

**Biomechanische Analysen zur Verbundfestigkeit eines  
bioresorbierbaren Knochenklebers  
- Experimentelle Untersuchungen am Schafsmodell -**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Schettler, Nicky  
aus Gotha

Gießen 2007

Aus dem Zentrum für Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie

Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. vet. R. Schnettler

des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: PD Dr. Ch. Heiss

Gutachter: Prof. Dr. A. Schulz

Tag der Disputation: 21.05.2007

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Erfurt im Mai 2007

Meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	Historischer Rückblick.....	3
1.2	Anwendungsmöglichkeiten und Einsatzgebiete eines Knochenklebers.....	11
1.3	Der Knochen.....	12
1.3.1	Übersicht und Einteilung.....	12
1.3.2	Mikrostruktur und mechanische Eigenschaften.....	15
1.4	Frakturheilung.....	17
1.4.1	Die direkte Frakturheilung.....	18
1.4.2	Die indirekte Frakturheilung.....	20
1.5	Begriffe aus Materialwissenschaft und Biomechanik.....	23
1.6	Der Biegeversuch.....	25
1.7	Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	27
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>29</b>
2.1	Versuchstiermodell Schaf.....	29
2.2	Skelettanatomie beim Vorderlauf des Schafes.....	29
2.3	Tierhaltung und –betreuung.....	30
2.4	Knochenkleber.....	31
2.4.1	Synthese und Applikation des Knochenklebers.....	31
2.4.2	Degradation des Knochenklebers.....	35
2.5	Biometrische Planung.....	37
2.6	Versuchsprotokoll.....	38
2.7	Randomisierung.....	40
2.8	Narkose.....	40
2.9	Operationstechnik.....	41
2.10	Postoperative Komplikationen.....	44
2.11	Euthanasie.....	45
2.12	Vorversuche.....	45
2.13	Vorbereitung der biomechanischen Analyse.....	48
2.14	<i>In-vivo</i> -Analyse der Verbundfestigkeit des Knochenklebers durch die 4-Punkt-Biegung.....	51
2.15	<i>In-vitro</i> -Analyse der Verbundfestigkeit des Knochenklebers durch die 4-Punkt-Biegung.....	56

2.16	Bestimmung der Biegefestigkeit.....	58
2.16.1	Herstellung und Vermessung der Osteotomiequerschnitte.....	58
2.16.2	Berechnung der Biegefestigkeit.....	60
2.17	Röntgenologische Untersuchungen.....	61
2.18	Auswertung der Daten.....	62
2.19	Fotodokumentation.....	63
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>64</b>
3.1	Röntgenologische Ergebnisse.....	64
3.2	Morphologie.....	69
3.3	Ergebnisse der biomechanischen Analyse.....	71
3.3.1	4-Punkt-Biegung nach Klebung <i>in vivo</i> .....	71
3.3.2	4-Punkt-Biegung nach Klebung <i>in vitro</i> .....	82
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>85</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>97</b>
<b>6</b>	<b>Summary.....</b>	<b>99</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>101</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>117</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>122</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>123</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>124</b>

## 1 Einleitung

Das Freizeitverhalten mit weit verbreiteten Risikopotentialen und der normale Straßenverkehr bergen ein großes Verletzungspotential. Viele Menschen erleiden so während ihres Lebens eine Fraktur oder andere schwere Verletzungen, die eine Versorgung mit exogenen Werkstoffen als Gewebeersatz oder zur Stabilisierung von verletzten Geweben erfordern.

Der Einsatz solcher, als Biomaterialien bezeichneten Werkstoffe geht auf den Beginn des 19. Jahrhunderts zurück, als erstmalig Metallschrauben zur Stabilisierung von Knochenfrakturen eingesetzt wurden [BELL 1804, LEVERT 1829].

WILLIAMS charakterisiert jegliche Substanz oder Kombination von Substanzen (ausgenommen Medikamente) als Biomaterial, die synthetischen oder natürlichen Ursprungs ist und für jeden möglichen Zeitraum als Ganzes oder Teil eines Behandlungssystems ein Gewebe, ein Organ oder eine Körperfunktion behandelt oder ersetzt [WILLIAMS 1988].

Um den Nachteil des notwendigen Zweiteingriffs zur Metallentfernung bei den metallischen Osteosynthesen zu überwinden, wurden resorbierbare Osteosynthesematerialien entwickelt.

In einer Reihe von Studien wurde auf die Notwendigkeit der Metallentfernung bei metallischen Osteosynthesen hingewiesen [OBWEGESER 1998, JORGENSON et al. 1997, McAULEY et al. 1987, MOBERG et al. 1989, ROSENBERG et al. 1993, SCHROEDER et al. 1964, MÄÄTTÄ et al. 1985].

Durch die Metallentfernung wird der Patient erneut einem operativen Eingriff mit allen möglichen Risiken unterzogen. Zusätzlich sollte man die sozialen, wirtschaftlichen und gesundheitspolitischen Aspekte eines solchen Zweiteingriffs nicht außer Acht lassen. Die Notwendigkeit desselben führte schon seit längerer Zeit zu Bemühungen, oben genannte resorbierbare Osteosynthesematerialien und auch Knochenklebstoffe zu entwickeln.

Auf Grund der zumeist unkomplizierten und schnellen Anwendbarkeit von Klebstoffen besitzt die Klebetechnik potentiell Vorteile gegenüber anderen Verbundtechniken wie der Fixierung mit Schrauben, Stiften oder Platten.

Im Vergleich zur Osteosynthese mit herkömmlichen Materialien ist beim Klebefügeverfahren eine wesentlich geringere Gewebetraumatisierung zu erwarten. Zudem stellt das Kleben eine flächenhafte Verbindung der Fragmente dar, die im Gegensatz zu punktuellen Verbindungen anderer Techniken eine bessere Kraftübertragung gewährleisten kann. Als weiterer Vorteil könnte die minimalinvasive Applikation von Knochenkleber angesehen werden. Unter allen diesen Gesichtspunkten ergibt sich eine außerordentliche Bereicherung für die Frakturversorgung durch resorbierbare Klebstoffe und mögliche Klebefügeverfahren.

Die Vielzahl der Anforderungen an derartige Materialien ließ den uneingeschränkten Einsatz eines Klebstoffes in der Traumatologie und operativen Orthopädie bis zum heutigen Zeitpunkt jedoch nicht zu. Ein besonderes Problem bei den zurzeit klinisch eingesetzten resorbierbaren Klebstoffen stellt die mangelnde Klebefestigkeit und Biokompatibilität unter dem Einfluß der Gewebeflüssigkeit dar.

Im Rahmen der hier vorgelegten experimentellen Untersuchung soll die Klebefestigkeit und Verbundfestigkeit eines neuartigen, bioresorbierbaren Knochenklebers durch biomechanische Testungen mit der 4-Punkt-Biegung am Großtiermodell des Schafs analysiert und beurteilt werden.

## 1.1 Historischer Rückblick

Die Idee einen frakturierten Knochen wieder zusammen zu kleben, ist beinahe so alt wie die Knochenchirurgie selbst. Doch aufgrund der hohen Anforderungen, welche an ein derartiges Material zu stellen sind, ist es bis heute ein unlösbarer Wunsch geblieben.

Klebstoffe bezeichnen Materialien, deren Verbindung zu Oberflächen hauptsächlich auf molekularen Anziehungskräften beruht, während Zemente über mechanische Verknüpfungen und als Mittel zum Auffüllen von Lücken fungieren [SMITH 1973].

Ursprünglich war Klebstoff ein Gelatine, hergestellt aus Haut, Sehnen, Knorpel und Knochen von Tieren. Im antiken China stellte man einen Leim aus dem Saft des Mistelstrauches her, um kleine Vögel zu fangen [DONKERWOLCKE et al. 1998]. In der hochentwickelten Kultur Ägyptens vor 4000 Jahren gab es schon die ersten Versuche mit einem Klebermaterial Knochenfragmente zu verbinden.

Jahrhunderte vergingen, in denen andere Systeme zur Fixation von Frakturen entwickelt wurden, wie das Gipsmaterial, das im Jahre 1772 bekannt und 1851 durch MATHYSEN als Gipsbinde in der Medizin verwendet wurde und welches bis heute bei der Versorgung von Frakturen Einsatz findet. Parallel zur konventionellen Versorgung von Frakturen arbeitete man an Osteosynthese-Systemen, welche eine bessere Stabilisierung der Fragmente zuließen.

BELL und LEVERT berichten zu Anfang des 19. Jahrhunderts erstmalig vom Einsatz von Metallschrauben als Biomaterialien zur Stabilisierung von Frakturen [BELL 1804, LEVERT 1829]. Allerdings war mit dieser Form der Osteosynthese auch immer ein Zweiteingriff zur Wiederentfernung verbunden. Aus diesem Grund entstand die Idee resorbierbare Biomaterialien zur Osteosynthese zu entwickeln, welche ihre Funktion im menschlichen Organismus ausüben und die anschließend unter Bildung nichttoxischer Abbauprodukte resorbiert werden sollten. Im Hinblick auf resorbierbare Klebstoffe bedeutet das im Idealfall ein allmähliches Durchwachsen der Klebstoffuge mit körpereigenem Reparationsgewebe bei gleichzeitigem Abbau des Klebstoffes unter Erhalt der erforderlichen Verbundfestigkeit.

Ein Fortschritt in diese Richtung war die Entdeckung von WURTZ im Jahre 1848: Die chemische Reaktion eines Isocyanates mit einem freien H-Atom in Hydroxyl- und Aminoverbindungen [WURTZ 1849]. Diese Entdeckung stand am Anfang der

Entwicklung einer neuen Klasse plastischer Materialien zur chemischen Osteosynthese – den Polyurethanen, welche in der Mitte des 20. Jahrhunderts ihren Einsatz finden sollten [MANDARINO et al. 1960]. Bis zum Ausbruch des 2. Weltkrieges war die Entwicklung auf dem Gebiet der chemischen Osteosynthesematerialien vor allem in den USA und Deutschland vorangetrieben worden.

Themistocles GLUCK (1853-1942), ein exzeptioneller Wissenschaftler und Kliniker aus Berlin, machte schon 1891 Versuche mit dem Biomaterial *Lithocolle* zum Verbinden von Knochengewebe [GLUCK 1891]. Er entwickelte Vorstellungen zur operativen Plastik, den Ersatz von Defekten, der Regeneration von Gewebe sowie Transplantation und Implantation von autogenem, allogenen und auch xenogenem Gewebe. Das Material *Lithocolle* zur Fixation von Gelenkersätzen aus Elfenbein bestand aus Colophon, Bimsstein und Gips [BURNY et al. 1974, MUSTER 1990].

Der erste Knochenklebstoff war ein Knochenleim, ein aus Kollagen von Knochen und Bindegewebe gewonnenes Proteingemisch für die Knochenklebung. HEDRI berichtete 1931 auf der 55. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie über sein „Neues Prinzip der Osteosynthese“ mit sterilem Knochenleim. Erfolgreich verklebte er an Menschen 64 Frakturen nach blutiger Reposition der Fragmente mit dem Knochenleim *Ossocol*. Es wurden jedoch starke lokale und allgemeine Reaktionen mit Schüttelfrost und mehrtägigem Fieber beobachtet. Die Ursache für diese Symptome sah HEDRI in den antigen wirkenden xenogenen Proteinen des Leims. Nicht zuletzt wegen dieser nicht unerheblichen Nebenwirkungen fand dieses Verfahren keine weitere Verbreitung [HEDRI 1931].

Die Kunststoffindustrie erlebte in der Mitte des 20. Jahrhunderts eine stürmische Entwicklung und es wurden Klebstoffe entdeckt, für die sich auch Mediziner zu interessieren begannen.

Durch die Reaktion von Epichlorhydrin mit aromatischen Dihydroxiverbindungen entstehen Epoxidharze, d.h. duroplastische Kunstharze, welche zunächst industriell zum Kleben, als Gießharze und Lacke Verwendung fanden. Es vergingen beinahe drei Jahrzehnte seit den Veröffentlichungen von HEDRI, als ein Kunststoffkleber aus Ethoxylinharzen durch den Australier BLOCH im Jahre 1958 die Aufmerksamkeit der Chirurgen erlangte. BLOCH verwendete den als *Araldit*<sup>®</sup> bekannt gewordenen

Klebstoff zur Klebung von Frakturen an Vorderläufen von Schafen [BLOCH 1958].

Bei 12 von 20 allein durch eine Kunststoffmanschette aus *Araldit*<sup>®</sup> fixierten Frakturen wurde eine dauerhafte Festigkeit nach 12 Tagen erreicht. In 8 Fällen versagte die Methode entweder infolge einer aufgetretenen Infektion oder weil die Fragmente zu fetthaltig oder feucht waren.

BLOCH modifizierte diesen Klebstoff in weiteren Untersuchungen mit Knochenspänen sowie Glasfasern. Unter Zugabe von Knochenspänen heilten bei 5 von 5 Tieren alle Frakturen aus. Im Falle der Verstärkung der Epoxid-Manschette durch Glasfasern wurden 4 von 6 Frakturen fest.

GOLOVIN mischte *Araldit*<sup>®</sup> mit Knochenmehl und Fibrin zur Stimulierung der Kallusbildung. Er behandelte 32 Patienten mit frischen und pathologischen Frakturen sowie Pseudarthrosen und berichtet von guten Ergebnissen [GOLOVIN 1956, GOLOVIN 1959].

NIGST et al. untersuchten 1960 die Knochen-Biegefestigkeit der Epoxidharze unter trockenen Bedingungen und erreichten die Hälfte vom Normalwert eines gesunden Knochens [NIGST et al. 1960]. Die Zugfestigkeit im feuchten Milieu erreichte nach Untersuchungen von GIEBEL et al. nur 1/7 des ursprünglichen Wertes [GIEBEL et al. 1981]. In weiteren experimentellen Untersuchungen konnte RIETZ aufzeigen, dass neben den bekannten lokalen Gewebereaktionen sowie bindegewebiger Abscheidungen auch mangelnde Biokompatibilität und schlechte biomechanische Eigenschaften die Epoxidharze auszeichneten und diese damit den Ansprüchen nicht gerecht wurden [RIETZ 1964].

Zu Beginn der 60er Jahre des 20. Jahrhunderts wurde der auf Grundlagenforschungen von WURTZ [WURTZ 1849] beruhende Polyurethan-Hartschaum *Ostamer*<sup>®</sup> bei über 300 Patienten erfolgreich zur Behandlung von Frakturen und krankhaften Knochen eingesetzt [MANDARINO et al. 1959]. 94 % der Patienten zeigten gute Behandlungsergebnisse, wobei das Versagen auf technische Fehler beim Zugeben des Katalysators zum Prepolymer zurückgeführt wurde [MANDARINO 1960]. Andere Autoren sahen die Ursache für das unerreichte Behandlungsziel in der Lockerung der Polyurethan-Knochen-Verbindung oder dem *Ostamer*<sup>®</sup>-Bruch [BUCHNER 1961, REDLER 1960, RIETZ 1964, ZINGG 1960].

Allgemein traten zwar keine Systemschädigungen durch den Klebstoff auf [LEEMANN et al. 1961, REDLER 1960], jedoch lokale Wundheilungsstörungen

[BUCHNER 1961] und Infektionen [REDLER 1960, THOMPSON et al. 1960] mit Dehissenzen, Hautnekrosen und Fistelungen [DROMPP 1960].

Dennoch beurteilten MANDARINO und SALVATORE die lokale Verträglichkeit noch als gut [MANDARINO et al. 1959, MANDARINO et al. 1960, SALVATORE et al. 1959].

Den Berichten verschiedener Autoren zu Folge wurde der Klebstoff nicht oder nicht ausreichend resorbiert und bindegewebig abgekapselt bei nekrotisch veränderten, mit Kleber bedeckten Fragmentenden aufgefunden [GILMER et al. 1961, HOLLENBERG et al. 1963, LEEMANN et al. 1961, REDLER 1960, THOMPSON et al. 1960]. Nach GIEBEL et al. stört das *Ostamer*<sup>®</sup> endostal und periostal die Osteogenese, nachdem das Periost zur Verbesserung der Klebstoffhaftung zuvor meist entfernt wurde [GIEBEL et al. 1981].

BUCHNER beobachtete bei seinen Versuchen keine [BUCHNER 1961], LEEMANN und ZINGG nur eine geringe Kallusbildung [LEEMANN et al. 1961, ZINGG 1960].

Immer mehr Stimmen wurden laut, welche von einer Toxizität von *Ostamer*<sup>®</sup> auf das umliegende Gewebe sprachen sowie von der schlechten Resorbierbarkeit und einer Hemmung der Osteogenese [BUCKNER et al. 1962, LEEMANN et al. 1961, THURNER et al. 1961]. Aus diesen Gründen wurde es bald „still“ um den Knochenkleber *Ostamer*<sup>®</sup>.

1959 entdeckten COOVER et al. die hohe Klebkraft von Cyanocrylaten [COOVER et al. 1959]. Diese Klebstoffe bestehen aus verschiedenen Estern der Acrylsäure und kalthärtender Einkomponentenklebstoffe, deren hohe Adhäsionsfähigkeit durch kovalente Bindungen erreicht wird [LEONARD 1968]. Mit steigender C-Atomzahl der Alkylreste nimmt die Klebefestigkeit und Toxizität der Verbindung ab, wohingegen die Elastizität und die Polymerisationszeit zunehmen [CONTZEN 1968, GIEBEL 1968, HEISS et al. 1968].

Bei den mit Cyanocrylaten durchgeführten Knochenklebeversuchen waren die Erfolge überwiegend unbefriedigend: Zwar wurde der Klebstoff zellulär resorbiert [GIEBEL 1965, GIEBEL 1968, KORT 1971, STEIN 1969], jedoch konnten GIEBEL und CHALUPNIK et al. in ihren Versuchen nur eine ungenügende Festigkeit der geklebten Knochen feststellen [CHALUPNIK et al. 1968, GIEBEL 1968]. Entweder war die Klebverbindung primär nicht fest, oder sie lockerte sich nach wenigen Wochen infolge resorptiver Veränderungen bei der Knochenheilung [LIGHTERMAN et al. 1963].

Als technisches Problem zeigte sich außerdem, dass der dünnflüssige Klebstoff aus dem Frakturspalt in feine Knochenspalten abfließt und dann nicht mehr zur Verfügung steht oder sich durch nachsickernde Flüssigkeit vom Knochen löst [STEIN 1969, GIEBEL et al. 1981].

Das Cyanocrylat bildete für den Kallus ein mechanisches Hindernis und wurde umwachsen, da die Knochenneubildung schneller voranschritt als die Kunststoffresorption [STEIN 1969].

BECK empfahl die Cyanocrylate bei Gelenkfrakturen zur Adaptation kleinerer Fragmente zu verwenden, die anders nicht mehr fixiert werden konnten [BECK 1966]. Auf Grund der schlechten Resorption, der lokalen Toxizität und einer sekundären Lockerung fanden auch die Cyanocrylate zunächst keine weite Verbreitung.

1966 wurde in den USA ein Klebstoffgemisch aus Gelatine, Resorcin und einem Aldehyd hergestellt, welches experimentell und klinisch Anwendung bei parenchymatösen Organen, Gefäßen und der Haut fand. Bei Weichgewebeverklebungen wurde nach 3-5 Monaten ein vollständiger Abbau des Klebstoffes gefunden [ENNKER 1994]. Da das Material jedoch in der Zubereitung aufwendig und gewebetoxisch war, konnte es sich nicht durchsetzen.

Zuerst waren es YOUNG und MEDAWAR 1940, die durchtrennte Nerven mit Fibrin vereinigten [YOUNG et al. 1940], nachdem schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts die hämostatische Wirkung des Fibrins bekannt und genutzt wurde [BERGEL 1909, GREY 1915, HARVEY 1916].

Nachdem 1948 der die Klebefestigkeit fördernde Faktor XIII entdeckt wurde [LAKI et al. 1948], konnten PASSL et al. 1976 bei Schafen homologe Gelenkknorpeltransplantate ohne subchondrale Knochenplatte mit Fibrin und einem Cyanocrylat fixieren [PASSL et al. 1976]. Sie erzielten gute Resultate mit dieser Methode und machten dafür, die durch den Fibrinklebstoff bedingte, passagere feste Fixierung, welche eine bindegewebige Einheilung des Transplantates mit darauf folgender Verknöcherung an der Basis ermöglicht, verantwortlich.

Nicht zuletzt, weil der Klebstoff aus körpereigenen Substanzen bestand, war seine Verträglichkeit hervorragend. GIEBEL et al. empfahlen, das Fibrinklebesystem am Knochen bei Spongiosaplastiken und Knochen-Knorpeltransplantationen anzuwenden, da sie aufgrund seiner Gewebefreundlichkeit und bei kleineren

einwirkenden mechanischen Kräften den Fibrinkleber, gegenüber allen anderen bis zu diesem Zeitpunkt erprobten Klebstoffen, überlegen sahen [GIEBEL et al. 1981].

*Palacos*<sup>®</sup>, ein schnell härtender thermoplastischer Polymerisationskunststoff wurde wegen seiner guten biologischen Verträglichkeit von Zahnärzten, Chirurgen und Orthopäden eingesetzt [MÜLLER 1962].

An Gewebekulturen konnte nachgewiesen werden, dass ausgehärtetes Metacrylat von Zellen sehr gut vertragen wird, während das Polyurethan *Ostamer*<sup>®</sup> toxische Erscheinungen hervorrief [HULLIGER 1962]. In histopathologischen Untersuchungen konnte ZOLLINGER weder Abbau noch reaktive Erscheinungen wie Bildung von Granulationsgewebe erkennen und bezeichnete das Präparat, ebenso wie HOPPE, als ausgesprochen gewebefreundlich [ZOLLINGER 1962, HOPPE 1956]. Allerdings fand ZOLLINGER bei Versuchen an Ratten eine cancerogene Wirkung unter Druck stehender Kunstharze [ZOLLINGER 1952].

Die Anwendung von *Palacos*<sup>®</sup> für die Behandlung von frischen Knochenbrüchen und Pseudarthrosen unter physiologischen Verhältnissen kam jedoch nicht in Frage, weil der Kunststoff nicht abgebaut werden konnte [MÜLLER 1962].

Wegen seiner guten Verträglichkeit, seiner Stabilität und der langen Reaktionslosigkeit seiner Umgebung war das Methylmetacrylatpräparat als Platzhalter in der Traumatologie und operativen Orthopädie jedoch sehr geeignet [MÜLLER 1962].

Die geschichtliche Entwicklung zeigt, dass der alleinige Einsatz eines Klebstoffs zur Versorgung von Frakturen nur unzufriedenstellend möglich erschien. Aus diesem Grund konzentrierte man sich zunächst auf resorbierbare Osteosynthesematerialien, welche herkömmliche Osteosyntheseverfahren (Pins, Schrauben und Platten) unterstützen sollten.

Peptide und Proteine boten sich als natürliche, im Organismus vorkommende, Substanzen hinsichtlich ihrer Bioverträglichkeit und –abbaubarkeit für die Herstellung resorbierbarer medizinischer Klebstoffe besonders an, wobei der für die Fibrinkleber genutzte Vorgang der Blutgerinnung nur ein Beispiel war.

Es wurde verstärkt versucht, Peptide als Bausteine resorbierbarer Klebstoffe zu verwenden und durch entsprechende Modifizierungen in vernetzungsfähige Derivate zu überführen. BERNDT et al. synthetisierten radikalisch aushärtende Zweikomponenten-Klebstoffsysteme, so genannte Peptoplaste, auf der Basis

acrylierter bzw. metacrylierter Aminosäuren und Peptide [BERNDT 1991]. Im Tierversuch zeigten diese Klebstoffe bei der Verklebung von kleineren Knochenfragmenten gute Ergebnisse bezüglich Klebfestigkeit sowie Verträglichkeit, wiesen aber eine unvollständige Biodegradation auf [RIMPLER 1994].

Nach der Entdeckung der DL-Milchsäure in saurer Milch durch SCHEELE im Jahre 1780 konnten HIGGINS und SCHNEIDER Mitte der 50er Jahre des 20. Jahrhunderts erstmals Polylactide mit plastischen Eigenschaften herstellen [HIGGINS 1954, SCHNEIDER 1955]. SCHEELE erkannte die Vergärung der Laktose durch *Streptococcus lactis* bzw. *Lactobacillus lactis*. Das Ausgangsmaterial Milchsäure konnte aus nachwachsenden Rohstoffen kohlenhydratreicher Biomassen gewonnen werden und war so der chemischen Synthese leicht zugänglich. Zunächst hatten die resorbierbaren Polylactone als Osteosynthese-Hilfsmittel (Pins, Schrauben, Platten) wachsende Aufmerksamkeit gefunden. 1966 beschrieben KULKARNI et al. die Herstellung und Anwendung eines Osteosynthesematerials aus polymerisierter Milchsäure [KULKARNI et al. 1966]. Histologischen Untersuchungen zufolge war das Material nicht toxisch und gut gewebeverträglich.

BRADY et al. konnten 1973 die gute Gewebeverträglichkeit von Poly-L-Lactid durch die experimentelle Implantation  $C_{14}$  markierter Polymere in die Abdominalwand von Ratten bestätigen [BRADY et al. 1973]. Lange Zeit waren aus der Literatur keine oder nur minimale Gewebsreaktionen nach der Implantation von Milchsäurepolymeren bekannt. Es wurde angenommen, dass die Implantate von einer dünnen Bindegewebskapsel aus Fibroblasten und Kollagen umgeben sind [BRADY et al. 1973]. Erstmals berichteten CUTRIGHT et al. über eine leichte Entzündungsreaktion nach der Implantation von Polylactidfäden in die Beinmuskulatur von Ratten [CUTRIGHT et al. 1971]. Bei zu raschem hydrolytischem Abbau konnten sehr schnell große Mengen an Zerfallsprodukten entstehen, welche dann ihrerseits die Absorptionskapazität überlasteten und somit zu einer Entzündungsreaktion führten [PISTNER et al. 1993].

Eine vergleichende Degradationsuntersuchung zwischen Poly-(L)-Lactid, Poly-(L/D)-Lactid (95/5%) und Poly-(L/DL)-Lactid (95/5%) am Schaf zeigte für alle 3 Polymere eine deutliche Zellantwort in den ersten 6 Monaten nach der subkutanen Implantation [MAINIL-VARLET et al. 1996]. Nach 12 Monaten war der Abbau bei Poly-(L/D)-Lactid am weitesten fortgeschritten.

Ähnliche Ergebnisse konnten auch nach der Implantation in die Kortikalis der Schafstibia gefunden werden [MAINIL-VARLET et al. 1997].

Bezüglich der mechanischen Eigenschaften schien die Selbstverstärkungstechnologie der Poly-(L/D)-Lactid-Stereocopolymere ein Fortschritt zu sein [TÖRMÄLÄ et al. 1997].

Zum Ende der 90er Jahre des 20. Jahrhunderts erfolgten Arbeiten zur Optimierung der Klebstoffzusammensetzung mit dem Ziel der weiteren Verbesserung der Feuchtestabilität. Dazu liefen umfangreiche Forschungsarbeiten zu resorbierbaren, thermisch härtbaren Klebstoffen und Implantatmaterialien auch auf der Basis funktionalisierter Oligolactide [SCHNABELRAUCH et al. 1999].

Es ist seit langem bekannt, dass verschiedene Muschelarten Klebstoffe auf Proteinbasis bilden, die im Meerwasser bei unterschiedlichen Temperaturen aushärten und erstaunliche Klebfestigkeiten auf verschiedenen Materialien aufweisen. Im Hinblick auf eine Nutzung dieser Klebstoffe wird angesichts der Proteinstruktur schnell deutlich, dass die Herstellung der Peptidklebstoffe sowohl mittels konventioneller chemischer Synthese als auch durch Isolierung aus den marinen Organismen mit einem kaum vertretbaren Aufwand verbunden ist.

Die modernen Methoden der Gentechnik könnten hier jedoch eine Alternative bieten. So ist es bereits gelungen, den genetischen Code für die Herstellung von Wiederholungssequenzen der Peptidklebstoffe in Mikroorganismen wie E. coli zu übertragen und diese Bakterien zur Produktion der jeweiligen Sequenzen anzuregen, die dann in Gegenwart von Oxidasen tatsächlich Vernetzungsreaktionen eingehen [KITAMURA 1999].

Obwohl gegenwärtig noch eine Reihe ungeklärter Fragen zum exakten Klebemechanismus bestehen und die Realisierung von Verklebungen mit solchen Systemen selbst noch mit erheblichen Problemen verbunden ist, lassen die aus marinen Quellen stammenden Peptidklebstoffe und ihre biomimetisch vereinfachten Derivate insbesondere bei Verklebungen im feuchten Milieu deutlich höhere Haftfestigkeiten denkbar erscheinen als sie zur Zeit mit den am Markt befindlichen Klebstoffen realisierbar sind.

Derzeit befindet sich aufgrund fehlender Biokompatibilität und ausreichender Verbundfestigkeit noch kein Knochenkleber in klinischer Anwendung.

## 1.2 Anwendungsmöglichkeiten eines Knochenklebers

Knochenkleber in der Unfallchirurgie sollten in der Mehrzahl der Fälle als adjuvantes Verfahren zur Osteosynthese, z.B. bei Frakturen mit Gelenkbeteiligung (distaler Radius, distaler Femur und Pilon tibiae sowie im Bereich des Ellenbogengelenkes) zur Anwendung kommen.

Weitere Indikationen zum Einsatz eines Knochenklebers sind im Fachgebiet der Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie sowie in der HNO-Heilkunde zu finden.

Denkbar wäre auch die operative Versorgung von Kalottendeckeln nach neurochirurgischen Eingriffen mit dem Klebeverfahren.

Die Zahlen des statistischen Bundesamtes zeigen die Häufigkeit des Auftretens von Frakturen in den Jahren 1994 bis 1999 bei deren Versorgung der Knochenkleber in Zukunft Verwendung finden könnte (Tab. 1).

	Anzahl / Jahr					
	1994	1995	1996	1997	1998	1999
ICD 826 Fraktur eines oder mehrerer Zehenglieder	1.750	1.425	1.203	1.422	1.510	1.556
ICD 825 Fraktur eines oder mehrerer Fußwurzel- und Mittelfußknochen	11.993	10.797	10.045	12.286	12.464	13.833
ICD 816 Fraktur eines oder mehrerer Fingerglieder	8.699	7.775	7.380	9.206	9.858	10.715
ICD 815 Fraktur eines oder mehrerer Mittelhandknochen	9.422	8.373	8.517	11.000	11.521	12.572
ICD 814 Fraktur eines oder mehrerer Handwurzelknochen	2.231	1.656	1.282	1.628	1.716	1.905
ICD 813 Fraktur des Radius (Speiche) und der Ulna (Elle)	64.166	59.422	60.701	73.780	75.124	84.325
ICD 810 Fraktur der Klavikula (Schlüsselbein)	6.777	5.754	5.271	6.504	6.663	7.167
ICD 804 Mehrere Frakturen mit Beteiligung des Schädels oder des Gesichts mit anderen Knochen	716	382	351	357	319	330
ICD 802 Fraktur der Gesichtsknochen	22.483	19.084	18.607	21.571	21.582	24.356
ICD 801 Fraktur der Schädelbasis	968	865	867	869	893	925
ICD 800 Fraktur des Schädeldaches	1.564	1.308	1.057	1.002	991	1.048
ICD 817 Multiple Frakturen der Handknochen	871	673	469	470	505	535

**Tab. 1:** Mögliche Indikationsgebiete für einen Knochenkleber.

## 1.3 Der Knochen

### 1.3.1 Übersicht und Einteilung

Der lebende Knochen stellt ein komplexes System aus Mineralien und verschiedenen organischen Materialien dar. Neben der eigentlichen Knochensubstanz enthält der Knochen weitere Bestandteile wie Knochenmark, Knochenhaut (Periost), Lymphgefäße, Blutgefäße und Nerven. An den Gelenkflächen ist die Knochensubstanz von hyalinem Knorpel bedeckt.

Beim Blick auf eine Osteotomie- oder Bruchfläche lässt sich die oberflächliche Kortikalis (=Substantia compacta) von der Spongiosa unterscheiden. Bei der Kortikalis handelt es sich um dicht gepackte Knochensubstanz ohne Einschluss von größeren mineralfreien Arealen. Die Spongiosa stellt ein System aus mehr oder weniger lockeren Bälkchen (=Trabekel) dar.

Die Hauptaufgabe des Knochens besteht in seiner Stütz- und Schutzfunktion. Daneben spielt das Skelett für den Kalzium- und Phosphatstoffwechsel eine große Rolle.

Der Knochen kann nach verschiedenen Gesichtspunkten eingeteilt werden:

#### **Einteilung nach der makroskopischen Form**

Entsprechend ihrer unterschiedlichen spezifischen Funktion weisen die einzelnen Knochen verschiedene Formen auf:

1. Ossa longa (Röhrenknochen)
2. Ossa plana
3. Ossa irregularia
4. Ossa brevia

Der Röhrenknochen ist typischerweise in den Extremitäten wiederzufinden. Er gliedert sich in die Diaphyse, die an den beiden Enden befindlichen Epiphysen, und die dazwischen liegenden Metaphysen.

Die Epi- und Metaphysen einer Seite begrenzen die Epiphysenfuge, die gegen Abschluss des Skelettwachstums verknöchert (Epiphysenlinie). Die Zwischenräume zwischen den Spongiosabälkchen der Epi- und Metaphysen sind in der Regel mit blutbildendem rotem Knochenmark ausgefüllt. Die Kortikalis ist vergleichsweise dünn.

Die Diaphysen besitzen eine sehr dicke, makroskopisch homogenwirkende Substantia compacta und nur sehr wenige, ihr innen unmittelbar anliegende Knochenbälkchen. Das Knocheninnere bildet die Markhöhle. Diese ist beim Erwachsenen im Bereich der Diaphyse mit Fettgewebe (gelbes Knochenmark) ausgefüllt.

Die Ossa plana findet man als Schulterblatt, Beckenknochen, Schädeldachknochen, Brustbein oder Rippen. Sie bilden die Körperwand. Die dünne oberflächliche Kortikalis schließt eine schmale Spongiosa ein.

Als Ossa irregularia bezeichnen wir Knochen wie die Wirbelkörper, das Zungenbein, die Knochen der Schädelbasis und die Kieferknochen. Sie haben eine dünne Substantia compacta und sind dicht von Spongiosa gefüllt.

Die kleinen polygonalen Ossa brevia bauen die Hand- und Fußwurzelknochen auf [DRENCKHAHN 1994].

### **Einteilung nach dem Entwicklungsablauf**

Es gibt 2 Vorstufen, aus denen sich das Knochengewebe entwickelt: Bindegewebe oder Knorpel. Entsprechend der Entwicklung bezeichnet man die direkte Knochenbildung aus Bindegewebe oder Mesenchym als desmale Ossifikation. Sie ist im Embryonalstadium anzutreffen.

Die indirekte Entstehung von Knochen aus einem knorpeligen Vorstadium erfolgt durch die chondrale Ossifikation. Die aus Knorpel vorgeformten Skelettanteile werden allmählich aufgelöst und durch Knochen ersetzt. Dabei unterscheidet man die enchondrale Ossifikation, bei der die Verknöcherung von innen her beginnt, von der perichondralen Ossifikation, bei der sich um die Schaftmitte langer Skelettanteile eine knöcherne Hülse bildet.

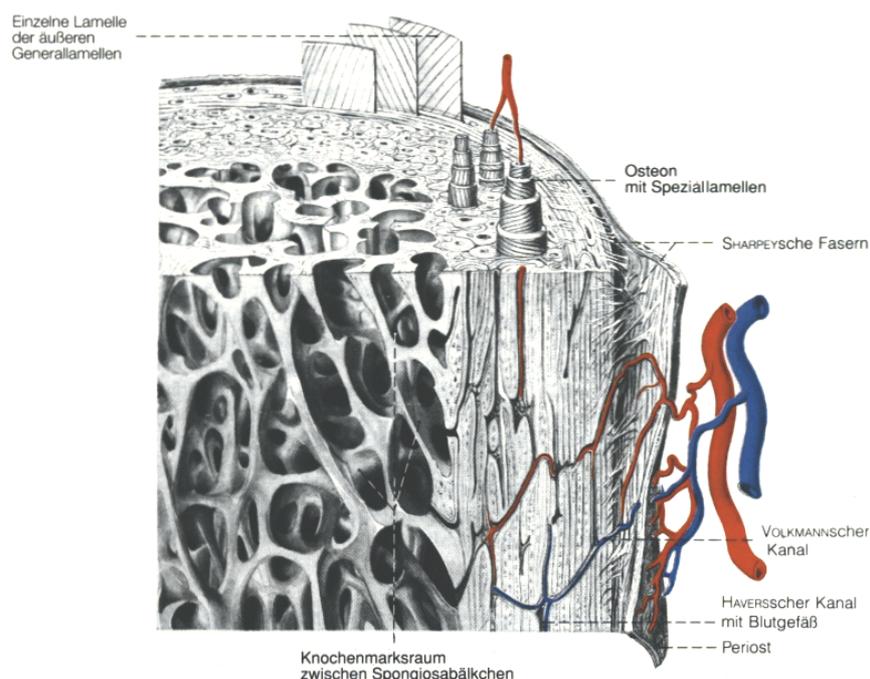
Der Frakturheilungsprozess erfolgt als enchondrale Knochenbildung.

## Einteilung nach der mikroskopischen Organisationsform

Die Anordnung der organischen Fasern von desmal gebildeten Knochen, der den Hauptanteil des Knochengewebes beim Adulten bildet, ist ein weiteres Differenzierungsmerkmal. Man unterscheidet Faser- oder Geflechtknochen vom Lamellenknochen. Der Geflechtknochen enthält Kollagenfaserbündel und kann als zu Knochen erstarrtes Bindegewebe angesehen werden. Zu finden ist diese Knochenform im embryonalen Skelett, an den Einstrahlungsstellen von Sehnen und Bändern sowie bei rasch ablaufenden Reparaturprozessen als Kallus.

Die Anordnung der Fasern des Lamellenknochens ergibt zusammen mit dem dazwischen eingelagerten mineralischen Anteil ein nach funktionellen Gesichtspunkten ausgerichtetes Verbundsystem. Der Lamellenknochen erscheint in Form von Haupt- oder Generallamellen, Schaltlamellen und Osteonen (Speziallamellen). Die Osteone werden im Zentrum von Haversschen-Kanälen durchzogen. Diese Kanäle führen Gefäße, die zur Längsachse des Röhrenknochens verlaufen. Querverbindungen zu anderen Osteonen werden als Volkmannsche Kanäle bezeichnet (Abb. 1).

Der Hauptanteil sowohl der Kortikalis als auch der Spongiosa besteht aus Lamellenknochen [RAHN 1994].



**Abb. 1:** Schema vom Aufbau eines Knochens (aus: SCHNITTLER et al. 1994).

### 1.3.2 Mikrostruktur und mechanische Eigenschaften des Knochens

Die Integrität und Materialeigenschaften eines Knochens oder allgemein eines Körpers sind durch innere atomare und intermolekulare Kräfte gegeben.

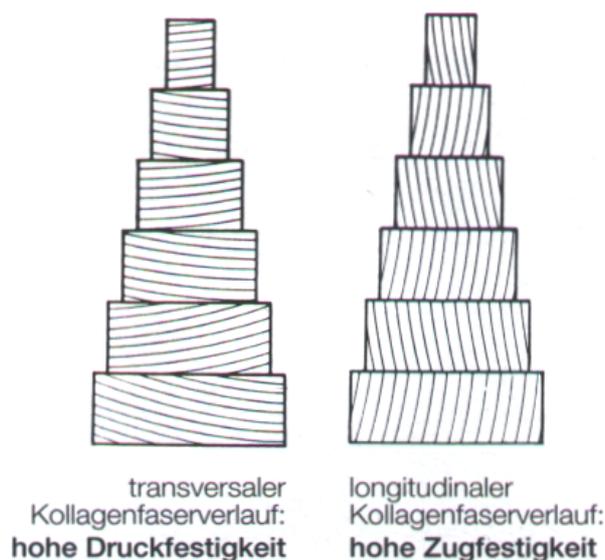
Bezieht man die inneren Kräfte auf eine Flächeneinheit, so ergibt sich hieraus die *Spannung*, die in Kraft pro Fläche angegeben wird. Spannungen sind Größen, die zur Beschreibung einer Knochenbeanspruchung geeignet sind. Spannungen die senkrecht zur Querschnittsfläche wirkende Kräfte hervorrufen werden, gelten als Normalspannungen und sind physikalisch als  $\sigma$ -Spannungen definiert. Um nicht zu brechen, muss der Knochen einer Druck- oder Zugspannung eine mindestens ebenso große Gegenspannung entgegensetzen.

Der Knochen hat gegenüber Zugspannungen eine geringere Widerstandsfähigkeit als gegenüber Druckspannungen. Die verschiedenartigen, mechanisch einwirkenden Kräfte, die zu Druck-, Zug-, Torsions- und Scherspannungen führen, erfordern vom Knochen kombinierte Eigenschaften wie *Elastizität* und *Härte*. Die Kombination aus organischem Material und anorganischen Mineralien schafft die gewünschten Eigenschaften des Knochens, nämlich eine gewisse *Elastizität* durch die Kollagenfasern und die *Härte* durch eingelagerte Mineralien. Eine Kombination von Materialien mit unterschiedlichen Eigenschaften, deren Vorteile sich ergänzen wird als Kompositbauweise bezeichnet.

Neben der Geometrie des Knochens sind auch die mechanischen Eigenschaften der Knochensubstanz wichtig für seine Belastbarkeit. Die Verbundstruktur von organischen und anorganischen Komponenten bestimmt die mechanischen Eigenschaften der Knochensubstanz.

Der organische Anteil, in erster Linie gebildet von Kollagenfasern, ist vorrangig für die Toleranz von Zugkräften verantwortlich. Einwirkende Druckkräfte werden vom anorganischen Anteil, den Mineralien, aufgenommen.

Die Kollagenfibrillen sind in den Osteonen konzentrisch mit vornehmlich longitudinalen, transversalen und gemischten Verläufen angelegt, wobei der Steigungswinkel der Fibrillen von Lamelle zu Lamelle innerhalb eines Osteons wechseln kann. Abhängig vom Steigungswinkel der Kollagenfasern besitzen die Osteone unterschiedliche mechanische Eigenschaften und Belastungsgrenzen (Abb. 2).



**Abb. 2:** Schematische Darstellung des Kollagenfaserverlaufs in Osteonlamellen in Beziehung zur mechanischen Festigkeit (aus: ASCENZI et al. 1968).

Die Druckfestigkeit liegt um etwa ein Drittel höher als die Zugfestigkeit. Frakturen der Kompakta beginnen aus diesem Grund in Zonen, wo der Knochen auf Zug überbeansprucht wird [SCHNITTLER et al. 1994].

Die Lokalisation und damit die mechanische Beanspruchung eines Osteons gibt die Anordnung seiner Kollagenfasern vor. Die Osteone selbst sind in Längsachse des Knochens ausgerichtet und das wesentliche Bauelement der Kompakta. Bei der Ausrichtung von Spongiosabälkchen sind ebenfalls Beziehungen zwischen Struktur und Beanspruchung vorhanden.

Die mechanische Belastbarkeit des Knochens ist darüber hinaus vom Kalzifizierungsgrad abhängig. Ein hoher Kalzifizierungsgrad bedeutet generell eine größere mechanische Belastbarkeit.

Der Knochen reagiert auf besonders starke Belastungen mit einer zunehmenden Kalzifizierung und Vermehrung des Knochengewebes. Wird die Beanspruchung eines Skelettelements vermindert, kommt es sowohl zu einer Reduktion des Kalzifizierungsgrades als auch zu einer Abnahme der organischen Bestandteile des Knochens (Matrixverlust).

Die Zellen des Knochens (Osteozyten, Osteoblasten, Osteoklasten) besitzen in ihrer Plasmamembran dehnungsabhängige Ionenkanäle ( $K^+$ -Kanäle,  $Ca^{2+}$ -Kanäle), durch deren Öffnung bzw. Verschluss eine Änderung des Membranpotentials und der intrazellulären  $Ca^{2+}$ -Konzentration zustande kommen kann. Im biegebeanspruchten Knochen konnte eine negative elektrische Ladung auf der Druckseite und eine positive elektrische Ladung auf der Zugseite gemessen werden, hervorgerufen durch die Zellen des Knochengewebes [SCHNITTLER et al. 1994].

Die innerhalb eines Knochenquerschnitts lokal auftretenden maximalen Spannungen können so hoch werden, dass der Knochen seinen strukturellen Zusammenhang verliert und bricht. Wenn man von Stabilitätsproblemen absieht, tritt ein Knochenbruch immer dann auf, wenn die innerhalb des Knochenquerschnitts auftretenden maximalen Spannungen die Festigkeit des Knochenmaterials überschreiten. Der Schwellenwert für die Belastung bei dem ein Knochen bricht, hängt im Wesentlichen von 3 Faktoren ab:

1. von der geometrischen Struktur des Knochens
2. von den mechanischen Eigenschaften (Spannungs-, Dehnungsverhalten und Druckresistenz)
3. von der Größe und Richtung der angreifenden Kräfte

Für einen Knochenbruch (Fraktur) ist demnach nicht die Gesamtbelastung entscheidend, sondern die lokal auftretende maximale Biegespannung [SCHNITTLER et al. 1994]

#### **1.4 Frakturheilung**

Eine Fraktur ist eine vollständige oder unvollständige Kontinuitätstrennung eines Knochens, die durch eine direkte oder indirekte Gewalteinwirkung zustande kommt und mit Schmerzen und einem Funktionsverlust einhergeht [ADLER 1998].

Grundlage der Frakturheilung sind 3 Blasteme: das Endost, das Periost und das Haverssche-System. Verantwortlich für den ständigen Knochenumbau sind die Zellpopulationen aus diesen Blastemen.

Thrombozyten, Monozyten, mesenchymale Zellen, Fibroblasten, Endothelzellen, Chondrozyten, Osteoblasten und Osteoklasten wandern durch Chemotaxis zur Frakturstelle und bilden durch Proliferation und Differenzierung neuen Knochen [ERLENBACHER et al. 1995, REDDI 1998].

Es werden 2 Formen der Frakturheilung unterschieden: die **direkte** oder primäre Knochenbruchheilung und die **indirekte** oder sekundäre Knochenbruchheilung.

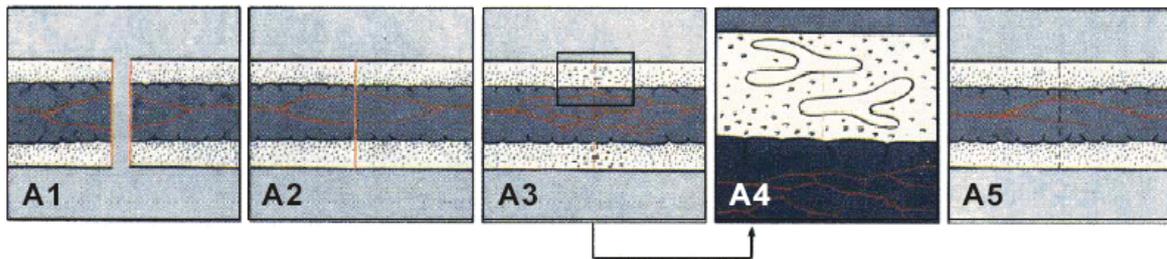
Mikroskopische Untersuchungen von SCHENK und WILLENEGGER an Defektproben haben ergeben, dass die Toleranzgrenze der Spaltbreite für eine **direkte** knöcherne Überbrückung bei etwa 500 µm liegt [SCHENK et al. 1977]. Makroskopisch lassen sich diese beiden Formen der Frakturheilung durch das unterschiedliche Ausmaß der Kallusbildung differenzieren. Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Fragmentbeweglichkeit und dem Ausmaß der Kallusbildung [HUTZSCHENREUTER et al. 1969].

Instabilität der Fragmentenden führt zur Bildung von Faserknorpel, Kallus und Fragmentendenresorption, was unter stabilen Bedingungen ausbleibt [WILLENEGGER et al. 1971]. Das Überwiegen von Zugkräften führt zu einem bindegewebigen, ein Vorherrschen von Druck dagegen zu einem knorpeligen Kallus [KROMPECHER 1937, MATZEN 1954].

#### 1.4.1 Die direkte Frakturheilung

Voraussetzung für eine **direkte** Frakturheilung (Abb. 3) ist die intakte Durchblutung der Fragmente, eine stabile Fixation der Fraktur, wie bei unter Kompression stehenden Frakturen nach Versorgung durch eine Plattenosteosynthese und der Knochenkontakt zueinander.

Unter diesen Umständen wird der Bruchspalt direkt von den Osteonen längs durchzogen und die Fraktur verbunden. Diese Form der direkten Frakturheilung wird als **Kontaktheilung** bezeichnet.



**Abb. 3:** Schematische Darstellung der primären Frakturheilung (aus: SCHUMPELICK et al. 1999). A1-A5: Primäre Frakturheilung ohne Kallusbildung durch direktes Vorwachsen der Osteone (Detail A4)

Dabei verhindert der direkte Flächenkontakt der Kortikalis ein Eindringen von Blutgefäßen und Gewebselementen in den Trennungs- oder Frakturspalt.

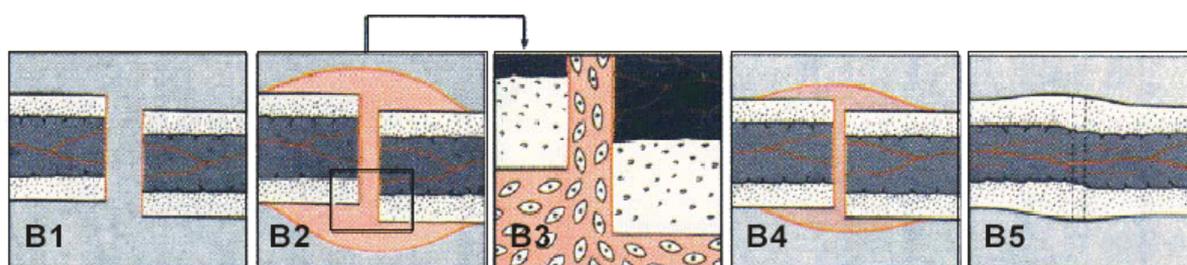
An den partiell devitalisierten Fragmentenden kommt es dabei nicht zu formverändernden Resorptionserscheinungen. Vielmehr erfolgt unter gleichzeitigem Abbau und Aufbau die Knochenregeneration auf dem Wege über die longitudinal gerichteten neuen Osteone [WILLENEGGER et al. 1971].

Die Bildung der neuen Osteone geschieht durch Osteoblasten, die von Osteoklasten zuvor gebildete Resorptionskanäle besiedeln und mit neuen Knochenlamellen ausfüllen [RHINELANDER 1965]. Die kortikale Kontaktfläche wird auf diese Weise von den regenerierenden Osteonen nach einer Art gegenseitiger Verzäpfung durchwachsen [SCHENK et al. 1964]. Diese primäre Regulation ist von keiner Kallusbildung begleitet und verläuft wie ein Knochenumbau [Fujimoto et al. 1999, Rimpler 1994].

SCHENK und WILLENEGGER stellten 1977 fest, dass es auch nach makroskopisch einwandfreier Reposition der Fraktur nicht möglich ist, zwischen den Fragmentenden einen absolut kongruenten Flächenkontakt herzustellen. Im mikroskopischen Bereich bleiben neben umschriebenen Kontaktzonen mehr oder weniger breite Spalten übrig, die schätzungsweise 60-80% der Oberfläche der Fragmentenden ausmachen [SCHENK et al. 1977]. Die Frakturheilung an diesen Stellen wird als **Spaltheilung** bezeichnet.

### 1.4.2 Die indirekte Frakturheilung

Die **indirekte** Frakturheilung (sekundäre Knochenbruchheilung) stellt den natürlichen Weg der Stabilisierung von Knochenfragmenten dar [McKIBBIN 1978] und ist bei der konservativen Frakturbehandlung wie der Gips- oder Brace Fixation [SARMIENTO et al. 1981] sowie bei der operativen Therapie durch flexible Fixationsverfahren mit der Verriegelungsnagelosteosynthese und dem Fixateur externe zu beobachten [RAHN 1982, KENWRIGHT et al. 1986]



**Abb. 4:** Schematische Darstellung der sekundären Frakturheilung (aus: SCHUMPELICK et al. 1999). B1-B5: Sekundäre Frakturheilung mit Auffüllen des Frakturspalts durch Hämatom (B2), anschließendes Einsprossen von Fibroblasten und sekundärer Differenzierung zu Geflechtknochen (B3) unter Ausbildung eines Kallus (B4).

Das Hauptcharakteristikum der **indirekten** Frakturheilung (Abb. 4) ist der Umweg über ein intermediäres Stützgewebe im interfragmentären Bereich [WILLENEGGER et al. 1971]. Die Knochenneubildung durchläuft unter endostaler und periostaler Kallusbildung folgende Phasen:

#### 1. Verletzungsphase (Fraktur):

Bei der **Verletzung (Fraktur)** entwickelt sich, durch Einrisse von osseären Blutgefäßen und Blutung im Frakturspalt zwischen den Fraktarenden ein Hämatom.

#### 2. Entzündungsphase (Dauer 1 Woche):

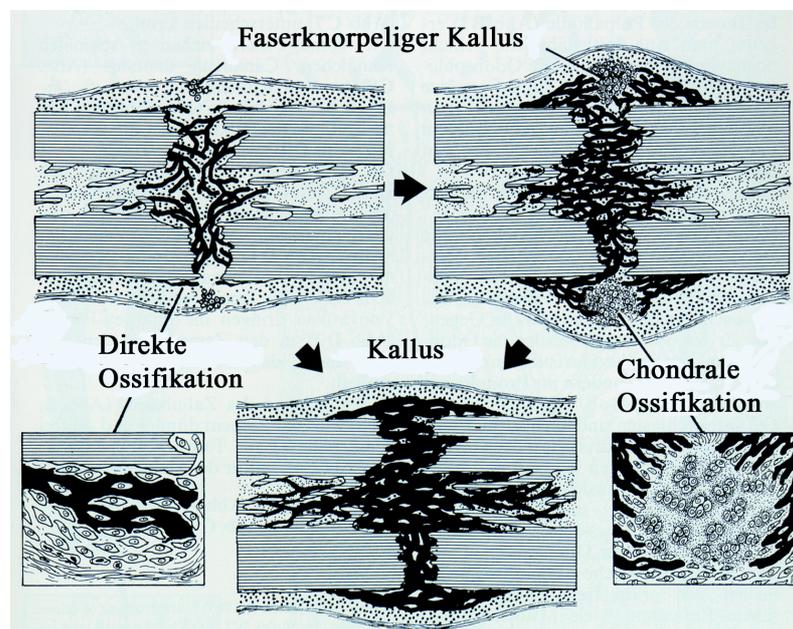
Damit verbunden ist die lokale Infiltration von Granulozyten, Mastzellen und Monozyten, die abgestorbenes Gewebe phagozytieren.

Ab dem 2. Tag kommt es zum Einwandern von Fibroblasten und Osteoklasten, welche die Knochenfragmente beseitigen. Kapillaren sprossen in das Frakturhämatom ein und es bildet sich junges Bindegewebe. Die oberflächlichen Periostzellen differenzieren sich in Chondroblasten und Chondrozyten, welche einen faserknorpeligen Kallus produzieren [ADLER 1998, KÜHN 2001]. Innerhalb einer Woche entsteht ein provisorischer bindegewebiger Kallus.

Wichtig für die spätere Zellinfiltration, Angiogenese und Zelldifferenzierung ist die Freisetzung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen.

### 3. Reparationsphase (Dauer 3 – 4 Monate):

Der bindegewebige oder knorpelige Kallus wird auf dem Wege einer *desmalen* (*direkten*) oder *chondralen* Ossifikation durch Faserknochen ersetzt [SCHENK et al. 1963]. (Abb. 5)



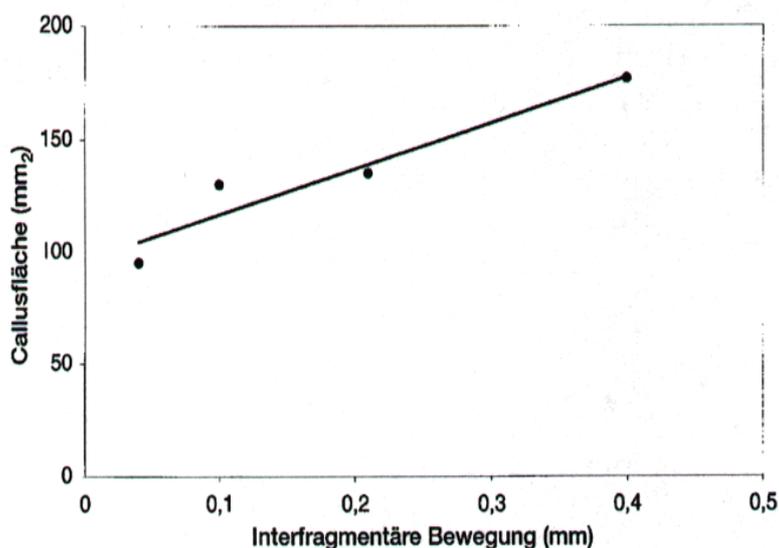
**Abb. 5:** Indirekte Frakturheilung durch die direkte und chondrale Ossifikation (aus: KÜHN 2001).

Dieser provisorische knöchernen Kallus (Faserknochen) entsteht in der 1. - 4. Woche. Faserknochen ist durch das Fehlen einer Lamellenstruktur gekennzeichnet.

Die kollagenen Fibrillen bilden ein ungeordnetes Geflecht (Geflechtknochen). Er ist reich an Osteozyten und wird viel rascher gebildet, da die Zeitspanne zwischen Osteoidproduktion und Mineralisation sehr kurz ist [SCHENK et al. 1977].

Ebenfalls mit einbezogen in den Reparationsvorgang sind neben den lokal wirksamen Wachstumsfaktoren, die den Aufbau des Granulationsgewebes steuern, auch der Calcium-, Parathormon- und Vitamin D-Stoffwechsel. Fibrozyten und Osteoblasten synthetisieren verstärkt Kollagen Typ I. Durch Makrophagen kommt es zur Ausschüttung von Matrixproteinen (Osteocalcin, Osteogenin), die den Abbau nekrotischen Knochengewebes durch Osteoklasten und die Knochenneubildung durch Osteoblasten fördern und nach dem Prinzip der direkten Ossifikation Knochentrabekel bilden [KÜHN 2001].

Das zunächst in der frühen Heilungsphase gebildete, weiche, noch nicht verkalkte Kallusgewebe lässt noch erhebliche interfragmentäre Bewegungen bei Belastung zu [CLAES et al. 2000]. Größere interfragmentäre Bewegungen während des Heilungsvorganges lassen mehr Kallus entstehen, was für Spaltbreiten bis zu 2 mm und gute Vaskularität gilt [CLAES et al. 1997, GOODSHIP et al. 1985] (Abb. 6).



**Abb. 6:** Korrelation von interfragmentärer axialer Bewegung und Kallusfläche für Querosteotomieheilungen (Spaltbreite 0,6-1 mm) des Schafsmetatarsus (aus: CLAES et al. 2000).

Bei unzureichender Immobilisation der Knochenfragmente kann durch eine enchondrale Ossifikation im Kallus Knorpelgewebe ausgebildet werden („Knorpelkallus“) [ADLER 1998, CLAES et al. 2000, KÜHN 2001] und im Falle zu großer Mobilität der Frakturrenden kann dies zu einer bleibenden Knorpelbildung sowie verzögerter (delayed-union) oder ausbleibender Frakturheilung (non-union) und fibröser Verbindung bzw. Pseudarthrose führen [KÜHN 2001, CLAES et al. 1997, MÜLLER et al. 1968, RUNKEL et al. 2000].

Nach 4 bis 6 Wochen entwickelt sich der definitive Kallus. Der faserknorpelige Kallus wird nach den Prinzipien der chondralen Ossifikation entfernt, das heißt zuerst erodiert und dann durch einen Knochenkallus ersetzt. Schließlich kommt es zu einer zunehmenden Mineralisation der Grundsubstanz. Der ausgebildete Geflechtknochen erfährt seine Orientierung in Richtung der Belastungsachse [KÜHN 2001].

#### **4. Remodellingphase (Dauer mehrere Monate):**

In der letzten Phase der sekundären Frakturheilung findet die funktionelle Adaptation zu Lamellenknochen statt, dessen Struktur den mechanischen Bedingungen gerecht wird. Außerdem kommt es zur Rekonstruktion des medullären Gefäßsystems unter Abbau von überschüssigem Kallus [WILLENEGGER et al. 1971]. Dazu gehört auch die Ausbildung eines durchgehenden Markraumes. Die ursprüngliche Knochenstruktur von Kortikalis und Spongiosa wird wiederhergestellt [KÜHN 2001].

### **1.5 Begriffe aus Materialwissenschaft und Biomechanik**

Dieses Kapitel soll über die, in dieser Arbeit behandelten Begriffe aus der Materialwissenschaft aufklären und mit Deformation verbundene Zusammenhänge näher erläutern.

#### **Elastizität**

*Elastizität* bezeichnet eine Deformation, die reversibel ist, das heißt, wenn sie nach Beseitigung der sie erzeugenden Spannung auf Null zurückgeht und die ursprüngliche Form restlos wiederhergestellt wird [CHRISTEN 1964].

## **Plastizität**

*Plastizität* steht im Gegensatz zu Elastizität und bezeichnet eine Deformation bei der der Ausgangszustand nach Wegnahme der deformierenden Einwirkung in messbarer Zeit nicht wieder erreicht wird (nach KOHLER) [CHRISTEN 1964].

## **Materialbruch**

Der *Bruch* einer Probe meint jede durch Überwindung der Trennfestigkeit hervorgerufene Werkstofftrennung, die den ganzen Querschnitt eines Werkstückes erfasst. Der Bruch führt somit zu einem Zerfallen des Werkstückes in zwei lose Teile [in: VDI-Z Springer-Verlag. 1942: 379].

## **Festigkeit**

Allgemein versteht man unter der *Festigkeit* eines Materials den Widerstand, den es einer Formänderung (Verformung) bzw. einer Trennung in einzelne Teile entgegensetzt [MATTHAES 1952].

Die Ursache dieses Widerstandes liegt in den Kohäsionskräften der Moleküle. Zu ihrer Überwindung müssen äußere Kräfte oder Belastungen auf das Material einwirken. Die Richtung der Belastung ist maßgebend für die Einteilung der *Festigkeit* in Zug-, Druck-, Biege-, Knick-, Schub- oder Torsionsfestigkeit. Die Größe der *Festigkeit* in den beanspruchten Querschnitten ruft mechanische Spannungen hervor, welche entsprechend als Zug-, Druck-, Torsions- oder Schubspannungen bezeichnet werden und ein Maß für die *Festigkeit* des Materials geben [CHRISTEN 1964].

## **Spannung**

Mit *Spannung* wird die auf die ursprüngliche Querschnittseinheit bezogene Belastung bezeichnet, d.h. die auf eine Flächeneinheit wirkende Kraft. In Abhängigkeit von der Richtung und Größe, wie äußere Kräfte an einem Körper oder auf eine Konstruktion wirken, entstehen innerhalb des Körpers  $\sigma$ -Spannungen und  $\tau$ -Spannungen. Spannungen senkrecht zur beanspruchten Querschnittsfläche nennt man Normalspannungen, wie die Zug- oder Druckspannungen und sind als  $\sigma$ -

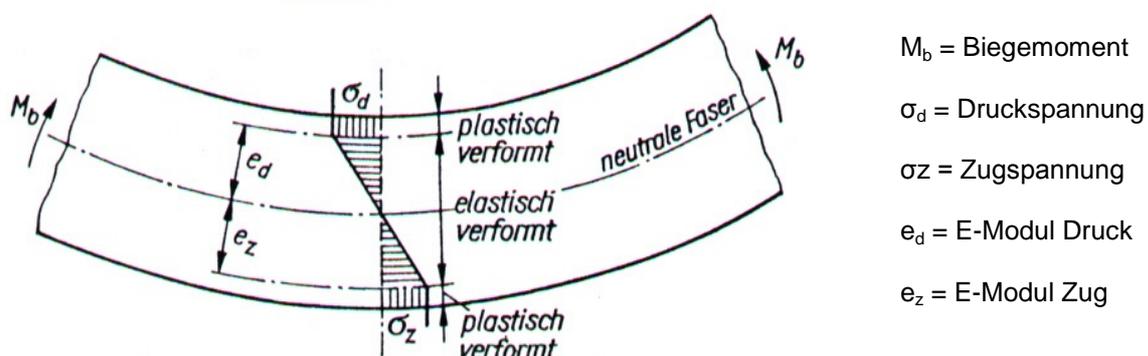
Spannungen definiert. Unter  $\tau$ -Spannungen versteht man Spannungen, die in der Ebene des beanspruchten Querschnittes auftreten und parallel zur Querschnittsfläche wirken. Diese Spannungen heißen Schub- oder Torsionsspannungen [CHRISTEN 1964].

## 1.6 Der Biegeversuch

Der Biegeversuch dient dazu das Widerstandsvermögen eines Materials gegen statische oder langsam ansteigende Belastung zu ermitteln [ASKELAND 1996] und ist besonders geeignet für die Untersuchung spröder Werkstoffe [OPITZ et al. 1972]. Hier erlangte er speziell für Polymerwerkstoffe und Polymerverbundstoffe große Bedeutung, da bei diesen Materialien, bedingt durch ihre spezifischen Eigenschaften, im praktischen Einsatz Biegebeanspruchungen vorherrschen [BLUMENAUER 1984].

Bei der Beanspruchung eines symmetrischen Querschnitts auf Biegung treten in der Randfaser Zug- und gegenüberliegend Druckspannungen auf. Die Spannungen nehmen auf beiden Seiten mit dem Abstand von der neutralen Faser zu, so dass die höchsten Werte jeweils in den Randfasern auftreten.

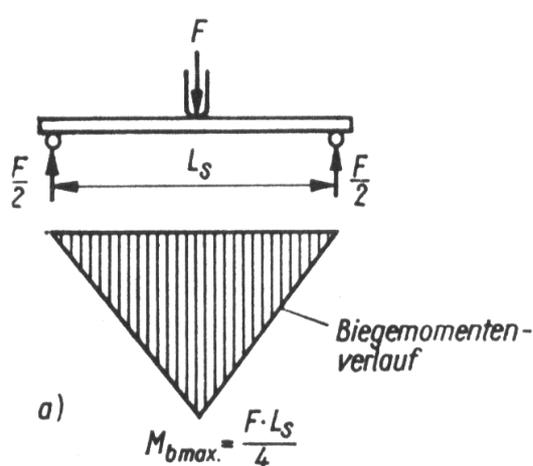
Im Unterschied zu den Druck- und Zugversuchen sind beim Biegeversuch dementsprechend Kräftepaare (Momente) wirksam [OPITZ et al. 1972], (Abb. 7).



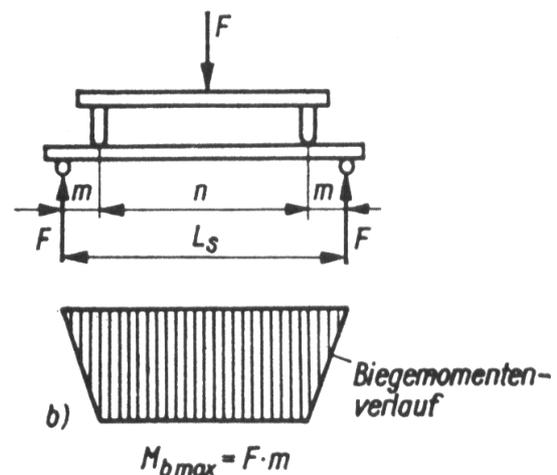
**Abb. 7:** Spannungsverteilung in einem auf Biegung beanspruchten symmetrischen Querschnitt (aus: BLUMENAUER 1984).

Eine Biegebeanspruchung liegt vor, wenn ein im Gleichgewicht befindlicher Balken (alle äußeren Kräfte sind im Gleichgewicht) durch eine zur Stabachse senkrecht wirkende Belastung eine Krümmung erfährt [OPITZ et al. 1972].

Die Kennwerte eines Biegeversuchs werden mit Hilfe von zwei Versuchsanordnungen ermittelt: der Dreipunktbiegung und der Vierpunktbiegung (Abb. 8a und Abb. 8b).



**Abb. 8a:** Versuchsanordnung und Momentenverlauf bei der Dreipunktbiegung (aus: BLUMENAUER 1984).



**Abb. 8b:** Versuchsanordnung und Momentenverlauf bei der Vierpunktbiegung (aus: BLUMENAUER 1984).

Bei der Vierpunktbiegung wirken zwei im *Abstand*  $m$  von den Stützen angreifende *Kräfte*  $F$  auf die Biegeprobe ein.  $L_s$  stellt die *Auflagestrecke* oder auch *Stützweite* dar.

Die Vierpunktbiegung zeichnet sich dadurch aus, dass zwischen den Kraftangriffsstellen keine Querkräfte auftreten. Das *Biegemoment*  $M_b$  bleibt zwischen den Kraftangriffsstellen *konstant*. Im Gegensatz zur Dreipunktbiegung, ist bei der Vierpunktbiegung infolge des zwischen den Kraftangriffsstellen konstant bleibenden Biegemoments gewährleistet, dass die ermittelten Kennwerte das Werkstoffverhalten richtig charakterisieren und nicht durch Inhomogenitäten der Probe an der Stelle des maximalen Biegemoments beeinflusst werden [BLUMENAUER 1984]. Weitere Vorteile der Vier- gegenüber der Dreipunktbiegung sind der geringere Kerbeffekt, die leichtere Justierbarkeit und die Belastung eines größeren Probenvolumens.

## 1.7 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Im Vergleich zu den industriell verwendeten Klebstoffen muss ein Knochenkleber, der im lebenden Organismus eingesetzt wird, zwangsläufig eine Reihe zusätzlicher Anforderungen erfüllen:

- ▶ klinische Praktikabilität
- ▶ Sterilisierbarkeit und damit ausgeschlossene Übertragung von Krankheitserregern
- ▶ gutes Haftvermögen auf Knochen in Gegenwart von Blut und Gewebeflüssigkeit
- ▶ hohe Klebefestigkeit, insbesondere beim Einsatz zur Verklebung von Knochenfragmenten
- ▶ keine Beeinflussung des Heilungsprozesses durch Unverträglichkeitsreaktionen und keine lokale bzw. systemische Toxizität der Einsatzkomponenten sowie möglicher Abbauprodukte
- ▶ keine, nekrotische Reaktionen hervorrufende, Wärmeentwicklung während der Aushärtung
- ▶ hohe osteointegrative Wirkung
- ▶ Bioresorbierbarkeit in einem definierten Zeitraum
- ▶ genügende Gestaltfestigkeit und mechanische Belastbarkeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die Klebefestigkeit von Ethylenglycol-oligolactid-dimetacrylat (ELAMA) zu beurteilen.

Dabei wird im Rahmen eines standardisierten Osteotomiemodells der Schafsulna diese Festigkeit durch biomechanische Untersuchungen (4-Punkt-Biegung) *in vivo* und *in vitro* analysiert.

Im *In-vitro*-Versuch wird die Biegefestigkeit nach vorgegebenen Polymerisationszeiten des Knochenklebers untersucht und mit der des intakten Knochens und *in vivo* verarbeitetem Knochenkleber verglichen, um den Einfluss von Gewebeflüssigkeit und Blut auf die Stabilität des Klebers zu untersuchen.

Wichtiger Punkt der Fragestellung war es außerdem aufzuzeigen, nach welchem Zeitpunkt ein mit Kleber behandelter Knochen wieder belastet werden kann, was für die klinische Anwendung von Bedeutung ist.

Weiterhin soll die klinische Praktikabilität des Knochenklebers durch die Anwendung am Großtiermodell erprobt werden. In diesem Zusammenhang ist eine entsprechende Viskosität und Polymerisationsgeschwindigkeit wünschenswert. In die Auswertung der Ergebnisse werden auch die Morphologie des Osteotomiemodells und die röntgenologischen Resultate einbezogen.

Es gibt derzeit keine bekannten aktuellen, biomechanischen Studien, die den Einsatz eines Knochenklebers bei der Frakturheilung im Knochen oder sogar der Refixation von Knochenfragmenten aufzeigen und mit der kortikalen Knochenheilung vergleichen.

Aus den Ergebnissen sollen sich neue Erkenntnisse für eine optimierte Frakturversorgung und Refixation von Fragmenten ergeben.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Versuchstiermodell Schaf

Tiermodelle dienen dazu, in kontrollierter Art und Weise Fragestellungen zu beantworten, die aus den Beobachtungen des klinischen Alltags resultieren [CLAES et al. 1999]. Ein genügendes Tiermodell sollte der Fragestellung angemessen und für ihre Beantwortung geeignet und relevant sein [RODGERS et al. 1993].

Nachdem im Kleintiermodell am Kaninchen die histologische Verträglichkeit des Knochenklebers aufgezeigt werden konnte [HEISS et al. 2002], sollte die Verbundfestigkeit an einem Großtiermodell überprüft werden.

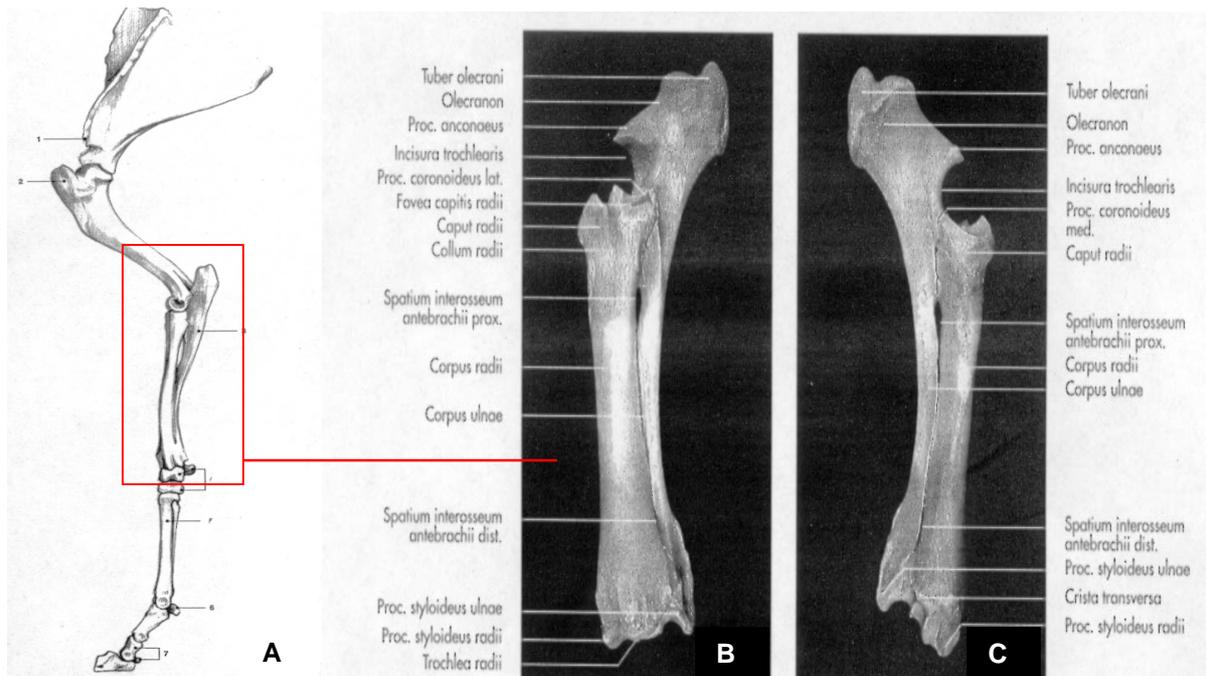
Vor der Entscheidung für ein bestimmtes Tiermodell müssen Überlegungen zur ökologischen, ethischen und sozialen Unbedenklichkeit stehen [DAVIDSON et al. 1987]. Das Schaf empfahl sich aus mehreren, für diese Studie sehr wichtigen Gründen:

Zum einen erlaubt das Schaf sehr gut reproduzierbare Rückschlüsse auf die, bei der menschlichen Frakturheilung ablaufenden Regenerationsvorgänge zu ziehen [WISSING 1990]. Darüber hinaus kann der Skelettapparat des Schafes mit den in der Humanmedizin gebräuchlichen Instrumentarien bearbeitet werden. Die sehr günstigen Verhältnisse in Bezug auf biomechanische Belastung (belastungsarmes Modell), Struktur und Vaskularisierung qualifizierten das Schaf für diese Studie.

Die anatomischen Gegebenheiten der vorderen Extremität des Schafes ließen es zu, die Verbundfestigkeit des Knochenklebers zu prüfen, ohne zusätzliche Osteosynthesen zu verwenden.

### 2.2 Skelettanatomie beim Vorderlauf des Schafes

Der Vorderlauf der Schultergliedmaße des Schafes wird knöchern von Radius und Ulna gebildet (Abb. 9). Der Radius liegt wie bei allen Wiederkäuern vorn medial und die Ulna hinten lateral. Beide Knochen sind infolge knöcherner Verwachsungen unbeweglich miteinander verbunden.



**Abb. 9:** Anatomische Darstellungen des Vorderlaufes beim Schaf: A – Schema der linken vorderen Gliedmaße des Schafes; B – Radius und Ulna links von lateral; C – Radius und Ulna links von medial.

Das zwischen Ulna und Radius bestehende Spatium interosseum antebrachii, das beim Menschen auf ganzer Unterarmlänge besteht, ist beim Schaf auf eine kurze Spalte reduziert.

Die Ulna erfuhr in der Entwicklungsgeschichte eine Rückbildung zugunsten der Verstärkung des Radius. Der Grad der Rückbildung entspricht dem Grad des Verlustes der vielseitigen Bewegungsmöglichkeit der Schultergliedmaße zugunsten ihres mehr und mehr einseitigen Gebrauchs als allein dem Stützen und der Fortbewegung dienendes Organ [Nickel et al. 1977].

### 2.3 Tierhaltung und –betreuung

Die Versuche wurden ausschließlich an weiblichen Schafen der Rasse „Merinolandschafe“ vorgenommen. Alle Tiere stammten aus dem Bestand der Schäferei BÜCHNER in Erfurt, wo sie vorwiegend auf Weiden gehalten wurden.

Um von einem abgeschlossenen Knochenwachstum und einer Verknöcherung der Epiphysenfugen auszugehen, wurden Tiere im Alter von 5 – 8 Jahren verwendet. Das durchschnittliche Gewicht der Tiere betrug 80,0 kg.

Nach Anlieferung wurden die Schafe in 2 Ställen des Forschungszentrums für Medizintechnik und Biotechnologie e.V. (FZMB, Geranienweg 7, D-99947 Bad Langensalza) mit je 12 und 36 Tieren bei einer Temperatur von ca. 10°C gehalten.

Die Kontrolle des Zustandes der Tiere wurde sowohl prä- als auch postoperativ durch tägliche tierärztliche Untersuchungen sichergestellt. Dazu gehörte eine Entwurmung und Ektoparasitenbehandlung des Bestandes.

Die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes (§ 8a, Abs. 1 und 2 in der Fassung vom 25.03.1998, in Anwendung der ISO EN 10 993 für Medizinprodukte der Klasse 2) nach Antragstellung an das Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz, PF 2249, D-99403 Weimar und Genehmigung des Versuches Nr. 14 – 54 / 01 wurden strikt eingehalten.

Eine Fütterung der Tiere erfolgte mehrmals täglich. Es stand den Tieren Heu, Stroh, Futterrüben und Quetschhafer ad libitum zur Verfügung. Der Flüssigkeitsbedarf der Schafe wurde mit Wasser ad libitum sichergestellt.

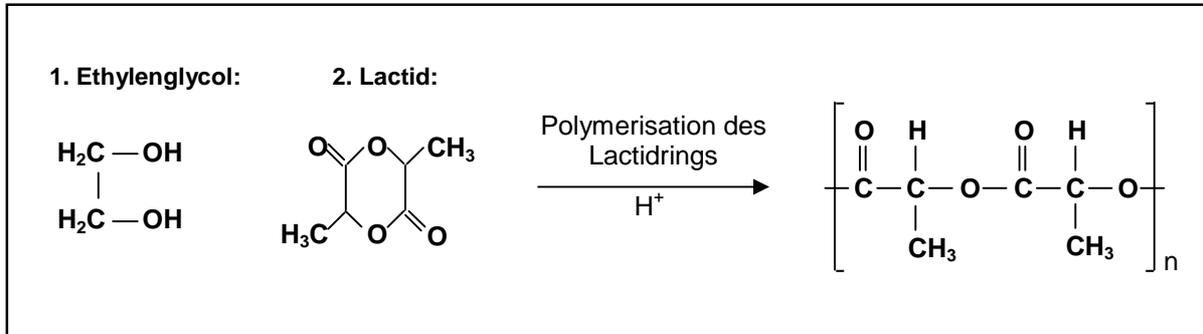
## **2.4 Knochenkleber**

### **2.4.1 Synthese und Applikation des Knochenklebers**

Ausgangspunkt für die Entwicklung des neuartigen, resorbierbaren Knochenklebers Ethylenglycol-oligolactid-dimetacrylat (ELAMA) bildeten chirurgische Adhäsivsysteme auf der Basis von Alkylen-bis (oligolactoyl-methacrylaten). Die Monomere sind in einer zweistufigen Synthese aus einem Diol (hier: Ethylenglycol), Milchsäure (hier: Lactid) und Methacrylsäure (MAS) synthetisierbar.

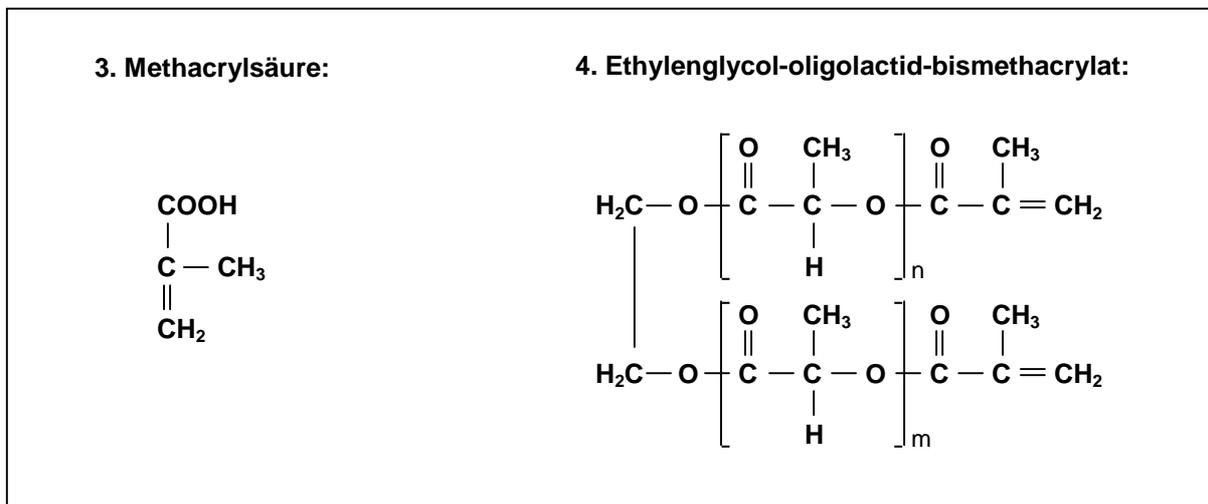
Milchsäure [CH<sub>3</sub>CH(OH)-COOH] ist als α-Hydroxypropionsäure ein Abkömmling der Karbonsäuren. Die Stellung des Hydroxyls zur Carboxylgruppe wird durch griechische Buchstaben gekennzeichnet. Milchsäure vermag mit sich selbst Ester zu bilden, wobei lineare Polyester (Estolide) oder zyklische Doppelerster wie Lactid entstehen [DONCKERWOLKE 1998].

Die Ringöffnungs-Polymerisation des Lactids bewirkt die Kondensationsreaktion des zweifachen Alkohols Ethylenglycol und des Oligolactids. Diese Reaktion bildet die Grundlage für die Synthese des Knochenklebers (Abb. 10).



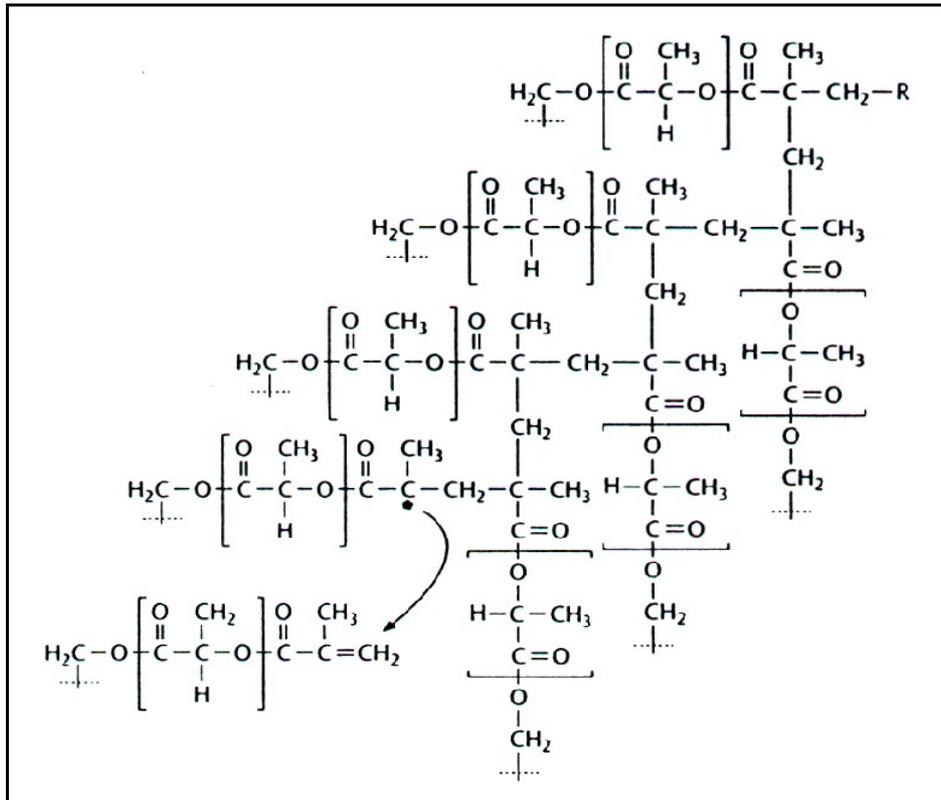
**Abb. 10:** Ethylenglycol und Lactid als Ausgangspunkt für die Synthese des Knochenklebers.

In einer zweiten Reaktion wird dieses nicht-reaktive Kondensationsprodukt, Ethylenglycol-Oligolactid, mit einer Methacrylsäure verestert (Abb. 11). Die 1 Masse-% Methacrylsäure (MAS) dient als hydrophiles Comonomer.



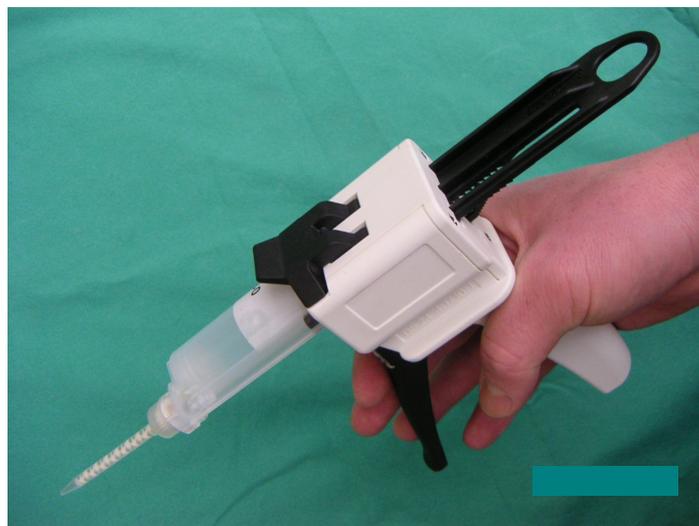
**Abb. 11:** Synthese von Ethylenglycol-oligolactide-bismetacrylat (ELAMA).

Damit entsteht ein hochreaktives Endprodukt mit Metacrylatgruppen, welches durch  $\alpha$ -Tocopherol stabilisiert wird (Abb. 12). Die Polymerisationsreaktion des hochviskösen Makromoleküls kann man durch Bestrahlung mit einem Fotoinitiator und energiereichem Licht erreichen, chemisch oder durch ionisierende Strahlung.



**Abb. 12:** Polymerisationsprozess des Knochenklebers.

Da das Einsatzspektrum des Klebstoffs eine einfache Applizierbarkeit und Handhabung fordert, wird ein System verwendet, welches die Anwendung *in situ* erlaubt, ohne zusätzliche Hilfsmittel wie z.B. Bestrahlung. Dieses System besteht aus 2 Komponenten, die durch ein 2-Kammersystem mit aufgesetztem Statikmischer appliziert werden können (Abb. 13).

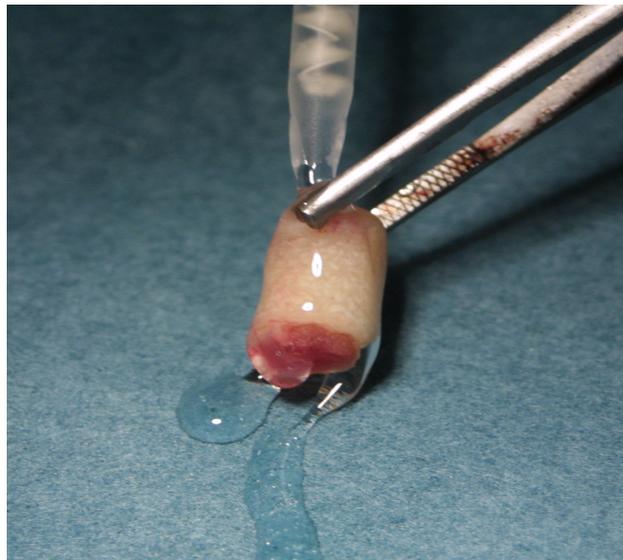


**Abb. 13:** 2-Kammersystem mit aufgesetztem Statikmischer

Eine Komponente stellt den Klebstoff in der unpolymersierten, aber hochviskösen Form dar. Die zweite Komponente repräsentiert das nichtreaktive Oligomer ohne reaktive Endgruppen und beinhaltet eine 3 Masse-%ige Lösung von 9-Borabicyclononan (9-BBN) gelöst in einem Träger von Polyethylenglycol-400 (PEG-400) als Starterkomponente, welche den Polymerisationsprozess einleitet.

Als Polymerisationsbeschleuniger enthält die Monomermischung 2 Masse-% Butylperoxybenzoat. Starterträgerkomponente und Monomer (ELAMA) werden im Verhältnis 1:10 appliziert.

Das aus dem Statikmischer kommende Material ist durchsichtig und weist eine niedrigvisköse Konsistenz auf (Abb. 14).



**Abb. 14:** Applikation des Knochenklebers mit niedrigvisköser Konsistenz.

Nach etwa 1 Minute beginnt die Substanz auszuhärten und nach 5 Minuten ist eine mechanische Festigkeit erreicht. 24 Stunden nach Applikation ist das Polymer komplett ausgehärtet.

Der Polymerisationsprozess ist eine exotherme Reaktion. Die Polymerisationstemperatur überschreitet jedoch nicht 40°C und wird aus diesem Grund keine Nekrosen am Knochen-Kleber-Verbund erzeugen. Das ausgehärtete

Polymer besteht aus ca. 65 Masse-% Milchsäure, zu 25 Masse-% aus wasserlöslichen Polymethacrylsäuren und zu 10 Masse-% aus Ethylenglycol.

Die Ursachen für die Festigkeit eines Klebers sind charakterisiert durch seine Adhäsionseigenschaften, welche physikalischen, chemischen oder unspezifischem mechanischen Ursprungs sind. Dazu kommen die Kohäsionskräfte, eine rein vom Kleber abhängige Größe. Die Kohäsionskräfte sind direkt abhängig von den chemischen und physikalischen Verbindungen zwischen den Polymerketten.

Demgegenüber hat die Viskosität des unpolymersierten Makromoleküls Einfluss auf das Ausmaß der erzeugten Polymerketten während der Polymerisation.

Das Makromolekül Ethylenglycol-oligolactid-dimetacrylat (ELAMA) mit niedrigerer Viskosität zeigt stärkere Kohäsionskräfte als höhere Alkohole mit höherer Viskosität [WENZ 1998].

#### 2.4.2 Degradation des Knochenklebers

Nachdem der Klebstoff durch Hydrolyse der Esterverbindungen, einem nicht zellgesteuerten Prozess aufgelöst ist, gewinnt der Begriff Bioresorbivität durch die Degradationsprodukte an Bedeutung (Abb. 15).

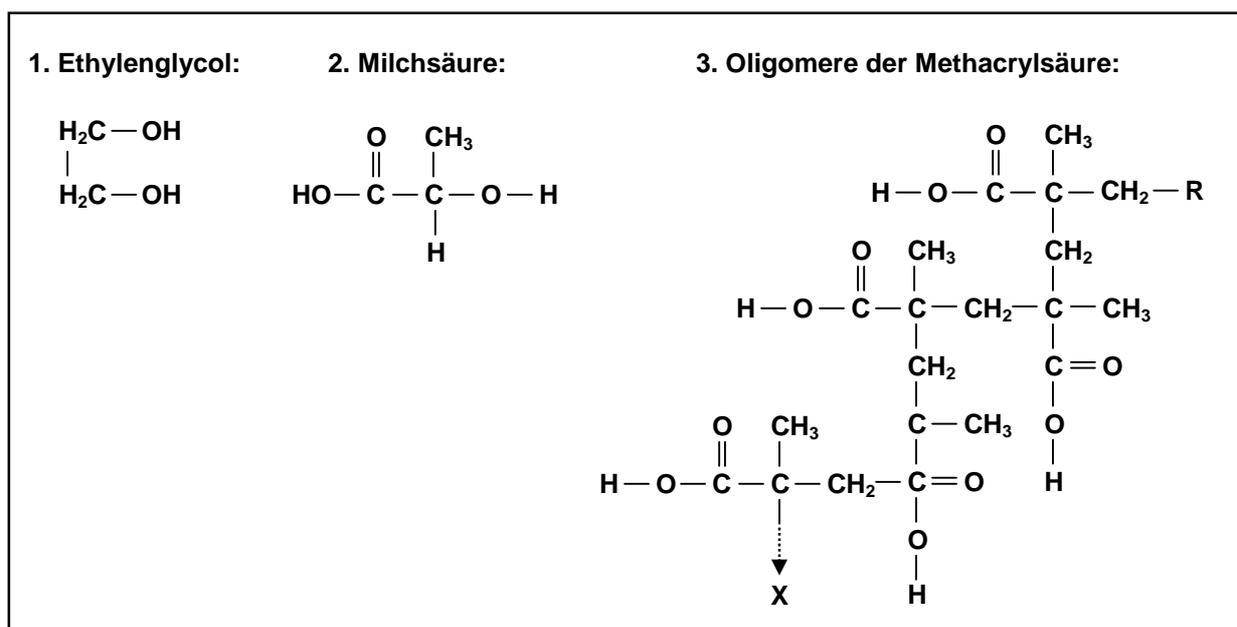


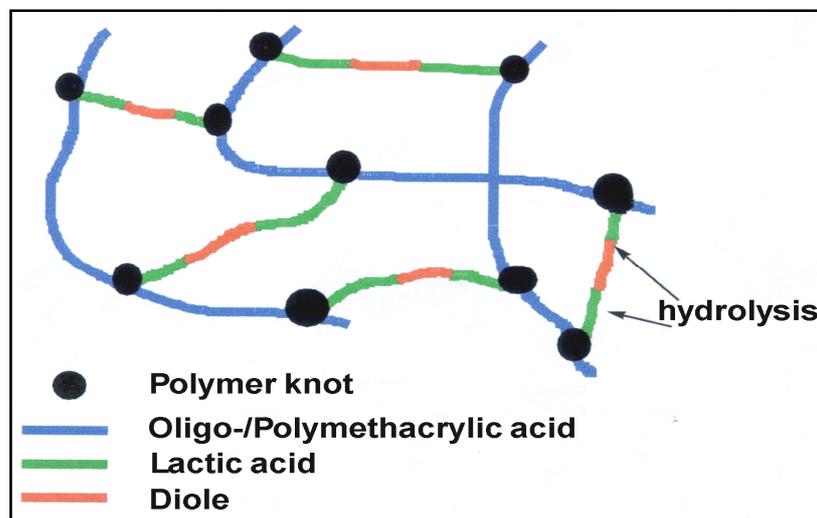
Abb. 15: Degradationsprodukte der Knochenkleberhydrolyse.

Abbildung 15 zeigt die Degradations-Produkte, welche aus der hydrolytischen Spaltung hervorgehen. Ebenso wie die Milchsäure ist Ethylenglycol ein Metabolit des menschlichen Stoffwechsels. Die Monomere werden im Citratcyclus verstoffwechselt, wo sie in  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  überführt und über Niere, Darm und Lunge ausgeschieden werden.

Das größere Molekül aus Abbildung 15 ist ein Oligomer/Polymer der Methacrylsäure, welches nach der hydrolytischen Spaltung übrig geblieben ist. Derartige hoch wasserlösliche Polymere werden über die Nieren ausgeschieden, vorausgesetzt ihr Molekulgewicht ist kleiner als 8000 g/mmol.

Es erscheint jedoch sicher, dass infolge der stereometrischen Hemmung während des Polymerisationsprozesses, diese Art von Methacrylsäure-Oligomeren das Molekulgewicht von 8000 g/mmol nicht überschreiten.

Ebenfalls auf Grund der stereometrischen Hemmung kommt es zu einer Verknüpfung verschiedener verlängerter Ethyleneglycol-Oligolactide-Dimetacrylat-Oligomere und - Polymere (Abb. 16).



**Abb. 16:** Polymere Vernetzung des Klebermaterials (P. POKINSKYJ, schriftliche Mitteilung)

Dies ist der Grund für das Degradationsverhalten, welches im Vergleich zu hochmolekularen Polymeren wie Poly-L-Lactid völlig anders und außerdem wesentlich stärker abhängig von der Vorbereitung des angewandten Polymerisationsverfahrens ist.

Durch die Einleitung der Polymerisation mit 9-Borabicyclononan (9-BBN) wurde in *In-vitro*-Versuchen im Laufe der Degradation ein Gewichtsverlust von 40 Masse-% in 140 Tagen gemessen [WENZ 1998]. Die Abnahme des Gewichts korreliert mit der Erhöhung des Lactat-Spiegels, als Hauptkomponente des Moleküls (Abb. 17).

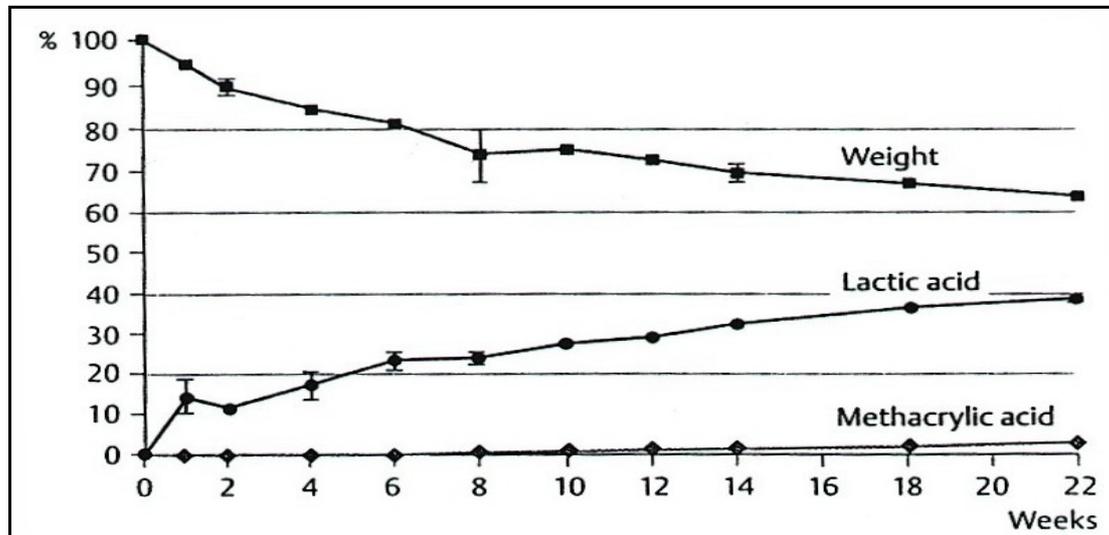


Abb. 17: Gewichtsabnahme des Klebermaterials in Soerensen-Puffer (pH 7,4).

## 2.5 Biometrische Planung

Die Überlegungen zur Festlegung der Gruppenstärke des Versuches basieren auf den Grundlagen einer explorativen Datenanalyse: Es soll eine Hypothese generiert und mit Hilfe des gewonnenen Datenmaterials so viele Fragen wie möglich beantwortet werden.

Die benötigte Mindestgruppenstärke wurde auf  $n = 4$  geschätzt. Die endgültige Gruppenstärke wurde auf  $n = 6$  Tiere pro Gruppe und Zeitpunkt der Euthanasie festgelegt.

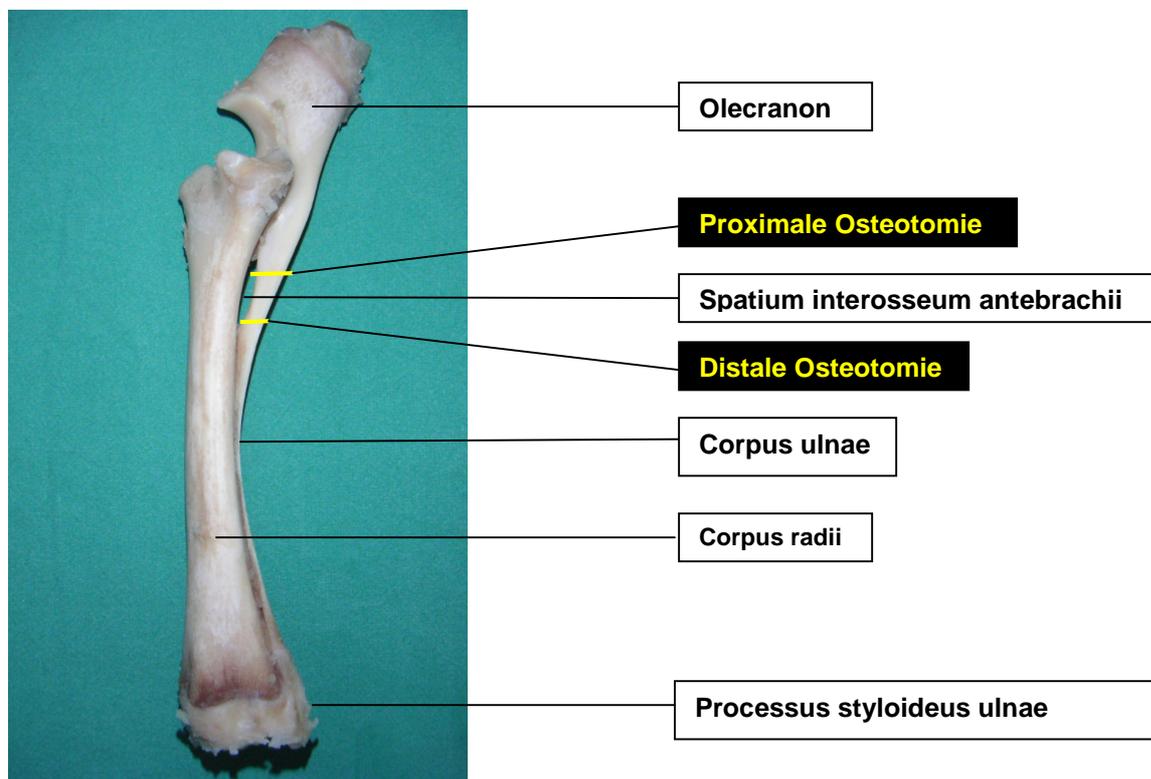
Hauptzielkriterium zur Unterschiedsbildung von Kontroll- und Versuchsgruppe ist die **Biegefestigkeit**. Die **Biegefestigkeit** ist definiert als der Widerstand eines Prüfkörpers bei Belastung auf Biegung im Augenblick des Bruches. Sie ist neben der Druck- und Zugfestigkeit eine wesentliche Kenngröße der mechanischen Festigkeit eines Werkstoffes.

Die *Biegefestigkeit* wird beeinflusst von der chemischen Zusammensetzung des Prüfkörpers und dem Gefüge. Die *Biegefestigkeit* als Kriterium zur Unterschiedsbildung wurde gewählt, weil sie eine Beurteilung der biomechanischen Eigenschaften des Klebermaterials im Verbund in der Frakturbehandlung zulässt.

Aus den Eingangsgrößen *Weg s* und *Kraft F* wird das *Biegemoment  $M_b$*  berechnet. Nach Bestimmung der *Frakturquerschnittsfläche A* lässt sich die *Biegespannung  $\sigma$*  angeben. Setzt man für die *Kraft F*, die Kraft im Moment des Bruches ein, ergibt sich die *Biegefestigkeit* [BLUMENAUER 1984].

## 2.6 Versuchsprotokoll

Die Tierversuche (Nr. 14 – 54 / 01) wurden vom Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz genehmigt und strikt eingehalten (Kap. 2.3). Bei 36 Schafen wurde im diaphysären, kortikalen, ulnaren Bereich des linken Vorderlaufs ein 2 cm langes Osteotomiesegment mit der oszillierenden Säge unter Kühlung mit physiologischer Kochsalzlösung erzeugt (Abb. 18).



**Abb. 18:** Osteotomiemodell im belastungsarmen Bereich der Schafsulna.

Es erfolgte die Bildung von zwei gleichgroßen Gruppen mit jeweils 18 Tieren. In Gruppe 1 wurde das Segment mit dem Knochenkleber fixiert. Gruppe 2 bildete die Kontrollgruppe, bei der das Segment ohne Knochenkleber *in vivo* reponiert wurde.

Aufgrund der besseren Praktikabilität während der Operation und der Vergleichbarkeit erfolgte die Operation bei allen Tieren am *linken* Vorderlauf.

Die Zeitpunkte zur Euthanasie der Tiere waren mit 21, 42 und 84 Tagen postoperativ festgelegt worden. Jeweils 6 Tiere aus der Kleber- und der Kontrollgruppe sollten zum jeweiligen Zeitpunkt euthanasiert werden (Tab. 2).

Verfahren	Beobachtungszeitpunkt postoperativ [d]	Anzahl der Tiere [n]	Gesamt [n]
Kleber	21	6	18
	42	6	
	84	6	
Kontrolle	21	6	18
	42	6	
	84	6	

**Tab. 2:** Versuchsprotokoll der *In-vivo*-Versuche.

Bei 9 Schafen mußte zusätzlich der nicht operierte intakte rechte Vorderlauf für die *In-vitro*-Versuche entnommen und präpariert werden. Diese Präparate bildeten die Gruppe 0.

Innerhalb dieser Gruppe waren 3 Aushärtungszeiten des Knochenklebers von 10, 60 und 360 Minuten festgelegt worden. Zu jedem Zeitpunkt erfolgte die Prüfung von jeweils 3 Knochenpräparaten (Tab. 3).

Verfahren	Aushärtung [min]	Anzahl [n]	Gesamt [n]
Kleber	10	3	9
	60	3	
	360	3	

**Tab. 3:** Versuchsprotokoll der *In-vitro*-Versuche.

Im diaphysären, kortikalen, ulnaren Bereich des rechten Vorderlaufs wurde zuvor ein 2 cm langes Osteotomiesegment mit der oszillierenden Säge *in vitro* erzeugt, komplett abgelöst und nach Einbettung der Epiphysen mit Kleber reponiert.

Nach den entsprechenden Aushärtungszeiten (s. Tabelle 2) erfolgte die 4-Punkt-Biege-Prüfung der geklebten Knochen.

## 2.7 Randomisierung

Um für die Versuchs- und Kontrollgruppe Strukturgleichheit herzustellen, mußte präoperativ eine Zufallszuteilung (Randomisierung) vorgenommen werden. Vor Beginn der Versuchsreihe war eine Randomisierungsliste erstellt worden. Die Tiere wurden willkürlich von den Betreuern aus dem Bestand entnommen. Alle Tiere waren mit Ohrmarken versehen. Die auf der Ohrmarke befindliche Nummer war auf der Randomisierungsliste wieder zu finden und der Kleber- oder Kontrollgruppe zugeordnet.

## 2.8 Narkose

Die chirurgischen Eingriffe fanden unter Allgemeinanästhesie statt. Der venöse Zugang erfolgte über die Vena jugularis mittels eines Venenverweilkatheters. Zur Anästhesieeinleitung erhielten die Schafe 2,0 mg Diazepam (Valium<sup>®</sup>, Fa. F. Hoffmann-La Roche AG, Basel) intravenös.

Sobald die ersten Anzeichen einer Sedation auftraten, wurden 1,0 mg Xylazin (Rompun<sup>®</sup>, Fa. Bayer, Leverkusen) und 4,0 mg Ketamin (Ketanest<sup>®</sup>, Fa. Pfizer, Karlsruhe) intravenös appliziert. Nach der orotrachealen Intubation (Tubengröße 9,5 bis 10, Fa. Mallinckrodt, Phillipsburg) wurden die Tiere zur Aufrechterhaltung der Anästhesie an ein halboffenes Narkosesystem angeschlossen und der Sauerstofffluss auf 2 Liter O<sub>2</sub>/min eingestellt. Die Isoflurankonzentration schwankte dabei zwischen 1,5 und 2,0 Volumen-%.

Das Monitoring während der Intubation erfolgte mittels EKG, Pulsoxymetrie und Kapnometrie. Außerdem wurden Korneal-, Lidschluss-, Pupillenreflex, Muskeltonus

und Schmerzempfinden kontrolliert. Anschließend erfolgte die Lagerung in rechter Seitenlage, das Scheren sowie Desinfizieren und die sterile Abdeckung des Operationsgebietes.

Intraoperativ erhielten die Schafe eine systemische Antibiose (6,0 mg Veracin-Compositum i.v.) und ein Analgetikum (4,0 mg Flunixin-Meglumin, Finadyne® s.c., Fa. Schering-Plough A/S, Farum).

## 2.9 Operationstechnik

### *Fraktursegmentmodell der Ulna (Osteotomiemodell)*

Die Freilegung der Ulna erfolgte bei allen 36 Tieren über den lateralen Zugangsweg durch Längsspalten der Faszie und einen intermuskulären Zugang zwischen dem M. extensor carpi ulnaris und dem M. extensor digitalis lateralis (Abb. 19).



**Abb. 19:** Freipräparierte Ulna.

Im nächsten Operationsschritt wurde das Periost in Höhe des Spatium interosseum abgelöst, eine Segmentstrecke von exakt 2 cm ausgemessen und mit der oszillierenden Säge (Fa. SYNTHES, Umkirch) auf Höhe der distalen Begrenzung des Spatiums der erste Sägeschnitt gesetzt (Abb. 20).



**Abb. 20:** Osteotomie der Ulna.

Unter sorgfältiger Schonung der A. interossea wurde der proximale Sägeschnitt gesetzt und das 2 cm lange ulnare Knochensegment konnte herausgetrennt werden (Abb. 21).



**Abb. 21:** 2 cm langes ulnares Knochensegment.

Der Sägevorgang erfolgte unter sorgfältiger Kühlung mit physiologischer NaCl – Lösung zur Vermeidung von Hitzenekrosen.

Das komplette 2 cm messende Ulnasegment wurde schließlich aus seinem anatomischen Verbund herausgelöst und auf beide Osteotomieenden langsam und gleichmäßig der Knochenkleber aufgetragen (Abb. 22).



**Abb. 22:** Applikation des Knochenklebers durch ein 2-Kammersystem auf die Osteotomieenden des Ulnasegmentes.

Danach erfolgte innerhalb von 60 sec. die anatomisch korrekte Reposition des Ulnasegmentes, wobei sorgfältig darauf geachtet werden musste, dass anschließend eine so genannte Fixationsphase von 5 Minuten eingehalten wurde (Abb. 23).



**Abb. 23:** Fixationsphase.

Nach diesem Zeitraum konnte eine vollständige Aushärtung sowie eine mechanische Festigkeit des Ulnasegmentes im Verbund festgestellt werden.

Bei allen Tieren der Kontrollgruppe wurde das gleiche operative Vorgehen geführt, wobei das Ulnasegment durch Periost und Muskeladaptation ohne Osteosynthese in anatomischer Position gehalten wurde.

Anschließend wurde der Operationssitus mehrfach gespült, die Muskulatur über der metaphysären Ulna adaptiert und die Haut in fortlaufender Technik mit einem resorbierbaren Faden aus Polyglactin (Vicryl<sup>®</sup>, Fa. ETHICON, Norderstedt) verschlossen.

## 2.10 Postoperative Komplikationen

7 der 36 operierten Tiere gingen nicht in die biomechanische Analyse ein (Tab. 4). Die Ulnasegmente dieser 7 Tiere zeigten eine für das 4-Punkt-Biegeverfahren ungenügende Festigkeit im Verbund, sodass eine Prüfung nicht möglich war.

Gruppenzugehörigkeit	Beobachtungszeitraum [d]	Anzahl der Tiere präoperativ [n]	Geprüfte Anzahl der Vorderläufe [n]
Klebergruppe	21	6	4
	42	6	3
	84	6	5
Kontrollgruppe	21	6	5
	42	6	6
	84	6	6

**Tab. 4:** Limitierung der Gruppengrößen durch postoperative Komplikationen.

In 6 Fällen (86 %) der 7 biomechanisch nicht zu analysierbaren Tiere handelte es sich um Schafe der Klebergruppe (n = 18) und in dem übrigen Fall um 1 Tier (14 %) der Kontrollgruppe (n = 18).

4 der 7 Tiere, welche nicht Eingang in die biomechanische Analyse fanden, fielen im postoperativen Verlauf schon durch gering- bis hochgradiges Lahmen auf.

Das Tier der Kontrollgruppe (21 Tage Standzeit), welches biomechanisch nicht analysiert wurde, entwickelte während der Narkose eine Aspirationspneumonie nach Aspiration von Panseninhalt. Symptomatisch zeigten sich Dyspnoe, Inappetenz, Husten, Fieber und Diarrhoe. 8 Tage postoperativ mußte dieses Schaf mit T61<sup>®</sup> (Fa. Hoechst Vet., Unterschleißheim) euthanasiert werden.

## 2.11 Euthanasie

Entsprechend dem Versuchsprotokoll wurde die Euthanasie der Tiere zum jeweils festgelegten Zeitpunkt am Forschungszentrum für Medizintechnik und Biotechnologie e.V. (FZMB) Bad Langensalza vorgenommen.

Unter tierärztlicher Betreuung wurden die Tiere mit T61<sup>®</sup> i.v. (Fa. Hoechst Vet., Unterschleißheim) eingeschläfert.

Nach Exartikulation des Vorderlaufes (Radius, Ulna) der euthanasierten Tiere wurden umgehend die Weichteile abpräpariert und die Knochen mit einem Folienschweißgerät (Vacupac Plus<sup>®</sup>, Fa. Krups GmbH & Co. KG, Solingen) vakuumversiegelt eingeschweißt, etikettiert und gekühlt.

Die Kühlung der versiegelten Knochen während des Transports zum Laboratorium für experimentelle Unfallchirurgie der Justus-Liebig-Universität Giessen wurde durch Trockeneis sichergestellt.

Die Tierkadaver wurden in der Tierkörperbeseitigungsanlage von SARIA Bio-Industries (Riedfeld 7, Elxleben) entsorgt.

## 2.12 Vorversuche

Um die Operationstechnik zu studieren und den Ablauf der Versuche exakt abzustimmen waren zwei Operationen mit je 1 Schaf pro Gruppe geplant und durchgeführt worden.

Die Euthanasie der 2 Tiere wurde am 21. Tag postoperativ mit T61<sup>®</sup> (Fa. Hoechst Vet., Unterschleißheim) vorgenommen. Die entnommenen osteotomierten Knochen des linken Vorderlaufes wurden für die biomechanischen Testversuche zur 4-Punkt-Biegung genutzt.

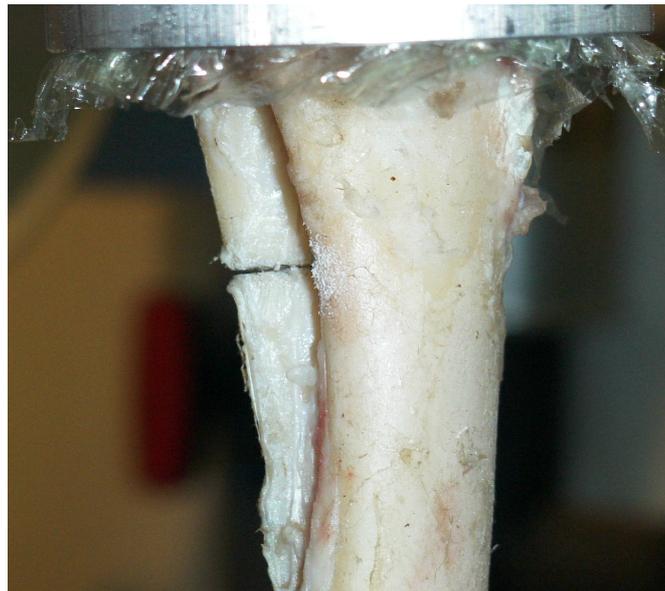
Mit den Knochen des rechten Vorderlaufes wurde das belastungsarme Modell der Schafsulna demonstriert.

### **Das belastungsarme Modell der Schafsulna**

Die intakten Knochen der rechten Extremität der im Vorversuch verwendeten Tiere dienten dazu, in einer Übersichtsprüfung das belastungsarme Modell der Schafsulna zu demonstrieren.

Dazu wurde die Instron-Schenk Hydropuls PSA 40 KN (Fa. Instron Schenck, Darmstadt) des Labors für Biomechanik an der Fachhochschule Giessen (Leiter: Prof. Dr. -Ing. Nietert) genutzt.

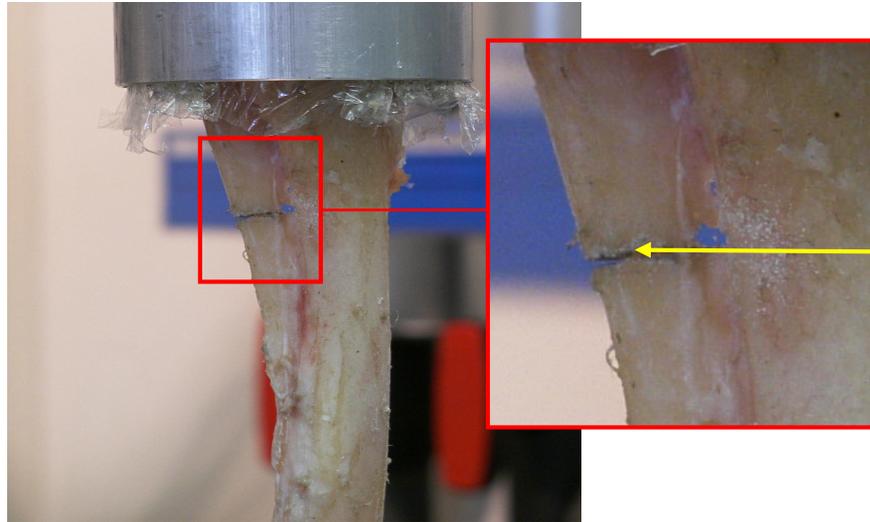
Es wurde ein Vorderlauf auf Druckbelastung bis zur vollständigen Zerstörung des Knochens geprüft. Zur Sichtung der Krafteinwirkung auf die Ulna wurde diese auf Höhe des Spatium interosseum mit einer Spaltbreite von 0,7 mm osteotomiert (Abb. 24).



**Abb. 24:** Vorderlauf mit osteotomierter Ulna in der Instron-Schenk Hvdropuls PSA 40 KN.

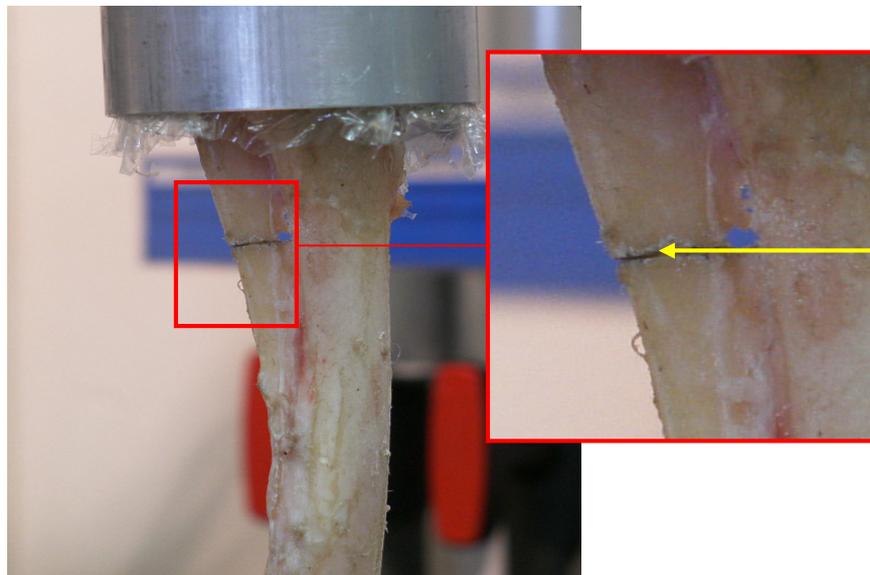
Im ersten Testlauf wurde der Druck auf die proximale Epiphyse von Ulna und Radius bis zu einer Gewichtskraft von 690 N erhöht, was einem Gewicht von 70,3 kg entspricht.

Unter dieser Belastung konnte keine Veränderung des Osteotomiespalt festgestellt werden (Abb. 25).



**Abb. 25:** Deutlich sichtbarer Osteotomiespalt der Ulna bei Druckbelastung mit 690 N ( ← ).

Erst bei einer Druckbelastung von 2500 N schloss sich der Osteotomiespalt sichtbar (Abb. 26).



**Abb. 26:** Sichtbar geschlossener Osteotomiespalt der Ulna bei Druckbelastung mit 2500 N ( ← ).

Eine Gewichtskraft von 2500 N entspricht einem Gewicht von 254,8 kg.

Unter Berufung auf Informationen von Dipl.-Ing. A. Geck [Mitarbeiter des Labors für Biomechanik der Fachhochschule Giessen-Friedberg (Leiter: Prof. Dr. -Ing. Nietert)] beträgt die Gewichtsbelastung für eine Extremität der verwendeten Schafe nach Geck [A. GECK, mündliche Auskunft]:

**Körpergewicht [kg]**

**Anzahl der Extremitäten [n] + 20% des Körpergewichtes [kg]**

im Maximum 46,1 kg für das mit 102,5 kg Körpergewicht schwerste Tier aus der Versuchsreihe. Diese Überlegungen gehen auf ganganalytische Untersuchungen am Menschen zurück [GECK et al. 2000], welche durch die divergenten anatomischen Verhältnisse nur bedingt auf das Belastungsmodell der Schafsulna angewendet werden können.

Überträgt man die, in der Ganganalyse des Menschen ermittelten Ergebnisse jedoch auf die beim Gang des Schafes statthabenden Kräfteverhältnisse, lässt sich feststellen, dass bei physiologischer Belastung einer Extremität des Schafes *kaum* oder *keine* Kraft über die Ulna auf den distalen Knochen übertragen wird.

Das Osteotomiesegmentmodell der Schafsulna zur Überprüfung der Verbundfestigkeit des Knochenklebers befindet sich somit in einem *belastungsarmen* bzw. *-freien* Bereich.

### **2.13 Vorbereitung der biomechanischen Analyse**

Die bei -20°C in einer BOSCH Kältemaschine (Froster-720-CR, Fa. Phillipp-Kirsch GmbH, Offenburg) eingefrorenen, vakuumversiegelten Knochen wurden am Prüfungstag entnommen und in isotone Kochsalzlösung (Fa. Baxter SA, Lessines) gelegt. Hier wurden die Knochen 3 - 4 Stunden belassen und tauten bei Zimmertemperatur auf.

Für den anschließenden Sägevorgang wurde eine Kreissäge (DURATOR M180, Fa. Norton S.A., Bascharage) verwendet, wobei zunächst bei jedem zu prüfenden Knochen 50 mm vom distalen Ende der Epiphyse entfernt wurde.

Im zweiten Schritt wurde der dem Osteotomiesegment opponierende Teil des Radius auf Länge des Spatium interosseum herausgetrennt. Die Feinpräparation wurde mit einem Skalpell vorgenommen (Abb. 27).



**Abb. 27:** Präparation des proximalen Radius.

Da die Olecrani der zur biomechanischen Prüfung herangezogenen Knochen in die histologische Auswertung zur Beurteilung der Biokompatibilität eingingen, wurde standardisiert bei allen Knochen das Olecranon im oberen Drittel der Incisura trochlearis abgetrennt.

Der Transport der aufbereiteten Präparate vom Laboratorium für experimentelle Unfallchirurgie der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie Giessen zur Fachhochschule Giessen-Friedberg, Laboratorium für Biomechanik (Leiter: Prof. Dr. - Ing. Nietert) erfolgte in mit isotoner Kochsalzlösung gefüllten Plastikbehältern.

Der Einbettungsvorgang folgte einem standardisierten Arbeitsablauf unter einer Abzugsvorrichtung.

Der zu prüfende Knochen wurde dem Transportbehältnis entnommen und auf einer Unterlage zum Trocknen abgelegt. Zwei für die biomechanische Prüfung angefertigte Aluminiumhülsen (Maße:  $d = 5,6 \text{ cm} / h = 3,6 \text{ cm}$  und  $d = 4,6 \text{ cm} / h = 4,0 \text{ cm}$ ) wurden mit PFTE-Spray (Bonnaflon-Spray<sup>®</sup>, Fa. Ophoff GmbH, Bonn) besprüht um ein leichtes Entfernen der Einbettmasse und die Wiederverwendung der Hülsen zu gewährleisten.

Die verwendete Einbettmasse, Demotec 30<sup>®</sup> (Fa. Demotec, Nidderau), bestand aus einer pulverigen und einer flüssigen Komponente, welche im Verhältnis 5 (62,5%) : 3 (37,5%) gemischt wurden. Die Aushärtungszeit betrug 3 Minuten. In dieser Zeit konnte der Knochen in der Laservorrichtung austariert werden (Abb. 28).



**Abb. 28:** Ausrichtung des Knochens im Kaltpolymerisat mit Hilfe einer Laservorrichtung und Befeuchtung.

Das Kaltpolymerisat auf der Basis von Methylmetacrylat zeigte während der Aushärtung eine sehr geringe Polymerisationswärme.

Durch isotone Kochsalzlösung wurde die Befeuchtung der Knochen sichergestellt.

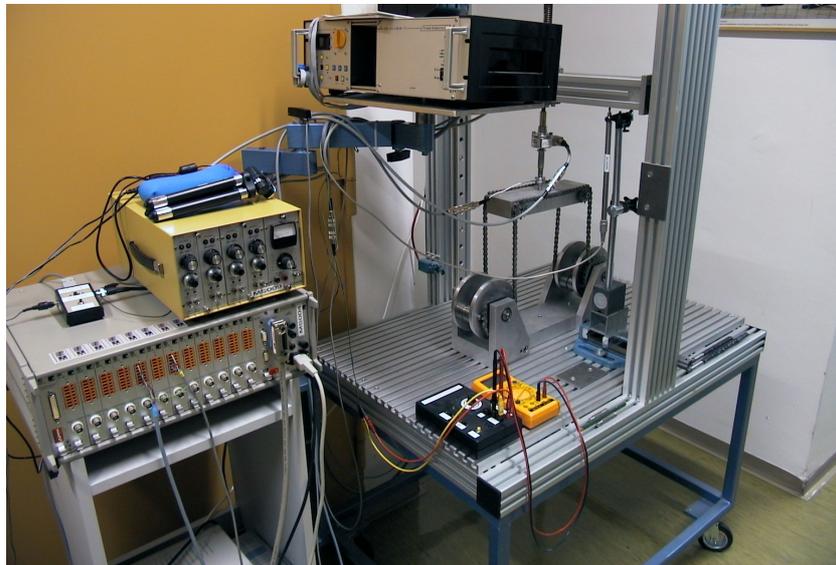
Nach Ausrichtung des Knochens und Polymerisation der Einbettmasse konnten die Verlängerungsstangen in die Aluminiumhülsen, welche im Boden mit einem Schraubengewinde versehen waren, gedreht werden.

Während der gesamten Dauer der Präparation war jeder Knochen mit einer Etikettierung versehen, sodass zu jeder Zeit eine Zuordnung und eine Dokumentation möglich waren, und ein Vertauschen der Prüfstücke sicher ausgeschlossen werden konnte.

## 2.14 *In-vivo*-Analyse der Verbundfestigkeit des Knochenklebers durch die 4-Punkt-Biegung

Die Biegefestigkeit der Knochen sollte durch die 4-Punkt-Biegung analysiert werden.

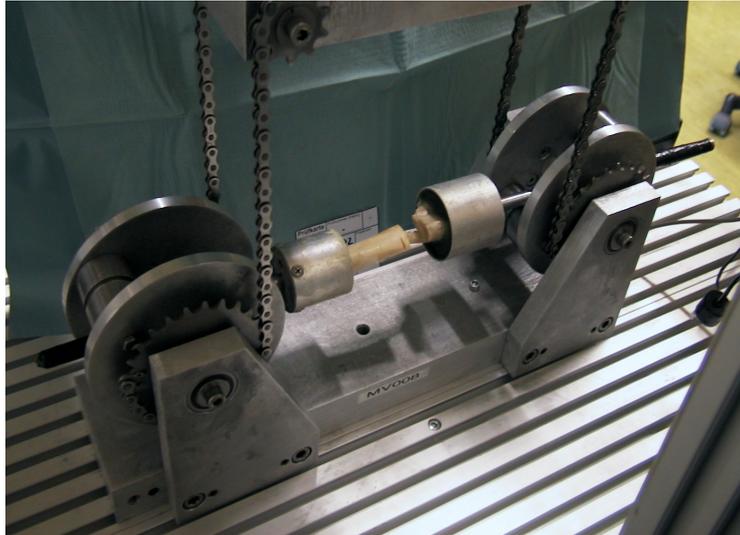
Für die biomechanischen Untersuchungen wurde ein mobiles prozessorgesteuertes Prüfsystem (MOPPS, Fachhochschule Giessen-Friedberg, Giessen) verwendet, das vom Labor für Biomechanik der Fachhochschule Giessen-Friedberg (Leiter: Prof. Dr.-Ing. M. Nietert) zur Verfügung gestellt wurde (Abb. 29).



**Abb. 29:** Mobiles prozessorgesteuertes Prüfsystem MOPPS.

Mit den Verlängerungsstangen in den zylindrischen Aluminiumhülsen wurde der zu prüfende Knochen in der 4-Punkt-Biegevorrichtung MV008 (Fa. Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, Darmstadt) wie in Abbildung 30 gezeigt, positioniert (Abb. 30).

Die 4-Punkt-Biegevorrichtung MV008 war auf die Messeinrichtung ME002 (Fa. Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, Darmstadt) montiert.



**Abb. 30:** 4-Punkt-Biegevorrichtung mit zu prüfendem Osteotomie-segmentmodell.

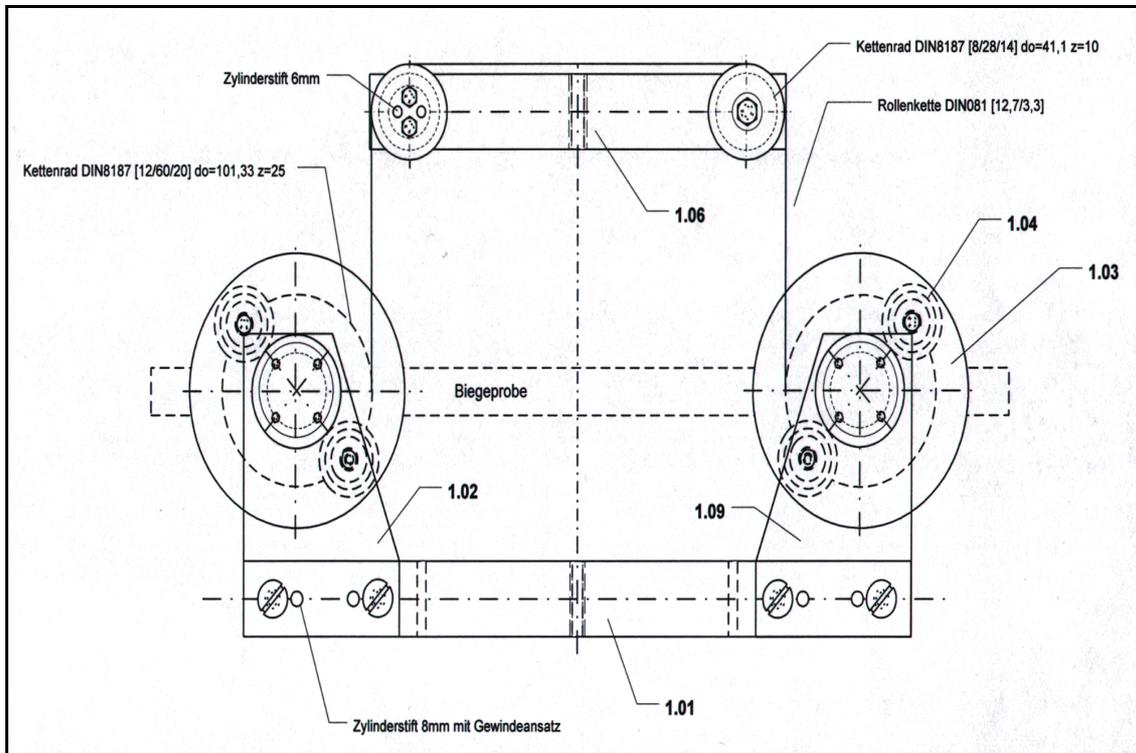
Nachdem die Biegeprobe positioniert war, wurde der 4-Punkt-Biegevorgang gestartet und der Knochen beansprucht bis der Bruch auftrat (zerstörender Versuch), während die zu analysierenden Daten aufgezeichnet wurden (Abb. 31).



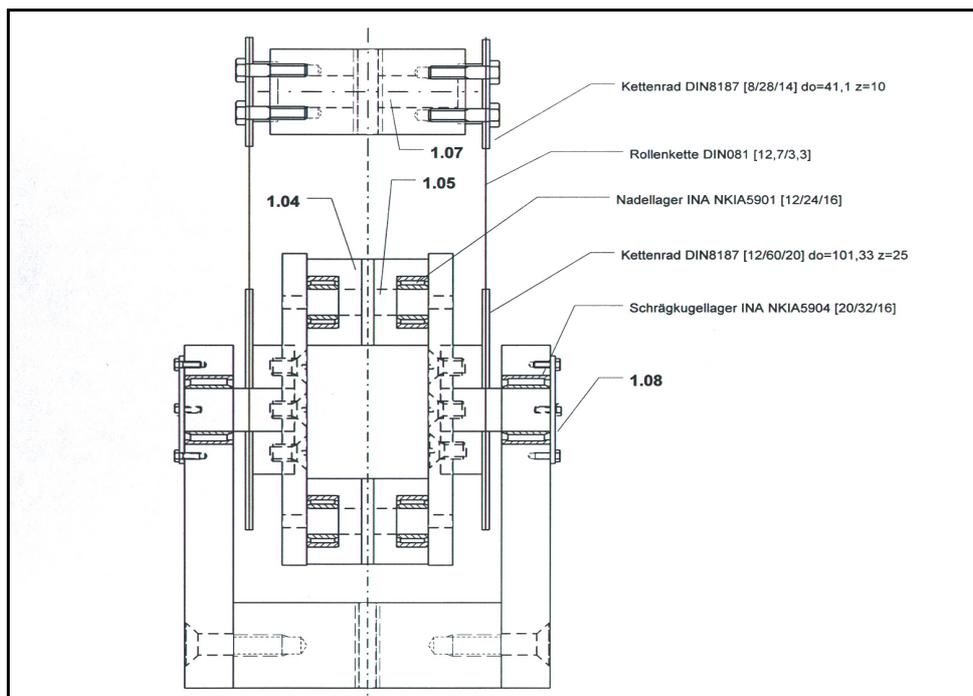
**Abb. 31:** Zerstörter Knochen in Biegevorrichtung.

Die Länge der Auflagestrecke betrug 372,5 mm. Der Kraftvorschub wurde mit einer Geschwindigkeit von 5 mm/min über 2 kleinere ( $d = 41,1$  mm) und 2 größere ( $d = 101,33$  mm) Kettenräder eingebracht (Abb. 32 und Abb. 33).

Abbildung 32 und 33 zeigen die schematische Darstellung der 4-Punkt-Biegevorrichtung [A. GECK, schriftliche Mitteilung]:



**Abb. 32:** 4-Punkt-Biegevorrichtung MV008 mit Abmessungen in Übersicht (frontal).

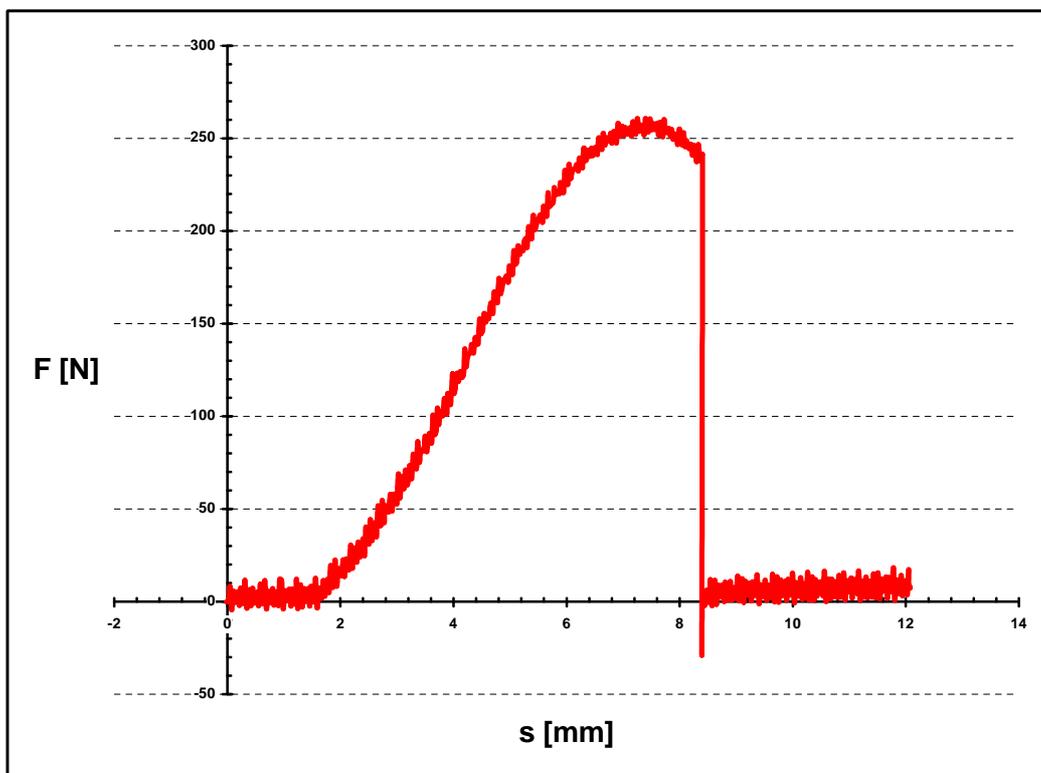


**Abb. 33:** 4-Punkt-Biegevorrichtung MV008 mit Abmessungen in Übersicht (sagittal).

Die Eingangsdaten (*Weg*  $s$  [mm] und *Kraft*  $F$  [N]) wurden durch die Messaufnehmer MA016 (Kalibrierung: 0,000099) und MA012 (Kalibrierung: 0,001810) (Fa. Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, Darmstadt) abgeleitet.

Über die Messschaltungen MS004 und MS008 (Fa. Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, Darmstadt) erfolgte die Übertragung der Daten zur Messwertverarbeitung am MW DMC 9012 (Fa. Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, Darmstadt).

Die benötigte *Kraft*  $F$  [N] und der zurückgelegte *Weg*  $s$  [mm] wurden mit MSteuerung BMLab200 graphisch dargestellt und aufgezeichnet (Abb. 34).



**Abb. 34:** Typischer Kurvenverlauf des zerstörenden 4-Punkt-Biegeversuches am ulnaren Knochensegment des Schafes.

Die Eingangsgrößen *Kraft*  $F$  [N] und *Weg*  $s$  [mm] ergaben das *Biegemoment*  $M_b$  [Nm]:

Biegemoment  $M_b$ :

$$M_b = F * m$$

$F$  = Kraft

$m$  = Abstand zwischen Auflage und Kraftangriff (Weg  $s$ )

Im Falle der Messvorrichtung MV008 mit Kettenrädern war  $m = d_0 / 4$ .

$d_0$  = wirksamer Kettenraddurchmesser [101,33 mm]

Entsprechend errechnete sich das Biegemoment  $M_b$  als:

Biegemoment  $M_b$ : 
$$M_b = F * d_0 / 4$$

F = Kraft

$d_0$  = wirksamer Kettenraddurchmesser [101,33 mm]

Sowohl in der Kleber- als auch in der Kontrollgruppe war es nach dem Beobachtungszeitraum von 21 Tagen bei keinem Präparat möglich, einen Bruch durch 4-Punkt-Biegung zu erzeugen. Hier wurde eine elastische Verformung bis zum Abriss des Verbundes beobachtet.

Aus diesem Grund erfolgte die Angabe des Biegemomentes  $M_b$  [Nm] für den Prüfungszeitpunkt 21 Tage bei einem *Biegungswinkel*  $\alpha$  von  $25^\circ$  als  $M_b 25^\circ$  [Nm].

Biegungswinkel  $\alpha$  [°]: 
$$\alpha = s * 360^\circ / d_0 * \Pi$$

s = Weg

$d_0$  = wirksamer Kettenraddurchmesser [101,33 mm]

$\Pi$  = Pi

Mit  $M_b 25^\circ$  [Nm] konnte nach Berechnung der *Osteotomiequerschnittsfläche*  $A$  die *Biegespannung*  $\sigma$  (Biegefestigkeit) berechnet werden, was bei der Prüfung von Proben bei denen kein Bruch auftritt, üblich ist [BLUMENAUER 1984].

Bei den Tieren mit postoperativen Lebenszeiten von 42 und 84 Tagen errechnete sich die Biegespannung  $\sigma$  (Biegefestigkeit) aus dem linearen Grenzwert des Kurvenverlaufs (Biegemomentes) bis zum Bruch.

Im Anschluss an die biomechanische Analyse der Knochen wurden die Frakturteile den Aluminiumhülsen mit dem Kaltpolymerisat entnommen und in 70%igem Ethanol in Plastikbehältern bis zur Bestimmung der Osteotomiequerschnittsflächen  $A$  aufbewahrt.

### 2.15 *In-vitro*-Analyse der Verbundfestigkeit des Knochenklebers durch die 4-Punkt-Biegung

Für die *In-vitro*-Analysen wurden die intakten rechten Vorderläufe der operierten Schafe verwendet. Diese wurden *post mortem* ebenso für die biomechanische Prüfung präpariert, wie die *in situ* geklebten Knochen. Auch die Einbettung folgte dem gleichen Schema.

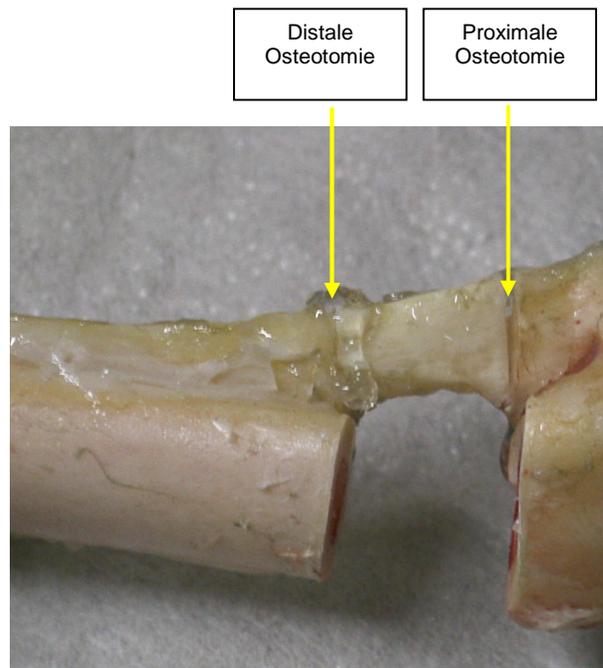
Der Unterschied bestand jedoch darin, das ulnare Osteotomiesegment komplett auszusägen. Eine Membrana interossea war nicht mehr vorhanden (Abb. 35).



**Abb. 35:** Eingebetteter proximaler und distaler Knochenpart mit zugehörigen ulnarem Osteotomiesegment.

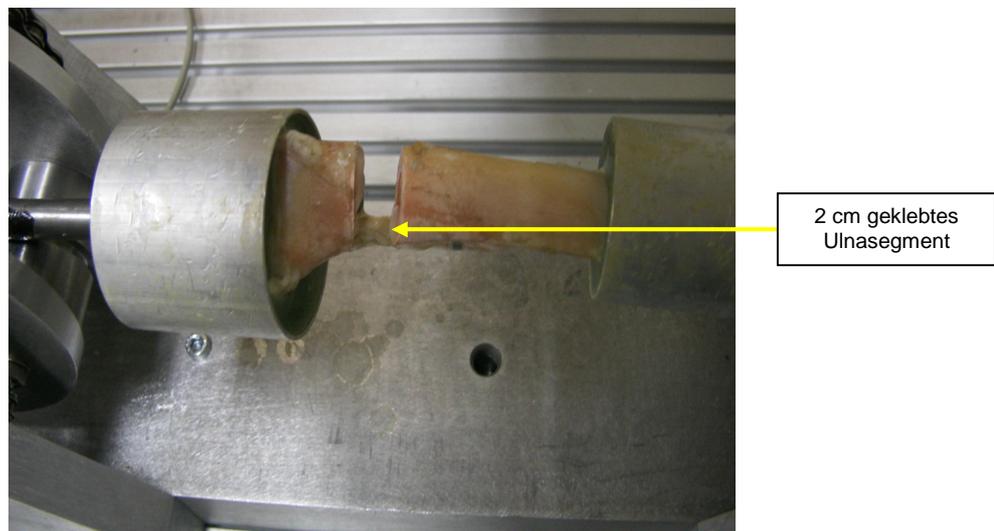
Nach getrennter Einbettung von distalem und proximalem Knochenende konnte das ulnare Osteotomiesegment mit dem Knochenkleber eingeklebt werden (Abb. 36).

Das durch die Kleberstruktur vorgegebene Minimum der Aushärtungszeit lag bei 5 min.



**Abb. 36:** 2cm *in vitro* reponiertes und geklebtes Ulnasegment.

Der Ablauf des Biegeversuches und dessen Vorbereitung entsprach der Untersuchung der *in situ* geklebten Knochen und wurde mit den in Kap. 2.13 und 2.14 genannten Geräten und Materialien durchgeführt. (Abb. 37).



**Abb. 37:** Knochen in Prüfungsposition nach *In-vitro*-Klebung.

Es wurden die gleichen Parameter abgeleitet wie bei den *in situ* behandelten Knochen und die gleichen Endgrößen berechnet.

## 2.16 Bestimmung der Biegefestigkeit

### 2.16.1 Herstellung und Vermessung der Osteotomiequerschnitte

Von jedem biomechanisch geprüften Knochen wurde ein 3 mm hoher Gewebekblock der jeweils proximalen oder distalen Seite der Osteotomie mit der oszillierenden Säge entnommen.

Die Methode zur Herstellung der Schriffe war die *Trenn-Dünnschliff-Technik*. Mit dieser Methode können Schriffe von 20 µm hergestellt werden. Eine Höhe von 3 mm für die Knochenblöcke wurde gewählt, weil bei dieser Höhe der Gewebescheiben eine gute Fixation mit sehr guter Gewebeerhaltung erreicht wird [DONATH 1989].

Die Gewebescheiben mussten zunächst in einer aufsteigenden Alkoholreihe mit 70%igen, 80%igen und 96%igen Alkohol dehydriert werden. Es folgte die Kunststoffinfiltration der Gewebescheiben mit Technovit 7200 VLC<sup>®</sup> (Fa. Kulzer, Friedrichsdorf) über 6 Tage.

Nach Aufbringen des Einbett-Kunststoffes (Technovit 7200 VLC<sup>®</sup>, Fa. Kulzer, Friedrichsdorf) in die Einbettmulden wurde die Polymerisation bei Lampenlicht (Wellenbereich 400 – 500 nm) durchgeführt. Diese gliederte sich in die Vorpolymerisation bei großem Lampenabstand zur Vermeidung von Spannungsrissen für etwa 1 Stunde und in die endgültige Polymerisation für etwa 3 Stunden.

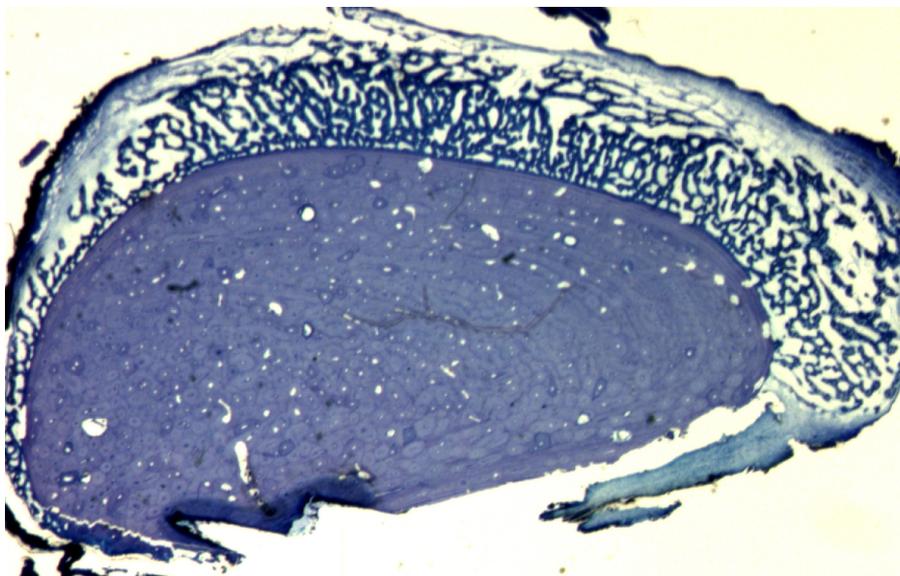
Der aus der Einbettform entfernte polymerisierte Gewebekblock mußte nun so angeschliffen werden, dass die histologisch zu untersuchende Fläche an die Oberfläche gebracht werden konnte. Für die planparallele Aufblockung wurde eine Vakuum-Klebpresse verwendet. Dazu wurde auf die Gegenseite des Kunststoffblockes mit Technovit 4000<sup>®</sup> (Fa. Kulzer, Friedrichsdorf), welches die Objektträgerfläche nicht anlöst, ein Objektträger aufgebracht. Die Deckplatte mit vakuumgehaltenen Objektträgern wurde bis zum ausreichenden Kontakt mit Technovit 4000<sup>®</sup> (Fa. Kulzer, Friedrichsdorf) abgesenkt und mit einer Schraube arretiert. Nach Polymerisationsschluß konnte der Block in das Exakt-Mikroschleifsystem (Fa. Kulzer, Friedrichsdorf) eingesetzt werden.

Bevor der Objektträger auf den Kunststoffblock aufgeklebt werden konnte, mußte die Planparallelität des Objektträgers durch Messungen mit der Mikrometerschraube (Bügelmikrometerschraube, Fa. Mitutoyo, Neuss) ermittelt werden.

Nach Erreichen von Planparallelität des Objektträgers wurde dieser mit Sandpapier der Körnung 4000 nachbehandelt. Block und Objektträger wurden dann mit Petrolbenzin gereinigt und konnten mit einer Präzisionsklebepresse verklebt werden. Nach 2 bis 5 Minuten kam es zur gleichmäßigen Verteilung des Präzisionsklebers im Klebespalt und die Photopolymerisation konnte eingeleitet werden.

Nach Abschluss der Polymerisation wurde ein Trennschnitt mit dem Trennschleifsystem hergestellt. Dieser wurde mit Schleifpapier der Körnung 1200 angeschliffen und mit Schleifpapier der gleichen Körnung dünngeschliffen. Für das abschließende Polieren kam Sandpapier der Körnung 4000 zur Anwendung um das endgültige Dünnschliffpräparat herzustellen.

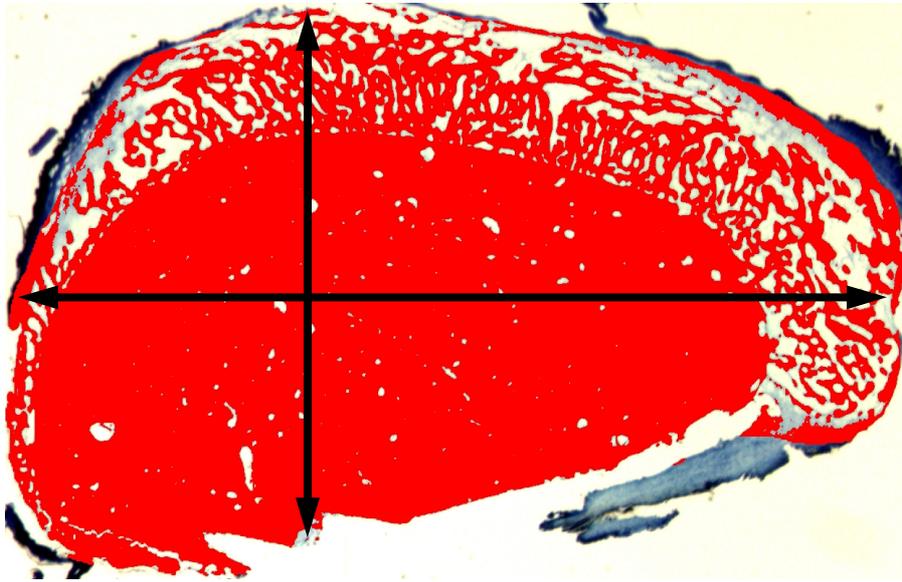
Anschließend wurden die Präparate für 10 Minuten in 10%igem  $H_2O_2$  bewegt, mit Leitungswasser abgespült und konnten danach mit Toluidinblau (Chroma) gefärbt werden (Abb. 38).



**Abb. 38:** Osteotomiequerschnitt mit Toluidinblau-Färbung.

Jetzt erfolgte erneut das Abspülen der Schiffe mit Leitungswasser und anschließendes Abtrocknen und schließlich konnten sie mit Technovit 7200 VLC® (Fa. Kulzer, Friedrichsdorf) eingedeckt werden.

Zur Darstellung der Schnitte der Osteotomiequerschnittsflächen wurde ein Stereomikroskop (STEMI SV 11<sup>®</sup>, Fa. Zeiss, Hallbergwoos) mit einer Kamera (XC-007P<sup>®</sup>, Fa. Sony, Tokyo, Japan) verwendet. (Abb. 39).



**Abb. 39:** Osteotomiequerschnitt nach Bearbeitung mit Image-Pro-Plus zur Flächenbestimmung (↔).

An einem PC des Laboratorium für experimentelle Unfallchirurgie der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie Giessen konnten die Flächen der Osteotomiequerschnitte mit dem Software-Programm Image-Pro-Plus (Version 4.0.0.13, KS400<sup>®</sup>, Fa. Zeiss, Jena) dargestellt und ausgewertet werden.

Die gemessene *Fläche A* [ $mm^2$ ] der Osteotomiequerschnitte (in Abbildung 39 rot dargestellt) ging in die Berechnung der Biegefestigkeit ein.

### 2.16.2 Berechnung der Biegefestigkeit

Mit Hilfe des Flächenparameters aus der Osteotomiequerschnittsvermessung konnte über den *Durchmesser des äquivalenten Kreises d* und das *Widerstandsmoment W* die *Biegespannung  $\sigma$*  berechnet werden:

Durchmesser des äquivalenten Kreises  $d$ :  $d = 2 * \sqrt{A / \pi}$

$A$  = gemessene Fläche des Querschnitts

$\pi$  = Pi

Das *Widerstandsmoment*  $W$  stellt ein Charakteristikum der Querschnittsfläche dar. Diese Rechnungsgröße beinhaltet die Verteilung der einzelnen Flächenteilchen zur Biegeachse des Querschnittes.

Widerstandsmoment  $W$ :  $W = (\pi * d^3) / 32$

$\pi$  = Pi

$d$  = Durchmesser des äquivalenten Kreises

Die Spannung zwischen den Angriffspunkten der Einzelkräfte ist die *Biegespannung*  $\sigma$  und berechnet sich als Quotient aus Biegemoment  $M_b$  [Nm] (Kap. 2.14) und Widerstandsmoment  $W$ :

Biegespannung  $\sigma$ :  $\sigma = M_b / W$

$M_b$  = Biegemoment

$W$  = Widerstandsmoment

Die *Biegespannung*  $\sigma$  zum Zeitpunkt des Bruches kann als *Biegefestigkeit* des geprüften Materials angegeben werden [ASKELAND 1996].

## 2.17 Röntgenologische Untersuchungen

Röntgenaufnahmen des linken Vorderlaufs in zwei senkrecht aufeinander stehenden Strahlengängen anterior-posterior und lateral wurden unmittelbar postoperativ noch in Operationsnarkose durchgeführt. Am Tag der Euthanasie wurden erneut Röntgenaufnahmen der betreffenden Extremität *post mortem* angefertigt.

Die Röntgenaufnahmen wurden mit einem festinstallierten Röntgengerät (Fa. Blach Röntgen, Typen-Nr. N 982, Assamstadt) der Kleintierklinik des Forschungszentrums für Medizintechnik und Biotechnologie e.V. (FZMB, Leiter: Prof. Günther) und einem

mobilen Röntgengerät MEDINOS 100/60 (F-Nr. 291 955) der Großtierklinik des FZMB angefertigt.

Es wurden grün-sensibilisierte RETINA XOD Röntgenfilme (Fa. Heiland, Hamburg) verwendet.

Die für die Aufnahme der Filme benutzte Filmkassette war im Falle des Röntgengerätes der Firma Blach eine 24x30 cm messende CAWO ABS Kassette mit einer Empfindlichkeit von 400 (Fa. Blach Röntgen, Assamstadt). Bei Verwendung des mobilen Röntgengerätes (MEDINOS 100/60) wurde eine x-Omatic LW Kassette, Latex fine screen (Fa. Kodak) eingesetzt.

Der Film-Fokus-Abstand betrug bei Aufnahmen mit dem festinstallierten Röntgengerät 70 cm. Unter Anwendung des MEDINOS 100/60 maß der Film-Fokus-Abstand 50-80 cm. Je nach Größe des Vorderlaufes wurden Röntgenwerte von 10/60, 12/60 und 15/62 mit dem festinstallierten Röntgengerät (Fa. Blach Röntgen, Assamstadt) verwendet. Für das mobile Röntgengerät lagen die Werte zwischen 25/60 und 25/70.

### **2.18 Auswertung der Daten**

Alle aufgezeichneten Daten der biomechanischen Prüfung wurden an dem in Kap. 2.14 genannten PC der Fachhochschule Giessen-Friedberg mit dem LabVIEW-Programm zur Steuerung des digitalen Messverstärkersystem DMC9012 / DMC9012A (Fa. Hottinger Baldwin Messtechnik, Darmstadt) bearbeitet und als Dateien im txt.-Format gespeichert.

Eine weitere Sicherungskopie wurde auf einer 3,5 Zoll-Diskette angelegt, die zur folgenden Auswertung auf einem PC (Presario 700, Fa. Compaq) herangezogen wurde.

Die Textverarbeitung erfolgte auf dem gleichen PC mit Microsoft WORD 2000<sup>®</sup> (Version 9.0.3821 SR-1). Zur Auswertung der Daten im txt.-Format aus den biomechanischen Untersuchungen wurden diese zur graphischen Darstellung und Berechnung in Microsoft EXCEL 2000<sup>®</sup> (Version 9.0.3821 SR-1) konvertiert.

Nach Erfassung der Daten mit Microsoft EXCEL 2000<sup>®</sup> (Version 9.0.3821 SR-1) wurden diese mit Hilfe von SPSS für Microsoft WINDOWS (Version 6.1.3, SPSS for Windows 6.1.3<sup>®</sup>, SPSS Software GmbH, München) am Institut für Medizinische Informatik (Leiter: Prof. Dr. J. Dudeck) durch den Mitarbeiter Herr Wolfgang Pabst statistisch ausgewertet.

Der Einfluss von Behandlungsmethode, d.h. Frakturbehandlung mit Kleber oder ohne Klebermaterial, und Euthanasiezeitpunkt auf Biegemoment und Biegespannung wurde varianzanalytisch beurteilt. Paarweise Kontraste wurden mit Hilfe des post-hoc-Tests von Duncan herausgearbeitet. Zusammenhänge zwischen Tötungszeitpunkt und Biegespannung wurden mit Hilfe der Spearman-Rang-Korrelation beurteilt, während die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Tötungszeitpunkten innerhalb der Gruppen bezüglich Biegemoment, Osteotomiequerschnittsfläche und Biegespannung mit dem post-hoc-Test nach der Scheffé-Prozedur herausgearbeitet wurde. Normalverteilung konnte für die Zielgrößen vorausgesetzt werden. Unterschiede zwischen behandelter und unbehandelter Seite innerhalb der Klebergruppe wurden mit Hilfe des t-Tests für paarige Stichproben beurteilt [SACHS 1992].

Kriterium für Beibehaltung bzw. Ablehnung der getesteten Hypothesen war die berechnete Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p$ ), die im Ergebnisteil jeweils angegeben wird. Die Daten wurden deskriptiv als Einzelwerte und mit Hilfe von Mittelwert, Standardabweichung und Median dargestellt [W. PABST, mündliche Auskunft].

## **2.19 Fotodokumentation**

Für die fotografische Dokumentation der Operationen kam eine Digitalkamera vom Typ Canon Powershot Pro 70 (Fa. Canon, Krefeld) zum Einsatz. Ebenso wurde die Euthanasie der Tiere sowie der Ablauf der biomechanischen Prüfungen und der dafür notwendigen Präparationen mit der oben genannten Digitalkamera fotografisch dokumentiert. Es wurden Videosequenzen der 4-Punkt-Biege-Prüfung mit einer Digitalkamera vom Typ RICOH RDC – i500 (Fa. Ricoh Co., Yokohama-shi, Japan) aufgezeichnet. Alle digitalen Foto- und Videodokumente konnten am PC (Presario 700, Fa. Compaq) mit Microsoft Windows XP (Version 5.1) bearbeitet werden.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Röntgenologische Ergebnisse

Mit den röntgenologischen Kontrolluntersuchungen, welche unmittelbar postoperativ und zum Zeitpunkt der Euthanasie nach 21, 42 und 84 Tagen durchgeführt wurden, sollte die Knochenheilung nach Osteotomie in der mit Kleber behandelten Gruppe und der Kontrollgruppe dokumentiert und miteinander verglichen werden.

##### Unmittelbar postoperative Kontrolle

Die erste röntgenologische Kontrolle wurde unmittelbar postoperativ durchgeführt um die während der Operation angestrebte, korrekte Reposition des Osteotomiesegmentes zu überprüfen und zu dokumentieren (Abb. 40 und Abb. 41).



**Abb. 40:**  
Osteotomiesegment  
der Ulna  
(Klebergruppe).  
Exakte Reposition  
mit achsgerechter  
Stellung unmittelbar  
postoperativ.



**Abb. 41:**  
Osteotomiesegment  
der Ulna  
(Kontrollgruppe).  
Exakte Reposition  
mit achsgerechter  
Stellung unmittelbar  
postoperativ.

Bei insgesamt 6 Tieren (17%) der Gesamtanzahl von 36 Schafen kam es initial zu einem primären postoperativen Repositionsverlust. Von diesen 6 Tieren zählten 5 Tiere zur Kontrollgruppe (83%) und 1 Tier (17%) gehörte der Klebergruppe an (Abb. 42 und Abb. 43).



**Abb. 42:**  
Primärer  
Repositionsverlust  
der Klebergruppe.



**Abb. 43:**  
Primärer  
Repositionsverlust  
der Kontrollgruppe.

### 21 Tage postoperativ

Die nach 21 Tagen angefertigten Röntgenaufnahmen zeigten sowohl in der Kleber- als auch in der Kontrollgruppe Zeichen einer beginnenden Kallusbildung (Abb. 46 und Abb. 47).



**Abb. 44:**  
Klebergruppe  
21 Tage  
postoperativ.



**Abb. 45:**  
Kontrollgruppe  
21 Tage  
postoperativ.

Bei 1 Tier (17%) der Klebergruppe (n = 6) und bei 1 Tier (17%) der Kontrollgruppe (n = 6) trat nach 21 Tagen zusätzlich ein (sekundärer) Repositionsverlust auf (Abb. 46 und Abb. 47)



**Abb. 46:**  
Sekundärer  
Repositionsverlust der  
Klebergruppe  
21 Tage postoperativ.



**Abb. 47:**  
Sekundärer  
Repositionsverlust der  
Kontrollgruppe  
21 Tage postoperativ.

Drei der 5 Tiere der Kontrollgruppe, welche initial noch einen primären Repositionsverlust aufwiesen, zeigten zum Euthanasiezeitpunkt radiologisch keine Dislokationszeichen mehr, was ursächlich mit einem ausgeprägten Remodellingprozess in Zusammenhang gebracht werden kann. Diese 3 Tiere gehörten den Tieren mit 21 Tagen Standzeit an.

Die verbleibenden 2 Schafe der Kontrollgruppe mit primärem Repositionsverlust gehörten den Tieren mit 42 Tagen Standzeit an (Abb. 51).

Die initial festgestellte Dislokation des Osteotomiesegementes in der Klebergruppe war auch noch zum Zeitpunkt der Euthanasie nach 21 Tagen sichtbar.

### **42 Tage postoperativ**

Die nach 42 Tagen angefertigten Röntgenaufnahmen ließen in der Klebergruppe (n = 6) sowie in der Kontrollgruppe (n = 6) ausgeprägte Kallusspangen erkennen, die den Osteotomiespalt überbrückten. Radiologisch sichtbare qualitative und quantitative Unterschiede der Frakturheilung konnten nicht nachgewiesen werden (Abb. 48 und Abb. 49).



**Abb. 48:**  
Klebergruppe  
42 Tage  
postoperativ.



**Abb. 49:**  
Kontrollgruppe  
42 Tage  
postoperativ.

Bei einem Tier (17%) der Klebergruppe (n = 6) war nach 42 Tagen eine sekundäre, initial nicht sichtbare, Dislokation des Osteotomiesegementes festzustellen (Abb. 50).

Der initial nachgewiesene Repositionsverlust bei den 2 Tieren der Kontrollgruppe konnte nach 42 Tagen Beobachtungszeit nicht mehr radiologisch nachgewiesen werden (Abb. 51), was auch hier ursächlich mit einem ausgeprägten Remodellingprozess in Zusammenhang gebracht werden kann.



**Abb. 50:**  
Sekundärer  
Repositionsverlust der  
Klebergruppe  
42 Tage postoperativ.



**Abb. 51:**  
Kontrollgruppe  
42 Tage  
postoperativ. Der  
primäre  
Repositionsver-  
lust ist nicht mehr  
zu erkennen.

### 84 Tage postoperativ

Nach 84 Tagen waren röntgenologisch deutliche Unterschiede zwischen der mit Kleber behandelten Gruppe (n = 6) und der Kontrollgruppe (n = 6) auszumachen (Abb. 52 und Abb. 53).



**Abb. 52:**  
Klebergruppe  
84 Tage  
postoperativ.



**Abb. 53:**  
Kontrollgruppe  
84 Tage  
postoperativ.

Das Osteotomiesegment der Kontrollgruppe (n = 6) war bei allen 6 Tieren von einem starken Kallus umgeben, der nicht nur auf den proximalen und distalen Segmentspalt beschränkt war, sondern das gesamte Segment und angrenzende knöcherne Strukturen umfasste (Abb. 53).

Die Knochenheilung nach Osteotomie, der mit Kleber behandelten Ulnae (n = 6), zeichnete sich röntgenologisch durch eine weitaus geringere Kallusbildung aus. Röntgenologisch zeigte sich eine gute bis sehr gute knöcherne Durchbauung der Osteotomien, welche in zwei Fällen stärker im proximalen Spalt vorzufinden war und sich in zwei Fällen stärker im distalen Spalt röntgenologisch präsentierte (Abb. 52).

Sowohl in der Klebergruppe als auch in der Kontrollgruppe konnten nach 84 Tagen Standzeit radiologisch keine Dislokationen des Ulnasegmentes nachgewiesen werden.

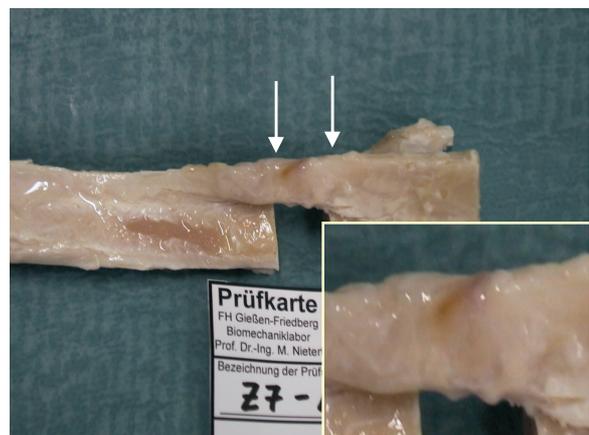
## 3.2 Morphologie

### 21 Tage postoperativ

Die makroskopische Beurteilung der Präparate nach 21 Tagen zeigte in beiden Gruppen ( $n = 6 + 5$ ) nur diskrete Unterschiede. Das den Osteotomiespalt überbrückende Bindegewebe ergab eine gewisse Stabilität und erschien in der Kontrollgruppe stärker ausgebildet zu sein (Abb. 54 und 55).



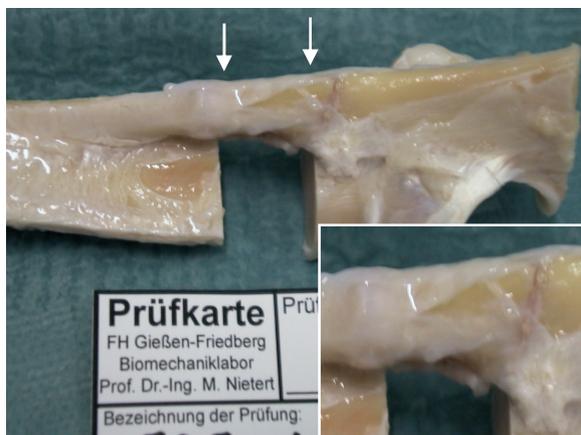
**Abb. 54:** Klebergruppe ( $n = 6$ ) 21 postoperativ.



**Abb. 55:** Kontrollgruppe ( $n = 5$ ) 21 Tage postoperativ.

### 42 Tage postoperativ

Nach 42 Tagen konnte man in der Kontrollgruppe ( $n = 6$ ) eine ausgeprägtere Kallusbildung gegenüber der Klebergruppe ( $n = 6$ ) erkennen (Abb. 56 und 57).



**Abb. 56:** Klebergruppe ( $n = 6$ ) 42 Tage postoperativ.



**Abb. 57:** Kontrollgruppe ( $n = 6$ ) 42 Tage postoperativ.

Drei der 6 mit Kleber stabilisierten Ulnasegmente (50%) zeigten trotz sichtbarer Ausbildung von Kallusgewebe eine deutliche Instabilität und fanden nicht Eingang in die biomechanische Analyse.

### 84 Tage postoperativ

Die vergleichende Betrachtung der 12 Präparate beider Gruppen ergab, bis auf ein mit Kleber stabilisiertes Osteotomiesegment, eine sehr gute Stabilität.

Einer ausgeprägten Kallusbildung in der Kontrollgruppe (n = 6) stand eine sehr gute knöcherne Durchbauung der Osteotomiespalten auf Seiten der Klebergruppe (n = 6) gegenüber (Abb. 58 und Abb. 59).



**Abb. 58:** Klebergruppe (n = 6) 84 Tage postoperativ.



**Abb. 59:** Kontrollgruppe (n = 6) 84 Tage postoperativ.

Ausschließlich bei den 42- und 84-Tage-Präparaten der Klebergruppe ließen sich makroskopisch sichtbare dunkle Verfärbungen, vornehmlich über den Osteotomiespalten, erkennen.

### 3.3 Ergebnisse der biomechanischen Analyse

#### 3.3.1 4-Punkt-Biegung nach Klebung *in vivo*

Im nachfolgenden werden die geklebten und ungeklebten Osteotomiesegmente der Kleber- und der Kontrollgruppe nach 21, 42 und 84 Tagen im Hinblick auf das *Biegemoment*  $M_b$ , die *Osteotomiequerschnittsfläche*  $A$  und die *Biegefestigkeit*  $\sigma$  miteinander verglichen. Aufgrund der geringen Fallzahlen und den dementsprechend hohen Spannweiten (im Diagramm als Minimum und Maximum der Stichprobe angegeben) wurde der Median der Einzelergebnisse als Vergleichsparameter angegeben. Die Unterschiedsbildung wurde durch die unter Punkt 2.18 aufgeführten statistischen Verfahren vorgenommen.

#### Biegemoment $M_b$

##### **21 Tage postoperativ:**

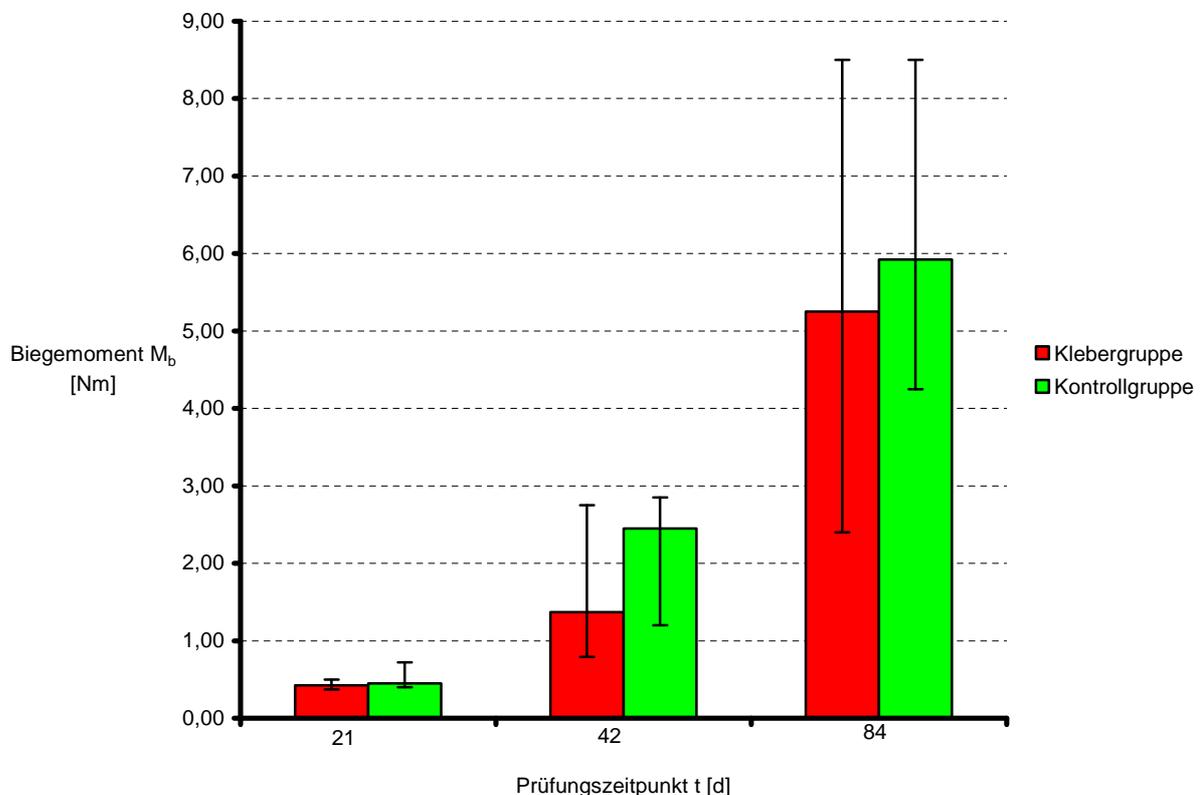
In der mit Knochenkleber behandelten Gruppe (Fallzahl:  $n = 4$ ) konnte nach 21 Tagen ein *Biegemoment*  $M_b$  von 0,43 Nm bei einem Maximum von 0,50 Nm und einem Minimum von 0,37 Nm bestimmt werden. Im Vergleich dazu wurde das *Biegemoment*  $M_b$  der Kontrollgruppe (Fallzahl:  $n = 5$ ) mit 0,45 Nm gemessen, bei einem registrierten Maximum von 0,72 Nm und einem Minimum von 0,40 Nm. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p$ ) für einen Unterschied zwischen den Gruppen für diesen Beobachtungszeitraum betrug  $p = 0,28$ . Somit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Kleber- und der Kontrollgruppe nach 21 Tagen Standzeit beobachtet werden (Abb. 60 und Tab. 5).

##### **42 Tage postoperativ:**

Nach einem Beobachtungszeitraum von 42 Tagen wurde das *Biegemoment*  $M_b$  der Klebergruppe (Fallzahl:  $n = 3$ ) mit 1,37 Nm (Maximum: 2,75 Nm / Minimum 0,79 Nm) bestimmt, während bei der Kontrollgruppe (Fallzahl:  $n = 6$ ) 2,45 Nm (Maximum: 2,85 Nm / Minimum: 1,20 Nm) gemessen wurden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p$ ) für einen Unterschied zwischen den Gruppen lag für diesen Beobachtungszeitraum bei  $p = 0,24$ . Somit konnte auch nach 42 Tagen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen registriert werden (Abb. 60 und Tab. 5).

**84 Tage postoperativ:**

Das *Biegemoment*  $M_b$  der Präparate, welche nach 84 Tagen postoperativ geprüft wurden, lag bei 5,25 Nm (Maximum: 8,50 Nm / Minimum: 2,40 Nm) in der Klebergruppe (Fallzahl: 5) und 5,93 Nm (Maximum: 8,50 Nm / Minimum: 4,25 Nm) in der Kontrollgruppe (Fallzahl: n = 6). Die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) für einen Unterschied dieser Gegenüberstellung betrug  $p = 0,09$ . Somit konnte auch für den längsten Beobachtungszeitraum mit 84 Tagen bezüglich des *Biegemomentes*  $M_b$  zwar eine Tendenz registriert, aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (Abb. 60 und Tab. 5).



**Abb. 60:** Median der Biegemomente  $M_b$  [Nm] von Kleber- und Kontrollgruppe mit Spannweite.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kleber- und der Kontrollgruppe nach 21, 42 und 84 Tagen hinsichtlich des *Biegemomentes*  $M_b$  herausgestellt werden konnten. Aus Abbildung 60 ist jedoch ein tendenzieller Anstieg bezüglich des *Biegemomentes*  $M_b$  über den Beobachtungszeitraum zu ersehen, bei nicht signifikant höheren Werten der Kontrollgruppe an allen Prüfungszeitpunkten.

Gruppen- zugehörigkeit	$M_b$ 25° [Nm]	$M_b$ [Nm]		
	21 Tage	42 Tage	84 Tage	
Kleber	0,37	1,37	-	
Kleber	0,41	0,79	2,50	
Kleber	-	2,75	6,60	
Kleber	0,44	-	5,30	
Kleber	-	-	2,40	
Kleber	0,50	-	5,25	
	<b>0,43</b>	<b>1,37</b>	<b>5,25</b>	<b>Median</b>
	<b>0,43</b>	<b>1,64</b>	<b>4,41</b>	<b>Mittelwert</b>
	<b>0,06</b>	<b>1,01</b>	<b>1,87</b>	<b>Stabw</b>
Kontrolle	0,62	1,20	5,60	
Kontrolle	0,40	2,45	4,25	
Kontrolle	-	2,35	8,20	
Kontrolle	0,45	2,45	8,50	
Kontrolle	0,72	2,45	6,15	
Kontrolle	0,41	2,85	5,70	
	<b>0,45</b>	<b>2,45</b>	<b>5,93</b>	<b>Median</b>
	<b>0,52</b>	<b>2,29</b>	<b>6,40</b>	<b>Mittelwert</b>
	<b>0,14</b>	<b>0,56</b>	<b>1,64</b>	<b>Stabw</b>

Tab. 5: Einzelwerte der Biegemoment-Bestimmung.

*Legende zu Tabelle 5:*

$M_b$  25° [Nm]: Biegemoment bei einem Biegungswinkel von 25° in Nm

$M_b$  [Nm]: Biegemoment in Nm

Stabw: Standardabweichung

### Osteotomiequerschnittsfläche A

Neben der zunehmenden knöchernen Durchbauung der Osteotomiespalten mit steigendem Beobachtungszeitraum  $t$  [d] und der verstärkten Kallusbildung im Verlauf der Knochenheilung, war für die steigenden *Biegemomente*  $M_b$  auch die damit verbundene Vergrößerung der *Osteotomiequerschnittsfläche*  $A$  mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p$ ) = 0,001 verantwortlich. Die *Osteotomiequerschnittsfläche*  $A$  stand mit  $p = 0,063$  tendenziell in positiver Korrelation mit dem *Gewicht*  $m$  der behandelten Tiere.

**21 Tage postoperativ:**

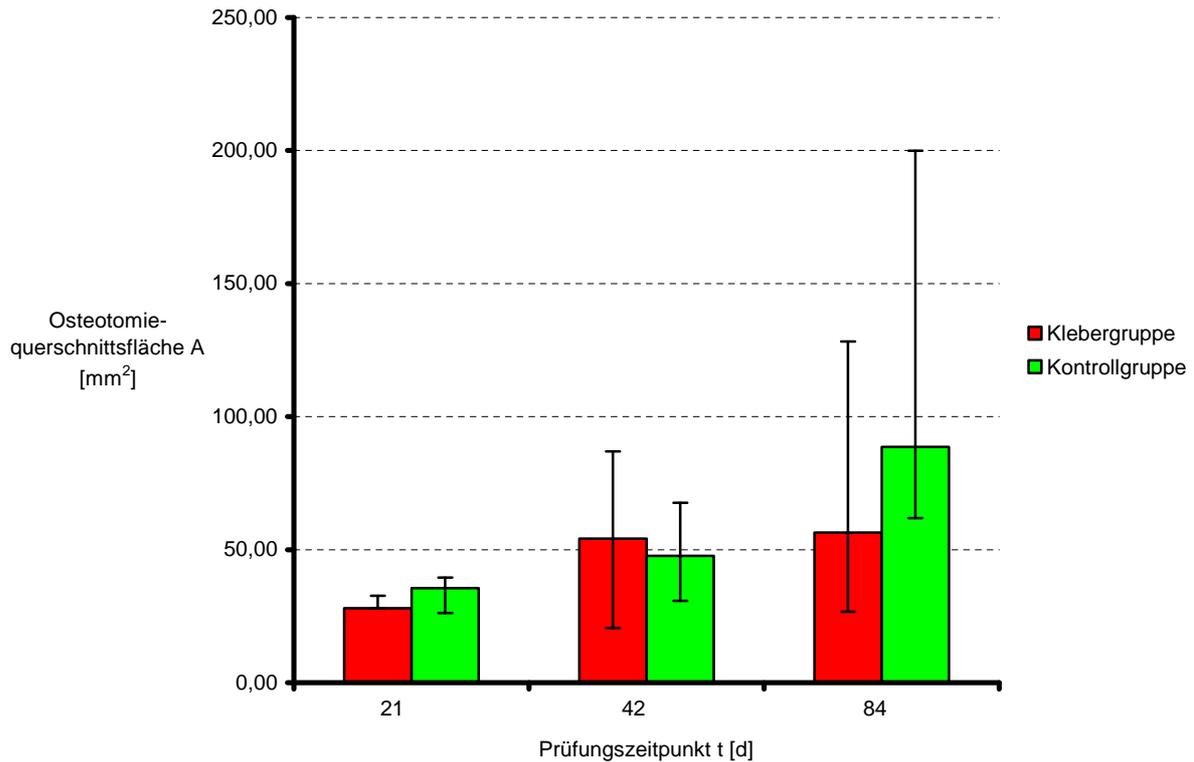
Die mit dem Knochenkleber behandelten Tiere, welche nach 21 Tagen postoperativ euthanasiert wurden, zeigten eine *Osteotomiequerschnittsfläche A* von 28,04 mm<sup>2</sup> (Maximum: 32,63 mm<sup>2</sup> / Minimum: 27,88 mm<sup>2</sup>) in der Klebergruppe (Fallzahl: n = 4) und 35,57 mm<sup>2</sup> (Maximum: 39,55 mm<sup>2</sup> / Minimum: 26,18 mm<sup>2</sup>) in der Kontrollgruppe (Fallzahl: n = 5) bei p = 0,62 für den Unterschied zwischen den Gruppen. (Abb. 61 und Tab. 6)

**42 Tage postoperativ:**

Bei den Tieren mit einem Beobachtungszeitraum t von 42 Tagen betrug die *Osteotomiequerschnittsfläche A* = 54,12 mm<sup>2</sup> (Maximum: 86,91 mm<sup>2</sup> / Minimum: 20,59 mm<sup>2</sup>) in der Klebergruppe (Fallzahl: n = 3) und 47,73 mm<sup>2</sup> (Maximum: 67,58 mm<sup>2</sup> / Minimum: 30,69 mm<sup>2</sup>) in der Kontrollgruppe (Fallzahl: n = 6). Die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) für einen Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der *Osteotomiequerschnittsfläche A* lag bei p = 0,61. (Abb. 61 und Tab. 6)

**84 Tage postoperativ:**

Nach dem längsten Beobachtungszeitraum t von 84 Tagen wurde in der Klebergruppe (Fallzahl: n = 5) die *Osteotomiequerschnittsfläche A* mit 56,47 mm<sup>2</sup> (Maximum: 128,22 mm<sup>2</sup> / Minimum: 26,65 mm<sup>2</sup>) bestimmt, während die Kontrollgruppe (Fallzahl: n = 6) einen, mit p = 0,04, um nahezu ein Drittel höheren Wert von 88,68 mm<sup>2</sup> (Maximum: 199,91 mm<sup>2</sup> / Minimum: 61,79 mm<sup>2</sup>) aufwies. (Abb. 61 und Tab. 6)



**Abb. 61:** Median der Osteotomiequerschnittsflächen A [mm<sup>2</sup>] von Kleber- und Kontrollgruppe mit Spannweite.

Während sich die *Osteotomiequerschnittsfläche A* der Kontrollgruppe im Verlauf der Knochenheilung zwischen dem 21-Tage-Prüfungszeitpunkt und dem 84-Tage-Prüfungszeitpunkt mehr als verdoppelt hatte ( $p = 0,09$ ), fand die größte Zunahme des Osteotomiequerschnitts der Klebergruppe im ersten Intervall zwischen dem 21-Tage-Prüfungszeitpunkt und dem 42-Tage-Prüfungszeitpunkt statt ( $p = 0,575$ ).

Im zweiten Intervall kam es in der Klebergruppe nur noch zu einer geringfügigen Vergrößerung des Querschnitts ( $p = 0,899$ ), während die *Osteotomiequerschnittsfläche A* der Kontrollgruppe kontinuierlich an Größe zunahm. Auch die Spannweite innerhalb der Gruppen nahm mit Verlängerung des Beobachtungszeitraums zu. (Abb. 61 und Tab. 6)

Gruppen- zugehörigkeit	A [mm <sup>2</sup> ]			
	21 Tage	42 Tage	84 Tage	
Kleber	27,81	20,59	-	
Kleber	28,10	54,12	56,47	
Kleber	-	86,91	59,16	
Kleber	27,97	-	49,57	
Kleber	-	-	26,65	
Kleber	32,63	-	128,22	
	<b>28,04</b>	<b>54,12</b>	<b>56,47</b>	<b>Median</b>
	<b>29,13</b>	<b>53,87</b>	<b>64,01</b>	<b>Mittelwert</b>
	<b>2,34</b>	<b>33,16</b>	<b>38,10</b>	<b>Stabw</b>
Kontrolle	27,69	50,02	73,86	
Kontrolle	37,33	43,15	63,38	
Kontrolle	-	30,69	134,87	
Kontrolle	35,57	67,58	103,49	
Kontrolle	26,18	48,28	199,91	
Kontrolle	39,55	47,18	61,79	
	<b>35,57</b>	<b>47,73</b>	<b>88,68</b>	<b>Median</b>
	<b>33,26</b>	<b>47,82</b>	<b>106,22</b>	<b>Mittelwert</b>
	<b>5,97</b>	<b>11,93</b>	<b>53,78</b>	<b>Stabw</b>

Tab. 6: Einzelwerte der Osteotomiequerschnittsflächen-Bestimmung.

Legende zu Tabelle 6:

**A [mm<sup>2</sup>]:** Osteotomiequerschnittsfläche in mm<sup>2</sup>

**Stabw:** Standardabweichung

## Biegefestigkeit $\sigma$

### **21 Tage postoperativ:**

21 Tage postoperativ zeigten die Tiere, bei denen das Osteotomiesegment mit Knochenkleber versorgt wurde (Fallzahl: n = 4), nach der 4-Punkt-Biegung eine *Biegefestigkeit*  $\sigma$  von 19,27 N/mm<sup>2</sup>. Das Maximum für diesen Prüfungszeitpunkt wurde mit 21,09 N/mm<sup>2</sup> und das Minimum mit 17,82 N/mm<sup>2</sup> bestimmt.

Die Kontrollgruppe (Fallzahl: n = 5) präsentierte sich zu diesem Prüfungszeitpunkt mit einer *Biegefestigkeit*  $\sigma$  von 15,04 N/mm<sup>2</sup> (Maximum: 38,11 N/mm<sup>2</sup> / Minimum: 11,69 N/mm<sup>2</sup>).

Die Präparate der Klebergruppe wiesen nach diesem Beobachtungszeitraum eine nicht signifikant ( $p = 0,71$ ) höhere *Biegefestigkeit*  $\sigma$  auf. (Abb. 62 und Tab. 7)

#### **42 Tage postoperativ:**

Nach dem Beobachtungszeitraum  $t$  von 42 Tagen wurde bei der Klebergruppe (Fallzahl:  $n = 3$ ) die *Biegefestigkeit*  $\sigma$  mit  $24,06 \text{ N/mm}^2$  (Maximum:  $103,96 \text{ N/mm}^2$  / Minimum:  $14,07 \text{ N/mm}^2$ ) bestimmt und war damit nur geringfügig gegenüber dem ersten Prüfungszeitpunkt angestiegen ( $p = 0,631$ ). 3 Tiere der Klebergruppe ( $n = 6$ ) zeigten zu diesem Prüfungszeitpunkt eine nicht messbare Biegefestigkeit und blieben dem Vergleich außen vor.

In der Kontrollgruppe, bei der die Stichprobengröße aus diesem Grund mit  $n = 6$  doppelt so hoch war, wie die der Klebergruppe, wurde eine *Biegefestigkeit*  $\sigma$  von  $56,53 \text{ N/mm}^2$  (Maximum:  $98,80 \text{ N/mm}^2$  / Minimum:  $24,05 \text{ N/mm}^2$ ) gemessen.

Die Spannweite der Klebergruppe war aufgrund der niedrigen Fallzahl von  $n = 3$  entsprechend hoch mit einem Maximum, das über dem der Kontrollgruppe lag.

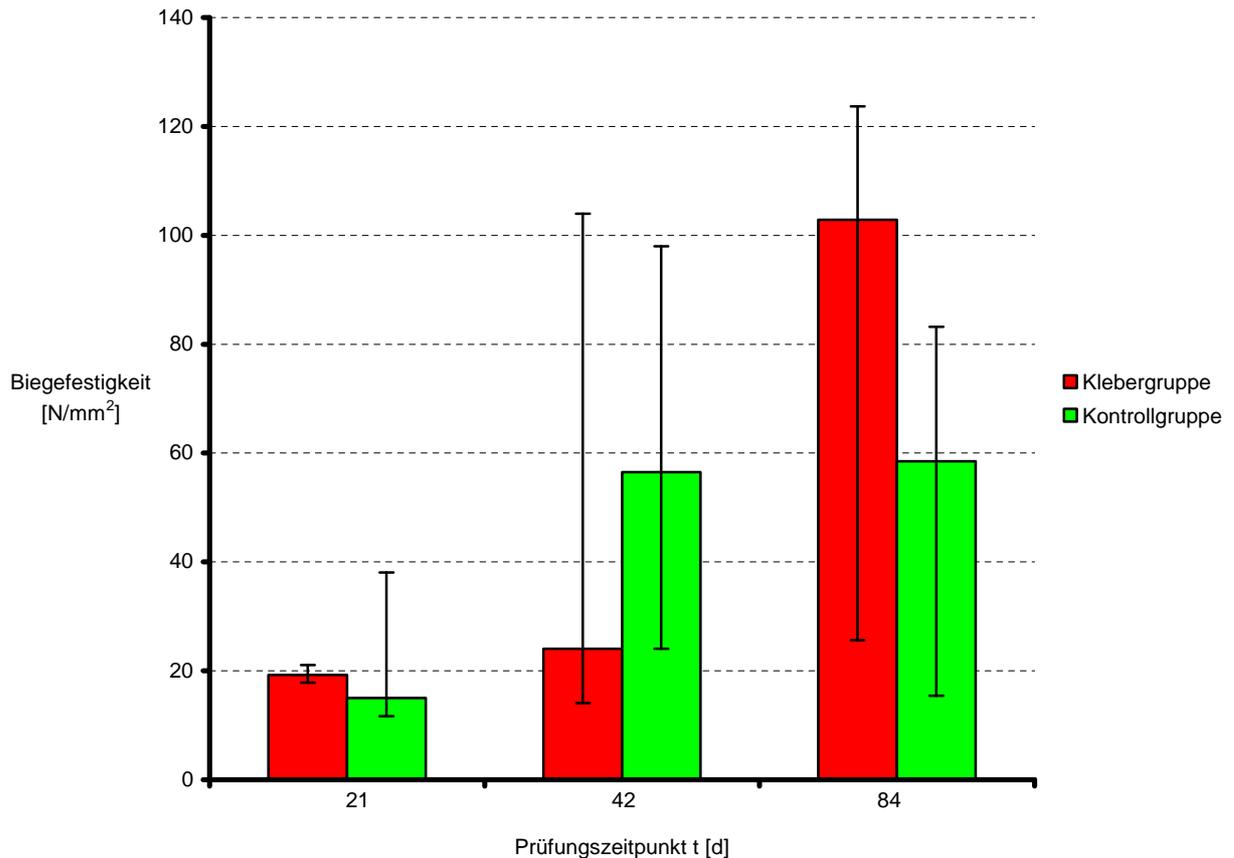
Die geringe Stichprobengröße lässt keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,80$ ) zwischen Kleber- und Kontrollgruppe bezüglich der *Biegefestigkeit*  $\sigma$  ausmachen (Abb. 62 und Tab. 7).

#### **84 Tage postoperativ:**

Die höchste *Biegefestigkeit*  $\sigma$  der untersuchten Tiere wiesen die Tiere der Klebergruppe mit einer repräsentativen Fallzahl von  $n = 5$  nach 84 Tagen Standzeit mit  $102,83 \text{ N/mm}^2$  (Maximum:  $123,68 \text{ N/mm}^2$  / Minimum:  $25,64 \text{ N/mm}^2$ ) auf.

Dem gegenüber standen die 84-Tage-Tiere der Kontrollgruppe (Fallzahl:  $n = 6$ ) mit einer nahezu nur halb so großen *Biegefestigkeit*  $\sigma$  von  $58,48 \text{ N/mm}^2$  (Maximum:  $83,20 \text{ N/mm}^2$  / Minimum:  $15,43 \text{ N/mm}^2$ ).

Mit der Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p$ ) =  $0,25$  war jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich der *Biegefestigkeit*  $\sigma$  zwischen den Gruppen zu diesem Prüfungszeitpunkt  $t$  nachzuweisen (Abb. 62 und Tab. 7).



**Abb. 62:** Median der Biegefestigkeit  $\sigma$  [N/mm<sup>2</sup>] von Kleber- und Kontrollgruppe mit Spannweite.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in der Kontrollgruppe zwischen dem 21-Tage- und dem 42-Tage-Prüfungszeitpunkt eine Verdreifachung der *Biegefestigkeit*  $\sigma$  zu beobachten war ( $p = 0,075$ ), während es danach zu keinem weiteren nennenswerten Anstieg der *Biegefestigkeit*  $\sigma$  kam ( $p = 0,985$ ).

Innerhalb der Klebergruppe war ein kontinuierlicher Anstieg der *Biegefestigkeit*  $\sigma$  zu verzeichnen ( $p = 0,102$ ), der sich zwischen dem 42-Tage- und dem 84-Tage-Prüfungszeitpunkt verdreifachte ( $p = 0,506$ ).

Zuvor kam es in der Klebergruppe zwischen dem 21-Tage- und dem 42-Tage-Prüfungszeitpunkt zu keinem nennenswerten Anstieg der *Biegefestigkeit*  $\sigma$  ( $p = 0,631$ ). (Abb. 62 und Tab. 7)

Gruppen- zugehörigkeit	$\sigma$ [N/mm <sup>2</sup> ]			
	21 Tage	42 Tage	84 Tage	
Kleber	17,82	103,96	-	
Kleber	19,51	14,07	41,77	
Kleber	-	24,06	102,83	
Kleber	21,09	-	107,67	
Kleber	-	-	123,68	
Kleber	19,02	-	25,64	
	<b>19,27</b>	<b>24,06</b>	<b>102,83</b>	<b>Median</b>
	<b>19,36</b>	<b>47,36</b>	<b>80,32</b>	<b>Mittelwert</b>
	<b>1,35</b>	<b>49,27</b>	<b>43,62</b>	<b>Stabw</b>
Kontrolle	30,17	24,05	62,55	
Kontrolle	12,43	61,28	59,72	
Kontrolle	-	98,00	37,12	
Kontrolle	15,04	31,27	57,24	
Kontrolle	38,11	51,78	15,43	
Kontrolle	11,69	62,35	83,20	
	<b>15,04</b>	<b>56,53</b>	<b>58,48</b>	<b>Median</b>
	<b>21,49</b>	<b>54,79</b>	<b>52,54</b>	<b>Mittelwert</b>
	<b>11,95</b>	<b>26,36</b>	<b>23,36</b>	<b>Stabw</b>

**Tab. 7:** Einzelwerte der Biegefestigkeit-Bestimmung.

Legende zu Tabelle 7:

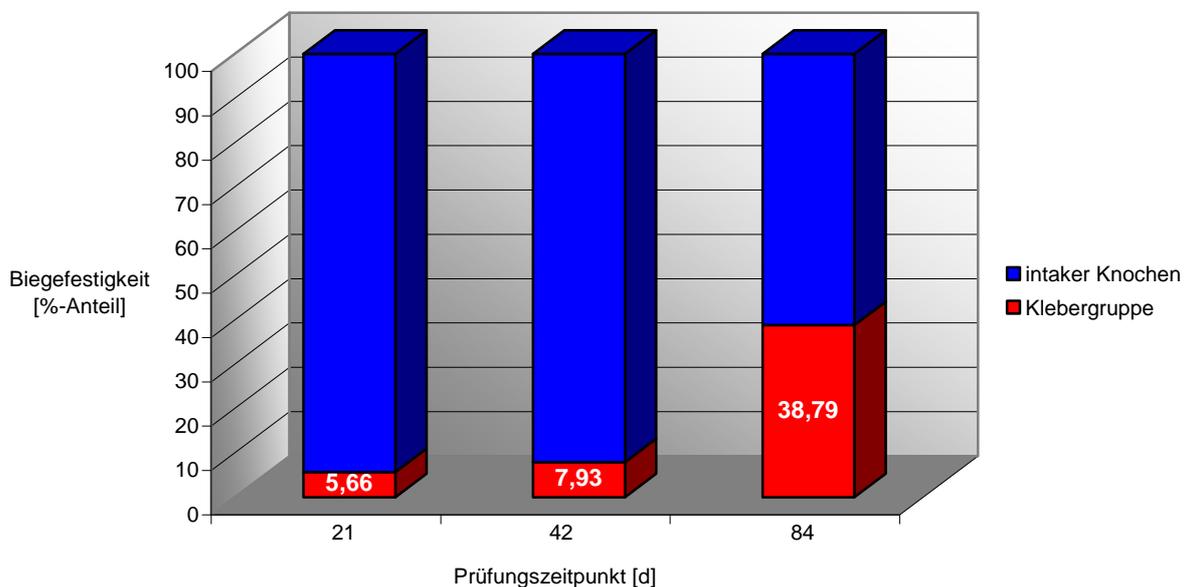
$\sigma$  [N/mm<sup>2</sup>]: Biegespannung in N/mm<sup>2</sup>

**Stabw:** Standardabweichung

### Vergleich mit intaktem Knochen

Nachfolgend soll die Biegefestigkeit  $\sigma$ , der operierten linken Schafsulna, welche nach Osteotomie mit Kleber versorgt oder als Kontrollgruppe belassen wurde zu einer unbehandelten, intakten Schafsulna der rechten Extremität in Relation gesetzt werden. Dabei ist die *Biegefestigkeit*  $\sigma$  der intakten rechten Extremität mit 100 % angegeben, während die *Biegefestigkeit*  $\sigma$  der operierten linken Extremität prozentual davon angegeben wird:

Ein geklebtes Osteotomiesegment der Ulna erreichte nach 21 Tagen 5,66 % der *Biegefestigkeit*  $\sigma$  einer intakten unbehandelten Schafsulna. Nach einem Beobachtungszeitraum (t) von 42 Tagen ergaben die Berechnungen der *Biegefestigkeit*  $\sigma$  für die Klebergruppe prozentual 7,93 %. Mit der Verdopplung des Beobachtungszeitraumes (t) auf 84 Tage kam es beinahe zu einer prozentualen Verfünffachung der *Biegefestigkeit*  $\sigma$  der mit Knochenkleber behandelten Ulnae mit 38,79 % (Abb. 63).

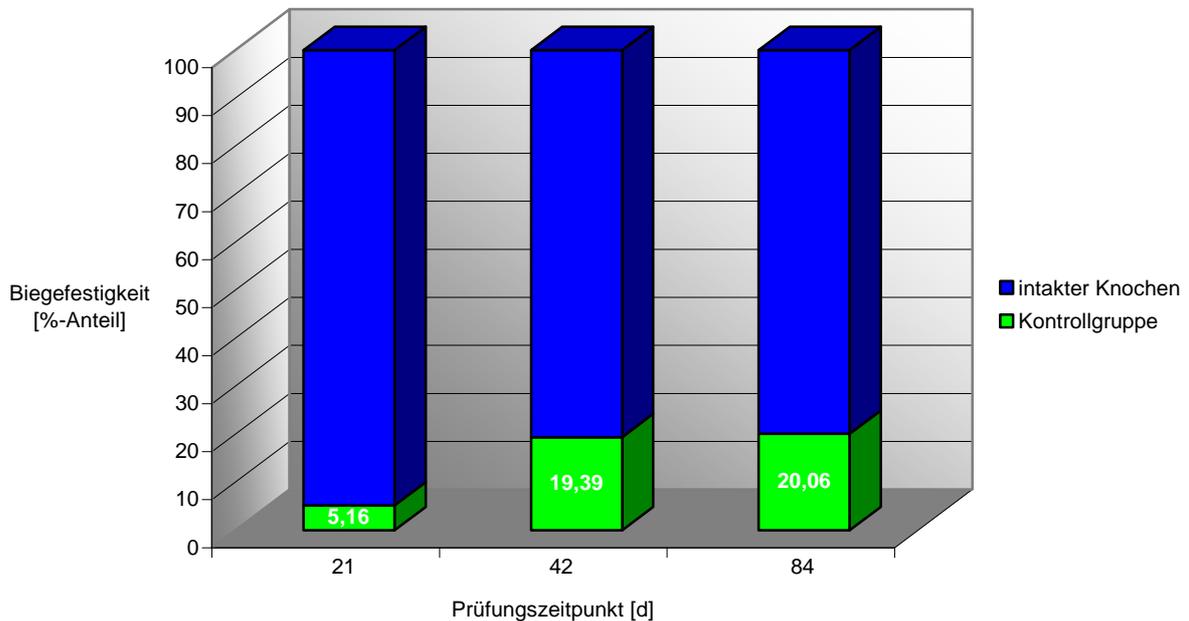


**Abb. 63:** Biegefestigkeit der Klebergruppe in prozentualer Relation zu intaktem Knochen.

Nach 21 Tagen wurde von der Kontrollgruppe ein im Vergleich zur Klebergruppe ähnlicher prozentualer Wert der *Biegefestigkeit*  $\sigma$  zu intaktem Knochen mit 5,16 % erreicht.

Nach einem Beobachtungszeitraum (t) von 42 Tagen vervierfachte sich die prozentuale *Biegefestigkeit*  $\sigma$  der Kontrollgruppe und erreichte 19,39 % der *Biegefestigkeit*  $\sigma$  eines unbehandelten intakten Knochens. Daher wurde eine mehr als doppelt so hohe prozentuale *Biegefestigkeit*  $\sigma$  der Kontrollgruppe im Vergleich zur Klebergruppe erlangt, wenn diese in Relation zur *Biegefestigkeit*  $\sigma$  eines intakten Knochens gesetzt wird.

Zum Prüfungszeitpunkt (t) nach 84 Tagen wurde mit 20,06% etwas mehr als die Hälfte der prozentualen *Biegefestigkeit*  $\sigma$  der Klebergruppe errechnet (Abb. 64).



**Abb. 64:** Biegefestigkeit der Kontrollgruppe in prozentualer Relation zu intaktem Knochen.

Die *Biegefestigkeit*  $\sigma$  zeigt sowohl in der Kleber- als auch in der Kontrollgruppe einen kontinuierlichen Anstieg mit dem Beobachtungszeitraum ( $t$ ), der mit  $p = 0,007$  signifikant und mit  $p = 0,36$  unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit bzw. der Behandlung der Osteotomie (mit oder ohne Knochenkleber) ist. Es besteht weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen der *Biegefestigkeit*  $\sigma$  einer intakten unbehandelten Ulna der rechten Extremität und einer nach Osteotomie behandelten Ulna der linken Extremität mit  $p = 0,001$ .

Zu keinem Prüfungszeitpunkt konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Kleber- und Kontrollgruppe bezüglich der *Biegefestigkeit*  $\sigma$  herausgestellt werden.

Die Fallzahlen ( $n$ ) an den jeweiligen Prüfungstagen ( $t$ ) korrelieren nicht mit den vorgegebenen Stichprobengrößen des Versuchsprotokolls (Kap. 2.6, Tab. 2), da die entfallenen Präparate eine nicht messbare Stabilität aufwiesen und aus diesem Grund vom Vergleich ausgeschlossen wurden (Kap. 2.10, Tab. 4). Somit müssen die getroffenen Aussagen relativiert werden.

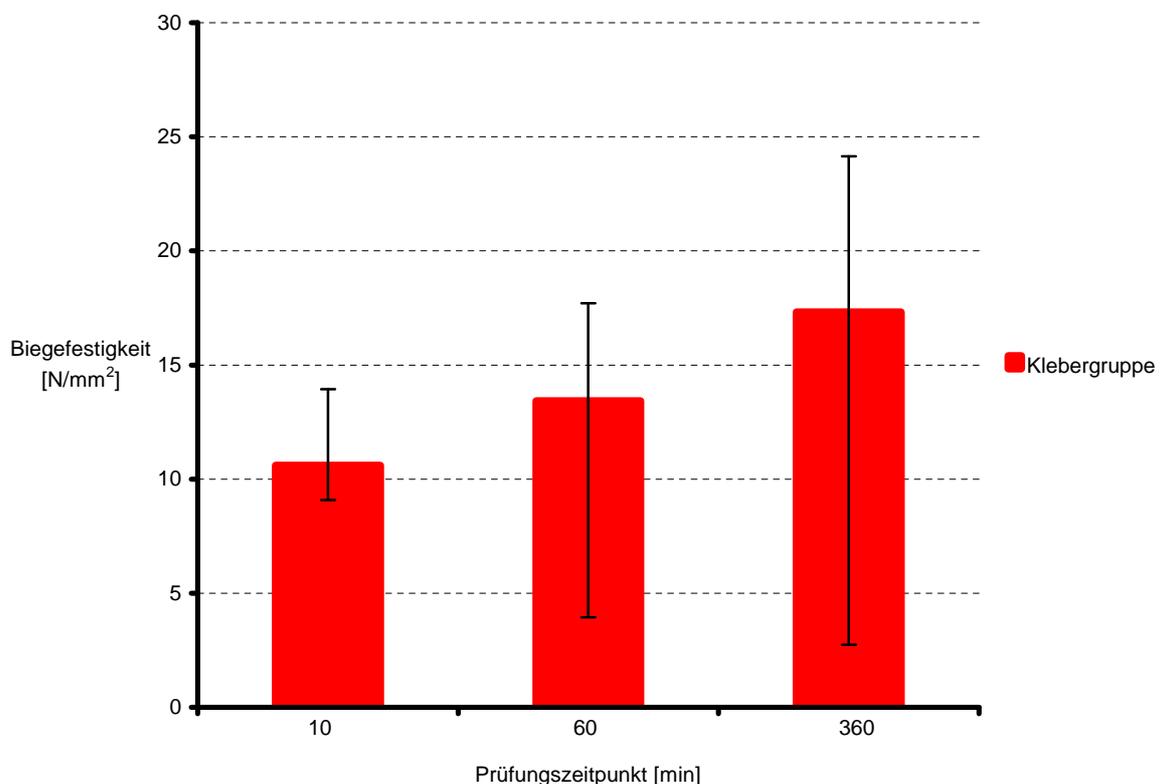
### 3.3.2 4-Punkt-Biegung nach Klebung *in vitro*

Es wurden 3 Polymerisationszeiten (t) (10 min, 60 min und 360 min) festgelegt, nach denen die osteotomierte Schafsulna nach Versorgung mit Knochenkleber *in vitro* durch 4-Punkt-Biegung auf die *Biegefestigkeit*  $\sigma$  geprüft werden sollte. Zu den jeweiligen Prüfungszeitpunkten (t) wurden jeweils 3 Ulnae untersucht (Kap. 2.10, Tab. 3).

Nach einer Polymerisationszeit (t) des Knochenklebers von 10 min wurde die *Biegefestigkeit*  $\sigma$  mit 10,60 N/mm<sup>2</sup> bestimmt. Im Maximum wurden zu diesem Prüfungszeitpunkt 13,95 N/mm<sup>2</sup> erreicht und im Minimum 9,09 N/mm<sup>2</sup>.

Die *Biegefestigkeit*  $\sigma$  nach einer Aushärtungszeit des Klebers von 60 min und 4-Punkt-Biegung des ulnaren Osteotomiesegementes wurde mit 13,43 N/mm<sup>2</sup> (Maximum: 17,71 N/mm<sup>2</sup> und Minimum: 3,94 N/mm<sup>2</sup>) bestimmt.

Nach einer Polymerisationszeit des Knochenklebers von 360 min wurde die *Biegefestigkeit*  $\sigma$  des geklebten ulnaren Osteotomiesegementes mit 17,32 N/mm<sup>2</sup> gemessen. Die maximale *Biegefestigkeit*  $\sigma$  zu diesem Prüfungszeitpunkt betrug 24,15 N/mm<sup>2</sup> und im Minimum 2,75 N/mm<sup>2</sup> (Abb. 65 und Tab. 8).



**Abb. 65:** Biegefestigkeit der *in vitro* geklebten Knochen nach 10, 60 und 360 min.

In Abbildung 65 ist eine Erhöhung der *Biegefestigkeit*  $\sigma$  mit steigender Polymerisationszeit zu erkennen. Der Effekt der steigenden Polymerisationszeit auf die steigende *Biegefestigkeit*  $\sigma$  ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p = 0,59$  jedoch nicht signifikant.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße von 3 Ulnae je Polymerisationszeitpunkt und der großen Spannweite der analysierten Biegefestigkeiten, wurden die zu vergleichenden *Biegefestigkeiten*  $\sigma$  mit Median sowie Maximum und Minimum in Abbildung 65 angegeben. Tabelle 8 zeigt die Einzelergebnisse der *In-vitro*-Analyse.

Gruppenzugehörigkeit	t [min]	$M_b 25^\circ$ [Nm]	A [mm <sup>2</sup> ]	$\sigma$ [N/mm <sup>2</sup> ]	
0 Kleber	10	0,27	26,61	13,95	
0 Kleber	10	0,21	27,02	10,60	
0 Kleber	10	0,20	28,98	9,09	
		<b>0,21</b>	<b>27,02</b>	<b>10,60</b>	<b>Median</b>
		<b>0,23</b>	<b>27,54</b>	<b>11,21</b>	<b>Mittelwert</b>
		<b>0,04</b>	<b>1,27</b>	<b>2,49</b>	<b>Stabw</b>
0 Kleber	60	0,26	26,61	13,43	
0 Kleber	60	0,12	35,98	3,94	
0 Kleber	60	0,34	26,46	17,71	
		<b>0,26</b>	<b>26,61</b>	<b>13,43</b>	<b>Median</b>
		<b>0,72</b>	<b>29,68</b>	<b>11,69</b>	<b>Mittelwert</b>
		<b>0,11</b>	<b>5,45</b>	<b>7,05</b>	<b>Stabw</b>
0 Kleber	360	0,86	49,85	12,32	
0 Kleber	360	0,45	25,94	24,15	
0 Kleber	360	0,15	53,12	2,75	
		<b>0,45</b>	<b>49,85</b>	<b>12,32</b>	<b>Median</b>
		<b>0,49</b>	<b>42,97</b>	<b>13,07</b>	<b>Mittelwert</b>
		<b>0,36</b>	<b>14,84</b>	<b>10,72</b>	<b>Stabw</b>

**Tab. 8:** Einzelergebnisse der *In-vitro*-Klebung nach 4-Punkt-Biegung.

Legende zu Tabelle 8:

**t [min]:** Prüfungszeitpunkt in Minuten

**$M_b 25^\circ$  [Nm]:** Biegemoment nach einem Biegungswinkel von  $25^\circ$  in Nm

**A [mm<sup>2</sup>]:** Osteotomiequerschnittsfläche in mm<sup>2</sup>

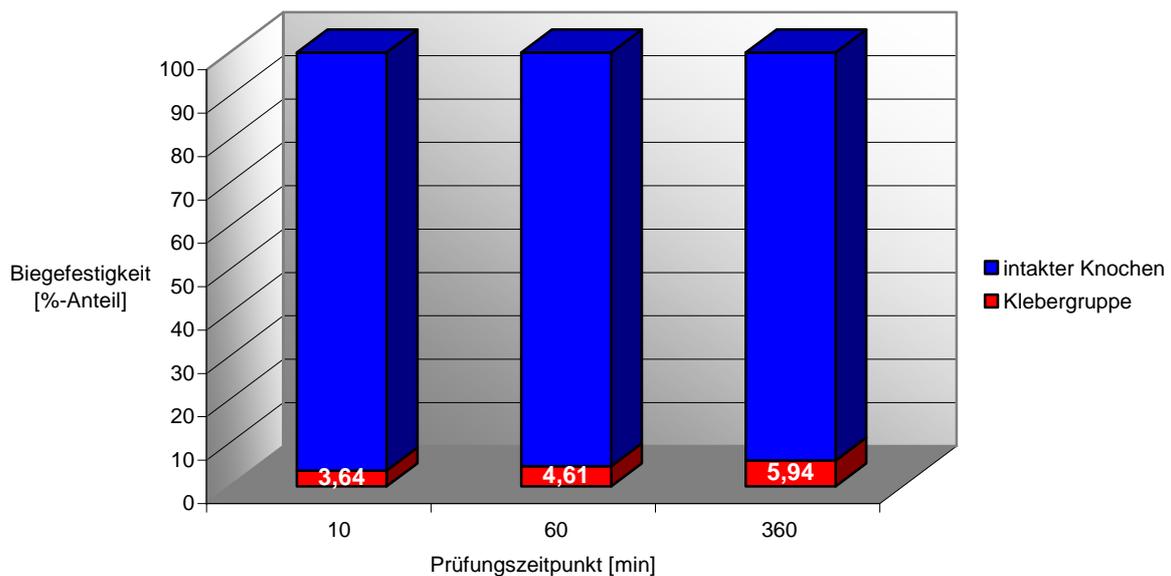
**$\sigma$  [N/mm<sup>2</sup>]:** Biegespannung in N/mm<sup>2</sup>

**Stabw:** Standardabweichung

### Vergleich der *in vitro* geklebten Knochen mit intaktem Knochen

Nachfolgend ist die *Biegefestigkeit*  $\sigma$  des *in vitro* geklebten Osteotomiesegmentes der Schafsulna in Relation gesetzt zu einer unbehandelten, intakten Schafsulna der rechten Extremität. Dabei ist die *Biegefestigkeit*  $\sigma$  der intakten unbehandelten Ulna mit 100 % angegeben, während die *Biegefestigkeit*  $\sigma$  der mit Knochenkleber versorgten Ulna prozentual davon angegeben wird:

Die *Biegefestigkeit*  $\sigma$  der *in vitro* geklebten Schafsulnae erreichte nach 10 min Polymerisationszeit 3,64 % der *Biegefestigkeit*  $\sigma$  eines nicht behandelten intakten Knochens, während nach 60 min Polymerisationszeit nur eine geringfügige Erhöhung der *Biegefestigkeit*  $\sigma$  mit 4,61 % eines intakten Knochens gemessen wurde. Nach 360 min Aushärtungszeit des Klebers wurden 5,94 % der *Biegefestigkeit*  $\sigma$  eines intakten Knochens erreicht (Abb. 66).



**Abb. 66:** Biegefestigkeit der *in vitro* geklebten Ulnae in Relation zu intaktem Knochen.

Aus Abbildung 66 ist ersichtlich, dass es mit ansteigender Polymerisationszeit zu einem kontinuierlichem Anstieg der *Biegefestigkeit*  $\sigma$  von rund einem %-Punkt kommt, der jedoch statistisch mit der Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p$ ) = 0,59 nicht abzusichern ist.

## 4 Diskussion

Die Lebenserwartung der Menschen ist im Verlauf der letzten Jahrzehnte gestiegen. Einher mit dieser Entwicklung geht aber auch der Anstieg von Erkrankungen, welche zuvor durch ein früheres Ableben limitiert waren. Im Bereich der Erkrankungen des Skelettsystems stellt die Osteoporose und die damit verbundenen Komplikationen in der Frakturversorgung eine große Herausforderung dar [RINGE 1997]. Unter anderem auch in diesem Zusammenhang werden immer mehr Trümmerfrakturen beobachtet, deren Versorgung mit den zur Verfügung stehenden Implantaten, besonders bei der Fixierung von kleinen Fragmenten, schwierig sein kann.

Auf dem Gebiet der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie versucht man schon lange Alternativen zur herkömmlichen Osteosynthese mit Schrauben und Platten zu finden, da sich die Implantation sehr schwierig gestaltet, ohne die sensiblen Strukturen in diesem Bereich zu gefährden [ROWE et al. 1968, SEIFF 1989].

Die Freizeitaktivitäten der Menschen sind immer öfter mit erhöhten Unfallrisiken verbunden. Der Anspruch an eine entsprechende Wiederherstellung des Körpers im Falle eines Unfalls ist aber in gleichem Maße gewachsen. In diesem Zusammenhang sind weiterhin die Aspekte der plastisch-ästhetischen Chirurgie zu nennen, wo ein minimal invasives Vorgehen erstrebt ist und es bei der Klebetechnik nur nötig wäre einen Teil der zu verklebenden Fragmente darzustellen, um den Klebstoff zu applizieren.

Zudem wäre es möglich, die Risiken eines Zweiteingriffes, wie Infektion, Narkosezwischenfall und erneutes Weichteiltrauma zum Zwecke der Metallentfernung zu umgehen.

Klebstoffe sollen zur Lösung dieser Problematik beitragen. Grundsätzliche Vorteile bei Verklebungen sowohl in der Technik als auch in der Medizin bestehen in der Rationalität und Schnelligkeit des Verfahrens. Weitere Vorteile der Frakturversorgung durch einen Knochenkleber wären die Vermeidung von Komplikationen, welche im Zusammenhang mit metallischen Osteosynthesen auftreten, wie die übermäßige Steifheit der üblichen Plattenosteosynthesen durch starre Fixation, was zur so genannten „Stressprotection“ führen kann [MEYER et al. 1979].

Ein für die chemische Osteosynthese geeigneter Klebstoff führt im Gegensatz zu

Platten, Nägeln und Bohrdrähten zur gleichmäßigen Verteilung der unter der Funktion auftretenden Spannungen und würde im Idealfall eine Ausnutzung der Materialstärke bis zur Belastungsgrenze erlauben, da durch die anatomische Verklebung die biomechanischen Prinzipien wieder hergestellt werden.

Durch die Dauerbelastung der Klebefuge können bestimmte Klebstoffe jedoch brüchig werden [ULLMANN 1977]. Außerdem besteht durch Knochenregeneration und Umbauvorgänge die Möglichkeit, dass sich die Klebverbindung lockert [MEYER et al. 1979]. BLOCH wies schon 1958 daraufhin, dass es zu einer Pseudarthrose oder zu einer Achsenfehlstellung kommt, wenn die Klebverbindung bei einer Schafffraktur primär nicht fest ist oder eine sekundäre Lockerung auftritt [BLOCH 1958]. Nach GIEBEL sollten aufgrund der bei Schafffrakturen auftretenden, außerordentlich großen Biege-, Rotations- und Scherkräfte, diese nicht mit Klebstoffen stabilisiert und die intramedulläre achsenerhaltende Schienung durch einen Verriegelungsnagel oder eine Plattenosteosynthese vorgezogen werden [GIEBEL 1983].

Der in dieser Arbeit getestete Knochenklebstoff auf der Basis einer Ethylenglykol-oligolactid-dimethacrylat-Verbindung (ELAMA) soll unter den Gesichtspunkten der Vor- und Nachteile der Klebetechnik am Knochen und deren Anforderungen bezüglich der Biomechanik analysiert werden.

Die Anforderungen an einen medizinischen Klebstoff, speziell als Ersatz einer Osteosynthese, ließen die verbreitete Anwendung als Knochenkleber bis heute nicht zu. Ein besonderes Problem bei den derzeit eingesetzten resorbierbaren Knochenklebstoffen stellt die mangelnde Klebfestigkeit unter dem Einfluss von Gewebeflüssigkeit dar [RIMPLER 1996]. Dies machte insbesondere die Verwendung als Knochenkleber, wo eine hohe Verbundfestigkeit gefordert wird, bisher unmöglich. Mit synthetischen Materialien, die über hochkristalline geordnete Strukturen verfügen, können hohe mechanische Festigkeiten erzielt werden, wie sie im Einsatzbereich des menschlichen Stütz- und Bewegungsapparates erwünscht sind. Solche Materialien werden dann aber im Organismus nur sehr langsam abgebaut, da die Biodegradation von der Zugänglichkeit hydrolytisch oder enzymatisch spaltbarer Bindungen abhängig ist. Dies wiederum hindert das Knochengewebe an einer ungestörten Knochenheilung im Sinne der knöchernen Durchbauung.

Die Entwicklung eines geeigneten bioresorbierbaren und biokompatiblen Klebstoffes zum Verbund von Knochen erfordert daher in erster Linie eine sorgfältige Optimierung des Eigenschaftsprofils an den jeweiligen Einsatzzweck.

Die Überlegung den Klebstoff auf der Basis einer Ethylenglykol-oligolactid-dimethacrylat-Verbindung (ELAMA) vorwiegend in belastungsarmen oder –freien Bereichen einzusetzen, grenzt die Anforderungen an den resorbierbaren Knochenklebstoff in Bezug auf die Verbundfestigkeit ein. Dass sich das Osteotomiesegmentmodell der Schafsulna unter normalen Belastungsbedingungen im belastungsfreien Bereich befindet, konnte im Druckversuch mit der Instron-Schenck Hydropuls PSA 40 KN (Fa. Instron-Schenck, Darmstadt) gezeigt werden. Kräfte, wie sie an stark beanspruchten anatomischen Strukturen, wie zum Beispiel dem Radius des Schafes auftraten, sind hier nicht zu erwarten.

Im zerstörenden Druckversuch mussten Kräfte jenseits von 2500 N aufgewendet werden, um den Radius des Schafes zu frakturieren. Es konnte in diesem Versuch gezeigt werden, dass eine Kraft in eben dieser Größenordnung aufgewendet werden mußte, damit die Ulna des Schafes aufgrund der anatomischen Gegebenheiten überhaupt belastet wurde. Eine Gewichtskraft von 2500 N wird jedoch unter üblichen Bedingungen nicht auf eine Extremität des Schafes wirken.

Durch diese Voruntersuchungen sollte das zukünftige Einsatzgebiet des Knochenklebers auf der Basis einer Ethylenglykol-oligolactid-dimethacrylat-Verbindung (ELAMA) demonstriert werden:

wenig bis nicht belastete knöcherne Strukturen, wie z.B. Hand- und Fußwurzelknochen, Clavicula, Schädelknochen und Abscherfragmente, für welche der Klebstoff in Zukunft eingesetzt werden könnte.

Eine weitere Anforderung an den Klebstoff war die Sterilisierbarkeit, welche sichergestellt werden konnte.

Die Osteointegrität, Biokompatibilität und Bioresorbierbarkeit dieses Knochenklebstoffes in einem überschaubaren Zeitraum wurde in vorangegangenen Arbeiten und parallel zu dieser Arbeit untersucht [HEISS et al. 2002].

Die Wärme, welche bei einem exothermen Polymerisationsprozess entsteht, sollte so gering sein, dass eine Schädigung des Knochengewebes und der umgebenden Weichteile nicht zu erwarten ist. Hitzenekrosen sollten vermieden werden. Während der Polymerisation des Klebstoffes auf der Basis einer Ethylenglykol-oligolactid-

dimethacrylat-Verbindung (ELAMA) wurde sowohl bei der Anwendung *in vivo* als auch *in vitro* eine tolerierbare Wärmeentwicklung von maximal 46°C nachgewiesen. Die Polymerisation erscheint als günstigste Art der Verfestigung eines Klebstoffes am Knochen und kann durch Ultraschall oder UV-Licht beschleunigt werden [GIEBEL 1983; POLJAKOW 1972].

Untersuchungen von WISSING und Mitarbeitern (1990) an verschiedenen Tiermodellen zeigten, dass das Schaf am ehesten reproduzierbare Rückschlüsse auf die bei der menschlichen Frakturheilung ablaufenden Regenerationsvorgänge zulässt. Praktikabel erschien auch die Bearbeitung des Skelettsapparates des Schafes mit den in der Humanmedizin gebräuchlichen Instrumentarien. Die Dauer der Reparationsvorgänge nach experimentellen Schäden am Knochen des Schafes ist gegenüber anderen Versuchstieren mit der menschlichen Knochenregeneration zu vergleichen. Die Vorderlaufanatomie des Schafes erlaubt es, die Klebefestigkeit des Knochenklebstoffes im belastungsfreien Bereich ohne zusätzliche Osteosynthesen zu überprüfen und mit der kortikalen Knochenheilung zu vergleichen.

Die Praktikabilität des verwendeten Knochenklebstoffes wurde durch osteosynthetische Versorgung einer Osteotomie an der Schafsulna überprüft. Gefordert wurde hier eine nicht zu niedrige Viskosität des Klebstoffes, welche ein Abfließen aus dem Osteotomiespalt verhinderte und über das 2-Kammernsystem eine unkomplizierte Form der Applikation zuließ. Die Konsistenz des verwendeten Knochenklebstoffes war niedrigviskös, aber noch ausreichend um eine gezielte Applikation vornehmen zu können (Abb. 14 und Abb. 22).

In diesem Zusammenhang sei der *Zustand* des Haftgrundes unmittelbar vor dem Auftragen des Klebstoffes zu erwähnen, welcher entscheidend für die Klebfestigkeit und unabhängig vom *Material* des Haftgrundes ist [MITTROP 1974]. Je größer die physikalische Adsorption ist, umso besser ist die Haftung [GIEBEL 1983].

Im Organismus sind die Bearbeitungsmöglichkeiten zur Vorbereitung der Knochenoberfläche begrenzt. Je größer der Gewebeschaden ist, desto geringer sind die Frakturheilungschancen. Die Blutung und damit die Feuchtigkeit der Knochenoberfläche kann an den Extremitäten durch eine Blutsperre reduziert

werden. Zur Verklebung des ulnaren Osteotomiesegmentes mit dem Knochenklebstoff auf der Basis einer Ethylenglykol-oligolactid-dimethacrylat-Verbindung (ELAMA) wurde *keine* Blutsperre angelegt, was vielleicht sinnvoll gewesen wäre [NASSIF 1965; OLSSON et al. 1966; THOMPSON et al. 1962]. Stattdessen wurde eine Spülung mit Ringerlösung vorgenommen, das OP-Gebiet trocken getupft und eine kurzzeitige Lufttrocknung des osteotomierten Knochens zugelassen, was auch von anderen Autoren empfohlen wird, um den Haftgrund vorzubereiten [GIEBEL 1983]. Eine sorgfältige Freipräparation des Operationsfeldes wurde vorausgesetzt. Das gefäßtragende Periost und die Membrana interossea wurden nicht beschädigt.

Mit dem, in Kapitel 2.4.1 beschriebenen 2-Kammermischsystem (Abb. 13) wurde der Klebstoff direkt in die Osteotomiespalten appliziert und das Segment anatomisch korrekt reponiert. Die Applikation des Klebstoffes in der No-mix-Formulierung wäre für die Technik sehr günstig, erscheint jedoch für die Anwendung im Organismus ungünstiger als die Zwei-Komponenten-Form, da der dünn aufzutragende Primer infolge des größeren Zeitbedarfs durch nachsickerndes Blut leichter abgehoben würde als der vorher gemischte Zwei-Komponenten-Klebstoff.

Eine minimale Aushärtungszeit von 5 Minuten war durch den Klebstoff vorgegeben, in der das Segment in Position gehalten werden mußte (Abb. 23). Diese Zeit bewegt sich in einem Rahmen, der sich in der klinischen Anwendung als durchaus praktikabel erweisen dürfte und sich auch schon in anderen Literaturangaben fand [GIEBEL 1983].

Zusätzlich zur Applikation in die Osteotomiespalten wurde bei einigen ulnaren Osteotomiesegmenten der Klebstoff mit einem Überstand nach distal und proximal von schätzungsweise 5 mm in Form einer Manschette gegeben. Diese Manschette sollte zusätzliche Stabilität für das Segment bringen, was sich auch in der späteren Auswertung bestätigte: Sechs (33 %) der 18 geklebten ulnaren Osteotomiesegmente wurden mit einer „Klebermanschette“ versehen. Bei *Keiner* (0 %) dieser 6 ulnaren Osteotomiesegmente konnte postoperativ eine Dislokation weder primär noch sekundär nachgewiesen werden.

Bei den übrigen 12 Osteotomiesegmenten, bei denen der Klebstoff nur in den Osteotomiespalt gegeben wurde, kam es in 3 Fällen (25 %) zum Repositionsverlust. Angaben, nach denen der Klebstoff nur in einer dünnen Schicht aufgetragen werden sollte, um die reparativen Vorgänge möglichst wenig zu stören und die Entstehung

von Polymerisationswärme so gering als möglich zu halten [DIAZ-ARNOLD et al. 1991, GIEBEL 1983], konnten aufgrund des besseren Repositionsergebnisses vernachlässigt werden.

Als weitere Möglichkeiten zur Optimierung der Klebstoffosteosynthese wären temporär oder parossär eingebrachte Bohrdrähte oder spezielle Instrumente nach Art eines Fixateur externe bei schwierig zu retinierenden Frakturen, zur Fixierung der Fragmente, bis zum Abbinden des Klebstoffes denkbar. Bei Trümmer- und Mehrfragmentfrakturen sollte die Operationstechnik darin bestehen, die einzelnen Fragmente nacheinander zu verkleben und die ursprüngliche Knochenkonfiguration wieder herzustellen.

Das ulnare Osteotomiesegmentmodell der Schafsulna lässt nur unter Vorbehalt eine Aussage über die Verhältnisse der Anwendung des Klebstoffes im Falle einer Fraktur zu, da sich glatte Osteotomieflächen schlechter verkleben lassen als Knochenfragmente, die durch ihre unregelmäßig geformte Frakturfläche oft nach Reposition über eine Eigenstabilität mit einem Schutz gegen Scherkräfte verfügen [GIEBEL 1983].

Zur Untersuchung der Verbundfestigkeit des Knochenklebstoffes auf der Basis von Ethylenglycol-oligolactid-dimetacrylat (ELAMA) wurde die 4-Punkt-Biegeprüfung am standardisierten ulnaren Osteotomiesegmentmodell des Schafes angewendet. Der Biegeversuch dient dazu das Widerstandsvermögen eines Materials gegen statische oder langsam ansteigende Belastung zu ermitteln [ASKELAND 1996] und ist besonders geeignet für die Untersuchung spröder Werkstoffe [OPITZ et al. 1972]. Hier erlangt er speziell für Polymerwerkstoffe und Polymerverbundstoffe große Bedeutung, da bei diesen Materialien, bedingt durch ihre spezifischen Eigenschaften, im praktischen Einsatz Biegebeanspruchungen vorherrschen [BLUMENAUER 1984]. Bei der Beanspruchung eines symmetrischen Querschnitts auf Biegung treten in der Randfaser Zug- und gegenüberliegend Druckspannungen auf. Die Spannungen nehmen auf beiden Seiten mit dem Abstand von der neutralen Faser zu, so dass die höchsten Werte jeweils in den Randfasern auftreten.

Im Unterschied zu den Druck- und Zugversuchen sind beim Biegeversuch dementsprechend Kräftepaare (Momente) wirksam [OPITZ et al. 1972]. Da der auf Verbundfestigkeit zu untersuchende Knochenklebstoff in der ausgehärteten Form auch einen Polymerverbundstoff darstellt und auf den Knochen auch nicht nur

isolierte Zug- oder Druckkräfte einwirken, stellt die 4-Punkt-Biegung ein anschauliches Verfahren zur Analyse der Verbundfestigkeit des Knochenklebers dar. Durch die in diesem Versuch verwendete 4-Punkt-Biegevorrichtung MV008 (Fa. Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, Darmstadt) mit Kraftvorschub über Kettenräder konnten außerdem das Ergebnis beeinflussende Reibungskräfte weitestgehend vernachlässigt werden.

Andere Autoren wählten als Testverfahren zur Analyse der Verbundfestigkeit eines Knochenklebers den Zugversuch [RIMPLER 1996; GIEBEL 1983].

Wir entschieden uns vor dem Hintergrund der o.g. Vorzüge des Biegeversuches gegenüber dem Zugversuch für die 4-Punkt-Biegung als Methode zur Analyse der Verbundfestigkeit.

Bei allen operierten Tieren wurden Röntgenaufnahmen initial unmittelbar postoperativ und am Tag der Euthanasie angefertigt. Für die primären Repositionsverluste ( $n = 6$ , d.h. 17 %) der insgesamt 36 Tiere gibt es verschiedene Gründe:

Die Operationen wurden von zwei verschiedenen Operateuren an den randomisierten Tieren durchgeführt. Die Erfahrung und Vertrautheit des jeweiligen Operateurs mit der Methode kann einen entscheidenden Einfluss auf das Repositionsergebnis gehabt haben. Primäre Repositionsverluste waren im Vergleich der Operateure im Verhältnis 5:1 ( $n = 6$ ) zu finden. Die unmittelbar postoperativ durchgeführte Röntgenkontrolle der insgesamt 36 operierten Tiere zeigte insgesamt 6 primäre Repositionsverluste von denen eine der Kleber- und 5 der Kontrollgruppe zuzuordnen waren (Kap. 3.1, Abb. 42 und 43).

Intraoperativ kam es während der Präparation in insgesamt 14 Fällen (39 %) zu starken Blutungen im Operationsfeld. GIEBEL et al. stellte bei biomechanischen Untersuchungen mit Cyanocrylaten fest, dass geringe Feuchtigkeit polymerisationsfördernd wirkt, während bei großer Feuchtigkeit die Klebfestigkeit erheblich leidet [GIEBEL et al. 1981].

Eben diese Beobachtungen lassen sich auch auf den Klebstoff auf der Basis von ELAMA übertragen, denn laut Operationsprotokoll ist es bei 2 der 6 ulnaren Osteotomiesegmente (33 %) mit primärem Repositionsverlust und bei 2 der 3 Fälle mit sekundärem Repositionsverlust (67 %) intraoperativ zu starken Blutungen in das OP-Gebiet gekommen.

Um ein achsgerechtes Repositionsergebnis zu erzielen, wurden bei 13 der 18 (72 %) mit Knochenkleber versorgten ulnaren Osteotomiesegmente bis zu 4 Repositionsversuche vorgenommen. Mehrfache intraoperative Repositionsversuche können zu postoperativen Dislokationen führen, da zurückgebliebene Klebstoffreste vermutlich teilweise das erneute Eindringen des Klebstoffes in das Mikro- und Makrorelief der Knochenoberfläche verhindern, wodurch die Festigkeit geringer wird [GIEBEL 1983]. Es kam jedoch nur bei *einer* der 13 Proben aus der Klebergruppe (8 %), welche durch mehrfache Versuche reponiert wurden, zu einer postoperativen Dislokation.

Insgesamt fanden 7 der 36 Proben (19 %) nicht Eingang in biomechanische Analyse (Tab. 4). Die Gründe für das Ausfallen dieser Proben sind wohl in der Summe der oben angeführten Einflüsse auf die Versuchsreihe zu suchen.

Wie in Kapitel 3.1 gezeigt, waren primäre Repositionsverluste ( $n = 6$ ) in 1 Fall der Klebergruppe und bei 5 Proben der Kontrollgruppe zu erkennen. Sekundäre Dislokationen ( $n = 3$ ) sind bei 2 Tieren der Klebergruppe ( $n = 18$ ) und bei 1 Tier der Kontrollgruppe ( $n = 18$ ) im Beobachtungszeitraum aus nicht zu eruierbaren Gründen aufgetreten. Es sind jedoch schon von anderen Autoren im Beobachtungszeitraum aufgetretene sekundäre Dislokationen nach Gebrauch von Klebstoffen beschrieben worden [GIEBEL et al. 1981, DONKERWOLCKE et al. 1998, COMPSTON et al. 1993].

Nach Abpräparation der Weichteile wurden die Knochen morphologisch auf Stabilität und Qualität der Knochenheilung beurteilt. Ein wichtiges morphologisches Kriterium im Zusammenhang mit der Knochenheilung war die Kallusbildung. Die biomechanische Funktion der Kallusbildung besteht in der temporären mechanischen Überbrückung der Fragmente [Claes et al. 2000].

Makroskopisch präsentierten sich die Knochen der Kontrollgruppe mit einer ausgeprägteren, voluminöseren Kallusbildung am Osteotomiesegment als die Knochen der Klebergruppe. Besonders deutlich war dies nach 84 Tagen zu erkennen: die Kontrollgruppe wies eine Osteotomiequerschnittsfläche auf ( $88,68 \text{ m}^2$ ),

welche signifikant ( $p=0,04$ ) ein Drittel größer als die der Klebergruppe ( $56,47 \text{ mm}^2$ ) war.

Es ist anzunehmen, dass die verstärkte Kallusbildung in der Kontrollgruppe auf eine erhöhte Instabilität im Osteotomiespalt zurückzuführen ist, da größere interfragmentäre Bewegungen mehr Kallus entstehen lassen [CLAES et al. 1997; GOODSHIP et al. 1985]. Da die Zusammenhänge zwischen interfragmentärer Bewegung und Kallusbildung für Spaltbreiten von bis zu 2 mm gelten, lassen sich diese Überlegungen auf das ulnare Osteotomiemodell (Spaltbreite: 0,7 mm) übertragen [CLAES et al. 1997]. Sind die interfragmentären Bewegungen sehr groß, so wird zwar ein großes Kallusvolumen produziert, welches jedoch nicht zwangsläufig gut und mechanisch belastbar sein muß [AUGAT et al. 1996]. YAMAGISHI und YOSHIMURA zeigten, dass mit einer besseren Stabilisierung die Menge des gebildeten Kallus abnimmt und dieser überwiegend aus Knochen besteht [YAMAGISHI et al. 1955].

Die Anwendung des Klebstoffes Ethylenglykol-oligolactid-dimethacrylat (ELAMA) im belastungsfreien Bereich erwies sich sowohl kurzfristig (21 Tage) [ $p = 0,25$ ] als auch im Langzeitversuch (84 Tage) [ $p = 0,71$ ], nicht signifikant, aber tendenziell wesentlich stabiler als die Knochenheilung ohne Osteosynthese (Kontrollgruppe).

Die vorausgegangene Bestimmung der Biegemomente deutete nach 84 Tagen zunächst auf bessere Ergebnisse zugunsten der Segmenteinheilung ohne Klebstoff, (Klebergruppe:  $5,25 \text{ Nm}$  / Kontrollgruppe:  $5,93 \text{ Nm}$ ) hin, bei mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p$ ) =  $0,09$  deutlicher Tendenz.

Makroskopisch fiel schon ein offensichtlich stärker ausgeprägter Kallus und ein größerer Knochenquerschnitt über den Osteotomiespalten der Kontrollgruppe auf. Bestätigt wurde dies in der Vermessung der Osteotomiequerschnitte, wo sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Flächen der Querschnitte der Gruppen abzeichnete ( $p = 0,04$ ). Die mit Klebstoff versorgten ulnaren Segmente verheilten mit einem mehr als einem Drittel geringeren Knochenquerschnitt von  $56,47 \text{ mm}^2$  gegenüber der Leerversuche mit  $88,68 \text{ mm}^2$ .

Dieser deutliche Flächenunterschied nach Segmenteinheilung bei nahezu gleichem aufgewendetem Biegemoment war verantwortlich für die weitaus höhere Biegefestigkeit der geklebten Knochen und weist auf eine höhere Stabilität der Versorgung mit einem Knochenklebstoff gegenüber einer Einheilung ohne

Klebstoff hin. Um eine ähnliche biomechanische Kompetenz zu erreichen, muss bei einer flexibleren Osteosynthese eine viel größere Kallus- und Knochenmenge erzeugt werden [SCHELL et al. 2004].

Eine Hemmung der Osteogenese im Osteotomiespalt durch den Knochenkleber ELAMA konnte damit aus biomechanischer Sicht weitestgehend ausgeschlossen werden.

Nach 21 Tagen zeigte sich sowohl in der mit Kleber behandelten Gruppe als auch in der Kontrollgruppe noch keine nennenswerte knöcherne Durchbauung der Osteotomiespalten. Da die mechanische Beanspruchung des Knochens einen wichtigen Reiz der Osteogenese darstellt [SCHNITTLER et al. 1994] und das ulnare Osteotomiesegment nicht im belasteten Bereich des Vorderlaufes des Schafes liegt (Kap. 2.12), kann die verzögerte Durchbauung des Osteotomiespalt nach 21 Tagen auf diesen Zusammenhang zurückzuführen sein.

Interessanterweise entsprachen die gemessenen Biegefestigkeiten im In-vivo-Versuch nach 21 Tagen Beobachtungszeit (Klebergruppe: 19,27 N/mm<sup>2</sup> und Kontrollgruppe: 15,04 N/mm<sup>2</sup>) annähernd der im *In-vitro*-Versuch gemessenen Biegefestigkeit von 17,32 N/mm<sup>2</sup> nach 6-stündiger Aushärtungszeit des Knochenklebers.

Bei den mit Knochenkleber versorgten Ulnae war im *In-vivo*-Versuch über den gesamten Beobachtungszeitraum von 84 Tagen eine deutliche Steigerung der Biegefestigkeit ( $p = 0,102$ ), mit einem sehr steilen Anstieg zwischen 42 Tagen und 84 Tagen ( $p = 0,506$ ), zu sehen (Abb. 62). Daraus könnte abgeleitet werden, dass es in der Klebergruppe nach 6 Wochen, zu einer verstärkten weiteren Durchbauung der Osteotomiespalten gekommen ist, während es in der Kontrollgruppe zwischen der 6. und der 12. postoperativen Woche zu keinem weiteren nennenswerten Anstieg der Biegefestigkeit ( $p = 0,985$ ) kam. Dieses Ergebnis unterstützt die klinische Erfahrung, dass mit Abschluß der 6. postoperativen Woche die Knochenheilung abgeschlossen ist. Eine mit Knochenkleber versorgte Fraktur (Osteotomie) erfährt nach diesen Ergebnissen auch nach der 6. postoperativen Woche noch eine Erhöhung der Festigkeit.

Die höhere Stabilität der geklebten Knochens, während der Heilung der Osteotomie stellte hier bessere Voraussetzungen für eine höhere Festigkeit und Qualität des neu

gebildeten Knochengewebes, denn die interfragmentäre Bewegung ist umso größer, je flexibler die Osteosynthese und je weicher der Kallus ist [CLAES et al. 2000]. Interfragmentäre Scherbewegungen von größerem Ausmaß führen zu einer verzögerten Frakturheilung mit voluminöser Kallusbildung, was in der Konsequenz zu einer signifikant verminderten Festigkeit führt [SCHELL et al. 2004]:

Nach 84 Tagen zeigte sich die Überlegenheit der Klebergruppe gegenüber der Kontrollgruppe bezüglich der Biegefestigkeit besonders deutlich: Die mit dem Klebstoff ELAMA versorgten Schafsulnae ( $n = 5$ ) wiesen eine Biegefestigkeit von  $102,83 \text{ N/mm}^2$  auf. Dem gegenüber präsentierten sich die ohne Klebstoff eingehielten Osteotomiesegmente ( $n = 6$ ) mit einer nicht signifikant ( $p = 0,25$ ) fast halb so großen Biegefestigkeit von  $58,48 \text{ N/mm}^2$ .

GIEBEL simulierte *In-vivo*-Bedingungen indem er die offene Wunde mit dem freiliegenden verklebten Knochen durch eine Klimakammer (20 min) nachahmte und die Zeit nach dem Wundverschluss durch ein Blut-Ringer-Bad ( $37^\circ\text{C}$ , 20 h) ersetzte. Nach Analyse der Zugfestigkeit an 22 verschiedenen Knochenklebern schnitt Gelatine-Resorcin-Formaldehyd unter diesen Bedingungen mit  $2,19 \text{ N/mm}^2$  am besten ab [GIEBEL et al. 1981]. RIMPLER erreichte unter ähnlichen Bedingungen nach 16 h Aushärtungszeit mit Gelatine-Resorcin-Formaldehyd ebenfalls  $2,19 \text{ N/mm}^2$  [RIMPLER 1996].

Wie schon eingangs angeführt, wird die Verbundfestigkeit eines Knochenklebers durch Blutbestandteile und Gewebeflüssigkeit beeinflusst [RIMPLER 1996, GIEBEL 1983]. Um die Verbundfestigkeit des Knochenklebstoffes ELAMA ohne diese Störgrößen zu ermitteln, wurden *In-vitro*-Klebungen vorgenommen. Zur Analyse der Verbundfestigkeit des Knochen-Kleber-Verbundes wurde die Biegefestigkeit unter trockenen Bedingungen (ohne feuchtes Milieu) an nicht vorbehandelten Schafsulnasegmenten durch die 4-Punkt-Biegung bestimmt.

RIMPLER konnte bei *In-vitro*-Untersuchungen von verschiedenen Klebstoffen (u.a. Fibrinklebstoff, Butyl-2-cyanocrylat) auf deren Zugfestigkeit unter trockenen, fettfreien Bedingungen nach einer Aushärtungszeit von 16 h die höchste Zugfestigkeit eines Knochenklebers bei einem Gelatine-Resorcin-Formaldehyd-Klebstoff mit  $9,20 \text{ N/mm}^2$  bestimmen [RIMPLER 1996].

Das Anwendungsgebiet des Klebstoffsystems aus Gelatine-Resorcin-Formaldehyd liegt vor allem in der Rekonstruktion insuffizienter Aortenklappen bei der Behandlung von Aortendissektionen [ENNKER 1994].

Nach klinischen und experimentellen Arbeiten mit Knochenklebstoffen von GIEBEL sollten die erzeugten Zugfestigkeiten mindestens über  $0,3 \text{ N/mm}^2$ , besser  $0,5 \text{ N/mm}^2$  liegen und die Klebeverbindung sollte eine Belastung mit dem vollen Körpergewicht erlauben [GIEBEL 1983]. In den Untersuchungen von GIEBEL an 22 verschiedenen Knochenklebstoffen, fand er das Epoxidharz mit der höchsten Zugfestigkeit von  $9,67 \text{ N/mm}^2$  unter trockenen Bedingungen, vorbehandelten Knochen und nach einer Aushärtungszeit von 16 h [GIEBEL 1983]. MEYER et al. erreichten dazu im Vergleich eine durchschnittliche Klebefestigkeit von  $6,25 \text{ N/mm}^2$  an vorbehandelten Knochen [MEYER et al. 1979]. Epoxidharz eignet sich jedoch wegen seiner mangelnden Resorption nicht als Knochenklebstoff [GIEBEL 1983].

Im Unterschied zu den Druck- und Zugversuchen sind beim Biegeversuch Kräftepaare (Momente) wirksam [OPITZ, 1972]. Setzt man jedoch die Biegefestigkeit und die Zugfestigkeit gleich mit der Klebefestigkeit des untersuchten Klebstoffes, so fällt bei reiner Betrachtung der Zahlen auf, dass der Klebstoff auf der Basis einer Ethylenglykol-oligolactid-dimethacrylat-Verbindung (ELAMA) unter trockenen Bedingungen schon nach 10 min eine höhere Klebefestigkeit ( $10,60 \text{ N/mm}^2$ ) aufweist als alle bisher in der Literatur beschriebenen Klebefestigkeiten von anderen medizinischen Klebstoffen.

Die ersten Ergebnisse, welche sich aus den Untersuchungen zur Biegefestigkeit des Knochenklebstoffes auf der Basis einer Ethylenglykol-oligolactid-dimethacrylat-Verbindung (ELAMA) am standardisierten, ulnaren, kortikalen Osteotomiesegmentmodell der Schafsulna ergeben, sind ermutigend, jedoch wegen des explorativen Charakters der Datenanalyse und der deshalb fraglichen Signifikanz in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

Sie sollten jedoch tendenzielle Hinweise geben und Anstoß sein, weitere Bemühungen zur Entwicklung eines neuartigen Klebesystems zu unternehmen.

## 5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Überprüfung der Verbundfestigkeit eines bioresorbierbaren Knochenklebers in einem Osteotomiesegmentmodell an der Schafsulna.

Der Klebstoff basiert auf einer Ethylenglykol-oligolactid-dimethacrylat-Verbindung, dessen Monomere in einer zweistufigen Synthese aus Ethylenglycol, Lactid und Methacrylsäure synthetisierbar sind.

Insgesamt wurden 36 Merinolandschafe einseitig an der Ulna operiert. Die Schafe wurden in eine Kleber- und eine Kontrollgruppe mit jeweils 18 Tieren eingeteilt. Bei jedem Tier wurde standardisiert an der Ulna des linken Vorderlaufes ein 2 cm langes Segment entfernt und mit oder ohne Kleber refixiert. Die Beobachtungszeiträume waren mit 21, 42 und 84 Tagen festgelegt, an denen jeweils 6 Tiere euthanasiert werden sollten.

Die Analyse der Biegefestigkeit des Klebers erfolgte durch die 4-Punkt-Biegung der Schafsulna mit einem prozessorgesteuerten Prüfsystem. Ergänzende morphologische sowie radiologische Analysen wurden durchgeführt.

Nach 21 Tagen zeigten die Messungen, dass die Kleber- [ $19,27 \text{ N/mm}^2$ ] gegenüber der Kontrollgruppe [ $15,04 \text{ N/mm}^2$ ] eine nicht signifikant höhere Biegefestigkeit besitzt ( $p = 0,71$ ). Morphologisch konnte in der Kleber- und der Kontrollgruppe eine beginnende Kallusbildung beobachtet werden.

Nach 42 Tagen wies die Kontrolle [ $56,53 \text{ N/mm}^2$ ] eine höhere Biegefestigkeit als die Klebergruppe [ $24,06 \text{ N/mm}^2$ ] auf. Eine Signifikanz wurde nicht beobachtet ( $p = 0,80$ ). In beiden Gruppen konnte morphologisch und radiologisch eine vorangeschrittene Kallusbildung beobachtet werden.

Nach 84 Tagen zeigte die Klebergruppe [ $102,83 \text{ N/mm}^2$ ] eine höhere Biegefestigkeit ( $p = 0,25$ ) als die Kontrolle [ $58,48 \text{ N/mm}^2$ ]. Im Vergleich zum intakten Knochen konnte nach 84 Tagen in der Klebergruppe eine Biegefestigkeit von 38,79%, in der Kontrolle eine Festigkeit von nur 20,06% erreicht werden.

Morphologisch und radiologisch wies die Kontrolle eine intensivere Kallusbildung auf, was durch die Bestimmung der Osteotomiequerschnittsflächen bestätigt werden konnte (Kontrolle [ $88,68 \text{ mm}^2$ ], Kleber [ $56,47 \text{ mm}^2$ ]).

Eine ergänzende biomechanische Analyse durch 4-Punkt-Biegung nach Klebung *in vitro* schloss sich dem *In-vivo*-Versuch an:

Nach Polymerisationszeiten des Klebers von 10, 60 und 360 Minuten wurden jeweils 3 geklebte Ulnae in der gleichen Versuchsanordnung getestet.

Die Untersuchungen zeigten einen sichtbaren, nicht signifikanten Anstieg ( $p = 0,59$ ) der Biegefestigkeit mit einem medianen Wert von  $10,60 \text{ N/mm}^2$  nach 10 Minuten,  $13,43 \text{ N/mm}^2$  nach 60 Minuten und  $17,32 \text{ N/mm}^2$  nach 360 Minuten, während andere Autoren unter ähnlichen Bedingungen mit anderen Knochenklebstoffen Biegefestigkeiten unter  $10 \text{ N/mm}^2$  erzielten [GIEBEL 1983, RIMPLER 1996].

Die Ergebnisse des *In-vivo*-Versuches zeigen, dass die mit Knochenkleber versorgten Osteotomien nach 84 Tagen eine nicht signifikant höhere Festigkeit aufweisen als die Leerversuche ( $p = 0,25$ ). Die signifikant geringere Kallusbildung in der *in vivo* getesteten Klebergruppe ( $p = 0,04$ ) lässt auf eine höhere Stabilität im Verlauf der Frakturheilung schließen, während die Kontrolle eine stärkere Kallusbildung bei geringerer Festigkeit aufweist.

Die Ergebnisse sind aufgrund des explorativen Charakters der Datenanalyse als Tendenzen zu betrachten.

## 6 Summary

Gluing is an attractive technique to fix small bone fragments. However, no bone adhesive could be established for clinical use up to now.

The purpose of this experimental study was to investigate the bond strength of a new bioresorbable bone glue based on ethyleneglycol-oligolactide-bismethacrylate on 36 sheep.

A 2 cm long metaphysial osteotomy segment was produced on the left ulna of each sheep by an oscillating saw under continuous irrigation and it was not stabilized by any kind of additional osteosynthesis. Bone glue was applied to the osteotomy gap of 18 sheep, the remaining 18 animals served as controls. Six animals with bone glue and 6 controlsheep were euthanized after 21, 42, and 84 days, respectively.

The bond strength and quality of fracture healing after the repair of the osteotomy gap through bone glue compared with a control group was studied by using a four-point bending test through a processor controlled test system and x-ray as a radiological method.

After 21 days a bending stiffness of  $\sigma = 19,27 \text{ N/mm}^2$  was detected in the group to which the bone glue had been applied. The control group showed a bending stiffness of  $\sigma = 15,04 \text{ N/mm}^2$  with no significant difference ( $p = 0,71$ ).

After 42 days postoperatively the bone glue group showed a bending stiffness of  $\sigma = 24,06 \text{ N/mm}^2$  and the control group a not significant ( $p = 0,80$ ) higher bond strength of  $\sigma = 56,53 \text{ N/mm}^2$ .

The four-point bending test, lasting 84 days postoperatively showed a bending stiffness of  $\sigma = 102,83 \text{ N/mm}^2$  in the bone glue group and  $58,48 \text{ N/mm}^2$  in the control group with no significant difference between the groups ( $p = 0,25$ ).

Morphological investigations showed more callus formation at the control group with an osteotomy cross-section 1/3 more ( $88,68 \text{ mm}^2$ ) than at the bone glue group ( $56,47 \text{ mm}^2$ ) after 84 days ( $p = 0,04$ ). Whereas larger movements in the osteotomy gap still promote callus formation, the bony consolidation of the fracture is hampered and so the glued osteomies healed with more stability.

In addition to *in-vivo*-investigation of bond strength of the bone adhesive, *in-vitro*-gluing of the ulna osteotomy segment was performed, with a four-point bending test after 10, 60 and 360 minutes polymerisation time. The *in-vitro*-gluing of the ulna osteotomy segment showed a continual increase of bending stiffness ( $p = 0,59$ ) with  $17,32 \text{ N/mm}^2$  after 6 hours under dry conditions. Other authors reached by using other kinds of bone adhesives bond strengths lesser than  $10 \text{ N/mm}^2$  under similar conditions [GIEBEL 1982, RIMPLER 1996].

This bioresorbable bone adhesive exhibited a good bond strength both in the short-term experiment (21 days) and also in the long time test (84 days) by a first-rate quality of fracture healing.

The results of this study are to see as a trend because of the explorative nature of this data capture.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Adler CP.  
Diagnostik makroskopischer, histologischer Knochenkrankheiten und radiologischer Strukturveränderungen des Skeletts.  
Springer 1998;6-25.
2. Askeland DR.  
Materialwissenschaften.  
Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford. 1996:134-136,158-159.
3. Augat P, Merk J, Ignatius A, Margevicius K.  
Early, full weightbearing with flexible fixation delays fracture healing.  
Clin Orthop. 1996;328:194-202.
4. Axhausen G, Bergmann E.  
Die Ernährungsunterbrechung am Knochen.  
In: Lubarsch O, Henke F, Rössle R (eds). Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Band 9, III. Knochen und Gelenke.  
Springer Verlag Berlin. 1937.
5. Beck H.  
Kunststoffklebung mit Cyanocrylaten an Sehnen und Knochengeweben.  
Langenbecks Arch Klin Chir. 1966;316:563-568.
6. Bell B.  
A system of surgery.  
Penniman. Troy New York. 1804.
7. Bergel S.  
Über Wirkungen des Fibrins.  
Dtsch Med Wschr. 1909;35:663-665.
8. Berndt HO, Rimpler M.  
Adhäsion. 1991;35:23-27.
9. Bloch B.  
Bonding of fractures by plastic adhesives.  
J Bone Joint Surg. 1958;40:804-812.

10. Blumenauer H.  
Werkstoffprüfung.  
VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie Leipzig. 1985;3:51-53.
11. Brady JM, Cutright DE, Miller RA, Battistone GC.  
Resorption rate, route of elimination, and ultrastructure of the implant site of polylactic acid in the abdominal wall of the rat.  
J Biomed Mat Res. 1973;7:155-166.
12. Buchner H.  
Erfahrungen mit Polyurethanschaum (Ostamer) bei der Behandlung von Knochenbrüchen.  
Klin Med (Wien).1961;16:284-288.
13. Buckner H, Fleischl P.  
Spätergebnisse bei der Behandlung von Knochenbrüchen mit Polyurethanschaum.  
Arch Orthop Unfall-Chir. 1962;54:48-57.
14. Burny F, Magerat-Burny M.  
Implants en chirurgie osseuse. Aperçu historique.  
Acta Orthop Belg. 1974;40:563-609.
15. Carstensen G, Baysal OI, Rahame-Fiarisoa R, Schicker H.  
11. Homologe Aortentransplantation nach Konservierung durch Kunststoffeinbettung im Tierexperiment.  
Sitzungsbericht der 77. Tagg d dtsh Ges f Chir v 20.-23. April 1960.  
Langenbecks Arch Klein Chir. 1960;295:757.
16. Carstensen G.  
Eine neue Methode der Gefäßkonservierung durch Einbettung in einen schnellhärtenden Kunststoff.  
Chirurg. 1960;31:49-52.
17. Chalupnik J, Hejda N, Dobias J.  
Zur Frage der biologischen Toleranz synthetischer Klebstoffe. Klebstoffe in der Chirurgie.  
Wien Med Akad. 1968:39-46.
18. Christen H.  
Werkstoffbegriffe.  
Verlag von Huber & Co Frauenfeld. 1964.

19. Claes L, Augat P, Suger G, Wilke HJ.  
Influence of size and stability of the osteotomy gap on the succes of fracture healing.  
J Orthop Res. 1997;15:577-584.
20. Claes L, Hoellen L, Ignatius A.  
Resorbierbare Knochenzemente.  
Orthopäde. 1997;26:459-462.
21. Claes L, Augat P.  
Models in fracture healing; report from the Reizensberg workshop. September 1999.
22. Claes L, Augat P, Wolf S.  
Mechanische Einflüsse auf die Kallusheilung.  
Chirurg. 2000;71:989-994.
23. Claes LE, Heigele CA.  
Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing.  
J Biomech. 1999;32:255-266.
24. Compston JE, Garrahan NJ, Croucher PI, Wright CD, Yamaguchi K.  
Quantitative analysis of trabecular bone structure.  
Bone. 1993;14(3):187-192.
25. Contzen H.  
Der derzeitige Stand der Gewebevereingung durch klebende Autopolymerisate.  
Melsunger Med Mitt. 1968;42:7.
26. Coover HW, Joyner FB, Shearer NH, Wicker TH.  
Chemistry and performance cyanocrylate adhesives.  
Soc Plastics Engrs J. 1959;15:413.
27. Cutright DE, Hunsuck E, Beasley JD.  
Fracture reduction using a biodegradable material, polylactic acid.  
J Oral Maxillofac Surg. 1971;29:393-397.
28. Davidson MK, Lindsey JR, Davis JK.  
Requirements and selection of an animal model.  
Isr J Med Sci. 1987;23:551-555.

- 
- 29.** Diaz-Arnold AM, Williams VD, Aquilino SA.  
The effect of film thickness on the tensile bond strength of a prosthodontic adhesive.  
J Prosthet Dent. 1991;66:614-618.
- 30.** Donkerwolcke M, Burny F, Muster D.  
Tissues and bone adhesives - historical aspects.  
Biomaterials. 1998;19(16):1461-1466.
- 31.** Drenckhahn D.  
Bau des fertigen Knochens.  
In: Drenckhahn D, Zenker W (eds). Benninghoff Anatomie, Band 1, 5 Knochengewebe, Knochenbau.  
Urban-Schwarzenberg-Verlag München-Wien-Baltimore. 1994;15:159.
- 32.** Drompp BW.  
Chemical osteosynthesis of fractures and Non-unions of the shafts of long bones of the lower extremity.  
Amer J Surg. 1960;99:733-744.
- 33.** Ennker J.  
Gewebeklebstoffe in der Thorax- und Kardiovaskularchirurgie.  
Steinkopf Verlag Darmstadt. 1994.
- 34.** Erlenbacher A, Filvaroff EH, Gitelman SE, Derynck R.  
Toward a molecular understanding of skeletal development.  
Cell. 1995;80:371-378.
- 35.** Fujimoto E, Ochi M, Kato Y, Mochizuki Y, Sumen Y, Ikuta Y.  
Beneficial effect of basic fibroblast growth factor on the repair of full- thickness defects in rabbit articular cartilage.  
Arch Orthop Trauma Surg. 1999;119(3-4):139-145.
- 36.** Geck A, Nietert M, Schalm M.  
3D-Bewegungsanalyse Entwicklung eines Ganganalysesystems für Biomechanik und Orthopädietechnik.  
Virtuelle Instrumente in der Praxis: Begleitband zum Kongress VIP. 2000:250-258.
- 37.** Giebel G, Rimpler M, Borchers L.  
Klebungen am Skelettsystem, Teil 2: Untersuchungen der Klebfestigkeit von 22 Klebstoffen am Knochen.  
Biomed Techn. 1981;26:170-174.

- 38.** Giebel G, Rimpler M.  
Klebungen am Skelettsystem: Klebstoffe, 50 Jahre Hilfsstoffe für den Chirurgen (Teil 1).  
Biomed Techn. 1981;26(3):35-40.
- 39.** Giebel G, Rimpler M, Borchers L.  
Klebfestigkeitsuntersuchungen am Knochen.  
Zbl. Chirurgie 1982;107:1381
- 40.** Giebel G.  
Klebungen am Skelettsystem: Eine experimentelle Untersuchung.  
Habilitationsschrift. Hannover 1983.
- 41.** Giebel MG.  
Experimentelle Ergebnisse bei Klebungen statt Naht an verschiedenen Geweben.  
Langenbecks Arch Klin Chir. 1965;313:705.
- 42.** Giebel MG.  
Ergebnisse bei Klebungen mit verschiedenen Klebern an verschiedenen Geweben. Adhesives  
in Surgery.  
Wien Med Akad. 1968:65-66.
- 43.** Gilmer WS, Tooms RE, Salvatore JE.  
An experimental study of the influence of implanted polyurethane sponges upon subsequent  
bone formation.  
Surg Gyn Obstetr. 1961:143-148.
- 44.** Gluck T.  
Referat über die, durch das moderne chirurgische Experiment gewonnenen positiven  
Resultate.  
Arch f Klein Chir. 1891;41:187-239.
- 45.** Golovin GV.  
Frakturfixierung mit Kunststoff (Russisch).  
Vestn Khir Grekov. 1956;77:125.
- 46.** Golovin GV.  
Klinische Anwendung von „Osteoplast“ zur Frakturfixierung (Russisch).  
Vestn Khir Grekov. 1959;83:45.

47. Goodship AE, Kenwright J.  
The influence of induced micromovement upon the healing of experimental tibial fractures.  
J Bone Joint Surg (Br). 1985;67:650.
48. Grey EC.  
Fibrin as a haemostatic in cerebral surgery.  
Surg Gyn Obstetr. 1915;21:452-494.
49. Harvey SC.  
The use of fibrin paper and forms in surgery.  
Boston Med Surg J. 1916;174:659.
50. Hedri A.  
Ein neues Prinzip der Osteosynthese.  
Arch klin Chir. 1931;167:145-146.
51. Heiss C, Pokinskyj P, Hahn N, Wenisch S, Horas U, Kilian O, Nies B, Schnettler R.  
The Biocompatibility of a New Bone Glue - First Results of an Experimental Study.  
Osteosynthesis and Trauma Care 2002;10:22-24.
52. Heiss W, Guthy E, Faul P.  
Vergleichende Untersuchungen zur Reißfestigkeit geklebter und genähter Wunden. Adhesives  
in Surgery.  
Wien Med Akad. 1968:275-278.
53. Higgins NA.  
Condensation polymers of hydroxyacetic acid.  
US Patent 2676945. 1954.
54. Hoffmann R.  
Osteosynthesen mit biodegradablen Implantaten.  
Jahrbuch der Chirurgie. Biermann Verlag 1993:207-217.
55. Hollenberg C, Maccoomb RK, Trott JR, Zingg W.  
An investigation of polyurethane foam in experimental animals.  
Canad J Surg. 1963;6:371-382.
56. Hoppe W.  
Tierexperimentelle Untersuchungen über Gewebsreaktionen auf Injektionen von  
autopolymerisierendem Kunststoff.  
Dtsch zahnärztl Z. 1956;11:837-847.

- 57.** Hulliger L.  
Untersuchungen über die Wirkung von Kunstharzen („Palacos“ und „Ostamer“) in Gewebekulturen.  
Arch Orthop Unfall-Chir. 1962;54:504-512.
- 58.** Hutzschenreuter P, Perren SM, Steinemann S.  
Some effects of rigidity of internal fixation on the healing pattern of osteotomies.  
Injury. 1969;1.
- 59.** Idelberger K.  
Knochenkonservierung in Palavit und durch Gefriertrocknung.  
Verh Dtsch Orthop Ges, 43. Kongreß Hamburg, 14.-17. Sept 1955.
- 60.** James J, Seijn-Myagkaya GL.  
Death of osteocytes. Electron microscopy after in vitro ischaemia.  
J Bone Joint Surg (Br). 1986;68:620-624.
- 61.** Jorgenson DS, Mayer MH, Ellenbogen RG, Centeno JA, Johnson FB, Mullick FG, Manson PN.  
Detection of titanium in human tissues after craniofacial surgery.  
Plast Reconstr Surg. 1997;99:976-979.
- 62.** Keller HW, Rehm KE.  
Die Versorgung der kompletten Schultergelenkssprengung ohne metallisches Implantat.  
Unfallchirurg. 1991;94:511-513.
- 63.** Kenwright J, Richardson JB, Goodship AE, Evans M.  
Effect of controlled axial micromovement on healing of tibial fractures.  
Lancet. 1986;2:1185.
- 64.** Kitamura M, Kawakami K, Nakamura N, Tsumoto K, Uchiyama H, Ueda Y, Kumagai I, Nakaya T.  
J Polym Sci A: Polym Chem. 1999;37:729-736.
- 65.** Kort J.  
Klebstoff in der Chirurgie.  
Schattauer Verlag Stuttgart. 1971:8.
- 66.** Krompecher S.  
Die Knochenbildung.  
Gustav Fischer Verlag Jena. 1937.

- 
- 67.** Kulkarni RK, Pani KC, Neumann C, Leonard F.  
Polylactide acid for surgical implants.  
Arch Surg. 1966;93:839-843.
- 68.** Kühn KD.  
Knochenzemente für die Endoprothetik.  
Springer, Berlin Heidelberg New York 2001.
- 69.** Laki K, Lorand L.  
On solubility of fibrin clots.  
Science. 1948;108:280.
- 70.** Leemann RA, Hedinger C, Jenny M.  
Tierexperimentelle und histologische Ergebnisse bei der Frakturleimung mit dem Polyurethanpolymer „Ostamer“.  
Schweiz Med Wschr. 1961;31:908-914.
- 71.** Leemann RA, Jenny M.  
Diskussionsbemerkung zur Frage der Knochenleimung mit Ostamer.  
Klein Med. 1961;6:287.
- 72.** Leonard F.  
In: Gottlob R (eds). Klebstoffe in der Chirurgie.  
Wien Med Akad. 1968:11-14.
- 73.** Levert H.  
Am J Med Sci. 1829;4:17.
- 74.** Määttä K, Arstila AU.  
Pulmonary studies of the histopathological responses to Ti-13% Cu casting alloys.  
Biomaterials. 1985;6:252-257.
- 75.** Mainil-Varlet P, Gogolewski S, Nieuwenhuis P.  
Long-term tissue reaction to various polylactides and their in vivo degradation.  
J Mat Sci Mat Med. 1996;7:713-721.
- 76.** Mainil-Varlet P, Rahn B, Gogolewski S.  
Long-term in vivo degradation and bone reaction to various polylactides. 1. One-year results.  
Biomaterials. 1997;18:257-266.

- 
- 77.** Mandarino MP, Salvatore JE, Jones TL.  
Chemical Osteosynthesis – A new method of treatment of fractures and diseased bone with a polyurethane polymer.  
J Bone Joint Surg (Am). 1960;42A(5):901.
- 78.** Mandarino MP, Salvatore JE.  
Polyurethane Polymer – Its use in fractured and diseased bones.  
Amer J Surg. 1959;97:442-446.
- 79.** Mandarino MP.  
Chemical Osteosynthesis in Orthopaedic Surgery.  
Charles C Thomas Publisher, Springfield 1960.
- 80.** Matthes K.  
Betrachtungen zur Theorie der Werkstofffestigkeit.  
Zeitschrift für Metallkunde. 1952;11,80.
- 81.** Matzen PF.  
The effect of mechanical factors on callus formation. II..  
Bruns Beitr Klinischen Chir. 1954;188(1):97-108.
- 82.** McAuley JP, Gow KV, Covert A, McDermott AG, Yabsley RH.  
Analysis of a Lane-plane internal fixation device after 64 years in vivo.  
Can J Surg. 1987;30:424-427.
- 83.** McKibbin B.  
The biology of fracture healing in long bones.  
J Bone Joint Surg Br. 1978 ;60 :150.
- 84.** Meyer G, Muster D, Schmitt D, Jung P, Jaeger JH.  
Bone bonding through bioadhesives: present status.  
Biomat, Med. Dev., Art. Org. 1979;7(1):55-71.
- 85.** Mittrop F.  
Vorbehandlungsverfahren für das Kleben von Kunststoffen.  
In: Klebstoffe und Klebverfahren für Kunststoffe. VDI Düsseldorf. 1974.
- 86.** Moberg LE, Nordenram A, Kjellmann O.  
Metal release from plates used in jaw fracture treatment. A pilot study.  
Int J Oral Maxillofac Surg. 1989;18:311-314.

- 
- 87.** Müller J, Schenk R, Willenegger H.  
Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung reaktiver Pseudarthrosen am Hunderadius.  
Helv Chir Acta. 1968;35:301.
- 88.** Müller ME.  
Die Verwendung von Kunstharzen in der Knochenchirurgie.  
Arch Orthop Unfall-Chir. 1962;54:513-522.
- 89.** Muster D.  
Themistocles Gluck, Berlin 1890 : A pioneer of multidisciplinary applied research into biomaterials for endoprotheses.  
Bull history denti. 1990;38:3-6.
- 90.** Nassif AC.  
An adhesive for repair of tissues.  
J Surg Res. 1965;85:108-115.
- 91.** Nickel R, Schummer A, Seiferle E.  
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere Band 1.  
Verlag Paul Parey Berlin Hamburg. 1977;4:63-66.
- 92.** Nigst H, Wagener HH, Birchner J, Zuppinger P.  
Industrielle Gießharze in der Knochenchirurgie.  
Dtsch med Wschr. 1960;85:658-660.
- 93.** Obwegeser JA.  
Resorbier- und umbaubare Osteosynthesematerialien in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.  
Mund Kiefer Gesichtschir. 1998;2:288-308.
- 94.** Oestern HJ, Dürig M.  
Traumatologie.  
In: Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B (eds) Duale Reihe Chirurgie.  
Georg Thieme Verlag Stuttgart 2001;1:1065-1248.
- 95.** Olsson SK, Rietz KA.  
Acta Chir Scand. 1966;S367:5.

- 
- 96.** Opitz H, Dude W.  
Allgemeine Werkstoffprüfung für Ingenieurschulen.  
VEB Fachbuchverlag Leipzig 1972;6:82-92.
- 97.** Passl R, Plenk H, Sauer G, Spängler HP, Radaszkiewicz, Holle J.  
Die homologe reine Gelenknorpeltransplantation im Tierexperiment.  
Arch Orthop Unfall-Chir. 1976;86:243-256.
- 98.** Pistner H, Gutwald R, Ordnung R, Reuther J, Mühling J.  
Poly(L-Lactide): a long-term degradation study in vivo. 1. Biological results.  
Biomaterials. 1993;14:671-677.
- 99.** Poljakow WA.  
Resultate und Ausblicke der Anwendung des Ultraschallverfahrens in der Traumatologie.  
Unfallmedizinische Tagung der Landesverbände der gewerblichen Berufsgenossenschaften.  
1972;16:85.
- 100.** Rahn BA.  
Bone healing: histologic and physiologic concepts. Bone in clinical orthopaedics: a study in comparative osteology.  
W.B. Saunders Philadelphia. 1982:335.
- 101.** Rahn BA.  
Knochengewebe, Knochenbau.  
In: Drenckhahn D, Zenker W (eds). Benninghoff Anatomie, Band 1.  
Urban-Schwarzenberg-Verlag München-Wien-Baltimore. 1994;15:145-159.
- 102.** Reddi AH.  
Initiation of fracture repair by bone morphogenetic proteins.  
Clin Orthop. 1998; 355 Suppl:66-72.
- 103.** Redler I.  
Chemical Osteosynthesis.  
Am J Surg. 1960;99:730-732.
- 104.** Rhinelander FW.  
Some aspects of the microcirculation of healing bone.  
Clin Orthop. 1965;40.

- 105.** Rietz KA.  
Polymer Osteosynthesis.  
Acta Chir Scand. 1964;128:387-401.
- 106.** Rimpler M.  
In: Swissbonding 94, 8. Internationales Symposium "Leistungsfähigkeit der modernen Klebtechnik".  
Rapperswil 1994, Tagungsband:161-175.
- 107.** Rimpler M.  
Int J Adhesion and Adhesives. 1996;16:17-20.
- 108.** Ringe JD.  
Osteoporose: Differentialdiagnostik und Differentialtherapie; Praxiskompodium mit 34 ausgewählten Kasuistiken.  
Thieme Verlag Stuttgart New York. 1997.
- 109.** Rodgers JB, Monier-Faugere MC, Malluche H.  
Animal models for the study of bone loss after cessation of ovarian function.  
Bone. 1993;14:369-377.
- 110.** Rosenberg A, Grätz KW, Sailer HF.  
Should titanium miniplates be removed after bone healing is complete.  
Int J Oral Maxillofac Surg. 1993;22:185-188.
- 111.** Rowe NL, Killey HC.  
Fractures of the skeleton.  
2<sup>nd</sup> Ed. Edinburgh and London: E&S Livingstone Ltd. 1968:100-101.
- 112.** Runkel M, Rommens PM.  
Pseudarthrosen.  
Unfallchirurg. 2000;103:51-63.
- 113.** Sachs L.  
Angewandte Statistik. Anwendung statistischer Methoden.  
Springer-Verlag Heidelberg. 1992;7.
- 114.** Salvatore JE, Mandarino MP.  
Polyurethane polymer, its use in osseous lesions.  
Ann Surg. 1959;149:107-109.

115. Sarmiento A, Latta LL.  
Closed functional treatment of fractures.  
Springer, Berlin Heidelberg New York. 1981.
116. Schell H, Epari D, Seebeck P, Bail H, Bragulla H, Duda G.  
Einfluss der interfragmentären Scherbewegung auf die Frakturheilung.  
Meeting Abstract (DGU 2004)
117. Schenk RK, Willenegger HR.  
Zur Histologie der primären Knochenheilung.  
Unfallheilkunde. 1977;80:155-160.
118. Schenk RK, Willenegger HR.  
Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen zur Heilung von Schafffrakturen nach stabiler Osteosynthese am Hund.  
Second European Symposium on Calcified Tissues, Liège. 1964b;125.
119. Schenk RK, Willenegger HR. Zum histologischen Bild der Primärheilung der Knochenkompakta nach experimentellen Osteotomien am Hund.  
Experientia (Basel). 1963;19.
120. Schnabelrauch M, Vogt S.  
DE 199 39 403 A1. 1999.
121. Schnabelrauch M, Vogt S.  
Symposium 4: Werkstoffe für die Medizintechnik.  
In: Planck H, Stallforth H (eds) Werkstoffwoche 98, Band 4.  
Wiley-VCH Weinheim. 1999:161-166.
122. Schneider AK.  
Polymers of high melting lactide.  
US Patent 2703316. 1995.
123. Schnittler HJ, Drenckhahn D.  
Grundlagen der Biomechanik des Knochens.  
In: Drenckhahn D, Zenker W (eds). Benninghoff Anatomie Band 1.  
Urbahn-Schwarzenberg-Verlag München. 1994;15:229-243.
124. Schroeder HA, Balassa JJ, Tipton IH.  
Abnormal trace metals in man: titanium.  
J Chronic Dis. 1964;16:55.

- 125.** Seiff SR.  
Cyanocrylate fixed silicon sheet in medial blow-out fracture repair.  
Ophthalmic Surg. 1989;20:674-676.
- 126.** Smith DC.  
Lutes, glues, cements and adhesives in medicine and dentistry.  
Biomed Eng (London). 1973;8:112-115,120.
- 127.** Stein J.  
Tierexperimentelle Untersuchungen von Osteosynthesen mit Acrylat-Klebern.  
Dissertation. Hamburg 1969.
- 128.** Stürmer KM.  
Pathophysiologie der gestörten Knochenheilung.  
Orthopäde. 1996;25:386-393.
- 129.** Stürmer KM.  
Histologie und Biomechanik der Frakturheilung unter den Bedingungen des Fixateur externe.  
Unfallheilkunde. 1988;200:233.
- 130.** Thompson FR, Sezgin MZ.  
An Ostamer Study in Rabbits Leading to Its Use or Misuse in Humans.  
J Bone Joint Surg (Am). 1960;42A(5):877.
- 131.** Thompson FR, Sezgin MZ.  
J Bone Joint Surg (Am). 1962;44A:1605.
- 132.** Thurner J, Di Midolli N.  
Über die Verwendung von Kunstharzen in der Orthopädie.  
Z Orthop. 1961;95:82-94.
- 133.** Törmälä P, Pohjonen T, Rokkanen P.  
Ultrahigh-strength self-reinforced polylactide composites and their surgical applications.  
Macromol Symp. 1997;123:123-131.
- 134.** Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie.  
Chemie. Weinheim 1977.
- 135.** Volpon JB.  
Nonunion using a canine model.  
Arch Orthop Trauma Surg. 1994;113 312-317.

- 136.** Wallace AL, Drapeer ER, Trachan RK, McCarthy ID, Hughes SP.  
The effect of devascularisation upon early bone healing in dynamic external fixation.  
J Bone Joint Surg (Br). 1991;73:819-825.
- 137.** Wenz R.  
First results with a bioresorbable bone glue.  
In: Walenkamp GHIM (eds). Biomaterials in surgery.  
Verlag Thieme Stuttgart New York. 1998:132-135.
- 138.** Wetzel FH.  
Introduction to rubber-based adhesives.  
In: Skeist I (eds). Handbook of adhesives. Section B: adhesives materials.  
Reinhold New York. 1962:3-13.
- 139.** Willenegger HR, Perren SM, Schenk RK.  
Primäre und Sekundäre Knochenbruchheilung.  
Chirurg. 1971;6:241-251.
- 140.** Williams DF.  
Consensus and definitions in biomaterials.  
In: De Putter C, De Lange GL, De Groot K, Lee AJC (eds). Advances in biomaterials.  
Elsevier science publishers BV. 1988;8:11-16.
- 141.** Wissing H, Stürmer KM, Breidenstein G.  
Die Wertigkeit verschiedener Versuchstierspezies für experimentelle Untersuchungen am Knochen.  
Unfallheilkunde. 1990;212:479-488.
- 142.** Wurtz.  
Annals (Chemistry). 1849;71:326.
- 143.** Yamagishi M, Yoshimura Y.  
The biomechanics of fracture healing.  
J Bone Joint Surg. 1955;37-A(5):1035-1068.
- 144.** Young JZ, Medawar PB.  
Fibrin suture of peripheral nerves.  
Lancet. 1940;2:126-128.

- 145.** Zingg W.  
Zur Frakturbehandlung mit Knochenleim.  
Schweiz med Wschr. 1960;36:1016-1017.
- 146.** Zollinger HU.  
Experimentelle Erzeugung maligner Nierenkapseltumoren bei der Ratte durch Druckreiz  
(Plastic-Kapseln).  
Schweiz Z allg Path. 1952;15:666.

## 8 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1** Schema vom Aufbau eines Knochens..... 14  
 Aus: Schnittler HJ, Drenckhahn D. Grundlagen der Biomechanik des Knochens.  
 In: Drenckhahn D, Zenker W (eds). Benninghoff Anatomie Band 1.  
 Urbahn-Schwarzenberg-Verlag München. 1994;15:147.
- Abb. 2** Schematische Darstellung des Kollagenfaserverlaufs in Osteonlamellen in  
 Beziehung zur mechanischen Festigkeit..... 16  
 Aus: Ascenzi A, Bonucci E.  
 The compressive properties of single osteons.  
 Anat Rec. 1968;161:377-392.
- Abb. 3** Schematische Darstellung der primären Frakturheilung..... 19  
 Aus: Schumpelick V, Mommsen U, Bleese NM. Chirurgie.  
 Enke Verlag. 1999;4:1184.
- Abb. 4** Schematische Darstellung der sekundären Frakturheilung.....20  
 Aus: Schumpelick V, Mommsen U, Bleese NM. Chirurgie.  
 Enke Verlag. 1999;4:1184.
- Abb. 5** Indirekte Frakturheilung durch die direkte und chondrale Ossifikation..... 21  
 Aus: Kühn KD. Knochenzemente für die Endoprothetik.  
 Springer, Berlin Heidelberg New York 2001.
- Abb. 6** Korrelation von interfragmentärer axialer Bewegung und Kallusfläche für Quer-  
 osteotomieheilungen (Spaltbreite 0,6-1 mm) des Schafsmetatarsus..... 22  
 Aus: Claes L, Wolf S, Augat P. Mechanische Einflüsse auf die Callusheilung.  
 Chirurg. 2000;71:989-994.
- Abb. 7** Spannungsverteilung in einem auf Biegung beanspruchten symmetrischen  
 Querschnitt.....25  
 Aus: Blumenauer H. Werkstoffprüfung.  
 VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie Leipzig. 1985;3:51-53.
- Abb. 8** Versuchsanordnung und Momentenverlauf. a: bei der Dreipunktbiegung; b: bei der  
 Vierpunktbiegung..... 26  
 Aus: Blumenauer H. Werkstoffprüfung.  
 VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie Leipzig. 1985;3:51-53.

<b>Abb. 9</b>	Anatomische Darstellungen des Vorderlaufes beim Schaf: A – Schema der linken vorderen Gliedmaße des Schafes; B – Radius und Ulna links von lateral; C – Radius und Ulna links von medial.....	30
<b>Abb. 10</b>	Ethylenglycol und Lactid als Ausgangspunkt für die Synthese des Knochenklebers.	32
<b>Abb. 11</b>	Synthese von Ethylenglycol-oligolactide-bismetacrylat (ELAMA).....	32
<b>Abb. 12</b>	Polymerisationsprozess des Knochenklebers..... Aus: Wenz R. First results with a bioresorbable bone glue. In: Walenkamp GHIM (eds). Biomaterials in surgery. Thieme Stuttgart New York. 1998:132-135.	33
<b>Abb. 13</b>	2-Kammermischsystem mit aufgesetztem Statikmischer und Applikator.....	33
<b>Abb. 14</b>	Applikation des Knochenklebers mit niedrigvisköser Konsistenz.....	34
<b>Abb. 15</b>	Degradationsprodukte der Knochenkleberhydrolyse.....	35
<b>Abb. 16</b>	Polymere Vernetzung des Klebermaterials..... Schriftliche Mitteilung von P. Pokinskyj. Fa. Biomet MERCK Darmstadt.	36
<b>Abb. 17</b>	Gewichtsabnahme des Klebermaterials in Soerensen-Puffer (pH 7,4)..... Aus: Wenz R. First results with a bioresorbable bone glue. In: Walenkamp GHIM (eds). Biomaterials in surgery. Thieme Stuttgart New York. 1998:132-135.	37
<b>Abb. 18</b>	Osteotomiemodell im belastungsarmen Bereich der Schafsulna.....	38
<b>Abb. 19</b>	Freipräparierte Ulna.....	41
<b>Abb. 20</b>	Osteotomie der Ulna.....	42
<b>Abb. 21</b>	2 cm langes ulnares Knochensegment.....	42
<b>Abb. 22</b>	Applikation des Knochenklebers durch ein 2-Kammermischsystem auf die Osteotomieenden des Ulnasegmentes.....	43
<b>Abb. 23</b>	Fixationsphase.....	43
<b>Abb. 24</b>	Vorderlauf mit osteotomierter Ulna in der Instron-Schenk Hydropuls PSA 40 KN.....	46

<b>Abb. 25</b>	Deutlich sichtbarer Osteotomiespalt der Ulna bei Druckbelastung mit 690 N.....	47
<b>Abb. 26</b>	Sichtbar geschlossener Osteotomiespalt der Ulna bei Druckbelastung mit 2500 N...	47
<b>Abb. 27</b>	Präparation des proximalen Radius.....	49
<b>Abb. 28</b>	Ausrichtung des Knochens im Kaltpolymerisat mit Hilfe einer Laservorrichtung und Befeuchtung.....	50
<b>Abb. 29</b>	Mobiles Prozessorgesteuertes Prüfsystem MOPPS.....	51
<b>Abb. 30</b>	4-Punkt-Biegevorrichtung mit zu prüfendem Osteotomie-segmentmodell.....	52
<b>Abb. 31</b>	Zerstörter Knochen in Biegevorrichtung.....	52
<b>Abb. 32</b>	4-Punkt-Biegevorrichtung mit Abmessungen in Übersicht (frontal).....	53
<b>Abb. 33</b>	4-Punkt-Biegevorrichtung mit Abmessungen in Übersicht (sagittal).....	53
<b>Abb. 34</b>	Typischer Kurvenverlauf des zerstörenden 4-Punkt-Biegeversuches am ulnaren Knochensegment des Schafes.....	54
<b>Abb. 35</b>	Eingebetteter proximaler und distaler Knochenpart mit zugehörigen ulnarem Osteotomie-segment.....	56
<b>Abb. 36</b>	<i>In vitro</i> reponiertes mit Knochenkleber versorgtes ulnares Osteotomie-segment.....	57
<b>Abb. 37</b>	Knochen in Prüfungsposition nach <i>In-vitro</i> -Klebung.....	57
<b>Abb. 38</b>	Osteotomiequerschnitt mit Toluidinblau-Färbung.....	59
<b>Abb. 39</b>	Osteotomiequerschnitt nach Bearbeitung mit Image-Pro-Plus zur Flächenbestimmung.....	60
<b>Abb. 40</b>	Osteotomie-segment der Ulna (Klebergruppe). Exakte Reposition mit achsgerechter Stellung unmittelbar postoperativ.....	64
<b>Abb. 41</b>	Osteotomie-segment der Ulna (Kontrollgruppe). Exakte Reposition mit achsgerechter Stellung unmittelbar postoperativ.....	64
<b>Abb. 42</b>	Primärer Repositionsverlust der Klebergruppe.....	65

<b>Abb. 43</b>	Primärer Repositionsverlust der Kontrollgruppe.....	65
<b>Abb. 44</b>	Klebergruppe 21 Tage postoperativ.....	65
<b>Abb. 45</b>	Kontrollgruppe 21 Tage postoperativ.....	65
<b>Abb. 46</b>	Sekundärer Repositionsverlust der Klebergruppe 21 Tage postoperativ.....	66
<b>Abb. 47</b>	Sekundärer Repositionsverlust der Kontrollgruppe 21 Tage postoperativ.....	66
<b>Abb. 48</b>	Klebergruppe 42 Tage postoperativ.....	67
<b>Abb. 49</b>	Kontrollgruppe 42 Tage postoperativ.....	67
<b>Abb. 50</b>	Sekundärer Repositionsverlust der Klebergruppe 42 Tage postoperativ.....	67
<b>Abb. 51</b>	Kontrollgruppe 42 Tage postoperativ. Der primäre Repositionsverlust ist nicht mehr zu erkennen.....	67
<b>Abb. 52</b>	Klebergruppe 84 Tage postoperativ.....	68
<b>Abb. 53</b>	Kontrollgruppe 84 Tage postoperativ.....	68
<b>Abb. 54</b>	Klebergruppe (n = 6) 21 Tage postoperativ.....	69
<b>Abb. 55</b>	Kontrollgruppe (n = 5) 21 Tage postoperativ.....	69
<b>Abb. 56</b>	Klebergruppe (n = 6) 42 Tage postoperativ.....	69
<b>Abb. 57</b>	Kontrollgruppe (n = 6) 42 Tage postoperativ.....	69
<b>Abb. 58</b>	Klebergruppe (n = 6) 84 Tage postoperativ.....	70
<b>Abb. 59</b>	Kontrollgruppe (n = 6) 84 Tage postoperativ.....	70
<b>Abb. 60</b>	Median der Biegemomente $M_b$ [Nm] Kleber- und Kontrollgruppe mit Spannweite.....	72
<b>Abb. 61</b>	Median der Osteotomiequerschnittsflächen $A$ [mm <sup>2</sup> ] von Kleber- und Kontrollgruppe mit Spannweite.....	75

---

<b>Abb. 62</b>	Median der Biegefestigkeit $\sigma$ [N/mm <sup>2</sup> ] von Kleber- und Kontrollgruppe mit Spannweite.....	78
<b>Abb. 63</b>	Biegefestigkeit der Klebergruppe in prozentualer Relation zu intaktem Knochen.....	80
<b>Abb. 64</b>	Biegefestigkeit der Kontrollgruppe in prozentualer Relation zu intaktem Knochen....	81
<b>Abb. 65</b>	Biegefestigkeit der <i>in vitro</i> geklebten Knochen nach 10, 60 und 360 min.....	82
<b>Abb. 66</b>	Biegefestigkeit der <i>in vitro</i> geklebten Ulnae in Relation zu intaktem Knochen.....	84

## 9 Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1.</b>	Mögliche Indikationsgebiete für einen Knochenkleber.....	11
	Quelle: Statistisches Bundesamt.	
<b>Tab. 2.</b>	Versuchsprotokoll der <i>In-vivo</i> -Versuche.....	39
<b>Tab. 3.</b>	Versuchsprotokoll der <i>In-vitro</i> -Versuche.....	39
<b>Tab. 4.</b>	Limitierung der Gruppengrößen durch postoperative Komplikationen.....	44
<b>Tab. 5.</b>	Einzelwerte der Biegemoment-Bestimmung.....	73
<b>Tab. 6.</b>	Einzelwerte der Osteotomiequerschnittsflächen-Bestimmung.....	76
<b>Tab. 7.</b>	Einzelwerte der Biegefestigkeit-Bestimmung.....	79
<b>Tab. 8.</b>	Einzelergebnisse der <i>In-vitro</i> -Klebung nach 4-Punkt-Biegung.....	83

## Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Reinhard Schnettler, der mir diese überaus interessante und anspruchsvolle Promotionsarbeit ermöglicht hat.

Ein ganz besonderer Dank für die außerordentliche Betreuung dieser Arbeit an Herrn PD Dr. Christian Heiß, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Der Firma Biomet MERCK Darmstadt gebührt ebenfalls ein großes Dankeschön für die Unterstützung dieser Arbeit. Ein spezieller Dank geht hier an die Mitarbeiter Dr. Dipl.-Ing. Peter Pokinskyi, Frank Schilke, Dr. Sven Cords sowie Guntram Fleissner.

Ein recht herzliches Dankeschön auch an die Mitarbeiter des Labors für experimentelle Unfallchirurgie, insbesondere Frau Maren Cassens, Frau Anne Hild und Frau PD Dr. Sabine Wenisch für die hervorragende Arbeit, Auswertung und unerschöpfliche Hilfe.

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich beim FZMB in Bad Langensalza unter der Leitung von Prof. Günther und seinen Mitarbeitern Dr. Christian Hackenbroich und Christoph Werner bedanken, die die Operationen der Tiere sehr zuverlässig unterstützten.

Nicht zuletzt ein riesiges Dankeschön an das Labor für Biomechanik des Fachbereiches Krankenhaus- und Medizintechnik, Umwelt- und Biotechnologie der Fachhochschule Giessen-Friedberg (Leiter: Prof. Dr. -Ing. Manfred Nietert), wo mir mit Unterstützung von Herrn Dipl.-Ing. Andreas Geck jede benötigte Hilfe bezüglich der Biomechanik zu Teil wurde und man mir mit hilfreichen Tipps zur Seite stand.

Ein besonderer Dank geht ebenfalls an Herr Pabst, Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Informatik (Leiter: Prof. Dr. J. Dudeck), der die statistische Betreuung dieser Arbeit in außerordentlichem Maße übernahm.

Ganz herzlich möchte ich mich abschließend für die Unterstützung bei meiner Familie Klaus und Martina Schettler, sowie bei meinem Bruder André bedanken.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Nicky Schettler  
Geburtsdatum / -ort: 5. Dezember 1977 / Gotha  
Nationalität: Deutsch

### Schulbildung:

1984 – 1988 Grundschole, POS Wechmar  
1988 – 1991 Realschole, POS Wechmar  
1991 – 1996 Gymnasium, Gustav-Freytag-Gymnasium Gotha  
Hochschulreife (Abitur) 1996

### Wehrdienst:

1996 – 1997 Bundeswehr JgLehrBtl 353, Hammelburg/Bayern

### Berufsausbildung:

1997 Immatrikulation an der Justus-Liebig-Universität Giessen zum Studium der Humanmedizin  
1997 Krankenpflege-Praktikum am HELIOS-Klinikum Gotha  
2000 Ärztliche Vorprüfung, Landesprüfungsamt Hessen  
2000 Famulatur an der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie der Justus-Liebig-Universität Giessen  
2001 1. Staatsexamen, Landesprüfungsamt Hessen  
2001 Famulatur in der Allgemeinmedizinischen Praxis von Dr. med. H. Laufer, Wechmar  
2001 Beginn der Promotionsarbeit in der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie der Justus-Liebig-Universität Giessen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. Schnettler  
2002 Famulatur in der Orthopaedic Surgery an der University of Louisville (Kentucky, USA) unter Leitung Prof. Seligson  
2002 Famulatur an der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie der Justus-Liebig-Universität Giessen  
2003 2. Staatsexamen, Landesprüfungsamt Hessen  
2003 Immatrikulation an der Friedrich-Schiller-Universität Jena zum Studium der Humanmedizin

2003-2004	Praktisches Jahr: 1. Tertial: Chirurgie, Kantonsspital Frauenfeld/Schweiz 2. Tertial: Innere Medizin, HELIOS-Klinikum Erfurt 3. Tertial: Orthopädie, HELIOS-Klinikum Erfurt
2004	3. Staatsexamen, Landesprüfungsamt Thüringen
seit 07/2004	Arzt in Weiterbildung zum Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie, HELIOS-Klinikum Erfurt

**Publikationen:**

2002	Schettler N, Ogden J, Seligson D. Temporary external fixation of femur fractures: New half frame applications with the „Tower Pin” augmentation. Osteo trauma Care 2003; 11:21-23.
------	---