

**Aus der Klinik für Kleine Haustiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin**

**Heilung diaphysärer Splitterfrakturen langer Röhrenknochen
beim Hund ohne – und mit osteokonduktiver Fremdmaterial-
Unterstützung (BoneCure®) bei Hund und Katze**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
Franziska Petereit
Tierärztin
aus Erfurt**

Berlin 2017

Journal-Nr.: 3959

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Erster Gutachter: Prof. Dr. Leo Brunberg
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Johannes Handler
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Kerstin E. Müller

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus): dogs; cats; small animal practice; bone fractures; surgical operations; fracture fixation; internal (MeSH); clinical trials

Tag der Promotion: 12.07.2017

INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1 EINLEITUNG.....	1
2 LITERATURÜBERSICHT	2
2.1 Knochenheilung	2
Risikofaktoren für Knochenheilungsstörungen.....	2
Splitterfrakturen.....	3
Physiologische Heilungszeiten	4
Delayed Union, Nonunion, Malunion	5
Delayed Union.....	6
Nonunion.....	7
Malunion	8
2.2 Förderung der Knochenheilung.....	9
Biologische Methoden	9
Osteogenese, Osteoinduktion, Osteokonduktion.....	10
Autogenes Knochengewebe.....	10
Allogenes Knochengewebe	11
Alternativen zu Knochengewebe	13
Tissue Engineering.....	14
Mesenchymale Stammzellen.....	14
Autogene Knochenmarkaspiration.....	16
<i>In vitro</i> -Kultivierung.....	17
Wachstumsfaktoren.....	19
Bone morphogenetic proteins.....	19
Demineralisierte Knochenmatrix.....	21
Weitere Wachstumsfaktoren	22
Plättchenreiches Plasma	22
Trägermaterialien	23
Kollagen.....	25
Koralle.....	26
Seide.....	26
Kalziumphosphate.....	26

Kalziumsulfat.....	28
Bioaktives Glas	28
Synthetische Polymere.....	29
Metalle	29
Physikalische Methoden.....	30
Mechanische Stimulation.....	30
Distractionsosteogenese	32
Elektrische und elektromagnetische Stimulation.....	32
Sonografie.....	34
Extrakorporale Stoßwellentherapie.....	36
3 MATERIAL UND METHODEN	39
3.1 Splitterfrakturen	39
Definition, Klassifizierung	39
Patientengut, Einschlusskriterien.....	42
Operation	45
Kontrolluntersuchungen, Dokumentation.....	46
Statistische Auswertung	47
3.2 AMCA-Membran (BoneCure®)	48
Membran.....	48
Patientengut, Einschlusskriterien.....	48
Operation	49
Kontrolluntersuchungen, Dokumentation.....	50
Statistische Auswertung	50
4 ERGEBNISSE	51
4.1 Splitterfrakturen	51
Allgemeines.....	51
Osteosynthetische Versorgung.....	57
Frakturheilungszeiten bei den Patienten der Studie.....	57
Implantatenfernung	60
Komplikationen.....	62
Therapie der Komplikationen.....	65
Splitterzone	67
4.2 BoneCure®-Membran.....	68
Allgemeines.....	68

Osteosynthetische Versorgung.....	70
Heilungsverlauf	72
Komplikationen.....	73
5 DISKUSSION	76
Statistische Auswertung	77
5.1 Splitterfrakturen	77
Heilungszeiten.....	80
Implantatentfernung	83
Komplikationen.....	84
5.2 BoneCure®.....	89
Material und Methoden.....	89
Membran.....	89
Patienten, Einschlusskriterien	90
Ergebnisse	92
Vergleich mit anderen Studien.....	94
5.3 Fazit.....	95
6 ZUSAMMENFASSUNG.....	96
7 SUMMARY	99
8 LITERATURVERZEICHNIS.....	102
9 ANHANG.....	138
9.1 Tabellen.....	138
9.2 Einwilligungserklärung BoneCure®-Studienteilnahme	155
9.3 Fragebogen BoneCure®-Kontrolluntersuchungen	157
PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	159
DANKSAGUNG.....	159
SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	160

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Fließschema der morphologischen Beschreibung einer Fraktur nach UNGER <i>et al.</i> (1990).....	39
Abb. 2: Verlauf der Grenzlinien zwischen proximalem, diaphysärem und distalem Segment der langen Röhrenknochen in Anlehnung an UNGER <i>et al.</i> (1990).....	40
Abb. 3: Arten diaphysärer Frakturen in Anlehnung an UNGER <i>et al.</i> (1990).....	41
Abb. 4: Arten proximaler und distaler Frakturen in Anlehnung an UNGER <i>et al.</i> (1990)	41
Abb. 5: Linkes Os femoris eines Collies, weiblich, 5 Jahre – kleine, mittlere und große Splitter.....	43
Abb. 6: Proximale und distale Begrenzung der Splitterzone am Beispiel einer Tibia.....	44
Abb. 7: Intraoperatives Handling der BoneCure®-Membran.....	50
Abb. 8: Häufigkeit extraartikulärer Splitterfrakturen (n = 99) der langen Röhrenknochen	51
Abb. 9: Anzahl der Splitter pro Fraktur und ihre Häufigkeit beim Patientenkollektiv	53
Abb. 10: Die 366 Splitter der 99 Splitterfrakturen und ihre prozentuale Inzidenz an den vier langen Röhrenknochen der Gliedmaßen.....	54
Abb. 11: Verteilung der Frakturen in Anlehnung an UNGER <i>et al.</i> (1990).....	56
Abb. 12: Röntgenologisch nachgewiesene Zeit der Frakturheilung in Wochen post operationem bei Platten- (Gruppe A, n = 43) und Markraum-/Fixateur externe-Osteosynthese (Gruppe B, n = 7)	59
Abb. 13: Röntgenologisch nachgewiesene Zeit der Frakturheilung in Wochen post operationem der langen Röhrenknochen	60
Abb. 14: Zeit der Implantatentfernung in Wochen <i>post operationem</i> der Tiere nach Platten-(Gruppe A, n = 38) und Markraum-/Fixateur externe-Osteosynthese (Gruppe B, n = 4).....	61
Abb. 15: Röntgenologisch nachgewiesene Frakturheilung in Wochen <i>post operationem</i> bei Tieren ohne (n = 57) und mit Komplikation (n = 22)	63
Abb. 16: Rechte Tibia eines West Highland White Terriers, weiblich kastriert, 13 Jahre (T9)– Nonunion nach Tibiafraktur durch Bissverletzung 3 Jahre zuvor	66
Abb. 17: Größe der Splitterzone im Verhältnis zum Knochendurchmesser bei Tieren ohne(n = 57) und mit Komplikation (n = 22)	67
Abb. 18: Größe der Splitterzone im Verhältnis zum Knochendurchmesser bei Tieren ohne (n = 57) und mit Komplikation + autogener Spongiosa (n = 7).....	68

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Durchschnittliche Knochenheilungszeiten bei Kleintieren unter optimalen Bedingungen nach PIERMATTEI et al. (2006).....	5
Tab. 2: Rasseverteilung der Hunde mit extraartikulären Splitterfrakturen (n = 99) der langen Röhrenknochen	52
Tab. 3: Röntgenologisch nachgewiesene Frakturheilungszeiten im Gruppenvergleich	58
Tab. 4: Zeitpunkt der Implantatentfernung im Gruppenvergleich	61
Tab. 5: Kreuztabelle der Komplikationshäufigkeit mit Splitteranzahl	64
Tab. 6: Kreuztabelle der Komplikationshäufigkeit mit Frakturursache.....	64
Tab. 7: Kreuztabelle der Komplikationshäufigkeit mit offener/geschlossener Fraktur	65
Tab. 8: Signalement der Patienten der BoneCure®-Studie	69
Tab. 9: Verletzungsmuster, Klassifizierung der Frakturen nach UNGER et al. (1990) und Verletzungsursache.....	70
Tab. 10: Zusätzliche Verletzungen bei den Patienten zum Zeitpunkt des Studieneintritts	70
Tab. 11: Zeitraum zwischen Trauma und Osteosynthese/Arthrodese sowie Implantate.....	72
Tab. 12: Zeitraum zwischen Operation und diverser Röntgenkontrollen, etwaige Komplikationen im Heilungsverlauf mit Entnahme der BoneCure®-Membran, röntgenologischer Befund und Implantatentfernung	73
Tab. 13: Patienten mit Komplikationen postoperativer Zeit, Diagnose und Therapie.....	75
Tab. 14: Frakturheilungszeiten im Vergleich ausgewählter Studien	81
Tab. 15: Literaturangaben bei Hunden und Katzen mit Frakturen verschiedener Knochen, deren Anzahl, das Osteosyntheseverfahren und die Heilungszeit.....	82
Tab. 16: Implantatentfernung bei verschiedenen Osteosyntheseverfahren korreliert zum Alter der Patienten nach BONATH und PRIEUR (1998).....	83
Tab. 17: Literaturangaben zur Komplikationsinzidenz nach Osteosynthese von Splitterfrakturen bei Hunden	84
Tab. 18: Literaturangaben zur Komplikationsinzidenz nach Osteosynthese von Frakturen bei Hunden und Katzen	85
Tab. 19: Der röntgenologisch nachgewiesene knöcherne Durchbau von Frakturen und einer Korrekturosteotomie bei den Patienten dieser Studie im Vergleich zu Literaturangaben.....	92
Tab. 20: Hunde mit Humerus-Splitterfraktur: Signalement, Frakturursache und Frakturklassifizierung sowie zusätzliche Verletzungen (n = 4)	138
Tab. 21: Hunde mit Radius/Ulna-Splitterfraktur: Signalement, Frakturursache und Frakturklassifizierung sowie zusätzliche Verletzungen (n = 24)	139

Tab. 22:	Hunde mit Os-femoris-Splitterfraktur: Signalement, Frakturursache und Frakturklassifizierung sowie zusätzliche Verletzungen (n = 42)	140
Tab. 23:	Hunde mit Tibia/Fibula-Splitterfraktur: Signalement, Frakturursache und Frakturklassifizierung sowie zusätzliche Verletzungen (n = 29)	142
Tab. 24:	Hunde mit Humerus-Splitterfraktur: osteosynthetische Versorgung (n = 4)	143
Tab. 25:	Hunde mit Radius/Ulna-Splitterfraktur: osteosynthetische Versorgung (n = 24)	144
Tab. 26:	Hunde mit Os femoris-Splitterfraktur: osteosynthetische Versorgung (n = 41) ..	145
Tab. 27:	Hunde mit Tibia/Fibula-Splitterfraktur: osteosynthetische Versorgung (n = 29)	146
Tab. 28:	Röntgenkontrollen, Kallusbildung, Zeit bis zur röntgenologisch nachgewiesenen Fusion und Implantatentfernung nach Plattenosteosynthese (Gruppe A) (n = 43).....	147
Tab. 29:	Röntgenkontrollen, Kallusbildung, Zeit bis zur röntgenologisch nachgewiesenen Fusion und Implantatentfernung nach Markraumosteosynthese oder Fixateur externe (Gruppe B) (n = 7)	148
Tab. 30:	Hunde mit Humerus-Splitterfraktur: Komplikationsform, Therapie, röntgenologisch nachgewiesene Frakturheilungszeit (n = 4).....	148
Tab. 31:	Hunde mit Radius/Ulna-Splitterfraktur: Komplikationsform, Therapie, röntgenologisch nachgewiesene Frakturheilungszeit (n = 23).....	149
Tab. 32:	Hunde mit Os femoris-Splitterfraktur: Komplikationsform, Therapie, röntgenologisch nachgewiesene Frakturheilungszeit (n = 31).....	150
Tab. 33:	Hunde mit Tibia/Fibula-Splitterfraktur: Komplikationsform, Therapie, röntgenologisch nachgewiesene Frakturheilungszeit (n = 21).....	151
Tab. 34:	Größe der Splitterzone im Verhältnis zum Knochendurchmesser bei Tieren ohne (n = 57) und mit Komplikationen (n = 22)	152

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMCA	Ammonio-Methacrylat-Copolymer A
bds.	beidseits
BE	Belgien
BMP	bone morphogenetic protein
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COX-2	Cyclooxygenase 2
CT	Computertomografie
DBM	demineralisierte Knochenmatrix
DCP	dynamische Kompressionsplatte
DE	Deutschland
d. h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECVS	European College of Veterinary Surgeons
EF	kapazitive Ankopplung hochfrequenter elektrischer Felder
EGF	epidermaler Wachstumsfaktor
EKH	Europäisch Kurzhaar
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
F	Os femoris
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor (fibroblast growth factor)
FL	Florida
FU Berlin	Freie Universität Berlin
ggf.	gegebenenfalls
ggr.	geringgradig
Gs	Gauß (Einheit der magnetischen Flussdichte)
H	Humerus
h	Stunde
HA	Hydroxylapatit
hgr.	hochgradig
i. d. R.	in der Regel
IE	Irland
IGF	Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor (insulin-like growth factor)

IL	Israel
IM-Pin	intramedullär eingebrachter Pin
K-Draht	Kirschner-Bohrdraht
kg	Kilogramm Körpergewicht
kHz	Kilohertz
LCP	Locking Compression Plate
LIPUS	niedrig-intensiver gepulster Ultraschall
m	männlich
Mc	Metacarpalia
mg	Milligramm
mgr.	mittelgradig
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
MHz	Megahertz
MIPO	minimalinvasive Plattenosteosynthese
mk	männlich kastriert
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MN	Minnesota
MO	Missouri
Mo.	Monat(e)
MRSA	methicillinresistenter Staphylococcus aureus
NSAIDs	nichtsteroidale Antiphlogistika
MSC	mesenchymale Stammzellen
mV	Millivolt
mW/cm ²	Milliwatt pro Quadratcentimeter
NCP	Non Contact Plate
ns	Nanosekunden
NY	New York
NV	Nevada
OP	Operation
ORIF	offene Reposition, interne Fixation
OS	Osteosynthese
PDGF	Plättchen-Wachstumsfaktor (platelet derived growth factor)
PDS	Polydioxanon
PEG	Polyethylenglykol
PEMF	pulsierende elektromagnetische Felder
PGA	Polyglykolsäure

PGE ₂	Prostaglandin E ₂
pH	potentia Hydrogenii
PLA	Polylaktide
PON	polnischer Niederungshütehund
PRP	plättchenreiches Plasma
R/U	Radius/Ulna
rhBMP	rekombinantes humanes bone morphogenetic protein
S.	Seite
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SD	Standardabweichung
s. o.	siehe oben
sog.	sogenannt
sp.	species
ssp.	subspecies
T	Tibia
Tab.	Tabelle
TCP	Trikalziumphosphat
TE	Tissue Engineering, Gewebezüchtung
Tg.	Tag(e)
TGF-β	transformierender Wachstumsfaktor (transforming growth factor) beta
u. a.	unter anderem
UK	Vereinigtes Königreich Großbritannien
US	Vereinigte Staaten von Amerika
V	Volt
v. a.	vor allem
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
vgl.	vergleiche
Vol.-%	Volumenprozent
vs.	versus
w	weiblich
wk	weiblich kastriert
Wo.	Woche(n)
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil
zw.	zwischen

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
μA	Mikroampere
μm	Mikrometer
μs	Mikrosekunde
%	Prozent
&	und
°	Grad

1 EINLEITUNG

Die Frakturheilung bei Hund und Katze kann durch zahlreiche Faktoren gestört werden und/oder komplikationsreich verlaufen, weil häufig nicht bedacht wird, dass die Behandlung schwieriger ist und länger dauert, als es zunächst den Anschein hat. In retrospektiven Dokumentationsanalysen von KNOBLOCH (1990) und BAHN (1995) sowie GRIFFON und HAMAIDE (2016) ist eindrucksvoll belegt, dass dabei schief geht, was schiefgehen kann. Tierarzt und Patient sind demnach Risikofaktoren, die den Eingriff bis zur Komplikation beeinflussen können.

Sieht man einmal von den iatrogenen Möglichkeiten ab, sind patientenbezogenes Alter, Gewicht, etwaige chronische Grunderkrankungen, maligne Grunderkrankungen, Medikamente, Immundefizienz sowie die Fraktur selbst – ob offen, pathologisch, komplex, gesplittert, zertrümmert – und deren Lokalisation (epi-, meta-, diaphysär) mitentscheidend für die Heilung bzw. deren Störung.

In der Literatur wurden keine Analysen zur Heilung diaphysärer Splitter-/Trümmerfrakturen gefunden – insbesondere auch unter dem Aspekt, wie häufig Störungen dabei entstehen oder wie häufig etwaige Defekte primär mit autogener Spongiosa oder Fremdmaterial aufgefüllt wurden. Daher ist es Ziel dieser Arbeit, in einem ersten Teil Vorkommen, Heilung und Komplikationen begünstigende Faktoren von kaninen Splitterfrakturen der langen Röhrenknochen im Patientengut der Kleintierklinik der FU Berlin über einen Zeitraum von acht Jahren zu untersuchen. Dabei soll geklärt werden, ob und inwieweit eine Intervention während der Heilung von Splitterfrakturen notwendig ist.

In einem zweiten Teil wird eine neuartige Polymer-Membran (BoneCure®) mit osteokonduktiven Eigenschaften als eine Möglichkeit zur Unterstützung der Knochenheilung bei Hunden und Katzen im klinischen Gebrauch analysiert.

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 Knochenheilung

Knochen ist eines der wenigen Gewebe, das vollständig und ohne Narbenbildung ausheilt. So können die Verhältnisse, die vor der Verletzung herrschten, wiederhergestellt werden (CALORI und GIANNOUDIS, 2011). Die dazu nötigen Prozesse sind sehr komplex und laufen unter Beteiligung vieler verschiedener Zellarten, Proteine und Signalmoleküle ab. Dieses komplizierte, dynamische Zusammenspiel ist abhängig von den biologischen und biomechanischen Gegebenheiten, die im Frakturbereich vorherrschen (SALGADO *et al.*, 2004; GIANNOUDIS *et al.*, 2007a). GIANNOUDIS *et al.* (2008) haben die Komponenten für eine erfolgreiche Knochenheilung in ihrem „Diamond-Konzept“ zusammengefasst. Demnach sind mesenchymale Stammzellen notwendig, die fähig sein sollten, sich zu Knochenzellen zu differenzieren; Wachstumsfaktoren, die Stammzellen zur Proliferation und Differenzierung stimulieren, und eine Gerüststruktur, die dem wachsenden Zellverband als Leitschiene dient. Zusätzlich ist auch mechanische Stabilität unerlässlich, damit das neugebildete Gewebe nicht gleich wieder zerreißt, sowie eine gute Vaskularisation, um Zellen und Stoffwechselprodukte bereitzustellen und nicht mehr benötigte Komponenten abzutransportieren (GIANNOUDIS *et al.*, 2008).

Vor diesem Hintergrund sind die Bedingungen, unter denen eine Fraktur oder ein Knochendefekt vorliegt, von großer Bedeutung und können bereits zu Beginn einen Hinweis auf den Verlauf des Heilungsprozesses geben (CALORI *et al.*, 2007).

Risikofaktoren für Knochenheilungsstörungen

Außerordentlich wichtige Einflussfaktoren der Knochenheilung sind Stabilität und Vitalität im Frakturbereich. Sie werden wesentlich von der Lokalisation und der Ursache der Fraktur bzw. des Knochendefektes beeinflusst (JACKSON und PACCHIANA, 2004; CALORI *et al.*, 2007). Ätiologisch können sie Folge einer kongenitalen Anomalie, eines hoch- oder niederenergetischen Traumas, einer Neoplasie, Folge von Stoffwechselstörungen mit veränderter Mineralisierung und Architektur des Knochens, von therapeutisch erforderlichen Defektosteotomien, Infektion, Nekrose, Pseudarthrose, zystischen Veränderungen oder Achsenkorrekturen sein (KIRKERHEAD *et al.*, 2007; JANICKI und SCHMIDMAIER, 2011; KRAUS, 2012). So ist beispielsweise bei einer Fraktur mit großem Weichteilschaden die Durchblutung des Knochens stark beeinträchtigt, so dass eine Nekrose, ggf. mit Sequesterbildung, entstehen kann. Ist das Periost in Mitleidenschaft gezogen, kann es nur noch wenige bis gar keine Stammzellen mehr zur Knochenregeneration bereitstellen. Offene Frakturen bergen das Risiko einer Infektion mit eventuell

folgender Osteomyelitis. Nach einer Knochenresektion oder einer Fraktur mit großem Substanzverlust (z. B. nach einem Autounfall) können die großen Defekte zwischen den Fragmenten die Reparaturfähigkeit des Knochengewebes übersteigen. Ein zertrümmerter Knochen oder einer, der seine physiologischen biomechanischen Fähigkeiten verloren hat (z. B. durch Hyperparathyreoidismus), lässt sich nur schwer stabilisieren. Diaphysäre Frakturen heilen aufgrund der schlechteren Blutversorgung und fehlender Spongiosa langsamer als metaphysäre (CALORI *et al.*, 2007; KRAUS und BAYER, 2012).

Der Chirurg beeinflusst mit der Osteosynthese und der operativen Darstellung zusätzlich die Stabilität und Vitalität (JACKSON und PACCHIANA, 2004). Nur eine der Situation angemessene Fixationsmethode bietet die mechanischen Voraussetzungen, die zur Knochenheilung erforderlich sind. Eine schonende Behandlung der Weichgewebe, insbesondere des Periosts und des Frakturhämatoms, gewährt eine bestmögliche Blutversorgung und Bereitstellung von Zellen und Wachstumsfaktoren. Aseptisches Arbeiten und sorgfältige Entfernung nekrotischen Gewebes reduziert das Osteomyelitisrisiko (ROBELLO und ARON, 1992; JACKSON und PACCHIANA, 2004).

Nicht zuletzt ist auch die körperliche Verfassung des Patienten wichtig: Fortgeschrittenes Alter, Mangelernährung, Polytrauma, zusätzliche Erkrankungen und damit begründete Medikamentengaben oder genetische Disposition können die Knochenheilung mehr oder weniger stark beeinträchtigen (CHILDS, 2003; CALORI *et al.*, 2007; GIANNOUDIS *et al.*, 2008; GARCIA *et al.*, 2015b).

Splitterfrakturen

Splitterfrakturen bestehen aus mindestens drei Fragmenten. Bei fünf oder mehr Fragmenten liegt eine Trümmerfraktur vor. Sie können rekonstruierbar sein oder nicht (UNGER *et al.*, 1990; FOSSUM, 2012). Von allen langen Röhrenknochen sind Tibia und Os femoris am häufigsten betroffen (HARASEN, 2003a). BOONE *et al.* (1986) sowie GUIOT und DEJARDIN (2011) beschreiben eine signifikante Häufung von Splitterfrakturen bei adulten Tieren (älter als zwölf Monate), die wahrscheinlich durch die sprödere Knochentextur im Vergleich zu juvenilen Tieren bedingt ist.

Splitterfrakturen sind in aller Regel assoziiert mit hochgradigen Weichteiltraumata und daher sehr anfällig für Frakturheilungsstörungen (CORR, 2012). Ihre Versorgung ist anspruchsvoll, da der frakturierte Knochen stabilisiert werden und gleichzeitig die end- und periostale Blutversorgung gesichert sein muss (CLAES *et al.*, 1999). Während lange Zeit die perfekte anatomische Rekonstruktion und rigide Stabilisierung der Fraktur im Mittelpunkt stand, hat sich – sieht man einmal von Gelenkfrakturen ab – mehr und mehr das Konzept der biologischen Frakturversorgung durchgesetzt (ARON *et al.*, 1995; POZZI *et al.*, 2013; LI, Q. *et al.*, 2014). Die

Blutversorgung wird erhalten, indem zusätzliche intraoperative Traumata durch Manipulation im Frakturbereich weitestgehend vermieden werden. Die Fraktur wird gedeckt reponiert. Ist die gedeckte Reposition nicht möglich, sollte ein „open but do not touch“-Zugang gewählt werden. Hierbei werden weder das Frakturhämatom noch die kleinen kortikalen Fragmente ange-rührt (GRUNDNES und REIKERAS, 1993). Lediglich die beiden Hauptfragmente werden minimal-invasiv mit Überbrückungstechniken wie Fixateur externe oder Überbrückungsplatte fixiert (HEITEMEYER *et al.*, 1990; ARON *et al.*, 1995; CLAES *et al.*, 1999; CORR, 2012). Weil die Reposition und Fixation bei dieser Art der Frakturversorgung meist nicht unter Sichtkontrolle geschieht, sind die Frakturspalten in der Regel größer als bei der klassischen Operationsmethode. Der Knochen heilt indirekt über Kallusbildung (DURALL und DIAZ, 1996). Dabei werden Achsenabweichungen bis zu 5° und Gliedmaßenverkürzungen von 10 bis 15 % toleriert; Rotationsfehler nicht (ARON *et al.*, 1995).

Bereits bei der Evaluierung der Fraktur oder des Knochendefektes sollte das Risiko einer Heilungsstörung abgeschätzt und dementsprechend die Therapie sorgfältig ausgewählt werden, um bestmögliche Voraussetzungen für eine schnelle und komplikationslose Heilung zu schaffen (ROBELLO und ARON, 1992; KRAUS und BAYER, 2012). Sind Frakturheilungsstörungen zu erwarten, sollten geeignete präventive Maßnahmen ergriffen werden. Der Patient ist im postoperativen Heilungsverlauf engmaschig zu kontrollieren – klinisch und radiologisch, um Trends frühzeitig zu erkennen (ROBELLO und ARON, 1992). Auch eine sonografische Untersuchung des Frakturbereiches kann zur Bewertung genutzt werden (RISSELADA *et al.*, 2005). Um den Heilungsprozess korrekt beurteilen zu können, ist es essenziell, die physiologische Dauer zu kennen. Je länger eine Störung besteht, desto schwieriger wird es, sie zu beheben (HORNICEK *et al.*, 2001; JACKSON und PACCHIANA, 2004). Manifestieren sich Probleme, müssen sie analysiert und ihre Ursache gefunden werden, um adäquate Gegenmaßnahmen zu treffen (ROBELLO und ARON, 1992; KRAUS und BAYER, 2012).

Physiologische Heilungszeiten

Viele Faktoren beeinflussen die Geschwindigkeit der Knochenheilung: die Art und Lokalisation der Fraktur, der Zustand des umliegenden Weichgewebes, die allgemeine Konstitution des Patienten (Alter, Rasse, Gewicht, lokale und systemische Erkrankungen), die operative Versorgung (Zeitpunkt, Asepsis, Wahl der Osteosynthese und Behandlung des angrenzenden Gewebes), aber auch die postoperative Phase (Grad der Ruhighaltung, applizierte Medikamente, Patienten- und Besitzer-Compliance) (PALMER, 2012; GARCIA *et al.*, 2015a; GARCIA *et al.*, 2015b).

Unter bestmöglichen Bedingungen (unkomplizierte Fraktur mit wenig Weichteiltrauma, keine Begleitverletzungen, Begleiterkrankungen oder perioperative Infektionen, adäquate osteosynthetische und postoperative Versorgung) sind das Alter des Tieres und die Art der Osteosynthese hauptbestimmend für das Tempo der Knochenheilung (BOONE *et al.*, 1986). PIERMATTEI *et al.* (2006) haben für diesen Fall grobe Richtwerte zur Orientierung erstellt (Tab. 1). Die zeitlichen Abweichungen der verschiedenen Osteosynthesen können durch Unterschiede in der Knochenheilung (Platte: überwiegend primär; intramedullär eingebrachter Pin und Fixateur externe: sekundär) (PIERMATTEI *et al.*, 2006; CHAO, P. *et al.*, 2012) erklärt werden. Auch die verschiedenartige Beeinflussung der ossären Blutversorgung spielt eine Rolle (GUNST *et al.*, 1979; BRUNNBERG *et al.*, 1998).

Tab. 1: Durchschnittliche Knochenheilungszeiten bei Kleintieren unter optimalen Bedingungen nach PIERMATTEI *et al.* (2006)

Alter des Tieres [Monate]	Markraumosteosynthese oder Fixateur externe [Wochen]	Plattenosteosynthese [Wochen]
< 3	2-3	4
3-6	4-6	8-12
6-12	5-8	12-20
> 12	7-12	20-52

Die Komplexität der Prozesse und der Einfluss zahlreicher Faktoren machen die Knochenheilung sehr störanfällig und können Komplikationen wie z. B. Infektionen oder Gewebnekrosen begünstigen (PERREN, 2002; GIANNOUDIS *et al.*, 2007a), die zu Delayed Unions, Nonunions oder Malunions führen können (CHILDS, 2003).

Delayed Union, Nonunion, Malunion

Bei einer Delayed Union („verzögerte Vereinigung“) ist die Geschwindigkeit der Frakturheilung langsamer als sie für den Frakturtyp zu erwarten ist (DECAMP, 2003). Die Fusion der Bruchenden ist zwar verzögert, erfolgt aber im Gegensatz zur Nonunion („ausbleibende Vereinigung“). Die Diagnose „Delayed Union“ bzw. „Nonunion“ lässt sich dementsprechend nur retrospektiv stellen (NELSON *et al.*, 2003).

Bisher fehlen einheitliche Definitionen für Delayed Union, Nonunion und deren Abgrenzung (BHANDARI *et al.*, 2002; GARCIA *et al.*, 2013). MÜLLER, M. E. (1965) klassifiziert eine Fraktur, die nach vier Monaten noch nicht zusammengewachsen ist, als Delayed Union. BRIGHTON *et al.* (1981) geben an, dass eine Fraktur, die nach drei Monaten nicht fusioniert ist, als Nonunion

zu bezeichnen ist. Andere verzichten auf zeitliche Angaben und erklären Nonunions als einen kompletten Stillstand des Heilungsvorganges, der ohne Intervention nicht wieder in Gang kommt (MANDT und GERSHUNI, 1987; EINHORN, 1998). Allgemeingültige Definitionen für Delayed Union, Nonunion und auch Malunion („falsche Vereinigung“) wären für den Kliniker und für die Forschung sehr hilfreich, um sowohl die optimale Therapieform und den optimalen Interventionszeitpunkt zu bestimmen, als auch Studienergebnisse besser miteinander vergleichen zu können (MARSH, 1998; BHANDARI *et al.*, 2002).

Für eine systematische Klassifikation ist zudem erschwerend, dass die Vielzahl der Frakturtypen und deren Versorgung variierende physiologische Heilungszeiten aufweisen (ROBELLO und ARON, 1992; DECAMP, 2003; JACKSON und PACCHIANA, 2004). Die Einschätzung des Heilungsverlaufes und des Zeitraums, in der die Heilung abläuft, hängt auch von der Expertise und Erfahrung des Arztes ab (HAMMER *et al.*, 1985; BHANDARI *et al.*, 2002; WHELAN *et al.*, 2002; CORRALES *et al.*, 2008; JOSLIN *et al.*, 2008). Der Arzt muss nicht nur entscheiden, welche Therapie für die Fraktur bzw. den Knochendefekt am geeignetsten ist, sondern muss auch den Heilungsverlauf in regelmäßigen Abständen überprüfen und bewerten, um Störungen rechtzeitig zu erkennen (MARSH, 1998; BHANDARI *et al.*, 2002; MALIZOS *et al.*, 2006). Nur so kann er frühzeitig eingreifen, um doch noch eine Fusion der Fragmente zu erreichen.

Delayed Union

Unzureichende Stabilisierung, schlechte Blutversorgung und Infektion sind häufige Ursachen der Delayed Unions. Die mangelnde Stabilität kann durch eine ungeeignete Osteosynthesemethode oder einen zu großen Frakturspalt verursacht sein (DECAMP, 2003). Klinische Symptome sind Palpationsschmerz, Muskelatrophie sowie unterschiedlich ausgeprägte Lahmheiten bis hin zu hochgradig. Eine Infektion kann von Anorexie, Fieber, Schwellung des Frakturbereichs und auch Fistulation begleitet sein. Radiologisch lassen sich ein persistierender Frakturspalt und unzulängliche Kallusüberbrückung, z. T. auch sklerotische Frakturrenden oder Osteolyse, erkennen (ROBELLO und ARON, 1992; JACKSON und PACCHIANA, 2004).

Therapeutisch ist die zugrunde liegende Ursache zu entfernen. Selten reichen strikte Ruhighaltung oder physiotherapeutische Maßnahmen aus, um einen Heilungserfolg zu erzielen. Bei mechanischer Instabilität ist eine geeignetere Fixationsmethode zu wählen; gelockerte Implantate sind zu entfernen und ein großer Frakturspalt sollte minimiert werden. Ist das aufgrund inakzeptabler Gliedmaßenverkürzung nicht möglich, muss die Knochenbildung durch Transplantate oder synthetische Ersatzmaterialien unterstützt werden. Insuffiziente biologische Verhältnisse können durch Debridement, Förderung der Vaskularisation, Transplantate und Applikation von Stammzellen oder Wachstumsfaktoren verbessert werden. Besteht ein Infektionsverdacht, ist der Frakturbereich mikrobiologisch zu untersuchen. Nur so ist die gezielte

Antibiose möglich. Sie sollte für mindestens vier bis sechs Wochen vorgenommen werden. Eine optimierte Vaskularisation im traumatisierten Areal wirkt heilungsfördernd (JACKSON und PACCHIANA, 2004). Je weniger Fremdmaterial sich im lädierten Bereich befindet, desto förderlicher ist das der Heilung. Entscheidend ist die rigide Fixierung. Dazu bestens geeignet ist ein Fixateur externe (ROBELLO und ARON, 1992), insbesondere bei einer Infektion.

Nonunion

Bei einer Nonunion ist die Heilung zum Erliegen gekommen. Unbehandelt wird die Fragmentfusion ausbleiben (MANDT und GERSHUNI, 1987; ROBELLO und ARON, 1992).

Ursachen und Symptome von Nonunions sind analog denen von Delayed Unions (JACKSON und PACCHIANA, 2004). Allerdings sind sie häufig von Muskelatrophie, Ankylose und reduzierter Knochendichte infolge chronischer Minderbelastung begleitet. Radiologisch ist der Frakturspalt meist verbreitert, die Fragmente können abgerundet, sklerotisch und die Markhöhle an den Frakturrenden versiegelt sein (ROBELLO und ARON, 1992).

Aufgrund der biologischen Eigenschaften ihrer Fragmentenden können Nonunions in vital und avital unterteilt werden (JACKSON und PACCHIANA, 2004). Vitale Nonunions werden je nach produzierter Kallusmenge weiter in hypertroph (viel Kallus), moderat hypertroph (etwas Kallus) und oligotroph (kein Kallus) klassifiziert (KRAUS und BAYER, 2012). Bei einer hypertrophen Nonunion ist die Vitalität gut, und neues Gewebe wird gebildet. Allerdings übersteigen die interfragmentären Kräfte durch inadäquate Frakturstabilisierung die Dehnungsfähigkeit von Knochengewebe, so dass sich nur Knorpel- oder Bindegewebe bilden kann, das Dehnungskräfte besser toleriert (PERREN, 1979). Über exzessive Kallusbildung soll die Fraktur, allerdings erfolglos, stabilisiert werden. Entsprechend ist die hypertrophe Nonunion stabil, am besten unter Kompression, zu fixieren (ROBELLO und ARON, 1992; KRAUS und BAYER, 2012). Dabei sollte das Bindegewebe im Frakturspalt nicht belassen (MÜLLER, M. E., 1965), sondern reseziert werden (KRAUS und BAYER, 2012).

Bei moderat hypertropher Nonunion ist die mechanische Instabilität weniger ausgeprägt, so dass auch weniger Kallus produziert wird. Das therapeutische Vorgehen entspricht dem der hypertrophen Form (KRAUS und BAYER, 2012).

Oligotrophe Nonunions haben eine geringe bis keine Kallusbildung und sind von avitalen Nonunions schwer abgrenzbar (DECAMP, 2003). Ursache der gestörten Heilung ist nicht nur die Frakturstabilität, sondern auch eine mangelhafte zelluläre Aktivität. Daher müssen therapeutisch neben einer rigiden Fixation und der Entfernung gelockerter Implantate auch die biologischen Prozesse angeregt werden – durch chirurgische Auffrischung des Frakturbereichs, Transplantate oder Wachstumsfaktoren (KRAUS und BAYER, 2012).

Ist die Blutversorgung der Fragmentenden insuffizient und sind diese dadurch biologisch inaktiv, werden die Nonunions als avital bezeichnet. Es fehlt die Kallusformation. Nach DECAMP (2003) sind die dystrophische, nekrotische, atrophische und Defekt-Nonunion zu unterscheiden. Bei der dystrophischen Nonunion ist an einem oder beiden Fragmentenden totes Knochengewebe vorzufinden. Liegt das abgestorbene Gewebe isoliert im Frakturbereich oder wurde es demarkiert, liegt ein Sequester vor, und die Nonunion wird als nekrotisch bezeichnet. Eine Defekt-Nonunion entsteht durch einen zu großen Abstand der Fragmente, der die Regenerationsfähigkeit des Knochengewebes überfordert und die Fusion verhindert. Verursacht wird dies durch Gewebeverlust bei einem hochenergetischen Trauma oder nach chirurgischer Resektion. Wird das avitale Knochengewebe resorbiert, ohne dass neues gebildet wird, entwickelt sich eine atrophische Nonunion. Sie ist meist Folge der anderen Subtypen (DECAMP, 2003; KRAUS und BAYER, 2012).

Im Hinblick auf die Therapie sind avitale Nonunions nicht nur osteosynthetisch zu stabilisieren, sondern das avaskuläre Gewebe im Defektbereich und etwaiges Bindegewebe im Frakturspalt müssen reseziert und der Frakturspalt möglichst minimiert werden (ROBELLO und ARON, 1992). BLAESER *et al.* (2003) haben zur Therapie avitaler Nonunions gute Ergebnisse mit einer *en bloc*-Osteotomie erzielen können. Damit wird nicht nur das avitale Gewebe entfernt, sondern es werden auch zwei plane Knochenflächen geschaffen, die sehr gut zu reponieren und fixieren sind. Als nachteilig wird allerdings der Längenverlust der Gliedmaße angesehen.

Bei allen Heilungsstörungen – insbesondere bei avitalen Nonunions – muss eine Infektion ausgeschlossen werden. Ist sie infiziert, muss sie über ein aggressives Debridement mit Aufbohren der sklerotisierten Markhöhlen saniert werden. Selbst eine Amputation kann erforderlich sein, um dem Tier einen langen Leidensweg zu ersparen (ROBELLO und ARON, 1992).

Die Therapie avitaler Nonunions ist eine große Herausforderung für den Orthopäden, verlangt besondere Geduld vom Patientenbesitzer sowie eine gute Compliance bei sehr hohen Kosten (ROBELLO und ARON, 1992; KRAUS und BAYER, 2012).

Malunion

Bei einer Malunion ist die Form des Knochens verändert und damit meist auch seine Funktion im muskuloskelettalen System. Malunions können klinisch inapparent, deformiert und/oder verkürzt sein. Das kann Schmerzen, Lahmheiten verschiedenen Ausmaßes oder Arthrose verursachen (JACKSON und PACCHIANA, 2004). Auch Obstipation und Malokklusion sind mögliche Folgen (PRASSINOS *et al.*, 2007; RANGANATH und HEMANTH KUMAR, 2011; VEGA, 2011).

Ursachen einer Malunion sind unzureichende Reposition, fehlerhafte oder fehlende Frakturversorgung sowie zu frühes Belasten. Die Diagnose stützt sich neben der klinischen Untersuchung v. a. auf Röntgenbilder oder die Computertomografie. Anhand der Bilder kann der Grad

der Achsenabweichung und die Verkürzung der Gliedmaße im Vergleich mit der „gesunden“ Seite bestimmt werden (JACKSON und PACCHIANA, 2004). Eine Korrektur ist nicht notwendig, falls das Tier dadurch nicht oder so gut wie nicht beeinträchtigt ist (KRAUS und BAYER, 2012). So konnten z. B. FRANZUSZKI *et al.* (1987) und auch BLAESER *et al.* (2003) feststellen, dass Gliedmaßenverkürzungen unter 20 % meist sehr gut kompensiert werden und nicht zwingend therapiebedürftig sind.

Für die Korrektur eines Knochens sind zahlreiche Techniken beschrieben. Um den Knochen korrekt auszurichten, sind präoperative Planungen auf der Grundlage von Röntgenbildern oder dreidimensionale CT-Rekonstruktionen im Seitenvergleich sehr hilfreich (KRAUS und BAYER, 2012).

2.2 Förderung der Knochenheilung

Die Regeneration von Knochengewebe zu unterstützen, ist insbesondere erforderlich bei großen Knochendefekten nach Tumorresektion bzw. hochenergetischem Trauma, Arthrodesen, Nonunions und verringerter Heilungskapazität durch lokale Infektion, systemische Erkrankung oder hohes Alter (ZACHOS, 2009; INNES und MYINT, 2010; JANICKI und RICHTER, 2012; KRAUS, 2012). Während in einigen Fällen lediglich eine Unterstützung der physiologischen Abläufe gewünscht ist, um die Heilung zu beschleunigen, ist in anderen die medizinische Intervention zwingend notwendig (MANDT und GERSHUNI, 1987; ROBELLO und ARON, 1992). Je nach Ursache der beeinträchtigten Knochenregeneration können biologische, physikalische oder beide Methoden in Kombination angewandt werden (EINHORN, 1995; HANNOUCHE *et al.*, 2001; CHILDS, 2003).

Biologische Methoden

Biologische Methoden zur Beschleunigung der Knochenheilung zielen darauf ab, die Bedingungen zur Differenzierung und zum Wachstum osteokompetenter Zellen zu optimieren oder Stammzellen für den Aufbau neuen Knochengewebes direkt bereitzustellen (HANNOUCHE *et al.*, 2001; CHILDS, 2003). Die Substanzen oder Materialien können dabei auf verschiedenen Wegen die Knochenregeneration verbessern oder in Gang setzen (DE LONG *et al.*, 2007). Wichtig für das Verständnis der Vorgänge ist die Osteogenese, Osteoinduktion und Osteokonduktion.

Osteogenese, Osteoinduktion, Osteokonduktion

Osteogenese ist die Knochenbildung durch osteokompetente Zellen. Während Osteoblasten für den Knochenaufbau verantwortlich sind, erhalten Osteozyten das Knochengewebe (JAYAKUMAR und DI SILVIO, 2010). Osteogenetische Materialien sollten demnach diese Zellarten oder deren Vorläuferstadien – Präosteoblasten, Osteoprogenitorzellen und mesenchymale Stammzellen – als vitale Zellen enthalten. Dies ist bei autogenen Spongiosatransplantaten oder autogenem Knochenmark gegeben (DE LONG *et al.*, 2007).

Osteoinduktion ist die Kompetenz bestimmter Substanzen, Knochenvorläuferzellen zu rekrutieren sowie zur Proliferation und Differenzierung anzuregen, um so neues Knochengewebe zu produzieren (DE LONG *et al.*, 2007). Dieser Vorgang erfolgt auch ektopisch, wo normalerweise kein Knochen gebildet wird (HANNOUCHE *et al.*, 2001). Osteoinduktive Materialien, wie z. B. dekalzifizierte Knochenmatrix, enthalten Wachstumsfaktoren wie transforming growth factor β oder insulin-like growth factor und bone morphogenetic proteins (KRAUS, 2012).

Osteokonduktion basiert auf Materialien, die knochenbildenden und blutgefäßbildenden Zellen als Gerüst- und Leitstruktur dienen. Stammzellen können sich besser daran anheften, vermehren und differenzieren. Ein geordneter und effektiver Gewebeaufbau mittels osteokonduktiver Materialien erfolgt ähnlich einer Schablone, wobei deren Funktionalität wesentlich von den Struktureigenschaften der Substanzen abhängt. So wirkt sich die Oberflächenbeschaffenheit direkt auf Anheftung und Differenzierung der Zellen aus, während die Porenanzahl und Porengröße bestimmen, wie gut die Zellen in die Trägerstruktur einwachsen können (EINHORN, 1995; KRAUS, 2012). Je besser knochenbildende Zellen einwachsen, umso fester die Verbindung zwischen osteokonduktivem Implantat und dem umliegenden Knochen (KARAGEORGIU und KAPLAN, 2005). Die 3D-Architektur und chemische Zusammensetzung definieren die mechanische Belastbarkeit des Implantats sowie Resorbierbarkeit und Resorptionsrate (EINHORN, 1995; KARAGEORGIU und KAPLAN, 2005; VAN DER STOK *et al.*, 2011).

Als osteokonduktive Materialien werden u. a. Kalziumphosphat-Keramiken und bioaktives Glas, aber auch Koralle und synthetische Polymere eingesetzt (EINHORN, 1995; HANNOUCHE *et al.*, 2001).

Autogenes Knochengewebe

Die Transplantation autogenen Knochengewebes ist die klassische Methode, die Knochenheilung, z. B. bei Nonunions, zu fördern (SEN und MICLAU, 2007; GIANNOUDIS, 2009; PAPE *et al.*, 2010). Nach ZACHOS (2009) und KRAUS (2012) wird sie insbesondere in der Veterinärmedizin meist anderen Verfahren vorgezogen und gilt nach wie vor als Goldstandard (DOREA *et al.*,

2005; DE LONG *et al.*, 2007; GIANNOUDIS *et al.*, 2007b; HEO *et al.*, 2009; PAPE *et al.*, 2010). Wesentlicher Vorteil körpereigener Transplantate ist deren Gewinnung unmittelbar vor der Transplantation. Dadurch ist das Gewebe vital und enthält sowohl lebende osteokompetente Zellen als auch viele Wachstumsfaktoren, Zytokine und andere für die Knochenheilung benötigte Signalmoleküle. Gleichzeitig bietet autogener Knochen ein natürliches Gerüst für einwachsende Osteoblasten und Blutgefäße. Entsprechend ist das autogene Transplantat osteogenetisch, osteoinduktiv, osteokonduktiv (DOREA *et al.*, 2005; PAPE *et al.*, 2010; JANICKI und RICHTER, 2012) und nicht immunogen (PAPE *et al.*, 2010; JANICKI und RICHTER, 2012).

Für die Transplantation kann sowohl kortikaler als auch spongioser Knochen genutzt werden. Untersuchungen haben gezeigt, dass Spongiosatransplantate aufgrund ihrer deutlich höheren metabolischen Aktivität und der porösen Struktur schneller revaskularisiert, in den Knochen integriert werden und somit rasch neuen Knochen induzieren (ENNEKING *et al.*, 1975; KHAN *et al.*, 2005). Den ausgesprochen guten biologischen Eigenschaften von Spongiosa-Transplantaten fehlt allerdings mechanische Stabilität. Dies muss bei der chirurgischen Fraktur- bzw. Knochendefektversorgung berücksichtigt werden (PAPE *et al.*, 2010).

Typische Entnahmestellen für Knochentransplantate sind Darmbeinflügel und *Tuberculum majus* des Humerus. Seltener genutzt werden der proximale Tibiabereich, die Femurkondylen bzw. die proximale Femurmetaphyse, Rippen oder der kaudoventrale Bereich des Unterkiefers (KRAUS, 2012). Das Knochenmaterial sollte zügig am Zielort eingesetzt werden. Je größer die Zeitspanne zwischen Gewinnung und Implantation des Transplantats ist, umso mehr Zellen sterben im Transplantat durch die zwischenzeitlich fehlende Blutversorgung ab, was wiederum den Erfolg schmälert (SANDHU *et al.*, 1999; LAURSEN *et al.*, 2003). Die Größe der Spongiosastückchen liegt idealerweise zwischen drei und sechs Millimetern. Aus dem Ilium entnommen, besteht meist ein Vollschichtexplantat aus Spongiosa und Kortikalis (KRAUS, 2012), das stabiler ist als reine Spongiosatransplantate (PAPE *et al.*, 2010).

Nachteile der Defektüberbrückung mit körpereigenem Knochenmaterial sind die meist geringe zu gewinnende Menge (JOHNSON, K. A., 1986; KIRKER-HEAD *et al.*, 2007; CALORI *et al.*, 2011) und die gelegentliche Frakturierung des Spenderknochens (JOHNSON, K. A., 1986; FERGUSON, 1996). Außerdem ist entnahmebedingt ein weiterer operativer Zugang nötig, wodurch sich Operationsdauer, Infektionsrisiko und postoperativer Schmerz erhöhen (INNES und MYINT, 2010). Bei Tieren sind Entnahme und Transplantation allerdings weniger problematisch als beim Menschen (KRAUS, 2012).

Allogenes Knochengewebe

Die Entnahmemorbidität und begrenzte Verfügbarkeit autogenen Knochengewebes lässt sich mit allogenen und auch xenogenem Knochen umgehen (DOREA *et al.*, 2005; ZACHOS, 2009;

JANICKI und RICHTER, 2012). Allerdings ist auch dieses Verfahren nicht problemlos umzusetzen, da ein geeignetes Spendertier gefunden werden muss. Insbesondere kann das Fremdmaterial heftige Immunreaktionen auslösen. Auch das Risiko einer Krankheitsübertragung sollte bedacht werden – wenngleich es als gering eingeschätzt werden kann (ZACHOS, 2009; KRAUS, 2012). Deshalb und auch wegen besserer Vorratshaltung wird das Material meist chemisch oder physikalisch behandelt, z. B. mit Gammastrahlen, Tiefgefrierung oder Gefriertrocknung (GIANNOUDIS *et al.*, 2005; JANICKI und RICHTER, 2012; KRAUS, 2012). Mit diesem Vorgehen wird allerdings auch toleriert, dass nicht nur etwaige Krankheitserreger und immunogene Substanzen, sondern auch Osteoblasten und Stammzellen vernichtet werden. Folglich verlieren allogene Transplantate ihre osteogenetische Potenz; während gleichzeitig ihre osteoinduktiven Inhaltsstoffe mehr oder minder stark dezimiert werden (KEATING und MCQUEEN, 2001; CALORI *et al.*, 2011; JANICKI und RICHTER, 2012). Sie weisen daher im klinischen Ergebnis eine große Variabilität auf (GIANNOUDIS *et al.*, 2005; CALORI *et al.*, 2011).

Sterilisation und Haltbarmachung ändern auch die mechanische Beschaffenheit allogener Knochen (PELKER *et al.*, 1984; SANDHU *et al.*, 1999; KEATING und MCQUEEN, 2001; GIANNOUDIS *et al.*, 2005): So ist die Belastbarkeit des Transplantats z. T. erheblich reduziert. SANDHU *et al.* (1999) wiesen nach, dass bei Rehydratation von gefriergetrocknetem Knochen mikro- und makroskopisch Risse entstehen können, die die Festigkeit des Transplantats um bis zu 50 % mindern. Sieht man einmal von diesen Mängeln ab, können Knochendefekte mit allogenen Transplantaten effektiv und unkompliziert zur Heilung gebracht werden, weil die Regeneration von Knochengewebe gefördert wird (GROGNET, 1989; SINIBALDI, 1989; DOREA *et al.*, 2005; HEO *et al.*, 2009).

Sowohl in den USA als auch in Großbritannien wird allogenes Knochengewebe auch für die Tiermedizin kommerziell über Gewebebanken angeboten. Die Knochen werden toten Tieren entnommen, deren Tötung nicht aufgrund der Gewebegewinnung erfolgte. Entnommen wird nur, wenn der Gesundheitsstatus bekannt und der Spender geeignet ist (INNES und MYINT, 2010; KRAUS, 2012). Von Gewebebanken werden Transplantate in verschiedenen Formen, z. B. als Puder, Granulat, Streifen, Dübel, Keile oder Blöcke, angeboten (GIANNOUDIS *et al.*, 2005; CALORI *et al.*, 2011). In Deutschland hat sich dieses System bisher nicht etabliert.

Auch bei allogenem Knochen kann zwischen spongiösem, kortikalem oder kortikospongiösem Gewebe gewählt werden (ZACHOS, 2009). Allerdings ist bei allogener Kortikalis zu beachten, dass sie zwar ein gewisses Maß an mechanischer Unterstützung bietet – sie kann z. B. als „biologische Platte“ genutzt werden (HEO *et al.*, 2009) – aber aufgrund ihres kompakten anatomischen Aufbaus nur sehr langsam im Transplantatbett einheilt. Die Knochenstruktur des

Transplantats muss erst über Osteoklasten abgebaut werden, ehe in den entstehenden Hohlräumen neues Knochengewebe aufgebaut werden kann. Dieser Prozess kann sich über Jahre hinziehen (KRAUS, 2012).

Alternativen zu Knochengewebe

Sowohl autogene als auch allogene Knochentransplantationen weisen einige Nachteile auf, die einer erfolgreichen Regeneration von Knochengewebe entgegenstehen können. Insbesondere bei der Überbrückung großer Knochendefekte sind die Ergebnisse häufig nicht zufriedenstellend (PETITE *et al.*, 2000; ARVIDSON *et al.*, 2011; CALORI *et al.*, 2011). Entsprechend wird weltweit nach besseren Möglichkeiten der Knochentransplantation geforscht (GIANNOUDIS *et al.*, 2005; DE LONG *et al.*, 2007; KIRKER-HEAD *et al.*, 2007; CALORI *et al.*, 2011).

Der ideale Knochenersatz ist osteokonduktiv, osteoinduktiv, biokompatibel, resorbierbar, einfach zu sterilisieren und intraoperativ leicht zu handhaben. Strukturell sollte er dem Knochengewebe gleichen und somit vergleichbare mechanische Eigenschaften bezüglich Festigkeit und Elastizität besitzen. Ferner sollte der Ersatz kosteneffektiv und in ausreichender Menge verfügbar sein (SALGADO *et al.*, 2004; GIANNOUDIS *et al.*, 2005; VAN DER STOK *et al.*, 2011).

Zahlreiche Knochenersatzmaterialien stehen sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin zur Verfügung. Im Hinblick auf Aufbau, Zusammensetzung und Wirkungsmechanismus unterscheiden sie sich (DOREA *et al.*, 2005; GIANNOUDIS *et al.*, 2005; HANNINK und ARTS, 2011; VAN DER STOK *et al.*, 2011). Allerdings erfüllt bisher keine der Substanzen die Anforderungen an einen idealen Knochenersatz (PAPE *et al.*, 2010; ARVIDSON *et al.*, 2011; VAN DER STOK *et al.*, 2011). Abgesehen davon liegen nicht immer wissenschaftlich fundierte Daten zur Effektivität der Materialien vor (MASTROGIACOMO *et al.*, 2005; VAN DER STOK *et al.*, 2011; KURIEN *et al.*, 2013).

Die Heilung hängt von vielen in- und extrinsischen Faktoren ab, wie von der anatomischen Lokalisation, Größe und Ätiologie der Knochenläsion und der Verfassung des Patienten (KARAGEORGIOU und KAPLAN, 2005; CALORI *et al.*, 2011; HANNINK und ARTS, 2011). Dies erklärt, dass die Produkte trotz ähnlicher chemischer und struktureller Zusammensetzung nicht zwingend auch zu übereinstimmenden Ergebnissen führen. Nicht selten haben dieselben Materialien an verschiedenen Einsatzorten unterschiedliche Wirkungen (HANNINK und ARTS, 2011; VAN DER STOK *et al.*, 2011). Standardisierte Studienprotokolle mit großen Fallzahlen könnten hilfreich sein, die Effektivität der Produkte sowie ihre Vergleichbarkeit zu verbessern (VAN DER STOK *et al.*, 2011; KURIEN *et al.*, 2013).

Bisher gibt es keine Leitlinien, die eine optimale Auswahl der Knochenersatzmaterialien je nach Indikation ermöglichen (VAN DER STOK *et al.*, 2011). Grundsätzlich empfiehlt sich osteokonduktives Trägermaterial, wenn ein Defekt stabilisierend nur ausgefüllt werden sollte. Mangelt es an Wachstumsfaktoren oder knochenbildenden Zellen, sollte zusätzlich osteogenetisch und/oder osteoinduktiv wirksames Material eingesetzt werden (GIANNOUDIS *et al.*, 2005; CALORI *et al.*, 2011; HANNINK und ARTS, 2011; VAN DER STOK *et al.*, 2011).

Tissue Engineering

Beim Tissue Engineering (TE) sind verschiedene Forschungsrichtungen wie Biologie, Chemie, Physik sowie technische Wissenschaften vernetzt, um interdisziplinär neues funktionsfähiges Gewebe zu generieren, das als Transplantat für das Empfängergewebe typische Aufgaben übernimmt (SALGADO *et al.*, 2004; NANDI *et al.*, 2010). Eine andere Möglichkeit ist die *in situ* Geweberegeneration, bei der endogene Reparaturmechanismen angeregt werden (JANICKI und RICHTER, 2012).

Am bedeutendsten für die Entstehung von neuem Knochen sind die Zellen, die ihn bilden (PATTERSON *et al.*, 2008), und eine für sein Wachstum optimale Umgebung (EL HAJ *et al.*, 2005). Um die Knochenheilung anzuregen, lassen sich mesenchymale Stammzellen (Osteogenese), Wachstumsfaktoren (Osteoinduktion) und Trägermaterialien (Osteokonduktion) einzeln verwenden. Bei großen Knochendefekten werden möglichst viele Komponenten kombiniert, um so über die Synergie ähnlich gute Ergebnisse wie mit autogenen Knochentransplantaten zu erzielen (GIANNOUDIS *et al.*, 2005; MASTROGIACOMO *et al.*, 2005; PAPE *et al.*, 2010; CALORI *et al.*, 2011). Diese sogenannten „composite grafts“ bestehen aus geeignetem Trägermaterial, das mit osteogenetischen Zellen und osteoinduktiven Wachstumsfaktoren beladen ist. Bisher ist es jedoch noch nicht gelungen, das optimale Material zu finden (HANNINK und ARTS, 2011).

Mesenchymale Stammzellen

Die Synthese neuen Knochengewebes erfolgt durch Osteoblasten – entweder direkt (desmale Ossifikation) oder indirekt (enchondrale Ossifikation). Osteoblasten entstehen aus Osteoprogenitorzellen. Sie entwickeln sich aus mesenchymalen Stammzellen (MSC) (JAYAKUMAR und DI SILVIO, 2010). Fehlen sie oder sind sie nur spärlich vorhanden, heilt keine Fraktur und kein Knochendefekt wird mit neuem Knochengewebe aufgefüllt (MUSCHLER *et al.*, 2003; DE LONG *et al.*, 2007). Seit Langem ist man bemüht, diesen Mangel durch Substitution osteokompetenter Zellen auszugleichen und so die Osteogenese anzuregen. Da Osteoblasten allerdings nur

in sehr geringen Mengen zu gewinnen sind und die *ex vivo*-Kultivierung nur unter hohem zeitlichen Aufwand möglich ist (SALGADO *et al.*, 2004), konzentriert sich die Forschung seit mehreren Jahren auf MSC als vielversprechende Quelle osteogenetischer Zellen (SALGADO *et al.*, 2004; KRAUS und KIRKER-HEAD, 2006; JANG *et al.*, 2008; PATTERSON *et al.*, 2008; JANICKI und RICHTER, 2012).

MSC gehören zu den adulten Stammzellen (SALGADO *et al.*, 2004) und werden auch als „multipotente mesenchymale Stromazellen“ bezeichnet (DOMINICI *et al.*, 2006). Sie sind multipotent, weil sich aus ihnen nicht nur Osteoblasten, sondern auch Chondroblasten, Myoblasten, Adipozyten oder Tenozyten entwickeln können (SALGADO *et al.*, 2004). Abgesehen davon differenzieren sie sich auch zu Hepatozyten oder Neuronen; diese Zellen sind nicht mesodermalen Ursprungs (SANCHEZ-RAMOS *et al.*, 2000; SCHWARTZ *et al.*, 2002). Die Differenzierung der MSC wird von verschiedenen Wachstumsfaktoren, Zytokinen und Nährstoffen bestimmt und kann sowohl *in vitro* als auch *in vivo* stimuliert werden (BIELBY *et al.*, 2007; ARVIDSON *et al.*, 2011; KRAUS, 2012). Durch ihre Multipotenz werden MSC nicht nur zur Unterstützung der Knochenregeneration eingesetzt, sondern auch zur Knorpel- oder Sehnenregeneration, beim Myokardinfarkt, bei Leberzirrhose oder bei Autoimmunerkrankungen wie Morbus Crohn und multipler Sklerose (KIM, N. und CHO, 2013).

Erstmals wurden MSC im Knochenmark nachgewiesen (FRIEDENSTEIN *et al.*, 1987). Heute ist bekannt, dass sie in sehr vielen Geweben vorkommen, u. a. in der Kambiumschicht des Periosts, in Knorpel, Synovia, Muskulatur, Fett-, Leber- oder Nierengewebe (BIELBY *et al.*, 2007; ARVIDSON *et al.*, 2011; ITO, H., 2011). Umstritten ist, ob MSC im Blut zirkulieren (BIELBY *et al.*, 2007; JONES und MCGONAGLE, 2008). Stammzellen sind eine sehr heterogene Zellgruppe und verhalten sich durch verschiedene Bedingungen *in vivo* anders als *in vitro* (Diffusion vs. Vaskularisation, 2D- vs. 3D-Wachstum, mechanische Kräfte ja vs. nein). Zusätzlich exprimieren MSC *in vitro* andere Oberflächenmoleküle als *in vivo*, weswegen ihre eindeutige Identifizierung und Verfolgung in kombinierten Untersuchungen sehr schwierig sein kann. Die Bestimmung verlässlicher und spezifischer Oberflächenmarker von MSC, die sowohl *in vitro* als auch *in vivo* exprimiert werden, könnten die Erforschung der Differenzierung in Osteoblasten und der daran beteiligten Zytokine, Wachstumsfaktoren und Signaltransduktionswege vorantreiben (SALGADO *et al.*, 2004; BIELBY *et al.*, 2007; ITO, H., 2011; JONES und YANG, 2011).

Ein großer Vorteil mesenchymaler Stammzellen ist, dass sie immunprivilegiert sind, weil häufig MHC-II-Rezeptoren und Co-Moleküle fehlen. Entsprechend wirken MSC nur schwach immunogen. Allerdings unterdrücken sie aktiv die Immunantwort, da sie die T-Zell-Antwort sowohl direkt als auch indirekt verhindern und lokale antiinflammatorische Substanzen wie beispielsweise Interleukin-10 sezernieren (TSE *et al.*, 2003; RYAN *et al.*, 2005; SHI *et al.*, 2010). Deswegen konnten im Vergleich autogener, allogener und xenogener MSC-Anwendungen gute Ergebnisse gewonnen werden (ARINZEH *et al.*, 2003; UDEHIYA *et al.*, 2013).

Das osteogenetische Potenzial von MSC ist abhängig von ihrer Menge und Herkunft. Dabei ist die Anzahl transplantierte MSC direkt proportional zur gebildeten Menge mineralisierten Kallusgewebes (HERNIGOU *et al.*, 2005a). Das Knochenmark junger Individuen enthält mehr MSC als das älterer (SALGADO *et al.*, 2004; CAPLAN, 2007). Allerdings muss bedacht werden, dass die verminderte Heilungsfähigkeit von Knochen alter Individuen weniger auf der geringeren Menge vorhandener MSC beruht, sondern eher auf deren reduziertes Teilungspotenzial und somit auch auf deren reduzierte Lebenszeit zurückzuführen ist (STENDERUP *et al.*, 2003; ABDALLAH *et al.*, 2006; JANICKI und RICHTER, 2012).

Aus Knochenmark gewonnene MSC sind bisher am besten erforscht (HERNIGOU *et al.*, 2013), obwohl dort nur sehr wenige von ihnen zu finden sind: Nur jede tausendste bis hunderttausendste mononukleäre Zelle im Knochenmark ist eine mesenchymale Stammzelle (HERNIGOU *et al.*, 2005a). Die Gewinnung von MSC aus Fettgewebe wird als vorteilhaft angesehen, da ausreichende Mengen vorhanden sind, es leicht darzustellen ist und eine geringe Entnahmemorbidität hat (FECHNER, 2009; MONACO *et al.*, 2011; YOON *et al.*, 2015). Fettgewebs-Stammzellen haben zudem eine geringere Mortalität und ein länger dauerndes Proliferationsvermögen als MSC aus Knochenmark (ZUK *et al.*, 2001). Allerdings erweisen sich nach IM *et al.* (2005) und FECHNER (2009) MSC adipöser Herkunft als weniger potent, neues Knochengewebe zu generieren, als die aus Knochenmark gewonnenen MSC. Auch MSC aus der Muskulatur (LEE *et al.*, 2000) oder aus dem Nabelschnurblut (JANG *et al.*, 2008) weisen eine osteogene Differenzierung auf.

Vermutet wird, dass MSC die Osteogenese nicht nur direkt fördert (Differenzierung zu Osteoblasten), sondern auch indirekt. Intravenös applizierte MSC siedeln sich in vielen Geweben an, bevorzugt aber in verletzten und/oder entzündeten (DEVINE *et al.*, 2003). Über die Sekretion von Zytokinen oder Wachstumsfaktoren wie z. B. IGF-1, VEGF und EGF könnten sie die Zellmigration, die Angiogenese, das Entzündungsgeschehen oder die Apoptose von Zellen beeinflussen (CAPLAN, 2007; CHEN, W. J. *et al.*, 2009; JONES und YANG, 2011).

MSC zur Förderung der Knochenheilung können mit einem autogenen Knochen, über Aspiration autogenen Knochenmarks oder über eine *in vitro*-Kultur transplantiert werden (LINDHOLM und URIST, 1980; PETITE *et al.*, 2000).

Autogene Knochenmarkaspiration

Seit mehr als 30 Jahren wird autogenes Knochenmark bei Knochenheilungsstörungen eingesetzt. Das Verfahren gilt als einfach, sicher und effektiv (MUSCHLER *et al.*, 2003). Knochenmark, meist aus dem Beckenkamm, wird perkutan aspiriert, und in den Frakturspalt oder Knochendefekt injiziert. Nach einigen Wochen kann die Prozedur wiederholt werden (GOEL *et al.*,

2005; HERNIGOU *et al.*, 2005b). Der Erfolg ist bei Mensch und Tier in zahlreichen Studien belegt (LINDHOLM und URIST, 1980; PALEY *et al.*, 1986; CONNOLLY, J. F. *et al.*, 1991; TIEDEMAN *et al.*, 1991; SIWACH *et al.*, 2001; GOEL *et al.*, 2005).

Als Schwächen des Verfahrens werden die große quantitative Variabilität der von Patient und Spenderort zu gewinnenden MSC sowie deren geringe Anzahl im Knochenmark angesehen. Sind MSC zusätzlich noch durch Alter oder Krankheiten reduziert, reichen sie ggf. nicht aus, um die Knochenheilung zu stimulieren (HERNIGOU *et al.*, 2005b; ARVIDSON *et al.*, 2011). Bei der Aspiration ist zu beachten, dass die MSC möglichst nicht mit peripherem Blut verdünnt werden (HERNIGOU *et al.*, 2013). Um die Autotransplantation zu vereinfachen, sollte das Knochenmarkspirat vor der Injektion zentrifugiert werden (CONNOLLY, J. *et al.*, 1989; KASTEN *et al.*, 2008a). MUSCHLER *et al.* (2003) erhöhten die Konzentration osteogenetischer Zellen, indem sie das selektive Adhäsionsvermögen der MSC an geeigneten Oberflächen (z. B. demineralisierte Knochenmatrix) nutzen. So können MSC aus dem Knochenmarkspirat einfach und schnell „herausgefiltert“ und konzentriert werden. Sie weisen zudem darauf hin, dass nicht nur MSC und Osteoprogenitorzellen wichtig für die Frakturheilung sind, sondern auch andere Zellen und der Thrombus selbst (MUSCHLER *et al.*, 2003).

Nachteilig an Knochenmarkspiraten ist zudem ihre fehlende Osteokonduktivität. Die zähflüssige Konsistenz kann an der Injektionsstelle zu einer ektopischen Verteilung mit entsprechender Ossifikation führen. Das ist insbesondere an Wirbelsäule und Gelenken gefürchtet (KHAN *et al.*, 2005; SEN und MICLAU, 2007; ARVIDSON *et al.*, 2011; KRAUS, 2012). Um dies zu vermeiden, wird häufig autogenes Knochenmark mit allogenen oder xenogenem Knochen (WIENTROUB *et al.*, 1989), demineralisierter Knochenmatrix (LINDHOLM und URIST, 1980; TIEDEMAN *et al.*, 1991) oder Biokeramiken (DEN BOER *et al.*, 2003) kombiniert.

Die alleinige Substitution mit einem Knochenmarkspirat reicht bei massiver Deformierung des Knochens oder atrophischer Nonunion nicht aus, die Heilung genügend zu stimulieren. Zusätzliche osteosynthetische Maßnahmen sind erforderlich (HERNIGOU *et al.*, 2005b; SEN und MICLAU, 2007).

***In vitro*-Kultivierung**

Allgemein bekannt ist aus Studien, dass MSC nur in hoher Konzentration *in vivo* signifikant zur Heilung beitragen können (KRAUS, 2012). Unbekannt ist allerdings die Höhe der Konzentration (MUSCHLER *et al.*, 2004; HERNIGOU *et al.*, 2005b).

MSC lassen sich *in vitro* kultivieren und vermehren. PETITE *et al.* (2000) verglichen ein korallines osteokonduktives Implantat, das entweder allein oder in Kombination mit autogenem Knochenmark oder autogenen, *in vitro* kultivierten MSC eingesetzt wurde. Die Knochenheilung der

Fälle, in denen das Implantat mit kultivierten MSC kombiniert wurde, war den anderen überlegen (PETITE *et al.*, 2000). Sehr gute Ergebnisse mit kultivierten MSC verzeichnen auch BRUDER *et al.* (1998), QUARTO *et al.* (2001), MARCACCI *et al.* (2007), JANG *et al.* (2008), CHEN, W. J. *et al.* (2009) und MONACO *et al.* (2011).

Zur Kultivierung werden MSC meist dem Knochenmark entnommen (MONACO *et al.*, 2011). Geeignet sind auch Fett, Nieren- und Lebergewebe, Haut, Fruchtwasser und andere Organe (ARVIDSON *et al.*, 2011) sowie allogenes oder xenogenes Gewebe (ARINZEH *et al.*, 2003; UDEHIYA *et al.*, 2013). MSC und Osteoprogenitorzellen zeichnen sich durch eine hervorragende Kunststoffadhärenz aus, wodurch sie einfach und effektiv von anderen Gewebszellen (z. B. hämatopoetischen Zellen des Knochenmarks) isoliert werden können (SALGADO *et al.*, 2004; ARVIDSON *et al.*, 2011). Die Identifizierung mit Oberflächenmarkern ist möglich (BIELBY *et al.*, 2007; JONES und YANG, 2011).

MSC haben hohe Anforderungen an das Kultivierungsmedium, damit sie *in vitro* wachsen und sich teilen können. Es werden zahlreiche Wachstumsfaktoren und zusätzlich tierisches Gewebe als Unterlage benötigt (ARVIDSON *et al.*, 2011). MSC können infolge der hohen Anzahl forcierter Vermehrungszyklen langsam altern und dabei die Multipotenz und einen Teil des osteogenen Potenzials einbüßen (BANFI *et al.*, 2000). Die Fähigkeit von MSC, *in vivo* ossäres Gewebe zu generieren, ist wesentlich abhängig von den Bedingungen während der *in vitro*-Kultivierung (BANFI *et al.*, 2000; MASTROGIACOMO *et al.*, 2005). Nach JANICKI und RICHTER (2012) ist eine schnelle Wachstumsrate der MSC entscheidend für die erfolgreiche Transplantation.

Es ist möglich, undifferenzierte MSC einzusetzen, damit sie sich am Transplantationsort durch endogene Zytokine und andere Signalmoleküle differenzieren. Die Stammzellen können sich allerdings auch durch osteogenetische Zusätze zum Nährmedium, wie Dexamethason, Calcitriol oder β -Glycerophosphat, noch *in vitro* in die gewünschte Richtung differenzieren (ARVIDSON *et al.*, 2011). Ob dieser Vorgang planmäßig verläuft, kann über die Expression spezifischer Oberflächenmarker überprüft werden (ARVIDSON *et al.*, 2011). Details der Kultivierung und ggf. folgender osteogener Differenzierung der MSCs sind von REICHERT *et al.* (2012) und UDEHIYA *et al.* (2013) beschrieben. Die *in vivo* kultivierten Zellen können entweder kurz vor der Transplantation auf Trägermaterialien übertragen (JANG *et al.*, 2008; REICHERT *et al.*, 2012) oder bereits auf diesen kultiviert werden (CHEN, W. J. *et al.*, 2009).

Da die Kultivierung von Stammzellen sehr aufwändig und teuer ist (ITO, H., 2011), wird sie wohl noch der Humanmedizin vorbehalten bleiben.

Alternativ zur *ex vivo*-Kultivierung könnte die Rekrutierung endogen vorliegender MSC verbessert werden, um so das körpereigene Regenerationspotenzial noch besser auszuschöpfen (MUSCHLER *et al.*, 2004; PATTERSON *et al.*, 2008).

Wachstumsfaktoren

Wachstumsfaktoren sind biologisch aktive Polypeptide, die an spezifische Zellrezeptoren binden und über Signaltransduktion im Zellkern zur Aktivierung oder Deaktivierung von Genen führen (KRAUS, 2012). Wachstumsfaktoren regulieren die Chemotaxis, Differenzierung und Proliferation von Zellen (BARNES *et al.*, 1999; KASTEN *et al.*, 2008b). Wegen ihrer Wirkung auf Knochen- und Endothelzellen beeinflussen einige Wachstumsfaktoren die Knochenheilung sehr, wie bone morphogenetic proteins (BMPs), vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (FGF), insulin-like growth factor (IGF), platelet derived growth factor (PDGF) und transforming growth factor β (TGF- β) (BARNES *et al.*, 1999; CARANO und FILVAROFF, 2003; JANICKI und SCHMIDMAIER, 2011). BMPs sind von allen am stärksten und selektivsten wirksam an Knochenzellen, während die anderen angiogenetisch, chemotaktisch oder mitotisch auf mehrere Zelltypen reagieren (BARNES *et al.*, 1999; CARANO und FILVAROFF, 2003; SALGADO *et al.*, 2004).

Nicht nur die direkte Wirkung auf knochenbildende Zellen, sondern auch die Ausbildung neuer Blutgefäße ist für die Heilung außerordentlich wichtig. Ist die Angiogenese supprimiert, wird das Knochenwachstum beeinträchtigt (DICKSON *et al.*, 1994; GLOWACKI, 1998). Eine Kombination von stark angiogenetischen Molekülen (z. B. VEGF) mit potenten osteoinduktiven Substanzen (BMPs) kann zu sehr guten Ergebnissen führen (CARANO und FILVAROFF, 2003; KERAMARIS *et al.*, 2008; PATEL *et al.*, 2008). Es ist möglich, Substanzen mit mehreren Wachstumsfaktoren zu verwenden, wie z. B. demineralisierte Knochenmatrix oder plättchenreiches Plasma.

Bone morphogenetic proteins

URIST (1965) beschrieb erstmals, dass demineralisierte Knochenmatrix ektopes Knochenwachstum induziert. Durch systematische Reinigungsschritte konnten URIST *et al.* (1979) die verantwortlichen Proteine isolieren, die sie bone morphogenetic proteins (BMPs) nannten. Wiederum etwa ein Jahrzehnt später war ihre rekombinante Herstellung möglich (WOZNEY *et al.*, 1988). Nun waren BMPs in größeren Mengen verfügbar und jedes Protein konnte selektiv auf seine Wirksamkeit untersucht werden (DE LONG *et al.*, 2007; KIRKER-HEAD *et al.*, 2007).

Bekannt sind heute etwa zwanzig BMPs, deren Morphologie, Eigenschaften und Wirkungen weiterhin intensiv erforscht werden (KIRKER-HEAD *et al.*, 2007; LISSENBERG-THUNNISSEN *et al.*, 2011). Ergebnis ist, dass BMPs offensichtlich zentral das Wachstum, die Differenzierung und Apoptose von Zellen des muskuloskelettalen Systems steuern (KEATING und MCQUEEN, 2001;

KIRKER-HEAD *et al.*, 2007; CALORI *et al.*, 2009; GIANNOUDIS, 2009). Sie beeinflussen die Migration, Differenzierung und Proliferation von MSC zu Osteoblasten und Chondroblasten, fördern die Synthese extrazellulärer Matrix und die Bildung neuer Blutgefäße (CARANO und FILVAROFF, 2003; CHENG *et al.*, 2003; SAMARTZIS *et al.*, 2005; TSIRIDIS *et al.*, 2007). Nicht alle BMPs wirken osteoinduktiv (LISSEBERG-THUNNISSEN *et al.*, 2011). Für die Generierung neuen Knochengewebes sind BMP-2, -4, -6, -7 und -9 von besonderem Interesse (SALGADO *et al.*, 2004; LISSEBERG-THUNNISSEN *et al.*, 2011).

BMPs werden von Osteoprogenitorzellen, Osteoblasten und Chondrozyten synthetisiert und in der extrazellulären Knochenmatrix gespeichert. Auch aus Plättchen sowie Osteosarkom- und Chondrosarkomzellen konnten sie isoliert werden (YANG, L. J. und JIN, 1990; SIPE *et al.*, 2004).

Um die Knochenheilung mit exogenen BMPs zu fördern, sind diese mit einem geeigneten Carrier zu kombinieren. Weil BMPs wasserlöslich sind und innerhalb weniger Stunden metabolisiert werden, kann eine wirksame Konzentration von BMPs am Einsatzort nicht lange aufrechterhalten werden. Zudem droht eine unkontrollierte ektopische Knochenbildung (WINN *et al.*, 1999; BISHOP und EINHORN, 2007; CALORI *et al.*, 2009).

Applikationswege exogener BMPs sind die systemische bzw. lokale Verabreichung oder die Gentherapie (KIRKER-HEAD *et al.*, 2007). Bei der Gentherapie wird spezifische DNA in Zielzellen geschleust, damit sie die gewünschten Proteine (z. B. BMP-2) vor Ort synthetisieren. Die Gene werden entweder direkt oder mit viralen Vektoren übertragen (SALGADO *et al.*, 2004; CALORI *et al.*, 2009; NANDI *et al.*, 2010). Vorteile des Verfahrens sind die exakte lokale Anwendung, das Fehlen systemisch unerwünschter Wirkungen und die Bereitstellung von Wachstumsfaktoren in biologisch aktiver Form über mehrere Wochen, ohne dass es zu exzessiver Knochenbildung kommt (NIYIBIZI *et al.*, 1998; CHEN, Y., 2001; LIEBERMAN *et al.*, 2002; BISHOP und EINHORN, 2007). Etwaige Langzeiteffekte der Gentherapie sind allerdings noch nicht bekannt (CALORI *et al.*, 2009).

Da ein optimales Trägerprotein zur systemischen Applikation bisher nicht gefunden wurde, ist zurzeit die Verabreichung von BMPs in Kombination mit einem osteokonduktiven Trägermaterial üblich (KIRKER-HEAD *et al.*, 2007; CALORI *et al.*, 2009). Gut geeignete Materialien sind Kollagenschwämmchen, Kalziumphosphate und synthetische Polymere (KIRKER-HEAD *et al.*, 2007; MINIER *et al.*, 2014). Kalziumphosphate sind zusätzlich von Vorteil, da sie endogene BMPs anreichern und somit die Osteoinduktivität potenzieren (YUAN *et al.*, 1999; KARAGEORGIU und KAPLAN, 2005; HANNINK und ARTS, 2011). In der Applikation vorteilhaft ist, dass sie injiziert werden können (KIRKER-HEAD *et al.*, 2007; CALORI *et al.*, 2009). SCHMIDMAIER *et al.* (2001) und WILDEMANN *et al.* (2004) erzielten mit Wachstumsfaktoren beschichteten Osteosynthese-Implantaten ohne zusätzliches Fremdmaterial gute Heilungsergebnisse.

Derzeit ist nur rekombinantes humanes BMP-2 (rhBMP-2) kommerziell erhältlich. RhBMP-7 (auch osteogenic protein 1 genannt) wurde 2014 vom Hersteller (Olympus Biotech International, Limerick, IE) vom Markt genommen. RhBMP-2 wird mit einem Kollagen-Carrier angeboten (DE LONG *et al.*, 2007; KRAUS, 2012). Es beschleunigt die Frakturheilung, wie sie nach autogener Knochentransplantation erfolgt. Zusätzlich waren die Patienten weniger schmerzhaft und die Infektionsrate niedriger (FRIEDLAENDER *et al.*, 2001; GOVENDER *et al.*, 2002). Diese Erkenntnisse beim Menschen konnten zuvor auch schon tierexperimentell im Rahmen der Zulassungsverfahren bei verschiedenen Tierarten aufgezeigt werden (BARNES *et al.*, 1999; KIRKER-HEAD *et al.*, 2007). Zu beobachten war, dass Tiere besser auf exogene BMP-Gaben anzusprechen scheinen als Menschen (BISHOP und EINHORN, 2007; LISSENBERG-THUNNISSEN *et al.*, 2011). Nach KIRKER-HEAD *et al.* (2007) sind etwaige Anwendungsgebiete in der Tiermedizin Tibia-Osteotomie, Delayed Union, Nonunion, Malunion, Ellbogen-Arthrodese, Knochendefekt, Wirbelfusion, mandibulärer und kraniofazialer Defekt, Dentologie, Implantatintegration und die Distractionsosteotomie. BMPs können einzeln oder in Kombination mit anderen Wachstumsfaktoren, plättchenreichem Plasma, MSC oder Allografts genutzt werden. Die Ergebnisse variieren in ihrer Wirksamkeit allerdings sehr (CALORI *et al.*, 2009; GARCIA *et al.*, 2015a).

Ein erheblicher Nachteil exogen applizierter BMPs ist, dass eine sehr hohe und damit sehr teure Dosis für einen osteoinduktiven Effekt benötigt wird (KIRKER-HEAD, 2000; CALORI *et al.*, 2009). Auch ist die überschießende Knochenbildung nicht zu unterschätzen, insbesondere wenn die Dosierungsempfehlungen überschritten werden (LISSENBERG-THUNNISSEN *et al.*, 2011). Neoplasien aufgrund von BMP-Anwendungen sind unwahrscheinlich (POYNTON und LANE, 2002; KIRKER-HEAD *et al.*, 2007); BMPs sind bei tumorösen Knochenveränderungen jedoch kontraindiziert (KIRKER-HEAD *et al.*, 2007).

Demineralisierte Knochenmatrix

Demineralisierte Knochenmatrix (DBM) wird durch die Entmineralisierung kortikalen, meist allogenen Knochenpulvers hergestellt (PETERSON *et al.*, 2004; INNES und MYINT, 2010), besteht hauptsächlich aus kollagenen und nicht-kollagenen Proteinen (= Wachstumsfaktoren) und ist entsprechend v. a. osteoinduktiv. Der Gehalt an Wachstumsfaktoren variiert in den Proben sehr (PETERSON *et al.*, 2004; BAE *et al.*, 2006). Nach TURONIS *et al.* (2006) ist bei einem Kalziumgehalt von nur 2 % die Bildung neuen Knochengewebes deutlich vermehrt. DBM und mineralisiertes Knochengewebe vergleichend, vermuten sie, dass in entmineralisiertem Knochen die in der Knochenmatrix befindlichen Wachstumsfaktoren freigelegt sind und so der Knochenaufbau erleichtert wird.

Durch Einfrieren, Gefriertrocknen und Sterilisation wird DBM lagerungsfähig und die Gefahr von Unverträglichkeitsreaktionen reduziert (GIANNOUDIS *et al.*, 2005; INNES und MYINT, 2010). DBM wird selten allein, sondern überwiegend in Kombination mit anderen Knochenersatzmaterialien, wie autogener Spongiosa oder Knochenmark, genutzt (LINDHOLM *et al.*, 1982; HELM *et al.*, 1997; MORONE und BODEN, 1998; GIANNOUDIS *et al.*, 2005). Verglichen mit autogenen Knochentransplantaten erzielt demineralisierte Knochenmatrix bei Mensch und diversen Tierarten ähnliche Heilungsraten (INNES und MYINT, 2010).

Weitere Wachstumsfaktoren

Neben BMPs sind VEGF, FGF, IGF, PDGF und TGF- β ebenfalls wichtige Wachstumsfaktoren der Knochenheilung (BARNES *et al.*, 1999; CARANO und FILVAROFF, 2003). Sie beeinflussen Angiogenese und Vaskulogenese maßgeblich, sind beteiligt an der MSC-Proliferation, regulieren BMP-Antagonisten oder aktivieren Makrophagen (ANDRESHAK *et al.*, 1997; BARNES *et al.*, 1999; CARANO und FILVAROFF, 2003; HOEBEN *et al.*, 2004). Die Effekte einzelner Wachstumsfaktoren sind nachweislich nur schwach (KRAUS, 2012), deswegen stehen die BMPs stärker im Fokus der Forschung. Ein Großteil der zuvor genannten Wachstumsfaktoren wird durch die Thrombozytenaktivierung freigesetzt. Die Applikation von plättchenreichem Plasma ist vor diesem Hintergrund ein relativ einfacher und kostengünstiger Therapieansatz (CIVININI *et al.*, 2013).

Plättchenreiches Plasma

Thrombozyten enthalten diverse Wachstumsfaktoren wie PDGF, VEGF, ECGF, IGF, FGF, EGF und TGF- β (PIETRAMAGGIORI *et al.*, 2006; KASTEN *et al.*, 2008b; CALORI *et al.*, 2009). Durch die Aktivierung der Thrombozyten, z. B. im Frakturhämatom, werden sie freigesetzt und fördern die Angiogenese, Chemotaxis für MSC und Makrophagen sowie Thrombozytenaggregation (DE LONG *et al.*, 2007). Auch auf die Proliferation von MSC scheinen die in Thrombozyten enthaltenen Wachstumsfaktoren zu wirken: PHILIPPART *et al.* (2014) konnten durch Injektion von plättchenreichem Plasma (PRP) in Knochenmarkshöhlen bei 13 Freiwilligen die Zahl der dort ansässigen MSC drei Tage *post injectionem* erhöhen und eine osteogene Differenzierung der Zellen feststellen.

Der Gehalt an Wachstumsfaktoren ist allerdings gering und spenderabhängig. Im Vergleich zu BMPs weist PRP eine schwächere Wirkung auf (SIPE *et al.*, 2004; SEN und MICLAU, 2007; CALORI *et al.*, 2009). Deswegen wird PRP meist nicht der Osteoinduktion, sondern der Osteopromotion („der Knochenheilung förderlich“) zugeordnet (DE LONG *et al.*, 2007; KRAUS, 2012).

Die Wirkung von PRP auf die Wund- und Knochenheilung wird kontrovers diskutiert, weil sowohl verbessernde (MARX *et al.*, 1998; FENNIS *et al.*, 2004; KASTEN *et al.*, 2008b) als auch keinerlei Effekte verzeichnet sind (SHANAMAN *et al.*, 2001; LI, H. *et al.*, 2004; MOOREN *et al.*, 2007). Auch von negativen Auswirkungen wird berichtet (YOU *et al.*, 2007).

Plättchenreiches Plasma kann unter geringem Aufwand aus Vollblut zentrifugiert werden, wodurch sich die Konzentration der Thrombozyten um das Dreifache erhöht (MARX *et al.*, 1998). Es kann anschließend in den erkrankten Knochenbereich appliziert werden. Da die PRP-Gewinnung nur 20 bis 30 Minuten in Anspruch nimmt, lässt sie sich gut in den operativen Ablauf integrieren. Es kann sowohl auto- als auch allogenes PRP genutzt werden (PIETRAMAGGIORI *et al.*, 2006; SEN und MICLAU, 2007; KASTEN *et al.*, 2008b). Meist wird plättchenreiches Plasma mit autogenen Spongiosatransplantaten (PIETRAMAGGIORI *et al.*, 2006; MOOREN *et al.*, 2007) oder Keramikimplantaten (LI, H. *et al.*, 2004; KASTEN *et al.*, 2008b) kombiniert.

Trägermaterialien

Der Nutzen von osteokonduktiven Materialien, im Englischen auch Scaffolds genannt, liegt in ihrer initialen Stütz- und Leitfunktion für das Knochenwachstum (SALGADO *et al.*, 2004; VAN DER STOK *et al.*, 2011). Als Ersatz für fehlendes Knochengewebe bieten sie zunächst mechanische Stabilität im Defektbereich und dienen als temporärer „Platzhalter“, um die Interposition von Bindegewebe zu verhindern, das der Regeneration von Knochengewebe hinderlich wäre (TAY *et al.*, 1999; PETERS *et al.*, 2006). Ihre dreidimensionale Architektur und chemische Zusammensetzung erleichtern es mesenchymalen Stammzellen, sich in den Scaffolds im Knochendefektbereich anzusiedeln. Dort können die Stammzellen unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren osteogenetisch wirken (VAN DER STOK *et al.*, 2011).

Idealerweise werden die osteokonduktiven Substanzen in gleichem Maße, wie neues Knochengewebe aufgebaut wird, langsam abgebaut, da das neu entstandene Knochengewebe den Defektbereich zunehmend selbst stabilisiert und die Scaffolds so immer weniger benötigt werden (SHORS, 1999; KARAGEORGIU und KAPLAN, 2005; MASTROGIACOMO *et al.*, 2005; WAHL und CZERNUSZKA, 2006). Die Resorption der Trägermaterialien ist wünschenswert, weil sie die Beurteilung des Heilungsverlaufes bei röntgendichten Implantaten, z. B. Keramiken, erschweren. Die Menge und Qualität neuen Knochengewebes im Trägermaterial kann dadurch nicht bestimmt und die Belastungsfähigkeit des Knochens nicht eingeschätzt werden. Zusätzlich behindern nicht resorbierbare Implantate das Remodeling. Da Implantate je nach Beschaffenheit in unterschiedlichem Maße die auf den Knochen wirkenden Kräfte abfangen, wird dem Knochengewebe der Reiz zum Wachstum entzogen. Nachteilige Langzeitwirkungen von verbleibenden Implantaten können nicht vollständig ausgeschlossen werden (SHORS, 1999).

Um ihrer Funktion als Leitstruktur für das Zellwachstum gerecht werden zu können, müssen osteokonduktive Materialien eine Oberfläche besitzen, die Zellen das Anhaften erleichtert. Spezifische Proteine, z. B. Fibronectin oder Kollagen, die über chemische Vorgänge an der Scaffold-Oberfläche gebunden werden, vermitteln die Zelladhäsion (EL HAJ *et al.*, 2005).

Für die Vermehrung und osteogene Differenzierung von Stammzellen sind Porenanzahl, Porengröße und ihre Vernetzung entscheidend. Sind die Poren groß genug und ausreichend miteinander verbunden, können sie von knochenbildenden Zellen, Blutgefäßsprossen und verschiedenen Substanzen infiltriert werden (JIN *et al.*, 2000; MASTROGIACOMO *et al.*, 2005; VAN DER STOK *et al.*, 2011). Zusätzlich muss der Reparaturbereich ausreichend mit Sauerstoff, Nährstoffen und Signalmolekülen zur Bildung von Knochengewebe versorgt sein (PERREN, 1979; JIN *et al.*, 2000; HANNINK und ARTS, 2011).

Für osteokonduktive Materialien gelten Poren mit einem Durchmesser von 100–500 µm als optimal (SHORS, 1999; KEATING und MCQUEEN, 2001; GIANNOUDIS *et al.*, 2005). Sind die Poren kleiner als 100 µm, entsteht entweder Osteoid oder fibröses Bindegewebe (HULBERT *et al.*, 1970). Sind die Poren sehr groß, verringert sich die Fähigkeit des Materials, Last aufzunehmen (KARAGEORGIU und KAPLAN, 2005). Neben den Makroporen sind auch Mikroporen mit einem Durchmesser < 10 µm bedeutend. Durch sie wird die Oberfläche der Scaffolds angeraut und vergrößert. Dadurch können mehr Zellen besser haften, gleichzeitig werden endogene Proteine wie z. B. Wachstumsfaktoren vom Trägermaterial absorbiert und es findet ein größerer Ionenaustausch an der Oberfläche statt. So wird die Wirkung der osteokonduktiven Materialien auf die Knochensynthese potenziert und die Verbindung zwischen Implantat und umliegenden Knochen gefestigt (YUAN *et al.*, 1999; KARAGEORGIU und KAPLAN, 2005; MASTROGIACOMO *et al.*, 2005).

Die effektivste Anzahl von Poren in einem Material, die Porosität, wird kontrovers diskutiert (HANNINK und ARTS, 2011). Belegt ist, dass signifikant mehr Knochenwachstum bei Formulierungen mit höherer Porosität (60–90 %) entsteht (LEWANDROWSKI *et al.*, 2000; ROY *et al.*, 2003; MASTROGIACOMO *et al.*, 2005). Allerdings wird mit einer höheren Porosität eine Reduzierung der mechanischen Eigenschaften des Implantats in Kauf genommen (SHORS, 1999; SALGADO *et al.*, 2004). Schnell resorbierbare Scaffolds sollten deshalb keine allzu hohe Porosität aufweisen, da sie nur kurzzeitig und damit unzureichend mechanische Unterstützung bieten. Im Gegensatz dazu ist bei schwer abbaubaren Materialien ein hoher Porositätsgrad von Vorteil, weil durch die vergrößerte Implantatoberfläche die Interaktion mit dem Empfänger und damit auch der Implantatabbau gefördert werden (KARAGEORGIU und KAPLAN, 2005).

Damit neues Knochengewebe erfolgreich in osteokonduktive Materialien einwachsen kann, sollten sie möglichst direkt den umliegenden Knochen kontaktieren und fest mit ihm verbunden sein. Durch eine exakte Modellierung des Implantates in das Implantatbett wird die Distanz

zwischen Implantat und umgebenden Knochen sowie Bewegungen zwischen ihnen minimiert (CORNELL, 1999; SHORS, 1999).

Eine Vielzahl von Substanzen wurde entwickelt und ihre osteokonduktive Eignung untersucht (NANDI *et al.*, 2010; VAN DER STOK *et al.*, 2011). Grundsätzlich können sie natürlichen Ursprungs sein oder synthetisch hergestellt werden (SALGADO *et al.*, 2004).

Natürliche Substanzen bieten den Vorteil, dass sie in hohem Maße biokompatibel und resorbierbar sind (KARAGEORGIU und KAPLAN, 2005; WAHL und CZERNUSZKA, 2006). Allerdings besteht die Gefahr immunologischer Reaktionen (CORNELL, 1999). Vorteilhaft bei synthetischen Materialien ist deren freie, nahezu unbegrenzte Verfügbarkeit und die große Variabilität an Darreichungsformen (KRAUS, 2012). Als Nachteile sind jedoch die z. T. geringe bis ganz fehlende Abbaubarkeit sowie ein gewisses Risiko für Fremdkörperreaktionen zu sehen (GIANNOUDIS *et al.*, 2005).

Osteokonduktive Materialien werden meist zur Überbrückung von Knochendefekten oder als Füllstoff bei autogenen Knochentransplantaten verwendet. Zusätzlich können Scaffolds auch mit MSC, Zytokinen oder Medikamenten beladen werden – damit fällt ihnen zusätzlich zur Stützfunktion eine Speicher- und Trägerfunktion zu. Sie erhalten so osteogenetische bzw. osteoinduktive Fähigkeiten (KEATING und MCQUEEN, 2001; KARAGEORGIU und KAPLAN, 2005; MASTROGIACOMO *et al.*, 2005).

Kollagen

Kollagen Typ I ist das wesentliche Strukturprotein der organischen Knochenmatrix. Es ist u. a. an der Mineralisierung des Knochengewebes und Bindung von Zellen und Wachstumsfaktoren beteiligt und entsprechend auch bei der Knochenregeneration von Bedeutung. Kollagen trägt jedoch kaum zur strukturellen Unterstützung des Knochenwachstums bei, da es kein potentes osteokonduktives Substrat ist (CORNELL, 1999; GIANNOUDIS *et al.*, 2005). In Verbindung mit Hydroxylapatit oder als Trägermaterial für BMPs bzw. Osteoprogenitorzellen hilft Kollagen, die Eigenschaften der anderen Substanzen zu potenzieren und das Einwachsen des Transplantats zu beschleunigen (CORNELL, 1999; WAHL und CZERNUSZKA, 2006; KIRKER-HEAD *et al.*, 2007).

Kollagen Typ I kann aus verschiedenen humanen oder tierischen Geweben gewonnen werden, insbesondere aus Haut, Knochen, Sehnen, Bändern sowie Kornea. Zudem ist die rekombinante Herstellung möglich (WAHL und CZERNUSZKA, 2006).

Xenogenes Kollagen kann immunologische Reaktionen gegen speziesfremdes Kollagen verursachen. CHAPMAN, M. W. *et al.* (1997) beobachteten in einigen Fällen Antikörperbildung gegen bovines Kollagen, das bei einem Implantat verwendet wurde. Allerdings waren dadurch

weder die Knochenheilung noch die körpereigenen kollagenen Strukturen beeinträchtigt (CHAPMAN, M. W. *et al.*, 1997).

Koralle

Korallen bilden ein Exoskelett aus Kalziumkarbonat. Es besitzt eine poröse Struktur, wobei das Exoskelett der Gattung *Goniopora* dem Aufbau von spongiösem Knochengewebe ähnelt und das der Gattung *Porites* eher kortikalem Knochengewebe (CORNELL, 1999).

Obwohl das Kalziumkarbonat-Gerüst aufgrund der baulichen Ähnlichkeit zu Knochengewebe eine annähernd perfekte Konstruktion für das gerichtete Wachstum neuen Knochens darstellt, ist die rasante Resorptionsrate von Kalziumkarbonat sehr nachteilig, so dass die Nutzung natürlicher koralliner Transplantate insbesondere bei größeren Knochendefekten eingeschränkt ist. Nachgewiesen ist, dass koralline Implantate im proximalen Tibiabereich von Kaninchen bereits nach zwölf Wochen zu 100 % abgebaut waren (SHORS, 1999).

Werden Implantate schneller resorbiert als neues Knochengewebe entsteht, kann keine ausreichend lange mechanische Stabilisierung gewährt werden (SHORS, 1999). Um dieses Problem zu umgehen, kann das von den Korallen gebildete Kalziumkarbonat durch einen hydrothermalen Austauschprozess in Kalziumphosphat umgewandelt werden, ohne dass sich der Aufbau des Materials verändert (CORNELL, 1999). Wird der Umwandlungsprozess unvollständig ausgeführt, verbleibt an der Oberfläche des korallinen Exoskeletts eine Hydroxylapatit-schicht variabler Dicke, während im Zentrum Kalziumkarbonat vorliegt. So kann die Resorptionszeit des Implantats moduliert werden (SHORS, 1999).

Seide

Auch das Produkt der Seidenspinnerraupe (*Bombyx mori*) kann als Trägermaterial verwendet werden. Seide zeichnet sich durch hervorragende Biokompatibilität und Stabilität aus (KARAGEORGIU und KAPLAN, 2005). Gute Ergebnisse bei der Knochenheilung konnten durch die Kombination von Seide mit mesenchymalen Stammzellen oder BMPs erzielt werden (KIRKER-HEAD *et al.*, 2007).

Kalziumphosphate

Hydroxylapatit (HA), der Hauptbestandteil der anorganischen Knochenmatrix, ist ein Kalziumphosphat (TAY *et al.*, 1999; HANNINK und ARTS, 2011). Synthetische Kalziumphosphate ähneln dem natürlichen HA in Aufbau und biologischer Wirkung und sind als Knochenersatzstoffe seit nahezu 30 Jahren sehr beliebt.

Hauptvertreter der synthetischen Kalziumphosphate sind Hydroxylapatit, Trikalziumphosphat (TCP) und Mischungen daraus, auch biphasisches Kalziumphosphat genannt (HANNINK und ARTS, 2011). Je nach verwendeten Ausgangsstoffen und dem Herstellungsprozess unterscheiden sich die Kalziumphosphate in ihrer Resorbierbarkeit und mechanischen Festigkeit und somit auch in ihrem osteokonduktiven Potenzial (HANNINK und ARTS, 2011; KRAUS, 2012). Häufige Anwendung finden Kalziumphosphat-Keramiken. Keramiken sind kristalline Verbindungen aus nichtmetallischen Salzen, die unter großer Hitze entstehen. Diese Materialien sind hart und spröde (HANNINK und ARTS, 2011). Keramiken werden in verschiedenen Formen angeboten (Granulat, Blöcke), so dass sie individuell der Situation entsprechend gewählt werden können (VAN DER STOK *et al.*, 2011).

Kalziumphosphat-Zemente entstehen bei geringerer Temperatur als Keramiken und werden aufgrund der ihnen eigenen Kristallstruktur schneller durch Osteoklasten abgebaut (CORNELL, 1999; BOHNER, 2001). Zemente sind als Pasten oder injizierbare Flüssigkeiten verfügbar und können so intraoperativ den Gegebenheiten passgenau anmodelliert werden. Ein großer Nachteil dieser Formbarkeit ist ein Mangel an Poren in den Zementen (NANDI *et al.*, 2010; CALORI *et al.*, 2011).

TCP-Implantate zeichnen sich vor allem durch eine schnelle Resorptionsrate aus, sind aber den HA-Materialien bezüglich der biomechanischen Unterstützung des umliegenden Knochens unterlegen. MASTROGIACOMO *et al.* (2005) wiesen nach, dass HA-Implantate auch nach fünf Jahren noch nicht abgebaut waren, während TCP-Implantate nach zwei Jahren nicht mehr nachgewiesen werden konnten. Bei biphasischem Kalziumphosphat lässt sich die Abbaubarkeit und die Materialstabilität über die Verteilung der Inhaltsstoffe variieren. Ein höherer Anteil von TCP verkürzt die Resorptionsrate, verringert aber auch die Fähigkeit, Last aufzunehmen (MASTROGIACOMO *et al.*, 2005).

Allgemein gilt, dass der Einsatz von Kalziumphosphat-Keramiken aufgrund der im Vergleich zu Knochengewebe deutlich geringeren Kompressionskraft in Gewicht tragenden Knochenarealen nur eingeschränkt möglich ist (SALGADO *et al.*, 2004; HANNINK und ARTS, 2011). Kalziumphosphat-Zemente besitzen eine der Spongiosa vergleichbare Kompressionskraft, tolerieren aber keine Scherkräfte und sollten deswegen in diaphysären Arealen nicht eingesetzt werden (KEATING und MCQUEEN, 2001).

HA und TCP wirken indirekt osteoinduktiv. Durch die Absorption von Wachstumsfaktoren aus Blut und interzellulärer Flüssigkeit reichern sich diese in den Implantaten an und beeinflussen so sich ansiedelnde Stammzellen, wodurch die Produktion neuen Knochengewebes initiiert wird (YUAN *et al.*, 1999; KARAGEORGIU und KAPLAN, 2005; HANNINK und ARTS, 2011). Kalziumphosphate eignen sich ebenso als exzellente Trägerstrukturen für exogene MSC und/oder Wachstumsfaktoren (GIANNOUDIS *et al.*, 2005; NANDI *et al.*, 2010).

Bei Biokeramiken vorteilhaft ist, dass *in vivo* an ihrer Oberfläche eine bioaktive Apatitschicht präzipitiert, die die Osteointegration, das Verwachsen des Implantats mit dem Knochen, fördert (DACULSI *et al.*, 1990; KARAGEORGIU und KAPLAN, 2005). Deswegen sind insbesondere Kalziumphosphate beliebte Zusätze zu anderen Trägermaterialien oder dienen als Füllstoff bei autogenen Transplantaten (CORNELL, 1999; TACHE *et al.*, 2004; SEN und MICLAU, 2007; NANDI *et al.*, 2010).

Allerdings werden auch den Keramiken Stoffe hinzugesetzt, um deren Materialeigenschaften zu verbessern. So führt der spröde Charakter von Keramiken zu einer geringen Toleranz gegenüber Zugkräften (SALGADO *et al.*, 2004; HANNINK und ARTS, 2011). Bei starker Belastung von Knochen und Implantat besteht die Gefahr eines Implantatbruchs (VAN DER STOK *et al.*, 2011). Damit Kalziumphosphate etwas elastischer und einfacher zu handhaben sind, lassen sie sich beispielsweise mit Kollagen, Polycaprolacton oder Carboxymethylzellulose kombinieren (KIM, H. W. *et al.*, 2004; WAHL und CZERNUSZKA, 2006; KRAUS, 2012). JEGOUX *et al.* (2005) und LE NIHOANNEN *et al.* (2006) mischten Kalziumphosphatgranulat mit Fibrinkleber. Dadurch ließ sich das Granulat besser modellieren und füllte die Hohlräume zwischen den Kügelchen aus.

Kalziumsulfat

Kalziumsulfat ist ebenfalls eine osteokonduktive Keramik. Es ist allerdings bereits nach sechs bis zwölf Wochen resorbiert (PETERS *et al.*, 2006) und eignet sich entsprechend nicht für eine länger dauernde Unterstützung der Knochenregeneration, insbesondere in Gewicht tragenden Abschnitten (NANDI *et al.*, 2010). Kalziumsulfat wird meist zur Defektfüllung bei Knochenzysten oder nach Tumorresektion genutzt (NANDI *et al.*, 2010; VAN DER STOK *et al.*, 2011).

Bioaktives Glas

Bioaktives Glas ist eine Keramik, die seit etwa 30 Jahren in der Gesichtschirurgie und Orthopädie verwendet wird. Es besteht aus Silikat, Natriumoxid, Kalziumoxid und Phosphat und ist gut verträglich. Je nach Mischung der Inhaltsstoffe kann es abbaubar sein oder nicht. Bioaktives Glas wird in Form von Fasern, Pulver oder Paste angeboten. Auch die Herstellung poröser Implantate ist möglich (VAN DER STOK *et al.*, 2011).

Kommt bioaktives Glas mit Körperflüssigkeiten in Berührung, bildet sich auf dessen Oberfläche eine Apatitschicht, die für eine sehr feste und belastbare Verbindung zwischen Glas-Implantat und Knochen verantwortlich ist. Mechanisch ist bioaktives Glas Kalziumphosphatkeramiken überlegen.

In der Humanmedizin wird bioaktives Glas heute v. a. zur Defektfüllung genutzt (NANDI *et al.*, 2010). In der Veterinärmedizin konnten DEFORGE (1997), OONISHI *et al.* (1997), WHEELER *et al.* (2000) und DOREA *et al.* (2005) die Knochenheilung damit erfolgreich unterstützen.

Synthetische Polymere

Polylaktide (PLA) und Polyglykolsäure (PGA) sind als Nahtmaterial etabliert (CORNELL, 1999). Der hydrolytische Abbau geht aber insbesondere bei massiven Implantaten mit einer deutlichen Entzündungsreaktion einher (HOLLINGER und BATTISTONE, 1986). Zudem ist ihr osteokonduktives Potenzial nur gering. Angewandt werden PLA und PGA deswegen vor allem, um kontrolliert Wachstumsfaktoren und Medikamente abzugeben (CORNELL, 1999; REYES *et al.*, 2012; ZHANG *et al.*, 2014).

Auch Ammonio-Methacrylat-Copolymer A (AMCA) wird medizinisch bereits als magensäure-resistenter Überzug für Tabletten genutzt (Eudragit[®], Evonik, Essen, DE) (SUN *et al.*, 2001). In Verbindung mit Polyethylenglykol (PEG), das nicht nur als Weichmacher fungiert, sondern auch Poren im Material entstehen lässt, kann AMCA ebenso als Trägermaterial für Wachstumsfaktoren oder mesenchymale Stammzellen eingesetzt werden. GRIN *et al.* (2009) wiesen nach, dass humane MSC auf einer AMCA-PEG-Membran *in vitro* erfolgreich haften, sich differenzieren und vermehren können.

Metalle

In der Frakturversorgung und/oder Stabilisierung von Knochendefekten werden Edelstahl, Titan oder Tantal als Schrauben, Platten, Pins, Cerclagedrähte oder Endoprothesen eingesetzt (CORNELL, 1999; KARAGEORGIU und KAPLAN, 2005). Sie bieten exzellente mechanische Unterstützung, werden aber nicht resorbiert.

Langzeitrisiken sind Infektion, Korrosion oder Materialermüdung (SALGADO *et al.*, 2004; KARAGEORGIU und KAPLAN, 2005). Auch die Entstehung von Knochentumoren durch den Einsatz von Metallen wird diskutiert (BRUNNBERG *et al.*, 1980; BOUCHARD *et al.*, 1996). Deswegen sollten metallische Implantate nach abgeschlossener, stabiler Knochenfusion möglichst wieder entfernt werden. Ist die Explantation nicht sinnvoll, wie z. B. bei Endoprothesen, kann eine Hydroxylapatitbeschichtung die Integration in den Knochen verbessern (CORNELL, 1999; TACHE *et al.*, 2004).

Metallische Implantate können ferner mit Wachstumsfaktoren beschichtet oder diese durch kanalisierte Schrauben injiziert werden, um zusätzliches Fremdmaterial im Frakturbereich zu vermeiden (SCHMIDMAIER *et al.*, 2001; WILDEMANN *et al.*, 2004; ZHANG *et al.*, 2014).

Physikalische Methoden

Knochenwachstum und Knochenregeneration sind im Habitat „Defekt“ nicht nur von Zellen, Blut bzw. Nährstoffen abhängig, sondern werden wesentlich auch von den im Defekt wirksamen physikalischen Kräften beeinflusst (MCKIBBIN, 1978; GIANNOUDIS *et al.*, 2007a). Dehnungs-, Kompressions-, Zug-, Torsions- und Scherkräfte wirken im Knochengewebe, zwischen den einzelnen Knochenfragmenten sowie zwischen Knochen und den angrenzenden Weichgeweben (CROSS, 2012).

Sieht man einmal von der Frakturstabilisierung ab, wird auch der kontrollierten mechanischen Stimulation und/oder Applikation von elektrischem Strom, elektromagnetischen Feldern, Ultraschall sowie Stoßwellen Bedeutung beigemessen, um die Biomechanik im Defektbereich so zu modulieren, dass eine zügige und unkomplizierte Heilung erfolgt (HANNOUCHE *et al.*, 2001; XU, Z. H. *et al.*, 2009).

Mechanische Stimulation

Bekannt ist, dass der Verlauf der Frakturheilung mechanisch beeinflusst werden kann (MCKIBBIN, 1978; CARTER *et al.*, 1996; CLAES *et al.*, 1998; LE *et al.*, 2001; REIS *et al.*, 2012). Nicht geklärt ist bisher die Interaktion der mechanischen Einflüsse auf das Knochengewebe (CARTER *et al.*, 1998; GOMEZ-BENITO *et al.*, 2011).

1892 beschrieb Julius Wolff im Regelwerk „Gesetz von der Transformation der Knochen“ (WOLFF, 1892), dass sich Form und Architektur eines Knochens nach seiner Funktion richten: Eine dynamische Belastung stimuliert den Knochenaufbau in Richtung der angreifenden mechanischen Kräfte, während sich durch permanente Entlastung Knochengewebe abbaut. Entsprechend können sich Form und Architektur des Knochens den sich verändernden äußeren Umständen adäquat anpassen (DUNCAN und TURNER, 1995). Mechanisch wirksame Faktoren sind die Gravitation, Belastung durch Tragen des eigenen Körpergewichtes und Bewegungen der involvierten Weichgewebe wie Sehnen, Muskeln und Bänder (CHILDS, 2003).

Kommt es zu einem Knochendefekt, ändern sich die biomechanischen Verhältnisse. Exzessive Beweglichkeit der Bruchstücke führt zu verzögerter bis ausbleibender Frakturheilung. Entsprechend ist eine der wichtigsten Maßnahmen zur Wiederherstellung der Knochenintegrität die Stabilisierung und Fixierung der Fraktur (LE *et al.*, 2001). Ist eine primäre Knochenheilung angestrebt, wird eine sehr steife (rigide) Osteosynthese bei möglichst engem Frakturspalt (< 1 mm) vorgenommen. Bei sekundärer Knochenheilung (= enchondrale Ossifikation) ist die Fraktur weniger rigide stabilisiert. Dies kann auch über eine Verbandsbehandlung erfolgen. Im

Frakturbereich bildet sich Kallus, der die Fraktur mit fortschreitender Reifung zunehmend stabilisiert (CHAO, E. Y. *et al.*, 1998; CHAO, P. *et al.*, 2012). Heilungsfördernd sind bei sekundärer Frakturheilung minimale axiale Bewegungen, sowohl als zyklische Kompressions- als auch als statische Distraktionskräfte, im Frakturbereich (GOODSHIP und KENWRIGHT, 1985; ILIZAROV, 1989; KENWRIGHT *et al.*, 1991; BUCKWALTER, 1996; CARTER *et al.*, 1998).

Art und Ausmaß der Heilung werden von Frequenz, Dauer sowie Stärke der mechanischen Belastung beeinflusst (REIS *et al.*, 2012) und von der Frakturspaltbreite – ist diese zu groß, wird sich die Heilung verzögern (YAMAJI *et al.*, 2001; DECAMP, 2003). Frakturspaltbreiten von maximal 1–2 mm bei einem Knochendurchmesser von 14 mm heilen nach AUGAT *et al.* (1998) sehr gut. Übersteigt die Spaltbreite den Knochendurchmesser, wird mit größter Wahrscheinlichkeit eine Nonunion entstehen (TOOMBS *et al.*, 1985; MATHON *et al.*, 1998).

Nach wie vor sind die zellulären Mechanismen, die bei der mechanischen Stimulation eines Knochendefektbereiches ablaufen, nur lückenhaft geklärt (CHAO, E. Y. *et al.*, 1998; PALOMARES *et al.*, 2009). Hypothetisch soll durch die Belastung ein Druckgradient im Gewebe aufgebaut werden, der die interstitielle Flüssigkeit in Bewegung bringt und so Zellen verformt sowie das Zytoskelett, die extrazelluläre Matrix und die membranständigen Ionenkanäle verändert. So würden u. a. Osteozyten stimuliert (CARTER *et al.*, 1998; CLAES *et al.*, 1998; HSIEH und TURNER, 2001), die vermehrt Osteopontin produzieren (HARTER *et al.*, 1995). Osteopontin als wichtiges Protein der Knochenmatrix ist zuständig für die Hydroxylapatitbindung und wirkt sich direkt auf Härte und Widerstandskraft von Knochengewebe aus (THURNER *et al.*, 2010). Weitere heilungsfördernde Effekte könnten auf die Entstehung elektrischer Potenziale zurückzuführen sein.

Eine der wichtigsten Auswirkungen von mechanischen Reizen ist die der Differenzierung mesenchymaler Stammzellen (LE *et al.*, 2001). Sie können sich zu Knorpel, Knochen oder fibrösem Bindegewebe entwickeln (CAPLAN, 1988). Als wesentlicher Einflussfaktor der Differenzierung – abgesehen von der lokalen Mechanik – ist die Blutversorgung und damit die Sauerstoffspannung im Frakturbereich (RHINELANDER, 1974; PERREN, 1979; CARTER *et al.*, 1988; WALLACE *et al.*, 1994; PRENDERGAST *et al.*, 1997; LE *et al.*, 2001). Nur bei ausreichender Vaskularisation und nicht allzu großer Gewebedehnung kann neues Knochengewebe im Defektbereich entstehen (PERREN, 1979; CARTER *et al.*, 1996; PRENDERGAST *et al.*, 1997; LE *et al.*, 2001; PALOMARES *et al.*, 2009). KASPER *et al.* (2007) wiesen nach, dass die Angiogenese durch mechanische Stimulation von MSC angekurbelt werden kann und so indirekt die Knochenheilung unterstützt.

Dass mechanische Stimulation eines Frakturbereiches v. a. auf die frühen Heilungsstadien wirkt, konnten GOODSHIP *et al.* (1998) und CLAES *et al.* (2002) nachweisen. Nach ihren Untersuchungen ist hingegen in den späteren Heilungsphasen die Stabilität im Kallusbereich entscheidend, um die Heilung nicht zu beeinträchtigen.

Nach CLAES *et al.* (2000) kann zur mechanischen Stimulation eine Dynamisierung der Osteosynthese, Teilbelastung des frakturierten Knochens oder externe Stimulation mit elektrischen Geräten erfolgen.

Eine Dynamisierung durch Reduzierung der Steifigkeit einer Osteosynthese kann beim Fixateur externe erreicht werden, indem einzelne Pins entfernt oder der Abstand des Fixateurs zur Knochenachse vergrößert wird. Bei einer Platte können die mittleren Schrauben entnommen werden, um die Steifigkeit der Platte zu reduzieren (EGGER *et al.*, 1993; CLAES *et al.*, 2000; CHAO, P. *et al.*, 2012). Nicht geklärt ist der richtige Zeitpunkt für diesen Eingriff (GOODSHIP *et al.*, 1998; HARA *et al.*, 2003). Wird zu früh dynamisiert, könnte der fragile Frakturbereich geschädigt werden. Wird zu spät dynamisiert, ist das Verfahren ineffektiv (YAMAJI *et al.*, 2001). Eine wohldosierte Teilbelastung der Gliedmaße nach Osteosynthese ist beim Tier schwierig. MEADOWS *et al.* (1990) und BUCKWALTER (1996) wiesen eine beschleunigte Frakturheilung unter Teilbelastung nach, ARO *et al.* (1985) jedoch nicht.

Bei der externen Stimulation werden außen an den Fixateur externe Geräte angebracht, die geringe axiale interfragmentäre Bewegungen erzeugen. Nach GOODSHIP und KENWRIGHT (1985), KENWRIGHT *et al.* (1991), CLAES *et al.* (2008) sowie GOMEZ-BENITO *et al.* (2011) sind die Frakturheilungsraten signifikant besser, nach AUGAT *et al.* (2001) hingegen nicht.

Distractionsosteogenese

Mit dem von Gavriil Ilizarov entwickelte Ring-Fixateur ist es möglich, schrittweise zwei Knochengewebe zu distrahieren und so neues Knochengewebe zu generieren. Hierbei wird im Gewebe eine Spannung aufgebaut, die die Osteogenese – ohne einen Zwischenschritt über die enchondrale Ossifikation – direkt stimuliert. MERLOZ (2011) konnte neu generiertes Knochengewebe im Defekt bereits ab dem 25. Tag röntgenologisch nachweisen. BRUNNBERG *et al.* (1993) entwickelten für die Veterinärmedizin einen planen Fixateur, mit dem fehlgewachsene Gliedmaßenabschnitte distrahiert und sogar achsenkorrigiert werden können.

Als optimale Distractionsrate wurde ein Millimeter pro Tag, verteilt auf vier Sitzungen mit je 0,25 mm alle sechs Stunden, bestimmt (ILIZAROV, 1989). Aufgrund der Langwierigkeit und unkomfortablen Handhabung wird die Distractionsosteogenese in der Veterinärmedizin eher selten eingesetzt.

Elektrische und elektromagnetische Stimulation

1880 beobachteten die Brüder Jacques und Pierre Curie, dass sich bei bestimmten Kristallen unter mechanischer Verformung eine elektrische Spannung aufbaut (SCHORTINGHUIS *et al.*,

2003). Dieses Phänomen wurde „direkter piezoelektrischer Effekt“ genannt. Der Effekt stellt sich aber auch umgekehrt dar: Wird an den Kristallen elektrischer Strom angelegt, verformen sich diese (sog. „inverser piezoelektrischer Effekt“).

Dass der piezoelektrische Effekt auch auf Knochengewebe anwendbar ist, beschrieben FUKADA und YASUDA (1957). Weil sich der piezoelektrische Effekt auch in getrockneten und in dekalzifizierten Knochen nachweisen ließ, wird angenommen, dass er durch die Verformung von Kollagenfibrillen verursacht wird (FUKADA und YASUDA, 1957).

YASUDA (1974) gelang der experimentelle Nachweis, dass sich Kallusgewebe nicht nur durch mechanische, sondern auch durch elektrische Reize bilden kann – und das auch ohne Fraktur. Zudem konnte er die Wachstumsrichtung des sich bildenden Kallus durch Winkelvariation zwischen Anode und Knochenachse beeinflussen. Er wies nach, dass durch Zug- bzw. Druckkräfte im Knochen ein elektrisches Potenzial aufgebaut wird (YASUDA, 1974).

FRIEDENBERG und BRIGHTON (1966) entdeckten, dass in Knochen neben einem stressinduzierten elektrischen Potenzial auch ein elektrisches Grundpotenzial in Gebieten mit aktivem Knochenumbau vorhanden ist, das unabhängig von äußerlich einwirkenden Kräften entsteht. Dies ließ hoffen, durch elektrische Stimulation die metabolischen Prozesse von Knochengewebe positiv beeinflussen zu können. Der Wirkungsmechanismus der offensichtlichen Wechselwirkungen zwischen Elektrizität und Knochen konnte jedoch bisher nicht hinreichend geklärt werden (EINHORN, 1995; ASSIOTIS *et al.*, 2012).

Angenommen wird, dass die elektrische Stimulation von Knochen durch den piezoelektrischen Effekt vergleichbar der einer mechanischen Belastung wirkt (VICTORIA *et al.*, 2009): Interstitielle Flüssigkeit wird durch die Knochenkanälchen gedrückt und stimuliert so die Osteozytenmembran (DUNCAN und TURNER, 1995). Denkbar ist aber auch eine direkte Änderung des Membranpotenzials mit Auswirkungen auf den Zellmetabolismus (SCHMIDT-ROHLFING *et al.*, 2011). *In vitro*-Studien an Osteoblasten und Osteozyten haben ergeben, dass elektrischer Strom oder ein Magnetfeld die Sekretion extrazellulärer Matrixproteine (AARON *et al.*, 2004) sowie Wachstumsfaktoren, darunter BMP-2, BMP-4 und TGF- β (NAGAI und OTA, 1994; GUERKOV *et al.*, 2001), erhöht. BODAMYALI *et al.* (1999) konnten nachweisen, dass an der Kathode die Sauerstoffsättigung fällt und der pH-Wert steigt. Dies erhöht die Aktivität von Osteoblasten und senkt die Aktivität der Osteoklasten (BUSHINSKY, 1996). Ursächlich für diese Reaktion kann aber auch eine gesteigerte intrazelluläre Kalziumkonzentration sein (KUZYK und SCHEMITSCH, 2009).

Auch wenn die Interaktion von Strom und Elektromagnetismus zu Knochenzellen noch nicht umfassend geklärt ist, stehen bereits zahlreiche Geräte für die Behandlung von Frakturheilungsstörungen mittels elektrischer oder elektromagnetischer Stimulation zur Verfügung (ASSIOTIS *et al.*, 2012). Belegt sind positive Ergebnisse in experimentellen *in vivo*-Studien und Fallberichten (FRIEDENBERG *et al.*, 1971; BASSETT *et al.*, 1974; BRIGHTON *et al.*, 1981; INOUE *et*

al., 2002). Bei Nonunions, insbesondere infizierten, oder mechanischer Instabilität einer Fraktur sollte allerdings nicht elektrisch oder elektromagnetisch stimuliert werden (KUZYK und SCHEMITSCH, 2009).

Grundsätzlich sind drei Applikationsformen gebräuchlich: die direkte Anwendung von Strom, die kapazitive Ankopplung hochfrequenter elektrischer Felder (EF) und pulsierende elektromagnetische Felder (PEMF) (SCHMIDT-ROHLFING *et al.*, 2011). Bei der Stromanwendung werden eine oder mehrere Kathoden direkt im Knochen und eine Anode subkutan nahe des Frakturbereichs platziert, so dass kontinuierlich Strom von 5–100 μA zugeführt werden kann (KUZYK und SCHEMITSCH, 2009).

Die EF sind nichtinvasiv. Zwei Elektroden werden flächig auf der Haut angebracht und hochfrequenter Strom (1–10 V, 20–200 kHz) appliziert. Im Frakturbereich entsteht ein elektrisches Feld mit einer Feldstärke von 1–100 mV/cm (KUZYK und SCHEMITSCH, 2009). PEMF sind ebenfalls nichtinvasiv und werden am häufigsten genutzt (SCHMIDT-ROHLFING *et al.*, 2011). Das elektromagnetische Feld von 0,1–20 Gs wird über eine äußere, zirkuläre Spule aufgebaut. Im Frakturbereich wird damit ein elektrisches Feld mit der Stärke von 1–100 mV/cm erzeugt (KUZYK und SCHEMITSCH, 2009).

Trotz zahlreicher Studien und positiver Ergebnisberichte ist die Anwendung von EF und PEMF nach wie vor im Hinblick auf Verfahren, Zeitpunkt der Interaktion, Indikation und Vergleichbarkeit umstritten (HANNOUCHE *et al.*, 2001; AKAI und HAYASHI, 2002; MOLLON *et al.*, 2008; KUZYK und SCHEMITSCH, 2009; VICTORIA *et al.*, 2009; GOLDSTEIN *et al.*, 2010; GRIFFIN *et al.*, 2011; SCHMIDT-ROHLFING *et al.*, 2011).

Sonografie

Die Domäne der Ultraschalltechnik ist die bildgebende Diagnostik, z. B. als Echokardiografie oder Abdomen-Sonografie. POHLMAN (1939) erzielte mit der Sonografie klinische Verbesserungen bei Neuralgie, Rücken- oder Muskelschmerzen. MAINTZ (1950) konnte erstmals mit der Sonografie Knochenregeneration stimulieren. Er zeigte an Radius-Osteotomien junger Kaninchen auf, dass Ultraschall mit niedriger Intensität zu Knochenwachstum führt und hohe Intensitäten Hitzeschäden verursachen. CORRADI und COZZOLINO (1953) wiesen diese Reaktion erstmalig auch beim Menschen nach. Sie konnten periostale Kallusformation induzieren und so die Heilungszeiten verkürzen. Das wurde von SHIRO (1964), KNOCH (1967), DYSON und BROOKES (1983) und REUTER *et al.* (1984) bestätigt.

Der Wirkmechanismus von Ultraschallwellen auf Gewebe wurde in zahlreichen *in vitro*- und *in vivo*-Studien analysiert. Nachgewiesen sind verschiedene biologische und physikalische Effekte, ohne dass der Wirkmechanismus bis heute vollständig geklärt werden konnte (RUBIN *et al.*, 2001; ERDOGAN und ESEN, 2009).

Ultraschall breitet sich im Gewebe in Form akustischer Druckwellen aus. Sie lösen Vibrationen und Bewegungen von Zellen und Flüssigkeiten aus (ZISKIN, 1993). Dadurch verändern sich die Ionenpermeabilität und elektrophysiologischen Eigenschaften von Zellmembranen (DINNO *et al.*, 1989). So konnten CHAPMAN, I. V. *et al.* (1980) nachweisen, dass sich der Kaliumein- und -ausstrom von Rattenthymozyten unter Ultraschalleinfluss verändert. MORTIMER und DYSON (1988) deckten an Kükenembryo-Fibroblasten auf, dass die Kalziumaufnahme unter Ultraschalleinwirkung ansteigt. Diesen Effekt konnten RYABY, J. *et al.* (1989) auch bei Osteoblasten nachweisen.

Durch Vibrationen und Mikroströmung wird der lokale Blutfluss angeregt (RAWOOL *et al.*, 2003), so dass Zellen, Nährstoffe und Signalmoleküle schnell zum Ort der Heilungsprozesse einströmen und Stoffwechselprodukte schneller abtransportiert werden (RUBIN *et al.*, 2001). Da Ultraschall die Synthese von IL-8, VEGF und FGF steigert, wird die Angiogenese zusätzlich gefördert (REHER *et al.*, 1999). Die erhöhte Freisetzung von PGE₂ (KOKUBU *et al.*, 1999) und PDGF (ITO, M. *et al.*, 2000) unter Ultraschalleinfluss kann die Durchblutung und Gefäßpermeabilität fördern und so die Frakturheilung entscheidend verbessern (JANICKI und RICHTER, 2012). YANG, K. H. *et al.* (1996) wiesen unter Ultraschall *in vitro* eine erhöhte Aggrecan-Genexpression, PARVIZI *et al.* (1999) eine erhöhte Proteoglykan-Synthese und RYABY, J. T. *et al.* (1992) eine erhöhte TGF- β -Synthese nach. Diese und die Ergebnisse von SHIMAZAKI *et al.* (2000), AZUMA *et al.* (2001) sowie NOLTE *et al.* (2001a) lassen vermuten, dass Ultraschall die Chondrozytenproliferation oder -reifung fördert und somit v. a. Einfluss auf die enchondrale Ossifikation hat (JOYCE *et al.*, 1990).

Der durch Ultraschallwellen entstehende Druck kann auch einen direkten Einfluss auf das Remodeling der Knochen nehmen. Nach dem Transformationsgesetz von WOLFF (1892) stimuliert zyklische Belastung eines Knochens dessen Metabolismus. Ultraschall könnte so schonend die Knochenheilung vorantreiben, ohne den sich organisierenden Frakturbereich zu belasten (GOODSHIP und KENWRIGHT, 1985).

Die Ultraschallwellen werden im Gewebe abgelenkt, reflektiert und z. T. auch absorbiert. Durch die Absorption von Energie kommt es zum Temperaturanstieg – je größer die Energie, umso größer die Erwärmung. Im Bemühen, unerwünschte thermische Effekte von hochenergetischen Ultraschallwellen im Gewebe zu minimieren, ohne die positiven Wirkungen wesentlich zu reduzieren, wurden Intensität, Frequenz, Zeitpunkt des Therapiebeginns sowie Applikationsdauer und/oder -häufigkeit moduliert (DUARTE, 1983; TSAI *et al.*, 1992; WANG, S. J. *et al.*, 1994; YANG, K. H. *et al.*, 1996; AZUMA *et al.*, 2001).

Mit den Erkenntnissen entwickelte Luis Duarte 1983 ein niederenergetisches, gepulstes Ultraschallsignal (low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS: Frequenz 1,5 MHz, Intensität 30 mW/cm², Signallänge 200 μ s), das die Temperatur im Gewebe um weniger als ein Grad Celsius steigen lässt und keine thermisch bedingten Nebenwirkungen provoziert (BROWN,

1984). Allerdings kann auch eine marginale Temperaturänderung ein Stimulus für temperaturempfindliche Enzyme, wie z. B. Matrix-Metalloproteinase 1, sein (RUBIN *et al.*, 2001).

LIPUS wurde in zahlreichen Studien (inklusive placebokontrollierte, multizentrische, randomisierte und doppelverblindete Studien) eingesetzt. Im Ergebnis dieser Forschungen zeigt sich, dass LIPUS die Frakturheilung bei Mensch und Tier beschleunigen und verbessern kann (PILLA *et al.*, 1990; HECKMAN *et al.*, 1994; WANG, S. J. *et al.*, 1994; KRISTIANSEN *et al.*, 1997; HADJIARGYROU *et al.*, 1998; DELLA ROCCA, 2009). Andere Untersuchungen konnten jedoch keinen Effekt von LIPUS für die Knochenheilung feststellen (EMAMI *et al.*, 1999; RUE *et al.*, 2004; HANDOLIN *et al.*, 2005; LUBBERT *et al.*, 2008). Insbesondere wegen der fehlenden Vergleichbarkeit der Studien bleibt die sinnvolle Anwendung der Ultraschalltherapie zur Förderung der Frakturheilung umstritten. Sie sollte ausgewählten Fällen vorbehalten bleiben, die von einer Frakturheilungsstörung betroffen sind.

Ob Delayed Unions und Nonunions mit einer Ultraschalltherapie zur Heilung gebracht werden können, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (RUBIN *et al.*, 2001; MALIZOS *et al.*, 2006; SISKI *et al.*, 2008; DELLA ROCCA, 2009; ERDOGAN und ESEN, 2009). Es werden Heilungsraten bis zu 86 % angegeben (MAYR *et al.*, 2000; NOLTE *et al.*, 2001b; GEBAUER *et al.*, 2005).

Vorteilhaft ist, dass die Ultraschalltherapie nichtinvasiv und schmerzfrei ist, keinen stationären Aufenthalt erfordert und nur 15–20 Minuten dauert (DUARTE, 1983; CLAES und WILLIE, 2007). Interaktionen mit metallischen Implantaten bestehen nicht (TANZER *et al.*, 2001). Kopf und juveniles Skelett sollten unter dem Aspekt „Therapie“ nicht sonografiert werden. Kontraindikationen sind Neoplasien und Infektionen im zu beschallenden Areal (ERDOGAN und ESEN, 2009).

Extrakorporale Stoßwellentherapie

Seit den 70er Jahren werden extrakorporale Stoßwellen in der Medizin verwendet. Zunächst wurden sie zur nichtinvasiven Behandlung von Nephrolithen, später auch zunehmend bei Störungen des muskuloskelettalen Systems, wie z. B. Tendinopathien, Arthrose und Frakturheilungsstörungen, eingesetzt (XU, Z. H. *et al.*, 2009).

Stoßwellen sind hochenergetische Schallwellen, die innerhalb sehr kurzer Zeit (< 10 ns) einen starken Druckanstieg aufweisen (bis 500 bar). Daran schließt sich eine etwas länger dauernde schwächere Zugphase an. Eine einzelne Stoßwelle dauert nur etwa 10 Millisekunden bei einer Frequenz zwischen 16–20 MHz (GERDESMEYER *et al.*, 2002; ZELLE *et al.*, 2010).

Schockwellen lassen sich für den medizinischen Bereich über vier verschiedene Mechanismen erzeugen (GERDESMEYER *et al.*, 2002; GERDESMEYER *et al.*, 2004): elektrohydraulisch, elektromagnetisch, über den piezoelektrischen Effekt und ballistisch (radiale extrakorporale Stoßwellen). Die Stoßwellen werden mit einem Applikator und einem Kopplungsmedium (Ultraschallgel) in das zu behandelnde Gewebe übertragen. Während bei den ersten drei Verfahren

die Stoßwellen und deren Energie vor dem Applikator gebündelt und so gezielt auf einen kleinen Gewebereich fokussiert werden, breiten sich die Stoßwellen bei der ballistischen Erzeugung radiär aus. Während so eine größere Fläche behandelt werden kann, verringert sich gleichzeitig die Energie pro Flächeneinheit. Folglich können nur oberflächlich liegende Läsionen adäquat behandelt werden (GERDESMEYER *et al.*, 2004).

Wichtigste mechanische Auswirkungen von Stoßwellen sind die Wellenreflexion und Erzeugung von Zug- und Druckkräften an der Grenze zwischen Geweben unterschiedlicher Schallimpedanzen. Sie erzeugen aber auch Kavitationsbläschen im Gewebe (DELIUS *et al.*, 1998; GERDESMEYER *et al.*, 2002). Beide Effekte stimulieren Zellen und ihren Stoffwechsel. Die umfassende Wirkungsweise ist bisher allerdings nicht geklärt. Zwei Mechanismen – die Hyperpolarisation der Zellmembran und die Bildung freier Sauerstoffradikale – wurden als treibende Kräfte identifiziert (GOLLWITZER *et al.*, 2013). Beide führen zu einem lokalen Anstieg von Wachstumsfaktoren (TGF- β , VEGF, BMPs) und somit auch zu Wachstum und Differenzierung von MSC zu Osteoprogenitorzellen (WANG, F. S. *et al.*, 2001; WANG, F. S. *et al.*, 2002a; WANG, F. S. *et al.*, 2002b; WANG, F. S. *et al.*, 2003; CHEN, Y. J. *et al.*, 2004; WANG, F. S. *et al.*, 2004b). Die Hypothese, dass unter Stoßwellentherapie Mikrofrakturen entstehen, die die Knochenheilung anregen, konnte bisher nicht bestätigt werden (GOLLWITZER *et al.*, 2013).

Die Wirkung von Stoßwellen auf die Knochenheilung wurde in *in vivo*-Studien sowohl beim Tier als auch beim Menschen untersucht (LAVERTY und MCCLURE, 2002; CHEN, Y. J. *et al.*, 2003; WANG, C. J. *et al.*, 2004a; WANG, C. J. *et al.*, 2007; ELSTER *et al.*, 2010; GOLLWITZER *et al.*, 2013). Ihr Einsatz bei akuten Frakturen wird kontrovers diskutiert (GOLLWITZER *et al.*, 2013). Gleichzeitig sind bei Nonunions und Delayed Unions zahlreiche positive Ergebnisse dokumentiert (ZELLE *et al.*, 2010). Effekte der Stoßwellentherapie sind Fusionsraten von rund 75 %, verkürzte Heilungszeiten, vermehrte Kallusproduktion, verbesserte Vaskularisation des Frakturbereichs und erhöhte mechanische Widerstandskraft des heilenden Knochengewebes. Hypertrophe Nonunions sind der Stoßwellentherapie wesentlich besser zugänglich als atrophische (XU, Z. H. *et al.*, 2009; ZELLE *et al.*, 2010). Nach ELSTER *et al.* (2010) sollte die Therapie aber insbesondere bei atrophischen Nonunions zur Heilung eingesetzt werden.

Die Empfehlungen zum Therapieregime stützen sich meist auf nicht-evidenzbasierte Erfahrungsberichte und seltener auf kontrollierte experimentelle Studien (KUSNIERCZAK *et al.*, 2000; WANG, C. J. *et al.*, 2004a; GOLLWITZER *et al.*, 2006; ELSTER *et al.*, 2010; GOLLWITZER *et al.*, 2013).

Bei der Anwendung extrakorporaler Stoßwellen wurden bisher – abgesehen von Petechien und kleineren Hämatomen – keine Nebenwirkungen beobachtet (XU, Z. H. *et al.*, 2009). Allerdings sollte die Gefahr pulmonaler Embolien durch abgeschwemmte Knochenfragmente nicht unterschätzt werden (MAIER *et al.*, 2003). Zu Beginn der Behandlung kann der Therapiebereich

geringgradig schmerzhaft sein und ggf. eine transiente Lahmheit auftreten (LAVERTY und MCCLURE, 2002).

Da trotz zahlreicher guter Ergebnisse keine mit anderen Behandlungsverfahren vergleichende Studien vorliegen, kann die Effektivität von Stoßwellen nicht unmittelbar bewiesen werden (GOLLWITZER *et al.*, 2013). Die physikalischen Parameter der Stoßwellen sowie die Frakturcharakteristika in den Studien sind sehr heterogen. Auch das schränkt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erheblich ein (ZELLE *et al.*, 2010) und macht systematische, qualitativ hochwertige Studien erforderlich (KIEVES *et al.*, 2015).

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Splitterfrakturen

Definition, Klassifizierung

UNGER *et al.* (1990) haben ein System etabliert, das Frakturen der langen Röhrenknochen bei Hund und Katze hinsichtlich der Lokalisation, der Morphologie und des Schweregrads klassifiziert. Es wurde dem aus der Humanmedizin angepasst (MÜLLER, M. *et al.*, 1987). Die gewonnenen alphanummerischen Daten können damit einfacher und schneller bearbeitet, verglichen und ausgewertet werden (UNGER *et al.*, 1990). Eine so klassifizierte Fraktur setzt sich zusammen aus zwei Zahlen, denen ein Bindestrich, ein Buchstabe und nochmals eine Zahl folgen (Bsp.: 11-A1) (Abb. 1).

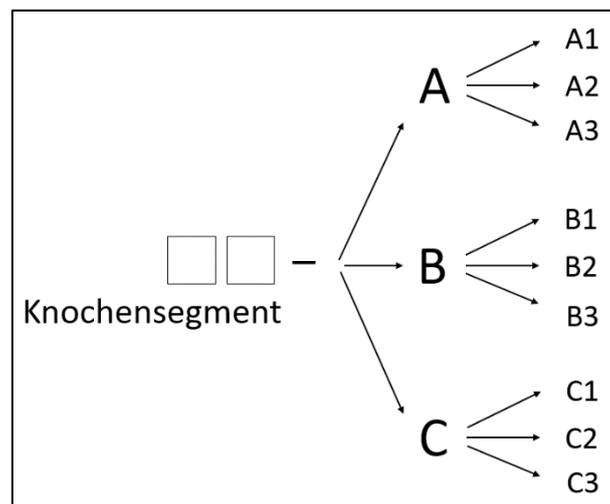


Abb. 1: Fließschema der morphologischen Beschreibung einer Fraktur nach UNGER *et al.* (1990)

Die erste Zahl benennt den Knochen: 1 = Humerus, 2 = Radius und Ulna, 3 = Os femoris, 4 = Tibia und Fibula. Die zweite Zahl steht für das Segment des Knochens: 1 = proximal, 2 = diaphysär, 3 = distal (Abb. 2).

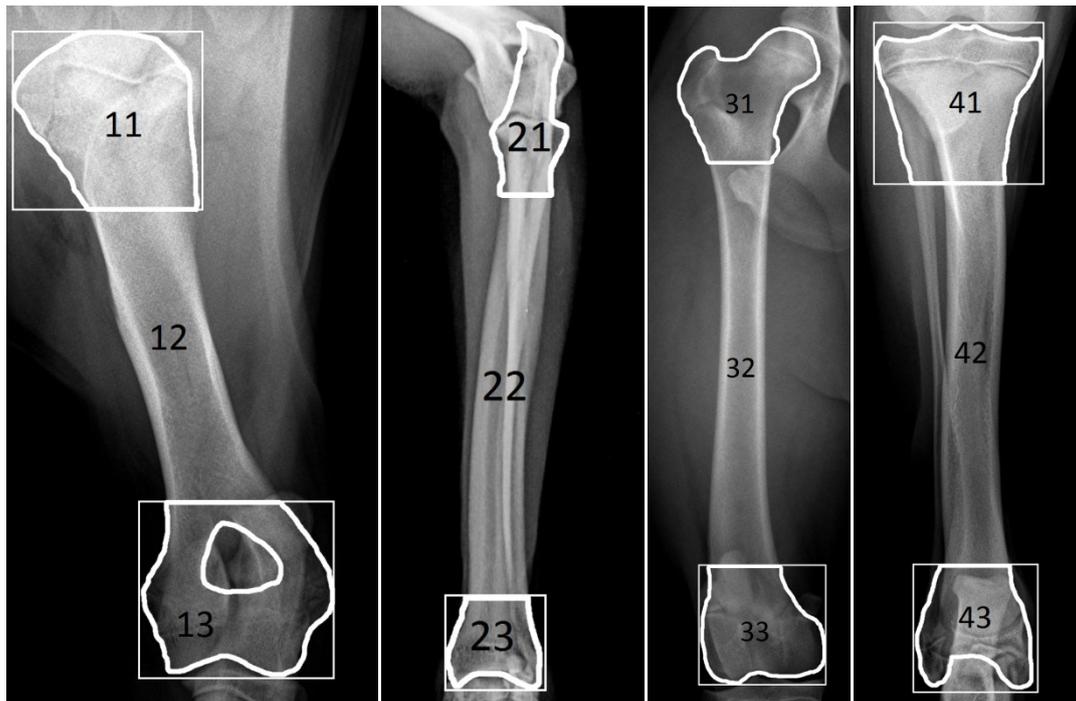


Abb. 2: Verlauf der Grenzlinien zwischen proximalem, diaphysärem und distalem Segment der langen Röhrenknochen in Anlehnung an UNGER *et al.* (1990)

Verlaufen eine oder mehrere Frakturlinien über zwei Segmente, erfolgt die Zuordnung bei einfachen Frakturen anhand der Mitte der Frakturlinie, bei Keilfrakturen durch die breiteste Stelle des Keils und bei komplexen Frakturen in der Mitte zwischen proximalem und distalem Fragment.

Jedes Knochensegment wird weiter unterteilt in A, B oder C. Bei diaphysär gelegenen Frakturen bedeutet A = einfache Fraktur (eine Frakturlinie, etwaiger Knochendefekt maximal ein Drittel des Knochendurchmessers), B = Keilfraktur (ein oder mehrere isolierte Knochenfragmente, nach Reposition haben Hauptfragmente Kontakt zueinander) und C = komplexe Fraktur (ein oder mehrere isolierte Knochenfragmente, nach Reposition haben Hauptfragmente keinen Kontakt zueinander) (Abb. 3). Bei den paarigen Knochen wurden Radius und Tibia zur Klassifizierung genutzt.



Abb. 3: Arten diaphysärer Frakturen – A: einfache Fraktur; B: Keilfraktur; C: komplexe Fraktur in Anlehnung an UNGER *et al.* (1990)

Bei Frakturen im proximalen und distalen (= epiphysären oder metaphysären) Bereich werden sie als extraartikulär (A), partiell artikulär (B) und komplett artikulär (C) klassifiziert (Abb. 4). Bei Gelenkfrakturen ist der Gelenkknorpel mit betroffen. Aufgrund der Anatomie sind bei artikulären Frakturen im proximalen Bereich von Humerus, Radius/Ulna und Os femoris Besonderheiten zu beachten.

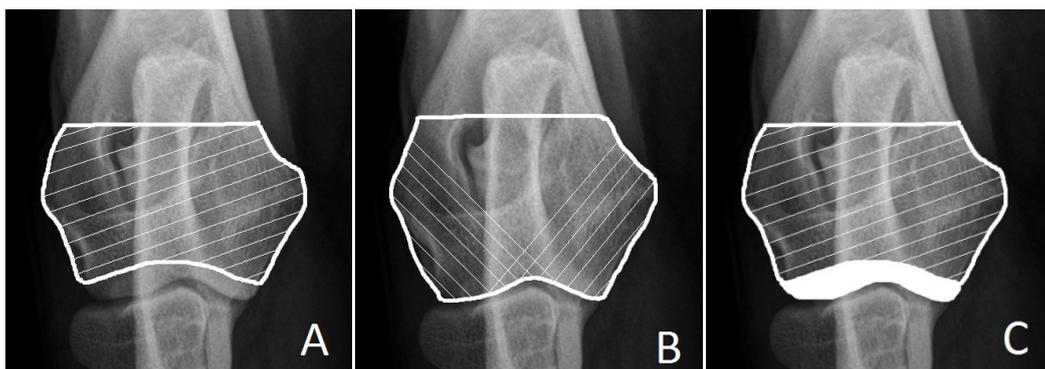


Abb. 4: Arten proximaler und distaler Frakturen – A: extraartikulär (Fraktur befindet sich in markiertem Bereich); B: partiell artikulär (lateral oder medial); C: artikulär (komplette Trennung der Metaphyse [gestreift] und der artikulären Fraktur [geweißt]). In Anlehnung an UNGER *et al.*

Die weitere Gliederung jedes Knochensegmentes in A1, A2, A3, B1, ... bis hin zu C3 erfolgt je nach Schweregrad der Fraktur. 1 steht für geringe und 3 für schwere Schädigung. Beachtet ist, ob isolierte Fragmente reponierbar sind oder nicht, wie gut die Fraktur zu therapieren ist, und deren Prognose. Ist bei paarig angelegten Knochen nur einer gebrochen, wird dies als inkomplette Fraktur bezeichnet, da der intakte den frakturierten schient (UNGER *et al.*, 1990). Eine Splitterfraktur („multifragmental fracture“, „comminuted fracture“) besteht aus mehreren Frakturlinien und somit aus mindestens einem komplett isolierten Fragment mittlerer Größe. Die „mittlere Größe“ ist nicht definiert (UNGER *et al.*, 1990). Bei fünf oder mehr Fragmenten besteht eine Trümmerfraktur („highly comminuted fracture“) (FOSSUM, 2012).

Ein weiteres wichtiges Kennzeichen einer Fraktur ist, ob sie geschlossen oder offen ist. GUSTILO und ANDERSON (1976) charakterisieren offene Frakturen je nach Hautdefekt und Schäden der umliegenden Weichgewebe in drei Grade:

- Grad 1 – Die Hautwunde ist kleiner als 1 cm. Ein spitzes Fragment hat die Haut von innen nach außen durchspießt.
- Grad 2 – Die Hautwunde kann ebenfalls klein sein, ist aber durch ein externes Trauma verursacht. Dem folgt meist eine ausgedehnte Weichgewebsverwundung (Quetschung, Hohlraumbildung).
- Grad 3 – Durch ein hochenergetisches Trauma ist der Knochen gesplittert und liegt sichtbar frei. Weichgewebe (Muskel, Sehnen, Gefäße, Nerven) können freiliegen oder auch verloren gegangen sein (traumatische Amputation) (BRINKER *et al.*, 1998).

Patientengut, Einschlusskriterien

Die Hunde, die von Januar 2007 bis Dezember 2014 mit mindestens einer Fraktur eines langen Röhrenknochens in der Klinik für kleine Haustiere der FU Berlin vorgestellt wurden und folgende Kriterien erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen:

- Splitterfraktur von Humerus, Os femoris, Radius/Ulna und/oder Tibia/Fibula; nicht älter als zehn Tage
- ohne Gelenkbeteiligung
- offen oder geschlossen
- keine Neoplasie (weder lokal noch systemisch)

Die Charakterisierung und Klassifizierung der Frakturen wurde in Anlehnung an UNGER *et al.* (1990) vorgenommen. Zusätzlich wurden die Anzahl und Größe von Knochensplittern gezählt und in klein, mittel sowie groß visuell in Relation zum Knochendurchmesser gestellt: „Kleine“ Splitter maßen in ihrer größten Ausdehnung maximal ein Drittel, „mittlere“ mehr als ein und

maximal zwei Drittel und „große“ Splitter mehr als zwei Drittel des Gesamtknochendurchmessers (Abb. 5).



Abb. 5: Linkes Os femoris eines Collies, weiblich, 5 Jahre – kleine (*), mittlere (°) und große (#) Splitter

Die Tiere der Studie wurden nach gebrochenem Knochen gruppiert und nummeriert. In den Fällen, in denen mehr als ein langer Röhrenknochen gesplittert war, wurde das Tier mehrfach (je einmal unter dem jeweiligen Knochen bzw. zweimal bei beidseitiger Fraktur) gelistet. Bestand neben der Splitterfraktur noch eine weitere Fraktur am selben Knochen, wurde diese unter „Co-Verletzungen“ erfasst. Dies galt auch für Frakturen anderer Knochen sowie für Weichteil- und innere Verletzungen.

Als **Splitterzone** wurde der Bereich definiert, der vor chirurgischer Reposition zwischen den beiden Hauptfragmenten liegt. Die proximale Grenze der Splitterzone ist die distalste intakte Knochenquerschnittsfläche des proximalen Fragments und die distale Grenze die proximalste intakte Knochenquerschnittsfläche des distalen Fragments (Abb. 6). Die Begrenzungen sind

orthogonal zur Knochenlängsachse. Der Knochendurchmesser wurde als Mittelwert der beiden Knochenquerschnittsflächen, die die Splitterzone begrenzen, festgelegt. Bei den paarigen Knochen wurden nur Radius und Tibia berücksichtigt.



Abb. 6: Proximale (a) und distale (b) Begrenzung der Splitterzone (c) am Beispiel einer Tibia

Die Ausdehnung der Splitterzone wurde röntgenologisch in der Knochenlängsachse vermessen, ins Verhältnis zum Knochendurchmesser gesetzt und in Prozent angegeben (50 % = Ausdehnung der Splitterzone entspricht der Hälfte des Knochendurchmessers).

Die Untersuchung der Hunde entsprach dem allgemein üblichen Vorgehen bei Traumapatienten in der Klinik, strikt einem einfachen rigiden Protokoll, um die lebenswichtigen Organe zu beurteilen und bei lebensbedrohlicher Schädigung schnell sowie zielgerichtet zu intervenieren. Es wurden von nahezu allen Traumapatienten laterolaterale Röntgenaufnahmen des Thorax und Abdomens und ggf. auch noch im ventrodorsalen oder dorsoventralen Strahlengang angefertigt und eine komplette Blutuntersuchung durchgeführt. Instabile oder frakturverdächtige Regionen wurden röntgenologisch möglichst im Grundbildpaar (mediolateraler und dorsoventraler Strahlengang) abgebildet.

Operation

Die Patienten wurden operiert, sobald es ihr Gesundheitszustand zuließ. Sie blieben für zwölf Stunden vor der Operation nüchtern, Wasser war die gesamte Zeit über *ad libitum* vorhanden. Über einen peripheren Venenkatheter erhielten die Hunde präoperativ intravenös 0,5 mg/kg Midazolam (B.Braun, Melsungen, DE), 0,5 mg/kg Levomethadon (L-Polamivet[®], Intervet, Unterschleißheim, DE) und 12 mg/kg Amoxicillin-Clavulansäure (AmoxClav[®], Hexal, Holzkirchen, DE). Die Narkose wurde mit Propofol (Narcofol[®], cp-pharma, Burgdorf, DE) nach Wirkung intravenös eingeleitet. Die Patienten wurden mit einem Tracheotubus passender Größe intubiert und bei ausbleibender Spontanatmung manuell beatmet. Eine Augensalbe (Bepanthen[®], Hartmann, Heidenheim, DE) wurde appliziert, um einer Austrocknung der Augen vorzubeugen.

Der verletzte Gliedmaßenabschnitt wurde präoperativ im Röntgengrundbildpaar abgebildet, um das osteosynthetische Vorgehen zu planen. Die lädierte Gliedmaße wurde großflächig geschoren, gereinigt und der Patient den Regeln entsprechend für den Eingriff auf dem OP-Tisch gelagert. Die Tiere wurden an ein Beatmungsgerät (Primus[®], Dräger, Lübeck, DE) angeschlossen und die Narkose mit 2 Vol.-% Isofluran (IsoFlo[®], Abbott, Berkshire, UK) + 75 Vol.-% Sauerstoff + 23 Vol.-% Luft während der Operationsdauer *per inhalationem* aufrechterhalten. Sowohl Atemfrequenz als auch Beatmungsdruck bzw. Atemminutenvolumen wurden dem respiratorischen CO₂-Wert angepasst. Perioperativ wurden die Tiere mit 10 ml/kg/h Ringer-Lactat (Sterofundin[®], Braun, Melsungen, DE) infundiert.

Das OP-Feld wurde aseptisch vorbereitet; die Haut mit Jod (Braunoderm[®], B.Braun, Melsungen, DE) desinfiziert, mit Plastikfolie (Steri Drape[™] 2, 3M[™], St. Paul, MN, US; Abdeckfolie, Eickemeyer, Tuttlingen, DE) und Einmaltüchern steril abgedeckt.

Erfahrene Chirurgen, die entweder Fachtierarzt für Chirurgie, Diplomate ECVS oder Resident ECVS im letzten Ausbildungsjahr waren, osteosynthetisierten die Frakturen. Die operative Darstellung der Frakturen erfolgte atraumatisch nach SCHEBITZ und BRASS (1995). Besonders beachtet wurde das Frakturhämatom. Es wurde möglichst vollständig belassen. Bei offenen Frakturen wurde ein Wunddebridement vorgenommen. Größere Fragmente wurden möglichst reponiert, mit Zug- bzw. Stellschrauben und/oder Cerclagen (Draht oder Fadenmaterial) fixiert und die Hauptfragmente mit verschiedenen Implantaten wie Non Contact Plates (NCP), dynamischen Kompressionsplatten (DCP), Rekonstruktions- oder Kondylenplatten, intramedullär eingebrachten Pins, mit parakortikaler Klammercerclage-Technik und/oder einem Fixateur externe in anatomisch korrekter Position fixiert.

Die Operationswunden wurden schichtgerecht getrennt mit Einzelheften (Monocryl[®], Johnson & Johnson, Diegem, BE) und die Haut mit Diagonalheften (Ethilon[®], Johnson & Johnson, Diegem, BE) geschlossen.

Postoperativ wurde das Ergebnis der Osteosynthese im Röntgengrundbildpaar im Hinblick auf anatomisch korrekte Reposition der Fraktur und korrekten Sitz der Implantate belegt.

Bei Operationen distal des Ellbogen- und/oder des Kniegelenkes erhielten die Patienten einen wattegepolsterten (Rolta[®]soft, Hartmann, Heidenheim, DE), mit Peha-crepp[®] und Peha-haft[®] (Hartmann, Heidenheim, DE), verstärkten Stützverband; bei den anderen Verletzungen ein Pflaster (Cosmopor[®], Hartmann, Heidenheim, DE) zum Wundschutz. Zur postoperativen Analgesie wurde Metamizol (Novaminsulfon ratiopharm[®], Ulm, DE) oder Meloxicam (Metacam[®], Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, DE) appliziert. Nur bei erheblichem Weichteiltrauma, Infektionsverdacht und/oder langer Operationsdauer wurde postoperativ die perioperative Antibiose mit Amoxicillin-Clavulansäure (Clavaseptin[®], Vétoquinol, Ravensburg, DE) oder Enrofloxacin (Baytril[®], Bayer, Leverkusen, DE) fortgeführt.

Die Patienten wurden noch am Tag der Operation oder aber bei stationär behandlungsbedürftigen Begleiterkrankungen erst am Folgetag entlassen und ambulant weiterversorgt.

Kontrolluntersuchungen, Dokumentation

Post operationem wurden die Patienten mit Verband je nach Wundschwellung zunächst täglich, später im Drei-Tage- und nach Entfernen der Hautnähte im wöchentlichen Rhythmus zum Wechseln vorgestellt. Bei Tieren ohne Verband erfolgte die Überprüfung des Allgemeinbefindens und der Belastung der operierten Gliedmaße innerhalb der ersten zwei Wochen *post operationem* alle ein bis sieben Tage. Die Befunde wurden im klinikinternen Verwaltungsprogramm Vetera[®] (GP. Software, Eltville, DE) dokumentiert.

Erste Röntgenkontrollen wurden je nach Alter des Patienten bei bis zu sechs Monate alten Hunden zwei bis drei Wochen später und bei älteren vier bis sechs Wochen nach dem Eingriff empfohlen. Für die weiteren Röntgenkontrollen waren der Heilungsverlauf und die Tierhalter-Mitarbeit mitentscheidend. Die Knochen wurden stets im Röntgen-Grundbildpaar abgelichtet. Die Röntgenbefunde wurden jeweils im Vetera[®]-Programm gespeichert.

Jedes Röntgenbild wurde von der Verfasserin der vorliegenden Schrift und einem erfahrenen Kollegen (Fachtierarzt für Chirurgie/Radiologie oder Diplomate ECVS) im Hinblick auf den Verlauf der Knochenheilung (*per primam* oder *per secundam intentionem*) beurteilt. Es wurde analysiert, nach welcher Zeit der Frakturspalt röntgenologisch nicht mehr sichtbar war (bezeichnet als „röntgenologisch nachgewiesene Fusion“), nach welcher Zeit die Implantate entfernt wurden und ob Komplikationen entstanden waren.

Bei Patienten, die nicht zur Nachsorge in der Klinik für kleine Haustiere der FU Berlin wieder vorgestellt wurden, wurde beim Besitzer telefonisch zum Verlauf der Heilung nachgefragt und dies gesondert vermerkt.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und grafische Darstellung der Daten erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics® 23.0 (IBM, Armonk, NY, US).

Für die Auswertung der Frakturheilungszeit wurden die Hunde nach Alter gruppiert (Gruppe 1: bis zwölf Monate alt, Gruppe 2: älter als zwölf Monate) und je nach gewählter Osteosynthese nochmals unterteilt in Gruppe A (Plattenosteosynthese) oder Gruppe B (Markraumosteosynthese mit Kirschner Bohrdrähten oder Fixateur externe). Wurde eine Fraktur sowohl mit einer Platte als auch intramedullär im „Plate and Rod“-Verfahren versorgt, wurde sie Gruppe A zugeordnet. Bei einigen Patienten wurden die Implantate partiell zu verschiedenen Zeiten entfernt; dies ist dokumentiert. Als definitiver Zeitpunkt der Entfernung wurde die Zeit benannt, nach der die osteosynthetische Hauptfixation vollständig entnommen wurde.

Nach Prüfung der Normalverteilung im Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test wurden die Heilungszeiten der einzelnen Gruppen mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test verglichen. Ergebnisse wurden als statistisch signifikant angesehen, wenn der p-Wert der Tests $< 0,05$ war, was einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5 % entspricht.

Bei der Analyse der Komplikationen wurde der Einfluss verschiedener Parameter mithilfe von Kreuztabellen in Kombination mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson geprüft. Ergebnisse wurden als statistisch signifikant angesehen, wenn der p-Wert der Tests $< 0,05$ war. Einzelne Parameter wurden z. T. klassifiziert, wie die Anzahl von Splintern. Dazu wurden in einer ersten Gruppe Frakturen mit ein bis drei Splintern und in einer zweiten Gruppe Frakturen mit mehr als drei Splintern gelistet. Die verschiedenen Frakturursachen wurden in niederenergetische (Verletzungen durch Pferde/Wildschweine/andere Hunde, Hängenbleiben, Einklemmen, Sturz aus Höhe, Kollision mit Gegenständen) und hochenergetische Traumata (Auto-, Bahn- oder Fahrradunfall) geordnet. Die Stärke der Assoziation eines Parameters mit der Entstehung von Komplikationen wurde mit der Odds Ratio beschrieben und als Risiko ausgedrückt.

Für die grafische Darstellung wurden Balken-, Kreisdiagramme und Boxplots verwendet. Beim Boxplot stellt der Körper (dunkle Fläche) 50 % der mittleren Werte dar und wird nach unten durch das 25 %-Perzentil und oben durch das 75 %-Perzentil begrenzt. Die markante Linie (fett) im Körper zeigt die Lage des Medians (50 %-Perzentil). Die Whisker (Querstriche ober- und unterhalb des Körpers) stehen für alle Werte, die noch keine Ausreißer (gekennzeichnet durch Kreise) oder Extremwerte (gekennzeichnet durch Sternchen) sind.

3.2 AMCA-Membran (BoneCure®)

Membran

BoneCure® (RegeneCure Ltd., Jerusalem, IL) ist eine synthetische Polymer-Membran aus Ammonio-Methacrylat-Copolymer A (AMCA) und Polyethylenglykol (PEG). Auf diesem Stoffgemisch können sich mesenchymale Stammzellen ansiedeln, differenzieren und vermehren (GRIN *et al.*, 2009). Die Membran wird steril hergestellt und ist bisher nur für die Veterinärmedizin zugelassen. Sie ist durchschnittlich 0,35 mm dick, durchsichtig und flexibel, wird in verschiedenen Größen angeboten und kann dem Bedarf entsprechend zugeschnitten werden. BoneCure® kann laut Hersteller bei Nonunions, Splitterfrakturen, Arthrodesen, Knochentransplantaten und -rekonstruktionen und zur gesteuerten Knochenregeneration (guided bone regeneration) verwendet werden. Kontraindiziert ist der Einsatz in infizierten oder mechanisch nicht stabilisierten Gebieten, bei aktiven Autoimmunerkrankungen, immunsupprimierender Therapie oder Hinweisen auf tumoröse Geschehen.

Patientengut, Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Hunde und Katzen, die zwischen Mai und November 2012 in der Klinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin wegen einer Lahmheit vorstellig wurden und mindestens eine der folgenden Verletzungen aufwiesen:

- Splitterfraktur eines langen Röhrenknochens (Humerus, Radius/Ulna, Os femoris, Tibia/Fibula) ohne Gelenkbeteiligung, geschlossen
- Delayed Union oder Nonunion eines langen Röhrenknochens ohne Gelenkbeteiligung
- Korrekturbedürftige Malunion eines langen Röhrenknochens ohne Gelenkbeteiligung
- Radius/Ulna-Fraktur bei Hunden von Zwergrassen (z.B. Yorkshire Terrier, Rehpinscher, Zwergspitz) ohne Gelenkbeteiligung
- Distale Radius/Ulna- oder Tibiafraktur bei Katzen ohne Gelenkbeteiligung
- Hyperextensionsverletzung des Karpalgelenkes

Die Studientiere sollten im Hinblick auf Skelettwachstum so gut wie ausgewachsen sein (> 7 Monate alt). Sie sollten nicht an einer systemischen Erkrankung wie z. B. Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankung oder Neoplasie leiden, und der zu operierende Knochen sollte nicht infiziert sein. Die Patienten sollten nicht immunsuppressiv, chemotherapeutisch oder mit Medikamenten, die den Knochenmetabolismus beeinflussen (z. B. Fluorid, Bisphosphonate), behandelt sein.

Abgesehen von der detaillierten Anamnese und klinischen Untersuchung wurde bei den Patienten bis auf die Tiere 8, 9, 14 und 15 (Tab. 8–9) ein vollständiges Blutbild mit Blutchemie erstellt.

Die Tierhalter hatten der Verwendung der BoneCure®-Membran bei ihrem Tier schriftlich zugestimmt (Anhang, S. 155).

Operation

Das perioperative Prozedere ist dem Kapitel „Operation“ auf S. 45 zu entnehmen.

Den Katzen der Studie wurde zur Sedation präoperativ über einen peripheren Venenkatheter 0,5 mg/kg Midazolam (B.Braun, Melsungen, DE), 10 mg/kg Ketamin (Anesketin®, Albrecht, Aulendorf, DE) und zur perioperativen Infektionsprophylaxe 12 mg/kg Amoxicillin-Clavulansäure (AmoxClav®, Hexal, Holzkirchen, DE) injiziert.

Die BoneCure®-Membran wurde den Gegebenheiten entsprechend zugeschnitten, um den Fraktur-, Osteotomie- bzw. Gelenkbereich vollständig damit zu umhüllen (Abb. 7). Sofern es erforderlich war, wurde die Membran mit Fadencerclagen (Monocryl®, Johnson & Johnson, Diegem, BE) fixiert und die Fraktur osteosynthetisch versorgt. Die ausgewählte Platte wurde dem jeweiligen Knochen anmodelliert und über der Membran am Knochen mit Schrauben fixiert. Schrauben oder Pins (Königsee Implantate, Allendorf, DE) wurden durch die Membran gedreht.

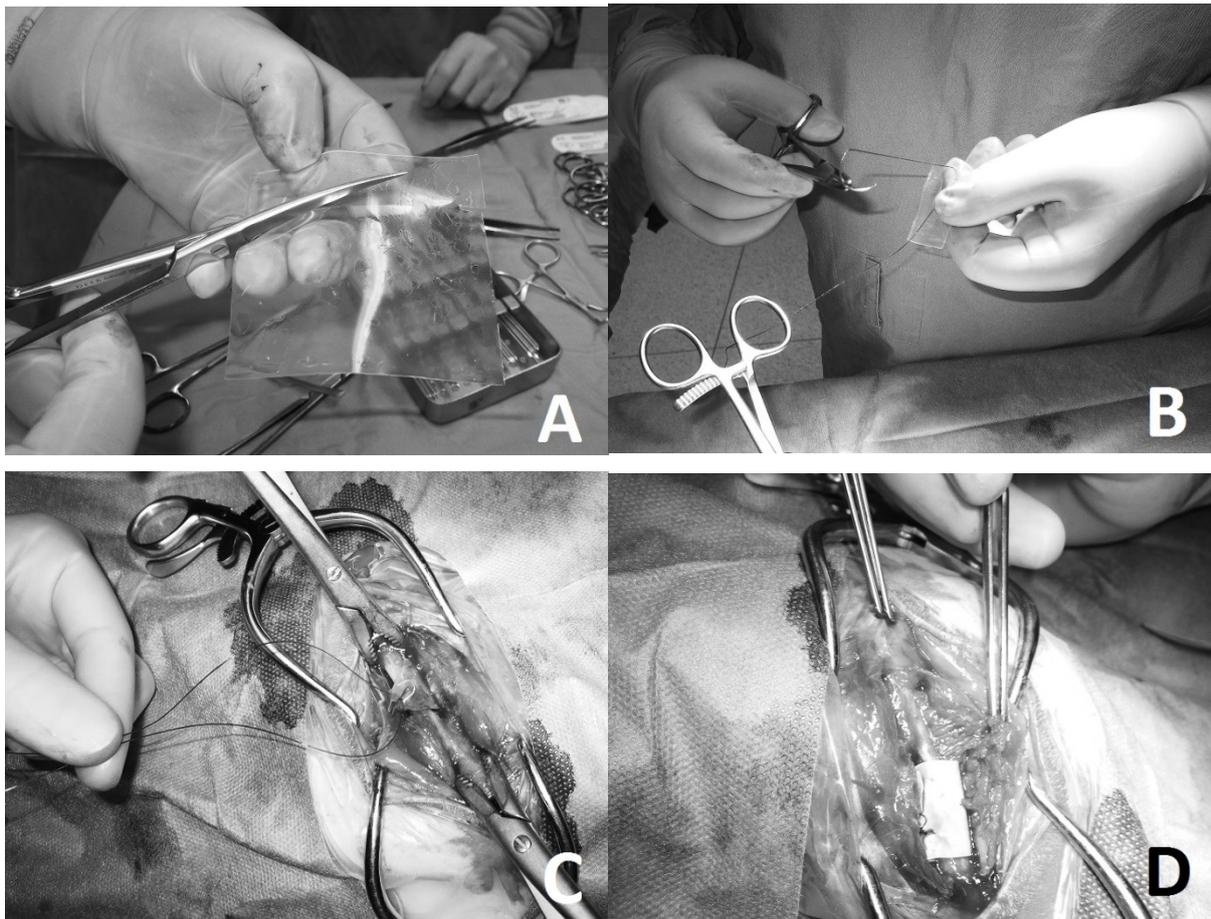


Abb. 7: Intraoperatives Handling der BoneCure®-Membran – A: Zuschnitt; B: Fixation mit Monocryl-Faden zur besseren Führung; C: Anlegen an den Frakturbereich; D: OP-Situs vor Osteosynthese

Kontrolluntersuchungen, Dokumentation

Radiologische Kontrollen wurden drei, sechs und zwölf Wochen sowie sechs Monate nach der Operation angestrebt. Auch nach einer etwaigen Implantatentfernung wurde die Region des Interesses im Röntgengrundbildpaar abgebildet und die Tierhalter bei jeder Röntgen-Kontrolluntersuchung über einen standardisierten Katalog befragt (Anhang, S. 157).

Statistische Auswertung

Die Heterogenität der Verletzungen in der BoneCure®-Studie und die geringe Fallzahl ließen nur eine deskriptive Auswertung zu.

4 ERGEBNISSE

4.1 Splitterfrakturen

Allgemeines

Insgesamt wurden im Studienzeitraum 542 Frakturen langer Röhrenknochen registriert, davon 111 des Humerus, 193 von Radius und/oder Ulna, 126 des Os femoris und 112 Frakturen der Tibia und/oder der Fibula. Von den 542 Frakturen waren 99 extraartikuläre Splitterfrakturen (Tab. 20–23), das entspricht einem Anteil von 18,3 %. Davon betrafen den Humerus vier Splitterfrakturen (4 %), Radius/Ulna 24 (24,2 %), Os femoris 42 (42,4 %) und Tibia/Fibula 29 (29,3 %) (Abb. 8). Von den im Studienzeitraum registrierten Humerusfrakturen waren 3,6 %, bei Radius/Ulna 12,4 %, Tibia 25,9 % und Os femoris 33,3 % gesplittet.

Bei zwei Hunden bestand an zwei Knochen zugleich eine Splitterfraktur, einmal beidseits Os femoris (F38/39) und einmal Os femoris sowie Radius/Ulna (F6/R9).

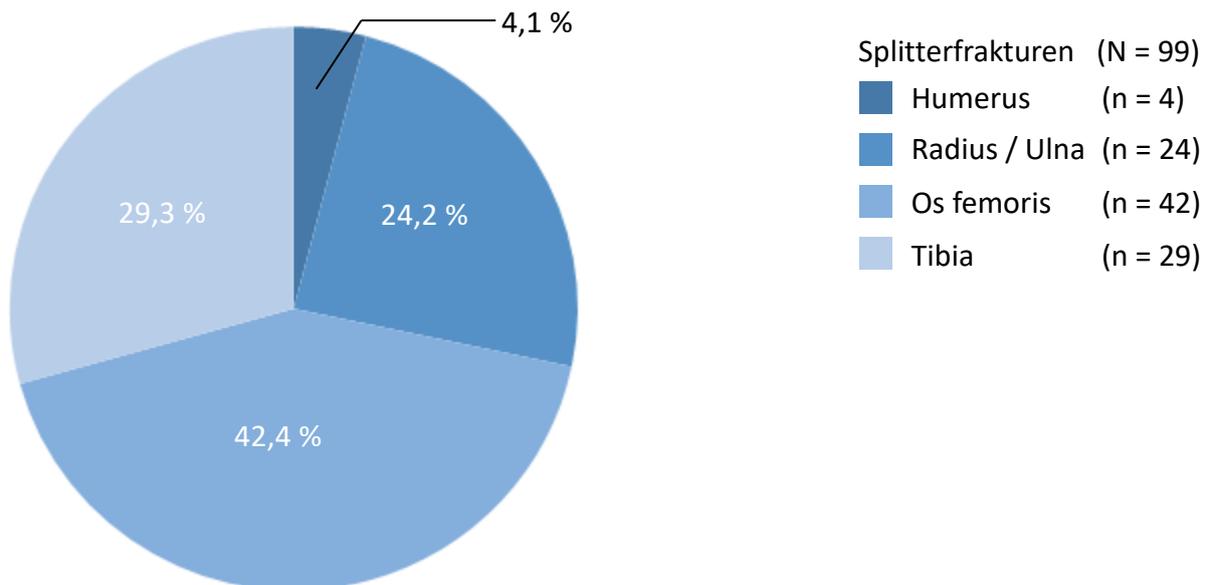


Abb. 8: Häufigkeit extraartikulärer Splitterfrakturen (n = 99) der langen Röhrenknochen

Im Hinblick auf die Rasse bestanden in der Reihenfolge der Häufigkeit Splitterfrakturen bei Mischlingen (n = 42) vor Jack Russell Terriern (n = 7), Golden Retrievern und Siberian Huskies (je n = 4) und Labrador Retrievern (n = 3). Je zwei Flat Coated Retriever, Teckel, Pudel, Boxer, American Staffordshire Terrier, Magyar Vizsla, Deutsch Kurzhaar und Border Collies waren involviert sowie eine Deutsche Dogge, je ein Hovawart, Deutscher Schäferhund, Malinois, Amerikanisch-Kanadischer Schäferhund, Dobermann, Deutsch Drahthaar, Irish Setter,

Airedale Terrier, Bullterrier, Cairn Terrier, West Highland White Terrier, Cocker Spaniel, Beagle, Collie, Shetland Sheepdog, Polsky Owczarek Nizinny (PON), Barsoi, Pinscher, Cane Corso, Shar Pei, Welsh Corgi Pembroke und Chihuahua (Tab. 2).

Tab. 2: Rasseverteilung der Hunde mit extraartikulären Splitterfrakturen (n = 99) der langen Röhrenknochen

klein (< 10 kg)		mittel (10-30 kg)		groß (> 30 kg)	
Rasse	Anzahl	Rasse	Anzahl	Rasse	Anzahl
Mix	8	Mix	22	Mix	12
Jack Russell Terrier	7	American Staffordshire Terrier	2	Golden Retriever	4
Teckel	2	Magyar Vizsla	2	Siberian Husky	4
Zwergpudel	2	Border Collie	2	Labrador Retriever	3
Cairn Terrier	1	Malinois	1	Flat Coated Retriever	2
West Highland White Terrier	1	Bullterrier	1	Boxer	2
Shetland Sheepdog	1	Cocker Spaniel	1	Deutsch Kurzhaar	2
Pinscher	1	Beagle	1	Deutsch Drahthaar	1
Welsh Corgi Pembroke	1	PON	1	Deutscher Schäferhund	1
Chihuahua	1	Shar Pei	1	Amerikanisch-kanadischer Schäferhund	1
				Hovawart	1
				Dobermann	1
				Deutsche Dogge	1
				Irish Setter	1
				Airedale Terrier	1
				Collie	1
				Barsoi	1
				Cane Corso	1
total	25		34		40

kg: Kilogramm Körpergewicht; Mix: Mischlingshunde

Die Patienten waren bei Vorstellung in der Klinik durchschnittlich 4,4 Jahre (2 Monate bis 14 Jahre) alt. Bei zwei Tieren konnte das Alter nicht ermittelt werden. 31 Hunde waren weiblich, 38 männlich sowie 20 weiblich und zehn männlich kastriert. Das Körpergewicht lag zwischen 3 und 62 kg und betrug im Durchschnitt 21 kg.

Häufigste Unfallursachen für eine Splitterfraktur waren ein Rasanztrauma (Auto-, Bahn- oder Fahrradunfall, n = 61), vor dem Sturz aus der Höhe (n = 13). Seltener waren die Kollision mit einem Hindernis (n = 5), Wildschweinangriff/Pferdetritt (n = 4) oder ein Einklemmen/Hängenbleiben mit der Gliedmaße (n = 3). Je einmal war eine Beißerei unter Hunden und menschliche Gewalt Ursache. In elf Fällen blieb die Ätiologie unbekannt.

18 der 99 Splitterfrakturen waren offen, davon neun Grad 1, sieben Grad 2 und zwei Grad 3. Die Zahl der Splitter pro Fraktur betrug bis zu 15 mit einem Mittelwert von 3,6 (Abb. 9).

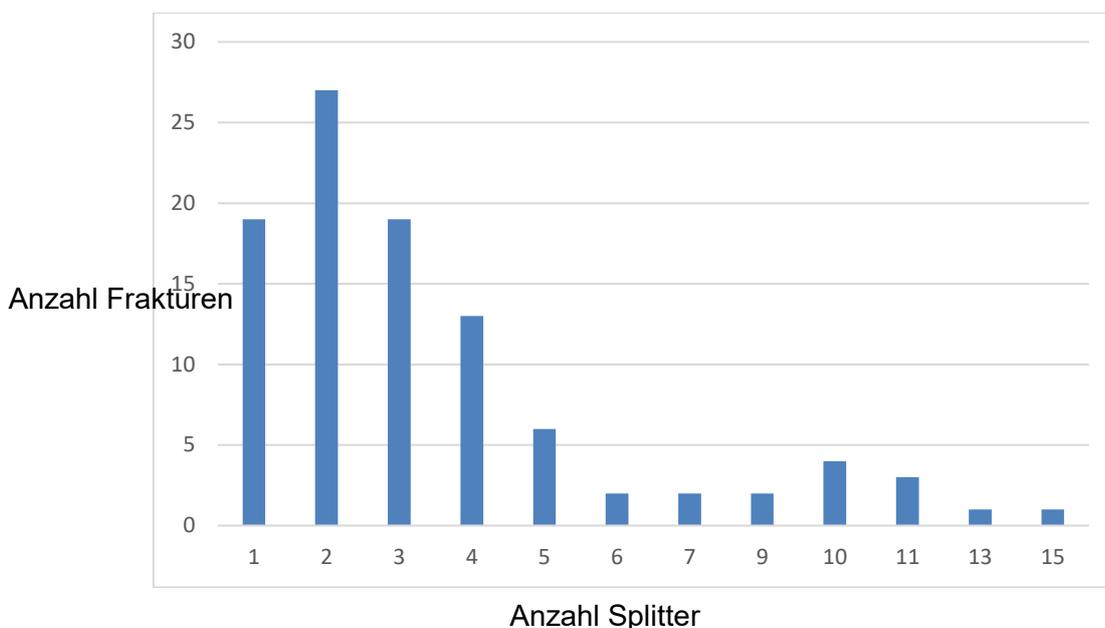


Abb. 9: Anzahl der Splitter pro Fraktur und ihre Häufigkeit beim Patientenkollektiv

Die Frakturen des Os femoris waren besonders häufig – durchschnittlich mit 4,8 Fragmenten unterschiedlicher Größe, die der Tibia mit durchschnittlich 2,5 Fragmenten am geringsten gesplittet.

Die Splitter waren in der Mehrzahl groß ($n = 27$). Eine Kombination von kleinen und großen bzw. kleinen, mittelgroßen und großen wurde bei je 20 Frakturen festgestellt. Kleine und mittelgroße Splitter wurden bei 14 sowie mittelgroße und große bei 13 Frakturen gefunden. Sehr selten waren Splitterfrakturen mit nur mittelgroßen ($n = 3$) oder nur kleinen ($n = 2$) Fragmenten.

Insgesamt wurden 357 Splitter bei den 99 Frakturen gezählt. Diese sind in Abb. 10 nach Größe und ihrer prozentualen Häufigkeit am jeweiligen Knochen und bei offenen Frakturen dargestellt.

Unter dem Aspekt Splittergröße waren röntgenologisch große Splitter in der Reihenfolge der Häufigkeit mit 52 % ($n = 37$) besonders an Tibia/Fibula, vor denen des Humerus mit 46 % ($n = 6$), denen des Os femoris mit 43 % ($n = 89$) und denen an Radius/Ulna mit 29 % ($n = 20$) nachzuweisen. Mittelgroße Splitter ließen sich mit 31 % ($n = 21$) gehäuft an Radius/Ulna, vor denen an Tibia/Fibula (24 %, $n = 17$), am Os femoris (21 %, $n = 43$) sowie Humerus mit 8 % ($n = 1$) zählen. Kleine Splitter waren mit 46 % ($n = 6$) am Humerus röntgenologisch vor denen an Radius/Ulna mit 40 % ($n = 27$), am Os femoris mit 36 % ($n = 73$) und denen an Tibia/Fibula mit 24 % ($n = 17$) am häufigsten zu entdecken.

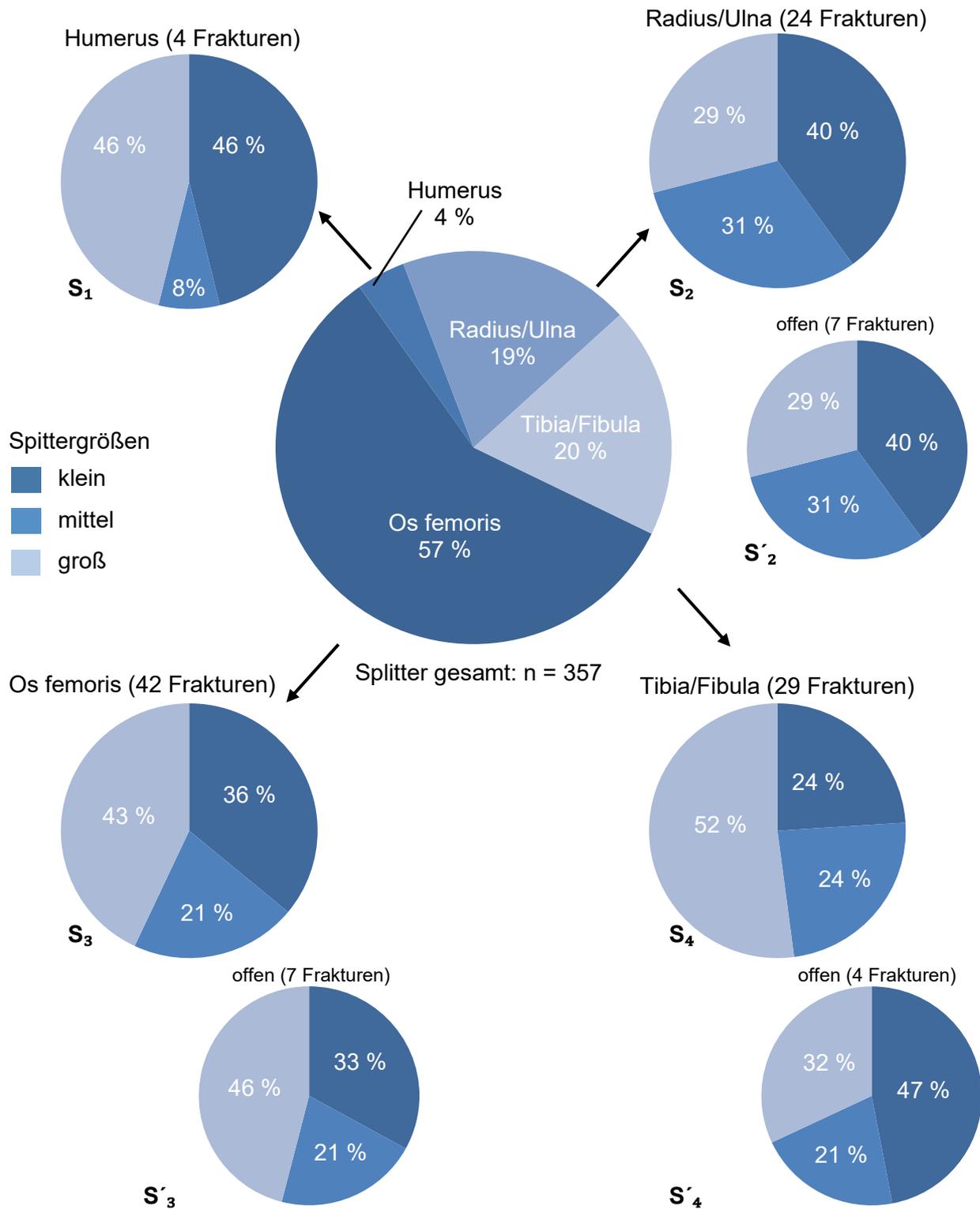


Abb. 10: Die 366 Splitter der 99 Splitterfrakturen und ihre prozentuale Inzidenz an den vier langen Röhrenknochen der Gliedmaßen im Zentrum der Grafik. Die Tortensatelliten (S) geben den jeweiligen prozentualen Anteil großer, mittelgroßer und kleiner Splitter am Humerus (S₁), Radius/Ulna (S₂), Os femoris (S₃) und Tibia/Fibula (S₄) an. In den kleinen Satelliten ist die jeweilige Anzahl offener Frakturen und deren Splittergröße für Radius/Ulna (S'₂), Os femoris (S'₃) und Tibia/Fibula (S'₄) dargestellt.

Im Hinblick auf Alter und gesplittertem Gliedmaßenabschnitt waren die vier Hunde mit Humerusfraktur die jüngsten Patienten der Klientel (0,5–4 Jahre, Mittel 1,9 Jahre), vor denen mit einer Os femoris- (0,1–14 Jahre, Mittel 3,4 Jahre), denen mit einer Tibia/Fibula- (0,2–14 Jahre, Mittel 4,4 Jahre) und denen mit einer Radius-/Ulna-Fraktur (0,6–14 Jahre, Mittel 6,2 Jahre).

43 der Hunde mit einer Splitterfraktur ($n = 99$) wiesen zusätzliche Verletzungen auf. Davon konnten bei 23 Patienten (53,6 %) eine, bei zehn Hunden zwei, bei sechs Hunden drei und bei zwei Hunden vier bzw. fünf weitere Läsionen diagnostiziert werden. Bei den Patienten mit vier bzw. fünf zusätzlichen Verletzungen betraf die Splitterfraktur jeweils die Hintergliedmaßen.

Unter den zusätzlichen Läsionen waren weitere Frakturen oder Luxationen im Iliosakralgelenk (Diastase; $n = 19$) vor Hautverletzungen ($n = 15$), Pneumothorax ($n = 11$), Blutungsanämie ($n = 10$) und Hämoperitoneum ($n = 6$) diagnostiziert worden. Bei je einem Patienten bestand ein Schädel-Hirn-Trauma, ein Exophthalmus und eine Bauchdeckenruptur. Os femoris-Splitterfrakturen waren sehr häufig von einem Pneumothorax, Hämoperitoneum und einer Blutungsanämie begleitet. Bestanden weitere Frakturen, korrelierte dies allgemein mit Splitterfrakturen der Hintergliedmaßen, während eine Abrasion und auch andere Hautverletzungen bei Frakturen der distalen Gliedmaßenabschnitte festgestellt wurden. Getrennt sind diese Angaben für die einzelnen Lokalisationen aus den Tabellen 20 (Humerus), 21 (Radius/Ulna), 22 (Os femoris) und 23 (Tibia/Fibula) im Anhang zu ersehen.

Die Frakturen, die in der vorliegenden Studie analysiert wurden ($n = 99$), betrafen nahezu immer die Diaphyse, nie den proximalen Bereich eines langen Röhrenknochens und den distalen, jeweils an unpaaren Röhrenknochen, nur dreimal. In Abbildung 11 ist die Verteilung nach dem von UNGER *et al.* (1990) für den Hund etablierten System aufgeschlüsselt.

	A	B	C	
1		1		
2			1	
3				
total		1	1	2

	A	B	C	
1				
2	2			
3				
total	2			2

	A	B	C	
1		7	8	
2		7		
3			2	
total		14	10	24

	A	B	C	
1		5	1	
2		13	2	
3		10	10	
total		28	13	41

	A	B	C	
1				
2	1			
3				
total	1			1

	A	B	C	
1		15	5	
2		9		
3				
total		24	5	29

Abb. 11: Verteilung der Frakturen in Anlehnung an UNGER *et al.* (1990): 12 = Humerus diaphysär; 13 = Humerus distal; 22 = Radius/Ulna diaphysär; 32 = Os femoris diaphysär; 33 = Os femoris distal; 42 = Tibia diaphysär; A-C = Komplexizität der Fraktur (aufsteigend); 1-3 = Schweregrad der Fraktur (aufsteigend)

Osteosynthetische Versorgung

Von den 99 Splitterfrakturen der Studie wurden 97 in der Klinik für kleine Haustiere der FU Berlin operiert (Tab. 24–27), und davon 55 postoperativ auch weiter von der Klinik betreut. Von insgesamt 24 Patienten, die postoperativ nicht in der Klinik betreut wurden, konnten der Verlauf der Heilung, etwaige Komplikationen, das Gangbild und der Verbleib der Implantate telefonisch erfragt werden. Keine oder nur unzureichende Informationen lagen in 18 Fällen vor.

Bei 89 (91,7 %) der 97 Patienten, die in der Klinik operiert wurden, wurde die Fraktur in den ersten drei Tagen nach dem Unfall osteosynthetisiert. Über das gesamte Patientenkollektiv erfolgte die Osteosynthese im Durchschnitt nach 1,6 Tagen bei einer Spanne von 0–8 Tagen. Eine Verzögerung der Versorgung war zusätzlichen Verletzungen geschuldet, die eine Stabilisierung des Patienten bis zu acht Tage erforderte.

Bei 61 Hunden (62,8 %) wurden die Hauptfragmente unter Überbrückung der Splitterzone mit einer Non Contact Plate (NCP), bei fünf (5,2 %) mit einer dynamischen Kompressionsplatte (DCP) und bei zwei (2,1 %) mit einer Rekonstruktions- bzw. Kondylenplatte fixiert. Das Verfahren „Plate and Rod“ (Platte und intramedullär eingebrachter Pin) wurde in 13 (13,4 %) und die Kombination von intramedullärem Pin und Fixateur externe in zwei Fällen (2,1 %) genutzt. Fünf Frakturen (5,2 %) wurden mit einem Fixateur externe und acht (8,2 %) mit einem Rush-Pin oder mit zwei und mehr Kirschner-Bohrdrähten osteosynthetisiert. In einem Fall wurde ein Verriegelungsnagel eingesetzt. Fibulafrakturen wurden nicht versorgt; bei Radius- und Ulnafrakturen wurde einmal nur die Ulna (R16) und bei sechs Frakturen (6,2 %) wurden Ulna und Radius osteosynthetisch (dreimal mit einer NCP, zweimal mit intramedullärem Pin und einmal mit parakortikaler Klammercerclage-Technik) fixiert.

Bei einem Tier (F33) wurde bei der Erst-Operation autogene Spongiosa, die der ipsilateralen Crista iliaca entnommen war, in die Splitterzone transplantiert.

Frakturheilungszeiten bei den Patienten der Studie

Bei 55 Hunden wurde der Heilungsverlauf von der Klinik für kleine Haustiere der FU Berlin begleitet. Röntgenologisch war bei 50 Frakturen die Konsolidierung der Fraktur nachzuweisen (Tab. 28–29). Bei einem Patienten blieb die Fraktur auch zwei Jahre nach dem Eingriff röntgenologisch sichtbar. Vier weitere Patienten wurden nicht wieder vorgestellt, so dass keine Angaben zum Heilungsergebnis vorliegen.

Acht (16 %) der 50 Frakturen waren in Form der primären Frakturheilung ohne röntgenologisch erkennbaren Kallus verheilt und 42 (84 %) sekundär mit Kallus. Bei der primären Heilung waren die Frakturen mit einer Platte fixiert worden. Keine Radius/Ulna-Splitterfraktur war ohne Kallus verheilt.

Nach einer Plattenosteosynthese (Gruppe A) war die Fraktur röntgenologisch durchschnittlich nach 17,6 Wochen (5–52 Wochen) verheilt. Im Hinblick auf das Alter betrug die Heilungszeit bei Patienten bis zu zwölf Monate (Gruppe 1) durchschnittlich 15,6 Wochen (5–32 Wochen) und bei älteren Patienten 18,2 Wochen (5–52 Wochen).

Nach Osteosynthesen der Gruppe B waren die Frakturen durchschnittlich nach 10,3 Wochen (6–16 Wochen) geheilt; bei den jüngeren Tieren nach 9,0 (6–16 Wochen) und bei den älteren nach 12,0 Wochen (8–16 Wochen).

Tab. 3: Röntgenologisch nachgewiesene Frakturheilungszeiten im Gruppenvergleich

Alter des Tieres	Fixation mit Platten					Fixation mit intramedullärem Pin oder Fixateur externe				
	Mittelwert	Median	SD	25 %-Quantil	75 %-Quantil	Mittelwert	Median	SD	25 %-Quantil	75 %-Quantil
0 - 12 Monate	15,6	16,0	± 7,2	10,5	17,0	9,0	7,0	± 4,8	6,0	14,0
> 12 Monate	18,2	16,0	± 9,2	13,5	20,0	12,0	12,0	± 4,0	8,0	--

Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD) und Quantile in Wochen *post operationem*.

Wie aus Tabelle 3 und Abbildung 12 zu ersehen ist, heilten die Frakturen, die mit einer Platte osteosynthetisiert worden waren (Gruppe A) signifikant langsamer ($p = 0,016$) als die, die mit einem intramedullär eingebrachtem Pin oder Fixateur externe (Gruppe B) versorgt wurden. Im Hinblick auf das Alter ergaben sich dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen und Heilungszeiten (p -Wert in Gruppe A = 0,581; p -Wert in Gruppe B = 0,400).

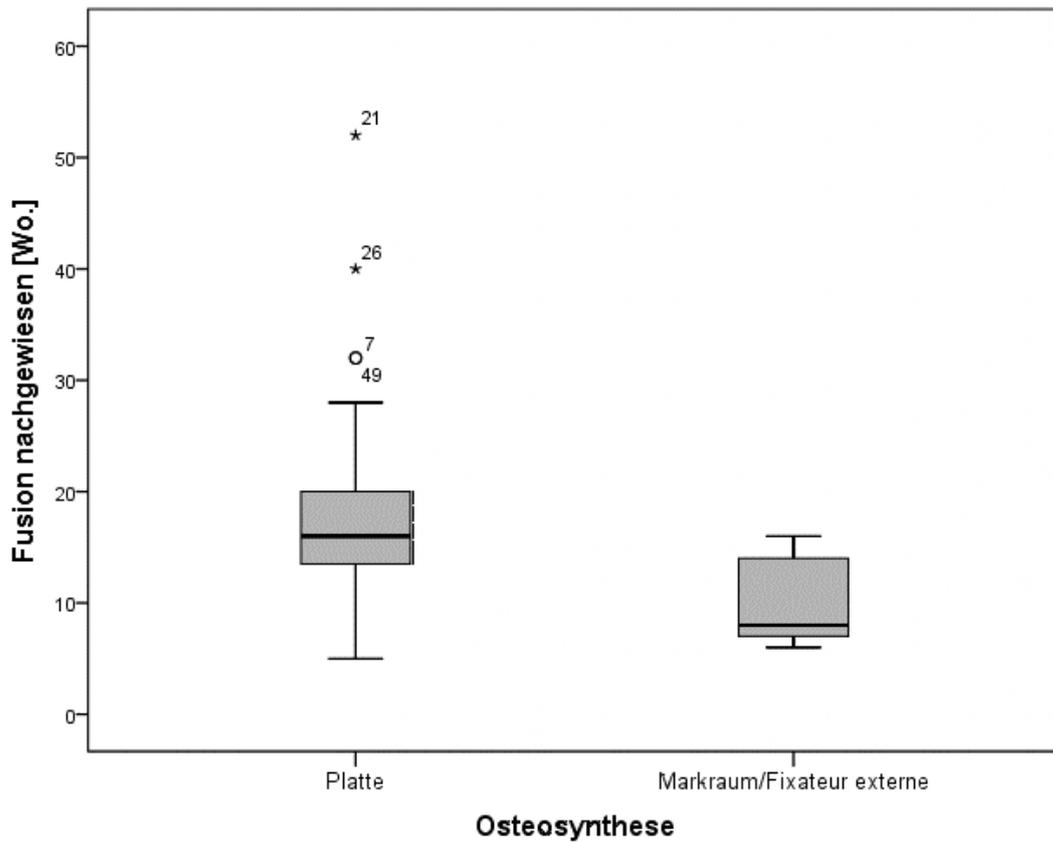


Abb. 12: Röntgenologisch nachgewiesene Zeit der Frakturheilung in Wochen *post operationem* bei Platten- (Gruppe A, n = 43) und Markraum-/Fixateur externe Osteosynthese (Gruppe B, n = 7)

Die drei Humerusfrakturen heilten mit durchschnittlich 8,7 Wochen (5–13 Wochen) deutlich schneller als Frakturen von Tibia (n = 14; Mittel: 16,2 Wochen; 6–32 Wochen), Os femoris (n = 21; Mittel: 17,2 Wochen; 5–48 Wochen) und Radius/Ulna (n = 12; Mittel: 17,8 Wochen; 13–32 Wochen) (Abb. 13).

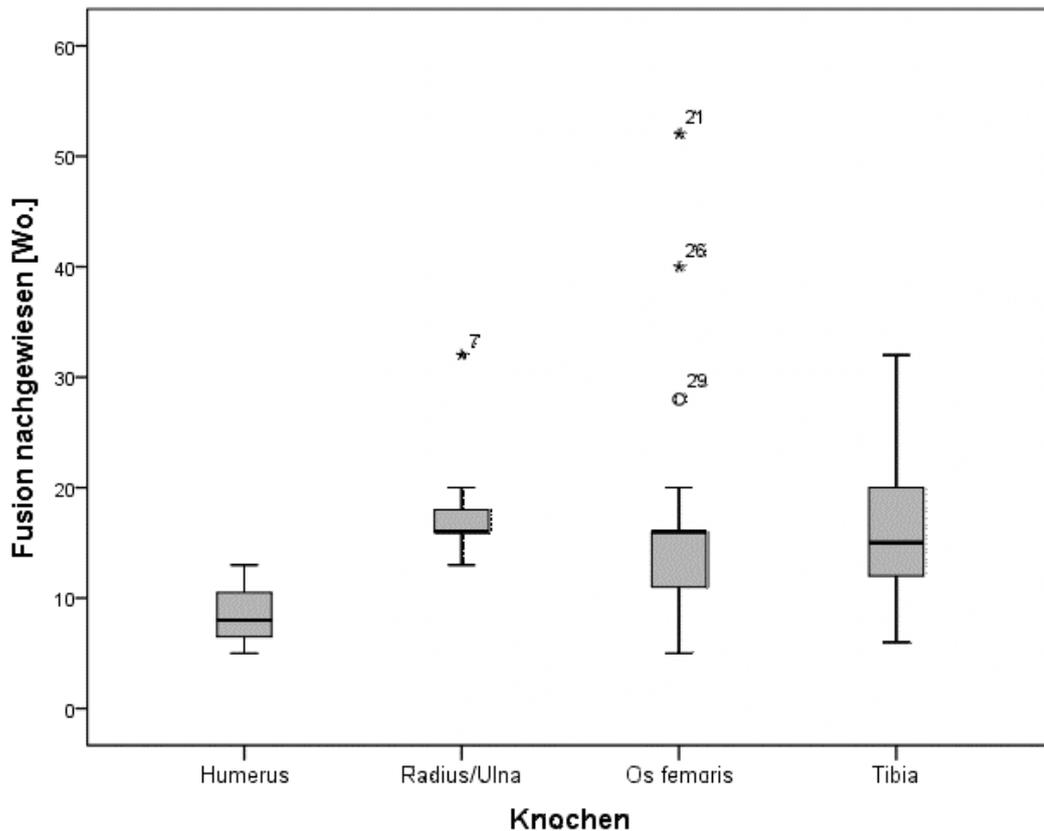


Abb. 13: Röntgenologisch nachgewiesene Zeit der Frakturheilung in Wochen *post operationem* der langen Röhrenknochen

Implantatentfernung

Von 43 Patienten wurden die Implantate in der Kleintierklinik der FU Berlin auch wieder explantiert (Tab. 28–29). Bei einem Tier (T9) refrakturierte der Knochen danach. Dieses Tier wurde bei den weiteren statistischen Analysen nicht berücksichtigt. Bei 35 (83,3 %) der 42 Patienten wurden alle Implantate entfernt; bei sieben Tieren (16,7 %) wurden einige Implantate belassen (Cerclage/n, intramedulläre/r Kirschner-Bohrdraht/-drähte).

Bei 24 Hunden (57,1 %) wurden die Implantate entfernt, als röntgenologisch keine Frakturspalten mehr sichtbar waren. Bei den verbliebenen 18 Tieren (42,9 %) wurden die Implantate durchschnittlich 9,9 Wochen (1–48 Wochen) nach röntgenologisch belegter Knochenfusion explantiert.

Nach Plattenosteosynthese (Gruppe A) wurden die Implantate durchschnittlich 21,7 Wochen (10–76 Wochen) *post operationem* wieder entfernt und nach Markraumfixation bzw. Fixateur externe (Gruppe B) durchschnittlich 11,7 Wochen (7–16 Wochen) *post operationem*. Die im Hinblick auf das Alter aufgeschlüsselten Zeiten sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tab. 4: Zeitpunkt der Implantatentfernung im Gruppenvergleich

Alter des Tieres	Fixation mit Platten					Fixation mit intramedullärem Pin oder Fixateur externe				
	Mittelwert	Median	SD	25 %-Quantil	75 %-Quantil	Mittelwert	Median	SD	25 %-Quantil	75 %-Quantil
0 - 12 Monate	21,5	16,0	± 9,5	14,8	32,0	11,5	11,5	± 6,4	7,0	--
> 12 Monate	21,8	16,0	± 13,1	16,0	24,0	12,0	12,0	± 5,7	8,0	--

Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD) und Quantile in Wochen *post operationem*.

Nach Plattenosteosynthese (Gruppe A) konnten die Implantate statistisch signifikant später als nach Markraumosteosynthese oder Fixateur externe (Gruppe B) wieder entnommen werden ($p = 0,049$), wie in Abbildung 14 zu ersehen ist. Hingegen konnte im Hinblick auf das Alter in den Implantatgruppen keine Signifikanzen aufgedeckt werden (p -Wert in Gruppe A = 0,961; p -Wert in Gruppe B = 1,000).

Auch die Differenz der Zeitpunkte der röntgenologisch festgestellten Heilung und der Implantatentfernung war weder zwischen Gruppe A und Gruppe B ($p = 0,327$) noch zwischen den Altersgruppen (p -Wert in Gruppe A = 0,858; p -Wert in Gruppe B = 0,667) statistisch signifikant.

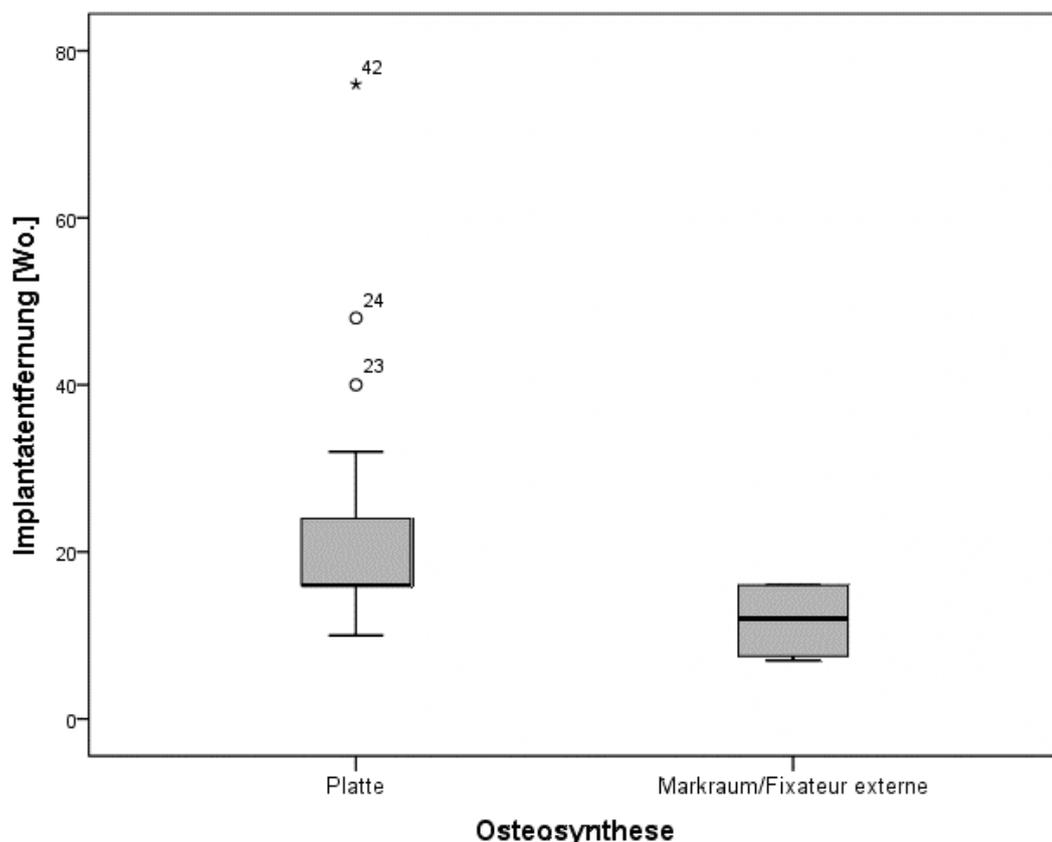


Abb. 14: Zeit der Implantatentfernung in Wochen *post operationem* der Tiere nach Platten- (Gruppe A, n = 38) und Markraum-/Fixateur externe-Osteosynthese (Gruppe B, n = 4)

Komplikationen

Von insgesamt 79 Hunden der Studie lagen Befunde zum Heilungsverlauf der Fraktur vor (Tab. 30–33). Bei 22 davon (27,8 %) kam es zu Komplikationen, die bei den Frakturen F10 und T9 trotz Intervention wiederholt entstanden.

Unter den Komplikationen waren das Implantatversagen und die Osteomyelitis mit je sechs Fällen vor der Delayed Union ($n = 5$), der Wundinfektion ($n = 3$) und der Nonunion ($n = 2$) häufigste Komplikation. Je einmal fehlte der Tiefenschmerz, lag eine transiente Radialislähmung vor, kam es zur Refraktur nach Implantatentfernung und wurde der frakturierte Knochen verkürzt und eine Patellaluxation (Malunion) provoziert. Ein Tier verstarb unerwartet. Die Todesursache konnte pathohistologisch nicht geklärt werden, da eine Sektion seitens der Besitzer nicht gestattet wurde.

Die Komplikationen wurden durchschnittlich 7,4 Wochen (2–360 Tage) *post operationem* diagnostiziert.

Bei Patienten, deren Heilung komplikationslos verlief, war der Frakturspalt nach durchschnittlich 14,6 Wochen (5–32 Wochen; Median: 15,0 Wochen) und bei Patienten mit Komplikationen nach durchschnittlich 22,2 Wochen (8–52 Wochen; Median: 16,0 Wochen) röntgenologisch nicht mehr sichtbar (Abb. 15). Dies war statistisch signifikant (p -Wert = 0,014).

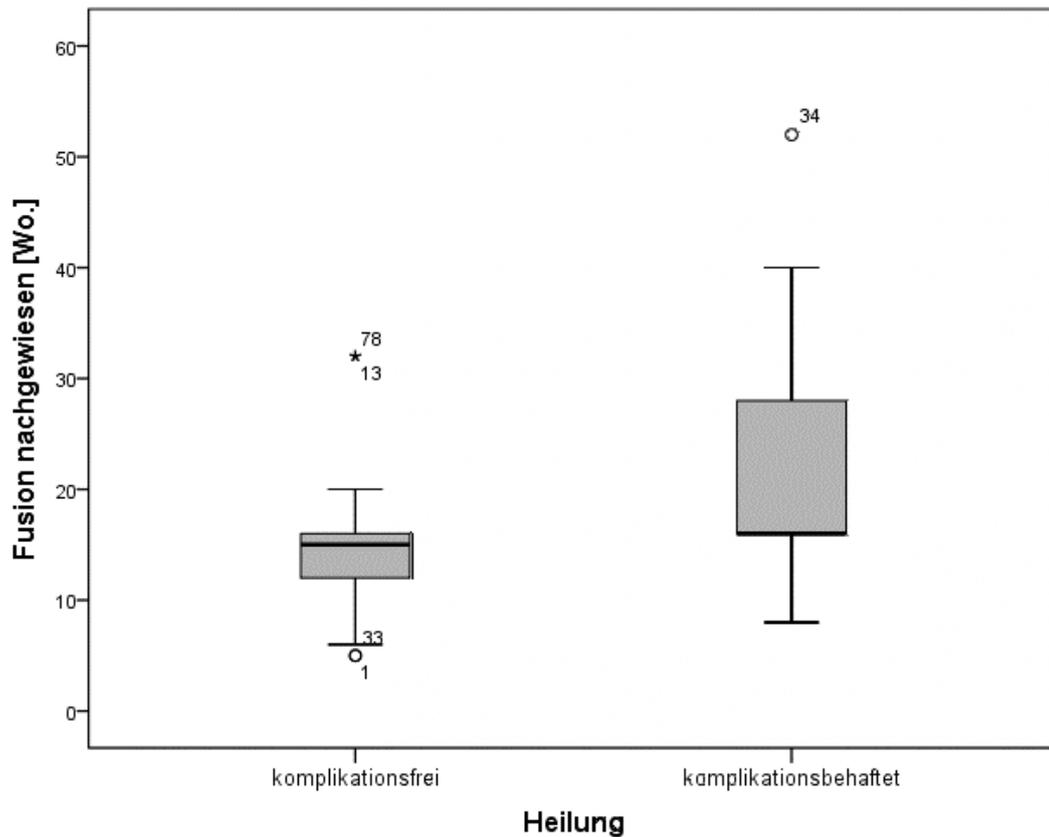


Abb. 15: Röntgenologisch nachgewiesene Frakturheilung in Wochen *post operationem* bei Tieren ohne (n = 57) und mit Komplikation (n = 22)

Im Hinblick auf komplikationsbehaftete Frakturheilung bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der Splitter ($p = 0,004$), der Frakturursache ($p = 0,024$) und ob die Fraktur geschlossen oder offen war ($p = 0,014$) (Tab. 5–7). Keine statistische Signifikanz konnte dagegen zum Alter ($p = 0,864$), zum Geschlecht ($p = 0,944$) und Kastrationsstatus ($p = 0,685$), zum Körpergewicht ($p = 0,191$), zur Rasse ($p = 0,248$), zum gebrochenen Knochen ($p = 0,963$), zum Osteosyntheseverfahren ($p = 0,260$), zu den zusätzlichen Verletzungen (Art: $p = 0,084$; Anzahl: $p = 0,072$), zur Zeit (Tage zwischen Trauma und Frakturversorgung) ($p = 0,531$) und zur Splittergröße ($p = 0,069$) aufgedeckt werden.

Tab. 5: Kreuztabelle der Komplikationshäufigkeit mit Splitteranzahl

			Komplikation		Gesamt
			nein	ja	
Splitteranzahl 1-3	Anzahl		43	9	52
	Erwartete Anzahl		37,5	14,5	52,0
	% innerhalb von Komplikation		75,4 %	40,9 %	65,8 %
> 3	Anzahl		14	13	27
	Erwartete Anzahl		19,5	7,5	27,0
	% innerhalb von Komplikation		24,6 %	59,1 %	34,2 %
Gesamt	Anzahl		57	22	79
	Erwartete Anzahl		57,0	22,0	79,0
	% innerhalb von Komplikation		100,0 %	100,0 %	100,0 %

Odds Ratio (Splitteranzahl 1–3/ > 3): 4,437

Tab. 6: Kreuztabelle der Komplikationshäufigkeit mit Frakturursache

			Komplikation		Gesamt
			nein	ja	
Frakturursache niederenergetisches Trauma	Anzahl		22	2	24
	Erwartete Anzahl		18,1	5,9	24,0
	% innerhalb von Komplikation		40,0 %	11,1 %	32,9 %
Frakturursache hochenergetisches Trauma	Anzahl		33	16	49
	Erwartete Anzahl		36,9	12,1	49,0
	% innerhalb von Komplikation		60,0 %	88,9 %	67,1 %
Gesamt	Anzahl		55	18	73
	Erwartete Anzahl		55,0	18,0	73,0
	% innerhalb von Komplikation		100,0 %	100,0 %	100,0 %

In sechs Fällen war die Frakturursache nicht bekannt.

Odds Ratio (niederenergetisches/hochenergetisches Trauma): 5,333

Tab. 7: Kreuztabelle der Komplikationshäufigkeit mit offener/geschlossener Fraktur

			Komplikation		Gesamt
			nein	ja	
offen	Nein	Anzahl	50	14	64
		Erwartete Anzahl	46,2	17,8	64,0
		% innerhalb von Komplikation	87,7%	63,6%	81,0%
	Ja	Anzahl	7	8	15
		Erwartete Anzahl	10,8	4,2	15,0
		% innerhalb von Komplikation	12,3%	36,4%	19,0%
Gesamt	Anzahl	57	22	79	
	Erwartete Anzahl	57,0	22,0	79,0	
	% innerhalb von Komplikation	100,0%	100,0%	100,0%	

Odds Ratio (geschlossen/offen): 4,082

Wie aus der Odds Ratio von Tabelle 7 zu ersehen ist, war das Risiko, eine Komplikation zu erleiden, bei einer offenen Fraktur vierfach höher als bei einer geschlossenen. Bei Frakturen, die mehr als drei Splitter aufwiesen, war die Komplikationsgefahr 4,4-fach höher als bei denen mit nur ein, zwei oder drei Splittern (Tab. 5). Am größten war der Einfluss der Frakturursache auf das Entstehen von Komplikationen: Der Heilungsverlauf von Splitterfrakturen, die durch einen Auto-, Bahn- oder Fahrradunfall entstanden, war mit einem fünffach höherem Risiko behaftet, kompliziert zu verlaufen, als der anderer Ätiologien (Tab. 6).

Therapie der Komplikationen

Mit physiotherapeutischen Maßnahmen konnte der Patient mit der Radialislähmung (R1) vollständig wiederhergestellt (*restitutio ad integrum*) werden. Bei drei Hunden war die Operationswunde infiziert: Ein Tier (R4) wurde vom Haustierarzt aufgrund von Alter und schlechtem Allgemeinzustand euthanasiert, eines (F42) starb unter haustierärztlicher Behandlung und bei einem (R13) wurde die Gliedmaße wegen der fraglichen Prognose und aus Kostengründen bei weiteren Gliedmaßen erhaltenden Interventionen amputiert. Bei Patient R7 mit einer Radius/Ulna-Splitterfraktur mit ausgedehnten Muskel-, Gefäß- und Nervenzerreißen wurde die Gliedmaße amputiert, weil vier Tage *post operationem* kein Tiefenschmerz bestand.

Die Fistel, die beim Patienten F37 ein Jahr *post operationem* unter noch liegenden Implantaten aufbrach, heilte nach Implantatentfernung, Fistelrevision und Wunddebridement sowie geziel-

ter Antibiose ab. Gezielt antibiotisch wurden die Patienten mit einer Osteomyelitis (n = 4) behandelt. Dabei wurde bei R2 der phlegmonösen Gliedmaße zusätzlich ein Rivanolverband angelegt, bei R10 wurden die Implantate ausgewechselt, bei R8 sequestrotomiert, debridementiert und der Defekt mit autogener Spongiosa aufgefüllt.

Versagte das Implantat (Biegung: n = 1; Bruch: n = 5) wurde es ausgewechselt und bei F6 und F10 zusätzlich autogene Spongiosa dem Frakturbereich angelagert. Zuvor wurde der Frakturbereich durch Dekortizierung aufgefrischt. Fragmentendauffrischung und Anlagerung autogener Spongiosa wurde bei F21, F31, T6, T27 und T29 angewandt. Dieses Vorgehen wurde wegen einer Infektion bei T6 zusätzlich antibiotisch begleitet und bei F21 wurde die Osteosynthese-Montage dynamisiert, um die Frakturheilung zu begünstigen. Bei F19 wurde der Termin zu Korrekturmaßnahmen nicht wahrgenommen.

Komplikationsreich war der Heilungsverlauf bei einer Tibiasplitterfraktur nach Biss (T9). Schon drei Wochen nach Erstversorgung mit einer Non Contact Plate war klinisch und röntgenologisch eine Osteomyelitis nachzuweisen. Sie wurde nach Antibioogramm gezielt antibiotisch behandelt und die Implantate zwölf Wochen später entfernt. Drei Tage danach brach die Tibia erneut. Zur neuerlichen Osteosynthese wurde ein Fixateur externe Typ II verwendet, der fünf Monate später entfernt wurde, obwohl Anzeichen einer Nonunion bestanden. Der Tierhalter lehnte es ab, eine weitere Platte und autogene Spongiosa einzusetzen. Auch zwei Jahre später war der Frakturspalt röntgenologisch nicht verheilt (Abb. 16). Es bestand eine Nonunion. Etwas später wurde das Tier wegen einer prognostisch infausten Niereninsuffizienz euthanasiert.



Abb. 16: Rechte Tibia eines West Highland White Terriers, weiblich kastriert, 13 Jahre (T9) – Nonunion nach Tibiafraktur durch Bissverletzung 3 Jahre zuvor

Bei 22 Hunden mit Komplikationen der Frakturheilung heilte der Bruch bei 15 (68,2 %) nach dem Zweiteingriff und bei einem Hund (4,5 %) nach dem Dritteingriff, während zwei Patienten euthanasiert wurden und einer verstarb. Eine Nonunion verblieb, und bei zwei weiteren Tieren konnte der Verlauf nicht weiter kontrolliert werden.

Von zwölf Patienten war die Zeitspanne bekannt, die zwischen dem ersten Entdecken der Komplikation und der röntgenologisch nachgewiesenen Frakturheilung verging. Sie betrug 4–39 Wochen, im Mittel 12,8 Wochen. War autogene Spongiosa in die Frakturzone angelagert worden ($n = 7$), betrug sie 4–16 Wochen, durchschnittlich 11,7 Wochen.

Splitterzone

Bei den 57 Hunden, deren Knochenheilung komplikationslos verlief, war die Splitterzone durchschnittlich 245 % des Knochendurchmessers groß (49,6–642,9 %; Median 197,5 %). Die Splitterzone von Hunden, deren Frakturheilung komplikationsbehaftet war, betrug durchschnittlich 307,6 % des Knochendurchmessers (85,6–620 %; Median: 259,1 %) (Tab. 34; Abb. 17). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,227$).

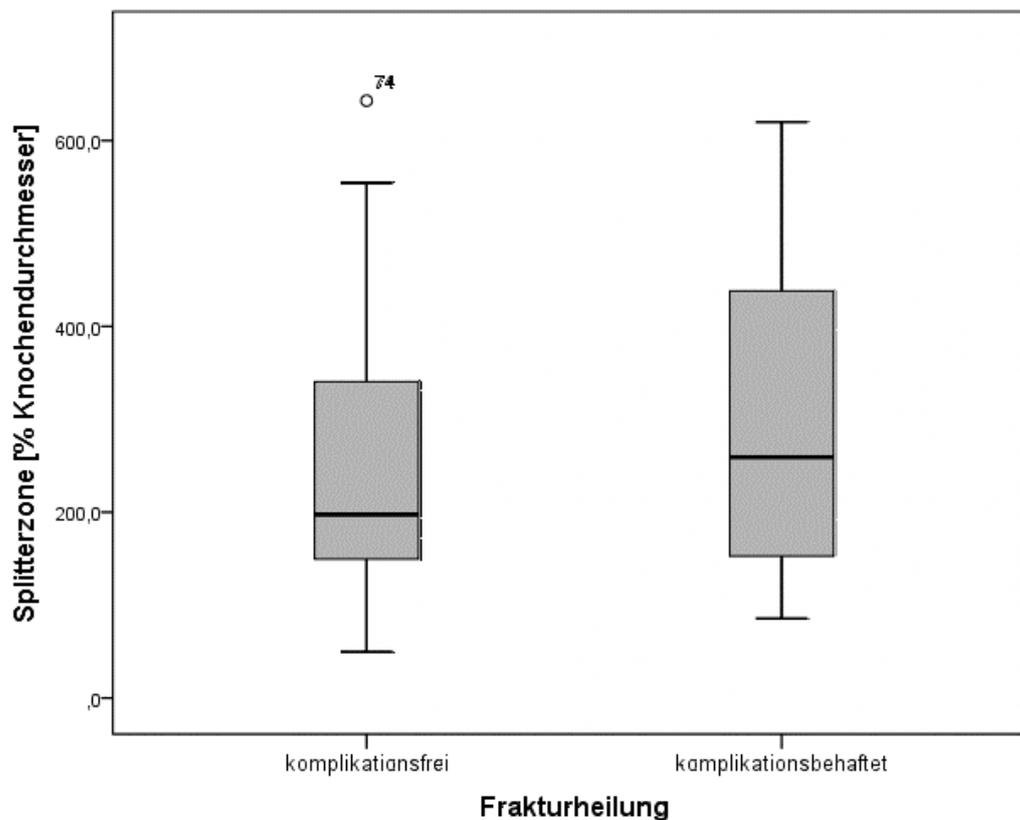


Abb. 17: Größe der Splitterzone im Verhältnis zum Knochendurchmesser bei Tieren ohne ($n = 57$) und mit Komplikation ($n = 22$)

Auch die nach der jeweiligen Komplikation aufgeschlüsselten Splitterzonen unterschieden sich im Vergleich zu den Splitterzonen von komplikationslos geheilten Frakturen nicht signifikant (Implantatversagen: $p = 0,121$; Nonunion: $p = 0,182$; Delayed Union: $p = 0,287$; Wundinfektion: $p = 0,629$; neurologische Defizite: $p = 0,821$; Refraktur: $p = 0,793$; Osteomyelitis: $p = 0,918$; Tod: $p = 0,966$). Bei jenen sieben Tieren, deren Frakturheilung komplikationsbehaftet war und denen autogene Spongiosa transplantiert wurde, betrug die Splitterzone durchschnittlich 388,3 % des Knochendurchmessers (148–620 %; Median: 404,8 %) (Abb. 18). Der p-Wert im Vergleich zur Splitterzone komplikationslos geheilter Frakturen betrug 0,065.

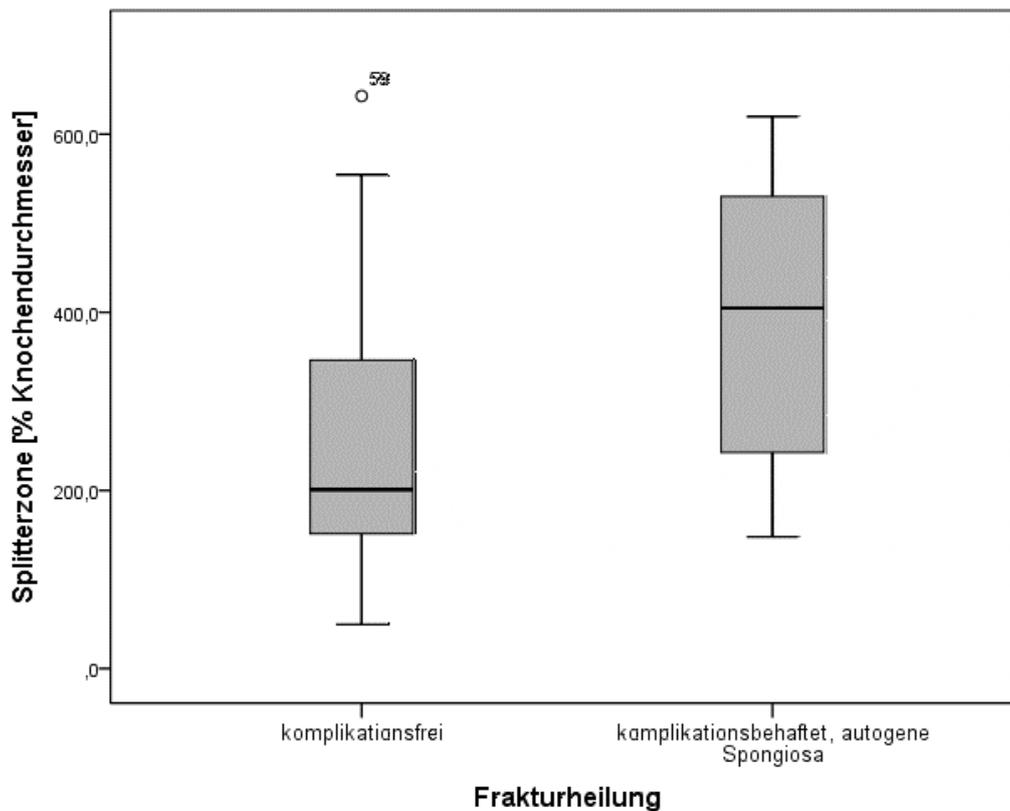


Abb. 18: Größe der Splitterzone im Verhältnis zum Knochendurchmesser bei Tieren ohne (n = 57) und mit Komplikation + autogener Spongiosa (n = 7)

4.2 BoneCure®-Membran

Allgemeines

14 Tiere erfüllten die Kriterien, die BoneCure®-Membran einzusetzen. Dies traf für acht Katzen und sechs Hunde zu (Tab. 8).

Von den acht Katzen waren sieben Europäisch Kurzhaar und eine Siam. Fünf dieser Katzen waren weiblich kastriert und drei männlich kastriert. Das durchschnittliche Alter bei Vorstellung

betrug 4,7 Jahre (11 Monate bis 7 Jahre). Bei der Siamkatze war das genaue Alter nicht bekannt, jedoch war sie ausgewachsen. Das durchschnittliche Gewicht betrug 4,4 kg (2,6–5,4 kg).

Bei den Hunden wurden bei je einem Chihuahua, Deutschen Schäferhund, Dalmatiner, Griffon Nivernais, Rehpinscher und Prager Rattler die BoneCure®-Membran implantiert. Drei Tiere waren weiblich, eines weiblich kastriert und zwei männlich kastriert. Die Hunde waren durchschnittlich 2,4 Jahre (8 Monate bis 8 Jahre) alt. Das durchschnittliche Gewicht betrug 19 kg (0,8–60 kg).

Tab. 8: Signalement der Patienten der BoneCure®-Studie

Nr.	Tierart	Rasse	Alter [Jahre]	Geschlecht	Gewicht [kg]
1	Katze	EKH	7	wk	4
2	Katze	EKH	5	wk	4
3	Katze	Siam	unbekannt (adult)	mk	5,2
4	Katze	EKH	5	wk	4,6
5	Katze	EKH	4	wk	2,6
6	Katze	EKH	4	wk	4,8
7	Katze	EKH	0,92	mk	4,3
8	Katze	EKH	7	mk	5,4
9	Hund	Chihuahua	0,67	w	1,5
10	Hund	Deutscher Schäferhund	2	mk	37
11	Hund	Dalmatiner	8	mk	60
12	Hund	Griffon Nivernais	2	wk	12,8
13	Hund	Rehpinscher	1	w	0,8
14	Hund	Prager Rattler	0,92	w	2

EKH: Europäisch Kurzhaar; w: weiblich; wk: weiblich kastriert; mk: männlich kastriert; kg: Kilogramm

Ursachen der Funktionsstörungen waren bei den Katzen Fensterstürze (n = 8), bei den Hunden der Sturz vom Arm (n = 2), von der Treppe (n = 1), beim Spiel (n = 1). Bei zweien (Schäferhund und Griffon) war keine Ätiologie bekannt.

Klinisch und röntgenologisch wurde bei acht (57,1 %) der 14 Tiere eine frische Fraktur diagnostiziert. Bei zwei Katzen (14,3 %) lag eine bereits operierte Fraktur vor, die nach fünf bzw. neun Wochen keine oder nur unzureichende Heilungstendenzen aufwies (Delayed Union). Bei einem Hund (7,1 %) war eine Fraktur anatomisch in Fehlstellung geheilt (Malunion). In zwei weiteren Fällen bestand eine Hyperextensionsverletzung des Karpalgelenkes und bei einem eine Fehlstellung in Form eines Carpusvalgus mit Radius curvus.

In 50 % der Fälle waren Radius und Ulna (n = 7), dreimal die Tibia (21,4 %) und zweimal der Humerus (14,3 %) gebrochen. In Form einer Hyperextension war das Karpalgelenk dreimal verletzt (21,4 %) (Tab. 9).

Tab. 9: Verletzungsmuster, Klassifizierung der Frakturen nach UNGER et al. (1990) und Verletzungsursache

Nr.	Knochen/Gelenk	Fraktur/Verletzung	Klassifizierung (Unger)	Ursache
1	Karpus beidseits	Hyperextensionsverletzung	--	Fenstersturz
2	Tibia links	Splitterfraktur, Delayed Union	42-C1	Fenstersturz
3	Radius und Ulna links	distale Querfraktur	23-A2	Fenstersturz
4	Tibia links	Splitterfraktur, Delayed Union	42-A3	Fenstersturz
5	Tibia rechts	Splitterfraktur	42-C3	Fenstersturz
6	Humerus links	Splitterfraktur	12-C2	Fenstersturz
7	Radius und Ulna links	distale Querfraktur	22-A2	Fenstersturz
8	Radius und Ulna links	Splitterfraktur	22-B1	Fenstersturz
9	Radius und Ulna rechts	Querfraktur Toyrasse	22-A2	vom Arm gefallen
10	Radius und Ulna links	Karpus valgus, Radius curvus	--	Wachstumsstörung
11	Karpus rechts	Hyperextensionsverletzung	--	Treppensturz
12	Humerus links	Malunion	--	alte Fraktur
13	Radius und Ulna rechts	kurze Schrägfraktur Toyrasse	23-A2	vom Arm gefallen
14	Radius und Ulna links	kurze Schrägfraktur Toyrasse	22-A2	Spiel mit Artgenossen

Drei der Katzen wiesen zusätzliche Verletzungen auf, deren Zahl von 1 bis 3 variierte. Zweimal bestand eine Gaumenspalte, je einmal eine Lungenkontusion, eine Blutungsanämie, ein Beckenbruch und eine Caninusfraktur (Tab. 10).

Die Katzen 2 und 4 hatten bei Erstvorstellung (fünf bzw. neun Wochen vor Teilnahme an der BoneCure®-Studie) zusätzliche Verletzungen erlitten: jeweils einen Pneumothorax mit Lungenkontusion, Katze 4 zudem eine Metacarpalia- und eine Trochlea tali-Fraktur. Die Tibia-Splitterfraktur von Katze 4 war initial offen Grad 1.

Tab. 10: Zusätzliche Verletzungen bei den Patienten zum Zeitpunkt des Studieneintritts

Nr.	Knochen/Gelenk	Fraktur/Verletzung	zusätzliche Verletzungen
1	Karpus beidseits	Hyperextensionsverletzung	Gaumenspalte
5	Tibia rechts	Splitterfraktur	Os pubis-Fraktur bds., Lungenkontusion, Blutungsanämie
7	Radius und Ulna links	distale Querfraktur	Gaumenspalte, Caninusfraktur

bds: beidseits

Osteosynthetische Versorgung

Ein Tier wurde am Unfalltag operiert, sieben einen Tag später und je zwei Tiere zwei bzw. drei Tage später (Tab. 11). Bei den Hunden 10 (Wachstumsstörung) und 12 (Malunion) konnte die Zeit zwischen Entstehung und BoneCure®-Einsatz nicht sicher bestimmt werden.

Bei den Tieren 1 und 11 wurden die Karpalgelenksknorpel mit einem Gewindebohrer (Hall® PowerPro®, ConMed Linvatec, Largo, FL, US) zerstört, abgetragen und die Defekte mit autogener Spongiosa, die zuvor aus der ipsilateralen proximalen Humerusmetaphyse gewonnen wurde, gefüllt.

Da bei den Tieren 2 und 4 die Frakturheilung gestört war, wurde die BoneCure®-Membran eingesetzt. Bei den Katzen war fünf (Tier 4) bzw. neun Wochen (Tier 2) zuvor eine Tibia-Trümmerfraktur mit einem Fixateur externe Typ 2 versorgt worden, ohne dass eine adäquate Knochenneubildung röntgenologisch nachweisbar war. Vor Einsatz der Membran wurde Spongiosa eingebracht. Der Fixateur externe wurde bei Tier 2 belassen und bei Tier 4 zum Typ 1 reduziert.

Bei den Tieren 3, 5–9 und 13–14 wurden unter größtmöglicher Schonung des Frakturhämatoms die (Haupt-)Fragmente dargestellt und reponiert.

Bei Tier 10 wurde distal ein Teil der Ulna ostektomiert (Hall® PowerPro®, ConMed Linvatec, Largo, FL, US) und im distalen Bereich des Radius eine drehscheibenförmige Osteotomie angelegt, um die Fehlstellung durch lateropalmare Distraction zu beheben. Das Ulna-Resektionsstück wurde in den Radiusdefekt eingelegt.

Bei Tier 12 wurde der Humerus schräg osteotomiert (Hall® PowerPro®, ConMed Linvatec, Largo, FL, US) und um zwei Zentimeter verlängert. Der Defekt wurde mit zuvor aus der ipsilateralen proximalen Humerusmetaphyse gewonnener autogener Spongiosa gefüllt.

Zur Osteosynthese wurden die dynamische Kompressionsplatte (n = 4 bei den Patienten 1, 9, 11, 14), die Non Contact Plate (n = 5 bei den Patienten 5, 6, 7, 10, 12) und zusätzlich zur Platte bei Tier 6 ein Kirschner-Bohrdraht im Verfahren „Plate and Rod“ implantiert. Bei Tier 8 war die intramedulläre Fragmentschienung mit einem Kirschner-Bohrdraht das einzige Osteosyntheseverfahren. Der Fixateur externe wurde bei den Patienten 2, 4 und 13 als alleiniges Verfahren genutzt und bei Patient 3 über eine Kreuzspickung mit zwei Kirschner-Bohrdrähten ergänzt.

Tab. 11: Zeitraum zwischen Trauma und Osteosynthese/Arthrodese sowie Implantate

Nr.	Knochen/Gelenk	Fraktur/Verletzung	Osteosynthese-Technik	Tage zw. Trauma und OP
1	Karpus beidseits	Hyperextensionsverletzung	Mc III bds.: DCP 2 mm verstärkt 13 Loch + 13 Schrauben	3
2	Tibia links	Splitterfraktur, Delayed Union	Fixateur externe Typ II (1,4 mm)	1
3	Radius und Ulna links	distale Querfraktur	Radius: Kirschner-Bohrdrähte (1 mm) als Kreuzspickung	2
4	Tibia links	Splitterfraktur, Delayed Union	Fixateur externe Typ I (1,2 - 1,4 mm)	1
5	Tibia rechts	Splitterfraktur	NCP 2 mm 14 Loch mit Steg + 9 Schrauben	3
6	Humerus links	Splitterfraktur	NCP 2 mm 14 Loch mit Steg + 8 Schrauben, IM-Pin (1,4 mm)	1
7	Radius und Ulna links	distale Querfraktur	Radius: NCP 2 mm 8 Loch mit Steg + 8 Schrauben	1
8	Radius und Ulna links	Splitterfraktur	Ulna: IM-Pin (1,2 mm)	0
9	Radius und Ulna rechts	Querfraktur Toyrasse	Radius: DCP 2 mm 8 Loch + 7 Schrauben	1
10	Radius und Ulna links	Karpus valgus, Radius curvus	Radius: DCP 3,5 mm 6 Loch + 6 Schrauben	unbekannt
11	Karpus rechts	Hyperextensionsverletzung	Mc III: DCP 2,7 mm 10 Loch + 10 Schrauben Mc II: DCP 2,7 mm 8 Loch + 7 Schrauben	1
12	Humerus links	Malunion	NCP 2,7 mm 10 Loch + 8 Schrauben	unbekannt
13	Radius und Ulna rechts	kurze Schrägfraktur Toyrasse	Radius: Fixateur externe Typ II (1 mm)	2
14	Radius und Ulna links	kurze Schrägfraktur Toyrasse	Radius: DCP 2 mm 5 Loch + 5 Schrauben	1

Mc: Metacarpalia; bds: beidseits; mm: Millimeter; DCP: dynamische Kompressionsplatte; NCP: Non Contact Plate; IM-Pin: intramedullärer Pin; zw.: zwischen

Heilungsverlauf

Bei fünf Katzen (Patienten 1–3, 6 und 7) und zwei Hunden (Patienten 9–10) heilte die Fraktur nach Osteosynthese mit der BoneCure®-Membran komplikationslos (50 %) (Tab. 12). Die Frakturspalten von Tier 2 (Tibia-Splitterfraktur) und 3 (distale Radius-Ulna-Querfraktur) waren 13 Wochen *post operationem* radiologisch nicht mehr nachweisbar, so dass die Implantate entfernt wurden. Auch der weitere Verlauf war unauffällig. Eine distale Radius-Ulna-Querfraktur (Tier 7) war röntgenologisch bereits nach neun Wochen *post operationem* verheilt. Die Implantate wurden allerdings erst 16 Wochen nach der Osteosynthese entfernt. Bei Tier 10 war der Osteotomiespalt des Radius in der zwölften Woche *post operationem* nicht mehr nachweisbar, so dass die Implantate entfernt werden konnten. Das Tier war auch sechs Monate nach dem Eingriff anlässlich einer Kontrolle lahmheitsfrei.

Aufgrund mangelnder Besitzer-Compliance wurden von Tier 1 (Hyperextensionsverletzung Karpus beidseits) keine Röntgen-Kontrollbilder angefertigt. Telefonisch konnte allerdings zwei Jahre später erfragt werden, dass der Heilungsverlauf bei diesem Tier ohne Probleme verlaufen war und nur minimale Einschränkungen beim Springen bestehen blieben. Die Implantate verblieben beidseits.

Reguläre Verlaufskontrollen bei den Patienten 6 (Humerussplitterfraktur) und 9 (Radius-Ulna-Fraktur, Toyrasse) waren postoperativ nicht möglich. So konnte bei Tier 6 erst 20 Wochen *post operationem* anlässlich einer Zufallskontrolle der Frakturspalt nicht mehr gesehen werden.

Das osteosynthetische Material wurde entfernt, der intramedulläre Pin verblieb. Von Tier 9 liegen Kontrolldaten nur vier und 80 Wochen *post operationem* vor. Allerdings gaben die Halter von Tier 6 und 9 jeweils an, dass der gesamte Heilungsprozess komplikationslos verlaufen war.

Bei drei Tieren (21,4 %) wurde die BoneCure®-Membran wieder entfernt, zweimal wegen ausgeprägter Wundinfektion (Patient 5, 11) und einmal im Rahmen einer Reoperation (Patient 13).

Tab. 12: Zeitraum zwischen Operation und diverser Röntgenkontrollen, etwaige Komplikationen im Heilungsverlauf mit Entnahme der BoneCure®-Membran, röntgenologischer Befund und Implantatentfernung

Nr.	Röntgen-Kontrolltermine mit BoneCure® [Wo.]	Komplikation?	Entfernung BoneCure®? [Wo.]	Fusion nachgewiesen [Wo.]	Implantatentfernung [Wo.]
1	--	--	--	unbekannt	--
2	3, 6, 11, 13	--	--	13	13
3	3, 6, 13, 24	--	--	13	13
4	4, 7, 16, 24	x	--	16	4
5	4	x	4	28	4
6	20, 100	--	--	20	20 (NCP) 100 (IM-Pin)
7	3, 9, 13, 16	--	--	9	16
8	2, 6, 11, 28	x	--	28	--
9	4, 80	--	--	80	--
10	3, 6, 11, 24	--	--	11	11
11	--	x	1	14	5
12	3, 6, 12, 24	x	--	24	--
13	3, 6, 8, 9, 12	x	12	9	9
14	3, 7, 13, 26	x	--	3	7 (mittlere Schrauben) 13 (alles)

Wo.: Wochen *post operationem*; NCP: Non Contact Plate; IM-Pin: intramedullär eingebrachter Pin

Komplikationen

Sieben der 14 Patienten dieser Studie (50 %) hatten Komplikationen im postoperativen Verlauf (Tab. 12–13). Betroffen waren drei der acht Katzen (37,5 %) und vier der sechs Hunde (66,7 %). Komplikationen waren Implantatbiegung (dreimal), Wundinfektion (zweimal) und Refraktur nach Implantatentfernung (zweimal).

Die Implantatbiegung wurde bei den Patienten 4 und 8 (Katzen) und dem Hund (Tier 12) bei der ersten Röntgenkontrolle zwei bis vier Wochen *post operationem* festgestellt. In einem Fall (4, Tibia-Splitterfraktur) wurde der Fixateur externe Typ 1 entfernt und die Fraktur mit einem

Kirschner-Bohrdraht geschieht. Die BoneCure®-Membran wurde belassen. Die Heilung verlief danach komplikationslos, so dass drei Monate später der Frakturspalt röntgenologisch nicht mehr nachweisbar war.

Bei den Patienten 8 (Radius/Ulna-Splitterfraktur) und 12 (Malunion Humerus) waren die Implantate nur geringgradig gebogen. Es wurde zunächst nicht interveniert. Sechs Wochen *post operationem* war bei beiden Tieren die Knochenheilung jeweils dermaßen verzögert, dass beim Patienten 8 zur Osteosynthese der Ulna (Pin) die Radiusfraktur mit einer DCP stabilisiert und der Frakturspalt mit Spongiosa aufgefüllt wurde. Dem Patienten 12 wurde die verbogene NCP explantiert, eine verstärkte NCP gleichen Kalibers implantiert und zusätzlich ein intramedullärer Pin der Stärke 2 mm im „Plate and Rod“-Verfahren eingebracht. Die Fragmentenden wurden aufgefrischt. Der weitere Heilungsverlauf war ungestört.

Bei je einer Katze (Tier 5) und einem Hund (Tier 11) kam es zu tiefen Wundinfektionen. Die Katze wies vier Wochen *post operationem* einen Fistelgang bis zum Knochen auf. Mikrobiologisch wurde ein hochgradiger Befall mit *Pasteurella multocida ssp. septica* und *Fusobacterium sp.* nachgewiesen. Bei dem Hund war die Wunde mit Harn und einem hohen Gehalt an *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* kontaminiert.

Die Wunden wurden jeweils revidiert, die BoneCure®-Membran entfernt und ein Debridement vorgenommen. Bei Tier 5 wurden Schrauben und Platte entfernt und ein Fixateur externe Typ II montiert. Bei Tier 11 wurde zum Osteosynthesematerial zusätzlich eine Saugspüldrainage eingelegt. Tier 5 wurde Enrofloxacin (Baytril®, Bayer, Leverkusen, DE) nach Antibio-gramm über vier Wochen, Tier 11 ebenso (Baytril®, Bayer, Leverkusen, DE) plus Doxycyclin (Ronaxan®, Merial, Hallbergmoos, DE) nach Antibio-gramm über drei Wochen appliziert.

Der weitere Heilungsverlauf blieb gestört. Es entstand bei Patient 5 eine Nonunion, die 13 Wochen nach dem ersten Wiederholungseingriff erneut operiert wurde. Es wurden eine Sequestrotomie, Auffrischung der Frakturenenden und Defektfüllung mit autogener Spongiosa durchgeführt. Erst nach vier weiteren Monaten konnte der Fixateur externe entfernt werden. Bei einem Kontrollanruf 18 Monate danach lahmt das Tier noch deutlich und hatte große Probleme beim Springen.

Beim Patienten 11 erfolgte kein knöcherner Durchbau des Karpalgelenks. Die Wunde sekretierte nach dem Zweiteingriff weiter, so dass in einer dritten Intervention die Implantate (Schrauben und Platten) entfernt und durch einen Fixateur externe Typ II ersetzt wurden. Mikrobiologisch wurde ein hochgradiger Infekt mit multiresistenten *Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae* sowie multiresistenten *Pseudomonas aeruginosa sp.* und einen geringgradigen Befall mit *Staphylococcus aureus (MRSA)* nachgewiesen. Die Erreger waren Amikazin- (Amikacin Fresenius, Fresenius Kabi, Bad Homburg, DE) sensibel und wurden über zehn Tage

damit behandelt. Neun Wochen später war das Karpalgelenk arthrodetisiert, so dass der Fixateur externe entfernt wurde. Anlässlich einer Zufallskontrolle 2,5 Jahre später war die Belastung stetig und gut.

Zur Refraktur nach Implantatentfernung kam es bei zwei Hunden mit Radius/Ulna-Fraktur drei (Tier 13) bzw. 13 Wochen später (Tier 14). Ursache waren Bagatellen wie ein Sprung aus 20 cm Höhe bzw. eine Rangelei mit einem Artgenossen.

Die Refraktur wurde jeweils in der parakortikalen Klammercerclage-Technik refixiert und einmal (Tier 13) die Reste der zwölf Wochen zuvor eingesetzten BoneCure®-Membran entfernt. Die Knochenheilung verlief bei beiden Patienten nach dem Zweiteingriff unauffällig. Die Implantate wurden auf Besitzerwunsch nicht entfernt.

Tab. 13: Patienten mit Komplikationen postoperativer Zeit, Diagnose und Therapie

Nr.	Komplikation/Zeitpunkt	Therapie	Implantatentfernung nach Re-OP
4	4 Wo.: mgr. Implantatbiegung	Implantatwechsel (Fixateur externe -> intramedullärer Pin)	--
5	4 Wo.: Wundinfektion 17 Wo.: Nonunion	Membran entfernt, Implantatwechsel (NCP -> Fixateur externe) Sequester entfernt, Spongiosa	x
8	2 Wo.: ggr. Implantatbiegung 6 Wo.: Delayed Union	-- DCP auf Radius, Spongiosa	x
11	1 Wo.: Wundinfektion 5 Wo.: Delayed Union	Membran entfernt, Wundspülung, Drainage Implantatwechsel (DCP -> Fixateur externe)	x
12	3 Wo.: ggr. Implantatbiegung 6 Wo.: mgr. Implantatbiegung, DU	-- Implantatwechsel (NCP -> NCP + intramedullärer Pin)	--
13	12 Wo.: Refraktur	Membran entfernt, parakortikale Klammercerclage	--
14	26 Wo.: Refraktur	parakortikale Klammercerclage	--

mgr.: mittelgradig; ggr.: geringgradig; DU: Delayed Union; NCP: Non Contact Plate; DCP: dynamische Kompressionsplatte; OP: Operation; Wo.: Woche

5 DISKUSSION

In der Frakturlehre wird für Mensch, Hund und Katze in der Literatur (CLAES *et al.*, 1999; CALORI *et al.*, 2007; CORR, 2012; KRAUS und BAYER, 2012) ganz allgemein angegeben, dass insbesondere nach Splitter- und Trümmerfrakturen im Bereich der Diaphysen der langen Röhrenknochen Frakturheilungsstörungen zu erwarten sind, weil sich die Fragmente häufig nur unzureichend stabilisieren lassen und die einzelnen Bruchstücke häufig keinen Kontakt haben, so dass Defekte verbleiben. Zudem sind die Bruchstücke nicht selten unzureichend durchblutet.

Dies führt allein oder in verschiedener Kombination zu Frakturheilungsstörungen in Form einer **verzögerten Heilung (Delayed Union)**, d. h. einer zeitlich verzögerten Konsolidierung mit verspäteter Überbauung der Fraktur. Röntgenologisch werden die Frakturlinien zunächst weiter und unter Umständen ist ein wolkiger, unscharf konturierter Reizkallus sichtbar. Oder es kommt zur **Pseudarthrose (Nonunion)**, wenn die Fraktur nur eine fibröse Verbindung ohne knöchernen Durchbau aufweist und somit weder nach klinischen noch röntgenologischen Kriterien verheilt ist.

Da in der Kleintierorthopädie/-traumatologie zur Inzidenz der verzögerten Frakturheilung und/oder Nonunion-Bildung nach diaphysären Splitter- und/oder Trümmerfrakturen keine Daten gefunden werden konnten, wurde diese Studie angefertigt. Die Ziele waren:

- beim Hund die Inzidenz von extraartikulären Splitter- und Trümmerfrakturen der langen Röhrenknochen im Untersuchungszeitraum von 2007–2014 festzustellen,
- die Osteosyntheseverfahren, die bei den jeweiligen Splitter-/Trümmerfrakturen angewendet wurden, darzustellen und zu analysieren, ob die Verfahren im Hinblick auf die Heilung zu gleichen Ergebnissen führten,
- wie häufig es die Fraktur erforderte, noch während der Erstosteosynthese Knochendefekte mit autogener Spongiosa oder xenogenen Materialien aufzufüllen/zu ummanteln,
- etwaige Frakturheilungsstörungen zu identifizieren und die Maßnahmen zu analysieren, die letztendlich zur Heilung führten.

In einer zweiten Fragestellung sollte geprüft werden,

- ob eine neuartige Polymer-Membran, die osteokonduktive Eigenschaften hat, der knöchernen Konsolidierung von Frakturen und/oder Arthrodesen bei Hunden und Katzen förderlich ist.

Statistische Auswertung

Für die statistische Bearbeitung war es notwendig, einzelne Untersuchungsparameter (Splitteranzahl, Traumaursache) zu gruppieren, da aufgrund der Fallzahl aus den Ergebnissen nur so Rückschlüsse zu gewinnen waren. Im Hinblick auf die Gruppenbildung wurde beim Alter der Patienten (bis 12 Monate; älter als 12 Monate) und bei der Osteosynthesetechnik (Plattenfixation; Markraumosteosynthese und/oder Fixateur externe) die Einteilung nach DVORAK *et al.* (2000), PIERMATTEI *et al.* (2006) und HAALAND *et al.* (2009) übernommen (Tab. 1).

In der Literatur werden in retro- und/oder prospektiven Studien zur Frakturheilung beim Kleintier die Ergebnisse meist in Mittelwerten und Standardabweichungen benannt (GUERIN *et al.*, 1998; REEMS *et al.*, 2003; GUIOT und DEJARDIN, 2011). Die Mittelwertangabe kann bei nicht normalverteilten Daten, wie in der eigenen Studie vorliegend, wegen einzelner Ausreißer-/Extremwerte irreführend sein (TIMISCHL, 2013). Deswegen wurde es in der vorliegenden Studie als zweckmäßig angesehen, Mittelwert und Standardabweichung und auch Median sowie 25 %- und 75 %-Quantil mit anzugeben – nicht nur, um die eigenen Ergebnisse besser mit denen der Literatur vergleichen zu können, sondern auch, um deren Verteilungsmuster transparenter darzustellen.

5.1 Splitterfrakturen

In den Jahren 2007–2014 wurden 542 Hunde mit Frakturen der langen Röhrenknochen in der Klinik vorgestellt. In 193 Fällen (35,6 %) waren Radius/Ulna vor dem Os femoris (n = 126; 23,2 %), Tibia/Fibula (n = 112; 20,7 %) und Humerus (n = 111; 20,5 %) frakturiert. Verglichen mit anderen Dokumentationsanalysen wichen die Inzidenzen der Frakturlokalisationen etwas von den eigenen ab. Nach KNOBLOCH (1990), UNGER *et al.* (1990), BAHN (1995), BRADEN *et al.* (1995), HARASEN (2003b) und KUMAR *et al.* (2007) ist das Os femoris der am häufigsten frakturierte Knochen, während nach DVORAK *et al.* (2000) Radius/Ulna (28,6 %), Tibia/Fibula (28,1 %) und Os femoris (25 %) in etwa gleich häufig brachen. Diese Unterschiede können nicht erklärt werden.

Im Hinblick auf diaphysäre Splitter-/Trümmerfrakturen, die in der eigenen Klientel nur 18,3 % (n = 99/542) ausmachten, betrug die Inzidenz bei UNGER *et al.* (1990) bei Hunden und Katzen zusammen 35,7 % (n = 291/1038). Denkbar ist, dass die hohe Zahl an Splitterfrakturen dem hohen Lebensalter der Patienten und den Katzen in der Ungerstudie geschuldet ist. Bekannt ist, dass Frakturen bei Katzen häufig gesplittert/zertrümmert sind. Nach BRADEN *et al.* (1995), KUMAR *et al.* (2007) sowie GUIOT und DEJARDIN (2011) splittern Gliedmaßenschaft-Knochen bei alten Hunden und Katzen häufiger als bei jungen. Dies deckt sich beim ersten Hinsehen

mit der eigenen Studie. Nur knapp ein Viertel ($n = 24$; 24 %) der Patienten mit einer Splitterfraktur war jünger als ein Jahr, während 36 % zwischen einem und fünf Jahre, aber 40 % fünf Jahre und älter waren.

In der eigenen Klientel waren 99 (18,3 %) der Frakturen im extraartikulären Bereich der Knochen gesplittert oder zertrümmert. In der Reihenfolge der Häufigkeit betraf dies das Os femoris zu 42,4 % ($n = 42$) vor Tibia/Fibula zu 29,3 % ($n = 29$), Radius/Ulna zu 24,2 % ($n = 24$) und Humerus zu 4 % ($n = 4$). Das deckt sich in etwa mit den Angaben von UNGER *et al.* (1990) sowie HAALAND *et al.* (2009).

Der Ungerschlüssel (UNGER *et al.*, 1990) wurde auch in der eigenen Arbeit angewandt, um den Frakturtyp zu beschreiben. Die Nützlichkeit dieser alphanummerischen Datencodierung ist zweifellos gegeben, große Datensätze elektronisch zu bearbeiten. Klinisch ist er dagegen weniger geeignet, weil UNGER *et al.* (1990) z. B. eine Splitterfraktur allgemein als einen Bruch beschreiben, der mindestens aus zwei Hauptfragmenten und einem Splitter mittlerer Größe besteht. Nach WINQUIST und HANSEN (1980) ist die Frakturklassifikation und Codierung der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO) ein geeignetes System, die Lokalisation und Morphologie des Bruches zu beschreiben, und eine gute Basis, Therapieempfehlungen auszusprechen. Allerdings sollten im Hinblick auf die Prognose bei komplexen Frakturen auch die Größe der Splitter und der Kontakt der Hauptfragmente beschrieben werden, weil damit biomechanische Kriterien in die Therapieoptionen einfließen können. Diesen Einwänden folgend erweiterten sie die Klassifikation und Codierung um fünf Grade bei komplexen Frakturen.

In der vorliegenden Schrift wurde die Komplexität der diaphysären Splitterfrakturen erstmals auf Basis von Größe und Anzahl der einzelnen Fragmente gemessen. Die Splittergröße wurde auf der Grundlage der Röntgenaufnahmen in Relation zum Knochendurchmesser der Hauptfragmente in klein ($\leq 1/3$), mittel ($> 1/3-2/3$) und groß ($> 2/3$) festgelegt, auch wenn sich so die reale dreidimensionale Größe eines Splitters aus der röntgenologischen Zweidimensionalität nicht sicher bestimmen lässt (THE *et al.*, 2007).

Die Ergebnisse dieses Teils der vorliegenden Schrift sind detailliert in Tabelle 20–23 zusammengestellt und zum besseren Verständnis in Tortendiagrammen (Abb. 10) für jeden Knochen grafisch komprimiert. Die Anzahl und Größe der Splitter beachtend ergibt sich ein bemerkenswertes Verteilungsmuster. So wurden bei den 99 Splitterfrakturen insgesamt 357 Splitter gezählt. Nur 4 % ($n = 13$) davon entfielen auf den Humerus, je 19 % ($n = 71$) auf Tibia/Fibula und auf Radius/Ulna ($n = 68$), aber 58 % ($n = 214$) auf das Os femoris. Interessant ist der mit 40 % außerordentlich hohe Anteil sehr junger Patienten ($n = 17$) mit einer Splitterfraktur des Os femoris. Dieser Prozentsatz macht am Humerus 25 % ($n = 1$), an Tibia/Fibula 14 % ($n = 4$) und an Radius/Ulna nur 8 % ($n = 2$) aus.

60 % der Splitterfrakturen liegt ein komplexes Geschehen bei Unfällen im Straßenverkehr zugrunde. Dem entspricht die Häufigkeit zusätzlicher Verletzungen bei 43 Patienten (43,4 %) der Klientel. Dies, wie auch die Tatsache, dass zahlreiche der zusätzlich zur Fraktur verletzten Hunde polytraumatisiert sind, stimmt mit Dokumentationsanalysen in der Literatur überein. So war das Rasantrauma auch nach BOONE *et al.* (1986), HARASEN (2003b) und VALLEFUOCO *et al.* (2015) vor dem Sturz aus der Höhe häufigste Ursache der Splitterfrakturen. Der Anteil polytraumatisierter Patienten ist nach GUIOT und DEJARDIN (2011) bei Hunden und Katzen bei einem wesentlich kleineren Patientenkollektiv (n = 36) mit 25,6 % und auch nach REEMS *et al.* (2003) mit nur 19 % (n = 12/47) deutlich niedriger als der in der vorliegenden Schrift. Diese Diskrepanz dürfte darauf zurückzuführen sein, dass GUIOT und DEJARDIN (2011) wie auch REEMS *et al.* (2003) nur Patienten mit einer Tibiafraktur analysierten.

18 (18,2 %) der 99 Splitterfrakturen waren offen. BOONE *et al.* (1986), BRADEN *et al.* (1995), BRINKER *et al.* (1998), DVORAK *et al.* (2000) sowie MILLARD und WENG (2014) geben für Frakturen beim Kleintier insgesamt einen Prozentsatz von 5–14 % an offenen Brüchen an. Bei Splitterfrakturen soll dieser Anteil allerdings höher sein (MILLARD und WENG, 2014). In der eigenen Klientel entfielen die meisten der offenen Frakturen mit jeweils 39 % (n = 7/18) auf Unterarm und Unterschenkel sowie Os femoris mit 22 % (n = 4/18). 56 % der offenen Frakturen waren im Straßenverkehr entstanden, sodass sich damit auch gut der hohe Prozentsatz (61 %; n = 11/18) zusätzlicher Verletzungen erklären lässt.

Bei der Therapie kann zwar insbesondere bei Unterschenkelfrakturen allgemein in vielen Fällen zwischen konservativen und operativen Maßnahmen abgewogen werden. Aber schon beim Unterarm wie auch bei Humerus und Os femoris ist ein konservatives Vorgehen auch bei einfachen Frakturen nicht geeignet, um gute Heilungsergebnisse zu erzielen. Entsprechend werden konservative Maßnahmen bei Splitter- und/oder offenen Frakturen übereinstimmend abgelehnt (BOONE *et al.*, 1986; BRADEN *et al.*, 1995; JACKSON und PACCHIANA, 2004; CALORI *et al.*, 2007; CHAO, P. *et al.*, 2012; SCHMIDMAIER und MOGHADDAM, 2015).

Dies beachtend ergibt sich aus der Analyse der Krankengeschichten, dass die Splitterfrakturen operativ versorgt wurden. Die Osteosynthese erfolgte in 91,8 % (n = 89/97) der Fälle innerhalb der ersten drei Tage nach dem Unfall, durchschnittlich nach 1,6 Tagen. Das deckt sich in etwa mit den Angaben von BRADEN *et al.* (1995), DVORAK *et al.* (2000) sowie GUIOT und DEJARDIN (2011) und lässt sich gut damit begründen, dass – wie in der eigenen Klientel – zahlreiche Patienten polytraumatisiert und nicht selten lebensbedrohlich verletzt waren.

Die Osteosyntheseverfahren (NCP, DCP, Rekonstruktionsplatte, Fixateur externe, intra-medullär eingebrachter Kirschner-Bohrdraht/Steinmann-Nagel, Verriegelungsnagel; z. T. auch in Kombination), die bei den Fällen angewandt wurden, haben sich bewährt (DURALL und DIAZ, 1996; JOHNSON, A. L. *et al.*, 1996; BRUNNBERG *et al.*, 1998; GUERIN *et al.*, 1998; CLAES *et al.*, 1999; REEMS *et al.*, 2003; KUMAR *et al.*, 2007; HAALAND *et al.*, 2009). Insbesondere die Locking Compression Plates (LCP), weiterentwickelte NCP, und Verriegelungsnagelung sind gut geeignet und häufig genutzt (DURALL und DIAZ, 1996; ENDO *et al.*, 1998; MOSES *et al.*, 2002; DUHAUTOIS, 2003; HORSTMAN *et al.*, 2004; NANAI und BASINGER, 2005; HAALAND *et al.*, 2009; GATINEAU und PLANTE, 2010; BEALE und MCCALLY, 2012; BARNHART *et al.*, 2013). 61 der 97 Splitterfrakturen der eigenen Untersuchungen wurden mit einer NCP und nur eine mit einem Verriegelungsnagel fixiert.

Äußerst bemerkenswert ist, dass nur einem Hund (1 %) der eigenen Fälle autogene Spongiosa primär während der Osteosynthese transplantiert wurde, um – dem Goldstandard entsprechend – die Knochenheilung zu fördern (DE LONG *et al.*, 2007; PAPE *et al.*, 2010). BRADEN *et al.* (1995) geben für diese Maßnahme einen Prozentsatz von 12,2 % bei Hunden und Katzen mit einer Os-femoris-Fraktur, REEMS *et al.* (2003) einen von 22,7 % bei Hunden und Katzen mit einer Humerus-, Os-femoris- bzw. Tibiafraktur an. JOHNSON, A. L. *et al.* (1998) nutzen die autogene Spongiosatransplantation bei insgesamt 85,7 % (n = 30/35) Hunden mit einer Os-femoris-Splitterfraktur und GUERIN *et al.* (1998) bei allen Tieren (n = 6/6) mit einer Humerus-Splitterfraktur.

Heilungszeiten

In der Klinik nachkontrolliert wurden 55,6 % (n = 55/99) der Frakturen. In 91 % (n = 50/55) war röntgenologisch die knöcherne Konsolidierung nachzuweisen. Dabei war die Heilungszeit nach Plattenosteosynthese ($17,6 \pm 8,8$ Wochen) statistisch signifikant länger dauernd ($p = 0,016$) als nach Fixateur externe oder Markraumosteosynthese ($10,3 \pm 4,4$ Wochen). Unabhängig vom Osteosyntheseverfahren ließen sich allerdings im Hinblick auf Alter der Tiere keine Unterschiede ausmachen. Das heißt, dass bei jungen und alten Hunden mit den Verfahren keine signifikanten Unterschiede in der Heilungszeit gefunden wurden. Das stimmt nicht mit den Angaben von BOONE *et al.* (1986), HAALAND *et al.* (2009), GUIOT und DEJARDIN (2011) und BARNHART *et al.* (2013) überein. Sie geben an, dass Splitterfrakturen bei juvenilen (bis 12 Monate alt) Patienten schneller heilen als bei adulten (älter als 12 Monate).

Die geringe Fallzahl (n = 7) der Splitterfrakturen der eigenen Klientel, die mit einem Fixateur externe und/oder Marknagel versorgt wurden, muss im Vergleich zu denen mit einer Platte fixierten (n = 43) kritisch gesehen werden. Die Fixateur externe versorgten Tiere werden, wie schon DUDLEY *et al.* (1997) feststellten, zeitiger zur Kontrolle vorgestellt als die mit Platte, weil

der Tierhalter den Fixateur täglich sieht und die Pflege aufwändiger ist. Entsprechend liegen postoperativ auch etwas weniger klinische und röntgenologische Verlaufskontrollen zum Fixateur externe (2,9 Kontrollen) als zur Platte (3,1 Kontrollen) pro Tier vor.

Auch wenn zahlreiche klinisch-retrospektive Studien (BOONE *et al.*, 1986; BRADEN *et al.*, 1995; DUHAUTOIS, 2003; REEMS *et al.*, 2003; HORSTMAN *et al.*, 2004; HAALAND *et al.*, 2009; ALTUNATMAZ *et al.*, 2012; MILLARD und WENG, 2014) zu Frakturbehandlung, Ergebnissen sowie Komplikationen bei Hund und Katze veröffentlicht wurden, konnte keine Analyse gefunden werden, in der Splitterfrakturen der langen Röhrenknochen beim Hund nach diesen Kriterien aufgearbeitet wurden. Entsprechend ist auch ein Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen der Literatur nur unter großem Vorbehalt zulässig, wie aus den Tabellen 14 und 15 zu ersehen ist. Kritisch bedacht werden muss zudem, dass auch die eigenen Untersuchungen retrospektiv erfolgten, keine Kontrollgruppe vorlag und der Heilungsverlauf nur auf äußerst unregelmäßig vorgenommenen Röntgenkontrollen beruhte.

Tab. 14: Frakturheilungszeiten im Vergleich ausgewählter Studien

Osteosyntheseverfahren	eigene Untersuchungen		Piermattei <i>et al.</i> (2006)		Boone <i>et al.</i> (1986)	
	Patientenalter [Mo.]					
	bis 12 Mo.	> 12 Mo.	bis 12 Mo.	> 12 Mo.	bis 12 Mo.	> 12 Mo.
	Frakturheilungszeiten [Wo.]					
Markraum/ Fixateur externe	9,0	12,0	2-8	7-12	7,1	13,3
Platte	15,6	18,2	4-20	20-52	10,5	19,4

Mo.: Monate; Wo.: Wochen *post operationem*

Die Splitterfrakturen beim adulten Hund benötigen den eigenen Ergebnissen nach tendenziell weniger Zeit zu heilen, wenn sie mit einer Platte, insbesondere mit einer Non Contact Plate (62,8 %) osteosynthetisiert wurden. Ihre Winkelstabilität und fehlende Auflage auf dem Knochen schonen die cirkuläre periostale Blutversorgung (BRUNNBERG *et al.*, 1998). Diese Effekte scheinen bei jungen noch wachsenden Hunden nach NCP-Osteosynthese wohl nicht so bedeutsam zu sein.

Tab. 15: Literaturangaben bei Hunden und Katzen mit Frakturen verschiedener Knochen, deren Anzahl, das Osteosyntheseverfahren und die Heilungszeit

Autor	Tierart(en)	Knochen*	Anzahl Frakturen	Osteosynthese	Röntgenologisch nachgewiesene Knochenheilung in Mittelwert (Spanne)**
JOHNSON, A. L. <i>et al.</i> (1996)	Hund	R/U, T (Splitter)	23	Fixateur externe	11,4 Wo. (4-22 Wo.)
DUDLEY <i>et al.</i> (1997)	Hund	T (Splitter)	47	Platte, Fixateur externe	Platte: 87,4 Tg. (41-185 Tg.) Fixateur: 69,3 Tg. (35-119 Tg.)
JOHNSON, A. L. <i>et al.</i> (1998)	Hund	F (Splitter)	35	Platte	biologische OS: 10,5 Wo. (5-32 Wo.) anatomische OS: 15,1 Wo. (6-37 Wo.)
REEMS <i>et al.</i> (2003)	Hund, Katze	H, F, T	47	Plate and Rod	Hund: 7,5 Wo. (4-15 Wo.) Katze: 4,8 Wo. (3-6 Wo.)
DUHAUTOIS (2003)	Hund, Katze	H, F, T	121	Verriegelungsnagel	innerhalb 6 Wo.: 69/112 Tiere innerhalb 3 Mo.: 107/112 Tiere
HORSTMAN <i>et al.</i> (2004)	Hund	H, F, T	20	Verriegelungsnagel	biologische OS: 6 Wo. (4-11 Wo.) anatomische OS: 8 Wo. (6-16 Wo.)
HAALAND <i>et al.</i> (2009)	Hund	H, R/U, F, T	47	Locking Compression Plate	gesamt: 7 Wo. (2-20 Wo.) bis 12 Mo. alt: 4,7 Wo. > 12 Mo. alt: 7,4 Wo.
GUIOT und DEJARDIN (2011)	Hund, Katze	T	36	Platte (MIPO)	bis 12 Mo. alt: 30,8 Tg. (14-47 Tg.) > 12 Mo. alt: 42,8 Tg. (20-55 Tg.)
ALTUNATMAZ <i>et al.</i> (2012)	Hund, Katze	H, F, T	175	intramedullär Kirschner Bohrdraht	(4-14 Wo.)
BARNHART <i>et al.</i> (2013)	Hund, Katze	H, R/U, F, T, Becken	62	Locking Compression Plate	gesamt: 7,1 Wo. (2-30 Wo.) bis 12 Mo. alt: 5,6 Wo. > 12 Mo. alt: 8,1 Wo.
POZZI <i>et al.</i> (2013)	Hund	R/U	30	Platte	MIPO: 49,5 Tg. ORIF: 51,9 Tg.

* H: Humerus; R/U: Radius/Ulna; F: Os femoris; T: Tibia

** Tg.: Tage; Wo.: Wochen; Mo.: Monate

MIPO: minimally invasive plate osteosynthesis; ORIF: open reduction internal fixation; OS: Osteosynthese

8 der eigenen 50 Splitterfrakturen (16 %), die mit einer Platte stabilisiert worden waren, waren primär ohne röntgenologisch sichtbare Kallusbildung geheilt. Interessant ist, dass keine Radius/Ulna-Fraktur primär heilte. Begründen lässt sich dies damit, dass von diesen paarig angelegten Knochen meist nur der Radius osteosynthetisch versorgt wird und entsprechend die Ulna mit Kallusbildung (sekundär) heilt (JOHNSON, A. L. *et al.*, 1996; HAALAND *et al.*, 2009; POZZI *et al.*, 2013).

Primär heilten meist Keilfrakturen mit einem großen Fragment, das sich leicht einpassen und ggf. mit z. B. Zugschraube(n) fixieren lässt. Dies gelingt mit kleinen Splintern, insbesondere bei umfangreicher Splitterung, meist nicht. Deswegen sollten derartige Frakturen im Sinne der biologischen Frakturversorgung über einen minimalinvasiven Zugang gedeckt reponiert und

osteosynthetisch überbrückt werden (ARON *et al.*, 1995; JOHNSON, A. L. *et al.*, 1998; CLAES *et al.*, 1999; HORSTMAN *et al.*, 2004). Bei diesen Frakturen ist immer nur mit einer sekundären Heilung mit Kallusbildung zu rechnen.

Implantatentfernung

43 Patienten wurden die Implantate nach röntgenologisch belegter Knochenfusion teilweise oder vollständig entfernt. Begründet war die Explantation, weil sie gelockert, gebogen oder infiziert waren, irritierten und/oder das Skelettwachstum noch nicht abgeschlossen war. Bei 58 % (n = 23/43) wurden die Implantate noch an dem Tag, an dem röntgenologisch der Nachweis der Knochenfusion erbracht wurde, explantiert und bei 42 % (n = 20/43) durchschnittlich zehn Wochen später (aus persönlichen Gründen der Besitzer).

Entfernt wurden die Platten der vorliegenden Studie durchschnittlich 21,7 Wochen und die Fixateure bzw. intramedullären Implantate 11,7 Wochen *post operationem*, ohne dass das im Hinblick auf das Alter in diesen beiden Gruppen eine besondere Rolle spielte. Verglichen mit den Angaben von BONATH und PRIEUR (1998) (Tab. 16) verblieben die Implantate dieser Studie bei den Hunden mit einem Alter bis zu zwölf Monaten länger, bei den älteren war die Liegezeit etwas kürzer.

Tab. 16: Implantatentfernung bei verschiedenen Osteosyntheseverfahren korreliert zum Alter der Patienten nach BONATH und PRIEUR (1998)

Alter des Tieres [Mo.]	Markraumosteosynthese oder Cerclagedrähte [Wo.]	Fixateur externe [Wo.]	Plattenosteosynthese [Wo.]
< 3	2-4	2-3	4
3-6	3-5	4-6	8-12
6-10	4-5	6-8	12-20
> 10	5-7	6-8	20-60

Wo.: Wochen *post operationem*; Mo.: Monate

Nur ein Hund (2,3 %) mit offener Tibiafraktur nach Biss erlitt nach Implantatentfernung eine Refraktur. Die Fraktur war mit einer NCP fixiert worden und schon zwölf Wochen später bei scheinbar röntgenologisch nachgewiesenem Durchbau, aber vorliegender Osteomyelitis, wieder entnommen worden. Dies war ein Entnahmefehler, da nach so kurzer Zeit beim adulten Hund kein belastungsstabiler Kallus entstanden sein kann (BONATH und PRIEUR, 1998). Die Osteomyelitis wird die Kalluskonsolidierung zudem behindert haben.

Komplikationen

27,8 % (n = 22/79) der Patienten wiesen Störungen der Frakturheilung auf, zwei (9 %) davon mehrfach. Diese Rate lässt sich nur unter Vorbehalt mit denen der Literatur vergleichen (Tab. 17–18).

Tab. 17: Literaturangaben zur Komplikationsinzidenz nach Osteosynthese von Splitterfrakturen bei Hunden

Studie	Tierart(en)	Knochen	Osteosynthese	Komplikation	
				Rate	Form
JOHNSON, A. L. <i>et al.</i> (1996)	Hund	R/U, T (Splitter)	Fixateur externe	8,7 % (2/23)	Delayed Union: 4,3 % andere: 4,3 %
DUDLEY <i>et al.</i> (1997)	Hund	T (Splitter)	Platte, Fixateur externe	10,6 % (5/47)	Osteomyelitis: 8,5 % Nonunion: 2,1 % technische Fehler: 4,2 %
GUERIN <i>et al.</i> (1998)	Hund	H (Splitter)	Fixateur externe	33,3 % (2/6)	Wundinfektion: 16,7 % technische Fehler: 16,7 % Refraktur: 16,7 % Sequester: 16,7 %
JOHNSON, A. L. <i>et al.</i> (1998)	Hund	F (Splitter)	Platte	22,9 % (8/35)	Osteomyelitis: 2,9 % Delayed Union: 8,6 % technische Fehler: 11,4 %

H: Humerus; R/U: Radius/Ulna; F: Os femoris; T: Tibia

Tab. 18: Literaturangaben zur Komplikationsinzidenz nach Osteosynthese von Frakturen bei Hunden und Katzen

Studie	Tierart(en)	Knochen	Osteosynthese	Komplikation	
				Rate	Form
BOONE <i>et al.</i> (1986)	Hund, Katze	T	Diverses	16,4 % (32/195)	Wundinfektion: 5,1 % Osteomyelitis: 7,2 % Nonunion: 4,1 %
DURALL und DIAZ (1996)	Hund	F	Verriegelungsnagel	20 % (3/15)	Nonunion: 6,7 % technische Fehler: 6,7 % Sequester: 6,7 %
DVORAK <i>et al.</i> (2000)	Hund	H, R/U, F, T	Diverses	11,5 % (18/156)	Osteomyelitis: 1,9 % Nonunion: 1,9 % Delayed Union: 3,8 % technische Fehler: 1,9 % andere: 10,9 %
DUHAUTOIS (2003)	Hund, Katze	H, F, T	Verriegelungsnagel	24,6 % (28/114)	Wundinfektion: 0,9 % Nonunion: 1,8 % Delayed Union: 5,3 % technische Fehler: 11,4 % Refraktur: 0,9 % andere: 6,1 %
REEMS <i>et al.</i> (2003)	Hund, Katze	H, F, T	Plate and Rod	42,6 % (20/47)	Wundinfektion: 2,1 % Delayed Union: 2,1 % technische Fehler: 32 % andere: 6,4 %
HORSTMAN <i>et al.</i> (2004)	Hund	H, F, T	Verriegelungsnagel	45 % (9/20)	Delayed Union: 5 % technische Fehler: 20 % andere: 20 %
HAALAND <i>et al.</i> (2009)	Hund	H, R/U, F, T	Locking Compression Plate	12,8 % (6/47)	Osteomyelitis: 2,1 % technische Fehler: 10,6 %
GUIOT und DEJARDIN (2011)	Hund, Katze	T	Platte (MIPO)	13,9 % (5/36)	technische Fehler: 2,9 % andere: 11,4 %
ALTUNATMAZ <i>et al.</i> (2012)	Hund, Katze	H, F, T	intramedullär Kirschner Bohrdraht	10,9 % (19/175)	Nonunion: 0,6 % Delayed Union: 1,1 % andere: 9,1 %
BARNHART <i>et al.</i> (2013)	Hund, Katze	H, R/U, F, T, Becken	Locking Compression Plate	19,4 % (12/62)	Wundinfektion: 1,6 % Nonunion: 1,6 % Delayed Union: 4,8 % technische Fehler: 18 %
POZZI <i>et al.</i> (2013)	Hund	R/U	Platte	6,7 % (2/30)	Wundinfektion: 6,7 %
VALLEFUOCO <i>et al.</i> (2015)	Hund, Katze	H, R/U, F, T	Locking Compression Plate	17 % (13/75)	Osteomyelitis: 2,7 % Delayed Union: 1,3 % technische Fehler: 7 %

H: Humerus; R/U: Radius/Ulna; F: Os femoris; T: Tibia; MIPO: Minimally Invasive Plate Osteosynthesis

Nur auf Splitterfrakturen fokussiert, ist den Literaturangaben nach (Tab. 17) mit Komplikationen in 9–33 % der Fälle auszugehen. In der eigenen Studie beträgt der Prozentsatz 27,8 %. Ob dies damit begründbar ist, dass die Klinik u. a. Tierärzte ausbildet, ist fraglich. Wahrscheinlicher ist, dass in dieser Studie jede postoperative Komplikation nicht der Fraktur an sich, sondern der Osteosynthese angelastet wurde und dem folgend dem Operateur. Ob die Komplikationsrate durch Transplantation autogenen Knochengewebes hätte reduziert werden können, ist ebenfalls abzuklären. Die primäre Transplantation wurde nur in 1 % der eigenen Fälle und in der Literatur zu 85–100 % vorgenommen. HORSTMAN *et al.* (2004) konnten dagegen keinen signifikanten Vorteil der Frakturheilung durch transplantierte autogene Spongiosa feststellen. Geht man einmal davon aus, dass die Splitterfrakturen der 18 Patienten, die nach Osteosynthese in der Klinik nicht dort auch wieder vorgestellt wurden, komplikationslos heilten, so würde die eigene Komplikationsrate auf 22,7 % ($n = 22/97$) sinken.

Häufigst von Komplikationen begleitet waren im eigenen Patientengut Splitterfrakturen des Os femoris ($n = 11$) vor denen von Tibia ($n = 7$) und Radius/Ulna ($n = 7$). Für das Os femoris stimmt das mit den Angaben von BARNHART *et al.* (2013) überein. VALLEFUOCO *et al.* (2015) sehen dagegen die Tibiaosteosynthese als besonders komplikationsbehaftet an.

Das Implantatversagen war mit 7,6 % ($n = 6/79$) wie auch in der Literatur (mit bis zu 32 %, Tab. 17–18) die häufigste Komplikation – in Form des Plattenbruchs, der Implantatbiegung oder Lockerung. Verursacht sein kann dies durch technische (falsche Größe, Art, Anzahl und/oder Positionierung von Implantaten) oder mechanische Fehler infolge zu früher und/oder zu starker Belastung (HULSE und HYMAN, 1991; OLMSTEAD, 1991). Zu Plattenbiegung/-bruch kam es bei Femursplitterfrakturen und zur Implantatlockerung beim Humerus, weil diese beiden Knochen sowohl in Ruhe (Stand) als auch in Bewegung vor allem die Körperlast tragen müssen (JOHNSON, A. L. *et al.*, 1998). Ist die Heilung verzögert, kann das das Material auch ermüden und versagen lassen (VALLEFUOCO *et al.*, 2015). Dabei fördert mechanische Instabilität durch z. B. eine verbogene Platte die verzögerte Heilung oder Pseudarthrosenbildung (JACKSON und PACCHIANA, 2004; GIANNOUDIS *et al.*, 2008). In der vorliegenden Studie erforderte dies zweimal (F10; F18) den Implantataustausch durch rigidere Konstruktionen („Plate and Rod“) (REEMS *et al.*, 2003). Steifigkeit und Belastbarkeit der Platte können auch mit sogenannten Platten mit Steg erhöht werden. Der Steg sollte die Trümmerzone gut überbrücken, so dass alle Plattenlöcher mit einer Schraube besetzt werden können. Unbesetzte Plattenlöcher sind eine Sollbruchstelle (VAUGHAN, 1975).

Eine Osteomyelitis wurde bei 7,6 % ($n = 6/79$) der Patienten diagnostiziert. Sie traf nur ältere (Durchschnittsalter: 5,8 Jahre) und schwerere Hunde (durchschnittliches Körpergewicht: 29,7 kg). Dies stimmt mit den Angaben von BOONE *et al.* (1986) und BAHN (1995) überein. Sie

geben je nach Knochen eine Infektrate von 1,9–7,2 % an. Bei Splitterfrakturen ist die Inzidenz mit 2,9–16,7 % (DUDLEY *et al.*, 1997; GUERIN *et al.*, 1998; JOHNSON, A. L. *et al.*, 1998) noch höher (Tab. 17). Als Ursachen der posttraumatischen Osteomyelitis ist die hämatogene Verschleppung von Keimen selten, die iatrogen durch die Osteosynthese gesetzt häufig, ebenso wie die nach offener Fraktur (BOONE *et al.*, 1986; KNOBLOCH, 1990; BUBENIK, 2005; BUDSBERG, 2012). Dies lässt sich gut auch mit den Fällen dieser Studie aufzeigen: 18,2 % der Frakturen (n = 18/99) waren offen, davon hatten zwei eine Osteomyelitis (n = 2/6; 33,3 %) entwickelt.

Insgesamt lässt sich im Konsens mit den Literaturangaben ganz allgemein aus den wenigen Fällen ableiten, dass offene Frakturen nur von erfahrenen und kompetenten Chirurgen versorgt werden sollten. Es ist ein gründliches Debridement mit Lavage des Wundbetts vorzunehmen und wirksame Antibiotika sind mindestens über vier Wochen zu applizieren. Ggf. sind Implantate zu entfernen oder auszutauschen. Trotz dieser Maßnahmen war bei zwei Hunden mit Osteomyelitis dieser Studie (R8; T6) der Defekt mit autogener Spongiosa aufzufüllen, so dass die Frakturen heilten. Nur bei einer infizierten Fraktur (T9) refrakturierte der Knochen nach Implantatentfernung und es entstand eine hypertrophe Nonunion, die nicht weiter behandelt werden konnte (Besitzerwunsch).

Mit diesen wenigen (n = 6) Fällen kann in Übereinstimmung mit den Literaturangaben (BUBENIK, 2005; BUDSBERG, 2012) belegt werden, dass Komplikationen der Frakturheilung mit auf den Einzelfall abgestimmten Maßnahmen – Implantatwechsel, systemischer/lokaler gezielter Antibiose – unter strenger Beachtung der Leitlinien für derartige Fälle letztlich zur Heilung gebracht werden können. Bemerkenswert ist dabei, dass bei nur zwei der eigenen Osteomyelitis-Fälle die Heilung mit autogener Spongiosa unterstützt worden war.

Abgesehen von den am Knochen folgenschweren und revisionsfordernden Komplikationen können auch lokale Wundinfektionen der Morbidität förderlich sein. Im eigenen Patientengut betragen sie 3,8 % (n = 3/79). Zwei dieser Patienten hatten eine offene Fraktur zweiten Grades, so dass damit die Wundinfektion gut begründet ist. Die Tiere mit Wundinfektion waren mit 9–12 Jahren eher alt. Das deckt sich mit den Literaturangaben (BAHN, 1995; MANGRAM *et al.*, 1999; NICHOLSON *et al.*, 2002). Zur Inzidenz dieser Infektion werden zwischen 0,9–16,7 % angegeben (BOONE *et al.*, 1986; GUERIN *et al.*, 1998; DUHAUTOIS, 2003; REEMS *et al.*, 2003; POZZI *et al.*, 2013). Infektionsbegünstigend wirken sich Hautwunden, Handschuhe, Implantate, Raumluft (AYLIFFE, 1991; GEIPEL und HERRMANN, 2004; KIRBY und MAZUSKI, 2009), systemische Erkrankungen sowie reduzierte Vaskularisation aus (MANGRAM *et al.*, 1999; NICHOLSON *et al.*, 2002; CORR, 2012). Weitere Risikofaktoren sind lange Operationsdauer und Turbulenzen durch eine große Zahl im Operationsraum anwesender Personen (NICHOLSON *et al.*, 2002; REEMS *et al.*, 2003).

Den Regeln entsprechend wurde diese Komplikation mit einem sorgfältigen chirurgischen Wunddebridement und gezielter Antibiose (KIRBY und MAZUSKI, 2009) allerdings erfolglos behandelt. Ein Patient starb, einer wurde wegen des sich zunehmend verschlechternden Befindens euthanasiert, und das dritte Tier musste amputiert werden. Eine weitere Analyse dieser drei Fälle kann nur spekulativ sein. Deswegen soll darauf verzichtet werden.

Die Frakturheilung war in der vorliegenden Studie bei 6,3 % (n = 5/79) verzögert. Betroffen waren zwei Frakturen des Os femoris und drei der Tibia. Eine davon (T6) war von einer Sequestrierung befallen. Eine Nonunion entstand bei zwei weiteren (2,5 %) Frakturen. JOHNSON, A. L. *et al.* (1996; 1998) stellten die Verzögerung bei 4,3 % der Radius/Ulna- (n = 23) und 8,6 % der Os-femoris- (n = 35) Splitterfrakturen fest. Verzögerung und Pseudarthrose (Delayed und Nonunion) sind durch zahlreiche Faktoren wie Instabilität, Infektion und/oder Weichgewebstrauma mit Durchblutungsstörung begünstigt (DECAMP, 2003). In der Therapie sind diese Einflüsse abzustellen und lokal die Vitalität des Gewebes durch chirurgisches Debridement mit ggf. Sequesterentfernung, Dynamisierung der Osteosynthesemontage über teilweise, gezielte Implantatentfernung und Defektfüllung mit autogener Spongiosa wieder herzustellen, wie sich im Konsens mit der Literatur (JOHNSON, A. L. *et al.*, 1998; CLAES *et al.*, 2000; DUHAUTOIS, 2003; REEMS *et al.*, 2003; PAPE *et al.*, 2010) auch bei den eigenen Fällen gezeigt hat.

Dieses Vorgehen ist auch bei der Pseudarthrosebehandlung, deren Inzidenz mit 1–6 % angegeben wird (BOONE *et al.*, 1986; DURALL und DIAZ, 1996; DUDLEY *et al.*, 1997; DVORAK *et al.*, 2000; ALTUNATMAZ *et al.*, 2012), von Vorteil. Debridement, Transplantation autogener Spongiosa und ggf. Wechsel der Implantate lassen gute Erfolge erwarten (JOHNSON, A. L. *et al.*, 1998; DUHAUTOIS, 2003; BARNHART *et al.*, 2013).

Nur ein Hund (1,3 %) erlitt ein Fehlwachstum in Form eines Rotationsfehlers und einer Verkürzung bei Heilung einer Os femoris-Fraktur. Die resultierende Patellaluxation hätte operativ korrigiert werden müssen. In der Literatur ist die Malunion mit einem Prozentsatz von 1–5 % (BARNHART *et al.*, 2013; VALLEFUOCO *et al.*, 2015) angegeben. Korrekturmaßnahmen werden nur empfohlen, falls sie der Funktionsverbesserung dienen (KRAUS und BAYER, 2012).

Zwei der eigenen Patienten erlitten abgesehen vom Rasanztrauma massive Nervenläsionen mit Radialislähmung (R1) und Verlust der Tiefensensibilität (R7).

In der Synopse dieser klinisch-patientenbasierten Analyse ergibt sich, dass die Anzahl der Splitter, die Frakturursache und geschlossene oder offene Fraktur signifikant die Komplikationsrate bei der Heilung beeinflussen: Frakturen mit mehr als drei Splitttern (resp. fünf Fragmenten) tragen ein vierfach höheres Risiko, eine Heilungsstörung zu entwickeln als Brüche

mit drei, vier oder fünf Fragmenten. Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit den Angaben von REEMS *et al.* (2003) und HAALAND *et al.* (2009). Sie fanden bei Frakturen mit mehr als fünf Fragmenten beim Vergleich zweier Osteosynthesetechniken im Plate-and-Rod-Verfahren zu LCP wesentlich kürzere Heilungszeiten. Bei REEMS *et al.* (2003) wurde allerdings acht von 47 Tieren autogene Spongiosa in den Frakturbereich transplantiert. Nicht ersichtlich ist, welche Patienten mit welcher Fraktur so begünstigt wurden.

Ein erhöhtes Komplikationsrisiko tragen offene Frakturen. Das geben auch GUSTILO und ANDERSON (1976), PATZAKIS und WILKINS (1989), BAHN (1995), MCCARTNEY und MACDONALD (2006) und MILLARD und WENG (2014) an.

Ist die Splitterfraktur von einem Rasanztrauma verursacht, sind – vergleichbar der offenen Fraktur – nicht nur der Knochen, sondern auch der Weichteilmantel meist derart zerstört, dass trotz optimaler Osteosynthese die Heilung eher von Komplikationen begleitet ist als bei geschlossenen Frakturen ohne Rasanztrauma (CALORI *et al.*, 2007).

Im Gegensatz zu DVORAK *et al.* (2000) konnte in der vorliegenden Arbeit kein statistisch signifikanter Anstieg von Komplikationen festgestellt werden, falls die Osteosynthese mehrere Tage nach dem Trauma erfolgte. Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen komplikationsbehafteter Heilung und dem Alter, Geschlecht sowie Körpergewicht der Tiere gefunden werden. Dies deckt sich mit den Angaben von BAHN (1995). Keine signifikanten Relationen ließen sich zu frakturiertem Knochen, zusätzlichen Verletzungen (Art, Anzahl), der Osteosynthesetechnik und Komplikationen feststellen.

5.2 BoneCure®

Material und Methoden

Membran

Die BoneCure®-Membran besteht aus einem biokompatiblen Polymer (Ammonio-Methacrylat-Copolymer A, AMCA) in Verbindung mit einem Weichmacher (Polyethylenglykol, PEG). GRIN *et al.* (2009) wiesen nach, dass die Membran *in vitro* Wachstumshilfe für mesenchymale Stammzellen ist. Sie haften auf der Membran, proliferieren, differenzieren und bauen so gerichtet neues Knochengewebe auf („guided bone regeneration“). Die Membran hat semipermeable Eigenschaften und ist eine mechanische Barriere um das Gebiet der Knochenläsion bzw. um das zu versteifende Gelenk, das sie umhüllt. Die zur Knochengeneration erforderlichen Zellen, Signalmoleküle und Nährstoffe werden nicht abgeschwemmt und Fibroblasten, die die Frakturheilung stören können, können nicht einwandern (LI, W. *et al.*, 2015). Um diese Eigenschaften möglichst optimal ausnutzen zu können, sollte die Membran nicht mehr als drei Viertel des Knochendefekts umfassen (BONECURE.CO.IL, 2012). So können z. B. Wachstumsfaktoren, Sauerstoff und allgemein Nährstoffe, insbesondere aber auch mesenchymale

Stammzellen nicht nur vom Knochenmark, sondern in erheblichem Maße auch aus der peri- und extraossären Blutversorgung bereitgestellt werden (DICKSON *et al.*, 1994; BIELBY *et al.*, 2007; GASTON und SIMPSON, 2007).

Die biologische Verträglichkeit von AMCA und PEG ist in vielen Studien nachgewiesen worden. Als magensäureresistente Tablettenüberzüge oder transdermale Medikamententräger werden sie schon seit Jahren verwendet (BODMEIER und PAERATAKUL, 1989; SUN *et al.*, 2001; ALI und LAMPRECHT, 2013; FREDERIKSEN *et al.*, 2015; OSMANI *et al.*, 2015).

Die Handhabung der BoneCure[®]-Membran ist einfach. Die Membran wird zwischen Knochen und z. B. Osteosyntheseplatte manschettenartig gelegt. Schrauben und Nägel können ohne Kraftaufwand das Polymer perforieren, um im Knochen eingebracht zu werden. Ein gewisser Nachteil ist, dass sich das anfangs flexible und transparente Material beim Kontakt mit Flüssigkeit milchig verfärbt und etwas spröde wird. Dies erschwert, die Membran am Knochen anzubringen und zu fixieren. Denkbar ist, dass die gehärtete Membran das Weichgewebe mechanisch bis zur schmerzhaften lokalen Entzündung irritiert (ELEK und CONEN, 1957).

Die BoneCure[®]-Membran ist biologisch abbaubar, allerdings ist bisher nicht bekannt, in welcher Zeit dies erfolgt. In der vorliegenden Studie musste die Membran bei zwei Patienten wieder entfernt werden – einmal zwölf (Tier 13) bzw. 26 Wochen (Tier 14) nach Implantation. Während nach zwölf Wochen noch Bruchstücke vorhanden waren, war nach 26 Wochen BoneCure[®] nicht mehr auffindbar. Daraus lässt sich ableiten, dass die BoneCure[®]-Membran nach 14–20 Wochen abgebaut sein wird.

Patienten, Einschlusskriterien

In der vorliegenden Studie wurde die BoneCure[®]-Membran Tieren implantiert, deren Frakturheilung erfahrungsgemäß mit einem hohen Risiko für einen komplikationsbehafteten Verlauf einherging. Dies gilt für distale Radius/Ulna-Frakturen bei Hunden der Toyrassen. Komplikationen sind Knochenschwund, Refraktur und atrophische Pseudarthrose (SUMNER-SMITH, 1974; HUNT *et al.*, 1980; WELCH *et al.*, 1997; LARSEN *et al.*, 1999; CORDEY *et al.*, 2000; BRIANZA *et al.*, 2006; BUOTE *et al.*, 2009).

Bei Katzen sind distale Tibiafrakturen auch bei korrekter Osteosynthese besonders komplikationsträchtig (MCCARTNEY und MACDONALD, 2006; DUGAT *et al.*, 2011; CORR, 2012). Wie auch Splitterfrakturen (CLAES *et al.*, 1999) verzögern sie nicht selten die Heilung bis hin zur Pseudarthrose. Deswegen wurde die Membran in diesen Indikationen genutzt.

Eine weitere Verletzungsgruppe waren Hyperextensionsverletzungen des Karpalgelenkes bei Hund und Katze. Sie erfordern immer eine Arthrodesen (BUOTE *et al.*, 2009), bei der je nach Hyperextensionsebene eine partielle (distale und mittlere Gelenkreihe) oder vollständige (alle

drei Gelenkreihen) Versteifung vorgenommen wird. In der Präparation werden die Gelenkknorpel abgetragen, die Defekte mit autogener Spongiosa aufgefüllt und die Gelenke osteosynthetisch mit Platten versteift (WERNITZ, 1987; DYCE, 1996; FOSSUM, 2012; NAKLADAL *et al.*, 2013).

Die BoneCure®-Membran wurde nur bei gedeckten Frakturen und Hyperextensionen angewandt, da davon auszugehen ist, dass die Membran den Läsionsbereich so abschirmt, dass Infektionserreger ideale Wachstumsbedingungen vorfinden und Abwehrmechanismen des Körpers nur eingeschränkt wirken (MELCHER *et al.*, 1994).

Waren die Patienten noch im Wachstum, bestand abgesehen vom orthopädischen Schaden eine systemische Erkrankung, wie z. B. Hypothyreose, Diabetes mellitus, Neoplasie, Anämie, Kachexie, oder wurden die Patienten immunsuppressiv (Kortikosteroide, Ciclosporin), zytostatisch (z. B. Vincristin, Doxorubicin) und/oder mit den Knochenstoffwechsel direkt beeinflussenden Medikamenten (Bisphosphonate, Calcitonin, Diuretika, Heparin) therapiert, wurden sie ausgeschlossen, da eine etwaige dadurch verursachte Reaktion weder der BoneCure®-Membran noch den anderen Faktoren zuzuschreiben wäre. Bekannt ist, dass NSAIDs, insbesondere selektive COX-2-Inhibitoren, und einige Antibiotika (Fluorchinolone, Tetrazykline) die Frakturheilung negativ beeinflussen können (GASTON und SIMPSON, 2007; OCHI *et al.*, 2011; GARCIA *et al.*, 2015b). Deswegen wurden NSAIDs nur über drei Tage *post operationem* verabreicht. Auf die Gabe von Fluorchinolonen (z. B. Enrofloxacin) und Tetrazyklinen (z. B. Doxycyclin) wurde – abgesehen von den beiden Tieren, die unter einer schwerwiegenden Wundinfektion litten (5; 11) – verzichtet. Ihnen wurde gezielt nach Antibiogramm Enrofloxacin und Doxycyclin appliziert.

Die prospektive BoneCure®-Membran-Studie ließ sich bei nur vier Patienten im Hinblick auf das Röntgen-Protokoll (3, 6, 12 Wochen und 6 Monate *post operationem*) umsetzen und bei drei weiteren nur bis zur zwölften Woche, weil die Tierhalter trotz Zusage nicht wieder vorstellig wurden. Die Bereitschaft mitzuwirken nahm nahezu umgekehrt proportional zur postoperativen Zeitdauer mit den unterschiedlichsten Begründungen – Urlaub, Krankheit, keine Zeit, Strahlenbelastung – ab. Dies deckt sich mit den Erfahrungen, die auch BOONE *et al.* (1986), BRUNNBERG *et al.* (1998), SCHMÖKEL *et al.* (2007), HAALAND *et al.* (2009), POZZI *et al.* (2013), MILLARD und WENG (2014) und VALLEFUOCO *et al.* (2015) angeben. Ob die Bereitschaft, an derartigen Studien mitzuwirken, z. B. durch finanzielle Anreize erhöht werden könnte, kann nicht beantwortet werden.

Die Wahl der Röntgenkontrollzeiten wurde in Anlehnung an experimentelle Studien von CHO *et al.* (2013), ZHANG *et al.* (2014) und XU, H. *et al.* (2015) zur Frakturheilung festgelegt. Sie empfehlen bis zur 16. Woche einen vierwöchigen Rhythmus. POZZI *et al.* (2013) geben zu bedenken, dass bei sehr jungen Tieren die Knochenheilung bereits nach vier Wochen *post*

operationem abgeschlossen sein kann und entsprechend in kürzeren Zeitintervallen zu kontrollieren ist, um die Fusion radiologisch nicht zu verpassen.

Ergebnisse

Die geringe Fallzahl, das heterogene Verletzungsmuster der Patienten, die zwar regelten, aber von den Tierhaltern häufig nicht eingehaltenen Kontrolltermine und der Einsatz der BoneCure®-Membran mit autogener Spongiosa zugleich (Arthrodesen) bei den Patienten erschweren die Analyse und Diskussion der Ergebnisse sehr.

Bei 50 % (n = 7/14) der Patienten dieses Teils der Studie verlief die Heilung ungestört. Vier davon (2; 3; 7; 10) wurden den Vorgaben entsprechend regelmäßig röntgenologisch kontrolliert. Der positive Effekt auf die Frakturheilung mit der BoneCure®-Membran lässt sich im Einzelfall belegen. So ließ sich der Radius/Ulna-Osteotomiespalt eines Korrekturingriffs bei einem Hund (Tier 10) röntgenologisch schon nach elf Wochen nicht mehr nachweisen. PIERMATTEI *et al.* (2006) geben dagegen für unkomplizierte Frakturen bei Hunden, die älter als zwölf Monate sind, nach Plattenosteosynthese Heilungszeiten von 20–50 Wochen (Tab. 19) an. Eine beschleunigte Heilung war auch bei einer Katze mit einer distalen Radius/Ulna-Querfraktur (7) mit nur neun Wochen nachzuweisen. Eine Katze mit Tibia-Splitterfraktur (Tier 2) sowie eine mit verzögerter Heilung einer distalen Radius/Ulna-Fraktur (Tier 3) waren mit je 13 Wochen verheilt. Dies entspricht den Literaturangaben (Tab. 19).

Tab. 19: Der röntgenologisch nachgewiesene knöcherne Durchbau von Frakturen und einer Korrekturosteotomie bei den Patienten dieser Studie, die mit verschiedenen Osteosyntheseverfahren behandelt wurden im Vergleich zu Literaturangaben

Nr.	Patientenalter [Jahre]	Fraktur/Verletzung	Osteosynthese-Technik	Röntgenologisch nachgewiesene Fusion [Wo.]	
				Studie	Literatur
2	5	Tibia: Splitterfraktur, Delayed Union	Fixateur externe Typ II	13	7 - 12
3	(adult)	Radius/Ulna: distale Querfraktur	Radius: Kirschner-Bohrdrähte	13	7 - 12
7	0,92	Radius/Ulna: distale Querfraktur	Radius: Non Contact Plate	9	12 - 20
10	2	Karpus valgus, Radius curvus	Radius: Non Contact Plate	11	20 - 50

Wo.: Wochen *post operationem*. Literaturangaben zur Knochenfusion aus PIERMATTEI *et al.* (2006).

Bei der anderen Hälfte der Patienten (3/8 Katzen, 4/6 Hunde) kam es zu Komplikationen, die allerdings nicht der BoneCure®-Membran anzulasten waren. Implantate bogen sich in drei Fällen (4; 8; 12). Die verbogenen Implantate wurden, falls sie funktionslos waren, entfernt und durch eine andere Osteosynthese-Montage – intramedullär, extramedullär – ersetzt. In dieser ersten Komplikationsphase war röntgenologisch bei zwei Tieren (8; 12) keine Knochenneubildung auszumachen. Bei einem Hund (12) wurde nach der Remontage zusätzlich autogene

Spongiosa transplantiert. Die drei Frakturen heilten infolge nach vier (Tier 4) und nach 22 (Tier 8) bzw. 18 Wochen (Tier 12) ab. Ob die Heilung der BoneCure®-Membran, der Spongiosa-Transplantation oder allein der Reosteosynthese mit definitiver, stabiler Fragment-schienung gutzuschreiben ist, bleibt offen.

Bei zwei Hunden (13; 14) der Toyrassen (Rehpinscher, Prager Rattler) kam es drei (Tier 13) bzw. 13 Wochen (Tier 14) nach Implantatentnahme nach röntgenologisch belegter abgeheilte Radius/Ulna-Fraktur zur Refraktur. Dies ist eine gefürchtete Komplikation bei Hunden dieser Rassen (HUNT *et al.*, 1980; BALTZER *et al.*, 2015). Auch ihnen war die BoneCure®-Membran eingesetzt worden. Die Liegezeit der Implantate betrug neun (Tier 13) und 13 Wochen (Tier 14). BALTZER *et al.* (2015) konnten bei Hunden der Zwergrassen eine durchschnittliche Heilungszeit von 15 Wochen (56–144 Tage) nachweisen, während HAALAND *et al.* (2009) bei vier Hunden dieser Rassen eine durchschnittlich nur 4,5 Wochen (3–6 Wochen) dauernde Zeit zur Heilung nennen. Nach BONATH und PRIEUR (1998) und BALTZER *et al.* (2015) ist diese kurze Zeitspanne zwischen Osteosynthese und Implantatentfernung sehr refrakturgefährdet, wie mit Patient 14 belegt werden kann, dem schon 13 Wochen *post operationem* das Material wieder entnommen worden war. Bedacht werden muss aber auch, dass insbesondere Radius und Ulna nach Fraktur und Osteosynthese bei Hunden der Zwergrassen zum Knochenabbau neigen, falls die Implantate zu lange liegen bleiben (BUOTE *et al.*, 2009). Dem Knochenschwund kann vorgebeugt werden, wenn die Implantate schrittweise entfernt und damit die Montage dynamisiert wird (EGGER *et al.*, 1993; CLAES *et al.*, 2000). Obwohl dies bei Patient 14 sieben Wochen *post operationem* partiell vorgenommen wurde und nach weiteren sechs Wochen vollständig erfolgte, brachen Radius und Ulna 13 Wochen später erneut an gleicher Stelle.

Beide Refrakturen wurden in der parakortikalen Klammercerclagen-Technik refixiert und heilten mit röntgenologisch gut erkennbarer Kallusformation. Auf Besitzerwunsch wurden die Implantate belassen.

Zur lokalen Infektion kam es bei je einer Katze (5) und einem Hund (11) vier Wochen (Tier 5) bzw. vier Tage (Tier 11) *post operationem*. Die BoneCure®-Membran wurde beim Sanierungseingriff entfernt. Ob die Membran der Infektion förderlich war, kann nicht beantwortet werden. Nach ELEK und CONEN (1957) ist aber davon auszugehen, dass Fremdkörper (Membran) in Gegenwart auch nur geringer Erregermengen eine Infektion provozieren und eskalieren lassen können. Entsprechend ist alles, vor allem instabiles Fremdmaterial, bei der Infektsanierung zu entfernen. Der polytraumatisierte Patient ist besonders komplikationsgefährdet (MANGRAM *et al.*, 1999; NICHOLSON *et al.*, 2002), wie mit der Katze (Tier 5) belegt werden kann.

Die Tibia-Splitterfraktur, Lungenkontusion und beidseitige Beckenfraktur ließen eine Blutungsanämie und Infektion entstehen. Dies gilt auch für übergewichtige Tiere, wie der Dalmatiner (Tier 11) mit 60 kg Körpergewicht zeigt.

Als Infektionserreger wurden *Pasteurella multocida ssp. septica* und *Fusobacterium sp.* (Tier 5) sowie *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* (Tier 11) nachgewiesen. Das entspricht den Angaben von KIRBY und MAZUSKI (2009) und SELBITZ *et al.* (2015).

Vergleich mit anderen Studien

Die BoneCure[®]-Membran wurde 2013 in der Tiermedizin nach tierexperimentellen Studien an Kaninchen und Schafen erstmals in Praxen und Kliniken in Israel, Großbritannien und Deutschland bei Hunden und Katzen eingesetzt. Bisher liegen keine gesicherten klinisch-wissenschaftlichen Daten vor, dass dieses Material die Frakturheilung unterstützt bzw. fördert. Der Hersteller gibt dazu einige wenig überzeugende Fallstudien an (www.bonecure.co.il).

Produkte aus dem Hauptbestandteil der Membran, Ammonio-Methacrylat-Copolymer A (Eudragit[®], Evonik, Essen, DE), werden medizinisch als Medikamententräger verwendet (BODMEIER und PAERATAKUL, 1989; KARAHALIOGLU *et al.*, 2015; OSMANI *et al.*, 2015). In Verbindung mit Stammzellen und der geführten Knochenregeneration („guided bone regeneration“) konnten von GRIN *et al.* (2009) Angaben gefunden werden. Hingegen gibt es eine Fülle an Untersuchungen zu anderen osteokonditiv wirkenden Materialien wie Kollagene, Korallen, Kalziumphosphate und -sulfate, Polylaktide und bioaktives Glas (SHORS, 1999; SALGADO *et al.*, 2004; WAHL und CZERNUSZKA, 2006; NANDI *et al.*, 2010; VAN DER STOK *et al.*, 2011; ZHANG *et al.*, 2014).

Die Architektur der verschiedenen Materialien (Kanalisation von metallischen Implantaten) und ihre Beschichtung machen es möglich, Wachstumsfaktoren und auch Antibiotika in verschiedenster Weise einzuschleusen (SCHMIDMAIER *et al.*, 2001; WILDEMANN *et al.*, 2004; ZHANG *et al.*, 2014). Das kann die Heilung der Fraktur beschleunigen und die Infektionsgefahr reduzieren (ELEK und CONEN, 1957; SOUTHWOOD *et al.*, 1985; WINDOLF *et al.*, 2014; JOHNSON, C. T. und GARCIA, 2015).

14,3 % (n = 2/14) der Patienten erlitten eine schwere Wundinfektion mit Frakturheilungsstörungen. Diese relativ hohe Rate ist mit den Angaben von 0,9–16,7 % von BOONE *et al.* (1986), GUERIN *et al.* (1998), DUHAUTOIS (2003), REEMS *et al.* (2003), KIRBY und MAZUSKI (2009) sowie POZZI *et al.* (2013) wegen der eigenen zwei Fälle kaum zu vergleichen.

5.3 Fazit

Im ersten Teil der Arbeit konnte festgestellt werden, dass die Heilungszeit bei Splitterfrakturen der Zeit entspricht, die in der Literatur angegeben ist (PIERMATTEI *et al.*, 2006). Die Komplikationsrate war mit 27,8 % (n = 22/79) vergleichbar mit der anderer Studien (JOHNSON, A. L. *et al.*, 1996; DUDLEY *et al.*, 1997; GUERIN *et al.*, 1998; JOHNSON, A. L. *et al.*, 1998). Sechs der 22 Komplikationen waren durch technisch mangelhafte Osteosynthesen (iatrogen) verursacht. Bei 16 der 79 Patienten (20,3 %) waren die Komplikationen eher lokal durch Vitalitätsverlust oder Infektion (offene Frakturen) wesentlich mit entstanden. Bei 32 % dieser Patienten wurde beim Zweiteingriff autogene Spongiosa transplantiert. Die Frakturen heilten so ohne weitere Komplikationen aus. Autogene Spongiosa wurde primär nur einmal (1 %; n = 1/99) zur Optimierung der Frakturheilung dem Splitterbereich angelagert. Dies folgte nicht einer Richt- oder Leitlinie, sondern der Einschätzung des Chirurgen. Da nach dieser Arbeit die Kriterien starke Splitterung, hochenergetische Frakturursache und offene Fraktur eher Komplikationen der Heilung erwarten lassen, sollte bei der Osteosynthese dieser Brüche erwogen werden, primär autogene Spongiosa anzulagern.

Die in der zweiten Studie getestete BoneCure®-Membran zielt mit ihren osteokonduktiven Eigenschaften auf eine Verbesserung der biologischen Verhältnisse während der Knochenheilung ab. Von den Studienteilnehmern, deren Heilung komplikationslos verlief, waren vier regelmäßig postoperativ geröntgt worden. Bei zwei Tieren (50 %) heilte der Knochen schneller als bei Vergleichswerten in der Literatur (PIERMATTEI *et al.*, 2006), bei den anderen zwei genauso schnell. Die Komplikationsrate lag bei 50 % (n = 7/14). Ohne die Fälle, in denen technische Fehler ursächlich waren, lag die Komplikationsrate bei 28,6 % (n = 4/14).

Das Einsatzgebiet der BoneCure®-Membran sollte in weiteren Studien insbesondere hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen mit einer größeren Teilnehmerzahl evaluiert werden.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Heilung diaphysärer Splitterfrakturen langer Röhrenknochen beim Hund ohne – und mit osteokonduktiver Fremdmaterial (BoneCure®)-Unterstützung bei Hund und Katze

Die Knochenheilung ist ein komplexer Vorgang, bei der die Reparatur in einer vollständigen Rekonstruktion der ursprünglichen Struktur, Funktion und Belastbarkeit des Knochens mündet. Besonders die Heilung größerer Defekte langer Röhrenknochen ist dabei meist langwierig und nicht immer erfolgreich. Bei 5–10 % aller diaphysären Frakturen sind Heilungsstörungen zu erwarten. Sie können iatrogen durch falsche Osteosynthesewahl, Missachtung der Asepsis und zusätzlicher Traumatisierung bei der Osteosynthese verursacht und/oder patienten- (Alter, Gewicht, systemische Erkrankungen, Immunstatus) und frakturbedingt (Lokalisation: epi-, meta-, diaphysär; Konfiguration: einfach, gesplittert, zertrümmert, offen) sein (JACKSON und PACCHIANA, 2004; CALORI *et al.*, 2007). Für den Menschen gelten diaphysäre Splitter-/Trümmerfrakturen mit einer Defektgröße über 140 % des Knochendurchmessers als Brüche, die nicht mehr natürlich und ohne ärztliche Intervention heilen (MATHON *et al.*, 1998). In der Kleintiermedizin konnten dazu nur ganz allgemein Empfehlungen gefunden werden: „Besteht ein Knochendefekt oder können Bruchenden nicht korrekt reponiert werden, so ist die Lücke primär mit autogener Spongiosa aufzufüllen. Sekundär erfolgt die Spongiosatransplantation bei verzögerter oder ausbleibender Frakturheilung.“ Auch wenn in zahlreichen Dokumentationsanalysen zu Gliedmaßenfrakturen bei Hund und Katze die Inzidenz, Lokalisation und der Frakturtyp sowie die Osteosyntheseverfahren analysiert sind, fehlen Daten zur primären oder sekundären Behandlung mit autogenen Spongiosatransplantaten. Gemessen am Goldstandard „Spongiosatransplantation“ sollte zudem erstmals eine neuartige Polymermembran (BoneCure®) mit osteokonduktiven Eigenschaften geprüft werden, ob diese den knöchernen Durchbau von Frakturen, Korrekturosteotomien und Arthrodesen fördert.

In den Jahren 2007–2014 wurden in der Kleintierklinik der Freien Universität Berlin 542 Hunde mit einer extraartikulären Fraktur eines der langen Röhrenknochen (Radius/Ulna, n = 193; Os femoris, n = 126; Tibia/Fibula, n = 112; Humerus, n = 111) zur Versorgung vorgestellt. 99 (18 %) der Frakturen waren gesplittert. Die Splitterfraktur wurde als Bruch eines langen Röhrenknochens mit mindestens drei Fragmenten definiert. 18 Splitterfrakturen waren offen. Die Patienten waren Tiere verschiedener Rassen, verschiedenen Alters, Geschlechts und Körpergewichts. Die Frakturen waren Folge verschiedener Traumata. Zur Stabilisierung der Frakturen wurden intra- und extramedulläre Osteosynthesetechniken genutzt. Prospektiv wurde bei

14 Hunden und Katzen der frakturierte, osteotomierte oder arthrodetisierte Bereich knochen-nah zunächst mit der osteokonduktiven Membran BoneCure® ummantelt und die Fraktur osteosynthetisiert. Der Heilungsverlauf wurde klinisch und röntgenologisch begleitet.

Von den 99 extraartikulären Frakturen war das Os femoris mit 42 (42 %) vor Tibia/Fibula (n = 29; 29 %), Radius/Ulna (n = 24; 24 %) und Humerus (n = 4; 4 %) am häufigsten gesplittert. 40 der Hunde gehörten groß-, 34 mittel- und 25 kleinwüchsigen Rassen bzw. Kreuzungen an. Das Alter betrug zwischen 2 Monaten und 14 Jahren. Die Tiere waren zwischen 3–62 kg schwer. 51 Hunde waren weiblich und 48 männlich.

Die Osteosynthese wurde 73-mal extramedullär mit einer Platte (n = 68) oder Fixateur externe (n = 5), neunmal intramedullär mit einem Markraum- (n = 8) oder Verriegelungsnagel (n = 1) und 15 extra-/intramedullär kombiniert im Verfahren „Plate and Rod“ (n = 13) oder „Tie in“ (n = 2) durchgeführt. Zwei Tiere wurden nicht durch die Kleintierklinik der FU Berlin osteosynthetisiert. Unabhängig von diesen Osteosyntheseverfahren wurde zur zusätzlichen Fixation eines Splitters eine Zug-/Stellschraube (n = 22) oder Draht-/Fadencerclage (n = 23) platziert. Nur einmal wurde zur Defektfüllung primär autogene Spongiosa transplantiert.

Der Heilungsverlauf konnte von 79 Hunden (80 %) in der Klinik kontrolliert werden. Bei 57 Frakturen (72 %) (22-mal Os femoris, je 16-mal Tibia/Fibula und Radius/Ulna, dreimal Humerus) heilte der Bruch ohne Komplikationen (49-mal nach Platte, zweimal nach Fixateur externe, sechsmal nach Mark-/Verriegelungsnagel). Komplikationen erlitten 22 Frakturen (27,8 %), einige mehrfach: Implantatversagen (n = 6), Osteomyelitis (n = 6), verzögerte Frakturheilung (n = 5), Wundinfektion (n = 3), Pseudarthrose/Nonunion (n = 2), je einmal Heilung in Fehlstellung, Refraktur, transiente Radialislähmung, Tiefenschmerzverlust, Tod. Bei Implantatversagen wurden die gebrochenen/gebogenen Platten (n = 5) und Fixateur externe (n = 1) gegen stabilere ausgetauscht; bei Osteomyelitis antibiotisch (n = 6) therapiert in Kombination mit Debridement (n = 3), Implantatwechsel/-entfernung (n = 2) oder Rivanolverbänden (n = 1). Delayed und Nonunions wurden debridementiert (n = 6), in einem Fall zusätzlich das Implantat dynamisiert. Bei Refraktur wurde erneut osteosynthetisiert (n = 1), bei Wundinfektionen antibiotisch therapiert (n = 2) oder die Gliedmaße amputiert (n = 1). Bei Tiefenschmerzverlust wurde die Gliedmaße amputiert (n = 1), bei transients Radialislähmung Physiotherapie (n = 1) angewendet. Siebenmal wurde sekundär autogene Spongiosa transplantiert: zweimal nach Plattenbruch (einmal davon mit Nonunion), einmal bei Osteomyelitis in Verbindung mit einem Sequester und viermal bei verzögerter Frakturheilung.

Die BoneCure®-Membran wurde bei acht akuten, zwei verzögert heilenden, zwei nach Fehlwachstum korrigierten Frakturen und zwei Arthrodesen zur Beschleunigung der Knochenheilung eingesetzt. Bei sieben dieser Anwendungen (50 %) war die Heilung komplikationsbehaftet. Die Komplikationen – dreimal Implantatversagen, je zweimal Wundinfektion und Refraktur

– sind nicht der Membran anzulasten. Allerdings konnte klinisch-röntgenologisch nicht nachgewiesen werden, dass BoneCure® die Frakturheilung beschleunigt.

Diaphysäre Splitterfrakturen der langen Röhrenknochen beim Hund sind, wenn mehr als drei Fragmente zusätzlich zu den beiden Hauptbruchstücken vorliegen, trotz Osteosynthese enorm komplikationsgefährdet. Unter den Komplikationen ist die Mehrzahl – Implantatversagen (n = 6), Osteomyelitis (n = 6), Wundinfektion (n = 3) – wesentlich iatrogen (68 %) verursacht, während 32 % – Delayed (n = 5) und Nonunion (n = 2) – der Splitterung des Knochens anzulasten sind. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass in etwa 10 % der extraartikulären Splitterfrakturen der langen Röhrenknochen beim Hund eine primäre Transplantation autogener Spongiosa nützlich ist, die Fraktur zur Heilung zu bringen. Da beim Hund ausreichend große Spongiosadepots gegeben sind, besteht so gut wie nie die Indikation, die Osteosynthese einer traumatisch bedingten Fraktur durch Fremdmaterial mit z. B. osteokonduktiven Eigenschaften zu ergänzen.

7 SUMMARY

Analysis of the healing process of canine comminuted fractures of long bones and investigation of an osteoconductive membrane (BoneCure®) for acceleration of fracture healing in dogs and cats

Bone healing is a complex process and in a successful reparation, results in a complete reconstruction of its former structure, function and resilience. The healing of large defects of long bones is often protracted and not always successful. Problems in healing are to be expected in 5–10 % of all diaphyseal fractures. They can be caused iatrogenically by choosing the wrong type of osteosynthesis, disregarding asepsis and additional intraoperative traumatizing and/or be patient-related (age, weight, systemic diseases, immune status) and fracture-related (localization: epi-, meta-, diaphyseal; configuration: simple, comminuted, open) (JACKSON und PACCHIANA, 2004; CALORI *et al.*, 2007). In humans, comminuted fractures with defects sized larger than 140 % of the bone diameter are considered as fractures that do not heal without medical intervention (MATHON *et al.*, 1998). In small animal medicine, only general recommendations exist: „If there is a bone defect or if the bone fragments cannot be anatomically reduced, the defect should be filled primarily with autogenous cancellous bone. Secondly, cancellous bone is transplanted in delayed or nonunions.” Although a lot of studies about limb fractures in dogs and cats analyse the incidence, localization and fracture type as well as osteosynthesis, there is no data on the primary or secondary treatment with autogenous transplantation of cancellous bone. Compared to the gold standard “cancellous bone transplantation” a new polymeric membrane (BoneCure®) with osteoconductive features is tested to identify if it can accelerate healing of fractures, corrective osteotomies and arthrodeses.

From 2007–2014, 542 dogs with extraarticular fractures of a long bone (radius/ulna, n = 193; femur, n = 126; tibia/fibula, n = 112; humerus, n = 111) were presented for treatment at the small animal clinic of the Free University Berlin. 99 (18 %) were comminuted fractures. A comminuted fracture was defined as a fracture of a long bone with at least three fragments. 18 comminuted fractures were open fractures. The dogs were of different breeds, age, sex and weight. The fractures were caused by different types of traumata. Intra- and extramedullary osteosynthesis was performed for stabilization. 14 dogs and cats with a fracture, corrective osteotomy or arthrodesis were prospectively treated with the osteoconductive membrane BoneCure® between bone and osteosynthetic material. The healing process was evaluated by means of clinical examination and X-rays.

Of the 99 extraarticular, comminuted fractures, the femur (n = 42) was most often comminuted, followed by tibia/fibula (n = 29), radius/ulna (n = 24) and humerus (n = 4). 40 dogs were large-(cross)bred, 34 medium-(cross)bred and 25 small-(cross)bred. The age of the animals was between two months and 14 years. Weight was between three and 62 kg. 51 dogs were female and 48 male.

Extramedullary osteosynthesis (n = 73) was performed in 68 cases by plating and in five cases by fixateur externe. Intramedullary osteosynthesis (n = 9) was performed by medullary nail in eight cases and by interlocking nail in one case. The combination of extra- and intramedullary osteosynthesis (n = 15) was performed by “plate and rod” in 13 cases and by “tie in” in two cases. Two dogs were operated elsewhere. In 22 animals screws, and in 23 animals cerclages (n = 23) were used for additional fixation of fragments. Autogenous cancellous bone was used for defect filling only once.

The healing process could be accompanied by the clinic in 79 dogs (80 %). In 57 fractures (72 %) (femur: n = 22; tibia/fibula: n = 16; radius/ulna: n = 16; humerus: n = 3) healing occurred without any complications (plate: n = 2; fixateur externe: n = 2; intramedullary nailing: n = 6). Complications were detected in 22 dogs (27,8 %), some of them more than once: implant failure (n = 6), osteomyelitis (n = 6), delayed union (n = 5), wound infection (n = 3), non-union (n = 2), malunion (n = 1), refracture (n = 1), transient paralysis of the radial nerve (n = 1), loss of limb sensitivity (n = 1) and death (n = 1). Treatment of implant failure included implant replacement. Osteomyelitis was treated with antibiotics (n = 6) as well as debridement (n = 3), implant replacement/removal (n = 2) or rivanol bandages (n = 1). Delayed and nonunions were treated with debridement (n = 6) and implant dynamisation (n = 1). Refractures were re-osteosynthesised and wound infections were treated with antibiotics (n = 2) or limb amputation (n = 1). Limb amputation was also performed in the patient with loss of limb sensitivity. Transient paralysis of the radial nerve was successfully treated with physiotherapy. Autogenous cancellous bone was secondarily transplanted in seven cases: two times after plate failure (one of them with nonunion), once after osteomyelitis in combination with a sequester and four times in delayed unions.

The BoneCure® membrane was used for acceleration of bone healing in eight acute fractures, two delayed unions, two corrective osteotomies and two arthrodeses. Complications occurred in seven of these cases (50 %): implant failure (n = 3), wound infection (n = 2) and refracture (n = 2). This cannot be attributed to the membrane. Nevertheless, there is no clinical or radiological evidence that BoneCure® accelerates fracture healing.

Diaphyseal comminuted fractures of long bones in dogs are prone to develop complications during healing, especially if more than five fragments occur. Most of the complications – implant failure (6x), osteomyelitis (6x), wound infections (3x) – are created iatrogenically (68 %),

whereas delayed (5x) and nonunion (2x) are caused by the comminution of bone (32 %). From these results, it can be concluded that approximately 10 % of extraarticular comminuted fractures of long bones in dogs can benefit from primary transplantation of autogenous cancellous bone. Due to the large stocks of cancellous bone in dogs, supplementation of osteosynthesis with foreign material, e. g. osteoconductive membranes, is only rarely needed.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- Aaron, R. K.; Ciombor, D. M.; Simon, B. J. (2004):
Treatment of nonunions with electric and electromagnetic fields.
Clin Orthop Relat Res. **Feb**(419), 21-29.
- Abdallah, B. M.; Haack-Sorensen, M.; Fink, T.; Kassem, M. (2006):
Inhibition of osteoblast differentiation but not adipocyte differentiation of mesenchymal stem cells by sera obtained from aged females.
Bone. **39**(1), 181-188.
- Akai, M.; Hayashi, K. (2002):
Effect of electrical stimulation on musculoskeletal systems; a meta-analysis of controlled clinical trials.
Bioelectromagnetics. **23**(2), 132-143.
- Ali, M. E.; Lamprecht, A. (2013):
Polyethylene glycol as an alternative polymer solvent for nanoparticle preparation.
Int J Pharm. **456**(1), 135-142.
- Altunatmaz, K.; Ozsoy, S.; Mutlu, Z.; Devecioglu, Y.; Guzel, O. (2012):
Use of intramedullary fully-threaded pins in the fixation of feline and canine humeral, femoral and tibial fractures.
Vet Comp Orthop Traumatol. **25**(4), 321-325.
- Andreshak, J. L.; Rabin, S. I.; Patwardhan, A. G.; Wezeman, F. H. (1997):
Tibial segmental defect repair: chondrogenesis and biomechanical strength modulated by basic fibroblast growth factor.
Anat Rec. **248**(2), 198-204.
- Arinze, T. L.; Peter, S. J.; Archambault, M. P.; van den Bos, C.; Gordon, S.; Kraus, K.; Smith, A.; Kadiyala, S. (2003):
Allogeneic mesenchymal stem cells regenerate bone in a critical-sized canine segmental defect.
J Bone Joint Surg Am. **85-A**(10), 1927-1935.
- Aro, H.; Eerola, E.; Aho, A. J. (1985):
Fracture healing in paraplegic rats.
Acta Orthop Scand. **56**(3), 228-232.
- Aron, D. N.; Palmer, R. H.; Johnson, A. L. (1995):
Biologic strategies and a balanced concept for repair of highly comminuted long bone fractures.
Compend Contin Educ Vet Pract. **17**, 35-49.
- Arvidson, K.; Abdallah, B. M.; Applegate, L. A.; Baldini, N.; Cenni, E.; Gomez-Barrena, E.; Granchi, D.; Kassem, M.; Konttinen, Y. T.; Mustafa, K.; Pioletti, D. P.; Sillat, T.; Finne-Wistrand, A. (2011):
Bone regeneration and stem cells.
J Cell Mol Med. **15**(4), 718-746.

- Assiotis, A.; Sachinis, N. P.; Chalidis, B. E. (2012):
Pulsed electromagnetic fields for the treatment of tibial delayed unions and nonunions. A prospective clinical study and review of the literature.
J Orthop Surg Res. **7**, 24.
- Augat, P.; Margevicius, K.; Simon, J.; Wolf, S.; Suger, G.; Claes, L. (1998):
Local tissue properties in bone healing: influence of size and stability of the osteotomy gap.
J Orthop Res. **16**(4), 475-481.
- Augat, P.; Merk, J.; Wolf, S.; Claes, L. (2001):
Mechanical stimulation by external application of cyclic tensile strains does not effectively enhance bone healing.
J Orthop Trauma. **15**(1), 54-60.
- Ayliffe, G. A. (1991):
Role of the environment of the operating suite in surgical wound infection.
Rev Infect Dis. **13 Suppl 10**, S800-804.
- Azuma, Y.; Ito, M.; Harada, Y.; Takagi, H.; Ohta, T.; Jingushi, S. (2001):
Low-intensity pulsed ultrasound accelerates rat femoral fracture healing by acting on the various cellular reactions in the fracture callus.
J Bone Miner Res. **16**(4), 671-680.
- Bae, H. W.; Zhao, L.; Kanim, L. E.; Wong, P.; Delamarter, R. B.; Dawson, E. G. (2006):
Intervariability and intravariability of bone morphogenetic proteins in commercially available demineralized bone matrix products.
Spine J. **31**(12), 1299-1306.
- Bahn, U. (1995):
Komplikationen nach Osteosynthesen: eine retrospektive und klinische Studie bei Hund und Katze in den Jahren 1989-1992 unter besonderer Berücksichtigung pathogenetischer bedeutsamer Faktoren.
Hannover, Tierärztliche Hochsch., Diss., S. 189
- Baltzer, W. I.; Cooley, S.; Warnock, J. J.; Nemanic, S.; Stieger-Vanagas, S. M. (2015):
Augmentation of diaphyseal fractures of the radius and ulna in toy breed dogs using a free autogenous omental graft and bone plating.
Vet Comp Orthop Traumatol. **28**(2), 131-139.
- Banfi, A.; Muraglia, A.; Dozin, B.; Mastrogiacomo, M.; Cancedda, R.; Quarto, R. (2000):
Proliferation kinetics and differentiation potential of ex vivo expanded human bone marrow stromal cells: Implications for their use in cell therapy.
Exp Hematol. **28**(6), 707-715.
- Barnes, G. L.; Kostenuik, P. J.; Gerstenfeld, L. C.; Einhorn, T. A. (1999):
Growth factor regulation of fracture repair.
J Bone Miner Res. **14**(11), 1805-1815.
- Barnhart, M. D.; Rides, C. F.; Kennedy, S. C.; Aiken, S. W.; Walls, C. M.; Horstman, C. L.; Mason, D.; Chandler, J. C.; Brouman, J. D.; Murphy, S. M.; Pike, F.; Naber, S. J. (2013):
Fracture repair using a polyaxial locking plate system (PAX).
Vet Surg. **42**(1), 60-66.

- Bassett, C. A.; Pawluk, R. J.; Pilla, A. A. (1974):
Augmentation of bone repair by inductively coupled electromagnetic fields.
Science. **184**(4136), 575-577.
- Beale, B. S.; McCally, R. (2012):
Minimally invasive plate osteosynthesis: tibia and fibula.
Vet Clin North Am Small Anim Pract. **42**(5), 1023-1044.
- Bhandari, M.; Guyatt, G. H.; Swiontkowski, M. F.; Tornetta, P., 3rd; Sprague, S.; Schemitsch, E. H. (2002):
A lack of consensus in the assessment of fracture healing among orthopaedic surgeons.
J Orthop Trauma. **16**(8), 562-566.
- Bielby, R.; Jones, E.; McGonagle, D. (2007):
The role of mesenchymal stem cells in maintenance and repair of bone.
Injury. **38 Suppl 1**, S26-32.
- Bishop, G. B.; Einhorn, T. A. (2007):
Current and future clinical applications of bone morphogenetic proteins in orthopaedic trauma surgery.
Int Orthop. **31**(6), 721-727.
- Blaeser, L. L.; Gallagher, J. G.; Boudrieau, R. J. (2003):
Treatment of biologically inactive nonunions by a limited en bloc osteotomy and compression plate fixation: a review of 17 cases.
Vet Surg. **32**(1), 91-100.
- Bodamyali, T.; Kanczler, J. M.; Simon, B.; Blake, D. R.; Stevens, C. R. (1999):
Effect of faradic products on direct current-stimulated calvarial organ culture calcium levels.
Biochem Biophys Res Commun. **264**(3), 657-661.
- Bodmeier, R.; Paeratakul, O. (1989):
Evaluation of drug-containing polymer films prepared from aqueous latexes.
Pharm Res. **6**(8), 725-730.
- Bohner, M. (2001):
Physical and chemical aspects of calcium phosphates used in spinal surgery.
Eur Spine J. **10 Suppl 2**, S114-121.
- Bonath, K.; Prieur, W. (1998):
Kleintierkrankheiten Band 3: Orthopädische Chirurgie und Traumatologie. 1. Auflage. -
Stuttgart: Ulmer. - ISBN: 978-3825281571.
- BoneCure.co.il (2012):
Questions and Answers.
Abgerufen am: 02.01.2016 um 12:30 Uhr, von <http://bonecure.co.il/content/2>.
- Boone, E. G.; Johnson, A. L.; Montavon, P.; Hohn, R. B. (1986):
Fractures of the tibial diaphysis in dogs and cats.
J Am Vet Med Assoc. **188**(1), 41-45.
- Bouchard, P. R.; Black, J.; Albrecht, B. A.; Kaderly, R. E.; Galante, J. O.; Pauli, B. U. (1996):
Carcinogenicity of CoCrMo (F-75) implants in the rat.
J Biomed Mater Res. **32**(1), 37-44.

- Braden, T.; Eicker, S.; Abdinoor, D.; Prieur, W. (1995):
Characteristics of 1000 Femur Fractures in the Dog and Cat.
Vet Comp Orthop Traumatol. **8**(4), 38-44.
- Brianza, S. Z.; Delise, M.; Maddalena Ferraris, M.; D'Amelio, P.; Botti, P. (2006):
Cross-sectional geometrical properties of distal radius and ulna in large, medium and toy
breed dogs.
J Biomech. **39**(2), 302-311.
- Brighton, C. T.; Black, J.; Friedenber, Z. B.; Esterhai, J. L.; Day, L. J.; Connolly, J. F.
(1981):
A multicenter study of the treatment of non-union with constant direct current.
J Bone Joint Surg Am. **63**(1), 2-13.
- Brinker, W.; Olmstead, M.; Sumner-Smith, G.; Prieur, W. (1998):
Manual of Internal Fixation in Small Animals. 2nd edition. -
Berlin [u.a.]: Springer. - ISBN: 978-3642643385.
- Brown, B. S. (1984):
How safe is diagnostic ultrasonography?
Can Med Assoc J. **131**(4), 307-311.
- Bruder, S. P.; Kraus, K. H.; Goldberg, V. M.; Kadiyala, S. (1998):
The effect of implants loaded with autologous mesenchymal stem cells on the healing of
canine segmental bone defects.
J Bone Joint Surg Am. **80**(7), 985-996.
- Brunnberg, L.; Gunsser, I.; Hänichen, T. (1980):
Knochtumoren beim Hund nach Trauma und Osteosynthese.
Kleintierpraxis. **25**(3), 143-152.
- Brunnberg, L.; Horst, C.; Gagel, A.; Weiler, A.; Raschke, M. (1998):
Die No Contact Plate (NCP) Osteosyntheseplatte - Ein neues biologisches Implantatsystem.
Kleintierpraxis. **43**(8), 579-591.
- Brunnberg, L.; Timmermann, C.; Waibl, H.; Kassianoff, I. (1993):
Zur Behandlung fehlgewachsener Gliedmaßenabschnitte beim Hund.
Kleintierpraxis. **38**(4), 229-234.
- Bubenik, L. J. (2005):
Infections of the skeletal system.
Vet Clin North Am Small Anim Pract. **35**(5), 1093-1109, v.
- Buckwalter, J. A. (1996):
Effects of early motion on healing of musculoskeletal tissues.
Hand Clin. **12**(1), 13-24.
- Budsberg, S. C. (2012):
Osteomyelitis.
In: *Veterinary Surgery: Small Animal.* K. M. Tobias. -
St. Louis, MO, Elsevier Saunders. - ISBN: 978-1437707465.669-675.
- Buote, N. J.; McDonald, D.; Radasch, R. (2009):
Pancarpal and partial carpal arthrodesis.
Compend Contin Educ Vet. **31**(4), 180-191.

- Bushinsky, D. A. (1996):
Metabolic alkalosis decreases bone calcium efflux by suppressing osteoclasts and stimulating osteoblasts.
Am J Physiol. **271**(1 Pt 2), F216-222.
- Calori, G. M.; Albisetti, W.; Agus, A.; Iori, S.; Tagliabue, L. (2007):
Risk factors contributing to fracture non-unions.
Injury. **38 Suppl 2**, S11-18.
- Calori, G. M.; Donati, D.; Di Bella, C.; Tagliabue, L. (2009):
Bone morphogenetic proteins and tissue engineering: future directions.
Injury. **40 Suppl 3**, S67-76.
- Calori, G. M.; Giannoudis, P. V. (2011):
Enhancement of fracture healing with the diamond concept: the role of the biological chamber.
Injury. **42**(11), 1191-1193.
- Calori, G. M.; Mazza, E.; Colombo, M.; Ripamonti, C. (2011):
The use of bone-graft substitutes in large bone defects: any specific needs?
Injury. **42 Suppl 2**, S56-63.
- Caplan, A. I. (1988):
Bone development.
Ciba Found Symp. **136**, 3-21.
- Caplan, A. I. (2007):
Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine.
J Cell Physiol. **213**(2), 341-347.
- Carano, R. A.; Filvaroff, E. H. (2003):
Angiogenesis and bone repair.
Drug Discov Today. **8**(21), 980-989.
- Carter, D. R.; Beaupre, G. S.; Giori, N. J.; Helms, J. A. (1998):
Mechanobiology of skeletal regeneration.
Clin Orthop Relat Res.(355 Suppl), S41-55.
- Carter, D. R.; Blenman, P. R.; Beaupre, G. S. (1988):
Correlations between mechanical stress history and tissue differentiation in initial fracture healing.
J Orthop Res. **6**(5), 736-748.
- Carter, D. R.; Van Der Meulen, M. C.; Beaupre, G. S. (1996):
Mechanical factors in bone growth and development.
Bone. **18**(1 Suppl), S5-10.
- Chao, E. Y.; Inoue, N.; Elias, J. J.; Aro, H. (1998):
Enhancement of fracture healing by mechanical and surgical intervention.
Clin Orthop Relat Res.(355 Suppl), S163-178.
- Chao, P.; Lewis, D. D.; Kowaleski, M. P.; Pozzi, A. (2012):
Biomechanical concepts applicable to minimally invasive fracture repair in small animals.
Vet Clin North Am Small Anim Pract. **42**(5), 853-872.

- Chapman, I. V.; MacNally, N. A.; Tucker, S. (1980):
Ultrasound-induced changes in rates of influx and efflux of potassium ions in rat thymocytes
in vitro.
Ultrasound Med Biol. **6**(1), 47-58.
- Chapman, M. W.; Bucholz, R.; Cornell, C. (1997):
Treatment of acute fractures with a collagen-calcium phosphate graft material. A randomized
clinical trial.
J Bone Joint Surg Am. **79**(4), 495-502.
- Chen, W. J.; Huang, J. W.; Niu, C. C.; Chen, L. H.; Yuan, L. J.; Lai, P. L.; Yang, C. Y.; Lin, S.
S. (2009):
Use of fluorescence labeled mesenchymal stem cells in pluronic F127 and porous
hydroxyapatite as a bone substitute for posterolateral spinal fusion.
J Orthop Res. **27**(12), 1631-1636.
- Chen, Y. (2001):
Orthopedic applications of gene therapy.
J Orthop Sci. **6**(2), 199-207.
- Chen, Y. J.; Kuo, Y. R.; Yang, K. D.; Wang, C. J.; Huang, H. C.; Wang, F. S. (2003):
Shock wave application enhances pertussis toxin protein-sensitive bone formation of
segmental femoral defect in rats.
J Bone Miner Res. **18**(12), 2169-2179.
- Chen, Y. J.; Wurtz, T.; Wang, C. J.; Kuo, Y. R.; Yang, K. D.; Huang, H. C.; Wang, F. S.
(2004):
Recruitment of mesenchymal stem cells and expression of TGF-beta 1 and VEGF in the
early stage of shock wave-promoted bone regeneration of segmental defect in rats.
J Orthop Res. **22**(3), 526-534.
- Cheng, H.; Jiang, W.; Phillips, F. M.; Haydon, R. C.; Peng, Y.; Zhou, L.; Luu, H. H.; An, N.;
Breyer, B.; Vanichakarn, P.; Szatkowski, J. P.; Park, J. Y.; He, T. C. (2003):
Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs).
J Bone Joint Surg Am. **85-A**(8), 1544-1552.
- Childs, S. G. (2003):
Stimulators of bone healing. Biologic and biomechanical.
Orthop Nurs. **22**(6), 421-428.
- Cho, K.; Kim, J. M.; Kim, M. H.; Kang, S. S.; Kim, G.; Choi, S. H. (2013):
Scintigraphic evaluation of osseointegrative response around calcium phosphate-coated
titanium implants in tibia bone: effect of platelet-rich plasma on bone healing in dogs.
Eur Surg Res. **51**(3-4), 138-145.
- Civinini, R.; Nistri, L.; Martini, C.; Redl, B.; Ristori, G.; Innocenti, M. (2013):
Growth factors in the treatment of early osteoarthritis.
Clin Cases Miner Bone Metab. **10**(1), 26-29.
- Claes, L.; Augat, P.; Schorlemmer, S.; Konrads, C.; Ignatius, A.; Ehrnthaller, C. (2008):
Temporary distraction and compression of a diaphyseal osteotomy accelerates bone healing.
J Orthop Res. **26**(6), 772-777.

- Claes, L.; Eckert-Hubner, K.; Augat, P. (2002):
The effect of mechanical stability on local vascularization and tissue differentiation in callus healing.
J Orthop Res. **20**(5), 1099-1105.
- Claes, L.; Heigele, C. A.; Neidlinger-Wilke, C.; Kaspar, D.; Seidl, W.; Margevicius, K. J.; Augat, P. (1998):
Effects of mechanical factors on the fracture healing process.
Clin Orthop Relat Res.(355 Suppl), S132-147.
- Claes, L.; Heitemeyer, U.; Krischak, G.; Braun, H.; Hierholzer, G. (1999):
Fixation technique influences osteogenesis of comminuted fractures.
Clin Orthop Relat Res.(365), 221-229.
- Claes, L.; Willie, B. (2007):
The enhancement of bone regeneration by ultrasound.
Prog Biophys Mol Biol. **93**(1-3), 384-398.
- Claes, L.; Wolf, S.; Augat, P. (2000):
Mechanische Einflüsse auf die Callusheilung.
Chirurg. **71**(9), 989-994.
- Connolly, J.; Guse, R.; Lippiello, L.; Dehne, R. (1989):
Development of an osteogenic bone-marrow preparation.
J Bone Joint Surg Am. **71**(5), 684-691.
- Connolly, J. F.; Guse, R.; Tiedeman, J.; Dehne, R. (1991):
Autologous marrow injection as a substitute for operative grafting of tibial nonunions.
Clin Orthop Relat Res.(266), 259-270.
- Cordey, J.; Perren, S. M.; Steinemann, S. G. (2000):
Stress protection due to plates: myth or reality? A parametric analysis made using the composite beam theory.
Injury. **31 Suppl 3**, C1-13.
- Cornell, C. N. (1999):
Osteoconductive materials and their role as substitutes for autogenous bone grafts.
Orthop Clin North Am. **30**(4), 591-598.
- Corr, S. (2012):
Complex and open fractures: a straightforward approach to management in the cat.
J Feline Med Surg. **14**(1), 55-64.
- Corradi, C.; Cozzolino, A. (1953):
Gli ultrasuoni e l'evoluzione del callo osseo nei focolai di frattura.
Arch Ortop. **66**(1), 77-98.
- Corrales, L. A.; Morshed, S.; Bhandari, M.; Miclau, T., 3rd (2008):
Variability in the assessment of fracture-healing in orthopaedic trauma studies.
J Bone Joint Surg Am. **90**(9), 1862-1868.
- Cross, A. R. (2012):
Fracture Biology and Biomechanics.
In: Veterinary Surgery: Small Animal. K. M. Tobias. -
St. Louis, Elsevier Saunders. - 978-1437707465.565-571.

- Daculsi, G.; LeGeros, R. Z.; Heughebaert, M.; Barbieux, I. (1990):
Formation of carbonate-apatite crystals after implantation of calcium phosphate ceramics.
Calcif Tissue Int. **46**(1), 20-27.
- De Long, W. G., Jr.; Einhorn, T. A.; Koval, K.; McKee, M.; Smith, W.; Sanders, R.; Watson, T. (2007):
Bone grafts and bone graft substitutes in orthopaedic trauma surgery. A critical analysis.
J Bone Joint Surg Am. **89**(3), 649-658.
- DeCamp, C. E. (2003):
Delayed/nonunion fractures.
Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, FL. -
-S. 755-756
- DeForge, D. H. (1997):
Evaluation of Bioglass/PerioGlas (Consil) synthetic bone graft particulate in the dog and cat.
J Vet Dent. **14**(4), 141-145.
- Delius, M.; Ueberle, F.; Eisenmenger, W. (1998):
Extracorporeal shock waves act by shock wave-gas bubble interaction.
Ultrasound Med Biol. **24**(7), 1055-1059.
- Della Rocca, G. J. (2009):
The science of ultrasound therapy for fracture healing.
Indian J Orthop. **43**(2), 121-126.
- den Boer, F. C.; Wippermann, B. W.; Blokhuis, T. J.; Patka, P.; Bakker, F. C.; Haarman, H. J. (2003):
Healing of segmental bone defects with granular porous hydroxyapatite augmented with recombinant human osteogenic protein-1 or autologous bone marrow.
J Orthop Res. **21**(3), 521-528.
- Devine, S. M.; Cobbs, C.; Jennings, M.; Bartholomew, A.; Hoffman, R. (2003):
Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates.
Blood. **101**(8), 2999-3001.
- Dickson, K.; Katzman, S.; Delgado, E.; Contreras, D. (1994):
Delayed unions and nonunions of open tibial fractures. Correlation with arteriography results.
Clin Orthop Relat Res.(302), 189-193.
- Dinno, M. A.; Dyson, M.; Young, S. R.; Mortimer, A. J.; Hart, J.; Crum, L. A. (1989):
The significance of membrane changes in the safe and effective use of therapeutic and diagnostic ultrasound.
Phys Med Biol. **34**(11), 1543-1552.
- Dominici, M.; Le Blanc, K.; Mueller, I.; Slaper-Cortenbach, I.; Marini, F.; Krause, D.; Deans, R.; Keating, A.; Prockop, D.; Horwitz, E. (2006):
Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement.
Cytotherapy. **8**(4), 315-317.

Dorea, H. C.; McLaughlin, R. M.; Cantwell, H. D.; Read, R.; Armbrust, L.; Pool, R.; Roush, J. K.; Boyle, C. (2005):

Evaluation of healing in feline femoral defects filled with cancellous autograft, cancellous allograft or Bioglass.

Vet Comp Orthop Traumatol. **18**(3), 157-168.

Duarte, L. R. (1983):

The stimulation of bone growth by ultrasound.

Arch Orthop Trauma Surg. **101**(3), 153-159.

Dudley, M.; Johnson, A. L.; Olmstead, M.; Smith, C. W.; Schaeffer, D. J.; Abbuehl, U. (1997):

Open reduction and bone plate stabilization, compared with closed reduction and external fixation, for treatment of comminuted tibial fractures: 47 cases (1980-1995) in dogs.

J Am Vet Med Assoc. **211**(8), 1008-1012.

Dugat, D.; Rochat, M.; Ritchey, J.; Payton, M. (2011):

Quantitative analysis of the intramedullary arterial supply of the feline tibia.

Vet Comp Orthop Traumatol. **24**(5), 313-319.

Duhautois, B. (2003):

Use of veterinary interlocking nails for diaphyseal fractures in dogs and cats: 121 cases.

Vet Surg. **32**(1), 8-20.

Duncan, R. L.; Turner, C. H. (1995):

Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain.

Calcif Tissue Int. **57**(5), 344-358.

Durall, I.; Diaz, M. C. (1996):

Early experience with the use of an interlocking nail for the repair of canine femoral shaft fractures.

Vet Surg. **25**(5), 397-406.

Dvorak, M.; Necas, A.; Zatloukal, J. (2000):

Complications of Long Bone Fracture Healing in Dogs: Functional and Radiological Criteria for their Assessment.

Acta Veterinaria Brno. **69**(2), 107-114.

Dyce, J. (1996):

Arthrodesis in the dog.

In Pract. **18**(6), 267-279.

Dyson, M.; Brookes, M. (1983):

Stimulation of bone repair by ultrasound.

Ultrasound Med Biol. **Suppl 2**, 61-66.

Egger, E. L.; Gottsauner-Wolf, F.; Palmer, J.; Aro, H. T.; Chao, E. Y. (1993):

Effects of axial dynamization on bone healing.

J Trauma. **34**(2), 185-192.

Einhorn, T. A. (1995):

Enhancement of fracture-healing.

J Bone Joint Surg Am. **77**(6), 940-956.

- Einhorn, T. A. (1998):
Breakout session. 1: Definitions of fracture repair.
Clin Orthop Relat Res.(355 Suppl), S353.
- El Haj, A. J.; Wood, M. A.; Thomas, P.; Yang, Y. (2005):
Controlling cell biomechanics in orthopaedic tissue engineering and repair.
Pathol Biol (Paris). **53**(10), 581-589.
- Elek, S. D.; Conen, P. E. (1957):
The virulence of Staphylococcus pyogenes for man; a study of the problems of wound infection.
Br J Exp Pathol. **38**(6), 573-586.
- Elster, E. A.; Stojadinovic, A.; Forsberg, J.; Shawen, S.; Andersen, R. C.; Schaden, W. (2010):
Extracorporeal shock wave therapy for nonunion of the tibia.
J Orthop Trauma. **24**(3), 133-141.
- Emami, A.; Petren-Mallmin, M.; Larsson, S. (1999):
No effect of low-intensity ultrasound on healing time of intramedullary fixed tibial fractures.
J Orthop Trauma. **13**(4), 252-257.
- Endo, K.; Nakamura, K.; Maeda, H.; Matsushita, T. (1998):
Interlocking intramedullary nail method for the treatment of femoral and tibial fractures in cats and small dogs.
J Vet Med Sci. **60**(1), 119-122.
- Enneking, W. F.; Burchardt, H.; Puhl, J. J.; Piotrowski, G. (1975):
Physical and biological aspects of repair in dog cortical-bone transplants.
J Bone Joint Surg Am. **57**(2), 237-252.
- Erdogan, O.; Esen, E. (2009):
Biological aspects and clinical importance of ultrasound therapy in bone healing.
J Ultrasound Med. **28**(6), 765-776.
- Fechner, K. (2009):
Einfluss von ovinen Fettstammzellen und plättchenreichem Plasma auf die Knochenheilung beim Schaf.
München, Ludwig-Maximilians-Univ., Diss., S. 180
URL: https://edoc.ub.uni-muenchen.de/9996/1/Fechner_Katharina.pdf
- Fennis, J. P.; Stoelinga, P. J.; Jansen, J. A. (2004):
Mandibular reconstruction: a histological and histomorphometric study on the use of autogenous scaffolds, particulate cortico-cancellous bone grafts and platelet rich plasma in goats.
Int J Oral Maxillofac Surg. **33**(1), 48-55.
- Ferguson, J. F. (1996):
Fracture of the humerus after cancellous bone graft harvesting in a dog.
J Small Anim Pract. **37**(5), 232-234.
- Fossum, T. W. (2012):
Small Animal Surgery. 4th edition. -
St. Louis, MO: Mosby/Elsevier Saunders. - ISBN: 978-0323077620.

- Franczuszki, D.; Chalman, J. A.; Butler, H. C.; DeBowes, R. M.; Leipold, H. (1987):
Postoperative effects of experimental femoral shortening in the mature dog.
J Am Anim Hosp Assoc. **23**(4), 429-437.
- Frederiksen, K.; Guy, R. H.; Petersson, K. (2015):
Formulation considerations in the design of topical, polymeric film-forming systems for
sustained drug delivery to the skin.
Eur J Pharm Biopharm. **91**, 9-15.
- Friedenberg, Z. B.; Brighton, C. T. (1966):
Bioelectric potentials in bone.
J Bone Joint Surg Am. **48**(5), 915-923.
- Friedenberg, Z. B.; Harlow, M. C.; Brighton, C. T. (1971):
Healing of nonunion of the medial malleolus by means of direct current: a case report.
J Trauma. **11**(10), 883-885.
- Friedenstein, A. J.; Chailakhyan, R. K.; Gerasimov, U. V. (1987):
Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion
chambers.
Cell Tissue Kinet. **20**(3), 263-272.
- Friedlaender, G. E.; Perry, C. R.; Cole, J. D.; Cook, S. D.; Cierny, G.; Muschler, G. F.; Zych,
G. A.; Calhoun, J. H.; LaForte, A. J.; Yin, S. (2001):
Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions.
J Bone Joint Surg Am. **83-A Suppl 1**(Pt 2), S151-158.
- Fukada, E.; Yasuda, I. (1957):
On the Piezoelectric Effect of Bone.
J Physical Soc Japan. **12**(10), 1158-1169.
- Garcia, P.; Everding, J.; Horn, D.; Holstein, J. H.; Raschke, M. (2015a):
Das biologische Skalpell II - Frakturheilung und pharmakologische Einflussfaktoren.
Z Orthop Unfall. **153**(5), 479-487.
- Garcia, P.; Histing, T.; Holstein, J. H.; Klein, M.; Laschke, M. W.; Matthys, R.; Ignatius, A.;
Wildemann, B.; Lienau, J.; Peters, A.; Willie, B.; Duda, G.; Claes, L.; Pohlemann, T.; Menger,
M. D. (2013):
Rodent animal models of delayed bone healing and non-union formation: a comprehensive
review.
Eur Cell Mater. **26**, 1-12.
- Garcia, P.; Langer, M.; Raschke, M. (2015b):
Das biologische Skalpell I - Frakturheilung und patientenbezogene Einflussfaktoren.
Z Orthop Unfall. **153**(4), 433-440.
- Gaston, M. S.; Simpson, A. H. (2007):
Inhibition of fracture healing.
J Bone Joint Surg Br. **89**(12), 1553-1560.
- Gatineau, M.; Plante, J. (2010):
Ulnar interlocking intramedullary nail stabilization of a proximal radio-ulnar fracture in a dog.
Vet Surg. **39**(8), 1025-1029.

- Gebauer, D.; Mayr, E.; Orthner, E.; Ryaby, J. P. (2005):
Low-intensity pulsed ultrasound: effects on nonunions.
Ultrasound Med Biol. **31**(10), 1391-1402.
- Geipel, U.; Herrmann, M. (2004):
Das infizierte Implantat.
Orthopade. **33**(12), 1411-1428.
- Gerdesmeyer, L.; Gollwitzer, H.; Diehl, P.; Wagner, K. (2004):
Radiale extrakorporale Stoßwellentherapie (rESWT) in der Orthopädie.
Journal für Mineralstoffwechsel. **11**(4), 36-39.
- Gerdesmeyer, L.; Maier, M.; Haake, M.; Schmitz, C. (2002):
Physikalische Grundlagen und Generierung von Stosswellen. Verschiedene Prinzipien.
Orthopade. **31**(7), 610-617.
- Giannoudis, P. (2009):
Fracture healing and bone regeneration: autologous bone grafting or BMPs?
Injury. **40**(12), 1243-1244.
- Giannoudis, P.; Dinopoulos, H.; Tsiridis, E. (2005):
Bone substitutes: an update.
Injury. **36 Suppl 3**, S20-27.
- Giannoudis, P.; Einhorn, T. A.; Marsh, D. (2007a):
Fracture healing: the diamond concept.
Injury. **38 Suppl 4**, S3-6.
- Giannoudis, P.; Einhorn, T. A.; Schmidmaier, G.; Marsh, D. (2008):
The diamond concept--open questions.
Injury. **39 Suppl 2**, S5-8.
- Giannoudis, P.; Psarakis, S.; Kontakis, G. (2007b):
Can we accelerate fracture healing? A critical analysis of the literature.
Injury. **38 Suppl 1**, S81-89.
- Glowacki, J. (1998):
Angiogenesis in fracture repair.
Clin Orthop Relat Res.(355 Suppl), S82-89.
- Goel, A.; Sangwan, S. S.; Siwach, R. C.; Ali, A. M. (2005):
Percutaneous bone marrow grafting for the treatment of tibial non-union.
Injury. **36**(1), 203-206.
- Goldstein, C.; Sprague, S.; Petrisor, B. A. (2010):
Electrical stimulation for fracture healing: current evidence.
J Orthop Trauma. **24 Suppl 1**, S62-65.
- Gollwitzer, H.; Brandner, H.; Gloeck, T. (2006):
Extrakorporale Stoßwellentherapie bei Knochenheilungsstörungen. Evidenzbasierte
Therapie – Literaturübersicht und eigene Ergebnisse.
Trauma und Berufskrankheit. **8**(3), 142-152.

Gollwitzer, H.; Gloeck, T.; Roessner, M.; Langer, R.; Horn, C.; Gerdesmeyer, L.; Diehl, P. (2013):

Radial extracorporeal shock wave therapy (rESWT) induces new bone formation in vivo: results of an animal study in rabbits.

Ultrasound Med Biol. **39**(1), 126-133.

Gomez-Benito, M. J.; Gonzalez-Torres, L. A.; Reina-Romo, E.; Grasa, J.; Seral, B.; Garcia-Aznar, J. M. (2011):

Influence of high-frequency cyclical stimulation on the bone fracture-healing process: mathematical and experimental models.

Philos Trans A Math Phys Eng Sci. **369**(1954), 4278-4294.

Goodship, A. E.; Cunningham, J. L.; Kenwright, J. (1998):

Strain rate and timing of stimulation in mechanical modulation of fracture healing.

Clin Orthop Relat Res.(355 Suppl), S105-115.

Goodship, A. E.; Kenwright, J. (1985):

The influence of induced micromovement upon the healing of experimental tibial fractures.

J Bone Joint Surg Br. **67**(4), 650-655.

Govender, S.; Csimma, C.; Genant, H. K.; Valentin-Opran, A.; Amit, Y.; Arbel, R.; Aro, H.; Atar, D.; Bishay, M.; Borner, M. G.; Chiron, P.; Choong, P.; Cinats, J.; Courtenay, B.; Feibel, R.; Geulette, B.; Gravel, C.; Haas, N.; Raschke, M.; Hammacher, E.; van der Velde, D.; Hardy, P.; Holt, M.; Josten, C.; Ketterl, R. L.; Lindeque, B.; Lob, G.; Mathevon, H.; McCoy, G.; Marsh, D.; Miller, R.; Munting, E.; Oevre, S.; Nordsletten, L.; Patel, A.; Pohl, A.; Rennie, W.; Reynders, P.; Rommens, P. M.; Rondia, J.; Rossouw, W. C.; Daneel, P. J.; Ruff, S.; Ruter, A.; Santavirta, S.; Schildhauer, T. A.; Gekle, C.; Schnettler, R.; Segal, D.; Seiler, H.; Snowdowne, R. B.; Stapert, J.; Taglang, G.; Verdonk, R.; Vogels, L.; Weckbach, A.; Wentzensen, A.; Wisniewski, T. (2002):

Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients.

J Bone Joint Surg Am. **84-A**(12), 2123-2134.

Griffin, X. L.; Costa, M. L.; Parsons, N.; Smith, N. (2011):

Electromagnetic field stimulation for treating delayed union or non-union of long bone fractures in adults.

Cochrane Database Syst Rev.(4), CD008471.

Griffon, D. J.; Hamaide, A. (2016):

Complications in Small Animal Surgery. 1st edition. -

Wiley-Blackwell. - ISBN: 978-0470959626.

Grin, A.; Sasson, Y.; Beyth, S.; Mosheiff, R.; Rachmilewitz, J.; Friedman, M. (2009):

In vitro study of a novel polymeric mesenchymal stem-cell coated membrane.

J Drug Deliv Sci Technol. **19**(4), 241-246.

Grognet, J. (1989):

Cortical bone allograft for repair of a femoral fracture in a cat.

Can Vet J. **30**(3), 246-248.

Grundnes, O.; Reikeras, O. (1993):

The importance of the hematoma for fracture healing in rats.

Acta Orthop Scand. **64**(3), 340-342.

- Guerin, S. R.; Lewis, D. D.; Lanz, O. I.; Stalling, J. T. (1998):
Comminuted supracondylar humeral fractures repaired with a modified type I external skeletal fixator construct.
J Small Anim Pract. **39**(11), 525-532.
- Guerkov, H. H.; Lohmann, C. H.; Liu, Y.; Dean, D. D.; Simon, B. J.; Heckman, J. D.; Schwartz, Z.; Boyan, B. D. (2001):
Pulsed electromagnetic fields increase growth factor release by nonunion cells.
Clin Orthop Relat Res.(384), 265-279.
- Guiot, L. P.; Dejardin, L. M. (2011):
Prospective evaluation of minimally invasive plate osteosynthesis in 36 nonarticular tibial fractures in dogs and cats.
Vet Surg. **40**(2), 171-182.
- Gunst, M. A.; Suter, C.; Rahn, B. A. (1979):
Die Knochendurchblutung nach Plattenosteosynthese. Eine Untersuchung an der intakten Kaninchentibia mit Disulfidblau-Vitalfärbung.
Helv Chir Acta. **46**(1-2), 171-175.
- Gustilo, R. B.; Anderson, J. T. (1976):
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. **58**(4), 453-458.
- Haaland, P. J.; Sjostrom, L.; Devor, M.; Haug, A. (2009):
Appendicular fracture repair in dogs using the locking compression plate system: 47 cases.
Vet Comp Orthop Traumatol. **22**(4), 309-315.
- Hadjiargyrou, M.; McLeod, K.; Ryaby, J. P.; Rubin, C. (1998):
Enhancement of fracture healing by low intensity ultrasound.
Clin Orthop Relat Res.(355 Suppl), S216-229.
- Hammer, R. R.; Hammerby, S.; Lindholm, B. (1985):
Accuracy of radiologic assessment of tibial shaft fracture union in humans.
Clin Orthop Relat Res.(199), 233-238.
- Handolin, L.; Kiljunen, V.; Arnala, I.; Kiuru, M. J.; Pajarinen, J.; Partio, E. K.; Rokkanen, P. (2005):
No long-term effects of ultrasound therapy on bioabsorbable screw-fixed lateral malleolar fracture.
Scand J Surg. **94**(3), 239-242.
- Hannink, G.; Arts, J. J. (2011):
Bioresorbability, porosity and mechanical strength of bone substitutes: what is optimal for bone regeneration?
Injury. **42 Suppl 2**, S22-25.
- Hannouche, D.; Petite, H.; Sedel, L. (2001):
Current trends in the enhancement of fracture healing.
J Bone Joint Surg Br. **83**(2), 157-164.

- Hara, Y.; Nakamura, T.; Fukuda, H.; Harada, Y.; Nezu, Y.; Tagawa, M. (2003):
Changes of biomechanical characteristics of the bone in experimental tibial osteotomy model
in the dog.
J Vet Med Sci. **65**(1), 103-107.
- Harasen, G. (2003a):
Common long bone fracture in small animal practice--part 2.
Can Vet J. **44**(6), 503-504.
- Harasen, G. (2003b):
Common long bone fractures in small animal practice--part 1.
Can Vet J. **44**(4), 333-334.
- Harter, L. V.; Hruska, K. A.; Duncan, R. L. (1995):
Human osteoblast-like cells respond to mechanical strain with increased bone matrix protein
production independent of hormonal regulation.
Endocrinology. **136**(2), 528-535.
- Heckman, J. D.; Ryaby, J. P.; McCabe, J.; Frey, J. J.; Kilcoyne, R. F. (1994):
Acceleration of tibial fracture-healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound.
J Bone Joint Surg Am. **76**(1), 26-34.
- Heitemeyer, U.; Claes, L.; Hierholzer, G. (1990):
Die Bedeutung der postoperativen Stabilität für die ossäre Reparatur einer
Mehrfragmentfraktur.
Unfallchirurg. **93**, 49-55.
- Helm, G. A.; Sheehan, J. M.; Sheehan, J. P.; Jane, J. A., Jr.; diPierro, C. G.; Simmons, N. E.;
Gillies, G. T.; Kallmes, D. F.; Sweeney, T. M. (1997):
Utilization of type I collagen gel, demineralized bone matrix, and bone morphogenetic
protein-2 to enhance autologous bone lumbar spinal fusion.
J Neurosurg. **86**(1), 93-100.
- Heo, S. Y.; Lee, H. B.; Lee, K. C.; Kim, M. S.; Na, C. S.; Kim, N. S. (2009):
Biomechanical assessment of freeze-dried allograft cortical bone plate graft in canine bone
defect model.
Veterinari Medicina. **54**(4), 183-190.
- Hernigou, P.; Homma, Y.; Flouzat Lachaniette, C. H.; Poignard, A.; Allain, J.; Chevallier, N.;
Rouard, H. (2013):
Benefits of small volume and small syringe for bone marrow aspirations of mesenchymal
stem cells.
Int Orthop. **37**(11), 2279-2287.
- Hernigou, P.; Poignard, A.; Beaujean, F.; Rouard, H. (2005a):
Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions. Influence of the number and
concentration of progenitor cells.
J Bone Joint Surg Am. **87**(7), 1430-1437.
- Hernigou, P.; Poignard, A.; Manicom, O.; Mathieu, G.; Rouard, H. (2005b):
The use of percutaneous autologous bone marrow transplantation in nonunion and avascular
necrosis of bone.
J Bone Joint Surg Br. **87**(7), 896-902.

Hoeben, A.; Landuyt, B.; Highley, M. S.; Wildiers, H.; Van Oosterom, A. T.; De Bruijn, E. A. (2004):
Vascular endothelial growth factor and angiogenesis.
Pharmacol Rev. **56**(4), 549-580.

Hollinger, J. O.; Battistone, G. C. (1986):
Biodegradable bone repair materials. Synthetic polymers and ceramics.
Clin Orthop Relat Res.(207), 290-305.

Hornicek, F. J.; Zych, G. A.; Hutson, J. J.; Malinin, T. I. (2001):
Salvage of humeral nonunions with onlay bone plate allograft augmentation.
Clin Orthop Relat Res.(386), 203-209.

Horstman, C. L.; Beale, B. S.; Conzemius, M. G.; Evans, R. R. (2004):
Biological osteosynthesis versus traditional anatomic reconstruction of 20 long-bone fractures using an interlocking nail: 1994-2001.
Vet Surg. **33**(3), 232-237.

Hsieh, Y. F.; Turner, C. H. (2001):
Effects of loading frequency on mechanically induced bone formation.
J Bone Miner Res. **16**(5), 918-924.

Hulbert, S. F.; Young, F. A.; Mathews, R. S.; Klawitter, J. J.; Talbert, C. D.; Stelling, F. H. (1970):
Potential of ceramic materials as permanently implantable skeletal prostheses.
J Biomed Mater Res. **4**(3), 433-456.

Hulse, D.; Hyman, B. (1991):
Biomechanics of fracture fixation failure.
Vet Clin North Am Small Anim Pract. **21**(4), 647-667.

Hunt, J. M.; Aitken, M. L.; Denny, H. R.; Gibbs, C. (1980):
The complications of diaphyseal fractures in dogs: a review of 100 cases.
J Small Anim Pract. **21**(2), 103-119.

Ilizarov, G. A. (1989):
The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II. The influence of the rate and frequency of distraction.
Clin Orthop Relat Res.(239), 263-285.

Im, G. I.; Shin, Y. W.; Lee, K. B. (2005):
Do adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have the same osteogenic and chondrogenic potential as bone marrow-derived cells?
Osteoarthritis Cartilage. **13**(10), 845-853.

Innes, J. F.; Myint, P. (2010):
Deminerallised bone matrix in veterinary orthopaedics: a review.
Vet Comp Orthop Traumatol. **23**(6), 393-399.

Inoue, N.; Ohnishi, I.; Chen, D.; Deitz, L. W.; Schwardt, J. D.; Chao, E. Y. (2002):
Effect of pulsed electromagnetic fields (PEMF) on late-phase osteotomy gap healing in a canine tibial model.
J Orthop Res. **20**(5), 1106-1114.

- Ito, H. (2011):
Chemokines in mesenchymal stem cell therapy for bone repair: a novel concept of recruiting mesenchymal stem cells and the possible cell sources.
Mod Rheumatol. **21**(2), 113-121.
- Ito, M.; Azuma, Y.; Ohta, T.; Komoriya, K. (2000):
Effects of ultrasound and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on growth factor secretion in co-cultures of osteoblasts and endothelial cells.
Ultrasound Med Biol. **26**(1), 161-166.
- Jackson, L. C.; Pacchiana, P. D. (2004):
Common complications of fracture repair.
Clin Tech Small Anim Pract. **19**(3), 168-179.
- Jang, B. J.; Byeon, Y. E.; Lim, J. H.; Ryu, H. H.; Kim, W. H.; Koyama, Y.; Kikuchi, M.; Kang, K. S.; Kweon, O. K. (2008):
Implantation of canine umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells mixed with beta-tricalcium phosphate enhances osteogenesis in bone defect model dogs.
J Vet Sci. **9**(4), 387-393.
- Janicki, P.; Richter, W. (2012):
Neue Ansätze für die in situ Regeneration und das Tissue Engineering von Knochen.
Dtsch Z Sportmed. **63**(3), 30-35.
- Janicki, P.; Schmidmaier, G. (2011):
What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? Combining scaffolds with growth factors and/or stem cells.
Injury. **42 Suppl 2**, S77-81.
- Jayakumar, P.; Di Silvio, L. (2010):
Osteoblasts in bone tissue engineering.
Proc Inst Mech Eng H. **224**(12), 1415-1440.
- Jegoux, F.; Goyenvalle, E.; Bagot D'arc, M.; Aguado, E.; Daculsi, G. (2005):
In vivo biological performance of composites combining micro-macroporous biphasic calcium phosphate granules and fibrin sealant.
Arch Orthop Trauma Surg. **125**(3), 153-159.
- Jin, Q. M.; Takita, H.; Kohgo, T.; Atsumi, K.; Itoh, H.; Kuboki, Y. (2000):
Effects of geometry of hydroxyapatite as a cell substratum in BMP-induced ectopic bone formation.
J Biomed Mater Res. **51**(3), 491-499.
- Johnson, A. L.; Seitz, S. E.; Smith, C. W.; Johnson, J. M.; Schaeffer, D. J. (1996):
Closed reduction and type-II external fixation of comminuted fractures of the radius and tibia in dogs: 23 cases (1990-1994).
J Am Vet Med Assoc. **209**(8), 1445-1448.
- Johnson, A. L.; Smith, C. W.; Schaeffer, D. J. (1998):
Fragment reconstruction and bone plate fixation versus bridging plate fixation for treating highly comminuted femoral fractures in dogs: 35 cases (1987-1997).
J Am Vet Med Assoc. **213**(8), 1157-1161.

- Johnson, C. T.; Garcia, A. J. (2015):
Scaffold-based anti-infection strategies in bone repair.
Ann Biomed Eng. **43**(3), 515-528.
- Johnson, K. A. (1986):
Cancellous bone graft collection from the tibia in dogs.
Veterinary Surgery. **15**(4), 334-338.
- Jones, E.; McGonagle, D. (2008):
Human bone marrow mesenchymal stem cells in vivo.
Rheumatology (Oxford). **47**(2), 126-131.
- Jones, E.; Yang, X. (2011):
Mesenchymal stem cells and bone regeneration: current status.
Injury. **42**(6), 562-568.
- Joslin, C. C.; Eastaugh-Waring, S. J.; Hardy, J. R.; Cunningham, J. L. (2008):
Weight bearing after tibial fracture as a guide to healing.
Clin Biomech (Bristol, Avon). **23**(3), 329-333.
- Joyce, M. E.; Jingushi, S.; Bolander, M. E. (1990):
Transforming growth factor-beta in the regulation of fracture repair.
Orthop Clin North Am. **21**(1), 199-209.
- Karageorgiou, V.; Kaplan, D. (2005):
Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis.
Biomaterials. **26**(27), 5474-5491.
- Karahaliloglu, Z.; Ercan, B.; Taylor, E. N.; Chung, S.; Denkbaz, E. B.; Webster, T. J. (2015):
Antibacterial Nanostructured Polyhydroxybutyrate Membranes for Guided Bone
Regeneration.
J Biomed Nanotechnol. **11**(12), 2253-2263.
- Kasper, G.; Dankert, N.; Tuischer, J.; Hoefl, M.; Gaber, T.; Glaeser, J. D.; Zander, D.;
Tschirschmann, M.; Thompson, M.; Matziolis, G.; Duda, G. N. (2007):
Mesenchymal stem cells regulate angiogenesis according to their mechanical environment.
Stem Cells. **25**(4), 903-910.
- Kasten, P.; Beyen, I.; Egermann, M.; Suda, A. J.; Moghaddam, A. A.; Zimmermann, G.;
Luginbuhl, R. (2008a):
Instant stem cell therapy: characterization and concentration of human mesenchymal stem
cells in vitro.
Eur Cell Mater. **16**, 47-55.
- Kasten, P.; Vogel, J.; Geiger, F.; Niemeyer, P.; Luginbuhl, R.; Szalay, K. (2008b):
The effect of platelet-rich plasma on healing in critical-size long-bone defects.
Biomaterials. **29**(29), 3983-3992.
- Keating, J. F.; McQueen, M. M. (2001):
Substitutes for autologous bone graft in orthopaedic trauma.
J Bone Joint Surg Br. **83**(1), 3-8.

- Kenwright, J.; Richardson, J. B.; Cunningham, J. L.; White, S. H.; Goodship, A. E.; Adams, M. A.; Magnussen, P. A.; Newman, J. H. (1991):
Axial movement and tibial fractures. A controlled randomised trial of treatment.
J Bone Joint Surg Br. **73**(4), 654-659.
- Keramaris, N. C.; Calori, G. M.; Nikolaou, V. S.; Schemitsch, E. H.; Giannoudis, P. V. (2008):
Fracture vascularity and bone healing: a systematic review of the role of VEGF.
Injury. **39 Suppl 2**, S45-57.
- Khan, S. N.; Cammisa, F. P., Jr.; Sandhu, H. S.; Diwan, A. D.; Girardi, F. P.; Lane, J. M. (2005):
The biology of bone grafting.
J Am Acad Orthop Surg. **13**(1), 77-86.
- Kieves, N. R.; MacKay, C. S.; Adducci, K.; Rao, S.; Goh, C.; Palmer, R. H.; Duerr, F. M. (2015):
High energy focused shock wave therapy accelerates bone healing. A blinded, prospective, randomized canine clinical trial.
Vet Comp Orthop Traumatol. **28**(6), 425-432.
- Kim, H. W.; Knowles, J. C.; Kim, H. E. (2004):
Hydroxyapatite/poly(epsilon-caprolactone) composite coatings on hydroxyapatite porous bone scaffold for drug delivery.
Biomaterials. **25**(7-8), 1279-1287.
- Kim, N.; Cho, S. G. (2013):
Clinical applications of mesenchymal stem cells.
Korean J Intern Med. **28**(4), 387-402.
- Kirby, J. P.; Mazuski, J. E. (2009):
Prevention of surgical site infection.
Surg Clin North Am. **89**(2), 365-389.
- Kirker-Head, C. A. (2000):
Potential applications and delivery strategies for bone morphogenetic proteins.
Adv Drug Deliv Rev. **43**(1), 65-92.
- Kirker-Head, C. A.; Boudrieau, R. J.; Kraus, K. H. (2007):
Use of bone morphogenetic proteins for augmentation of bone regeneration.
J Am Vet Med Assoc. **231**(7), 1039-1055.
- Knobloch, S. (1990):
Komplikationen nach Osteosynthese von Schaftfrakturen langer Röhrenknochen bei Hund und Katze : Ursachen, Therapie und Ergebnisse in den Jahren 1980-1987.
München, Ludwig-Maximilians-Univ., Diss., S. 195
- Knoch, H. G. (1967):
Konservative Behandlungsmöglichkeiten durch Ultraschall bei verzögerter Kallusbildung.
Beitr Orthop Traumatol. **14**(12), 720-723.
- Kokubu, T.; Matsui, N.; Fujioka, H.; Tsunoda, M.; Mizuno, K. (1999):
Low intensity pulsed ultrasound exposure increases prostaglandin E2 production via the induction of cyclooxygenase-2 mRNA in mouse osteoblasts.
Biochem Biophys Res Commun. **256**(2), 284-287.

- Kraus, K. H. (2012):
Bone Grafts and Substitutes.
In: Veterinary Surgery: Small Animal. K. M. Tobias. -
St. Louis, MO, Elsevier Saunders. - 978-1437707465. 676-684.
- Kraus, K. H.; Bayer, B. J. (2012):
Delayed Unions, Nonunions, and Malunions.
In: Veterinary Surgery: Small Animal. K. M. Tobias. -
St. Louis, MO, Elsevier Saunders. - 978-1437707465. 647-656.
- Kraus, K. H.; Kirker-Head, C. (2006):
Mesenchymal stem cells and bone regeneration.
Vet Surg. **35**(3), 232-242.
- Kristiansen, T. K.; Ryaby, J. P.; McCabe, J.; Frey, J. J.; Roe, L. R. (1997):
Accelerated healing of distal radial fractures with the use of specific, low-intensity ultrasound.
A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study.
J Bone Joint Surg Am. **79**(7), 961-973.
- Kumar, K.; Mogha, I. V.; Aithal, H. P.; Kinjavdekar, P.; Singh, G. R.; Pawde, A. M.;
Kushwaha, R. B. (2007):
Occurrence and pattern of long bone fractures in growing dogs with normal and osteopenic
bones.
J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med. **54**(9), 484-490.
- Kurien, T.; Pearson, R. G.; Scammell, B. E. (2013):
Bone graft substitutes currently available in orthopaedic practice: the evidence for their use.
Bone Joint J. **95-B**(5), 583-597.
- Kusnierczak, D.; Brocai, D. R.; Vettel, U.; Loew, M. (2000):
Der Einfluß der extrakorporalen Stoßwellenapplikation (ESWA) auf das biologische
Verhalten von Knochenzellen in vitro.
Z Orthop Ihre Grenzgeb. **138**(1), 29-33.
- Kuzyk, P. R.; Schemitsch, E. H. (2009):
The science of electrical stimulation therapy for fracture healing.
Indian J Orthop. **43**(2), 127-131.
- Larsen, L. J.; Roush, J. K.; McLaughlin, R. M. (1999):
Bone plate fixation of distal radius and ulna fractures in small- and miniature-breed dogs.
J Am Anim Hosp Assoc. **35**(3), 243-250.
- Laursen, M.; Christensen, F. B.; Bungler, C.; Lind, M. (2003):
Optimal handling of fresh cancellous bone graft: different peroperative storing techniques
evaluated by in vitro osteoblast-like cell metabolism.
Acta Orthop Scand. **74**(4), 490-496.
- Laverty, P. H.; McClure, S. R. (2002):
Initial experience with extracorporeal shock wave therapy in six dogs - Part I.
Vet Comp Orthop Traumatol. **15**(3), 177-183.
- Le, A. X.; Miclau, T.; Hu, D.; Helms, J. A. (2001):
Molecular aspects of healing in stabilized and non-stabilized fractures.
J Orthop Res. **19**(1), 78-84.

- Le Nihouannen, D.; Guehennec, L. L.; Rouillon, T.; Pilet, P.; Bilban, M.; Layrolle, P.; Daculsi, G. (2006):
Micro-architecture of calcium phosphate granules and fibrin glue composites for bone tissue engineering.
Biomaterials. **27**(13), 2716-2722.
- Lee, J. Y.; Qu-Petersen, Z.; Cao, B.; Kimura, S.; Jankowski, R.; Cummins, J.; Usas, A.; Gates, C.; Robbins, P.; Wernig, A.; Huard, J. (2000):
Clonal isolation of muscle-derived cells capable of enhancing muscle regeneration and bone healing.
J Cell Biol. **150**(5), 1085-1100.
- Lewandrowski, K. U.; Gresser, J. D.; Bondre, S.; Silva, A. E.; Wise, D. L.; Trantolo, D. J. (2000):
Developing porosity of poly(propylene glycol-co-fumaric acid) bone graft substitutes and the effect on osteointegration: a preliminary histology study in rats.
J Biomater Sci Polym Ed. **11**(8), 879-889.
- Li, H.; Zou, X.; Xue, Q.; Egund, N.; Lind, M.; Bunger, C. (2004):
Anterior lumbar interbody fusion with carbon fiber cage loaded with bioceramics and platelet-rich plasma. An experimental study on pigs.
Eur Spine J. **13**(4), 354-358.
- Li, Q.; Zeng, B. F.; Luo, C. F.; Song, S.; Zhang, C. Q.; Kong, W. Q. (2014):
Limited open reduction is better for simple- distal tibial shaft fractures than minimally invasive plate osteosynthesis.
Genet Mol Res. **13**(3), 5361-5368.
- Li, W.; Ma, G.; Brazile, B.; Li, N.; Dai, W.; Butler, J. R.; Claude, A. A.; Wertheim, J. A.; Liao, J.; Wang, B. (2015):
Investigating the Potential of Amnion-Based Scaffolds as a Barrier Membrane for Guided Bone Regeneration.
Langmuir. **31**(31), 8642-8653.
- Lieberman, J. R.; Ghivizzani, S. C.; Evans, C. H. (2002):
Gene transfer approaches to the healing of bone and cartilage.
Mol Ther. **6**(2), 141-147.
- Lindholm, T. S.; Nilsson, O. S.; Lindholm, T. C. (1982):
Extraskeletal and intraskeletal new bone formation induced by demineralized bone matrix combined with bone marrow cells.
Clin Orthop Relat Res.(171), 251-255.
- Lindholm, T. S.; Urist, M. R. (1980):
A quantitative analysis of new bone formation by induction in compositive grafts of bone marrow and bone matrix.
Clin Orthop Relat Res.(150), 288-300.
- Lissenberg-Thunnissen, S. N.; de Gorter, D. J.; Sier, C. F.; Schipper, I. B. (2011):
Use and efficacy of bone morphogenetic proteins in fracture healing.
Int Orthop. **35**(9), 1271-1280.

- Lubbert, P. H.; van der Rijt, R. H.; Hoorntje, L. E.; van der Werken, C. (2008):
Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) in fresh clavicle fractures: a multi-centre double
blind randomised controlled trial.
Injury. **39**(12), 1444-1452.
- Maier, M.; Freed, J. A.; Milz, S.; Pellengahr, C.; Schmitz, C. (2003):
Nachweis von Knochenfragmenten in Lungengefäßen nach hochenergetischer
Stoßwellenapplikation am distalen Femur in einem In-vivo-Tiermodell.
Z Orthop Ihre Grenzgeb. **141**(2), 223-226.
- Maintz, G. (1950):
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Ultraschallwellen auf die
Knochenregeneration.
Strahlentherapie. **82**(4), 631-638.
- Malizos, K. N.; Hantes, M. E.; Protopappas, V.; Papachristos, A. (2006):
Low-intensity pulsed ultrasound for bone healing: an overview.
Injury. **37 Suppl 1**, S56-62.
- Mandt, P. R.; Gershuni, D. H. (1987):
Treatment of nonunion of fractures in the epiphyseal-metaphyseal region of long bones.
J Orthop Trauma. **1**(2), 141-151.
- Mangram, A. J.; Horan, T. C.; Pearson, M. L.; Silver, L. C.; Jarvis, W. R. (1999):
Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and
Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee.
Am J Infect Control. **27**(2), 97-132.
- Marcacci, M.; Kon, E.; Moukhachev, V.; Lavroukov, A.; Kutepov, S.; Quarto, R.;
Mastrogiacomo, M.; Cancedda, R. (2007):
Stem cells associated with macroporous bioceramics for long bone repair: 6- to 7-year
outcome of a pilot clinical study.
Tissue Eng. **13**(5), 947-955.
- Marsh, D. (1998):
Concepts of fracture union, delayed union, and nonunion.
Clin Orthop Relat Res.(355 Suppl), S22-30.
- Marx, R. E.; Carlson, E. R.; Eichstaedt, R. M.; Schimmele, S. R.; Strauss, J. E.; Georgeff, K.
R. (1998):
Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. **85**(6), 638-646.
- Mastrogiacomo, M.; Muraglia, A.; Komlev, V.; Peyrin, F.; Rustichelli, F.; Crovace, A.;
Cancedda, R. (2005):
Tissue engineering of bone: search for a better scaffold.
Orthod Craniofac Res. **8**(4), 277-284.
- Mathon, D. H.; Frayssinet, P.; Asimus, E.; Chanoit, G.; Collard, D.; Autefage, A. (1998):
Development of a Segmental Long-bone Defect Model in Sheep.
Vet Comp Orthop Traumatol. **11**(1), 6-12.
- Mayr, E.; Frankel, V.; Ruter, A. (2000):
Ultrasound--an alternative healing method for nonunions?
Arch Orthop Trauma Surg. **120**(1-2), 1-8.

- McCartney, W. T.; MacDonald, B. J. (2006):
Incidence of Non-Union in Long Bone Fractures in 233 Cats.
Intern J Appl Res Vet Med. **4**(3).
- McKibbin, B. (1978):
The biology of fracture healing in long bones.
J Bone Joint Surg Br. **60-B**(2), 150-162.
- Meadows, T. H.; Bronk, J. T.; Chao, Y. S.; Kelly, P. J. (1990):
Effect of weight-bearing on healing of cortical defects in the canine tibia.
J Bone Joint Surg Am. **72**(7), 1074-1080.
- Melcher, G. A.; Claudi, B.; Schlegel, U.; Perren, S. M.; Printzen, G.; Munzinger, J. (1994):
Influence of type of medullary nail on the development of local infection. An experimental study of solid and slotted nails in rabbits.
J Bone Joint Surg Br. **76**(6), 955-959.
- Merloz, P. (2011):
Bone regeneration and limb lengthening.
Osteoporos Int. **22**(6), 2033-2036.
- Millard, R. P.; Weng, H. Y. (2014):
Proportion of and risk factors for open fractures of the appendicular skeleton in dogs and cats.
J Am Vet Med Assoc. **245**(6), 663-668.
- Minier, K.; Toure, A.; Fusellier, M.; Fellah, B.; Bouvy, B.; Weiss, P.; Gauthier, O. (2014):
BMP-2 delivered from a self-crosslinkable CaP/hydrogel construct promotes bone regeneration in a critical-size segmental defect model of non-union in dogs.
Vet Comp Orthop Traumatol. **27**(6), 411-421.
- Mollon, B.; da Silva, V.; Busse, J. W.; Einhorn, T. A.; Bhandari, M. (2008):
Electrical stimulation for long-bone fracture-healing: a meta-analysis of randomized controlled trials.
J Bone Joint Surg Am. **90**(11), 2322-2330.
- Monaco, E.; Bionaz, M.; Hollister, S. J.; Wheeler, M. B. (2011):
Strategies for regeneration of the bone using porcine adult adipose-derived mesenchymal stem cells.
Theriogenology. **75**(8), 1381-1399.
- Mooren, R. E.; Merckx, M. A.; Bronkhorst, E. M.; Jansen, J. A.; Stoeltinga, P. J. (2007):
The effect of platelet-rich plasma on early and late bone healing: an experimental study in goats.
Int J Oral Maxillofac Surg. **36**(7), 626-631.
- Morone, M. A.; Boden, S. D. (1998):
Experimental posterolateral lumbar spinal fusion with a demineralized bone matrix gel.
J Spine. **23**(2), 159-167.
- Mortimer, A. J.; Dyson, M. (1988):
The effect of therapeutic ultrasound on calcium uptake in fibroblasts.
Ultrasound Med Biol. **14**(6), 499-506.

- Moses, P. A.; Lewis, D. D.; Lanz, O. I.; Stubbs, W. P.; Cross, A. R.; Smith, K. R. (2002):
Intramedullary interlocking nail stabilisation of 21 humeral fractures in 19 dogs and one cat.
Aust Vet J. **80**(6), 336-343.
- Müller, M.; Nazarian, S.; Koch, P. (1987):
Classification AO des fractures. 1: Les os longs. 1st edition. -
Berlin: Springer. - ISBN: 978-3540179931.
- Müller, M. E. (1965):
Treatment of nonunions by compression.
Clin Orthop Relat Res. **43**, 83-92.
- Muschler, G. F.; Nakamoto, C.; Griffith, L. G. (2004):
Engineering principles of clinical cell-based tissue engineering.
J Bone Joint Surg Am. **86-A**(7), 1541-1558.
- Muschler, G. F.; Nitto, H.; Matsukura, Y.; Boehm, C.; Valdevit, A.; Kambic, H.; Davros, W.;
Powell, K.; Easley, K. (2003):
Spine fusion using cell matrix composites enriched in bone marrow-derived cells.
Clin Orthop Relat Res.(407), 102-118.
- Nagai, M.; Ota, M. (1994):
Pulsating electromagnetic field stimulates mRNA expression of bone morphogenetic protein-
2 and -4.
J Dent Res. **73**(10), 1601-1605.
- Nakladal, B.; vom Hagen, F.; Brunberg, M.; Gross, M.; Nietz, H.; Brunberg, L. (2013):
Carpal joint injuries in cats - an epidemiological study.
Vet Comp Orthop Traumatol. **26**(5), 333-339.
- Nanai, B.; Basinger, R. R. (2005):
Use of a new investigational interlocking nail supplement in the repair of comminuted
diaphyseal tibia fractures in two dogs.
J Am Anim Hosp Assoc. **41**(3), 203-208.
- Nandi, S. K.; Roy, S.; Mukherjee, P.; Kundu, B.; De, D. K.; Basu, D. (2010):
Orthopaedic applications of bone graft & graft substitutes: a review.
Indian J Med Res. **132**, 15-30.
- Nelson, F. R.; Brighton, C. T.; Ryaby, J.; Simon, B. J.; Nielson, J. H.; Lorich, D. G.; Bolander,
M.; Seelig, J. (2003):
Use of physical forces in bone healing.
J Am Acad Orthop Surg. **11**(5), 344-354.
- Nicholson, M.; Beal, M.; Shofer, F.; Brown, D. C. (2002):
Epidemiologic evaluation of postoperative wound infection in clean-contaminated wounds: A
retrospective study of 239 dogs and cats.
Vet Surg. **31**(6), 577-581.
- Niyibizi, C.; Baltzer, A.; Lattermann, C.; Oyama, M.; Whalen, J. D.; Robbins, P. D.; Evans, C.
H. (1998):
Potential role for gene therapy in the enhancement of fracture healing.
Clin Orthop Relat Res.(355 Suppl), S148-153.

- Nolte, P. A.; Klein-Nulend, J.; Albers, G. H.; Marti, R. K.; Semeins, C. M.; Goei, S. W.; Burger, E. H. (2001a):
Low-intensity ultrasound stimulates endochondral ossification in vitro.
J Orthop Res. **19**(2), 301-307.
- Nolte, P. A.; van der Krans, A.; Patka, P.; Janssen, I. M.; Ryaby, J. P.; Albers, G. H. (2001b):
Low-intensity pulsed ultrasound in the treatment of nonunions.
J Trauma. **51**(4), 693-702.
- Ochi, H.; Hara, Y.; Asou, Y.; Harada, Y.; Nezu, Y.; Yogo, T.; Shinomiya, K.; Tagawa, M. (2011):
Effects of long-term administration of carprofen on healing of a tibial osteotomy in dogs.
Am J Vet Res. **72**(5), 634-641.
- Olmstead, M. L. (1991):
Complications of fractures repaired with plates and screws.
Vet Clin North Am Small Anim Pract. **21**(4), 669-686.
- Oonishi, H.; Kushitani, S.; Yasukawa, E.; Iwaki, H.; Hench, L. L.; Wilson, J.; Tsuji, E.; Sugihara, T. (1997):
Particulate bioglass compared with hydroxyapatite as a bone graft substitute.
Clin Orthop Relat Res.(334), 316-325.
- Osmani, R. A.; Aloorkar, N. H.; Ingale, D. J.; Kulkarni, P. K.; Hani, U.; Bhosale, R. R.; Jayachandra Dev, D. (2015):
Microsponges based novel drug delivery system for augmented arthritis therapy.
Saudi Pharm J. **23**(5), 562-572.
- Paley, D.; Young, M. C.; Wiley, A. M.; Fornasier, V. L.; Jackson, R. W. (1986):
Percutaneous bone marrow grafting of fractures and bony defects. An experimental study in rabbits.
Clin Orthop Relat Res.(208), 300-312.
- Palmer, R. H. (2012):
External fixators and minimally invasive osteosynthesis in small animal veterinary medicine.
Vet Clin North Am Small Anim Pract. **42**(5), 913-934, v-vi.
- Palomares, K. T.; Gleason, R. E.; Mason, Z. D.; Cullinane, D. M.; Einhorn, T. A.; Gerstenfeld, L. C.; Morgan, E. F. (2009):
Mechanical stimulation alters tissue differentiation and molecular expression during bone healing.
J Orthop Res. **27**(9), 1123-1132.
- Pape, H. C.; Evans, A.; Kobbe, P. (2010):
Autologous bone graft: properties and techniques.
J Orthop Trauma. **24 Suppl 1**, S36-40.
- Parvizi, J.; Wu, C. C.; Lewallen, D. G.; Greenleaf, J. F.; Bolander, M. E. (1999):
Low-intensity ultrasound stimulates proteoglycan synthesis in rat chondrocytes by increasing aggrecan gene expression.
J Orthop Res. **17**(4), 488-494.

- Patel, Z. S.; Young, S.; Tabata, Y.; Jansen, J. A.; Wong, M. E.; Mikos, A. G. (2008):
Dual delivery of an angiogenic and an osteogenic growth factor for bone regeneration in a
critical size defect model.
Bone. **43**(5), 931-940.
- Patterson, T. E.; Kumagai, K.; Griffith, L.; Muschler, G. F. (2008):
Cellular strategies for enhancement of fracture repair.
J Bone Joint Surg Am. **90 Suppl 1**, 111-119.
- Patzakis, M. J.; Wilkins, J. (1989):
Factors influencing infection rate in open fracture wounds.
Clin Orthop Relat Res.(243), 36-40.
- Pelker, R. R.; Friedlaender, G. E.; Markham, T. C.; Panjabi, M. M.; Moen, C. J. (1984):
Effects of freezing and freeze-drying on the biomechanical properties of rat bone.
J Orthop Res. **1**(4), 405-411.
- Perren, S. M. (1979):
Physical and biological aspects of fracture healing with special reference to internal fixation.
Clin Orthop Relat Res.(138), 175-196.
- Perren, S. M. (2002):
Evolution of the internal fixation of long bone fractures. The scientific basis of biological
internal fixation: choosing a new balance between stability and biology.
J Bone Joint Surg Br. **84**(8), 1093-1110.
- Peters, C. L.; Hines, J. L.; Bachus, K. N.; Craig, M. A.; Bloebaum, R. D. (2006):
Biological effects of calcium sulfate as a bone graft substitute in ovine metaphyseal defects.
J Biomed Mater Res A. **76**(3), 456-462.
- Peterson, B.; Whang, P. G.; Iglesias, R.; Wang, J. C.; Lieberman, J. R. (2004):
Osteoinductivity of commercially available demineralized bone matrix. Preparations in a
spine fusion model.
J Bone Joint Surg Am. **86-A**(10), 2243-2250.
- Petite, H.; Viateau, V.; Bensaid, W.; Meunier, A.; de Pollak, C.; Bourguignon, M.; Oudina, K.;
Sedel, L.; Guillemain, G. (2000):
Tissue-engineered bone regeneration.
Nat Biotechnol. **18**(9), 959-963.
- Philippart, P.; Meuleman, N.; Stamatopoulos, B.; Najjar, M.; Pieters, K.; De Bruyn, C.; Bron,
D.; Lagneaux, L. (2014):
In vivo production of mesenchymal stromal cells after injection of autologous platelet-rich
plasma activated by recombinant human soluble tissue factor in the bone marrow of
healthy volunteers.
Tissue Eng Part A. **20**(1-2), 160-170.
- Piermattei, D. L.; Flo, G. L.; DeCamp, C. E. (2006):
Brinker, Piermattei and Flo's Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Repair.
4th edition. -
St. Louis, MO: Elsevier Saunders. - ISBN: 978-0721692142.
- Pietramaggiore, G.; Kaipainen, A.; Czeuczuga, J. M.; Wagner, C. T.; Orgill, D. P. (2006):
Freeze-dried platelet-rich plasma shows beneficial healing properties in chronic wounds.
Wound Repair Regen. **14**(5), 573-580.

Pilla, A. A.; Mont, M. A.; Nasser, P. R.; Khan, S. A.; Figueiredo, M.; Kaufman, J. J.; Siffert, R. S. (1990):
Non-invasive low-intensity pulsed ultrasound accelerates bone healing in the rabbit.
J Orthop Trauma. **4**(3), 246-253.

Pohlman, R. (1939):
Über die Ausbreitung und Absorption des Ultraschalls im menschlichen Gewebe und seine
therapeutische Wirkung an Ischias und Plexusneuralgie.
Dtsch Med Wochenschr. **65**(7), 251-254.

Poynton, A. R.; Lane, J. M. (2002):
Safety profile for the clinical use of bone morphogenetic proteins in the spine.
J Spine. **27**(16 Suppl 1), S40-48.

Pozzi, A.; Hudson, C. C.; Gauthier, C. M.; Lewis, D. D. (2013):
Retrospective comparison of minimally invasive plate osteosynthesis and open reduction and
internal fixation of radius-ulna fractures in dogs.
Vet Surg. **42**(1), 19-27.

Prassinou, N. N.; Adamama-Moraitou, K. K.; Gouletsou, P. G.; Rallis, T. S. (2007):
Symphyseal distraction-osteotomy using a novel spacer of spirally fashioned orthopaedic
wire for the management of obstipation.
J Feline Med Surg. **9**(1), 23-28.

Prendergast, P. J.; Huiskes, R.; Soballe, K. (1997):
ESB Research Award 1996. Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at
implant interfaces.
J Biomech. **30**(6), 539-548.

Quarto, R.; Mastrogiacomo, M.; Cancedda, R.; Kutepov, S. M.; Mukhachev, V.; Lavroukov,
A.; Kon, E.; Marcacci, M. (2001):
Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells.
N Engl J Med. **344**(5), 385-386.

Ranganath, K.; Hemanth Kumar, H. R. (2011):
The correction of post-traumatic pan facial residual deformity.
J Maxillofac Oral Surg. **10**(1), 20-24.

Rawool, N. M.; Goldberg, B. B.; Forsberg, F.; Winder, A. A.; Hume, E. (2003):
Power Doppler assessment of vascular changes during fracture treatment with low-intensity
ultrasound.
J Ultrasound Med. **22**(2), 145-153.

Reems, M. R.; Beale, B. S.; Hulse, D. A. (2003):
Use of a plate-rod construct and principles of biological osteosynthesis for repair of
diaphyseal fractures in dogs and cats: 47 cases (1994-2001).
J Am Vet Med Assoc. **223**(3), 330-335.

Reher, P.; Doan, N.; Bradnock, B.; Meghji, S.; Harris, M. (1999):
Effect of ultrasound on the production of IL-8, basic FGF and VEGF.
Cytokine. **11**(6), 416-423.

- Reichert, J. C.; Cipitria, A.; Epari, D. R.; Saifzadeh, S.; Krishnakanth, P.; Berner, A.; Woodruff, M. A.; Schell, H.; Mehta, M.; Schuetz, M. A.; Duda, G. N.; Hutmacher, D. W. (2012):
A tissue engineering solution for segmental defect regeneration in load-bearing long bones. *Sci Transl Med.* **4**(141), 141ra193.
- Reis, J.; Frias, C.; Canto e Castro, C.; Botelho, M. L.; Marques, A. T.; Simoes, J. A.; Capela e Silva, F.; Potes, J. (2012):
A new piezoelectric actuator induces bone formation in vivo: a preliminary study. *J Biomed Biotechnol.* **2012**, 613403.
- Reuter, U.; Stempel, F.; John, F.; Knoch, H. G. (1984):
Beeinflussung der Knochenbruchheilung durch Ultraschall im Tiermodell. *Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe.* **17**(5), 290-297.
- Reyes, R.; De la Riva, B.; Delgado, A.; Hernandez, A.; Sanchez, E.; Evora, C. (2012):
Effect of triple growth factor controlled delivery by a brushite-PLGA system on a bone defect. *Injury.* **43**(3), 334-342.
- Rhineland, F. W. (1974):
Tibial blood supply in relation to fracture healing. *Clin Orthop Relat Res.*(105), 34-81.
- Risselada, M.; Kramer, M.; de Rooster, H.; Taeymans, O.; Verleyen, P.; van Bree, H. (2005):
Ultrasonographic and radiographic assessment of uncomplicated secondary fracture healing of long bones in dogs and cats. *Vet Surg.* **34**(2), 99-107.
- Robello, G. T.; Aron, D. N. (1992):
Delayed and nonunion fractures. *Semin Vet Med Surg (Small Anim).* **7**(1), 98-104.
- Roy, T. D.; Simon, J. L.; Ricci, J. L.; Rekow, E. D.; Thompson, V. P.; Parsons, J. R. (2003):
Performance of degradable composite bone repair products made via three-dimensional fabrication techniques. *J Biomed Mater Res A.* **66**(2), 283-291.
- Rubin, C.; Bolander, M.; Ryaby, J. P.; Hadjiargyrou, M. (2001):
The use of low-intensity ultrasound to accelerate the healing of fractures. *J Bone Joint Surg Am.* **83-A**(2), 259-270.
- Rue, J. P.; Armstrong, D. W., 3rd; Frassica, F. J.; Deafenbaugh, M.; Wilckens, J. H. (2004):
The effect of pulsed ultrasound in the treatment of tibial stress fractures. *Orthopedics.* **27**(11), 1192-1195.
- Ryaby, J.; Bachner, E.; Bendo, J.; Dalton, P.; Tannebaum, S.; Pilla, A. (1989):
Low intensity pulsed ultrasound increases calcium incorporation in both differentiating cartilage and bone cell cultures.
Transactions of the annual meeting of the Orthopaedic Research Society, Las Vegas, NV, Orthopaedic Research Society. -
ISBN: 0149-6433. -S. 15

Ryaby, J.; Mathew, J.; Duarte-Alves, P. (1992):
Low intensity pulsed ultrasound affects adenylate cyclase activity and TGF- β synthesis in osteoblastic cells.
Transactions of the annual meeting of the Orthopaedic Research Society, Orthopaedic Research Society. - ISBN: 0149-6433. -S. 590

Ryan, J. M.; Barry, F. P.; Murphy, J. M.; Mahon, B. P. (2005):
Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection.
J Inflamm (Lond). **2**, 8.

Salgado, A. J.; Coutinho, O. P.; Reis, R. L. (2004):
Bone tissue engineering: state of the art and future trends.
Macromol Biosci. **4**(8), 743-765.

Samartzis, D.; Khanna, N.; Shen, F. H.; An, H. S. (2005):
Update on bone morphogenetic proteins and their application in spine surgery.
J Am Coll Surg. **200**(2), 236-248.

Sanchez-Ramos, J.; Song, S.; Cardozo-Pelaez, F.; Hazzi, C.; Stedeford, T.; Willing, A.; Freeman, T. B.; Saporta, S.; Janssen, W.; Patel, N.; Cooper, D. R.; Sanberg, P. R. (2000):
Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro.
Exp Neurol. **164**(2), 247-256.

Sandhu, H. S.; Grewal, H. S.; Parvataneni, H. (1999):
Bone grafting for spinal fusion.
Orthop Clin North Am. **30**(4), 685-698.

Schebitz, H.; Brass, W. (1995):
Operationen an Hund und Katze. 1. Auflage. - Berlin: Blackwell. - ISBN: 978-3826326172.

Schmidmaier, G.; Moghaddam, A. (2015):
Pseudarthrosen langer Röhrenknochen.
Z Orthop Unfall. **153**, 659-676.

Schmidmaier, G.; Wildemann, B.; Bail, H.; Lucke, M.; Fuchs, T.; Stemberger, A.; Flyvbjerg, A.; Haas, N. P.; Raschke, M. (2001):
Local application of growth factors (insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor-beta1) from a biodegradable poly(D,L-lactide) coating of osteosynthetic implants accelerates fracture healing in rats.
Bone. **28**(4), 341-350.

Schmidt-Rohlfing, B.; Silny, J.; Gavenis, K.; Heussen, N. (2011):
Elektromagnetische Felder, elektrischer Strom und Knochenheilung: was ist gesichert?
Z Orthop Unfall. **149**(3), 265-270.

Schmökel, H. G.; Stein, S.; Radke, H.; Hurter, K.; Schawalder, P. (2007):
Treatment of tibial fractures with plates using minimally invasive percutaneous osteosynthesis in dogs and cats.
J Small Anim Pract. **48**(3), 157-160.

Schortinghuis, J.; Stegenga, B.; Raghoobar, G. M.; de Bont, L. G. (2003):
Ultrasound stimulation of maxillofacial bone healing.
Crit Rev Oral Biol Med. **14**(1), 63-74.

- Schwartz, R. E.; Reyes, M.; Koodie, L.; Jiang, Y.; Blackstad, M.; Lund, T.; Lenvik, T.; Johnson, S.; Hu, W. S.; Verfaillie, C. M. (2002):
Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells.
J Clin Invest. **109**(10), 1291-1302.
- Selbitz, H.-J.; Truyen, U.; Valentin-Weigand, P. (2015):
Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. 10. Auflage. -
Stuttgart: Enke. - ISBN: 978-3830412625.
- Sen, M. K.; Miclau, T. (2007):
Autologous iliac crest bone graft: should it still be the gold standard for treating nonunions?
Injury. **38**(1), S75-80.
- Shanaman, R.; Filstein, M. R.; Danesh-Meyer, M. J. (2001):
Localized ridge augmentation using GBR and platelet-rich plasma: case reports.
Int J Periodontics Restorative Dent. **21**(4), 345-355.
- Shi, Y.; Hu, G.; Su, J.; Li, W.; Chen, Q.; Shou, P.; Xu, C.; Chen, X.; Huang, Y.; Zhu, Z.; Huang, X.; Han, X.; Xie, N.; Ren, G. (2010):
Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression and tissue repair.
Cell Res. **20**(5), 510-518.
- Shimazaki, A.; Inui, K.; Azuma, Y.; Nishimura, N.; Yamano, Y. (2000):
Low-intensity pulsed ultrasound accelerates bone maturation in distraction osteogenesis in rabbits.
J Bone Joint Surg Br. **82**(7), 1077-1082.
- Shiro, I. (1964):
Study on the ultrasonic irradiation in orthopedic surgery.
Hirosaki Med J. **16**(3), 242-260.
- Shors, E. C. (1999):
Coralline bone graft substitutes.
Orthop Clin North Am. **30**(4), 599-613.
- Sinibaldi, K. R. (1989):
Evaluation of full cortical allografts in 25 dogs.
J Am Vet Med Assoc. **194**(11), 1570-1577.
- Sipe, J. B.; Zhang, J.; Waits, C.; Skikne, B.; Garimella, R.; Anderson, H. C. (2004):
Localization of bone morphogenetic proteins (BMPs)-2, -4, and -6 within megakaryocytes and platelets.
Bone. **35**(6), 1316-1322.
- Siska, P. A.; Gruen, G. S.; Pape, H. C. (2008):
External adjuncts to enhance fracture healing: what is the role of ultrasound?
Injury. **39**(10), 1095-1105.
- Siwach, R. C.; Sangwan, S. S.; Singh, R.; Goel, A. (2001):
Role of percutaneous bone marrow grafting in delayed unions, non-unions and poor regenerates.
Indian J Med Sci. **55**(6), 326-336.

Southwood, R. T.; Rice, J. L.; McDonald, P. J.; Hakendorf, P. H.; Rozenbilds, M. A. (1985):
Infection in experimental hip arthroplasties.
J Bone Joint Surg Br. **67**(2), 229-231.

Stenderup, K.; Justesen, J.; Clausen, C.; Kassem, M. (2003):
Aging is associated with decreased maximal life span and accelerated senescence of bone
marrow stromal cells.
Bone. **33**(6), 919-926.

Sumner-Smith, G. (1974):
A comparative investigation into the healing of fractures in miniature poodles and mongrel
dogs.
J Small Anim Pract. **15**(5), 323-328.

Sun, Y. M.; Hsu, S. C.; Lai, J. Y. (2001):
Transport properties of ionic drugs in the ammonio methacrylate copolymer membranes.
Pharm Res. **18**(3), 304-310.

Tache, A.; Gan, L.; Deporter, D.; Pilliar, R. M. (2004):
Effect of surface chemistry on the rate of osseointegration of sintered porous-surfaced Ti-
6Al-4V implants.
Int J Oral Maxillofac Implants. **19**(1), 19-29.

Tanzer, M.; Kantor, S.; Bobyn, J. D. (2001):
Enhancement of bone growth into porous intramedullary implants using non-invasive low
intensity ultrasound.
J Orthop Res. **19**(2), 195-199.

Tay, B. K.; Patel, V. V.; Bradford, D. S. (1999):
Calcium sulfate- and calcium phosphate-based bone substitutes. Mimicry of the mineral
phase of bone.
Orthop Clin North Am. **30**(4), 615-623.

The, B.; Verdonschot, N.; van Horn, J. R.; van Ooijen, P. M.; Diercks, R. L. (2007):
Digital versus analogue preoperative planning of total hip arthroplasties: a randomized
clinical trial of 210 total hip arthroplasties.
J Arthroplasty. **22**(6), 866-870.

Turner, P. J.; Chen, C. G.; Ionova-Martin, S.; Sun, L.; Harman, A.; Porter, A.; Ager, J. W.,
3rd; Ritchie, R. O.; Alliston, T. (2010):
Osteopontin deficiency increases bone fragility but preserves bone mass.
Bone. **46**(6), 1564-1573.

Tiedeman, J. J.; Connolly, J. F.; Strates, B. S.; Lippiello, L. (1991):
Treatment of nonunion by percutaneous injection of bone marrow and demineralized bone
matrix. An experimental study in dogs.
Clin Orthop Relat Res.(268), 294-302.

Timischl, W. (2013):
Angewandte Statistik - Eine Einführung für Biologen und Mediziner. 3. Auflage. -
Wien: Springer. - ISBN: 978-3709113486.

- Toombs, J. P.; Wallace, L. J.; Bjorling, D. E.; Rowland, G. N. (1985):
Evaluation of Key's hypothesis in the feline tibia: an experimental model for augmented bone healing studies.
Am J Vet Res. **46**(2), 513-518.
- Tsai, C. L.; Chang, W. H.; Liu, T. K. (1992):
Preliminary studies of duration and intensity of ultrasonic treatments on fracture repair.
Chin J Physiol. **35**(1), 21-26.
- Tse, W. T.; Pendleton, J. D.; Beyer, W. M.; Egalka, M. C.; Guinan, E. C. (2003):
Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation.
Transplantation. **75**(3), 389-397.
- Tsiridis, E.; Upadhyay, N.; Giannoudis, P. (2007):
Molecular aspects of fracture healing: which are the important molecules?
Injury. **38 Suppl 1**, S11-25.
- Turonis, J. W.; McPherson, J. C., 3rd; Cuenin, M. F.; Hokett, S. D.; Peacock, M. E.; Sharawy, M. (2006):
The effect of residual calcium in decalcified freeze-dried bone allograft in a critical-sized defect in the *Rattus norvegicus* calvarium.
J Oral Implantol. **32**(2), 55-62.
- Udehiya, R. K.; Amarpal; Aithal, H. P.; Kinjavdekar, P.; Pawde, A. M.; Singh, R.; Taru Sharma, G. (2013):
Comparison of autogenic and allogenic bone marrow derived mesenchymal stem cells for repair of segmental bone defects in rabbits.
Res Vet Sci. **94**(3), 743-752.
- Unger, M.; Montavon, P. M.; Heim, U. F. A. (1990):
Classification of fractures of long bones in the dog and cat. Introduction and clinical application.
Vet Comp Orthop Traumatol.(3), 5-14.
- Urist, M. R. (1965):
Bone: formation by autoinduction.
Science. **150**(3698), 893-899.
- Urist, M. R.; Mikulski, A.; Lietze, A. (1979):
Solubilized and insolubilized bone morphogenetic protein.
Proc Natl Acad Sci U S A. **76**(4), 1828-1832.
- Vallefuoco, R.; Le Pommellet, H.; Savin, A.; Decambren, A.; Manassero, M.; Viateau, V.; Gauthier, O.; Fayolle, P. (2015):
Complications of appendicular fracture repair in cats and small dogs using locking compression plates.
Vet Comp Orthop Traumatol. **29**(1), 46-52.
- Van der Stok, J.; Van Lieshout, E. M.; El-Massoudi, Y.; Van Kralingen, G. H.; Patka, P. (2011):
Bone substitutes in the Netherlands - a systematic literature review.
Acta Biomater. **7**(2), 739-750.

- Vaughan, L. C. (1975):
Complications associated with the internal fixation of fractures in dogs.
J Small Anim Pract. **16**(7), 415-426.
- Vega, L. G. (2011):
Reoperative mandibular trauma: management of posttraumatic mandibular deformities.
Oral Maxillofac Surg Clin North Am. **23**(1), 47-61.
- Victoria, G.; Petrisor, B.; Drew, B.; Dick, D. (2009):
Bone stimulation for fracture healing: What's all the fuss?
Indian J Orthop. **43**(2), 117-120.
- Wahl, D. A.; Czernuszka, J. T. (2006):
Collagen-hydroxyapatite composites for hard tissue repair.
Eur Cell Mater. **11**, 43-56.
- Wallace, A. L.; Draper, E. R.; Strachan, R. K.; McCarthy, I. D.; Hughes, S. P. (1994):
The vascular response to fracture micromovement.
Clin Orthop Relat Res.(301), 281-290.
- Wang, C. J.; Liu, H. C.; Fu, T. H. (2007):
The effects of extracorporeal shockwave on acute high-energy long bone fractures of the lower extremity.
Arch Orthop Trauma Surg. **127**(2), 137-142.
- Wang, C. J.; Yang, K. D.; Wang, F. S.; Hsu, C. C.; Chen, H. H. (2004a):
Shock wave treatment shows dose-dependent enhancement of bone mass and bone strength after fracture of the femur.
Bone. **34**(1), 225-230.
- Wang, F. S.; Wang, C. J.; Chen, Y. J.; Chang, P. R.; Huang, Y. T.; Sun, Y. C.; Huang, H. C.; Yang, Y. J.; Yang, K. D. (2004b):
Ras induction of superoxide activates ERK-dependent angiogenic transcription factor HIF-1 α and VEGF-A expression in shock wave-stimulated osteoblasts.
J Biol Chem. **279**(11), 10331-10337.
- Wang, F. S.; Wang, C. J.; Huang, H. J.; Chung, H.; Chen, R. F.; Yang, K. D. (2001):
Physical shock wave mediates membrane hyperpolarization and Ras activation for osteogenesis in human bone marrow stromal cells.
Biochem Biophys Res Commun. **287**(3), 648-655.
- Wang, F. S.; Wang, C. J.; Sheen-Chen, S. M.; Kuo, Y. R.; Chen, R. F.; Yang, K. D. (2002a):
Superoxide mediates shock wave induction of ERK-dependent osteogenic transcription factor (CBFA1) and mesenchymal cell differentiation toward osteoprogenitors.
J Biol Chem. **277**(13), 10931-10937.
- Wang, F. S.; Yang, K. D.; Chen, R. F.; Wang, C. J.; Sheen-Chen, S. M. (2002b):
Extracorporeal shock wave promotes growth and differentiation of bone-marrow stromal cells towards osteoprogenitors associated with induction of TGF-beta1.
J Bone Joint Surg Br. **84**(3), 457-461.

- Wang, F. S.; Yang, K. D.; Kuo, Y. R.; Wang, C. J.; Sheen-Chen, S. M.; Huang, H. C.; Chen, Y. J. (2003):
Temporal and spatial expression of bone morphogenetic proteins in extracorporeal shock wave-promoted healing of segmental defect.
Bone. **32**(4), 387-396.
- Wang, S. J.; Lewallen, D. G.; Bolander, M. E.; Chao, E. Y.; Ilstrup, D. M.; Greenleaf, J. F. (1994):
Low intensity ultrasound treatment increases strength in a rat femoral fracture model.
J Orthop Res. **12**(1), 40-47.
- Welch, J. A.; Boudrieau, R. J.; DeJardin, L. M.; Spodnick, G. J. (1997):
The intraosseous blood supply of the canine radius: implications for healing of distal fractures in small dogs.
Vet Surg. **26**(1), 57-61.
- Wernitz, U. (1987):
Knochen-, Band- und Gelenkkapselverletzungen im Bereich des Karpalgelenks beim Hund.
München, Ludwig-Maximilians-Univ., Diss., 125
- Wheeler, D. L.; Eschbach, E. J.; Hoellrich, R. G.; Montfort, M. J.; Chamberland, D. L. (2000):
Assessment of resorbable bioactive material for grafting of critical-size cancellous defects.
J Orthop Res. **18**(1), 140-148.
- Whelan, D. B.; Bhandari, M.; McKee, M. D.; Guyatt, G. H.; Kreder, H. J.; Stephen, D.; Schemitsch, E. H. (2002):
Interobserver and intraobserver variation in the assessment of the healing of tibial fractures after intramedullary fixation.
J Bone Joint Surg Br. **84**(1), 15-18.
- Wientroub, S.; Goodwin, D.; Khemosh, O.; Salama, R. (1989):
The clinical use of autologous marrow to improve osteogenic potential of bone grafts in pediatric orthopedics.
J Pediatr Orthop. **9**(2), 186-190.
- Wildemann, B.; Bamdad, P.; Holmer, C.; Haas, N. P.; Raschke, M.; Schmidmaier, G. (2004):
Local delivery of growth factors from coated titanium plates increases osteotomy healing in rats.
Bone. **34**(5), 862-868.
- Windolf, C. D.; Logters, T.; Scholz, M.; Windolf, J.; Flohe, S. (2014):
Lysostaphin-coated titan-implants preventing localized osteitis by *Staphylococcus aureus* in a mouse model.
PLoS One. **9**(12), e115940.
- Winn, S. R.; Uludag, H.; Hollinger, J. O. (1999):
Carrier systems for bone morphogenetic proteins.
Clin Orthop Relat Res.(367 Suppl), S95-106.
- Winqvist, R. A.; Hansen, S. T., Jr. (1980):
Comminuted fractures of the femoral shaft treated by intramedullary nailing.
Orthop Clin North Am. **11**(3), 633-648.

Wolff, J. (1892):

Das Gesetz der Transformation der Knochen. -

Berlin: August Hirschwald - Reprint: Pro Business, Berlin 2010. - ISBN: 978-3868056488.

Wozney, J. M.; Rosen, V.; Celeste, A. J.; Mitsock, L. M.; Whitters, M. J.; Kriz, R. W.; Hewick, R. M.; Wang, E. A. (1988):

Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities.

Science. **242**(4885), 1528-1534.

Xu, H.; Xue, Z.; Ding, H.; Qin, H.; An, Z. (2015):

Callus Formation and Mineralization after Fracture with Different Fixation Techniques:

Minimally Invasive Plate Osteosynthesis versus Open Reduction Internal Fixation.

PLoS One. **10**(10), e0140037.

Xu, Z. H.; Jiang, Q.; Chen, D. Y.; Xiong, J.; Shi, D. Q.; Yuan, T.; Zhu, X. L. (2009):

Extracorporeal shock wave treatment in nonunions of long bone fractures.

Int Orthop. **33**(3), 789-793.

Yamaji, T.; Ando, K.; Wolf, S.; Augat, P.; Claes, L. (2001):

The effect of micromovement on callus formation.

J Orthop Sci. **6**(6), 571-575.

Yang, K. H.; Parvizi, J.; Wang, S. J.; Lewallen, D. G.; Kinnick, R. R.; Greenleaf, J. F.; Bolander, M. E. (1996):

Exposure to low-intensity ultrasound increases aggrecan gene expression in a rat femur fracture model.

J Orthop Res. **14**(5), 802-809.

Yang, L. J.; Jin, Y. (1990):

Immunohistochemical observations on bone morphogenetic protein in normal and abnormal conditions.

Clin Orthop Relat Res.(257), 249-256.

Yasuda, I. (1974):

Mechanical and electrical callus.

Ann N Y Acad Sci. **238**, 457-465.

Yoon, D.; Kang, B. J.; Kim, Y.; Lee, S. H.; Rhew, D.; Kim, W. H.; Kweon, O. K. (2015):

Effect of serum-derived albumin scaffold and canine adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on osteogenesis in canine segmental bone defect model.

J Vet Sci. **16**(4), 397-404.

You, T. M.; Choi, B. H.; Li, J.; Jung, J. H.; Lee, H. J.; Lee, S. H.; Jeong, S. M. (2007):

The effect of platelet-rich plasma on bone healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss: a pilot study in the dog tibia.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. **103**(4), e8-12.

Yuan, H.; Kurashina, K.; de Bruijn, J. D.; Li, Y.; de Groot, K.; Zhang, X. (1999):

A preliminary study on osteoinduction of two kinds of calcium phosphate ceramics.

Biomaterials. **20**(19), 1799-1806.

Zachos, T. A. (2009):

Bone grafts: applications and autograft and allograft options.
North American Veterinary Conference, Orlando, FL, The North American Veterinary
Conference. -
-S. 1100-1101

Zelle, B. A.; Gollwitzer, H.; Zlowodzki, M.; Buhren, V. (2010):

Extracorporeal shock wave therapy: current evidence.
J Orthop Trauma. **24 Suppl 1**, S66-70.

Zhang, L.; Zhang, L.; Lan, X.; Xu, M.; Mao, Z.; Lv, H.; Yao, Q.; Tang, P. (2014):

Improvement in angiogenesis and osteogenesis with modified cannulated screws combined
with VEGF/PLGA/fibrin glue in femoral neck fractures.
J Mater Sci Mater Med. **25**(4), 1165-1172.

Ziskin, M. C. (1993):

Fundamental physics of ultrasound and its propagation in tissue.
Radiographics. **13**(3), 705-709.

Zuk, P. A.; Zhu, M.; Mizuno, H.; Huang, J.; Futrell, J. W.; Katz, A. J.; Benhaim, P.; Lorenz, H.
P.; Hedrick, M. H. (2001):

Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies.
Tissue Eng. **7**(2), 211-228.

9 ANHANG

9.1 Tabellen

Tab. 20: Hunde mit Humerus-Splitterfraktur: Signalement, Frakturursache und Frakturklassifizierung sowie zusätzliche Verletzungen (n = 4)

Nr.	Rasse	Alter [Jahre]	Geschlecht	Gewicht [kg]	Fraktur-Ursache	offen?	Klassifizierung (Unger)	Splitteranzahl/-größe	Co-Verletzungen
H1	Mix	0,5	w	34	Auto	--	13-A2	1 (groß)	Pneumothorax, Schrägfraktur Ulna
H2	Barsoi	1	m	40	Sprung ins Wasser	--	13-A2	1 (groß)	--
H3	Mix	4	wk	12,5	Auto	--	12-B1	1 (groß)	--
H4	Magyar Vizsla	2	m	27,5	Auto	--	12-C3	3 (groß), 1 (mittel), 6 (klein)	Blutungsanämie

w: weiblich; m: männlich; wk: weiblich kastriert; kg: Kilogramm

Tab. 21: Hunde mit Radius/Ulna-Splitterfraktur: Signalement, Frakturursache und Frakturklassifizierung sowie zusätzliche Verletzungen (n = 24)

Nr.	Rasse	Alter [Jahre]	Geschlecht	Gewicht [kg]	Fraktur-Ursache	offen?	Klassifizierung (Unger)	Splitteranzahl/-größe (Radius)	Co-Verletzungen
R1	Mix	14	wk	15	Auto	--	22-C1	2 (mittel), 2 (klein)	Schnittverletzungen Vordergliedmaße + Kopf
R2	Mix	5	m	34	Bahn	--	22-C1	1 (mittel), 2 (klein)	Schnittverletzungen Hintergliedmaße + Kopf
R3	PON	5	wk	21	Auto	--	22-B1	1 (groß), 1 (klein)	--
R4	Mix	12	mk	38	Auto	Grad 2	22-B2	1 (mittel), 2 (klein)	Pneumothorax, Lungenkontusion, Abrasionen Vordergliedmaße
R5	Mix	0,58	m	40	Auto	--	22-B2	1 (groß)	--
R6	Deutsch Kurzhaar	8	mk	25	in Tür eingeklemmt	--	22-B1	1 (groß)	--
R7	Mix	9	w	33	Auto	Grad 3	22-C1	3 (groß), 1 (mittel), 1 (klein)	hgr. Weichteilverlust Vordergliedmaße
R8	Deutsche Dogge	7	w	62	Auto	Grad 2	22-C3	1 (mittel), 2 (klein)	Pneumothorax, Abrasionen Pfote
R9	Mix	0,83	w	12,5	Auto	--	22-B2	1 (groß)	Pneumothorax, Hämoperitoneum, Femur-Splitterfraktur
R10	Shar Pei	6	wk	22	Auto	--	22-B2	1 (groß), 3 (klein)	--
R11	Boxer	9	w	27	Auto	Grad 1	22-B2	1 (mittel), 1 (klein)	--
R12	Mix	9	mk	37	unbekannt	--	22-B1	1 (mittel), 1 (klein)	--
R13	Sheltie	9	m	8,5	unbekannt	Grad 2	22-C1	2 (groß), 2 (mittel), 3 (klein)	--
R14	Mix	2	w	8	vom Arm gesprungen	--	22-B2	1 (mittel), 1 (klein)	--
R15	Golden Retriever	1	w	27	Auto	--	22-B1	1 (groß)	--
R16	Jack Russell Terrier	2	m	7,5	Auto	--	22-C1	2 (groß), 1 mittel	Abrasionen Vordergliedmaße
R17	Golden Retriever	4	m	32	Auto	--	22-C1	1 (groß), 2 (mittel), 2 (klein)	--
R18	Deutsch Drahthaar	8	wk	28	Auto	--	22-B2	1 (mittel), 1 (klein)	--
R19	Deutscher Schäferhund	4	m	28	Auto	Grad 1	22-C1	1 (groß), 2 (mittel), 2 (klein)	--
R20	Flat Coated Retriever	7	m	32,5	Auto	--	22-B1	2 (mittel)	--
R21	Malinois	5	wk	19,5	abruptes Stoppen aus Laufen heraus	--	22-B1	1 (groß), 1 (klein)	--
R22	Dobermann	7	m	40	Baumstamm (gegengeprallt)	--	22-C3	1 (groß), 2 (klein)	--
R23	Deutsch Kurzhaar	4	wk	28	unbekannt	--	22-B1	1 (groß)	--
R24	Mix	11	m	35	Rasenmäher (gegengeprallt)	Grad 2	22-C1	2 (groß), 2 (mittel)	--

w: weiblich; wk = weiblich kastriert; m = männlich; mk = männlich kastriert; kg: Kilogramm; hgr.: hochgradig

Tab. 22: Hunde mit Os-femoris-Splitterfraktur: Signalement, Frakturursache und Frakturklassifizierung sowie zusätzliche Verletzungen (n = 42)

Nr.	Rasse	Alter [Jahre]	Geschlecht	Gewicht [kg]	Fraktur-Ursache	offen?	Klassifizierung (Unger)	Splitteranzahl/-größe	Co-Verletzungen
F1	Teckel	5	wk	4,8	Auto	--	32-B2	2 (groß)	--
F2	American Staffordshire Terrier	4	m	28	Auto	--	32-C3	4 (groß), 5 (mittel), 2 (klein)	Pneumothorax
F3	Mix	0,67	w	24,5	von Brücke gefallen	Grad 2	32-B3	2 (groß), 3 (mittel), 5 (klein)	hgr. Blutung im perioperativen Bereich
F4	Airedale Terrier	9	wk	21	Auto	--	32-B2	2 (groß)	Hämoabdomen, Diastase bds., Os pubis-Fraktur
F5	Collie	5	w	30	Fenstersturz	Grad 2	32-B2	4 (groß), 2 (mittel), 4 (klein)	Blutungsanämie
F6	Mix	0,83	w	12,5	Auto	--	32-B2	1 (groß), 2 (mittel)	Pneumothorax, Hämoabdomen, Radius/Ulna-Keilfraktur
F7	Labrador Retriever	1	m	28,5	Auto	--	32-B2	2 (groß), 1 (klein)	Pneumothorax, Hämoabdomen
F8	Mix	0,16	m	8	Auto	--	32-B1	1 (groß), 1 (klein)	Abrasionen Vordergliedmaße
F9	Pudel	6	w	10,5	unbekannt	Grad 1	32-C2	1 (groß)	Os ilium- Fraktur
F10	Mix	9	wk	16,5	S-Bahn	--	32-B2	3 (groß)	--
F11	Mix	2	mk	23	Auto	--	32-C3	4 (groß), 2 (mittel), 5 (klein)	--
F12	Zwergpudel	7	mk	6,5	Auto	Grad 1	32-B1	1 (groß), 1 (klein)	--
F13	Labrador Retriever	1	w	31	von Brücke gefallen	--	32-C3	4 (groß), 4 (mittel), 2 (klein)	--
F14	American Staffordshire Terrier	1	m	27	Auto	--	32-C3	6 (groß), 2 (mittel), 7 (klein)	Patella-Trümmerfraktur
F15	Golden Retriever	0,125	m	8,5	Fenstersturz	--	32-B1	1 (mittel)	--
F16	Mix	0,25	m	12	Auto	--	32-C2	1 (groß), 1 (klein)	--
F17	Mix	0,25	m	12	Auto	--	32-C1	3 (groß), 1 (mittel)	Hämoabdomen, Os ischii- Fraktur bds.
F18	Hovawart	2	m	39	Auto	--	32-B3	1 (mittel), 3 (klein)	Pneumothorax
F19	Mix	0,25	m	7,5	unbekannt	--	33-A2	2 (klein)	--
F20	Mix	12	wk	29	Auto	--	32-C3	4 (groß), 1 (klein)	Blutungsanämie, Abrasionen Vorder- + Hintergliedmaße, Lendenwirbel-Luxation
F21	Irish Setter	7	w	26,5	Auto	Grad 1	32-B3	5 (groß), 1 (mittel), 1 (klein)	Radius/Ulna-Fraktur, Condylus humeri-Fraktur
F22	Mix	10	wk	31	Auto	--	32-B2	2 (groß), 1 (klein)	Blutungsanämie
F23	Labrador Retriever	1	m	28	Auto	--	32-B3	2 (mittel), 2 (klein)	Pneumothorax

w: weiblich; wk = weiblich kastriert; m = männlich; mk = männlich kastriert; kg: Kilogramm; hgr.: hochgradig; bds.: beidseits

Tab. 22: Hunde mit Os-femoris-Splitterfraktur (Fortsetzung)

Nr.	Rasse	Alter [Jahre]	Geschlecht	Gewicht [kg]	Fraktur-Ursache	offen?	Klassifizierung (Unger)	Splitteranzahl/-größe	Co-Verletzungen
F24	Mix	9	w	3,5	Auto	--	32-C3	3 (groß)	--
F25	Cane Corso	2	m	62	Auto	--	32-B3	1 (mittel), 3 (klein)	--
F26	Mix	3	w	15	unbekannt	--	32-B2	2 (groß), 1 (klein)	--
F27	Boxer	0,67	mk	28,5	Baumstamm (gegengeprallt)	--	32-B2	3 (groß), 1 (klein)	--
F28	Siberian Husky	0,33	m	15	Auto	--	32-B3	3 (groß), 2 (mittel), 4 (klein)	--
F29	Mix	2	w	10,5	von Brücke gefallen	Grad 1	32-B3	1 (groß), 1 (mittel), 1 (klein)	--
F30	Golden Retriever	0,5	m	18	Auto	--	32-B3	3 (klein)	
F31	Mix	0,83	wk	10	unbekannt	--	32-C3	4 (groß), 1 (klein)	Pneumothorax, Lungenkontusion
F32	Mix	0,33	w	5	vom Sofa gefallen	--	32-B2	3 (groß)	--
F33	Mix	0,58	m	22	Fenstersturz	Grad 1	32-C3	4 (groß), 1 (mittel), 1 (klein)	Hämoabdomen
F34	Pinscher	11	w	7	Auto	--	32-B2	1 (groß), 2 (mittel), 2 (klein)	Blutungsanämie, Femurhalsfraktur ipsilateral
F35	Siberian Husky	0,92	w	23	Auto	--	32-B2	1 (groß), 1 (mittel), 2 (klein)	--
F36	Magyar Vizsla	6	w	25	Zaun (gegengeprallt)	--	32-B1	1 (mittel)	--
F37	Mix	3	m	28	Auto	--	32-C3	5 (groß), 1 (mittel), 3 (klein)	--
F38	Siberian Husky	0,33	w	12	Auto	--	32-B2	1 (groß), 2 (klein)	Femursplitterfraktur bds., Lendenwirbel-Querfortsatz-Fraktur
F39	Siberian Husky	0,33	w	12	Auto	--	32-B3	3 (mittel), 3 (klein)	Femursplitterfraktur bds., Lendenwirbel-Querfortsatz-Fraktur
F40	Mix	0,33	w	14	Auto	--	32-B3	2 (groß), 1 (mittel)	Blutungsanämie
F41	Mix	11	wk	14,3	Auto	--	32-B1	1 (groß)	--
F42	Mix	12	m	13	unbekannt	--	32-C3	3 (groß), 3 (mittel), 7 (klein)	--

w: weiblich; wk = weiblich kastriert; m = männlich; mk = männlich kastriert; kg: Kilogramm; bds.: beidseits

Tab. 23: Hunde mit Tibia/Fibula-Splitterfraktur: Signalement, Frakturursache und Frakturklassifizierung sowie zusätzliche Verletzungen (n = 29)

Nr.	Rasse	Alter [Jahre]	Geschlecht	Gewicht [kg]	Fraktur-Ursache	offen?	Klassifizierung (Unger)	Splitteranzahl/-größe (Tibia)	Co-Verletzungen
T1	Amerikanisch-Kanadischer Schäferhund	2	m	34	Sprung in die Höhe	--	42-B1	1 (groß), 2 (klein)	--
T2	Bullterrier	1	m	35,2	Pferd	--	42-C1	2 (groß)	--
T3	Chihuahua	unbekannt	m	3	Auto	Grad 1	42-B2	2 (groß)	Blutungsanämie, Os pubis- + Os ischii-Fraktur, Abrasionen Becken
T4	Mix	4	m	34	Sprung in die Höhe	--	42-B2	2 (groß), 1 (mittel)	--
T5	Mix	7	w	31	Zaun (hängengeblieben)	--	42-B1	1 (groß), 1 (klein)	--
T6	Border Collie	4	m	23,5	Auto	Grad 3	42-C1	3 (groß), 3 (mittel), 5 (klein)	Blutungsanämie, Radius/Ulna- + Os ischii-Fraktur, iliosakrale Luxation, Abrasionen Rumpf
T7	Cairn Terrier	6	w	7,5	Auto	--	42-B1	1 (groß)	Os pubis- + Os ischii-Fraktur
T8	Jack Russell Terrier	2	mk	9,5	Auto	--	42-B1	1 (groß)	Abrasionen Hintergliedmaße
T9	West Highland White Terrier	10	wk	8,5	Hundebiss	--	42-B1	1 (groß)	Bisswunden Nacken
T10	Mix	1	w	40	Auto	--	42-B1	1 (groß), 1 (klein)	Pneumothorax, Abrasionen Hintergliedmaße
T11	Mix	12	wk	23	unbekannt	--	42-B1	1 (groß), 2 (klein)	--
T12	Jack Russell Terrier	1	wk	7	Auto	--	42-B2	1 (groß), 1 (mittel)	--
T13	Mix	1	wk	23	Auto	--	42-B1	1 (groß), 3 (klein)	--
T14	Mix	0,83	m	52	Pferd	--	42-B1	1 (groß)	--
T15	Mix	0,33	m	5,5	vom Schoß gesprungen	--	42-B1	1 (groß)	--
T16	Mix	14	w	12	Aufzug (hängengeblieben)	--	42-B2	2 (groß)	--
T17	Flat Coated Retriever	0,17	m	10,5	Auto	--	42-B1	1 (groß)	Abrasionen Hintergliedmaße
T18	Welsh Corgi Pembroke	unbekannt	m	11	unbekannt	--	42-B2	1 (groß), 1 (mittel)	--
T19	Mix	2	mk	17	Pferd	--	42-B2	2 (groß)	Exophthalmus
T20	Mix	2	wk	13	Fahrrad	--	42-C1	3 (groß), 1 (mittel)	--
T21	Border Collie	7	wk	20	unbekannt	--	42-B2	1 (groß), 3 (mittel)	--
T22	Teckel	9	w	8	Auto	--	42-B2	2 (groß)	Hämoabdomen, Acetabulum- + Os pubis- + Os ischii- + Os sacrum-Fraktur
T23	Jack Russell Terrier	2	mk	6,5	Tritt	--	42-B1	1 (mittel), 1 (klein)	--
T24	Jack Russell Terrier	11	w	4,5	Auto	--	42-B2	1 (groß), 1 (mittel)	Os ischii-Fraktur
T25	Cocker Spaniel	5	w	19	Auto	Grad 1	42-B1	1 (groß), 1 (klein)	--

w: weiblich; wk = weiblich kastriert; m = männlich; mk = männlich kastriert; kg: Kilogramm

Tab. 23: Hunde mit Tibia/Fibula-Splitterfraktur (Fortsetzung)

Nr.	Rasse	Alter [Jahre]	Geschlecht	Gewicht [kg]	Fraktur-Ursache	offen?	Klassifizierung (Unger)	Splitteranzahl/-größe (Tibia)	Co-Verletzungen
T26	Beagle	1	m	15	Auto	--	42-B1	1 (groß)	SHT, Abrasionen Hintergliedmaße
T27	Jack Russell Terrier	0,58	m	10	Wildschwein	Grad 2	42-B1	1 (mittel), 3 (klein)	Abrasionen Rumpf
T28	Jack Russell Terrier	8	m	5	Auto	--	42-C1	1 (groß), 1 (mittel)	Diastase bds., Bauchdeckenruptur
T29	Mix	5	mk	10	unbekannt	--	42-C1	1 (groß), 1 (mittel)	Diastase, Acetabulumfraktur

w: weiblich; wk = weiblich kastriert; m = männlich; mk = männlich kastriert; kg: Kilogramm; bds: beidseits; SHT: Schädel-Hirn-Trauma

Tab. 24: Hunde mit Humerus-Splitterfraktur: osteosynthetische Versorgung (n = 4)

Nr.	Tage zw. Trauma und OP	Osteosynthese-Technik
H1	1	NCP 4,5 mm 6 Loch + 5 Schrauben; Splitter: 2 Schrauben (2,7 mm)
H2	1	NCP 4,5 mm 10 Loch + 7 Schrauben; Splitter: 5 Schrauben (2,7 mm)
H3	4	NCP 2,7 mm 6 Loch + 6 Schrauben
H4	1	Fixateur externe Typ I (3,5 mm); IM-Pin (2,4 mm)

zw.: zwischen; NCP: Non Contact Plate; IM-Pin: intramedullärer Pin; mm: Millimeter; OP: Operation

Tab. 25: Hunde mit Radius/Ulna-Splitterfraktur: osteosynthetische Versorgung (n = 24)

Nr.	Tage zw. Trauma und OP	Osteosynthese-Technik
R1	1	Radius: NCP 2,7 mm 10 Loch mit Steg + 8 Schrauben
R2	2	Radius: NCP 4,5 mm 8 Loch + 8 Schrauben
R3	2	Radius: NCP 3,5 mm 6 Loch mit Steg + 6 Schrauben
R4	1	Radius: NCP 3,5 mm 10 Loch mit Steg + 10 Schrauben Ulna: NCP 2,7 mm 14 Loch mit Steg + 8 Schrauben
R5	0	Radius: NCP 4,5 mm 10 Loch mit Steg + 9 Schrauben
R6	1	Radius: NCP 3,5 mm 8 Loch mit Steg + 8 Schrauben
R7	1	Radius: Fixateur externe Typ I (3,5 mm), Splitter: Cerclagen (1 mm) Ulna: parakortikale Klammercerclage (2 mm)
R8	0	Radius: NCP 4,5 mm 10 Loch mit Steg + 10 Schrauben Ulna distal: NCP 2,7 mm 8 Loch mit Steg + 8 Schrauben Ulna prox.: NCP 2,7 mm 10 Loch mit Steg + 9 Schrauben
R9	2	Radius: NCP 2,7 mm 8 Loch + 7 Schrauben Ulna: IM-Pin (1,8 mm)
R10	1	Radius: NCP 3,5 mm 8 Loch mit Steg + 7 Schrauben
R11	3	Radius: NCP 3,5 mm 8 Loch + 8 Schrauben
R12	3	Radius: NCP 3,5 mm 10 Loch + 8 Schrauben
R13	1	Radius: Fixateur externe Typ I (1,6 mm) Ulna: IM-Pin (1,6 mm)
R14	1	Radius: DCP 2,7 mm 7 Loch mit Steg + 7 Schrauben
R15	2	Radius: NCP 4,5 mm 6 Loch mit Steg + 6 Schrauben
R16	3	Ulna: IM-Pin (1,4 mm) + Drahtzuggurtung Olecranon (1,1 mm)
R17	2	Radius: NCP 4,5 mm 12 Loch mit Steg + 8 Schrauben
R18	1	Radius: NCP 3,5 mm 10 Loch + 9 Schrauben
R19	0	Radius: NCP 4,5 mm 8 Loch mit Steg + 8 Schrauben
R20	0	Radius: NCP 3,5 mm 10 Loch mit Steg + 9 Schrauben; Splitter: 2 Zugschrauben (2,7 mm)
R21	1	Radius: NCP 3,5 mm 12 Loch + 8 Schrauben
R22	0	Radius: DCP 3,5 mm 10 Loch mit Steg + 7 Schrauben Ulna: NCP 2,7mm 10 Loch mit Steg + 10 Schrauben
R23	0	Radius: NCP 3,5 mm 8 Loch mit Steg + 8 Schrauben
R24	0	Radius: Fixateur externe Typ II (3,5 mm)

zw.: zwischen; NCP: Non Contact Plate; DCP: dynamische Kompressionsplatte; IM-Pin: intramedullärer Pin; mm: Millimeter; OP: Operation

Tab. 26: Hunde mit Os femoris-Splitterfraktur: osteosynthetische Versorgung (n = 41)

Nr.	Tage zw. Trauma und OP	Osteosynthese-Technik
F1	1	Rekonstruktionsplatte 2,7 mm 6 Loch + 5 Schrauben und Cerclage (0,6 mm); Splitter: Stellschraube (1,5 mm) + K-Draht (0,8 mm)
F2	2	Kondylenplatte 3,5 mm 8 Loch + 7 Schrauben; 2 Zugschrauben (3,5 mm + 4,5 mm)
F3	1	NCP 3,5 mm 8 Loch + 6 Schrauben; IM-Pin (2,8 mm)
F4	0	NCP 4,5 mm 10 Loch + 9 Schrauben; IM-Pin (2,25 mm); 5 Cerclagen (1,1 mm)
F5	0	NCP 3,5 mm 12 Loch mit Steg + 7 Schrauben; 6 Cerclagen (0,8 mm)
F6	2	NCP 2,7 mm 16 Loch + 13 Schrauben; IM-Pin (2,5 mm); Splitter: 2 Cerclagen (0,8 mm)
F7	2	NCP 2 mm 10 Loch + 10 Schrauben; Splitter: Zugschraube (2 mm)
F8	1	NCP 3,5 mm 8 Loch + 6 Schrauben; 2 Zugschrauben (2 mm)
F9	1	Rekonstruktionsplatte 2,7 mm + 6 Schrauben; IM-Pin (2 mm); Splitter: Cerclage (0,7 mm)
F10	1	NCP 2,7 mm 14 Loch + 10 Schrauben + 3 Cerclagen (0,8 mm); Splitter: 3 Zugschrauben (2 mm)
F11	1	NCP 4,5 mm 12 Loch + 10 Schrauben; IM-Pin (3 mm)
F12	1	NCP 2,7 mm 10 Loch + 7 Schrauben; Splitter: 2 Zugschrauben (2 mm)
F13	2	NCP 4,5 mm 10 Loch + 7 Schrauben; IM-Pin (3,5 mm)
F14	5	NCP 4,5 mm 10 Loch mit Steg + 6 Schrauben; IM-Pin (3 mm)
F15	2	2 K-Drähte (Rush pins) (1,8 mm)
F16	1	NCP 2,7 mm 8 Loch + 7 Schrauben; Splitter: 3 Cerclagen (1 mm)
F18	1	NCP 4,5 mm 14 Loch mit Steg + 12 Schrauben
F19	1	3 K-Drähte (1,8 mm); Splitter: 2 K-Drähte (1,8 mm)
F20	2	NCP 4,5 mm 12 Loch mit Steg + 9 Schrauben
F21	1	NCP 4,5 mm 8 Loch mit Steg + 6 Schrauben; Splitter: 3 Cerclagen (1,1 mm)
F22	3	Verriegelungsnagel 6 mm + 4 Schrauben (2,7 mm + 3,2 mm)
F23	1	NCP 4,5 mm 10 Loch mit Steg + 9 Schrauben; Fissuren: Cerclagen (1 mm)
F24	3	NCP 2,7 mm 10 Loch mit Steg + 7 Schrauben; 7 Zugschrauben (2 mm); K-Draht (2 mm)
F25	1	NCP 4,5 mm 14 Loch mit Steg + 14 Schrauben
F26	1	NCP 3,5 mm 8 Loch mit Steg + 6 Schrauben; Splitter: Zugschraube (2 mm)
F27	7	NCP 4,5 mm 8 Loch mit Steg + 6 Schrauben; Splitter: 3 Cerclagen (1,1 mm)
F28	1	NCP 2,7 mm 8 Loch mit Steg + 6 Schrauben; Splitter: 1 Cerclage (0,8 mm), 3 Zugschrauben (1,5 mm)
F29	1	NCP 2,7 mm 6 Loch + 5 Schrauben
F30	6	NCP 4,5 mm 8 Loch + 7 Schrauben; Splitter: 3 Zugschrauben (3,5 mm)
F31	2	NCP 2,7 mm 16 Loch + 9 Schrauben; 2 IM-Pins (1,5 mm), Splitter: 3 Cerclagen (0,8 mm)
F32	1	2 IM-Pins (1,6 mm); 3 Cerclagen (PDS 2-0)
F33	1	NCP 4,5 mm 14 Loch + 8 Schrauben; IM-Pin (3 mm); autogene Spongiosa
F34	2	NCP 3,5 mm 10 Loch mit Steg + 9 Schrauben; Splitter: 2 Zugschrauben (2,7 mm)
F35	4	NCP 3,5 mm 10 Loch mit Steg + 6 Schrauben; Splitter: Zugschraube (2,7 mm)
F36	1	NCP 3,5 mm 8 Loch mit Steg + 8 Schrauben
F37	1	NCP 4,5 mm 12 Loch mit Steg + 8 Schrauben
F38	2	NCP 2,7 mm 10 Loch mit Steg + 6 Schrauben; Splitter: Cerclagen (PDS 0)
F39	2	NCP 2,7 mm 10 Loch + 5 Schrauben; IM-Pin (2,25 mm)
F40	3	5 IM-Pins (1,6 mm); Splitter: Cerclagen (PDS 0)
F41	8	DCP 2,7 mm 12 Loch + 7 Schrauben; IM-Pin (2 mm)
F42	0	DCP 3,5 mm 12 Loch + 6 Schrauben; IM-Pin (2 mm)

zw.: zwischen; NCP: Non Contact Plate; DCP: dynamische Kompressionsplatte; IM-Pin: intramedullärer Pin; K-Draht: Kirschner-Bohrdraht; PDS: Polydioxanon; mm: Millimeter; OP: Operation

Tab. 27: Hunde mit Tibia/Fibula-Splitterfraktur: osteosynthetische Versorgung (n = 29)

Nr.	Tage zw. Trauma und OP	Osteosynthese-Technik
T1	2	NCP 3,5 mm 12 Loch + 7 Schrauben; IM-Pin (3 mm), Splitter: 1 Zugschraube (2,7 mm)
T2	1	NCP 3,5 mm 10 Loch mit Steg + 9 Schrauben
T3	2	parakortikale Klammercerclage (1,2 mm); Splitter/Fissuren: 4 Cerclagen (0,6 mm)
T4	1	NCP 4,5 mm 10 Loch mit Steg + 8 Schrauben; Splitter: 3 Cerclagen (1,1 mm)
T5	1	NCP 4,5 mm 10 Loch mit Steg + 10 Schrauben; Splitter: 3 Zugschrauben (3,5 mm)
T6	1	NCP 3,5 mm 14 Loch + 10 Schrauben; Splitter: 3 Zugschrauben (2,7 mm)
T7	1	NCP 2,7 mm 8 Loch mit Steg + 5 Schrauben; Splitter: 2 Cerclagen (1 mm)
T8	1	DCP 2,7 mm 10 Loch + 6 Schrauben
T9	1	NCP 2,7 mm 10 Loch + 7 Schrauben; Splitter: 2 Zugschrauben (1,2 mm) + 2 Cerclagen (0,8 mm)
T10	1	NCP 4,5 mm 14 Loch mit Steg + 12 Schrauben
T11	4	NCP 3,5 mm 10 Loch mit Steg + 9 Schrauben
T12	2	NCP 2,7 mm 8 Loch + 6 Schrauben
T14	3	IM-Pin (2,5 mm); Splitter: 2 Cerclagen (0,8 mm)
T15	2	IM-Pin (1,2 mm); Splitter: Cerclagen (PDS 2-0)
T16	1	Fixateur externe Typ II (2 mm)
T17	1	NCP 3,5 mm 6 Loch mit Steg + 6 Schrauben
T18	0	NCP 3,5 mm 10 Loch mit Steg + 7 Schrauben
T19	0	NCP 3,5 mm 12 Loch mit Steg + 8 Schrauben
T20	1	NCP 3,5 mm 12 Loch mit Steg + 7 Schrauben
T21	1	NCP 3,5 mm 10 Loch mit Steg + 10 Schrauben
T22	3	DCP 2 mm 10 Loch mit Steg + 8 Schrauben; Splitter: 2 Zugschrauben (2 mm)
T23	4	IM-Pin (1,6 mm), 1 parakortikale Klammer (1,2 mm), 4 Cerclagen (0,6 mm)
T24	1	NCP 2,7 mm 8 Loch mit Steg + 6 Schrauben
T25	2	NCP 3,5 mm 8 Loch mit Steg + 8 Schrauben
T26	3	DCP 3,5 mm 10 Loch + 7 Schrauben; Splitter: Zugschraube (2,7 mm)
T27	0	Fixateur externe Typ II (2,5 mm)
T28	3	NCP 2 mm 12 Loch mit Steg + 6 Schrauben; Splitter: 2 Zugschrauben (2 mm)
T29	2	NCP 2,7 mm 12 Loch mit Steg + 7 Schrauben

zw.: zwischen; NCP: Non Contact Plate; DCP: dynamische Kompressionsplatte; IM-Pin: intramedullärer Pin; PDS: Polydioxanon; mm: Millimeter; OP: Operation

Tab. 28: Röntgenkontrollen, Kallusbildung, Zeit bis zur röntgenologisch nachgewiesenen Fusion und Implantatentfernung nach Plattenosteosynthese (Gruppe A) (n = 43)

Nr.	Altersgruppe	Röntgen-Kontrollen [Wo.]	Kallus	Fusion nachgewiesen [Wo.]	Implantatentfernung [Wo.]
H1	1	5, 14	x	5	14
H2	2	5, 9, 13, 16	--	13	16
R2	2	7, 16, 24, 28	x	16	28
R3	2	4, 6, 9, 16, 20	x	20	20
R8	2	5, 6, 11, 20	x	20	--
R9	1	2, 32	x	32	32
R10	2	9, 14, 16	x	16	16 (Fixateur)
R15	2	16, 20	x	16	20
R17	2	16	x	16	16
R18	2	2, 10, 13, 15	x	13	13
R20	2	2, 7, 16	x	16	16 (Platte)
R21	2	1, 3, 6, 12, 16	x	16	16
R23	2	7, 12, 16, 20	x	16	20
F1	2	5, 14	--	14	14
F3	1	4, 9, 14	x	9	14
F5	2	5, 12, 16, 20	x	20	20
F6	1	3, 9, 16, 32	x	16	32
F7	2	2, 5, 10	x	5	10
F10	2	3, 40, 48	x	48	--
F11	2	4, 16	x	16	16 (Platte)
F12	2	6, 15, 28, 32	--	15	28
F13	2	6, 12, 16, 24, 48	x	12	16 (Platte)
F16	1	3, 11, 40	x	11	40 (Platte)
F18	2	1, 16, 28, 40, 48	x	40	48
F20	2	6, 11, 44	x	11	--
F21	2	5, 9, 12, 16, 28	x	28	28
F27	1	20	x	20	20
F29	2	5, 9, 16	--	16	24
F30	1	4, 8, 11, 15	x	15	15
F31	1	6, 12, 16, 28	x	16	16 (Platte, Schrauben) 28 (IM-Pins)
F38	1	5, 9, 16	x	16	16
F39	1	5, 9, 16	x	16	16
T1	2	5, 14, 16	x	14	16
T2	2	10	x	10	--
T4	2	3, 15	--	15	15
T5	2	5, 13, 16	--	13	16
T6	2	7, 24	x	24	24
T10	2	6, 11	x	6	11
T11	2	6, 16	x	16	--
T20	2	3, 10, 15	x	15	15

Wo: Wochen *post operationem*; IM-Pins: intramedulläre Pins; Altersgruppe 1 = bis 12 Monate; Altersgruppe 2 = älter als 12 Monate

Tab. 28: Röntgenkontrollen, Kallusbildung, Zeit bis zur röntgenologisch nachgewiesenen Fusion und Implantatentfernung nach Plattenosteosynthese (Fortsetzung)

Nr.	Altersgruppe	Röntgen-Kontrollen [Wo.]	Kallus	Fusion nachgewiesen [Wo.]	Implantatentfernung [Wo.]
T26	2	20	--	20	20
T28	2	7, 16, 28, 32	--	32	28 (mittlere Schrauben) 32 (alles)
T29	2	10, 12, 16, 20, 28, 76	x	28	28 (mittlere Schrauben) 76 (alles)

Wo: Wochen *post operationem*; Altersgruppe 1 = bis 12 Monate; Altersgruppe 2 = älter als 12 Monate

Tab. 29: Röntgenkontrollen, Kallusbildung, Zeit bis zur röntgenologisch nachgewiesenen Fusion und Implantatentfernung nach Markraumosteosynthese oder Fixateur externe (Gruppe B) (n = 7)

Nr.	Altersgruppe	Röntgen-Kontrolltermine [Wo.]	Kallus	Fusion nachgewiesen [Wo.]	Implantatentfernung [Wo.]
H4	2	2, 8, 13	x	8	8 (Fixateur)
R16	2	2, 5, 16	x	16	16
F19	1	5, 8, 10	x	8	--
F32	1	2, 6, 7	x	6	7
T15	1	2, 6	x	6	--
T16	2	6, 12	x	12	--
T27	1	4, 10, 11, 16	x	16	16

Wo: Wochen *post operationem*; Altersgruppe 1 = bis 12 Monate; Altersgruppe 2 = älter als 12 Monate

Tab. 30: Hunde mit Humerus-Splitterfraktur: Komplikationsform, Therapie, röntgenologisch nachgewiesene Frakturheilungszeit (n = 4)

Nr.	Altersgruppe	Komplikation/Zeitpunkt	Therapie	Fusion nachgewiesen [Wo.]
H1	1	--	--	5
H2	2	--	--	13
H3	2	--	--	unbekannt
H4	2	2 Wo.: Technovit-Schiene gelockert	Schiene neu	8

Wo: Wochen *post operationem*; Altersgruppe 1 = bis 12 Monate; Altersgruppe 2 = älter als 12 Monate

Tab. 31: Hunde mit Radius/Ulna-Splitterfraktur: Komplikationsform, Therapie, röntgenologisch nachgewiesene Frakturheilungszeit (n = 23)

Nr.	Altersgruppe	Komplikation/Zeitpunkt	Therapie	Fusion nachgewiesen [Wo.]
R1	2	2 Wo.: transiente Radialislähmung	Physiotherapie	unbekannt
R2	2	7 Wo.: Osteomyelitis	Antibiose, Rivanolverbände	16
R3	2	--	--	20
R4	2	1 Wo.: Wundinfektion	Euthanasie	unbekannt
R5	1	--	--	unbekannt
R6	2	--	--	unbekannt
R7	2	4 Tage: distale Gliedmaße ohne Tiefenschmerz	Amputation	unbekannt
R8	2	5 Wo.: Osteomyelitis + Sequester Radius	Debridement, Sequesterentfernung, autogene Spongiosa, Antibiose	20
R9	1	--	--	32
R10	2	9 Wo.: Osteomyelitis	Implantatwechsel (NCP -> Fixateur externe), Antibiose	16
R11	2	--	--	unbekannt
R13	2	11 Tage: hgr. Wundinfektion	Amputation	unbekannt
R14	2	--	--	unbekannt
R15	2	--	--	16
R16	2	--	--	16
R17	2	--	--	16
R18	2	--	--	13
R19	2	--	--	unbekannt
R20	2	--	--	16
R21	2	--	--	16
R22	2	--	--	unbekannt
R23	2	--	--	16
R24	2	--	--	unbekannt

Wo: Wochen *post operationem*; Altersgruppe 1 = bis 12 Monate; Altersgruppe 2 = älter als 12 Monate; hgr.: hochgradig; NCP: Non Contact Plate

Tab. 32: Hunde mit Os femoris-Splitterfraktur: Komplikationsform, Therapie, röntgenologisch nachgewiesene Frakturheilungszeit (n = 31)

Nr.	Altersgruppe	Komplikation/ Zeitpunkt	Therapie	Fusion nachgewiesen [Wo.]
F1	2	--	--	14
F3	1	--	--	9
F4	2	--	--	unbekannt
F5	2	--	--	20
F6	1	3 Wo.: Plattenbruch	Implantatwechsel (NCP); autogene Spongiosa	16
F7	2	--	--	5
F10	2	3 Wo.: Plattenbruch 40 Wo.: Plattenbruch + Nonunion	3 Wo.: Implantatwechsel (NCP) 40 Wo.: Debridement, autogene Spongiosa, Implantatwechsel (NCP)	52
F11	2	--	--	16
F12	2	--	--	15
F13	2	--	--	12
F14	2	--	--	unbekannt
F15	1	--	--	unbekannt
F16	1	--	--	11
F17	1	--	--	unbekannt
F18	2	1 Wo.: Plattenbiegung	Implantatwechsel (NCP)	40
F19	1	8 Wo.: Verkürzung Femur, Patellaluxation	-- (Korrekturosteotomie empfohlen)	8
F20	2	--	--	11
F21	2	16 Wo.: Delayed Union	Debridement, Implantat- Dynamisierung	28
F22	2	--	--	unbekannt
F25	2	--	--	unbekannt
F27	1	--	--	20
F28	1	5 Wo.: Plattenbruch	Implantatwechsel (NCP)	unbekannt
F29	2	--	--	16
F30	1	--	--	15
F31	1	12 Wo.: Delayed Union	Debridement, autogene Spongiosa	16
F32	1	--	--	6
F36	2	--	--	unbekannt
F37	2	52 Wo.: keine Belastung, Fistelbildung	Debridement, Implantatentfernung, Antibiose	unbekannt
F38	1	--	--	16
F39	1	--	--	16
F42	2	2 Wo.: Wundinfektion, kurze Zeit später verstorben	--	unbekannt

Wo: Wochen *post operationem*; Altersgruppe 1 = bis 12 Monate; Altersgruppe 2 = älter als 12 Monate;
NCP: Non Contact Plate

Tab. 33: Hunde mit Tibia/Fibula-Splitterfraktur: Komplikationsform, Therapie, röntgenologisch nachgewiesene Frakturheilungszeit (n = 21)

Nr.	Altersgruppe	Komplikation/Zeitpunkt	Therapie	Fusion nachgewiesen [Wo.]
T1	2	--	--	14
T2	2	--	--	10
T4	2	--	--	15
T5	2	--	--	13
T6	2	7 Wo.: Sequester (Tibia), Delayed Union	Debridement, Sequesterentfernung, autogene Spongiosa, Antibiose	24
T7	2	--	--	unbekannt
T8	2	--	--	unbekannt
T9	2	3 Wo.: Osteomyelitis 12 Wo.: Refraktur (3 Tage nach Implantatentfernung) 32 Wo.: Nonunion	3 Wo.: Antibiose 12 Wo.: Fixateur externe 32 Wo.: -- (Reversorgung + Spongiosa empfohlen)	--
T10	2	--	--	6
T11	2	--	--	16
T12	2	--	--	unbekannt
T14	1	--	--	unbekannt
T15	1	--	--	6
T16	2	--	--	12
T19	2	--	--	unbekannt
T20	2	--	--	15
T25	2	2 Tage: verstorben	--	--
T26	2	--	--	20
T27	1	10 Wo.: Delayed Union	Debridement, autogene Spongiosa	16
T28	2	--	--	32
T29	2	12 Wo.: Delayed Union	Debridement, autogene Spongiosa	28

Wo: Wochen *post operationem*; Altersgruppe 1 = bis 12 Monate; Altersgruppe 2 = älter als 12 Monate

Tab. 34: Größe der Splitterzone im Verhältnis zum Knochendurchmesser bei Tieren ohne (n = 57) und mit Komplikationen (n = 22)

Nr.	Komplikation/Zeitpunkt	Splitterzone, Mittel [% Knochendurchmesser]
H1	--	153,3
H2	--	163,3
H3	--	196,5
H4	2 Wo.: Technovit-Schiene gelockert	260,4
R1	2 Wo.: transiente Radialislähmung	138,7
R2	7 Wo.: Osteomyelitis	106,5
R3	--	104,8
R4	1 Wo.: Wundinfektion	85,6
R5	--	259,8
R6	--	166,9
R7	4 Tage: distale Gliedmaße ohne Tiefenschmerz	410,4
R8	5 Wo.: Osteomyelitis + Sequester Radius	159,4
R9	--	103,3
R10	9 Wo.: Osteomyelitis	157,5
R11	--	49,6
R13	11 Tage: hgr. Wundinfektion	127,5
R14	--	51,7
R15	--	106,5
R16	--	331,7
R17	--	187,9
R18	--	107,7
R19	--	147,5
R20	--	138
R21	--	554,5
R22	--	244,3
R23	--	190,5
R24	--	204,5
F1	--	149,5
F3	--	197,5
F4	--	178,8
F5	--	406,7
F6	3 Wo.: Plattenbruch	404,8
F7	--	121,8
F10	3 Wo.: Plattenbruch 40 Wo.: Plattenbruch + Nonunion	620
F11	--	404,9
F12	--	448,9
F13	--	250
F14	--	340,3
F15	--	174,3

Wo: Wochen *post operationem*; hgr.: hochgradig

Tab. 34: Größe der Splitterzone im Verhältnis zum Knochendurchmesser bei Tieren ohne (n = 57) und mit Komplikationen (n = 22) (Fortsetzung)

Nr.	Komplikation/Zeitpunkt	Splitterzone, Mittel [% Knochendurchmesser]
F16	--	475,7
F17	--	352,4
F18	1 Wo.: Plattenbiegung	109,8
F19	8 Wo.: Verkürzung Femur, Patellaluxation	125,3
F20	--	295,5
F21	16 Wo.: Delayed Union	167,5
F22	--	163,6
F25	--	94,4
F27	--	207,9
F28	5 Wo.: Plattenbruch	241
F29	--	113,9
F30	--	81,5
F31	12 Wo.: Delayed Union	465,6
F32	--	164,4
F36	--	80,1
F37	52 Wo.: keine Belastung, Fistelbildung	366,6
F38	--	159,9
F39	--	401,4
F42	2 Wo.: Wundinfektion, kurze Zeit später verstorben	486,2
T1	--	457,3
T2	--	386
T4	--	302,6
T5	--	371
T6	7 Wo.: Sequester (Tibia), Delayed Union	594,4
T7	--	395,4
T8	--	186,2
T9	3 Wo.: Osteomyelitis 12 Wo.: Refraktur (3 Tage nach Impl.ex) 32 Wo.: Nonunion	259,1
T10	--	305,2
T11	--	337,9
T12	--	221,2
T14	--	280,3
T15	--	142,3
T16	--	181
T19	--	444,5
T20	--	642,9
T25	2 Tage: verstorben	193,2
T26	--	362,9

Wo: Wochen *post operationem*; Impl.ex: Implantatentfernung

Tab. 34: Größe der Splitterzone im Verhältnis zum Knochendurchmesser bei Tieren ohne (n = 57) und mit Komplikationen (n = 22) (Fortsetzung)

Nr.	Komplikation/Zeitpunkt	Splitterzone, Mittel [% Knochendurchmesser]
T27	10 Wo.: Delayed Union	148
T28	--	243,2
T29	12 Wo.: Delayed Union	325,9

9.2 Einwilligungserklärung BoneCure®-Studienteilnahme

Name, Vorname:

Adresse:

- A) Ich bin einverstanden, dass mein Hund/meine Katze _____ an einer klinischen Studie teilnimmt.
- B) Mein Tier wird während der Zeitdauer dieser Studie nicht an einer anderen Studie teilnehmen, bei der irgendwelche Produkte verwendet werden.

Ich wurde darüber aufgeklärt:

1. dass in dieser Studie die BoneCure® Membran als Mittel, die Knochenheilung wesentlich zu beschleunigen, geprüft wird.
2. dass ich freiwillig an der Studie teilnehme und mir bzw. meinem Tier aus meinem Entscheid keinerlei Nachteile entstehen.
3. dass ich mich bei etwaigen Problemen jederzeit an die Kleintierklinik der FU Berlin wenden kann.

C) Ich habe detaillierte Informationen über die klinische Studie erhalten, insbesondere über die Themen:

1. Ziel der Studie: Nachweis der initialen Wirksamkeit der BoneCure® Membran bei Hunden und Katzen
2. Anzahl der Teilnehmer: etwa 30 Patienten
3. Beschreibung des Studien-Produktes:

Die BoneCure® Membran ist aus flexiblem Material, die um den Knochen gewickelt wird, um den Heilungsprozess zu beschleunigen. Sie wurde an Tieren und im Labor getestet, und es wurden keine Nebenwirkungen oder Komplikationen bedingt durch den Einsatz der Membran festgestellt. Die BoneCure® Membran basiert auf der Idee, einen geschützten Raum rund um die Fraktur zu schaffen, der die Entstehung und das Überleben von knochenbildenden Zellen fördert und andere Arten von Zellen, die den Heilungsprozess stören können, fernhält. So kann neues Knochenwachstum effektiv unterstützt und beschleunigt werden. Dieses Prinzip ist bereits seit einigen Jahren im Zahnimplantat-Bereich im Einsatz.

Bei Ihrem Tier wird das gebrochene Bein mit seit langem bewährten Techniken (Schrauben, Platte, Nagel, Fixateur externe) operiert. Ergänzend dazu wird die Knochenbruchstelle mit der BoneCure® Membran umhüllt, ohne dass die Dauer der Operation verlängert wird.

Die gesamte Behandlung und Nachversorgung verläuft wie immer bei einem Knochenbruch mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen (klinisch, Röntgen) in festgelegten Zeitabständen (nach 3 und nach 6 Wochen sowie nach 3 und nach 6 Monaten). Nur so kann die ungestörte oder gestörte Bruchheilung festgestellt werden oder aber der die Heilung beschleunigende Effekt der BoneCure® Membran nachgewiesen werden.

4. Vorteile für Sie und Ihr Tier sind:
 - das gebrochene Bein heilt schneller und besser
 - die Heilung ist schmerzfreier
 - Sie helfen damit auch anderen Tieren mit derartigen Verletzungen, die BoneCure® Membran einzusetzen.

5. Risiken mit der BoneCure® Membran in der Frakturversorgung zu arbeiten sind nicht bekannt, wie die Labortestungen zeigen.

D) Ich bin sachlich korrekt über alle Maßnahmen im Zusammenhang, die BoneCure®Membran bei meinem Tier einzusetzen, aufgeklärt worden.

An der Studie nehme ich freiwillig teil.

Eine unterschriebene Kopie dieses Dokuments habe ich erhalten.

E) Ich stimme zu, dass die Krankenakte meines Tieres dem Sponsor der Studie, dem institutionellen Helsinki-Komitee, der Prüfinstanz am medizinischen Institut und dem Gesundheitsministerium zum Zwecke der Überprüfung der Studienmethoden und klinischen Daten zugestellt wird.

(Name Besitzer)

(Datum, Unterschrift)

Erklärung des betreuenden Arztes:

Diese Einwilligungserklärung habe ich erhalten, nachdem ich alle oben genannten Informationen dem Teilnehmer an der Studie erläutert und sichergestellt habe, dass meine Erläuterungen von ihm verstanden wurden.

(Name Arzt)

(Datum, Unterschrift)

9.3 Fragebogen BoneCure®-Kontrolluntersuchungen

Besitzer-/Patienten-Name:

Datum:

Woche post operationem:

- | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| 1.) Wird Gliedmaße belastet? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 2.) Wieder normale Aktivität des Tieres? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 3.) Begleitende Medikamente oder andere Behandlungen (z.B. Physio)?
falls ja: welche, von wann bis wann, Dosierung | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 4.) Irgendwelche negativen Ereignisse seit OP/ letztem Besuch
(Krankheit, Infektion, Nahtdehiszenz, Fistelbildung, Inappetenz...)?
falls ja: welche, von wann bis wann, Behandlungen | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 5.) Schmerzfreies Bewegen möglich ? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 6.) Wieder vollständiger Gebrauch der Gliedmaße (Lahmheit)? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 7.) Röntgen: Knochen komplett zusammengewachsen? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |

PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

Vortrag

Petereit, F.; Brunenberg, L. (2016):

Erfordern diaphysäre Splitterfrakturen der langen Röhrenknochen beim Hund zur Osteosynthese weitere heilungsunterstützende Maßnahmen?

DVG Vet-Congress, Berlin, 27.-30.10.201

DANKSAGUNG

Herzlichst bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. L. Brunnberg für die Überlassung des Themas, die fachliche Betreuung, Unterstützung, konstruktive Kritik und Durchsicht dieser Arbeit.

Der Firma RegeneCure® danke ich für die Bereitstellung der BoneCure®-Membranen.

Danken möchte ich auch Frau Priv.-Doz. Dr. R. Merle für die freundliche Hilfe und Orientierung bei der statistischen Auswertung.

Ein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern der veterinärmedizinischen Bibliothek der FU Berlin, insbesondere Herrn C. Krawczyk, für die schnelle und zuverlässige Bereitstellung jedweder gewünschten Publikation.

Danke an das gesamte Team der Kleintierklinik der FU Berlin für die freundliche Zusammenarbeit und Unterstützung.

Mein großer Dank gilt meiner Familie, die mich stets nach Kräften unterstützt und mir den Rücken freigehalten hat.

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen Anspruch genommen habe.

Berlin, den 12.07.2017

Franziska Petereit