

## 2 Stand des Wissens

### 2.1 Biologie der Knochendefektheilung

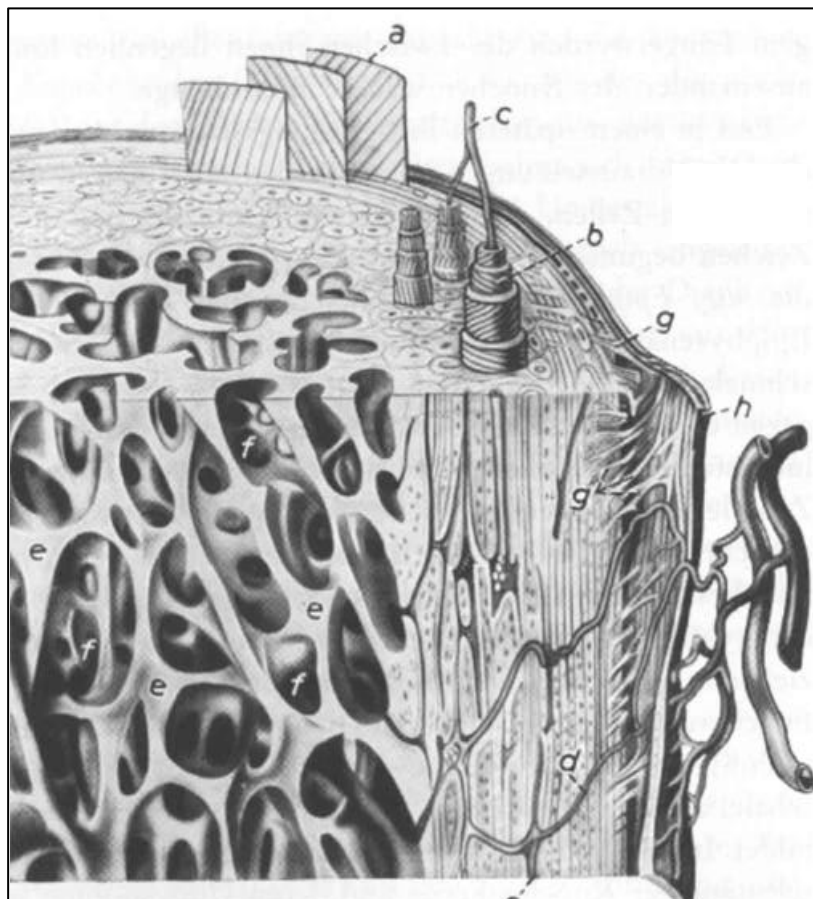
#### 2.1.1 Biologie des Knochens

Der Knochen, respektive das Knochengewebe, gehört zu den Binde- und Stützgeweben. Als solches besteht er einerseits aus den gewebespezifischen Zellen, den knochenbildenden Zellen (Osteoblasten), den „knochenfressenden“ Zellen (Osteoklasten) und den Zellen, die einen ruhenden Eindruck machen (Osteozyten). Andererseits besteht das Knochengewebe aus der gewebespezifischen Interzellularsubstanz, die zu 30 % sowohl geformte Bestandteile, die Kollagenfasern (überwiegend Kollagentyp I), enthält, wie auch ungeformte Baustoffe in Form von amorphen Proteinen beherbergt, die unter solchen Oberbegriffen wie Osteoid oder (Prae-) Ossein zusammengefasst werden. Diese Interzellularsubstanz wird im Knochengewebe durch die Einlagerungen von Kalziumsalzen (anorganische Matrix) in der speziellen Form der Hydroxylapatitkristalle stabilisiert (Liebich, 1999). Weitere Bestandteile der anorganischen Matrix, die ca. 70 % des Knochengewebes darstellt, sind Karbonate, Natrium, Magnesium und Eisen (Remedios, 1999).

Die lokalen Eigenschaften des Knochengewebes (die Festigkeit, die Flexibilität, etc.), wird durch zahlreiche Faktoren bestimmt. Dazu gehören die Anordnung und der Durchmesser der Kollagenfibrillenbündel genauso wie die Menge der eingelagerten Kalziumsalze.

Grundsätzlich werden zwei Arten von Knochengeweben unterschieden, zum einen der Geflechtknochen, aufgebaut aus unregelmäßig angeordneten Knochenbälkchen, und zum anderen der folgende Lamellenknochen, der aus zahlreichen röhrenförmigen Osteonen besteht, welche innen und außen von umfassenden Generallamellen eingfasst werden.

Im Laufe der Knochenentwicklung entstehen aus dem Geflechtknochen, der im Verlauf einer jeden physiologischen oder pathologischen Knochenneubildung zuerst gebildet wird, durch Abbau- und Aufbauprozesse lamellär geschichtete kleine Knochenröhrchen (Osteone). Diese enthalten axial im engen Havers'schen Kanal die Havers'schen Blutgefäße. Die quer zur Längsachse der Osteone verlaufenden Volkmannschen Gefäße, die mit den Gefäßen (Vasa nutritia) in der inneren und äußeren Knochenhaut – Endost respektive Periost – in Verbindung stehen, speisen das System der Havers'schen Gefäße (Nickel, 1992).



**Abb. 1:** Schema vom Aufbau eines Röhrenknochens (nach Benninghoff, 1939)

*a* Teil einer äußeren Generallamelle; *b* Osteon mit stufenweise abgetragenen Speziallamellen; *c* Haverssches Gefäß; *d* Volkmannscher Kanal mit Gefäß; *e* Spongiosa; *f* Cellulae medullares; *g* Sharpey'sche Fasern; *h* Periost

Die Osteone (Havers' Lamellen, Speziallamellen) werden von einer äußeren Generallamelle umkleidet, die das Periost aufliegt. Die ebenfalls konzentrisch geschichteten Knochenblättchen im Innern des Knochens kleiden die Markhöhle aus, denen das Endost aufliegt. Das Periost und Endost sind mit den Generallamellen durch Sharpey-Fasern straff verbunden. Reste von älteren, teilweise wieder aufgelösten Systemen, liegen schließlich als Schaltlamellen (Zwischenlamellen) zwischen den vollständigen, zuletzt gebildeten Osteonen (Mosimann u. Kohler, 1990; Bucher, 1985).

Der Geflechtknochen und der Lamellenknochen unterscheiden sich zudem in der Quantität ihrer zellulären, kollagenfaserigen und mineralisierten Zusammensetzung sowie in der Ausrichtung der kollagenen Fasern, denen bei der lamellären Form, im Gegensatz zur geflechtartigen, ein stabiles auf die mechanischen Belastungen ausgerichtetes Konstruktionsprinzip zugrunde liegt (Liebich, 1999). Der Einbau von schraubig angeordneten Kollagen-

fibrillen in die harte, lamellär geschichtete Knochengrundsubstanz verleiht den Osteonen als kleinstem funktionellen Baustein des Lamellenknochens und damit dem gesamten Knochen einen hohen Grad an Zug- und Druckfestigkeit, aber auch die nötige Elastizität (Nickel, 1992).

Im Röhrenknochen laufen auch beim ausgewachsenen Individuum ständig dynamische Auf- und Abbauprozesse im Knochengewebe ab, die auf den ersten Blick im soliden, statischen Knochen nicht auffallen. Solche adaptiven Umgestaltungsvorgänge, die der Anpassung des einzelnen Knochens an sich verändernde statische und dynamische Belastungen dienen, finden in der außen liegenden kompakten Schicht und dem inneren Bälkchenwerk eines Knochens zeitlebens statt (Reinacher, 1999).

Den zellulären Bestandteilen des Knochens kommt bei den dynamischen Prozessen des Auf- und Abbaus von Knochensubstanz eine große Bedeutung zu. Aus undifferenzierten Mesenchymzellen pluripotenter Gewebsschichten des Stratum osteogenicum (Kambium) des Periosts und Endosts kann in kurzer Zeit neues Knochengewebe entstehen (Liebich, 1999).

Die typischen multinukleären Osteoklasten sind für die Knochenresorption zuständig und stehen in engem Zusammenwirken mit knochenbildenden Osteoblasten und reifen Osteozyten und sind somit für die Regulation (Modeling, Remodeling, Perforationen und Mikrokallusbildungen) der Knochenmasse und der trabekulären Mikroarchitektur verantwortlich. Dieser wichtige Prozess gewährleistet die der Belastung entsprechende Integrität des Knochens (Amling u. Dellling, 1996).

Aktive Osteoblasten bilden täglich einen etwa 1  $\mu\text{m}$  breiten unverkalkten Osteoidsaum, wovon innerhalb von drei bis vier Tagen 70 % verkalken und der Rest innerhalb der nächsten sechs Wochen mineralisiert. Dieser Vorgang kann am Periost, Endost, perivaskulär oder auch durch direkte Differenzierung von Knochenzellen aus Bindegewebe (sogenannte desmale Ossifikation) erfolgen (Liebich, 1993). Die als Osteoid bezeichnete proteoglykanhaltige Interzellulärschicht erhält erst mit der Einlagerung der Kalksalze die für den Knochen charakteristische Härte. Mit zunehmender Grundsubstanzbildung werden die Knochenzellen allmählich eingemauert und damit zu den abgeplatteten, länglichen Osteozyten. Außer den Zellen werden auch Blutgefäße bei der Ausscheidung des Osteoids miteingeschlossen. Diese Strukturen treten später in den Havers'schen Kanälen auf (Bucher u. Wartenberg, 1997). Osteoblasten besitzen weiterhin Oberflächenrezeptoren für Hormone und Proteine.

Die Osteoklasten sind für den Abbau der Knochengrundsubstanz mittels saurer Phosphatase zuständig; sie erreichen diese durch Anlagerung an die verkalkten Knochenbälkchen. So entstehen die sog. Howship'schen Lakunen. Andererseits kann die Knochensubstanz auch

entlang der Gefäße durch die Riesenzellen abgebaut werden (perforierende Resorption) (Eitel *et al.*, 1980; Eitel *et al.*, 1981). Histochemisch sind die Osteoklasten ausgezeichnet durch einen hohen Gehalt an Ribonukleinsäure, Proteoglykanen - die wahrscheinlich resorbiert und intrazellulär abgebaut werden - und neben der sauren Phosphatase durch weitere Enzyme ( $\beta$ -Glukoronidase, Succindehydrogenase, Cytochromoxydase u. a.) (Bucher u. Wartenberg, 1997). Wahrscheinlich stammen die Osteoklasten nicht von Makrophagen ab, sondern von fusionierten mononukleären Vorläuferzellen (Liebich, 1999). Ihre Lebensdauer beträgt nur wenige Tage.

Auf das Knochenwachstum und die Remodelierung des heilenden Knochens bzw. auf die beteiligten Zellen wirken Hormone (u. a. Kalzitinin, Parathormon) und Vitamine. Chemisch-physikalische (Sauerstoffpartialdruck, lokaler pH-Wert), elektrische (z.B. Piezoelektrizität) und mechanische (Zug, Druck, Torsion, Biegung, Scherung) Einflüsse können zusätzlich stimulierend und regulierend auf die Knochenbildung wirken (Newman *et al.*, 1985; Fukada, 1968; Yasuda, 1958). Zahlreiche Wachstumsfaktoren (z. B. Platelet Derived Growth Factor, Insulin like Growth Factor-I, Transforming Growth Factor- $\beta$ , Bone Morphogenic Proteins, Fibroblast Growth Factors) haben bei der Knochenheilung einen Einfluss auf die Zellproliferation, die Differenzierung und die Matrixsynthese (Lind *et al.*, 1996). Sie stellen multifunktionale Botenstoffe dar, die die Kommunikation zwischen Zellsystemen regeln und die Vermehrung einer Zellart bewirken können.

Schon seit dem vorletzten Jahrhundert ist nach dem nach Wolff (1892) benanntem Gesetz bekannt, dass sich die Knochenarchitektur mit wechselnder mechanischer Belastung ändert. Untersuchungen in den folgenden Jahrzehnten haben diese Feststellung bestätigen können und waren die Grundlage für weitere Arbeiten auf diesem Gebiete (Perren, 1992; Ng *et al.*, 1997).

### **2.1.2 Reaktion auf Defekte**

Bei der Frakturheilung wird ein komplexer Reparatursmechanismus in Gang gesetzt (Perren, 1992). Man spricht von der sogenannten sekundären Frakturheilung. Dieser Vorgang lässt sich in drei Hauptphasen einteilen, die als „Entzündungsphase“, als „Reparative Phase“ und als „Remodeling Phase“ bekannt sind (Soballe, 1993). Zu Beginn bildet sich im Frakturspalt ein Hämatom aus, welches nach und nach organisiert wird. Man geht davon aus, dass dieses anfangs durch einwandernde Entzündungszellen stattfindet (Remedios, 1999). Durch die

anschließende Revaskulierung wird das Hämatom durch fibrovaskuläres Gewebe ersetzt und außerdem avitaler, nekrotischer Knochen durch Osteoklasten abgebaut. Die Knochenneubildung erfolgt nun zentripetal und scheint vom Haversschen und Volkmannschen System der kortikalen Randzonen gespeist zu werden (Meinig *et al.*, 1996). An den Reparations- und Regenerationsprozessen beteiligen sich keine reifen Knochenzellen (Osteozyten), sondern jene sich zu knorpel- oder knochenformenden ausdifferenzierenden Mesenchymzellen, die aus endostaler und periostaler Umgebung (Stratum osteogenicum) einwandern (Nickel, 1992). Der von diesen Zellen aufgebaute, zuerst bindegewebige, dann knorpelgewebige Kallus eines Frakturgebietes wird schrittweise über enchondrale Ossifikation durch Geflechtknochen ersetzt (Melcher, 1962, Remedios, 1999). Dieser wird wiederum anschließend in lamellären Knochen umgebaut.

Der Durchblutung des Knochens kommt bei diesen Umbauprozessen eine große Bedeutung zu. Sie versorgt den Röhrenknochen durch ein afferentes, ein efferentes und ein gemischtes Gefäßsystem. Die Blutversorgung der Tibia wird durch die sich im Markraum verzweigende Markraumarterie gewährleistet. Die inneren Zweidrittel der Kortikalis und die Markhöhle werden durch das afferente, zuführende System versorgt (Shim, 1968). Das äußere Drittel der Kortikalis wird dabei durch die Arteriolen des Periosts versorgt. Das efferente System stellt die ableitenden Wege der Blutversorgung dar, während die Kapillaren die beiden Systeme verbindet. So wird die Vitalität des Knochens aufrechterhalten (Shim, 1968).

Es ist also zu beachten, dass nach einer künstlich erzeugten Fraktur, beispielsweise in der Tibiadiaphyse, Kortikalisnekrosen auftreten können, was wahrscheinlich auf die Abschneidung der Versorgung durch die Arteria nutritia im distalen Bruchstück zurückzuführen ist. Die Nekrosen treten distal häufiger als proximal des Defektes auf (Stürmer, 1984). Einige Nekrosezonen verfallen der kompletten Resorption, andere werden durch den Umbau der Haversschen Gefäße revaskularisiert. Während dieses Umbaus kleinerer kortikaler Defekte wird toter und zerstörter Knochen direkt durch neue Osteone ersetzt und in das Remodeling integriert.

Im Zuge einer Fixateur externe-Osteosynthese haben Schrauben, die den Markraum durchbohren, keinen besonderen Einfluss auf die Blutversorgung des Knochens, da minderversorgte Areale durch Kollateralgefäße versorgt werden (Rhineland, 1974). Das umliegende Gewebe hingegen reagiert während der ossären Integration von Metallimplantaten, die stabil im Knochen fixiert sind, mit Knochenzubildungen, welches anfänglich mit differenziertem fibrösem Bindegewebe durchzogen ist. Implantate, welche nicht fest im Knochen fixiert sind, werden von einem lockeren fibrösen Gewebe umgeben und der Knochen unterliegt in der

Umgebung einer aktiven Resorption (Schatzker, 1995). Es erfolgt somit keine knöcherne Integration des Implantates und es beginnt auch hier ein verstärkter Haversscher Umbau als Reaktion auf eine Schraube. Diese Reaktion bei einer Fixateur externe-Osteosynthese ist die biomechanische Antwort auf die veränderte Belastung im Bereich der Schrauben-Knochen-Kontaktfläche (Pin-Bone-Interface) (Stürmer, 1984). Die implantierte Schraube kann aber auch schon allein als unbelastetes Implantat ein signifikantes Remodeling in unmittelbarer Umgebung der Bohrgänge hervorrufen (Martin, 1987).

### 2.1.2.1 Entzündung

Nach einer Gewebeschädigung, z. B. durch eine chirurgische Maßnahme, reagiert der Körper mit lokaler Steigerung der Perfusion, Erhöhung der Kapillarpermeabilität und vermehrter Transmigration von Entzündungszellen und sorgt für eine regelrechte Wundheilung (Riede, 1993).

Bei Entzündungen des Knochens sind primär der Gefäß- und Bindegewebsapparat betroffen, während die eigentliche Knochensubstanz sich nur durch Veränderungen in Form von Nekrose, Resorption und Apposition von Knochensubstanz am Entzündungsgeschehen beteiligt (Reinacher, 1999). Nach ihrer Lokalisation können Knochenentzündungen in Periostitis (Knochenhautentzündung), Ostitis (Entzündung von Knochengewebe im engeren Sinne), Osteomyelitis (Entzündungsprozesse im Knochenmark) und Panostitis (alle Strukturen entzündlich verändert) unterschieden werden. Die chronischen Periostitiden gehen mit Gewebszubildungen in Form von Fibrosen und Ossifikationen einher (Reinacher, 1999). Die Entzündungen des Knochens werden in aseptische und septische Formen unterteilt. Bei den aseptischen Formen liegt zumeist eine mechanisch-traumatische Ursache zugrunde oder auch resorptiv-entzündliche Vorgänge nach Abheilen von Frakturen, wohingegen die septischen Entzündungen meist die Folge von offenen Knochenverletzungen sind. Hierbei kommen vor allem den Bakterien und Pilzen eine Bedeutung als entzündungsauslösende Agentien zu. In vielen Fällen wird der Erreger *Staphylococcus aureus* isoliert (Zych, 1995; Clasper *et al.*, 2001; Mahan *et al.*, 1991). Nicht selten werden derartige Infektionen chronisch. Auch eine hämatogene Ausbreitung der Erreger oder ein Übergreifen derselben aus benachbarten entzündeten Gebieten muss in Betracht gezogen werden. Entzündungen stellen somit ein ernst zunehmendes Problem während der Frakturheilung dar.

#### 2.1.4 Modeling/Remodeling

Das *Knochenmodeling* ist ein formativer Prozess, der in Verbindung mit dem Wachstum und der Gestaltung der Form von Knochen steht und insbesondere beim Heranwachsen des Individuums auftritt. Dieser formgebende Prozess ist von dem *Knochenremodeling* zu unterscheiden, welcher einen lebenslangen Prozess beschreibt, bei dem altes bzw. verbrauchtes und zerstörtes Knochengewebe kontinuierlich resorbiert und ersetzt wird, um die knöcherne Integrität, Form und Masse des einzelnen Knochens aufrechtzuerhalten und ständig den statischen und dynamischen Belastungen anzupassen. Der Prozess des Remodelings am lebenden Knochen ist ein Mechanismus, bei dem sich das Knochengewebe in seiner Gesamtstruktur wechselnden Verhältnissen der mechanischen Belastungen anpasst, indem es seine Struktur trajektorieell entsprechend den Kraftvektoren ausrichtet.

Im Zuge der Osteoneubildung wird zwischen Appositionsosteon und Substitutionsosteon unterschieden. Osteone mit verletzungsbedingten umfangreichen Zellnekrosen können nach einiger Zeit durch Einsprossen von Kapillaren in die bestehenden Haversschen Kanäle ohne sichtbare Resorption revaskularisiert werden und kleine Appositionsosteone einlagern. Dabei wird eine einschichtige Lage neugebildeter Knochenmatrix an der Kanalwand angelagert. Diese Form der Reparatur unterscheidet sich von der Substitutionosteon-Bildung, bei der nach strukturüberwindender Resorption (Bildung Volkmannscher Gefäße) der neugebildete Resorptionskanal mit Osteoid ausgekleidet wird (Eitel *et al.*, 1980; 1981).

Auf der molekularen Ebene spielen sich als Reaktion auf mechanische Belastung oder auf Schädigungen des Knochengewebes mehrere Prozesse ab. Der Prozess der Resorption und Formation wird durch die Osteozyten, die Osteoblasten und die Osteoklasten im Gleichgewicht gehalten (Ng *et al.*, 1997).

Martin (2000) zeigte in einer vereinheitlichten Theorie über die Regulation des Remodelings im Knochengewebe, welche auf fünf Hypothesen basiert, auf, dass drei Zelltypen sehr eng miteinander in Beziehung stehen. Jeder der drei Zelltypen, die Osteoblasten, die Osteozyten und die Stammzellen im Stratum osteogenicum des Periost respektive Endost, ist auf die anderen beiden Zelltypen angewiesen, um seine volle Funktion entfalten zu können. Die ersten allgemein akzeptierten Hypothesen besagen, dass die Stammzellen für die Aktivierung des knöchernen Remodelings verantwortlich sind. Osteozyten produzieren und senden über Zell-zu-Zell-Verbindungen Signale aus, die proportional im Verhältnis zur Belastung stehen. Eine dritte Hypothese beschreibt Osteozyten, die inhibitorisch auf Osteoblasten wirken und

somit die Knochenneubildung unterdrücken oder reduzieren. So stellen zwei weitere Hypothesen heraus, dass diese inhibitorischen Signale der Osteozyten auf die mechanische Belastung zurückzuführen sind und diese Signale dazu dienen, Stammzellen, die das Remodeling in Gang setzen, zu inhibieren. Die letzte Hypothese steht im Gegensatz zu der Erwartung, dass Belastung zu einem osteozytären Signal führt, welches die Knochenbildung aktiviert. Anhand computergestützter Simulationsmodelle nehmen mehrere Untersucher an, dass durch Remodeling Knochensubstanz abgebaut wird, wenn ein mechanischer Stimulus (Druck, Zug) zu gering ist. Wenn dieser Stimulus jedoch zu groß ist, wird durch den Prozess des Remodelings Knochensubstanz hinzugefügt (Beaupre *et al.*, 1990; Carter, 1987).

Dennoch beschreiben Martin (2002) und Liebich (1999), dass auf ein inhibitorisches Signal der Osteozyten, im Falle einer Minderbelastung oder extrem hohen Belastungen (Änderung der physiologischen Druck-, Zug- und Scherkräfte) ein Knochenumbau folgen muss. Burr und Mitarbeiter (1985) sowie Bentolila und Mitarbeiter (1998) zeigten, dass auch Mikroschäden im Knochengewebe mit einem erhöhten Remodeling in Verbindung stehen. Abtragen von zerstörtem Knochenmaterial, um einem Ermüdungsbruch vorzubeugen, steht hierbei im Vordergrund.

Auf die mechanische Belastung des Knochens folgt die Produktion von chemischen Mediatoren. Solche Zytokine, Wachstumsfaktoren und Matrixproteine, die von den Osteozyten produziert werden, sind für die Aktivierung von Osteoblasten und Osteoklasten notwendig (Nomura u. Takano-Yamamoto, 2000). So haben Osteoblasten bestimmte Oberflächenrezeptoren für Hormone und Proteine (Parathormon, Prostaglandine, Tyrosinkinase und Threoninkinase) auf der Zellmembran, die Reize über sekundäre Botenstoffe ins Innere der Zelle weiterleiten (Bromme, 2001). Die Osteoblasten sind daraufhin in der Lage, Proteine zu sezernieren. Osteoprotegerin (OPG) und RANK-Ligand (receptor activator of NF-KappaB-Ligand), einen Rezeptor, der die Fähigkeit besitzt einen RANK-Rezeptor auf der Osteoklastenmembran zu binden, sind zwei dieser Proteine. Durch diese Bindung kommt es zur Aktivierung von Osteoklasten und zur Bildung osteoklastärer Vorläuferzellen. OPG, welches ebenfalls von den Osteoblasten gebildet wird, kann regulatorisch auf einen folgenden Knochenabbau eingreifen, indem es den RANK-Ligand bindet und somit eine Bindung des RANK-L an den RANK-R verhindert und folgend vor einem erhöhten Knochenabbau schützt (Bengtsson u. Ryan, 2002).

Es sind jedoch Zweifel angebracht, ob ein vergleichbarer Regenerationsprozess in der Tibia des Menschen und in der ovinen Tibia vorliegt, obwohl ähnliche Kortikalis-Spongiosastrukturen vorhanden sind (Eitel *et al.*, 1981). Es ist unsicher, ob vergleichbare Sekretions-



mechanismen und Art der neugebildeten Knochenmatrix vorherrschen. Es können zwischen diesen Spezies in der Osteontopographie und Lamellenstruktur systematische Unterschiede bestehen (Frost, 1969; Stürmer u. Schuchardt, 1980; Eitel *et al.*, 1981). So wurden bei Schafen mehr oder weniger ausgedehnte Primärstrukturen (Primärosteone/Appositionsosteone) im Knochen bis ins höhere Alter beobachtet (Eitel *et al.*, 1981), die im Gegensatz dazu beim Menschen im Laufe des Wachstums durch Sekundärosteone ersetzt werden. Diese Hintergründe können eine Vergleichbarkeit des Knochenstoffwechsels und knöcherner Reaktionen auf biologische und mechanische Faktoren zwischen Mensch und Schaf einschränken, da das Schaf eine vergleichsweise geringere kortikale Dichte aufweist.

## **2.2 Biomechanik**

### **2.2.1 Allgemeines zur Fixateur externe-Osteosynthese**

Diese Form der Osteosynthese findet seine Anfänge im 19. Jahrhundert (Hansmann, 1886) und wird heute zur Behandlung geschlossener und offener Frakturen mit erheblichem Weichteilschaden angewendet. Der Fixateur externe wird weiterhin bei Korrekturbehandlungen und Behandlungen von (Infekt)-Pseudarthrosen und bei der Einstellung von Gelenken zur Arthrodesse eingesetzt (Jukema u. Hierholzer, 1997). Vor dem Einsatz eines Fixateur externe sind die Lokalisation, die Art und das Ausmaß der Fraktur bzw. des Begleitschadens im vorgesehenen Einsatzbereich des Fixateur externe festzustellen. Dieser Einsatzbereich für einen Fixateur externe erstreckt sich mittlerweile auf verschiedene anatomische Lokalisationen, unter anderen auch auf die Tibia, auf das Os femoris, auf das Becken und den Unterarm (Wu *et al.*, 1984). Zudem ist es von entscheidender Bedeutung für den Therapieerfolg, die richtige Wahl der Materialien und Montageform des Fixateurs zu treffen.

Die mechanische Komponente ist, neben dem Habitus und Immunstatus des Patienten sowie den chirurgischen Fertigkeiten des Operators, für eine möglichst problemlose Frakturheilung von ausschlaggebender Bedeutung (Williams, 1996). Die mechanischen Belastungen, die in einer Fraktur auftreten, sind das Resultat eines Zusammenspiels von dem stabilisierenden Fixateur externe und dem muskuloskeletalen System der Gliedmaße. Unter Beanspruchung nehmen verschiedene Kräfte einen Einfluss auf den Knochen. So werden interfragmentäre Bewegungen auf die knöchernen Belastungen, die durch die Steifigkeit des Fixateurs bestimmt werden, zurückgeführt (Duda *et al.*, 1998). Auch die muskuläre Aktivität der

unteren Extremität führt bei einer Fraktur der Tibia zu Frakturspaltbewegungen. So nehmen allein schon Ko-Kontraktionen der Muskulatur einen erheblichen Einfluss auf die Bewegungen der mittels Fixateur versorgten Tibiafraktur (Duda *et al.*, 2002). Bei fehlender knöcherner Abstützung einer Fixateur externe-Osteosynthese läuft die mechanische Beanspruchung über die Elemente des Fixateurs und führt dort zu Verformungen. Sind diese Verformungen elastisch reversibel, so wird bei jedem Belastungszyklus eine Bewegung im Frakturspalt auftreten (Claes, 1990). Die stabilisierenden Bauelemente Schraube-Rohr-Schraube des Fixateursystems erlauben die Entlastung des dazwischen liegenden Knochens (Hierholzer, 1982; Perren, 1992). Je geringer der Abstand des Verbindungsrohres des Fixateurs zur äußeren Haut ist, um so geringer ist die freie Biegestrecke der Schraube und um so steifer wird die Konstruktion (Hierholzer, 1982; Claes, 1990). Durch die Verkürzung des Hebelarmes verringert sich damit auch das auf die seitlichen Rohre einwirkende Biegemoment. Dabei ist wiederum zu beachten, dass das Rohr genügend Abstand zur Haut aufweisen sollte, um Drucknekrosen in den Weichteilen zu vermeiden und Schwellungen zuzulassen.

Neben den klassischen Montageformen (unilateraler, bilateraler und räumlicher Fixateur) haben Hersteller modulare Systeme entwickelt, welche unter Einbeziehung von Schrauben bzw. Nägeln, Rohren und Backen, eine - jeder Fraktur angepasste - Konstruktion in allen Ebenen des Raumes ermöglicht.

Der unilaterale Fixateur stellt ein für das vorliegende Tiermodell geeignetes System dar. Die verhältnismäßige einfache Handhabung und standardisierte Montage am Schaf sind vorteilhaft für den Einsatz dieses Systems. Im Gegensatz zu anderen Fixateursystemen greifen die Implantate nicht in die Blutversorgung und den Heilungsprozess ein. Zusätzlich ist es im Rahmen der Frakturheilungsstudie möglich, die Steifigkeit dieses Systems und die interfragmentären Bewegungen zu verändern (Duda *et al.*, 1998).

### **2.2.2 Montage des monolateralen Fixateur externe**

Das Fixationssystem des monolateralen Fixateur externe besteht im Prinzip aus Metallrohren, bzw. Kohlefaserstäben von hoher Biegefestigkeit, Schanz-Schrauben oder Steinmann-Nägeln sowie aus Verbindungsbacken (Jukema u. Hierholzer, 1997). An jedes Element werden spezielle mechanische Anforderungen gestellt, um den ausgesetzten Belastungen dauerhaft standhalten zu können. Neben den zu verwendenden Materialien spielen die vom Operateur überdachte präoperative Planung und auch die Technik des Montierens, sowie die Montage-

form und -lokalisation eine Rolle. Im Gegensatz zur Montageform hat die Position der Schanz-Schrauben einen Einfluss auf die Lockerungsrate der Implantate (Pommer *et al.*, 1998). Am Oberschenkel wirken beispielsweise, bedingt durch die kräftige Muskulatur, die größten Kräfte auf diese Knochenschrauben. Der kräftige Weichteilmantel erfordert zudem lange Schrauben und hat somit ungünstige Hebelarme für eine Stabilisierung zur Folge. Durch die Verschiebungen größerer Weichteilgewebe in der Umgebung der Schrauben besteht eine Neigung zu Pintrakt-Infektionen. (Da es sich in dieser Studie um Schrauben und nicht um Nägel oder Pins handelt wird im Folgenden anstatt „Pintrakt“ auch der Begriff „Schraubekanal“ synonym verwendet.) Die Tibia bietet hingegen durch ihren dünnen kranio-medialen Weichteilmantel ideale Voraussetzungen für die Fixateurmontage (Krischak *et al.*, 2002).

Um durch ein solches System möglichst günstige Voraussetzung für eine komplikationslose Heilung zu schaffen, sollten die Schrauben nach den folgenden Kriterien in den Knochen eingebracht werden. In der Regel werden Stahl- oder Titanschrauben, die in verschiedenen Größen und Ausführungen erhältlich sind, durch Eindrehen in eine kleiner gewählte Vorbohrungen, im Knochen verankert. Die klassische Schanz-Schraube hat eine stumpfe Spitze, die die Gegenkortikalis durchbohrt. Sie wird von Hand in die Vorbohrung eingedreht (Hoentzsch, 1997). Auch selbstschneidende Schrauben bieten im Knochen eine stabile Verankerung. Es wird eine hohe Stabilität der Schraubenverankerung im Knochen gewährleistet, und es resultiert eine gute Kraftübertragung auf das Montagesystem (Schatzker *et al.*, 1975; Ansell, 1968). Bei selbstschneidenden Schrauben ist darauf zu achten, dass die Schraubenspitze der gegenüberliegenden Kortikalis nur „aufliegt“ (Hoentzsch, 1997). Ein Vorteil dieser Schrauben ist der Verzicht auf das Vorbohren. Andererseits muss jedoch berücksichtigt werden, dass ein Vorbohren der Schrauben thermische Schäden am Knochen minimiert, wobei die Drehzahl des Bohrers nicht von Bedeutung zu sein scheint, wenn Temperaturen von 55 °C nicht überschritten werden (Matthews *et al.*, 1984).

Neben einer festen Verankerung der Schrauben sollte das gesamte Montagesystem in sich stabil sein, aber auch eine gewisse Elastizität, vor allem der Verbindungsrohre, zulassen. Die Verbindungsbacken können manuell verstellt und angezogen werden. Durch die parallele Montage von zwei oder mehreren Rohren, die beide durch Klemmbacken mit den Schrauben verbunden sind, kann die Stabilität des Konstruktes erhöht werden (Kap. 3, Abb. 4).

### 2.2.3 Belastungen am Pin-Bone-Interface

Ein Fixateur externe, der mit dem Knochen mechanisch verbunden ist, bewirkt während der Frakturheilung eine Entlastung des Knochens (Perren, 1992). Die Steifigkeit des Fixateurs wird dabei maßgeblich durch die freie Biegestrecke der Schanz-Schrauben beeinflusst (Hierholzer, 1982; Claes, 1990). Knöchern integrierte Fixateur-Schrauben, die für eine Verankerung im Knochen sorgen, können durch eine dynamische Belastung beeinflusst werden, da die Schrauben die Last vom Fixateurrohr/-stange auf den Knochen übertragen. Die Beanspruchung des Knochens im Pintrakt (= Schraubenkanal) wird dabei durch Kompressions- und Scherkräfte charakterisiert (Huiskes u. Chao, 1986). Diese dynamische Schrauben-Knochenbelastung wird in einer unstillen Fraktur oder bei bestehendem Osteotomiespalt erzeugt. So konnte bei Hunden festgestellt werden, dass es im Gegensatz zu einer andauernden Kompression dynamisch belasteter Pins in der Tibia, zur Lockerung des Knochen-Implantat-Verbundes durch höhere Biegemomente der Schraube kommt (Pettine *et al.*, 1993).

Es wird angenommen, dass eine radiale Vorlast der implantierten Schraube günstigere Ergebnisse bezüglich des Knochen-Implantat-Verbundes erzielen kann und ein relativ stabiles Interface des Pins und der Kortikalis hergestellt (Hyldahl *et al.*, 1991). Eine radiale Vorlast (radiale Vorspannung) liegt dann vor, wenn der Durchmesser der Schraube oder des Pins größer ist als der Durchmesser der Vorbohrung. Das gesamte Interface zwischen Pin und Knochen unterliegt daraufhin einer statischen Kompression. Auch wenn eine radiale Vorlast den Prozess einer Pinlockerung verlangsamen kann, können größere Missverhältnisse der Durchmesser von Schrauben und Bohrloch als 0,4 mm strukturelle Schäden im Knochengewebe nach sich ziehen (Biliouris *et al.*, 1989). Eine Vorspannung liegt auch dann vor, wenn eine Last auf den Knochen in eine Richtung in Form einer „Biege-Vorspannung“ einwirkt. Eine Vorspannung des gesamten Fixateurs sollte jedoch nach Angaben von Stürmer (1993) regelmäßig nachgeprüft werden, da es längerfristig durch Haverssche Umbauprozesse zu einem Abbau der Vorspannung und somit zur Lockerung der Schanz-Schrauben kommen kann.

#### *Belastete Pins (lasttragend)*

Eine Vorspannung kann sowohl auf die lasttragenden Implantate, als auch auf nicht-lasttragende Implantate aufgebracht werden. Im Falle einer Fixateur externe Montage stellen die mit dem Konstrukt in Verbindung stehenden Schrauben die belasteten Schrauben dar. Als Reaktion auf die Belastung überwiegt der kortikale Umbau fast in allen Fällen in der dem

Schraubeneintritt zugewandten Kortikalis im Vergleich zur Fixateur abgewandten Kortikalis (Stürmer, 1984). Dieses ist als Antwort auf Änderungen der mechanischen Belastung in der Kortikalis zu deuten. Die Kräfte, die über die Schrauben in den Knochen geleitet werden, führen zu Spannungsspitzen in der unmittelbaren Umgebung. Entsprechend dem Wolffschen Gesetz passt sich der Knochen an diese Situation an (Wolff, 1892; Stürmer, 1993). Mechanische Belastung zeigt in einer Untersuchung von belasteten und nicht-belasteten Hydroxylapatit-beschichteten Implantaten in die Oberschenkelknochen von Hunden, dass es zu einem signifikanten Unterschied der Osteointegrität zugunsten belasteter Implantate kommt. Ein solcher Unterschied konnte bei Titan-beschichteten Implantaten nicht festgestellt werden (Mouzin *et al.*, 2001).

#### *Unbelastete Pins*

Im Vergleich zu den belasteten Knochenschrauben, die mit dem Fixateurkonstrukt in Verbindung stehen, wurde in einigen Studien über die Struktur des unbelastete Schrauben umgebenden Knochengewebes im belasteten Knochen berichtet. In einer Studie von Hyldahl (1991) wurde ein mechanisch unbelasteter Pin, der nicht mit dem Fixateurkonstrukt in Verbindung stand, zum Vergleich neben mechanisch belasteten und zusätzlich vorbelasteten (synonym: vorgespannten) bzw. nicht-vorbelasteten Pins in den Knochen eingebracht. Nach fünf Wochen Versuchslaufzeit zeigte nun in der oben genannten Studie auch der den mechanisch unbelasteten und nicht vorgespannte Pin umhüllende Knochen geringe bis erhebliche Resorptionszonen am Pin-Bone-Interface. Daraus wurde geschlossen, dass auch unbelastete Pins in einem mechanisch belasteten Knochen kein unversehrtes Interface zulassen und diese Pins nicht als Kontrolle zu belasteten Pins gesehen werden können. Martin stellte schon 1987 fest, dass die Implantation einer Schraube in einen Röhrenknochen schon allein ein signifikantes Remodeling in unmittelbarer Umgebung der Bohrgänge hervorrufen kann. In einer Studie an Hunden werteten Kay und Mitarbeiter (1998) die Stabilität der Pin-Knochen-Kontaktfläche mittels Vibration aus. Die Autoren konnten feststellen, dass unbelastete Pins im belasteten Knochen geringere lytische Prozesse im Pintrakt verursachten als belastete Pins. In einer anderen Studie berichtet Branemarks (1983) wiederum, dass eine mechanische Entlastung während der Einwachphase förderlich für die Osteointegration sein kann und eine dauerhafte Implantatverankerung ermöglicht (Gondolph-Zink, 1998).

Mehrere Untersuchungsreihen beschreiben, dass besonders bei unilateralen Fixateuren hohe Biegebelastungen an der Schrauben-Knochen-Kontaktfläche, vor allem an der montagenahen

Kortikalis, herrschen (Pettine *et al.*, 1993; Stürmer, 1984; Stürmer, 1993). Zu hohe Beanspruchungen können über eine Resorption von Knochengewebe oder sogar Nekrosen in eine Pinlockerung münden (Chao u. An, 1982; Edge u. Denham, 1981). Pommer und Mitarbeiter (1998) gehen in ihrer Aussage sogar noch ein Stück weiter, indem die Autoren feststellen, dass die Lockerungsrate in erster Linie von der mechanischen Belastung des einzelnen Pins abhängt. Zur Lockerung prädisponiert seien besonders die frakturhaften, mechanisch höher belasteten Pins, dann die metaphysären Pins. Aus einer Studie von Capper und Mitarbeitern (1994) über konisch geformte Pins geht hervor, dass sogar das Schraubendesign einen Einfluss in Form erhöhter Belastung im Bereich des Interface hat und eine Lockerung des Implantates begünstigt wird. Eine Lockerung der Schrauben-Knochenverbindung führt zu vermehrter knöcherner Resorption, Nekrosebildung, teilweise auch vermehrter Knochenneubildung und zur Entzündung von Granulationsgewebe (Pettine *et al.*, 1993).

Aus den verschiedenen Literaturangaben wird deutlich, dass zahlreiche Faktoren Belastungen an der Schrauben-Knochengrenze hervorrufen und damit die Stabilität des Pin-Bone-Interface beeinflussen.

## **2.3 Einfluss der Osteosynthese**

### **2.3.1 Vorteile und Nachteile eines externen Fixateurs**

Die chirurgische Versorgung einer Fraktur mittels Fixateur externe hat einige Vorteile. Sie gewährleistet durch ein minimalinvasives Arbeiten, d. h. ohne zusätzliche schwere Traumatisierung von Knochen- und Weichteilgewebe und einer Aufrechterhaltung der Knochendurchblutung, eine Minimierung des Infektionsrisikos durch diese Form der Osteosynthese (Stürmer, 1984). Die externe Fixation bietet bei Problemfrakturen mit verhältnismäßig hohem Infektionsrisiko einen Vorteil gegenüber anderen gebräuchlichen Osteosyntheseverfahren (wie zum Beispiel die Marknagelung oder die Plattenosteosynthese), da die ohnehin schon geschwächte Infektionsabwehr des geschädigten Gewebes durch diese relativ großen Fremdimplantate zusätzlich geschwächt werden würde (Jukema u. Hierholzer, 1997). Dieses System des Fixateur externe ist vorteilhaft in der Anwendung durch seine Anpassungsfähigkeit und liefert darüber hinaus auch ausgezeichnete Heilungserfolge bei Reduzierung der Infektionsrisikos (Jukema u. Hierholzer, 1997). Obwohl die interne Fixation eines frakturierten Knochens bereits ihren weltweiten Einsatz und durch ihre Erfolge ihre berechnete Akzeptanz

gefunden hat, gibt es dennoch in gewissen Fällen Gründe für eine externe Fixation einer Fraktur. Es ist bekannt, dass die Blutversorgung ein bedeutender Parameter in der Frakturheilung ist und sie unter anderem auch wichtig für die Versorgung und Differenzierung osteogener Zellen ist (Bassett, 1962; Perren *et al.*, 1969; Stürmer, 1993). In einem Vergleich des Therapieerfolges zwischen einer Kompressionsplatte und einem Fixateur externe-System fand man heraus, dass das Frakturgebiet bei externer Fixation eine höhere Durchblutungsrate aufweist (Lewallen, 1982). Diese bessere Durchblutung ist folglich förderlicher für eine Frakturheilung, da ohnehin nicht selten die Gefahr einer zusätzlichen Hämatombildung und Durchblutungsstörung besteht.

Die Diagnosesicherung, Auswahl des geeigneten Fixateur-Systems und -Materials, die Übung und Fertigkeit des einzelnen Operators und schließlich auch die postoperative Nachsorge sind entscheidend für die Herstellung optimaler Rahmenbedingungen für eine komplikationslose Frakturheilung. Abgesehen von seiner externen Lage zum Körper, bietet jedes Fremdmaterial, auch jenes des externen Fixateurs, das durch die Haut und in den Knochen eingebracht wird, ein zusätzliches Infektionsrisiko.

Ein Arbeiten ohne Vorspannung der Schrauben oder Nägel kann zu einer chronischen Strapazierung der Haut und der Schraubeneintrittsstellen und somit zu weitergeleiteten sog. Pintrakt-Infektionen führen (Jukema u. Hierholzer, 1997). Komplexe Belastungen treten auch am Haut-Implantat-Interface auf und können zu Irritationen der Haut führen (Hall *et al.*, 1984). Die Hautdurchtrittsstelle wird hierbei als Dreiphasenlinie bezeichnet, da drei Komponenten zusammentreffen: 1. Kontaminierte Luft, 2. Körpereigenes Material (Haut), 3. Künstliches Material (Implantat) (Grosse-Siestrup, 1984). Kontaminationen von außen begünstigen somit das Auftreten von Pintrakt-Infektionen. Deswegen ist es für eine erfolgreiche Therapie von enormer Bedeutung unter möglichst sauberen und sterilen Bedingungen zu arbeiten.

Eine zu geringe Steifigkeit des Fixationsgerüsts, die auf die unilaterale Bauweise zurückgeht, kann aufgrund anhaltender Beanspruchung des Gewebes im Frakturspalt und persistierender Kalluszubildung zu einem Erlöschen der osteogenen Potenz des Knochengewebes und zur Bildung einer Pseudarthrose führen (Suter *et al.*, 1994; Schweiberer, 1999; Jukema u. Hierholzer, 1997; Dürselen u. Claes, 1987).

Eine operative Erstversorgung von geschlossenen Frakturen, die mit erheblichem Weichteilschaden verbunden sind, mit einem Fixateur externe, zieht unter Umständen zur Ausbehandlung der Fraktur ein Wechsel der orthopädischen Therapie (Plattenosteosynthese,

Marknagelung) nach sich (Stürmer, 1984; Jukema u. Hierholzer, 1997), welcher einen weiteren Eingriff nötig macht und dadurch auch neue Risiken birgt.

### 2.3.2 Komplikationen

Selbst unter optimalen Rahmenbedingungen bei der chirurgischen Versorgung einer Fraktur ist es nicht möglich, Komplikationen grundsätzlich auszuschließen. Durch das Zusammenwirken mechanischer und biologischer Faktoren, sowie durch das Eingreifen des Operateurs und die Verwendung von körperfremden Materialien können verschiedene Schwachstellen in diesem Fixateur-System zu Komplikationen führen.

#### 2.3.2.1 Biologische bedingte Pinlockerung, entzündlich

Manifeste Infektionen haben in verschiedenen Arbeiten über Fixateursysteme einen Anteil von 3 - 42 % (4 - 12 %: Collinge; 30 - 42 %: Masse; 3 - 9 %: Rommens, 15 %: Gordon; 41 % Mahan) und gehen zumeist mit einer Implantatlockerung einher (Collinge *et al.*, 1994; Mahan *et al.*, 1991; Masse *et al.*, 2000; Gordon *et al.*, 2000; Rommens *et al.*, 1988).

Kultivierte Schraubenspitzen weisen hingegen nach Schraubenentfernung einen weitaus höheren Anteil vorliegender Infektionen (75 %) auf (Mahan *et al.*, 1991). Es ist aufgrund unterschiedlicher Definitionen von Schraubenkanalinfektionen problematisch, diese untereinander zu vergleichen. Fest steht jedoch, dass sich das Auftreten von Schraubenkanalinfektionen direkt proportional zu der Implantatverweildauer verhält (Respet *et al.*, 1987).

Pinlockerungen, also der Verlust einer stabilen Schrauben-Knochen-Kontaktfläche, können die Folge eines mechanischen und biologischen Schadens sein, welcher dem Knochen während der Insertion oder der Verweildauer des Implantates widerfahren ist, und auf das Pin-Bone-Interface zurückzuführen ist (Pettine *et al.*, 1993; Aro *et al.*, 1993; Caja u. Moroni, 1996). Neben der aseptischen Form einer biologisch und/oder mechanisch bedingten Implantatlockerung (Gallo *et al.*, 2002) sind die Ursachen oft in Schraubenkanalinfektionen zu sehen. In der Literatur variieren die Angaben mit 2 % - 55 % über die Häufigkeit solcher Infektionen sehr stark (Rommen *et al.*, 1988; Mahan *et al.*, 1991; Alto *et al.*, 1985; Emami *et al.*, 1995; Garberina *et al.*, 2001). *Staphylococcus aureus* und gramnegative Organismen sind



typische pathogene Keime, die eine Infektion in Zusammenhang mit der Insertion von orthopädischen Implantaten hervorrufen können (Nelson, 1977).

Histologische Untersuchungen zeigen, dass Pintrakts von festverankerten Schrauben durch ein geringes Remodeling, die Pintrakts gelockerter Schrauben dagegen durch Knochenresorption und entzündliche Infiltrate gekennzeichnet sind (Pettine *et al.*, 1993). Dabei ist zu berücksichtigen, dass häufiger die proximal vom Frakturspalt gelegenen Pins auslockern (Kay *et al.*, 1998). Dieses Phänomen wird von einigen Untersuchern durch das Vorhandensein von mehr Muskelmasse und Weichteilgewebe im proximalen Bereich der Tibia erklärt, welche eine Auslockerung der Pins bei Penetration dieses Gewebes begünstigen (Hardy, 1984; Behrens, 1989). Andere Untersucher geben dagegen die Gewebeabdeckung als Grund für ein selteneres Auftreten von Pintrakt-Infektionen der proximalen Bohrlöcher an (Aalto *et al.*, 1985).

Lockere Pins beeinflussen die Fixationsstabilität, fördern Pintrakt-Infektionen und führen unter Umständen zum Heilungsmisserfolg der behandelten Fraktur (Churches *et al.*, 1985; Green *et al.*, 1984). Um die Ursachen einer Pinlockerung näher zu erläutern, werden hier entzündliche und mechanische, nicht entzündliche Ursachen unterschieden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die beiden Ursachen sich gegenseitig beeinflussen können.

Die Ursachen der Entstehung einer Pintrakt-Infektion können in einer Infektion während der Montage oder einer mangelhaften Nachsorge liegen. Es besteht aber auch ein enger Zusammenhang zwischen der Bewegung und der biologische Reaktionen am Haut-Implantat-Interface. Wenn die Schrauben durch die Haut eingebracht werden und keine Entlastungsschnitte vorgenommen werden, ist es möglich, dass Spannungen im umliegenden Gewebe auftreten, die zur Inflammation führen (Aron u. Dewey, 1992). Im Falle einer vermehrten Bewegung an diesem Interface kann es zur Bildung einer bindegewebigen Kapsel kommen, welche einen Flüssigkeitsfilm mit sich bringt, der das Implantat ständig umgibt. Dieser Flüssigkeitsfilm unterbindet einerseits die zelluläre Antwort im Knochen des Patienten und begünstigt andererseits die Verbreitung von Bakterien (Ungersböck *et al.*, 1994). Bakterien werden in diesem Fall von außen mit in den Knochen hineingebracht oder wandern nachträglich entlang der Schraube in den Schraubenkanal ein und können sich anschließend unter anaeroben Bedingungen vermehren. Es ist deshalb auf eine regelmäßige Pinpflege zu achten, um nachträglich ein Eindringen der Erreger über verschmutzte Oberflächen zu verhindern (Aron u. Dewey, 1992).

Da Pintrakt-Infektionen bei Schafen, im Gegensatz zum Schwein, wesentlich seltener auftreten, ist das Schaf ein bevorzugtes Versuchstier für den Einsatz externer Fixations-

systeme (David *et al.*, 1994; Moroni *et al.*, 1998). In einer Studie an Schweinen bergen haltungsbedingte Kontaminationen von außen und starke mechanische Belastungen perkutaner Implantate seitens der Versuchstiere große Gefahren entzündlicher Reaktionen der Fixationssysteme (Knabe, 1990). Der Einsatz eines Fixateur externe im Schaf ist insofern mit dem Einsatz im Menschen vergleichbar, als dass auf eine bessere Pinpflege geachtet werden kann, um Pintrakt-Infektionen vorzubeugen.

Die Möglichkeit einer Infektion durch den Erreger *Staphylococcus aureus* kann im Zuge des operativen Eingriffs und Einbringens der Implantate gegeben sein, es muss aber nicht unweigerlich bei Vorhandensein dieser Bakterien zu einer klinisch apparenten Infektion kommen (Dobbins *et al.*, 1988). In Studien von Mahan und Mitarbeitern (1991) sowie Schatzker und Mitarbeitern (1975) wird jedoch eine signifikante Korrelation zwischen der klinischen Pintrakt-Entzündung, dem Vorkommen virulenter Staphylokokken an der Pinspitze und der mangelhaften knöchernen Verankerung der Schraube aufgezeigt. Pintrakt-Infektionen sind auch dann zu erwarten, wenn ein planmäßiges Wechseln der Implantate nicht unter gleichzeitiger Curettage und Spülung des Bohrkanals stattfindet.

Die ersten Anzeichen einer möglichen Pinlockerung sind eine Inflammation und Leukozytose, die von Rötung, Fieber, Ödem und Schmerz begleitet sein können (Ward, 1998). Ein definitives Versagen der Pinverankerung kann schließlich durch purulenten Ausfluss, welcher meist mit knöcherner Destruktion einhergeht, auftreten. Radiologisch werden bei einer Pinlockerung Zeichen einer Osteomyelitis gesehen (Dobbins *et al.*, 1988). Vor allem um die proximalen Schrauben herum werden osteolytische Prozesse im Schraubkanal beobachtet (Kay *et al.*, 1998).

Es ist ungeklärt, ob beim Versagen des Implantates die Infektion oder eine Pinlockerung zuerst in Erscheinung tritt und ob eine Lockerung notwendig für die weitere Entwicklung einer Infektion ist (Clasper *et al.*, 1999). Zudem kann es für die Absicherung der Diagnose des Versagens der chirurgischen Therapie problematisch sein, Schraubkanal-Infektionen klinisch zu erkennen, die durch schwere Osteolysen gekennzeichnete sind (Clasper *et al.*, 1999). Deswegen ist zwischen der häufig auftretenden Kolonisation bakterieller Erreger und einer klinisch manifesten Infektion des Schraubkanals zu unterscheiden (Dobbins *et al.*, 1988). Wenn auch keinerlei Zeichen von Entzündungen des Pintraktes vorhanden sind, scheint eine Lockerung der Schrauben in Form fatal niedriger Eindrehmomente prädestiniert (Pettine *et al.*, 1993, Aro *et al.*, 1993).

### 2.3.2.2 Mechanisch bedingte Pinlockerung, nicht-entzündlich

Neben den biologischen Ursachen spielen auch die mechanischen Faktoren als Ursache für einen mangelhaften Schrauben-Knochen-Kontakt eine Rolle.

Der Knochen ist während der Insertion von externen Fixationsschrauben in die Kortikalis mittels Luftdruck-Bohrmaschine, auch trotz Kühlung, hohen Temperaturen ausgesetzt. Beeinflussende Parameter sind bei diesem Vorgang die Drehzahl und auch das Schraubendesign (Capper *et al.*, 1994; Matthews *et al.*, 1984). Als Folge hoher Drehzahlen und ungeeigneten Schraubenspitzen kann es zu Thermalnekrosen des Knochens und des Weichteilgewebes kommen (Matthews *et al.*, 1984). Sowohl bei manuellem Eindrehen als auch beim Eindrehen von Schrauben mit Bohrmaschinen ist darauf zu achten, dass die Achse der Schraubenführung von der Bohrrichtung nicht abweicht, da es ansonsten in den montagenahen Kortices durch mangelnden Knochen-Implantat-Kontakt und niedrigerer „Holding Power“ zur Auslockerung kommen kann (McDonald *et al.*, 1994). Auch ist durch eine zu groß gewählte Vorbohrung eine gute knöchernerne Abstützung der eingedrehten Schraube nicht mehr gewährleistet. Bohrmaterial sollte so schnell wie möglich während des Bohrvorganges durch das spezielle Schraubendesign entfernt werden, sodass Partikel nicht in die Kortikalis verschleppt werden und zu weiteren Schädigungen führen (Capper *et al.*, 1994; Matthews *et al.*, 1984). Neben den dynamischen Belastungen, die auf die Schrauben einwirken, werden Mikrofrakturen im Knochen, verursacht durch das Einbringen der Schrauben, gleichermaßen als initialer, mechanischer Faktor für die Entwicklung einer Pinauslockerung angesehen (Vangsness *et al.*, 1981). Eine zu hohe Biegung der Schrauben unter Belastung endet in knöcherner Deformation, Remodeling und Resorption (Oni *et al.*, 1993; Pettine *et al.*, 1993). Als Präventionen gegen Pinlockerungen versucht man neben Materialmodifikationen den Kontakt der Fraktarenden und die Fixationssteifigkeit zu verbessern, die zu verwendenden Schraubenzahl zu erhöhen und Kompression auf die Fraktur auszuüben (Edwards, 1986).

Dennoch ist die Qualität der Schrauben-Knochengrenze ein limitierender Faktor für eine gute Schraubenfixierung und damit für eine erfolgreiche chirurgische Therapie einer Knochenfraktur mittels Fixateur externe.

### 2.3.2.3 Folgen einer Pinlockerung

Die Stabilität der Konstruktion des Fixateur externe kann, neben den von Patienten empfundenen Beschwerden wie Unwohlsein und Schmerz, durch Pinlockerungen gefährdet werden und damit die knöcherne Konsolidierung der Fraktur in Frage stellen.

Als Reaktion auf Pinlockerungen kommt es zu überschießender periostaler und endostaler Kallusformation im Bereich der Ein- und Austritte der Schrauben, welche in Beziehung zur Inflammation stehen können, aber auch mit mechanischen Faktoren korrelieren (Mahan *et al.*, 1991). Eine hämatogene Erregeraussaat wird zwar nicht häufig beobachtet, doch kann sie die Folge einer Osteomyelitis sein, die sich umgreifend auf den gesamten Knochen im Bohrkanal und den Markraum ausbreitet. Außerdem kann die Knochenresorption um einen lockeren Pin herum zur Fraktur durch den Pinkanal führen (Egger, 1991).

Durch unzureichende Stabilisierung der Fraktur kann eine unterbleibende sekundäre Knochenheilung wegen des Verlustes der osteogenen Potenz knochenspezifischer Zellen zur Ausbildung einer Pseudarthrose führen, d. h. dass nur eine fibröse Vereinigung der Bruchenden stattfindet, die eine abnorme Beweglichkeit zulässt (Suter *et al.*, 1999, Stürmer, 1984).

Abgesehen von den damit verbundenen Kosten weiterer therapeutischer Maßnahmen, dem zeitlichen Aspekt einer Heilungsverzögerung und einer bestehenden Funktionsstörung, besteht sicherlich gerade bei älteren Patienten ein erneutes Narkoserisiko.

## 2.4 Optimierung des Interfaces: Biomaterialien

### 2.4.1 Einsatz von Biomaterialien – Hintergründe

In den letzten Jahren ist der Bedarf an biodegradierbaren Biomaterialien in der medizinischen Technologie deutlich gestiegen (Summer *et al.*, 1993).

Gemäß der gebräuchlichen Definition sind Biomaterialien natürliche oder synthetische Materialien, die im Kontakt mit lebendem Gewebe und/oder Körperflüssigkeiten therapeutisch eingesetzt werden (Klinkmann *et al.*, 1989). Die verwendeten Materialien dürfen weder toxisch, karzinogen, antigenwirksam oder mutagen sein (Helmus *et al.* 1993).

Biomaterialien kommen auf unterschiedlichste Weise und in verschiedensten Formen zum Einsatz. Als Osteosynthesematerialien und Carriersubstanz zur lokalen Applikation von

Wachstumsfaktoren finden sie vor allem in der Unfallchirurgie ihre Verwendung. Schrauben, Pins, Drähte und Marknägel sind Beispiele für chirurgische Implantate aus Metall, welche in der Frakturbehandlung durch polymere Komponenten (Kunststoffe/Biopolymere) ersetzt werden können (Leenslag, 1987, Prokop *et al.*, 2002). Sie können in Regionen mit geringer und höherer mechanischer Belastung eingesetzt werden. Auch in der Zahnchirurgie ersetzen Kunststoffe, Komponenten oder Keramiken heute oft die metallischen Vorgänger.

Bioresorbierbare Materialien werden ferner als Nahtmaterial eingesetzt, als auch zur Beschichtung von Metallimplantaten und sie finden darüber hinaus ihren vielseitigen Gebrauch als Carrier für Wachstumsfaktoren, Antibiotika und möglicherweise bald auch für Medikamente. Die Anwendungsform als Carrier erlaubt eine verzögerte, damit längere und gleichmäßige Freisetzung der inkorporierten Substanz am Ort des Geschehens (Schmidmaier *et al.*, 2001).

Materialeigenschaften, Biomechanik, Biokompatibilität und Liegedauer von Biomaterialien sind entscheidend für den späteren Einsatz als Implantat.

Die Biokompatibilität eines Materials wird normalerweise durch vier beteiligte Faktoren bestimmt: 1) die Fähigkeit der Adsorption von Proteinen und anderen Makromolekülen an die Oberfläche des Materials, 2) die Veränderungen, die durch den Wirt in dem Material ausgelöst werden, 3) die lokalen Auswirkungen des Materials im Gewebe und 4) die systemischen Auswirkungen des Materials im Körper des Wirtes (Williams, 1996). Man erhofft sich von diesen Materialien Stabilität an sich und die knöchernen Integration des Implantates. Wenig ist über ihr Verhalten in dem entzündeten Gebiet bekannt. Es stellt sich die Frage, ob anwesende Bakterien in der Lage sind, eine klinisch signifikante Infektion hervorzurufen, und ob die Anwesenheit eines Implantates einen Einfluss auf diesen Prozess haben kann (Williams, 1996).

In der Praxis hat sich gezeigt, dass es fast keine inerten Materialien gibt und Reaktionen des umliegenden Gewebes auf das Implantat in gewisser Weise immer auftreten. Somit kann das körperfremde Material auch immer einen Einfluss auf eine existierende Entzündung haben. Das Ziel der Implantation eines körperfremden Materials war es aber und wird es weiterhin sein, Fremdkörperreaktionen und Entzündungsreaktionen möglichst gering zu halten und zu reduzieren. Deswegen bildet man körpereigene Stoffe nach und entwickelt sie weiter, denn jede Art von heftigen Abstoßungsreaktionen verfehlt den Sinn der Implantation und kann zum Versagen des Eingriffs bzw. der Behandlung führen. In Zukunft wird man versuchen, Biomaterialien weiterzuentwickeln und die Eigenschaften Resorbierbarkeit und Bioaktivität von Biomaterialien zu verbinden. Das Ziel dieser Verbindung wird sein, Materialien zu ent-

wickeln, die dem Körper helfen, sich selbst zu heilen (Hench u. Polak, 2002; Claes u. Ignatius, 2002).

Im Falle eines vollständig biodegradierbaren Implantates ist eine zweite Operation, welche für die Entfernung der Metallkomponenten erforderlich ist, nicht mehr notwendig. Vielfach ersetzen sie nicht nur Metallimplantate, sondern haben noch vorteilhafte Nebeneffekte, welche bewusst ausgenutzt werden. Diese positiven Nebeneffekte können in einer antimikrobiellen oder osteointegrativen Beschichtung eines Implantates bestehen und allgemein Fremdkörperreaktionen reduzieren, insbesondere dann, wenn körpereigene Substanzen imitiert (z.B. Polylactide, HAP, TCP, SPCP) werden (Koskikare *et al.*, 1998; Nordstrom *et al.*, 1998; Paivarinta *et al.*, 1993; Schmidmaier *et al.*, 2001; Lind *et al.*, 1999; Anderson *et al.*, 1997; Ignatius *et al.*, 2001; Moroni *et al.*, 1998).

Neben körpereigenen Substanzen finden auch inerte Stoffe wie Silber und Keramik ihre Anwendung als Implantat oder als Beschichtung in der orthopädischen Chirurgie (Masse *et al.*, 2000; Collinge *et al.*, 1994). Implantate biokeramischen Ursprungs werden heute wegen ihrer hohen Kompressionsstabilität und ihrer Biokompatibilität oftmals als Knochenersatz eingesetzt (Hench u. Wilson, 1984).

### **2.4.2 Beschichtungen**

Auf dem Gebiet biodegradierbarer Implantate wird in den letzten Jahrzehnten intensiv geforscht, um ihren Einsatz zu bewerten und zu optimieren. Dazu sind Informationen über die Reaktionen des Knochens und Weichteilgewebes auf biodegradierbare Biomaterialien nötig, um die auftretenden Komplikationen zu beurteilen und in der Folge möglichst gering halten bzw. vermeiden zu können.

Aus der Literatur ist nicht ersichtlich, ob das Degradationsverhalten von biodegradierbaren Implantaten ausschließlich auf hydrolytischen Mechanismen basiert, oder ob auch enzymatische Vorgänge bei diesem Prozess eine Rolle spielen. Es hat sich jedenfalls in einer in-vitro-Studie gezeigt, dass bei bakterieller Inokulation von PLA-Implantaten keine Rückschlüsse auf einen beschleunigten, bakteriell bedingten, enzymatischen Abbau gezogen werden konnten (Hofmann *et al.*, 1990).

Ein großes Problem hinsichtlich der Beschichtung von Biomaterialien ist deren Stabilität. Vor allem während des Einbringens in den Knochen kann es zu Beschädigungen der Beschich-

tung, oder ein mögliches Verschleppen einzelner Beschichtungsfragmente an einen ungewünschten Zielort kommen (Schmidmaier *et al.*, 2001).

### **Poly(D,L-Lactid)**

Das in diesem Versuch verwendete Poly(D,L-Lactid) mit dem Handelsnamen Resomer® R 203, hergestellt von der Firma Boehringer Ingelheim Pharma KG, Deutschland, ist ein weißes, geruchloses Pulver mit einem Molekulargewicht von 30 kDa  $(C_3H_4O_2)_n$ . Diese Substanz ist ein Polymer, welches aus Dilaktiden aufgebaut wird. Das Monomer Dilaktid wird aus den entsprechenden Hydroxycarbonsäuren gewonnen. Polylaktide können auch wahlweise mit Glykoliden verbunden werden (Copolymere). Diese makromolekularen, biodegradierbaren Substanzen werden immer häufiger als Osteosynthesematerial in der medizinischen Technologie und als Carrier für Medikamente und biochemische Wirksubstanzen (bone morphogenic proteins oder andere Wachstumsfaktoren) benötigt (Tielinen *et al.*, 1998; Koskikare *et al.*, 1998; Bax *et al.*, 1999; Schmidmaier *et al.*, 2001). Die metallischen Implantate werden auf spezielle Weise, mittels kalter und steriler Beschichtungstechnologie, mit diesem Polymer beschichtet.

Bei dem Polymer Poly(D,L-Lactid) handelt es sich um eine langsam degradierende Substanz, die innerhalb der ersten sechs Wochen ca. acht Prozent ihrer Masse lokal abgibt (Schmidmaier *et al.*, 2001, Lucke *et al.*, 2002). Es entstehen physiologische Monomere. L-Laktat, welches von den Zellen zu Pyruvat oxidiert wird, kann entweder zu Glucose umgewandelt werden oder es wird extrazellulär enzymatisch zu Kohlendioxid und Wasser degradiert. Es nimmt somit als Zwischenprodukt am Kohlendioxid-Stoffwechsel teil. Die Komponente D-Laktat kann ebenso metabolisiert werden. Dieses D-Laktat wird auch durch die Darmflora oder in menschlichen Erythrozyten synthetisiert (Brandt u. Siegel, 1980; Dunlop u. Hammond, 1965). Außerdem stellt diese Form des Laktates ein Zerfallsprodukt beim Abbau der Aminosäure Glycin dar (Elliott, 1959; Tubbs, 1965). In vitro und in vivo Untersuchungen haben gezeigt, dass wässrige Lösungen eines Polymers einen bakteriziden Effekt haben, der durch eine starke Senkung des pH-Wertes verursacht wird (Van Sliedregt *et al.*, 1992; Daniels *et al.*, 1992). Diese pH-Wert-Senkung setzt zwei bis drei Wochen nach Beginn des Degradationsprozesses ein. Als resorbierbare Beschichtung von implantierten Schrauben scheinen die Polymere vermutlich keinen bakteriostatischen oder bakteriziden Einfluss auf eine schon bestehende Infektion zu haben (Mainil-Varlet *et al.*, 2001).

Die Biokompatibilität und Gewebereaktionen beschichteter Implantate bei intramuskulärer, subkutaner und intraossärer Applikation wurde bei verschiedenen Spezies mehrfach unter-

sucht. Abgesehen von leichten, reversiblen Entzündungen sind in Bezug auf die Knochenheilung bei Hund und Schaf, als direkte Reaktion auf L,L-Polylaktide, eine ungestörte Knochenheilung sowie reduzierte Kallusformationen nach elf Wochen zu beobachten (Leenslag, 1987).

Die akute Toxizität der durch den Abbau der Implantatbeschichtung entstehenden Monomere im Körper ist als gering einzuschätzen. Langzeiteffekte oder chronischen Gewebeveränderungen treten nicht auf (Sax, 1984). Milde Entzündungsreaktionen des Knochen- und Weichteilgewebes wie z. B. eine mononukleare Phagozytose, das Auftreten von Fremdkörperriesenzellen, neutrophiler und eosinophiler Granulozyten, Lymphocyten, Plasmazellen und Mastzellen sind bei Ratten nach der Implantation von selbstschneidenden PLLA- und PGA-Pins in den Knochen berichtet worden, die als normales postoperatives Geschehen und durch die schnelle Biodegradation der Pins erklärt werden können (Koskikare *et al.*, 1998). Diese Aussage konnte auch durch Untersuchungen am Kaninchenknochen bestätigt werden (Paivarinta *et al.*, 1993; Panagiotopoulos *et al.*, 1997). In anderen Untersuchungen am Menschenknochen wird jedoch auch von starken Fremdkörperreaktionen bis hin zu operativen Nachbehandlungen im Bereich des Pineintrittes berichtet (Bostman *et al.*, 1990; Steinmann *et al.*, 1990). Auch über einen längeren Zeitraum von einem Jahr konnte bestätigt werden, dass der Einsatz von Polylaktiden als resorbierbare Implantate keine Knochenresorption in der Pin-Umgebung hervorgerufen hat. Es wurde lediglich neuer Knochen um die Implantate gebildet (Mainil-Varlet *et al.*, 1997). Fibröse Kalluszubildungen sind schon nach zwei Wochen am Versuchstier Hund festzustellen (Duan *et al.*, 2000). Nach zwölf Wochen konnten als erwünschte osteointegrative Effekte Knochenneubildungen im Os femoris bei implantierten PGA- oder auch PLLA- Pins am Oberschenkelbein bei Ratten beobachtet werden (Nordstrom *et al.*, 1998). Polylaktid-Pins und ihre positiven Eigenschaften können heute in der Therapie von z. B. Radiuskopffrakturen beim Menschen genutzt werden (Prokop *et al.*, 2002). Sie zeigen eine gute Biokompatibilität, führen zu einer guten ossären Integration und anschließendem Knocheneinbau. Osteolysen in Pinumgebung wurden kaum beobachtet. Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass Poly(D,L-Lactid) in Form einer Beschichtung auf Implantaten eine hohe mechanische Stabilität erzielt. In einer Studie an Ratten sorgte diese Beschichtung für eine Beschleunigung der Frakturheilung und beeinflusste sie somit positiv (Schmidmaier *et al.*, 2001). Die Beschichtung hat zudem den Vorteil, dass sie als Trägersubstanz für Wachstumsfaktoren und Antibiotika dienen kann.



## 2.5 Beurteilung des Schrauben-Knochen-Verbundes

### 2.5.1 In vivo Messungen

#### 2.4.1.1 Röntgen

In einigen Arbeiten werden in regelmäßigen Abständen Röntgenkontrollen der osteosynthetisch versorgten Fraktur durchgeführt (Moroni *et al.*, 1998; Claes *et al.*, 1997). Diese radiologischen Kontrollen verschaffen dem Betrachter einen Überblick über den Heilungsverlauf der Fraktur und dienen der Überprüfung der Schrauben-Knochen-Kontaktfläche. Sie geben Hinweise darauf, ob in der Umgebung der implantierten Schrauben osteolytische Prozesse, in Form von Aufhellungen im Röntgenbild, auftreten (An *et al.*, 1998).

#### 2.4.1.2 Klinische Scores

Klinische Scores bieten die Möglichkeit der Erfassung von klinischen Parametern einer Frakturheilung wie z. B. die Häufigkeit von Pintrakt-Infektionen. Zur Beurteilung dieser Pintrakt-Infektionen liegen in der Literatur unterschiedliche Angaben vor.

Von Mahan und seinen Mitarbeitern (1991) wurde ein Scoring-System für Pintrakt-Infektionen von 0 - 4 eingesetzt, welches als Kriterien die Beschaffenheit, die Rötung, die Wärme und den purulenten Ausfluss erfasst.

Eine weitere Beurteilung dieser Infekte von De Jong und seinen Mitarbeitern (2001) nutzt folgende Kriterien: 1. keine Infektion, 2. Entzündung oder Ausfluss (nicht purulent), 3. purulenter Ausfluss an der Pineintrittsstelle.

Ein anderer Pinscore nutzt zur Beurteilung der Pinaustrittsstellen die Parameter Reizlosigkeit, Rötung, Schwellung und Eiter mit Wertigkeiten von 1 - 4 (Palay *et al.*, 1990).

### 2.5.2 Ex vivo Messungen

#### 2.5.2.1 Drehmomente

Eine weitere Möglichkeit, die Stabilität des Knochen-Schrauben-Kontaktfläche zu erfassen, besteht darin, die Ein- und Ausdrehmomente zu messen (Moroni *et al.*, 2001). Diese Messung

sagt etwas über die Integration der Schraube im Knochen aus und wird mit einem Drehmomentschlüssel bestimmt.

Die mechanische Verankerung der Schrauben im Knochen *in vivo* und *ex vivo* wird durch ihre Drehmomente (gemessen in Ncm) bestimmt. Die intraoperativen Eindrehmomente können postmortal mit den Ausdrehmomenten der Schrauben verglichen werden. Durch niedrige Ausdrehmomente können schließlich Pinauslockerungen bei Implantatentfernung charakterisiert werden.

Außerdem wird ein Scoring-System zur Beurteilung der Festigkeit der mechanischen Verankerung von implantierten Schrauben im Knochen angewandt. Einige Untersucher verwendeten ein Punkte-Scoring von 0 - 4 (0 = keine Bewegung, 4 = Schraube lässt sich durch Hand ausdrehen) und charakterisierten so die knöcherne Verankerung der Schrauben (Mahan *et al.*, 1991; Burny, 1984; Voos *et al.*, 1999).

In einer Studie von David und Mitarbeitern (1994) zeigten verankerte Schanz-Schrauben in der Tibia durchschnittliche Lösemomente von ca. 120 Ncm. Es wurden diejenigen Schrauben als „gelockert“ angesehen, die mit der Hand aus dem Knochen gezogen werden konnten und solche, die ein Lösemoment unter 40 Ncm zeigten.

#### 2.5.2.2 Weitere bildgebende Verfahren

Für die Evaluierung von Reaktionen des Knochen- und Weichteilgewebes auf Implantate werden bildgebende Verfahren angewendet, um Strukturen als Teil oder als Ganzes, in zwei- oder dreidimensionalen Ebenen oder Schichten darzustellen und sie gegebenenfalls hochauflösend mit stärkster Vergrößerung zu erfassen. Zu diesen Verfahren gehören die (Mikro)-Radiographie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Lichtmikroskopie und die Elektronenmikroskopie.

##### Computertomographie

Die rechnergestützte Tomographie ist ein nicht-invasives Verfahren, mit dem Schnittbilder gewonnen werden, die morphologische und physiologische Daten des Organismus wiedergeben (Kamke u. Walcher, 1992). Computertomographische Daten dienen einer dreidimensionalen Rekonstruktion des Knochens und liefern anschließend eine Grundlage für die Beurteilung der Kallusformationen und dessen Ausrichtung zum gesamten Knochen. Für die Analyse der Schraubenkanäle ermöglicht sie die Darstellung von knöchernen Dimensionen

des endostalen und periostalen Kallus. Diese Art der Darstellung kann *in vivo* oder auch *ex vivo* erfolgen und im Anschluss an die histologische Aufarbeitung der Knochenschnitte mit histomorphometrischen Analysen korreliert werden.

### Radiographie

Die mikroradiographische Untersuchung zur Beurteilung von Pintrakts nutzen Hyldahl und Mitarbeiter (1991) sowie Kay und Mitarbeiter (1998).

Kay und Mitarbeiter (1998) berichten davon, dass verschiedene Betrachter mikroradiographische Aufnahmen von Pintrakts beurteilten und für die Bewertung der Schrauben-Knochen-Kontaktfläche einen „Mikroradiographie-Score“ verwendet haben. Dieser Score beurteilt die Aufhellungen des das Implantat einhüllenden Knochengewebes und umfasst vier Wertungen: 1. keine osteolytischen Prozesse, 2. osteolytische Prozesse entweder im Eingangskortex oder Ausgangskortex, 3. mittelschwere osteolytische Prozesse des Eingangskortex, 4. osteolytische Prozesse entlang des gesamten Pintrakts.

In gleicher Weise wird auch die Knochenkontaktfläche von Endoprothesen anhand radiologischer Aufnahmen beurteilt, die mehrere Kriterien einschließen: 1. diaphysäre periostale Reaktionen, 2. Osteolysen, 3. Sequesterbildung und 4. Weichteilschwellung (An *et al.*, 1998).

### Elektronenmikroskopie

Eine weitere Möglichkeit zur Evaluierung von Implantateigenschaften und den damit verbundenen Wechselwirkungen mit den Knochen- und Weichteilgeweben beschäftigt sich mit der direkten Untersuchung der Implantate post mortem. Mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie können die Oberflächen vor und nach der Implantationszeit bzw. Verweildauer untersucht werden, um Rückschlüsse auf die Oberflächenbeschaffenheit und Stabilität der Implantate zu ziehen. Die Befunde werden in Zusammenhang mit der Osteointegrität der Implantate im Knochen, d. h. des Knochenanbaus und der Resorption von Beschichtungen, in Verbindung gebracht (Cleries *et al.*, 2000; Moroni *et al.*, 1997; Huré u. Donath, 1996).

#### 2.5.2.3 Mikrobiologie

Mikrobiologische Abstriche oder ein Abrollen der Schraubenspitzen auf Blutagar dienen der Feststellung möglicher Erregerbesiedlungen der herausgedrehten Schrauben (Clasper *et al.*, 1999). Diese Kultivierungstechnik wurde auch in den Studien von Maki (1977) verwendet

und semiquantitativ ausgewertet. Eine weitere Möglichkeit der Erregerisolierung nutzt das Hineinbringen der Schraubenspitzen in phosphatgepufferter, mit Trypsin versetzter Natriumchloridlösung. Anschließend gewährleisten das „Vortexen“ (maschinelles Schütteln) der Suspension und eine Ultraschallbehandlung die Ablösung aller Bakterien von den Schraubenspitzen. Diese Suspension kann schließlich auf Blutagar kultiviert und die Kolonien ausgezählt werden (De Jong *et al.*, 2001; Clasper *et al.*, 1999; Voos *et al.*, 1999). Der Nachteil dieser Methode ist, dass auch die Kontaminationskeime der Haut vermehrt und kultiviert werden und somit die Erregerisolierung und –identifizierung erschwert wird. Eine Infektion des Schraubenkanals liegt bei Vorhandensein von  $10^4$  KBE *Staphylococcus aureus* vor. Aus einer anderen Studie geht hervor, dass mindestens  $10^3$  KBE *Staphylococcus aureus* benötigt werden, um experimentell eine Infektion hervorzurufen (An *et al.*, 1998). Ebenso verwendeten Lucke und Mitarbeiter (2002) als Infektionsmodell  $10^3$  KBE *Staphylococcus aureus*, um eine Infektion herbeizuführen.

#### 2.5.2.4 Histologie

Im Anschluss an die Aufarbeitung und Weiterverarbeitung von Präparaten bietet die histologische Färbung dem Betrachter die Möglichkeit, unterschiedliche Makromoleküle, Zellen, Strukturen und Gewebearten färberisch speziell sichtbar zu machen. Dadurch kann eine Differenzierung bestimmter Strukturen in dem histologischen Präparat erfolgen.

Kunststoffeinbettungen haben gegenüber Paraffineinbettungen den Vorteil, dass sich dünnere Schnitte der eingebetteten Präparaten herstellen lassen. Somit können morphologische Details besser mikroskopisch beurteilt werden, da weniger Zellen bzw. Gewebeschichten übereinander gelagert sind. Anhand der dünn geschnittenen Proben kann außerdem eine exakte histomorphometrische Auswertung der Schnitte erfolgen und Antigenstrukturen können auf lichtmikroskopischer Ebene mit der auf elektronenmikroskopischer Ebene verglichen werden. Eine besondere Bedeutung kommt der Kunststoffeinbettung von Knochenpräparaten zu. Da knöcherne Strukturen für diese Kunststoffeinbettung und den sich anschließenden Schneidprozess am Mikrotom im Gegensatz zu der Paraffineinbettung nicht entkalkt werden müssen, können in den Präparaten mineralisierte und unmineralisierte Gewebe differenziert werden.

Mit Hilfe von **Übersichtsfärbungen** (z. B. modifizierte Safranin-Orange/von Kossa, Trichrom nach Masson-Goldner) kann neu gebildeter Knochen, der den Spalt zwischen Implantat und ursprünglichem Knochen ausfüllt, im histologischen Präparat dargestellt werden (Winiwarter

u. Sainmout, 1908; Kossa, 1901; Goldner, 1938). Im Bereich der Knochen-Implantat-Kontaktfläche können außerdem lakunäres Remodeling im Knochengewebe und die gelegentliche Bildung einer bindegewebigen Zwischenschicht beurteilt werden (Vercaigne *et al.*, 1998).

Entzündungen können histologisch über das Vorhandensein von Entzündungszellen (Granulozyten, Lymphozyten) im das Implantat umgebenden Weichteilgewebe definiert werden (Petty *et al.*, 1985). An paraffineingebetteten und Hematoxylin/Eosin-gefärbten Präparaten können diese Entzündungszellen und das Vorkommen von Osteoklasten bzw. multinukleären Zellen im Knochen dargestellt werden (Petty *et al.* 1985).

Mit Hilfe **enzymhistochemischer Färbemethoden** ist die selektive Darstellung einzelner Zelltypen über die von ihnen gebildeten Enzyme möglich: An methylmethacrylateingebetteten Präparaten können enzymhistochemisch Osteoblasten und -klasten über ihre Enzyme alkalische bzw. saure Phosphatase nachgewiesen werden (Hermanns, 1986; Barka, 1962).

Die Reaktion zwischen Antigen und Antikörper ist eine der spezifischsten im biologischen Bereich. Deshalb gelten solche immunhistochemischen Reaktionen als präziser als gewöhnliche histochemische Techniken. Zentrale Reagenzien aller **immunhistochemischen Färbungen** sind Immunglobuline. Die Reaktion zwischen Antigenen und diesen Antikörpern führt zur Bildung von Immunkomplexen, die anschließend durch Farbstoffe sichtbar gemacht werden können. Insbesondere Zelloberflächenmarker, die Entwicklungs- oder Reifephase von spezifischen Zellen (z.B. Lymphozyten) anzeigen, sind wichtige Antigene zur Herstellung von Antikörpern für immunologische Studien.

Die Qualität und die Quantität der immunhistochemischen Untersuchungsmethoden zur Darstellung der Prozesse in der Frakturheilung bzw. im Knochen- und Weichteilgewebe hat sich durch Antisera, die spezifische Antikörper gegen eine ständig zunehmende Zahl klinisch verwertbarer Gewebeantigene enthalten, in den letzten Jahren stark erweitert (Bourne, 2000). Obwohl es auf dem Markt viele monoklonale Antikörper gibt, werden nicht viele schafspezifische Antikörper für Weichteil- und Knochengewebeantigene zur Verfügung gestellt. Deshalb ist es vergleichsweise schwierig, Zellen im Gewebe von Schafen mit dieser Methode darzustellen.

#### 2.5.2.5 Histomorphometrie

Eine Beurteilung der Integrität der Kontaktfläche zwischen Schraube und Knochen kann anhand **semiquantitativer Bewertungsmethoden (Scoring)** postmortal makroskopisch oder mikroskopisch zügig vollzogen und anschließend mit einer automatisierten Auswertmethode verglichen werden. Flächen, Zellen oder Veränderungen in histologischen Präparaten, die mit verschiedenen Färbungen (Safranin-Orange/von Kossa, Masson- Goldner-Trichrom, Nachweis der sauren Phosphatase) markiert werden, können so übersichtlich identifiziert werden.

Ein sogenannter Grading Score wurde in einer Studie an Hunden hinzugezogen, um histologische Anzeichen für die Schwere einer Infektion des implantateinschließenden Knochengewebes zu beurteilen, nachdem man gezielte Infektionen gesetzt hatte und verschiedene Implantate in das Os femoris eingebracht hat (Petty *et al.*, 1985). Man untersuchte vor allem die Veränderungen des umgebenden Weichteilgewebes als auch den Knochen an sich. Die periostalen Reaktionen, der Kortex und der Markraum wurden in diesem Fall getrennt voneinander betrachtet und die unterschiedlichen Erscheinungen in ein Scoring von null bis vier eingeteilt. Demnach zeigten jene Präparate keine histologischen Veränderungen infolge einer Infektion, die wenig lamelläre Schichten hinzugefügten Knochens aufwies, der Durchmesser der Haversschen Kanäle klein blieb und kaum zelluläre Reaktionen und Resorptionen zu beobachten waren. Im Markraum waren keine Mikroabszesse zu finden. Eine auffällig erhöhte Osteoklastenaktivität im Sinne eines vermehrten Vorkommens dieser Zellen, konnte bei infektionsbedingten histologischen Veränderungen gehäuft beobachtet werden.

Ein sinnvolles Scoring (Bewertungssystem) sollte reproduzierbar und repräsentativ sein und deshalb von mehreren Untersuchern durchgeführt werden. Semiquantitative Methoden können intraindividuelle Unterschiede zulassen und sind in ihrer Genauigkeit und Reproduzierbarkeit eingeschränkt.

Neben semiquantitativen Bewertungsmethoden und histochemischen Färbemethoden ist der Einsatz computergestützter **quantitativer Auswertmethoden** eine gut reproduzierbare Möglichkeit. Histologische Präparatengruppen können direkt miteinander verglichen und beurteilt werden. Es sollte jedoch beachtet werden, dass auch bei der computergestützten Quantifizierung von Zellen und Gewebemerkmale manuelle Eingriffe und Nachbesserungen nötig sein können, wenn präparationsbedingte Schäden oder ungenügende Zellfärbung die automatisierte Auswertung erschweren, wodurch auch die Einschränkungen und Grenzen dieser Auswertmethode aufgezeigt werden (Hunt u. Williams, 1995). Es liegen verschiedene

Arbeiten vor, die sich mit der computergestützten, bildanalytischen Auswertung des Knochen-Implantat-Kontaktes beschäftigt haben (Vercaigne *et al.*, 1998; Lind *et al.*, 1999; David *et al.*, 1994).

Nach einer Methode von Vercaigne und seinen Mitarbeitern (1998) wurden histologische Knochen-Implantat-Präparate mit basischem Fuchsin und Methylenblau gefärbt und anschließend unter dem Mikroskop betrachtet. Eine computergestützte Bildanalyse (Technical Command Language Image<sup>®</sup>) diente der histomorphometrischen Auswertung des Knochen-Implantatkontaktes im gefärbten Präparat. Es wurde eine Strecke im kortikalen Knochen beidseitig des Implantates von 2 mm für die Analyse ausgewählt und die Implantat-Knochen-Kontaktfläche in Prozent zur ausgewählten Strecke ausgedrückt. Im Gegensatz zum histologischen Schnittpräparat eines Schraubenkanals, bei dem die Entfernung des metallischen Implantates vorausgeht, ist es mit Hilfe der Schleiftechnik nach Donath (1987) möglich, Dünnschliffe unentkalkter Knochenpräparate einschließlich des darin enthaltenen Implantates anzufertigen. Auf diese Weise ist die Möglichkeit gegeben, die Knochen-Implantat-Kontaktfläche *in situ* zu analysieren.

Den direkten Knochen-Implantat Kontakt werteten Lind und Mitarbeiter (1999) an mehreren mikroskopischen Gesichtsfeldern mit einem Bildanalyse-System (Grid<sup>®</sup>, Olympus, Denmark) aus. Dabei wurde der direkte Kontakt aus ungefähr 250 Gesichtsfeldern um das gesamte mechanisch unbelastete Implantat herum untersucht und gezählt. Die Lokalisation dieser Felder wurde für die Auswertungen nicht berücksichtigt. Mit Hilfe der Punkte-Zähl-Technik wurde anschließend aus 20 randomisierten Feldern der prozentuale Anteil mineralisierten Knochens im initialen Knochen-Implantat-Spalt errechnet.

David und Mitarbeiter (1994) ermittelten den relativen Anteil der Flächen mit direktem Schrauben-Knochen-Kontakt im Vergleich zur gesamtöglichen Kontaktfläche. Zudem wurden die Resorptionsflächen, die sich in beiden Kortikales unmittelbar unter den Gewindengängen der Schanz-Schrauben ausgebildet hatten, bestimmt. Hierbei wurde die montage-nahe und montage-ferne Kortikalis (Lage der untersuchten Kortikales zum Fixateurkonstrukt) getrennt voneinander untersucht, um den Einfluss der unterschiedlichen Untersuchungsbereiche zu bestimmen.

## 2.6 Zusammenfassung und Ziel

Seit vielen Jahren wird der Fixateur externe für die temporäre oder definitive Versorgung von Frakturen eingesetzt und stellt ein gängiges Osteosyntheseverfahren dar. Eine wichtige Grundvoraussetzung für das Gelingen einer unkomplizierten und raschen Frakturheilung ist die Aufrechterhaltung der Stabilität der Frakturfixation, die vor allem durch eine feste Verankerung der Implantate im Knochen gewährleistet wird. Im Verlauf der Frakturheilung stellen jedoch Schraubenkanalinfektionen und Schraubenlockerungen infolge von Infektionen, Resorption von Knochengewebe oder sogar Nekrosen eine häufige Komplikation dar.

Diese Komplikationen sind zu reduzieren und zudem muss eine Verbesserung der Osteointegration am Pin-Bone-Interface erreicht werden, welche von biologischen und mechanischen Faktoren beeinflusst wird. Es hat sich gezeigt, dass die Belastung des Implantates und der Einsatz verschiedener Implantatbeschichtungen einen Einfluss auf die biologische Reaktion am Pin-Bone-Interface haben.

Die vorliegenden Untersuchungen beschäftigen sich mit dem Einsatz von einer biodegradierbaren Poly(D,L-Lactid)-Beschichtung auf Schanz´Schrauben, die schon einen positiven Effekt auf die Frakturheilung im Rattenmodell gezeigt hat. Diese Arbeit geht der Frage nach, ob die Implantatbeschichtung einen Einfluss auf die ossäre Integration von mechanisch belasteten und unbelasteten Schanz´Schrauben im Schafsmodell haben wird.

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, anhand von mikrobiologischen, röntgenologischen, histologischen, histochemischen und histomorphometrischen Untersuchungen, diesen Einfluss auf die biologische Reaktion am Pin-Bone-Interface zu quantifizieren. Zudem soll geklärt werden, ob die Beschichtung in einem belasteten Modell unter verschiedenen Belastungssituationen einen positiven Effekt auf die knöcherne Integration zeigt. Im Detail soll analysiert werden, ob das Interface in seiner strukturellen Qualität und Quantität positiv beeinflusst wird und somit eine höhere Stabilität der Osteosynthese während der Frakturheilung gewährleistet wird.