

Klinik für Orthopädie und Traumatologie am Klinikum rechts der Isar
der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. Gradinger)

**Beeinflussung der biomechanischen Eigenschaften von kortikalen und
trabekulären Knochenproben durch extrakorporale Stoßwellenapplikation**

Christian Kindler

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. L. J. Gerdesmeyer
2. Univ.-Prof. Dr. A. Imhoff

Die Dissertation wurde am 17.05.2006 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.12.2006 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Definition der Stoßwelle	5
1.2	Prinzip der Stoßwellenerzeugung	8
1.3	Wirkung von Stoßwellen	10
1.3.1	Physikalische Wirkung	10
1.3.2	Biologische Wirkung	12
1.4	Standardkennwerte in der Biomechanik.....	14
2	Fragestellung.....	16
3	Material und Methoden.....	17
3.1	Material.....	17
3.2	Gewinnung der Kortikalisproben	19
3.2.1	Vorbereitungen	19
3.2.2	Sägen der Knochenetagen	19
3.2.3	Sägen der Knochenproben	19
3.2.4	Bearbeiten der rohen Knochenproben durch Fräsen.....	20
3.3	Gewinnung der Spongiosaproben.....	21
3.3.1	Zusägen der Femora	21
3.3.2	Fräsen der Spongiosazylinder.....	22
3.3.3	Anpassung der Länge	23
3.4	Messaufbau	23
3.4.1	Kortikalis	23
3.4.2	Spongiosa.....	24
3.5	Technische Beschreibung des Stoßwellengerätes.....	25
3.6	Messung der biomechanischen Kennwerte.....	25
3.7	Aufbau zur Stoßwellenapplikation.....	26
3.8	Messung der Knochendichte.....	27
3.9	Statistische Auswertungen.....	29

4	Ergebnisse	31
4.1	Kortikalis	31
4.1.1	Abmessungen der Proben	31
4.1.2	Bestimmung der Materialkennwerte für bovine Kortikalis	32
4.1.3	Bestimmung der Materialkennwerte für humane Kortikalis	34
4.1.4	Bestimmung der Materialkennwerte für das Gesamtkollektiv	36
4.2	Spongiosa.....	38
4.2.1	Abmessungen der Proben	38
4.2.2	Bestimmung der Materialkennwerte für bovine Spongiosa.....	38
4.2.3	Bestimmung der Materialkennwerte für humane Spongiosa	40
4.2.4	Bestimmung der Materialkennwerte für das Gesamtkollektiv	42
4.2.5	Korrelation der Materialkennwerte mit Knochendichte	45
5	Diskussion	51
5.1	Methode zur Herstellung standardisierter Kortikalisproben	52
5.2	Methode zur Herstellung standardisierter Spongiosaproben.....	53
5.3	Biomechanische Testungen.....	54
5.4	Knochendichtemessungen.....	56
5.5	Was verändert die biomechanischen Eigenschaften?	58
5.6	Ergebnisse Kortikalis	59
5.7	Ergebnisse Spongiosa	60
5.8	Ergebnisse Knochendichte	61
5.9	Übertragbarkeit der Ergebnisse auf in-vivo Bedingungen	63
6	Zusammenfassung	65
7	Tabellenanhang.....	67
7.1	Kortikalis	67
7.2	Spongiosa.....	70
8	Literaturverzeichnis	74
9	Curriculum vitae	83
10	Danksagung	84

Abkürzungen

BMD	bone mass density
CT	Computertomographie
D_B	Bruchdehnung nach Stoßwellenapplikation
D_U	Bruchdehnung Kontrollgruppe
E_B_DIF	Differenz des Elastizitätsmoduls vor und nach Stoßwellenapplikation
E_B_N	Elastizitätsmodul nach Stoßwellenapplikation
E_B_PCT	prozentuale Differenz des Elastizitätsmoduls vor und nach Stoßwellenapplikation
E_B_V	Elastizitätsmodul vor Stoßwellenapplikation
E_U_DIF	Differenz des Elastizitätsmoduls Kontrollgruppe (erste und zweite Messung)
E_U_N	Elastizitätsmodul Kontrollgruppe (zweite Messung)
E_U_PCT	prozentuale Differenz des Elastizitätsmoduls Kontrollgruppe (erste und zweite Messung)
E_U_V	Elastizitätsmodul Kontrollgruppe (erste Messung)
ED	Energieflussdichte
ESWL	Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
ESWT	Extrakorporale Stoßwellentherapie
KD	Knochendichte (mg/cm^3)
KD_N	Knochendichte nach Bruchbelastung
KD_V	Knochendichte vor Bruchbelastung
F_B	Bruchfestigkeit nach Stoßwellenapplikation
F_U	Bruchfestigkeit Kontrollgruppe
Max	Maximum
Min	Minimum
MPa	Megapascal ($=\text{N}/\text{mm}^2$)
MW	Mittelwert
n	Probenanzahl
NDT	non destructive test
P	Wahrscheinlichkeit
PII	Puls-Intensitäts-Integral
PVC	Polyvinylchlorid
ROI	region of interest
SA	Standardabweichung
r	Korrelationskoeffizient

1 Einleitung

Stoßwellen werden in der Medizin seit 1980 zur Behandlung verschiedener Entitäten eingesetzt. In der Urologie dienen Stoßwellen seit 25 Jahren zur Behandlung der Urolithiasis (ESWL, extrakorporale Stoßwellenlithotripsie). In der Orthopädie werden Stoßwellen seit 1991 angewendet. Man macht sich die osteogenetischen Effekte bei der Behandlung von Pseudarthrosen [Valchanou 1991, Schleberger 1992], die desintegrativen Effekte bei Behandlung von Sehnenverkalkungen [Rompe 1995, Gerdsmeyer 2003] und die analgetischen Effekte bei der Therapie von Ansatzentendinosen [Rompe 1996a/b] zu Nutze. Die desintegrativen physikalischen Effekte der Stoßwellen sind heutzutage gut erklärt. Der biologische Wirkmechanismus, der insbesondere in der Orthopädie von Interesse ist, lässt aber noch viele Fragen offen [Delacretaz 1995, Gerdsmeyer 2002, Rompe 2002].

Trotz reichhaltiger Datenlage zur Wirksamkeit der extrakorporalen Stoßwellentherapie (ESWT) bei orthopädischen Indikationen [Rompe 2002] fehlen noch immer aussagekräftige, kontrollierte prospektive randomisierte Studien, die die Wirksamkeit dieser Therapieform belegen [Haupt 1997a, Fritze 1998, Biedermann 2003], so dass die ESWT am Stütz- und Bewegungsapparat heute noch immer keine kassenärztlich abrechenbare Leistung darstellt.

1.1 Definition der Stoßwelle

Die Stoßwelle ist als eine akustische Welle mit dreidimensionaler Ausbreitung definiert und zeichnet sich durch einen charakteristischen Wellenverlauf aus. Am Beginn der Welle steigt der akustische Druck im Nanosekundenbereich abrupt vom Umgebungsdruck auf ein Maximum (P_+) an. Darauf folgt ein exponentieller Druckabfall mit Erreichen von negativen Druckamplituden und der Druck pendelt sich wieder auf den Umgebungsdruck ein. Der positive Anteil der Welle heißt Druckwelle, der negative Zugwelle. Die Dauer einer therapeutisch genutzten Stoßwelle beträgt etwa 3-10 μs [Maier 1998, Überle 1997a, Wess 1997, Ogden 2001].

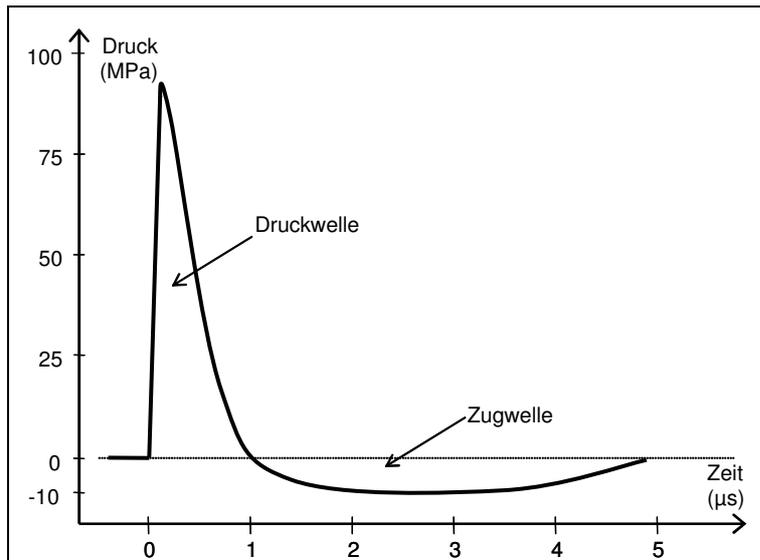


Abb. 1.1: Typischer Verlauf einer Stoßwelle

Die Stosswelle wird durch folgende Parameter definiert:

Die *Druckanstiegszeit* (T_R) ist die Zeit, in der der akustische Druck von 10% auf 90% der maximalen Druckamplitude ansteigt. Die Stoßwellengeschwindigkeit in einem homogenen Gewebe wie z.B. Muskelgewebe beträgt ca. 1500 m/sec. Bei einer durchschnittlichen Druckanstiegszeit von 50 ns wird somit auf einer Distanz von 75 µm 90% der maximalen Amplitude erzielt [Maier 1998]. Aus biologischer Sicht bedeutet dies, dass zwischen zwei Punkten geringer Entfernung, z. B. den Membranen einer einzelnen Zelle, große Druckunterschiede erreicht werden können. [Überle 1997a]

Der *maximale positive Druck* (P_+) ist der höchste positive Druck, der im Schallfeld auftritt, vermindert um den jeweiligen Umgebungsdruck. Die heute eingesetzten therapeutischen Drücke liegen zwischen 10 und mehr als 100 MPa (Atmosphärendruck 0,1 MPa) [Maier 1998, Überle 1997a, Ogden 2001].

Nach Erreichen von P_+ fällt der Druck steil ab und erreicht negative Werte. Der *maximale negative Druck* (P_-) ist der größte negative Druck, der im Fokus des Schallfeldes auftritt. P_- erreicht Werte zwischen 10% und 20% von P_+ [Maier 1998, Ogden 2001, Wess 1997].

Die *Pulsbreite* (T_w) ist definiert, als die Dauer des Intervalls, in dem der Schalldruck 50% von P_+ erreicht und wieder unter 50% von P_+ abfällt. Die üblichen Werte für die Pulsbreite liegen im Bereich von 200 bis 500 ns [Maier 1998]. Die Dauer von T_w beeinflusst direkt die Energieflussdichte.

Die *Energieflussdichte (ED)* ist definiert als der Betrag der akustischen Energie, der aufsummiert über die Dauer der Stoßwelle, auf eine Fläche von 1 mm² durch die Stosswelle übertragen wird. Aufgrund dieser Definition kann die ED als das Puls-Intensitäts-Integral (PII) für einen einzelnen Impuls dargestellt werden. Es ist somit durch die Form der Druckwelle bestimmt und errechnet sich, indem über die Druckkurve integriert wird [Überle 1997a/b, Ogden 2001, Wess 1997, Gerdsmeyer 2002a]. Als Maßeinheit der ED ist mJ/mm² oder MPa üblich.

$$ED = PII = \frac{1}{Z} \times \int_t p^2 dt$$

(Z = akustische Impedanz des Mediums, p = Druck im Stoßwellenfokus, t = Zeit)

Mehrere Autoren konnten zeigen, dass die Energieflussdichte im Fokus die Stoßwelle im Hinblick auf ihre biologische Wirkung am besten quantifizieren und charakterisieren kann [Granz 1992, Steinbach 1992, Johannes 1994, Wess 1997]. Kaulesar Sukul (1993) konnte einen linearen Zusammenhang zwischen der Energieflussdichte und dem Ausmaß der Schädigung von Rattenknochen in vitro darstellen.

Anhand der ED wird eine Unterteilung der ESWT in niedrig-, mittel- und hochenergetisch getroffen. Die Energieflussdichte an herkömmlichen, heutzutage in der Medizin eingesetzten Stoßwellengeräten beträgt zwischen 0.02 mJ/mm² und 1.00 mJ/mm² [Maier 1998]. Eine gebräuchliche Einteilung ist die der Schweizer Gesellschaft für Stoßwellentherapie:

Energiestufe	ED (mJ/mm²)	Einsatzgebiet
niedrigenergetisch	0.08 - 0.12	Ansatzdendrosen
mittlenergetisch	0.12 - 0.28	Tendinitis calcarea, Pseudarthrosen
hochenergetisch	>0.28	Lithotripsie, Pseudarthrosen

Tab. 1.1: Einteilung der ESWT nach der Energieflussdichte

Der *Fokus* des Schallfeldes hat die Form eines Ellipsoids. Die Fokusabmessungen sind von der Art des Stoßwellengenerators und der Art der Fokussierung abhängig [Überle 1997a, Ogden 2001]. Üblicherweise erstreckt sich der Fokus nur über wenige Milli- bis Zentimeter im Raum. Die Fokusausdehnung beziehungsweise das Fokusvolumen werden üblicherweise als der -6 dB-Fokus (f_{-6dB}) beschrieben. Dieser entspricht dem Raum, in dem ein Druck von mindestens 50% von P_+ erreicht wird [Maier 1998].

Abweichend davon existieren noch der 5 MPa-Fokus ($f_{5\text{MPa}}$; Raum, in dem der Druck mindestens 5 MPa erreicht) und der 5 mm-Fokus ($f_{5\text{mm}}$; Raum, der sich vom Fokus aus 5 mm in jede Richtung ausbreitet) [Maier 1998].

Um wissenschaftlich fundierte Vergleiche zwischen verschiedenen Stoßwellenbehandlungen oder experimentellen Studien zu ermöglichen, sind nach Wess (1997) spezifische Angaben zu den vorgenannten Parametern (maximaler positiver Spitzendruck; Fokusaushendung; Energieflussdichte, Energie im Fokus) notwendig. Diese Angaben basieren auf dem internationalen Normungsvorschlag IEC 61846 (International Electrotechnical Commission, Genf, Schweiz) der Konsensusgruppe Stoßwellentherapie.

1.2 Prinzip der Stoßwellenerzeugung

Stoßwellen können durch verschieden Generatortypen erzeugt werden. Das Prinzip der Entstehung einer charakteristischen Stoßwelle ist aber bei allen Generatoren gleich. Der Generator erzeugt einen Druckimpuls mit einer sehr hohen Druckamplitude. Der Druckimpuls führt zu einer lokalen Kompression des zu durchlaufenden Mediums (normalerweise Wasser). Mit zunehmender Dichte nimmt die Schalleitungsgeschwindigkeit eines Stoffes zu. Deswegen breiten sich Wellen in den komprimierten Anteilen des Mediums schneller aus als in den nicht komprimierten Anteilen. Eine vorausseilende Welle führt zur Kompression des Mediums, so dass sich nachfolgende Wellen schneller fortpflanzen und die vorausseilende Welle einholen können. Diese nichtlineare Schallausbreitung führt zur Überlagerung der Wellen und zur Aufsteilung der Wellenfront. Die Folge ist die Entstehung einer charakteristische Stoßwelle [Krause 1997, Überle 1997a, Wess 1997, Ogden 2001].

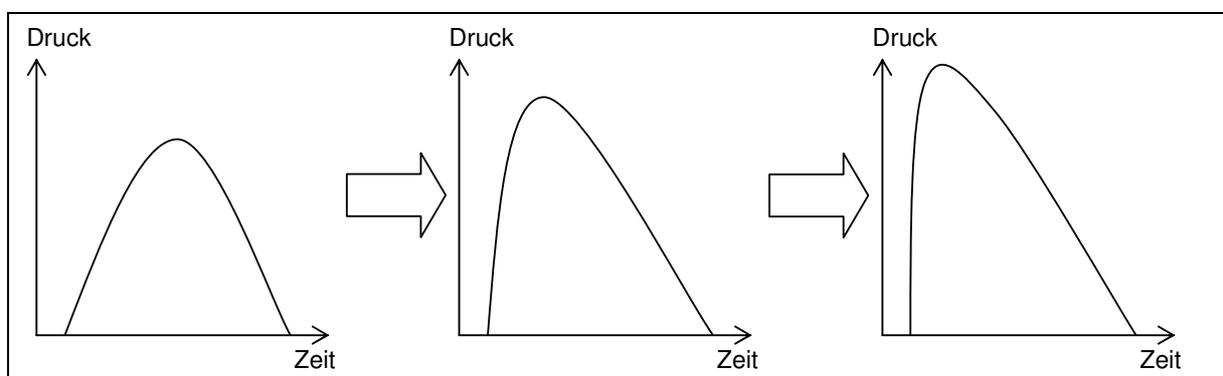


Abb. 1.2: Aufsteilung der Wellenfront (modifiziert nach Überle 1997a)

Die Ausbreitung von Stoßwellen, ihre Geschwindigkeit und Reichweite sind stark vom durchlaufenen Material abhängig. Die Schallgeschwindigkeit und die akustische Impedanz (= *Schallgeschwindigkeit* \times *Dichte*) der Materialien sind wichtige Materialkennwerte um Aussagen zur Stoßwellenausbreitung zu ermöglichen.

Material	Dichte (g/cm³)	Schallgeschwindigkeit (m/s)	Akustische Impedanz (g/cm²s)
Wasser	1.00	1492	1.49
Muskel	1.06	1630	1.72
Fett	0.90	1476	1.37
Kortikalis	1.80	4100	7.38
Spongiosa	1.00	1450	1.45

Tab 1.2: Akustische Kenndaten verschiedener Gewebe

In der medizinischen Anwendung überwiegend und auch in dieser Arbeit werden Stoßwellen verwendet, die nach dem elektromagnetischen Prinzip erzeugt werden (Abb. 1.3). Man benötigt eine mit Hochspannung geladene Flachspule, durch die ein magnetisches Feld erzeugt wird. An der Spule ist eine isolierende Platte angebracht. Es folgt eine weitere, hoch leitfähige Metallmembran. Das primäre Magnetfeld verursacht in dieser Membran Wirbelströme, die ein Magnetfeld umgekehrter Polarisierung generieren. Die beiden Magnetfelder stoßen sich ab und somit wird die Metallmembran mit hoher Beschleunigung (circa 10^6 m/s²) von der Flachspule weggedrückt. Hierdurch wird in der Wasservorlaufstrecke ein Druckimpuls erzeugt. Letzterer wird durch akustische Linsen fokussiert, es handelt sich hierbei aber noch nicht um eine Stoßwelle. Die eigentliche Stoßwelle stellt sich erst auf ihrem Weg zum Fokus auf (vgl. Abb. 1.2) und erzielt im Fokus ihre größte Wirkung [Heinrichs 1993, Überle 1997a, Ogden 2001].

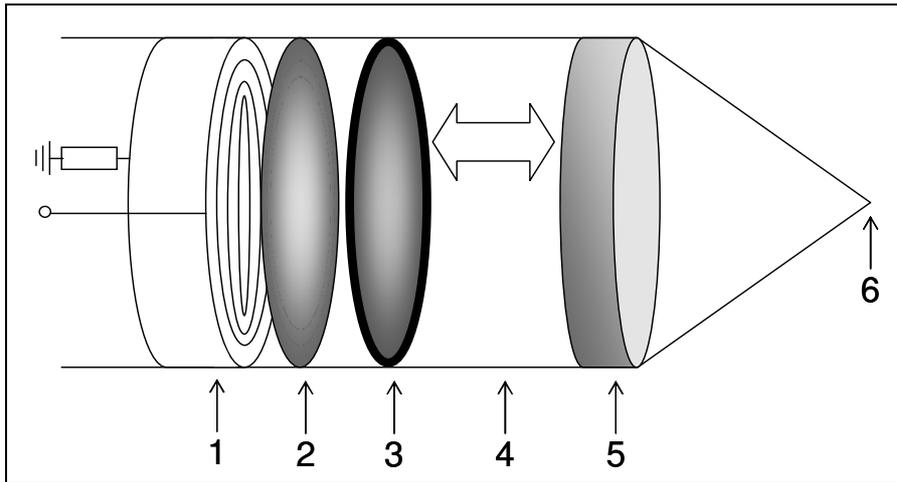


Abb. 1.3: Flachspule (1), isolierende Platte (2), Metallmembran (3), Wasser-
vorlaufstrecke (4), Linse (5), Fokus (6) (modifiziert nach Heinrichs 1993)

Andere Verfahren der Stoßwellenerzeugung sind das elektrohydraulische, das piezoelektrische und ballistische Prinzip. Hinsichtlich ihrer klinischen Wirksamkeit unterscheiden sich die beschriebenen Generatoren jedoch nicht oder nur unwesentlich [Gerdesmeyer 2002a].

1.3 Wirkung von Stoßwellen

Prinzipiell wird zwischen der physikalischen und der biologischen Wirkung von Stoßwellen unterschieden. Die physikalische Wirkung wird durch direkte und indirekte Stoßwelleneffekte hervorgerufen. Die biologische Wirkung beruht auf verschiedensten Effekten auf biochemischer und zellulärer Ebene.

1.3.1 Physikalische Wirkung

Die direkten Effekte der Stoßwellen beruhen auf den mechanischen Auswirkungen der Stoßwelle. Aufgrund der abrupten Druckänderung wird die Energie der Stoßwellen vorwiegend in kinetische Energie im Sinne von Druck- und Zugkräften umgewandelt. Im durchlaufenen Medium erfolgt somit eine alternierende Verdichtung und Dehnung. Brechung und Reflexion der Stoßwellen an Grenzflächen zu anderen Medien führen zu zusätzlichen mechanischen Auswirkungen. Trifft eine Stoßwelle auf ein Gewebe unterschiedlicher akustischer Impedanz, wird ein Teil der Stoßwelle reflektiert. Eine Stoßwelle, die auf kortikalen Knochen trifft und vorher Muskelgewebe durchlaufen hat, wird zu 65% in den Knochen weitergeleitet, zu 35% reflektiert. Die Wirkung der Druckwelle und der reflektierten Welle (nega-

tives Vorzeichen) an den Grenzflächen summieren sich. Dadurch kommt es an dieser Stelle zu großen Druckdifferenzen.

Falls die so entstandenen mechanischen Druck- und Zugkräfte die Gitterbindungskräfte des Mediums übersteigen, kommt es zur Zerreißung. Ob eine Materialdestruktion auftritt, hängt zum einen von dem auftretenden Druckgradienten, zum anderen von der Plastizität des Materials ab [Überle 1997a, Thiel 2001, Krause 1997]. Die direkten Grenzflächeneffekte wirken sich beispielsweise an der Grenze Periost/Muskel zu Knochen aus. Sie sind für die subperiostalen Hämatome nach ESWT verantwortlich [Delius 1995a].

Indirekte Stowelleneffekte werden durch Kavitationsphnomene (vgl. Abb. 1.7) verursacht. Als Kavitation bezeichnet man die Erzeugung von gasgefüllten Hohlräumen in einem flüssigen Medium unter der Einwirkung eines Unterdrucks. Wichtigster Parameter für das Auftreten von Kavitationseffekten ist der zeitlich und räumlich negative Spitzendruck (P_-) [Jenne 2001]. Durch die lokale Änderung des Aggregatzustandes des durchlaufenen Mediums (flüssig \rightarrow gasförmig) bilden sich 0.3-2.0 mm große Dampfblasen, die so genannten Kavitationsblasen [Krause 1997]. Nach dem Durchlaufen der Stoßwelle herrscht wieder Umgebungsdruck, dies resultiert in einem implosionsartigen Kollaps der Gasblase innerhalb von 1-9 μ s. Erfolgt der Kollaps kugelsymmetrisch, so entsteht eine sekundäre Druckwelle in Form einer Sekundrstowelle. An Grenzflächen kommt es zum asymmetrischen Kollaps der Blasen, da an der Seite der Grenzfläche die Flüssigkeit weniger schnell nachströmen kann. Die Blasenwand gegenüber der Grenzfläche kollabiert schneller, die Folge ist die Entstehung eines Flüssigkeitsjets (high-energy-water-jet). Der stets senkrecht auf die Grenzfläche gerichtete Jet (bis zu 800 m/sec) ist hochenergetisch und hat bedeutendes destruktives Potenzial [Ogden 2001].

Aus biologischer Sicht werden die Kavitation und deren lokale Effekte als Ursache für petechiale Blutungen und Zerbersten von Zellmembranen angegeben [Delius 1995a, Überle 1997a, Zhong 1997, Jenne 2001]. Das Auftreten der Kavitationsblasen und deren Effekte sind von der Frequenz und der Pulsdauer der Stoßwelle, der Dichte, Viskosität und dem Gasgehalt des Mediums abhängig. Des Weiteren beobachtet man ein gehäuftes Auftreten der Blasen beim Vorhandensein von Verunreinigungen oder Schwebeteilchen, so genannter Kavitationskeime [Jenne 2001].

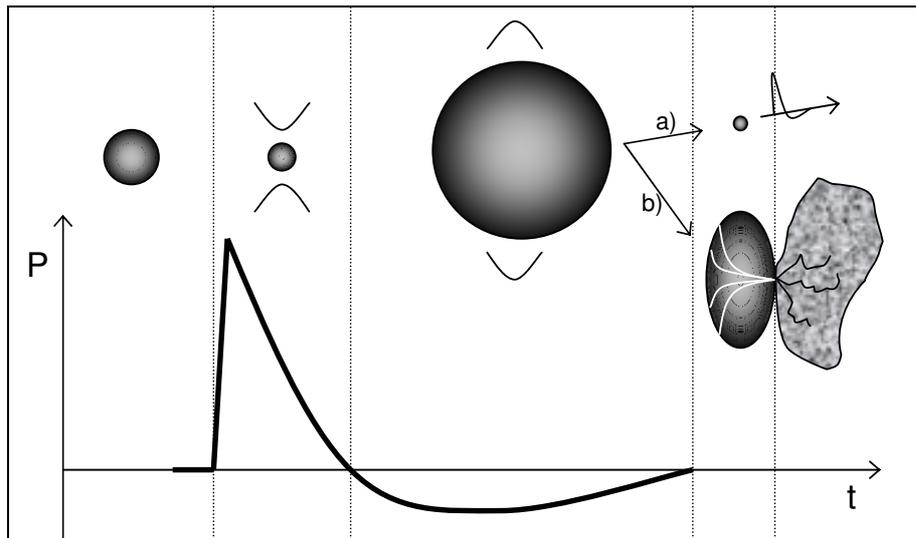


Abb. 1.7: Schematische Darstellung der Kavitationseffekte an einem schon vorhandenen Bläschen. Nach Größenzunahme der Blase durch den Zuganteil kommt es a) zur Implosion der Blase mit Entstehung einer neuen Stoßwelle oder b) zur Ausbildung von Flüssigkeitsjets (weiße Linien) falls Kontakt zu einer Grenzfläche besteht.

Durch die freiwerdende Energie beim Blasenkollaps kommt es zu einer lokalen Temperaturerhöhung und zur Katalyse von chemischen Reaktionen mit Radikalfreisetzung. Dies kann weitere destruiierende Wirkungen und Veränderungen des mikrobiologischen Milieus herbeiführen [Krause 1997, Jenne 2001].

1.3.2 Biologische Wirkung

Bis heute ist die biologische Wirkung der Stoßwellen nicht eindeutig geklärt [Ogden 2001, Rompe 2002]. Haist (1995) und Dahmen (1995) postulierten drei Hypothesen zum Wirkmechanismus:

1. Zerstörung der Zellmembranen von Nozizeptoren
2. Schmerzmodulation nach dem Gate-control-Prinzip [Campell 1989, Rompe 1997a, Melzack 1994].
3. Eine Veränderung des chemischen Milieus mit Modulation von Schmerz unterdrückenden Gewebsmediatoren [Haupt 1997a].

Rompe folgert verallgemeinernd, dass die Effekte an muskuloskelettalem Gewebe weniger durch Desintegration sondern eher durch mikroskopische Veränderungen im Sinne von interstitiellen und extrazellulären Zerrüttungen und Zerreißen verursacht sind [Rompe 2002].

Zunehmend finden sich biochemische Studien zur Stoßwellenwirkung. Wang zeigte eine durch humorale Faktoren (vessel endothelial growth factor (VEGF), endothelial nitric oxide synthase (eNOS), proliferating cell nuclear antigen (PCNA)) bedingte Neovaskularisation in Achillessehnenansätzen von Kaninchen nach Stoßwellenapplikation [Wang 2003a].

Auf zellulärer Ebene zeigten sich verschiedenste destruktive Effekte. Steinbach beobachtete Gefäßwandnekrosen und -rupturen sowie Ablösung von Gefäßendothelien an menschlichen Nabelschnurvenen [Steinbach 1993]. An Zellsuspensionen wurden erhöhte Membranpermeabilität, Veränderungen von Zellorganellen, bestimmte Zytoplasma-Veränderungen oder gar komplette Zellzerreibungen nachgewiesen [Seidl 1994, Krause 1997, Brümmer 1992, Smits 1991]. Das Ausmaß der Zellschädigung korreliert direkt, die Regenerationsfähigkeit der Zellen korreliert indirekt mit der Anzahl der Stoßwellenimpulse und der Energieflussdichte im Fokus [Seidl 1994, Rompe 1997b, Haake 1999, Thiele 2000, Maier 2002].

Über den molekularen Wirkmechanismus der ESWT am Knochen existiert bis heute nur wenig Information, das Prinzip der biologischen Wirksamkeit ist weitgehend unbekannt [Rompe 1997c, Gerdesmeyer 2002a, Maier 2002]. Graff stellte dar, dass Stoßwellen an Kaninchen- und Hundeknochen in vivo zeitabhängige Veränderungen (osteozytäre Schädigungen mit reparativen Mechanismen, erhöhte osteoblastische oder osteoklastische Aktivität, Proliferation von Fibroblasten) hervorrufen [Graff 1989]. Kusnierczak (2000) beschoss Osteozyten in Zellsuspension mit Stoßwellen. Die Zellen reagierten anfänglich mit einer Abnahme der Überlebensrate, welche sich proportional zur Energieflussdichte verhielt. Nach circa vier Tagen trat eine Zunahme der Proliferationsrate auf.

1993 konnte gezeigt werden, dass die Applikation von Stoßwellen zu Fragmentation und Dekortikation des Knochens führt. In Abhängigkeit von der Anzahl der Stoßwellen und der Energieflussdichte konnten ausgeprägte Destruktionen bis hin zu kompletten Frakturen erzeugt werden [Kalesar Sukul 1993]. Durch ESWT verursachte Mikrofissurierung ist eine Hypothese der Induktion der Osteogenese, die bis heute Gültigkeit hat [Valchanou 1991, Schleberger 1992, Haupt 1992, Haist 1992, Kalesar Sukul 1993, Delius 1995b, Haupt 1997a]. Neuere biochemische Studien zeigen eine Induktion der Osteogenese auf molekularer Ebene. Stoßwellen führen zur Aktivitätserhöhung der alkalischen Phosphatase, einem erhöhten Thymidin-Uptake, Anstieg von Kollagen I und II [Chen 2004]. Weiterhin kommt es zur Erhöhung der für die Knochenheilung enorm wichtigen bone morphogenetic proteins (BMP) [Wang 2003b] und einer temporären Erhöhung der Konzentration der Substanz P. Diese spielt bei der Proliferation und Differenzierung von Knochenvorläuferzellen eine wichtige Rolle [Maier 2002].

1.4 Standardkennwerte in der Biomechanik

Bei der biomechanischen Testung von Knochenproben definiert man anhand des Druck-Dehnungs-Diagramms verschiedene Parameter, wie sie in Abbildung 1.8 graphisch dargestellt sind.

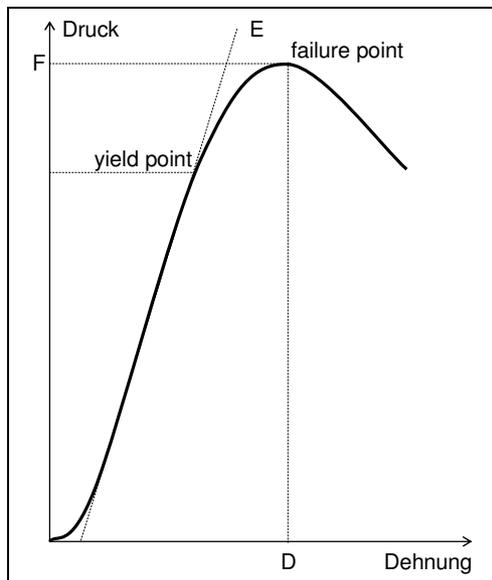


Abb. 1.8: Druck-Dehnungsdiagramm

Am „yield point“ geht der lineare Kurvenverlauf in einen konvex gebogenen Verlauf über. Dieser Punkt wird als Endpunkt des elastischen Bereichs angesehen, hier kommt es zu ersten strukturellen Schäden des Knochenmaterials. Am „yield point“ geht die elastische Verformung in eine plastische Verformung über. Die strukturellen Schäden, die im Bereich des „yield point“ auftreten, werden mitunter durch Mikrofrakturen verursacht. Der „failure point“ ist das erste Maximum der Druck-Dehnungskurve, hier kommt es zum Probenbruch. Anhand des „failure point“ werden Bruchfestigkeit (F) und Bruchdehnung (D) an den Koordinatenachsen abgelesen [Linde 1994, Huiskes 1999]. Die Bruchfestigkeit gibt an welche Kraft pro mm^2 einwirken muss, damit die Probe bricht. Die Bruchdehnung entspricht der relativen Verformung der Probe an diesem Punkt.

Der Elastizitätsmodul (E) ist ein Materialkennwert, der den Zusammenhang zwischen Druck und Dehnung beschreibt und somit eine Angabe über die Steifigkeit eines Materials liefert. Je größer der Elastizitätsmodul, desto mehr Widerstand setzt ein Material seiner Verformung entgegen und desto steifer ist es. Der Elastizitätsmodul ist als Steigung des Graphen im linearen Teil des Druck-Dehnungs-Diagramms definiert. Er errechnet sich nach dem Hooke'schen Gesetz aus der Kraft F, die auf eine Fläche A eines Körpers wirkt und dabei die Länge

L des Körpers um einen bestimmten Betrag ΔL verändert [Linde 1994]. Die Einheit des Elastizitätsmoduls ist MPa = N/mm².

$$E = \frac{F}{A} \times \frac{L}{\Delta L}$$

In dieser Arbeit werden die beschriebenen Kennwerte

- Elastizitätsmodul
- Bruchfestigkeit
- Bruchdehnung

von kortikalen und trabekulären Knochenproben bestimmt.

2 Fragestellung

Die osteogenetischen Effekte der Stoßwellen werden nach heutiger Ansicht durch die primäre Erzeugung von Mikrofrakturen und Fissuren generiert. Eine solche Schädigung der Integrität eines Knochens sollte mit einer Veränderung der biomechanischen Eigenschaften einhergehen. Es fehlen Studien zu Veränderungen der biomechanischen Eigenschaften des Knochens durch Stoßwellenapplikation.

Ziel dieser Arbeit ist es, zu zeigen, ob Stoßwellen durch destruirende Effekte Veränderungen der biomechanischen Eigenschaften von Knochen *in vitro* herbeiführen. Parallel sollte ein geeignetes Verfahren zur Fertigung und biomechanischen Testung der Knochenproben entwickelt werden.

3 Material und Methoden

3.1 Material

- Bovine Femora (zwei weibliche, ein männliches Paar, je 6 Monate alte, gesunde Schlacht-tiere)
- Humane Femora (zwei männliche Paare, ohne Anhalt für Krankheiten, die die Knocheneigenschaften beeinträchtigen könnten)
- Skalpell, Pinzette, Raspatorium (zur Säuberung des Knochens)
- Fettstift (zum Anzeichnen der Probenentnahmestellen)
- elektrische, oszillierende Fuchsschwanzsäge (Firma Bosch, Deutschland)
- Infusionsbesteck, Ringerlösung, Reagenzgläser (zur Knochenkühlung und -aufbewahrung)
- Fräslehre aus Aluminium (Selbstanfertigung)

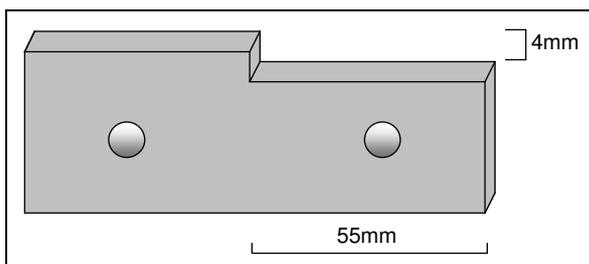


Abb. 3.1: Lehre zum genaueren Fräsen der kortikalen Proben

- Standbohrmaschine
- Oberfräse (Holzfräse, Durchmesser 12mm, Firma Meister, Deutschland)
- Schieblehre
- Prüfstempel und Bodenplatte aus Stahl für den 4-Punktbiegeversuch (Selbstanfertigung)

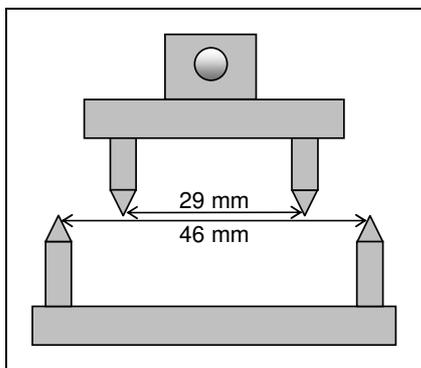


Abb. 3.2: Schematische Darstellung mit Abmessungen von Prüfstempel, Bodenplatte

- Großflächige Schraubstockbacken (Selbstanfertigung, zum Einspannen von Hüftkopf und Femurkondylen)
- Diamant-beschichtete Hohlfräse, Innendurchmesser 7.2 mm mit Plastikstößel (Implantationsfräse, Typ 2.0IM04, SD Scientific Developments GmbH, Basel, CH)
- Schleiflehre mit Deckel aus Stahl (Selbstanfertigung) und Schleifpapier (Körnung ca.160)

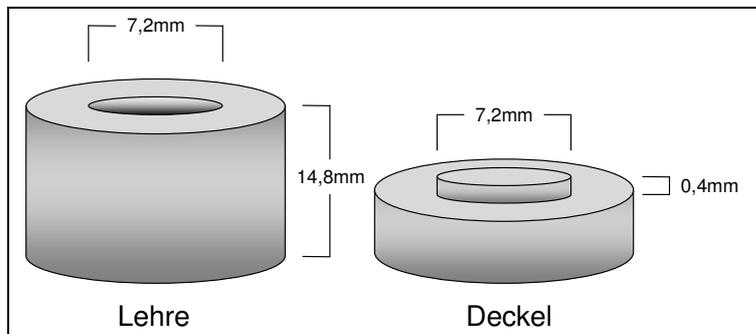


Abb. 3.3: Lehre zur Weiterverarbeitung der Spongiosaprobe

- Feine Handsäge für Holz
- Prüfstempel aus Stahl für den Druckversuch (Selbstanfertigung)

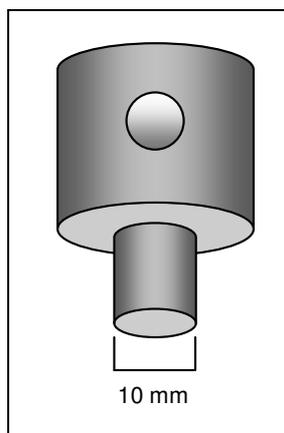


Abb. 3.4: Druckstempel

- Synthetisches Gleitmittel (zur Benetzung des Druckstempel)
- Universalprüfmaschine Zwick/Roell Typ 1120.28 (Firma Zwick, Ulm, Kraftaufnehmer Typ KAP z/2.5 kN) mit Prüfprogramm TestXPert Version 8.1
- Stosswellengerät (Stoßwellenquelle EMSE 140 Typ A, Dornier MedTechnik, Wessling Deutschland) mit Prüfvorrichtung und Laserortung
- Vorrichtung zur Platzierung der Spongiosaprobe im Computertomographen (Selbstanfertigung)
- Computertomograph (Somatom Plus 4, Firma Siemens, Deutschland)
- Statistikprogramm SPSS V 10.0 (SPSS Inc. Headquarters, Chicago, Illinois 60606, USA)

3.2 Gewinnung der Kortikalisproben

3.2.1 Vorbereitungen

Die quaderförmigen Kortikalisproben haben die Abmessungen 4 x 5 x 50 mm. Die Breite der Probe (4 mm) bezieht sich auf die Breite der Kortikalis an der jeweiligen Stelle im Femur, d.h. zwischen Außen- und Innenseite der Kortikalis. Die Dicke (5 mm) und Länge (50 mm) einer Probe wird durch die Entfernung der Sägestellen bestimmt. Die Knochen werden nach Entnahme und bis zur Bearbeitung bei -17° Celsius eingefroren. Vor den nachfolgend beschriebenen Arbeitsschritten werden Muskel, Sehnen und Periost entfernt.

3.2.2 Sägen der Knochenetagen

Zur Orientierung am Femur wird die Mitte des Knochens bestimmt. Als Mitte (m) wird der Punkt zwischen distalstem Punkt an den Kondylen (a) und einer gedachten Vertikale zur Diaphyse durch den proximalsten Punkt am Femurkopf (b) definiert. Von der Mittelmarkierung ausgehend, 20 mm nach proximal, zeichnet man im Lot zur Diaphyse die erste Sägelinie ein. Von dieser Linie aus werden eine Knochenetage proximal und zwei Etagen distal mit der Fuchsschwanzsäge ausgesägt (vgl. Abb. 3.5). Um zu kurze Proben (< 50 mm) zu vermeiden, sollten die Sägelinien jeweils 55 mm von der benachbarten entfernt sein.

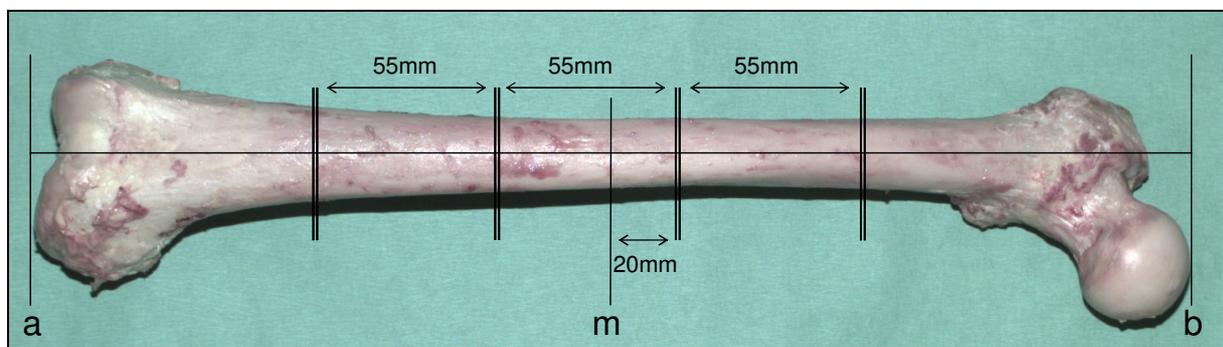


Abb. 3.5: Gesäubertes Femur, Darstellung der Sägelinien.

3.2.3 Sägen der Knochenproben

Um Proben für einen Links-Rechts-Vergleich zu gewinnen, stellt man beide Knochenetagen jeder Seite nebeneinander, um die späteren Sägelinien Links-Rechts spiegelbildlich anzuzeichnen. Für eine Probendicke von 5 mm empfiehlt es sich, im Abstand von etwa 6 mm zu sägen. Die Sägestellen werden mit dem Fettstift in Längsrichtung der Knochenetage angezeichnet und entsprechend gesägt. Auf diese Weise lassen sich bei einem durchschnittlichen

humanen Femur fünf Knochenproben pro Etage gewinnen. Um starke Erwärmung des Knochens und damit Veränderung der biomechanischen Eigenschaften zu vermeiden, ist auf eine ständige Kühlung des Knochens zu achten [Sedlin 1966]. Dies lässt sich technisch einfach durch dauerndes Betropfen der Probe mit Ringerlösung über ein Infusionssystem bewerkstelligen. Die so gewonnenen rohen Proben werden in Ringerlösung eingelegt, um Schäden durch Austrocknung zu vermeiden.

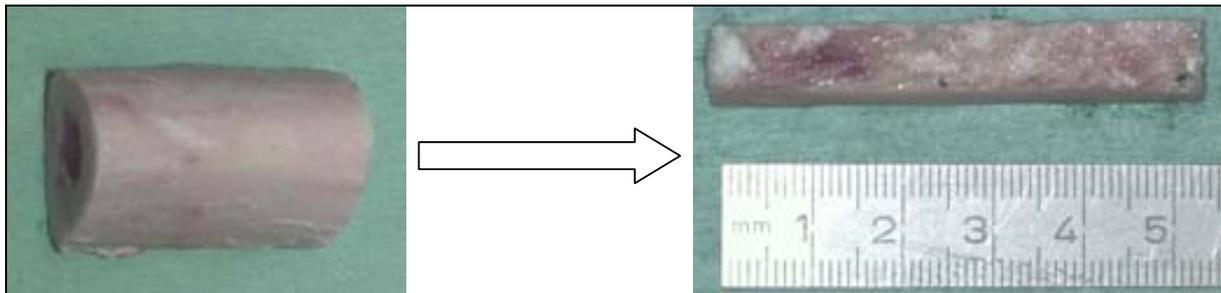


Abb. 3.6: Links Knochenetage, rechts daraus gewonnene rohe Knochenprobe.

3.2.4 Bearbeiten der rohen Knochenproben durch Fräsen

Die Proben werden durch Fräsen weiterbearbeitet. Die spezielle Lehre (vgl. Abb. 3.1), erleichtert und präzisiert das Bearbeiten der Proben. Sie wird auf die Schraubstockbacken der Standbohrmaschine aufgeschraubt. Die rohe Probe wird so eingespannt, dass die gesägten Seiten (A und C, vgl. Abb. 3.7) an den Schraubstockbacken anliegen und die glattere der zwei anderen Seiten (B oder D) auf der Lehre aufliegt.

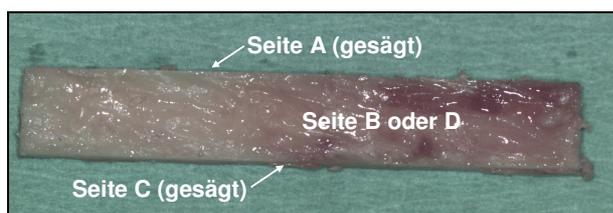


Abb. 3.7: Rohe Probe, Darstellung der Seiten

Dann wird mit der Oberfräse soviel Knochenmaterial abgefräst, dass eine plane Oberfläche entsteht. Die Probe wird um 180° in Längsrichtung gedreht, so dass die zuvor nach unten zeigende Fläche jetzt oben ist. Diese Seite wird gefräst, bis eine plane Fläche entsteht. Diese Arbeitsschritte werden wiederholt bis die beiden nun gefrästen Flächen (B und D) nahezu parallel zueinander sind. Jetzt spannt man die Probe so ein, dass die Seiten B und D an den Schraubstockbacken anliegen. Nun werden die restlichen beiden Seiten (A und C) zugefräst, zuerst wieder die eine der beiden Seiten nur so weit, dass eine plane Oberfläche

entsteht. Dann Fräsen der gegenüberliegenden Seite, bis eine Probendicke von 5 mm resultiert. Hierbei orientiert man sich an der Lehre und misst mit einer Schieblehre nach. Anschließend wird die Probe wieder um 90° in Längsrichtung gedreht und die zuerst gefrästen Seiten (B und D) werden auf eine Probenbreite von 4 mm zugefräst. Auf diese Weise entsteht eine Probe mit parallelen Seiten, die aus dem Zentrum der rohen Probe stammt [Sedlin 1966].

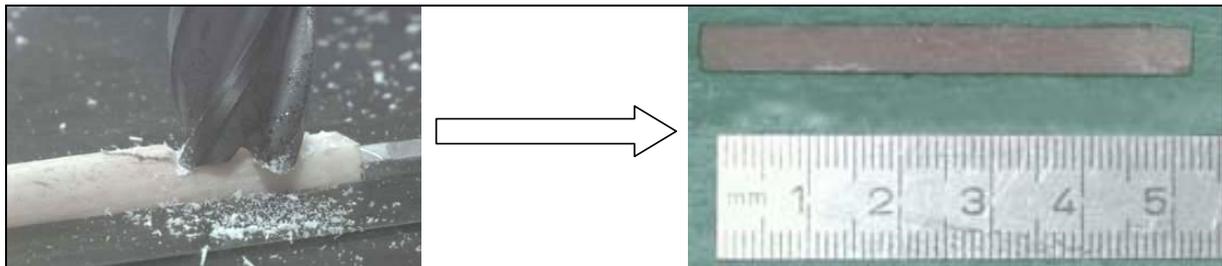


Abb. 3.8: Links Fräsen der rohen Knochenprobe, rechts fertig gefräste Probe

Dann passt man die Probenlänge durch Fräsen oder Sägen auf 50 mm an. Zuletzt werden die Probenabmessungen an jeweils drei Stellen pro Seite bestimmt und notiert. Die fertige Probe wird bis zum Einfrieren wieder in Ringerlösung eingelegt.

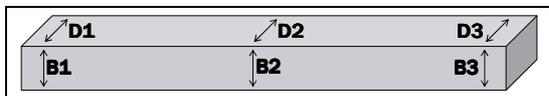


Abb. 3.9: Lokalisation der drei Messstellen für Dicke (D) und Breite (B)

3.3 Gewinnung der Spongiosaprobe

Die trabekulären, zylinderförmigen Proben haben die Abmessungen 7.2 x 14.4 mm (Verhältnis 1:2). Das Fertigen der Spongiosaprobe wird am gefrorenen Knochen durchgeführt, um Schäden am Trabekelwerk zu reduzieren [Rohlmann 1980].

3.3.1 Zusägen der Femora

Mit der Fuchsschwanzsäge werden vom Hüftkopf vier möglichst kleine Knorpel-Knochen-Scheibchen (ventral, dorsal, kranial und kaudal) abgesägt, so dass vier plane Stellen entstehen, von denen jeweils zwei parallel zueinander stehen. Dann wird der Hüftkopf etwa am Knorpelrand vom Schenkelhals abgesägt. An den Femurkondylen wird jeweils lateral und medial der Kondylen ein Scheibchen abgesägt; die Sägestellen sollten parallel zueinander

stehen. Zuletzt wird der distale Teil des Femurs etwa auf Höhe der dorsalen Knorpelgrenze von der Metaphyse abgetrennt. Durch die parallelen Sägestellen an Hüftkopf und Femurkondylen ist gewährleistet, dass sich die beiden Knochenstücke später gut im Schraubstock einspannen lassen.

3.3.2 Fräsen der Spongiosazylinder

Mit dem Fettstift werden die Stellen für das Fräsen markiert. Für einen Links-Rechts-Vergleich werden die jeweiligen Knochenstücke nebeneinander gelegt, um die gleiche Lokalisation der Frässtellen rechts und links festlegen zu können. Nach der hier eingesetzten Methode lassen sich am Hüftkopf vier, an den Kondylen bis zu zwölf Proben pro Seite gewinnen.

Die rohen Knochenstücke werden in der Standbohrmaschine eingespannt. Durch die großflächigen Schraubstockbacken resultiert eine große Einspannfläche und damit ein geringer Anpressdruck am Knochenstück. Das jeweilige Knochenstück wird vor jedem Fräsen so eingespannt, dass das Fräsen möglichst senkrecht zur Knorpeloberfläche erfolgt. Es wird nun durch das gesamte Knochenstück hindurchgefräst. Mit dem Plastikstößel wird die rohe Probe möglichst schonend aus der Fräse gedrückt. Auch während des Zylinderfräsens wird der Knochen über das Infusionssystem mit Ringerlösung gekühlt, um Verkohlungen des Knochens zu vermeiden [Sedlin 1966].

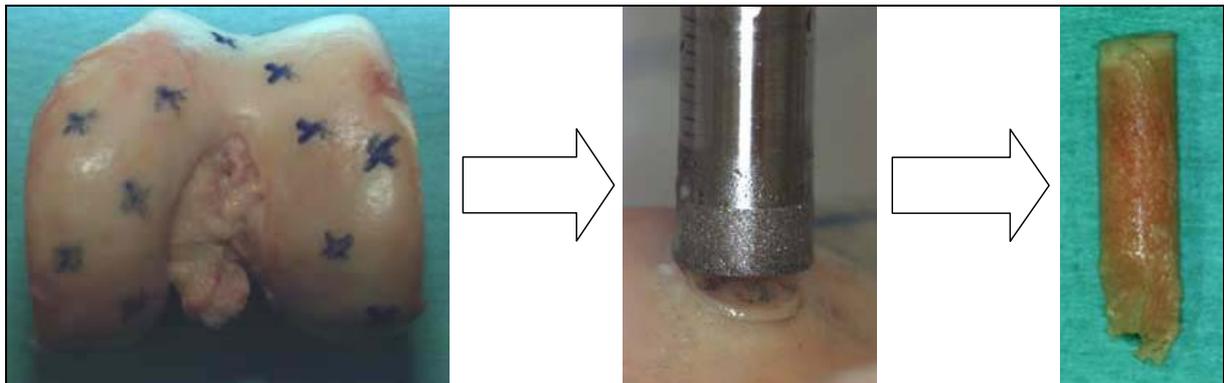


Abb. 3.10: Links angezeichnete Frässtellen an den Femurkondylen, in der Mitte Fräsen der Zylinder, rechts roher Spongiosazylinder, noch mit Knorpel

3.3.3 Anpassung der Länge

Um die rohen Spongiosazylinder in ihrer Länge anzupassen, werden sie in die entsprechende Schleiflehre gesteckt (Abb. 3.3), so dass der Knorpel und die subchondrale Kortikalis herausragen. Diese werden mit der Handsäge abgesägt. Auf der anderen Seite der Lehre wird der Rest des Knochenzylinders mit etwas Abstand zum Metall (ca. 2 mm) abgesägt. Diese Seite wird auf Schleifpapier soweit abgeschliffen, bis Probe und Lehre auf einem Niveau sind. Jetzt wird der spezielle Deckel (vgl. Abb. 3.3) auf die gerade abgeschliffene Seite aufgesetzt. Durch die 0.4 mm Erhöhung im Deckel wird die Probe auf der anderen Seite aus der Lehre herausgedrückt. Diese wird wieder durch Schleifen begradigt, es resultiert eine Probe der Länge 14.4 mm (vgl. Abb. 3.11). Nach Herausdrücken der Probe mit dem Plastikstößel werden Probendurchmesser und -länge mit der Schieblehre bestimmt und notiert.



Abb. 3.11: Fertige Spongiosaprobe

3.4 Messaufbau

3.4.1 Kortikalis

Für die Untersuchung der kortikalen Knochenproben liegen in der einschlägigen Literatur keine adäquaten methodischen Vorgaben vor, die deren Geometrie und auch deren Verformung gerecht werden. Es wurde deshalb die von Hadaller entwickelte Messvorrichtung zum 4-Punkt-Biegeversuch übernommen und verbessert [Hadaller 2004].

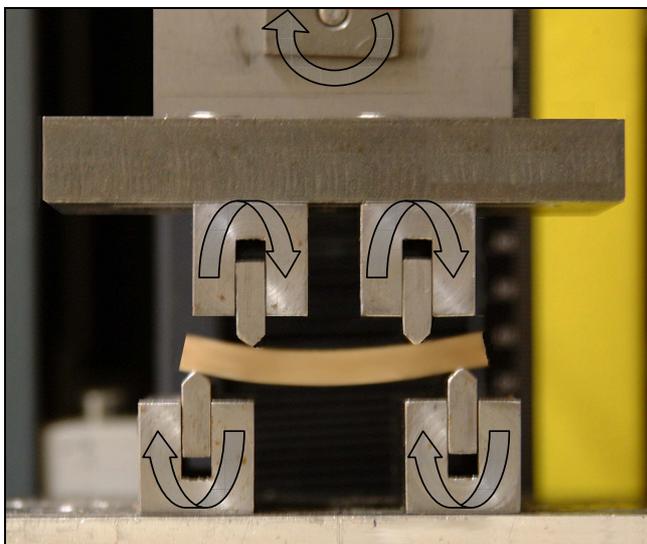


Abb. 3.12: Prüfanordnung des 4-Punkt-Biegeversuchs

Vor der Messung wird die Probe an einer Ecke markiert, so dass bei der folgenden Messung (nach Stoßwellenbehandlung) die Probe in identischer Lage in der Prüfmaschine platziert werden kann. Die Probe wird mit der als Dicke bezeichneten Seite (5 mm) auf den zwei Lagerungsschienen (Abstand 46 mm, in der Sagittalebene beweglich) so aufgelegt, dass sie genau über den Drehpunkten der Schienen liegt. Am Kraftarm der Prüfmaschine ist der Biegestempel in der Frontalebene beweglich aufgehängt. Er belastet die Probe von oben mittels zwei Schienen (Abstand 29 mm, in der Sagittalebene beweglich). Die Wahl dieser Abstände wurde aus einer Interpolation von vorgeschriebenen Werten für den Vier-Punkt-Biegeversuch zur Prüfung von Kunststoffen laut DIN 53457 [1987] abgeleitet.

3.4.2 Spongiosa

Die biomechanischen Eigenschaften der trabekulären Proben werden in einem Druckversuch gemessen. Nach Markierung der Probe an einer Kante wird die Probe senkrecht in der Prüfmaschine aufgestellt. Auch hier befindet sich eine Markierung, an der die Probe ausgerichtet wird. Somit ist nach Stoßwellenbehandlung eine identische Probenplatzierung möglich. Nach Linde ist davon auszugehen, dass eine unterschiedliche Positionierung der Probe in der Prüfmaschine das Prüfergebnis verfälschen kann [Linde 1994]. Von oben wird die Probe durch den Druckstempel in der Prüfmaschine belastet. Die Kontaktstellen der Stahlteile mit der Probe werden vor Versuchsbeginn mit einem synthetischen Gleitmittel benetzt, um Messfehler durch Reibungseffekte zu vermindern.



Abb. 3.13: Prüfanordnung Druckversuch

3.5 Technische Beschreibung des Stoßwellengerätes

Alle Stoßwellenbehandlungen wurden am Teststand der Firma Dornier MedTechnik (Wessling, Deutschland) unter der Verwendung der Stoßwellenquelle EMSE 140 Typ A (elektromagnetischer Stoßwellengenerator) durchgeführt. Die physikalischen Parameter der Stoßwellenquelle selbst wurden nicht vermessen, die Parameter sind mit der sehr ähnlichen Quelle „Dornier Compact S“ vergleichbar (vgl. Tab. 3.1).

Parameter	Wert
Positiver Spitzendruck (P_+)	59.0 MPa
-6 dB Fokausdehnung $f_{X(-6dB)}$	6.5 mm
-6 dB Fokausdehnung $f_{Y(-6dB)}$	6.5 mm
-6 dB Fokausdehnung $f_{Z(-6dB)}$	91.0 mm
5 MPa Fokausdehnung $f_X(5MPa)$	32.0 mm
5 MPa Fokausdehnung $f_Y(5MPa)$	32.0 mm
Positive Energieflussdichte (ED_+)	0.69 mJ/mm ²
Gesamtenergieflussdichte (ED_{tot})	0.96 mJ/mm ²
Positive Energie im -6 dB Fokus $E_{+(-6dB)}$	20.0 mJ
Positive Energie im 5 MPa Fokus $E_{+(5MPa)}$	150.0 mJ
Positive Energie im 5 mm Fokus $E_{+(5mm)}$	13.1 mJ

Tab. 3.1: Physikalische Parameter des „Dornier Compact S“

Der Schallkopf ist in ein Wasserbassin integriert; dieses ist mit destilliertem Wasser gefüllt, auf 37° Celsius temperiert und wird fortlaufend entgast (O_2 -Gehalt < 4 mg/l).

3.6 Messung der biomechanischen Kennwerte

In einer ersten Messung wird nur der Elastizitätsmodul bestimmt. Diese Messung findet ausschließlich im elastischen Belastungsbereich der Probe statt. Der Prüfstempel fährt die Probe stets bis zu einer Vorlast von 2 N an. Alle Messungen werden mit einer prozentualen Dehnungsrate von 0.01/sec durchgeführt [Linde 1992]. Zuerst werden drei bis fünf Belastungszyklen bis zu einem Limit von 0.2 % Dehnung gefahren, um eine Präkonditionierung der Proben im Sinne eines „steady state“ zu erreichen [Linde 1988, Rohl 1991]. Anschließend werden die eigentlichen Messungen gestartet. Bei den Kortikalisproben werden zwei, bei den Spongiosaproben werden drei Messungen durchgeführt. Die Prüfmaschine stoppt jeweils bei einer Probendehnung von 0.6 % [Linde 1988/1989, Ding 1997].

Der Prüfer verfolgt die Prüfung in beiden Fällen am Bildschirm (Druck-Dehnungsdiagramm) und stoppt die Prüffahrt manuell, sollte es zu Anzeichen einer plastischen Verformung (nicht-linearer Verlauf der Druck-Dehnungskurve) kommen. Der Elastizitätsmodul wird im linearen Bereich (0.3-0.6 % Dehnung) der Kurve bestimmt und der Mittelwert der zwei beziehungsweise drei Messungen gebildet [Keaveny 1993]. Proben, die fälschlicherweise bis in den plastischen Bereich belastet werden, werden verworfen.

Nach der Stoßwellenapplikation werden die Prüfvorbereitungen mit Probenplatzierung und Präkonditionierung und biomechanischen Messungen erneut in identischer Weise durchgeführt. Bei der zweiten (Kortikalis) beziehungsweise dritten (Spongiosa) Messung wird die Probe bis zum Materialbruch („failure point“) belastet. Die Prüffahrt wird unmittelbar danach automatisch gestoppt. Es werden Elastizitätsmodul nach oben genannter Methode sowie Bruchfestigkeit und Bruchdehnung am „failure point“ (Druckmaximum) der Belastungskurve bestimmt.

Zwischen den Arbeitsschritten werden die Proben abgetrocknet, in beschriftete Reagenzgläser gegeben, bei -17° eingefroren und unmittelbar vor dem jeweiligen Arbeitsschritt in Ringerlösung bei Zimmertemperatur aufgetaut [Ding 1997].

3.7 Aufbau zur Stoßwellenapplikation

Für die Applikation der Stoßwellen wird die Probe in eine speziell angefertigte Schraubzwinde locker eingespannt. Die Schraubzwinde ist an einer verstellbaren Konstruktion aus Metallstangen befestigt. An dieser wird sie in das Wasserbad gelassen und im Stoßwellenfokus anhand Laserortung ausgerichtet (vgl. Abb. 3.14).

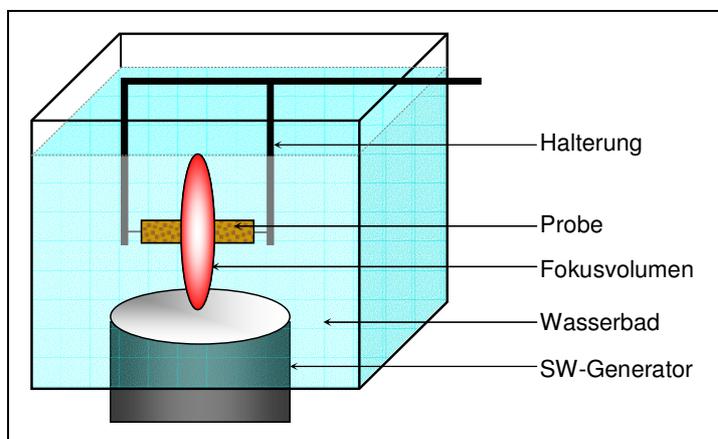


Abb. 3.14: Schematische Anordnung Stoßwellenbehandlung am Teststand

Die Kontrollprobe wird während der Zeit der Stoßwellenbehandlung in ein gleich temperiertes Wasserbad gelegt. Jede Testprobe wird mit 3000 Stoßwellenimpulsen bei einer Frequenz von 2 Hz beschossen.

3.8 Messung der Knochendichte

Nach den Testungen werden die Spongiosaproben einer quantitativen Knochendichtemessung (QCT) unterzogen. Dazu wurde der Computertomograph der Klinik für Radiologie am Klinikum Rechts der Isar verwendet (Siemens Somatom Plus 4, Siemens Erlangen). Die Einstellungen am Tomographen sind in Tab. 3.2. dargestellt.

Parameter	Einstellung
Spannung	80 kV
Stromstärke	195 mA
cycle time	2.6 sec

Tab. 3.2: Einstellungen Somatom Plus 4

Die Spongiosaproben werden in PVC-Röhrchen vom Innendurchmesser 9 mm mit Abstandshaltern eingelegt, diese werden in einer speziellen, eigens gefertigten Halterung aus PVC ausgerichtet und mit Ringerlösung geflutet. Die komplette Halterung mit den PVC-Röhrchen und Proben wird gescannt. Anhand des Topogramms werden die CT-Schnitte (10 mm Dicke) entsprechend der Lage der Proben festgelegt. Je Probe drei Messungen durchgeführt, der später errechnete Mittelwert geht in die Auswertung ein. Nach der CT-Messung wird am Bildschirm die ‚region of interest‘ (ROI) (5 mm Durchmesser) manuell ins Zentrum jeder Probe gelegt und der entsprechende Mean-Wert (Hounsfield Units) abgelesen. Als Referenz dient ein so genanntes Phantom, das bei jeder Messung mitgescannt wird. Es handelt sich hierbei um ein zweiteiliges Kunststoffkissen, der Mean-Wert für den einen Teil beträgt idealerweise „0“ und für den anderen Teil „200“ (Phantom 0 (P_0), Phantom 200 (P_{200})). Es erfüllt die Funktion einer Kalibrierungssubstanz. Auch für das Phantom werden die Mean-Werte am CT-Rechner bestimmt, sie gehen in die Berechnung der Knochendichte als Referenzwerte (offset) mit ein [Link 2002, Koppers 2005].

Die Knochendichte wird in klinisch üblicher Weise als BMD-Wert (bone mass density, mg/cm^3) angegeben. Vorerst wird der Referenzfaktor (offset) anhand der Mean-Werte des Phantoms (P_0 ; P_{200}) für die jeweilige Messung bestimmt [Koppers 2005]:

$$\text{offset} = \frac{200 \times P_0}{P_{200} - P_0}$$

Anschließend werden die einzelnen Mean-Werte der Knochenproben in die BMD-Werte mit unten stehender Formel umgerechnet, wobei der offset-Wert mit berücksichtigt wird [Link 2002, Koppers 2005].

$$\text{BMD} = \frac{200 \times \text{ROI}}{P_{200} - P_0} + \text{offset}$$

3.9 Statistische Auswertungen

Alle Messdaten aus den biomechanischen Testungen und den Knochendichtemessungen wurden in Excel-Tabellen gespeichert und die jeweiligen Mittelwerte errechnet. Die so erhaltenen Wertetabellen wurden mit dem Programm SPSS V 10.0 am „Institut für medizinische Soziologie und Epidemiologie“ des Universitätsklinikums „Rechts der Isar“ ausgewertet und graphisch und tabellarisch dargestellt. Bei den Messungen zur Bruchfestigkeit und Bruchdehnung konnte nicht bei allen Gruppen eine Normalverteilung der Messwerte nachgewiesen werden. Deshalb wurden die kompletten statistischen Auswertungen anhand nichtparametrischer Tests durchgeführt.

Da es sich bei den Auswertungen um verbundene Probenkollektive (paarweiser Vergleich, ipsi- und kontralaterale Seite) handelt, wurde der Wilcoxon-Test zur Berechnung eingesetzt. Dieser Test berücksichtigt Informationen über die Größe der Differenzen innerhalb von Paaren und gibt Paaren mit größeren Differenzen größeres Gewicht als Paaren mit kleineren Differenzen.

Die statistischen Auswertungen zu den verschiedenen Probenkollektiven umfassen jeweils den Seitenvergleich (ipsi- mit kontralateral beziehungsweise behandelte Probe mit Kontrollprobe der Gegenseite):

- des Elastizitätsmoduls vor Behandlung
- des Elastizitätsmoduls nach Behandlung
- der Absolutdifferenz des Elastizitätsmoduls vor und nach Behandlung
- der prozentualen Differenz des Elastizitätsmoduls vor und nach Behandlung
- der Bruchfestigkeit nach Behandlung
- der Bruchdehnung nach Behandlung

Die Korrelationen zwischen der Knochendichte und den biomechanischen Kennwerten wurde mittels des Korrelationskoeffizienten nach Spearman errechnet; diese Berechnungsmethode eignet sich auch bei nicht-normalverteilten Messwerten.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit (P) von $P < 0.05$ wurde ein signifikanter Unterschied angenommen und somit die Hypothese „Veränderung der biomechanischen Eigenschaften durch ESWT“ bestätigt.

Im Ergebnisteil liegt zu jeder Auswertung eine Boxplot-Graphik zu den jeweiligen Testgruppen vor. Die entsprechenden statistischen Kennwerte sind in Abb. 3.15 dargestellt.

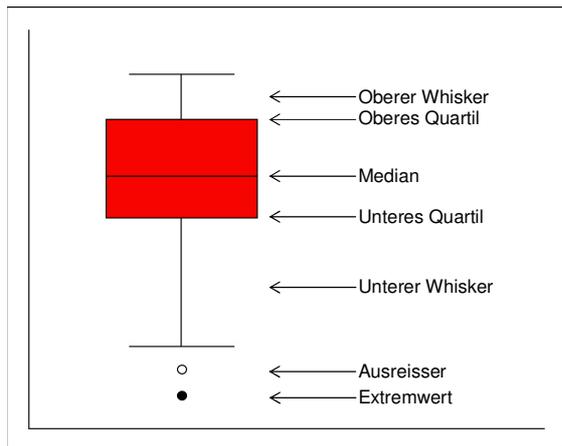


Abb. 3.15: Veranschaulichung der statistischen Kennwerte der graphischen Darstellungen

Als "Box" wird das durch die Quartile bestimmte Rechteck bezeichnet. Sie umfasst 50% der Daten. Der Interquartilsabstand (interquartile range, IQR), das heißt die Differenz zwischen oberem und unterem Quartil, ist ein Maß für die Streuung der Daten. Als weiterer Kennwert ist der Median eingezeichnet.

Als "Whisker" werden die vertikalen Linien bezeichnet. Die Länge der Whisker beträgt maximal das 1,5-fache des Interquartilsabstands und wird immer durch einen Wert aus den Daten bestimmt. Werte, die über dieser Grenze liegen, werden separat in das Diagramm eingetragen und als Ausreißer oder Extremwerte bezeichnet. Ausreißer sind Fälle mit Werten, die zwischen der 1,5- und 3-fachen Boxlänge vom oberen oder unteren Rand der Box entfernt sind. Extremwerte sind Fälle mit Werten, die mehr als drei Boxlängen vom oberen oder unteren Rand der Box entfernt sind. Gibt es keine Werte außerhalb der Whisker, so wird die Länge des Whiskers durch den maximalen bzw. minimalen Wert festgelegt.

Im Anhang (Kapitel 7) sind die kompletten Wertetabellen zu allen Auswertungen aufgeführt. In jeder Tabelle ist im linken oberen Feld die jeweilige Irrtumswahrscheinlichkeit P angegeben. Aufgeführt sind die Probenanzahl N und die Werte für Mittelwert (MW), Standardabweichung (SA), Minimum (Min), Maximum (Max) und Median (Median).

4 Ergebnisse

4.1 Kortikalis

4.1.1 Abmessungen der Proben

Es wurden insgesamt 98 Proben aus humaner und boviner Kortikalis gefertigt. Dabei ergaben sich die in der Tabelle 4.1a genannten Abmessungen.

[mm]	D1	D2	D3	D	B1	B2	B3	B
MW	5.13	5.12	5.12	5.12	3.91	3.90	3.92	3.91
SA	0.21	0.19	0.20	0.19	0.35	0.36	0.39	0.36

Tab. 4.1a: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SA) für die Abmessungen an den drei Messstellen (vgl. Abb. 3.9) und deren Mittelwerte (D, B)

Um die Ungenauigkeiten in der Probe selbst einzuschätzen, wurden die Mittelwerte und deren Standardabweichungen für die Abweichungen der Probendicke und -breite (B) in Tabelle 4.1b ermittelt. Zusätzlich ist die Maximalabweichung zwischen den Messstellen angegeben. Man erkennt eine maximale Abweichung vom einen zum anderen Probenende (D1-D3 bzw. B1-B3) von 0.54 mm bzw. 0.60 mm. Die mittlere Abweichung und damit die mittlere Ungenauigkeit bei der Probenherstellung, liegt mit 0.14 mm deutlich niedriger.

[mm]	D1-D3	D1-D2	D2-D3	B1-B3	B1-B2	B2-B3
Max	0.54	0.24	0.30	0.60	0.31	0.33
MW	0.14	0.07	0.07	0.14	0.07	0.08
SA	0.10	0.05	0.06	0.11	0.05	0.07

Tab. 4.1b: Maximum (Max), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SA) für die Abweichungen in der Probe.

4.1.2 Bestimmung der Materialkennwerte für bovine Kortikalis

Bei der verbundenen Testung (paarweiser Links-Rechts-Vergleich) der bovinen Kortikalisproben standen 7 Probenpaare zur Verfügung. Die Werte für den Elastizitätsmodul vor ($P=0.938$, Tab. und Abb. 4.2) und nach ($P=0.156$, Tab. und Abb. 4.3) der Behandlung waren statistisch ohne Unterschied, auch wenn es bei den behandelten Proben zu einer mittleren Abnahme des Elastizitätsmoduls um 947 N/mm^2 kam (Kontrollgruppe: mittlere Zunahme um 153 N/mm^2). Ein Probenpaar wies ein verhältnismäßig niedriges Elastizitätsmodul auf. Die Werte des Probenpaares ($E_{B_V} 17880 \text{ N/mm}^2$, Ausreißer; $E_{U_V} 16186 \text{ N/mm}^2$, Extremwert und $E_{U_N} 15932 \text{ N/mm}^2$) sind zur besseren Übersicht der Graphik nur tabellarisch dargestellt.

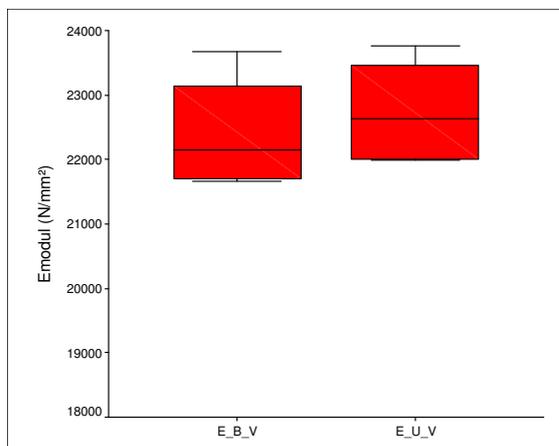


Abb. 4.2: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **vor** ESWT (E_{B_V}) bzw. Kontrollgruppe (E_{U_V})

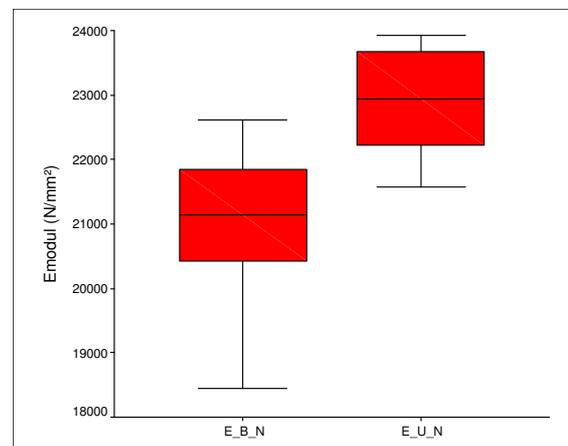


Abb. 4.3: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **nach** ESWT (E_{B_N}) bzw. Kontrollgruppe (E_{U_N})

Beim Vergleich der absoluten Differenz des Elastizitätsmoduls ($E_{NACH}-E_{VOR}$) zeigt sich ein Trend ($P=0.078$) zur deutlicheren Abnahme des Elastizitätsmoduls in der behandelten Gruppe. Die Irrtumswahrscheinlichkeit der prozentualen Abnahme des Elastizitätsmoduls ($(E_{NACH}-E_{VOR})/E_{VOR}$) verfehlte mit $P=0.109$ nur knapp die Grenze zum Trend von 10%.

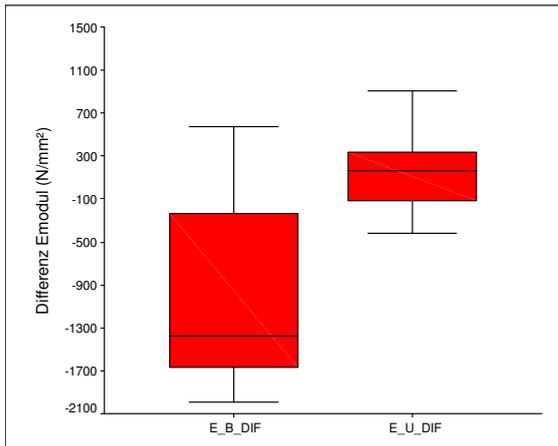


Abb. 4.4: Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_DIF) bzw. Kontrollgruppe (E_U_DIF)

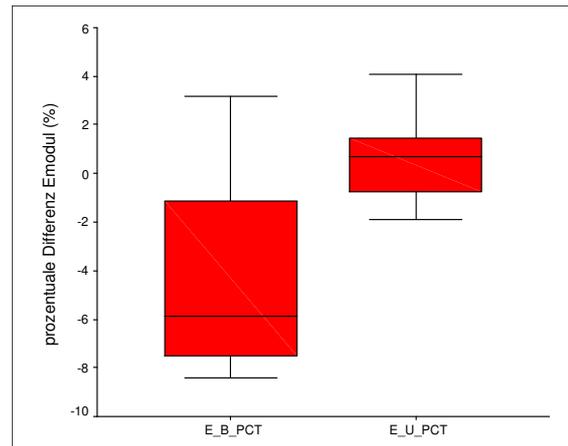


Abb. 4.5: Prozentuale Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_PCT) bzw. Kontrollgruppe (E_U_PCT)

Weder bei der Bruchfestigkeit ($P=1.000$), noch bei der Bruchdehnung ($P=0.803$) konnte ein Unterschied zwischen der Stoßwellen- und der Kontrollgruppe aufgezeigt werden (vgl. Abb. und Tab. 4.6 und 4.7).

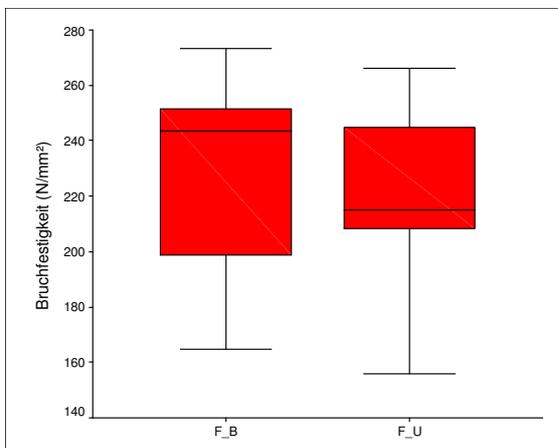


Abb. 4.6: Bruchfestigkeit der behandelten Gruppe nach ESWT (F_B) bzw. Kontrollgruppe (F_U)

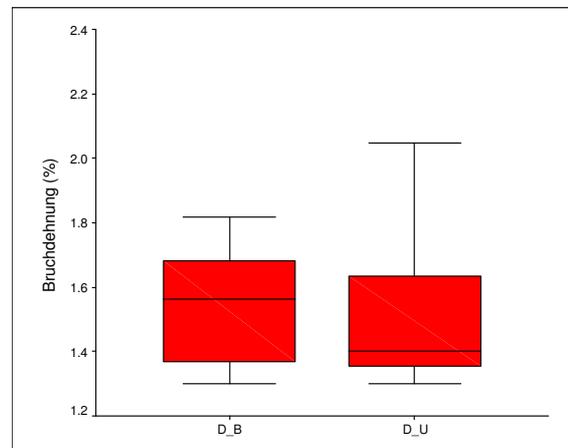


Abb. 4.7: Bruchdehnung der behandelten Gruppe nach ESWT (D_B) bzw. Kontrollgruppe (D_U)

4.1.3 Bestimmung der Materialkennwerte für humane Kortikalis

Bei der verbundenen Testung der humanen Kortikalisproben standen 30 Probenpaare zur Verfügung. In den beiden Gruppen (Stoßwelle versus Kontrolle) fanden sich weder vor ($P=0.440$, Abb. und Tab. 4.8) noch nach ($P=0.984$, Abb. und Tab. 4.9) der Behandlung bzw. in der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede beim absoluten Vergleich des Elastizitätsmoduls. Die untersuchten Gruppen waren somit bezüglich des Elastizitätsmoduls gleich. Ein Ausreißerwert (E_{B_V} 22998 N/mm², E_{B_N} 22933 N/mm²) ist in der Graphik aus Gründen der Vergleichbarkeit der Boxplots nicht dargestellt.

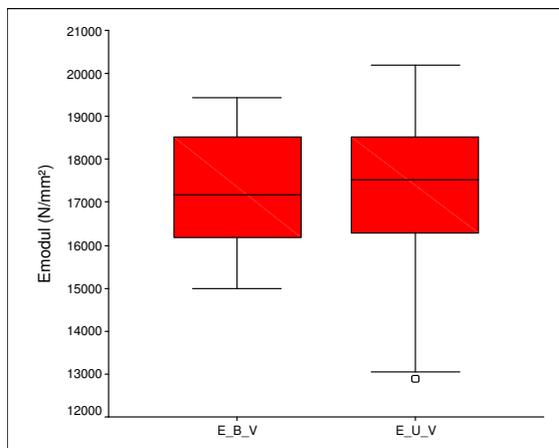


Abb. 4.8: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **vor** ESWT (E_{B_V}) bzw. Kontrollgruppe (E_{U_V})

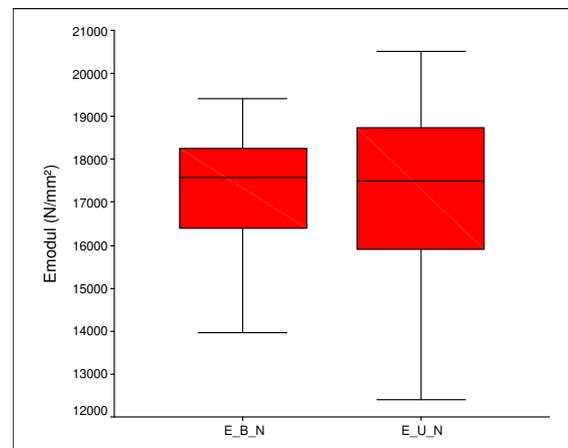


Abb. 4.9: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **nach** ESWT (E_{B_N}) bzw. Kontrollgruppe (E_{U_N})

Auch bei den humanen Proben kam es im Mittel zu einer geringen Abnahme des Elastizitätsmoduls (-51.76 N/mm²) in der Stoßwellengruppe und zur Zunahme (109.70 N/mm²) in der Kontrollgruppe. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht aufgezeigt werden ($P=0.245$, Abb. und Tab. 4.10). Die mittleren prozentualen Differenzen lagen bei -0.27 % in der Stoßwellengruppe und +0.71 % in der Kontrollgruppe ($P=0.299$, Abb. und Tab. 4.11) und waren ebenfalls nicht signifikant. In der Gruppe E_{U_PCT} fanden sich zwei weitere, graphisch nicht abgebildete Ausreißer nach oben, das Maximum lag bei 13.68 %.

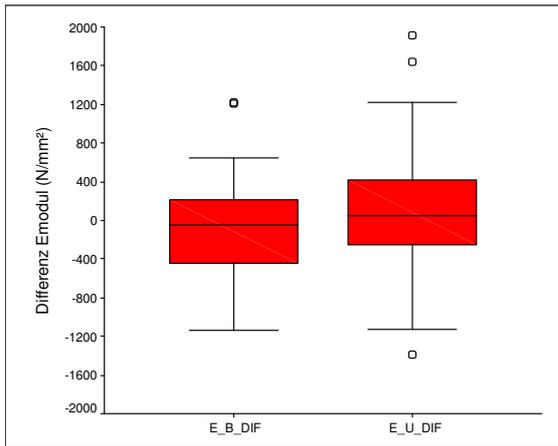


Abb. 4.10: Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_{B_DIF}) bzw. Kontrollgruppe (E_{U_DIF})

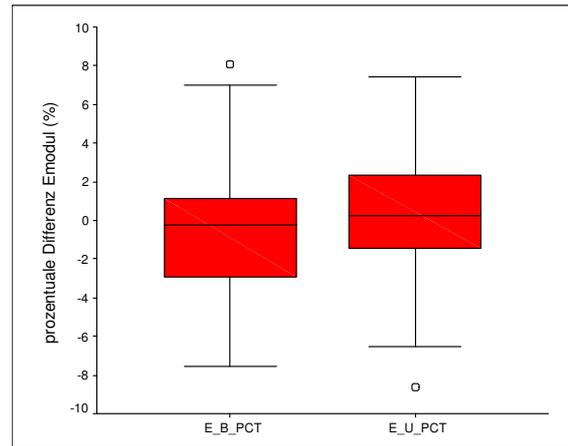


Abb. 4.11: Prozentuale Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_{B_PCT}) bzw. Kontrollgruppe (E_{U_PCT})

Die Auswertungen der Materialkennwerte Bruchfestigkeit und Bruchdehnung konnten keine statistische Ungleichheit der beiden Gruppen darlegen ($P=0.824$ und $P=0.984$), es zeigten sich nahezu identische Messwerte in den beiden Vergleichsgruppen (Abb. und Tab. 4.12 und 4.13).

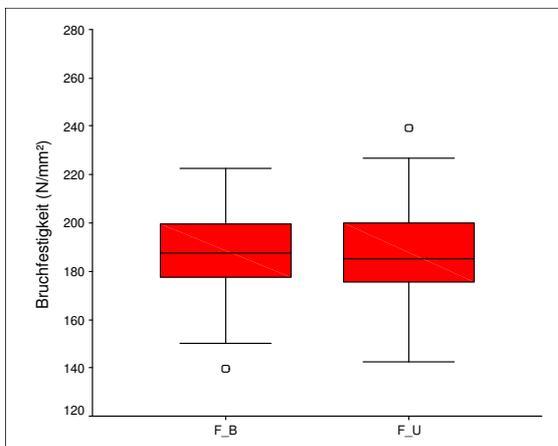


Abb. 4.12: Bruchfestigkeit der behandelten Gruppe nach ESWT (F_B) bzw. Kontrollgruppe (F_U)

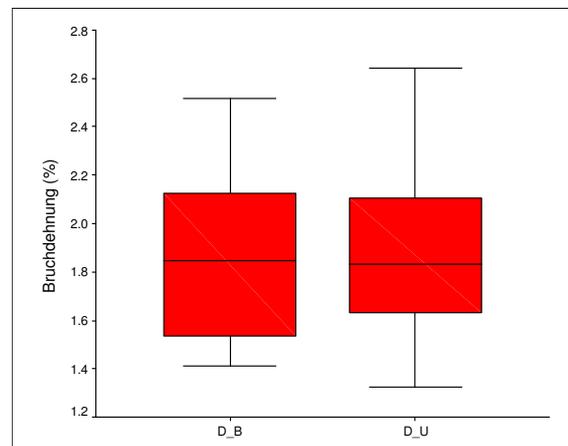


Abb. 4.13: Bruchdehnung der behandelten Gruppe nach ESWT (D_B) bzw. Kontrollgruppe (D_U)

4.1.4 Bestimmung der Materialkennwerte für das Gesamtkollektiv

Zuletzt wurden die statistischen Tests für das Gesamtkollektiv durchgeführt, bovine und humane Proben wurden als eine gemeinsame Stichprobe ausgewertet. Der Elastizitätsmodul vor der Behandlung war in beiden Gruppen (Kontrollgruppe und Stoßwellengruppe) statistisch gleichwertig ($P=0.464$, Abb. und Tab. 4.14). Auch nach der Behandlung (Abb. und Tab. 4.15) fand sich kein Unterschied beim Vergleich der Gruppen ($P=0.521$).

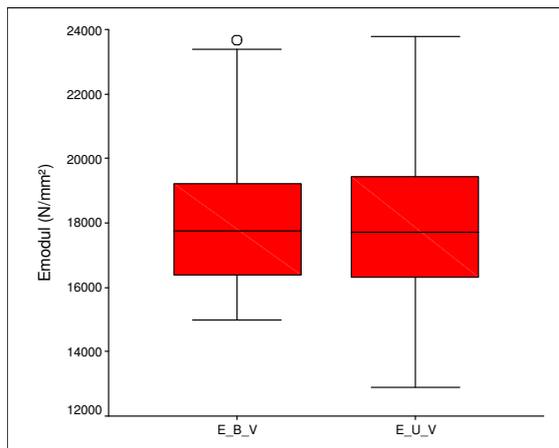


Abb. 4.14: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **vor** ESWT (E_B_V) bzw. Kontrollgruppe (E_U_V)

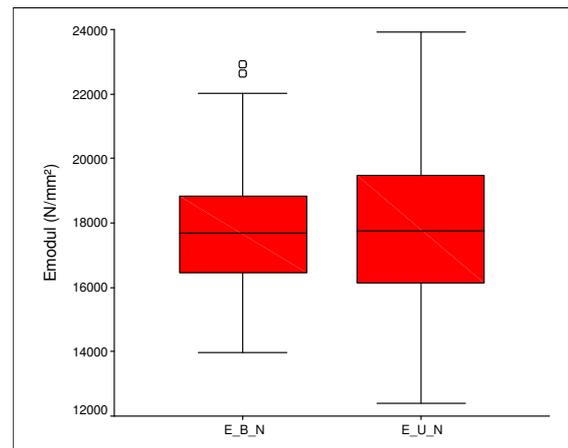


Abb. 4.15: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **nach** ESWT (E_B_N) bzw. Kontrollgruppe (E_U_N)

Wie in den separaten Auswertungen für bovine und humane Knochen konnte auch beim Vergleich der absoluten und prozentualen Veränderung des Elastizitätsmoduls im Gesamtkollektiv kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($P=0.061$ und $P=0.080$). Jedoch zeigt sich erneut ein Trend ($0.050 < P < 0.100$). Die Abnahme des Elastizitätsmoduls in der Stoßwellengruppe um 221.19 N/mm^2 bzw. 0.99% steht der Zunahme in der Kontrollgruppe um 117 N/mm^2 bzw. 0.69% gegenüber (Abb. und Tab. 4.16 und 4.17). Wie beim Kollektiv „humane Kortikalisproben“ sind die beiden Ausreißer nach oben in der Kontrollgruppe nicht graphisch dargestellt, das absolute Maximum sowie die weiteren statistischen Kennwerte lassen sich aber den Tabellen im Anhang entnehmen.

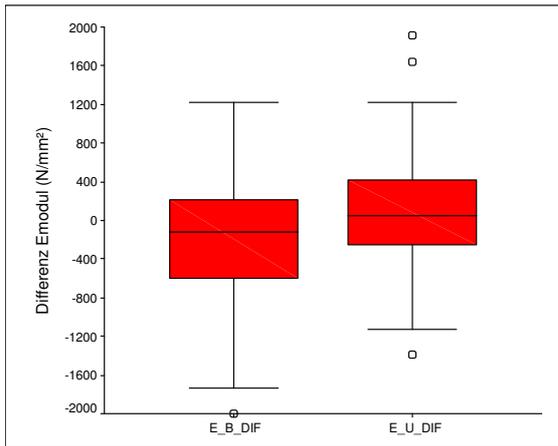


Abb. 4.16: Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_DIF) bzw. Kontrollgruppe (E_U_DIF)

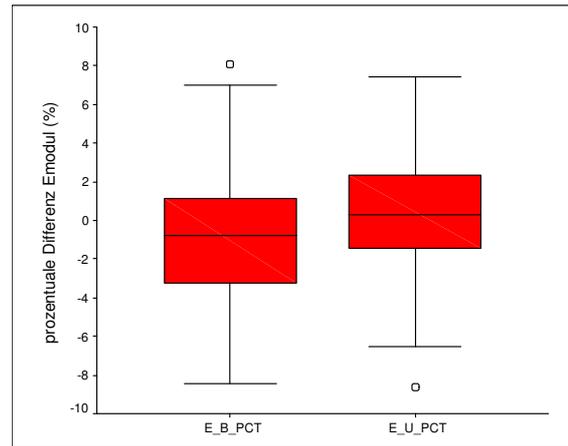


Abb. 4.17: Prozentuale Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_PCT) bzw. Kontrollgruppe (E_U_PCT)

Bruchfestigkeit (Abb. und Tab. 4.18) und Bruchdehnung (Abb. und Tab. 4.19) waren in den beiden Gruppen erneut statistisch ohne Unterschied ($P=0.811$ und $P=0.929$). Von einer Beeinflussung der Bruchfestigkeit und Bruchdehnung durch die Stoßwellen ist somit nicht auszugehen.

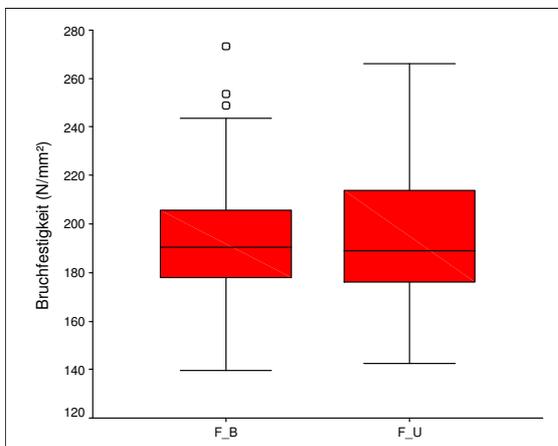


Abb. 4.18: Bruchfestigkeit der behandelten Gruppe nach ESWT (F_B) bzw. Kontrollgruppe (F_U)

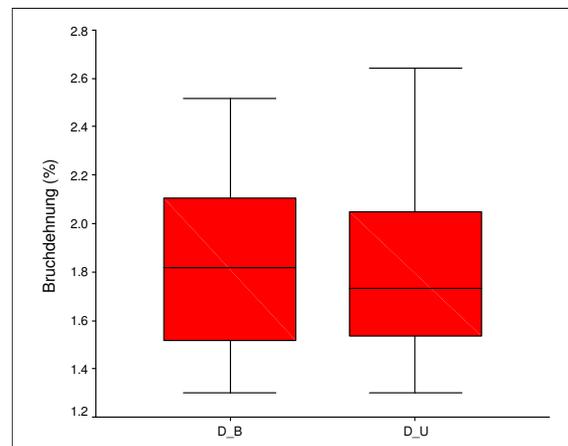


Abb. 4.19: Bruchdehnung der behandelten Gruppe nach ESWT (D_B) bzw. Kontrollgruppe (D_U)

4.2 Spongiosa

4.2.1 Abmessungen der Proben

Bei 153 angefertigten Spongiosaproben im Durchmesser-Höhen-Verhältnis 1:2 wurden die in Tab. 4.20 dargestellten Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SA) für den Durchmesser (D) und die Höhe (H) erreicht.

[mm]	D	H
MW	7.24	14.32
SA	0.07	0.08

Tab. 4.20: Abmessungen der Proben

4.2.2 Bestimmung der Materialkennwerte für bovine Spongiosa

Es standen 22 bovine Probenpaare zur Verfügung. Vor Behandlung bestand statistisch kein Unterschied der beiden Gruppen (Abb. und Tab. 4.21), verglich man die Messwerte für den Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe mit den zugehörigen kontralateralen Werten der Kontrollgruppe ($P=0.483$). Nach der Behandlung mit Stosswellen war ebenfalls keine statistische Veränderung des Elastizitätsmoduls im Vergleich zur Kontrollgruppe zu erkennen ($P=1.000$, Abb. und Tab. 4.22).

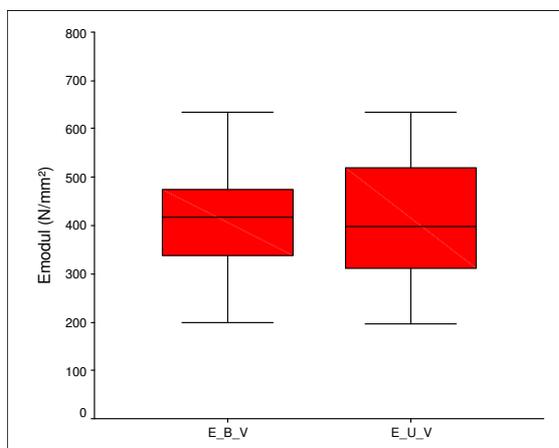


Abb. 4.21: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **vor** ESWT (E_B_V) bzw. Kontrollgruppe (E_U_V)

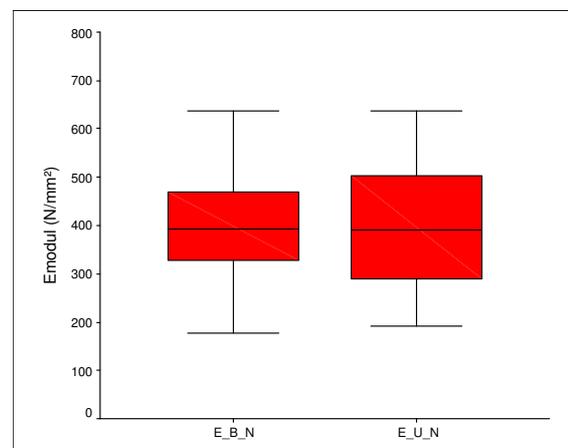


Abb. 4.22: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **nach** ESWT (E_B_N) bzw. Kontrollgruppe (E_U_N)

Wurde jedoch die absolute Veränderung des Elastizitätsmodul in der behandelten Probe ($E_{NACH}-E_{VOR}$) mit der Veränderung in der kontralateralen Probe verglichen, so fand sich ein signifikanter Unterschied ($P=0.001$, Abb. und Tab. 4.23). Bei den unbehandelten Proben kam es zu einer Abnahme des Elastizitätsmoduls um 7.78 N/mm^2 (Standardabweichung 9.72 N/mm^2), bei den behandelten Proben zu einer mehr als doppelt so großen mittleren Abnahme um 16.83 N/mm^2 (Standardabweichung 12.21 N/mm^2). Dieses Ergebnis wurde durch die prozentuale Abnahme des Elastizitätsmoduls bestätigt ($(E_{NACH}-E_{VOR})/E_{VOR}$). Auch hier ergab sich ein signifikanter Unterschied ($P=0.003$, Abb. und Tab. 4.23). In der Testgruppe kam es zu einer deutlicheren prozentualen Abnahme (4.60%) des Elastizitätsmoduls als in der Kontrollgruppe (2.34%).

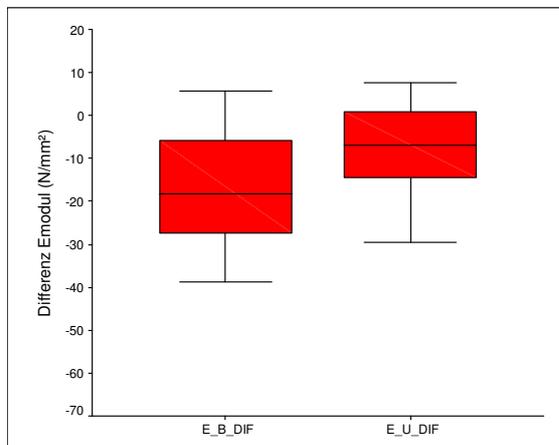


Abb. 4.23: Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_DIF) bzw. Kontrollgruppe (E_U_DIF)

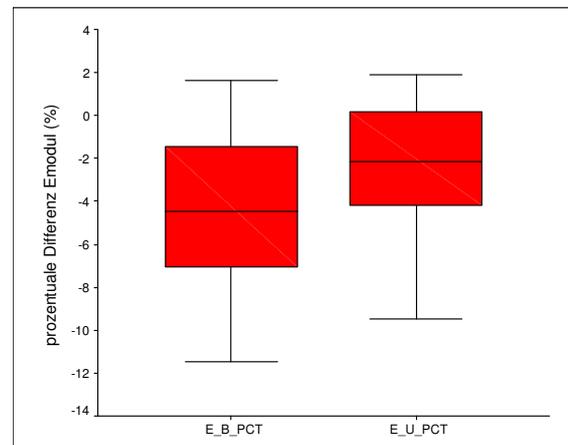


Abb. 4.24: Prozentuale Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_PCT) bzw. Kontrollgruppe (E_U_PCT)

$P=0.001$	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_DIF	22	-16.83	12.21	-38.82	5.60	-18.30
E_U_DIF	22	-7.78	9.72	-29.50	7.72	-7.08

Tab. 4.23: Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_DIF) bzw. Kontrollgruppe (E_U_DIF)

$P=0.003$	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_PCT	22	-4.60	3.65	-11.46	1.65	-4.45
E_U_PCT	22	-2.34	2.86	-9.47	1.91	-2.15

Tab. 4.24: Prozentuale Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_PCT) bzw. Kontrollgruppe (E_U_PCT)

Die mittlere Bruchfestigkeit nach ESWT lag in der Testgruppe etwas niedriger (8.94 N/mm²) als in der Kontrollgruppe (9.26 N/mm², Abb. und Tab. 4.25). Auch für die Bruchdehnung war der Mittelwert in der behandelten Gruppe geringfügig niedriger (3.29%, gegenüber 3.44% in der Kontrollgruppe, Abb. und Tab. 4.26). Ein signifikanter Unterschied konnte in beiden Fällen nicht nachgewiesen werden ($P=0.949$ und $P=0.656$).

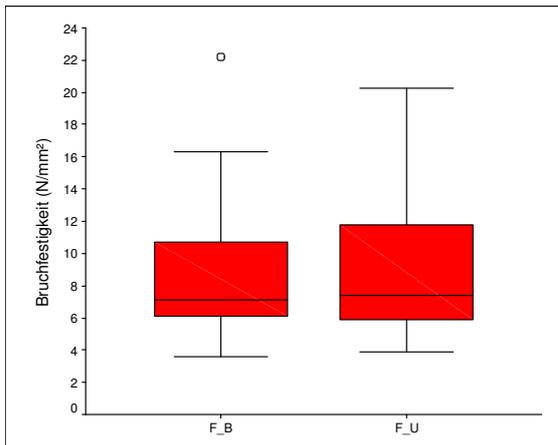


Abb. 4.25: Bruchfestigkeit der behandelten Gruppe nach ESWT (F_B) bzw. Kontrollgruppe (F_U)

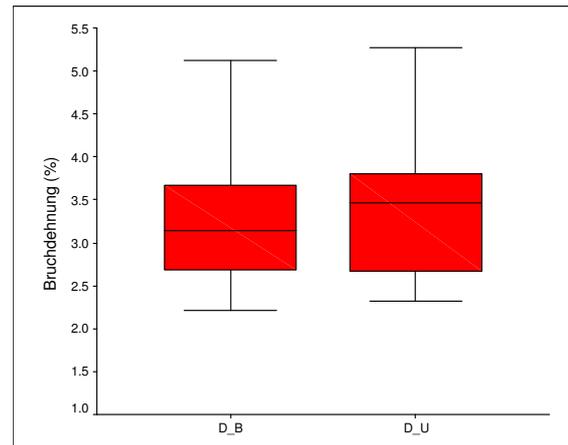


Abb. 4.26: Bruchdehnung der behandelten Gruppe nach ESWT (D_B) bzw. Kontrollgruppe (D_U)

4.2.3 Bestimmung der Materialkennwerte für humane Spongiosa

Für die Testungen an humanen Proben lagen 25 Probenpaare vor. Der Mittelwert des Elastizitätsmoduls vor Versuchsbeginn lag in der Kontrollgruppe bei 489 N/mm² (Standardabweichung 181 N/mm²), in der Testgruppe bei 521 N/mm² (Standardabweichung 151 N/mm²). Dieser Unterschied ist rein zufällig durch die randomisierte Zuteilung der Proben zu den beiden Vergleichsgruppen bedingt. Der Elastizitätsmodul war vor der Behandlung in beiden Gruppen statistisch gleich ($P=0.141$, Abb. und Tab. 4.27). Auch nach Behandlung waren, wie bei den bovinen Proben, die Werte für den Absolutwert des Elastizitätsmoduls ohne signifikanten Unterschied ($P=0.751$, Abb. und Tab. 4.28).

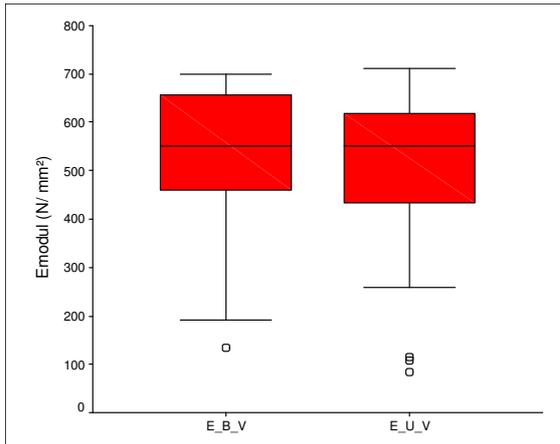


Abb. 4.27: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **vor** ESWT (E_B_V) bzw. Kontrollgruppe (E_U_V)

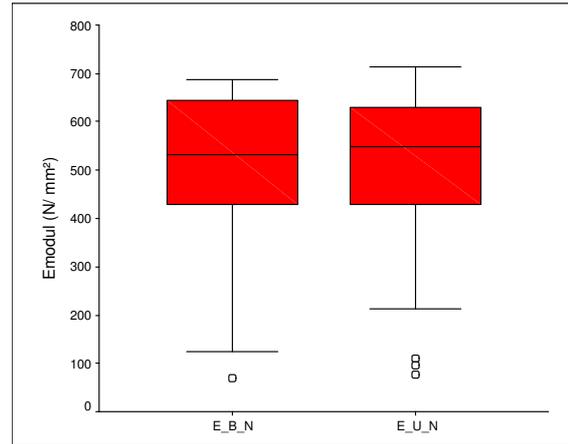


Abb. 4.28: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **nach** ESWT (E_B_N) bzw. Kontrollgruppe (E_U_N)

Beim Vergleich der Differenz des Elastizitätsmoduls ($E_{NACH} - E_{VOR}$) in beiden gepaarten Gruppen war ein signifikanter Unterschied zu verzeichnen ($P=0.017$). In der Kontrollgruppe kam es zu einer mittleren Abnahme des Elastizitätsmoduls um 13.85 N/mm^2 , bei den behandelten Proben lag diese mit 29.64 N/mm^2 deutlich höher (Abb. und Tab. 4.29). Dieser Unterschied konnte anhand der prozentualen Abnahme nicht bestätigt werden (Abb. und Tab. 4.30), es ergab sich aber zumindest ein Trend in diese Richtung ($P=0.067$). In der Gruppe E_B_DIF lagen drei Messwerte (ein Ausreißer, zwei Extremwerte) außerhalb des unteren „Whisker“. Im Kollektiv E_B_PCT traten vier Ausreißerwerte auf. In beiden Graphiken sind diese Ausreißer und Extremwerte aus Gründen der Übersichtlichkeit (große Ordinate) nicht abgebildet.

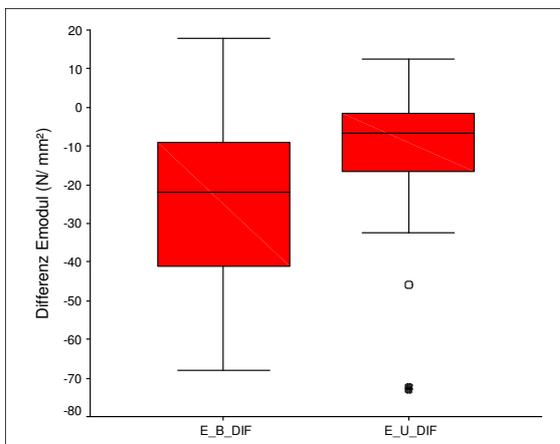


Abb. 4.29: Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_DIF) bzw. Kontrollgruppe (E_U_DIF)

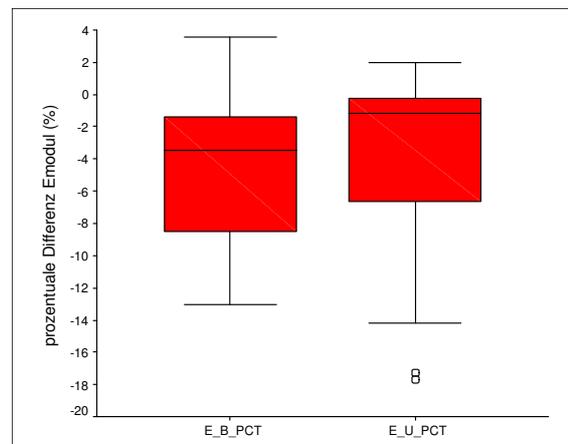


Abb. 3.40: Prozentuale Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_PCT) bzw. Kontrollgruppe (E_U_PCT)

Bei den Testungen zur Bruchfestigkeit und Bruchdehnung gehen wegen Datenverlust bei einer Probe nur Werte von 24 Paaren ein. Weder für die Bruchfestigkeit ($P=0.705$), noch für die Bruchdehnung ($P=0.089$) konnte ein Unterschied statistisch gesichert werden. Wie man anhand der graphischen Darstellung und der im Tabellenanhang aufgeführten Tabellen und (Abb. / Tab. 4.31 und 4.32) erkennen kann, lagen beide Werte in der Testgruppe eher höher als in der Kontrollgruppe.

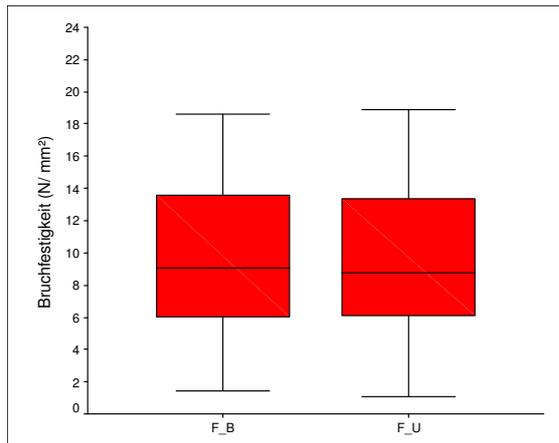


Abb. 4.31: Bruchfestigkeit der behandelten Gruppe nach ESWT (F_B) bzw. Kontrollgruppe (F_U)

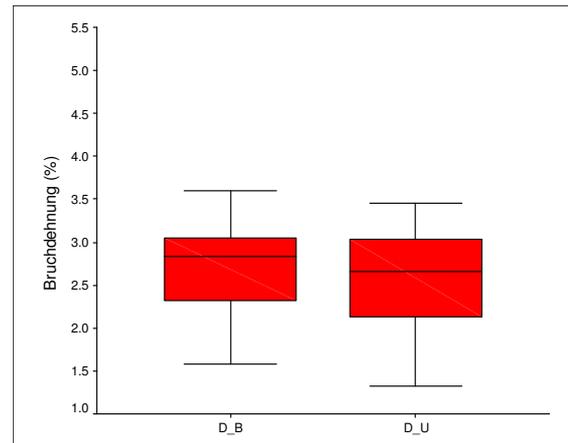


Abb. 4.32: Bruchdehnung der behandelten Gruppe nach ESWT (D_B) bzw. Kontrollgruppe (D_U)

4.2.4 Bestimmung der Materialkennwerte für das Gesamtkollektiv

Für die verbundenen, statistischen Auswertungen für das Gesamtkollektiv (bovine und humane Knochenproben) standen 47 Paare zu Verfügung.

Die Werte der paarigen Gruppen für den Elastizitätsmodul unterschieden sich vor Behandlung nicht ($P=0.112$). Auch nach der Applikation der Stoßwellen war kein Unterschied der beiden Gruppen nachzuweisen ($P=0.854$), stellte man die Absolutwerte für den Elastizitätsmodul gegenüber.

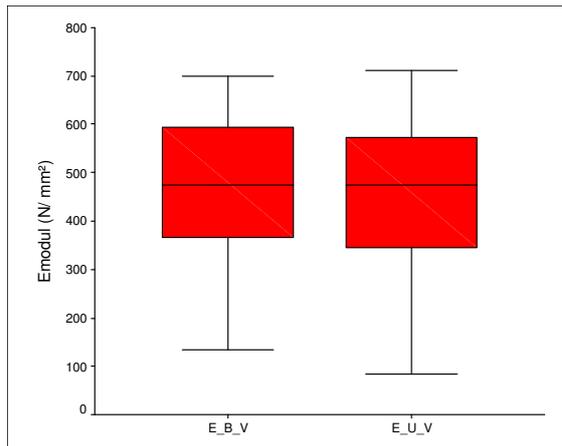


Abb. 4.33: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **vor** ESWT (E_{B_V}) bzw. Kontrollgruppe (E_{U_V})

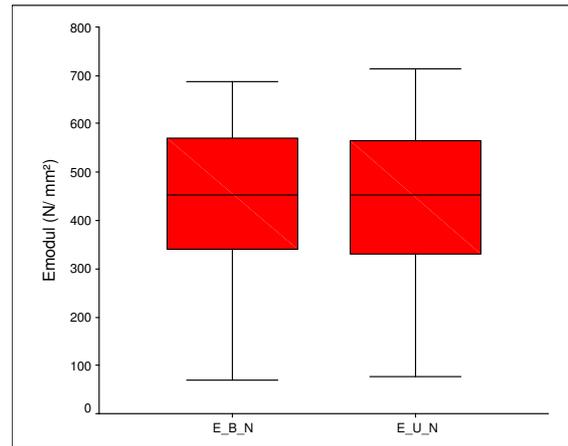


Abb. 4.34: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **nach** ESWT (E_{B_N}) bzw. Kontrollgruppe (E_{U_N})

Wieder wurde die Differenz des Elastizitätsmoduls vor und nach Behandlung mit der Differenz in der unbehandelten Gruppe verglichen. Es stellte sich eine größere Reduktion des Elastizitätsmoduls (-23.64 N/mm^2) in der Stoßwellengruppe als in der Kontrollgruppe (-11.01 N/mm^2) dar. Dieses unterschiedliche Ergebnis war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P < 0.001$ aussagekräftig, die Stoßwellenbehandlung reduziert den Elastizitätsmodul somit signifikant (Abb. und Tab. 4.35). Entsprechend konnte auch bei der prozentualen Differenz im Seitenvergleich eine signifikant höhere Abnahme des Elastizitätsmoduls ($P = 0.001$) in der behandelten Gruppe belegt werden, es kam zu einer Reduktion des Elastizitätsmoduls um 6.89% gegenüber 3.24% in der unbehandelten Gruppe (Abb. und Tab. 4.36).

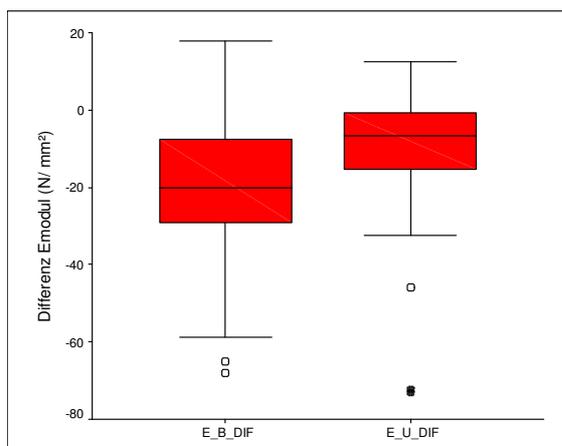


Abb. 4.35: Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_{B_DIF}) bzw. Kontrollgruppe (E_{U_DIF})

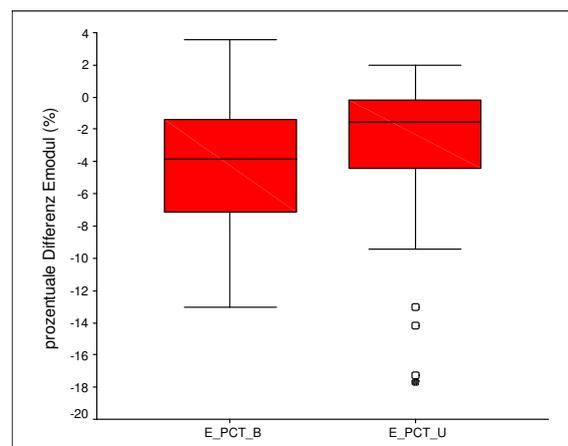


Abb. 4.36: Prozentuale Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_{B_PCT}) bzw. Kontrollgruppe (E_{U_PCT})

In der Graphik zur absoluten und prozentualen Differenz ist ein Ausreißer nach unten nicht abgebildet. Die entsprechenden Minimalwerte lassen sich an den unten stehenden Tabellen ablesen.

$P < 0.001$	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_DIF	47	-23.64	26.33	-149.57	18.04	-20.09
E_U_DIF	47	-11.01	17.31	-73.06	12.50	-6.63

Tab. 4.35: Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_DIF) bzw. Kontrollgruppe (E_U_DIF)

$P = 0.001$	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_PCT	47	-6.89	10.66	-48.49	3.58	-3.84
E_U_PCT	47	-3.24	4.68	-17.71	2.02	-1.53

Tab. 4.36: Prozentuale Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_PCT) bzw. Kontrollgruppe (E_U_PCT)

Für die Auswertungen zur Bruchfestigkeit und -dehnung flossen die Messergebnisse von 46 Probenpaaren in die Auswertung ein. Bei beiden Parametern konnte kein Unterschied zwischen der behandelten und der unbehandelten Gruppe gefunden werden (Bruchfestigkeit: $P = 0.745$, Abb. und Tab. 4.37; Bruchdehnung: $P = 0.410$, Abb. und Tab. 4.38).

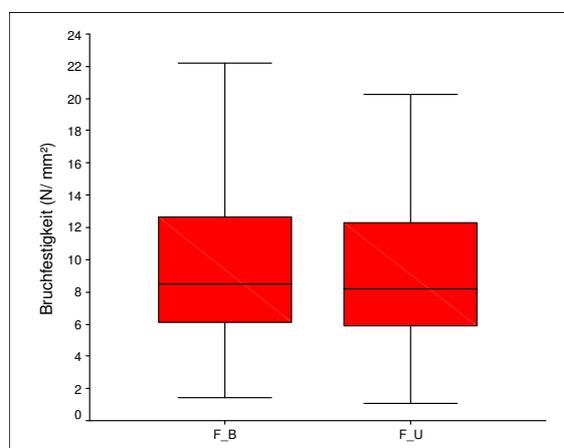


Abb. 3.37: Bruchfestigkeit der behandelten Gruppe nach ESWT (F_B) bzw. Kontrollgruppe (F_U)

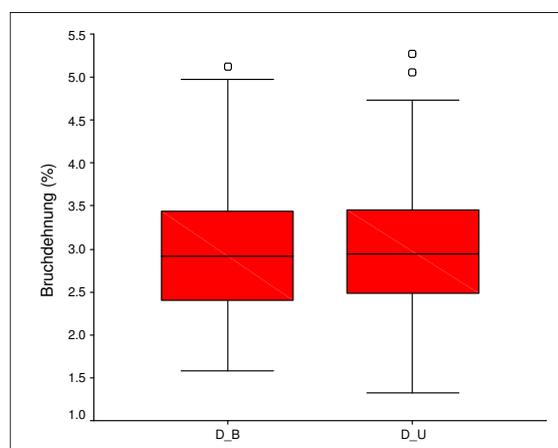


Abb. 3.38: Bruchdehnung der behandelten Gruppe nach ESWT (D_B) bzw. Kontrollgruppe (D_U)

4.2.5 Korrelation der Materialkennwerte mit Knochendichte

Die computertomographisch gewonnenen Werte für die Knochendichte wurden mit den biomechanischen Parametern Elastizitätsmodul, Bruchfestigkeit und Bruchdehnung korreliert. Wie vorangehend erwähnt, wurde die Knochendichtebestimmung nach der Durchführung der Biomechanik-Tests durchgeführt.

Es standen 58 mit Stoßwellen behandelte Proben und 48 Kontrollproben zur Verfügung (n=58 bzw. 48). Dabei handelte es sich um bovine (n=23 bzw. 23) und humane (n=35 bzw. 25) Spongiosaproben. Die erhöhte Probenanzahl gegenüber den vorhergehenden Auswertungen ergibt sich durch zahlreiche unpaarige, mit Stoßwellen behandelte Proben, die bei den Korrelationsberechnungen als behandelte Proben mit in die Auswertung einfließen. Die statistischen Kennwerte der Knochendichtemessungen sind in der Tabelle 4.39 aufgelistet. Auffallend ist die relativ große Standardabweichung, die sich aufgrund der starken Schwankungen der Dichte bei Werten von 76.33 mg/cm³ bis 437.98 mg/cm³ ergibt.

[mg/cm ³]	N	MW	SA	Min	Max	Median
KD_B	58	251.84	80.61	76.33	437.98	243.28
KD_U	48	242.00	78.10	87.24	393.05	255.19

Tab. 4.39: Statistische Auswertungen der Knochendichte der behandelten (KD_B) und unbehandelten (KD_U) Gruppe.

Es zeigte sich eine Korrelation (r) der Parameter Knochendichte (KD) und Elastizitätsmodul wie in der Tabelle 4.40 dargestellt. Dazu sind die entsprechenden Regressionsgleichungen ($y = a \times x + b$) angegeben.

	r	P	Regressionsgleichung
E_B_N	0.585	<0.001	$E_{B_N} = 1.38 \times KD + 70.98$
E_U_N	0.630	<0.001	$E_{U_N} = 1.33 \times KD + 118.64$

Tab. 4.40: Darstellung der Regressionsgleichungen für die Korrelation zwischen Elastizitätsmodul und Knochendichte für die behandelte (E_B_N) und unbehandelte (E_U_N) Gruppe

Da der Korrelationskoeffizient zwischen 0 und +1 liegt, handelt es sich um eine positive Korrelation beziehungsweise einen linearen Zusammenhang. Dies bedeutet, dass eine erhöhte Knochendichte mit einem erhöhten Elastizitätsmodul einhergeht.

Der Koeffizient a gibt die Steigung der Regressionsgeraden wieder. Je größer dieser Koeffizient, desto steiler verläuft die Gerade. Ein hoher Wert für diesen Koeffizienten lässt darauf schließen, dass mit steigender Knochendichte der Elastizitätsmodul verhältnismäßig noch deutlicher ansteigt. Ein niedriger Wert bedeutet dem gegenüber, dass bei Proben mit zunehmender Knochendichte nur eine vergleichsweise geringe Zunahme des Elastizitätsmoduls zu verzeichnen ist. Im diesem Fall ($a = 1.38$ bzw. 1.33) kommt es pro Einheit der Knochendichte (1 mg/cm^3) zu einer Erhöhung des Elastizitätsmoduls um 1.38 bzw. 1.33 Einheiten (N/mm^2).

Der Koeffizient b gibt die Verschiebung der Regressionsgeraden auf der Y-Achse (Ordinate) an. Er zeigt die primäre Größenrelation zwischen den beiden korrelierenden Parametern an. In diesem Fall (E_{B_N}) ist die Regressionsgeraden um $70,98$ Einheiten nach oben verschoben. Dies heißt, dass bei einer Knochendichte von beispielsweise 300 mg/cm^3 ein Elastizitätsmodul von 484.98 N/mm^2 statistisch vorhergesagt werden kann. Bei einem höheren Koeffizienten b (E_{U_N}) von 118.64 , liegt auch der errechnete Elastizitätsmodul höher, hier bei 517.64 N/mm^2 .

Die 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) der Regressionskoeffizienten ergeben sich wie in Tabelle 4.41 aufgeführt. Die Intervalle für den Koeffizienten a und auch b überschneiden sich. Das bedeutet, dass eine die Korrelation betreffende Unterscheidung der beiden Gruppen nicht möglich ist. Jedoch fällt ein kleinerer Achsenabschnitt b (Regressionsgerade Richtung Abszisse verschoben) in der Stoßwellengruppe ($b=70.98 \text{ N/mm}^2$) auf. Im Vergleich dazu beträgt der Achsenabschnitt b in der Kontrollgruppe 118.64 N/mm^2 . Dies deutet auf ein relativ erniedrigtes Elastizitätsmodul in der Stoßwellengruppe hin. Betreffend den Regressionskoeffizienten a ist aufgrund des nur minimalen Unterschiedes der beiden Testgruppen (E_{B_N} und E_{U_N}) keine relevante Aussage zu treffen.

	a (Steigung)		b (Achsenabschnitt)	
	Koeffizient	95%-KI	Koeffizient	95%-KI
E_B_N	1.38	[0.90;1.86]	70.98	[-55.59;197.56]
E_U_N	1.33	[0.87;1.80]	118.64	[0.16;237.13]

Tab.4.41: Darstellung der Koeffizienten der Regressionsgleichungen aus Tabelle 4.40 mit jeweiligen 95 %-Konfidenzintervallen

Zur Veranschaulichung sind die Regressionsgeraden mit den zugehörigen Punktemengen graphisch dargestellt (Abb. 4.39 und 4.40).

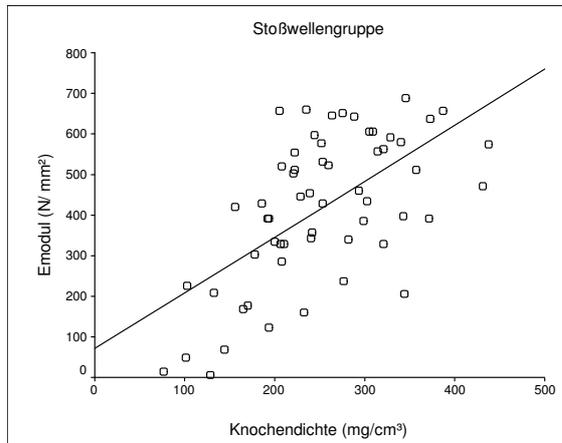


Abb. 4.39: Regressionsgerade der Stoßwellengruppe

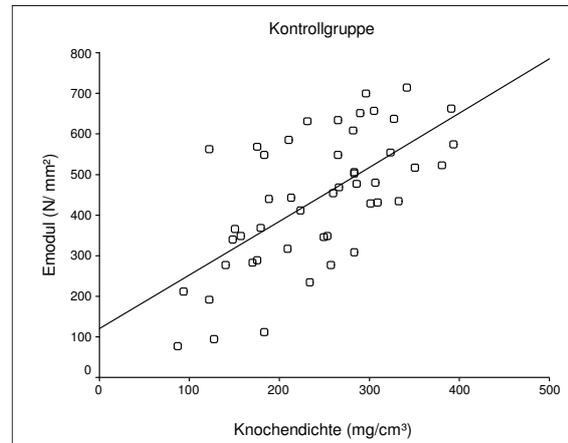


Abb. 4.40: Regressionsgerade der Kontrollgruppe

Gleichermaßen existiert eine positive Korrelation zwischen Knochendichte und den Kennwerten Bruchfestigkeit und Bruchdehnung, wie sich der Tabelle 4.42 entnehmen lässt.

	r	P	Regressionsgleichung
F_B	0.596	<0.001	$F_B = 3.50 \times 10^2 \times KD - 0.25$
F_U	0.727	<0.001	$F_U = 4.18 \times 10^2 \times KD - 0.96$
D_B	0.277	0.035	$D_B = 4.03 \times 10^3 \times KD + 1.88$
D_U	0.554	<0.001	$D_U = 5.94 \times 10^3 \times KD + 1.55$

Tab. 4.42: Darstellung der Regressionsgleichungen für die Korrelation zwischen Bruchfestigkeit/-dehnung und Knochendichte für die behandelte (F_B und D_B) und unbehandelte (F_U und D_U) Gruppe

Auch bei diesen beiden Parametern (Bruchfestigkeit und Bruchdehnung) kann aufgrund überlappender 95%-Konfidenzintervalle für die Regressionskoeffizienten in beiden Fällen, außer der erwähnten, positiven Korrelation, keine weitere Aussage getroffen werden. Die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle sind in Tabelle 4.43 und 4.44 dargestellt.

	a x10 ² (Steigung)		b (Achsenabschnitt)	
	Koeffizient	95%-KI	Koeffizient	95%-KI
F_B	3.50	[2.19;4.82]	-0.25	[-3.72;3.23]
F_U	4.10	[2.92;5.43]	-0.96	[-4.15;2.23]

Tab. 4.43: Darstellung der Regressionskoeffizienten zur Bruchfestigkeit aus Tabelle 4.42 mit jeweiligen 95 %-Konfidenzintervallen

	a x10 ³ (Steigung)		b (Achsenabschnitt)	
	Koeffizient	95%-KI	Koeffizient	95%-KI
D_B	4.03	[1.68;6.39]	1.88	[1.26;2.50]
D_U	5.94	[3.37;8.51]	1.55	[0.90;2.21]

Tab. 4.44: Darstellung der Regressionskoeffizienten zur Bruchdehnung aus Tabelle 4.42 mit jeweiligen 95 %-Konfidenzintervallen

Zuletzt wurde geprüft, ob eine Korrelation zwischen der absoluten und relativen Abnahme des Elastizitätsmoduls und der Knochendichte besteht. Für die Bestimmung eines Zusammenhangs zwischen der absoluten Differenz des Elastizitätsmoduls ($E_{NACH} - E_{VOR}$) und der Knochendichte ergab sich nur in der Kontrollgruppe eine signifikante Korrelation, so dass hier eine Gegenüberstellung mit der Stoßwellengruppe keine statistisch verwertbare Aussage erlaubt ($P=0.176$). Im Fall der prozentualen Abnahme des Elastizitätsmoduls konnte in beiden Gruppen eine hinreichend signifikante Korrelation errechnet werden, die Regressionsgleichungen und -geraden unterscheiden sich deutlich (vgl. Tab. 4.45). Der Achsenabschnitt b ist in der behandelten Gruppe mit -33.41 N/mm^2 niedriger als in der unbehandelten Gruppe mit -9.70 N/mm^2 . Der Steigungskoeffizient a liegt in der Stoßwellengruppe bei 0.0918 . Diese Steigung ist deutlich größer, als die der unbehandelten Gruppe mit 0.0268 .

	r	P	Regressionsgleichung
E_B_DIF	0.180	0.176	$E_B_DIF = 3.64 \times 10^2 \times KD - 37.66$
E_U_DIF	0.390	0.006	$E_U_DIF = 5.78 \times 10^2 \times KD - 24.94$
E_B_PCT	0.396	0.002	$E_B_PCT = 9.18 \times 10^2 \times KD - 33.41$
E_U_PCT	0.520	<0.001	$E_U_PCT = 2.68 \times 10^2 \times KD - 9.70$

Tab. 4.45: Darstellung der Regressionsgleichungen für die Korrelation zwischen absoluter und prozentualer Elastizitätsmoduldifferenz und Knochendichte für die behandelte (E_B_DIF und E_B_PCT) und unbehandelte (E_U_DIF und E_U_PCT) Gruppe

In beiden Fällen weisen die 95 %- Konfidenzintervalle keine Überschneidungsbereiche auf, wodurch die beiden Koeffizienten a und b der beiden Gruppen als signifikant unterschiedlich angesehen werden können (Tab. 4.46).

	a x10 ² (Steigung)		b (Achsenabschnitt)	
	Koeffizient	95%-KI	Koeffizient	95%-KI
E_B_PCT	9.18	[4.90;13.46]	-33.41	[-44.71;-22.10]
E_U_PCT	2.68	[1.13;4.22]	-9.70	[-13.62;-5.78]

Tab. 4.46: Darstellung der Regressionskoeffizienten zur prozentualen Elastizitätsmodul-Differenz aus Tabelle 4.45 mit jeweiligen 95 %-Konfidenzintervallen

Die bereits beschriebenen Unterschiede der Koeffizienten a und b zeigen sich anschaulich in unten stehender graphischen Darstellung (Abb. 4.41), die Regressionsgerade der Stoßwellengruppe ist auf der Y-Achse in Richtung negativer Werte verschoben und weist eine größere Steigung als die Gerade der Kontrollgruppe auf.

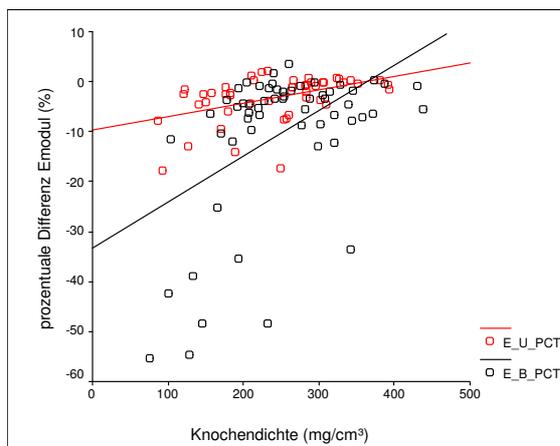


Abb. 4.41: Regressionsgeraden der Korrelation der prozentualen Elastizitätsmoduldifferenz mit Knochendichte, behandelte (E_B_PCT , schwarz) und unbehandelte Gruppe (E_U_PCT , rot)

In Zusammenschau der Tabellenwerte und der graphischen Darstellung lassen sich die folgenden Schlüsse ableiten. Ausgehend von einer maximalen Knochendichte um 450 mg/cm³, wird der Elastizitätsmodul von Proben, die in diesem oberen Bereich der Knochendichte liegen, durch die Stoßwellen nicht entscheidend beeinflusst. Dies zeigt sich, da die Regressionsgeraden der beiden Gruppen eng beieinander liegen und sich anhand der Regressionsgleichungen etwa gleiche Werte für den zu erwartenden Elastizitätsmodul ergeben. Aufgrund

des deutlich erhöhten Steigungskoeffizienten a (0.0918) in der Stoßwellengruppe, divergieren die Kurven im Bereich niedrigerer Knochendichte. Das heißt, im Vergleich zur Kontrollgruppe ($a=0.0268$) nimmt der Elastizitätsmodul bei stetig abnehmender Knochendichte verhältnismäßig stärker ab. Anders formuliert bedeutet dies: Eine mit Stoßwellen behandelte Probe zeigt eine Veränderung ihres Elastizitätsmoduls, abhängig von der Knochendichte. Bei geringer Knochendichte kommt es im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer deutlichen Abnahme des Elastizitätsmoduls, bei zunehmender Knochendichte wird diese Erniedrigung des Elastizitätsmoduls immer geringer. Im Bereich hoher Knochendichte (350-450 mg/cm³) ist, verglichen mit den unbehandelten Proben, nur noch ein minimaler Unterschied der Beeinflussung des Elastizitätsmoduls festzustellen.

5 Diskussion

Die ersten Beobachtungen der Wirkung von Stoßwellen auf biologisches Gewebe wurden während des zweiten Weltkrieges durch Zufall gemacht. Man beobachtete ein Zerbersten der Lungen von Schiffbrüchigen durch die Einwirkung von Wasserbomben, die in weiter Ferne explodierten. Bemerkenswerterweise waren an den Betroffenen keine Anzeichen äußerer Gewalteinwirkung erkennbar. Dies war der Auslöser, der zur Erforschung der Stoßwellen und Entwicklung ihrer kontrollierten Erzeugung führte. 1951 wurde der erste elektrohydraulische Stoßwellengenerator durch Frank Rieber in New York gebaut und patentiert [Krause 1997]. In Deutschland wurde 1967 im Rahmen eines staatlich finanzierten Forschungsprogramms begonnen, die Wirkung von Stoßwellen auf tierisches Gewebe zu untersuchen. Man konnte zeigen, dass sich die größten Effekte an Grenzflächen zweier Medien ergaben, deren akustische Impedanzen stark unterschiedlich waren. Dies führte zur Idee der Desintegration von Nierensteinen durch Stoßwellen ohne direkten Kontakt zum Stein, über die Häusler und Kiefer erstmalig 1971 berichteten [Krause 1997, Thiel 2001]. Der erste klinische Einsatz der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL) am Menschen fand am 02.02.1980 im Klinikum Großhadern in München statt [Chaussy 1982]. Die Stoßwellentherapie zur Desintegration von Nierensteinen manifestierte sich im Verlauf der folgenden Jahre zu einem Routineverfahren. Bis 1995 wurden mehr als zwei Millionen Patienten einer ESWL zugeführt. Heute ist die ESWL das Verfahren der ersten Wahl bei proximalen Harnleitersteinen [Lingemann 1988, Thiel 2001].

Im Kaninchen- und im Beagle-Hundemodell wurden bei Untersuchungen zur Möglichkeit der Zertrümmerung von Harnleitersteinen in Knochendeckung mechanische Alterationen des Knochens und Osteonekrosen in vivo beobachtet [Graff 1989]. Graff postulierte zum einen eine destruktive Wirkung der Stoßwellen am Knochen durch Fragmentation und Erzeugung von Mikrofissuren, andererseits die Stimulation der Osteogenese durch Stoßwellenapplikation [Graff 1989]. Haupt berichtete über die erste erfolgreiche Behandlung einer verzögerten Frakturheilung durch ESWT im Jahre 1988 [Haupt 1997b]. Valchanou konnte wenig später in einer Folgestudie über die erfolgreiche Heilung von Pseudarthrosen in 85 % der Fälle durch ESWT berichten [Valchanou 1991]. Diese positiven Ergebnisse wurden durch Schleberger und Senge (1992), Haist (1992) und Ekkernkamp (1992) bestätigt.

Bis heute ist der Wirkmechanismus bei orthopädischen Indikationen der Stoßwellen nicht vollständig aufgeklärt. Man geht davon aus, dass die Effekte der Stoßwellen nicht monokausal sind, sondern verschiedene Teileffekte für den Gesamteffekt verantwortlich sind [Rompe 1997a]. Die schon Ende der achtziger Jahre durch Graff aufgestellte Hypothese der Erzeugung von Mikrofrakturen hat noch immer Gültigkeit [Graff 1989]. Insbesondere, da auch

Kaulesar Sukul 1993 komplette Knochenfrakturierung am Rattenmodell und Delius 1995 multiple Frakturen der Spongiosabälkchen am Kaninchenmodell in vivo nachweisen konnten. Falls es zu einer Veränderung des trabekulären oder auch kortikalen Knochengerüsts durch die Stoßwellenapplikation kommt, sollte dies eine Veränderung des biomechanischen Verhaltens zur Folge haben und sich mittels einfacher biomechanischer Belastungstests nachweisen lassen.

5.1 Methode zur Herstellung standardisierter Kortikalisproben

Die Herstellung der kortikalen Proben erfolgte in Anlehnung an das von Hadaller evaluierte Verfahren [Hadaller 2004]. Die Bearbeitung der rohen Knochenproben mit einer Oberfräse erlaubte, gegenüber der Probenfertigung nach Hadaller mit Feile und Schleifpapier, eine erhöhte Präzision, schnellere Arbeitsschritte und damit kürzere Luftexposition sowie geringere Erwärmung der Proben und wurde somit als günstigeres Verfahren angesehen und eingesetzt. Aufgrund der so erhaltenen, sehr präzisen Proben mit planparallelen Probenseiten konnten die Prüffahrten an einem zu Hadaller leicht abgeänderten, verbesserten Prüfstand durchgeführt werden. In der vorliegenden Studie konnten an allen Auflage- und Druckpunkten in der Prüfanordnung bewegliche Schienen verwendet werden, so dass sich die Probe im Prüfstand selbst ausrichten konnte. Dies ermöglicht im Gegensatz zu Hadaller eine absolut zwangskraftfreie Testung der Proben. Ein Herausrutschen der Proben aus der Prüfanordnung aufgrund Ungenauigkeiten der Probenabmessungen kam nicht vor.

Es existieren bis heute keine Standardprüfprotokolle oder standardisierten Anweisungen zur Testung von kortikalen Knochen. Zur Erarbeitung des Verfahrens und bis zur routinemäßigen Herstellung der Probenpaare wurde an bovinen Knochen gearbeitet. Dann wurden die eigentlichen Versuchsproben aus bovinen und humanen Knochen hergestellt. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die biomechanischen Eigenschaften der bovinen Kortikalis mit denen der humanen Kortikalis vergleichbar sind. Die Kennwerte fallen vergleichsweise höher als die der humanen Knochen aus [Reilly 1974, Schryver 1978, Currey 1988, Martin 1993].

5.2 Methode zur Herstellung standardisierter Spongiosaprobe

Auch das Herstellungsverfahren der trabekulären Proben baut auf dem Verfahren von Hadaller auf [Hadaller 2004]. Wie bei den kortikalen Proben wurden die Weiterentwicklung des Verfahrens und die erste Testreihe an bovinen Knochen vorgenommen. Die Vergleichbarkeit tierischer und humaner trabekulärer Proben konnte in früheren Arbeiten nachgewiesen [Cassidy 1985, Hodgkinson 1990, Linde 1994] und durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden.

Bei der Wahl der Probengröße wurden die Abmessungen von Hadaller [2004] übernommen. Nach der DIN 53457 [1987] sollte bei der Verwendung zylindrischer Proben ein Mindestdurchmesser von 5 mm eingehalten werden und die Länge den 5- bis 10-fachen Wert der Dicke betragen. In einer Studie zur Beeinflussung der Biomechanik durch die Probengeometrie publizierte Keaveny Daten, die darlegen, dass aufgrund verschiedener Ursachen ein Verhältnis von Länge und Durchmesser von 2:1 am günstigsten ist. Bei den Ursachen handelt es sich um Reibungseffekte und Effekte durch strukturelle Schäden. Auch die Standardabweichungen der Kennwerte fallen bei diesen Probenabmessungen relativ klein aus [Keaveny 1993]. Deshalb und aus Gründen der einfacheren Probenbearbeitung wurden Proben der Größe 7.2 mm x 14.4 mm gefertigt. Der bedeutende Einfluss der Probenabmessungen und des Verhältnisses Länge zu Durchmesser ist bekannt [Linde 1992, Keaveny 1993]. In dieser Arbeit konnte dieser Effekt wegen eines kontralateralen Vergleichs (verbundene statistische Auswertung) vernachlässigt werden. Entscheidend ist, innerhalb einer Studie nur eine Probengeometrie zu verwenden [Keaveny 1993].

Da es sich bei Knochen, insbesondere bei trabekulärem Knochen, um ein anisotropes Gewebe handelt, ist die Bestimmung der biomechanischen Eigenschaften sehr fehleranfällig. Anisotropie bedeutet in diesem Zusammenhang, dass je nach Belastungsrichtung unterschiedliche biomechanische Messwerte resultieren [Sedlin 1966, Linde 1992, Keaveny 1993, Giessen 2001], was auch als orthotropische Anisotropie bezeichnet wird. Sie ist grundsätzlich durch die, nach der Belastung ausgerichtete, Architektur des Knochens bedingt [Huiskes 1999]. Um die Verfälschung der Materialkennwerte durch die Anisotropie der Knochenstruktur möglichst gering zu halten, wurden in Abwandlung zum Herstellungsverfahren von Hadaller die Proben sämtlich in orthograder Richtung zur Knorpelfläche (entsprechend der physiologischen Belastungsrichtung) entnommen, wie dies üblicherweise bei der Gewinnung von Spongiosaprobe der Fall ist [Nordin 1989, Keaveny 1994, Linde 1994]. Insbesondere, da Turner und andere Autoren nachweisen konnten, dass sich eine Belastung der Probe in einer von der physiologischen Belastungsrichtung abweichenden Richtung in einem nicht zu vernachlässigbaren Fehler äußert [Turner 1988, van Rietbergen 1995].

Bei dieser orthograden, subchondralen Entnahmetechnik erhält man sehr homogene Spongiosaprobe mit hohem Elastizitätsmodul und hoher Bruchfestigkeit. Im Verlauf der Versuche wurde erkannt, dass es bei den „weicheren“ Spongiosaprobe (niedriger Elastizitätsmodul, niedrige Bruchfestigkeit) zu deutlicheren Veränderungen der Materialkennwerte kam. Um dies zu verifizieren wurden zusätzlich und wissentlich aus dem Bereich der Metaphyse Proben entnommen, da hier eher „weiche“ Spongiosa vorliegt. Die Richtung der Probenentnahme entsprach ebenfalls der Belastungsrichtung. Die orthograde Probenentnahme ist aber im metaphysären Bereich aufgrund der komplexen Spongiosastruktur erschwert oder nur erschwert möglich. Die Zusammensetzung der Probenkollektive aus einerseits weichen, metaphysären und harten, epiphysären Proben resultiert in einer verhältnismäßig großen Standardabweichung der Kennwerte.

5.3 Biomechanische Testungen

Die Durchführung der nicht-destruktiven Tests (non destructive Tests, NDT), bei denen die Messung durch entsprechende Prüfeinstellungen oder den Prüfer noch im elastischen Belastungsbereich gestoppt wird, hat sich als ein weit verbreitetes Verfahren bei den NDT durchgesetzt. Linde konnte darstellen, dass die so gewonnenen Werte für den Elastizitätsmodul gut mit denen aus destruktiven Tests korrelieren [Linde 1994]. Das Risiko, bei einer zu starken Probenbelastung strukturelle Schäden der Probe zu verursachen, wird dabei in Kauf genommen. Proben, die bis über den „yield point“ (Übergang elastischer in plastischen Bereich) belastet wurden, werden ausgeschlossen. Man geht davon aus, dass bei einer Belastung oberhalb des „yield point“ strukturelle Defekte und Mikrofrakturen auftreten und eine rein elastische Verformung nicht mehr gegeben ist [Linde 1994, Currey 1999].

Bei der letzten, destruktiven Prüffahrt wurde die Prüfung automatisch unmittelbar nach Probenbruch gestoppt. Eine relevante Längen- und Dichteänderung sollte dabei im Hinblick auf die spätere Knochendichtemessung nicht auftreten.

Die Reproduzierbarkeit eines einzelnen Tests (einer einzelnen Prüffahrt) ist schlecht [Linde 1985]. Es herrscht deshalb Einigkeit darüber, dass vor dem eigentlichen Prüfbeginn durch mehrfache Präkonditionierung, bei Belastung auf niedrigem Niveau, ein viskoelastisches „steady state“ erreicht werden sollte. Anschließend sollten mehrere Messungen zur Mittelwertbestimmung durchgeführt werden [Linde 1989, Rohl 1991, Keaveny 1997, Nafei 2000, Giesen 2001]. Beide Punkte wurden in Abweichung zum Messverfahren bei Hadaller mit einbezogen [Hadaller 2004]. Bei den Testungen der vorliegenden Arbeit stellte sich bereits nach drei Präkonditionierungszyklen ein „steady state“ ein. Anhand der nur minimal abwei-

chenden Belastungskurven der anschließenden Prüffahrten wurden bei den kortikalen Proben zwei, bei den trabekulären Proben drei Messungen vorgenommen.

Auch die Prüfgeschwindigkeit beeinflusst die Messergebnisse. Im Idealfall sollte die Dehnungszunahme während der Prüfung unendlich langsam sein, um eine Überschätzung des Elastizitätsmoduls und der Bruchfestigkeit zu verhindern [Linde 1994]. In Anlehnung an verschiedene Arbeiten, zusammengefasst durch Linde, wurde in dieser Studie eine Prüfgeschwindigkeit (Dehnungsgeschwindigkeit, „strain rate“) von 0.01/sec gewählt [Linde 1992].

Die multiplen, systematischen Fehler, die bei der Bestimmung der Materialkennwerte auftreten können, sind durch verschiedene Studien bekannt und wurden mehrfach dokumentiert [Linde 1994, Keaveny 1993/1997, van Rietbergen 1995]. Erstens treten Fehler durch die Verformung der Testmaschine und Verwinkelung der Belastungsplatten auf [Linde 1994, Odgaard 1989]. Diese Fehler lassen sich zum Teil durch das Parallelschalten der Messdose (Extensometer oder optische Apparaturen) und damit Abnehmen der Kennwerte an der Probe selbst vermeiden [Odgaard 1991]. In unserem Fall war aufgrund der gegebenen Ausstattung der Prüfmaschine Zwick/Roell Typ 1120.28 nur eine in Reihe geschaltete Kennwertmessung möglich. Allerdings ist fraglich, ob es bei derart kleinen Knochenproben, mit entsprechender, verhältnismäßig geringer Belastung zu einer signifikanten Verformung der an der Prüfung beteiligten Maschinenteile kommt. Ein weiterer systematischer Fehler kommt durch Reibungseffekte zustande. Diese treten an den Grenzflächen zwischen Druckstempel der Prüfmaschine und Probe auf [Linde 1994, Keaveny 1993]. Dieser Fehler kann durch Benetzen der Grenzflächen mit einem synthetischen Öl reduziert werden [Linde 1991, Nafei 2000]. Die vermutlich größte Fehlerquelle bei der Probestellung sind die so genannten strukturellen Endphänomene oder Endartefakte, im angelsächsischen als „structural end phenomena“ bezeichnet. Wird eine Probe aus ihrem geordneten Umfeld (Netzwerk der Trabekelstruktur) heraus genommen, resultiert dies in einem Verlust der strukturellen Verbindungen an der Probenoberfläche. Dies macht sich besonders bei der kompliziert aufgebauten trabekulären Struktur der Spongiosa bemerkbar [Keaveny 1997, Linde 1989, Zhu 1994, Odgaard 1991]. Die Vermutung, dass dieser Strukturverlust in einer Veränderung der biomechanischen Eigenschaften resultiert, liegt nahe. Eigentliche Ursache sind vertikal stehende, ihrer horizontalen Verbindung entledigte Trabekel, die während der Prüfbelastung unphysiologisch gebogen werden und an den Oberflächen der Prüfvorrichtung entlang scharren [Linde 1992]. Um das Ausmaß dieses Phänomens abzuschätzen, müsste man die strukturellen Endphänomene ausschalten. Linde und Hvid betteten die Enden von Zylinderproben in eine dünne Zementschicht ein und konnten nachweisen, dass dies den Elastizitätsmodul um bis zu 40 % ansteigen ließ [Linde 1989]. Wegen des erheblichen Aufwandes dieses Verfahrens und der zur Einbettung nötigen, ungünstigen Probengeometrie wurde in

der vorliegenden Studie auf eine Einbettung der Probenenden verzichtet und die strukturellen Endphänomene unberücksichtigt gelassen. Die homogene Verteilung der Proben ließ mögliche strukturelle Endphänomene als wenig relevant erscheinen, da sich dieser Effekt homogen auf alle Gruppen verteilt und damit die Aussagequalität nicht beeinträchtigt. Bekannterweise lassen sich die Endartefakte durch die Präkonditionierungszyklen reduzieren [Odgaard 1991], welches in den durchgeführten Versuchen sorgfältig beachtet wurde, indem eine entsprechende Präkonditionierung stattfand.

Um die Sensitivität biomechanischer Testungen zu erhöhen, empfiehlt sich die Prüfung gepaarter Proben. Linde und auch Kuhn konnten zeigen, dass gepaarte Proben (d.h. Proben von symmetrischen, kontralateralen Entnahmestellen) nahezu identische biomechanische und strukturelle Eigenschaften aufweisen [Linde 1988, Kuhn 1990]. Deshalb wurden auch in dieser Arbeit paarweise (links-rechts) Vergleiche durchgeführt.

Um die Bedeutung der auftretenden systematischen Fehler zu relativieren, sind folgende Anmerkungen wichtig: Die primäre Intention dieser Versuchsreihe war nicht, die reellen Werte der biomechanischen Kennwerte zu bestimmen. Die eigentliche Intention dieser Studie war, die intraindividuellen Veränderungen der Probenparameter vor und nach der Stoßwellenbehandlung zu messen und diese mit den Messwerten der Kontrollgruppe (kontralaterale Seite, identische Entnahmestelle) zu vergleichen. Somit sind die systematischen Fehler von geringerer Bedeutung als die zufälligen. Letztere wurden durch ein möglichst akkurates, einfach zu handhabendes Probenherstellungsverfahren und Mittelwertbestimmungen aus mehreren Messungen reduziert. Des Weiteren werden in in-vitro-Studien stets nur die scheinbar reellen Kennwerte bestimmt [Linde 1989]. Die reellen Werte in-vivo zu messen ist bis heute nicht gelungen.

5.4 Knochendichtemessungen

Es ist bekannt, dass die Knochendichte einen signifikanten Einfluss auf das Belastungsverhalten von Spongiosa hat [Esses 1989, Hayes 1997]. Bei der Bestimmung der Dichte von spongiösem Knochen werden drei Arten der Dichtebestimmung unterschieden: Die reelle Knochendichte (Knochenmasse/Knochenvolumen), die strukturelle Knochendichte (Knochen- und Markmasse/Knochenvolumen) sowie die scheinbare Knochendichte (Knochenmasse/Knochen- und Markvolumen) [Linde 1994]. Es hat sich gezeigt, dass die scheinbare Knochendichte, im Englischen als „apparent density“ bezeichnet, am ehesten mit den biomechanischen Kennwerten Elastizitätsmodul und Bruchfestigkeit des Knochens korreliert [Linde 1994]. Die beste Korrelation konnte bei einem Seitenverhältnis 2:1 (Länge zu Durch-

messer) gefunden werden. Keaveny fand eine Elastizitätsmodul-Dichte Korrelation von $r=0,90$ und eine Bruchfestigkeit-Dichte Korrelation von $r=0.94$. Eine signifikante Korrelation zwischen Bruchdehnung und der „apparent density“ ließ sich bisher nicht nachweisen [Brear 1988, Linde 1988/1989, Odgaard 1989, Rohl 1991, Keaveny 1993]. Weiterhin ließ sich zeigen, dass auch andere Messverfahren, wie zum Beispiel die quantitative computertomographische Dichtemessung geeignet sind, Korrelationen zwischen der Knochendichte und den biomechanischen Kennwerten aufzuzeigen [Bentzen 1987, Odgaard 1989, Lotz 1990, Ciarelli 1991]. Hvid ermittelte eine direkte Korrelation ($r=0.935$) zwischen den beiden Parametern CT-Knochendichte und „apparent density“. Die „apparent density“ (δ_{APP}) lässt sich nach der von ihm aufgestellten Gleichung aus den computertomographisch gewonnenen Werten (in Hounsfield units) ermitteln [Hvid 1989]:

$$\delta_{APP} \text{ [mg / cm}^3\text{]} = 0.00130 \times CT\text{-Wert} + 0.103$$

Aufgrund dieser Erfahrungen sollte auch in dieser Studie die Knochendichte mit in die Auswertungen einfließen. Die Entscheidung fiel auf die computertomographische Bestimmung der Dichte, da sich dieses Verfahren als technisch gut durchführbar erwies. Die am CT erhaltenen Mean-Werte wurden anhand der im Methodenteil genannten Formel umgerechnet. Diese basiert auf Berechnungen des radiologischen Instituts des Klinikums Rechts der Isar, München [Link 2002, Koppers 2005].

Als Kritikpunkt ist zu erwähnen, dass die Knochendichtemessungen erst nach den biomechanischen Messungen (Probenbelastung, -bruch) durchgeführt wurden. Erst gegen Ende der Versuchsreihe wurde eine Abhängigkeit der Vulnerabilität der Spongiosaprobe von der Knochendichte vermutet. Da die Knochendichtemessung in dieser Studie anfänglich nicht geplant war, kam es zu dieser zeitlich eher ungünstigen Abfolge der Dichtemessung. Nach komplettem Abschluss der biomechanischen Tests wurde die Messung der Knochendichte angeschlossen. Aufgrund der Annahme, dass die Probe durch den unmittelbaren Prüfstopp nach Probenbruch eine vernachlässigbare Längenänderung erfährt, wurde von einer ebenso vernachlässigbaren Dichteänderung ausgegangen. Trotzdem besteht die Möglichkeit, dass es durch die Kompression der Proben bei der letzten, destruktiven Prüffahrt zu einer Überschätzung der Knochendichte kommt. Eine mögliche Überschätzung der Dichte hätte allenfalls einen systematischen Fehler zur Folge. Dies hat auf die Aussagekraft der verhältnismäßigen Veränderung der biomechanischen Eigenschaften jedoch keine Auswirkung, da es sich um einen Parallelgruppenvergleich handelt.

Um zufällige Fehler der Dichtemessung gering zu halten, wurden Dreifach-Messungen der Knochendichte durchgeführt. Trotz der Dreifachbestimmung traten im Extremfall Standardabweichungen der drei Messwerte auf, die im Rahmen von 10-15% des Mittelwertes lagen

(Mittelwert des Variationskoeffizienten 4%). Dies ist vermutlich einerseits auf die Ungenauigkeit der computertomographischen Messung zurückzuführen, andererseits auf Probleme, die sich bei der Durchführung der Messung ergaben. Erstens verursachten die zur Lagerung der Proben dienenden PVC-Röhrchen geringe Artefakte. Als Zweites konnte es trotz sorgfältigstem Fluten der PVC-Röhrchen mit Ringerlösung vorkommen, dass kleine, makroskopisch nicht erkennbare Luftbläschen im Röhrensystem und an den Trabekeln zurückblieben und sich so auf die Bestimmung der Dichte auswirkten. Aufgrund der willentlichen Entnahme von zusätzlichen Spongiosaprobe mit vermeintlich geringerer Knochendichte aus der Metaphyse (siehe oben) ist die Streuung der Dichte relativ groß (76.33 mg/cm³ bis 437.98 mg/cm³), dies spiegelt auch die Ergebnisse anderer Untersuchungen wieder (Uslu 1999, Hayes 1997). Die in der Literatur angegebenen Werte für die Knochendichte schwanken stark, je nach Messtechnik und Probenlokalisierung in-vivo: „apparent density“ (0.22 mg/cm³ [Cendre 1999], 0,1-1.0 mg/cm³ [Hayes 1997], 0.23 und 0.59 mg/cm³ [Linde 1991], 0.35 mg/cm³ [Linde 1992]); BMD (0.42 mg/cm² [Cendre 1999], 0.1 -0.5 mg/cm² [Hayes 1991], 0.102-0.135 mg/cm² [Haidekker 1999]). Die in der vorliegenden Arbeit gemessenen Knochendichten liegen im Bereich dieser Ergebnisse, dadurch wird die Validität der Messungen dieser Studie bestätigt.

5.5 Was verändert die biomechanischen Eigenschaften?

Mehrfach wurde postuliert, dass die Stoßwellenapplikation an kortikalem und spongiösem Knochen in-vitro und in-vivo zu Läsionen führt. Dies äußerte sich in verschiedenen vorangehenden Studien in Mikrofrakturen, teils mit Dislokation von Trabekeln und kompletten Frakturen [Kalesar Sukul 1993, Ikeda 1993/1999, Delius 1995b, Karpman 2001]. Demnach sollte es durch die Behandlung mit Stoßwellen zum Substanzverlust und zur Verletzung der Integrität des Knochens kommen.

Ob die unbestrittenen destruktiven Effekte der Stoßwellen am Knochen Veränderungen der biomechanischen Eigenschaften herbeiführen, war die zentrale Fragestellung dieser Studie. Wenn es durch die Stoßwellenapplikation zu Veränderung der Knochenstruktur (Substanzdefekte durch Materialabtrag, Mikrofrakturen, Trabekeldislokation, komplette Frakturen) kommt, muss sich dies in einer Veränderung der biomechanischen Kennwerte auswirken.

5.6 Ergebnisse Kortikalis

Die maschinelle Probenfertigung ermöglichte im Vergleich zu Hadaller (2004) eine schnellere, präzisere und reproduzierbarere Probenfertigung. Die größere Standardabweichung bei der Breite der Proben (im Vergleich zur Dicke) ist auf eine teils absichtlich dünnere Probenfertigung zurückzuführen, um akkurate, planparallele Probenseiten zu erhalten. Diese sind entscheidend bezüglich der Präzision des Versuches. Leicht abweichende, in sich stimmende Probenabmessungen spielen eine untergeordnete Rolle, da die Abmessungen in die Kennwert-Ermittlung mit einbezogen wurden.

Bei allen biomechanischen Auswertungen konnten keine signifikanten Veränderungen der Kennwerte (Elastizitätsmodul, Bruchfestigkeit und Bruchdehnung) der kortikalen Knochenproben durch die Stoßwellenapplikation gefunden werden. Es ist nicht von einer relevanten Beeinflussung der Eigenschaften durch einen strukturellen Defekt auszugehen. Dies wurde aufgrund theoretischer Überlegungen bereits vermutet. Selbst wenn es zu einem Verlust von Knochensubstanz kommt, ist der absolute Defekt in Relation zur Knochenmasse eher gering.

Nach der Stoßwellenapplikation waren an den Proben makroskopisch keine Defekte zu erkennen. Die von anderen Autoren beobachteten Knochendestruktionen, Frakturen und Ablösungen von Knochenspänen traten in dieser Studie nicht auf [Graff 1988, Kaulesar Sukul 1993, Delius 1995b]. Dies kann aufgrund einer dünneren Kortikalis der in diesen Studien verwendeten Ratten- beziehungsweise Kaninchenknochen im Vergleich zur Breite der Proben in dieser Studie (4 mm) und der vergleichsweise geringeren Stoßwellenanzahl in der vorliegenden Studie begründet sein. Deswegen kann nicht ausgeschlossen werden, dass es bei einer geringeren Probenbreite und erhöhten Stoßwellenanzahl zu ähnlichen Ergebnissen gekommen wäre.

Trotz fehlendem Signifikanznachweis sollen an dieser Stelle noch einmal die Ergebnisse der Testungen diskutiert werden. Bei den drei Auswertungskollektiven (bovin, human, Gesamtkollektiv) fanden sich in den beiden Gruppen (Stoßwelle und Kontrolle) vor Behandlung Elastizitätsmodul-Werte, die sich nur geringfügig unterschieden (Differenz der Mittelwerte maximal 1.5 %). Selbiges gilt auch für den Elastizitätsmodul nach der Behandlung (maximale Differenz der Mittelwerte 5 %). Die Werte für die humanen Proben lagen im Ausgangskollektiv unter denen der bovinen Knochen (circa 20 % geringerer Elastizitätsmodul der humanen Proben). Bei allen Kollektiven kam es nach ESWT stets zu einer vermehrten relativen Abnahme des Elastizitätsmoduls. Diese war im Gesamtkollektiv am größten, ein signifikanter Unterschied konnte allerdings wegen der geringen Fallzahl nicht festgestellt werden. Auch wenn keine Knochenschäden sichtbar wurden, so ist ein Materialabtrag im Sinne einer Desintegration möglich. Diese könnte für die beobachteten biomechanischen Veränderungen

ursächlich sein. Es ist zu erwarten, dass diese nur geringen Veränderungen ohne klinische Relevanz sind. Neben der ESWT könnten aber auch verschiedene Einfrier- und Auftauzyklen zwischen den Arbeitsschritten ursächlich für die Kennwertveränderung sein. Frühere Arbeiten lassen dies aber als eher unwahrscheinlich erscheinen [Sedlin 1966, Linde 1993].

Die Ergebnisse der Auswertungen zu Bruchfestigkeit und -dehnung lieferten keine Hinweise für eine stoßwellenabhängige Beeinflussung der Biomechanik von kortikalem Knochen. Die Unterschiede zwischen der Test- und der Kontrollgruppe waren so gering, dass bei einem Variationskoeffizient von 0.2 die Hypothese einer Veränderung der biomechanischen Eigenschaften nicht bestätigt werden konnte. Aufgrund dieser Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass die Stoßwellenbehandlung ohne Einfluss auf die Kennwerte der Bruchfestigkeit und -dehnung der Kortikalis bleibt.

5.7 Ergebnisse Spongiosa

Die Herstellung der Spongiosaprobe erwies sich als ein Verfahren, mit dem sich nahezu identische Proben fertigen ließen. Die Abweichungen bezüglich der geometrischen Abmessungen waren minimal und finden ihre Ursache in der Abnutzung der Fertigungsinstrumente (Diamantschicht der Fräse, Schleiflehre). Da die Probenabmessungen in die Ermittlung der Kennwerte einfließen, ziehen die diskreten Abweichungen der Abmessungen theoretisch keine Beeinflussung der Ergebnisse nach sich. Ungenauigkeiten in der Probe selbst, die durch ein Verwinkeln der Hohlfräse bei der Gewinnung der rohen Spongiosazylinder per Hand zustande kommen kann [Hadaller 2004], gab es nicht. Grund dafür ist die optimale Fixation des Knochenpräparates durch großflächige Einspannung der Proben mittels spezieller Schraubstockbacken und das verwinkelungsfreie Fräsen mit der Standbohrmaschine, wie eigens in dieser Arbeit angewendet.

Unter dem Einfluss der ESWT kam es im bovinen Kollektiv zu einer Abnahme des Elastizitätsmoduls. Sowohl die absolute als auch die prozentuale Elastizitätsmodul-Differenz war in der Stoßwellengruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht. Beim Kollektiv „humane Spongiosa“ konnte der Vergleich der absoluten Elastizitätsmodul-Differenz eine signifikante Differenz bestätigen. Anders als beim bovinen Probenkollektiv war die prozentuale Differenz der Proben in der Stoßwellengruppe zu gering, um einen Unterschied mit der Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu erbringen, die errechnete Wahrscheinlichkeit lag mit 6.7 % nur knapp über dieser Grenze. Die Ergebnisse im Gesamtkollektiv zeigten signifikante Veränderungen nach ESWT. Es ließ sich eine mehr als doppelt so große Abnahme des Elastizitätsmoduls in der Stoßwellengruppe nachweisen. Dies ermöglicht die Aussage, dass

der Elastizitätsmodul der spongiösen Knochenproben durch die Stoßwellenapplikation reduziert wird.

Ursächlich hierfür könnten zum einen nicht erkannte Mikrofrakturen sein, zum anderen ist auch ein zerstörungsfreier Materialabtrag möglich. Dieser zerstörungsfreie Abtrag ist aus der Konstanzprüfung von Stoßwellengeräten bekannt. Hier wird der Abtrag an Gipsmodellsteinen volumetrisch erfasst [Holmer 1991, Delius 1994, Wess 1997].

Die Auswertungen zu Bruchfestigkeit und -dehnung in beiden Einzelkollektiven und im Gesamtkollektiv lieferten keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen. Bei den bovinen Knochen war die Bruchfestigkeit in der Stoßwellengruppe geringfügig niedriger als in der Kontrollgruppe, bei den humanen Proben und im Gesamtkollektiv war sie geringfügig erhöht. Die gleichen Unterschiede waren auch bei der Bestimmung der Bruchdehnung zu verzeichnen.

5.8 Ergebnisse Knochendichte

Der Intention der Knochendichtebestimmung lag in der Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den biomechanischen in-vitro Messungen auf klinische Bereiche. Eigene Ergebnisse konnten eine Korrelation von Knochendichte und biomechanischen Parametern feststellen. Damit wurden die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen belegt [Lotz 1990, Keaveny 1993, Rohl 1991, Linde 1994]. Beim Vergleich der Absolutwerte des Elastizitätsmoduls der Stoßwellen- und der Kontrollgruppe fanden sich lineare Zusammenhänge mit der Knochendichte. Die Steigungen a der Regressionsgeraden der beiden Gruppen sind annähernd identisch, es lassen sich keine weiteren Erkenntnisse ableiten. Der Achsenabschnitt b der Regressionsgleichung gibt die Verschiebung der Gerade auf der Y-Achse an. Diese Konstante ist in der Stoßwellengruppe um fast 40% gegenüber der Kontrollgruppe reduziert. Es muss durch die Stoßwellenbehandlung zu einer relativ vermehrten Abnahme des Elastizitätsmoduls gekommen sein. Aufgrund der sich überschneidenden 95 %- Konfidenzintervalle bei großer Streuung der Knochendichte kann diese Aussage nur tendenziell, aber nicht signifikant nachgewiesen werden.

Bei den Regressionsauswertungen der Bruchfestigkeit konnten die Ergebnisse vorheriger Arbeiten bezüglich der Korrelation mit der Knochendichte bestätigt werden. Unterschiede der behandelten gegenüber den unbehandelten Proben ließen sich nicht feststellen. Die Bruchdehnung erwies sich in dieser Arbeit als ein Parameter, der ebenfalls mit der Knochendichte korreliert. Dies ist in verschiedenen Studien nicht immer der Fall gewesen [Rohl 1991, Linde

1991, Giesen 2001], so dass ein Zusammenhang nicht sicher ist [Linde 1994]. Eine weitere Unterscheidung zwischen den beiden Gruppen (Stoßwelle und Kontrolle) war aufgrund überlappender 95 %- Konfidenzintervalle nicht möglich. Unter gleichzeitiger Berücksichtigung der, in den rein biomechanischen Auswertungen erhaltenen Ergebnisse (siehe Punkt 4.2) ist nicht von einer relevanten Beeinflussung der Bruchfestigkeit und Bruchdehnung des Knochens auszugehen. Der direkte Zusammenhang mit der Knochendichte ist, bei fehlendem Effekt, ohne klinische und praktische Bedeutung.

Bei den Korrelationsauswertungen zur Absolutdifferenz des Elastizitätsmoduls ($E_{NACH}-E_{VOR}$) ergab sich in der Stoßwellengruppe keine signifikante Korrelation.

Hingegen zeigte sich beim Vergleich der Zusammenhänge der Knochendichte mit der prozentualen Differenz des Elastizitätsmoduls ($(E_{NACH}-E_{VOR})/E_{VOR}$) in beiden Gruppen eine positive Korrelation ($r_{SW}=0.396$, $r_{KO}=0.520$). Die Koeffizienten der Regressionsgleichungen der Stoßwellen- und der Kontrollgruppe unterscheiden sich signifikant. Die vorliegenden Ergebnisse lassen daher folgende Schlüsse zu:

1. Proben mit gleicher Knochendichte sollten einen annähernd gleichen Elastizitätsmodul aufweisen [Lotz 1990, Keaveny 1993, Rohl 1991, Linde 1994]. Die mit Stoßwellen behandelten Proben zeigen eine erhöhte Reduktion des Elastizitätsmoduls. Damit wird die Hypothese der rein biomechanischen Tests gestützt, der Elastizitätsmodul und somit die Steifigkeit des trabekulären Knochens wird durch die Stoßwellenapplikation reduziert.

2. Bei den biomechanischen Messungen der Spongiosaprobe war die Tendenz zu erkennen, dass Proben, die einen niedrigen Elastizitätsmodul aufweisen (geringe Knochendichte, weniger steife Proben), durch die Stoßwellenapplikation eine deutlichere Reduktion dieses Parameters erfahren als Proben mit einem höheren Elastizitätsmodul (hohe Knochendichte, steife Proben). Der Steigungskoeffizient a der Stoßwellengruppe lag signifikant über dem der unbehandelten Gruppe. Somit wird der Elastizitätsmodul einer Knochenprobe mit einer geringen Dichte durch Stoßwellenapplikation stärker abnehmen als bei einer vergleichbaren Probe mit höherer Knochendichte. Dieser Unterschied könnte durchaus klinische Relevanz erreichen. Ein osteoporotischer Knochen oder ein Knochen mit rarefizierter Knochensubstanz wird anfälliger auf Stoßwellen reagieren. Hingegen wird kompakterer Knochen, der eine hohe Dichte aufweist, von einer Stoßwellenapplikation relativ unbeeinflusst bleiben. Dies erklärt die verhältnismäßig geringen, nicht signifikanten Auswirkungen der Stoßwellen an kortikalen Knochenproben.

Diese Beobachtungen stützen die Hypothese, dass es zu einem linearen Abtrag am Knochen kommt. Dieser Abtrag ist absolut und korreliert mit der applizierten akustischen Ener-

gie, so wie dies aus dem Bereich der Konstanzprüfung von Stoßwellengeräten bekannt ist [Chuong 1992, Delius 1994, Wess 1997]. Dieser Abtrag erreicht deutliche und relevante Ausmaße, wenn die originär vorhandene Knochenmasse gering ist. Entsprechend ist der prozentuale Abtrag umgekehrt proportional zur Knochendichte, wie die vorliegenden Ergebnisse aufzeigen konnten.

Zusammengefasst gilt: Je geringer die Knochendichte ist, desto vulnerabler reagiert der Knochen auf Stoßwellenapplikation.

5.9 Übertragbarkeit der Ergebnisse auf in-vivo Bedingungen

Die hier durchgeführten Versuche fanden in-vitro statt. Zellreparationsvorgänge, Durchblutung und die komplexe Integrität der Knochenprobe im ganzen Femurknochen wurden nicht berücksichtigt. Zudem ist zu beachten, dass die Applikation der Stoßwellen in dieser Studie an intaktem Knochen statt fand. Bei der klinischen Anwendung von ESWT handelt sich nicht selten um pathologisch verändertes Knochengewebe. Beispielsweise kann bei der Behandlung von Pseudarthrosen der umliegende Knochen durch Inaktivitätsosteoporose deutlich demineralisiert sein und somit anders auf eine ESWT ansprechen als der intakte Knochen der Proben in dieser Arbeit. Ob sich diese Veränderungen auf die ESWT-Vulnerabilität des Knochens auswirken, ist nicht bekannt. Solange der genaue Wirkmechanismus der Stoßwellen auf molekularer, biochemischer und biologischer Ebene noch ungewiss ist, können diese Effekte nur durch klinische oder experimentelle in-vivo Studien untersucht werden.

Aus der Behandlung der Nierensteine ist bekannt, dass sich die zur Steinzerstörung in-vivo notwendige Anzahl der Stoßwellen stark von der in-vitro Anzahl unterscheidet. Unter klinischen Bedingungen ist die 5-20 fache Anzahl von Stoßwellen notwendig [Staudenraus 1995]. Es ist somit von einer deutlichen Dämpfung der Stoßwellen in-vivo auszugehen. Gerdsmeyer führte Untersuchungen zur gewebeinduzierten Veränderung der Stoßwellen durch. Er konnte zeigen, dass es durch ein 1.5 cm dickes muskulokutanes Schweinepräparat zu enormen Veränderungen der Stoßwelleneigenschaften kommt. Neben der Aufweitung des Fokus konnte eine Abnahme des positiven Spitzendruckes und eine entscheidende Reduktion der Stoßwellenenergie im Fokus festgestellt werden [Gerdsmeyer 2002b]. Dieser Dämpfungseffekt relativiert die in dieser Arbeit gefundenen Veränderungen. Es ist fraglich ob die in den klinischen Anwendungen am Knochen erzielten Stoßwellenenergien ausreichen, um die ungedämpften in-vitro auftretenden Effekte dieser Studie herbeizuführen. Selbst wenn die ESWT auch in-vivo diese Veränderungen hervorruft, ist es durchaus möglich, dass diese ohne eine klinischen Relevanz bleiben.

Relevante Probleme könnten auftreten, wenn Patienten mit geringer Knochendichte (Osteoporose-Patienten) behandelt werden. Weitere klinische und experimentelle Studien werden untersuchen müssen, wie sich durch ESWT behandelte, osteoporotischer Knochen biomechanisch verhält und ob diese möglichen Veränderungen eine klinische Relevanz erreichen.

6 Zusammenfassung

Seit über 14 Jahren werden Stoßwellen in der Orthopädie eingesetzt. Stoßwellen sind akustische Wellen, die durch verschiedene Effekte therapeutische Wirkung an Knochen und Weichteilen erzeugen können. Die genauen Wirkmechanismen auf zellulärer und molekularer Ebene sind größtenteils unbekannt.

Verschiedene Arbeiten konnten destruktive Effekte der Stoßwellen an Knochen darlegen. Über die Auswirkungen auf die Biomechanik von Knochen bzw. Knochenproben existieren bis heute keine Daten. Ziel dieser Arbeit war die Darstellung von Veränderungen der biomechanischen Eigenschaften von Knochenproben durch die Applikation von Stoßwellen.

Ein geeignetes Verfahren zur biomechanischen Testung und Stoßwellenbehandlung von Knochenproben wurde entwickelt. Der Elastizitätsmodul von paarweisen kortikalen und trabekulären Knochenproben wurde bestimmt; die Proben wurden anschließend einer Stoßwellenapplikation zugeführt. Danach wurden Elastizitätsmodul, Bruchlast und Bruchdehnung bestimmt und mit den Kennwerten vor der Stoßwellenapplikation beziehungsweise mit der Kontrollgruppe (unbehandelte Proben) verglichen. Begleitend wurde bei den trabekulären Proben die Knochendichte gemessen und deren Korrelation mit den biomechanischen Eigenschaften untersucht.

Es zeigte sich, dass der Elastizitätsmodul der kortikalen Proben durch Stoßwellenapplikation eine mäßige Reduktion erfährt. Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich nicht nachweisen.

Der Elastizitätsmodul der trabekulären Proben wird durch Stoßwellenapplikation signifikant reduziert. Je geringer der Elastizitätsmodul und die Knochendichte einer Probe sind, desto deutlicher fällt die Reduktion dieses biomechanischen Parameters aus. Die quantitative computertomographische Messung (QCT) der Knochendichte eignet sich als ein Verfahren, um die Vulnerabilität des trabekulären Knochens bei Stoßwellenapplikation abzuschätzen.

Die Parameter Bruchfestigkeit und Bruchdehnung werden bei kortikalen und trabekulären Proben durch ESWT nicht verändert.

Die Auswertungen erlauben folgende Schlussfolgerung: Die gemessenen Veränderungen des Elastizitätsmoduls (Steifigkeit der Knochenproben) sind umso relevanter, je weniger Knochensubstrat in der behandelten Probe vorhanden war beziehungsweise je geringer die Knochendichte der Probe war.

Ob diese beobachteten Veränderungen nach ESWT klinische Relevanz haben, kann mit den vorliegenden Daten nicht beantwortet werden. Unter klinischen Aspekten spielen verschiedene Faktoren (Dämpfung durch Weichteile, Architektur des Knochens, zelluläre Reparaturvorgänge) eine entscheidende Rolle. Weitere Studien sollten die klinische Relevanz der festgestellten Effekte untersuchen. Insbesondere, wenn vermeintlich schwache Knochenlager im Schallfeld einer Stoßwelle zu liegen kommen, so wie dies bei einer Osteoporose der Fall sein kann.

7 Tabellenanhang

7.1 Kortikalis

7.1.1 Statistische Tabellen für die bovinen Kortikalisproben

$P=0.938$	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_V	7	21913	1945	17880	23677	22154
E_U_V	7	21936	2635	16186	23770	22633

Tab. 4.2: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **vor** ESWT (E_B_V) bzw. Kontrollgruppe (E_U_V)

$P=0.156$	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_N	7	20966	1385	18449	22619	21148
E_U_N	7	22089	2829	15932	23934	22935

Tab. 4.3: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **nach** ESWT (E_B_N) bzw. Kontrollgruppe (E_U_N)

$P=0.078$	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_DIF	7	-947	1052	-1997	569	-1381
E_U_DIF	7	153	440	-422	904	164

Tab. 4.4: Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_DIF) bzw. Kontrollgruppe (E_U_DIF)

$P=0.109$	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_PCT	7	-4.06	4.77	-8.43	3.18	-5.90
E_U_PCT	7	0.61	2.06	-1.92	4.10	0.69

Tab. 4.5: Prozentuale Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_PCT) bzw. Kontrollgruppe (E_U_PCT)

$P=1.000$	N	MW	SA	Min	Max	Median
F_B	7	225.93	39.84	164.61	273.14	243.48
F_U	7	220.51	36.46	155.90	265.99	215.20

Tab. 4.6: Bruchfestigkeit der behandelten Gruppe nach ESWT (F_B) bzw. Kontrollgruppe (F_U)

<i>P=0.803</i>	N	MW	SA	Min	Max	Median
D_B	7	1.54	0.20	1.30	1.82	1.56
D_U	7	1.53	0.27	1.30	2.05	1.40

Tab. 4.7: Bruchdehnung der behandelten Gruppe nach ESWT (D_B) bzw. Kontrollgruppe (D_U)

7.1.2 Statistische Tabellen für die humanen Kortikalisproben

<i>P=0.440</i>	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_V	30	17402	1704	14987	22998	17185
E_U_V	30	17142	1919	12885	20193	17514

Tab. 4.8: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **vor** ESWT (E_B_V) bzw. Kontrollgruppe (E_U_V)

<i>P=0.984</i>	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_N	30	17350	1728	13969	22933	17590
E_U_N	30	17251	2004	12397	20528	17495

Tab. 4.9: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **nach** ESWT (E_B_N) bzw. Kontrollgruppe (E_U_N)

<i>P=0.245</i>	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_DIF	30	-51.76	552.33	-1138.15	1226.45	-52.53
E_U_DIF	30	109.70	747.08	-1385.90	1915.95	45.05

Tab. 4.10: Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_DIF) bzw. Kontrollgruppe (E_U_DIF)

<i>P=0.299</i>	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_PCT	30	-0.27	3.32	-7.53	8.06	-0.26
E_U_PCT	30	0.71	4.90	-8.61	13.68	0.27

Tab. 4.11: Prozentuale Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_PCT) bzw. Kontrollgruppe (E_U_PCT)

<i>P=0.824</i>	N	MW	SA	Min	Max	Median
F_B	30	187.47	18.83	139.84	222.74	187.52
F_U	30	188.62	21.47	142.38	239.50	185.06

Tab. 4.12: Bruchfestigkeit der behandelten Gruppe nach ESWT (F_B) bzw. Kontrollgruppe (F_U)

$P=0.984$	N	MW	SA	Min	Max	Median
D_B	30	1.89	0.35	1.41	2.52	1.85
D_U	30	1.89	0.38	1.33	2.64	1.83

Tab. 4.13: Bruchdehnung der behandelten Gruppe nach ESWT (D_B) bzw. Kontrollgruppe (D_U)

7.1.3 Statistische Tabellen für das Gesamtkollektiv der Kortikalisproben

$P=0.464$	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_V	37	18255	2486	14987	23677	17740
E_U_V	37	18049	2784	12885	23770	17699

Tab. 4.14: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **vor** ESWT (E_B_V) bzw. Kontrollgruppe (E_U_V)

$P=0.521$	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_N	37	18034	2188	13969	22933	17679
E_U_N	37	18166	2874	12397	23934	17747

Tab. 4.15: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **nach** ESWT (E_B_N) bzw. Kontrollgruppe (E_U_N)

$P=0.061$	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_DIF	37	-221.19	746.17	-1996.65	1226.45	-114.05
E_U_DIF	37	117.84	694.40	-1385.90	1915.95	46.65

Tab. 4.16 Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_DIF) bzw. Kontrollgruppe (E_U_DIF)

$P=0.080$	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_PCT	37	-0.99	3.86	-8.43	8.06	-0.76
E_U_PCT	37	0.69	4.48	-8.61	13.68	0.27

Tab. 4.17: Prozentuale Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_PCT) bzw. Kontrollgruppe (E_U_PCT)

$P=0.811$	N	MW	SA	Min	Max	Median
F_B	37	194.75	27.99	139.84	273.14	190.63
F_U	37	194.65	27.44	142.38	265.99	189.18

Tab. 4.18: Bruchfestigkeit der behandelten Gruppe nach ESWT (F_B) bzw. Kontrollgruppe (F_U)

<i>P=0.929</i>	N	MW	SA	Min	Max	Median
D_B	37	1.82	0.35	1.30	2.52	1.82
D_U	37	1.83	0.38	1.30	2.64	1.73

Tab. 4.19: Bruchdehnung der behandelten Gruppe nach ESWT (D_B) bzw. Kontrollgruppe (D_U)

7.2 Spongiosa

7.2.1 Statistische Tabellen für die bovinen Spongiosaprobe

<i>P=0.483</i>	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_V	22	416.08	115.66	198.68	635.74	416.54
E_U_V	22	412.64	122.06	196.81	635.41	398.43

Tab. 4.21: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **vor** ESWT (E_B_V) bzw. Kontrollgruppe (E_U_V)

<i>P=1.000</i>	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_N	22	399.25	119.03	178.03	637.80	392.39
E_U_N	22	404.86	126.31	191.91	638.11	390.44

Tab. 4.22: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **nach** ESWT (E_B_N) bzw. Kontrollgruppe (E_U_N)

<i>P=0.001</i>	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_DIF	22	-16.83	12.21	-38.82	5.60	-18.30
E_U_DIF	22	-7.78	9.72	-29.50	7.72	-7.08

Tab. 4.23: Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_DIF) bzw. Kontrollgruppe (E_U_DIF)

<i>P=0.003</i>	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_PCT	22	-4.60	3.65	-11.46	1.65	-4.45
E_U_PCT	22	-2.34	2.86	-9.47	1.91	-2.15

Tab. 4.24: Prozentuale Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_PCT) bzw. Kontrollgruppe (E_U_PCT)

<i>P=0.949</i>	N	MW	SA	Min	Max	Median
F_B	22	8.94	4.54	3.59	22.23	7.13
F_U	22	9.26	4.70	3.90	20.26	7.39

Tab. 4.25: Bruchfestigkeit der behandelten Gruppe nach ESWT (F_B) bzw. Kontrollgruppe (F_U)

<i>P=0.656</i>	N	MW	SA	Min	Max	Median
D_B	22	3.29	0.83	2.21	5.12	3.14
D_U	22	3.45	0.86	2.31	5.27	3.46

Tab. 4.26: Bruchdehnung der behandelten Gruppe nach ESWT (D_B) bzw. Kontrollgruppe (D_U)

7.2.2 Statistische Tabellen für die humanen Spongiosaprobe

<i>P=0.141</i>	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_V	25	521.65	151.26	134.21	700.07	549.84
E_U_V	25	489.93	180.83	84.35	711.21	550.36

Tab. 4.27: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **vor** ESWT (E_B_V) bzw. Kontrollgruppe (E_U_V)

<i>P=0.751</i>	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_N	25	492.01	174.34	69.13	688.07	531.17
E_U_N	25	476.07	187.75	77.72	713.04	547.39

Tab. 4.28 Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **nach** ESWT (E_B_N) bzw. Kontrollgruppe (E_U_N)

<i>P=0.017</i>	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_DIF	25	-29.64	33.45	-149.57	18.04	-21.81
E_U_DIF	25	-13.85	21.77	-73.06	12.50	-6.63

Tab. 4.29: Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_DIF) bzw. Kontrollgruppe (E_U_DIF)

<i>P=0.067</i>	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_PCT	25	-8.90	14.05	-48.49	3.58	-3.47
E_U_PCT	25	-4.04	5.78	-17.71	2.02	-1.19

Tab. 4.30: Prozentuale Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_PCT) bzw. Kontrollgruppe (E_U_PCT)

$P=0.705$	N	MW	SA	Min	Max	Median
F_B	24	9.73	4.82	1.40	18.60	9.07
F_U	24	9.14	4.87	1.09	18.91	8.75

Tab. 4.31: Bruchfestigkeit der behandelten Gruppe nach ESWT (F_B) bzw. Kontrollgruppe (F_U)

$P=0.089$	N	MW	SA	Min	Max	Median
D_B	24	2.73	0.54	1.58	3.60	2.84
D_U	24	2.60	0.57	1.33	3.45	2.65

Tab. 4.32: Bruchdehnung der behandelten Gruppe nach ESWT (D_B) bzw. Kontrollgruppe (D_U)

7.2.3 Statistische Tabellen für das Gesamtkollektiv der Spongiosaprobe

$P=0.112$	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_V	47	472.23	144.50	134.21	700.07	474.07
E_U_V	47	453.75	159.32	84.35	711.21	474.82

Tab. 4.33: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **vor** ESWT (E_B_V) bzw. Kontrollgruppe (E_U_V)

$P=0.854$	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_N	47	448.59	156.57	69.13	688.07	453.71
E_U_N	47	442.74	164.21	77.72	713.04	453.35

Tab. 4.34: Elastizitätsmodul der behandelten Gruppe **nach** ESWT (E_B_N) bzw. Kontrollgruppe (E_U_N)

$P<0.001$	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_DIF	47	-23.64	26.33	-149.57	18.04	-20.09
E_U_DIF	47	-11.01	17.31	-73.06	12.50	-6.63

Tab. 4.35: Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_DIF) bzw. Kontrollgruppe (E_U_DIF)

$P=0.001$	N	MW	SA	Min	Max	Median
E_B_PCT	47	-6.89	10.66	-48.49	3.58	-3.84
E_U_PCT	47	-3.24	4.68	-17.71	2.02	-1.53

Tab. 4.36: : Prozentuale Differenz des Elastizitätsmoduls der behandelten Gruppe vor und nach ESWT (E_B_PCT) bzw. Kontrollgruppe (E_U_PCT)

$P=0.745$	N	MW	SA	Min	Max	Median
F_B	46	9.35	4.65	1.40	22.23	8.45
F_U	46	9.20	4.74	1.09	20.26	8.21

Tab. 4.37: Bruchfestigkeit der behandelten Gruppe nach ESWT (F_B) bzw. Kontrollgruppe (F_U)

$P=0.410$	N	MW	SA	Min	Max	Median
D_B	46	3.00	0.74	1.58	5.12	2.91
D_U	46	3.00	0.83	1.33	5.27	2.95

Tab. 4.38: Bruchdehnung der behandelten Gruppe nach ESWT (D_B) bzw. Kontrollgruppe (D_U)

8 Literaturverzeichnis

Bentzen SM, Hvid I, Jorgensen J (1987) Mechanical strength of tibial trabecular bone evaluated by X-ray computed tomography. *J Biomech* 20(8):743-52

Biedermann R, Martin A, Handle G, Auckenthaler T, Bach C, Krismer M (2003) Extracorporeal shock waves in the treatment of nonunions. *J Trauma* 54(5):936-42

Brear K, Currey JD, Raines S, Smith KJ (1988) Density and temperature effects on some mechanical properties of cancellous bone. *Engng Med* 17:163-167

Brümmer F, Suhr D, Hulser DF (1992) Sensitivity of normal and malignant cells to shock waves. *J Stone Dis.* 4(3):243-8

Cassidy JJ, Davy DT (1985) Mechanical and architectural properties in bovine cancellous bone. *Trans ORS* 10:354

Cendre E, Mitton D, Roux JP, Arlot ME, Duboeuf F, Burt-Pichat B, Rumelhart C, Peix G, Meunier PJ (1999) High-resolution computed tomography for architectural characterization of human lumbar cancellous bone: relationships with histomorphometry and biomechanics. *Osteoporos Int* 10(5):353-60

Chaussy C, Schmiedt E, Jocham D, Brendl W, Forssmann B, Walther V (1982) First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Journal of Urology* 127:417-420

Chen YJ, Kuo YR, Yang KD, Wang CJ, Sheen Chen SM, Huang HC, Yang YJ, Yi-Chih S, Wang FS (2004) Activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) and p38 kinase in shock wave-promoted bone formation of segmental defect in rats. *Bone.* 34(3):466-77

Chuong CJ, Zhong P, Preminger GM (1992) A comparison of stone damage caused by different modes of shock wave generation. *J Urol* 148(1):200-5

Ciarelli MJ, Goldstein SA, Kuhn JL, Cody DD, Brown MB (1991) Evaluation of orthogonal mechanical properties and density of human trabecular bone from the major metaphyseal regions with materials testing and computed tomography *J Orthop Res* 9(5):674-82

Currey JD (1988) The effects of drying and re-wetting on some mechanical properties of cortical bone. *J Biomech* 21(5):439-41

Currey JD (1999) What determines the bending strength of compact bone? J Exp Biol (Pt 18):2495-503

Dahmen GP, Franke R, Gonchars V (1995) Die Behandlung knochenaher Weichteilschmerzen mit extrakorporaler Stosswellentherapie (ESWT), Indikation, Technik und bisherige Ergebnisse. In: Chaussy C, Eisenberger F, Jocham D, Wilbert D (Hrsg) Die Stoßwelle – Forschung und Klinik. Attempto, Tübingen, S. 175-186

Delacretaz G, Rink K, Pittomvils G, Lafaut JP, Vandeursen H, Boving R (1995) Importance of the implosion of ESWL-induced cavitation bubbles. Ultrasound Med Biol 21:97-103

Delius M, Ueberle F, Gambihler S (1994) Destruction of gallstones and model stones by extracorporeal shock waves. Ultrasound Med Biol. 20(3):251-8

Delius M (1995a) Biological effect of shock waves--more than "just" lithotripsy? Zentralblatt für Chirurgie 120(4):259-273

Delius M, Draenert K, Al Diek Y, Draenert Y (1995b) Biological effects of shock waves: in vivo effect of high energy pulses on rabbit bone. Ultrasound Med Biol 21(9):1219-25

DIN 53457 (1987) Bestimmung des Elastizitätsmoduls im Zug-, Druck- und Biegeversuch zur prüfung von Kunststoffen. Normenausschuss Kunststoffe (FNK) im Deutschen Institut für Normung e.V. 1-7

Ding M, Dalstra M, Danielsen CC, Kabel J, Hvid I, Linde F (1997) Age variations in the properties of human tibial trabecular bone. J Bone Joint Surg Br 79(6):995-1002

Ekkernkamp A, Bosse A, Haupt G, Pommer A (1992): Der Einfluss der extrakorporalen Stoßwellen auf die standardisierte Tibiafraktur am Schaf. In: Ittel T, Siebert G, Matthias H (Hrsg) Aktuelle Aspekte der Osteologie. Springer, Berlin Heidelberg New York, S.307-310

Esses SI, Lotz JC, Hayes WC (1989) Biomechanical properties of the proximal femur determined in vitro by single-energy quantitative computed tomography. J Bone Miner Res 4(5):715-22

Fritze J (1988) Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) in orthopedic indications: a selective review, Versicherungsmedizin / Verband Der Lebensversicherungs-Unternehmen und Verband Der Privaten Krankenversicherung 50(5):180-185

Gerdsmeyer L, Maier M, Haake M, Schmitz C (2002a) Physical-technical principles of extracorporeal shockwave therapy (ESWT) Orthopäde 31:610-617

Gerdesmeyer L, Schrabler S, Mittelmeier W, Rechl H (2002b) Gewebeinduzierte Veränderungen der extrakorporalen Stosswelle. *Orthopade* 31(7):618-22

Gerdesmeyer L, Wagenpfeil S, Haake M, Maier M, Loew M, Wörtler K, Lampe R, Seil R, Handle G, Gassel S, Rompe JD (2003) Extracorporeal Shock Wave Therapy for the Treatment of Chronic Calcifying Tendonitis of the Rotator Cuff: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 290:2573-2580

Giesen EB, Ding M, Dalstra M, van Eijden TM (2001) Mechanical properties of cancellous bone in the human mandibular condyle are anisotropic. *J Biomech* 34(6):799-803

Graff J, Pastor J, Richter KD (1988) Effect of high energy shock waves on bony tissue. *Urol Res* 16:252-258

Graff J (1989) Die Wirkung hochenergetischer Stosswellen auf Knochen und Weichteilgewebe. Bochum: Habilitationsschrift, Ruhr-Universität Bochum.

Granz B, Köhler G (1992) What makes a shock wave efficient in lithotripsy? *J Stone Dis* 4:123-128

Haake M, Wessel C, Wilke A (1999) Effects of extracorporeal shock waves (ESW) on human bone marrow cell cultures, *Biomedizinische Technik* 44(10):278-282

Hadaller M (2004) Biomechanische Untersuchungen zum Effekt der hydrostatischen Hochdruck-Behandlung auf biomechanische Eigenschaften von humanen Knochensegmenten. Dissertationsschrift, Technische Universität München.

Haidekker MA, Andresen R, Werner HJ (1999) Relationship between structural parameters, bone mineral density and fracture load in lumbar vertebrae, based on high-resolution computed tomography, quantitative computed tomography and compression tests. *Osteoporos Int* 9(5):433-40

Haist J, von Keitz-Steeger D, Witsch U, Bürger RA (1992) The extracorporeal shock wave therapy in the treatment of disturbed bone union, 7th Int. conference on Biomed. Engineering 222-224

Haist J, von Keitz-Steeger D (1995) Stoßwellentherapie knochenaher Weichteilschmerzen – ein neues Behandlungskonzept. In: Chaussy C, Eisenberger F, Jocham D, Wilbert D (Hrsg) Die Stoßwelle- Forschung und Klinik. Attempto, Tübingen 157-161

Haupt G, Haupt A, Ekkernkamp A, Gerety B, Chvapil M (1992) Influence of shock waves on fracture healing. *Urology* 39:529-532

- Haupt G (1997a) Shock waves in orthopedics, *Der Urologe A* 36(3):233-238
- Haupt G (1997b) Use of extracorporeal shock waves in the treatment of pseudarthrosis, tendinopathy and other orthopedic diseases, *J Urol* 158(1):4-11
- Hayes WC, Piazza SJ, Zysset PK (1991) Biomechanics of fracture risk prediction of the hip and spine by quantitative computed tomography. *Radiol Clin North Am* 29(1):1-18.
- Hayes WS, Bouxsein ML (1997) Biomechanics of Cortical and Trabecular Bone: Implications for Assessment of Fracture Risk. In: Mow VC, Hayes WS (Ed.) *Basic Orthopaedic Biomechanics*, 2nd edition, Lippincott-raven Publishers, Philadelphia 69-111
- Heinrichs, W, Witzsch, U, Bürger, RA (1993) Extracorporeal shock-wave therapy (ESWT) for pseudoarthrosis. A new indication for regional anesthesia, *Der Anaesthesist* 42(6): 361-364
- Hodgkinson R, Currey JD (1990) Effects of structural variation on Young's modulus of non-human cancellous bone. *Proc Inst Mech Eng [H]* 204(1):43-52
- Holmer NG, Almquist LO, Hertz TG, Holm A, Lindstedt E, Persson HW, Hertz CH. (1991) On the mechanism of kidney stone disintegration by acoustic shock waves. *Ultrasound Med Biol* 17(5):479-89
- Huiskes R, Kaastad TS (1999) Biomechanics, Bone Quality and Strength. In: Obrant K (Hrsg) *Management of Fractures in Severely Osteoporotic Bone: Orthopaedic and Pharmacological Strategies*, Springer Verlag: 1-30
- Hvid I, Bentzen SM, Linde F, Mosekilde L, Pongsoipetch B (1989) X-ray quantitative computed tomography: the relations to physical properties of proximal tibial trabecular bone specimens *J Biomech* 22(8-9): 837-44
- Ikeda K, Tajiri K, Nakatani A (1993) Extracorporeal shock wave induced bone formation. *Jpn J Med Electron Biol Eng* 31: 21-28
- Ikeda K, Tomita K, Takayama K (1999) Application of extracorporeal shock wave on bone: preliminary report. *J Trauma* 47(5): 946-50
- Jenne J (2001) Cavitations in biological tissues. *Ultraschall Med* 22(5):200-7
- Johannes EJ, Kaulesar Sukul DM, Metura E (1994) High energy shock waves for the treatment of nonunions: An experiment on dogs. *J Surg Res* 57:246-254

Karpman RR, Magee FP, Gruen TW, Mobley T (2001) The lithotripter and its potential use in the revision of total hip arthroplasty. Clin Orthop 387:4-7

Kaulesar Sukul DM, Johannes EJ, Pierik EG, van Eijck GJ, Kristelijin MJ (1993) The effect of high energy shock waves focused on cortical bone: an in vitro study. J Surg Res 54(1) 46-51

Keaveny TM, Borchers RE, Gibson LJ, Hayes WC (1993) Trabecular bone modulus and strength can depend on specimen geometry. J Biomech 26(8):991-1000

Keaveny TM, Wachtel EF, Ford CM, Hayes WC (1994) Differences between the tensile and compressive strengths of bovine tibial trabecular bone depend on modulus. J Biomech 27(9):1137-46

Keaveny TM, Pinilla TP, Crawford RP, Kopperdahl DL, Lou A (1997) Systematic and random errors in compression testing of trabecular bone. Orthop Res 15(1):101-10

Koppers B (2005) Bestimmung der BMD in Abdomen-CT-Untersuchungen – Evaluation der Methode und Untersuchung eines onkologischen Nachsorgekollektivs, Dissertationsschrift, Technische Universität München

Krause H (1997) Physik und Technik medizinischer Stosswellensysteme. In: Rompe JD (ed). Extrakorporale Stosswellentherapie. Weinheim, Chapman and Hall 15-34

Kuhn JL, Goulet RW, Pappas M, Goldstein SA (1990) Morphometric and anisotropic symmetries of the canine distal femur. J Orthop Res 8(5):776-80

Kusnierczak D, Brocai DR, Vettel U, Loew M (2000) Effect of extracorporeal shockwave administration on biological behavior of bone cells in vitro. Z Orthop Ihre Grenzgeb 138(1):29-33

Linde F, Hvid I, Jensen NC (1985) Material properties of cancellous bone in repetitive axial loading. Eng Med 14(4):173-7

Linde F, Gothgen CB, Hvid I, Pongsoipetch B (1988) Mechanical properties of trabecular bone by a non-destructive compression testing approach. Eng Med 17(1):23-9

Linde F, Hvid I (1989) The effect of constraint on the mechanical behaviour of trabecular bone specimens. J Biomech 22(5):485-90

Linde F, Norgaard P, Hvid I, Odgaard A, Soballe K (1991) Mechanical properties of trabecular bone. Dependency on strain rate. J Biomech 24(9):803-9

- Linde F, Hvid I, Madsen F (1992) The effect of specimen geometry on the mechanical behaviour of trabecular bone specimens. *J Biomech* 25(4):359-68
- Linde F, Sorensen HC (1993) The effect of different storage methods on the mechanical properties of trabecular bone. *J Biomech* 26(10):1249-52
- Linde F (1994) Elastic and viscoelastic properties of trabecular bone by a compression testing approach. *Dan Med Bull* 41(2):119-38
- Lingeman JE, McAteer JA, Kempson SA, Evan AP (1988) Bioeffects of extracorporeal shock-wave lithotripsy. Strategy for research and treatment. *Urol Clin North Am* 15(3):507-14
- Link T, Koppers B (2002) Schriftliche Mitteilung (Excel-Datei), Formel zur Umrechnung des computertomographisch erhaltenen Mean-Wert (Hounsfield-Units) in BMD
- Lotz JC, Gerhart TN, Hayes WC (1990) Mechanical properties of trabecular bone from the proximal femur: a quantitative CT study. *J Comput Assist Tomogr* 14(1):107-14
- Maier M, Überle F, Rupprecht G (1998) Physical parameters of extracorporeal shock waves. *Biomed Tech* 43(10):269-274
- Maier M, Milz S, Wirtz DC, Rompe JD, Schmitz C (2002) Grundlagenforschung zur Applikation extrakorporaler Stoßwellen am Stütz- und Bewegungsapparat. *Orthopäde*. 2002 31(7):667-77
- Martin RB, Boardman DL (1993) The effects of collagen fiber orientation, porosity, density, and mineralization on bovine cortical bone bending properties. *J Biomech* 26(9):1047-54
- Melzack R (1994) Folk Medicine and the Sensory Modulation of Pain. In: Wall PD, Melzack R (Hrsg) *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 2nd edition, 1209-1217
- Nafei A, Danielsen CC, Linde F, Hvid I (2000) Properties of growing trabecular ovine bone. Part I: mechanical and physical properties. *J Bone Joint Surg Br* 82(6):910-20
- Nordin M, Frankel V (1989) Biomechanics of Bone. In: Nordin M, Frankel V (Hrsg) *Basic Biomechanics of the Musculoskeletal System* Philadelphia, Lea & Febiger 3-29
- Odgaard A, Hvid I, Linde F (1989) Compressive axial strain distributions in cancellous bone specimens. *J Biomech* 22(8-9):829-35
- Odgaard A, Linde F (1991) The underestimation of Young's modulus in compressive testing of cancellous bone specimens. *J Biomech* 24(8):691-8

Ogden JA, Tóth-Kischkat A, Schultheiss R (2002) Principles of shock wave therapy, *Clinical Orthopaedics and Related Research* 387:8-17

Reilly DT, Burstein AH (1974) The mechanical properties of cortical bone. *J Bone Joint Surg Am.* 56(5):1001-22

Rohl L, Larsen E, Linde F, Odgaard A, Jorgensen J (1991) Tensile and compressive properties of cancellous bone. *J Biomech* 24(12):1143-9

Rohlmann A, Zilch H, Bergmann G, Kölbl R (1980) Material properties of femoral cancellous bone in axial loading part I: time independent properties, *Arch. Orthop. Traumat. Surg.* 97: 95-102

Rompe JD, Rumler F, Hopf C, Nafe B, Heine J (1995) Extracorporeal waves shock therapy for calcifying tendonitis of the shoulder. *Clin Orthop.* 321:196-201.

Rompe JD, Hope C, Küllmer K, Heine J, Burger R (1996a) Analgesic effect of extracorporeal shock-wave therapy on chronic tennis elbow. *J Bone Joint Surg Br* ,78(2):233-7

Rompe JD, Hopf C, Küllmer K, Witzsch U, Nafe B (1996b) Extracorporeal shockwave therapy of radiohumeral epicondylopathy-- an alternative treatment concept. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 134(1):63-6

Rompe JD (1997a), Küllmer K, Vogel J, Eckhardt A, Wahlmann U, Eysel P, Hopf C, Kirkpatrick CJ, Bürger R, Nafe B. Extrakorporale Stosswellentherapie . Experimentelle Grundlagen, klinischer Einsatz. *Orthopäde* 1997, 26: 215-228.

Rompe JD (1997b): Biologische Effekte extrakorporaler Stoßwellen. In Rompe JD (Hrsg). *Extrakorporale Stosswellentherapie*. Weinheim, Chapman and Hall, 1997, 35-81

Rompe JD, Küllmer K, Vogel J, Eckardt A, Wahlmann U, Eysel P, Hopf C, Kirkpatrick C J, Bürger R (1997c) Extracorporeal shock-wave therapy. Experimental basis, clinical application. *Orthopäde* 26(3):215-228

Rompe JD, Buch M, Gerdemeyer L, Haake M, Loew M, Maier M, Heine J (2002) Musculoskeletal shock wave therapy - current database of clinical research. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 140(3):267-74

Schleberger R, Senge T (1992) Non-invasive treatment of long-bone pseudarthrosis by shock waves (ESWL), *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 111(4):224-227

Schryver H (1978) Bending properties of cortical bone of the horse. *Am J Vet Res* 39(1):25-8

Sedlin ED, Hirsch C (1966) Factors affecting the determination of the physical properties of femoral cortical bone. *Acta Orthop Scand* 37(1):29-48

Seidl M, Steinbach P, Hofstädter F (1994) Shock wave induced endothelial damage-in situ analysis by confocal laser scanning microscopy. *Ultrasound Med Biol* 20(6):571-578

Smits GA, Oosterhof GO, de Ruyter AE, Schalken JA, Debruyne FM (1991) Cytotoxic effects of high energy shock waves in different in vitro models: influence of the experimental set-up. *J Urol* 145(1):171-5

Staudenraus J (1995) In vivo Stosswellenmessung. In: Chaussy C, Eisenberger F, Jocham D, Wilbert D (Hrsg.): *Die Stosswelle - Forschung und Klinik*, Attempto Verlag, Tübingen 21-26

Steinbach P, Hofstadter F, Nicolai H, Rossler W, Wieland W (1992) In vitro investigations on cellular damage induced by high energy shock waves. *Ultrasound Med Biol* 18(8):691-9

Steinbach P, Hofstaedter F, Nicolai H, Roessler W, Wieland W (1993) Determination of the energy-dependent extent of vascular damage caused by high-energy shock waves in an umbilical cord model. *Urol Res* 21(4):279-82

Thiel M (2001) Application of shock waves in medicine. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 387:18-21

Thiele R (2000): Effekt extrakorporaler Stoßwellentherapien (ESWT) am Stütz- und Bewegungsapparat. *Trauma Berufskrankh* 2(Suppl 3):324-332

Turner CH, Cowin SC (1988) Errors induced by off-axis measurement of the elastic properties of bone. *J Biomech Eng* 110(3):213-5

Überle F (1997a): Shock wave technology. In Siebert W, Buch M (Hrsg) *Extracorporeal shock waves in orthopaedics*. Springer 59-87

Überle F (1997b) Acoustic Parameters of Pressure Pulse Sources Used in Lithotripsy and Pain Therapy. In: Chaussy C, Eisenberger F, Jocham D, Wilbert D (Hrsg) *High Energy Shock Waves in Medicine*. Thieme Stuttgart 76-85

Uslu MM, Bozdogan O, Guney S, Bilgili H, Kaya U, Olcay B, Korkusuz F (1999) The effect of extracorporeal shock wave treatment (ESWT) on bone defects. An experimental study. *Bull Hosp Jt Dis* 58(2):114-8

Valchanou, V D, Michailov, P (1991) High energy shock waves in the treatment of delayed and nonunion of fractures, *International Orthopaedics* 15(3):181-184

Van Rietbergen B, Huiskes R, Weinans H, Odgaard A, Kabel, J (1995) The role of the trabecular architecture on the anisotropic mechanical properties of bone. In: Weinans H, Odgaard A (Hrsg.) *Bone Structure and Remodelling*. World Scientific Publishing Co. Ltd., Singapore 137-146

Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Weng LH, Hsu CC, Huang CS, Yang LC (2003a) Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits. *J Orthop Res* 21(6):984-9

Wang FS, Yang KD, Kuo YR, Wang CJ, Sheen-Chen SM, Huang HC, Chen YJ (2003b) Temporal and spatial expression of bone morphogenetic proteins in extracorporeal shock wave-promoted healing of segmental defect. *Bone* 32(4):387-96

Wess O, Überle F, Dührssen R N, Hilcken D, Krauss W, Reuner T, Schultheiss R, Staudenraus I, Rattne M, Haaks W, Granz B (1997) Working Group Technical Developments- Consensus Report. In: Chaussy C, Eisenberger F, Jocham D, Wilbert D (Hrsg) *High Energy Shock Waves in Medicine*. Thieme Stuttgart 59-71

Zhong P, Cioanta I, Cocks FH, Preminger GM (1997) Inertial cavitation and associated acoustic emission produced during electrohydraulic shock wave lithotripsy. *J Acoust Soc Am* 101(5 Pt 1):2940-50

Zhu M, Keller TS, Spengler DM (1994) Effects of specimen load-bearing and free surface layers on the compressive mechanical properties of cellular materials. *J Biomech* 27(1):57-66

9 Curriculum vitae

Persönliche Angaben: Christian Kindler
Am Brand 2
D-82054 Sauerlach
Geburtstag/-ort: 11.11.75 in München

Schulbildung

09/1982 – 08/1986 Grundschole Sauerlach
09/1986 - 06/1995 Gymnasium Oberhaching

Zivildienst

09/1995 - 09/1996 Individuelle Schwerbehindertenbetreuung

Studium

10/1996 - 04/1999 Medizinstudium an der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
05/1999 - 05/2003 Medizinstudium an der Technischen Universität München

Praktisches Jahr

04/2002 – 06/2002 Innere Medizin, University of Cape Town, South Africa
06/2002 – 08/2002 Innere Medizin, University of Vermont, Burlington, U.S.A.
08/2002 – 11/2002 Chirurgie, Kantonsspital Olten, Schweiz
12/2002 – 03/2003 Sportorthopädie/Orthopädie, Klinikum Rechts der Isar, München

Anstellung

07/2003 - 06/2005 Assistenzarzt Chirurgie, Kantonsspital Olten / Schweiz
seit 07/2005 Assistenzarzt Orthopädie, Orthozentrum München-Harlaching

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. R. Gradinger, Direktor der Klinik für Orthopädie und Traumatologie der Technischen Universität München, für die uneingeschränkte Möglichkeit der Nutzung der Laboreinrichtungen der Klinik.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. L. Gerdesmeyer, leitender Oberarzt der Klinik für Orthopädie und Traumatologie der Technischen Universität München, für die Vergabe des Themas, die Unterstützung in der Konzeption der Arbeit und die fachliche Betreuung.

Herrn Dr.-Ing. E. Steinhauser, Leiter des Labors für Biomechanik der Klinik für Orthopädie und Traumatologie der Technischen Universität München und Mitarbeitern für die Unterstützung bei der Durchführung des biomechanischen Teils der Arbeit und die zahlreichen Hilfestellungen im Gebiet der Biomechanik.

Herrn Prof. Dr.-Ing. F. Überle und der Firma Dornier, Wessling für die Bereitstellung des Stoßwellengerätes zur Durchführung der Stoßwellenbehandlungen.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. T. Link und Herrn Prof. Dr. med. E. Rummeny, Institut für Röntgendiagnostik an der Technischen Universität München, für die Unterstützung bei den computertomographischen Dichtemessungen und für die Bereitstellung des CT-Geräts.

Frau R. Busch, Diplom-Mathematikerin am Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München, für die hilfreiche Einweisung und Unterstützung in der statistischen Auswertung.

Herrn Dr. med. M. Hadaller für die Einführung in die Probenbearbeitung und das Prüfverfahren.

Meinen Eltern Ursula und Michael Kindler für die stetige Unterstützung finanzieller und familiärer Art während der gesamten Zeit meiner Ausbildung.