

Aus der Klinik für Allgemeine, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Böcker



Bio-ISOS

Experimentelle Auswertung einer neuartigen bioresorbierbaren, intramedullären
Spannosteosynthese, zur Therapie von Schaftfrakturen kleiner Röhrenknochen
am in vivo Kaninchenmodell

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Felix Kurt Maßen
aus Stuttgart

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Oliver Pieske

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Jörg Hausdorf
Priv. Doz. Dr. med. Hermann Anetzberger

Mitbetreuung durch den
promovierten Betreuer: Dr. med. Axel Greiner

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 05.07.2018

Meiner Familie

Eidesstattliche Versicherung

Maßen, Felix Kurt

Name, Vorname

Straße, Hausnummer

PLZ, Ort

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

Bio-ISOS

Experimentelle Auswertung einer neuartigen bioresorbierbaren, intramedullären Spannosteosynthese, zur Therapie von Schafffrakturen kleiner Röhrenknochen am in vivo Kaninchenmodell

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 27.09.2017

Ort, Datum

Felix Maßen

Unterschrift Doktorand

1	Einleitung	1
2	Zielsetzung und Hypothesen	4
3	Grundlagen	5
3.1	Knochengewebe.....	5
3.2	Knochenbruch/Fraktur	6
	3.2.1 Geschlossene Frakturen	6
	3.2.2 Offene Frakturen	7
3.3	Frakturheilung	9
	3.3.1 Primäre Frakturheilung.....	9
	3.3.2 Sekundäre Frakturheilung.....	9
3.4	Frakturbehandlung.....	11
	3.4.1 Konservative Frakturbehandlung.....	11
	3.4.2 Operative Frakturbehandlung.....	11
	3.4.3 Definition Osteosynthese	11
3.5	Frakturen der Mittelhandknochen	12
	3.5.1 Anatomie der Mittelhandknochen	12
	3.5.2 Frakturen der Ossa metacarpi.....	13
	3.5.3 Schaftfrakturen der Ossa metacarpi.....	13
3.6	Konservative Versorgung von Mittelhandfrakturen.....	16
3.7	Osteosynthese von Mittelhandfrakturen.....	17
	3.7.1 Platten- und Zugschraubenosteosynthese.....	17
	3.7.2 Kirschnerdrahtosteosynthese.....	18
3.8	Bioresorbierbare Osteosyntheseverfahren.....	20
	3.8.1 Bioresorbierbare Materialien.....	20
	3.8.2 Degradation von PLLA/PDLLA.....	20
	3.8.3 Mechanische Eigenschaften von PLLA/PDLLA.....	21
	3.8.4 Gewebeverträglichkeit.....	22
	3.8.5 Klinische Anwendung von PLLA/PDLLA-Implantaten.....	23
3.9	Bioresorbierbare intramedulläre Spannosteosynthese (Bio-ISOS).....	24
	3.9.1 Funktionsprinzip.....	24
	3.9.2 Materialwahl	25
	3.9.3 Biomechanische Eigenschaften von Bio-ISOS.....	25
4	Material und Methoden.....	26
4.1	Versuchsaufbau und zeitlicher Ablauf	26
4.2	Bio-ISOS.....	28
	4.2.1 Resomer® 704 S.....	28
	4.2.2 Bio-ISOS Implantat und Anker	28
	4.2.3 Spannfaden.....	29

Inhalt

4.3	Operationsinstrumentarium	30
4.4	Versuchstiere	31
4.5	Anästhesie der Versuchstiere	33
4.6	Operationstechnik	34
4.6.1	Operationsvorbereitung	34
4.6.2	Knochenpräparation und Osteotomie	35
4.6.3	Intramedulläre Stabilisierung mit Bio-ISOS	35
4.6.4	Wundverschluss und Verband	37
4.7	Klinische Untersuchungen	38
4.8	Radiologische Untersuchungen	39
4.8.1	Konventionelles Röntgen	39
4.8.2	Computertomographie	39
4.9	Auswertung der radiologischen Bilder	41
4.9.1	Methodik der Vermessung der Femurknochen der Versuchstiere	41
4.9.2	Bestimmung der Fehlstellung	43
4.9.3	Erfassung von Fremdkörperreaktionen und Osteolysen	44
4.9.4	Erfassung von verzögerter oder ausbleibender Knochenheilung	45
4.10	Statistische Verfahren	46
5	Ergebnisse	47
5.1	Klinische Beobachtungen und Messungen	47
5.2	Narkosedauer	48
5.3	Operationszeit	49
5.4	Länge des Hautschnitts	50
5.5	Fremdkörperreaktionen und ossäre Reaktionen	51
5.6	Knochenheilung, Kallusbildung und Fehlstellung	53
5.7	Femurdurchmesser	55
5.8	Kortikalisdicke	61
5.9	Kallusdicke	65
5.10	Implantatdurchmesser	68
6	Diskussion	70
6.1	Klinische Ergebnisse	71
6.2	Operationstechnik und Lernkurve	72
6.3	Radiologische Ergebnisse	74
6.3.1	Ossäre Reaktionen	74
6.3.2	Knöcherne Heilung	75
6.3.3	Kallusbildung und Remodelling	76
6.3.4	Fehlstellung	77
6.3.5	Kortikalisdicke	78
6.3.6	Implantatdurchmesser	79

Inhalt

6.4	Vergleich mit Osteosynthesen am Menschen	81
7	Zusammenfassung und Ausblick.....	83
X	Literaturverzeichnis	85
XI	Abbildungsverzeichnis.....	97
XII	Tabellenverzeichnis	101
XIII	Abkürzungsverzeichnis.....	102
XIV	Anhang	103
XV	Lebenslauf	123
XVI	Danksagung	124

1 Einleitung

Im menschlichen Körper stellt das knöcherne Skelett den zentralen Stützmechanismus dar und ermöglicht im Zusammenspiel mit Muskeln, Sehnen und Bändern die Bewegungen der einzelnen Körperteile. [29, 30, 76, 106, 152]

Bei Verletzungen dieses Systems in Form von Frakturen kommt es zu wesentlichen Beeinträchtigungen des Individuums im Bewegungsablauf, insbesondere durch Schmerzen und Funktionsverlust. Eine knöcherne Fraktur ist eine der häufigsten traumatisch provozierten Verletzungen des menschlichen Körpers, welche meist bei großer Gewalteinwirkung auf das knöcherne Skelett entsteht. [29, 39, 67, 113, 135, 153]

Die adäquate Behandlung dieser Verletzung ist für das schnelle Wiedererlangen der Funktionalität für das verletzte Individuum von zentraler Bedeutung

Heute werden im Wesentlichen konservative und operative Behandlungsformen für Frakturen unterschieden, welche sich in ihrer Indikation vorwiegend an Lokalisation, Art und Ausprägung der Verletzung orientieren. [97, 105, 126, 133, 153]

In der operativen Versorgung von Frakturen kommen verschiedene Osteosynthese-Systeme bis hin zum kompletten Knochenersatz zum Einsatz, welche nach aktuellem Wissen und Stand der Technik möglichst optimal auf den jeweiligen Knochen sowie die jeweilige Körperregion angepasst sind. Zudem müssen diese Osteosynthesen dem Patientenwunsch nach rascher Rehabilitation, sowie dem zunehmenden Druck der Gesundheitsökonomie gerecht werden. [20, 43, 88, 113, 121, 122, 126]

An großen Röhrenknochen werden heutzutage, neben Platten/Schrauben-Systemen, vorwiegend intramedulläre Nägel aus Metall mit proximal und distal angebrachten Verriegelungsbolzen zur Versorgung von Frakturen eingesetzt. Sie ermöglichen einerseits über ihre Lage innerhalb des Knochens gute Stabilität und direkte Kraftübertragung, bei gleichzeitiger Kompression auf die einzelnen Frakturenenden. Zusätzlich können sie über minimalinvasive Zugänge in den Knochen eingebracht werden und halten somit die Traumatisierung des Weichteilgewebes möglichst gering. [25, 81, 82, 86, 108, 158]

Bei kleinen Röhrenknochen kommen aktuell vorwiegend „klassische“ Osteosyntheseverfahren, wie zum Beispiel Platten und Schrauben aus Metall zum Einsatz, da aufgrund des dünnen Markraums (Durchmesser < 7mm) Marknägel mit Verriegelungsoption technisch schwer umzusetzen sind. Eine Verriegelungsoption mit Querbolzen würde zum Beispiel die gesamte Osteosynthese soweit schwächen, dass ein Implantatversagen und somit Refrakturen bzw. sekundäre Dislokationen hervorgerufen werden können. [52, 113, 147, 148]

Zur intramedullären Versorgung von kleinen Röhrenknochenfrakturen stehen bisher beispielsweise Osteosynthese-Systeme wie der TEN (Titanic Elastic Nail) zur Verfügung, welche allerdings durch die fehlenden Möglichkeiten der Verriegelung bzw. Stabilisierung in anderen Ebenen gewisse Dislokationskräfte zulassen. [6, 77, 79, 80, 143]

Die Osteosyntheseverfahren, welche heutzutage vielfältig Anwendung in der Versorgung von Frakturen finden, werden vorwiegend aus Titanlegierungen gefertigt. [127]

Diese Metallimplantate zeichnen sich durch gute Anwendbarkeit und Stabilisierungsmöglichkeiten aus, ziehen jedoch häufig nach der Versorgung von Knochenbrüchen eine zweite Operation zur Entfernung der implantierten Teile nach sich. Zudem besteht durch das Einbringen von metallischen Komponenten jederzeit das Risiko einer Allergie oder anderweitigen Reaktion auf das implantierte Material. Hierdurch entstehen zusätzliche Unannehmlichkeiten und Risiken für den Patienten, sowie weitere ökonomische Belastungen des Gesundheitssystems. [20, 21, 41, 127]

Ein anderer Ansatz, welcher diese Probleme umgehen soll, liegt in der Anwendung von Kunststoffen. In diesem Zusammenhang liegt das Augenmerk insbesondere auf bioresorbierbaren Kunststoffen für die Herstellung von Implantaten für die Chirurgie des Bewegungsapparates. Neben nicht degradierbaren Kunststoffen wie Polyethylen, was in Form von Inlays in der Knie- und Hüftgelenkendoprothetik verwendet wird, wurden zahlreiche vom Körper degradierbare Kunststoffe entwickelt, welche vielfältig zur Osteosynthese von Frakturen eingesetzt werden können. [33, 47, 57, 60, 69, 70, 78]

Diese bioresorbierbaren Kunststoffe können in unterschiedlicher Zusammensetzung und Produktionsweise den jeweilig geforderten Einsatzgebieten angepasst werden. Beispielsweise finden heute bioresorbierbare Stifte Anwendung bei der Versorgung von Radiuskopffrakturen. [55, 75, 107, 118]

Die vom Körper abbaubaren Polymere zeichnen sich durch eine dem Knochen näherliegende Steifigkeit im Gegensatz zu Metall aus, ermöglichen dem Knochen durch die Bioresorption des Implantates ein sukzessives Erreichen der Eigenstabilität im Prozess der Heilung und machen eine zweite Operation zum Entfernen der eingebrachten Implantate überflüssig. [33, 35, 69, 70, 100, 118]

In der Vergangenheit entwickelte bioresorbierbare Kunststoffe, Implantate und Osteosyntheseverfahren bieten die Basis für ein neuartiges, intramedulläres Osteosyntheseverfahren für Schaftfrakturen kleiner Röhrenknochen namens „Bio-ISOS“, welches bereits im Jahr 2007 von PD Dr. med. Oliver Pieske erfunden wurde und grundlegender Gegenstand dieser wissenschaftlichen Arbeit ist. [113]

Der Name „Bio-ISOS“ steht für:

Bioresorbierbare Intramedulläre Spann-Osteo-Synthese

Das Projekt versucht die Eigenschaften eines vom Körper abbaubaren Implantates mit der intramedullären Schienung einer Fraktur und der Aufhebung von Dislokationskräften über einen Spann- und Verriegelungsmechanismus zu vereinen.

In Abbildung 1 zeigt sich eine schematische Darstellung des Bio-ISOS-Prinzips an einem idealisierten Röhrenknochen mit dem Implantat, welches den Frakturspalt überbrückt und die Fraktur schient. Über einen Faden und zwei extramedulläre Anker wird Kompression auf den Frakturspalt ausgeübt und die Rotationsstabilität gewährleistet.

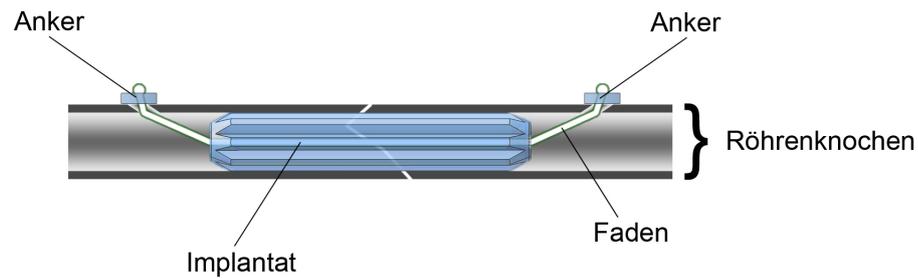


Abb. 1: Schematische Darstellung von Bio-ISOS

Das im Jahr 2007 initiierte und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung mit dem Innovationspreis ausgezeichnete Bio-ISOS-Projekt [26] vereint zur Realisierung verschiedene Forschungsbereiche und Arbeitsgruppen aus Medizin, Biomechanik, Kunststofftechnik, makromolekularer Chemie und Industrie. Es erfolgte in ersten experimentellen Arbeiten die biomechanische Belastungserprobung der einzelnen Komponenten und des gesamten Systems an Kunstknochen. Außerdem wurden mechanische Berechnungen des optimalen Implantat-Designs angestellt und die Auswahl der am besten geeigneten Werkstoffe für die einzelnen Komponenten getroffen. [9, 63, 100, 113]

Die vorliegende Arbeit schließt sich an die bereits erfolgten Untersuchungen [9, 63, 100, 113] an und stellt mit der experimentellen Erprobung von Bio-ISOS an einem in vivo Kaninchenmodell den nächsten Schritt auf dem Weg zur Anwendung in der Osteosynthese-Versorgung beim Menschen dar.

2 Zielsetzung und Hypothesen

Ziel dieser Arbeit, mit einer Vorversuchsreihe und einer prospektiven Tierversuchsreihe, ist die experimentelle Anwendung von Bio-ISOS an einem in vivo Kaninchenmodell zur Evaluierung folgender Parameter:

1. Technische Machbarkeit der Frakturstabilisierung mit Bio-ISOS an Kaninchenfemora als Vorlage für kleine Röhrenknochen des Menschen
2. Entwicklung der optimalen Operations- bzw. Implantationstechnik
3. Erfassung einer Lernkurve anhand der Operationszeit
4. Klinische und radiologische Auswertung der Versuchstiere über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen nach Operation zur Erfassung von Knochenheilung, Fehlstellungen, Osteolysen, Fremdkörperreaktionen oder anderen Komplikationen

Die Arbeitsgruppe Bio-ISOS stellt für die experimentellen Versuche dieser Dissertation folgende vier Hypothesen auf:

1. Die Frakturstabilisierung mit Bio-ISOS stellt eine einfache Technik mit steiler Lernkurve und reproduzierbar kurzen Operationszeiten dar.
2. Mit Bio-ISOS kann im Zeitraum einer normalen Knochenbruchheilung von 6 bis 8 Wochen die vollständige Heilung einer simulierten Fraktur an Kaninchenfemora erzielt werden.
3. Bio-ISOS zeigt in einem Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 48 Wochen keine Hinweise auf Implantat-bezogene Komplikationen an den operierten Knochen im Vergleich zu gesunden.
4. Durch die Frakturversorgung mit Bio-ISOS entstehen in einem Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 48 Wochen keine sekundären Dislokationen, keine Verheilung der Fraktur in ausgeprägten Fehlstellungen oder eine ausbleibende Knochenheilung.

3 Grundlagen

3.1 Knochengewebe

Knochengewebe zeichnet sich als besonders festes und hartes Bindegewebe aus, um im menschlichen Körper Stütz- und Skelettfunktionen zu übernehmen. Diese Eigenschaften erlangt es durch seine besondere Matrix in welche Calciumsalze eingelagert werden können. Darüber hinaus ist es einer der Hauptbestandteile des Bewegungsapparates und somit für den Menschen von großer Bedeutung.

Die Knochenmatrix setzt sich neben den organischen Kollagenfasern vom Typ I (90% der Matrix) und anderen Proteinen (z.B. Osteocalcin, Osteopontin, Osteonectin etc.) auch aus anorganischen Komponenten zusammen. Hier steht das Hydroxylapatit im Vordergrund, eine kristalline Form des Calciumphosphats. [146]

3.2 Knochenbruch/Fraktur

Eine Unterbrechung der oben beschriebenen Bindegewebs-Kontinuität des Knochens, durch eine über die Elastizitätsgrenze hinausgehende Krafteinwirkung, bezeichnet man als Fraktur oder Knochenbruch. Hierbei entstehen zwei oder mehr Fragmente welche zudem verschieden stark disloziert sein können. Am häufigsten entstehen Frakturen durch eine von außen einwirkende Gewalt, welche die mechanische Belastbarkeit des Knochens übersteigt. Hierbei sind insbesondere die Größe und die Richtung der einwirkenden Kraft von Bedeutung, welche Art und Ausmaß der Fraktur bestimmen können. [67, 135, 146, 153]

Eine weitere Rolle spielt zudem die Qualität des Knochens. Diese charakterisiert sich vorwiegend durch die Elastizität und die Dichte des Bindegewebes.

So kommt es in der Regel bei jungen Menschen nur bei massiver Gewalteinwirkung (z.B. bei Hochrasanztraumen in Zusammenhang mit Verkehrsunfällen) zu Frakturen. Diese werden als traumatische Frakturen bezeichnet. Traumatische Frakturen werden über die Art der Gewalteinwirkung in indirekte und direkte Frakturen unterschieden. Bei der direkten Fraktur wirkt die verursachende Kraft von außen ein (z.B. direktes Trauma durch Tritt beim Fußball), wohingegen bei der indirekten Fraktur die Kraft durch eine Biegung, Drehung oder Stauchung (z.B. Spiralbruch der Tibia beim Skifahren) verursacht wird.

Bricht der Knochen jedoch schon bei einer inadäquaten Krafteinwirkung, liegt häufig ein krankhaft veränderter Knochen vor (z.B. Tumormetastasen, Knochenzysten, Osteoporose) und man spricht von einer pathologischen oder osteoporotischen Fraktur bzw. bei völligem Fehlen einer einwirkenden Gewalt von einer Spontanfraktur.

Als dritte Frakturart lässt sich die Ermüdungsfraktur abgrenzen, welche nach langandauernder, gleichförmiger mechanischer Überlastung eines bestimmten Körperteils entsteht. [67, 135, 146, 153]

Eine Fraktur kann die Verletzung der Kortikalis, des Periosts, des Markraums und der angrenzenden Weichteile und Blutgefäße beinhalten. Hierdurch bildet sich fast immer auch ein ausgeprägtes Hämatom um die Bruchstelle aus. Somit wird die knöcherne Integrität zerstört, was zum Verlust der Funktion des betroffenen Körperteils führt und damit einhergehend zu einer Einschränkung der Lebensqualität. [110]

3.2.1 Geschlossene Frakturen

Alle Frakturen verursachen im umliegenden Gewebe einen je nach Ausmaß des Traumas unterschiedlich stark ausgeprägten Weichteilschaden. Bei den geschlossenen Frakturen, also denjenigen ohne offene Verletzung des im Frakturbereich liegenden Hautmantels, werden die in Tab. 1 dargestellten Ausprägungsgrade der Begleitverletzungen unterschieden. [138, 153, 154]

Klassifikation geschlossener Frakturen

Grad 0	<ul style="list-style-type: none"> • fehlende oder unbedeutende Weichteilverletzung • indirekter Verletzungsmechanismus • einfache Frakturformen (z.B. Unterschenkeldrehfraktur des Skifahrers)
Grad I	<ul style="list-style-type: none"> • oberflächliche Schürfung oder Kontusion durch Fragmentdruck von innen • einfache bis mittelschwere Frakturform (z.B. OSG-Luxationsfraktur)
Grad II	<ul style="list-style-type: none"> • tiefe kontaminierte Schürfung sowie Haut- oder Muskelkontusion durch direkte Krafteinwirkung • drohendes Kompartmentsyndrom mit mittelschweren bis schweren Frakturformen (z. B. Zwei-Etagen-Fraktur der Tibia durch Stoßstangenanprall)
Grad III	<ul style="list-style-type: none"> • ausgedehnte Hautkontusion, -quetschung oder Zerstörung der Muskulatur • subkutanes Décollement • manifestes Kompartmentsyndrom, Verletzung eines Hauptgefäßes, schwere Frakturformen (z. B. Trümmerfraktur)

Tab. 1: Klassifikation geschlossener Frakturen nach Tscherne und Oestern [138, 153, 154]

3.2.2 Offene Frakturen

Der Begriff "offene Fraktur" bezieht sich auf eine Verbindung zwischen dem frakturierten Knochen und der äußeren Umgebung des Körpers. Es besteht somit eine Verletzung von Haut und Weichteilgewebe in der Nähe der Frakturzone. Offene Frakturen entstehen vorwiegend bei sehr starker äußerer Gewalteinwirkung, wie zum Beispiel bei Hochrasanztraumata. Diese Art von schwerwiegender Verletzung beinhaltet häufig Begleitverletzungen von Arterien, Nerven und Muskulatur, welche über die schlechte Durchblutungssituation und dem offenen Kontakt nach außen zu Komplikationen wie Infektion oder ausbleibender Knochenheilung führen können. Nach Gustlio et al. werden die in Tab. 2 aufgeführten Ausprägungen von offenen Frakturen unterschieden. [58, 59, 130, 138, 153, 154]

Klassifikation offener Frakturen	
Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> • Hautläsion < 1cm oder weniger, nicht verschmutzt • Durchspießung von innen, minimale Muskelkontusion • einfache Quer- oder kurze Schrägfraktur
Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Hautläsion > 1cm • ausgedehnter Weichteilschaden mit Lappenbildung oder Décollement • geringe bis mäßige Muskelquetschung • einfache Quer- oder kurze Schrägfraktur mit kleiner Trümmerzone
Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • ausgedehnter Weichteilschaden unter Einbeziehung von Haut, Muskulatur und neurovaskulären Strukturen • oft Rasantrauma mit schwerer Gewebequetschung
Grad 3A	<ul style="list-style-type: none"> • ausgedehnter Weichteilschaden mit noch adäquater Knochendeckung • Stückfrakturen • Schussverletzungen
Grad 3B	<ul style="list-style-type: none"> • ausgedehnter Weichteilschaden mit Deperiostierung und freiliegendem Knochen • massive Kontamination
Grad 3C	<ul style="list-style-type: none"> • rekonstruktionspflichtige Gefäßverletzung

Tab. 2: Klassifikation offener Frakturen nach Gustilo [58, 59, 130, 138, 153, 154]

3.3 Frakturheilung

Als dynamisches Gewebe bietet Knochen durch seine gute Durchblutung und ständigen Umbauprozesse hervorragende Voraussetzungen für eine Heilung von Frakturen. Die Art dieser Heilung ist jedoch von Defektgröße, Stellung und mechanischer Stabilität des Knochens und der Frakturzone abhängig.

Bei der Knochenbruchheilung wird zwischen der primären (direkten) und sekundären (indirekten) Frakturheilung unterschieden. Hierbei ist zu beachten, dass es wesentlich seltener zur primären Heilung des Knochens kommt. [38, 84, 96, 135, 136, 146, 153]

3.3.1 Primäre Frakturheilung

Die primäre Frakturheilung wird nur bei stabilem unter Druck stehenden (Ziel der osteosynthetischen Versorgung) Fragmentkontakt beobachtet, deshalb wird sie oft auch als Kontaktheilung bezeichnet. Hierbei kommt es durch ein direktes Einsprossen von Kapillaren und Osteoklasten aus den sich gegenüberliegenden Havers-Kanälen zur Bildung größerer Resorptionskanäle. Diese Resorptionskanäle werden durch die Aktivität der ebenfalls eingewanderten Osteoblasten mit neuem Knochen aufgefüllt und sorgen somit für eine stabile Brücke zwischen den einzelnen Fragmenten. Zusätzlich räumen Makrophagen kleine Zonen abgestorbenen Gewebes ab.

Eine primäre Frakturheilung kann häufig nur bei Fissuren oder durch den Einsatz von Kompressionsosteosynthesen erzielt werden. Dazu kommen absolut stabile Plattenosteosynthesen und stabile Zugschraubenosteosynthesen (auch in Kombination mit Fixateur externe) zum Einsatz. [96, 135, 136, 146, 153]

3.3.2 Sekundäre Frakturheilung

Die sekundäre Frakturheilung vollzieht sich nicht direkt, sondern indirekt über eine Zwischenstufe, den sogenannten Kallus. Sie wird auch als spontane Frakturheilung bezeichnet. [111] Diese Art von Heilung ist durch 5 Phasen gekennzeichnet. Der Prozess beginnt mit der Verletzungsphase, wobei hier die Krafteinwirkung auf den Knochen, die Unterbrechung der bindegewebigen Kontinuität, sowie das Frakturhämatom und die begleitenden Weichteilverletzungen hinzugerechnet werden.

Die zweite Phase wird als Entzündungsphase (0-4 Wochen) bezeichnet. Dabei wandern über das Frakturhämatom Granulozyten, Monozyten und Mastzellen in die Frakturregion ein. Darüber hinaus finden sich auch pluripotente Stammzellen. Durch Ausschüttung von Histamin und der Aktivierung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren kommt es zur Einsprossung neuer Gefäße und Phagozytose des Frakturhämatoms. Die Blutversorgung erfolgt hierbei vorwiegend über die periostalen Gefäße und wird um ein Vielfaches gesteigert. [38, 84, 96, 135, 136, 146, 153]

Daran schließt sich die Granulationsphase an (weicher Kallus, 3 - 8 Wochen). Dabei entsteht vorwiegend Granulationsgewebe, welches die Neubildung einer extrazellulären Matrix aus Kollagen-I durch die von Wachstumsfaktoren (TGF- β , IGF-1, IGF-2, FGF, PDGF und BMP) stimulierten Fibroblasten und Osteoblasten beinhaltet. Durch den zusätzlichen verstärkt ablaufenden Kalzium-,

Parathormon- und Vitamin-D-Stoffwechsel werden bereits Mineraldepots in die neuentstandene Matrix eingelagert. Makrophagen sorgen darüber hinaus für den Abbau nekrotischen Materials. Somit entsteht ein noch nicht verkalktes, weiches Kallusgewebe von beiden Frakturenden (peripher) zur Frakturmitte (zentral). Während dieser Phase zeigt sich der Knochen noch stark mechanisch geschwächt und somit wenig belastbar. [38, 84, 96, 135, 136, 146, 153]

Im Anschluss folgt die vierte Phase der Kalluserhärtung (6 Wochen - 4 Monate). Dabei steht die Verfestigung des weichen Kallus im Vordergrund. Dies erfolgt durch die zunehmende Mineralisation der Grundsubstanz und der Neuausrichtung der knöchernen Struktur gemäß den Belastungszonen. Es zeigt sich zunächst eine periphere Verbindung der Knochenenden über einen Brückenkallus. Erst im Anschluss hieran erfolgt die Überbauung der Kortikalis. Am Ende dieser Phase erreicht der Knochen wieder seine physiologische Festigkeit.

Die letzte Phase ist durch den Umbau, das sogenannte Remodelling, des Knochens (3 - 24 Monate) vom Geflechtknochen zum lamellären Knochen gekennzeichnet. Dabei wird die ursprüngliche Knochenstruktur mit dem Havers- und Volkmann-Kanalsystem zur nutritiven Versorgung und dem durchgängigen Markraum wiederhergestellt.

Die indirekte Frakturheilung entsteht vorwiegend bei konservativer Behandlung, bei Marknagelosteosynthesen, elastischen Plattenosteosynthesen und Versorgung mittels Fixateur externe, also Behandlungen, welche sich durch eine gewisse Elastizität auszeichnen. [38, 84, 96, 135, 136, 146, 153]

3.4 Frakturbehandlung

Das Ziel jeder Frakturbehandlung ist die schnelle, vollkommene Wiederherstellung der Funktion der betroffenen Körperregion sowie das Erreichen von anatomischen Verhältnissen, möglichst identisch zur Ausgangssituation.

Das wichtigste Grundprinzip der Behandlung von Knochenbrüchen besteht in: Reposition, Retention und Rehabilitation. Dies beinhaltet die Korrektur von Achse, Länge und Rotation der Fehlstellung (Reposition) nach anatomischen Vorgaben, die Fixierung des Repositionsergebnisses durch Gips, Schiene oder Osteosynthese (Retention) und die funktionelle Nachbehandlung (z.B. Physiotherapie) zur Erhaltung der Funktion und dem Vorbeugen von sekundären Komplikationen (Rehabilitation).

Prinzipiell werden konservative und operative Behandlungsmethoden bei der Versorgung von Frakturen unterschieden. [67, 109, 110, 126, 135]

3.4.1 Konservative Frakturbehandlung

Bei der konservativen Versorgung von Knochenbrüchen steht nach erfolgter Reposition die externe Schienung (Retention) durch Gips- oder Kunststoffverbände im Vordergrund. Vor allem wenig dislozierte Frakturen und Frakturen im Wachstumsalter können konservativ behandelt werden. Die Reposition erfolgt hier häufig geschlossen und durch Extension. Unabhängig von der Methode der Ruhigstellung (Gips, Verband, Schiene), wird das betroffene Körperteil in Funktionsstellung fixiert. Wesentliche Nachteile der konservativen Behandlung von Frakturen sind neben Fehlstellungen bei zu starker Dislokation, Bewegungseinschränkungen, muskuläre Atrophie, Inaktivitätsatrophie des Knochens mit Entkalkung und Thrombosegefahr. [67, 135, 153]

3.4.2 Operative Frakturbehandlung

Die operative Versorgung von Frakturen spielt besonders bei stark dislozierten Frakturen, bei mehrfragmentären Brüchen, sowie bei massivem Weichteilschaden und offenen Frakturen eine Rolle. Hierbei kommen in der heutigen operativen Medizin vorwiegend Osteosynthesen zum Einsatz. [67]

3.4.3 Definition Osteosynthese

Eine Osteosynthese bezeichnet die Verbindung und Verklammerung von einzelnen Knochenteilen nach Fraktur bzw. Durchtrennung mit Hilfe von Platten, Schrauben, Nägeln, Drähten (z.B. Plattenosteosynthese). Die verschiedenen Verfahren unterscheiden sich jeweils im Grad der Stabilität und der Invasivität. In der Regel werden, soweit es die jeweilige Verletzung zulässt, minimalinvasive Methoden bevorzugt (z.B. Marknagelosteosynthesen). [105]

3.5 Frakturen der Mittelhandknochen

3.5.1 Anatomie der Mittelhandknochen

Zum Verständnis von Frakturen der Mittelhand und für die spätere Behandlung ist die genaue Kenntnis der Anatomie unerlässlich.

Die fünf Ossa metacarpi (lat. = Mittelhandknochen) einer Hand gehören zu den kleinen Röhrenknochen und artikulieren proximal mit den Handwurzelknochen (Ossa carpi), distal mit den Fingern (Phalanges) und jeweils lateral oder respektive medial untereinander.

Sie werden anatomisch in drei Abschnitte eingeteilt: Basis, Schaft und Kopf. Das Metacarpale II ist der längste Mittelhandknochen wohingegen das Metacarpale I, die Daumenbasis, der kürzeste und kräftigste ist. Von der Knochengeometrie zeigen sich alle Metacarpalknochen leicht nach palmar konkav gekrümmt bei diaphysär dreieckigem Querschnitt.

Die einzelnen Mittelhandknochen II-V, sind im Bereich ihrer Köpfe fest über die Ligamenta metacarpalia dorsalia, palmaria und interossea verbunden. Hierüber stabilisieren sich die Knochen gegenseitig und lassen zusammen mit ihrer ebenfalls ligamentären Verbindung zu den Ossa carpi nur geringe Bewegungen zu. [7, 44, 95]

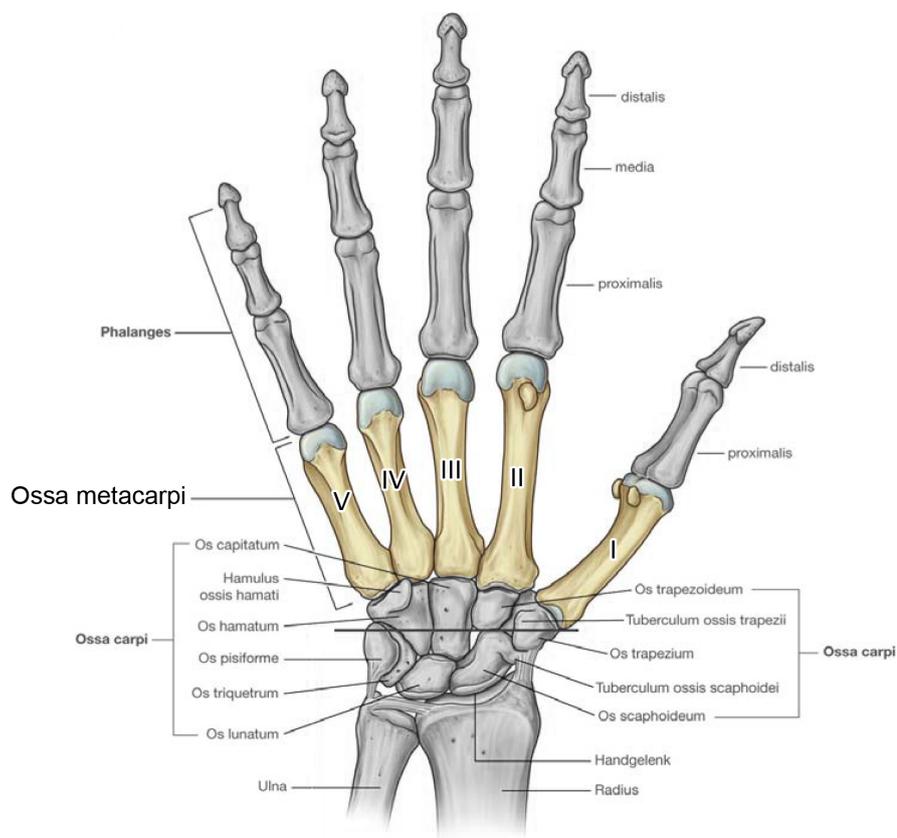


Abb. 2: Anatomische Darstellung der Ossa metacarpi [44]

3.5.2 Frakturen der Ossa metacarpi

Mittelhandfrakturen zeigen sich mit einem Anteil von 11,7% als zweithäufigste Frakturlokalisation am menschlichen Körper nach dem distalen Radius mit 17,5% und kurz vor dem proximalen Femur mit 11,6%. [39] Am häufigsten zeigen sich im Bereich der Mittelhand Frakturen des Os metacarpale V mit 50% aller Mittelhandfrakturen. Die Verletzung des V. Strahls stellt gleichzeitig die häufigste isolierte Fraktur der Hand dar. Am gesamten Körper machen die Frakturen der kurzen Röhrenknochen des Handskeletts etwa 10% aus.

Frakturen der Mittelhand sind bei Männern mit einer Inzidenz von 3,7 pro 1000 Einwohnern pro Jahr im Vergleich zu Frauen mit einer Inzidenz von 1,3 pro 1000 Einwohner pro Jahr wesentlich häufiger. Die meisten Patienten mit Frakturen der Ossa metacarpi finden sich im Alter zwischen 10-40 Jahren. Zudem besteht eine positive Korrelation mit niedrigem sozialem Status bei männlichen Patienten. [4, 32, 40, 46, 87, 98]

Frakturen der Ossa metacarpi werden gewöhnlich im klinischen Alltag nach der Lokalisation und ihrer Morphologie beschrieben. Bezüglich der Lokalisation können sie in vier Kategorien eingeteilt werden: Frakturen des Metacarpalköpfchens, des Halses (subcapitale Frakturen), des Schaftes und der Basis. Die Frakturen der Basis am ersten Mittelhandknochen werden gesondert in Bennett-, Rolando- und Wintersteinfrakturen unterteilt.

Zur genaueren Bezeichnung der Frakturen werden außerdem Dislokation, Instabilität, Weichteilschaden und Gelenkbeteiligung angegeben. Anders als bei den meisten anderen Frakturen spielt die AO-Klassifikation zur Einteilung eher eine untergeordnete Rolle. [5, 10, 103, 124, 128, 149, 151]

Als Ursache für Mittelhandknochenfrakturen steht vor allem das direkte Trauma in Form von Quetschung, Hammerschlag, Säge- oder Fräsverletzungen im Vordergrund. Hinzu kommen Frakturen nach Faustschlägen, beispielsweise in Form der sogenannten "boxer's fracture" am Metacarpale V. [98, 155]

3.5.3 Schaftfrakturen der Ossa metacarpi

Schaftfrakturen der Metacarpale II-V stellen eine häufige Frakturlokalisation dar. Sie können je nach Verlauf des Frakturspaltes und der Anzahl der Fragmente weiter in Quer-, Schräg-, Spiral- und Trümmerfrakturen unterteilt werden. [5, 89, 90, 129, 155]

Querfrakturen der Mittelhand entstehen vorwiegend durch direktes Trauma, können jedoch auch im Rahmen von Sportverletzungen bei starkem indirekten Abwinkeln der Hand entstehen, wie etwa durch Kontakt mit anderen Sportlern. Sie sind durch einen in dorso-palmarer Röntgenprojektion nahezu horizontal verlaufenden Frakturspalt ($\leq 30^\circ$) charakterisiert (vgl. Abb. 4). Aufgrund einer eingeschränkten knöchernen Kontaktfläche neigen Querfrakturen zur Pseudarthrosenbildung. Insbesondere bei Frakturen der Metacarpale II und V sollte bei Dislokation deshalb die Indikation zur operativen Versorgung großzügig gestellt werden. Wenig dislozierte Frakturen der Metacarpale III und IV können wegen der stabilisierenden Palisadenfunktion der beiden übrigen Mittelhandknochen bei

intaktem Lig. Metacarpale transversum häufig konservativ behandelt werden. [5, 103, 112, 128, 149, 155]



Abb. 3: Querfraktur eines Metacarpale II in dorso-palmarer und schräger Projektion

Schräg- und Spiralfrakturen entstehen ebenfalls durch direkte Gewalteinwirkung gegen die Mittelhand und zeichnet sich gegenüber den Querfrakturen lediglich über den steileren Verlauf des Frakturspaltes ($\geq 30^\circ$) und die, häufig durch den Zug der interossären Muskulatur bedingte, Verkürzung aus. Bei den Spiralfrakturen kommt im Gegensatz zu den Schräg- und Querfrakturen zusätzlich eine Torsionskomponente bei der einwirkenden Kraft hinzu. Aus diesem Grund bestehen hierbei häufig Rotationsfehlstellungen. [5, 103, 128, 149, 155]



Abb. 4: Schrägfraktur eines Metacarpale V in dorso-palmarer und schräger Projektion

Durch besonders hohe Gewalteinwirkung unabhängig von der Richtung der wirkenden Kraft entstehen im Schaftbereich der Mittelhandknochen teilweise komplexe Trümmerfrakturen, mit drei und mehr Fragmenten. Hierbei wird die Indikation zur operativen Rekonstruktion recht großzügig gestellt, da bei starker Gewalteinwirkung häufig mehrere Mittelhandknochen gleichzeitig betroffen sind und es zu massiven Dislokationen in allen drei Ebenen kommen kann. [5, 90, 103, 128, 129, 149, 155]

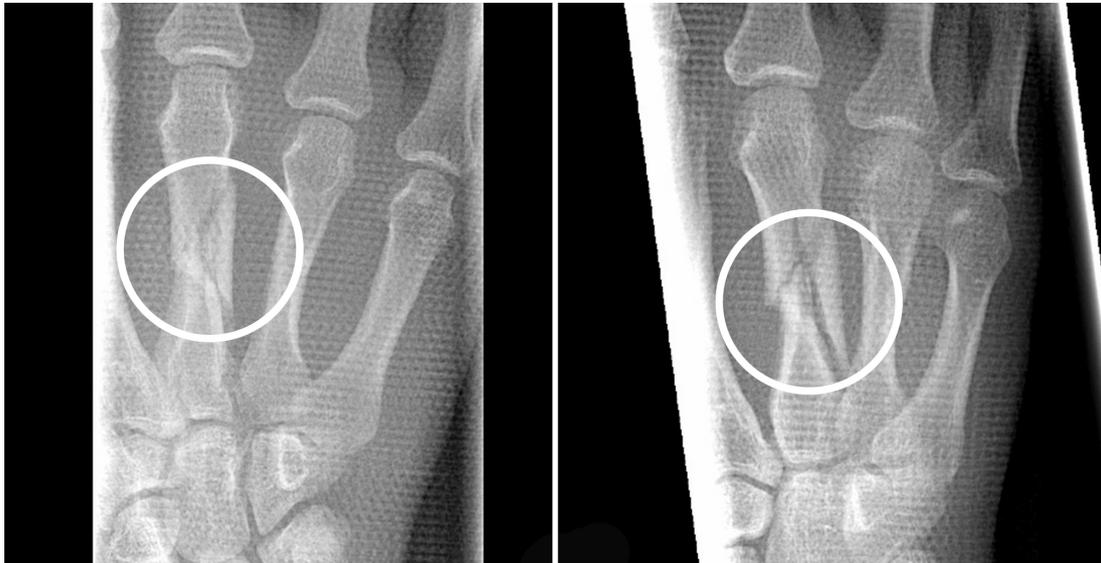


Abb. 5: Röntgen einer komplexen Fraktur eines Metakarpale III in Behelfstechnik in der Gippschiene

3.6 Konservative Versorgung von Mittelhandfrakturen

Frakturen der Ossa metacarpi können sehr häufig konservativ behandelt werden. Hierbei spielt der Grad der Dislokation, die Art der Fraktur sowie die Anzahl der betroffenen Mittelhandknochen eine wichtige Rolle. So können insbesondere Frakturen der Metacarpale III und IV aufgrund der schienenden Palisadenfunktion der Metacarpale II und V konservativ zur Heilung gebracht werden. Dennoch sollte die Indikation zur Operation bei dislozierten Frakturen ($>30^\circ$) großzügig gestellt werden. Die genauen Grenzen für eine Entscheidung zwischen konservativer und operativer Versorgung werden zum Teil sehr kontrovers gesehen. So zeigen geringe Seitverschiebungen und Verkürzungen keinen wesentlichen Einfluss auf die Funktion der Hand und die Entscheidung über die Versorgungsmethode der Fraktur hängt oft mit den persönlichen Erfahrungen des jeweiligen behandelnden Arztes zusammen.

Wird eine Mittelhandfraktur konservativ behandelt, erfolgt nach geschlossener Reposition die Ruhigstellung über 3-4 Wochen in einer dorsalen oder palmaren Gipsschiene. Dabei werden Handgelenk und Mittelhand in der sogenannten "Intrinsic-Plus-Stellung" gehalten. Das bedeutet eine Hyperextension von $40-45^\circ$ im Handgelenk, sowie eine Fixierung der Fingergrundgelenke in $70-80^\circ$ Beugung. Die Schiene sollte Mittel- und Endgelenk der Finger zur freien Bewegung aussparen (vgl. Abb. 7a). Eine Alternative zu dieser klassischen Gipsschiene, stellt das Mittelhandbrace dar, welches lediglich die gesamte Mittelhand vom II. bis V. Strahl fixiert und das Handgelenk sowie die Fingergrundgelenke frei lässt (vgl. Abb. 7b). An die möglichst kurzzeitige Ruhigstellung schließt sich immer eine frühfunktionelle Nachbehandlung an, um die Beweglichkeit der Hand bestmöglich zu erhalten. [5, 90, 149, 155]

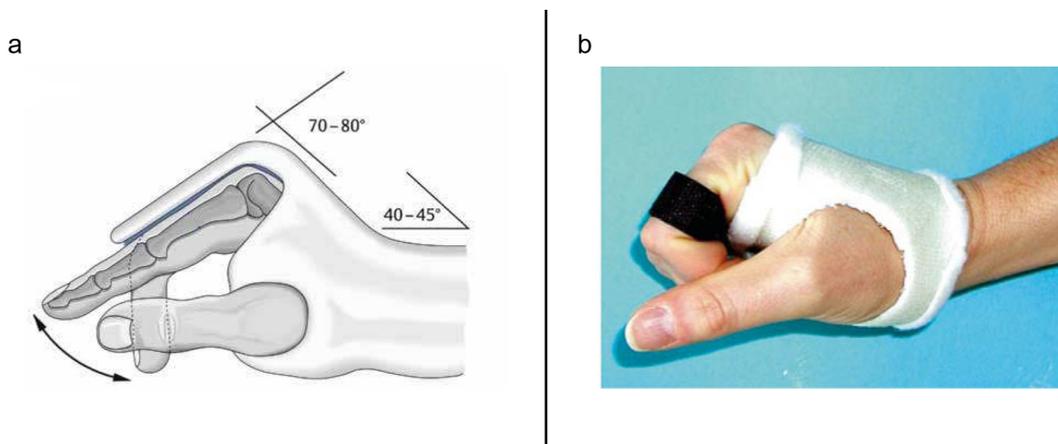


Abb. 6: a dorsale Schiene in Intrinsic-Plus-Stellung, b Mittelhandbrace [149, 155]

3.7 Osteosynthese von Mittelhandfrakturen

Die operative Behandlung spielt neben der konservativen Therapie besonders bei dislozierten Frakturen und Trümmerfrakturen eine Rolle. Bei einer Schaftfraktur eines Mittelhandknochens stehen je nach Art der Fraktur verschiedene Osteosyntheseverfahren zur Auswahl. Hierbei stellen heute die Platten- und Zugschraubenosteosynthesen, sowie die Versorgung mit Kirschnerdrähten die gängigsten Behandlungsmethoden dar.

Wichtig ist, bei allen operativen Versorgungen, die möglichst perfekte anatomische Reposition der einzelnen Fragmente, sowie die frühe funktionelle Behandlung der betroffenen Hand um Inaktivitätskontraktionen vorzubeugen. Darüber hinaus bedarf es bei einer operativen Versorgung der Abwägung von Nutzen und zusätzlichem Risiko für den Patienten. Außerdem bedarf es in den meisten Fällen einer zweiten Operation zur Entfernung des Osteosynthesematerials. [5, 64, 90, 129, 149, 155]

3.7.1 Platten- und Zugschraubenosteosynthese

Der Vorteil der osteosynthetischen Versorgung gegenüber der konservativen Behandlung von Frakturen der Mittelhand ist das Erreichen von Übungsstabilität der meisten Frakturen direkt nach der Operation. Plattenosteosynthesen können bei jeglicher Art von Schaftfrakturen (siehe 3.5.3) der Mittelhand eingesetzt werden und bieten ein hohes Maß an Stabilität. Heutzutage kommen auch immer mehr winkelstabile Plattenosteosynthesen zum Einsatz.

Bei langauslaufenden Spiral- und Querfrakturen kann auch auf die Verwendung einer Neutralisationsplatte verzichtet werden und die Fraktur mit zwei oder drei freien Zugschrauben versorgt werden. Diese Methode zeichnet sich durch minimalinvasive Zugangsmöglichkeiten aus, bedarf jedoch einer perfekten anatomischen, geschlossenen Reposition und ist somit häufig technisch anspruchsvoller. Bei beiden Methoden ist auf eine möglichst geringe Irritation des umliegenden Gewebes, insbesondere der Sehnen und ihrem Gleitlager, zu achten. [5, 61, 64, 90, 129, 149, 155]

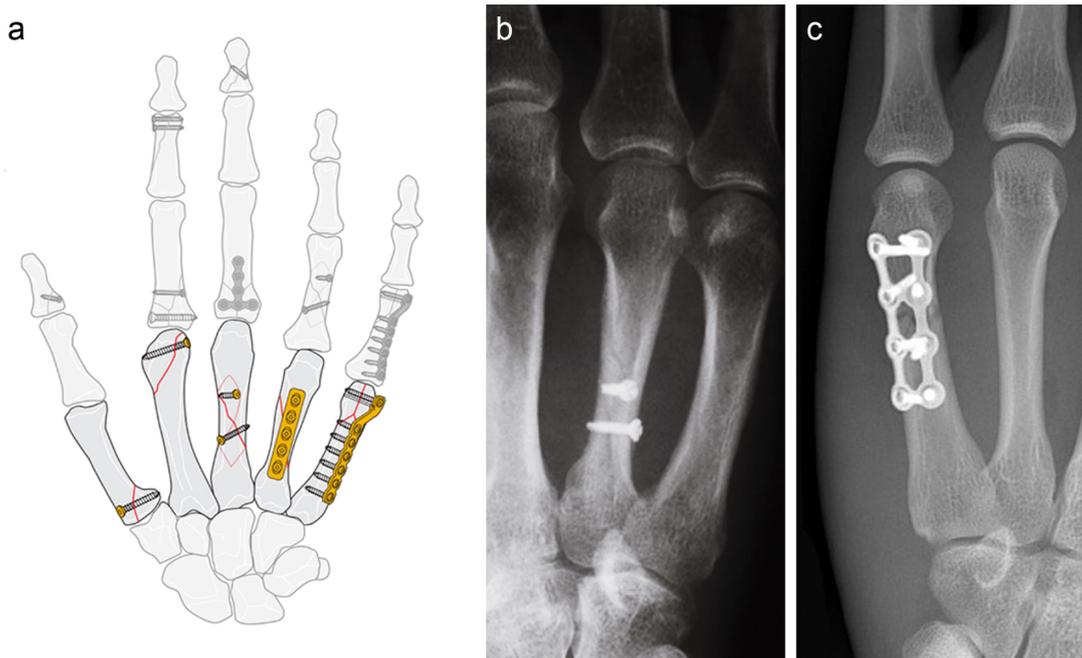


Abb. 7: a Schematische Darstellung verschiedener Osteosyntheseverfahren an der Mittelhand, b Zugschraubenosteosynthese, c Plattenosteosynthese [129]

3.7.2 Kirschnerdrahtosteosynthese

Die Kirschnerdrahtosteosynthese geht auf den Chirurgen Martin Kirschner zurück. Die nach ihm benannten Bohrdrähte (K-Drähte) kommen heute aus Materialien wie Edelstahl und Titan in verschiedensten Längen und Dicken (0,1-6 mm) bei der Reposition und Fixierung von Frakturen an nahezu allen Knochen des menschlichen Körpers zum Einsatz.

Zur definitiven Versorgung einer Fraktur mit dieser Technik sollten optimalerweise zwei Drähte eingebracht werden um Rotationsstabilität zu erreichen. Zudem sollte, um einer Spreizung oder Instabilität der Fraktur vorzubeugen, die Kreuzungsstelle der beiden Drähte nicht im Frakturspalt liegen. [49, 50]

Der Einsatz von Kirschnerdrahtosteosynthesen bei Schaftfrakturen der Mittelhand war in den letzten Jahren rückläufig. Sie vermittelt gegenüber Platten- und Zugschraubenosteosynthesen eine wesentlich geringere Stabilität. Allerdings bringt die K-Drahtosteosynthese den Vorteil der perkutanen und schnittfreien Versorgung gegenüber den wesentlich invasiveren Plattenosteosynthesen. So kommen in bestimmten Fällen, insbesondere bei Querfrakturen, des zweiten, vierten und fünften Strahls, K-Drähte zur antegraden Schienung des Markraums zum Einsatz. [5, 61, 64, 90, 93, 129, 149, 155]

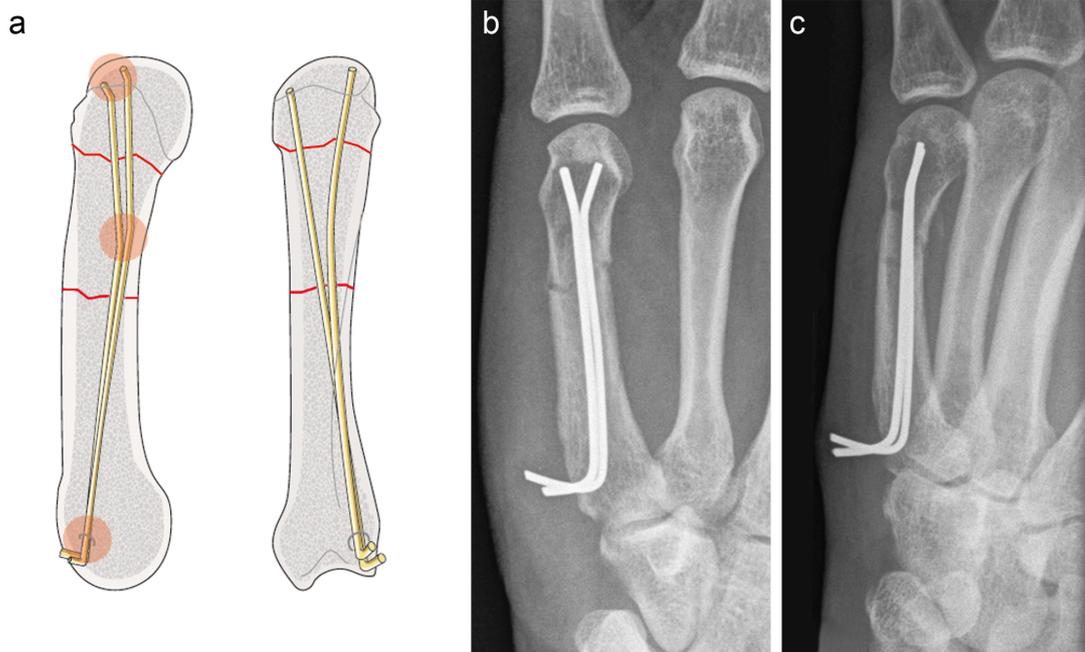


Abb. 8: a Schematische Darstellung einer K-Drahtosteosynthese, b Röntgenbilder einer mit K-Drähten versorgten Fraktur des V. Mittelhandknochens [51]

3.8 Bioresorbierbare Osteosyntheseverfahren

3.8.1 Bioresorbierbare Materialien

Das Wort "bioresorbierbar" ist eine Kombination aus dem griechischen Wort "bios" (=Leben) und dem lateinischen "resorbere" (=zurückschlürfen). [14] Häufig wird im gleichen Zusammenhang auch das Wort "biodegradable" (Englisch = biologisch abbaubar) verwendet.

Die Besonderheit von bioresorbierbaren Materialien besteht somit darin, dass sie idealerweise vollständig vom menschlichen Körper abgebaut werden können.

Ein ideales Material für ein bioresorbierbares Osteosyntheseverfahren muss für die Dauer der Frakturheilung ausreichend stabil sein. Der Abbau seiner Grundstruktur sowie der Verlust der physikalischen Eigenschaften muss über 2 Jahre stattfinden und nach 5 Jahren sollte das Material vollständig verschwunden sein. Desweiterm sollten die Abbauprodukte für den menschlichen Körper nicht toxisch sein. [118]

Heutzutage wird in der Medizin neben Polyglycolid, Poly(ϵ -caprolacton), Polydioxanon, Polyhydroxybuttersäure, Polyanhydride oder Polyethylenglycol häufig Polylactid als Ausgangsstoff für bioresorbierbare Implantate verwendet. Diese Stoffe gehören chemisch alle zu den aliphatischen Polyestern. Die am häufigsten verwendeten Polymere und damit bezüglich ihrer physikalischen Eigenschaften und ihrem Abbauverhalten besonders gut untersuchten und dokumentierten Stoffe sind Polyglycolid (PGA), Polylactid (PLA) und ihre Copolymere. Sie gehören zu den α -Hydroxycarbonsäuren. Ihre Ausgangsstoffe sind Glycol- und Milchsäuren welche vielfach physiologisch im menschlichen Körper vorhanden sind. Hierzu zählen auch die beiden Copolymere Poly(L-Lactid) und 70:30 Poly(L, DL-Lactid), oder abgekürzt PLLA und PDLLA. [100]

Durch unterschiedliche Fertigungsprozesse können die mechanischen Eigenschaften sowie das Degradationsverhalten dieser biodegradierbaren Polymere verändert werden. [31, 33, 100, 150]

Durch die deutliche Verbesserung der biomechanischen Eigenschaften durch Änderung der Zusammensetzung finden nun seit Jahren bioresorbierbare Implantate in verschiedenen Bereichen der klinischen und experimentellen Chirurgie Anwendung. [2, 36, 60, 66, 70, 114, 116, 150]

3.8.2 Degradation von PLLA/PDLLA

Die Polymere PLLA und PDLLA werden im menschlichen Körper durch heterogene Hydrolyse abgebaut. Durch den Kontakt der Stoffe mit Wasser wird die chemische Struktur an zufälligen Stellen über einen gewissen Zeitraum hinweg aufgelöst und die langkettigen Polymere werden in kurze Oligo- und Monomere zerlegt. Hierbei entstehen auch Carboxylsäuren, welche den Prozess zusätzlich katalysieren. Danach werden diese in den körpereigenen Stoffwechselprozessen zu H₂O und CO₂ abgebaut und ausgeschieden (Abb. 9).

Dieser Abbauvorgang ist sowohl von Größe und Form des Implantates als auch von Molekulargewicht und Kristallinität des verwendeten Ausgangsstoffes abhängig. [3, 56, 91, 92, 113]

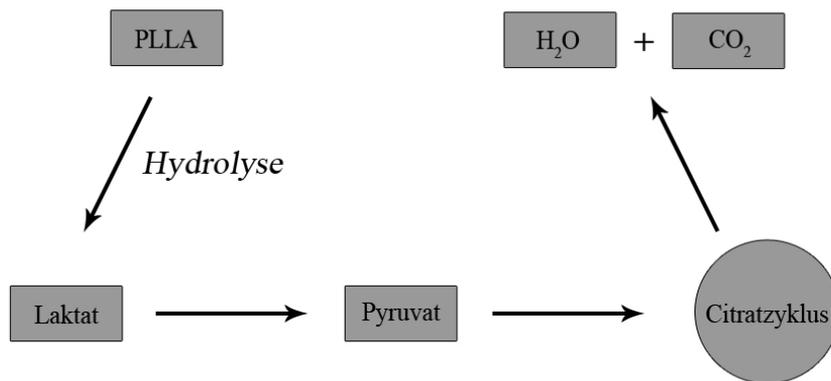


Abb. 9: Schematische Darstellung des Abbauwegs von PLLA [3]

Durch die Heterogenität der Degradation ergibt sich bei den Polyactiden kein kontinuierlicher Verlust von Volumen und Steifigkeit (Elastizitätsmodul), sondern es kommt zu einem plötzlichen partikulären Zerfall. Durch den Einsatz von Gemischen aus Copolymeren (beispielsweise PLLA/PDLLA) mit zusätzlich höherer molekularer Dichte konnte diese Eigenschaft verbessert werden. So sind heute die Degradationszeiten je nach Mischung verschieden lang und die mechanischen Eigenschaften der Implantate können länger aufrechterhalten werden. Im Fall von PLLA/PDLLA im Verhältnis von 70:30 beträgt die vollständige Degradationszeit 1-3 Jahre. Nach 3 Monaten zeigt es noch eine Stärke von 40% im Vergleich zum Ausgangswert. [9, 36, 91, 92, 113]

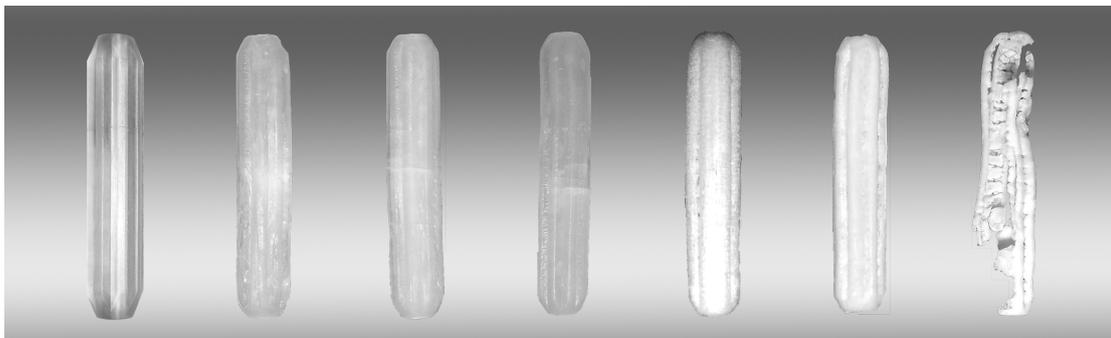


Abb. 10: Fotodokumentation der Degradation des Bio-ISOS Implantates (PLLA/PDLLA 70:30) in physiologischer Kochsalzlösung, sowie unter physiologischen Temperaturbedingungen zwischen 0 und 12 Monaten im in vitro Laborversuch (von links nach rechts: 0, 4, 8, 16, 24, 36, 48 Wochen)

3.8.3 Mechanische Eigenschaften von PLLA/PDLLA

Im Allgemeinen zeigen bioresorbierbare Polymere je nach Art, Mischung von verschiedenen Polymeren und Fertigungstechnik sehr unterschiedliche mechanische Eigenschaften. So zeigt sich bei Polyactid (PLA) eine Zugfestigkeit von bis zu 72MPa und bei dem ebenfalls viel eingesetzten

Polyglycolid (PGA) sogar von bis zu 100MPa. Über zusätzliche Faserverstärkung können deutlich höhere Zug- und Biegefestigkeiten erzielt werden. Beispielsweise erreichen faserverstärkte PGA-Schrauben bis zu 415MPa, was auch den Wert von Stahl mit 280MPa übersteigt. Trotz dieser starken Biegefestigkeit kann diese Art von Implantaten jedoch beim Eindrehen in Materialien, wie zum Beispiel Knochen, so stark verwinden, dass es über die einwirkenden Torsionskräfte zum Verklemmen bzw. zum Bruch des Implantates kommt. Darüber hinaus gilt es zu berücksichtigen, dass die mechanischen Eigenschaften von Polymeren meist in trockenem Zustand angegeben werden. Im Körper eingebracht befinden sie sich jedoch in physiologisch feuchter und warmer Umgebung, welche die Belastbarkeit deutlich beeinflussen kann. Implantate aus biodegradierbaren Polymeren neigen unter konstanter mechanischer Belastung zur irreversiblen Verformung, dem sogenannten Kriechen. Außerdem kann es auch zu einem kompletten Abfall der applizierten Kräfte und Spannungen, der Relaxation, kommen. So kommt es bei Schrauben aus bioresorbierbarem Material je nach eingesetztem Polymer bereits 20min nach Einbringung zum Abfall der Zugkräfte um 30-45%.

Aus diesen Gründen werden bioresorbierbare Implantate bis heute vorwiegend in mechanisch wenig beanspruchten Regionen des Körpers, im Rahmen von adaptierenden Osteosynthesen, eingesetzt. [3, 31, 33-36, 71]

3.8.4 Gewebeverträglichkeit

Die gängigen in der Medizin eingesetzten bioresorbierbaren Materialien haben, solange sie nicht degradieren, meist eine hervorragende Gewebeverträglichkeit. Häufig bildet sich initial eine Bindegewebskapsel um das jeweilige Implantat. Mit Beginn der Degradation, welche von Material und Implantatdesign abhängig ist, werden durch die Hydrolyse verschiedene Abbauprodukte in das umliegende Gewebe freigesetzt. Hierbei kann es zu lokalen zellulären Entzündungsreaktionen mit der Bildung von Fremdkörperriesenzellen und der Einwanderung von Makrophagen kommen. Nachdem die Polymere weiter abgebaut sind, gehen diese Reaktionen jedoch wieder zurück und der von den Implantaten eingenommene Raum wird durch Bindegewebe oder Knochen ersetzt. In der Regel bleibt dieser Abbauprozess der Polymere klinisch gänzlich unauffällig. Auch die beim Abbau von PLLA/PDLLA in größeren Mengen als gewöhnlich anfallenden Lactide haben keinen Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt des Körpers. Es kann jedoch in sehr seltenen Fällen zu lokalen aseptischen Fistelbildungen mit Entleerung der Abbauprodukte nach außen kommen. [33, 36, 68, 71, 73, 114, 140] Ein weiteres beobachtetes Problem mit bioresorbierbaren Implantaten ist das Auftreten von begrenzten Osteolysen, welche vorwiegend radiologisch erkannt werden und klinisch meist keine Rolle spielen. Diese waren jedoch häufig nur temporär vorhanden und wurden nach vollständiger Degradation wieder mit Knochen aufgefüllt. Die genaue Ursache dieser seltenen Komplikation ist noch nicht genau geklärt. Man geht aber davon aus, dass es besonders bei sehr schnell degradierenden Implantaten zu einer stärkeren Anreicherung an Abbauprodukten im umliegenden Gewebe kommt, welche nicht ausreichend schnell abtransportiert werden können. Hierbei kommt es dann zu einer verstärkten Entzündungsreaktion. Dieser Effekt wird weiterhin durch große Implantate, einer hohen Kristallinität des Polymers und einer schlechten Durchblutungssituation begünstigt.

Durch die besondere Kristallstruktur und dem relativ kontinuierlichen, langsamen Abbau von PLLA und PDLLA sind die oben beschriebenen Komplikationen und Unverträglichkeiten bei Implantaten aus diesem Material sehr selten geworden. Die lokalen Reaktionen auf die abbaubaren Materialien entsprechen denen von gängigen Metallimplantaten. [11, 12, 33, 36, 68, 71, 73, 85, 113]

3.8.5 Klinische Anwendung von PLLA/PDLLA-Implantaten

Bisher finden aus PLLA/PDLLA gefertigte Osteosyntheseverfahren, aufgrund ihrer mechanischen Eigenschaften, vorwiegend an wenig belasteten Knochen Anwendung.

So kommt beispielsweise ein PLLA-Pin zur Fixierung von kleinen Knochenfragmenten am Radiusköpfchen, und in wenig gewichtstragenden Bereichen des Sprung- oder Kniegelenks zum Einsatz. [34, 36, 47, 60, 69, 70, 74, 118, 120, 123, 139]

Darüber hinaus werden Schrauben aus PLLA/PDLLA zur Fixierung von Kreuzbandersatzplastiken als Interferenzschrauben regelmäßig eingesetzt. Hier konnten auch vergleichbar gute Resultate mit Press-Fit- und herkömmlichen Fixierungstechniken gezeigt werden. [65]

Auch in der Fixierung von Osteotomien am Metatarsale I oder von Sehnentransfers am Fuß stehen entsprechende Implantate zur Verfügung. [37, 102]

In der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie finden seit Jahren aus PLLA/PDLLA gefertigte Osteosynthesplatten und Schrauben Verwendung. [53]

3.9 Bioresorbierbare intramedulläre Spannosteosynthese (Bio-ISOS)

Die Abkürzung Bio-ISOS steht für **B**ioresorbierbare **I**ntramedulläre **S**pann**O**steo**S**ynthese. Somit ergibt sich aus der Bezeichnung, Art und Funktionsweise dieses neuartigen Osteosyntheseverfahrens. Es handelt sich um ein vom Körper abbaubares Implantat welches einerseits über die intramedulläre Schienung und andererseits über einen Spannmechanismus seine Funktion als Osteosynthese ausübt. Seit dem Jahr 2007 beschäftigt sich die Projekt- und Arbeitsgruppe Bio-ISOS mit der Entwicklung und experimentellen Erprobung dieser neuen Stabilisierungstechnik für Knochenbrüche. Die Projektgruppe um PD Dr. med. Oliver Pieske gewann im Jahr 2007 zudem den Innovationswettbewerb des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und wird seither von diesem auch finanziell gefördert.

In den bisherigen Versuchen und Arbeiten der Arbeitsgruppe wurde das optimale Ausgangsmaterial, das Implantat-Design und die biomechanische Belastbarkeit der Osteosynthese an Kunst- und Schweineknöchel ermittelt. [9, 99, 113]

3.9.1 Funktionsprinzip

Bio-ISOS vereint in seinem Funktionsprinzip die Idee der intramedullären Schienung und der Kompression zweier Frakturenden aufeinander über einen Fadenspannmechanismus. Es wird somit das Prinzip eines Marknagels mit der klassischen Zugschraubenosteosynthese kombiniert um eine möglichst hohe Stabilität durch die intramedulläre Stabilisierung und eine gute Knochenheilung über die Kompression auf den Frakturspalt zu erreichen. Abb. 11 illustriert das Funktionsprinzip von Bio-ISOS. [9, 113]

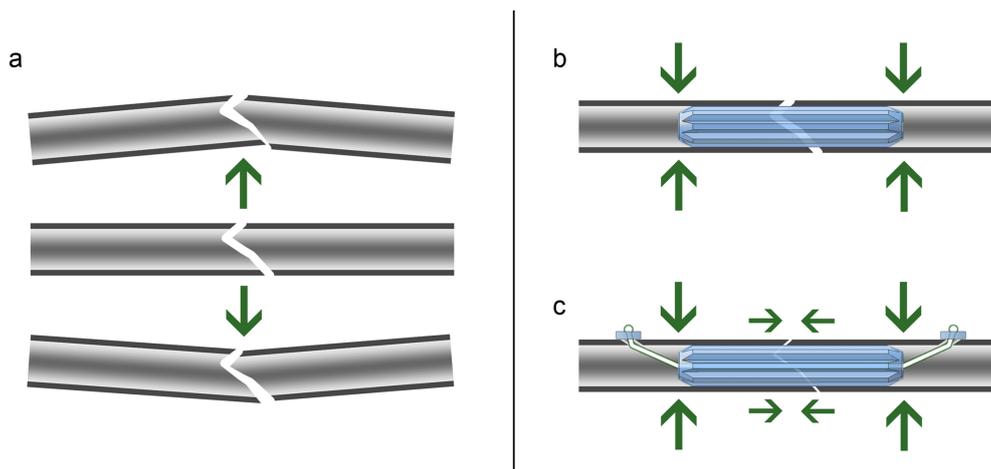


Abb. 11: Darstellung des Funktionsprinzips von Bio-ISOS; a Fraktur mit Dislokationskräften; b Neutralisation der Kräfte durch intramedulläre Schienung; c Kompression auf den Frakturspalt

3.9.2 Materialwahl

Für die Auswahl des bioresorbierbaren Materials für Bio-ISOS wurden folgende Kriterien festgelegt:

1. Die Implantate sollen nicht spröde und gleichzeitig stabil genug sein, um der geforderten Druck- und Zugbeanspruchung standzuhalten.
2. Die Resorptionszeit des Stoffs muss lange genug sein, um dem Knochen während der Heilungsphase genügend Stabilität zu geben.
3. Eine medizinische Zulassung des Werkstoffs sollte bereits erfolgt sein.

Nach ausgiebigen Laborversuchen, sowie Beratungen im Rahmen der Kooperation mit dem Institut für Kunststoffverarbeitung an der RWTH Aachen (Dipl.-Ing. Ina Michaelis), fiel die Wahl auf das Polylactid-Gemisch PLLA/PDLLA im Verhältnis 70:30. Als Industrieprodukt für die Medizintechnik wird es unter dem Namen Resomer 704S[®] von der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG hergestellt und vertrieben (siehe 4.1.1). Es bietet, von allen von uns untersuchten Materialien, die optimalsten Voraussetzungen als Grundstoff für Bio-ISOS. Vergleichende Arbeiten bezüglich der Degradation und mechanischen Belastbarkeit von Resomer 704S gegenüber anderen bioresorbierbaren Kunststoffen wurden bereits von der Arbeitsgruppe Bio-ISOS durchgeführt und veröffentlicht. [9, 63, 113]

3.9.3 Biomechanische Eigenschaften von Bio-ISOS

Die mechanische Belastbarkeit von Bio-ISOS wurde in Laboranalysen der Arbeitsgruppe Bio-ISOS an Kunstknochen in 3- und 4-Punkt-Biegeversuchen nach den Vorgaben der DIN EN ISO 7438 (DIN Deutsches Institut für Normung e.V., 2005) verifiziert. Hier konnte im Vergleich zu den klassischen Platten- und Kirschnerdrahtosteosynthesen eine überlegene biomechanische Stabilität nachgewiesen werden.

Mit einer maximalen Belastbarkeit von 61,97N ($\pm 3,58$ N) zeigt sich das 5mm starke Bio-ISOS-Implantat gegenüber der stabilsten herkömmlichen Osteosynthese (1,6mm starke Kirschnerdrähte) mit 32,91N ($\pm 4,56$ N) um das 1,9-fache belastbarer im Biegeversuch an Kunstknochen. Auch im Vergleich zu den häufig an Metacarpal-Knochen eingesetzten Plattenosteosynthesen konnte eine größere biomechanische Belastbarkeit von Bio-ISOS nachgewiesen werden. [9, 63, 113]

4 Material und Methoden

4.1 Versuchsaufbau und zeitlicher Ablauf

In die Versuche wurden insgesamt 24 Kaninchen der Rasse New Zealand White Rabbit aufgenommen. Diese wurden in vier Gruppen, entsprechend der geplanten postoperativen Lebenszeit, aufgeteilt. So bildeten jeweils sechs Tiere die Gruppen für 8, 16, 24 und 48 Wochen postoperative Lebenszeit.

An allen Tieren erfolgte die gleiche Operation, mittels osteosynthetischer Versorgung des zuvor per Los bestimmten und osteotomierten Femurs mit Bio-ISOS, in Anlehnung an das Tiermodell von Viljanen et al. und Manninen et al. [94, 141]

Die Operationstechnik wurde bereits im Vorfeld an einer versuchsunabhängigen Serie von fünf Tieren etabliert. Eine detaillierte Beschreibung der Operationstechnik findet sich in Kapitel 4.6.

Während der Versuche erfolgte eine ausführliche Dokumentation aller relevanten Parameter (vgl. Tab. 3) zu Operation und Zustand der Versuchstiere.

Das Gewicht wurde mit Hilfe einer handelsüblichen Waage bestimmt. Die Narkosedauer wurde mit einer Stoppuhr vom Zeitpunkt der Gabe der Narkotika bis zum vollständigen Erwachen der Tiere gemessen. Die Operationszeit wurde ebenfalls mit Hilfe einer Stoppuhr von Hautschnitt bis zur abgeschlossenen Hautnaht dokumentiert. Die Länge des Hautschnitts wurde mit Hilfe eines Zentimetermaßes bestimmt.

Im Anschluss an die Operation wurden die Tiere je nach festgelegter postoperativer Überlebenszeit in regelmäßigen Abständen radiologischen und klinischen Verlaufskontrollen unterzogen. Tab. 3 gibt die tabellarische Übersicht über die Versuchsgruppen, den zeitlichen Ablauf, die erfassten Messparameter und die entsprechende Zielsetzung.

Versuchsschema
<p>Versuchstiere:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 New Zealand White Rabbits in 4 Versuchsgruppen und 5 New Zealand White Rabbits in einer Vorversuchsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> • Vorversuchsgruppe (n=5) • Gruppe 1: 8 Wochen postoperative Lebenszeit (n=6) • Gruppe 2: 16 Wochen postoperative Lebenszeit (n=6) • Gruppe 3: 24 Wochen postoperative Lebenszeit (n=6) • Gruppe 4: 48 Wochen postoperative Lebenszeit (n=6)
<p>Operation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Versorgung einer per Osteotomie erzeugten Fraktur an einem der beiden nach Losentscheid bestimmten Femurknochen des Versuchstiers mit Bio-ISOS
<p>Untersuchte Parameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gewicht der Versuchstiere • Narkosedauer • Operationszeit • Länge des Hautschnitts • Röntgenkontrollen unmittelbar postoperativ, sowie 7 und 14 Tage postoperativ zur Stellungskontrolle • Radiologische Kontrolle mittels Computertomographie am Ende der Lebenszeit der jeweiligen Versuchsgruppe und Erfassung/Messung von: <ul style="list-style-type: none"> • Knochenheilung • Kallusbildung • Fehlstellungen • Osteolysen • Fremdkörperreaktionen • Femur-Durchmesser • Kortikalis-Dicke • Kallus-Dicke • Implantat-Durchmesser
<p>Zielsetzung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Frakturstabilisierung mit Bio-ISOS stellt eine einfache Technik mit steiler Lernkurve und reproduzierbar kurzen Operationszeiten dar. 2. Mit Bio-ISOS kann im Zeitraum einer normalen Knochenbruchheilung von 6 bis 8 Wochen eine Heilung der simulierten Fraktur am operierten Knochen erreicht werden. 3. Bio-ISOS zeigt in einem Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 48 Wochen keine Hinweise auf periimplantäre Osteolysen am operierten Knochen oder Fremdkörperreaktionen im Vergleich zur gesunden Seite. 4. Die mit Bio-ISOS versorgten Knochen zeigen in einem Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 48 Wochen keine sekundäre Dislokation, keine ausgeprägten Fehlstellungen oder eine ausbleibende Knochenheilung.

Tab. 3: Tabellarisches Versuchsschema

4.2 Bio-ISOS

Bio-ISOS steht, wie bereits in der Einleitung erläutert (vgl. Kapitel 1), für **Bios**resorbierbare **In**tramedulläre **S**pannosteosynthese. Es setzt sich aus den drei Komponenten, Schiene, Anker und Spannfaden zusammen, welche bereits im Vorfeld zu dieser Arbeit bezüglich ihrer Eignung ausgewählt und experimentellen Untersuchungen unterzogen wurden. [9, 63, 113] Im Folgenden werden die einzelnen Komponenten sowie deren Werkstoffe beschrieben.

4.2.1 Resomer[®] 704 S

Als Werkstoff für die Bio-ISOS-Schiene, sowie die Fadenanker wurde Resomer[®] 704S verwendet. Dieses bioresorbierbare Polymer besitzt die chemische Bezeichnung Poly(L-lactide-co-D, L-lactide), kurz PLLA/PDLLA, und gehört somit zu den Polylactiden. Resomer[®] 704S besteht aus einem Mischungsverhältnis von 67:33 bis 73:27 (Mittel 70:30) der beiden Copolymere PLLA und PDLLA. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Versuche wurde der Werkstoff von der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Ingelheim am Rhein) bezogen. Aktuell liegen Patent und Vertrieb von Resomer[®] 704S bei Evonik Industries GmbH (Essen). [17, 48]

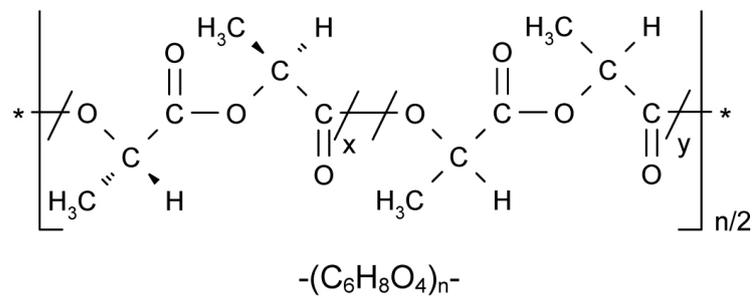


Abb. 12: Chemische Formel von PLLA/PDLLA 70:30 [48]

4.2.2 Bio-ISOS Implantat und Anker

Das bei allen Versuchen verwendete Bio-ISOS-Implantat hat eine Länge von 30mm, einen Außendurchmesser von 5,0mm und eine zentrale Kanülierung mit einem Innendurchmesser von 2,0mm. Alle Implantate wurden aus dem Werkstoff: Poly-L-Lactid/Poly-D,L-Lactid (Resomer LR704 S) [48] am Institut für Kunststoffverarbeitung (IKV) der RWTH Aachen (Leiter: Prof. Dr.- Ing. Dr.- Ing. E.h. Walter Michaeli) in Spritzgussverfahren hergestellt.

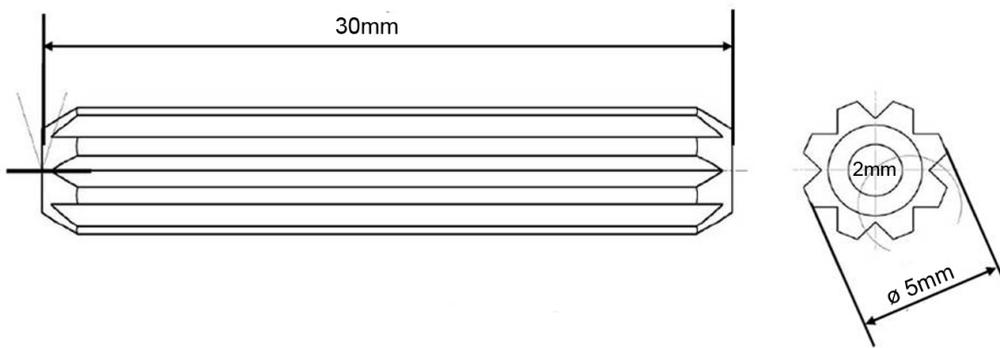


Abb. 13: Technische Zeichnung des Bio-ISOS-Implantats

Auch die verwendeten knopfförmigen Anker zur Verspannung und Fixierung der Implantate wurde aus Poly-L-Lactid/Poly-D, L-Lactid (Resomer[®] LR704 S) in Spritzgussverfahren gefertigt und haben einen Durchmesser von 6,0mm. Zur optimalen Positionierung auf dem zu operierenden Knochen weisen sie, ein der Knochenoberfläche nachempfundene, Krümmung vor.

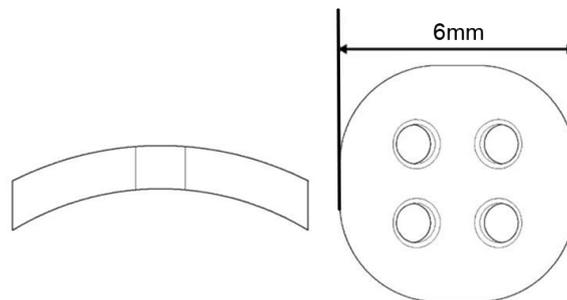


Abb. 14: Technische Zeichnung des Bio-ISOS-Ankers

4.2.3 Spannfaden

Als dritte Komponenten von Bio-ISOS wurde der teilresorbierbare Faden ORTHOCORD[®] (DePuy MITEK Medical GmbH, Norderstedt, Deutschland) verwendet.

Der Faden setzt sich aus 62% PDS (Polydioxanon) und 38% HMWPE (High Molecular Weight Polyethylene) zusammen. Dabei stellt PDS den resorbierbaren Teil des Fadens dar. Die Reißfestigkeit entspricht der des nicht resorbierbaren ETHIBOND[®] #5 und nach Resorption des PDS-Anteils der von ETHIBOND[®] #2. In bereits durch die Arbeitsgruppe Bio-ISOS durchgeführten Belastungstests von medizinisch geprüftem Fadenmaterial ergab sich für ORTHOCORD[®] die beste Reißfestigkeit und Knotenstabilität unter den getesteten (teil-)resorbierbaren Fäden. [113]

4.3 Operationsinstrumentarium

Zur Durchführung der Operation am jeweiligen Versuchstier wurden chirurgische Basisinstrumente (Skalpelle, Pinzetten, Haken, Raspatorium, Präparierscheren, Repositionszangen, Nadelhalter, Wundspreizer), ein Triebmotor mit Aufsatz für Osteotomiesäge und Bohrer (Aesculap Elan-E), Markraumfräsen (Durchmesser von 3-5mm), ein 1,9mm Bohrer, sowie ein eigens gekürzter Führungsdraht mit Faden-Schlinge (Arthrex) verwendet.

4.4 Versuchstiere

Für die experimentellen Versuche wurden ausschließlich Kaninchen der Rasse „New Zealand White Rabbit“ (NZWR) verwendet. Die Tiere waren allesamt weiblich, ausgewachsen und mit einem Alter von ca. sechs Monaten so genannte „Ex-Breeder“. Sie hatten eine Körper-Masse von 3,8 bis 5,0 kg. Alle Tiere wurden von der Firma „Charles Rivers Laboratories International, Inc.“ (Kisslegg, Deutschland) bezogen. Hier erfolgte auch die Zucht bis zum Alter des „Ex-Breeders“. Die Versuchstiere wurde für den Zeitraum zwischen Lieferung, Operation und Tötung in den Tierställen, des Instituts für Chirurgische Forschung (ICF) der Ludwig-Maximilians-Universität am Standort Großhadern bei einem strengen, zwölfstündigen Zyklus von Licht und Dunkelheit gehalten. Während des Aufenthalts im Tierstall wurden die Tiere in Bodenhaltung mit freiem Auslauf im Gebäude und im Freien gehalten. Der Tierstall hatte eine relative Luftfeuchtigkeit von 50% und eine konstante Temperatur von ca. 20°C. Alle Tiere hatten jederzeit uneingeschränkten Zugang zu frischem Wasser und ausreichend Nahrung. Als Nahrung erhielten sie die für Kaninchen übliche Standarddiät (Rabbit Diet, Ssniff, Joet, Deutschland).

Alle Untersuchungen und Experimente erfolgten unter Einhaltung sämtlicher Tierschutzbestimmungen und unterstanden der Genehmigung der Regierung von Oberbayern, München. Zum Zeitpunkt der Versuche lag eine gültige Genehmigung nach dem Tierschutzgesetz i.d.F. vom 25.05.1998 (nach § 10a) vor (GZ 55.2-1-54-2531.3-65-09). Eine Kopie der Genehmigung des Tierversuchsvorhabens findet sich im Anhang, Kapitel XIV. Die Tab. 4 und 5 geben eine detaillierte Übersicht über alle Versuchstiere.

Übersicht Vorversuchsgruppe					
Tiernummer	postoperative Lebenszeit	Rasse	Geschlecht	Gewicht [g]	operierte Seite
Vorversuchsgruppe					
01001	0 Tage	NZWR	weiblich	4000	links
01002	0 Tage	NZWR	weiblich	3900	links
01003	0 Tage	NZWR	weiblich	4200	rechts
01004	0 Tage	NZWR	weiblich	4300	rechts
01005	0 Tage	NZWR	weiblich	4400	rechts

Tab. 4: Übersicht über die Tiere der Vorversuchsgruppe

Gesamtübersicht der Versuchstiere					
Tiernummer	postoperative Lebenszeit	Rasse	Geschlecht	Gewicht [g]	operierte Seite
Gruppe 1					
08001	8 Wochen	NZWR	weiblich	3900	links
08002	8 Wochen	NZWR	weiblich	4200	links
08003	8 Wochen	NZWR	weiblich	4000	rechts
08004	8 Wochen	NZWR	weiblich	4500	links
08005	8 Wochen	NZWR	weiblich	4300	rechts
08006	8 Wochen	NZWR	weiblich	4100	links
Gruppe 2					
16001	16 Wochen	NZWR	weiblich	4100	links
16002	16 Wochen	NZWR	weiblich	4100	rechts
16003	16 Wochen	NZWR	weiblich	4300	links
16004	16 Wochen	NZWR	weiblich	4100	rechts
16005	16 Wochen	NZWR	weiblich	4500	links
16006	16 Wochen	NZWR	weiblich	4500	rechts
Gruppe 3					
24001	24 Wochen	NZWR	weiblich	4300	links
24002	24 Wochen	NZWR	weiblich	3800	links
24003	24 Wochen	NZWR	weiblich	3800	links
24004	24 Wochen	NZWR	weiblich	4500	rechts
24005	24 Wochen	NZWR	weiblich	4200	links
24006	24 Wochen	NZWR	weiblich	4500	rechts
Gruppe 4					
48001	48 Wochen	NZWR	weiblich	4200	links
48002	48 Wochen	NZWR	weiblich	4200	rechts
48003	48 Wochen	NZWR	weiblich	4300	links
48004	48 Wochen	NZWR	weiblich	4500	links
48005	48 Wochen	NZWR	weiblich	5000	rechts
48006	48 Wochen	NZWR	weiblich	4600	rechts

Tab. 5: Gesamtübersicht der Versuchstiere der vier Versuchsgruppen

4.5 Anästhesie der Versuchstiere

Die Operation der Tiere wurde in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Die Induktion erfolgte mittels intramuskulärer Injektion von 50-79mg/kg KG Ketamin (Ketamin Inresa[®], Inresa Arzneimittel GmbH, Freiburg, Deutschland) und 4-5mg/kg KG Xylazin (Rompun[®], Injektionslösung 2%, Bayer, Leverkusen, Deutschland), angepasst an das jeweilige Körpergewicht des Kaninchens. Nach erfolgter Desinfektion (Bode Cutasept F Spray) des Injektions-Bereichs am M. gluteus maximus des Tieres wurden beide Substanzen zusammen, in einer 5ml Spritze über eine sterile Kanüle verabreicht. Die Wirkdauer dieser Injektion entspricht ca. 30-45min. [16, 42]

Die Kaninchen erhielten im Anschluss eine gewichtsadaptierte einmalige Antibiotika-Gabe über intramuskuläre Injektion von 7,5mg/kg KG Enrofloxacin (Baytril[®], Bayer Animal Health GmbH, Leverkusen, Deutschland) zur perioperativen Prophylaxe von Infektionen.

Für die weitere Verabreichung von Medikamenten erfolgte nach gründlicher Rasur und Desinfektion (Bode Cutasept F Spray) des Bereichs um eine Ohrrendvene des Tieres die direkte venöse Punktion mittels einer 24 G Venenverweilkanüle (B|Braun Introcath[®] Safety-W PUR 24 G, 0.7 x19 mm, gelb, Melsungen, Deutschland).

Die Aufrechterhaltung der Anästhesie erfolgte über die Gabe einer Mischung aus 5ml Ketamin (Ketamin Inresa[®], Inresa Arzneimittel GmbH, Freiburg, Deutschland), 5ml Xylazin (Rompun[®], Injektionslösung 2%, Bayer, Leverkusen, Deutschland) und 40ml NaCl (0,9%, B|Braun, Melsungen, Deutschland) bei 6-12ml/h mittels automatisch gesteuertem Perfusor intravenös. [16]

Die Atmung des zu operierenden Tiers wurde kontinuierlich mit Sauerstoffinsufflation über eine Gesichtsmaske unterstützt (4-6l/min) und mittels Pulsoxymetrie kontrolliert.

Nach Abschluss der Operation und Beendigung der Narkose wurden die Kaninchen bis zum vollständigen Wiedererlangen aller Körperfunktionen weiterhin kontinuierlich mit Sauerstoff (4-6l/min) versorgt und engmaschig klinisch überwacht.

Die postoperative Analgesie der Kaninchen begann bereits ca. 5 min vor Operationsende durch eine intramuskuläre Injektion von 0,2-0,5µg/kg KG Buprenorphin (Temgesic[®], Essex Pharma GmbH, München, Deutschland). Die Gabe des Schmerzmittels wurde alle 8h für die ersten sieben postoperativen Tage wiederholt.

Zur Tötung der Tiere am Ende ihrer Lebenszeit erfolgte zunächst eine erneute Narkoseinduktion mittels intramuskulärer Gabe von Ketamin und Xylazin wie im oberen Teil beschrieben. Nach Narkotisieren der Versuchstiere wurden zur Tötung 70mg/kg KG Pentobarbital (Narcofen[®], Merial GmbH, Hallbergmoos, Deutschland) über einen intravenösen Zugang in der Ohrrendvene appliziert.

Eine detaillierte Übersicht über die entsprechende gewichtsbezogene Dosierung der einzelnen Medikamente findet sich im Abschnitt XIV Anhang.

4.6 Operationstechnik

Im Folgenden wird eine detaillierte Erläuterung der neuentwickelten Operationstechnik zur Frakturversorgung mittels Bio-ISOS dargestellt, die in den vorangehenden Projekten der Arbeitsgruppe Bio-ISOS und in der Vorversuchsreihe etabliert wurde. [9, 63, 113]

4.6.1 Operationsvorbereitung

Nach Narkotisieren des Kaninchens wird per Münzwurf der rechte oder linke Hinterlauf des Kaninchens ausgewählt.

Das ausgewählte Bein wird mit Hilfe einer Schermaschine (Aesculap® Favorita II 2 GT 104 Kleintier Schermaschine) ausreichend rasiert. Das Tier wird auf dem vorbereiteten Operationstisch in Seitenlage gelagert und die vier Extremitäten mit Hilfe von Mullbinden am Tisch fixiert. Hierbei wird das zu operierende Bein unter leichter Extension gehalten und zusätzlich von der Tischseite in seiner Lagerung unterstützt. (Abb. 15)

Die Augen der Kaninchen werden mit Bepanthen® Augen- und Nasensalbe (Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) vor Austrocknen und Verletzungen während der Operation geschützt.

Das jeweilige Bein wird ausreichend desinfiziert (Lavasept®, B|Braun, Melsungen, Deutschland), um Asepsis im Operationsgebiet zu erreichen und anschließend mit sterilen Tüchern, sowie OP-Folie abgedeckt.

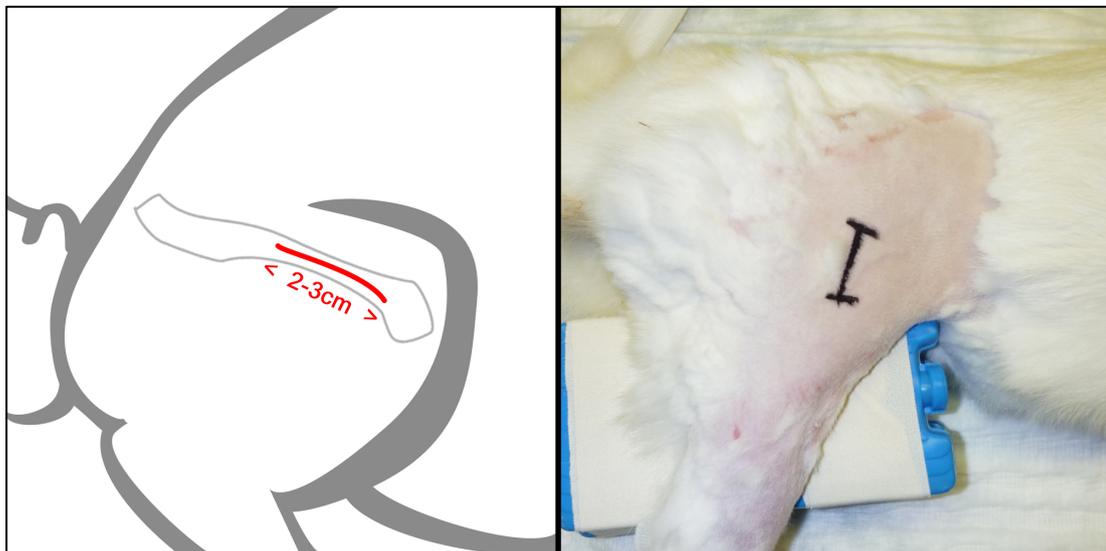


Abb. 15: Darstellung des rasierten Kaninchen-Hinterlaufs und des angezeichneten, vorgesehenen Hautschnitts

4.6.2 Knochenpräparation und Osteotomie

Bei allen Tieren wird der gleiche Zugang zum Operationsgebiet gewählt, sowie die gleiche Osteotomie durchgeführt um möglichst gut vergleichbare Ergebnisse zu erzielen.

Begonnen wird nach Desinfektion und sterilem Abdecken mit einer lateralen Hautinzision (Skalpell Größe 15) am mittleren Oberschenkel Drittel des Kaninchens, von ca. 2-3cm direkt über dem, in der Tiefe tastbaren, Femur. Als Orientierungspunkte dienen ipsilateral der Trochanter major sowie die Patella. Scharfe Subkutan- sowie Muskelfaszienpräparation mit der Präparierschere in die Loge des M. Quadrizeps-femoris. Es erfolgt die stumpfe Präparation kaudal der Muskelbäuche bis auf das Femur, sowie die stumpfe Darstellung der ventralen und dorsalen Seite des Knochens, um diesen für die Osteotomie ausreichend einsehen zu können.

Hierzu folgen die weitere stumpfe Ablösung der Muskelfasern im mittleren Drittel des Knochens zur Vorbereitung der Osteotomie und die stumpfe Freipräparation des umliegenden Weichteilgewebes. Mögliche Blutungsquellen werden dargestellt und gegebenenfalls ligiert.

Nach ausreichender Darstellung des Osteotomieareals, erfolgt die Osteotomie in einem von ventral nach dorsal abfallenden Winkel von ca. 30° mit Hilfe der oszillierenden Knochensäge (Aesculap Elan-E, B. Braun Melsungen AG. Melsungen, Deutschland). Die Kühlung von Säge und Knochen erfolgt mittels Spülung durch sterile NaCl-Lösung (0,9%). (Abb. 16)

Im Anschluss erfolgt die Stabilisierung der durch die Osteotomie erzeugten "Fraktur" mittels Bio-ISOS.

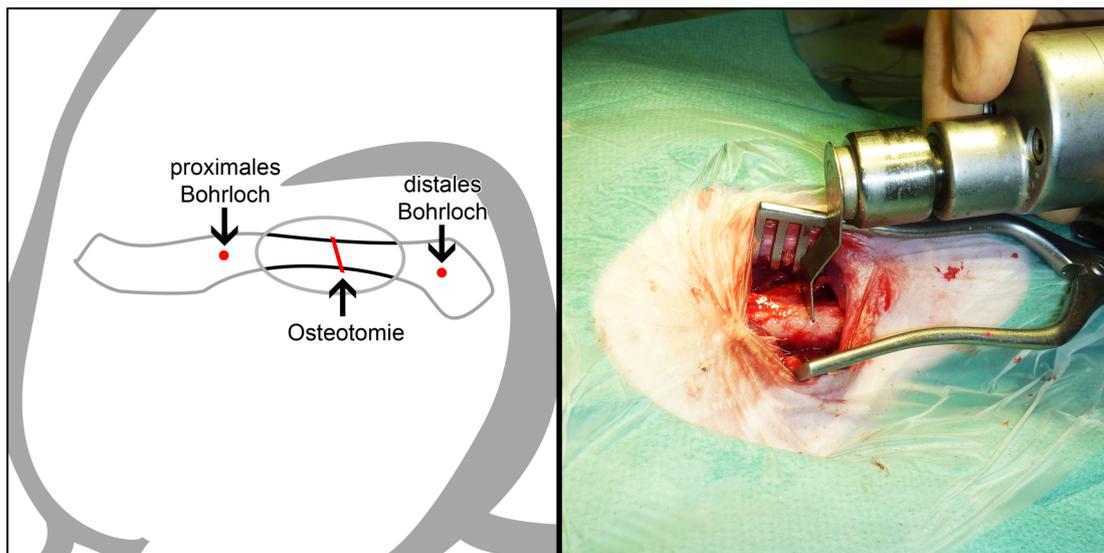


Abb. 16: Freipräparierter Kaninchenfemur kurz vor Durchführung der Osteotomie

4.6.3 Intramedulläre Stabilisierung mit Bio-ISOS

Nach erfolgter Osteotomie wird der Markraum des Kaninchens vermessen und mit steriler NaCl-Lösung (0,9%) ausgespült. Je nach Dicke des Markraums wird dieser mit im Durchmesser aufsteigenden Markraumfräsen bis auf einen Innendurchmesser von 5mm erweitert, um ausreichend Platz für das 30x5mm messenden Bio-Isos-Implantat zu schaffen.

Im nächsten Schritt wird am proximalen Knochenteil lateral eine schrägverlaufende Bohrung im Winkel von ca. 45-60° mit ca. 2cm Abstand vom Osteotomie-Rand durchgeführt.

Im Anschluss erfolgt die Vorbereitung der Fadenverankerung des Implantates. Hierzu wird einer der beiden Fixierungsknöpfe, auf den Spannfaden aufgefädelt (Orthocord, DePuy Mitek) und in entgegengesetzter Richtung ein zweiter Faden angebracht.

Der Faden wird, mit Hilfe eines flexiblen Drahtes mit endständiger Öse, durch das vorbereitete Loch und den Markraum gezogen. Auf dem durchgezogenen Fadenende wird nun das Implantat aufgefädelt und in der kompletten Länge im Markraum des proximalen Femur-Endes, der „Garage“, versenkt (Abb. 17).

Es erfolgt eine zum proximalen Ende identische Bohrung am distalen Femur. Wiederum wird mit Hilfe des flexiblen Drahtes das Fadenende durch den Markraum und dann das zuvor gebohrte Loch gezogen und mittels einer Klemme gesichert.

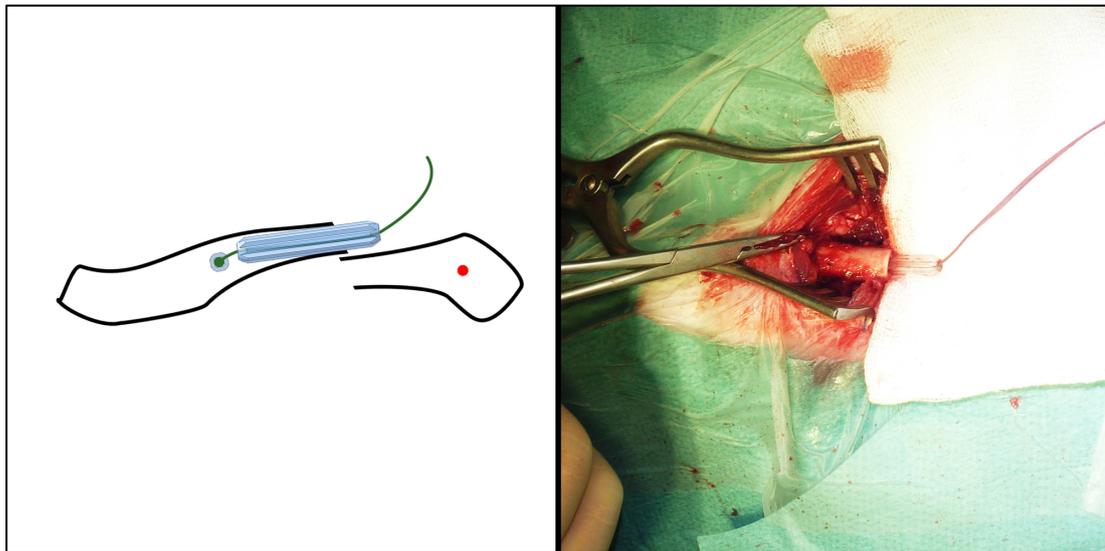


Abb. 17: Darstellung des aufgefädelten und in den Markraum eingebrachten Implantats

Es erfolgt die Reposition des Knochens mit zwei spitzen Repositionszangen, unter Berücksichtigung von Rotation und Achse. Durch Zug am proximalen Fadenende wird das Bio-ISOS-Implantat im Markraum aus der „Garage“ bis über den Frakturspalt gezogen und dann auf das freie Fadenende der zweite Bio-Isos-Fixierungsknopf gefädelt. Dieser wird unter Spannung fest auf dem Knochen mittels Knoten fixiert um somit Kompression auf den Frakturspalt auszuüben (Abb. 18).

Im Anschluss erfolgt eine zusätzliche laterale Zuggurtung mit dem überstehenden proximalen Fadenende und dem gegenläufig eingefädelt Faden um am distalen Fixierungsknopf einen weiteren Kompressionseffekt zu erzielen.

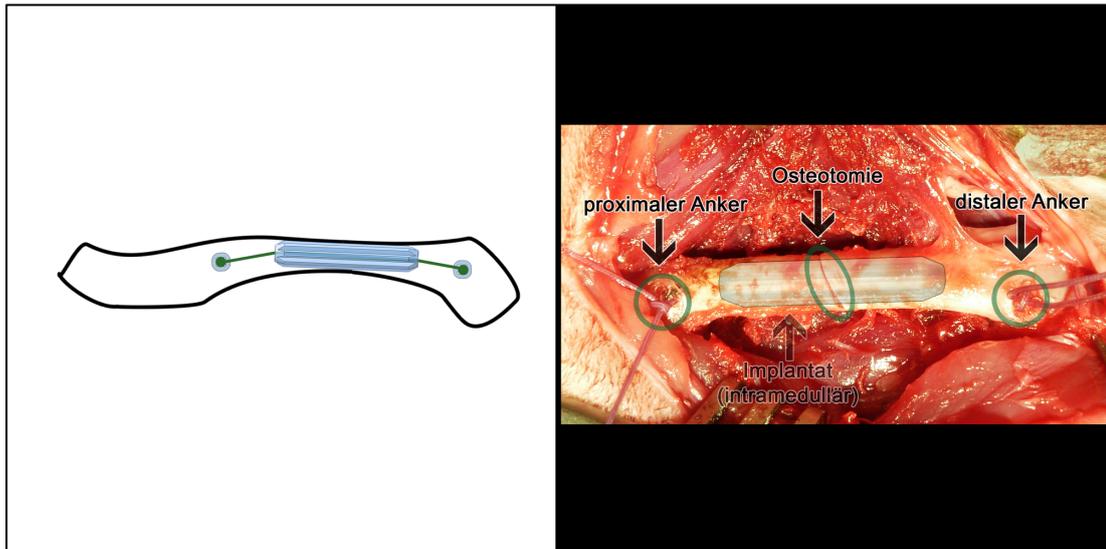


Abb. 18: Ergebnis nach Reposition und Verspannung des Fadens über die Anker

4.6.4 Wundverschluss und Verband

Die Operation wird nach ausgiebiger Spülung des Situs abgeschlossen. Der Verschluss der Muskelfaszie und des Subkutangewebes erfolgt mit resorbierbarem Nahtmaterial (Vicryl, 5-0, Ethicon). Der Hautverschluss wird mittels fortlaufender, intrakutaner Nahttechnik ebenfalls mit resorbierbarem Nahtmaterial (PDS II, 5-0, Ethicon) durchgeführt.

Die Wunde wird mit einem wasserabweisenden Sprühverband (OPSITE™ Spray, Smith & Nephew GmbH, Hamburg, Deutschland) abgedeckt und geschützt. Weiterhin erfolgt die Anlage eines stabilisierenden Tapeverbandes (Hansaplast Hospital, Beiersdorf AG, Hamburg, Deutschland).

4.7 Klinische Untersuchungen

Alle Versuchstiere wurden in regelmäßigen Abständen klinischen Kontrolluntersuchungen unterzogen um Komplikationen im postoperativen Verlauf zu dokumentieren. Die Untersuchungen erfolgten in den ersten beiden Wochen nach der Operation täglich und im weiteren Verlauf in größeren Abständen. Die genauen Nachuntersuchungsperioden sind in Tab. 6 dargestellt.

Bei Auffälligkeiten erfolgten erneute tägliche Kontrollen. In der Zwischenzeit waren die Tiere zudem unter Beobachtung der Mitarbeiter der Versuchstierhaltung am Institut für chirurgische Forschung (ICF) der Ludwig-Maximilians-Universität.

Bei den klinischen Untersuchungen wurde jeweils das Gangverhalten subjektiv bewertet, da aufgrund der Frakturversorgung und Schmerzen eine Schonung des Hinterlaufs zu erwarten war. Längere Auffälligkeiten wurden entsprechend dokumentiert.

Es erfolgten engmaschige Kontrollen der Wunden bis zur abgeschlossenen Wundheilung und die Versuchstiere wurden stichprobenhaft Kontrollen der Körpermasse mit einer handelsüblichen Waage unterzogen.

Postoperative Nachuntersuchungen		1	2	4	6	8	12	24	48
Gruppe 1	8 W	tgl.	tgl.	1x	1x	1x			
Gruppe 2	16 W	tgl.	tgl.	1x	1x	1x	1x		
Gruppe 3	24 W	tgl.	tgl.	1x	1x	1x	1x	1x	
Gruppe 4	48 W	tgl.	tgl.	1x	1x	1x	1x	1x	1x

Tab. 6: Tabellarische Übersicht der klinischen Nachuntersuchungen der Versuchstiere (tgl. = täglich; 1x = 1x/Woche)

4.8 Radiologische Untersuchungen

4.8.1 Konventionelles Röntgen

Alle Versuchstiere wurden direkt nach Abschluss der Operation in Narkose einer Röntgenuntersuchung unterzogen.

Die anterior-posterioren und lateralen Aufnahmen wurden mit einem im Operationsraum befindlichen C-Bogen (Ziehm 8000, Ziehm Imaging GmbH, Nürnberg, Deutschland) angefertigt.

Zur weiteren Stellungskontrolle und Erfassung etwaiger früher Dislokationen erfolgten weitere Röntgenuntersuchungen mit dem C-Bogen in intramuskulärer Kurznarkose (siehe Abschnitt 4.5) sieben und 14 Tage postoperativ. Hierbei erfolgte lediglich eine subjektive Einschätzung zur Überwachung des knöchernen Heilungsverlaufs im kurzen postoperativen Intervall.

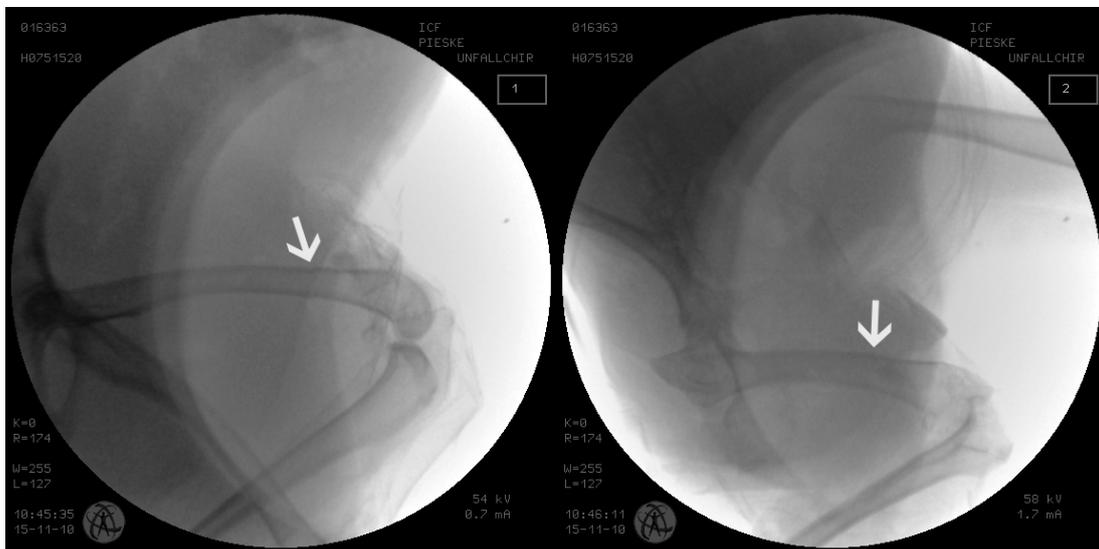


Abb. 19: Beispiel einer postoperativen Röntgenkontrolle; die Aufnahmen in 2 Ebenen zeigen eine anatomische Reposition und die achsgerechte Stellung des Kaninchen-Femurs; die Osteotomie ist nahezu nicht einsehbar (weiße Pfeile); die einzelnen Komponenten der Bio-Isos-Osteosynthese sind röntgendurchlässig und damit nicht sichtbar

4.8.2 Computertomographie

Alle operierten Kaninchen der vier Versuchsgruppen wurden an den vorgesehenen Zeitpunkten zur Erfassung von Knochenheilung, Osteolysen, Dislokation und Fremdkörperreaktionen mittels Computertomographie nachuntersucht. Diese Untersuchung erfolgte direkt nach Tötung der Tiere.

Die radiologischen Untersuchungen erfolgten am Institut für klinische Radiologie der Universität München am Campus Großhadern (PD Dr. med. Philipp Paprottka) mit einem 128-Zeilen Computertomographen (SOMATOM® Definition Dual-Source, Siemens AG, München, Deutschland). Von allen Tieren wurden Aufnahmen beider unterer Extremitäten inkl. des Beckens vorgenommen. Die Schichtdicke der axialen Schnittbilder betrug 0,8mm auf einer Bildmatrix von 512x512 Pixeln. Hieraus wurden zusätzlich koronare und sagittale Rekonstruktionen erstellt. Die Röhrenspannung betrug bei

4 Material und Methoden

allen Untersuchungen 120kV bei 35mA und einer Expositionsdauer von 2-6s. Dabei erhielten die Tiere eine maximale Effektivdosis von 0,17mSv.

4.9 Auswertung der radiologischen Bilder

4.9.1 Methodik der Vermessung der Femurknochen der Versuchstiere

Die erstellten CT-Aufnahmen der Kaninchenfemora wurden mit Hilfe der open-source Imaging Software OsiriX[®] (Version 6.0.1., Pixmeo SARL, Bernex, Schweiz) vermessen und ausgewertet. [125] Das Programm ermöglicht sowohl eine zweidimensionale, als auch eine dreidimensionale Darstellung und Rekonstruktion jeglicher radiologischer Bilder. Um exakte Werte zu messen, müssen die drei Schnittebenen der CT-Bilder jeweils senkrecht zum untersuchten Knochen liegen. Um dies zu gewährleisten, wurden die CT-Bilder aller Tiere mit OsiriX[®] geladen und im Modus „3D-MPR“ dargestellt. „MPR“ steht dabei für „multi planar reformat“. Hierbei werden alle drei aufeinander senkrecht stehenden Ebenen in drei Fenstern gleichzeitig dargestellt. In jedem Fenster können zwei zueinander senkrecht stehende Ausrichtungslinien so frei verschoben werden, dass man eine ideale Ausrichtung des Knochens in allen drei Ebenen erhält und somit exakt parallele Schnittebenen entstehen.

Zur optimalen Kontrastierung nach den in der Computertomographie vorgegebenen Hounsfield Einheiten (HU) wurde das Knochenfenster („CT-Bone“) gewählt, um eine möglichst gute Kontrastierung des Knochens gegenüber dem restlichen Gewebes zu erreichen.

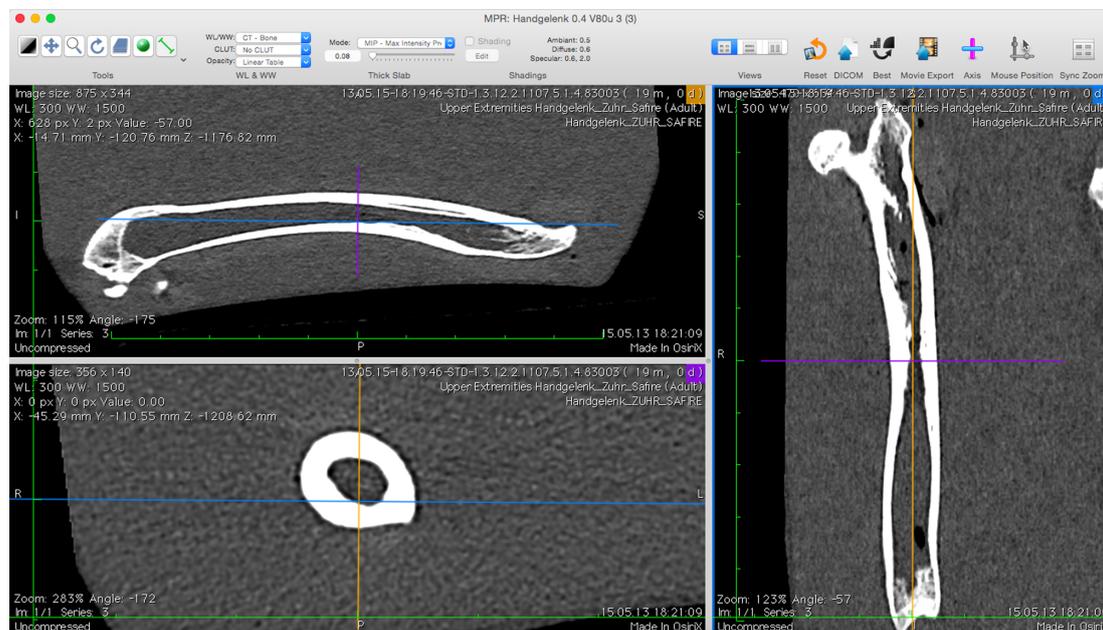


Abb. 20: Darstellung der korrekten dreidimensionalen Ausrichtung eines gesunden Kaninchenfemurs mit exakten senkrecht aufeinander stehenden Ebenen in OsiriX[®] zur anschließenden Vermessung

Mit diesen Voreinstellungen wurde im Anschluss jeder operierte und jeder gesunde Femurknochen der 24 Versuchstiere an drei Messpunkten (M1, M2, M3) vermessen. Die Messpunkte wurden an den operierten Knochen am distalen Ende (M1), an der Osteotomiestelle (M2) und am proximalen Ende (M3) des Bio-ISOS-Implantates definiert. An den gesunden Kontrollknochen waren die Messpunkte

jeweils 15mm (M1), 30mm (M2) und 45mm (M3) vom distalen Ende des Femurs entfernt, entsprechend einer fiktiven Implantatlage.

An jedem der drei Messpunkte erfolgte nun die Messung von:

1. Femur-Durchmesser (von anterior nach posterior [ap] und von medial nach lateral [ml])
2. Kortikalis-Dicke (anterior, posterior, medial und lateral)
3. Kallus-Dicke (anterior, posterior, medial und lateral)
4. Implantat-Durchmesser (von anterior nach posterior [ap] und von medial nach lateral [ml])

Die Abb. 20-22 illustrieren beispielhaft die Einstellung und Vermessung in der Imaging Software OsiriX. Zu Vermessung wurde das Längenmessinstrument der Tool-Box der Software verwendet, welche automatisch die Bildpunkte der CT-Bilder in Zentimeter (drei Dezimalstellen genau) umrechnet.

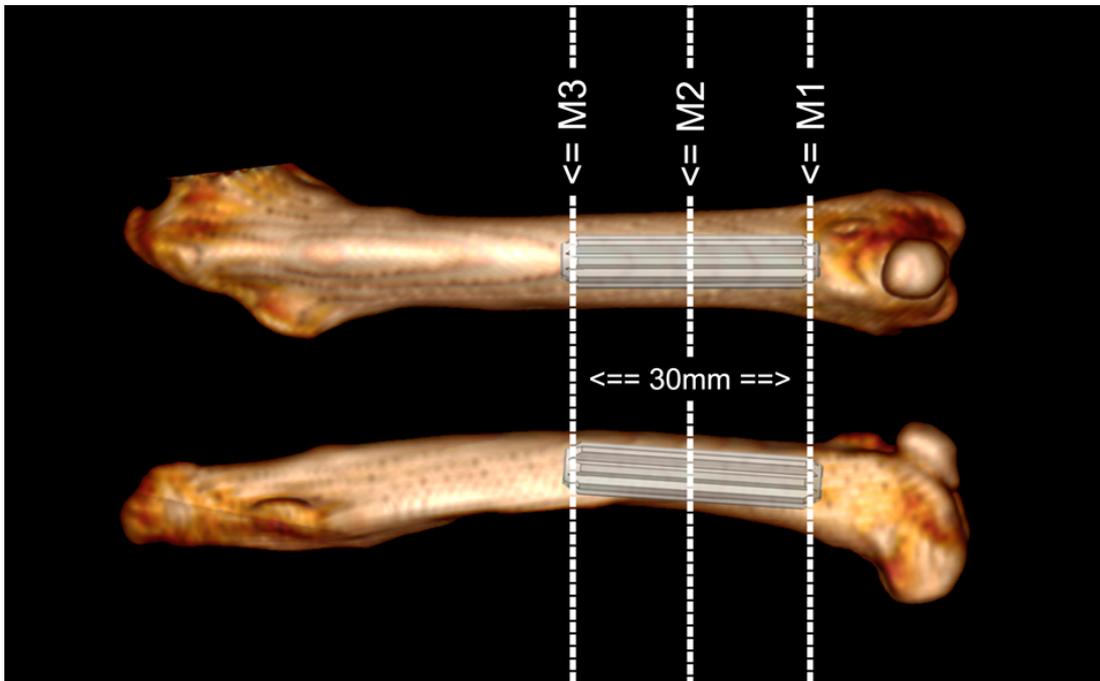


Abb. 21: Graphische Darstellung der drei Messpunkte (M1, M2, M3) anhand einer 3D-Rekonstruktion eines gesunden Kaninchenfemurs mit OsiriX®

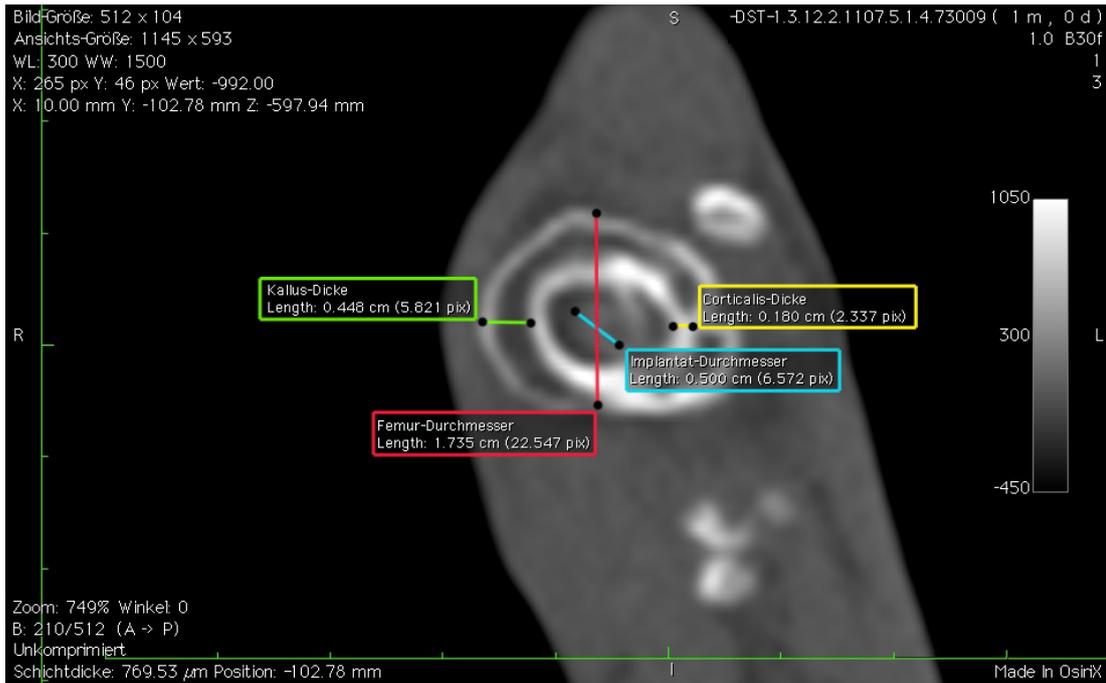


Abb. 22: Beispielhafte Darstellung der Vermessung eines operierten Kaninchenfemurs anhand eines axialen Schnitts mit der Software OsiriX®. Zur Gewährleistung einer übersichtlichen Darstellung sind nicht alle Messlinien eingezeichnet. (rot = Femurdurchmesser [hier ap], blau = Implantatdurchmesser, grün = Dicke des Kallus, gelb = Dicke der Kortikalis)

4.9.2 Bestimmung der Fehlstellung

Um eine im Prozess der Knochenheilung entstandene Fehlstellung zu quantifizieren, wurde basierend auf der Arbeit von Viljanen et al. [141] ein Fehlstellungsscore verwendet. Hierbei werden Achsabweichungen in Bezug zu einem gesunden Referenz-Kaninchenfemur in der Frontal- und Sagittalebene gemessen und bewertet. Pro 5° Abweichung in einer der Ebenen wird dabei ein Punkt vergeben. Die Vermessung erfolgte in der Bildbearbeitungssoftware Adobe Photoshop (Version CS4, Adobe Systems GmbH, München, Deutschland). Hierzu wurden die in OsiriX® erstellten 3D-Rekonstruktionen der CT-Bilder der operierten Kaninchenfemora in Adobe Photoshop geladen und anhand einer zuvor erstellten Referenz vermessen. Über die Tool-Box der Software ist dabei eine genaue Winkelmessung möglich. Abb. 23 zeigt beispielhaft die Vermessung eines operierten Kaninchenfemurs in Adobe Photoshop und den daraus resultierenden Fehlstellungsscore. Hier zeigt sich in der Frontalebene eine Abweichung von -5° zur Referenz und somit ein Wert von einem Punkt. In der Sagittalebene zeigt sich eine Abweichung von $+1^\circ$ in Vergleich zur Referenz und damit ein Wert von null Punkten. Somit ergibt sich insgesamt der Fehlstellungsscore von einem Punkt. In dieser Art und Weise erfolgte die Bestimmung und Bewertung der Fehlstellung von allen operierten Femurknochen.

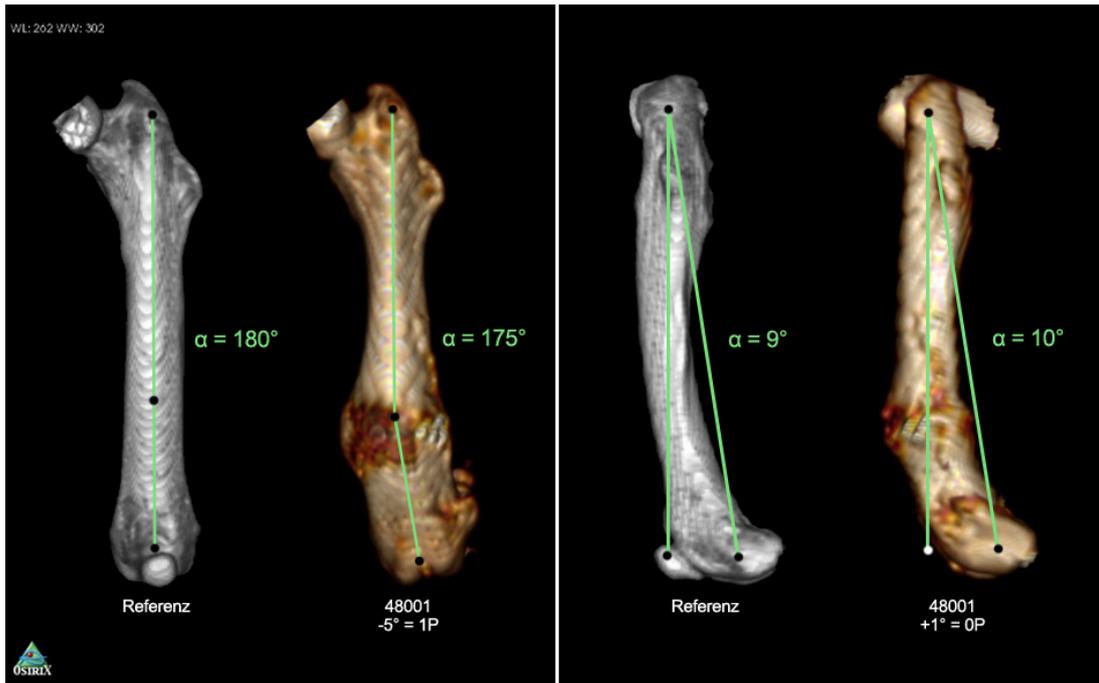


Abb. 23: Beispielhafte Darstellung von Vermessung der Achsabweichung und Bestimmung des Fehlstellungs-Scores nach 3D-Rekonstruktion in OsiriX und Winkelbestimmung mit Adobe Photoshop

4.9.3 Erfassung von Fremdkörperreaktionen und Osteolysen

Zur Erfassung von Weichteilreaktionen und Osteolysen wurden alle CT-Bilder aller operierten Kaninchenfemora in der Imaging Software OsiriX® entsprechend den Ausführungen in Kapitel 4.9.1 geladen und ausgerichtet.

Alle Bilder wurden mehrfach in den drei Kontrastierungen der Hounsfield Einheiten des Abdomen- („CT-Abdomen“), des Knochen- („CT-Bone“) und des Lungenfensters („CT-Lung“) durchgesehen um Osteolysen oder Reaktionen des umliegenden Weichgewebes auf die verwendeten Materialien zu erfassen. Zur Klassifizierung der entsprechenden Auffälligkeiten erfolgte eine Einteilung basierend auf der Arbeit von Hoffmann et al. [68]. Die beiden Klassifikationen sind in den Tab. 7 und 8 dargestellt. Neben der radiologischen Beurteilung erfolgte eine klinische Beobachtung.

Klassifikation ossärer Reaktionen (Osteolysen)		
Osteolysen		Radiologische Beobachtungen
O-0	Keine	Keine sichtbaren osteolytischen Veränderungen
O-1	Mild	Osteolytische Veränderungen im Implantatlager, sichtbar als eine das Implantat umgebende Aufhellung (Lysezone ≥ 1 mm als ursprünglicher Implantatdurchmesser)
O-2	Ausgeprägt	Zystisch erweitertes Implantatlager (Lysezone ≥ 3 mm als ursprünglicher Implantatdurchmesser)
O-3	Schwer	Zu einer Resorptionshöhle konfluierende Osteolysen, wenn mehr als ein Implantat verwendet wurde
O-4	Störung der Frakturheilung	Frakturdislokation oder Fragmentsequestrierung

Tab. 7: Klassifikation ossärer Reaktionen [68]

Klassifikation extraartikulärer Fremdkörperreaktionen		
Fremdkörperreaktion	Extraartikulär	Klinische Beobachtung
EA-0	Keine	Keine oder subklinische Reaktion
EA-1	Mild	Lokale, blande Weichteilinduration
EA-2	Ausgeprägt	Sterile Serom- / Abszessbildung, lokale Rötung, Schwellung, Druckdolenz
EA-3	Schwer	Spontaneröffnung / Entleerung von Débris, primär sterile Fistelbildung (Sinus), sekundär ggf. Nachweis oberflächlicher Hautkeime
EA-4	Tiefe bakterielle Superinfektion	Keimnachweis mit tiefem Weichteil- bzw. Knocheninfekt

Tab. 8: Klassifikation extraartikulärer Reaktionen [68]

4.9.4 Erfassung von verzögerter oder ausbleibender Knochenheilung

Zur genauen Erfassung einer verzögerten oder ausbleibenden Knochenheilung wurden alle CT-Bilder der operierten Kaninchenfemora in Bezug auf eine fehlende Kallusbildung, eine weiterhin einsehbare Osteotomie und einer ausbleibenden kortikalen Durchbauung bewertet. Als ausbleibende kortikale Durchbauung wurde definiert, wenn in den entsprechenden CT-Bildern des operierten Knochens nicht in mindestens zwei Ebenen an mindestens einer Kortikalis eine klare kortikale Verbindung bestand. Zur gleichartigen Ausrichtung und Fensterung der CT-Bilder wurde, wie in Abschnitt 4.9.1. beschrieben, verfahren und als Kontrastierung das Knochenfenster („CT-Bone“) gewählt. Bei entsprechend auffälligen Kaninchenfemora erfolgte, je nach zeitlichem Abstand zur operativen Versorgung, die Klassifikation als „delayed-union“ (≥ 3 bis 6 Monate postoperativ) oder „non-union“ (≥ 6 bis 9 Monate postoperativ.) [13]

4.10 Statistische Verfahren

Die gesamte statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel (Version 2011, Microsoft Corporation, Redmond, USA) sowie dem Statistikprogramm Prism (Version 6, GraphPad Software Inc., La Jolla, USA).

Zunächst erfolgte eine einfache tabellarische Erfassung der Messwerte, der arithmetischen Mittel, sowie von Summen ausgewählter Parameter. Basierend hierauf wurden die statistischen Berechnungen durchgeführt.

Für Vergleiche der einzelnen Messungen zwischen einzelnen Versuchstieren kam der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben, die nicht normal-verteilt sind, zur Anwendung. [18, 134]

Zur Analyse von Messergebnissen mehrerer Stichproben untereinander erfolgte eine einfaktorielle Varianzanalyse (one-way ANOVA) sowie eine post-hoc Analyse mittels Tukey's Test.

Alle angewendeten statistischen Analysen dieser Arbeit werden bei einem p-Wert von $< 0,05$ als signifikant bewertet. Es werden die drei Signifikanzniveaus * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$) und *** ($p < 0,001$) unterschieden. Bei einem $p \geq 0,05$ werden die Analysen als nicht signifikant (ns) bewertet. [19, 134]

5 Ergebnisse

5.1 Klinische Beobachtungen und Messungen

Insgesamt erfolgte die operative Anwendung von Bio-ISOS an 24 Kaninchen der Rasse New Zealand White Rabbit. Dabei wurden 14 linke Femurknochen und 10 rechte Femurknochen nach Osteotomie mit Bio-ISOS stabilisiert. Die 24 jeweils gesunden kontralateralen Femurknochen dienten als Vergleich. Das durchschnittliche Gewicht der Versuchstiere betrug präoperativ 4271g (± 276 g). Die größte Körpermasse konnte in Gruppe 4 (48 Wochen postoperative Lebenszeit) mit im Mittel 4467g (± 308 g) festgestellt werden.

Es konnten im Rahmen der postoperativen Tierhaltung keine relevanten Veränderungen bezüglich des Fressverhaltens festgestellt werden. In regelmäßigen stichprobenartigen Gewichtskontrollen der Versuchstiere ergaben sich nur im unmittelbaren postoperativen Verlauf geringe Abnahmen der Körpermasse von weniger als 2,5%. Ab der zweiten postoperativen Woche normalisierten sich bei allen Untersuchungen das Körpergewicht auf präoperative Werte.

Bei allen Tieren zeigte sich im Verlauf der ersten zwei postoperativen Wochen eine primäre Wundheilung, ohne Hinweise auf eine Hautinfektion oder Wundheilungsstörung. Eine milde Weichteilinduration konnte bei Versuchstier Nr. 08003 in Gruppe 1 beobachtet werden. Eine Infektion konnte jedoch auch hier ausgeschlossen werden.

Alle Tiere zeigten in den ersten beiden Wochen nach operativer Versorgung mit Bio-ISOS subjektiv ein leicht hinkendes Gangbild mit jedoch nahezu vollständiger Belastung des operierten Hinterlaufs. In der Folge ergab sich jedoch eine vollständige Normalisierung des Ganges mit normalem Einsatz des operierten Hinterlaufs und voller Belastung.

5.2 Narkosedauer

Anhand der graphischen Darstellung (Abb. 24) zeigt sich, dass die Narkosedauer von der ersten zur fünften Operation der Vorversuchsgruppe von 95min auf 63min deutlich abnimmt. Der Mittelwert der Narkosedauer der Vorversuche ist im Vergleich zu den Studiengruppen 2-4 in der Varianzanalyse (one-way ANOVA) signifikant höher ($p < 0,05$). Im Vergleich zu Studiengruppe 1 konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p > 0,05$).

Der Vergleich der Narkosedauer unter den vier Studiengruppen (Gruppe 1-4) hingegen zeigt nur geringe Schwankungen ohne signifikante Unterschiede ($p > 0,05$). Im Mittel betrug die Narkosedauer in den vier Studiengruppen 54,46min ($\pm 4,27$ min). Die längste Narkosedauer der Studiengruppen wurde mit 68 min in Gruppe 1 gemessen, die kürzeste mit 45min in Gruppe 2. Anhand der Messwerte und der graphischen Darstellung in Abb. 24 ist zu erkennen, dass entgegen der Vorversuchsreihe in den Studiengruppen keine weitere Reduktion der Narkosedauer erreicht werden konnte. Insgesamt konnte in den vier Versuchsgruppen eine gleichbleibend kurze Narkosedauer erreicht werden.

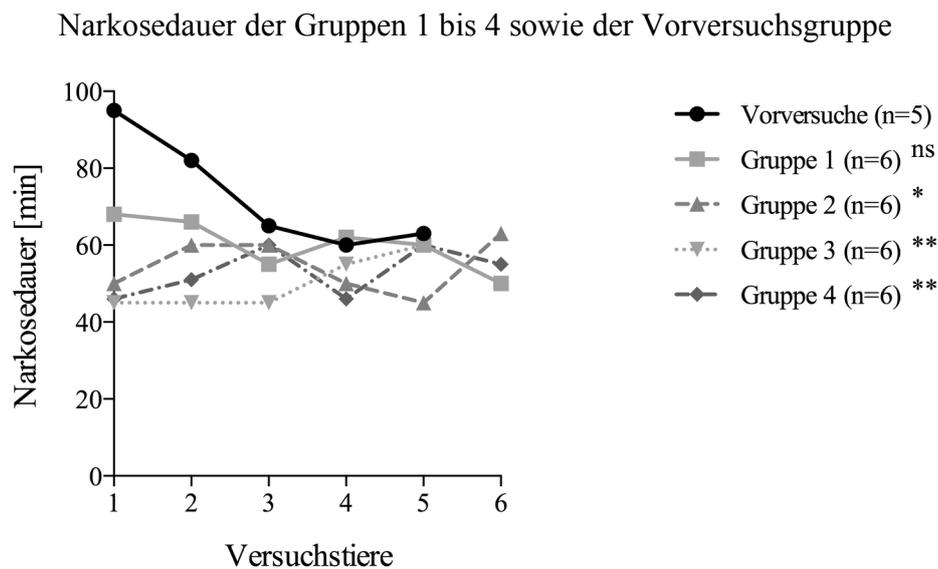


Abb. 24: Graphische Darstellung der gemessenen Narkosedauern der einzelnen Versuchstiere (ns = nicht signifikant, * = $p < 0,05$, ** $p < 0,01$)

5.3 Operationszeit

Die Operationszeiten (Schnitt-/Nahtzeit) der Vorversuchsgruppe zeigte ebenso wie die Narkosedauer eine deutliche Abnahme im Verlauf von der ersten zur fünften Operation. Allein zwischen erster und dritter Operation reduzierte sich die Dauer von 75min auf nahezu die Hälfte mit 39min. Im weiteren Verlauf bis zur fünften Operation ergibt sich eine weitere Reduktion um 11min auf 28min.

Im Vergleich des Mittelwerts der Vorversuchsgruppe zu den vier Studiengruppen (Gruppe 1-4) mittels Varianzanalyse (one-way ANOVA) zeigt sich eine signifikant längere Operationszeit ($p < 0,05$). Im alleinigen Vergleich der Operationszeiten unter den vier Studiengruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$), bei durchweg reproduzierbar kurzer Operationsdauer von im Mittel 25,54min ($\pm 3,70$ min). Die längste gemessene Operationszeit betrug hierbei 36min bei einem Tier in Gruppe 4 und die kürzeste 18min bei einem Tier in Gruppe 3. Im Verlauf der Operationen der einzelnen Studiengruppe kann keine Tendenz der weiteren Abnahme der Operationszeiten festgestellt werden. Eine graphische Darstellung findet sich in Abb. 25.

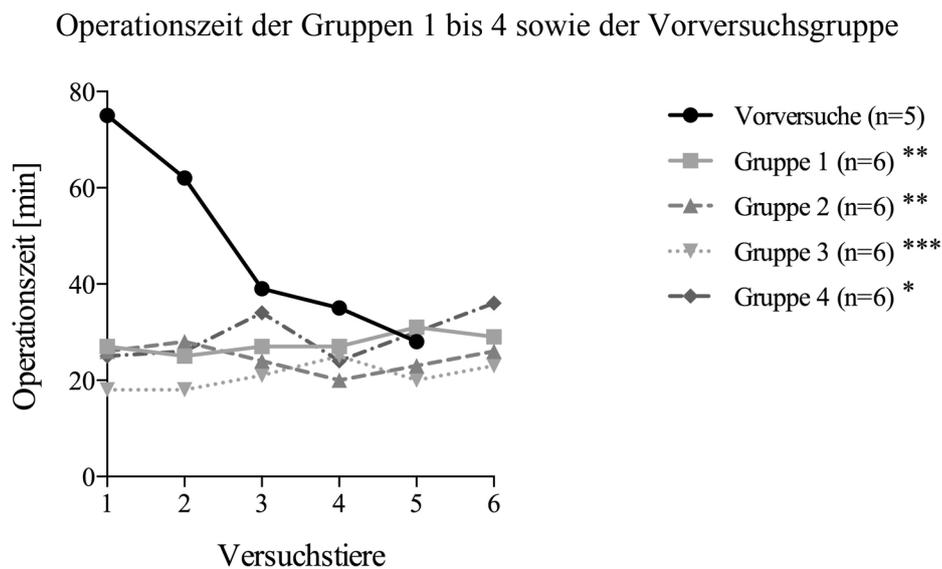


Abb. 25: Graphische Darstellung der gemessenen Operationszeiten der einzelnen Versuchstiere (* = $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

5.4 Länge des Hautschnitts

Die gemessenen Längen des Hautschnitts zeigen untereinander im Vergleich aller Gruppen keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$) in der Varianzanalyse (one-way ANOVA). Im Vergleich der absoluten Werte ergibt sich in der Vorversuchs-Gruppe ein geringerer Mittelwert der Hautschnitt-Länge mit 25,60mm ($\pm 5,22$ mm) im Vergleich zum Mittelwert der vier Studiengruppen mit 29,00mm ($\pm 0,27$ mm), bei jedoch deutlich höherer Streuung zwischen 34mm und 25mm. Betrachtet man nur die Längen der vier Studiengruppen ergibt sich jedoch eine nahezu gleiche Länge von im Mittel 29,00mm ($\pm 0,27$ mm). Der längste Hautschnitt betrug 35mm, der kürzeste 25mm.

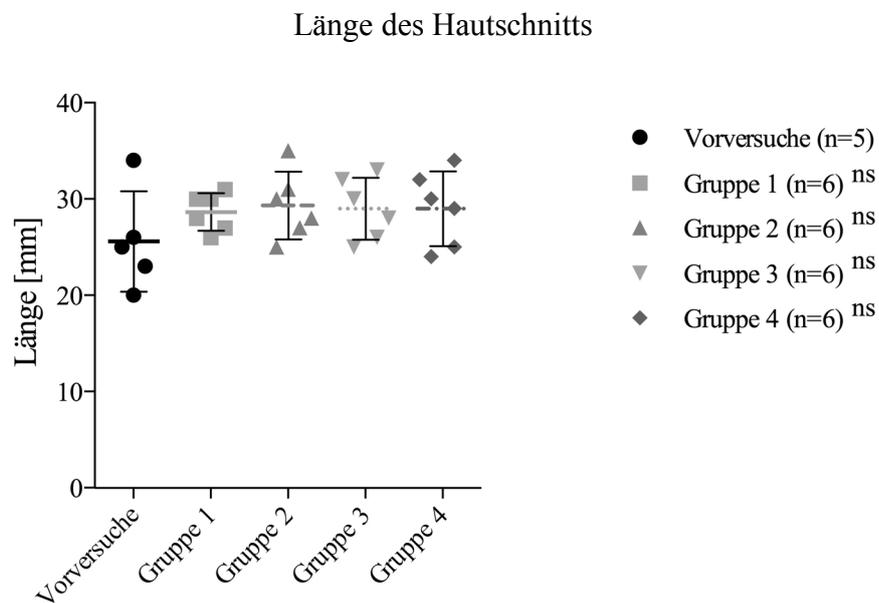


Abb. 26: Graphische Darstellung der gemessenen Hautschnittlängen (ns = nicht signifikant)

5.5 Fremdkörperreaktionen und ossäre Reaktionen

In den angefertigten CT-Bildern zeigt sich bei keinem der Tiere eine relevante Fremdkörperreaktion. Ein Tier (Nr. 08003, Gruppe 1) zeigte eine milde Reaktion, in Form einer blanden Weichteilinduration. Klinisch ergaben sich bei keinem der Tiere Hinweise auf eine Fremdkörperreaktion oder Infektion.

An keinem der Versuchstiere konnte in den Computertomographiebildern eine ossäre Reaktion in Form von Osteolysen nachgewiesen werden. Lediglich bei einem Tier (Nr. 08003, Gruppe 1) zeigte sich nach acht Wochen noch keine abgeschlossene knöcherne Durchbauung, jedoch ohne Hinweis auf lokale, implantatbezogene Osteolysen (siehe auch 5.5).

Eine Übersicht über die klinisch und radiologisch bestimmten Fremdkörperreaktion und ossären Reaktion aller Tiere nach der Klassifikation von Hoffmann et al. [68] findet sich in Tab. 9.

Klassifikation extraartikulärer Fremdkörperreaktionen und ossärer Reaktionen			
Tiernummer	Lebenszeit	Fremdkörperreaktion	ossäre Reaktionen
Gruppe 1			
08001	8 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
08002	8 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
08003	8 W	EA-1 (Mild)	O-0 (keine)
08004	8 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
08005	8 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
08006	8 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
Gruppe 2			
16001	16 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
16002	16 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
16003	16 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
16004	16 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
16005	16 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
16006	16 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
Gruppe 3			
24001	24 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
24002	24 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
24003	24 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
24004	24 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
24005	24 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
24006	24 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
Gruppe 4			
48001	48 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
48002	48 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
48003	48 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
48004	48 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
48005	48 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)
48006	48 W	EA-0 (keine)	O-0 (keine)

Tab. 9: Tabellarische Darstellung der Klassifikation von Fremdkörperreaktionen und Osteolysen der einzelnen Tiere nach Hoffmann et al. [68]

5.6 Knochenheilung, Kallusbildung und Fehlstellung

Die CT-Aufnahmen zeigten bei allen Tieren zum jeweiligen Nachuntersuchungszeitpunkt eine relevante Kallusbildung mit vollständiger Überbrückung des Osteotomiespaltes.

Ebenso zeigt sich bei allen Tieren, mit Ausnahme Versuchstier 08003 aus Gruppe 1 (8 Wochen), eine vollständige knöcherne Durchbauung der per Osteotomie simulierten Fraktur mit kortikalem Kontakt in mindestens zwei Ebenen. Hieraus resultiert bei 4,3% der Versuchstiere eine ausbleibende bzw. verzögerte Knochenheilung.

Der bestimmte Fehlstellungsscore ergab Werte zwischen 1 und 5 Punkte, bei einem Mittelwert von 2,33 Punkte ($\pm 1,17$ Punkte). Das Versuchstier mit noch nicht abgeschlossener knöcherner Heilung (08003) zeigte dabei den höchsten gemessenen Fehlstellungsscore mit 5 Punkten.

Insgesamt konnte bei 67% ($n = 16$) der Versuchstiere nur eine geringfügige Fehlstellung mit einem Wert von ≤ 2 Punkte festgestellt werden. Eine detaillierte Übersicht über die Ergebnisse von knöcherner Heilung, Kallusbildung und Fehlstellungsscore ist Tab. 10 zu entnehmen.

Knochenheilung, Kallusbildung und Fehlstellung				
Tiernummer	Lebenszeit	knöchernerer Heilung	Kallusbildung	Fehlstellungsscore
Gruppe 1				
08001	8 W	Ja	Ja	3
08002	8 W	Ja	Ja	2
08003	8 W	Nein	Ja (kein Kontakt)	5
08004	8 W	Ja	Ja	4
08005	8 W	Ja	Ja	2
08006	8 W	Ja	Ja	1
Gruppe 2				
16001	16 W	ja	Ja	2
16002	16 W	Ja	Ja	3
16003	16 W	Ja	Ja	1
16004	16 W	Ja	Ja	4
16005	16 W	Ja	Ja	2
16006	16 W	Ja	Ja	2
Gruppe 3				
24001	24 W	Ja	Ja	2
24002	24 W	Ja	Ja	2
24003	24 W	Ja	Ja	1
24004	24 W	Ja	Ja	4
24005	24 W	Ja	Ja	2
24006	24 W	Ja	Ja	2
Gruppe 4				
48001	48 W	Ja	Ja	1
48002	48 W	Ja	Ja	2
48003	48 W	Ja	Ja	3
48004	48 W	Ja	Ja	4
48005	48 W	Ja	Ja	1
48006	48 W	Ja	Ja	1

Tab. 10: Tabellarische Darstellung von knöchernerer Heilung, Kallusbildung und Fehlstellungsscore der einzelnen Tiere nach Viljanen et al. [141]

5.7 Femurdurchmesser

Alle Kaninchenfemora (gesunde und operierte) wurden von anterior nach posterior [ap], sowie von medial nach lateral [ml] bezüglich ihres Durchmessers an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 vermessen und die Mittelwerte der Messungen zwischen gesunder und operierter Seite zur Erfassung statistisch signifikanter Unterschiede mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Im Vergleich des Femurdurchmessers zwischen der operierten und der gesunden Seite, gemessen von anterior nach posterior, ergibt sich in allen vier Tierversuchsgruppen ein signifikanter Unterschied an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 (Abb. 27-30). Einzig an Messpunkt M3 ergibt sich in Gruppe 2 (nach 16 Wochen) kein signifikanter Unterschied bezüglich des Femurdurchmessers.

Im Gesamtvergleich aller operierten Femurknochen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede mit Ausnahme der Messwerte an Messpunkt M2 zwischen 24 und 48 Wochen. Insgesamt kann somit im Verlauf von 48 Wochen keine signifikante Veränderung des Femur-Durchmessers festgestellt werden (Abb. 31).

Im Vergleich des Femurdurchmessers zwischen der operierten und der gesunden Seite gemessen von medial nach lateral ergibt sich in allen vier Tierversuchsgruppen an den Messpunkten M1 und M2 ein signifikanter Unterschied bezüglich des Femurdurchmessers. An Messpunkt M3 ergibt sich nur in Gruppe 3 nach 24 Wochen eine signifikante Differenz des Femurdurchmessers (Abb. 32-35). Insgesamt zeigt sich jedoch ähnlich wie in den Messungen von anterior nach posterior eine klare Tendenz zu dickeren Femurdurchmessern an allen Messpunkten in allen vier Versuchsgruppen.

Im Gesamtvergleich aller operierten Femurknochen von 8 bis 48 Wochen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Femur-Durchmessers (Abb. 36).

Femurdurchmesser Gruppe 1 nach 8 Wochen (anterior-posterior)

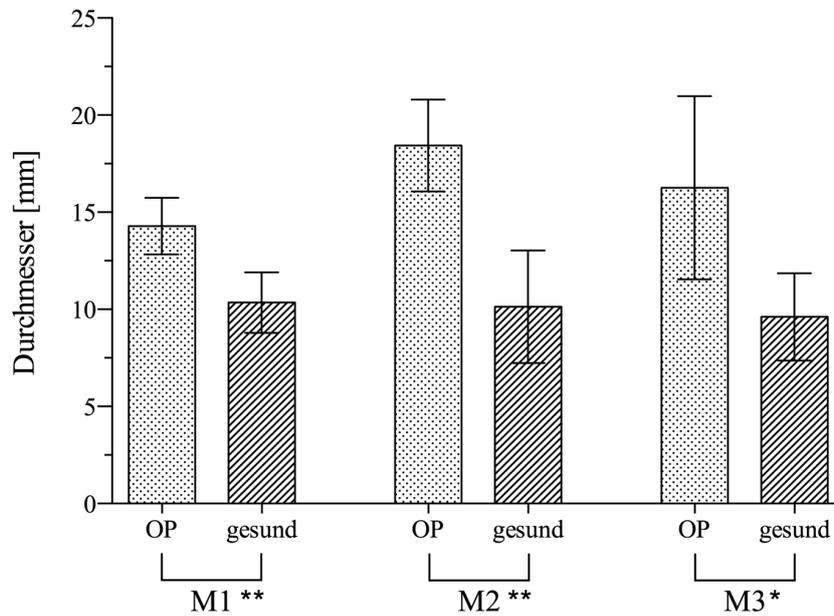


Abb. 27: Vergleich des Femurdurchmessers von anterior nach posterior an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 8 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$)

Femurdurchmesser Gruppe 2 nach 16 Wochen (anterior-posterior)

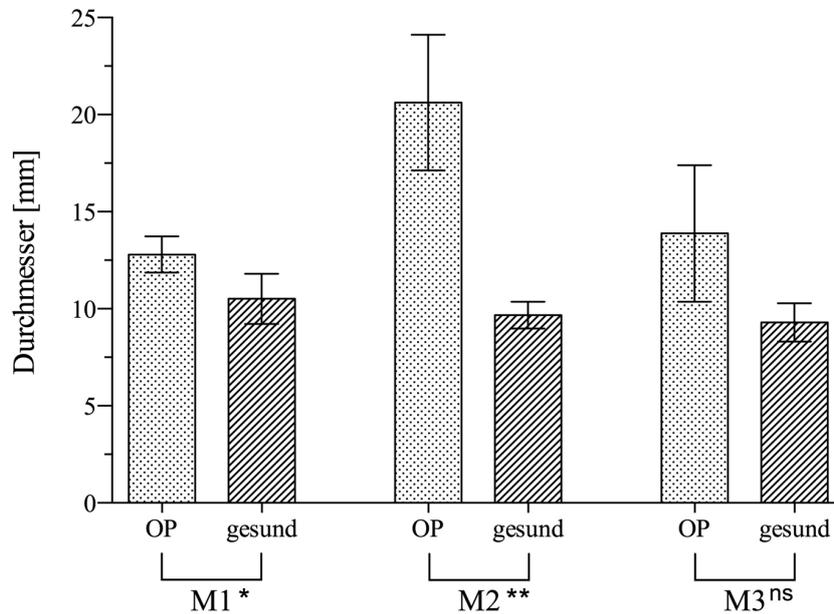


Abb. 28: Vergleich des Femurdurchmessers von anterior nach posterior an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 16 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, ns = nicht signifikant)

Femurdurchmesser Gruppe 3 nach 24 Wochen (anterior-posterior)

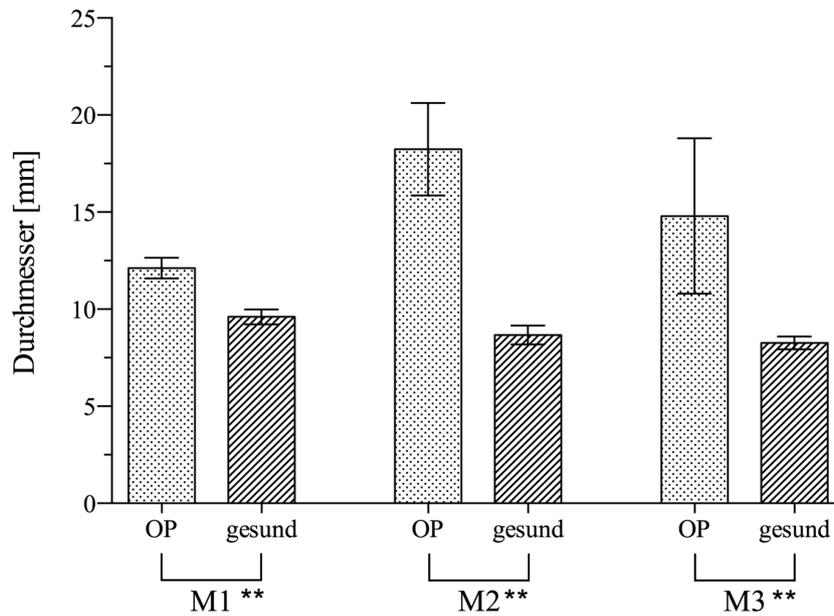


Abb. 29: Vergleich des Femurdurchmessers von anterior nach posterior an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 24 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (** = $p < 0,01$)

Femurdurchmesser Gruppe 4 nach 48 Wochen (anterior-posterior)

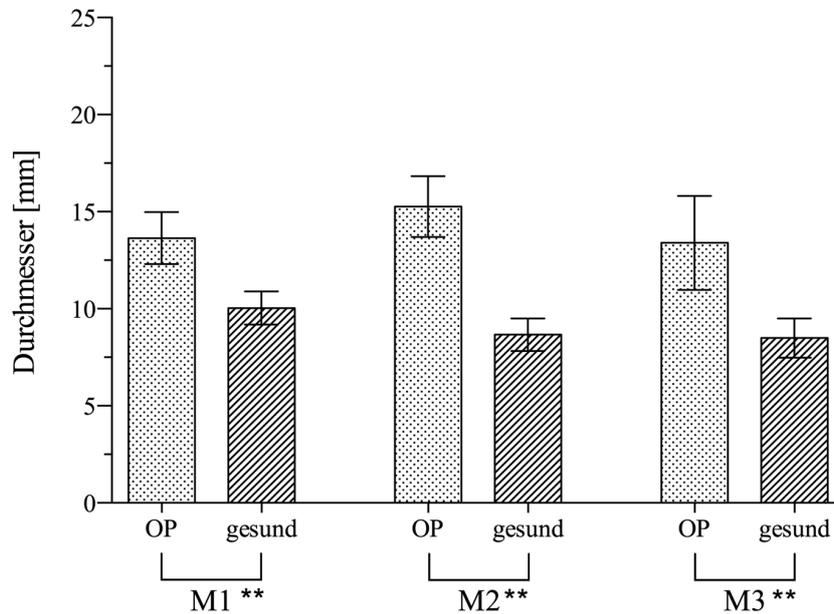


Abb. 30: Vergleich des Femurdurchmessers von anterior nach posterior an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 48 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (** = $p < 0,01$)

Gesamtvergleich Femurdurchmesser Gruppe 1 bis 4 nach 8 bis 48 Wochen (anterior-posterior)

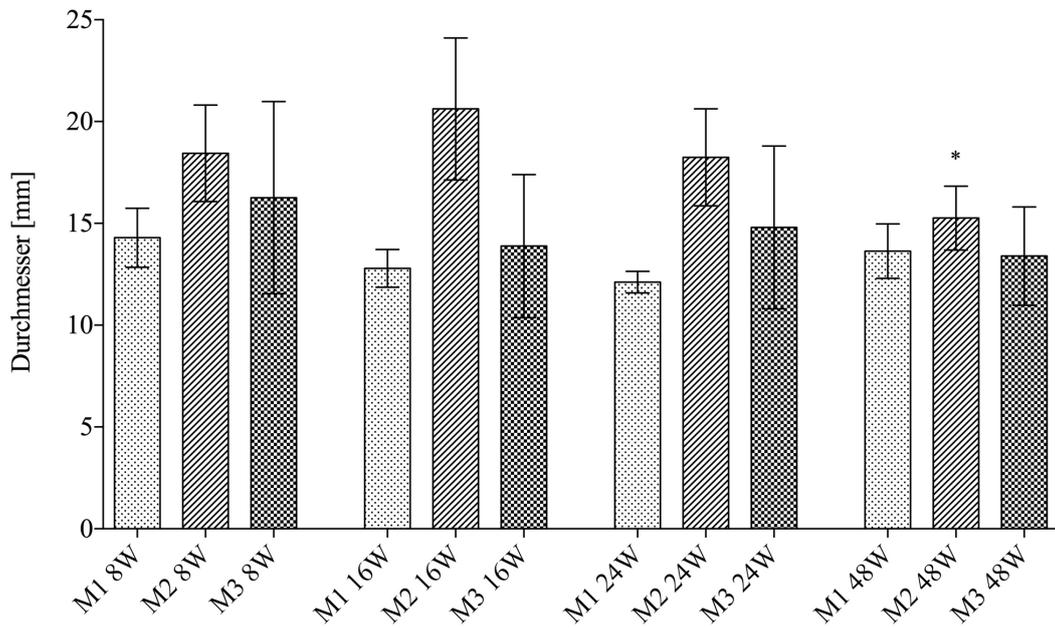


Abb. 31: Gesamtvergleich des Femurdurchmessers von anterior nach posterior an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 von 8 bis 48 Wochen aus den Mittelwerten der 6 operierten Kaninchenfemora (* = $p < 0,05$)

Femurdurchmesser Gruppe 1 nach 8 Wochen (medio-lateral)

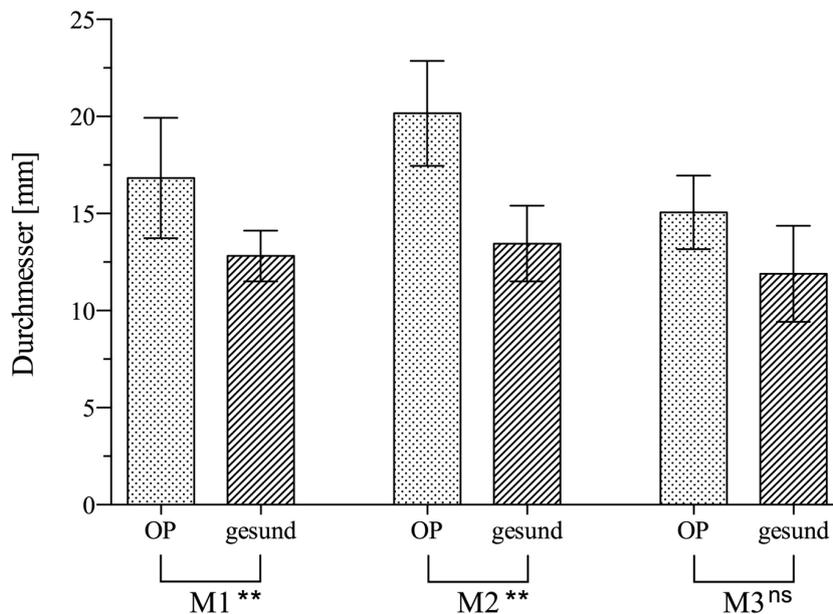


Abb. 32: Vergleich des Femurdurchmessers von medial nach lateral an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 8 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (** = $p < 0,01$, ns = nicht signifikant)

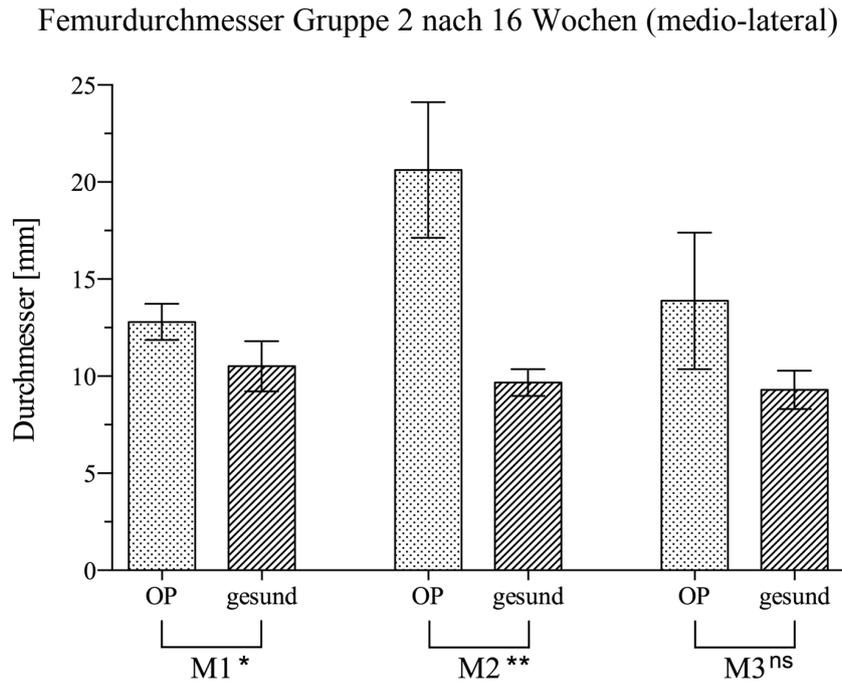


Abb. 33: Vergleich des Femurdurchmessers von medial nach lateral an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 16 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, ns = nicht signifikant)

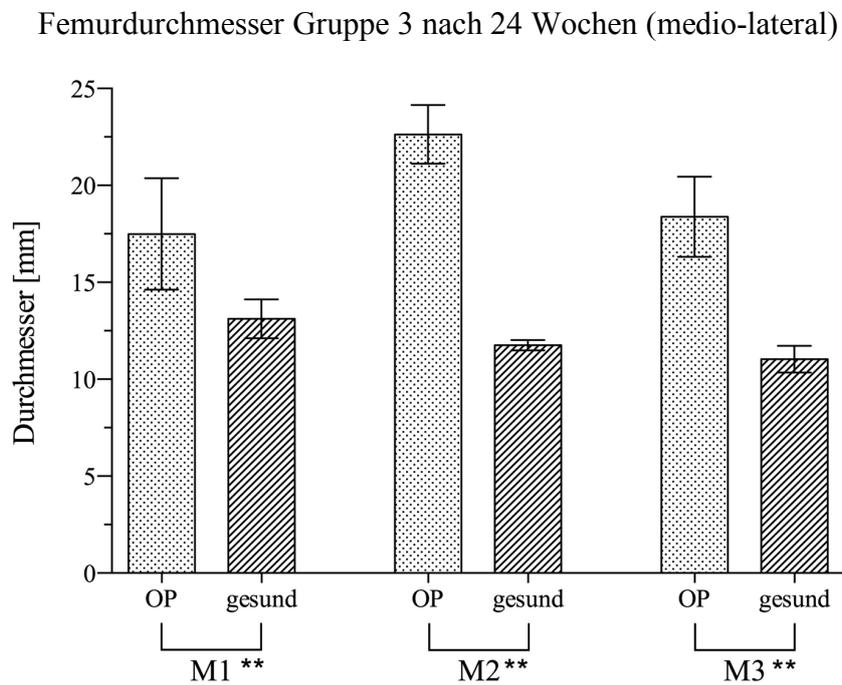


Abb. 34: Vergleich des Femurdurchmessers von medial nach lateral an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 24 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (** = $p < 0,01$)

Femurdurchmesser Gruppe 4 nach 48 Wochen (medio-lateral)

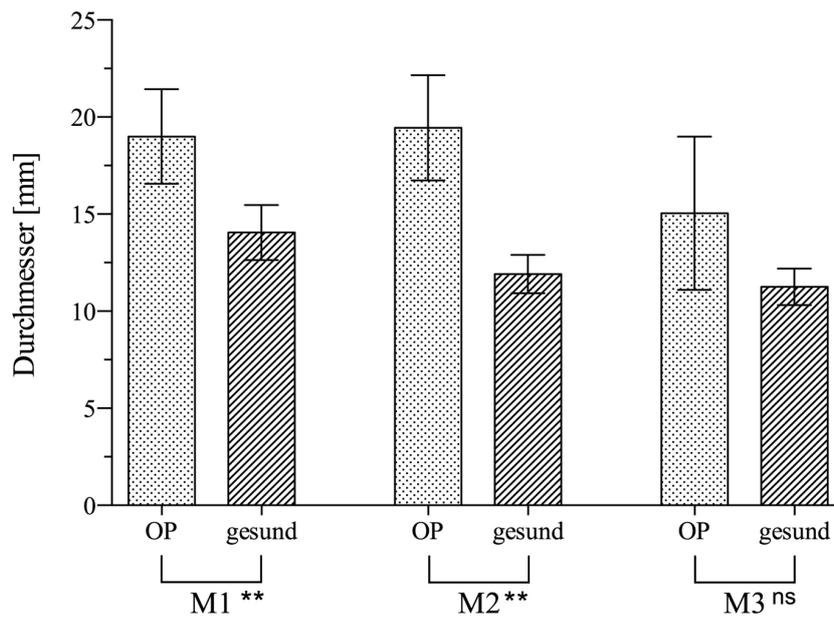


Abb. 35: Vergleich des Femurdurchmessers von medial nach lateral an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 48 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (** = $p < 0,01$, ns = nicht signifikant)

Gesamtvergleich Femurdurchmesser Gruppe 1 bis 4 nach 8 bis 48 Wochen (medio-lateral)

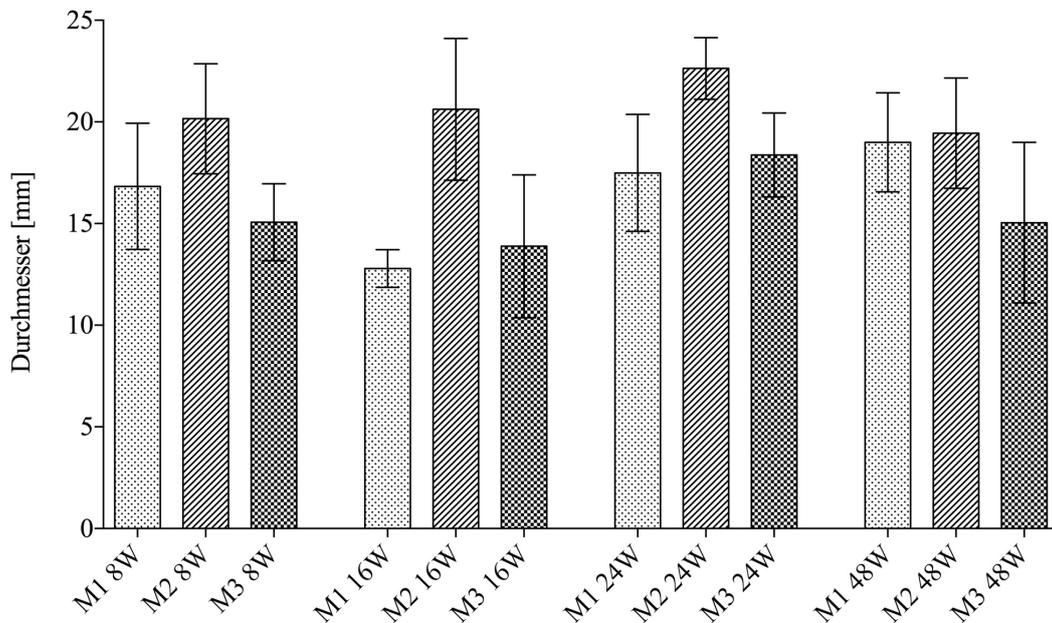


Abb. 36: Gesamtvergleich des Femurdurchmessers von medial nach lateral an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 von 8 bis 48 Wochen aus den Mittelwerten der 6 operierten Kaninchenfemora

5.8 Kortikalisdicke

Die im CT an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 gemessenen Werte für die Dicke der Kortikalis wurden zur besseren Vergleichbarkeit zunächst addiert und im Anschluss den Messwerten der gesunden Seite gegenübergestellt (Abb. 37 bis 40.). In der statistischen Bewertung der gemessenen Kortikalisdicken mittels Mann-Whitney-U-Test ergaben sich in allen vier Versuchsgruppen nach 8, 16, 24 und 48 Wochen keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) zwischen den operierten und gesunden Knochen.

Zum Vergleich aller vier Versuchsgruppen (Abb. 41) untereinander erfolgte eine Varianzanalyse (one-way ANOVA). Diese ergab für Gruppe 4 (48 Wochen) sowohl an den gesunden, als auch an den operierten Femurknochen im Vergleich zu allen anderen Versuchsgruppen eine hoch signifikant ($p < 0,001$) dünnere Kortikalis. Zwischen den gesunden und operierten Knochen in Gruppe 4 konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Abb. 40).

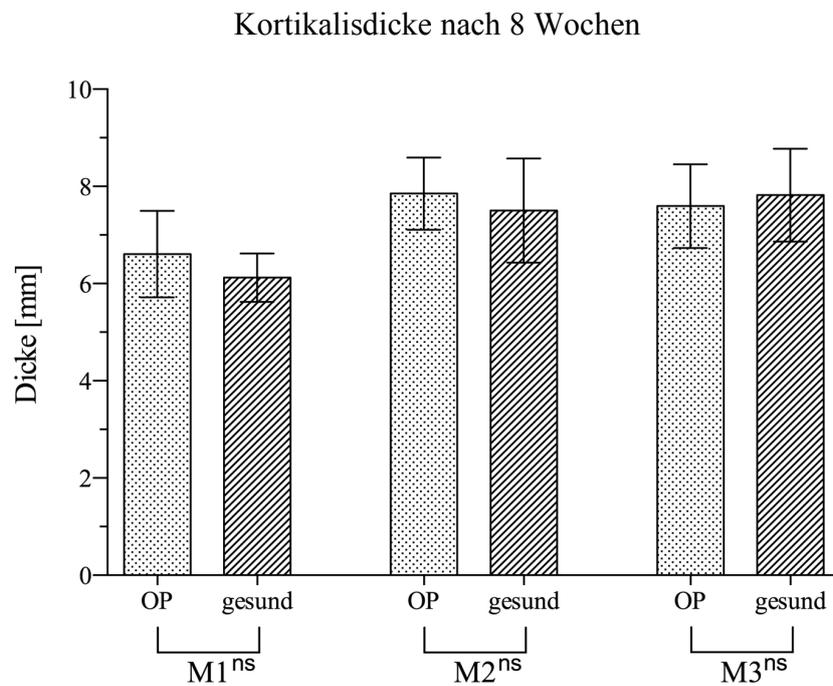


Abb. 37: Vergleich der Kortikalisdicke an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 8 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (ns = nicht signifikant)

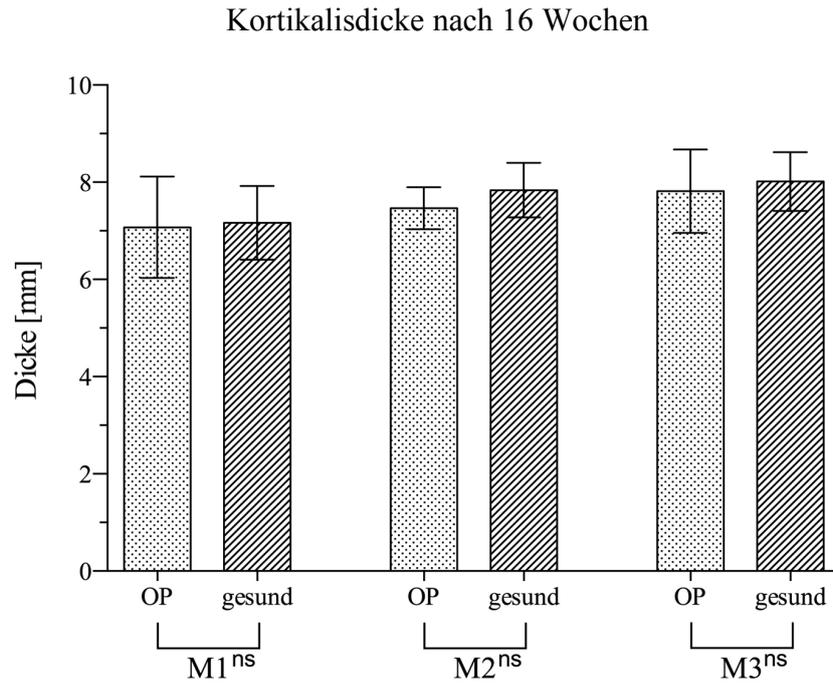


Abb. 38: Vergleich der Kortikalisdicke an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 16 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (ns = nicht signifikant)

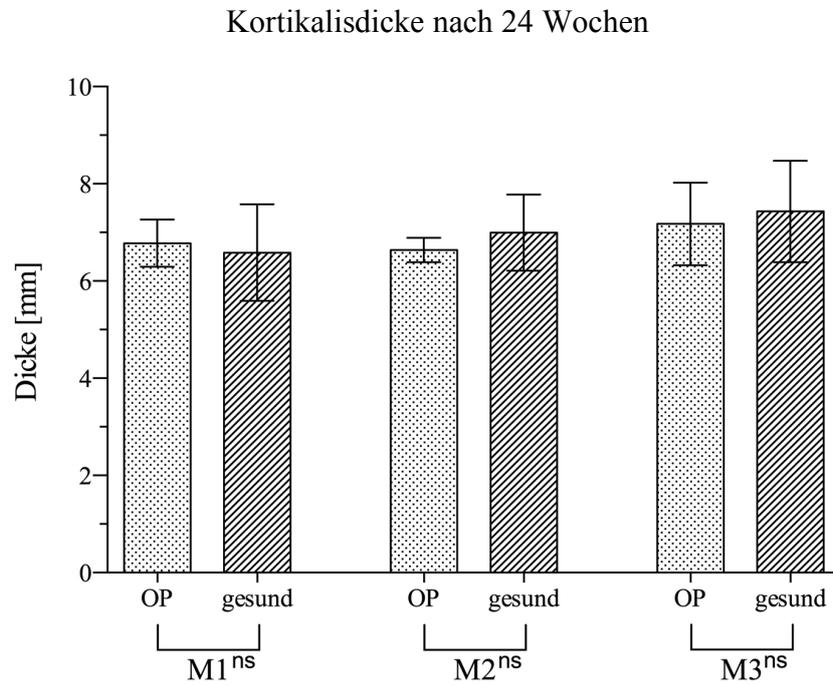


Abb. 39: Vergleich der Kortikalisdicke an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 24 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (ns = nicht signifikant)

Kortikalisdicke nach 48 Wochen

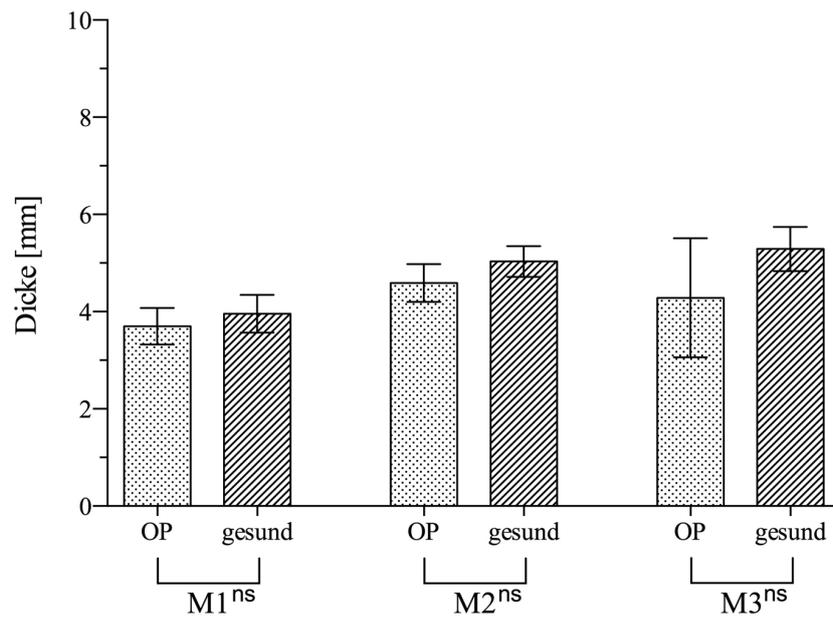


Abb. 40: Vergleich der Kortikalisdicke an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 48 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (ns = nicht signifikant)

Gesamtvergleich der Kortikalisdicke in Gruppe 1 bis 4 von 8 bis 48 Wochen

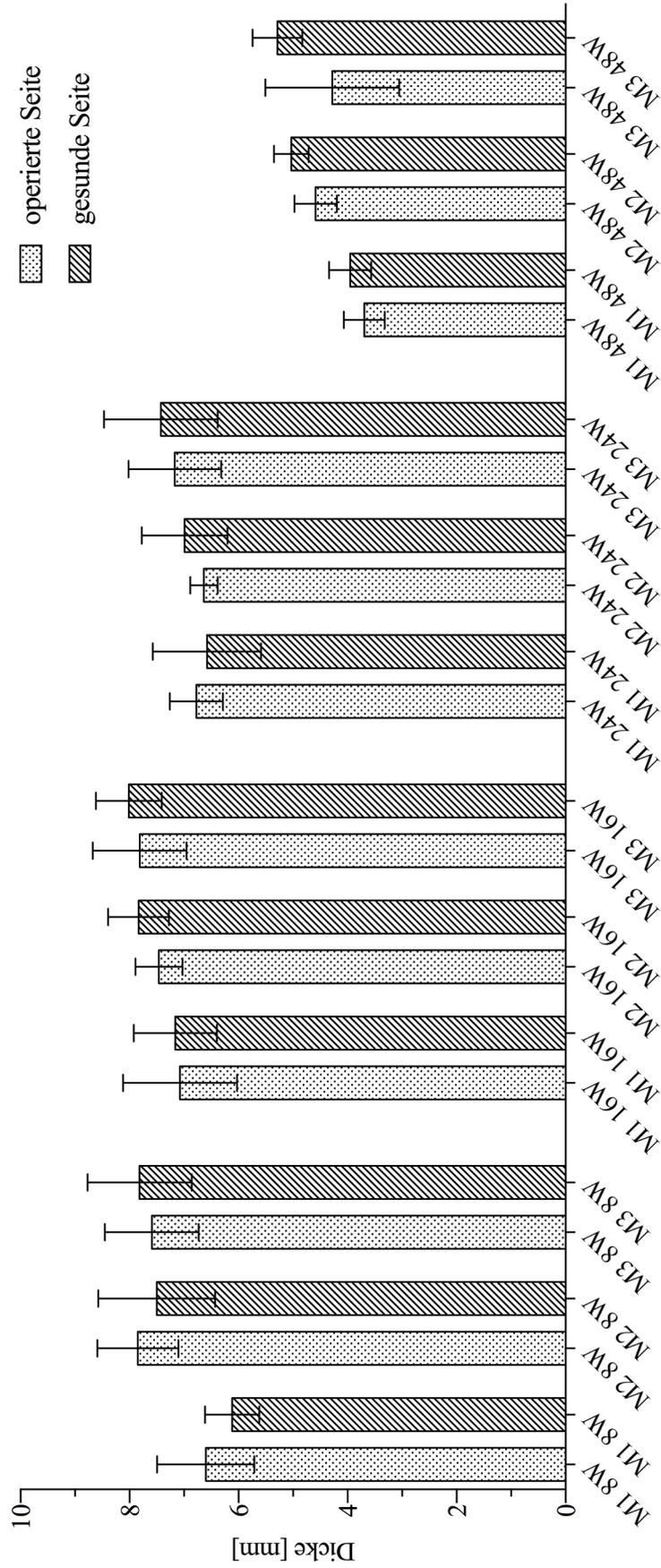


Abb. 41: Gesamtvergleich der Kortikalisdicke an den drei Messpunkten M1, M2, M3 von 8 bis 48 Wochen

5.9 Kallusdicke

Die im CT bestimmten Messwerte an den Messpunkten M1, M2 und M3 für die Kallusdicke wurden, analog zur Kortikalisdicke, zur besseren Vergleichbarkeit zunächst addiert und statistisch mittels Mann-Whitney-U-Test bewertet (Abb. 42-45). Hierbei ergaben sich heterogene Ergebnisse, denen jedoch gemein ist, dass sich die größten Messwerte der Kallusdicke jeweils an Messpunkt M2 finden. Insgesamt zeigt sich bezüglich der gemessenen Werte eine hohe Streuung mit entsprechend großen Standardabweichungen. Für die Messungen an M2 und an M1 ergeben sich hoch signifikante Unterschiede in den Gruppen 1, 2 und 3 ($p < 0,001$). In Gruppe 4 zeigt sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0,05$). Im Vergleich der Messungen an M2 zu M3 ergibt sich lediglich in Gruppe 3 und 4 ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$).

Betrachtet man die Messwerte an M1 und M3 ergeben sich in den Gruppen 1 und 2 signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) der Kallus-Dicke, nicht jedoch in den Gruppen 3 und 4.

Im Gesamtvergleich der Gruppen 1 bis 4 mittels Varianzanalyse (one-way ANOVA) lassen sich diese Ergebnisse bestätigen (Abb. 46).

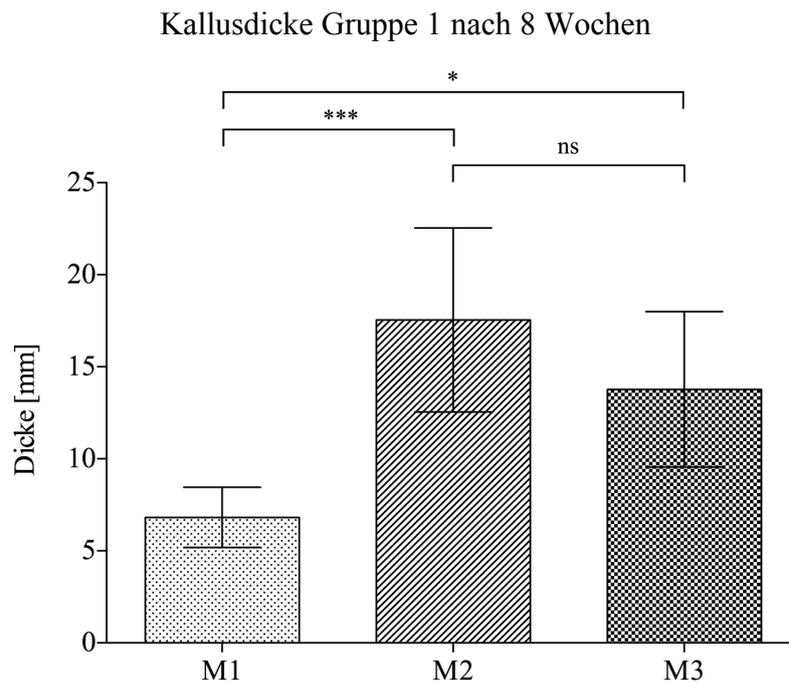


Abb. 42: Vergleich der Kallus-Dicke an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 8 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten Kaninchenfemora (* = $p < 0,05$, *** = $p < 0,001$, ns = nicht signifikant)

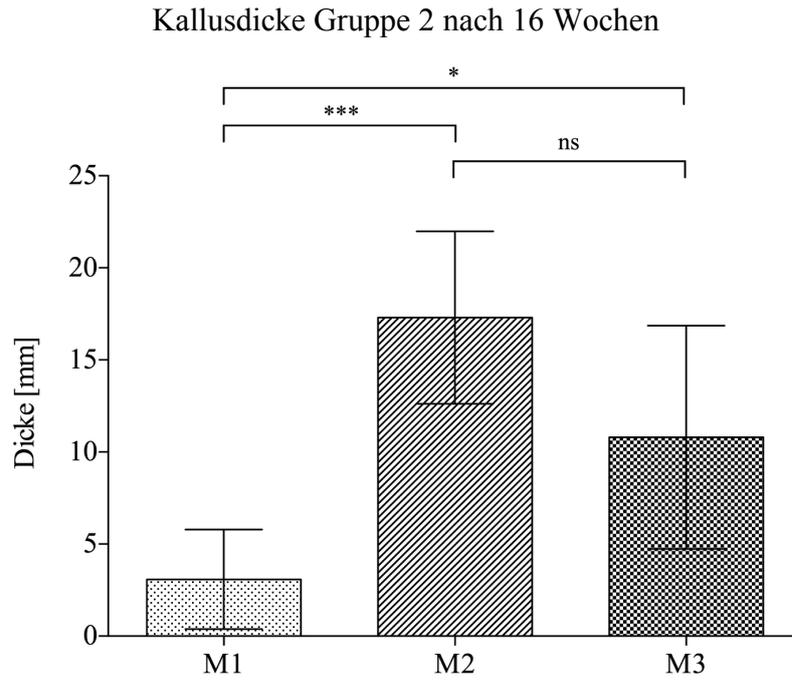


Abb. 43: Vergleich der Kallusdicke an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 16 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten Kaninchenfemora (* = $p < 0,05$, *** = $p < 0,001$, ns = nicht signifikant)

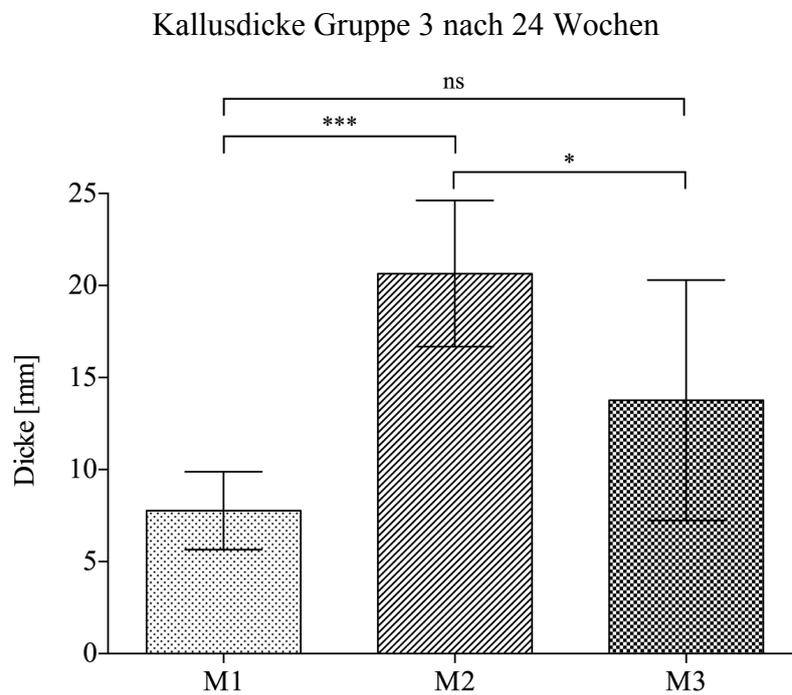


Abb. 44: Vergleich der Kallusdicke an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 24 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten Kaninchenfemora (* = $p < 0,05$, *** = $p < 0,001$, ns = nicht signifikant)

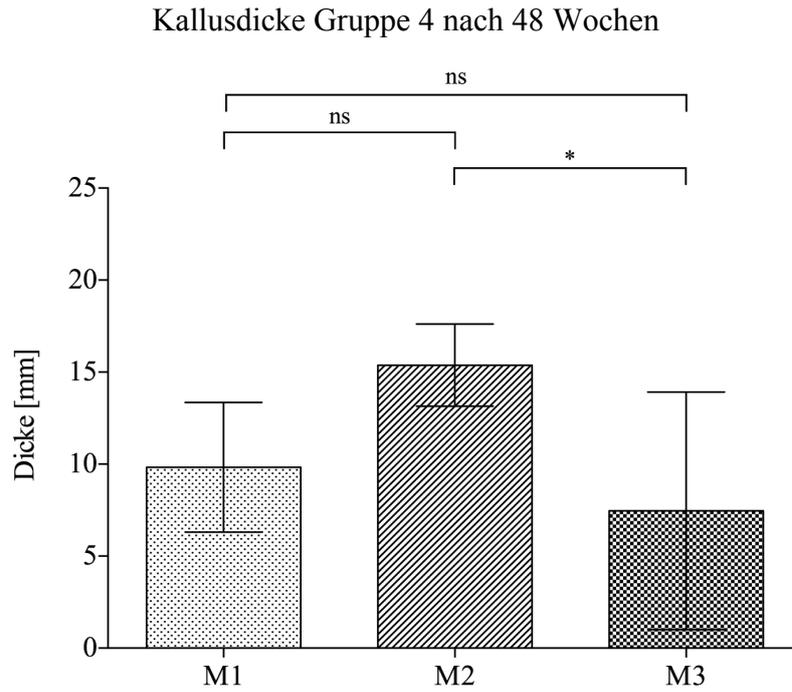


Abb. 45: Vergleich der Kallusdicke an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 48 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten Kaninchenfemora (* = $p < 0,05$, ns = nicht signifikant)

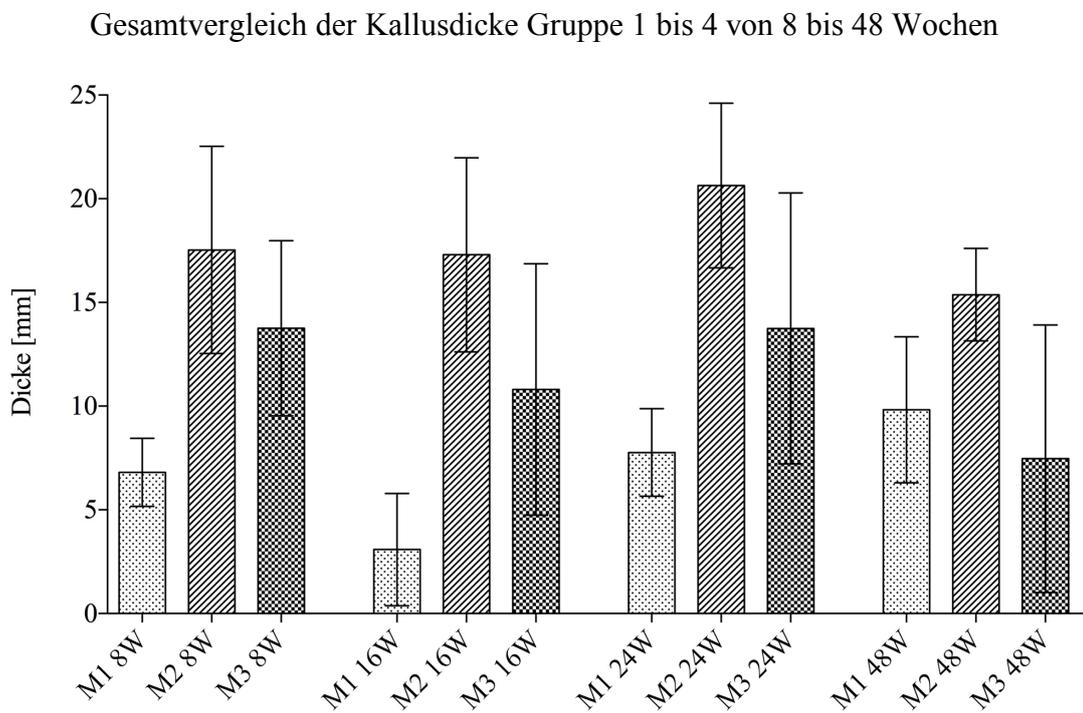


Abb. 46: Gesamtvergleich der Kallusdicke zwischen 8, 16, 24 und 48 Wochen an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 aus den Mittelwerten von jeweils 6 Kaninchenfemora.

5.10 Implantatdurchmesser

Die im CT bestimmten Messwerte für den Durchmesser des Implantates von anterior nach posterior, sowie von medial nach lateral zeigen in der Varianzanalyse (one-way ANOVA) zwischen Gruppe 3 und 4 einen hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Außerdem ergeben sich signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) des Implantatdurchmessers von anterior nach posterior an den Messpunkten M1 und M3 zwischen Gruppe 1 und 2. Ebenso zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Messungen nach 16 Wochen in Gruppe 2 an Messpunkt M2 und den Werten an Messpunkt M2 nach 8 Wochen in Gruppe 1 (Abb. 47-48)

Insgesamt kann eine Tendenz der Abnahme des Implantatdurchmessers im Verlauf von 48 Wochen gesehen werden mit dem stärksten Unterschied im letzten und längsten Zeitintervall zwischen 24 und 48 Wochen.

Implantatdurchmesser Gruppe 1 bis 4 von 8 bis 48 Wochen (anterior-posterior)

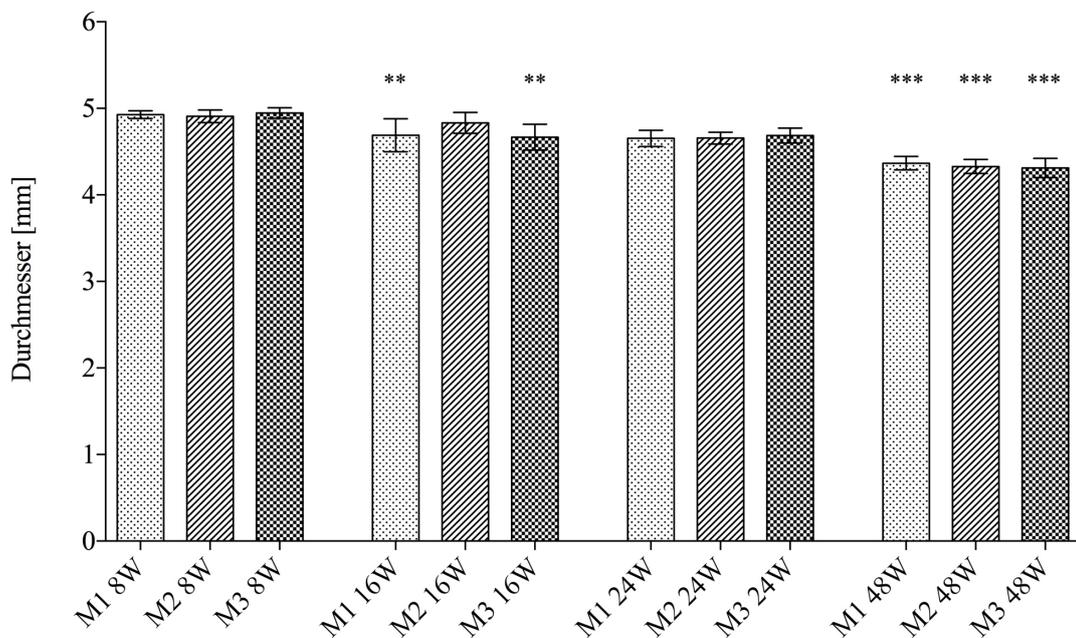


Abb. 47: Vergleich des Implantatdurchmessers von anterior nach posterior an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 8, 16, 24 und 48 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$; Signifikanzen jeweils im Vergleich zur korrespondierenden, jüngeren Gruppe)

Implantatdurchmesser Gruppe 1 bis 4 von 8 bis 48 Wochen (medio-lateral)

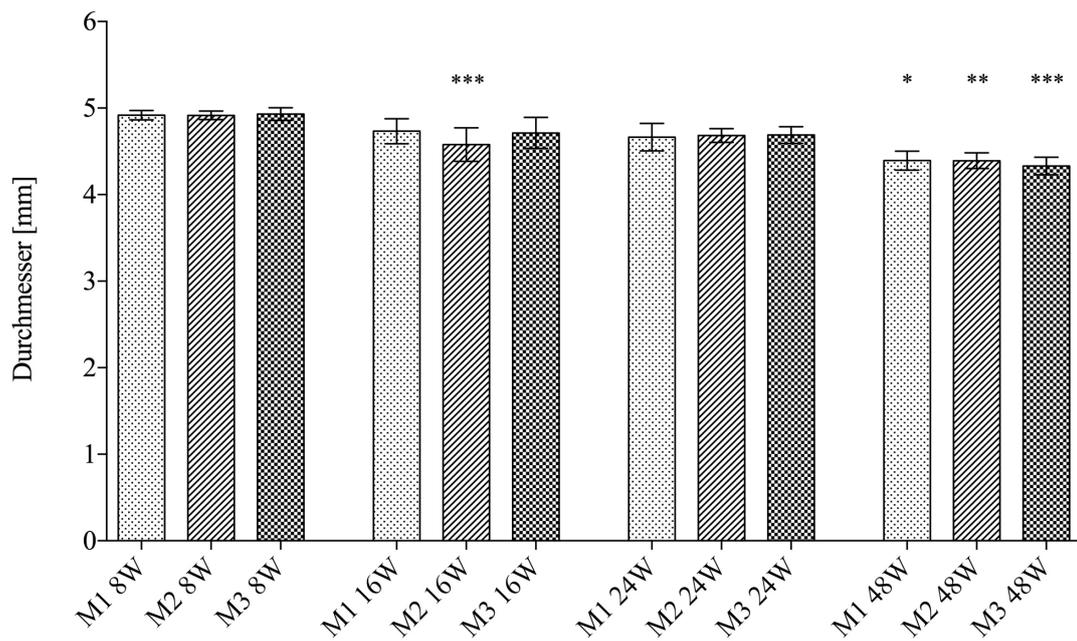


Abb. 48: Vergleich des Implantatdurchmessers von medial nach lateral an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 8, 16, 24 und 48 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$; Signifikanzen jeweils im Vergleich zur korrespondierenden, jüngeren Gruppe)

6 Diskussion

Die Zielsetzung dieser Arbeit war, eine einfache, bioresorbierbare intramedulläre Osteosynthese zur Versorgung von Frakturen kleiner Röhrenknochen an einem Kaninchenmodell in vivo zu erproben. Die zu prüfenden Vorteile gegenüber bereits etablierten Osteosyntheseverfahren sollten dabei die intramedulläre Lage, die Rotationsstabilität, ein Kompressionseffekt auf die Fraktarenden sowie der bioresorbierbare Werkstoff aller Komponenten sein.

In dieser Dissertation vorangehenden, wissenschaftlichen Arbeiten konnten bereits die optimalen Komponenten für Bio-ISOS ausgewählt und die biomechanische Belastbarkeit im Vergleich zu etablierten Osteosynthesen nachgewiesen werden. [9, 63, 113]

Hinsichtlich der Zielsetzung, sowie der Hypothesen der vorliegenden Arbeit (vgl. Kap. 2) lassen sich die Ergebnisse in den folgenden 10 Punkten zusammenfassen:

1. Im Rahmen der klinischen Nachuntersuchungen ergeben sich keine relevanten Komplikationen bzw. Auffälligkeiten.
2. Die gemessenen Operationszeiten spiegeln eine steile Lernkurve wieder und es ergeben sich im Verlauf reproduzierbare und - im Vergleich zu herkömmlichen Methoden - kurze Werte.
3. Es ergeben sich bei keinem der operierten Versuchstiere zu keinem Zeitpunkt Hinweise auf relevante Fremdkörperreaktionen oder ossäre Reaktionen, wie z.B. Osteolysen.
4. Die Kortikalisdicke ist bei keinem Tier und zu keinem Zeitpunkt auf der operierten Seite signifikant dünner als auf der gesunden Seite.
5. Bei der Heilung der Knochen ergeben sich - wenn überhaupt - nur geringfügige Fehlstellungen, die klinisch unauffällig und tolerierbar sind.
6. Fast alle Versuchstiere zeigen eine reguläre Knochenheilung.
7. Bei allen Tieren zeigt sich eine adäquate Kallusbildung im Rahmen der indirekten Frakturheilung am operierten Femurknochen.
8. Der Femurdurchmesser ist in allen vier Versuchsgruppen an der operierten Seite signifikant größer, was eine entsprechend zu erwartende Kallusbildung widerspiegelt.
9. Die Untersuchung der Kallusreaktion ergibt keine signifikanten Ergebnisse, liefert jedoch Hinweise auf eine erwartungsgemäß spindelförmige Ausbildung des Kallus, sowie ein beginnendes Remodelling nach 48 Wochen.
10. Der Durchmesser des Bio-ISOS-Implantates zeigt sich im Verlauf von 48 Wochen abnehmend.

6.1 Klinische Ergebnisse

Die klinischen Ergebnisse zeigten sich erwartungsgemäß gut im Hinblick auf ähnliche in der Literatur beschriebene Experimente. In der vorliegenden Arbeit ergaben sich keinerlei postoperative Infekte und es bestanden in den vier Versuchsgruppen keine Versager aufgrund von Komplikationen. Manninen et al. [94] beschreiben in ihrem Tierexperiment bei größerer Gruppengröße zwei Wundinfektionen und ein verstorbene Tier aufgrund eines respiratorischen Infektes. Ebenso traten in den Experimenten von Viljanen et al. [141] zwei tiefe Infektionen bei den Versuchstieren auf, welche den Ausschluss aus der statistischen Auswertung zur Folge hatten. Somit ergeben sich für die 24 Versuchstiere dieser Arbeit tendenziell bessere klinische Ergebnisse, da es zu keinerlei Infektion kam. Ein Tier (Nr. 08003) zeigte eine blande Weichteilinduration in Bereich der Narbe, welche jedoch am ehesten auf das verwendete resorbierbare Nahtmaterial zurückzuführen ist. Diese geringe Infektionsrate ist konkordant zur den Arbeiten von Saikku-Bäckström et al. [131], Pihlajamäki et al. [115] und Carrillo et al. [27] bei vergleichbarer Anzahl der Versuchstiere.

Klinisch beschrieben diese Autoren postoperativ eine deutlich sichtbare Entlastung des operierten Hinterlaufs bei allen Versuchstieren über einen Zeitraum von 1-2 Wochen [94, 131] und liefern somit vergleichbare klinische Ergebnisse zu den in dieser Arbeit beschriebenen Versuchen. Viljanen et al. [142] beschrieben bei sieben ihrer Versuchstieren ein schweres Hinken in der ersten postoperativen Woche. Hierbei zeigte sich ein vollständiges Implantatversagen, womit sich offenbar ein guter klinischer Zusammenhang zwischen dem Belasten des Hinterlaufs der Tiere und der mechanischen Belastbarkeit der Extremität ergibt.

Einzig Carrillo et al. [27] beschreiben einen direkt postoperativ unauffälligen Einsatz des operierten Hinterlaufs der Versuchstiere.

Die Körpermasse zeigte sich bei den Versuchstieren dieser Dissertation innerhalb der ersten Tage nach Operation im Mittel 2,5% niedriger, verglichen mit dem präoperativen Zustand. Hierbei kann auf eine Einschränkung des Fressverhaltens aufgrund der Operation rückgeschlossen werden, welches sich jedoch im kurzfristigen Verlauf vollständig normalisierte und am ehesten in Zusammenhang mit der Narkotisierung und der Schonung des Hinterlaufs steht. In vergleichbaren Arbeiten [141, 142] wird eine Gewichtszunahme im postoperativen Verlauf beschrieben, wobei jedoch keine Angabe bezüglich des Zeitraums und der weiteren Entwicklung erfolgte.

Bezüglich der Beobachtung des Fressverhaltens beschreibt keiner der Autoren eine relevante Veränderung nach den Eingriffen an den Versuchstieren [27, 115, 131, 141, 142].

6.2 Operationstechnik und Lernkurve

Durch die Vorversuchsgruppe mit fünf Tieren konnte gezeigt werden, dass die an Kunstknochen entwickelte Implantationstechnik für Bio-ISOS [9] auch in vivo nach kurzer Lernphase leicht anzuwenden ist. Dies spiegelt sich durch die steile Lernkurve und die schnelle Reduktion der Schnitt-/Nahtzeiten innerhalb der fünf Tiere der Vorversuchsgruppe wieder (vgl. die Ergebnisse in Kapitel 5.3). Hierbei ließen sich Reduktionen der Operationszeit auf nahezu ein Drittel des Ausgangswertes im Verlauf der fünf Eingriffe erreichen. In den vier Versuchsgruppen ergab sich über die 24 Operationen an den Versuchstieren die Schnitt-/Nahtzeit konstant und im Mittel durchweg signifikant kürzer als in der Vorversuchsgruppe. Somit lässt sich die steile Lernkurve mit einer Plateauphase im weiteren Verlauf bei im Mittel 25,54min (\pm 3,70min) belegen. Hierzu finden sich in der Literatur nahezu keine vergleichbaren Arbeiten. Allgemeine Arbeiten bezüglich der Lernkurve bei neuen Operationstechniken [104, 159] liefern sehr unterschiedliche Informationen. Hierbei scheint die entsprechende Art der Operation eine große Rolle zu spielen. Eine klare Aussage bezüglich des Verlaufs einer idealen Lernkurve lässt sich nicht treffen. Insgesamt zeigen jedoch die Zahlen der vorliegenden Arbeit, da es sich um eine absolut neue Operationstechnik handelt und die Eingriffe an den Versuchstieren von zwei unterschiedlichen Personen mit unterschiedlichem Ausbildungsstatus durchgeführt wurden (Oberarzt, Assistenzarzt), dass die Operationstechnik leicht zu erlernen ist und nach kurzer Lernphase der Eingriff mit konstant niedrigen Operationszeiten durchführbar ist.

Betrachtet man die Implantationstechnik für sich ergeben sich kleinere technische Schwierigkeiten, welche sich durch spezielles Operationsinstrumentarium und individuelles Implantatdesign verbessern lassen könnten und somit sich die Operationszeit weiter verkürzen ließe. Hierbei spielt zum einen der unterschiedliche Markraum-Durchmesser der Kaninchenfemora eine Rolle. Es war bei einigen Tieren erforderlich den Markraum zunächst aufzubohren, um ein Einbringen der 5mm starken Bio-ISOS-Implantate zu ermöglichen. Folglich könnte mit individuellen Implantatgrößen dieser Schritt eingespart werden. Manninen et al. und Saikku-Bäckström et al. [94, 131] berichten in ihren Arbeiten über ähnliche Probleme aufgrund der unterschiedlichen Markraum-Durchmesser der Tiere. In diesen Fällen zeigten sich jedoch die Implantate zu klein für den weiten Markraum und deshalb ergaben sich bereits direkt nach Implantation Instabilitäten, insbesondere bei Rotation. Das Bio-ISOS-System bietet hierbei einen entscheidenden Vorteil durch den Spannmechanismus über die beiden extramedullären Anker, welcher Kompression auf den Frakturspalt ausübt und auch eine deutlich bessere Rotationsstabilität gewährleistet.

Eine weitere technische Schwierigkeit stellt eben dieser Spannmechanismus dar, da der Spannfaden durch feine Bohrungen im Knochen eingezogen wird und sich hierbei die Fertigung eines speziellen Instrumentariums anbieten würde, um diesen Schritt zu vereinfachen. Die Idee, die Rotationsstabilität eines intramedullären resorbierbaren Implantates umzusetzen, wurde zum Teil auch bei den hier beschriebenen älteren Arbeiten verfolgt, stellte aber ebenso technische Schwierigkeiten dar oder konnte nur mit nichtresorbierbaren Materialien durchgeführt werden. Viljanen et al. [141] führten beispielsweise eine distale und proximale Verriegelung ihres intramedullären SR-PLLA-Implantates

mit 1mm starken Kirschner-Drähten durch. In anderen Arbeiten [131, 142] konnte aus technischen Gründen gar keine Verriegelung der resorbierbaren Implantate erfolgen, obwohl hierbei Vergleiche mit verriegelbaren Metallimplantaten angestrebt wurden.

Betrachtet man die Implantationsmorbidity im Rahmen der Frakturversorgung mit Bio-ISOS, so zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass mit einer Länge von im Mittel 29,00mm ($\pm 0,27$ mm), nur ein kleiner Operationszugang erforderlich ist (vgl. Kapitel 5.4). In vergleichbaren Tierversuchen [94, 115, 131, 141] finden sich hierzu keine verwertbaren Informationen, da keine Angaben zur Größe der jeweils gewählten Zugänge gemacht wurden. Somit ist nur ein Vergleich mit den etablierten Zugangswegen für Osteosynthese an kleinen Röhrenknochen des Menschen möglich. An der Klavikula erfolgt beispielsweise bei Schaftfrakturen ein direkter Zugang für die Plattenosteosynthese entlang des Knochens über eine Länge von 8-10 cm [132]. Alternativ kann für eine intramedulläre Schienung mittels TEN eine kurze Inzision von 1-2cm [132] durchgeführt werden. Eine zusätzliche Hautinzision direkt über der Fraktur von ca. 2-3 cm ist dann notwendig, wenn sich die Fraktur nicht geschlossene reponieren lässt. Dabei ergibt sich jedoch weiterhin das Problem der fehlenden Verriegelbarkeit. An den Ossa metatarsalia erfolgt die Frakturversorgung von Schaftfrakturen mittels Zugängen für die Plattenosteosynthese über nahezu die gesamte Länge des Knochens und somit über ca. 5-8cm [28]. Ebenso erfolgt die Osteosynthese an den Ossa metacarpale [51]. Somit ergeben sich für die gängigen Osteosyntheseverfahren für Schaftfrakturen kleiner Röhrenknochen meist längere Hautschnitte und damit eine größere Implantationsmorbidity als in den vorliegenden Versuchen mit Bio-ISOS. Im Vergleich mit minimalinvasiven Osteosyntheseverfahren im Fall einer vergleichsweise selten-geliegenden, geschlossenen Frakturposition ist jedoch ein größerer Zugangsweg erforderlich, da bei der Verwendung von Bio-ISOS eine offene Reposition der Fraktur, sowie ein Einbringen des Implantates über die Fraktur, erforderlich ist.

6.3 Radiologische Ergebnisse

6.3.1 Ossäre Reaktionen

Bei der Verwendung von bioresorbierbaren Implantaten zur Frakturversorgung tauchen in der Literatur immer wieder Berichte von implantatassoziierten, ossären Reaktionen in Form von Osteolysen auf. [65, 66, 68, 144] Diese Osteolysen sind nach Hoffmann et al. [68] radiologisch zu beobachten und können somit in Röntgen oder CT dargestellt werden.

Zur Entstehung dieser ossären Reaktionen spielen verschiedene Faktoren eine Rolle. Der Abbauvorgang eines bioresorbierbaren Implantates wird von seiner Größe, der Form, des Molekulargewichtes, der Kristallinität und nicht zuletzt von der Art des verwendeten Werkstoffes bzw. Werkstoffgemisches beeinflusst. [33, 36, 113] Somit zeigen unterschiedliche Implantate ein unterschiedliches Degradationsverhalten. Dies kann zudem selbst bei Verwendung identischer Implantate variieren, da auch der Implantationsort und andere Umwelteinflüsse berücksichtigt werden müssen. Somit ergeben sich für die Degradation teils größere Schwankungsbereiche. [36] Allen Polylactidimplantaten ist die hydrolytische Degradation zu H_2O und CO_2 gemein. [3] Diese Hydrolyse läuft bei den Polylactiden jedoch meist sehr heterogen ab.

Die in bisherigen Arbeiten beschriebenen implantatassoziierten, ossären Reaktionen entstehen durch die Reaktion des knöchernen Implantatlagers auf die bei der Degradation gebildeten Abbauprodukte. [68] Dass im Rahmen dieser Reaktion des Knochens auf das fremde Implantat eine Osteolyse entsteht scheint maßgebend durch die Geschwindigkeit der Degradation bedingt zu sein. So beschreiben verschiedene Autoren Osteolysen nach Verwendung von schnell resorbierbaren Implantaten (beispielsweise aus PGA), wohingegen Osteolysen bei Implantaten mit langer Abbauphase seltener auftreten. [33, 68, 113]. Aus diesem Grund war bereits zu Beginn des Bio-ISOS-Projektes die Wahl auf das PLLA/PDLLA-Gemisch im Verhältnis 70:30, Resomer[®] 704 S gefallen. Bei diesem Polymer wird eine Degradationszeit von ein bis drei Jahren angegeben und gehört damit zu den langsam degradierenden Werkstoffen. [9, 113, 115]

In dieser Arbeit erfolgte die Bewertung von ossären Reaktionen an den mit Bio-ISOS versorgten Versuchstieren anhand der Klassifikation von Hoffmann et al. [68] (vgl. Kapitel 4.9.3) und den Computertomographiebildern der einzelnen Tiere. Hierbei konnte, wie die Ergebnisse in Kapitel 5.5 zeigen, bei keinem der 24 operierten Kaninchenfemora im entsprechenden Nachbeobachtungszeitraum radiologisch eine ossäre Reaktion festgestellt werden.

Diese guten Ergebnisse decken sich mit den vergleichbaren Kaninchenversuchen von Pihlakamaki et al. [115] und Pyhältö et al. [119]. In Studien am Menschen konnten für PLLA/PDLLA-Implantate ebenso gute Resultate, ohne Hinweise auf Osteolysen, festgestellt werden [23, 24]. Einzig Prokop et al. [117] beschreiben in ihrer Arbeit Implantat-assoziierte Entzündungsreaktionen, welche jedoch keine klinische Relevanz darstellen. In einem Einzelfallbericht von Bostman et al. [22] werden Osteolysen 52 Monate nach Osteosynthese einer dislozierten Bimalleolarfraktur unter Verwendung von PLLA-Schrauben beschrieben. Ebenso konnten weitere Arbeiten von Bergsma et al. [12] und Eitenmüller et al. [45] späte Reaktionen auf entsprechende PLLA-Implantate zeigen. In diesen Arbeiten waren jedoch durchweg Implantate ausschließlich aus PLLA bzw. anderen Mischungsverhältnissen aus

PLLA/PDLLA verwendet worden und somit ergibt sich, wie oben beschrieben, ein anderes Degradationsverhalten. Im Vergleich zu diesen Studien zeigt sich jedoch der Nachbeobachtungszeitraum der vorliegenden Arbeit mit 48 Wochen zu kurz und somit kann keine Aussage bezüglich langfristiger ossärer Reaktionen getroffen werden. Weiler et al. [144, 145] beschreiben insbesondere für PLLA/PDLAA-Implantate das Auftreten von Fremdkörperreaktionen frühestens nach ein bis zwei Jahren.

In neueren klinischen Arbeiten [37, 102], bei welchen PLLA/PDLLA-Implantate in gleicher Zusammensetzung wie in der vorliegenden Dissertation verwendet wurden, ergaben sich ebenfalls keine implantatassoziierten Komplikationen bei einem Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 31 Monaten.

6.3.2 Knöcherne Heilung

Bei 95,8% der Versuchstiere konnte durch die operative Versorgung mittels Bio-ISOS eine vollständige knöcherne Heilung erreicht werden. Bei nur einem Versuchstier der Gruppe 1 (8 Wochen, Nr. 08003) konnte am Ende seiner Lebenszeit in den angefertigten CT-Aufnahmen keine vollständige Überbrückung des Osteotomiespalt durch den gebildeten Kallus nachgewiesen werden.

Bhandari et al. [13] definierten in ihrer Arbeit den Zeitraum einer normalen Knochenheilung bis zu 3 Monate nach Frakturstabilisierung. Im Zeitraum von 3 bis 6 Monate definierten sie den Bereich einer verzögerten Heilung („delayed-union“) und länger als 6 Monate den Bereich einer ausbleibenden Heilung („non-union“). Somit kann bei diesem Tier aufgrund des auf acht Wochen begrenzten Nachuntersuchungszeitraum nur von einer verzögerten Heilung gesprochen werden, da sich retrospektiv nicht nachweisen lässt, ob in der Folge eine knöcherne Überbrückung des Osteotomiespalt eingetreten wäre. Dennoch wird dieses Tier in der vorliegenden Arbeit zu den Versuchsversagern gerechnet.

Eine Heilungsrate von 95,8% zeigt sich vergleichbar mit ähnlichen Arbeiten, welche eine bioresorbierbare Osteosynthese von Osteotomien an Kaninchenfemora untersuchten. Viljanen et al. [142] berichten in ihren Versuchen eine ausbleibende Heilung bei 2 von 19 mit SR-PLLA-Implantaten versorgten Tieren. Somit ergibt sich eine Heilungsrate von 89,5%. Hierbei waren beide Tiere in einem Zeitraum von 8 Wochen nach Operation nachuntersucht worden und in der Folge ergab sich bis zum zweiten Nachuntersuchungszeitpunkt, 16 Wochen postoperativ, eine vollständige knöcherne Überbrückung. Manninen et al. [94] operierten ebenfalls eine Serie von 42 Kaninchen mit SR-PLLA-Implantaten und erreichten bei zwei Versagern eine Heilungsrate von 95,2%. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass eines der beiden Tiere bereits 3 Wochen postoperativ als „non-union“ deklariert wurde und das zweite mit einem Untersuchungszeitraum von 12 Wochen ebenfalls noch im Bereich einer verzögerten Heilung liegt. Gleiche Ergebnisse liefert die Arbeit von Pyhältö et al. [119] mit einer Heilungsrate von 97,2% bei einem Versager nach 12 Wochen. Die im Vergleich schlechtesten Ergebnisse berichten Saikku-Bäckström et al. [131] mit einer Heilungsrate von 79,1% bei 43 Versuchstieren.

Insgesamt kann bei den Versuchen der vorliegenden Arbeit eine sehr gute Heilungsrate nachgewiesen werden.

6.3.3 Kallusbildung und Remodelling

Diaphysäre Knochenbrüche oder -defekte heilen bei konservativer oder operativer Versorgung mit Implantaten, welche eine gewisse Elastizität vorweisen, über die indirekte Knochenheilung. Dabei entsteht ausgehend von den vaskularisierten Anteilen der Fraktur die Induktion einer Kallusformation. Diese Bindegewebsformation entwickelt sich in der Folge zu einem fibrösen Netz, dann zu knorpeligem Gewebe und nach endgültiger Kalkeinlagerung zu Knochen. Je geringer die Stabilität einer Fraktur ist, desto größer zeigt sich die Ausprägung der Kallusreaktion. Somit bildet sich ein dickerer Kallus rund um die Fraktur des Röhrenknochens und folglich erhöht sich der Durchmesser. [38, 84, 96]

Diese Art von Frakturheilung ist auch bei der vorliegenden Arbeit, nach operativer Versorgung der Femurknochen der Versuchstiere mit Bio-ISOS, zu beobachten. Zur genaueren Quantifizierung erfolgte die Bestimmung des Femurdurchmessers über die erstellten CT-Datensätze. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die mit Bio-ISOS operierten Knochen, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen, signifikant größere Femurdurchmesser an den drei Messpunkten vorwiesen. Diese Erhöhung des Knochendurchmessers in zwei Ebenen ist Ausdruck der Kallusformation im Rahmen der Frakturheilung und entspricht, beim Vergleich mit bisherigen Untersuchungen an Versuchstieren und an Menschen, den Erwartungen. [38, 84, 94, 96, 131, 141] Die Kallusbildung erfolgt spindelförmig, da mit der Entfernung von der Frakturstelle auch die Stabilität wieder zunimmt und somit hier der Durchmesser des Kallus wieder abnimmt. [84, 142] Dies lässt sich in gleicher Weise auch in der vorliegenden Arbeit nachweisen. Anhand der gemessenen Femurdurchmesser zeigen sich bei allen Kaninchen die größten Werte an Messpunkt M2 und somit direkt im Bereich der per Osteotomie simulierten Fraktur. In gleicher Weise ergibt sich eine Abnahme des Femurdurchmessers zu den beiden von der Osteotomie entfernten Messpunkten M1 und M3 (vgl. Kapitel 5.7). Zu berücksichtigen bleibt jedoch, dass hierbei keine statistischen Signifikanzen nachgewiesen werden konnten. Diese Ergebnisse bestätigen sich in den vorliegenden Messungen in zwei Ebenen und ergeben damit die spindelförmige Form des Kallus. Vergleicht man die Messwerte der beiden Ebenen (anterior-posterior und medial-lateral) ergeben sich von medial nach lateral insgesamt größere Messwerte, jedoch erneut ohne statistische Signifikanz. So kann, aufgrund der tendenziell größeren Kallusbildung von medial nach lateral, auf eine höhere Instabilität in dieser Ebene rückgeschlossen werden.

Zur genaueren Evaluation der Kallusausdehnung erfolgte zudem eine isolierte Betrachtung des Kallusgewebes (vgl. Kapitel 5.9). Hierbei wurde in den CT-Datensätzen der Versuchstiere ausschließlich die Ausdehnung des Kallus, ohne Berücksichtigung des kortikalen Knochenrohrs gemessen. Dabei konnten zum Teil signifikante Unterschiede zwischen den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nachgewiesen werden. Zudem bestätigte sich auch die bereits anhand des Femurdurchmessers gemachte Beobachtung, dass die größte Ausdehnung des Kallus an Messpunkt M2 und somit der Osteotomiestelle vorliegt.

Die insgesamt sehr ausgeprägte Kallusreaktion bei den Versuchen der vorliegenden Arbeit weist nach, dass trotz der intramedullären Schienung und des Spannmehanismus bei der Stabilisierung mit Bio-ISOS, weiterhin gewisse Dislokationskräfte auf die Fraktur einwirken können. Hieraus resultieren bis zur abgeschlossenen Heilung auch Fehlstellungen, welche direkter Ausdruck dieser Dislokationskräfte sind. Im Vergleich mit dieser Dissertation ähnlichen Arbeiten [131, 141] fallen diese jedoch deutlich geringer aus. Eine genaue Bewertung dieser Fehlstellungen in Zusammenhang mit der Literatur wird in Kapitel 6.3.4 diskutiert.

Bezüglich eines relevanten Remodellings des Kallus konnten im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums diesbezüglich nur wenige Erkenntnisse gewonnen werden. Es zeigen sich bei den Messungen von Femur-Durchmesser und Kallus-Dicke in Gruppe 4 (48 Wochen postoperative Lebenszeit), im Vergleich zu den übrigen Gruppen niedrigere Werte an Messpunkt M2, jedoch ohne statistische Signifikanz. Daraus können allenfalls Anzeichen für die Abnahme des Kallusumfangs und somit ein Remodelling abgeleitet werden. Der Vergleich mit anderen Arbeiten erweist sich schwierig, da sich in ähnlichen Versuchsreihen an Kaninchen sehr heterogene Ergebnisse zeigen. [27, 94, 119, 131, 141, 142] All diesen Arbeiten ist gemein dass, sich unabhängig von der Fixierung der jeweiligen Osteotomie am Kaninchenfemur eine ausgeprägte Kallusreaktion zeigt und somit wie in der vorliegenden Arbeit die Osteotomie über die indirekte Frakturheilung überbrückt wird. Unterschiede ergeben sich jedoch bezüglich des beschriebenen Remodellings von Knochen und Kallus. Viljanen et al. [141] beschreiben die höchsten Werte für Breite und Länge der Kallusformation nach acht Wochen und im Folgenden eine Rückbildung, Carillo et al. [27] ein Remodelling nach 56 Tagen bzw. ebenfalls nach acht Wochen an.

Dem entgegen steht die Arbeit von Saikku-Bäckström et al. [131], in welcher sich drei Jahre nach Implantation eines intramedullären bioresorbierbaren Implantates in Kaninchen, noch ein andauerndes Remodelling an den untersuchten Knochen zeigt. Am Menschen beginnt das Remodelling im Rahmen der indirekten Knochenheilung nach frühestens drei bis vier Wochen, kann jedoch Jahre andauern.[96] Für die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ergibt sich somit ein regulärer Verlauf der Kallusbildung und des Remodellings im Rahmen der Frakturheilung. Um klarere Aussagen zum weiteren Verlauf des Kallus machen zu können, wäre jedoch ein längerer Nachbeobachtungszeitraum erforderlich gewesen.

6.3.4 Fehlstellung

Die Ergebnisse in Kapitel 5.6 zeigen bei 67% der mit Bio-ISOS versorgten Tiere eine nur geringfügige Fehlstellung im Laufe der knöchernen Heilung mit einem Fehlstellungsscore von ≤ 2 Punkten. Betrachtet man alle Tiere, ergab sich im Mittel ein Fehlstellungsscore von 2,33 Punkten ($\pm 1,7$ Punkte). Somit kann der Versorgung mit Bio-ISOS eine gute Stabilität attestiert werden, welche nur geringfügige Dislokationskräfte im postoperativen Verlauf, trotz sofortiger Vollbelastung der Tiere, zulässt. Hieraus resultiert eine nur geringfügige Achsabweichung der operierten Knochen bis zur abgeschlossenen Heilung.

Der hier verwendete Score zur Quantifizierung der Fehlstellung (vgl. Kapitel 4.9.2) wird von Viljanen et al. [141] beschrieben und kommt bei vergleichbaren Experimenten zum Einsatz. In diesen Versuchen

wurde bei insgesamt 19 Kaninchen eine per Femurosteotomie simulierte Fraktur mittels intramedullären SR-PLLA-Implantaten stabilisiert und es erfolgte eine Nachbeobachtung über 48 Wochen. Als Vergleichsgruppe dienten 34 Kaninchen, welche mit metallischen Implantaten versorgt wurden. Dabei ergab sich, im gleichen Bewertungssystem wie in der vorliegenden Arbeit ein Fehlstellungsscore von im Mittel 3,25 Punkten ($\pm 1,26$ Punkte). Somit kann aufgrund dieser Werte auf höhere Dislokationskräfte geschlossen werden, welche am ehesten auf eine Rotationsinstabilität zurückzuführen sind. Viljanen et al. [141] hatten bei ihren Versuchen, bei der Verwendung der resorbierbaren Implantate keine Möglichkeit einer distalen und/oder proximalen Verriegelung. Dementgegen steht jedoch die Vergleichsgruppe mit metallischen, verriegelbaren Implantaten, welche, trotz der subjektiv höheren Stabilität, größere Werte beim gemessenen Fehlstellungsscore von im Mittel 4,25 Punkten ($\pm 1,26$ Punkte) vorwies. Folglich scheint die Verriegelung und die damit erreichte Rotationsstabilität sowie Sicherung gegen ein Teleskopieren des Implantates nicht allein ausschlaggebend für eine möglichst achsgerechte Heilung zu sein.

In weiteren vergleichbaren Arbeiten erfolgte meist nur eine subjektive Bewertung der im Heilungsverlauf entstehenden Fehlstellungen ohne exakte Quantifizierung. So beschreiben Saikkubäckström et al. [131], dass eine achsgerechte Reposition der Fragmente ohne Angulierung oder kortikalen Versatz in den meisten Fällen nur schwer zu erreichen war. In diesen Fällen wurde ein, im Vergleich zum Implantat, zu weiter Markraum als Ursache ausgemacht (vgl. Kapitel 6.2). Pyhältö et al. [119] beschreiben in ihren Experimenten nur geringste Dislokationen bei, im Vergleich zur vorliegenden Arbeit, distaler gelegener Osteotomie und Fixierung über zwei transcondylär eingebrachte Implantate. Manninen et al. [94] berichten keine subjektiven Fehlstellungen bei ihren 42 Versuchstieren, welche mit SR-PLLA-Implantaten versorgt wurden. Hierbei ist anzumerken, dass Manninen et al. lediglich angeben, keine Rotationsfehlstellungen von größer 10° gefunden zu haben, was nach dem in der vorliegenden Arbeit angewandten Fehlstellungsscore bereits einen Wert von 2 Punkten ergeben würde. Somit lässt sich hierbei kein adäquater Vergleich anstellen.

Insgesamt zeigt sich, dass sich in den Experimenten im Vergleich mit der Literatur gute Resultate ergeben. Darüber hinaus zeigen sich bessere Resultate bezüglich der gemessenen Fehlstellungen, der mit Bio-ISOS stabilisierten Kaninchenfemora.

6.3.5 Kortikalisdicke

Die Belastbarkeit eines Knochens und somit die Widerstandsfähigkeit gegenüber Frakturen wird entscheidend durch die Dicke der Kortikalis bestimmt. Insbesondere im diaphysären Bereich eines Röhrenknochens ist die Kortikalisdicke von Bedeutung, da hier der Markraum weniger von spongiösem Knochen und mehr von Fettmark ausgefüllt wird. Eine reduzierte Kortikalis-Dicke, wie sie beispielsweise beim osteoporotischen Knochen vorliegt, erhöht das Risiko für Frakturen. [8, 15, 53, 83, 137]

In ähnlicher Art kann durch die Osteosynthese von Frakturen die Kortikalisdicke, als Reaktion auf das verwendete Implantat, durch eine lange Entlastung des Knochens oder ein entstehendes Stress-Shielding, sinken und somit das Risiko einer erneuten periimplantären Fraktur erhöhen. [62, 141] In

bereits älteren Arbeiten [62, 72, 94, 141] konnte gezeigt werden, dass bioresorbierbare Implantate im Vergleich zu metallischen, aufgrund ihres dem Knochen näher liegenden Plastizitäts-Moduls, weniger zu Stress-Shielding und Reduktion der Kortikalisdicke führen.

In der vorliegenden Arbeit erfolgt ein Vergleich der kortikalen Dicke, der mit Bio-ISOS versorgten Kaninchenfemora, anhand der korrespondierenden gesunden Knochen. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied der Kortikalisdicke zwischen operierten und gesunden Knochen (vgl. Kapitel 5.8) nachgewiesen werden. Auffällig ist jedoch, dass die gemessenen Dickewerte in Gruppe 4 (48 Woche postoperative Lebenszeit) signifikant dünner sind als in allen anderen Gruppen. Jedoch ergibt sich kein Unterschied zwischen gesunder und operierter Seite innerhalb der Gruppe. Worauf diese Beobachtung genau zurückzuführen ist, lässt sich nicht abschließend klären. Die Tiere der Gruppe 4 wiesen mit einem Durchschnittsgewicht von 4467g (\pm 308g) die größte Körpermasse gegenüber den übrigen Versuchstieren auf. In der Arbeit von Bjornerem et al. [15] konnte beim Menschen ein Zusammenhang von Körpergröße und Dicke der Kortikalis nachgewiesen werden mit dem Ergebnis, dass größere Menschen eine dünnere Kortikalis in Bezug zu ihrer Körpergröße, vorwiesen. Somit könnte dies eine Ursache für die geringeren Werte bei den Versuchstieren der Gruppe 4 in dieser Dissertation sein, wobei sich sicherlich die Ergebnisse an Menschen nicht ohne weitere Überprüfung auf das Kaninchen übertragen lassen.

Insgesamt sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit vergleichbar mit der Literatur [62, 94, 141] und bestätigen, dass intramedulläre PLLA/PDLLA-Implantate nicht zu einer Reduktion der kortikalen Integrität führen.

Kortikale Irregularitäten in Form von Knochenheilungsstörungen oder begrenzten Osteolysen konnten in der Vergangenheit bei der Verwendung bioresorbierbarer Implantate jedoch beobachtet werden. [33, 68, 72] In den Versuchen dieser Arbeit gab es allerdings keinerlei Hinweise auf lokale implantatbezogene Reaktionen des Knochens, was Kapitel 6.3.1 detailliert diskutiert wurde.

6.3.6 Implantatdurchmesser

In den erstellten CT-Datensätzen der operierten Kaninchenfemora erfolgte, neben den übrigen Messungen, die Bestimmung des Implantatdurchmessers an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 in zwei Ebenen. Hierbei konnten Abnahmen im Zehntel-Millimeter-Bereich zwischen den einzelnen Nachbeobachtungszeiträumen festgestellt werden, wobei sich die deutlichste Abnahme mit statistischer Signifikanz zwischen 24 und 48 Wochen nach Implantation ergibt (vgl. Kapitel 5.10). Hinweise für eine lineare Abnahme finden sich in den vorliegenden Ergebnissen nicht und wären auch aufgrund bisheriger Untersuchungen zur Degradation von PLLA/PDLLA-Implantaten nicht zu erwarten gewesen. Claes et al. [33] beschreiben, dass bei dieser Art von Implantaten ein plötzlicher partikulärer Zerfall vonstatten geht und nicht, wie aus biomechanischen Gesichtspunkten wünschenswert, ein kontinuierlicher, langsamer Volumenabbau. In ähnlicher Art konnten Achtlich et al. [1] in MRT Untersuchungen nach Implantation von PDLAA-Interferenzschrauben zur Fixierung von Kreuzbandersatzplastiken in den ersten 12 Monaten keinen nennenswerten Degradationsprozess der Implantate nachweisen. Nach 16 Monaten zeigte sich jedoch eine Fragmentation des Implantates und bereits eine Einsprossung von

umliegendem Gewebe. Insgesamt konnten am Menschen Hinweise für einen längeren Degradationsprozess im Vergleich zu Tiermodellen gefunden werden. [1, 145]

Für die vorliegenden Versuche war der Degradationsverlauf der Implantate vorwiegend bezüglich ihrer mechanischen Stabilität von Interesse, da zur adäquaten Frakturversorgung eine ausreichende Fixierung über den Zeitraum der knöchernen Heilung gewährleistet sein muss. Somit war von besonderem Interesse, dass die gemessenen Werte der Versuchsgruppe 1 (8 Wochen postoperative Lebenszeit) keine signifikanten Unterschiede zu den Ausgangswerten der Implantate vorwiesen, da, bei nur geringem Verlust der Masse, indirekt auch auf den Erhalt der mechanischen Stabilität rückgeschlossen werden kann. Hierzu existieren Arbeiten, die eine ausreichende Stabilität von PLLA/PDLLA-Implantaten für einen Zeitraum länger als acht Wochen belegen. [33, 145] Es wird jedoch zusätzlich immer betont, dass Form, Größe und Kristallinität eines Implantates entscheidenden Einfluss auf die Degradationszeit haben und somit, bei verschiedenen Implantaten aus dem gleichen Polymer, diese stark variieren kann.

6.4 Vergleich mit Osteosynthesen am Menschen

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich selbstverständlich nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen, dennoch ist für eine mögliche zukünftige Anwendung am Menschen ein Vergleich mit etablierten Osteosyntheseverfahren an kleinen Röhrenknochen erforderlich.

Die knöcherne Heilungsrate von 95,8%, bei den im Rahmen dieser Arbeit operativ mit Bio-ISOS versorgten Versuchstieren, hält einem Vergleich mit herkömmlichen Osteosynthesen an kleinen Röhrenknochen am menschlichen Körper stand. Xiao et al. [157] konnten in ihrer Meta-Analyse von 12 wissenschaftlichen Arbeiten zu operativ versorgten Klavikulaschaftfrakturen eine Non-Union-Rate von 4,7% bis 5,1% nachweisen. Dabei zeigte sich die intramedulläre Osteosynthese mit 95,3% Heilungsrate der Plattenosteosynthese mit 94,9% leicht überlegen, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied. Ein interessanter Aspekt dieser Meta-Analyse ist, dass 22,4% aller Patienten mit Plattenosteosynthese postoperative Beschwerden aufgrund des Fremdmaterials angaben. Diese Zahl steht den 6,0% der intramedullären Osteosynthese entgegen und unterstreicht die positiven Eigenschaften von Bio-ISOS als intramedulläre und bioresorbierbare Osteosynthese.

Die Arbeit von Wong et al. [156] vergleicht verschiedene Kirschnerdrahtosteosynsetechniken des fünften Mittelhandknochens. Hier zeigte sich bei keiner der Frakturen eine ausbleibende oder verzögerte Knochenheilung, wobei eine vollständig radiologische Konsolidation aller Frakturen erst zehn Wochen postoperativ nachgewiesen werden konnte. Somit ergibt sich eine Heilungsrate von 100%. Das einzige Tier mit verzögerte Heilungsrate der vorliegenden Dissertation wurde jedoch acht Wochen postoperativ untersucht und somit bleibt unklar ob zehn Wochen postoperativ eine vollständige Heilung eingetreten wäre. Wong et al. [156] berichten zudem über Komplikationen mit dem eingebrachten Osteosynthesematerial. So zeigte sich bei einem Patienten noch vor Abschluss der Konsolidierung der Fraktur eine Migration der intramedullären Kirschnerdrähte, welche eine vorzeitige Entfernung und Ausbehandlung in einer Schiene erforderlich machte. In der vorliegenden Dissertation konnten keine implantatassoziierten Komplikationen nachgewiesen werden.

Eine große aktuelle Übersichtsarbeit von Mills et al. [101] zur Non-Union-Rate von Frakturen im Allgemeinen, basierend auf dem Register der NHS Scotland Information Services Division, zeigt an der Klavikula eine Heilungsrate von 95,5% und am Skelett der Hand von 95,0%. Somit ist die in der vorliegenden Dissertation beobachtete Heilungsrate von 95,8% vergleichbar gut.

Auch bioresorbierbare Osteosynthesen von kleinen Röhrenknochen des Menschen zeigen ähnliche Resultate. Givissis et al. [54] untersuchten in ihrer Arbeit zehn Patienten, welche mit einer bioresorbierbaren Plattenosteosynthese (Trimethylene Carbonat, L-Lactid und D,L-Lactid) bei Frakturen des fünften Mittelhandknochens operativ versorgt wurden. Innerhalb von sechs Wochen postoperativ konnte hier eine regelhafte knöcherne Heilung aller Frakturen nachgewiesen werden, ohne Hinweise auf Osteolysen oder Implantatversagen. Im weiteren Nachbeobachtungszeitraum zeigten sich jedoch bei vier der behandelten Patienten eine späte Fremdkörperreaktion zwischen 14 und 19 Monaten postoperativ. In all diesen Fällen war eine Entfernung des Osteosynthesematerials erforderlich. Hieraus ergibt sich eine Schwäche der vorliegenden Arbeit, da ein maximaler Beobachtungszeitraum von 48

Wochen gewählt wurde und somit späte implantatassoziierte Komplikationen möglicherweise nicht erkannt wurden.

Insgesamt kann anhand der diskutierten Publikationen zu Osteosynthesen an kleinen Röhrenknochen des Menschen eine vergleichbar gute Heilungsrate bei geringeren Komplikationen durch das implantierte Fremdmaterial festgestellt werden, wobei selbstverständlich die Unterschiede zwischen dem Menschen und den in dieser Arbeit verwendeten Versuchstieren beachtet werden müssen.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Neue Operationsverfahren zur Osteosynthese von knöchernen Frakturen finden in der heutigen Zeit ausschließlich Akzeptanz beim Operateur, wenn sie zum einen einfach zu erlernen bzw. durchzuführen sind und zum anderen Vorteile gegenüber etablierten Verfahren bieten.

Ausgangspunkt dieser Dissertation war die Überlegung ein neuartiges Osteosyntheseverfahren zur Therapie von Frakturen kleiner Röhrenknochen zu entwickeln, welches im Vergleich zu etablierten Methoden den Vorteil einer höheren Stabilität und der vollständigen Abbaubarkeit durch den menschlichen Körper bietet. Klinische Anwendungsgebiete ergeben sich dabei aus heutiger Sicht vor allem bei Frakturen klein dimensionierter Röhrenknochen, wie der Klavikula, der Ossa metacarpale und metatarsale.

Hieraus entstand die Idee der bioresorbierbaren intramedullären Spannosteosynthese „Bio-ISOS“. Dieser Arbeit vorangehend waren, durch die Arbeitsgruppe um PD Dr. med. Oliver Pieske, bereits ex vivo verschiedene experimentelle Untersuchungen bezüglich der Werkstoffauswahl, des Implantat-Designs und der biomechanischen Stabilität durchgeführt worden.

Die vorliegende Dissertation liefert Ergebnisse bezüglich der Erprobung des neuen Osteosyntheseverfahrens Bio-ISOS in vivo anhand eines Kaninchenmodells. Mit der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Bio-ISOS ein einfach zu erlernendes Verfahren ist und in vergleichbar kurzen Operationszeiten, wie bei herkömmlichen Osteosyntheseverfahren, implantierbar ist. Zudem ist, in Anbetracht etablierter Osteosyntheseverfahren, kein größerer Operationszugang und die damit verbundene Traumatisierung des umgebenden Gewebes erforderlich.

Bezüglich der in Kapitel 2 Zielsetzung und Hypothesen gestellten Fragestellungen ergeben sich die folgenden Antworten:

1. Mit den vorliegenden Ergebnissen kann eine technisch einfach durchführbare Frakturstabilisierung mit kurzer Operationszeit bei steiler Lernkurve nachgewiesen werden.
2. 95,8% der operierten Versuchstiere zeigen nach operativer Frakturversorgung mit Bio-ISOS im Zeitraum von 6 bis 8 Wochen die vollständige knöcherne Konsolidation des operierten Femurs.
3. Alle mit Bio-ISOS versorgten Versuchstiere zeigen im Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 48 Wochen keine Hinweise auf Implantat-bezogene Komplikationen.
4. 67% der mit Bio-ISOS versorgten Versuchstiere zeigen im Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 48 Woche nur geringste Fehlstellungen und lediglich 4,2% der operierten Kaninchen (bzw. 1 Versuchstier) zeigen eine sekundäre Dislokation, jedoch ohne Implantatversagen.

Entscheidende Vorteile bietet Bio-ISOS mit der Tatsache, dass eine Entfernung des Fremdmaterials, aufgrund der vollständigen Degradierbarkeit aller Komponenten, nicht erforderlich ist. Anhand der klinischen und radiologischen Ergebnisse konnte die Biokompatibilität, die erfolgreiche Stabilisierung und die Ausheilung der per Osteotomie simulierten Frakturen entweder in vollständig anatomischer Stellung oder in minimaler, klinisch gut tolerierbarer Fehlstellung bewiesen werden. Ebenso konnten im vorliegenden Kaninchenmodell keine Komplikationen in Assoziation mit dem, als Werkstoff für die Implantate verwendeten, Polylactidgemisch (PLLA/PDLLA 70:30) beobachten werden.

Schwächen dieser Arbeit ergeben sich einerseits in der kleinen Gruppengröße mit jeweils sechs Versuchstieren. Dies stellt nur die minimale Grenze zur Beobachtung statistisch signifikanter Unterschiede dar. Zum anderen wäre, um Aussagen bezüglich eines Langzeitverlaufs treffen zu können, ein Nachbeobachtungszeitraum von länger als 48 Wochen erforderlich gewesen. Dabei hätten gegebenenfalls auch noch klarere Aussagen über den Resorptionsverlauf der Osteosynthese gemacht werden können und Langzeitkomplikationen hätten mit höherer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden können. Es bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass sowohl eine größere Anzahl von Versuchstieren, als auch ein längerer Nachbeobachtungszeitraum - neben den einzuhaltenden Tierschutzrichtlinien - mit einem erheblich höheren logistischen, finanziellen und personellen Aufwand verbunden wären. Die postulierten Ziele konnten trotzdem mit größtenteils signifikanten Ergebnissen bewiesen werden.

Zur weiteren Untersuchung der klinischen Anwendbarkeit von Bio-ISOS sind anschließend an die vorliegende Dissertation weitere experimentelle Arbeiten geplant. Es erfolgen weiterführende biomechanische Untersuchungen mit den nach dem Tod explantierten Femurknochen bezüglich ihrer Biege-Belastbarkeit sowie die histologische Begutachtung: Die Beurteilung des Kallus, der Knochenneubildung und der Degradation der Komponenten von Bio-ISOS sollen im Vordergrund der Untersuchung stehen. Gegebenenfalls können durch diese Untersuchungen die klinischen und radiologischen Befunde dieser Arbeit ergänzt und weiter interpretiert werden.

Weiterhin sind im Rahmen eines Projektes der Förderung für Forschung und Lehre (FöFoLe) der Ludwig-Maximilians-Universität weitere Tierversuche an Kaninchen mit dem Bio-ISOS-System und einer minimal-invasiven Verankerungstechnik vorgesehen.

Insgesamt ist aufgrund der positiven Ergebnisse dieser Dissertation, sowie der bereits im Vorfeld belegten biomechanischen Stabilität von Bio-ISOS, eine Anwendung am Menschen zur tatsächlichen Bewertung von Funktion und Nutzen wünschenswert. Dabei kämen sinnvollerweise zunächst einfache Schaftfrakturen wie zum Beispiel im Bereich der Ossa metacarpale in Betracht.

X Literaturverzeichnis

1. Achtnich, A., et al., *Degradation of poly-D-L-lactide (PDLLA) interference screws (Megafix (R))*. Arch Orthop Trauma Surg, 2014. **134**(8): p. 1147-1153.
2. Akmaz, I., et al., *Biodegradable implants in the treatment of scaphoid nonunions*. Int Orthop, 2004. **28**(5): p. 261-266.
3. An, Y.H., Woolf, S.K., and Friedman, R.J., *Pre-clinical in vivo evaluation of orthopaedic bioabsorbable devices*. Biomaterials, 2000. **21**(24): p. 2635-2652.
4. Anakwe, R.E., et al., *The epidemiology of fractures of the hand and the influence of social deprivation*. J Hand Surg Eur Vol, 2011. **36**(1): p. 62-65.
5. Anastasiadis, A., et al., *Mittelhandfrakturen*. Trauma und Berufskrankheit, 2007. **9**: p. 208-211.
6. Andermahr, J., et al., *Anatomy of the clavicle and the intramedullary nailing of midclavicular fractures*. Clin Anat, 2007. **20**(1): p. 48-56.
7. Aumüller, G., et al., *2.3.2 Handskelett*, in *Duale Reihe: Anatomie*. 2014, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart. p. 480-482.
8. Barnett, E. and Nordin, B.E., *The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach*. Clin Radiol, 1960. **11**: p. 166-174.
9. Bauer, M.K., *Vergleich der Biomechanik herkömmlicher chirurgischer Methoden zur Versorgung von Rippenfrakturen mit dem neuen bioresorbierbaren Implantat Bio-ISOS*, in

- Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München* 2012, Ludwig Maximilians Universität: München. p. 134.
10. Bennett, E.H., *Fractures of the metacarpal bones*. The Dublin Journal of Medical Science, 1882(73): p. 72– 75.
 11. Bergsma, E.J., et al., *Foreign body reactions to resorbable poly(L-lactide) bone plates and screws used for the fixation of unstable zygomatic fractures*. J Oral Maxillofac Surg, 1993. **51**(6): p. 666-670.
 12. Bergsma, J.E., et al., *Late degradation tissue response to poly(L-lactide) bone plates and screws*. Biomaterials, 1995. **16**(1): p. 25-31.
 13. Bhandari, M., et al., *Variability in the definition and perceived causes of delayed unions and nonunions: a cross-sectional, multinational survey of orthopaedic surgeons*. J Bone Joint Surg Am, 2012. **94**(15): p. e1091-1096.
 14. Bibliographisches-Institut-GmbH. *Duden.de*. 2013 [cited 2013 18.02.]; Available from: <http://www.duden.de/rechtschreibung/resorbieren>; http://www.duden.de/rechtschreibung/bio_.
 15. Bjornerem, A., et al., *Fracture risk and height: an association partly accounted for by cortical porosity of relatively thinner cortices*. J Bone Miner Res, 2013. **28**(9): p. 2017-2026.
 16. Böck, P., et al., *12 Anästhesie der Versuchstiere*, in *Romeis - Mikroskopische Technik*. 1989, Urban & Schwarzenberg: München. p. 109-110.
 17. Boehringer-Ingelheim-Pharma-GmbH&Co.KG, *Resomer® LR 704 S*, 2009, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG: Ingelheim am Rhein, Germany.
 18. Bortz, J. and Schuster, C., *8 Tests zur Überprüfung von Unterschiedshypothesen*, in *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 2010, Springer-Verlag: Heidelberg. p. 117-136.
 19. Bortz, J. and Schuster, C., *12 Einfaktorielle Versuchspläne*, in *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 2010, Springer-Verlag: Heidelberg. p. 205-220.
 20. Bostman, O., *Economic considerations on avoiding implant removals after fracture fixation by using absorbable devices*. Scand J Soc Med, 1994. **22**(1): p. 41-45.
 21. Bostman, O.M., *Metallic or absorbable fracture fixation devices. A cost minimization analysis*. Clin Orthop Relat Res, 1996(329): p. 233-239.
 22. Bostman, O.M. and Pihlajamaki, H.K., *Late foreign-body reaction to an intraosseous bioabsorbable polylactic acid screw. A case report*. J Bone Joint Surg Am, 1998. **80**(12): p. 1791-1794.
 23. Bostman, O.M., et al., *Clinical biocompatibility and degradation of polylevulactide screws in the ankle*. Clin Orthop Relat Res, 1995(320): p. 101-109.
 24. Bucholz, R.W., Henry, S., and Henley, M.B., *Fixation with bioabsorbable screws for the treatment of fractures of the ankle*. J Bone Joint Surg Am, 1994. **76**(3): p. 319-324.
 25. Bühren, V., *Kompressionsmarknagelung langer Rohrenknochen*. Unfallchirurg, 2000. **103**(9): p. 708-720.
 26. Bundesministerium-für-Bildung-und-Forschung. *BMBF verleiht Forschungspreise für innovative Medizintechnik* 2007.

X Literaturverzeichnis

27. Carrillo, J.M., et al., *Experimental use of polyamide bands in combination with intramedullary pinning for repair of oblique femoral fractures in rabbits*. *Veterinary Surgery*, 2005. **34**(4): p. 387-392.
28. Castro, M., Buckley, R., and Sands, A. *AO Surgery Reference*. Metatarsals 2015 23.12.2015]; Available from: https://www2.aofoundation.org/wps/portal/!ut/p/a1/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfGjzOKN_A0M3D2DDbz9_UMMDRyDXQ3dw9wMDAwCTYEKlvEocDQnTr8BDuBoQEi_l35Uek5-EtCp4W76UR6ZHu7O5SBDHfOSjC3S9aOKUtNSi1KL9DLyi0v0I8rLy430EvPT8kvzUsBe1MsvStevyA2NqPIsdgQAx12y3Q!!/dl5/d5/L2dJQSEvUUt3QS80SmlFL1o2XzJPMDBHSVMwS09PVDEwQVNFMUdWRjAwMFE1/?approach=Dorsal%20intermetatarsal%20approach&bone=Foot&classification=87-Metatarsals%2C%202nd-4th%2C%20diaphyseal%20fractures&contentUrl=%2Fsrg%2F87%2F04-Approaches%2F87-A05-Dorsal_to_intermetatarsal.jsp&implantstype=&method=ORIF%20-

- [%20Screw%20and%20plate%20fixation&redfix_url=&segment=Metatarsals&showPage=approach&treatment=operative.](#)
29. Chamay, A., *Mechanical and morphological aspects of experimental overload and fatigue in bone*. J Biomech, 1970. **3**(3): p. 263-270.
 30. Chapman, A., *Biomechanical Analysis of Fundamental Human Movement* Vol. 1. 2008, Champaign, IL: Human Kinetics Pub Inc. 305.
 31. Chen, C.C., et al., *Preparation and characterization of biodegradable PLA polymeric blends*. Biomaterials, 2003. **24**(7): p. 1167-1173.
 32. Chung, K.C. and Spilson, S.V., *The frequency and epidemiology of hand and forearm fractures in the United States*. J Hand Surg Am, 2001. **26**(5): p. 908-915.
 33. Claes, L. and Ignatius, A., *Entwicklung neuer biodegradabler Implantate*. Chirurg, 2002. **73**(10): p. 990-996.
 34. Claes, L., Wolf, S., and Ignatius, A., *Mechanische Eigenschaften von biodegradablen Polymeren und Keramiken*. OP Journal, 1998. **14**: p. 230.
 35. Claes, L.E., *Mechanical characterization of biodegradable implants*. Clin Mater, 1992. **10**(1-2): p. 41-46.
 36. Claes, L.E., et al., *New bioresorbable pin for the reduction of small bony fragments: design, mechanical properties and in vitro degradation*. Biomaterials, 1996. **17**(16): p. 1621-1626.
 37. Clanton, T.O., et al., *Complications after tendon transfers in the foot and ankle using bioabsorbable screws*. Foot Ankle Int, 2013. **34**(4): p. 486-490.
 38. Cornell, C.N. and Lane, J.M., *Newest factors in fracture healing*. Clin Orthop Relat Res, 1992(277): p. 297-311.
 39. Court-Brown, C.M. and Caesar, B., *Epidemiology of adult fractures: A review*. Injury, 2006. **37**(8): p. 691-697.
 40. de Jonge, J.J., et al., *Fractures of the metacarpals. A retrospective analysis of incidence and aetiology and a review of the English-language literature*. Injury, 1994. **25**(6): p. 365-369.
 41. DESTATIS, *Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Diagnosen, Prozeduren, Fallpauschalen und Case Mix der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern*, 2014, Statistisches Bundesamt: Wiesbaden. p. 82.
 42. Donovan, J. and Brown, P., *Anesthesia*. Curr Protoc Immunol, 2001. **Chapter 1**: p. Unit 1 4.
 43. Downing, N.D., Griffin, D.R., and Davis, T.R., *A comparison of the relative costs of cast treatment and intramedullary nailing for tibial diaphyseal fractures in the UK*. Injury, 1997. **28**(5-6): p. 373-375.
 44. Drake, R.L., Vogl, A.W., and Mitchell, A., *7 Obere Extremität*, in *Gray's Anatomie für Studenten*, F. Paulsen, Editor. 2007, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH: München. p. 733-735.
 45. Eitenmuller, J., et al., *[Surgical treatment of ankle joint fractures with biodegradable screws and plates of poly-L-lactide]*. Chirurg, 1996. **67**(4): p. 413-418.
 46. Emmett, J.E. and Breck, L.W., *A review and analysis of 11,000 fractures seen in a private practice of orthopaedic surgery, 1937-1956*. J Bone Joint Surg Am, 1958. **40-A**(5): p. 1169-1175.

47. Evers, B., Becker, H., and Gerngroß, H., *Die Verwendung biodegradierbarer Schrauben in Traumatologie und Orthopädie – Möglichkeiten, Grenzen und Perspektiven*. OP Journal, 1998. **14**: p. 260.
48. Evonik-Industries-GmbH, *Resomer ® LR 704S*, 2011, Evonik Industries GmbH: Essen, Germany.
49. Foucher, G., *"Bouquet" osteosynthesis in metacarpal neck fractures: a series of 66 patients*. J Hand Surg Am, 1995. **20**(3 Pt 2): p. S86-90.
50. Foucher, G., Chemorin, C., and Sibilly, A., *[A new technic of osteosynthesis in fractures of the distal 3d of the 5th metacarpus]*. Nouv Presse Med, 1976. **5**(17): p. 1139-1140.
51. Fricker, R., Kastelec, M., and Nuñez, F. *AO Surgery Reference. Metacarpals 2015* 23.12.2015]; Available from: https://www2.aofoundation.org/wps/portal/!ut/p/c1/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hng7BARYdDRwN3Q1dDA08XN59Qz8AAQwMDA6B8JJK8haGFgYFngKezn7GTH1Da hIBuP4_83FT9SP0oc5yq3E3I13NS0xOTK_ULciPK8x0VFQFC2_-G/dl2/d1/L2dJQSEvUUt3QS9ZQnB3LzZfQzBWUUFCEwRzFFMTBJREZMVUIRUD EwMDA!/?segment=Metacarpals&bone=Hand&showPage=diagnosis.
52. Gaebler, C., et al., *Fatigue strength of locking screws and prototypes used in small-diameter tibial nails: a biomechanical study*. J Trauma, 1999. **47**(2): p. 379-384.
53. Giannotti, S., et al., *Indices of risk assessment of fracture of the proximal humerus*. Clin Cases Miner Bone Metab, 2012. **9**(1): p. 37-39.
54. Givissis, P.K., et al., *Delayed foreign-body reaction to absorbable implants in metacarpal fracture treatment*. Clin Orthop Relat Res, 2010. **468**(12): p. 3377-3383.
55. Givissis, P.K., et al., *Late results of absorbable pin fixation in the treatment of radial head fractures*. Clin Orthop Relat Res, 2008. **466**(5): p. 1217-1224.
56. Grizzi, I., et al., *Hydrolytic degradation of devices based on poly(DL-lactic acid) size-dependence*. Biomaterials, 1995. **16**(4): p. 305-311.
57. Grupp, T.M., et al., *Biotribology of alternative bearing materials for unicompartmental knee arthroplasty*. Acta Biomater, 2010. **6**(9): p. 3601-3610.
58. Gustilo, R.B. and Anderson, J.T., *Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses*. J Bone Joint Surg Am, 1976. **58**(4): p. 453-458.
59. Gustilo, R.B., Mendoza, R.M., and Williams, D.N., *Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures*. J Trauma, 1984. **24**(8): p. 742-746.
60. Haers, P.E., et al., *Biodegradable polylactide plates and screws in orthognathic surgery: technical note*. J Craniomaxillofac Surg, 1998. **26**(2): p. 87-91.
61. Hakimi, M. and Windolf, J., *Indikationen für Kirschner-Drähte nach Frakturen an der Hand*. Trauma und Berufskrankheit, 2009. **11 [Suppl 3]**: p. 361-365.
62. Hanafusa, S., et al., *Biodegradable plate fixation of rabbit femoral shaft osteotomies. A comparative study*. Clin Orthop Relat Res, 1995(315): p. 262-271.
63. Hartz, N., *Entwicklung und Erprobung eines intramedullären, bioresorbierbaren Implantates zur Versorgung von Schaftfrakturen an kleinen Röhrenknochen*, 2010, Diplomarbeit des

- Departments für Medizintechnik und Sportmedizinische Technik. Fachhochschule Koblenz, Rhein Ahr Campus Remagen.
64. Hastings, H., 2nd, *Unstable metacarpal and phalangeal fracture treatment with screws and plates*. Clin Orthop Relat Res, 1987(214): p. 37-52.
 65. Helling, H. and Weiler, A., *Gewebereaktion im Verlauf des Abbaus polymerer Implantate*. OP Journal, 1998. **14**: p. 245.
 66. Helling, H.J., et al., *Biodegradable implants versus standard metal fixation for displaced radial head fractures. A prospective, randomized, multicenter study*. J Shoulder Elbow Surg, 2006. **15**(4): p. 479-485.
 67. Henne-Bruns, D., Dürig, M., and Kremer, B., *2.1.1 Frakturenlehre*, in *Duale Reihe Chirurgie*. 2003, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart. p. 731-756.
 68. Hoffmann, R., et al., *Lokale Fremdkörperreaktionen auf biodegradierbare Implantate. Eine Klassifikation*. Unfallchirurg, 1997. **100**(8): p. 658-666.
 69. Hofmann, G.O., *Biodegradable implants in orthopaedic surgery-a review on the state-of-the-art*. Clin Mater, 1992. **10**(1-2): p. 75-80.
 70. Hofmann, G.O., *Biodegradable implants in traumatology: a review on the state-of-the-art*. Arch Orthop Trauma Surg, 1995. **114**(3): p. 123-132.
 71. Hofmann, G.O. and Claes, L.E., *Biodegradable implants in orthopaedic surgery*. Clin Mater, 1992. **10**(1-2): p. 1.
 72. Hughes, T.B., *Bioabsorbable implants in the treatment of hand fractures: an update*. Clin Orthop Relat Res, 2006. **445**: p. 169-174.
 73. Ignatius, A.A. and Claes, L.E., *In vitro biocompatibility of bioresorbable polymers: poly(L, DL-lactide) and poly(L-lactide-co-glycolide)*. Biomaterials, 1996. **17**(8): p. 831-839.
 74. Jagodzinski, M., et al., *Biodegradable screw versus a press-fit bone plug fixation for hamstring anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective randomized study*. Am J Sports Med, 2010. **38**(3): p. 501-508.
 75. Jahn, R., Diederichs, D., and Friedrich, B., *Resorbierbare Implantate und ihre Anwendung am Beispiel der Radiusköpfchenfraktur*. Aktuelle Traumatol, 1989. **19**(6): p. 281-286.
 76. Jarvinen, T.L., et al., *Revival of bone strength: the bottom line*. J Bone Miner Res, 2005. **20**(5): p. 717-720.
 77. Johnson, C.W., et al., *Biomechanical study of flexible intramedullary nails*. J Pediatr Orthop, 2009. **29**(1): p. 44-48.
 78. Joukainen, A., et al., *Bioabsorbable screw fixation for the treatment of ankle fractures*. J Orthop Sci, 2007. **12**(1): p. 28-34.
 79. Jubel, A., et al., *Erfahrungen mit der elastisch stabilen intramedullären Nagelung (ESIN) diaphysärer Frakturen im Kindesalter*. Orthopade, 2004. **33**(8): p. 928-935.
 80. Jubel, A., et al., *[Technique of intramedullary osteosynthesis of the clavicle with elastic titanium nails]*. Unfallchirurg, 2002. **105**(6): p. 511-516.
 81. Kaessmann, H.J., et al., *Die Wahl des passenden Kompressionsnagels und des notwendigen axialen Druckmasses*. Chirurg, 1974. **45**(7): p. 330-332.

82. Kaessmann, H.J. and Weber, H.G., *Der Kompressionsnagel, eine Modifikation des Marknagels nach Kuntscher*. Bruns Beitr Klin Chir, 1969. **217**(4): p. 315-320.
83. Kalkwarf, H.J., Laor, T., and Bean, J.A., *Fracture risk in children with a forearm injury is associated with volumetric bone density and cortical area (by peripheral QCT) and areal bone density (by DXA)*. Osteoporos Int, 2011. **22**(2): p. 607-616.
84. Kessler, S.B., et al., *The effects of reaming and intramedullary nailing on fracture healing*. Clin Orthop Relat Res, 1986(212): p. 18-25.
85. Kulkarni, R.K., et al., *Biodegradable poly(lactic acid) polymers*. J Biomed Mater Res, 1971. **5**(3): p. 169-181.
86. Kummer, F.J., et al., *Intramedullary versus extramedullary fixation of subtrochanteric fractures. A biomechanical study*. Acta Orthop Scand, 1998. **69**(6): p. 580-584.
87. Lamb, D.W., Abernethy, P.A., and Raine, P.A., *Unstable fractures of the metacarpals. A method of treatment by transverse wire fixation to intact metacarpals*. Hand, 1973. **5**(1): p. 43-48.
88. Larsen, K., et al., *Cost-effectiveness of accelerated perioperative care and rehabilitation after total hip and knee arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am, 2009. **91**(4): p. 761-772.
89. Lowka, K., *[Fractures of the mid-hand area--classification, management, results and problems]*. Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir, 1990: p. 713-720.
90. Lumplesch, R., Zilch, H., and Friedebold, G., *Frakturen der Mittelhandknochen II-V--konservative und operative Behandlung*. Unfallchirurgie, 1985. **11**(3): p. 115-118.
91. Mainil-Varlet, P., Curtis, R., and Gogolewski, S., *Effect of in vivo and in vitro degradation on molecular and mechanical properties of various low-molecular-weight polylactides*. Journal of biomedical materials research, 1997. **36**(3): p. 360-380.
92. Mainil-Varlet, P., Rahn, B., and Gogolewski, S., *Long-term in vivo degradation and bone reaction to various polylactides. I. One-year results*. Biomaterials, 1997. **18**(3): p. 257-266.
93. Manner, M. and Roesler, B., *[Orthograde Kirschner wire osteosynthesis. Experiences with intramedullary fixation of the distal metacarpal V fracture]*. Chirurg, 2000. **71**(3): p. 326-330.
94. Manninen, M.J. and Pohjonen, T., *Intramedullary nailing of the cortical bone osteotomies in rabbits with self-reinforced poly-L-lactide rods manufactured by the fibrillation method*. Biomaterials, 1993. **14**(4): p. 305-312.
95. Marchi, D., *The cross-sectional geometry of the hand and foot bones of the hominoidea and its relationship to locomotor behavior*. J Hum Evol, 2005. **49**(6): p. 743-761.
96. Marsell, R. and Einhorn, T.A., *The biology of fracture healing*. Injury, 2011. **42**(6): p. 551-555.
97. Mast, J., Jacob, R., and Ganz, R., *Planing and reduction techniques in fracture surgery*. 1989, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag.
98. McKerrell, J., et al., *Boxer's fractures--conservative or operative management?* The Journal of trauma, 1987. **27**(5): p. 486-490.
99. Meyer-Krahmer, F., *BMBF verleiht Forschungspreise für innovative Medizintechnik, in Pressemitteilung des BMBF2007*, Bundesministerium für Bildung und Forschung: Berlin. p. 5.

100. Michaelis, I., *Qualifikation des biodegradierbaren Polymers Poly-ε-Caprolacton als Implantatmaterial*, in *Institut für Kunststoffverarbeitung RWTH Aachen 2010*, RWTH Aachen: Aachen. p. 138.
101. Mills, L.A., Aitken, S.A., and Simpson, A., *The risk of non-union per fracture: current myths and revised figures from a population of over 4 million adults*. Acta Orthop, 2017: p. 1-6.
102. Morandi, A., et al., *Chevron osteotomy of the first metatarsal stabilized with an absorbable pin: our 5-year experience*. Foot Ankle Int, 2013. **34**(3): p. 380-385.
103. Müller-Mai, C.M. and Ekkernkamp, A., *17 Hand*, in *Frakturen: Klassifikation und Behandlungsoptionen*, M. Schädel-Höpfner and J. Windolf, Editors. 2010, Springer-Verlag: Berlin. p. 333-353.
104. Ng, C.L., et al., *The learning curve of lateral access lumbar interbody fusion in an Asian population: a prospective study*. Eur Spine J, 2015. **24 Suppl 3**: p. 361-368.
105. Niethard, F.U., Pfeil, J., and Biberthaler, P., *3.4.2 Allgemeine Operationsverfahren*, in *Duale Reihe: Orthopädie und Unfallchirurgie*. 2009, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart. p. 66-67.
106. Nordin, M. and Frankel, V.H., *Basic Biomechanics of the Musculoskeletal System*. Vol. 4. 2012, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. 472.
107. Pelto, K., et al., *Treatment of radial head fractures with absorbable polyglycolide pins: a study on the security of the fixation in 38 cases*. J Orthop Trauma, 1994. **8**(2): p. 94-98.
108. Penzkofer, R., et al., *Influence of intramedullary nail diameter and locking mode on the stability of tibial shaft fracture fixation*. Arch Orthop Trauma Surg, 2009. **129**(4): p. 525-531.
109. Perren, S.M., *Physical and biological aspects of fracture healing with special reference to internal fixation*. Clin Orthop Relat Res, 1979(138): p. 175-196.
110. Perren, S.M., *Fracture healing. The evolution of our understanding*. Acta Chir Orthop Traumatol Cech, 2008. **75**(4): p. 241-246.
111. Perren, S.M., et al., *The reaction of cortical bone to compression*. Acta Orthop Scand Suppl, 1969. **125**: p. 19-29.
112. Peterson, J.J. and Bancroft, L.W., *Injuries of the fingers and thumb in the athlete*. Clin Sports Med, 2006. **25**(3): p. 527-542, vii-viii.
113. Pieske, O., *BIO-ISOS - Ein Neuartiges Implantat Für Röhrenknochenfrakturen*, in *Chirurgische Klinik und Poliklinik der Universität München Klinikum Großhadern 2010*, Ludwig Maximilians Universität: München. p. 142.
114. Pihlajamäki, H., et al., *Absorbable pins of self-reinforced poly-L-lactic acid for fixation of fractures and osteotomies*. J Bone Joint Surg Br, 1992. **74**(6): p. 853-857.
115. Pihlajamäki, H., et al., *Long-term tissue response to bioabsorbable poly-L-lactide and metallic screws: an experimental study*. Bone, 2006. **39**(4): p. 932-937.
116. Prokop, A., et al., *Biodegradable implants for Pipkin fractures*. Clin Orthop Relat Res, 2005(432): p. 226-233.
117. Prokop, A., et al., *Soft tissue reactions of different biodegradable polylactide implants*. Biomaterials, 2004. **25**(2): p. 259-267.
118. Prokop, A., et al., *Neue biodegradable Polylactid-implantate (Polypin((R))-C) zur Therapie von Radiuskopffrakturen*. Chirurg, 2002. **73**(10): p. 997-1004.

119. Pyhältö, T., et al., *Fixation of distal femoral osteotomies with self-reinforced poly(L/DL)lactide 70 : 30/bioactive glass composite rods. An experimental study on rats.* Journal of Materials Science-Materials in Medicine, 2004. **15**(3): p. 275-281.
120. Rehm, K.E., Helling, H.J., and Gatzka, C., *[New developments in the application of resorbable implants].* Orthopade, 1997. **26**(5): p. 489-497.
121. Robinson, R., *Cost-benefit analysis.* BMJ, 1993. **307**(6909): p. 924-926.
122. Robinson, R., *Cost-effectiveness analysis.* BMJ, 1993. **307**(6907): p. 793-795.
123. Rokkanen, P., et al., *Biodegradable implants in fracture fixation: early results of treatment of fractures of the ankle.* Lancet, 1985. **1**(8443): p. 1422-1424.
124. Rolando, S., *Fracture de la base du premier metacarpien et principalement sur une variété non encore decrite.* La Presse Médicale, 1910(33): p. 303.
125. Rosset, A., Spadola, L., and Ratib, O., *OsiriX: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images.* J Digit Imaging, 2004. **17**(3): p. 205-216.
126. Rüedi, T.P. and Murphy, W.M., *1.1 AO philosophy and principles*, in *AO Principles of Fracture Management*, J. Schatzker, Editor. 2000, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart. p. 1-4.
127. Rüedi, T.P. and Murphy, W.M., *1.3 Implants and materials in fracture fixation*, in *AO Principles of Fracture Management*, S. Perren, R. Mathys, and P. Ortrun, Editors. 2000, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart. p. 33-42.
128. Rüedi, T.P. and Murphy, W.M., *1.4 Fracture classification: biological significance*, in *AO Principles of Fracture Management*, W.M. Murphy and D. Leu, Editors. 2000, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart. p. 45-57.
129. Rüedi, T.P. and Murphy, W.M., *4.3.4 Handfractures: assessment an concepts of surgical management*, in *AO Principles of Fracture Management*, J. Jupiter, Editor. 2000, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart. p. 383-393.
130. Rüedi, T.P. and Murphy, W.M., *5.1 Open Fractures*, in *AO Principles of Fracture Management*, R.P. Clifford, Editor. 2000, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart. p. 621-642.
131. Saikku-Backstrom, A., et al., *Intramedullary fixation of cortical bone osteotomies with absorbable self-reinforced fibrillated poly-96L/4D-lactide (SR-PLA96) rods in rabbits.* Biomaterials, 2001. **22**(1): p. 33-43.
132. Schatzker, J., et al. *AO Surgery Reference.* Clavicle 2015 23.12.2015]; Available from: https://www2.aofoundation.org/wps/portal!/ut/p/a1/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfGjzOKN_A0M3D2DDbz9_UMMDRyDXQ3dw9wMDAwCTYEKIVeocDQnTr8BDuBoQEi_l35Uek5-EtCp4S76UR6ZHu7O5SBDHfOSjC3S9aOKUtNSi1KL9DLyi0v0I8rLy430EvPT8kvzUsBe1MsvStcvyA2NqPISdgQASv4XBw!!/dl5/d5/L2dJQSEvUUt3QS80SmfL1o2XzJPMDBHSV MwS09PVDEwQVNFMUdWRjAwMFE1/?approach=Anterior%20approach&bone=Clavicle&classification=15-2%20A2%20Simple%20shaft%2C%20Oblique&contentUrl=%2Fsrc%2F15%2F04-

[Approaches%2FA010_AnteriorApproach.jsp&implantstype=&method=&redfix_url=&segment=Nonsegmented&showPage=approach&treatment=.](#)

133. Schleikis, A., *Gips und synthetischer Stützverband*. Vol. 2. 2007, Darmstadt: Steinkopff Verlag.
134. Schwarz, J. *Methodenberatung*. 2013 [cited 2015 17.05.2015]; Available from: <http://www.methodenberatung.uzh.ch/index.html>.
135. Siewert, J.R. and Stein, H.J., *8.2 Frakturen, Gelenkverletzung und Luxationen des Halte- und Bewegungsapparates*, in *Chirurgie*. 2010, Springer-Verlag: Berlin. p. 870-898.
136. Sturmer, K.M., *Pathophysiology of disrupted bone healing*. *Orthopade*, 1996. **25**(5): p. 386-393.
137. Taes, Y., et al., *Prevalent fractures are related to cortical bone geometry in young healthy men at age of peak bone mass*. *J Bone Miner Res*, 2010. **25**(6): p. 1433-1440.
138. Tscherne, H. and Oestern, H.J., *[A new classification of soft-tissue damage in open and closed fractures (author's transl)]*. *Unfallheilkunde*, 1982. **85**(3): p. 111-115.
139. van der Elst, M., Patka, P., and van der Werken, C., *Biodegradable implants in fracture fixation: state of the art*. *Unfallchirurg*, 2000. **103**(3): p. 178-182.
140. Vasenius, J., et al., *Do intramedullary rods of self-reinforced poly-L-lactide or poly-DL/L-lactide cause lactic acid acidosis in rabbits?* *Clin Mater*, 1992. **10**(4): p. 213-218.
141. Viljanen, J., et al., *Intramedullary fixation of distal femoral diaphyseal osteotomies with absorbable self-reinforced poly-L-lactide and metallic intramedullary rods assessed by plain*

- radiographs, quantitative computed tomography, and magnetic resonance imaging: an experimental study in rabbits.* J Biomed Mater Res, 1998. **39**(2): p. 222-228.
142. Viljanen, J., et al., *Comparison of absorbable poly-L-lactide and metallic intramedullary rods in the fixation of femoral shaft osteotomies: an experimental study in rabbits.* J Orthop Sci, 2001. **6**(2): p. 160-166.
143. Walz, M., Kolbow, B., and Mollenhoff, G., *Distale Ulnafraktur als Begleitverletzung des körperfernen Speichenbruchs. Minimal-invasive Versorgung mittels elastisch-stabiler intramedullärer Nagelung (ESIN).* Unfallchirurg, 2006. **109**(12): p. 1058-1063.
144. Weiler, A., et al., *Foreign-body reaction and the course of osteolysis after polyglycolide implants for fracture fixation: experimental study in sheep.* J Bone Joint Surg Br, 1996. **78**(3): p. 369-376.
145. Weiler, A., et al., *Biodegradable implants in sports medicine: the biological base.* Arthroscopy, 2000. **16**(3): p. 305-321.
146. Welsch, U. and Deller, T., *3.2.12 Knochengewebe*, in *Sobotta Lehrbuch Histologie*. 2010, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH: München. p. 108-121.
147. Weninger, P., et al., *Factors influencing interlocking screw failure in unreamed small diameter nails--a biomechanical study using a distal tibia fracture model.* Clin Biomech (Bristol, Avon), 2009. **24**(4): p. 379-384.
148. Whittle, A.P., Wester, W., and Russell, T.A., *Fatigue failure in small diameter tibial nails.* Clin Orthop Relat Res, 1995(315): p. 119-128.
149. Windolf, J., et al., *[Treatment of metacarpal fractures. Recommendations of the Hand Surgery Group of the German Trauma Society]*. Unfallchirurg, 2009. **112**(6): p. 577-588; quiz 589.
150. Wintermantel, E., Ha, S., and Ruffieux, K., *70 Degradable Implantate: Entwicklungsbeispiele*, in *Medizintechnik - Life Science Engineering*, E. Wintermantel, S. Ha, and K. Ruffieux, Editors. 2009, Springer-Verlag: Berlin. p. 1585-1599.
151. Winterstein, O., *Die Frakturformen des Os metacarpale I.* Schweiz Med Wochenschr, 1927(57): p. 193-197.
152. Wirth, C.J. and Mutschler, W., *2 Statik und Dynamik der Haltungs- und Bewegungsorgane*, in *Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie*. 2007, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart. p. 7-9.
153. Wirth, C.J. and Mutschler, W., *11 Frakturen und Folgeschäden*, in *Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie*. 2007, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart. p. 148-169.
154. Wirth, C.J. and Mutschler, W., *21 Wunden, Weichteilverletzungen und Weichteilschäden*, in *Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie*. 2007, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart. p. 280-290.
155. Wirth, C.J. and Mutschler, W., *42 Hand*, in *Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie*. 2007, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart. p. 913-917.
156. Wong, T.C., Ip, F.K., and Yeung, S.H., *Comparison between percutaneous transverse fixation and intramedullary K-wires in treating closed fractures of the metacarpal neck of the little finger.* J Hand Surg Br, 2006. **31**(1): p. 61-65.
157. Xiao, H., et al., *Plate fixation versus intramedullary fixation for midshaft clavicle fractures: Meta-analysis of complications and functional outcomes.* J Int Med Res, 2016. **44**(2): p. 201-215.

X Literaturverzeichnis

158. Yadav, S., et al., *Comparison of extramedullary and intramedullary devices for treatment of subtrochanteric femoral fractures at tertiary level center*. Chin J Traumatol, 2014. **17**(3): p. 141-145.
159. Yamakado, K., *Quantification of the learning curve for arthroscopic suprascapular nerve decompression: an evaluation of 300 cases*. Arthroscopy, 2015. **31**(2): p. 191-196.

XI Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Schematische Darstellung von Bio-ISOS	3
Abb. 2:	Anatomische Darstellung der Ossa metacarpi [44]	12
Abb. 3:	Querfraktur eines Metakarpale II in dorso-palmarer und schräger Projektion	14
Abb. 4:	Schrägfraktur eines Metakarpale V in dorso-palmarer und schräger Projektion	14
Abb. 5:	Röntgen einer komplexen Fraktur eines Metakarpale III in Behelfstechnik in der Gipsschiene	15
Abb. 6:	a dorsale Schiene in Intrinsic-Plus-Stellung, b Mittelhandbrace [149, 155]	16
Abb. 7:	a Schematische Darstellung verschiedener Osteosyntheseverfahren an der Mittelhand, b Zugschraubenosteosynthese, c Plattenosteosynthese [129].....	18
Abb. 8:	a Schematische Darstellung einer K-Drahtosteosynthese, b Röntgenbilder einer mit K-Drähten versorgten Fraktur des V. Mittelhandknochens [51]	19
Abb. 9:	Schematische Darstellung des Abbauwegs von PLLA [3].....	21
Abb. 10:	Fotodokumentation der Degradation des Bio-ISOS Implantates (PLLA/PDLLA 70:30) in physiologischer Kochsalzlösung, sowie unter physiologischen Temperaturbedingungen zwischen 0 und 12 Monaten im in vitro Laborversuch (von links nach rechts: 0, 4, 8, 16, 24, 36, 48 Wochen).....	21
Abb. 11:	Darstellung des Funktionsprinzips von Bio-ISOS; a Fraktur mit Dislokationskräften; b Neutralisation der Kräfte durch intramedulläre Schienung; c Kompression auf den Frakturspalt.....	24
Abb. 12:	Chemische Formel von PLLA/PDLLA 70:30 [48]	28
Abb. 13:	Technische Zeichnung des Bio-ISOS-Implantats.....	29
Abb. 14:	Technische Zeichnung des Bio-ISOS-Ankers.....	29
Abb. 15:	Darstellung des rasierten Kaninchen-Hinterlaufs und des angezeichneten, vorgesehenen Hautschnitts	34
Abb. 16:	Freipräparierter Kaninchenfemur kurz vor Durchführung der Osteotomie.....	35
Abb. 17:	Darstellung des aufgefädelten und in den Markraum eingebrachten Implantats	36
Abb. 18:	Ergebnis nach Reposition und Verspannung des Fadens über die Anker	37
Abb. 19:	Beispiel einer postoperativen Röntgenkontrolle; die Aufnahmen in 2 Ebenen zeigen eine anatomische Reposition und die achsgerechte Stellung des Kaninchen-Femurs; die	

	Osteotomie ist nahezu nicht einsehbar (weiße Pfeile); die einzelnen Komponenten der Bio-Isos-Osteosynthese sind röntgendurchlässig und damit nicht sichtbar	39
Abb. 20:	Darstellung der korrekten dreidimensionalen Ausrichtung eines gesunden Kaninchenfemurs mit exakten senkrecht aufeinander stehenden Ebenen in OsiriX® zur anschließenden Vermessung	41
Abb. 21:	Graphische Darstellung der drei Messpunkte (M1, M2, M3) anhand einer 3D-Rekonstruktion eines gesunden Kaninchenfemurs mit OsiriX®	42
Abb. 22:	Beispielhafte Darstellung der Vermessung eines operierten Kaninchenfemurs anhand eines axialen Schnitts mit der Software OsiriX®. Zur Gewährleistung einer übersichtlichen	

Darstellung sind nicht alle Messlinien eingezeichnet. (rot = Femurdurchmesser [hier ap], blau = Implantatdurchmesser, grün = Dicke des Kallus, gelb = Dicke der Kortikalis) 43

Abb. 23: Beispielhafte Darstellung von Vermessung der Achsabweichung und Bestimmung des Fehlstellungs-Scores nach 3D-Rekonstruktion in OsiriX und Winkelbestimmung mit Adobe Photoshop 44

Abb. 24: Graphische Darstellung der gemessenen Narkosedauern der einzelnen Versuchstiere (ns = nicht signifikant, * = $p < 0,05$, ** $p < 0,01$)..... 48

Abb. 25: Graphische Darstellung der gemessenen Operationszeiten der einzelnen Versuchstiere (* = $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$) 49

Abb. 26: Graphische Darstellung der gemessenen Hautschnittlängen (ns = nicht signifikant) 50

Abb. 27: Vergleich des Femurdurchmessers von anterior nach posterior an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 8 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$)..... 56

Abb. 28: Vergleich des Femurdurchmessers von anterior nach posterior an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 16 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, ns = nicht signifikant)..... 56

Abb. 29: Vergleich des Femurdurchmessers von anterior nach posterior an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 24 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (** = $p < 0,01$) 57

Abb. 30: Vergleich des Femurdurchmessers von anterior nach posterior an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 48 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (** = $p < 0,01$) 57

Abb. 31: Gesamtvergleich des Femurdurchmessers von anterior nach posterior an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 von 8 bis 48 Wochen aus den Mittelwerten der 6 operierten Kaninchenfemora (* = $p < 0,05$)..... 58

Abb. 32: Vergleich des Femurdurchmessers von medial nach lateral an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 8 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (** = $p < 0,01$, ns = nicht signifikant) 58

Abb. 33: Vergleich des Femurdurchmessers von medial nach lateral an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 16 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, ns = nicht signifikant)..... 59

Abb. 34: Vergleich des Femurdurchmessers von medial nach lateral an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 24 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (** = $p < 0,01$) 59

Abb. 35: Vergleich des Femurdurchmessers von medial nach lateral an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 48 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (** = $p < 0,01$, ns = nicht signifikant) 60

Abb. 36: Gesamtvergleich des Femurdurchmessers von medial nach lateral an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 von 8 bis 48 Wochen aus den Mittelwerten der 6 operierten Kaninchenfemora 60

Abb. 37: Vergleich der Kortikalisdicke an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 8 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (ns = nicht signifikant)..... 61

XI Abbildungsverzeichnis

- Abb. 38: Vergleich der Kortikalisdicke an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 16 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (ns = nicht signifikant)..... 62
- Abb. 39: Vergleich der Kortikalisdicke an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 24 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (ns = nicht signifikant)..... 62
- Abb. 40: Vergleich der Kortikalisdicke an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 48 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (ns = nicht signifikant)..... 63
- Abb. 41: Gesamtvergleich der Kortikalisdicke an den drei Messpunkten M1, M2, M3 von 8 bis 48 Wochen..... 64
- Abb. 42: Vergleich der Kallus-Dicke an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 8 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten Kaninchenfemora (* = $p < 0,05$, *** = $p < 0,001$, ns = nicht signifikant)..... 65
- Abb. 43: Vergleich der Kallusdicke an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 16 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten Kaninchenfemora (* = $p < 0,05$, *** = $p < 0,001$, ns = nicht signifikant)..... 66
- Abb. 44: Vergleich der Kallusdicke an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 24 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten Kaninchenfemora (* = $p < 0,05$, *** = $p < 0,001$, ns = nicht signifikant)..... 66
- Abb. 45: Vergleich der Kallusdicke an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 48 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten Kaninchenfemora (* = $p < 0,05$, ns = nicht signifikant)..... 67
- Abb. 46: Gesamtvergleich der Kallusdicke zwischen 8, 16, 24 und 48 Wochen an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 aus den Mittelwerten von jeweils 6 Kaninchenfemora..... 67
- Abb. 47: Vergleich des Implantatdurchmessers von anterior nach posterior an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 8, 16, 24 und 48 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$; Signifikanzen jeweils im Vergleich zur korrespondierenden, jüngeren Gruppe)..... 68
- Abb. 48: Vergleich des Implantatdurchmessers von medial nach lateral an den drei Messpunkten M1, M2 und M3 nach 8, 16, 24 und 48 Wochen aus den Mittelwerten von jeweils 6 operierten und 6 gesunden Kaninchenfemora (** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$; Signifikanzen jeweils im Vergleich zur korrespondierenden, jüngeren Gruppe)..... 69

XII Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Klassifikation geschlossener Frakturen nach Tscherne und Oestern [138, 153, 154].....	7
Tab. 2:	Klassifikation offener Frakturen nach Gustilo [58, 59, 130, 138, 153, 154].....	8
Tab. 3:	Tabellarisches Versuchsschema.....	27
Tab. 4:	Übersicht über die Tiere der Vorversuchsgruppe.....	31
Tab. 5:	Gesamtübersicht der Versuchstiere der vier Versuchsgruppen.....	32
Tab. 6:	Tabellarische Übersicht der klinischen Nachuntersuchungen der Versuchstiere (tgl. = täglich; 1x = 1x/Woche).....	38
Tab. 7:	Klassifikation ossärer Reaktionen [68].....	45
Tab. 8:	Klassifikation extraartikulärer Reaktionen [68].....	45
Tab. 9:	Tabellarische Darstellung der Klassifikation von Fremdkörperreaktionen und Osteolysen der einzelnen Tiere nach Hoffmann et al. [68].....	52
Tab. 10:	Tabellarische Darstellung von knöchernerer Heilung, Kallusbildung und Fehlstellungscore der einzelnen Tiere nach Viljanen et al. [141].....	54

XIII Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bezeichnung
Abb.	Abbildung
ant.	anterior
AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese
ap	anterior-posterior
Bio-ISOS	Bioresorbierbare intramedulläre Spannosteoseynthese
CT	Computertomographie
dp	dorso-palmar
et al.	et alii/-ae/-a (lateinisch = und andere)
FöFoLe	Förderung für Forschung und Lehre
g	Gramm
K-Draht	Kirschnerdraht
KG	Körpergewicht
kV	Kilovolt
mA	Milliampere
med.	medial
min	Minute
ml	medio-lateral
mm	Millimeter
MPa	Megapascal
mSv	Millisievert
lat.	lateral
OP	Operation
P	Punkte
PDLLA	Poly(L-lactide-co-D,L-lactide)
PGA	Polyglycolid
PLA	Polylactid
PLLA	Poly(L-lactid)
post.	posterior
RWTH	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (in Aachen, Deutschland)
s	Sekunde
SR-PLLA	Self-reinforced poly-l-lactide
Tab.	Tabelle
tgl.	täglich

XIV Anhang

Vorversuchsgruppe						
Tiernummer	01001		01002		01003	
Spezies	NZWR		NZWR		NZWR	
Geschlecht	weiblich		weiblich		weiblich	
Seite [operiert = fett]	links	rechts	links	rechts	links	rechts
Länge Hautschnitt [mm]	34		20			26
Operationsdauer [min]	75		62			39
Narkosedauer [min]	95		82			65
Gewicht [g]	4000		3900			4200
Tiernummer	01004		01005			
Spezies	NZWR		NZWR			
Geschlecht	weiblich		weiblich			
Seite [operiert = fett]	links	rechts	links	rechts		
Länge Hautschnitt [mm]		23		25		
Operationsdauer [min]		35		28		
Narkosedauer [min]		60		63		
Gewicht [g]		4300		4400		

Gruppe 1 (8 Wochen postoperatives Überleben)							
Tiernummer	00801		00802		00803		
Spezies	NZWR		NZWR		NZWR		
Geschlecht	weiblich		weiblich		weiblich		
Seite [operiert = fett]	links	rechts	links	rechts	links	rechts	
Länge Hautschnitt [mm]	30		28			27	
Operationsdauer [min]	27		25			27	
Narkosedauer [min]	68		66			55	
Gewicht [g]	3900		4200			4000	
Wundinfektion [ja/nein]	nein		nein			nein	
Weichteilreaktion	EA-0		EA-0			EA-1	
Ossäre Reaktionen	O-0		O-0			O-0	
Non-union [ja/nein]	nein		nein			ja	
Fehlstellung [P]	3		2			5	
Femurdurchmesser [mm]							
M1	lateral=>medial	18,27	11,26	16,12	11,30	18,27	11,26
	ventral=>dorsal	13,33	10,13	15,21	10,47	13,33	10,13
	Mittelwert	15,80	10,70	15,67	10,89	15,80	10,70
M2	lateral=>medial	21,99	14,22	18,62	13,48	21,99	14,22
	ventral=>dorsal	20,18	10,88	17,24	9,54	20,18	10,88
	Mittelwert	21,09	12,55	17,93	11,51	21,09	12,55
M3	lateral=>medial	16,50	14,81	13,43	8,43	16,50	14,81
	ventral=>dorsal	23,31	10,11	12,71	13,08	23,31	10,11
	Mittelwert	19,91	12,46	13,07	10,76	19,91	12,46
Kortikalisdicke [mm]							
M1	lateral	1,73	1,59	1,33	1,60	1,55	1,32
	medial	2,60	1,81	1,46	1,35	1,32	1,45
	ventral	1,33	1,47	1,94	1,80	1,18	0,98
	dorsal	1,50	1,59	1,68	1,64	1,16	1,33
	Summe	7,16	6,46	6,41	6,39	5,21	5,08
M2	lateral	1,66	2,26	2,57	2,39	2,15	1,98
	medial	2,16	2,09	2,25	2,22	2,23	1,89
	ventral	2,22	1,57	1,70	1,87	2,34	2,01
	dorsal	2,88	1,76	1,95	1,87	1,93	2,04
	Summe	8,92	7,68	8,47	8,35	8,65	7,92
M3	lateral	1,94	2,31	1,63	2,27	1,76	1,88
	medial	1,80	2,34	2,00	2,41	2,23	1,86
	ventral	1,57	1,52	2,30	1,54	2,76	2,87
	dorsal	1,94	1,94	1,47	1,87	1,94	2,34
	Summe	7,25	8,11	7,40	8,09	8,69	8,95

Gruppe 1 (8 Wochen postoperatives Überleben)							
Tiernummer		00801		00802		00803	
Seite [operiert = fett]		links	rechts	links	rechts	links	rechts
Kallusdicke [mm]							
M1	lateral	0,00	0,00	2,19	0,00	0,00	0,00
	medial	3,09	0,00	1,92	0,00	0,00	2,34
	ventral	2,51	0,00	3,87	0,00	0,00	2,12
	dorsal	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,22
	Summe	5,60	0,00	7,98	0,00	0,00	5,68
M2	lateral	3,97	0,00	2,57	0,00	0,00	1,12
	medial	7,62	0,00	4,75	0,00	0,00	4,32
	ventral	5,13	0,00	5,64	0,00	0,00	3,30
	dorsal	2,96	0,00	1,82	0,00	0,00	2,12
	Summe	19,68	0,00	14,78	0,00	0,00	10,86
M3	lateral	2,24	0,00	3,27	0,00	0,00	1,22
	medial	5,44	0,00	0,00	0,00	0,00	4,32
	ventral	6,79	0,00	1,06	0,00	0,00	3,31
	dorsal	3,43	0,00	2,26	0,00	0,00	3,21
	Summe	17,90	0,00	6,59	0,00	0,00	12,06
Implantatdurchmesser [mm]							
M1	lateral=>medial	4,91	0,00	4,83	0,00	0,00	4,93
	ventral=>dorsal	4,88	0,00	4,92	0,00	0,00	4,89
	Mittelwert	4,90	0,00	4,88	0,00	0,00	4,91
M2	lateral=>medial	4,93	0,00	4,95	0,00	0,00	4,87
	ventral=>dorsal	4,89	0,00	4,92	0,00	0,00	4,93
	Mittelwert	4,91	0,00	4,94	0,00	0,00	4,90
M3	lateral=>medial	5,00	0,00	4,97	0,00	0,00	4,99
	ventral=>dorsal	4,99	0,00	4,99	0,00	0,00	4,87
	Mittelwert	5,00	0,00	4,98	0,00	0,00	4,93

Gruppe 1 (8 Wochen postoperatives Überleben)							
Tiernummer		00804		00805		00806	
Spezies		NZWR		NZWR		NZWR	
Geschlecht		weiblich		weiblich		weiblich	
Seite [operiert = fett]		links	rechts	links	rechts	links	rechts
Länge Hautschnitt [mm]		26			30	31	
Operationsdauer [min]		27			31	29	
Narkosedauer [min]		62			60	50	
Gewicht [g]		4500			4300	4100	
Wundinfektion [ja/nein]		nein			nein	nein	
Weichteilreaktion		EA-0			EA-0	EA-0	
Ossäre Reaktionen		O-0			O-0	O-0	
Non-union [ja/nein]		nein			nein	nein	
Fehlstellung [P]		4			2	1	
Femurdurchmesser [mm]							
M1	lateral=>medial	14,67	13,12	14,02	16,29	22,21	12,88
	ventral=>dorsal	14,12	10,54	9,10	16,65	13,89	8,80
	Mittelwert	14,40	11,83	11,56	16,47	18,05	10,84
M2	lateral=>medial	20,01	11,17	13,00	23,15	21,52	12,06
	ventral=>dorsal	17,39	8,17	8,46	21,60	19,27	8,14
	Mittelwert	18,70	9,67	10,73	22,38	20,40	10,10
M3	lateral=>medial	13,75	10,10	11,55	18,02	15,26	11,96
	ventral=>dorsal	17,35	7,83	7,95	13,42	19,76	7,51
	Mittelwert	15,55	8,97	9,75	15,72	17,51	9,74
Kortikalisdicke [mm]							
M1	lateral	1,62	1,42	2,10	1,51	1,96	1,36
	medial	1,24	1,67	1,40	2,08	2,25	1,81
	ventral	1,57	1,46	1,65	1,70	1,33	1,45
	dorsal	1,83	1,58	1,42	2,00	1,90	1,36
	Summe	6,26	6,13	6,57	7,29	7,44	5,98
M2	lateral	1,84	1,72	1,52	1,86	1,86	1,87
	medial	2,22	1,92	3,04	2,22	1,99	1,50
	ventral	1,90	1,58	1,64	1,27	1,47	1,52
	dorsal	1,65	1,19	1,75	1,86	1,66	1,10
	Summe	7,61	6,41	7,95	7,21	6,98	5,99
M3	lateral	2,32	1,54	2,21	1,52	1,37	2,09
	medial	2,75	1,60	3,15	2,53	1,76	1,81
	ventral	1,44	1,76	1,75	2,11	1,47	1,35
	dorsal	1,51	1,71	1,64	1,43	1,76	1,42
	Summe	8,02	6,61	8,75	7,59	6,36	6,67

Gruppe 1 (8 Wochen postoperatives Überleben)							
Tiernummer		00801		00802		00803	
Seite [operiert = fett]		links	rechts	links	rechts	links	rechts
Kallusdicke [mm]							
M1	lateral	2,23	0,00	0,00	2,36	2,84	0,00
	medial	0,00	0,00	0,00	0,00	2,80	0,00
	ventral	2,81	0,00	0,00	4,96	3,62	0,00
	dorsal	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Summe	5,04	0,00	0,00	7,32	9,26	0,00
M2	lateral	3,07	0,00	0,00	6,21	2,45	0,00
	medial	5,33	0,00	0,00	6,12	5,68	0,00
	ventral	3,96	0,00	0,00	8,83	7,53	0,00
	dorsal	2,89	0,00	0,00	4,09	3,72	0,00
	Summe	15,25	0,00	0,00	25,25	19,38	0,00
M3	lateral	2,23	0,00	0,00	4,31	1,18	0,00
	medial	1,89	0,00	0,00	4,52	4,11	0,00
	ventral	7,60	0,00	0,00	4,73	5,28	0,00
	dorsal	1,30	0,00	0,00	1,93	6,95	0,00
	Summe	13,02	0,00	0,00	15,49	17,52	0,00
Implantatdurchmesser [mm]							
M1	lateral=>medial	4,99	0,00	0,00	4,95	4,90	0,00
	ventral=>dorsal	5,00	0,00	0,00	4,96	4,92	0,00
	Mittelwert	5,00	0,00	0,00	4,96	4,91	0,00
M2	lateral=>medial	4,89	0,00	0,00	4,99	4,87	0,00
	ventral=>dorsal	4,78	0,00	0,00	5,00	4,94	0,00
	Mittelwert	4,84	0,00	0,00	5,00	4,91	0,00
M3	lateral=>medial	4,85	0,00	0,00	4,83	4,94	0,00
	ventral=>dorsal	4,97	0,00	0,00	4,87	4,99	0,00
	Mittelwert	4,91	0,00	0,00	4,85	4,97	0,00

Gruppe 2 (16 Wochen postoperatives Überleben)							
Tiernummer		16001		16002		16003	
Spezies		NZWR		NZWR		NZWR	
Geschlecht		weiblich		weiblich		weiblich	
Seite [operiert = fett]		links	rechts	links	rechts	links	rechts
Länge Hautschnitt [mm]		31			35	30	
Operationsdauer [min]		26			28	24	
Narkosedauer [min]		50			60	60	
Gewicht [g]		4100			4100	4300	
Wundinfektion [ja/nein]		nein			nein	nein	
Weichteilreaktion		EA-0			EA-0	EA-0	
Ossäre Reaktionen		O-0			O-0	O-0	
Non-union [ja/nein]		nein			nein	nein	
Fehlstellung [P]		2			3	1	
Femurdurchmesser [mm]							
M1	lateral=>medial	15,52	11,41	12,01	14,30	16,37	17,74
	ventral=>dorsal	12,05	12,28	11,89	13,02	13,99	10,31
	Mittelwert	13,79	11,85	11,95	13,66	15,18	14,03
M2	lateral=>medial	23,73	14,59	14,88	25,30	22,78	14,34
	ventral=>dorsal	19,29	9,59	10,02	19,88	17,99	9,09
	Mittelwert	21,51	12,09	12,45	22,59	20,39	11,72
M3	lateral=>medial	18,94	12,84	13,02	17,89	16,26	13,15
	ventral=>dorsal	16,52	8,97	9,04	15,66	10,38	8,25
	Mittelwert	17,73	10,91	11,03	16,78	13,32	10,70
Kortikalisdicke [mm]							
M1	lateral	1,52	1,49	1,33	1,55	1,79	2,15
	medial	1,52	1,35	1,45	1,34	2,39	2,42
	ventral	2,26	1,96	1,88	1,78	1,95	1,83
	dorsal	1,77	2,12	1,72	1,69	1,67	1,39
	Summe	7,07	6,92	6,38	6,36	7,80	7,79
M2	lateral	1,62	1,71	1,86	2,06	2,06	1,74
	medial	1,51	1,92	1,79	1,98	2,15	2,02
	ventral	2,34	2,35	2,10	2,11	1,77	1,88
	dorsal	1,43	2,35	2,03	1,56	1,99	1,74
	Summe	6,90	8,33	7,78	7,71	7,97	7,38
M3	lateral	1,66	1,77	2,00	1,89	1,63	1,44
	medial	1,58	1,64	1,88	2,04	2,39	1,52
	ventral	1,88	2,07	1,99	1,87	1,75	1,83
	dorsal	2,26	1,89	2,13	2,20	1,81	3,53
	Summe	7,38	7,37	8,00	8,00	7,58	8,32

Gruppe 2 (16 Wochen postoperatives Überleben)							
Tiernummer		16001		16002		16003	
Seite [operiert = fett]		links	rechts	links	rechts	links	rechts
Kallusdicke [mm]							
M1	lateral	0,00	0,00	0,00	2,30	0,00	0,00
	medial	0,00	0,00	0,00	3,22	0,00	0,00
	ventral	0,00	0,00	0,00	1,18	0,00	0,00
	dorsal	0,00	0,00	0,00	0,23	0,00	0,00
	Summe	0,00	0,00	0,00	6,93	0,00	0,00
M2	lateral	2,18	0,00	0,00	3,40	3,15	0,00
	medial	5,12	0,00	0,00	2,30	2,68	0,00
	ventral	3,24	0,00	0,00	4,50	2,79	0,00
	dorsal	6,40	0,00	0,00	2,30	3,84	0,00
	Summe	16,94	0,00	0,00	12,50	12,46	0,00
M3	lateral	4,83	0,00	0,00	4,43	2,97	0,00
	medial	3,32	0,00	0,00	4,32	0,00	0,00
	ventral	2,64	0,00	0,00	3,45	0,00	0,00
	dorsal	2,20	0,00	0,00	3,42	0,00	0,00
	Summe	12,99	0,00	0,00	15,62	2,97	0,00
Implantatdurchmesser [mm]							
M1	lateral=>medial	4,57	0,00	0,00	4,59	4,79	0,00
	ventral=>dorsal	4,87	0,00	0,00	4,34	4,67	0,00
	Mittelwert	4,72	0,00	0,00	4,47	4,73	0,00
M2	lateral=>medial	4,44	0,00	0,00	4,44	4,37	0,00
	ventral=>dorsal	4,97	0,00	0,00	4,67	4,87	0,00
	Mittelwert	4,71	0,00	0,00	4,56	4,62	0,00
M3	lateral=>medial	4,87	0,00	0,00	4,56	4,76	0,00
	ventral=>dorsal	4,75	0,00	0,00	4,67	4,42	0,00
	Mittelwert	4,81	0,00	0,00	4,62	4,59	0,00

Gruppe 2 (16 Wochen postoperatives Überleben)							
Tiernummer		16004		16005		16006	
Spezies		NZWR		NZWR		NZWR	
Geschlecht		weiblich		weiblich		weiblich	
Seite [operiert = fett]		links	rechts	links	rechts	links	rechts
Länge Hautschnitt [mm]			25	28			27
Operationsdauer [min]			20	23			26
Narkosedauer [min]			50	45			63
Gewicht [g]			4100	4500			4500
Wundinfektion [ja/nein]			nein	nein			nein
Weichteilreaktion			EA-0	EA-0			EA-0
Ossäre Reaktionen			O-0	O-0			O-0
Non-union [ja/nein]			nein	nein			nein
Fehlstellung [P]			4	2			2
Femurdurchmesser [mm]							
M1	lateral=>medial	14,04	17,89	15,90	12,25	11,41	15,38
	ventral=>dorsal	9,55	11,92	13,76	9,10	9,95	12,03
	Mittelwert	11,80	14,91	14,83	10,68	10,68	13,71
M2	lateral=>medial	12,70	18,92	19,89	11,48	10,02	23,57
	ventral=>dorsal	8,67	16,89	25,86	10,51	10,15	23,82
	Mittelwert	10,69	17,91	22,88	11,00	10,09	23,70
M3	lateral=>medial	11,44	14,33	28,56	10,09	9,55	21,18
	ventral=>dorsal	8,50	8,80	14,42	10,59	10,44	17,53
	Mittelwert	9,97	11,57	21,49	10,34	10,00	19,36
Kortikalisdicke [mm]							
M1	lateral	2,14	1,67	2,13	1,78	1,91	1,19
	medial	2,74	3,35	1,86	2,08	1,25	1,78
	ventral	1,95	1,66	1,70	1,68	1,46	1,12
	dorsal	1,52	1,69	1,70	1,48	1,91	1,36
	Summe	8,35	8,37	7,39	7,02	6,53	5,45
M2	lateral	2,41	1,45	1,66	2,29	2,13	1,53
	medial	2,09	2,65	1,55	2,04	1,76	2,11
	ventral	2,25	1,75	1,39	2,04	1,38	1,72
	dorsal	1,60	1,91	2,68	1,87	1,75	1,74
	Summe	8,35	7,76	7,28	8,24	7,02	7,10
M3	lateral	2,57	2,10	1,36	2,25	1,88	1,85
	medial	1,45	1,85	2,23	2,49	2,27	1,78
	ventral	1,92	2,11	2,94	2,49	2,14	1,28
	dorsal	1,44	1,80	2,80	1,74	1,77	1,85
	Summe	7,38	7,86	9,33	8,97	8,06	6,76

Gruppe 2 (16 Wochen postoperatives Überleben)							
Tiernummer		16004		16005		16006	
Seite [operiert = fett]		links	rechts	links	rechts	links	rechts
Kallusdicke [mm]							
M1	lateral	0,00	4,12	0,00	0,00	0,00	2,08
	medial	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	ventral	0,00	0,00	3,04	0,00	0,00	2,34
	dorsal	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Summe	0,00	4,12	3,04	0,00	0,00	4,42
M2	lateral	0,00	3,70	4,40	0,00	0,00	9,19
	medial	0,00	4,32	5,34	0,00	0,00	1,13
	ventral	0,00	1,85	11,71	0,00	0,00	9,55
	dorsal	0,00	6,35	1,03	0,00	0,00	3,34
	Summe	0,00	16,22	22,48	0,00	0,00	23,21
M3	lateral	0,00	3,21	2,84	0,00	0,00	4,94
	medial	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,46
	ventral	0,00	0,00	11,44	0,00	0,00	4,66
	dorsal	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,70
	Summe	0,00	3,21	14,28	0,00	0,00	15,76
Implantatdurchmesser [mm]							
M1	lateral=>medial	0,00	4,90	4,88	0,00	0,00	4,67
	ventral=>dorsal	0,00	4,84	4,74	0,00	0,00	4,68
	Mittelwert	0,00	4,87	4,81	0,00	0,00	4,68
M2	lateral=>medial	0,00	4,67	4,87	0,00	0,00	4,69
	ventral=>dorsal	0,00	4,87	4,92	0,00	0,00	4,70
	Mittelwert	0,00	4,77	4,90	0,00	0,00	4,70
M3	lateral=>medial	0,00	4,43	4,78	0,00	0,00	4,88
	ventral=>dorsal	0,00	4,67	4,87	0,00	0,00	4,63
	Mittelwert	0,00	4,55	4,83	0,00	0,00	4,76

Gruppe 3 (24 Wochen postoperatives Überleben)							
Tiernummer		24001		24002		24003	
Spezies		NZWR		NZWR		NZWR	
Geschlecht		weiblich		weiblich		weiblich	
Seite [operiert = fett]		links	rechts	links	rechts	links	rechts
Länge Hautschnitt [mm]		26		30		32	
Operationsdauer [min]		18		18		21	
Narkosedauer [min]		45		45		45	
Gewicht [g]		4300		3800		3800	
Wundinfektion [ja/nein]		nein		nein		nein	
Weichteilreaktion		EA-0		EA-0		EA-0	
Ossäre Reaktionen		O-0		O-0		O-0	
Non-union [ja/nein]		nein		nein		nein	
Fehlstellung [P]		2		2		1	
Femurdurchmesser [mm]							
M1	lateral=>medial	14,74	14,45	13,88	12,00	20,90	12,53
	ventral=>dorsal	11,70	9,54	12,03	10,01	12,76	9,56
	Mittelwert	13,22	12,00	12,96	11,01	16,83	11,05
M2	lateral=>medial	20,36	11,81	21,10	11,67	23,11	11,76
	ventral=>dorsal	20,44	8,83	19,89	9,13	16,74	8,85
	Mittelwert	20,40	10,32	20,50	10,40	19,93	10,31
M3	lateral=>medial	21,08	11,49	20,54	12,02	18,38	10,69
	ventral=>dorsal	17,82	8,05	18,22	8,23	12,42	8,86
	Mittelwert	19,45	9,77	19,38	10,13	15,40	9,78
Kortikalisdicke [mm]							
M1	lateral	1,88	2,11	1,90	2,15	1,94	1,33
	medial	1,50	1,99	1,60	1,92	1,82	1,67
	ventral	1,60	1,80	1,56	1,88	1,82	1,31
	dorsal	1,74	1,56	1,80	1,67	2,07	1,54
	Summe	6,72	7,46	6,86	7,62	7,65	5,85
M2	lateral	1,75	2,50	1,73	2,43	1,64	1,95
	medial	1,34	1,88	1,45	1,94	1,55	1,40
	ventral	2,10	1,95	2,00	1,95	1,75	1,38
	dorsal	1,22	1,41	1,18	1,32	2,11	1,47
	Summe	6,41	7,74	6,36	7,64	7,05	6,20
M3	lateral	1,78	2,43	1,88	2,44	2,06	1,62
	medial	1,92	2,34	1,90	2,42	2,67	1,53
	ventral	1,57	1,95	1,68	1,96	1,54	1,66
	dorsal	2,31	1,80	2,23	1,89	1,64	1,20
	Summe	7,58	8,52	7,69	8,71	7,91	6,01

Gruppe 3 (24 Wochen postoperatives Überleben)							
Tiernummer		24001		24002		24003	
Seite [operiert = fett]		links	rechts	links	rechts	links	rechts
Kallusdicke [mm]							
M1	lateral	1,22	0,00	1,01	0,00	0,00	0,00
	medial	1,45	0,00	2,23	0,00	8,14	0,00
	ventral	2,00	0,00	1,89	0,00	3,44	0,00
	dorsal	1,78	0,00	1,87	0,00	0,00	0,00
	Summe	6,45	0,00	7,00	0,00	11,58	0,00
M2	lateral	2,67	0,00	2,77	0,00	4,11	0,00
	medial	6,27	0,00	6,49	0,00	4,93	0,00
	ventral	7,44	0,00	7,34	0,00	5,03	0,00
	dorsal	4,41	0,00	4,19	0,00	2,88	0,00
	Summe	20,79	0,00	20,79	0,00	16,95	0,00
M3	lateral	4,04	0,00	4,24	0,00	5,24	0,00
	medial	6,79	0,00	6,59	0,00	0,00	0,00
	ventral	4,52	0,00	4,02	0,00	3,39	0,00
	dorsal	4,57	0,00	5,07	0,00	0,00	0,00
	Summe	19,92	0,00	19,92	0,00	8,63	0,00
Implantatdurchmesser [mm]							
M1	lateral=>medial	4,54	0,00	4,65	0,00	4,42	0,00
	ventral=>dorsal	4,52	0,00	4,71	0,00	4,69	0,00
	Mittelwert	4,53	0,00	4,68	0,00	4,56	0,00
M2	lateral=>medial	4,58	0,00	4,63	0,00	4,67	0,00
	ventral=>dorsal	4,67	0,00	4,59	0,00	4,56	0,00
	Mittelwert	4,63	0,00	4,61	0,00	4,62	0,00
M3	lateral=>medial	4,75	0,00	4,80	0,00	4,56	0,00
	ventral=>dorsal	4,81	0,00	4,73	0,00	4,61	0,00
	Mittelwert	4,78	0,00	4,77	0,00	4,59	0,00

Gruppe 3 (24 Wochen postoperatives Überleben)							
Tiernummer		24004		24005		24006	
Spezies		NZWR		NZWR		NZWR	
Geschlecht		weiblich		weiblich		weiblich	
Seite [operiert = fett]		links	rechts	links	rechts	links	rechts
Länge Hautschnitt [mm]			25	28			33
Operationsdauer [min]			25	20			23
Narkosedauer [min]			55	60			50
Gewicht [g]			4500	4200			4500
Wundinfektion [ja/nein]			nein	nein			nein
Weichteilreaktion			EA-0	EA-0			EA-0
Ossäre Reaktionen			O-0	O-0			O-0
Non-union [ja/nein]			nein	nein			nein
Fehlstellung [P]			4	2			2
Femurdurchmesser [mm]							
M1	lateral=>medial	12,42	19,69	16,47	14,20	13,14	19,29
	ventral=>dorsal	10,10	11,43	12,10	9,17	9,24	12,68
	Mittelwert	11,26	15,56	14,29	11,69	11,19	15,99
M2	lateral=>medial	11,36	23,85	23,67	12,18	11,75	23,70
	ventral=>dorsal	9,00	20,39	14,60	8,00	8,08	17,39
	Mittelwert	10,18	22,12	19,14	10,09	9,92	20,55
M3	lateral=>medial	10,01	16,75	17,63	11,12	10,88	15,88
	ventral=>dorsal	8,35	9,19	18,81	8,11	7,97	12,35
	Mittelwert	9,18	12,97	18,22	9,62	9,43	14,12
Kortikalisdicke [mm]							
M1	lateral	1,90	1,66	1,35	1,90	1,65	1,85
	medial	1,75	1,55	1,78	1,65	1,16	1,44
	ventral	1,91	1,43	1,70	1,38	1,21	1,35
	dorsal	1,68	1,54	1,75	1,21	1,18	2,04
	Summe	7,24	6,18	6,58	6,14	5,20	6,68
M2	lateral	2,47	1,37	2,00	2,01	1,87	1,73
	medial	1,54	1,41	1,39	2,09	1,56	1,37
	ventral	1,99	1,65	1,64	1,39	1,23	1,94
	dorsal	1,42	2,22	1,73	1,62	1,20	1,57
	Summe	7,42	6,65	6,76	7,11	5,86	6,61
M3	lateral	2,25	1,45	1,59	2,46	2,28	1,26
	medial	1,54	2,02	1,15	1,92	1,67	2,40
	ventral	1,77	2,05	1,51	1,83	1,19	1,31
	dorsal	1,65	1,93	1,37	1,24	1,55	1,83
	Summe	7,21	7,45	5,62	7,45	6,69	6,80

Gruppe 3 (24 Wochen postoperatives Überleben)							
Tiernummer		24004		24005		24006	
Seite [operiert = fett]		links	rechts	links	rechts	links	rechts
Kallusdicke [mm]							
M1	lateral	0,00	3,94	4,42	0,00	0,00	4,32
	medial	0,00	2,18	0,00	0,00	0,00	2,07
	ventral	0,00	2,30	1,12	0,00	0,00	0,00
	dorsal	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,21
	Summe	0,00	8,42	5,54	0,00	0,00	7,60
M2	lateral	0,00	11,96	11,88	0,00	0,00	5,92
	medial	0,00	4,72	1,91	0,00	0,00	5,40
	ventral	0,00	11,44	2,13	0,00	0,00	7,97
	dorsal	0,00	0,00	2,00	0,00	0,00	0,00
	Summe	0,00	28,12	17,92	0,00	0,00	19,29
M3	lateral	0,00	5,97	3,97	0,00	0,00	4,62
	medial	0,00	0,00	3,80	0,00	0,00	0,00
	ventral	0,00	0,00	8,23	0,00	0,00	4,38
	dorsal	0,00	0,00	3,04	0,00	0,00	0,00
	Summe	0,00	5,97	19,04	0,00	0,00	9,00
Implantatdurchmesser [mm]							
M1	lateral=>medial	0,00	4,74	4,83	0,00	0,00	4,80
	ventral=>dorsal	0,00	4,58	4,64	0,00	0,00	4,78
	Mittelwert	0,00	4,66	4,74	0,00	0,00	4,79
M2	lateral=>medial	0,00	4,67	4,77	0,00	0,00	4,78
	ventral=>dorsal	0,00	4,69	4,74	0,00	0,00	4,69
	Mittelwert	0,00	4,68	4,76	0,00	0,00	4,74
M3	lateral=>medial	0,00	4,75	4,68	0,00	0,00	4,59
	ventral=>dorsal	0,00	4,72	4,67	0,00	0,00	4,58
	Mittelwert	0,00	4,74	4,68	0,00	0,00	4,59

Gruppe 4 (48 Wochen postoperatives Überleben)							
Tiernummer		48001		48002		48003	
Spezies		NZWR		NZWR		NZWR	
Geschlecht		weiblich		weiblich		weiblich	
Seite [operiert = fett]		links	rechts	links	rechts	links	rechts
Länge Hautschnitt [mm]		30			34	25	
Operationsdauer [min]		25			26	34	
Narkosedauer [min]		46			51	60	
Gewicht [g]		4200			4200	4300	
Wundinfektion [ja/nein]		nein			nein	nein	
Weichteilreaktion		EA-0			EA-0	EA-0	
Ossäre Reaktionen		O-0			O-0	O-0	
Non-union [ja/nein]		nein			nein	nein	
Fehlstellung [P]		1			2	3	
Femurdurchmesser [mm]							
M1	lateral=>medial	17,54	13,55	14,23	19,30	18,36	13,87
	ventral=>dorsal	13,09	9,86	9,39	11,70	13,43	10,06
	Mittelwert	15,32	11,71	11,81	15,50	15,90	11,97
M2	lateral=>medial	18,87	10,70	12,34	19,63	21,32	11,73
	ventral=>dorsal	15,35	8,22	8,68	14,91	14,60	8,22
	Mittelwert	17,11	9,46	10,51	17,27	17,96	9,98
M3	lateral=>medial	15,07	10,04	11,54	16,09	16,03	11,30
	ventral=>dorsal	15,22	7,47	8,17	14,08	14,05	10,23
	Mittelwert	15,15	8,76	9,85	15,09	15,04	10,77
Kortikalisdicke [mm]							
M1	lateral	0,80	0,93	0,97	0,95	1,23	1,01
	medial	0,94	0,85	1,22	1,01	1,10	1,33
	ventral	0,99	1,12	1,05	1,10	1,01	0,79
	dorsal	0,82	0,82	0,78	1,07	0,85	0,81
	Summe	3,55	3,72	4,02	4,12	4,19	3,94
M2	lateral	1,12	1,31	1,19	1,22	0,86	1,47
	medial	1,03	1,45	1,38	1,13	1,16	1,33
	ventral	0,99	1,34	1,39	0,95	1,24	1,17
	dorsal	1,22	1,12	0,95	1,26	0,99	1,41
	Summe	4,36	5,22	4,91	4,56	4,25	5,38
M3	lateral	0,62	1,43	1,60	0,91	1,09	1,54
	medial	0,50	1,25	1,45	1,54	1,43	1,45
	ventral	0,72	1,59	1,42	1,23	1,32	1,34
	dorsal	1,10	1,33	1,25	1,28	1,25	1,23
	Summe	2,94	5,60	5,72	4,96	5,09	5,56

Gruppe 4 (48 Wochen postoperatives Überleben)							
Tiernummer		48001		48002		48003	
Seite [operiert = fett]		links	rechts	links	rechts	links	rechts
Kallusdicke [mm]							
M1	lateral	1,73	0,00	0,00	2,78	4,10	0,00
	medial	6,52	0,00	0,00	1,88	2,85	0,00
	ventral	4,73	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	dorsal	3,22	0,00	0,00	1,21	2,51	0,00
	Summe	16,20	0,00	0,00	5,87	9,46	0,00
M2	lateral	2,95	0,00	0,00	3,90	4,89	0,00
	medial	5,68	0,00	0,00	3,20	7,02	0,00
	ventral	5,41	0,00	0,00	1,77	1,67	0,00
	dorsal	2,67	0,00	0,00	5,07	3,23	0,00
	Summe	16,71	0,00	0,00	13,94	16,81	0,00
M3	lateral	3,75	0,00	0,00	3,12	0,00	0,00
	medial	1,82	0,00	0,00	2,32	0,00	0,00
	ventral	3,95	0,00	0,00	4,94	0,00	0,00
	dorsal	0,00	0,00	0,00	3,18	0,00	0,00
	Summe	9,52	0,00	0,00	13,56	0,00	0,00
Implantatdurchmesser [mm]							
M1	lateral=>medial	4,44	0,00	0,00	4,50	4,25	0,00
	ventral=>dorsal	4,41	0,00	0,00	4,28	4,37	0,00
	Mittelwert	4,43	0,00	0,00	4,39	4,31	0,00
M2	lateral=>medial	4,51	0,00	0,00	4,34	4,45	0,00
	ventral=>dorsal	4,43	0,00	0,00	4,26	4,36	0,00
	Mittelwert	4,47	0,00	0,00	4,30	4,41	0,00
M3	lateral=>medial	4,38	0,00	0,00	4,43	4,29	0,00
	ventral=>dorsal	4,28	0,00	0,00	4,16	4,50	0,00
	Mittelwert	4,33	0,00	0,00	4,30	4,40	0,00

Gruppe 4 (48 Wochen postoperatives Überleben)							
Tiernummer		48004		48005		48006	
Spezies		NZWR		NZWR		NZWR	
Geschlecht		weiblich		weiblich		weiblich	
Seite [operiert = fett]		links	rechts	links	rechts	links	rechts
Länge Hautschnitt [mm]		29			32		24
Operationsdauer [min]		24			30		36
Narkosedauer [min]		46			60		55
Gewicht [g]		4500			5000		4600
Wundinfektion [ja/nein]		nein			nein		nein
Weichteilreaktion		EA-0			EA-0		EA-0
Ossäre Reaktionen		O-0			O-0		O-0
Non-union [ja/nein]		nein			nein		nein
Fehlstellung [P]		4			1		1
Femurdurchmesser [mm]							
M1	lateral=>medial	17,90	12,01	16,40	23,73	14,26	17,17
	ventral=>dorsal	15,80	9,71	11,70	14,00	9,52	13,81
	Mittelwert	16,85	10,86	14,05	18,87	11,89	15,49
M2	lateral=>medial	17,14	11,33	13,58	23,56	11,81	16,19
	ventral=>dorsal	14,34	8,20	10,34	18,33	8,36	14,05
	Mittelwert	15,74	9,76	11,96	20,95	10,09	15,12
M3	lateral=>medial	11,65	10,49	12,74	21,35	11,44	10,07
	ventral=>dorsal	8,57	7,87	9,10	13,78	8,12	14,67
	Mittelwert	10,11	9,18	10,92	17,57	9,78	12,37
Kortikalisdicke [mm]							
M1	lateral	0,86	1,15	0,98	0,92	0,92	0,86
	medial	0,95	1,36	1,03	0,91	1,19	0,81
	ventral	0,69	0,91	0,65	0,93	0,67	0,70
	dorsal	0,79	1,27	1,06	0,89	0,87	1,03
	Summe	3,28	4,69	3,72	3,65	3,65	3,40
M2	lateral	1,14	1,37	1,35	0,99	1,01	1,33
	medial	0,96	1,50	1,30	1,02	1,06	1,25
	ventral	1,31	1,02	0,78	1,33	0,98	1,32
	dorsal	1,03	1,17	1,73	1,25	1,42	1,44
	Summe	4,44	5,06	5,15	4,59	4,47	5,34
M3	lateral	1,46	1,48	1,18	0,62	1,37	0,92
	medial	1,69	1,37	1,45	0,92	1,18	1,09
	ventral	0,98	1,22	0,87	0,71	0,90	1,04
	dorsal	1,75	1,23	1,56	0,63	1,05	0,93
	Summe	5,87	5,30	5,06	2,87	4,50	3,98

Gruppe 4 (48 Wochen postoperatives Überleben)							
Tiernummer		48004		48005		48006	
Seite [operiert = fett]		links	rechts	links	rechts	links	rechts
Kallusdicke [mm]							
M1	lateral	1,17	0,00	0,00	5,79	0,00	3,48
	medial	3,77	0,00	0,00	2,37	0,00	1,13
	ventral	0,00	0,00	0,00	2,68	0,00	2,51
	dorsal	3,20	0,00	0,00	0,00	0,00	1,34
	Summe	8,14	0,00	0,00	10,84	0,00	8,45
M2	lateral	2,49	0,00	0,00	2,82	0,00	3,14
	medial	5,27	0,00	0,00	7,94	0,00	2,81
	ventral	3,44	0,00	0,00	2,83	0,00	1,17
	dorsal	1,91	0,00	0,00	4,85	0,00	6,13
	Summe	13,11	0,00	0,00	18,44	0,00	13,25
M3	lateral	0,00	0,00	0,00	2,46	0,00	0,00
	medial	0,00	0,00	0,00	7,63	0,00	0,00
	ventral	0,00	0,00	0,00	1,95	0,00	0,93
	dorsal	0,00	0,00	0,00	2,85	0,00	5,92
	Summe	0,00	0,00	0,00	14,88	0,00	6,85
Implantatdurchmesser [mm]							
M1	lateral=>medial	4,31	0,00	0,00	4,52	0,00	4,34
	ventral=>dorsal	4,29	0,00	0,00	4,49	0,00	4,36
	Mittelwert	4,30	0,00	0,00	4,51	0,00	4,35
M2	lateral=>medial	4,28	0,00	0,00	4,32	0,00	4,45
	ventral=>dorsal	4,21	0,00	0,00	4,33	0,00	4,38
	Mittelwert	4,25	0,00	0,00	4,33	0,00	4,42
M3	lateral=>medial	4,17	0,00	0,00	4,29	0,00	4,43
	ventral=>dorsal	4,30	0,00	0,00	4,34	0,00	4,29
	Mittelwert	4,24	0,00	0,00	4,32	0,00	4,36

XIV Anhang

Medikamente und Dosis			
Name	Xylazin	Ketamin	Enrofloxacin
Verwendungszweck	Narkose	Narkose	Antibiotikum
Dosis	25ml = 500mg	10ml = 500mg	50ml = 1250mg
Anwendung	i.m.	i.m.	i.m.
Gewicht [g]			
3000	12,0-15,0mg (0,75ml)	150-210mg (3,0ml)	30mg (1,20ml)
3100	12,4-15,5mg (0,80ml)	155-217mg (3,1ml)	31mg (1,24ml)
3200	12,8-16,0mg (0,80ml)	160-224mg (3,2ml)	32mg (1,28ml)
3300	13,2-16,5mg (0,85ml)	165-231mg (3,3ml)	33mg (1,32ml)
3400	13,6-17,0mg (0,85ml)	170-238mg (3,4ml)	34mg (1,36ml)
3500	14,0-17,5mg (0,90ml)	175-245mg (3,5ml)	35mg (1,40ml)
3600	14,4-18,0mg (0,90ml)	180-252mg (3,6ml)	36mg (1,44ml)
3700	14,8-18,5mg (0,95ml)	185-259mg (3,7ml)	37mg (1,48ml)
3800	15,2-19,0mg (0,95ml)	190-266mg (3,8ml)	38mg (1,52ml)
3900	15,6-19,5mg (1,00ml)	195-273mg (3,9ml)	39mg (1,56ml)
4000	16,0-20,0mg (1,00ml)	200-280mg (4,0ml)	40mg (1,60ml)
4100	16,4-20,5mg (1,05ml)	205-287mg (4,1ml)	41mg (1,64ml)
4200	16,8-21,0mg (1,05ml)	210-294mg (4,2ml)	42mg (1,68ml)
4300	17,2-21,5mg (1,10ml)	215-301mg (4,3ml)	43mg (1,72ml)
4400	17,6-22,0mg (1,10ml)	220-308mg (4,4ml)	44mg (1,76ml)
4500	18,0-22,5mg (1,15ml)	225-315mg (4,5ml)	45mg (1,80ml)
4600	18,4-23,0mg (1,15ml)	230-322mg (4,6ml)	46mg (1,84ml)
4700	18,8-23,5mg (1,20ml)	235-329mg (4,7ml)	47mg (1,88ml)
4800	19,2-24,0mg (1,20ml)	240-336mg (4,8ml)	48mg (1,92ml)
4900	19,6-24,5mg (1,25ml)	245-343mg (4,9ml)	49mg (1,96ml)
5000	20,0-25,0mg (1,25ml)	250-350mg (5,0ml)	50mg (2,00ml)
Erhaltungsdosis zur Narkose			
Medikament	Xylazin	Ketamin	NaCl (0,9%)
Dosis	5ml (100mg)	5ml (250mg)	40ml
gewichtsunabhängig	zusammen in 50ml Perfusorspritze bei 6-12ml/h		

Medikamente und Dosis			
Name	Buprenorphin	Pentobarbital	
Verwendungszweck	Analgesie	Euthanasie	
Dosis	100ml = 0,3mg	100ml = 16g	
Anwendung	i.m.	i.v.	
Gewicht [g]			
3000	1,50µg (0,45ml)	210mg (1,30ml)	
3100	1,55µg (0,47ml)	217mg (1,35ml)	
3200	1,60µg (0,49ml)	224mg (1,40ml)	
3300	1,65µg (0,50ml)	231mg (1,45ml)	
3400	1,70µg (0,51ml)	238mg (1,50ml)	
3500	1,75µg (0,52ml)	245mg (1,55ml)	
3600	1,80µg (0,54ml)	252mg (1,60ml)	
3700	1,85µg (0,55ml)	266mg (1,65ml)	
3800	1,90µg (0,57ml)	273mg (1,70ml)	
3900	1,95µg (0,58ml)	280mg (1,75ml)	
4000	2,00µg (0,60ml)	287mg (1,80ml)	
4100	2,05µg (0,61ml)	294mg (1,85ml)	
4200	2,10µg (0,63ml)	301mg (1,90ml)	
4300	2,15µg (0,64ml)	308mg (1,95ml)	
4400	2,20µg (0,66ml)	315mg (2,00ml)	
4500	2,25µg (0,67ml)	322mg (2,05ml)	
4600	2,30µg (0,69ml)	329mg (2,10ml)	
4700	2,35µg (0,70ml)	336mg (2,15ml)	
4800	2,40µg (0,72ml)	343mg (2,20ml)	
4900	2,45µg (0,73ml)	350mg (2,25ml)	
5000	2,50µg (0,75ml)	357mg (2,30ml)	



REGIERUNG VON OBERBAYERN



Regierung von Oberbayern - 80534 München

In verschlossenem Umschlag
Klinikum der Universität München
Walter-Brendel-Zentrum/Campus Großhadern

Marchioninstr. 15
81377 München

Ihr Zeichen/Ihr Schreiben vom			
25.11.2009			
Bitte bei Antwort angeben			
Unser Geschäftszeichen:			
55.2-1-54-2531.3-65-09			
Tel. 089 2176-	Fax: 089 2176-	Zimmer	München
2076	40 2076	0506	14.12.2009
Ihre Ansprechpartnerin/Ihr Ansprechpartner (rechtlich)			
Frau Asele			
tierversuche@reg-ob.bayern.de			
Ihre Ansprechpartnerin/Ihr Ansprechpartner (fachlich)			
Frau Dr. Wirrer			
Tel. 089 2176-	Fax: 089 2176-	Zimmer	
2842	40 2842	0509	
Britta.wirrer@reg-ob.bayern.de			

Tierschutzgesetz (TierSchG) i.d.F. vom 25.05.1998 (BGBl I S. 1105)
Anzeigen nach § 10a

Ihre Anzeige für das Vorhaben

Bio-ISOS (bioresorbierbare intramedulläre Spannosteosynthese)

ist bei uns eingegangen.

Nach den uns vorgelegten Unterlagen kann davon ausgegangen werden, dass die Einhaltung der Vorschriften des § 7 Abs. 2 und 3, des § 8b Abs. 1, 2, 4, 5 und 6 und des § 9 Abs. 1 oder 2 TierSchG sichergestellt ist. Es sind nach dem derzeitigen Stand keine Gründe erkennbar, die eine Untersagung der Durchführung i. S. v. § 8a Abs. 5 TierSchG rechtfertigen würden.

Der benannte Tierschutzbeauftragte und das zuständige Veterinäramt erhalten eine Kopie dieses Schreibens.

Mit freundlichen Grüßen

Asele

Briefanschrift:
Regierung von Oberbayern
80534 München

Dienstgebäude:
Maximiliansstraße 39
80538 München
GAIUS Haltestelle Lehel

Öffnungszeiten:
Mo - Do: 08:00 - 16:00 Uhr
Fr.: 08:00 - 14:00 Uhr

☎ Vermittlung:
089 2176-0
Telefax:
089 2176-2914

E-Mail:
poststelle@reg-ob.bayern.de
Internet:
http://www.regierung-oberbayern.de

XV Lebenslauf

Name Felix Kurt Maßen

Geburtsdatum 14.02.1986

Geburtsort Stuttgart

Hochschulbildung

10/2006 – 11/2012 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

09/2008 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

11/2012 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

12/2012 Approbation und Berufserlaubnis

Ärztliche Tätigkeit

Seit 03/2013 Assistenzarzt in Weiterbildung an der Klinik für Allgemeine, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie der LMU München

Publikationen

- 2011 Loibl M, Beck A, Massen E, Friedl G, Perren T: “Alcohol-induced Osteonecrosis of the Femoral Head“, Praxis 2011; 100 (19): 1155-115
- 2013 Loibl M, Bäumlein M, Massen F, Gueorguiev B, Glaab R, Perren T, Rillmann P, Ryf C, Naal FD: “Sports activity after surgical treatment of intra-articular tibial plateau fractures in skiers“, Am J Sports Med. 2013 Jun; 41(6):1340-7
- 2014 Massen F, Baumbach S, Volkmer E, Mutschler W, Grote S: “Pathologic fracture of the distal radius in a 25-year-old patient with a large unicameral bone cyst“, BMC Musculoskelet Disord. 2014 Jun 13;15:202. doi: 10.1186/1471-2474-15-202.
- 2015 Baumbach SF, Braunstein M, Massen E, Regauer M, Mutschler W, Böcker W, Polzer H: „Arthroskopische Rückfußkorrekturarthrodese“, Unfallchirurg. 2016 Feb;119(2):86-91. doi: 10.1007/s00113-015-0133-5.
- 2017 Pieske O, Bauer M, Piltz W, Hartz N, Schröder C, Massen E, Wallmichrath J, Greiner A: „Development and biomechanical evaluation of a new type of biodegradable intramedullary implant for osteosynthesis of midshaft fractures of small hollow bones.“, BMJ Innovations. 2017 – *in submission*
- 2017 Greiner A, Massen E, Bauer M, Paprottka PM, Piltz S, Pieske O: „Bio-ISOS - a novel biodegradable intramedullary osteosynthesis device to treat diaphyseal fractures of small hollow bones: an experimental study in rabbits” – *in submission*

XVI Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herr PD Dr. Oliver Pieske für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die Aufnahme in die Arbeitsgruppe Bio-ISOS, die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten, sowie die fortwährende wissenschaftliche, klinische und persönliche Unterstützung bedanken.

Ein sehr großes Dankeschön gilt meinem Betreuer Herr Dr. Axel Greiner, welcher mir jederzeit mit großem Engagement vom Beginn der Versuchsplanungen bis zur letzten Korrektur dieser Arbeit zur Seite stand. Zudem bin ich für die hieraus entstandene freundschaftliche Verbindung dankbar, welche sich bis heute in unsere klinische und weitere wissenschaftliche Zusammenarbeit fortsetzt.

Ebenso möchte ich Dipl.-Ing. Nils Hartz, sowie meinem Mitdoktoranden Maximilian Kurt Bauer für die gute Zusammenarbeit in der Arbeitsgruppe danken.

Herrn Dr. Eckart Thein danke ich für die Unterstützung und die zahlreichen Ratschläge zur Durchführung der Tierversuche am Institut für Chirurgische Forschung der LMU München.

Ich danke meinem Kollegen und Freund Dr. Dr. Sebastian Felix Baumbach für die große Unterstützung bei der statistischen Auswertung, sowie die vielen fachlichen Ratschläge bei der Ausarbeitung dieser Dissertation.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere bei meiner Mutter und meinem Bruder bedanken, welchen ich alles verdanke und welche mich jederzeit uneingeschränkt unterstützt und motiviert haben und somit sehr großen Anteil an der Entstehung dieser Arbeit haben.