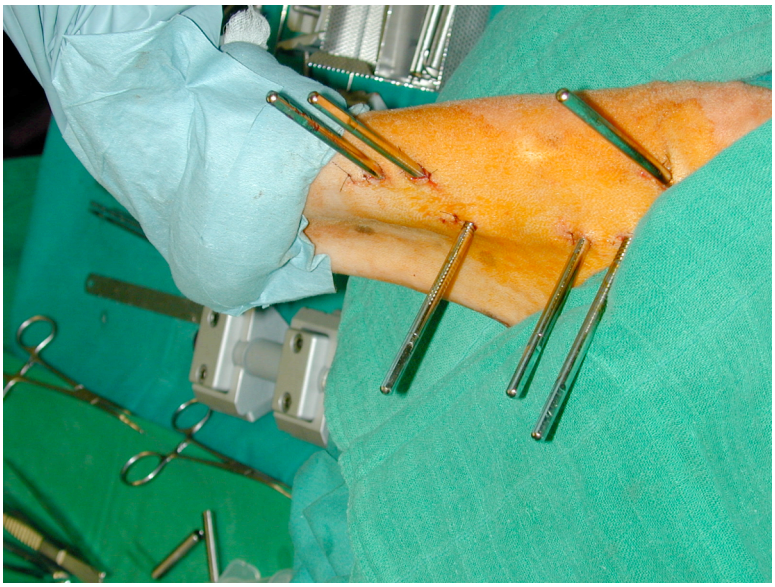


Abb. 11: Übersicht über das Operationsgebiet und die Pins einer rechten Schafstibia von proximal nach Verschließen der Pin-Inzisionen und vor Durchführung der Osteotomie und Anbringung des Fixateur externe (Quelle: Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Universität Ulm)

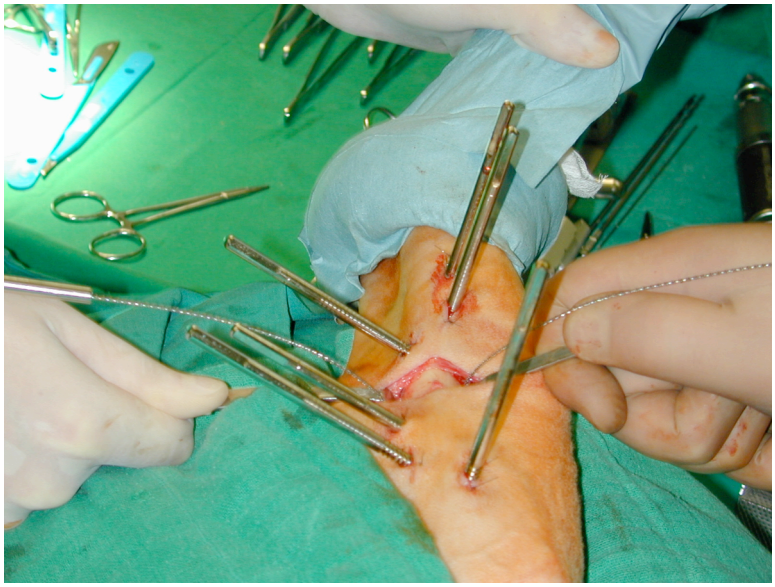


Abb. 12: Durchführung der Osteotomie an einer rechten Schafstibia mittels einer Giggli-Drahtsäge (Quelle: Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Universität Ulm)

Nun wurde zwischen dem 3. und 4. Pin ein Hautschnitt für die Osteotomie gelegt, der Knochen dargestellt und das Periost abgelöst. Dann wurden die Sägeführungen und der Draht eingebracht und die Osteotomie unter Schonung des Periosts mit einer Gigglisäge unter kräftiger Spülung durchgeführt (Abb. 12). Anschließend wurde der endgültige Fixateur montiert und mit einer Schablone die Breite des Frakturspalts durch Drehen am Distraktionsstab auf 3mm festgelegt (Abb. 13).

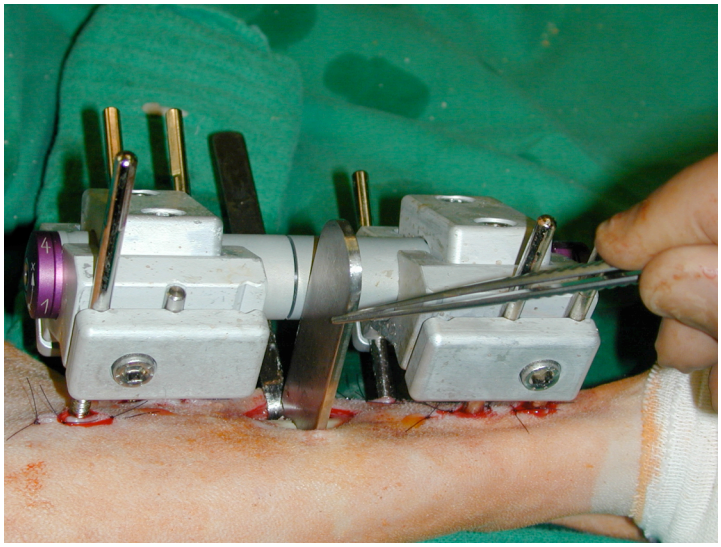


Abb. 13: Einstellen der Frakturspaltbreite von 3mm an einer rechten Schafstibia nach endgültiger Montage des Fixateurs durch Einbringen einer Schablone zwischen die Frakturenden (Quelle: Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Universität Ulm)

Anschließend wurde der feste Sitz des Fixateurs überprüft und die Wunde schichtweise durch Einzelknopfnähte verschlossen. Subkutan wurde Vicryl® 2-0 (Fa. Ethicon, Norderstedt) und bei den Hautnähten Resolon® 3-0 (Fa. Resorba, Nürnberg) verwendet. Die überstehenden Enden der Schanzschrauben wurden mit Hilfe eines Seitenschneiders entfernt und die scharfkantigen Enden mit Leukoplast® (BSN medical GmbH & Co. KG, Hamburg) umwickelt, um Verletzungen zu vermeiden (Abb. 14).

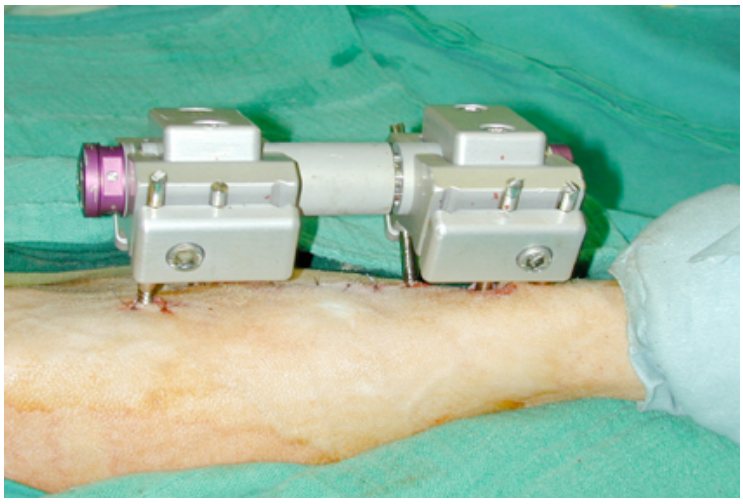


Abb. 14: Endzustand einer operierten rechten Tibia eines Schafes (Quelle: Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Universität Ulm)

2.1.3.3. Postoperative Versorgung

Es wurde ein Verband angelegt, indem die Pins mit Kompressen (Nobatop® 10x10cm, Noba Verbandmittel Danz GmbH & Co. KG) gepolstert wurden und das Bein mit einem Strumpfverband (Stülpa® 4R, Fa. Hartmann, Heidenheim) umhüllt wurde. Danach erfolgte der Transport in den Schafstall und eine postoperative Röntgenkontrolle im anterio-posterioren (a.p.) sowie medio-lateralen Strahlengang mit einem portablen Röntgengerät (AJEX 140 H, AJEX Meditech Ltd., Suwon-City, South Korea) mit den Einstellungen Spannung 56kV, Stromstärke 2,0mAs, Belichtungszeit 0,05s und Fokus-Film Abstand 100cm.
Schließlich wurden die Tiere noch beaufsichtigt, bis sie nach der Operation aus der Narkose erwacht waren und wieder sicher stehen konnten.
In den ersten drei postoperativen Tagen wurde den Schafen s.c. 10mg/kg KG Amoxicillin (Amoxicillin 15% WDT®, WDT, Garbsen) und 4mg/kg KG Carprofen (Rimadyl®, Pfizer GmbH, Karlsruhe) verabreicht.

2.1.4. Versuchsablauf

2.1.4.1 Pflege der Tiere

Vom ersten postoperativen Tag an wurde über die gesamte Dauer des Versuchs eine Wundkontrolle und Wundpflege durchgeführt. Dies umfasste eine rektale Temperaturkontrolle und eine ausgiebige Inspektion und Säuberung des Wundgebiets. Zuerst wurde jede Schraubeneintrittsstelle einzeln mit einer mit Desinfektionsmittel (FrekaDerm®, Fa. Fresenius, Bad Homburg) getränkten Vlieskompresse (Nobatop® 10x10cm, Noba Verbandmittel Danz GmbH & Co. KG, Wetter) gesäubert. Anschließend wurden die Eintrittsstellen mit Wattestäbchen abgetupft, die mit Merbromin (Mercuchrom®, Fa. Krewel, Eiteldorf) getränkt waren. Dann wurden der Fixateur und die Pins gesäubert. Nach der Pflege wurden die je 3 Pins einer Klemmbacke mit einer Vlieskompresse umhüllt. Eine weitere Kompresse wurde um beide Klemmbacken gewickelt, bevor das Bein und der Fixateur von einem Strumpfverband (Stülpa® 4R, Fa. Hartmann, Heidenheim) umhüllt wurden. Bei Verdacht auf eine Infektion durch erhöhte Temperaturen, reduziertes Fressverhalten und reduziertes Allgemeinbefinden wurde eine 3-tägige

antibiotische Behandlung mit 1x tgl. 10mg/kg KG Amoxicillin s.c. (Amoxicillin 15% WDT®, WDT, Garbsen) eingeleitet. Bei Verdacht auf vorhandene Schmerzen wurde den Tieren 1x tgl. 4mg/kg KG Carprofen s.c. (Rimadyl®, Pfizer GmbH, Karlsruhe) injiziert.

2.1.4.2. Distraktion und Kompression

Nach einer postoperativen Latenzzeit von 7 Tagen wurden bei der Distraktionsgruppe 4 Zyklen jeweils mit Distraktion und Kompression durchgeführt. Ein Zyklus umfasste hierbei eine 2-tägige Distraktionsphase, in der pro Tag 2x 0,5mm distrahiert wurde. Am dritten Tag folgte die Kompression von 2mm, die ebenfalls in zwei Einzelschritten von 1mm durchgeführt wurde. Am darauffolgenden Tag begann der nächste Zyklus. Unmittelbar danach schloss sich die Konsolidierungsphase an, die bis zum Tötungstermin 8 Wochen post operationem andauerte (Abb. 15).

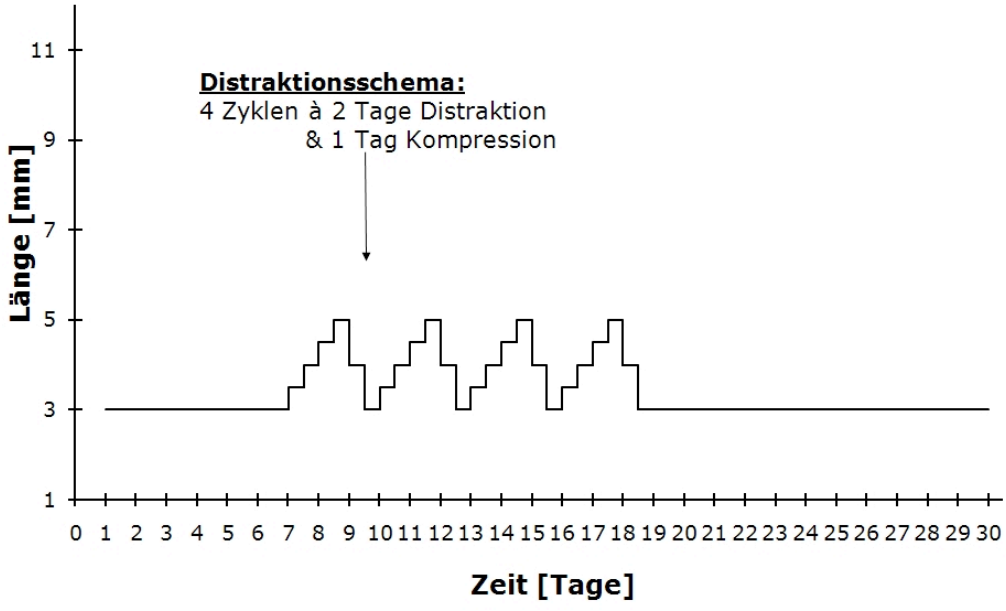


Abb. 15: Schemazeichnung über den zeitlichen Versuchsablauf und die Längenänderung der operierten rechten Tibiae der Schafe (Abszisse: Zeit in Tagen; Ordinate: Länge in Millimeter (mm)) (Quelle: Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Universität Ulm)

2.1.4.3. Röntgen

Neben der Röntgenkontrolle, die direkt im Anschluss an die Operation im noch narkotisierten Zustand erfolgte, wurde eine weitere Kontrolle in der 4. postoperativen Woche durchgeführt (Abb. 16). Hierbei fanden dieselben Einstellungen Verwendung wie bei der Röntgenkontrolle (Punkt 2.1.3.3.). Das Röntgen im anterio-posteriorem und medio-lateralen Strahlengang wurde im Stall mit den Tieren im Stehen durchgeführt.

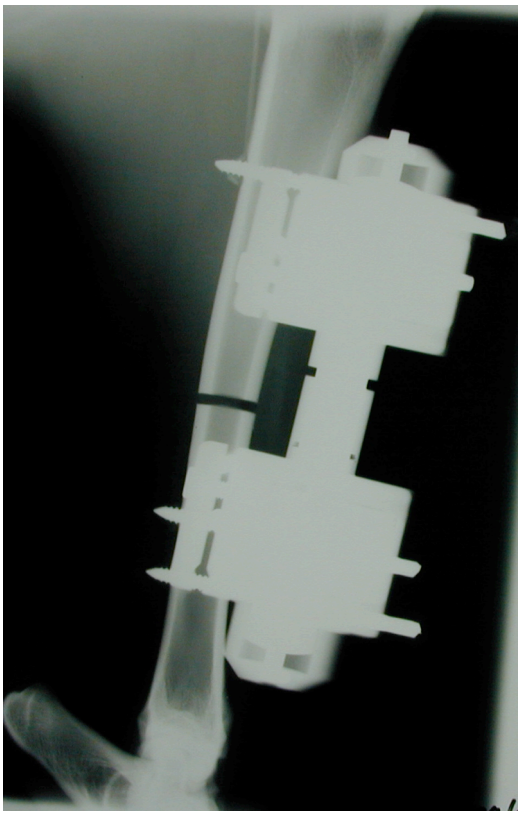


Abb. 16: postoperatives Röntgenbild der operierten rechten Schafstibia im medio-lateralen Strahlengang mit sichtbarem Frakturspalt noch ohne Kallusbildung (Quelle: Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Universität Ulm)

2.1.4.4. Tötung

Nach Ablauf der 8 Wochen wurden die Tiere durch einen Bolzenschuss betäubt und anschließend durch Entbluten aus der eröffneten Kehle getötet. Danach wurde die gesamte hintere rechte Extremität explantiert.

2.2. Untersuchungsablauf und Auswertung

2.2.1. Präparation

Es wurden die Fixateure bis auf die Pins entfernt, anschließend die Tibiae an den Gelenken abgetrennt und Haut, Muskeln, Bindegewebe und Periost abgetragen. Nur die Knorpelschicht über dem Kallus wurde beibehalten. Zur Identifizierung wurden mit einem Bleistift die plantaren proximalen Enden gekennzeichnet. Anschließend folgte die Photographie der präparierten Tibiae mit einem Abstand von 100cm und einem 90mm Objektiv aus 4 Richtungen (Abb. 17) (plantar, lateral, dorsal und medial) mit Beifügung eines Identifizierungsstreifens. Jetzt wurden die Schrauben entfernt und auf Verkrümmungen untersucht. Während der einzelnen Schritte wurden die Knochen immer durch mit physiologischer Kochsalzlösung getränkten Kompressen feucht gehalten.

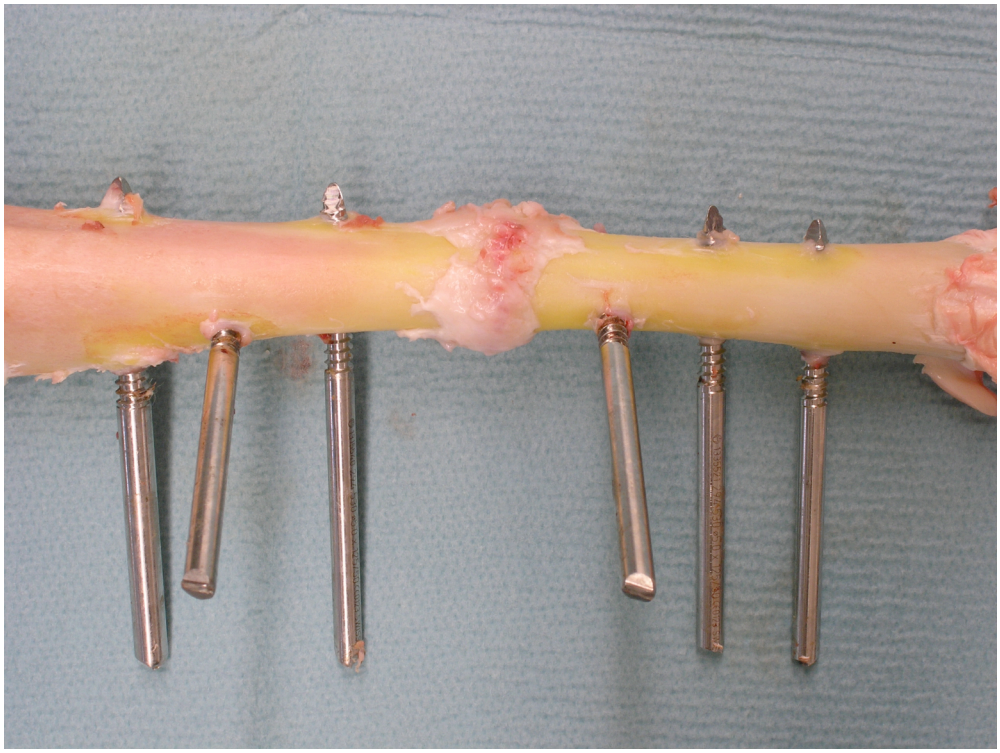


Abb. 17: dorsale Aufnahme einer präparierten rechten Tibia eines Schafs aus der Distraktionsgruppe vor Entfernung der Pins (Quelle: Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Universität Ulm)

Nun wurden von jedem Knochen mit einem Faxitron (Fa. Hewlett- Packard, USA) 2 Röntgenaufnahmen (anterio-posterior & medio-lateral) mit einer Spannung von 45kV und einer Dauer von 5min. gemacht.

Es folgte die Einbettung der Tibiae in Polymethylmethacrylat (Abb. 18) (Technovit® 3040, Heraeus Kulzer GmbH, Wertheim). Dazu wurden zuerst die Tibiae 8cm proximal und distal des Frakturspalts abgesägt und anschließend kleine Plastikbecher in Aluminiumbecher eingeschraubt und diese in der Eingießhalterung befestigt. Dann wurden die Tibiae nacheinander einzeln eingesetzt, wobei darauf zu achten war, dass der Frakturspalt mit der Markierung für den Mittelpunkt der Gesamtlänge von 20cm zusammenfällt. Nun wurde das Technovit® in den ersten Aluminiumbecher gegossen und 15min bis zur Aushärtung gewartet. Wichtig war, dass die proximal plantare Markierung auf dem Knochen mit der 0° Markierung auf dem Becher zusammenfällt. Anschließend wurde die Eingießhalterung umgedreht und der andere Becher mit Technovit® ausgegossen.

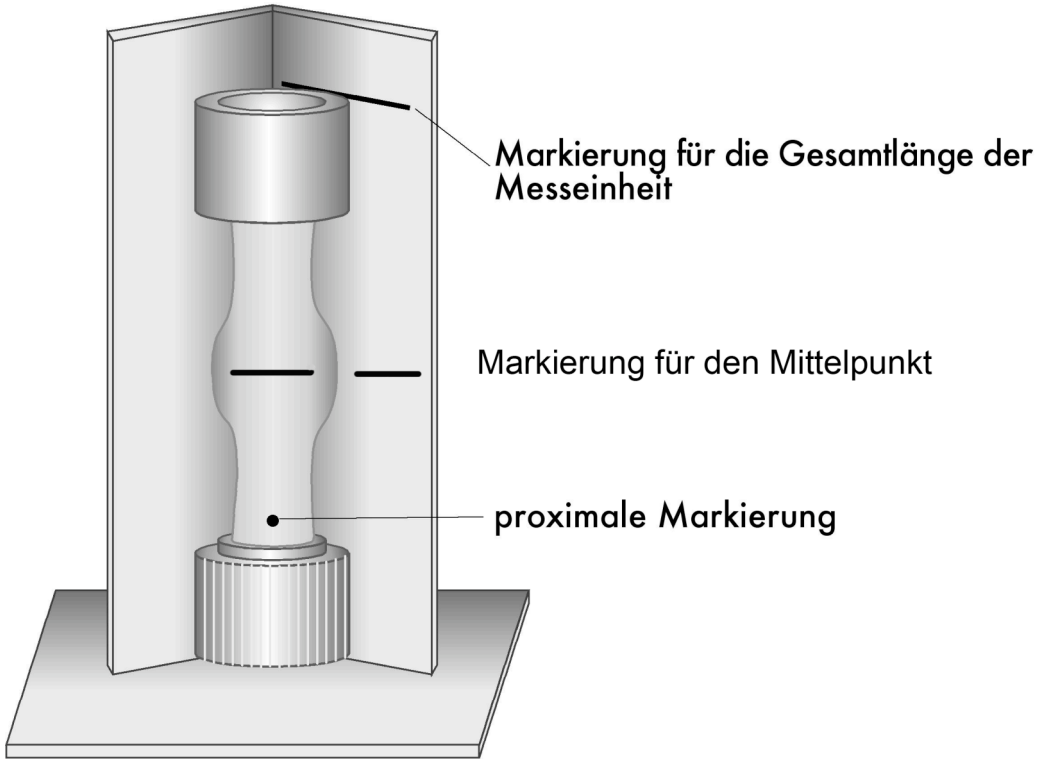


Abb. 18: Schemazeichnung zum Ablauf der Einbettung der proximalen und distalen Enden der rechten Schafstibiae in Technovit® (Quelle: Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Universität Ulm)

2.2.2. Periphere Quantitative Computertomographie (pQCT)

Zur Erfassung der Auswerteparameter im Bereich des Frakturspalts wurde eine periphere quantitative Computertomographie durchgeführt.
Dazu fand das CT-Gerät XCT 960A der Firma Stratec Medizintechnik in Pforzheim (Abb. 19) Verwendung. Zuerst erfolgte eine Kalibrierung des Gerätes durch Messung eines Phantoms aus Hydroxylapatit mit bekannter Dichte. Dann wurde das distale Ende des Knochens mit der plantaren Fläche nach oben in die Einspannvorrichtung eingespannt. Der XYZ-Tisch musste so ausgerichtet werden, dass die Tibia zentral im Scan-Schacht und die CT-Ausgangsposition am distalen Kallusende lag. Jetzt konnte eine Übersichtsaufnahme mit 30mm Länge gemacht werden. Anschließend wurden 3 Querschnitte in 1mm Abstand angefertigt, wobei der mittlere Schnitt in der Mitte des Frakturspalts zum Liegen kam (Abb. 20).

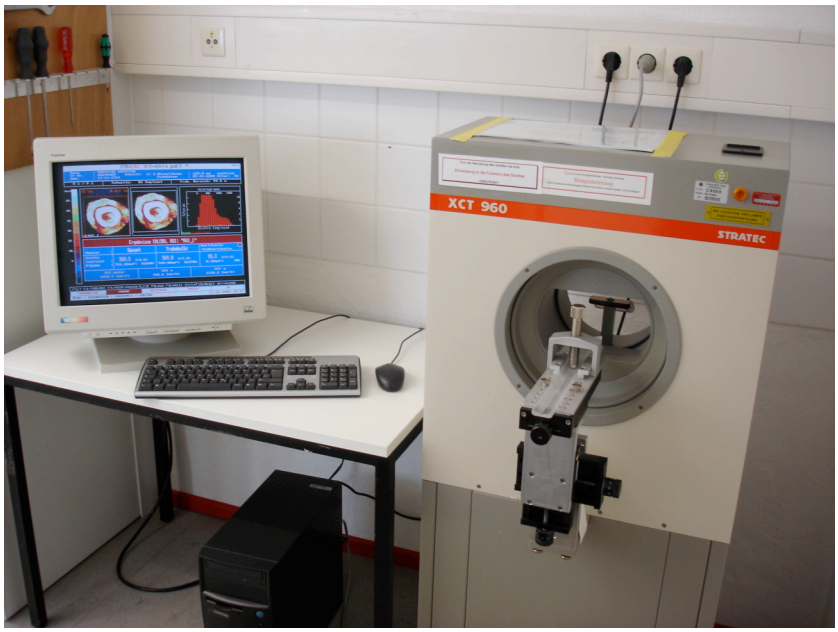


Abb. 19: peripherer quantitativer Computertomograph (pQCT) mit angeschlossenem Computer und Auswertungssoftware

Zur Auswertung des CT-Scans wurde zuerst mit der dazugehörigen Auswertungssoftware 5.20 für jeden der 3 Schnitte die region of interest (ROI) festgelegt. Dann erfolgte die Auswertung nach den Messparametern Knochenmineraldichte BMD (Bone Mineral Density), Volumen, SSI Polar (Strength Strain Index Polar [44, 88, 89]) und Knochenmineralgehalt BMC (Bone Mineral

Content). Dann musste für jedes Schaf einzeln eine Schwelle bestimmt werden, die je nach Durchbauung des Kallus höher oder niedriger ausfiel. Durch Veränderung der Schwelle ließen sich die Artefakte im äußeren Kallusbereich durch Bindegewebereste minimieren und sicherstellen, dass nur die durchbauten Anteile des Kallus in der Auswertung berücksichtigt wurden. Der Knochenmineralgehalt ließ sich nach folgender Formel berechnen:

BMC = BMD x Volumen

Der Parameter SSI Polar ist ein aus den CT-Schnitten berechnetes Maß für die Festigkeit des Knochens hinsichtlich Biegung und Torsion. Durch Division des Flächenträgheitsmoments vom maximalen Abstand eines Bildpunkts vom Schwerpunkt des Knochens erhält man das Widerstandsmoment. Da Eigenschaften wie Bruchgrenze durch CT-Schnitte nicht bestimmt werden können, aber diese sehr eng mit dem Mineralgehalt zusammenhängen, wird das Widerstandsmoment nun mit dem Quotienten aus Kortikalisdichte und der physiologischen Kortikalisdichte von 1200mg/cm^3 multipliziert [88, 89].

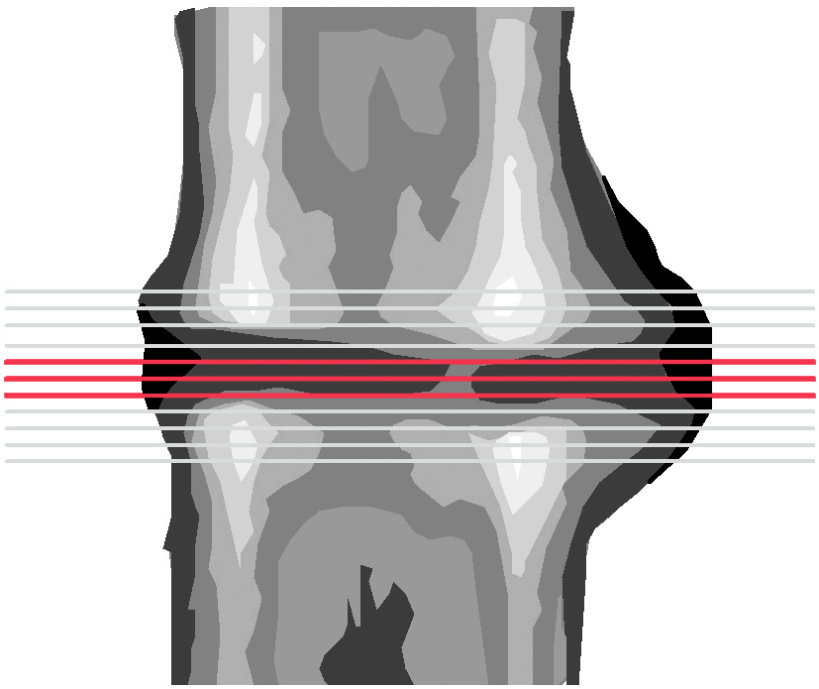


Abb. 20: Computertomographie-Übersichtsscan eines Frakturspalts einer rechten Schafstibia zum Lokalisieren und Festlegen des mittleren Schnittes, der zentral im Frakturspalt zum Liegen kam (Quelle: Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Universität Ulm)

2.2.3. Micro-Computertomographie (µ-CT)

Zur genaueren Auswertung der Proben im Bereich des gesamten Frakturkallus wurde das Stratec Fan-Beam µ-Scope (Fa. Stratec Medizintechnik, Pforzheim) mit der dazugehörigen Auswertungssoftware 2.10 eingesetzt. (Abb. 21)
Nach Durchführung der biomechanischen Biegeprüfung mussten zuerst die in Technovit® eingebetteten Enden abgesägt werden. Anschließend wurde das distale Ende in die µ-CT Halterung eingespannt. Hierbei musste auf eine stabile Fixierung der Tibia geachtet werden.

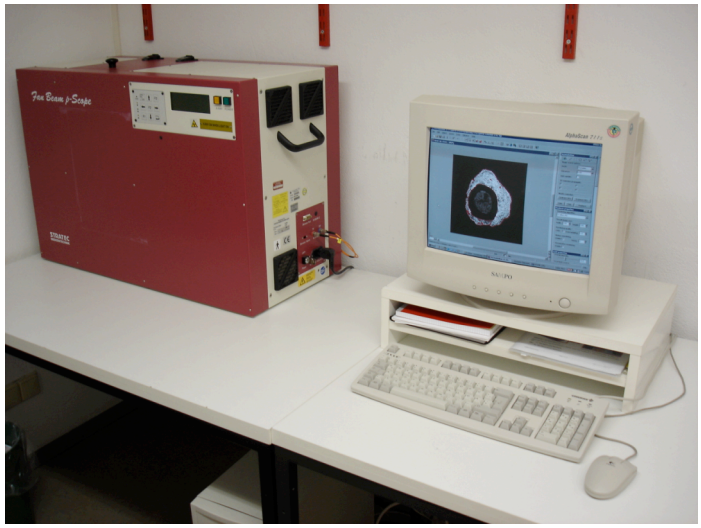


Abb. 21: Micro-Computertomograph (µ-CT) mit angeschlossenem Computer und Auswertungssoftware

Jetzt wurden nach Anfertigung einer Übersichtsaufnahme (Scoutview) bei einer planaren Auflösung von 120µm und einem Schichtabstand von 360µm 40 Schnitte aufgenommen, wobei der 20. Schnitt in der Mitte des Frakturspalts zum Liegen kommen sollte. Mit Hilfe der Software VG Studio Max 1.0® der Firma Volume Graphics GmbH, Heidelberg konnten die Basis CT-Bilder nach verschiedenen Gesichtspunkten ausgewertet werden. Durch Segmentierungstools konnten bestimmte Bereiche der CT- Schnitte ausgewählt werden, die dann alleinig ohne die restlichen auf den Schnitten vorhandenen Bilddaten in die Auswertung eingingen. Zuerst wurde mit Hilfe des Tools **3D Zauberstab** und einer geeigneten Toleranzschwelle für die Markierung der Graustufen ein Punkt im Kallus markiert, wodurch der Zauberstab alle Bereiche der 40 Schnitte mit ähnlichem

Graustufenwert grob markierte (Abb. 22). Dann wurde mit Hilfe der Funktion **Expand** der Bereich erweitert und anschließend mit der Funktion **Contract** wieder zusammengezogen (Abb. 23). Dies entfernte Unstimmigkeiten in der Segmentierung und fügte kleinere Bereiche dem markierten Bereich zu, die vorher nicht markiert waren. Die Funktion 3D Zauberstab und Expand/Contract wurden bis zu einem zufriedenstellenden Ergebnis drei- bis viermal angewandt. Anschließend wurde jeder der 40 Schnitte auf Fehler in der Markierung überprüft und fehlerhafte Bereiche mit dem **2D Zauberstab** oder dem **Lasso** gelöscht. Fehlende Bereiche, die in die Auswertung eingehen sollten, wurden mit denselben Funktionen hinzugefügt (Abb. 24). Auch hier wurde mit den Funktionen Expand und Contract das Ergebnis optimiert (Abb. 25).

Besonders im Frakturspalt, in dem oft keine zusammenhängenden Strukturen zu sehen waren, musste viel in den einzelnen Schnitten korrigiert werden (Abb. 26). Nach abgeschlossener Korrektur wurde durch die Funktion **Accept** die Segmentierung gespeichert (Abb. 27). Auf diese Weise wurden nacheinander pro Schaf zuerst die 40 Schnitte des **gesamten Knochens (Kortikalis, periostaler und endostaler Kallus)** und dann der **Kortikalis** ausgewertet. Nach Segmentierung der Kortikalis konnte man den markierten Bereich ausblenden, wodurch die Kortikalis nicht mehr weiß sondern schwarz erschien (Abb. 28). Dies erleichterte die Markierung des **gesamten Kallus (endostaler und periostaler Kallus)** (Abb. 28), die jetzt vorgenommen wurde. Aus der Segmentierung des gesamten Kallus wurde anschließend mit Hilfe des **Lassos** in allen Schnitten durch die Funktion **Subtract** zuerst der periostale Kallus abgezogen, wodurch der Bereich **endostaler Kallus** entstand. Anschließend wurde zur Markierung des **periostalen Kallus** der endostale Kallus in selber Weise gelöscht. Nach erfolgreicher Auswertung konnten außerdem dreidimensionale Aufnahmen der Kalli generiert werden (Abb. 29). Auf diese Weise war es möglich die Messparameter der verschiedenen Bereiche des Kallus einzeln zu beurteilen. Das Programm VG Studio Max 1.0® errechnete einen mittleren Graustufenwert und das Volumen der segmentierten Bereiche. Anschließend konnten die mittleren Graustufenwerte in die Knochenmineraldichte in mg/cm^3 umgerechnet werden. Über dies hinaus konnte der Knochenmineralgehalt nach folgender Formel berechnet werden:

BMC = BMD x Volumen

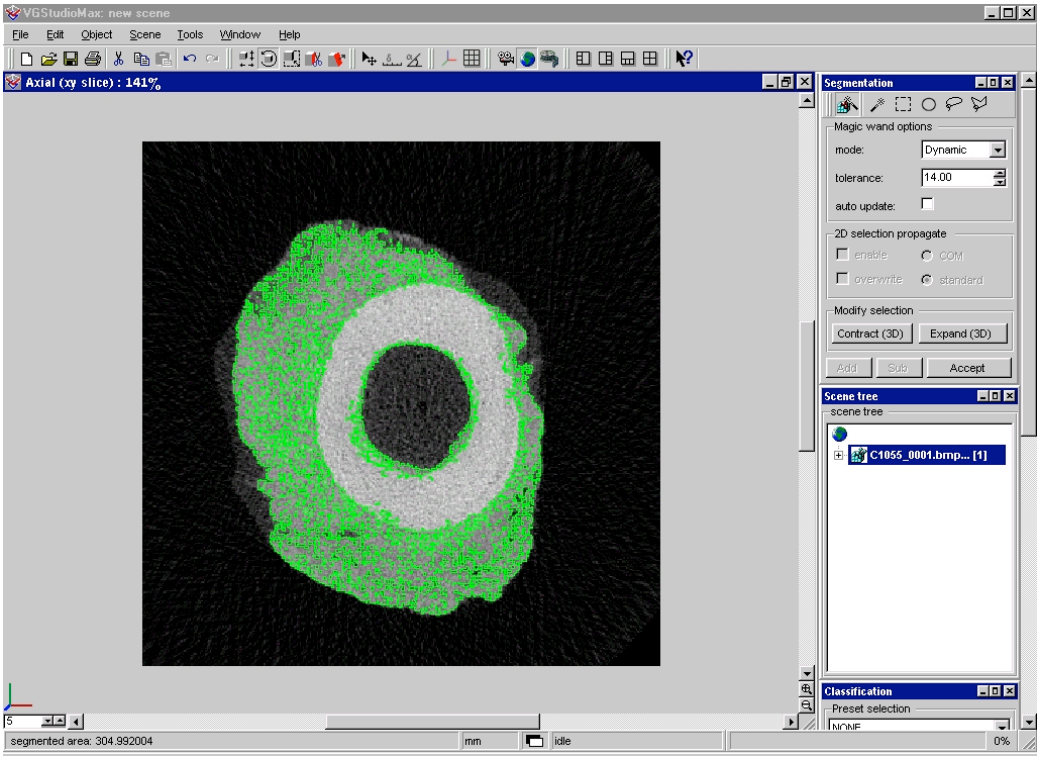


Abb. 22: Bild des Bereichs „gesamter Knochen“ in der Auswertungssoftware VG (Volume Graphics) Studio Max 1.0 beim Segmentieren mit dem 3D Zauberstab

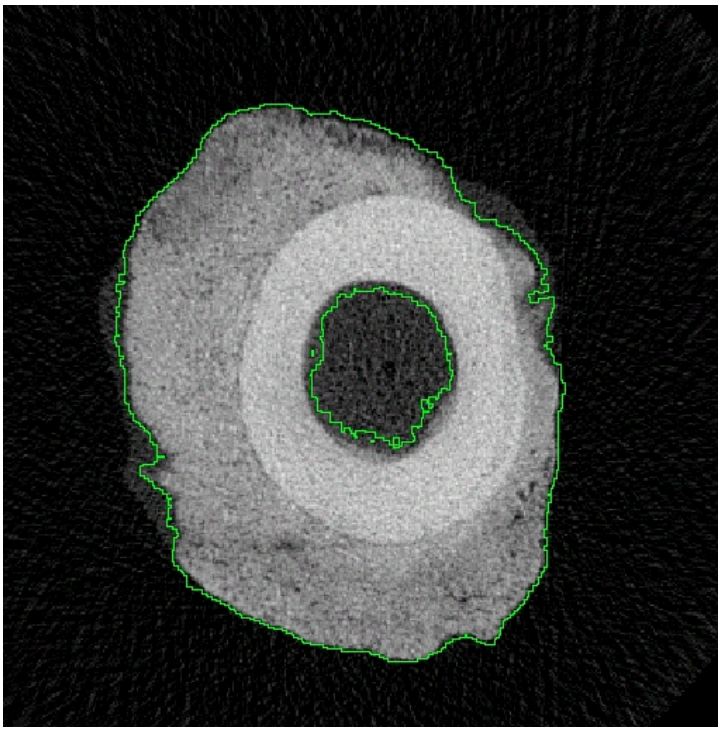


Abb. 23: Bild des Bereichs „gesamter Knochen“ in der Auswertungssoftware VG (Volume Graphics) Studio Max 1.0 beim Segmentieren nach Anwendung der Funktion Expand/Contract

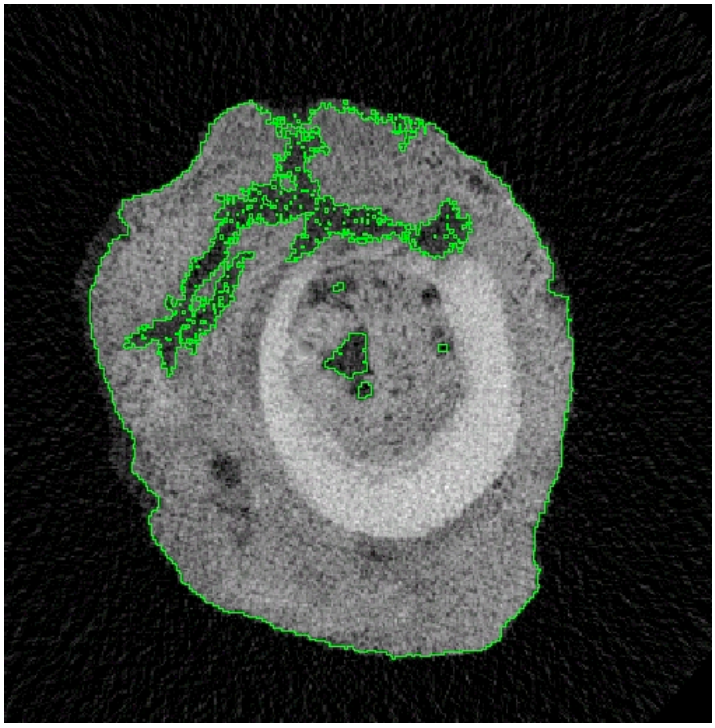


Abb. 24: Bild des Bereichs „gesamter Knochen“ in der Auswertungssoftware VG (Volume Graphics) Studio Max 1.0 beim Segmentieren nach Anwendung der Funktion 2D Zauberstab

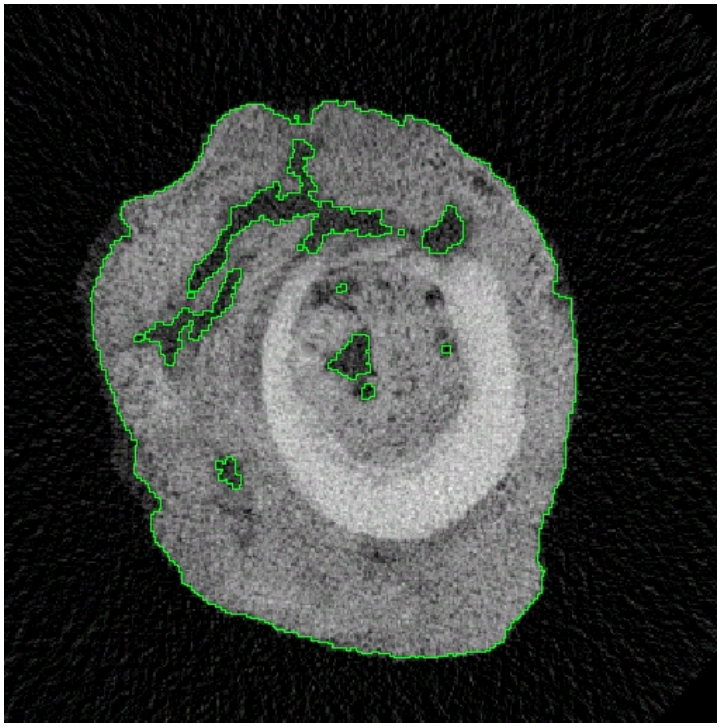


Abb. 25: Bild des Bereichs „gesamter Knochen“ in der Auswertungssoftware VG (Volume Graphics) Studio Max 1.0 beim Segmentieren nach Anwendung der Funktion Expand/Contract in einem einzelnen Scan-Schnitt

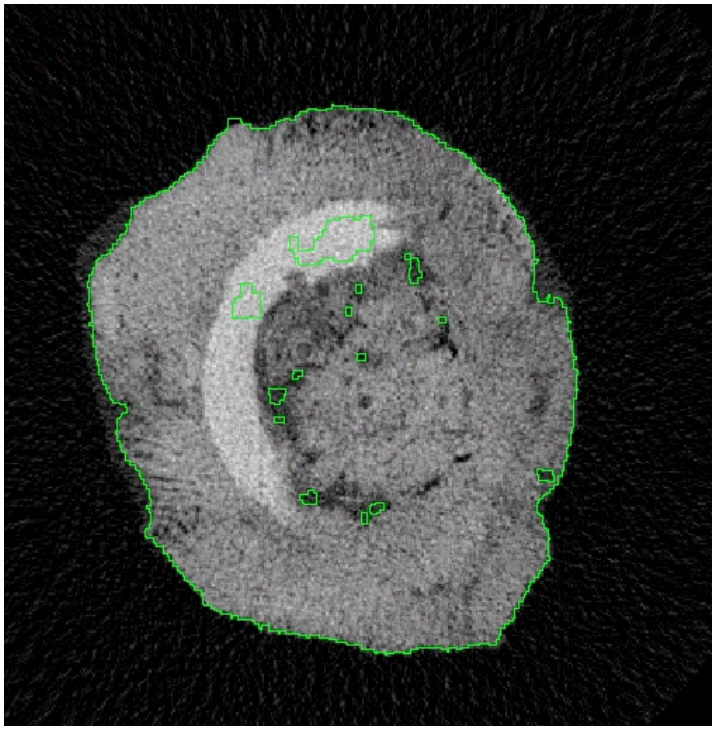


Abb. 26: Bild des Bereichs „gesamter Knochen“ in der Auswertungssoftware VG (Volume Graphics) Studio Max 1.0 mit fehlerhaften Einschlüssen in der Kortikalis im Frakturspalt

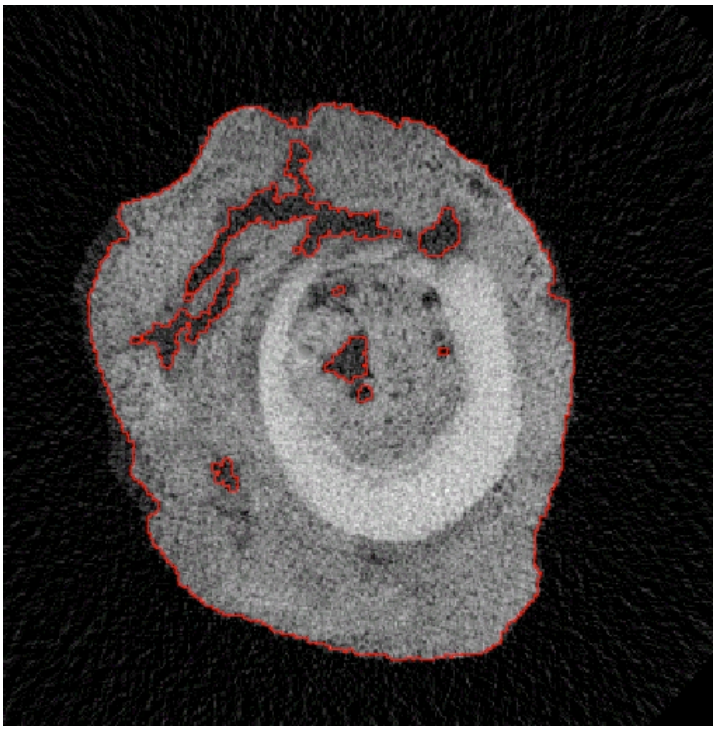


Abb. 27: Bild des Bereichs „gesamter Knochen“ in der Auswertungssoftware VG (Volume Graphics) Studio Max 1.0 nach Anwenden der Funktion Accept und somit Sicherung der Segmentierung

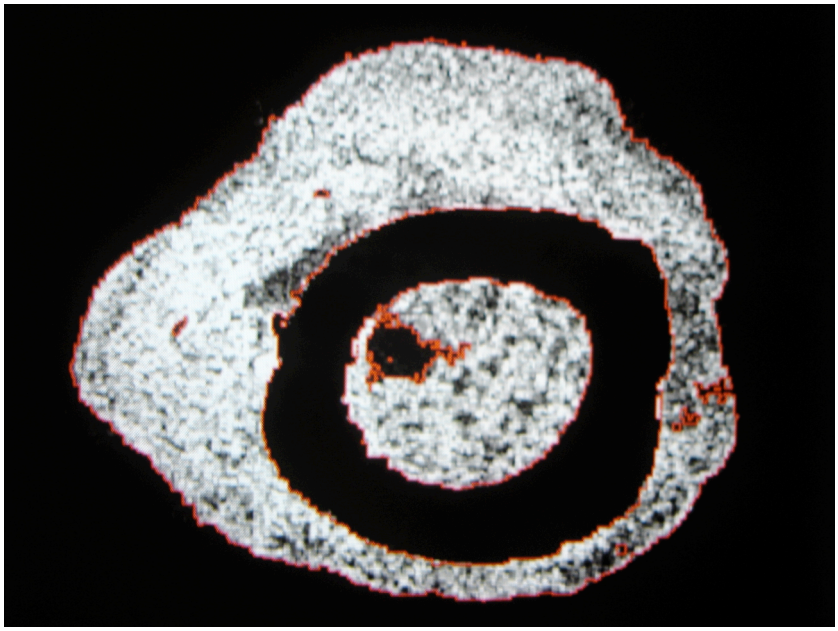


Abb. 28: Auswertungsbereich „gesamter Kallus“. Rot umrandet sind die segmentierten, in die Auswertung eingehenden Bereiche des Kallus. Die Kortikalis wurde zur besseren Identifizierung der Kallusanteile ausgeblendet

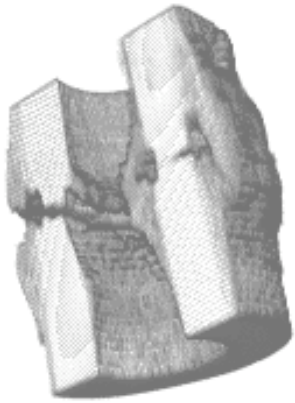


Abb. 29: dreidimensionale Ansicht eines mittels Micro-Computertomographie (µCT) generierten Bildes eines Frakturkallus einer rechten Schafstibia nach sagittalem Schnitt

2.2.4. Biomechanische Biegeprüfung

Zur Beurteilung der mechanischen Belastbarkeit wurde eine nicht-zerstörende Drei-Punkt-Biegeprüfung durchgeführt (Abb.30). Zur Durchführung der Messungen wurde eine Materialprüfmaschine (Mod. Z010, Fa. Zwick GmbH & Co., Ulm) verwendet.

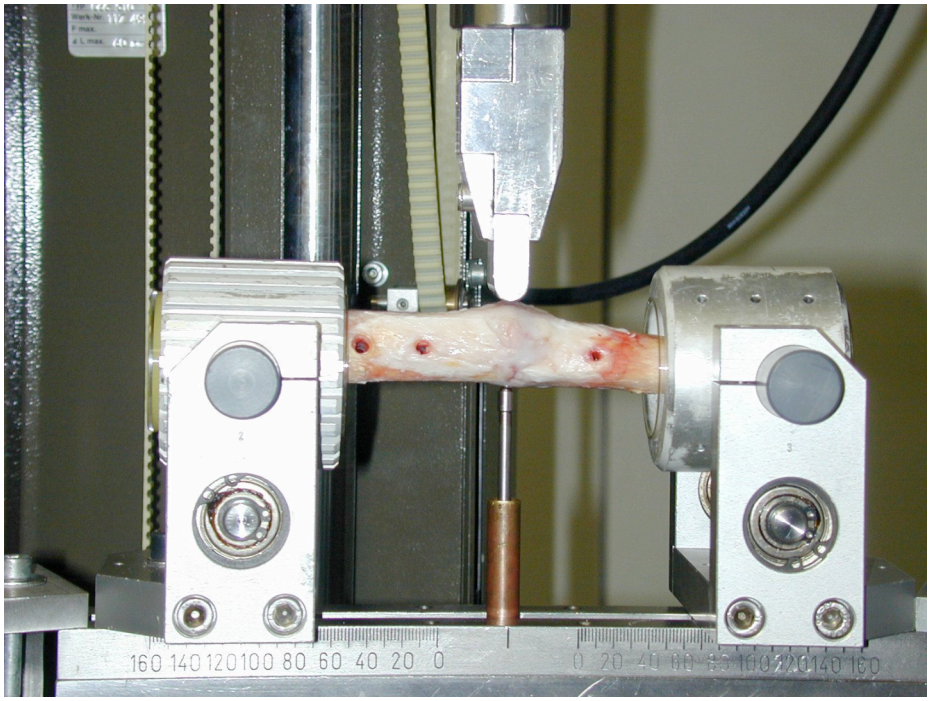


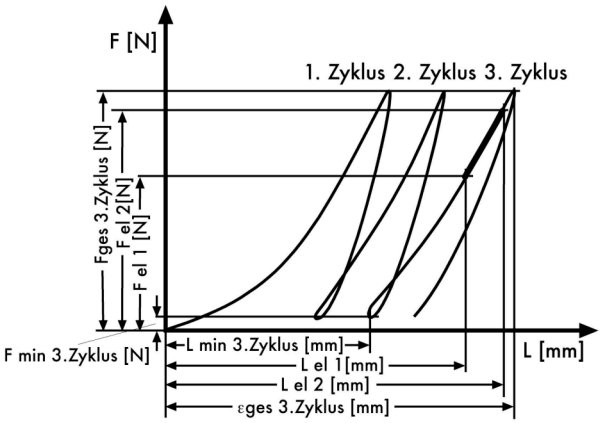
Abb. 30: nicht-zerstörende 3-Punkt-Biegeprüfung einer in Technovit® eingebetteten rechten Schafstibia zur Ermittlung der mechanischen Stabilität (Quelle: Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Universität Ulm)

Die Aluminiumtöpfchen wurden in die Auflagehalterungen eingespannt, wobei die Distanz zwischen den Auflageflächen 15cm betrug. Der Frakturspalt lag zentral unterhalb des Druckstempels. Aus der Bewegung des Druckstempels Richtung Knochen resultierte nun eine Durchbiegung des Knochens. Der Frakturkallus wurde dreimal hintereinander zwischen einem unteren Umkehrpunkt von 1N und einem oberen Umkehrpunkt von 80N bei einer Geschwindigkeit von 2mm/min belastet. Nur der dritte Belastungszyklus wurde zur Auswertung herangezogen, da durch die Einbettung und Einspannung in das Prüfgerät Spannungen hätten entstehen können, die durch die ersten beiden Belastungen gelöst worden wären. Wurden die Schwellen überschritten oder betrug die Längenänderung mehr als

3mm, wurde die Messung abgebrochen. Die Messung der Biegekraft erfolgte durch eine Kraftmessdose (KAP-TC, Messbereich ≤500N, Genauigkeit ≤0,5%, Fa. A.S.T./ Zwick, Ulm). Die Registrierung der Durchbiegung erfolgte über einen Wegmesstaster (Mod. MT 25, Genauigkeit ±6µm, Fa. Dr. Johannes Haidenhain GmbH, Traunreuth). Die resultierenden Daten wurden gleichzeitig über einen an die Prüfmaschine angeschlossenen Rechner mit der Software testXpert (Version 10.0, Zwick GmbH & Co., Ulm) aufgezeichnet.

Nach einem Zyklus von 3 Belastungen wurde der Knochen um 45° gedreht und eine erneute Messung durchgeführt. Dies wurde wiederholt, bis der Knochen aus allen 8 Richtungen belastet worden war.

Die Berechnung des Auswerteparameters Biegesteifigkeit EI (EI=Elastizitätsmodul E x Flächenträgheitsmoment I) erfolgte aus dem linearen Teil der Steigung des dritten Belastungszyklus. Dieser und der Parameter des maximalen Biegemoments M_b wurden nach folgenden Formeln berechnet (Abb. 31):



$$M_b\ [Nm] = \frac{F\ ges[N] * LV\ [mm]}{4 * 1000}$$

$$(EI)\ [Nm^2] = \frac{(F\ el\ 2\ [N] - F\ el\ 1\ [N]) * LV^3}{48 * (L\ el\ 2\ [mm] - L\ el\ 1\ [mm]) * 1000^2}$$

Abb. 31: schematische Zeichnung der drei Belastungszyklen mit Formeln zur Berechnung der Auswerteparameter Biegemoment M_b und Biegesteifigkeit EI (EI=Elastizitätsmodul E x Flächenträgheitsmoment I)(Abszisse: Länge (L) in Millimeter (mm); Ordinate: Kraft (F) in Newton (N)

Weitere Abkürzungen: ges=gesamt; el1=Bereich vom Nullpunkt bis zum Anfang des linearen Bereichs; el2= Bereich vom Nullpunkt bis zu Ende des linearen Bereichs; Nm=Newtonmeter; LV=Einspannlänge der Tibia; min=minimal; ε=Gesamtlänge des 3. Zyklus (Quelle: Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Universität Ulm)

2.2.5. Statistik

Es wurden die Mittelwerte, Standardabweichungen, der Median und die Quantile berechnet. Der Median und die Quantile der Daten wurden graphisch in Boxplots dargestellt. Darüber hinaus wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney U-Test (Wilcoxon Test) für unverbundene nicht-normalverteilte Stichproben durchgeführt. Da der Versuch nur eine geringe Tierzahl (n=14) aufwies, konnte man nicht von einer Normalverteilung der Ergebnisse ausgehen. Bei einem $p \leq 0,05$ wurden die Ergebnisse für statistisch signifikant befunden. Die einzelnen p-Werte sind jeweils angegeben. Für die Berechnung der Mediane und der Quantile als auch zur Durchführung der statistischen Tests wurde das Statistikprogramm SPSS (Version 10.1.3, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) benutzt.
Ausreißerwerte und Extremwerte in Boxplots wurden durch das Statistikprogramm SPSS als Fälle mit Werten definiert, die zwischen 1,5 und 3 Boxenlängen (Ausreißerwert) beziehungsweise mehr als 3 Boxenlängen (Extremwert) vom oberen oder unteren Rand der Box entfernt sind. Die Boxlänge entspricht dem interquartilen Bereich.

3. Ergebnisse

3.1. Periphere Quantitative Computertomographie (pQCT)

3.1.1. Knochenmineraldichte (BMD)

Zur Bestimmung des Knochenmineralisierungsfortschritts und des Grades der Durchbauung des Kallus wurde nach 8 Wochen die Knochenmineraldichte BMD (Bone Mineral Density) in mg/cm^3 bestimmt. Prozentual lag der Median der Distraktionsgruppe um 7,1% über dem der Kontrollgruppe. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit Distraktionsbehandlung und der Kontrollgruppe (p=0,950; Abb. 32; Tab.1).

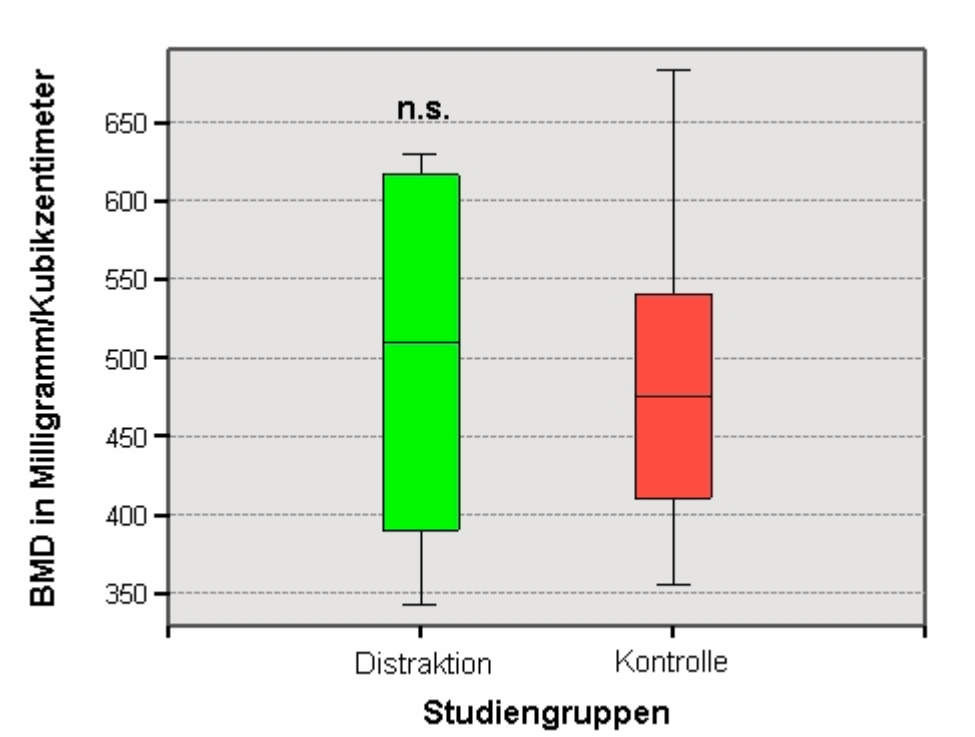


Abb. 32: Boxplot-Darstellung mit Median, 25% und 75% Quantil, sowie Minimal- und Maximalwert der Knochenmineraldichte BMD (Bone Mineral Density) der rechten Schafstibiae im peripheren quantitativen Computertomograph (pQCT) in Milligramm pro Kubikzentimeter (mg/cm^3) der Kontrollgruppe (rot) und der Distraktionsgruppe (grün) (n.s.= nicht signifikant p=0,950)

Tab. 1: im peripheren quantitativen Computertomograph (pQCT) gemessene Knochenmineraldichte BMD (Bone Mineral Density) der rechten Schafstibiae in Milligramm pro Kubikzentimeter (mg/cm^3) in der Distraktionsgruppe und in der Kontrollgruppe. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung

	Distraktion	Kontrolle
BMD	499,6±118,9	486,4±105,7

3.1.2. Volumen

Bei der Auswertung des Volumens in cm^3 zeigte sich ein deutlich höheres Ausmaß an Kallusgewebe bei der Gruppe mit Distraktion. Die Distraktionsgruppe hatte einen bezüglich des Median um 21,4% voluminöseren Kallus als die Kontrolle. In der statistischen Auswertung ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Distraktionsgruppe (p=0,02; Abb. 33; Tab. 2).

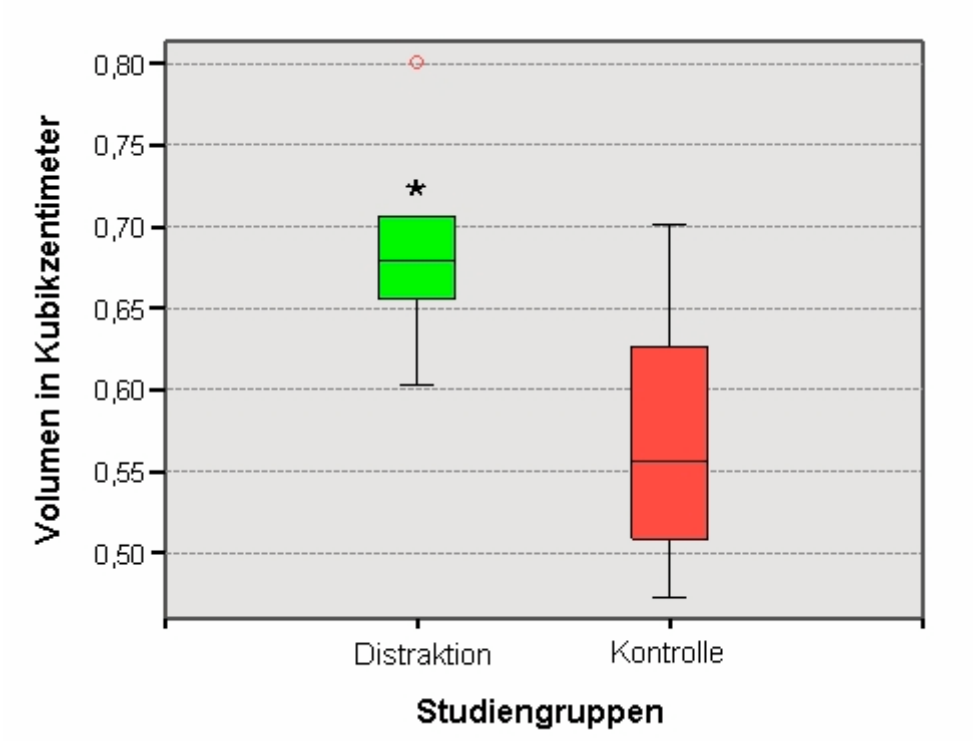


Abb. 33: Boxplot-Darstellung mit Median, 25% und 75% Quantil, sowie Minimal- und Maximalwert des Volumens der rechten Schafstibiae im peripheren quantitativen Computertomograph (pQCT) in Kubikzentimeter (cm^3) der Kontrollgruppe (rot) und der Distraktionsgruppe (grün).Der rote Kreis kennzeichnet einen Ausreißerwert (= signifikant p=0,02)*

Tab. 2: im peripheren quantitativen Computertomograph (pQCT) gemessenes Volumen der rechten Schafstibiae in Kubikzentimeter (cm^3) in der Distraktionsgruppe und in der Kontrollgruppe. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung

	Distraktion	**Kontrolle**
Volumen	0,69±0,07	0,57±0,08

3.1.3. SSI Polar

Bei dem Wert SSI Polar (Strength Strain Index Polar), der ein Maß für die Festigkeit des Knochens hinsichtlich Biegung und Torsion ist, war der Median der Distraktionsgruppe um 49,2% erhöht. Bei der statistischen Auswertung zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p=0,043; Abb. 34; Tab. 3).

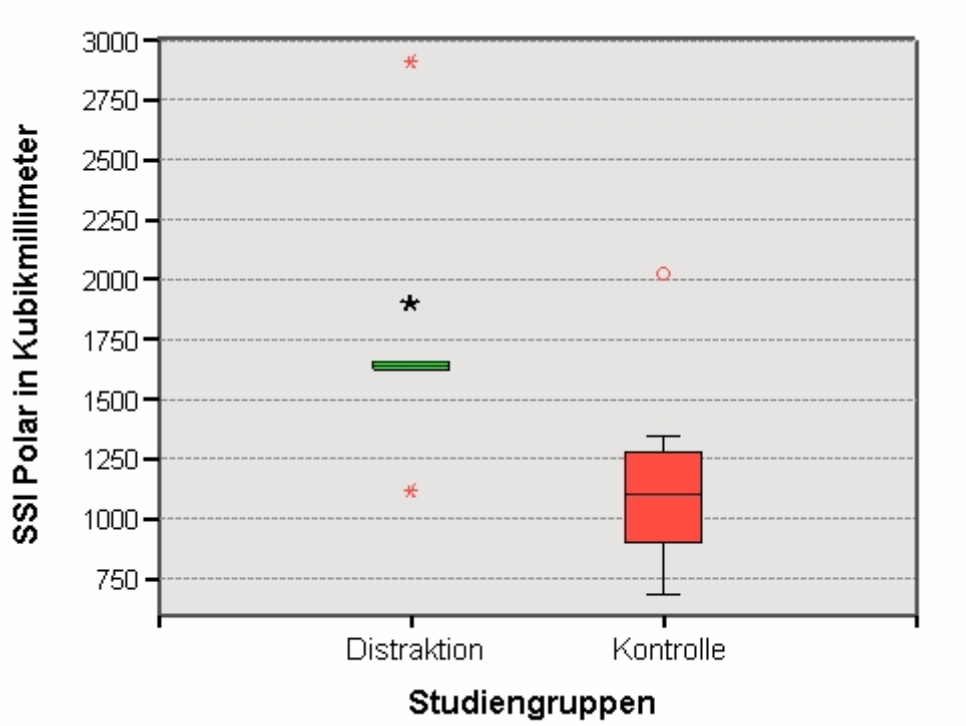


Abb. 34: Boxplot-Darstellung mit Median, 25% und 75% Quantil, sowie Minimal- und Maximalwert des Werts SSI Polar (Strength Strain Index Polar) der rechten Schafstibiae im peripheren quantitativen Computertomograph (pQCT) in Kubikmillimeter (mm^3) der Kontrollgruppe (rot) und der Distraktionsgruppe (grün). Der rote Kreis kennzeichnet einen Ausreißerwert und die roten Sterne Extremwerte (= signifikant p=0,043)*

Tab. 3: im peripheren quantitativen Computertomograph (pQCT) gemessener Wert SSI Polar (Strength Strain Index Polar) der rechten Schafstibiae in Kubikmillimeter (mm^3) in der Distraktionsgruppe und in der Kontrollgruppe. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung

	Distraktion	**Kontrolle**
SSI Polar	1765±600	1158±412

3.1.4. Knochenmineralgehalt (BMC)

Durch die Kenntnis der Werte Knochenmineraldichte, Knochenfläche und CT-Schichtdicke ließ sich der Wert des Knochenmineralgehalts BMC (Bone Mineral Content) in mg errechnen. Der Median der Distraktionsgruppe ist um 34,4% höher als bei der Kontrollgruppe. Der Knochenmineralgehalt war jedoch zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant abweichend (p=0,181; Abb. 35; Tab. 4).

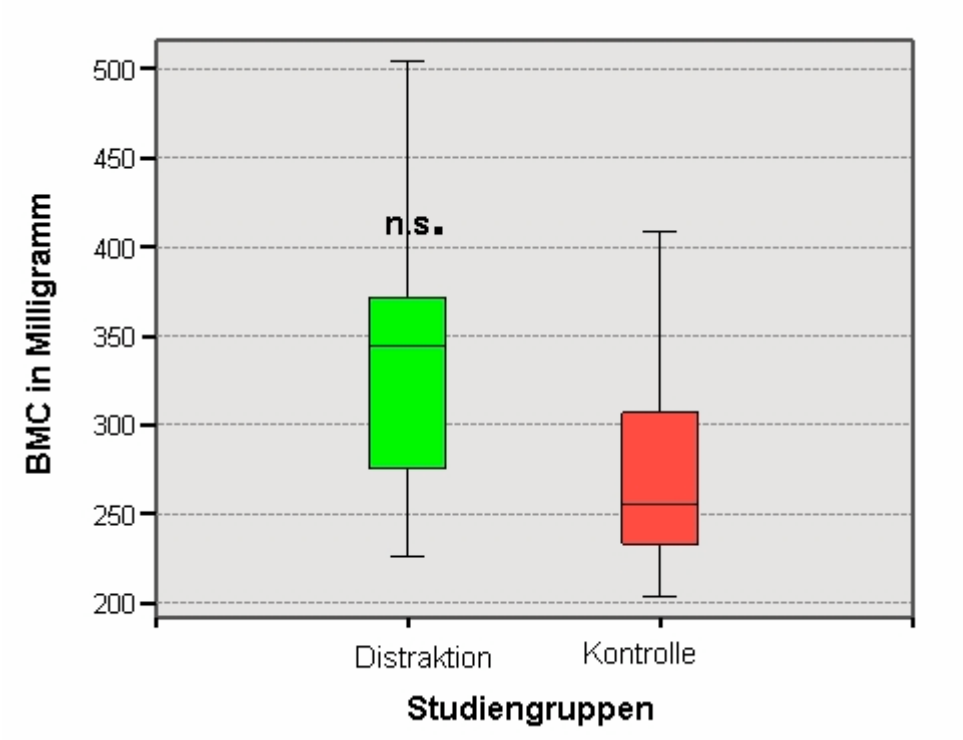


Abb. 35: Boxplot-Darstellung mit Median, 25% und 75% Quantil, sowie Minimal- und Maximalwert des Knochenmineralgehalts BMC (Bone Mineral Content) der rechten Schafstibiae im peripheren quantitativen Computertomograph (pQCT) in Milligramm (mg) der Kontrollgruppe (rot) und der Distraktionsgruppe (grün) (n.s.= nicht signifikant p=0,181)

Tab. 4: im peripheren quantitativen Computertomograph (pQCT) gemessener Knochenmineralgehalt BMC (Bone Mineral Content) der rechten Schafstibiae in Milligramm (mg) in der Distraktionsgruppe und in der Kontrollgruppe. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung

	Distraktion	**Kontrolle**
BMC	344,2±95,5	275,7±66,1

3.2. Micro-Computertomographie (µCT)

3.2.1. Knochenmineraldichte (BMD)

Die Analyse der Ergebnisse der Knochenmineraldichte in mg/cm^3 ergab keine signifikanten Unterschiede in den jeweiligen Segmentierungsbereichen zwischen der Distraktions- und der Kontrollgruppe.

Bezüglich der Knochendichte war der Median des **„gesamten Knochens“** bei der Kontrollgruppe um 8,4% höher als der der Distraktionsgruppe (p=0,108).

Im Bereich der **„Kortikalis“** hatte die Kontrolle um 1,8% höhere Werte als die Distraktionsgruppe (p=0,142).

Bei den Ergebnissen des **„gesamten Kallus“** lag die Distraktionsgruppe um 7,5% über der Kontrollgruppe (p=0,282).

Beim **„endostalen Kallus“** war der Median der Distraktionsgruppe um 20,6% höher als der der Kontrollgruppe (p=0,282).

Im letzten Bereich **„periostaler Kallus“** kam die Distraktionsgruppe auf ein Ergebnis, das um 3,8% über dem der Kontrolle lag (p=0,282)(Abb. 36; Tab. 5).

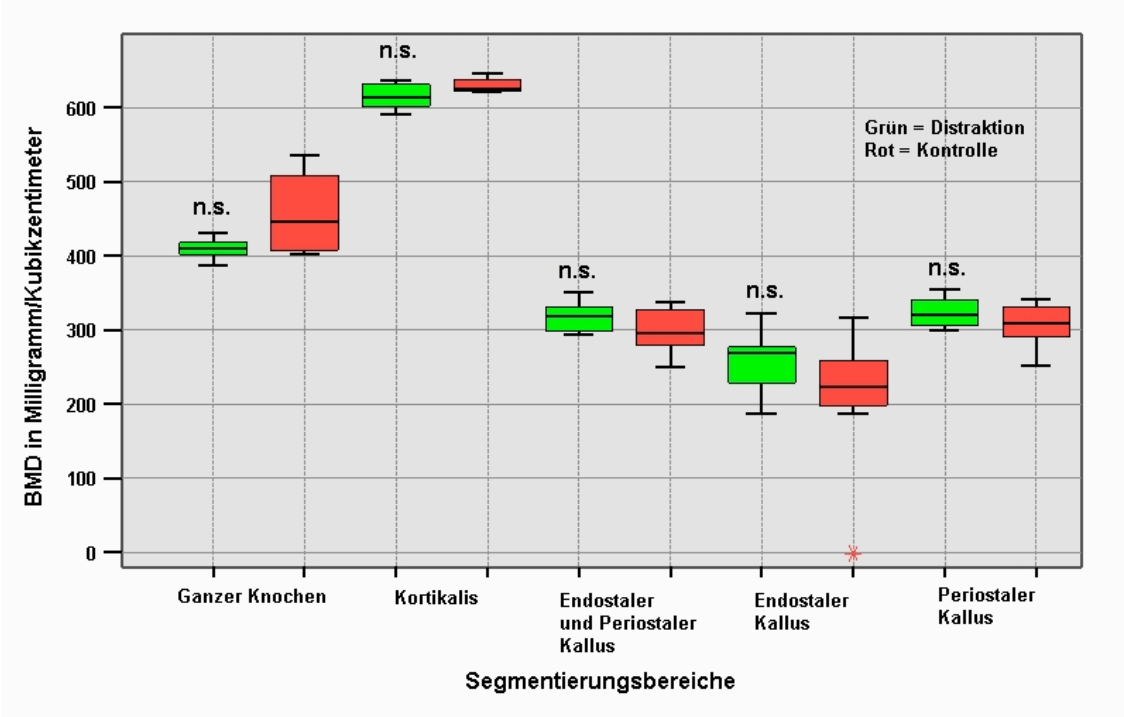


Abb. 36: Boxplot-Darstellung mit Median, 25% und 75% Quantil, sowie Minimal- und Maximalwert der Knochenmineraldichte BMD (Bone Mineral Density) der rechten Schafstibiae im Micro-Computertomograph (µ-CT) in Milligramm pro Kubikzentimeter (mg/cm^3) der Kontrollgruppe (rot) und der Distraktionsgruppe (grün) in den einzelnen Bereichen. Der rote Stern kennzeichnet einen Extremwert (n.s.= nicht signifikant)

Tab. 5: im Micro-Computertomograph (µ-CT) gemessene Knochenmineraldichte BMD (Bone Mineral Density) der rechten Schafstibiae in Milligramm pro Kubikzentimeter (mg/cm^3) in den einzelnen Segmentierungsbereichen der Distraktionsgruppe und der Kontrollgruppe. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung

Knochenmineraldichte BMD		
Segmentierungsbereich	**Distraktion**	**Kontrolle**
Gesamter Knochen	409,6±15,1	458,1±52,7
Kortikalis	615±17,2	629,8±10,4
Gesamter Kallus	318,8±21,1	299,3±30,5
Endostaler Kallus	258,6±45,7	209,6±93,9
Periostaler Kallus	323,5±21,3	307,1±29,3

3.2.2. Volumen

Ganz im Gegensatz zu der Knochenmineraldichte konnte die Distraktionsgruppe bei dem Auswerteparameter Volumen in cm^3 einen deutlich größeren Kallus in den wichtigsten Bereichen erlangen.

Im Bereich des **„gesamten Knochens“** war der Median der Distraktionsgruppe prozentual um 31,4% höher als in der Kontrollgruppe. Das Volumen im „gesamten Knochen“ war zwischen den Gruppen statistisch signifikant unterschiedlich (p=0,013).

Die **„Kortikalis“** hatte bei der Kontrollgruppe ein um 3,2% höheres Volumen als bei der Distraktionsgruppe. Die Statistik ergab kein signifikantes Ergebnis (p=0,755).

Bei der Auswertung des **„gesamten Kallus“** stellte sich ein bezüglich des Median um 45,2% über der Kontrollgruppe liegender Wert der Distraktionsgruppe heraus. Es konnte eine signifikante Abweichung des Volumens in diesem Bereich festgestellt werden (p=0,02).

Beim Betrachten der Ergebnisse des **„endostalen Kallus“** war das Volumen der Distraktionsgruppe um 20,0% höher als das der Kontrollgruppe. Der Gruppenunterschied war jedoch nicht signifikant (p=0,414).

Im letzten Segmentierungsbereich **„periostaler Kallus“** verzeichnete die Distraktionsgruppe prozentual ein Ergebnis, das um 44,0% über dem der Kontrolle lag. Statistisch kam es zwischen den Gruppen wieder zu einem signifikanten Resultat (p=0,013)(Abb. 37; Tab. 6).

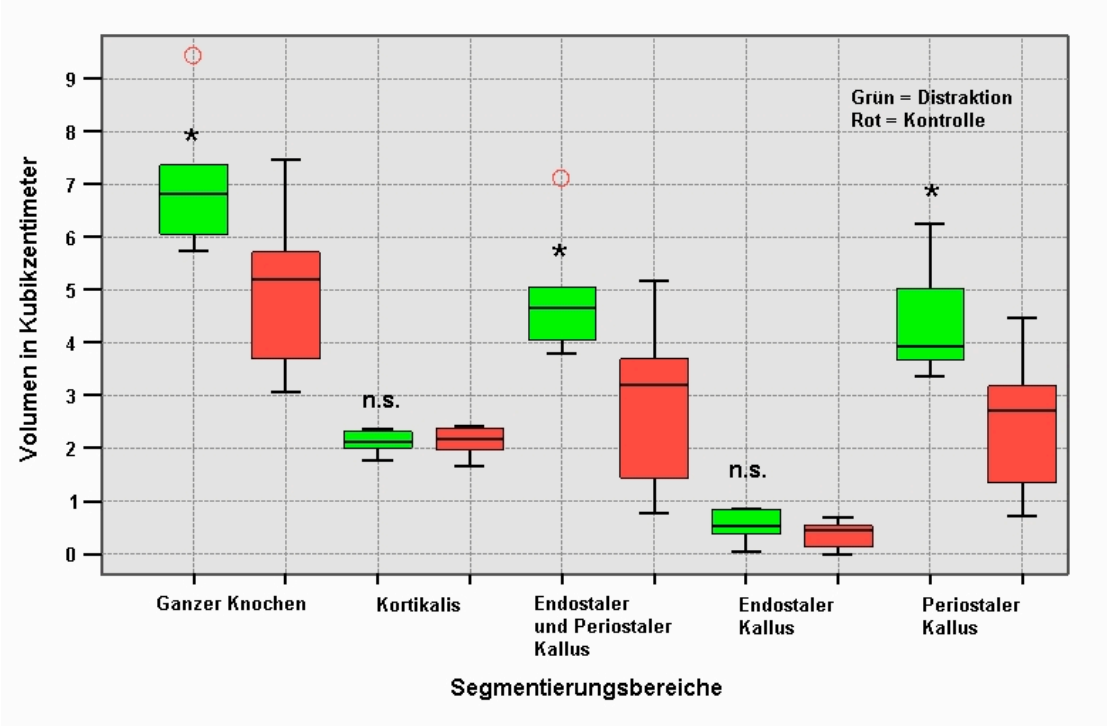


Abb. 37: Boxplot-Darstellung mit Median, 25% und 75% Quantil, sowie Minimal- und Maximalwert des Volumens der rechten Schafstibiae im Micro-Computertomograph (µ-CT) in Kubikzentimeter (cm^3) der Kontrollgruppe (rot) und der Distraktionsgruppe (grün) in den einzelnen Bereichen. Die roten Kreise kennzeichnen Ausreißerwerte (= signifikant p<0,05; n.s.= nicht signifikant)*

Tab. 6: im Micro-Computertomograph (µ-CT) gemessenes Volumen der rechten Schafstibiae in Kubikzentimeter (cm^3) in den einzelnen Segmentierungsbereichen der Distraktionsgruppe und der Kontrollgruppe. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung

Volumen		
Segmentierungsbereich	**Distraktion**	**Kontrolle**
Gesamter Knochen	7,04±1,33	4,97±1,48
Kortikalis	2,11±0,21	2,14±0,26
Gesamter Kallus	4,89±1,21	2,83±1,5
Endostaler Kallus	0,53±0,31	0,36±0,25
Periostaler Kallus	4,36±1,1	2,46±1,27

3.2.3. Knochenmineralgehalt (BMC)

Im letzten Parameter BMC konnten signifikante Ergebnisse in jedem Auswertebereich außer der „Kortikalis“ und dem „endostalen Kallus“ gefunden werden. In dem Bereich **„gesamter Knochen“** erreichte die Distraktionsgruppe im Median einen um 25,0% besseren Wert als die Kontrollgruppe. Der Mineralgehalt zwischen beiden Gruppen war signifikant unterschiedlich (p=0,029).

Die **„Kortikalis“** hatte in der Kontrollgruppe einen um 5,7% höheren Wert als in der Distraktionsgruppe. Bei der Statistik konnte kein signifikanter Unterschied verzeichnet werden (p=0,414).

Im Segmentierungsbereich **„gesamter Kallus“** stellte sich ein um 58,4% erhöhter Median bei der Distraktionsgruppe dar. Bei der statistischen Auswertung der Daten konnte ein signifikanter Unterschied des Mineralgehalts zwischen den Gruppen festgestellt werden (p=0,02).

Im Bereich **„endostaler Kallus“** war der Median der Distraktionsgruppe um 62,4% höher als der der Kontrollgruppe. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden (p=0,282).

Im Auswertungsbereich des **„periostalen Kallus“** lag der Knochenmineralgehalt der Distraktionsgruppe um 51,0% über dem der Kontrollgruppe.

In diesem Bereich konnte wieder ein signifikant unterschiedlicher Knochenmineralgehalt zwischen den Gruppen errechnet werden (p=0,013)(Abb. 38; Tab. 7).

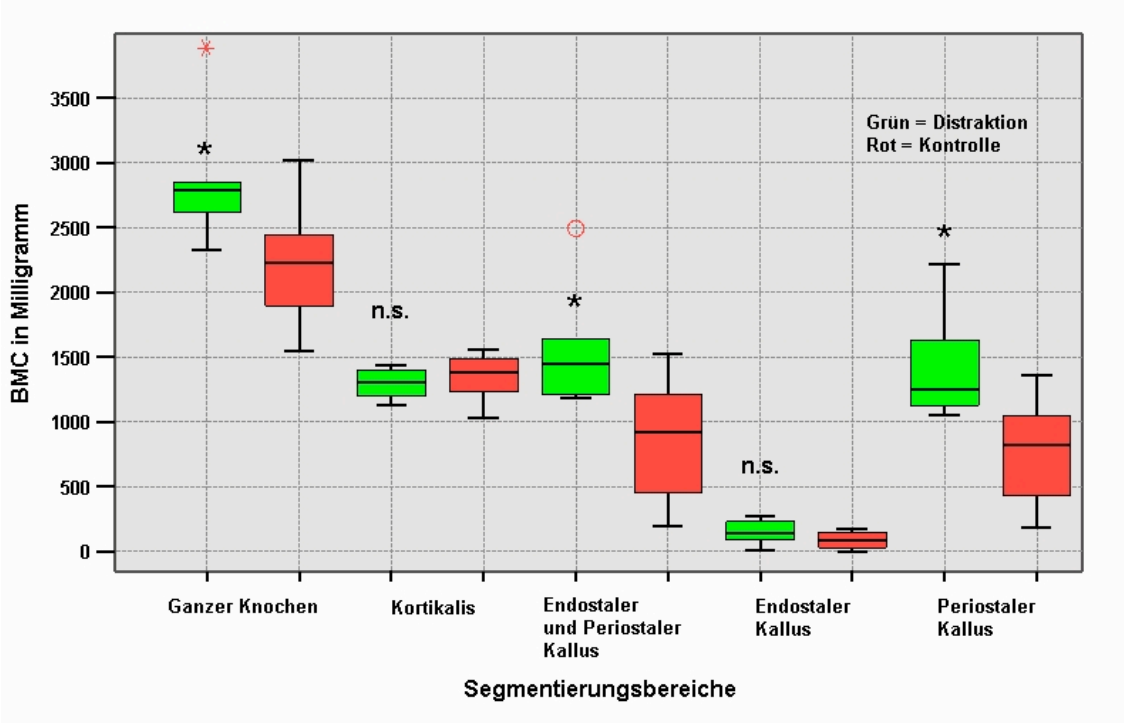


Abb. 38: Boxplot-Darstellung mit Median, 25% und 75% Quantil, sowie Minimal- und Maximalwert des Knochenmineralgehalts BMC (Bone Mineral Content) der rechten Schafstibiae im Micro-Computertomograph (µ-CT) in Milligramm (mg) der Kontrollgruppe (rot) und der Distraktionsgruppe (grün) in den einzelnen Bereichen. Der rote Kreis kennzeichnet einen Ausreißerwert und der rote Stern einen Extremwert (= signifikant p<0,05; n.s.= nicht signifikant)*

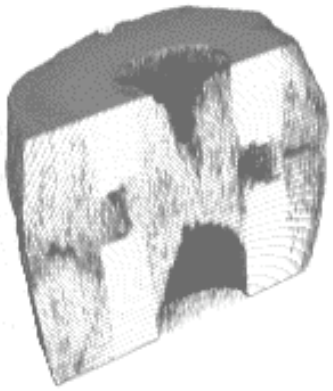
Tab.7: im Micro-Computertomograph (µ-CT) gemessener Knochenmineralgehalt BMC (Bone Mineral Content) der rechten Schafstibiae in Milligramm (mg) in den einzelnen Segmentierungsbereichen der Distraktionsgruppe und der Kontrollgruppe. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung

Knochenmineralgehalt BMC		
Segmentierungsbereich	**Distraktion**	**Kontrolle**
Gesamter Knochen	2881±533,3	2215±464
Kortikalis	1297±114,9	1349±176,4
Gesamter Kallus	1573±484,5	859,6±464,8
Endostaler Kallus	148,3±97,9	88,9±66,3
Periostaler Kallus	1422±439,4	769,9±406,7

3.2.4. Dreidimensionale Kallusdarstellung

Neben der Beurteilung der Parameter Knochenmineraldichte, Knochenmineralgehalt und Kallusvolumen war es uns durch das µ-CT möglich dreidimensionale Bilder der Knochen zu erstellen. Dadurch ergab sich eine für das Verständnis der Auswerteparameter differenziertere Sichtweise der Frakturgruppen. Es konnte bei nahezu allen Kalli der Distraktionsgruppe eine stärkere Bildung des periostalen Kallus beobachtet werden. Auch fand sich bei fast allen Tieren eine Überbrückung des Frakturspalts durch den periostalen Kallus und/oder durch die Kortices (Abb. 39,40).

In der Kontrollgruppe war eine weitaus schwächere Kallusbildung zu beobachten (Abb. 41,42), teilweise fehlte diese fast vollständig und es fand sich weniger häufig eine Überbrückung des Frakturspalts durch den periostalen Kallus oder durch die Kortices.



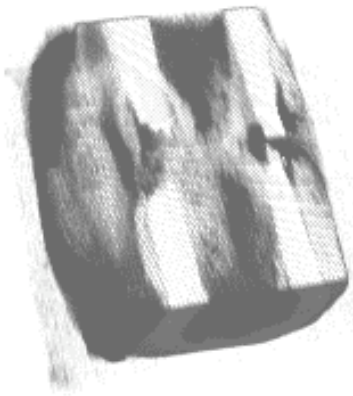
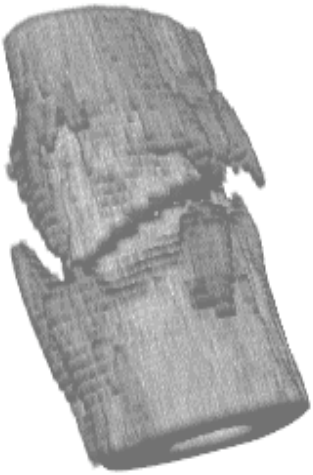


Abb. 39: links eine dreidimensionale Darstellung einer gut überbrückten rechter Tibia eines Schafes (Tiernummer 729) aus der Distraktionsgruppe mittels Micro-Computertomographie (µ-CT) mit Ansicht des Markraums

Abb.40: rechts eine dreidimensionale Darstellung einer gut überbrückten Tibia eines Schafes (Tiernummer 732) aus der Distraktionsgruppe mittels Micro-Computertomographie (µ-CT) mit Ansicht des Markraums



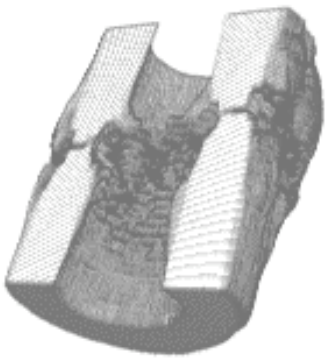


Abb. 41: links eine dreidimensionale Darstellung einer schlecht überbrückten rechten Tibia eines Schafes (Tiernummer 750) der Kontrollgruppe mittels Micro-Computertomographie (µ-CT) mit Ansicht von dorsal

Abb. 42: rechts eine dreidimensionale Darstellung einer schlecht überbrückten Tibia eines Schafes (Tiernummer 747) aus der Kontrollgruppe mittels Micro-Computertomographie (µ-CT) mit Ansicht des Markraums

3.3. Biomechanische Biegeprüfung

3.3.1. Biegesteifigkeit EI

Die aus dem linearen Teil der Steigung der 3. Belastungskurve berechnete Biegesteifigkeit EI war bezüglich des Median um 57,6% höher in der Distraktionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Es ergab sich statistisch gesehen keine signifikant unterschiedliche Biegesteifigkeit für die Studiengruppen (p=0,142; Abb. 43; Tab. 8).

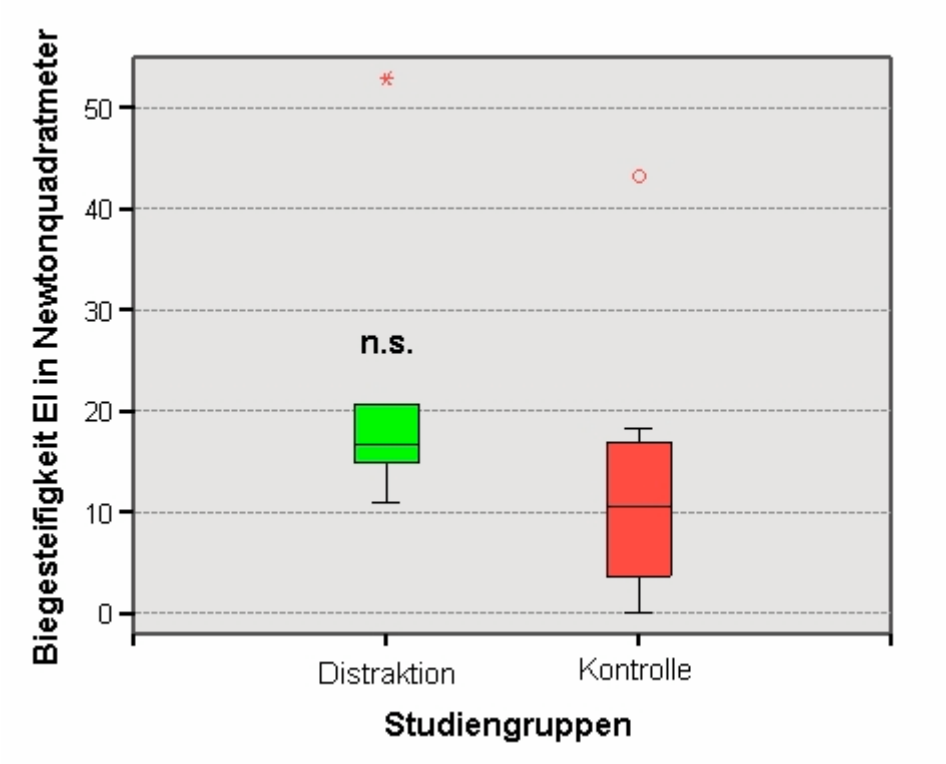


Abb. 43: Boxplot-Darstellung mit Median, 25% und 75% Quantil, sowie Minimal- und Maximalwert der Biegesteifigkeit EI (EI= Elastizitätsmodul E x Flächenträgheitsmoment I) der rechten Schafstibiae bei Steigung der 3. Belastung in Newtonquadratmeter (Nm^2) der Kontrollgruppe (rot) und der Distraktionsgruppe (grün) in der 3-Punkt-Biegeprüfung. Der rote Kreis kennzeichnet einen Ausreißerwert und der rote Stern einen Extremwert (n.s.= nicht signifikant)

Tab. 8: in der biomechanischen Biegeprüfung gemessene Biegesteifigkeit EI (EI= Elastizitätsmodul E x Flächenträgheitsmoment I) der rechten Schafstibiae bei Steigung der 3.Belastung in Newtonquadratmeter (Nm^2) in der Distraktionsgruppe und in der Kontrollgruppe. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung

	Distraktion	**Kontrolle**
Biegesteifigkeit EI	22,12±15,41	17,56±13,13

3.3.2. Analyse der Biegesteifigkeit EI bezüglich der Belastungsrichtungen

Bei der Analyse der Biegesteifigkeit bezogen auf die applizierte Druckrichtung stellte sich heraus, dass vor allem der Kallus der Distraktionsgruppe eine deutliche Tendenz dazu entwickelte, dorsal und medial weniger stabil zu überbrücken, als das auf der lateralen Seite der Fall war. Zusätzlich stellten sich inhomogenere Biegesteifigkeiten in der Kontrollgruppe (Abb. 44) gegenüber der Distraktionsgruppe (Abb. 45) dar. Der Kallus der Kontrollgruppe zeigte auf seiner medialen Seite die stärkste Biegesteifigkeit mit 14,1Nm^2, dicht gefolgt von der medio-dorsalen Richtung mit 13,76Nm^2. Bei der Distraktionsgruppe zeigte sich die höchste Biegesteifigkeit in der lateralen Richtung mit 31,05Nm^2. Darauf folgte die dorso-laterale Richtung mit 25,15Nm^2.

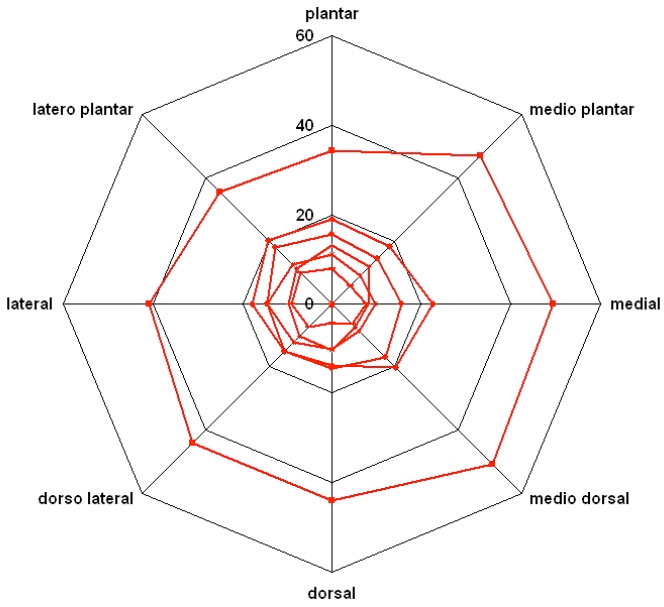


Abb. 44: Diagramm der in der biomechanischen Biegeprüfung gemessenen Biegesteifigkeit EI (EI= Elastizitätsmodul E x Flächenträgheitsmoment I) der rechten Schafstibiae bei Steigung der 3. Belastung in Newtonquadratmeter (Nm^2) der einzelnen Versuchstiere der Kontrollgruppe in den jeweiligen Belastungsrichtungen

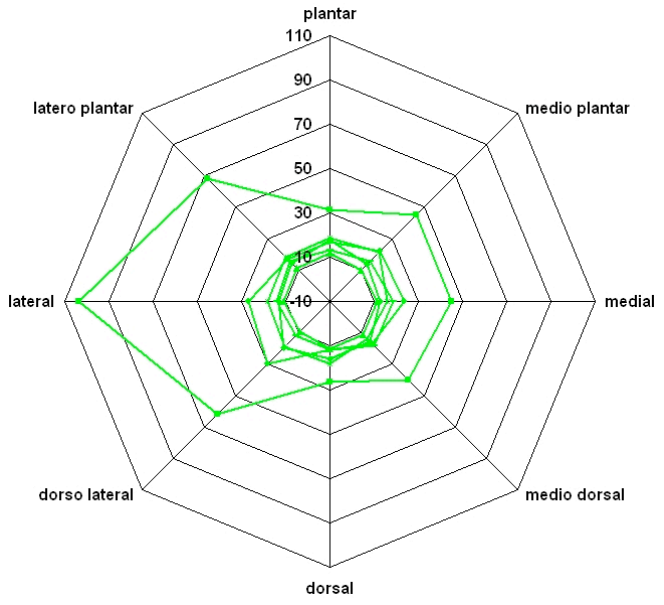


Abb. 45: Diagramm der in der biomechanischen Biegeprüfung gemessenen Biegesteifigkeit EI (EI= Elastizitätsmodul E x Flächenträgheitsmoment I) der rechten Schafstibiae bei Steigung der 3. Belastung in Newtonquadratmeter (Nm^2) der einzelnen Versuchstiere der Distraktionsgruppe in den jeweiligen Belastungsrichtungen

3.3.3. Korrelation SSI Polar und Biegesteifigkeit EI

Die Analyse der stabilitätsüberprüfenden Auswerteparameter SSI Polar (pQCT) und der Biegesteifigkeit (Drei-Punkt-Biegeprüfung) mit Hilfe einer Korrelationsanalyse und anschließender Durchführung einer linearen Regression ergab einen signifikanten Zusammenhang bezüglich SSI Polar und Biegesteifigkeit ($p=0,008$; $R^2=0,518$; Abb. 46).

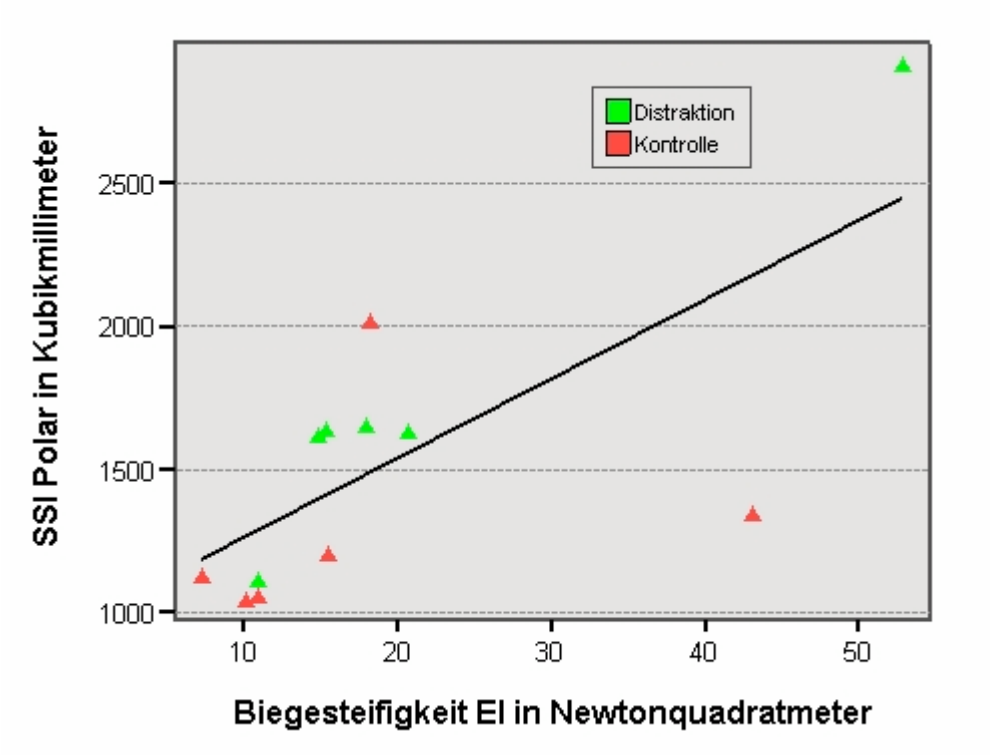


Abb. 46: Korrelation der Parameter SSI Polar (Strength Strain Index Polar) in Kubikmillimeter (mm^3) und Biegesteifigkeit EI (EI= Elastizitätsmodul E x Flächenträgheitsmoment I in Newtonquadratmeter (Nm^2) der rechten Schafstibiae in der Kontrollgruppe (rot) und in der Distraktionsgruppe (grün) mit eingezeichneter Regressionsgerade ($p=0,008$; $R^2=0,518$)

4.Diskussion

4.1. Bedeutung der Studie

Mit dieser Arbeit ist es gelungen, die positiven Effekte eines kombinierten Distraktions-/Kompressionsreizes auf die Frakturheilung einer diaphysären Osteotomie nachzuweisen. Zum ersten Mal konnte gezeigt werden, dass die Vorteile der Distraktionsosteogenese in Kombination mit einer Kalluskompression auch ohne Verlängerung des Knochens nutzbar sind.

Das pQCT (periphere quantitative Computertomographie) gab uns im Besonderen Aufschluss über die radiologischen Parameter und den Stabilitätswert SSI Polar (Strength Strain Index Polar) im Bereich des Frakturspalts.

Zur röntgenologischen Analyse des gesamten Kallus, zur Evaluation der verschiedenen Kallusanteile und zur Darstellung der Mikroarchitektur des Knochens wurde eine Analyse mit Hilfe des µ-CT (Micro-Computertomographie) durchgeführt. Die biomechanische Stabilität der Kalli wurde durch eine nicht-zerstörende 3-Punkt-Biegeprüfung quantifiziert.

Im µ-CT konnte gezeigt werden, dass sich durch den Distraktions-/Kompressionsreiz ein signifikant größerer periostaler Kallus bildet. Dies bestätigte sich durch das signifikant erhöhte Kallusvolumen im pQCT.

Im pQCT wurde auch eine signifikant stärkere errechnete Stabilität nachgewiesen, jedoch bestätigte sich diese Stabilität in der biomechanischen Biegeprüfung bis auf einen nachweisbaren Trend nicht.

Es konnte somit gezeigt werden, dass aus einer zyklischen Distraktions-/ Kompressionsbehandlung eine verbesserte Durchbauung der Fraktur mit einem größeren periostalen Kallus resultiert. Auch eine größere Stabilität des gebildeten Kallus scheint ein Effekt dieser Technik zu sein.

4.2. Diskussion des Studiendesigns

4.2.1.Tiermodell

Die Eignung des Schafs als Versuchstier konnte schon in einer Vielzahl von vorangegangenen Frakturheilungsstudien bewiesen werden [57, 84, 102]. Der große Vorteil des Schafs als Versuchstier ist die Tatsache, dass sich die menschliche und die ovine Tibia in Bezug auf die Anatomie, das mechanische Belastungsmuster und die vaskuläre Versorgung sehr ähneln [92, 93]. Zusammen mit dem Hund sind Schafe als das am besten geeignete Knochenmodell für den Menschen anzusehen [70, 93, 103, 104]. Jedoch ist zu beachten, dass das Schaf durch eine höhere Stoffwechselkapazität vermutlich eine höhere Regenerationspotenz als der Mensch besitzt [93]. Diese Tatsache sollte bei der Beurteilung dieser Studie in Bezug auf den Menschen unbedingt Beachtung finden.

Ein Kritikpunkt an dem durchgeführten Experiment könnte sicher die Anzahl der verwendeten Versuchstiere sein. Bedingt durch Ausfälle konnte bis zum Ende des Versuchs nur eine Tierzahl von n=6 in der Distraktionsgruppe und n=8 für die Kontrollgruppe erreicht werden.

Insgesamt wurden zur Durchführung der Studie 27 adulte Schafe genehmigt. Geliefert wurden 25 Schafe, darunter 3 Merino-Schafe und 22 Bergschafe.

Letztendlich konnten für die Versuche nur 21 Bayerische Bergschafe und 3 Merino-Schafe verwendet werden, da ein trächtiges Bergschaf mit Stoffwechselzusammenbrüchen auf die Narkose reagierte und nach einem zweiten Narkose-Versuch getötet werden musste.

Zu Beginn der Studie wurden die Operationen an Merinoschafen durchgeführt. Dies hatte aufgrund des hohen Gewichts der Tiere jedoch 2 Ausfälle durch Pinbrüche zur Folge. Aufgrund dessen wurden ab diesem Zeitpunkt nur noch Bayerische Bergschafe für das Experiment verwendet.

Bei den Bayerischen Bergschafen gab es jedoch anfangs ebenfalls 2 Ausfälle, da vom Schäfer trächtige Tiere geliefert wurden. Deshalb musste ein Tier aus der Studie ausgeschlossen werden und eines verstarb nach der Operation.

Der Umstieg auf eine andere Rasse hatte dann noch zur Folge, dass das letzte verbliebene Merinoschaf aus der Studie ausgeschlossen werden musste, da ein Vergleich dieser zwei Rassen miteinander nicht möglich ist.

Ein weiterer Ausfall war aufgrund einer anderen Pin-Anordnung zu verzeichnen, die zu Beginn mit den Merinoschafen und auch noch mit einigen Bergschafen durchgeführt wurde. Aufgrund der Pinbrüche bei den Merinoschafen und bei dem Bergschaf wurde die Anordnung der Pins verändert.
Im Versuchsverlauf kam es noch zu 2 Ausfällen durch Infektion und zu 2 Ausfällen durch eine Frakturspaltverschiebung.
Zusammenfassend ist zu erwähnen, dass bis auf die 4 letztgenannten alle Ausfälle darauf zurückzuführen sind, dass das Studiendesign noch nicht ausgereift war. Deshalb kann man sagen, dass die Ausfallrate nach Etablierung der Methodik durchaus im Rahmen anderer tierexperimenteller Studien des Instituts für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik lag.
Die sonstige Gruppenverteilung bezüglich Alter und Gewicht war sehr homogen, was eine statistische Auswertung der beiden Parameter zeigte. Hinsichtlich des Alters sowie bezüglich des Gewichts ergab die Auswertung keinen signifikanten Unterschied zwischen der Distraktionsgruppe und der Kontrollgruppe.

4.2.2.Frakturmodell

Als Frakturmodell wurde eine diaphysäre Osteotomie mit Schonung des Periosts gewählt. Die diaphysäre Osteotomie ist aufgrund der guten Reproduzierbarkeit das geeignetste Frakturmodell in der unfallchirurgischen Forschung [93]. Des Weiteren wäre eine metaphysäre Fraktur nicht mit dem Studiendesign vereinbar gewesen, da eine Distraktion in diesem Bereich durch einen Fixateur aufgrund der anatomischen Nähe zum Kniegelenk nicht durchführbar gewesen wäre. Außerdem hätte eine metaphysäre Fraktur Stabilitätsprobleme zur Folge gehabt, da in diesem Bereich eine Verankerung des Fixateur externe kaum möglich gewesen wäre.
Zur Durchführung der Fraktur wurde eine das Periost schonende Osteotomie gewählt. Zwar war es lange Zeit gängige Lehrmeinung, dass eine nicht nur das Periost, sondern auch Endost und Markgefäße schonende Kortikotomie vorteilhafter als die Osteotomie wäre, doch einige Studien konnten dies widerlegen [11, 22, 106].

In diesen Studien wurde kein Vorteil der Kortikotomie gegenüber einer das Periost schonenden Osteotomie gefunden, da die für die vaskuläre Versorgung wichtigste Schicht, das Periost, erhalten bleibt. Einzige Bedingung einer Osteotomie ist die dringend einzuhaltende Latenzzeit zur Regeneration der zerstörten endostalen und im Mark liegenden Gefäße [106]. Weiterhin sind auch der Aufwand und der daraus entstandene Nutzen zu berücksichtigen. Eine Kortikotomie ist sehr schwierig durchzuführen, dauert sehr lange und nach Abschluss ist es nicht möglich sicher zu sagen, ob nicht doch Gefäße verletzt wurden. Dadurch würden sich keine gut reproduzierbaren Operationsresultate mit unter Umständen unterschiedlich behandelten Versuchstieren ergeben. Mit einer Osteotomie ist es dagegen möglich diesen Operationsschritt sehr schnell und bei allen Versuchstieren in gleicher Qualität durchzuführen. Ein weiterer Grund für die Osteotomie war, dass eine Verbesserung der traumatisch bedingten sekundären Frakturheilung das Ziel war und deshalb nach Möglichkeit diese Frakturart simuliert werden sollte. Diese Bedingungen werden durch eine Osteotomie weit besser erreicht als mit einer optimalen Kortikotomie. Bei Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen muss jedoch berücksichtigt werden, dass trotz Durchführung einer Osteotomie keine Bedingungen wie bei einer wirklichen traumatischen Tibiaschaftfraktur gegeben waren, da diese meist deutlich destruktiver für Periost und umgebene Weichteile verläuft.

4.2.3. Osteosynthese und Fixateureinstellungen

Zur Durchführung des Frakturheilungsversuchs wurde ein unilateraler Fixateur verwendet, der auf einem Distraktionsstab (Mefisto®, Fa. Synthes, Umkirch) mit der Möglichkeit der Längenänderung basierte und im Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik der Universität Ulm durch modifizierte Klemmbacken erweitert wurde. Der Distraktionsstab wurde so verändert, dass durch Spannen einer im Inneren des Stabs befindlichen Feder die Einstellung einer spezifischen axialen Bewegung möglich wurde. Durch die Anordnung der Pins entstand ein Fixateur mit einer extrem hohen Steifigkeit und sehr geringer Eigenverformung. Nach der Operation konnten die Versuchstiere die betroffene Tibia sofort voll belasten, was aber in der Regel durch den operationsbedingten Wundschmerz

erst nach 3-5 Tagen erfolgte. Dies entspricht den postoperativ angenommenen 25% Belastung nach einem Osteosyntheseverfahren [47, 80].
Da man durch mehrere Frakturheilungsstudien herausgefunden hat, dass eine axiale Beweglichkeit im Bereich von bis zu 1,5mm förderlich für die Knochenbruchheilung ist [20, 33, 95], erlaubte der Fixateur den Versuchstieren eine axiale Bewegung von 0,7mm. Dieses Ausmaß an Bewegung sollte durch die normale Belastung des Körpergewichts ausgelöst werden.
Die Frakturspaltbreite wurde nach erfolgter Osteosynthese auf 3mm eingestellt. Frühere Studien belegen, dass die Heilungsbedingungen umso günstiger sind, je geringer der Abstand zwischen den Frakturenden ist [21, 33, 39]. Bei Frakturspalten ≤2mm fand sich keine signifikante Verbesserung der Knochenheilung [33]. Bei Vergrößerung der Spaltbreite über das Maß von 2mm heilten die Frakturen deutlich schlechter [21, 33, 39]. Der Grund für die Wahl eines 3mm großen Frakturspalts begründete sich hauptsächlich darin, dass gezielt nicht-optimale Bedingungen geschaffen werden sollten, um die Frakturheilung zu verbessern. Außerdem konnten Claes et al. in einer Studie an 100 humanen Tibiaschaftfrakturen herausfinden, dass durchaus auch im klinischen Alltag nach flexibler Osteosynthese Spaltbreiten von 3mm vorkommen. Damit wird klar, dass im Alltag selten optimale Bedingungen zur Frakturheilung vorherrschen. Da eine Frakturspaltbreite von 3mm nicht optimal ist, aber im Alltag durchaus oft vorkommt [35], wurde diese Spaltbreite für die vorliegende Studie als ideal befunden.

4.2.4. Zeitliche Parameter

Überaus wichtig für das Gelingen einer Frakturheilungsstudie sind die zeitlichen Parameter eines Studiendesigns. Als Latenzperiode zwischen Osteotomie und Beginn des ersten Distraktions-/Kompressionszyklus wurde ein Zeitraum von 7 Tagen gewählt. In der Literatur wird eine postoperative Latenzzeit von 5-10 Tagen als optimal angenommen [59, 106]. Die Dauer des Gesamtversuchs wurde auf 8 Wochen festgelegt. Dies hatte den Grund, dass Claes et al. in einer Studie zur interfragmentären Bewegung herausgefunden haben, dass unter kontinuierlicher Abnahme nach 8-9 Wochen Heilungszeit so gut wie keine Bewegung im Frakturspalt mehr nachzuweisen ist [40]. Diese nicht mehr vorhandene

Beweglichkeit ist zwar noch nicht mit einer vollständigen Heilung, aber mit einer erfolgten Überbrückung der Frakturenden gleichzusetzen. Es ist deshalb so wichtig die Heilungszeit optimal einzustellen, da bei zu geringer Versuchsdauer die Frakturen nicht ausreichend geheilt wären und sich deshalb keine zuverlässigen Aussagen in der Auswertung, vor allem in der Biegeprüfung, hätten treffen lassen. Andererseits hätte man dasselbe Problem bei zu langer Standzeit der Tiere, da dann gut geheilte Frakturen schon im Remodeling wären und somit hinsichtlich des periostalen Kallus eventuell schlechter beurteilt worden wären als Knochen, die noch einen voll ausgebildeten Kallus hatten.

Bei der Betrachtung dieses Aspektes kann man nun diskutieren, ob vielleicht eine längere Standzeit zur Untersuchung des Effekts der Distraktion/Kompression günstiger gewesen wäre. Da man herausgefunden hat, dass eine 8-wöchige Heilungszeit optimal für eine Studiengruppe mit sekundärer Frakturheilung ist, ist davon auszugehen, dass die Kalli der Tiere der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Tötung schon weitgehend mineralisiert waren. Eine Gruppe mit sekundärer Frakturheilung steigert seinen Knochenmineralgehalt kontinuierlich nach der erfolgten Osteotomie [8] und erreicht schon in der frühen Heilungszeit relativ hohe Werte. Weil aber die Kalli der Distraktionsgruppe während der Zeit der Distraktion/Kompression durch die andauernde Unruhe im Gewebe nicht an Mineralgehalt zunehmen und erst danach völlig durchmineralisieren [11, 84], könnte man annehmen, dass eine längere Standzeit deutlichere Unterschiede in der Knochenmineraldichte zugunsten der Distraktionsgruppe ergeben hätte.

Dafür sprechen Ergebnisse aus anderen Studien, die eine durch Distraktionsosteogenese erhöhte Knochenmineraldichte vor allem in der späten Heilungszeit sehen [11, 84]. Der Knochenmineralhöchstwert wird in der 8.Woche post distractionem gesehen [84]. Daraus ließe sich folgern, dass der eventuell schnellere Heilungserfolg der Distraktionsgruppe in der frühen Heilungszeit hauptsächlich auf die Bildung eines größeren, stabileren Kallus zurückzuführen ist [57], was durch die Ergebnisse der Kallusvolumenbestimmung im µ-CT bestätigt wird.

Eine endgültige Schlussfolgerung, ob eine längere Standzeit der Tiere zur Untersuchung der Knochenmineraldichte besser gewesen wäre, lässt sich jedoch nicht ziehen, da es unklar bleibt, wie sich die Kompression auf die Entwicklung der Mineralisation auswirkt.

4.2.5. Distraktion/Kompression

Die für die Studie zentralen Parameter waren die zyklischen Distraktions-/ Kompressionsphasen. Eine Phase umfasste dabei 2 Tage Distraktion, wobei zweimal pro Tag 0,5mm distrahiert wurde. Am dritten Tag erfolgte die Kompression von zweimal 1mm. Diese Phase wurde viermal hintereinander durchgeführt.

Es ist in der Literatur bekannt, dass eine Distraktionsrate von 1mm täglich in möglichst vielen Schritten optimal ist [9, 10, 62, 69, 74, 86, 106]. Eine Distraktion zweimal pro Tag ist somit als Kompromiss zwischen optimaler Distraktionsfrequenz und vertretbarem Arbeitsaufwand zu betrachten. Kritischer sind die Kompressionsparameter einzuschätzen. Aus Frakturheilungsstudien und Studien zur Distraktionsosteogenese weiß man, dass Kompression der knorpeligen Kallusanteile vor der vollständigen Heilung diese beschleunigt [6, 7, 33, 68] bzw. sogar eine desmale Ossifikation induziert [75]. Es ist auch bekannt, dass axiale Kompression durch Einstellung einer axialen Beweglichkeit mittels Dynamisierung oder Destabilisierung die Heilung fördert [6, 7, 36, 40, 68]. Aronson berichtet über die Verkürzung des Kallus nach abgeschlossener Distraktion um 2mm [13]. Da die zentrale bindegewebige Zone 3-4mm in ihrer Ausdehnung misst, ist eine Kompression dieser vor dem oben aufgeführten theoretischen Hintergrund durchaus denkbar. Das Problem ist, dass die Kalluskompression bislang nur vor oder nach der Distraktion oder ohne diese durchgeführt wurde. Es ist somit nicht bekannt, ob eine mit der Distraktion kombinierte Kompression die positiven Effekte der Distraktion verhindert, oder ob es eine Schwelle für die Kompression gibt, ab der negative Effekte eine Heilung verhindern. Die Tatsache, dass doppelt so schnell komprimiert wie distrahiert wurde, könnte einen ähnlich negativen Effekt auf die Vaskularisation gehabt haben, wie dies bei zu starker Distraktion der Fall ist [48]. Es wäre somit sinnvoll diese Fragestellung mit einer Folgestudie zu untersuchen, in der die Kompressionsphase langsamer durchgeführt wird. Dadurch würden sich eventuell noch bessere und eindeutigere Ergebnisse über den Effekt der Distraktion/Kompression auf die Frakturheilung erzielen lassen.

4.2. Diskussion der Methodik

4.2.1. Periphere Quantitative Computertomographie (pQCT)

Das pQCT ist eine sehr gute Methode zur Bestimmung sowohl der Qualität als auch der Quantität des vorhandenen interfragmentären Gewebes [73]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Parameter SSI Polar einen guten Schätzwert der tatsächlichen mechanischen Belastbarkeit menschlicher Knochen abgibt [19]. Daher erfolgte mit Hilfe des pQCT die Auswertung in den Parametern Dichte, Volumen und SSI Polar. Die Abweichung des verwendeten Gerätes vom wahren Wert wird durch Studien von Augat et al. mit 1,9% für trabekulären Knochen und 14% für kortikalen Knochen angegeben [18]. Der Präzisionsfehler liegt bei 0,3-2,2% [17]. Takada et al. befanden das verwendete Gerät für mäßig richtig aber hoch präzise [94].

Ein weiterer, das Ergebnis beeinflussender Faktor, ist die Strahlenstabilität der Röntgenröhre [52], die durch Messung eines Phantoms vor jeder Messung überprüft wurde.

Von Nachteil bei diesem Gerät könnte die Tatsache sein, dass es nur Schnittbilder senkrecht zur Knochenlängsachse aufnimmt. Würde der Frakturspalt nicht direkt quer zur Knochenlängsachse liegen, ergäben sich durch angeschnittene Kortikalisanteile falsche Ergebnisse bezüglich der Knochendichte. Da in den Messungen der Mittlere von drei Scans zentral im Frakturspalt lag, hätte dies theoretisch zum Problem werden können. Diese Tatsache konnte dadurch vermieden werden, dass durch die 3mm Frakturspaltbreite so viel Raum für kleinere Verschiebungen war, dass selbst bei nicht ganz optimaler Achseinstellung kein kortikaler Anschnitt im mittleren Scan zu sehen war. Kleinere Kortikalisanschnitte in den proximalen und distalen Scans waren leider nicht immer zu vermeiden, da die Kortices im Heilungsverlauf ja auch aufeinander zuwachsen. Somit war eine korrekte Erfassung der Auswerteparameter möglich.

Ein weiterer Nachteil an diesem System ist die fehlende Möglichkeit auf individuelle Unterschiede in der Probenbeschaffenheit einzugehen. Einzige Einstellmöglichkeit ist die Wahl der ROI (Region Of Interest) und einer Schwelle, die dann aber nicht nur an der gewünschten Stelle, sondern im ganzen Kallusbereich Gewebe ausblendet. Dadurch kann man den Kallus nicht individuell auswerten und bekommt folglich ein ungenaueres Ergebnis, das dem wahren

Wert nicht entspricht. Die fehlende Möglichkeit der individuellen Auswertung ermöglicht andererseits aber auch eine gute Reproduzierbarkeit der Messungen. Ein weiterer Nachteil ist, dass man in allen Auswerteparametern nur den Bereich des Frakturspalts analysiert und keine Aussage über den gesamten Kallus treffen kann. Aufgrund dieser Nachteile und zur Kontrolle der Ergebnisse wurde noch eine exaktere radiologische Messung mit dem µ-CT durchgeführt.

4.2.2. Micro-Computertomographie (µ-CT)

Da mit Hilfe des pQCT keine Unterscheidung des Kallus in seinen verschiedenen Teilen (periostal, endostal) möglich war, schloss sich eine Messung mit Hilfe des µCT an. Mit dieser Methode war eine getrennte Beurteilung der verschiedenen Anteile des Kallus möglich. Somit konnte man individuell für jeden Knochen, je nach Beschaffenheit, den für die Analyse wichtigen Teil des Kallus in die Auswertung aufnehmen oder nicht zugehörige Anteile ausblenden. Die für die Beurteilung der Frakturheilung nicht essentiellen Knochenanteile wie die „Kortikalis“ und der „endostale Kallus“ konnten so aus der Dichte, dem Mineralgehalt und der Volumenberechnung subtrahiert werden, was den Fehler minimiert hat. Denn war im pQCT ein Knochen beispielsweise noch sehr dicht, konnte man noch nicht exakt sagen, ob dies von einem großen Kallus oder einer über die Maßen großen Kortikalis in den frakturspaltfernen Scans herrührte. Diese Unterscheidung war nun durch das µ-CT möglich. Ebenso wurde im µCT auch ein viel größeres Kallusvolumen analysiert, als dies über die 3 Schnitte im Abstand von 1mm im pQCT der Fall war. Dadurch war es möglich, nicht nur eine Aussage über den Frakturspalt mit unmittelbarer Umgebung, sondern über die gesamte Ausdehnung des Kallus zu treffen.
Durch die hohe Auflösung konnten außerdem dreidimensionale Bilder des Kallusbereiches generiert werden, die zum Verständnis der Kallusmorphologie beitrugen.

4.2.3. Biomechanische Biegeprüfung

Der wichtigste für die klinische Heilung sprechende Parameter ist die biomechanische Stabilität. Da lange Röhrenknochen hauptsächlich auf Biegung und Druck belastet werden [46] und dies physiologisch ebenfalls auf nicht zerstörerischem Niveau, wurde eine nicht-destruktive Drei-Punkt-Biegeprüfung durchgeführt. Mit deren Hilfe konnte man die Durchbiegung und daraus die Biegesteifigkeit ermitteln. Die Biegesteifigkeit ist ein guter Parameter für die Beurteilung der mechanischen Stabilität des Knochens, da die Steifigkeit eines Knochens unmittelbar mit seiner wahren Stabilität korreliert [42, 96]. Dies gilt jedoch nicht für hypermineralisierte Knochen, da diese dann wieder brüchig werden, weil ihnen die Fähigkeit zur elastischen Durchbiegung fehlt. Da sich die im Experiment verwendeten Knochen aber niemals hypermineralisiert darstellten und manche sogar schlecht mineralisiert waren, kann man diese Ausnahme vernachlässigen [42, 96]. Bei der Durchführung der Messungen wurden die Proben immer dreimal hintereinander aus einer Richtung belastet. Dies wurde durchgeführt, damit sich Spannungen in der Probe lösen konnten, die durch das Einbetten in Technovit® entstanden waren. Weiterhin entsteht durch das Einsetzen der Proben in die Prüfmaschine auch immer ein kleiner Spaltraum zwischen Maschine und Probe, der sich dann bei Belastung setzt. Auch diese Abweichung wird durch das dreimalige Belasten der Knochen minimiert. Der Knochen wurde außerdem nicht nur aus einer, sondern alle 45° aus insgesamt 8 Richtungen belastet. Damit wurde der meist asymmetrischen Kallusbildung mit mehr Kallus in muskulären Bereichen Rechnung getragen, die auch eine unterschiedliche Stabilität der Kallusbereiche zur Folge hat. Bei der Präparation der Knochen und bei der Einbettung wurde immer besonders auf eine gleich bleibende Länge und die genaue zentrale Positionierung des Knochens geachtet. Damit wurden Fehler minimiert, die durch die bei einer Drei-Punkt-Biegeprüfung auftretenden Scherkräfte an der Lastangriffsstelle entstehen. Diese Kräfte sind abhängig von der Länge des Hebelarms [97].

Da diese Kräfte und Probleme nur bei einer Drei-Punkt-Biegeprüfung auftreten, schien im ersten Moment eine Vier-Punkt-Biegeprüfung vorteilhafter. Diese wurde jedoch nicht durchgeführt, da eine gleichmäßige Belastung der oft irregulär und

asymmetrisch geformten Knochen über zwei Punkte praktisch äußerst schwierig durchzuführen ist.

4.3. Diskussion der Ergebnisse

4.3.1. Periphere Quantitative Computertomographie (pQCT)

Wie aus den Ergebnissen ersichtlich ist, konnte für die Knochenmineraldichte und für den Knochenmineralgehalt kein signifikanter Unterschied zwischen der Distraktionsgruppe und der Kontrollgruppe herausgefunden werden, aber das Kallusvolumen sowie der Stabilitätsmarker SSI Polar (Strength Strain Index Polar) waren signifikant höher bei der Gruppe mit Distraktionsbehandlung.
Man weiß durch vorangegangene Studien, dass die frühen positiven Effekte der Distraktionsosteogenese ein größerer und stabilerer Kallus sind [57]. Die Mineralisation schreitet nach Beginn der Distraktion jedoch nicht weiter voran und bleibt auf dem Maß, das sie bis zum Abschluss der Latenzphase erreicht hat [11]. Nach Ende der Distraktion schreitet sie dann stark voran und erreicht Ihren Höchstpunkt 8 Wochen post distractionem [84]. Bei der normalen sekundären Frakturheilung steigt die Knochenmineraldichte BMD (Bone Mineral Density) sofort nach der Operation an und steigert sich kontinuierlich [8]. Unter der Annahme, dass auch die Distraktion mit anschließender Kompression die sofortige Knochenmineralisierung verzögert, mussten daher die Tiere mit applizierter Distraktion/Kompression den Vorsprung der Kontrollgruppe von 12 Tagen Distraktion/Kompression aufholen um ein ähnliches Ergebnis in der Knochenmineraldichte zu erzielen.
Dies ist ihnen gelungen und die Distraktionsgruppe zeigte tendenziell sogar höhere Mineraldichtewerte als die Kontrollgruppe. Es ist davon auszugehen, dass bei längerer Standzeit der Tiere die Gruppenunterschiede bezüglich der Knochenmineraldichte noch deutlicher zugunsten der Distraktionsgruppe ausgefallen wären.
Die erzielten Ergebnisse entsprechen genau der aufgestellten These. Es hat sich über die achtwöchige Heilungszeit bei der Distraktionsgruppe ein größerer (Volumen) und auch ein durch das pQCT errechneter stabilerer (SSI Polar) Kallus gebildet als bei der Kontrollgruppe.

Das größere Kallusvolumen könnte man als eine Art Überreaktion auf den Reiz der Distraktions-/Kompressionsbehandlung sehen, um möglichst schnell eine Heilung der Fraktur und Überbrückung der Fragmente zu erreichen.
Durch das höhere Volumen und den dadurch ebenfalls gestiegenen Kallusquerschnitt ergab sich eine erhöhte errechnete Stabilität des Knochens der Distraktionsgruppe in dem Wert SSI Polar.
Der Grund für die nicht signifikante Erhöhung des Knochenmineralgehalts BMC (Bone Mineral Content) um 34,4% bei der Distraktionsgruppe könnte in der absolut größeren Kallusquerschnittsfläche und nicht an einer erhöhten Knochendichte liegen. Somit sollte dieser Parameter nicht überbewertet werden, da er ein Nebenprodukt aus Knochenmineraldichte und Volumen ist. Er diente mehr zur Kontrolle unserer Ergebnisse und damit als zusätzliche Sicherheit.

4.3.2. Micro-Computertomographie (µ-CT)

In der Auswertung des µ-CT konnten unsere Ergebnisse des pQCT bestätigt und neue Erkenntnisse bezüglich des Knochenmineralgehalts gewonnen werden. Es konnte sichergestellt werden, dass ein signifikanter Unterschied zwischen der Distraktions- und der Kontrollgruppe in Bezug auf das Kallusvolumen und den absoluten Knochenmineralgehalt besteht. Im Gegensatz dazu fand sich jedoch auch im µ-CT kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen in Bezug auf die Knochenmineraldichte.
In dem Parameter **Knochenmineraldichte BMD** stellte sich sogar heraus, dass die Kontrollgruppe einen im Durchschnitt dichteren „gesamten Knochen“ und „Kortikalis“ hatte. In den anderen Auswertebereichen wies jedoch die Distraktionsgruppe einen dichteren Kallus auf.
Die höhere Knochenmineraldichte im „gesamten Knochen“ der Kontrollgruppe lässt sich mit einer höheren Knochendichte der „Kortikalis“ erklären. Da nur der „gesamte Knochen“ und die „Kortikalis“ mit einer erhöhten Knochendichte in der Kontrolle auffielen und sich bei Abzug der „Kortikalis“ in dem Bereich „gesamter Kallus“ die höhere Dichte bei der Distraktionsgruppe zeigte, sollte die erhöhte Kortikalisdichte der Kontrollgruppe für diese Effekte verantwortlich gemacht werden.

Analog zu der erhöhten Dichte ergab sich in der Kontrollgruppe bei der Analyse des **Kallusvolumens** ein erhöhter Wert im Bereich der „Kortikalis“. In allen anderen Auswertebereichen bis auf „endostaler Kallus“ konnten signifikante Unterschiede zugunsten der Distraktionsgruppe bestätigt werden.
In dem Bereich „endostaler Kallus“ ist der nicht signifikante Unterschied insofern nicht verwunderlich, als dass der Kallus endostal aus Gründen des Platzmangels durch die umgebende Kortikalis nicht in einem Umfang wie periostal auf den Distraktionsreiz reagieren kann. Der Median der Distraktionsgruppe lag jedoch über dem der Kontrollgruppe.
Bei der Suche nach einer Erklärung für die erhöhten Werte der „Kortikalis“ in der Kontrollgruppe bezüglich Volumen und Dichte wurde die Gewichtsverteilung der Schafe zwischen den Gruppen überprüft. Die erste Hypothese war ein möglicherweise allgemein erhöhtes Körpergewicht in der Kontrollgruppe und ein daraus folgend erhöhtes Knochenvolumen. Dies hätte allerdings noch nicht die erhöhte Knochenmineraldichte erklärt. Die statistische Analyse der Alters- und Gewichtsverteilung zwischen den Gruppen zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied mit einem bezüglich des Gewichts sogar höheren Mittelwert in der Distraktionsgruppe. Daher müssen die Ergebnisse der „Kortikalis“ als Zufallsbefund gewertet werden, da im Normalfall bei statistisch nicht unterschiedlicher Gewichtsverteilung ein in beiden Gruppen annähernd gleiches Kortikalisvolumen zu erwarten gewesen wäre.
In diesem Punkt zeigt sich der große Vorteil des µ-CT. Man kann mit dessen Hilfe einen für das Maß der Frakturheilung eher sekundären Bereich wie den Bereich der „Kortikalis“, von dem man eine Ähnlichkeit in beiden Studiengruppen erwartet hätte, herausrechnen. Damit konnte eine Verfälschung des Ergebnisses minimiert werden und gleichzeitig eine Erklärung für die Werte im Bereich „gesamter Knochen“ gefunden werden.
Bei dem aus Knochenmineraldichte und Volumen errechneten Wert **Knochenmineralgehalt** ließ sich der Trend aus dem pQCT bestätigen und sogar ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennen. Bis auf die Bereiche „Kortikalis“ und „endostaler Kallus“ konnten überall signifikante Unterschiede zwischen dem absoluten Knochenmineralgehalt errechnet werden. In den Bereichen „gesamter Kallus“ und „periostaler Kallus“ konnte man eine tatsächliche Tendenz zur besseren Mineralisierung ausmachen, weil dort auch

eine erhöhte Knochenmineraldichte im µ-CT bestand. Im „gesamten Knochen“ fand sich bei der Distraktionsgruppe keine erhöhte Knochendichte sondern nur ein erhöhtes Volumen, so dass hier nur eine absolut höhere Menge an Mineral aufgrund des Volumens und keine wirkliche Tendenz zur besseren Mineralisierung festzustellen war.

4.3.3. Biomechanische Biegeprüfung

In der Drei-Punkt-Biegeprüfung konnten die Ergebnisse der rechnerisch ermittelten Stabilität (SSI Polar) aus dem pQCT leider nicht bestätigt werden. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Biegesteifigkeit EI (EI=Elastizitätsmodul E x Flächenträgheitsmoment I) zwischen den Gruppen festgestellt werden. Jedoch konnte die Distraktionsgruppe einen um 57,6% erhöhten Median gegenüber der Kontrollgruppe aufweisen.
Der Grund für die fehlende Signifikanz bei den biomechanischen Ergebnissen ist hauptsächlich in der geringen Anzahl an Versuchstieren zu suchen. Auch die Inhomogenität in den Gruppen, die eine große Standardabweichung zur Folge hatte, trug mit Sicherheit zu dem statistischen Ergebnis bei. Mit größeren Fallzahlen wäre der durch den erhöhten Median aufgezeigte Trend zur größeren Stabilität in der Distraktionsgruppe sicherlich noch positiver und womöglich auch in der Statistik besser ausgefallen.
Die durch die biomechanische Biegeprüfung gewonnenen Werte, dabei vor allem die Biegesteifigkeit, sind besonders wertvolle Marker für die mechanische Stabilität des geheilten Knochens, da die Steifigkeit direkt mit der Stabilität eines Knochens korreliert [42, 96]. Man muss betonen, dass die Durchbiegungen und damit die Biegesteifigkeiten nicht homogen auf die einzelnen belasteten Richtungen verteilt waren. Die niedrigsten Biegesteifigkeiten wurden in dorsaler und in medio-dorsaler Richtung gemessen. Der in Bezug auf die Biegesteifigkeit am stabilsten entwickelte Kallus befand sich lateral und latero-plantar.
Dies steht im Einklang mit beiden Theorien, die sich mit der Asymmetrie des sich bildenden Frakturkallus beschäftigen. Die eine besagt, dass eine stärkere Kallusbildung immer in den Bereichen mit viel umgebendem Weichteilgewebe zu finden ist, da diese Bereiche gut vaskularisiert sind und somit von dort neue

Gefäße in den Kallus einsprossen können [28, 76, 90, 91]. Die andere Theorie besagt, dass sich der größere Kallusanteil immer auf der gegenüberliegenden Seite des Fixateurs befindet. Dadurch, dass sich die Frakturenden auf der gegenüberliegenden Seite des Fixateurs durch Belastung mehr annähern als auf der Seite des Fixateurs, können dort Teile des Frakturhämatoms und des frühen Kallus austreten und in Folge kommt es zur Bildung eines größeren Kallus [57]. In Wirklichkeit spielen wahrscheinlich beide Theorien eine Rolle, da der Fixateur aufgrund der leichteren OP-Durchführung meist dort montiert wird, wo weniger Weichteile sind und dadurch die Muskulatur auf der gegenüberliegenden Seite des Fixateurs zum Liegen kommt.

Bei Betrachtung der Netzdiagramme bezüglich der Biegesteifigkeit aus den verschiedenen Richtungen fällt zusätzlich noch auf, dass die Steifigkeiten in der Distraktionsgruppe homogener verteilt sind als in der Kontrollgruppe. In der Distraktionsgruppe gruppieren sich fast alle Werte um eine sehr gute Biegesteifigkeit, wogegen bei der Kontrollgruppe 1 Tier eine sehr gute und 2 Tiere eine nicht nachweisbare Steifigkeit aufwiesen. Diese 2 Versuchstiere gingen mit einer Steifigkeit=0 in die Auswertung ein, da sie der Biegeprüfung keinerlei Widerstand entgegensetzten und noch vor Erreichen des für die Auswertung entscheidenden 3. Belastungszyklus nach der maximalen Längenänderung von 3mm die Prüfung automatisch gestoppt wurde. Die Kalli dieser zwei Tiere fielen makroskopisch durch einen sehr gering ausgebildeten (atrophen) Kallus auf. Atrophe oder sehr gering ausgebildete, nicht belastungsfähige Kalli findet man vor allem bei zu steifer Fixierung [31]. Da eine zu steife Fixierung durch das Design des Fixateurs nahezu ausgeschlossen ist, könnte das Problem in einer Verkantung des Distraktionsstabs gelegen haben. Dies kann die Beweglichkeit der im Inneren des Fixateurs gespannten Feder und damit die axiale Bewegung einschränken. Auffällig ist auf jeden Fall, dass die Distraktionsgruppe eine so homogene Stabilität, bis auf einen positiven Ausreißer, zeigte. Womöglich konnten die Distraktions-/Kompressionszyklen Ausbildungen von Knochenheilungsstörungen, wie bei den 2 Versuchstieren mit nicht nachweisbarer Steifigkeit, in der Kontrollgruppe verhindern.

Die Korrelation der Ergebnisse des Parameter SSI Polar aus dem pQCT und der der Biegesteifigkeit aus der 3-Punkt-Biegeprüfung ergab einen signifikanten Zusammenhang der Parameter SSI Polar und der Biegesteifigkeit EI. Damit

konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung des Parameters SSI Polar mit dem Ergebnis der biomechanischen Biegeprüfung korreliert. Im Allgemeinen muss man jedoch sagen, dass dieses Ergebnis nicht die Durchführung der Biegeprüfung ersetzt, da, wie in unserem Fall ersichtlich, signifikante Ergebnisse im Parameter SSI Polar gefunden werden können, jedoch nicht unbedingt in der methodisch etablierten Drei-Punkt-Biegeprüfung auftreten müssen. Der Wert SSI Polar kann dem Untersucher aber auf jeden Fall eine zuverlässige Information über den zu erwartenden Trend der biomechanischen Stabilität geben.

4.4. Relevanz der Studie

Da mit dieser Studie herausgefunden werden konnte, dass durch kombinierte Applikation eines Distraktions-/Kompressionsreizes die Heilung einer Fraktur verbessert werden kann, stellt sich nun als Erstes die Frage, welches Ausmaß an Optimierung bestenfalls erreicht werden kann.

Da der als Heilung definierte Endpunkt einer Frakturversorgung sehr kontrovers diskutiert wird [25], gehen wir in unserem Fall von einer eingetretenen Heilung aus, sobald die Frakturenden knöchern überbrückt sind. Bei einer sekundären Frakturheilung geht man, je nach betroffenem Knochen unterschiedlich, von einer Heilungsdauer von 3-4 Monaten aus [27]. Bei einer erfolgten Distraktionsosteogenese findet man eine knöcherne Überbrückung des Frakturspalts nach einem Zeitraum von ca. 2 Monaten post distractionem [101]. Um nun die Heilungszeiten vergleichen zu können, muss man natürlich die Dauer der Latenzphase und der Distraktionsstimulation zu den 2 Monaten addieren. Somit ergibt sich eine schnellstmögliche Heilung nach Distraktionsosteogenese von 2 ¾ Monaten. Das bedeutet eine Beschleunigung der Frakturheilung in einem Zeitrahmen von 1-5 Wochen.

Nicht nur die Überbrückung eines Frakturspalts, sondern vor allem auch das Ausmaß der Kallusbildung entscheidet über die Stabilität und damit über die eingetretene Heilung. Es konnte gezeigt werden, dass sich durch die Distraktion und Kompression, wie in der Literatur beschrieben [57], ein größerer Kallus ausbildet, der auch belastungsstabiler ist.

Nun muss man sagen, dass eine Beschleunigung und Verbesserung der Heilung in diesem Ausmaß sicherlich keine sonst umgehbare Fixateur externe Versorgung rechtfertigt. Eine Frakturbehandlung im Fixateur hat neben seinem kosmetischen Aspekt auch ernstzunehmende Komplikationsrisiken wie Refraktur, Infektionen und Narbenbildungen an den Inzisionsstellen der Pins [54, 58].

Somit wäre eine Anwendung der Distraktions-/Kompressions-Behandlung vor allem denkbar, wenn ohnehin ein Fixateur zur initialen Stabilisierung der Fraktur eingesetzt wird, wie dies bei Patienten mit starker Schwellung oder Wunden im Bereich des Zugangs für eine Marknagelung der Fall ist. Ebenso wäre ein Einsatz bei Knochenheilungsstörungen und bei Problempatienten denkbar, bei denen die Fraktur im Fixateur bis zur völligen Ausheilung kommt.

4.5.Schlussfolgerungen

Mit dieser Studie konnte ein positiver Einfluss des kombinierten Distraktions-/ Kompressionsreizes auf die Frakturheilung gezeigt werden.
Es konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des Volumens, der errechneten mechanischen Stabilität und des Knochenmineralgehalts gefunden werden. In den Ergebnissen der Knochenmineraldichte fiel die Distraktionsgruppe in fast allen Bereichen mit einer besseren Mineralisation auf, wenn auch nicht statistisch signifikant.
Es stellt sich die Frage, ob mit einem leicht veränderten Studiendesign noch bessere Ergebnisse zu erzielen gewesen wären. Eine höhere Fallzahl hätte sich mit Sicherheit sehr positiv auf unsere Ergebnisse, insbesondere auf die biomechanische Biegeprüfung, ausgewirkt und sollte unbedingt bei einem Folgeversuch berücksichtigt werden.
Man könnte den kombinierten Distraktions-/Kompressionreiz durch mehr Zyklen und Längenänderungen in mehreren Schritten sowie mit einer pro Tag reduzierten Längenänderung schonender für das Gewebe gestalten. Ein Parameter, der unbedingt in das Studiendesign eines Folgeversuches integriert werden sollte, ist die axiale Beweglichkeit während des ganzen Versuchs.
Bei der Bewertung der Studie sollte darauf geachtet werden, dass es sich um einen Tierversuch gehandelt hat. Obwohl das Schaf zusammen mit dem Hund als das am besten geeignete Knochenmodell für den Menschen anzusehen ist [70, 93, 103, 104], besitzt es durch eine höhere Stoffwechselkapazität vermutlich eine höhere Regenerationspotenz als der Mensch [93]. Dies muss bei der Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen unbedingt Beachtung finden.
Es konnte gezeigt werden, dass eine zyklische Distraktion/Kompression durch eine Vergrößerung des Kallus heilungsbeschleunigend wirken kann und auch eine schnellere Überbrückung durch eine schneller voranschreitende Osteogenese scheint bei optimalen Bedingungen möglich.

5. Zusammenfassung

Um herauszufinden, ob ein kombinierter zyklischer Distraktions-/Kompressionsreiz die sekundäre Frakturheilung beschleunigen und verbessern kann, wurde eine Studie mit Hilfe eines ovinen Tiermodells durchgeführt. Von 14 Versuchstieren wurden 6 Tiere in die Distraktionsgruppe und 8 Schafe in die Kontrollgruppe eingeteilt.
Nach diaphysärer Osteotomie und Stabilisierung der rechten Tibia durch einen Fixateur externe wurde den Tieren der Distraktionsgruppe nach einer Latenzphase von 7 Tagen 4 Zyklen eines dreitägigen Distraktions-/Kompressionsreizes appliziert. Die Kontrollgruppe erfuhr keine Distraktion oder Kompression der Tibia. Die Heilungszeit dauerte 8 Wochen.

Nach einer Auswertung bezüglich Knochenmineraldichte, Volumen, Knochenmineralgehalt und eines Werts bezüglich mechanischer Stabilität (Strength Strain Index Polar) in der peripheren quantitativen Computertomographie erfolgte die Verifizierung dieser Ergebnisse mit einer Drei-Punkt-Biegeprüfung und einer erneuten Bestimmung der Knochenmineraldichte, des Knochenmineralgehalts und des Volumens mit Hilfe einer genaueren Methode, der Micro-Computertomographie.

Mit der Auswertung des peripheren quantitativen Computertomographs konnten Aussagen über die Beschaffenheit des Frakturspalts getroffen werden. Die Auswertung erfolgte bezüglich der Knochenmineraldichte, des Volumens, der errechneten mechanischen Stabilität (Strength Strain Index Polar) und des Knochenmineralgehalts.
Durch die Messungen mit dem Micro-Computertomographen konnte der Kallus im Gegensatz zum peripheren quantitativen Computertomographen in seiner gesamten Ausdehnung erfasst und bezüglich der Parameter Knochenmineraldichte, Volumen und Knochenmineralgehalt beurteilt werden. Die Besonderheit bei der Analyse mittels des Micro-Computertomographen war die Möglichkeit den Kallus in seine verschiedenen Anteile aufzuteilen und getrennt auszuwerten.

In der Drei-Punkt-Biegeprüfung wurde die Biegesteifigkeit ermittelt um eine Aussage über die Belastungsfähigkeit der geheilten Knochen zu treffen.

Die gefundenen Ergebnisse bestätigten zumindest teilweise die These, dass die Applikation eines zyklischen Distraktions-/Kompressionsreizes die sekundäre Frakturheilung beschleunigen kann.
Der Erfolg zeigte sich durch die bei der Distraktionsgruppe nach 8 Wochen größeren, mineralhaltigeren Frakturkalli und die errechnete größere mechanische Stabilität des Frakturregenerats. Die nicht erhöhte Knochenmineraldichte könnte man durch die bei der Distraktionsgruppe erst im weiteren Heilungsverlauf ansteigende Knochenmineraldichte erklären. Die nicht signifikanten Ergebnisse in der biomechanischen Biegeprüfung sind am ehesten als eine Folge der geringen Tierzahl anzusehen.
Da eine Studie wie diese zum ersten Mal durchgeführt wurde und einige Parameter des Studiendesigns in ihrem Ausmaß noch nicht optimal validiert sind, sollte in naher Zukunft eine Folgestudie angeschlossen werden.
Mit einer Beachtung der schnelleren Heilungspotenz der Versuchtierspezies im Vergleich zum Menschen ist durch die Kenntnis der bei optimalen Bedingungen möglichen Heilungsbeschleunigung eine zukünftige Anwendung der Distraktions-/ Kompressionstechnik im Bereich der Fixateurversorgung bei ohnehin notwendiger Fixateurversorgung und bei Knochenheilungsstörungen möglich.

6. Literaturverzeichnis

1. Abbott LC: Lengthening of the lower extremities. Calif West Med 36: 6-13 (1932)
2. Abbott LC: The operative lengthening of the tibia and fibula. J Bone Joint Surg Br 9: 128-152 (1927)
3. Abbott LC, Saunders J: The operative lengthening of the tibia and fibula. A preliminary report on the further development of the principles and technique. Ann Surg 110: 961-991 (1939)
4. Alekberov C, Shevtsov VI, Karatosun V, Gunal I, Alici E: Treatment of tibia vara by the Ilizarov method. Clin Orthop Relat Res 409: 199-208 (2003)
5. Allan FG: Bone lengthening. J Bone Joint Surg Br 30B: 490-505 (1948)
6. Arazi M, Yalcin H, Tarakcioglu N, Dasci Z, Kutlu A: The effects of dynamization and destabilization of the external fixator on fracture healing: a comparative biomechanical study in dogs. Orthopedics 25: 521-524 (2002)
7. Aro HT, Kelly PJ, Lewallen DG, Chao EY: The effects of physiologic dynamic compression on bone healing under external fixation. Clin Orthop Relat Res 256: 260-273 (1990)
8. Aro HT, Wippermann BW, Hodgson SF, Wahner HW, Lewallen DG, Chao EY: Prediction of properties of fracture callus by measurement of mineral density using micro-bone densitometry. J Bone Joint Surg Am 71: 1020-1030 (1989)
9. Aronson J: The biology of distraction osteogenesis. In: Bianchi Maiocchi A, Aronson J (Hrsg) Principles of Ilizarov. Fracture treatment, nonunion, osteomyelitis, lengthening, defomity correction, Williams and Wilkins, Baltimore, S. 42-45 (1991)
10. Aronson J: Experimental and clinical experience with distraction osteogenesis. Cleft Palate Craniofac J 31: 473-482 (1994)
11. Aronson J, Good B, Stewart C, Harrison B, Harp J: Preliminary studies of mineralization during distraction osteogenesis. Clin Orthop Relat Res 250: 43-49 (1990)

12. Aronson J, Harp JH, Jr.: Factors influencing the choice of external fixation for distraction osteogenesis. Instr Course Lect 39: 175-183 (1990)
13. Aronson J, Harrison B, Boyd CM, Cannon DJ, Lubansky HJ, Stewart C: Mechanical induction of Osteogenesis. Preliminary studies. Ann Clin Lab Sci 18: 195-203 (1988)
14. Aronson J, Johnson E, Harp JH: Local bone transportation for treatment of intercalary defects by the Ilizarov technique. Biomechanical and clinical considerations. Clin Orthop Relat Res 243: 71-79 (1989)
15. Augat P: Biomechanik und Morphometrie des Kallusgewebes bei der sekundären Frakturheilung. Med. Dissertation, Universität Ulm 1995
16. Augat P, Burger J, Schorlemmer S, Henke T, Peraus M, Claes L: Shear movement at the fracture site delays healing in a diaphyseal fracture model. J Orthop Res 21: 1011-1017 (2003)
17. Augat P, Fuerst T, Genant HK: Quantitative bone mineral assessment at the forearm: a review. Osteoporos Int 8: 299-310 (1998)
18. Augat P, Gordon CL, Lang TF, Iida H, Genant HK: Accuracy of cortical and trabecular bone measurements with peripheral quantitative computed tomography (pQCT). Phys Med Biol 43: 2873-2883 (1998)
19. Augat P, Iida H, Jiang Y, Diao E, Genant HK: Distal radius fractures: mechanisms of injury and strength prediction by bone mineral assessment. J Orthop Res 16: 629-635 (1998)
20. Augat P, Margevicius K, Simon J, Wolf S, Suger G, Claes L: Local tissue properties in bone healing: influence of size and stability of the osteotomy gap. J Orthop Res 16: 475-481 (1998)
21. Augat P, Merk J, Ignatius A, Margevicius K, Bauer G, Rosenbaum D, Claes L: Early, full weightbearing with flexible fixation delays fracture healing. Clin Orthop Relat Res 328: 194-202 (1996)
22. Bail HJ, Kolbeck S, Schaser K-D, Krummrey G, Windhagen H, Raschke MJ: Distraction osteogenesis in a micropig animal model. Osteologie 12: 12-22 (2003)
23. Bier A: Die Bedeutung des Blutergusses für die Heilung des Knochenbruchs. Heilung von Pseudarthrosen und von verspäteter Callusbildung durch Bluteinspritzung. Med Klin 1: 6-7 (1905)

24. Bier A: Über Knochenregeneration, über Pseudarthrosen und über Knochentransplantate. Arch Klin Chir 127: 1-39 (1923)
25. Brand R, Rubin C: Fracture Healing. In: Albright JA, Brand RA (Hrsg) The scientific basis of orthopaedics, Bd 2, Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut/ Los Altos, California, S. 325-345 (1987)
26. Braun W, Rüter A: Frakturheilung. Morphologische und physiologische Gesichtspunkte. Unfallchirurg 99: 59-67 (1996)
27. Brighton CT: Principles of fracture healing. In: The American Academy of Orthopaedic Surgeons (Hrsg) Instruction course lec.XXII, The Mosby Co., St. Louis, S. 60-80 (1985)
28. Brutscher R, Rahn BA, Ruter A, Perren SM: The role of corticotomy and osteotomy in the treatment of bone defects using the Ilizarov technique. J Orthop Trauma 7: 261-269 (1993)
29. Carter DR, Beaupre GS, Giori NJ, Helms JA: Mechanobiology of skeletal regeneration. Clin Orthop Relat Res 355 Suppl: S 41-55 (1998)
30. Carter DR, Blenman PR, Beaupre GS: Correlations between mechanical stress history and tissue differentiation in initial fracture healing. J Orthop Res 6: 736-748 (1988)
31. Carter R, Beaupré GS: Skeletal tissue regeneration. In: Carter R, Beaupré GS (Hrsg) Skeletal function and form; mechanobiology of skeletal development, aging and regeneration, Cambridge University Press, S. 161-200 (2001)
32. Carvalho RS, Einhorn TA, Lehmann W, Edgar C, Al-Yamani A, Apazidis A, Pacicca D, Clemens TL, Gerstenfeld LC: The role of angiogenesis in a murine tibial model of distraction osteogenesis. Bone 34: 849-861 (2004)
33. Claes L, Augat P, Suger G, Wilke HJ: Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing. J Orthop Res 15: 577-584 (1997)
34. Claes L, Eckert-Hubner K, Augat P: The effect of mechanical stability on local vascularization and tissue differentiation in callus healing. J Orthop Res 20: 1099-1105 (2002)
35. Claes L, Grass R, Schmickal T, Kisse B, Eggers C, Gerngross H, Mutschler W, Arand M, Wintermeyer T, Wentzensen A: Monitoring and healing

analysis of 100 tibial shaft fractures. Langenbecks Arch Surg 387: 146-152 (2002)

36. Claes L, Ito K: Biomechanics of fracture fixation and fracture healing. In: Mow C, Huiskes R (Hrsg) Basic orthopaedic biomechanics and mechanobiology, 3. Aufl, Lippincott Williams and Wilkins, S. 563-577 (2005)
37. Claes L, Laule J, Wenger K, Suger G, Liener U, Kinzl L: The influence of stiffness of the fixator on maturation of callus after segmental transport. J Bone Joint Surg Br 82: 142-148 (2000)
38. Claes LE, Heigele CA: Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing. J Biomech 32: 255-266 (1999)
39. Claes LE, Heigele CA, Neidlinger-Wilke C, Kaspar D, Seidl W, Margevicius KJ, Augat P: Effects of mechanical factors on the fracture healing process. Clin Orthop Relat Res 355 Suppl: S 132-147 (1998)
40. Claes LE, Wilke HJ, Augat P, Rubenacker S, Margevicius KJ: Effect of dynamization on gap healing of diaphyseal fractures under external fixation. Clin Biomech 10: 227-234 (1995)
41. Codivilla A: On the means on lengthening in the lower limbs, the muscles and tissues which are shortened through deformity. Am J Orthop Surg 2: 353-369 (1905)
42. Currey JD: The design of mineralised hard tissues for their mechanical functions. J Exp Biol 202: 3285-3294 (1999)
43. De Bastiani G, Aldegheri R, Renzi-Brivio L, Trivella G: Limb lengthening by callus distraction (callotasis). J Pediatr Orthop 7: 129-134 (1987)
44. Dick IM, Devine A, Prince RL: Association of an aromatase TTTA repeat polymorphism with circulating estrogen, bone structure, and biochemistry in older women. Am J Physiol Endocrinol Metab 288: 989-995 (2005)
45. Drenckhahn D, Kugler P: Knochengewebe. In: Benninghoff, Drenckhahn D (Hrsg) Anatomie, Bd 1, 16. Aufl, Urban & Fischer, München, S. 133-149 (2003)
46. Duda GN, Schneider E, Chao EY: Internal forces and moments in the femur during walking. J Biomech 30: 933-941 (1997)
47. Egger EL, Gottsauner-Wolf F, Palmer J, Aro HT, Chao EY: Effects of axial dynamization on bone healing. J Trauma 34: 185-192 (1993)

48. Fang TD, Salim A, Xia W, Nacamuli RP, Guccione S, Song HM, Carano RA, Filvaroff EH, Bednarski MD, Giaccia AJ, Longaker MT: Angiogenesis is required for successful bone induction during distraction osteogenesis. J Bone Miner Res 20: 1114-1124 (2005)
49. Fink B, Pollnau C, Vogel M, Skripitz R, Enderle A: Histomorphometry of distraction osteogenesis during experimental tibial lengthening. J Orthop Trauma 17: 113-118 (2003)
50. Frost HM: The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I. Clin Orthop Relat Res 248: 283-293 (1989)
51. Frost HM: The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part II. Clin Orthop Relat Res 248: 294-309 (1989)
52. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Gluer CC, Grampp S, Harris ST, Jergas M, Lang T, Lu Y, Majumdar S, Mathur A, Takada M: Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. J Bone Miner Res 11: 707-730 (1996)
53. Goodship AE, Cunningham JL, Kenwright J: Strain rate and timing of stimulation in mechanical modulation of fracture healing. Clin Orthop Relat Res 355 Suppl: S 105-115 (1998)
54. Gruner A, Hockertz T, Reilmann H: Proximal tibial fractures. Unfallchirurg 103: 668-684 (2000)
55. Gugenheim JJ, Jr.: The Ilizarov method. Orthopedic and soft tissue applications. Clin Plast Surg 25: 567-578 (1998)
56. Hankemeier S, Bastian L, Gosling T, Krettek C: Prinzipien der Kallusdistraktion. Unfallchirurg 107: 945-958 (2004)
57. Hente R, Fuchtmeier B, Schlegel U, Ernstberger A, Perren SM: The influence of cyclic compression and distraction on the healing of experimental tibial fractures. J Orthop Res 22: 709-715 (2004)
58. Hierholzer G, Hax PM, Kuner EH, Tscherne H, Weller S, Burri C: Indications for external fixation as well as its use. Langenbecks Arch Chir 367: 75-83 (1985)
59. Ilizarov GA: Clinical application of the tension-stress effect for limb lengthening. Clin Orthop Relat Res 250: 8-26 (1990)
60. Ilizarov GA: Historical Background of Transosseous Osteosynthesis. In: Ilizarov GA (Hrsg) Transosseus Osteosynthesis: Theoretical and Clinical

Aspects of the Regeneration and Growth of Tissue, Springer, Heidelberg, S. 3-45 (1992)

61. Ilizarov GA: The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. Clin Orthop Relat Res 238: 249-281 (1989)
62. Ilizarov GA: The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II. The influence of the rate and frequency of distraction. Clin Orthop Relat Res 239: 263-285 (1989)
63. Jazrawi LM, Majeska RJ, Klein ML, Kagel E, Stromberg L, Einhorn TA: Bone and cartilage formation in an experimental model of distraction osteogenesis. J Orthop Trauma 12: 111-116 (1998)
64. Kaspar D, Seidl W, Neidlinger-Wilke C, Ignatius A, Claes L: Dynamic cell stretching increases human osteoblast proliferation and CICP synthesis but decreases osteocalcin synthesis and alkaline phosphatase activity. J Biomech 33: 45-51 (2000)
65. Kocaoglu M, Eralp L, Sen C, Cakmak M, Dincyurek H, Goksan SB: Management of stiff hypertrophic nonunions by distraction osteogenesis: a report of 16 cases. J Orthop Trauma 17: 543-548 (2003)
66. Kramer FJ, Mueller M, Rahmstorf M, Swennen G, Dempf R, Schierle H: Craniofacial reconstruction by transport distraction osteogenesis: corticotomy versus osteotomy-an experimental study. J Craniofac Surg 15: 556-565 (2004)
67. Krishnan A, Pamecha C, Patwa JJ: Modified Ilizarov technique for infected nonunion of the femur: the principle of distraction-compression osteogenesis. J Orthop Surg 14: 265-272 (2006)
68. Larsson S, Kim W, Caja VL, Egger EL, Inoue N, Chao EY: Effect of early axial dynamization on tibial bone healing: a study in dogs. Clin Orthop Relat Res 388: 240-251 (2001)
69. Li G, Virdi AS, Ashhurst DE, Simpson AH, Triffitt JT: Tissues formed during distraction osteogenesis in the rabbit are determined by the distraction rate: localization of the cells that express the mRNAs and the distribution of types I and II collagens. Cell Biol Int 24: 25-33 (2000)

70. Lippuner K, Vogel R, Tepic S, Rahn BA, Cordey J, Perren SM: Effect of animal species and age on plate-induced vascular damage in cortical bone. Arch Orthop Trauma Surg 111: 78-84 (1992)
71. Magadum MP, Basavaraj Yadav CM, Phaneesha MS, Ramesh LJ: Acute compression and lengthening by the Ilizarov technique for infected nonunion of the tibia with large bone defects. J Orthop Surg 14: 273-279 (2006)
72. Magnusson P: Lengthening of shortened bones of the leg by operation. Ivory screws with removable heads as a mean of holding the two bone fragments. Surg Gynecol Obstet 16: 63-71 (1913)
73. Markel MD, Chao EY: Noninvasive monitoring techniques for quantitative description of callus mineral content and mechanical properties. Clin Orthop Relat Res 293: 37-45 (1993)
74. Mizuta H, Nakamura E, Mizumoto Y, Kudo S, Takagi K: Effect of distraction frequency on bone formation during bone lengthening: a study in chickens. Acta Orthop Scand 74: 709-713 (2003)
75. Mori S, Akagi M, Kikuyama A, Yasuda Y, Hamanishi C: Axial shortening during distraction osteogenesis leads to enhanced bone formation in a rabbit model through the HIF-1alpha/vascular endothelial growth factor system. J Orthop Res 24: 653-663 (2006)
76. Mosheiff R, Cordey J, Rahn BA, Perren SM, Stein H: The vascular supply to bone in distraction osteoneogenesis: an experimental study. J Bone Joint Surg Br 78: 497-498 (1996)
77. Mosley CF: Leg lengthening: the historical perspective. Orthop Clin North Am 22: 555-561 (1991)
78. Neidlinger-Wilke C, Wilke HJ, Claes L: Cyclic stretching of human osteoblasts affects proliferation and metabolism: a new experimental method and its application. J Orthop Res 12: 70-78 (1994)
79. Neudeck F, Klaes W: Weichteilrekonstruktion der Fußsohle durch Gewebedehnung. In: Wolter D, Hansis M, Havemann D (Hrsg) Externe und interne Fixateursysteme, Springer, Heidelberg, S. 94-98 (1995)
80. O'Sullivan ME, Bronk JT, Chao EY, Kelly PJ: Experimental study of the effect of weight bearing on fracture healing in the canine tibia. Clin Orthop Relat Res 302: 273-283 (1994)

81. Paterson D: Leg-lengthening procedures. A historical review. Clin Orthop Relat Res 250: 27-33 (1990)
82. Phillips AM: Overview of the fracture healing cascade. Injury 36 Suppl 3: S 5-7 (2005)
83. Putti V: The operative lengthening of the femur. J Amer Med Ass 77: 934-935 (1921)
84. Reichel H, Lebek S, Alter C, Hein W: Biomechanical and densitometric bone properties after callus distraction in sheep. Clin Orthop Relat Res 357: 237-246 (1998)
85. Rhinelander FW: Tibial blood supply in relation to fracture healing. Clin Orthop Relat Res 105: 34-81 (1974)
86. Sangkaew C: Distraction osteogenesis for the treatment of post traumatic complications using a conventional external fixator. A novel technique. Injury 36: 185-193 (2005)
87. Sangkaew C: Distraction osteogenesis with conventional external fixator for tibial bone loss. Int Orthop 28: 171-175 (2004)
88. Schiessl H, Ferretti JL, Tysarczyk-Niemayer G, Willnecker J: Noninvasive bone strength index as analyzed by peripheral quantitative computed tomography (pQCT). In: Schönau E (Hrsg) Paediatric osteology: New developments in diagnostics and therapy, 1. Aufl, Elsevier Science, Amsterdam, S. 141-146 (1996)
89. Schoenau E, Neu CM, Rauch F, Manz F: The development of bone strength at the proximal radius during childhood and adolescence. J Clin Endocrinol Metab 86: 613-618 (2001)
90. Schweiberer L, Schenk R: Histomorphologie und Vaskularisation der sekundären Knochenbruchheilung, unter besonderer Berücksichtigung der Tibiaschaftfraktur. Unfallheilkunde 80: 275-286 (1977)
91. Stein H, Perren SM, Cordey J, Kenwright J, Mosheiff R, Francis MJ: The muscle bed-a crucial factor for fracture healing: a physiological concept. Orthopedics 25: 1379-1383 (2002)
92. Stürmer KM: Histologie und Biomechanik der Frakturheilung unter den Bedingungen des Fixateur externe. Hefte Unfallheilkd 200: 233-243 (1988)

93. Stürmer KM, Schuchardt W: Neue Aspekte der gedeckten Marknagelung und des Aufbohrens der Markhöhle im Tierexperiment. I. Die Schafstibia als Tiermodell für die Marknagelung. Unfallheilkunde 83: 341-345 (1980)
94. Takada M, Engelke K, Hagiwara S, Grampp S, Genant HK: Accuracy and precision study in vitro for peripheral quantitative computed tomography. Osteoporos Int 6: 207-212 (1996)
95. Takeda T, Narita T, 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)
96. Turner CH: Biomechanics of bone: determinants of skeletal fragility and bone quality. Osteoporos Int 13: 97-104 (2002)
97. Turner CH, Burr DB: Basic biomechanical measurements of bone: a tutorial. Bone 14: 595-608 (1993)
98. Wagner H: Operative Beinverlängerung. Chirurg 42: 260-266 (1971)
99. Watson JT: Distraction osteogenesis. J Am Acad Orthop Surg 14: 168-174 (2006)
100. Wiedemann M: Callus distraction: a new method? A historical review of limb lengthening. Clin Orthop Relat Res 327: 291-304 (1996)
101. Wiedemann M: Morphologische Grundlagen der Kallusdistraktion. Zentralbl Chir 119: 587-593 (1994)
102. Windhagen H, Witte F, Hurschler C, Maciejewski O, Linnenberg D, Thorey F: Bone turnover during distraction osteogenesis in an experimental sheep model. Arch Orthop Trauma Surg 122: 279-282 (2002)
103. Wissing H, Stürmer KM: Untersuchungen zur Knochenregenation nach Unterbrechung der medullären oder periostalen Strombahn bei verschiedenen Versuchstierspezies. Hefte Unfallheilkd 181: 225-228 (1986)
104. Wissing H, Stürmer KM, Breidenstein G: Die Wertigkeit verschiedener Versuchstierspezies für experimentelle Untersuchungen am Knochen. Hefte Unfallheilkd 212: 479-488 (1990)
105. Wittmoser R: Pressure osteosynthesis. Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir 276: 229-231 (1953)
106. Yasui N, Kojimoto H, Sasaki K, Kitada A, Shimizu H, Shimomura Y: Factors affecting callus distraction in limb lengthening. Clin Orthop Relat Res 293: 55-60 (1993)

Anhang

Tab. 9: Rohdaten der rechten Tibiae der einzelnen Versuchstiere der Distraktionsgruppe im peripheren quantitativen Computertomograph (pQCT). Aufgelistet sind die Einzeldaten der drei Scans in den Auswerteparametern Knochenmineraldichte BMD (Bone Mineral Density) in Milligramm pro Kubikzentimeter (mg/cm^3), Volumen in Kubikzentimeter (cm^3), Knochenmineralgehalt BMC (Bone Mineral Content) in Milligramm (mg) und SSI Polar (Strength Strain Index Polar) in Kubikmillimeter (mm^3)

Tiernummer	Scannummer	BMD mg/cm^3	Volumen cm^3	BMC mg	SSI Polar mm^3
187	**Scan 1**	314,4	0,66	208,33	980,6
	Scan 2	311,3	0,66	206,33	1039,3
	Scan 3	402,1	0,65	262,31	1338,5
729	**Scan 1**	676,2	0,79	535	3023,8
	Scan 2	599,4	0,80	482,22	2849,1
	Scan 3	614,4	0,81	495,25	2876
732	**Scan 1**	492,9	0,70	346,48	1717,7
	Scan 2	421,5	0,70	295,19	1515,7
	Scan 3	493,8	0,69	342,39	1689,2
740	**Scan 1**	390,8	0,71	275,67	1497,3
	Scan 2	333,6	0,71	236,48	1510
	Scan 3	445,8	0,71	314,54	1900,5
741	**Scan 1**	667,7	0,60	398,00	1779
	Scan 2	579,8	0,61	351,36	1553,2
	Scan 3	601,4	0,61	364,93	1542,2
742	**Scan 1**	576	0,66	381,12	1736
	Scan 2	504,7	0,66	331,17	1580,4
	Scan 3	567,6	0,65	368,44	1649

Tab. 10: Rohdaten der rechten Tibiae der einzelnen Versuchstiere der Kontrollgruppe im peripheren quantitativen Computertomograph (pQCT). Aufgelistet sind die Einzeldaten der drei Scans in den Auswerteparametern Knochenmineraldichte BMD (Bone Mineral Density) in Milligramm pro Kubikzentimeter (mg/cm^3), Volumen in Kubikzentimeter (cm^3), Knochenmineralgehalt BMC (Bone Mineral Content) in Milligramm (mg) und SSI Polar (Strength Strain Index Polar) in Kubikmillimeter (mm^3)

Tiernummer	Scannummer	BMD mg/cm^3	Volumen cm^3	BMC mg	SSI Polar mm^3
259	**Scan 1**	699,2	0,48	336,15	1471
	Scan 2	636,1	0,48	306,87	1256
	Scan 3	713,1	0,48	342,59	1316,4
743	**Scan 1**	569	0,71	404,24	1830,9
	Scan 2	546,7	0,70	384,49	2048,5
	Scan 3	636,4	0,69	438,71	2182,6
745	**Scan 1**	366,9	0,61	224,94	792,8
	Scan 2	292	0,62	181,23	674,6
	Scan 3	405,9	0,62	252,56	810,3
747	**Scan 1**	446,4	0,63	282,58	1044,7
	Scan 2	349,3	0,64	222,42	970
	Scan 3	372,1	0,64	236,55	1182,2
748	**Scan 1**	502,9	0,54	272,35	1199,1
	Scan 2	430,1	0,54	232,36	1176,3
	Scan 3	510,3	0,53	269,51	1250,1
749	**Scan 1**	500,7	0,58	290,65	1241,5
	Scan 2	457,2	0,58	263,77	1019
	Scan 3	533,1	0,56	300,82	1132,9
750	**Scan 1**	419,6	0,47	196,62	584,1
	Scan 2	365,3	0,48	176,13	569,5
	Scan 3	509,5	0,47	238,96	891,9
751	**Scan 1**	499,4	0,55	272,98	1016,7
	Scan 2	412,6	0,54	223,20	962,2
	Scan 3	499,2	0,53	265,52	1164,6

Tab. 11: Rohdaten der rechten Tibiae der einzelnen Versuchstiere der Distraktionsgruppe im Micro-Computertomograph (µ-CT). Aufgelistet sind die Auswerteparameter Mean value=mittlerer Graustufenwert, Volumen in Kubikzentimeter (cm^3), Knochenmineraldichte BMD (Bone Mineral Density) in Milligramm pro Kubikzentimeter (mg/cm^3) und Knochenmineralgehalt BMC (Bone Mineral Content) in Milligramm (mg) in den einzelnen Segmentierungsbereichen

Distraktionsgruppe		**Gesamter Knochen**	**Kortikalis**	**Gesamter Kallus**	**Endostaler Kallus**	**Periostaler Kallus**
Tiernummer	**Parameter**					
187	Mean Value	59,38	86,93	46,43	38,08	47,28
	Volumen	5,74	1,78	4,06	0,38	3,68
	BMD	406,42	636,07	298,53	228,95	305,63
	BMC	2333,61	1130,30	1212,07	86,22	1125,97
729	Mean Value	60,07	81,61	52,69	49,23	53,19
	Volumen	9,45	2,36	7,13	0,85	6,26
	BMD	412,20	591,73	350,73	321,86	354,85
	BMC	3895,05	1397,64	2499,40	273,54	2222,22
732	Mean Value	60,79	83,67	50,36	43,81	51,50
	Volumen	6,54	2,11	4,30	0,64	3,66
	BMD	418,18	608,87	331,24	276,71	340,77
	BMC	2733,94	1285,26	1425,11	177,19	1248,70
740	Mean Value	58,83	82,83	49,52	33,14	49,67
	Volumen	7,10	2,00	5,06	0,04	5,01
	BMD	401,85	601,86	324,30	187,76	325,50
	BMC	2853,06	1204,77	1639,64	8,28	1631,34
741	Mean Value	62,40	84,99	48,19	42,25	48,45
	Volumen	6,06	2,31	3,79	0,43	3,35
	BMD	431,60	619,84	313,23	263,72	315,33
	BMC	2614,96	1432,89	1185,93	113,97	1057,47
742	Mean Value	57,08	86,37	45,96	43,32	46,49
	Volumen	7,36	2,10	5,02	0,85	4,17
	BMD	387,29	631,33	294,58	272,63	299,03
	BMC	2852,17	1328,95	1477,39	230,46	1246,78

Tab. 12: Rohdaten der rechten Tibiae der einzelnen Versuchstiere der Kontrollgruppe im Micro-Computertomograph (µ-CT). Aufgelistet sind die Auswerteparameter Mean value=mittlerer Graustufenwert, Volumen in Kubikzentimeter (cm^3), Knochenmineraldichte BMD (Bone Mineral Density) in Milligramm pro Kubikzentimeter (mg/cm^3) und Knochenmineralgehalt BMC (Bone Mineral Content) in Milligramm (mg) in den einzelnen Segmentierungsbereichen

Kontrollgruppe		**Gesamter Knochen**	**Kortikalis**	**Gesamter Kallus**	**Endostaler Kallus**	**Periostaler Kallus**
Tiernummer	**Parameter**					
259	Mean Value	64,52	88,10	51,08	48,62	51,65
	Volumen	5,66	2,12	3,43	0,56	2,86
	BMD	449,30	645,80	337,28	316,75	342,00
	BMC	2543,51	1367,99	1156,57	177,23	977,61
743	Mean Value	59,05	86,28	45,94	38,10	47,15
	Volumen	7,47	2,34	5,17	0,69	4,47
	BMD	403,68	630,63	294,41	229,14	304,52
	BMC	3016,13	1478,72	1520,81	158,73	1362,08
745	Mean Value	72,02	88,09	50,62	0,00	50,62
	Volumen	4,22	2,41	1,78	0,00	1,78
	BMD	511,76	645,67	333,43	0,00	333,43
	BMC	2159,97	1556,40	593,93	0,00	593,93
747	Mean Value	71,18	85,10	45,04	39,75	46,21
	Volumen	3,06	1,98	1,10	0,20	0,90
	BMD	504,78	620,76	286,93	242,84	296,72
	BMC	1546,53	1227,32	315,65	48,55	267,10
748	Mean Value	58,96	85,32	49,26	43,67	50,11
	Volumen	5,73	1,65	3,93	0,50	3,42
	BMD	402,93	622,62	322,13	275,52	329,18
	BMC	2310,14	1027,39	1266,79	137,07	1124,98
749	Mean Value	63,94	85,13	46,47	35,72	48,12
	Volumen	4,72	1,98	2,99	0,40	2,59
	BMD	444,43	621,00	298,83	209,29	312,62
	BMC	2098,99	1232,35	893,47	83,35	810,06
750	Mean Value	74,88	85,44	40,58	36,49	40,85
	Volumen	3,17	2,41	0,76	0,05	0,72
	BMD	535,60	623,61	249,78	215,69	252,04
	BMC	1697,71	1499,87	191,01	10,32	180,70
751	Mean Value	60,03	85,99	43,19	33,12	44,94
	Volumen	5,70	2,23	3,46	0,51	2,94
	BMD	411,88	628,18	271,56	187,63	286,14
	BMC	2346,33	1403,80	938,39	95,97	842,40

Tab. 13: Rohdaten der rechten Tibiae der einzelnen Versuchstiere der Kontroll- und der Distraktionsgruppe bezüglich der Biegesteifigkeit EI (EI=Elastizitätsmodul E x Flächenträgheitsmoment I) bei Steigung der 3.Belastung in Newtonquadratmeter (Nm^2) aus der Drei-Punkt-Biegeprüfung in den acht verschiedenen Belastungsrichtungen

Biegesteifigkeit EI								
Distraktion								
Schafs-Nr. **Lokalisation**	**729**	**732**	**187**	**740**	**741**	**742**		
plantar	31,52	17,58	11,62	16,81	13,31	18,63		
medio plantar	45,22	14,29	10,18	22,10	16,01	21,43		
medial	45,11	12,54	11,33	23,60	18,79	15,85		
medio dorsal	40,43	15,47	11,45	17,00	18,03	14,31		
dorsal	26,58	16,09	11,49	11,91	11,90	18,41		
dorso lateral	62,08	19,47	9,54	29,79	11,59	18,44		
lateral	103,46	13,04	10,76	26,77	14,08	18,18		
latero plantar	68,59	14,45	11,56	17,28	15,41	18,38		
Kontrolle								
Schafs-Nr. **Lokalisation**	**259**	**743**	**745**	**748**	**749**	**747**	**750**	**751**
plantar	34,20	18,94	0,00	15,65	7,88	10,98	0,00	13,06
medio-plantar	46,84	18,06	0,00	14,52	5,86	8,98	0,00	11,68
medial	49,32	22,49	0,00	15,50	7,71	9,64	0,00	8,13
medio-dorsal	50,72	20,15	0,00	16,88	6,31	8,56	0,00	7,44
dorsal	43,92	13,66	0,00	14,35	4,39	10,20	0,00	10,45
dorso-lateral	43,90	14,79	0,00	14,80	7,26	12,24	0,00	10,09
lateral	40,75	17,90	0,00	14,51	9,07	14,33	0,00	9,76
latero-plantar	35,48	20,17	0,00	17,84	9,90	12,44	0,00	11,05

Danksagung

Mein Dank gilt zuallererst Prof. Dr. Lutz Claes für die Bereitstellung dieses faszinierenden Themas und für die immer sehr hilfreichen Tipps und Anregungen im Rahmen des Doktorandenseminars.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Peter Augat und meiner Betreuerin Frau Dr. Sandra Schorlemmer. Sie waren stets bereit meine Fragen zu beantworten und mir durch ihre hohe fachliche Kompetenz in allen Bereichen der Doktorarbeit beizustehen. Ich denke, dass ich in den Genuss kommen durfte, die beste nur mögliche Betreuung, die sich ein Doktorand wünschen kann, zu erfahren. Nur dadurch konnte ich diese Arbeit anfertigen und dabei so viel Freude empfinden.

Frau Patrizia Horny danke ich für die große Hilfe bei der Durchführung der biomechanischen Biegeprüfung und bei der Erstellung der Computergraphiken.

Weiterhin möchte ich allen Mitarbeitern des Instituts für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik danken, für die Beantwortung von Fragen, für ihre Hilfestellung und für das allzeit freundliche und kollegiale Arbeitsklima, das während der Anfertigung dieser Arbeit herrschte.

Nicht zuletzt und ebenfalls in ganz besonderem Maße möchte ich meiner Karin danken. Ich danke ihr dafür, dass sie mich in schlechten Phasen aufgebaut hat, mich in guten Phasen noch mehr motivieren konnte und für ihre schier unermüdliche Korrekturarbeit und ihre in geistigen Sackgassen wegweisenden Denkanstösse. Ohne sie hätte ich diese Arbeit niemals in dieser Weise anfertigen können.
Als Letztes spreche ich meinen Eltern Dank aus, die mich sowohl finanziell als auch ideell während meines gesamten Studiums unterstützt haben und mir in allen Lebenslagen unerschöpfliches Vertrauen entgegenbrachten.

Lebenslauf

1. Persönliche Daten

Name:	Christian Matthias Ehrnthaller
Geburtsdatum:	06.03.1980
Geburtsort:	München
Familienstand:	verheiratet
Anschrift:	Pionierstr.16, 89073 Ulm
Ehefrau:	Karin Ehrnthaller, geb. Widl, Ärztin
Glaubensbekenntnis:	römisch-katholisch

2. Ausbildung

Grundschule:	Grundschule Berg-am-Laim von 1986-1990
Hauptschule:	Hauptschule am Inzeller Weg von 1990-1991
Gymnasium:	- Michaeli-Gymnasium von 1991-1997 (5.-10. Jahrgangsstufe) - Huber-Gymnasium von 1997-1998 (11. Jahrgangsstufe) - Isar-Gymnasium von 1998-2000 (12.+13. Jahrgangsstufe)
Abschluss:	Zeugnis der allgemeinen Hochschulreife am 30. Juni 2000
Dienst:	Juli 2000 bis April 2001: Wehrdienst bei der Bundeswehr in Mittenwald
Sport:	Juli 2000 bis Herbst 2002: Angehöriger der dt. Snowboard-Nationalmannschaft (B-Kader), sowie der Sportfördergruppe der Bundeswehr (bis Juni 2002)
Hochschule:	- WS 02/03 bis SS 04: Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg - August 2004: Ärztliche Vorprüfung (Physikum) - WS 04/05: Fortsetzung des Studiums der Humanmedizin an der Universität Ulm - August 2007 bis Juli 2008: Praktisches Jahr - 07. November 2008: Abschluss des Medizinstudiums an der Universität Ulm durch Bestehen des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung mit der Note sehr gut

3. Publikation

Claes L, Augat P, Schorlemmer S, Konrads C, Ignatius A, Ehrnthaller C: Temporary distraction and compression of a diaphyseal osteotomy accelerates bone healing. J Orthop Res 26: 772-7 (2008)