

Universitätsklinikum Ulm Zentrum für Chirurgie
Klinik für Unfall-, Hand-, Plastische und
Wiederherstellungschirurgie

Ärztlicher Direktor:
Universitätsprofessor Dr. med. Florian Gebhard

**Wirksamkeit niederenergetisch, gepulsten Ultraschalls
auf die verzögerte Frakturheilung der unteren Extremität**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Julia Aigner
Schwäbisch Gmünd
2007

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: PD Dr. Andreas Schmelz

2. Berichterstatter: PD Dr. Rainer Meierhenrich

Tag der Promotion: 30.05.2008

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	III
1	Einleitung	1
	Fragestellung und Zielsetzung	5
2	Material und Methodik	6
2.1	Niedrig intensiver gepulster Ultraschall- Gerätebeschreibung	6
2.2	Studiendesign	8
2.3	Studienpatienten	8
	2.3.1 Einschlusskriterien	8
	2.3.2 Ausschlusskriterien	9
2.4	Patientenaufnahme und Randomisationsverfahren	9
2.5	Studientherapie	10
2.6	Untersuchungsprogramm	11
2.7	Radiologische Datenerhebung	12
2.8	Beurteilung des Therapieerfolges	13
2.9	Statistische Auswertung	15
	2.9.1 Berechnung der Ausgangsvariablen	15
	2.9.2 Auswertungskollektiv	16
	2.9.3 Primäre Zielgrößen	17
	2.9.4 Sekundäre Zielgrößen	17
2.10	Nachuntersuchungsprogramm	18
2.11	Patientenarchivierung	18
3	Ergebnisse	20
3.1	Studienkohorte	20
	3.1.1 Demographie	22
	3.1.2 Risikoprofil	23
3.2	Fraktur	25
	3.2.1 Frakturalter	25
	3.2.2 Frakturlokalisierung	26
	3.2.3 Fraktуреinteilung	26
	3.2.4 Osteosynthese	28
3.3	Patienten-Compliance	29
3.4	Primäre Zielgrößen	30
	3.4.1 Änderungen der Knochendichte	30
	3.4.2 Knochendichteänderung adjustiert für die Veränderung im Referenzbereich	35
	3.4.3 Änderungen des Frakturspaltes	38

3.5	Sekundäre Zielgrößen	42
3.5.1	Schmerzen nach Therapieende	42
3.5.2	Subjektive Einschätzung des Behandlungsergebnisses durch den Arzt bzw. durch den Patienten	43
3.5.3	Nachuntersuchungsprogramm	45
4	Diskussion	48
5	Zusammenfassung	59
6	Literaturverzeichnis	60
	Anhang	68
	Danksagung	79

Abkürzungsverzeichnis

µsec	Mykro Sekunden
A-CT	Ausgangs-Computertomographie
AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese
AP	Anterioposterior
Area	Fläche
Avg	Average (mittlere Knochendichte)
bzw.	beziehungsweise
CD	Compact Disc
CRF	Case Report Form
CT	Computertomographie
Dev	Deviation (Standardabweichung)
d.h.	das heißt
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DS	Diagnostik System
E-CT	Eingangs-Computertomographie
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase
ESWT	Extrakorporale Stosswellentherapie
et al.	et alteri (gemeint sind die Koautoren)
FSA	full sample Analyse
GCP	Good Clinical Practice
HU	Hounsfield Units
K.A.	keine Angaben
KHz	Kilo Hertz
KI	Konfidenzintervall
Max.	Maximum
MHz	Mega Hertz
Min.	Minimum
MPV	Major Protocol Violation
mW	Milli Watt
N	Anzahl an Patienten
OSI	Open System Interconnection
PACS	Picture Archiving and Communication System

Perim	Perimeter (Umfang)
Q25	25%-Quantile
Q75	75%-Quantile
ROCK	Rho-associated coiled-coil-Kinase
SA	Safety Analyse
SAFHS	Sonic Accelerated Fracture Healing System
Std.	Standardabweichung
US	Ultraschall
VEA	Valid for Efficacy Analyse
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

Die Behandlung von Frakturen nimmt eine zentrale Stellung in der Unfallchirurgie ein. Dank einer Vielzahl unterschiedlicher Osteosyntheseverfahren stellt sie in den meisten Fällen eine Standardsituation dar.

Dabei sind die Behandlungszeit und der Behandlungserfolg von der Art der Fraktur, dem begleitenden Weichteilschaden sowie von der gewählten Behandlungsmethode abhängig.

Die Frakturheilung ist ein äußerst komplexer biologischer Prozess, der in drei verschiedene Phasen eingeteilt wird. Man unterscheidet dabei die inflammatorische, die proliferative und die Wiederherstellungs- bzw. die Reifungsphase.

Eine große Anzahl verschiedener Zelltypen, Gene und die Organisation der extrazellulären Matrix müssen fehlerlos miteinander interagieren. Die beteiligten Zellen unterliegen dabei der Regulation von Wachstumsfaktoren, Zytokinen und Hormonen, die den regelhaften Ablauf kontrollieren und steuernd in Proliferation und Differenzierung von Zellen und deren Matrixsynthese eingreifen.

Dabei repräsentieren die Fibroblasten, die für die Frakturheilung am bedeutendsten Zelltypen. Ihnen wird vor allem eine zentrale Rolle bei der Synthese der Extrazellulärmatrix zugesprochen [65].

Knochendefekte, in Verbindung mit gedeckten oder offenen Weichteilschäden, führen oftmals zu einer gestörten Biologie im Bereich der Frakturzone, was in einer Frakturheilungsstörung enden kann. Versagt zusätzlich noch die osteosynthetische Versorgung (persistierende Instabilität), kann eine verzögerte Frakturheilung in Form einer Delayed Union oder Non Union resultieren. Bei keiner weiteren Therapie, im Falle eines solchen Verlaufes, ist die Ausbildung einer Pseudarthrose, eines so genannten Falschgelenkes, unvermeidbar.

Einmal diagnostiziert, stellen Störungen der Frakturheilung in nahezu allen Fällen eine Indikation zur chirurgischen Intervention dar. Dabei wird z.B. körpereigenes Material, wie Beckenkammspongiosa, an die Defektstelle angelagert um die Heilungsprozesse zu stimulieren. Unter Umständen ist auch ein kompletter Verfahrenswechsel notwendig.

Da die Trophik des vorbeschädigten Gewebes bei dem erneuten Eingriff stark in Mitleidenschaft gezogen wird, bedeutet dies ein zusätzliches Risiko ohne Gewähr auf Heilung.

Somit wäre ein wenig invasives Verfahren zur Stimulation der Knochenbruchheilung von großem therapeutischem Nutzen.

Dabei kommen verschiedene Verfahren zur Anwendung.

Wobei sich bisher weder die Therapie mit elektromagnetischen Feldern noch die direkte oder indirekte Applikation elektrischer Ladungen durchsetzen konnte [1, 2, 11, 14, 19, 23, 25, 45, 46, 49, 57]. Ähnlich verhält es sich mit der Therapie durch extrakorporale Stosswellen (ESWT) [5, 7, 10, 52, 55, 56, 59, 61].

Bereits 1948 werden erste Mitteilungen über die Wirkungen des Ultraschalls auf den wachsenden Knochen beschrieben [6].

Seit dieser Zeit wurde das Thema von mehreren Arbeitsgruppen aufgegriffen und selbst bei Anwendung unterschiedlicher Modulationsmuster des Ultraschallsignals, konnte übereinstimmend ein stimulierender Effekt auf die Frakturkonsolidierung gezeigt werden.

Klug et al und Knoch et al wiesen in mehreren Arbeiten den Effekt des Ultraschalls auf die Knochenbruchheilung nach. Sie verwendeten bei ihren tierexperimentellen Studien jeweils ein ungepulstes Ultraschallsignal.

Duarte et al [16] untersuchten ebenso die Wirkmechanismen des Ultraschalls. Im Gegensatz zu Klug und Knoch et al [27-31, 33] verwendete jedoch Duarte ein gepulstes Ultraschallsignal. Mit diesem erzielte er in einer tierexperimentellen Studie signifikante Ergebnisse in der Stimulation der Kallusfläche. Die Intensität des Ultraschalls lag dabei zwischen 49,6 und 57 mW/cm².

In einer weiteren Arbeit gelang es Duarte et al [15] die einzelnen

Ultraschallqualitäten in ihrer stimulierenden Wirkung zu optimieren, so dass als Ergebnis ein entsprechendes Gerät von der Industrie für die klinische Anwendung zur Verfügung gestellt werden konnte.

Bei den verschiedenen Ultraschallqualitäten handelt es sich um die Frequenz, die Form, die Impulslänge, die Impulswiederholungsfrequenz und die Intensität des Ultraschalls.

Tab.1: Optimale Ultraschallqualitäten [15].

[MHz= Mega Hertz; μ sec= mikro Sekunden; KHz= Kilo Hertz; mW/cm^2 = milli Watt/ cm^2]

Frequenz:	1,5MHz
Form:	gepulst
Impulslänge:	200 μ sec
Impulswiederholungsfrequenz:	1KHz
Intensität:	30 mW/cm^2

Bei der Entwicklung des Ultraschallsignals musste Duarte berücksichtigen, dass die Intensität von Ultraschall im Gewebe abgeschwächt wird, was über die damit verbundene Energieabsorption unmittelbar zur Wärmeentwicklung führt. Allerdings sind die Abschwächung des Signals und die damit verbundene lokale Überwärmung von der Frequenz des Ultraschallsignals abhängig. Aus diesem Grund entschied sich Duarte für eine Frequenz von 1,5 MHz.

Um den Effekt der Wärmeentwicklung weiter zu minimieren, kann ein gepulstes Signal verwendet werden, da in den Phasen, in denen kein Signal abgegeben wird, die Blutzirkulation die entstandene Wärme abtransportieren kann. Das optimale Verhältnis zwischen on- und off-Phasen beträgt dabei 1:4.

An Kaninchen untersuchte Duarte die optimale Behandlungsdauer pro Tag, dabei konnte er mit einer Signaldauer von zwanzig Minuten die besten Resultate erzielen. Diese Ergebnisse wurden durch tierexperimentelle Studien von Pilla et al [48] und Quin et al [50] bestätigt. Sie konnten ebenfalls zeigen, dass durch die Signalparameter, die Duarte verwendete, eine signifikante Besserung der Kallusfläche und der mechanischen Qualität des Knochens erzielt werden konnte.

Gleiche Erkenntnisse lieferten auch die Studien von Dyson et al und Wang et al [17, 18, 62]. Sie erzielten ebenfalls mit einer Frequenz von 1,5 MHz die besten Ergebnisse in der Stimulation der Frakturheilung.

Yang et al [64] untersuchten den Einfluss der unterschiedlichen Intensitäten ($50 \text{ mW}/\text{cm}^2$ und $100 \text{ mW}/\text{cm}^2$). Auch diese Ergebnisse der mechanischen Testung zeigten einen signifikanten Vorteil zugunsten der Intensitäten von Duarte.

Die Erkenntnisse aus den experimentellen Studien wurden erstmals durch Klug und Knoch et al in der Klinik angewendet [29, 32]. Sie berichteten 1986 über Untersuchungen an distalen Radiusfrakturen. Hierbei erzielten sie signifikante Verbesserungen in der Ruhigstellung der Fraktur und der Mineralisierung des Knochens.

Heckmann et al, Kristiansen et al, Rubin et al und auch Leung et al führten anhand frischer diaphysärer (Tibiafraktur) und metaphysärer (distale Radiusfraktur) Modellfrakturen Studien durch. In diesen Arbeiten zeigte sich wiederum übereinstimmend eine signifikante Beschleunigung der Frakturheilung [24, 36, 37, 53]. Auch durch Busse et al [8] wurde die deutliche Verbesserung der frischen Frakturheilung durch die Ultraschalltherapie bestätigt.

Eine weitere Indikation für die Ultraschalltherapie stellt die Behandlung von verzögerten Frakturheilungen und Pseudarthrosen dar. Bereits 1983 wurden von Xavier et al [63] bei 27 Patienten mit Pseudarthrosen eine Heilungsrate von 70% beschrieben.

Pigozzi et al [47] konnten an 15 Pseudarthrosen, die alle unter der alleinigen Therapie mit Ultraschall zur Ausheilung gekommen waren, zeigen, dass niederenergetischer Ultraschall auch bei prognostisch ungünstigen Pseudarthrosen erfolgsversprechend scheint. Eine japanische Arbeitsgruppe konnte selbst bei einer kongenitalen Tibia-Pseudarthrose durch Ultraschalltherapie eine komplette Heilung erzielen [43].

Tsunoda [60] berichtet über Heilungsraten von 80% bei Patienten mit schweren Frakturheilungsstörungen. Ebenso wie Nolte et al [42], die an 29 Non Union Patienten die Wirkungen des Ultraschalls untersuchten. Dabei kam es bei 86% der Patienten zur kompletten Ausheilung der Fraktur.

Zur Klärung des Wirkmechanismus von Ultraschall auf zellulärer Ebene wurden ebenfalls zahlreiche Untersuchungen durchgeführt.

Die Studie von Zhou et al [65] zeigt am Fibroblastenmodell, dass niederenergetischer Ultraschall die Proliferation und Migration, genauso wie die Produktion von Matrix und das Remodelling fördert. Dies geschieht durch die Aktivierung von spezifischen Kinasen. Die Zellproliferation wird durch die Aktivierung des Integrin-Rezeptors und des Rho/ROCK/ERK-Signaltransduktionsweg stimuliert. Zhou beschreibt, dass mechanorezeptorspezifische Kaskaden durch mechanische Stimuli, wie Ultraschall, aktiviert werden können.

Ebenso konnte an Knochengewebe in in-vitro Studien [35, 42] eine gesteigerte Aktivität, Anzahl und Differenzierung von Osteoblasten durch dasselbe Ultraschallsignal, welches in unserer Studie verwendet wurde, erzielt werden. Rawool et al [51] konnten in einer Arbeit stimulierende Effekte des Ultraschallsignals auf die Angiogenese nachweisen. Mithilfe von Doppler-Untersuchungen konnten sie einen signifikanten Zuwachs an Vaskularisierung im destruierten Knochen belegen, was durch die Ergebnisse von Azuma et al [3], Stein et al [58] und Claes et al [12] bestätigt werden konnte.

Übereinstimmend zeigen die durchgeführten klinischen und experimentellen Studien, dass nicht voranschreitende Heilungsprozesse erfolgreich durch Ultraschall stimuliert werden können.

Da jedoch die bisher durchgeführten Arbeiten zur Überprüfung der Wirksamkeit von Ultraschall auf die verzögerte Frakturheilung nicht die Kriterien einer Evidenzbasierten Medizin erfüllen, soll in einer multizentrischen, kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie die Wirksamkeit und Verträglichkeit niederenergetisch, gepulsten Ultraschalls auf die verzögerte Frakturheilung nach Tibiafraktur untersucht werden.

Fragestellung und Zielsetzung

- Kann eine 120 Tage lange, einmal täglich zwanzig Minuten dauernde Anwendung von niederenergetischem, gepulsten Ultraschall eine verzögerte Frakturheilung nach Tibiafraktur deutlich beeinflussen?
- Kommt es durch die Ultraschallbehandlung zu einer Zunahme der Knochendichte im frakturierten Areal?
- Bewirkt die Ultraschallbehandlung eine Reduktion des nicht überbrückten, destruierten Areals?

2. Material und Methodik

2.1 Niedrig intensiver gepulster Ultraschall - Gerätebeschreibung

Entsprechend den Erkenntnissen von Duarte wurde ein Ultraschallgerät für die Stimulation der Knochenbruchheilung konzipiert [Sonic Accelerated Fracture Healing System, Model 2000 (SAFHS 2000[®]), Exogen Inc., 10 Constitution Avenue, Piscataway, N.J. 08855, USA].

Das für die klinische Anwendung entwickelte Gerät (siehe Abb.1), besteht aus einer mit Batterie betriebenen Zentraleinheit und einem Schallkopf. Die beiden Komponenten sind über ein Spiralkabel miteinander verbunden.



Abb.1: Das SAFHS[®]-Gerät.
Fixiervorrichtung, Zentraleinheit mit Schallkopf und Ultraschallgel.
[SAFHS= Sonic Accelerated Fracture Healing System= Gerätebezeichnung]

Der Schallkopf besteht aus einem runden piezoelektrischen Kristall mit einer Fläche von $3,88 \text{ cm}^2$ und wird mit einer Adaptermanschette über der Fraktur befestigt. Der Schallkopf beschallt die Fraktur mit einer gepulsten Trägerfrequenz von 1,5 MHz. Zur korrekten Übertragung des Ultraschalls auf das Gewebe, muss ein zu 96% aus Wasser bestehendes Gel auf die Oberfläche des Schallkopfes aufgetragen werden. In der Zentraleinheit wird über einen Mikrochip jede einzelne Anwendung des Gerätes mit Datum, Uhrzeit und Dauer der Anwendung gespeichert.

Die erfassten Parameter können jederzeit von der Studienleitung abgerufen und kontrolliert werden.

Das SAFHS 2000[®] emittiert einen Ultraschall folgender Qualität:

Tab.2: Technische Spezifikation des SAFHS[®]-Ultraschallsignals.
[MHz= mega Hertz; µsec= µmiko Sekunden; KHz= kilo Hertz; mW= milli Watt]

Ultraschallfrequenz:	1,5 MHz (± 5% MHz)
Signalimpulsdauer:	200 ± 10% µsec
Repetitionsrate:	1 ± 10% KHz
Effektiv abstrahlende Fläche:	3,88 ± 1% cm ²
Zeitbezogene Durchschnittsleistung:	177 ± 30% mW
Zeitbezogene Maximalleistung:	625 ± 30% mW
Höchstleistung:	1,25 ± 30% mW/cm ²
Durchschnittliche Schallintensität:	30 ± 30% mW/cm ²
Durchschnittliche Fläche / maximale Zeit:	161 ± 30% mW/cm ²
Strahlenabweichungsrate:	2,16

In der klinischen Anwendung wird der Schallkopf während der Behandlungsdauer von zwanzig Minuten pro Tag auf der Haut des Patienten unmittelbar über der Fraktur befestigt. Im Falle einer Gipsruhigstellung kann eine Halterung in den Gipsverband miteingearbeitet werden.

Die korrekte Lage des Beschallungsortes legt der behandelnde Arzt unter Durchleuchtung fest.

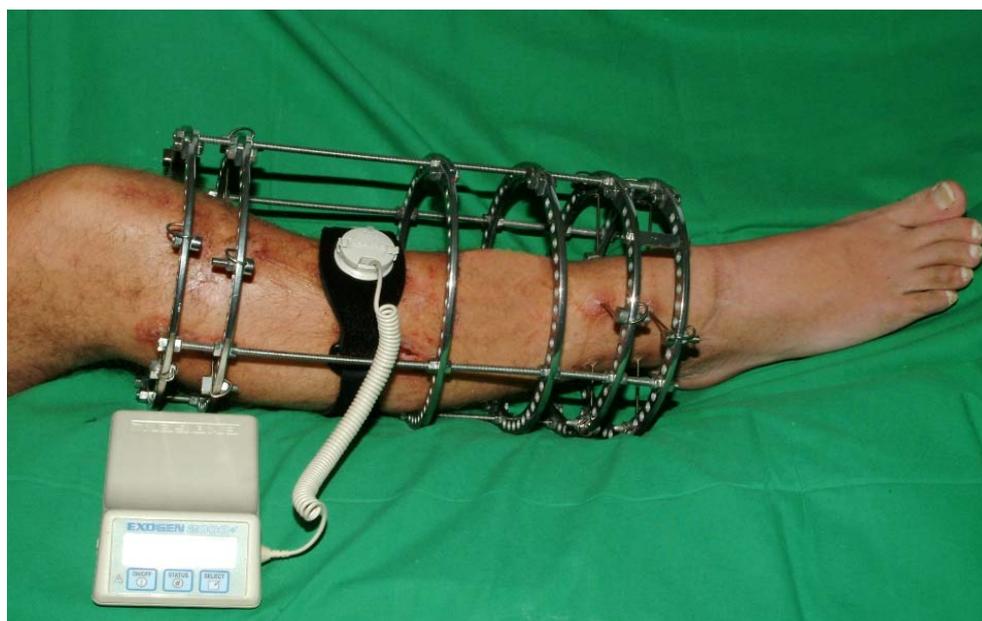


Abb.2: Das SAFHS[®]-Gerät bei der klinischen Anwendung.
[SAFHS= Sonic Accelerated Fracture Healing System= Gerätebezeichnung]

2.2 Studiendesign

An Patienten mit verzögerter Frakturheilung wurde eine kontrollierte Studie durchgeführt mit zwei Parallelgruppen:

- Gruppe U: Gruppe mit täglicher Anwendung von niederenergetischem, gepulsten Ultraschall
- Gruppe K: Kontrollgruppe ohne Ultraschallbehandlung.

Um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu gewährleisten, erfolgte die Zuteilung des einzelnen Patienten zu einer dieser beiden Gruppen durch Randomisation.

Die Patienten verwendeten in der Studie reguläre Ultraschallgeräte (Gruppe U) aber auch Placebo-Geräte (Gruppe K), deren Schallkopf kein Ultraschall aussendet.

Damit konnte die Therapiegruppe vollständig maskiert werden, d.h. weder der behandelnde Arzt noch der Patient waren in der Lage zu erkennen, ob der einzelne Patient der Placebo- oder Verum-Gruppe angehörte.

Um die für die Studie erforderliche Fallzahl in überschaubarer Zeit rekrutieren zu können und um gut verallgemeinerungsfähige Ergebnisse zu gewinnen, führten wir die Studie multizentrisch durch und wendeten das für Arzneimittelstudien entwickelte Regelwerk der Good Clinical Practice (GCP) -soweit es für diese Gerätestudie mit physikalischer Therapie sachlich sinnvoll ist- an.

Ein positives Votum einer unabhängigen Ethikkommission lag zu Beginn der Studie vor.

Somit handelte es sich um eine multizentrische, kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie.

2.3 Studienpatienten

Bei Erfüllung der folgenden Einschlusskriterien und Abwesenheit aller genannten Ausschlusskriterien, erfolgte die Aufnahme in die Studie.

2.3.1 Einschlusskriterien

- Patienten mit einer Fraktur der Tibia im mittleren oder distalen Schaftdrittel, die mittels Marknagel (aufgebohrt oder unaufgebohrt), Plattenosteosynthese, Kirschner-Drähten oder Fixateur externe versorgt wurden.

Die Fraktur darf vom Typ 4/2/3 A-C nach AO sein.

- Patienten mit verzögerter Frakturheilung, die mindestens vier Monate nach Fraktur, bzw. chirurgischer Therapie keine komplette Durchbauung des frakturierten Areals aufwies bzw. eine verminderte Kallusbildung zeigten, wobei Delayed Unions und Non Unions unterschieden wurden.
- Volljährige und einwilligungsfähige Patienten.
- Einverständnis des Patienten zur Teilnahme an der Studie.

2.3.2 Ausschlusskriterien

- Schwangerschaft oder Stillzeit.
- Chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten vier Monate wie z.B. lokale Revision, Spongiosaplastik oder Verfahrenswechsel, die die Frakturheilung nachhaltig beeinflussen können.
- Mangelnde Kooperationsfähigkeit des Patienten.
- Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Studienbeginns schon eine Form von niederenergetischer Ultraschalltherapie erfahren haben.

Da die Studie an ambulanten Patienten durchgeführt wurde, war eine vorübergehende stationäre Behandlung der Fraktur oder ein stationärer Aufenthalt aus einem anderen Grund kein Ausschlusskriterium. Infekte, vorübergehende Antibiotika-Behandlungen, Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika sowie Rauchen oder Diabetes mellitus waren ebenfalls keine Ausschlusskriterien.

2.4 Patientenaufnahme und Randomisationsverfahren

Die Aufnahme eines Patienten in die Studie erfolgte durch den verantwortlichen Studienarzt der jeweiligen Klinik. Dieser dokumentierte die Aufnahme sofort und meldete den Patienten der Abteilung Biometrie und Medizinische Dokumentation der Universität Ulm, die mit einem Computerprogramm einen nach Kliniken geschichteten Randomisationsplan erstellte, welcher die Gerätevergabe regelte. Dieses Vorgehen gewährleistete, dass in jeder der teilnehmenden Kliniken nach jeweils sechs neu aufgenommenen Patienten die Gesamtzahl der Studienpatienten mit Verum- und Placebo-Geräten gleich war. Dieser Randomisationsplan existierte als Unikat der Abteilung Biometrie und medizinische Dokumentation.

Bei Einschluss in die Studie klärte der jeweilige Studienarzt den Patienten innerhalb der aufnehmenden Klinik über das Therapie- und Studienkonzept auf. Dabei musste der Patient darüber informiert werden, dass sowohl Placebo- als auch Verum-Geräte existieren und nicht bekannt ist, in welche Therapiegruppe der jeweilige Patient eingegliedert wird.

Das für die Aufnahme des Patienten grundlegende Röntgen- und CT-Bild wurde der Abteilung Biometrie übermittelt. Diese setzte den Studienleiter über neu aufgenommene Patienten in Kenntnis, welcher die Ein- und Ausschlusskriterien nochmals überprüfte.

2.5 Studientherapie

Zu Beginn der Studientherapie erläuterte der Studienarzt den Patienten die genaue Handhabung des Ultraschallgerätes.

Die Patienten wurden angewiesen vier Monate lang eine tägliche Behandlung von zwanzig Minuten Dauer durchzuführen und diese Behandlung stets zur selben Tageszeit zu beginnen, so dass ein 20 bis 24-stündiger Abstand zwischen den einzelnen Therapieeinheiten gesichert war.

Zudem wies der Studienarzt auf die Notwendigkeit der regelmäßigen, täglichen Eigenbehandlung hin.

Die Patienten gaben das Gerät nach Beendigung der Studientherapie an die Abteilung Biometrie zurück. Hier wurde das Gerät auf seine Vollständigkeit überprüft, der Inhalt des Speicherchips ausgelesen und in den auszuwertenden Datensatz übernommen.

Bei Interesse des Patienten, die Ultraschalltherapie fortzusetzen, stellte die Herstellerfirma Ultraschallgeräte kostenlos zur Verfügung. Die Daten und die Heilungsprogredienz für diesen Zeitraum wurden von der Studienleitung nicht erfasst und gingen nicht in die Auswertung ein.

2.6 Untersuchungsprogramm

Die 120 Tage dauernde Studienbehandlung umfasste folgende Untersuchungs-Termine:

- Aufnahmeuntersuchung
- Zwischenuntersuchung nach vier, acht und zwölf Wochen
- Abschlussuntersuchung nach sechzehn Wochen

Außerdem war es den Patienten bei Komplikationen oder Problemen, bei unerwünschten Ereignissen oder auf Wunsch des einzelnen jederzeit möglich auch außerhalb der Behandlungstermine einen Termin in der Sprechstunde zu bekommen.

Die Datenerfassung erfolgte durch spezielle Erhebungsbögen (Case Report Forms= CRF`s). Diese übermittelte der Arzt nach der jeweiligen Untersuchung ausgefüllt an die Abteilung Biometrie.

Bei der **Aufnahmeuntersuchung** wurden folgende Informationen erhoben:

- Ein- und Ausschlusskriterien
- Demographische Daten, wie z.B. Geschlecht und Alter
- Körpergewicht und -größe
- Allgemeine Anamnese
- Medikamentenanamnese
- Unfallanamnese und Traumaprofil, Art und Schwere der Verletzung, Vorgehen bei der Primärversorgung und bisheriger Verlauf
- Röntgen- und CT-Bild

Bei den **Zwischenuntersuchungen** wurde erhoben:

- Regelmäßiger Gebrauch und Probleme mit dem Ultraschallgerät
- Weichteilverhältnisse
- Schmerzprofil
- Komplikationen und unerwünschte Ereignisse
- Röntgen-Bild

Bei der **Abschlussuntersuchung** wurde erhoben:

- Weichteilverhältnisse
- Schmerzprofil
- Komplikationen und unerwünschte Ereignisse
- Röntgen- und CT-Bild
- Subjektive Einschätzung des Behandlungsergebnisses durch den Patienten
- Subjektive Einschätzung des Behandlungsergebnisses durch den behandelnden Arzt

2.7 Radiologische Datenerhebung

Bei der Aufnahme- und Abschlussuntersuchung fertigte die radiologische Abteilung der behandelnden Klinik von jedem Patienten CT-Bilder der Frakturzone an und digitalisierte diese Bilder im DICOM-Format.

DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) ist ein spezieller Standard für die Radiologie, der weltweit gilt. Er wurde nach dem OSI Modell (Open System Interconnection Modell) entworfen, welches Kommunikation zwischen heterogenen Systemen erlaubt. Mit ihm können Bilder und Daten von unterschiedlichen bildgebenden und bildverarbeitenden Geräten untereinander ausgetauscht und direkt miteinander verglichen werden.

Um dies zu erreichen sind im DICOM Standard

- spezielle Protokolle
- Syntax und Semantik von Kommandos und Nachrichten, die mit den DICOM-Protokollen verschickt werden, und
- Vorschriften für die Beschreibung von DICOM-kompatiblen Geräten definiert.

(Es muss für jedes DICOM-kompatible Gerät eine exakte Beschreibung der Systemfähigkeit vorhanden und veröffentlicht sein.)

Somit erhält man über das DICOM-Format den sekundären Rohdatensatz des CT-Bildes. Dies ermöglicht es, dass die CT-Bilder, unabhängig von dem Computertomographen und der Fensterung in der das Bild aufgenommen wurde, direkt miteinander vergleichbar sind.

Außerdem fertigte die radiologische Abteilung von jedem Patienten bei der Aufnahme-, den Zwischen- und der Abschlussuntersuchung Röntgen-Bilder an. Erforderlich waren standardisierte, konventionelle Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen (AP und seitlicher Strahlengang).

2.8 Beurteilung des Therapieerfolges (Zielgröße)

Drei voneinander unabhängige Untersucher beurteilten den durch die Studienbehandlung erreichten Therapieverlauf und -erfolg anhand der CT-Bilder, durch die Messung der Dichte und der Fläche des nicht überbrückten Areals in der Frakturzone.

Um objektive Daten zu erhalten, mussten die CT-Untersuchungen vor der Beurteilung einzeln hinsichtlich der Patientendaten anonymisiert und in ein digitales CT-Archiv (PACS® Evaluation System-Philips Extended Brilliance™ Workspace) importiert werden.

Dieses Programm ermöglicht es Eingangs- und Ausgangs-CT's eines Patienten auf zwei Bildschirmen zur gleichen Zeit darstellen zu können. Um diese nun objektiv miteinander vergleichen zu können, wurden beide Bilder vor Beginn der Messungen auf exakt gleicher Position miteinander verknüpft. Dadurch konnte sichergestellt werden, dass das zu messende Areal bei Beginn und Ende der Therapie identisch war.

Diese Verknüpfung geschah über Landmarken, die in beiden CT's auf gleicher Höhe zu finden sind. Dazu verwendeten die Untersucher z.B. implantierte Metallteile wie Nägel, Platten oder Schrauben oder markante Knochenvorsprünge. Nach der Verknüpfung der CT-Bilder wurde die Frakturzone aufgesucht und drei verschiedene Regionen definiert, die sich in der Mitte der Frakturzone befinden und nur wenige Millimeter voneinander entfernt sind.

Zuerst musste die Dichte im Frakturspalt bestimmt werden, dazu legten die Untersucher das frakturierte Areal im Eingangs-CT fest.

Um die Dichtewerte in beiden CT's objektiv miteinander vergleichen zu können, wurde anschließend die gewählte Fläche des Eingangs-CT auf das exakt gleiche Areal im Ausgangs-CT projiziert.

Das System berechnete daraufhin jeweils die Dichte der gewählten Fläche in der Einheit [HU] (Hounsfield Unit).

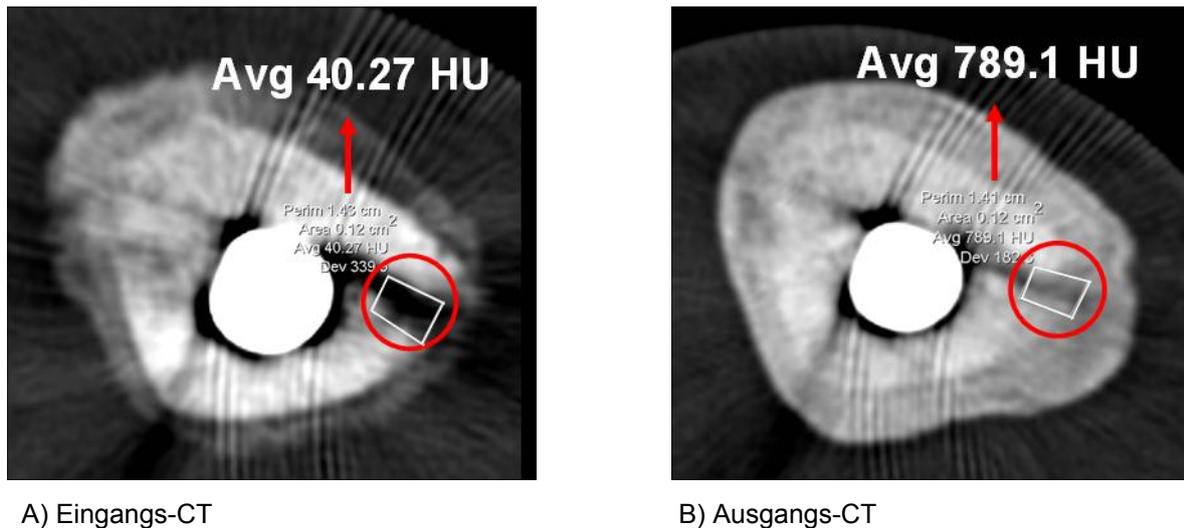


Abb.3: Dichtemessung.

Zur Bestimmung der Dichte im Frakturspalt muss das Areal im Eingangs-CT mit dem Cursor umfahren werden, das keinerlei knöcherne Konsolidierung aufweist. Im Ausgangs-CT wird die gewählte Fläche auf das gleiche Areal projiziert. Das System berechnet daraufhin jeweils die Dichte der gewählten Fläche in der Einheit [HU].

[CT= Computertomographie; Perim= Umfang; Area= Fläche; Avg= mittlere Knochen-dichte; HU= Hounsfield Unit; Dev= Standardabweichung]

Dabei wurde der Eingangs- und Ausgangsbefund miteinander verglichen, die Veränderung der Fläche wurde vom System in der Einheit cm^2 berechnet.

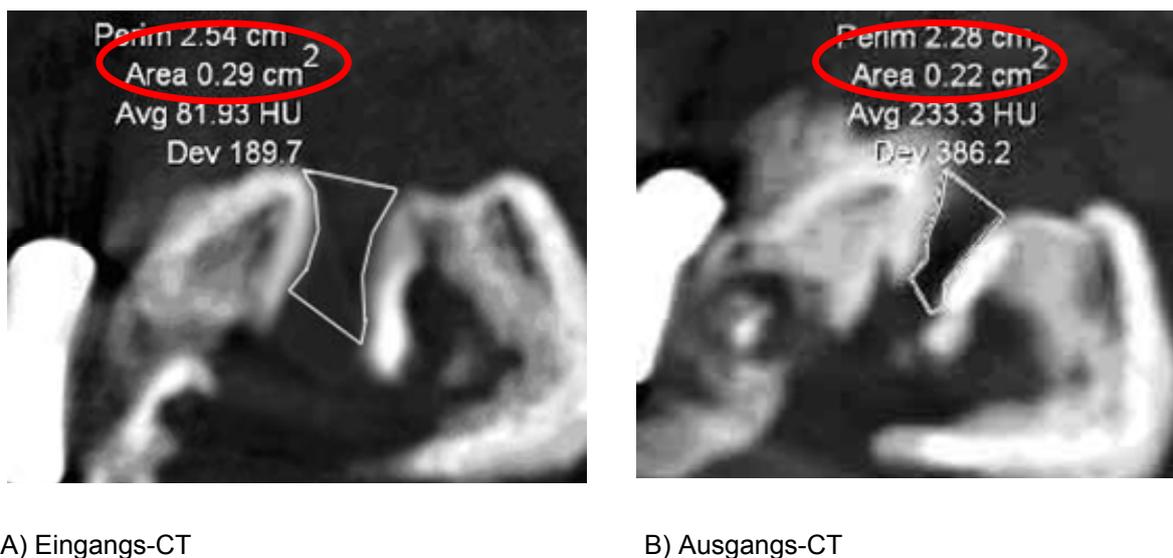


Abb.4: Größenmessung des destruierten Areals.

Um die Fläche des Frakturspalt zu messen, muss in beiden CT-Bildern das Areal bestimmt werden, in dem keine knöcherne Konsolidierung zu finden ist. Das System berechnet die Fläche in der Einheit [cm^2].

[CT= Computertomographie; Perim= Umfang; Area= Fläche; Avg= mittlere Knochen-dichte; HU= Hounsfield Unit; Dev= Standardabweichung]

Um eventuelle Messfehler zu vermeiden, wurde jede Messung in jeder der drei gewählten Regionen dreimal durchgeführt.

Somit erhielt man für jede Region folgende Werte:

Tab.3: Messwerte einer Region.

Um eventuelle Messfehler zu vermeiden, wird jede Messung in jeder der drei gewählten Regionen dreimal wiederholt. Somit erhält man für jede Region sechs Dichte- und sechs Flächen-Werte.

[HU= Hounsfield Unit; CT= Computertomographie]

Region	Messung	Dichte [HU]		Nicht durchbaute Fläche [cm ²]	
		Eingangs-CT	Ausgangs-CT	Eingangs-CT	Ausgangs-CT
1	1	40,27	789,1	0,29	0,22
	2	Messwert	Messwert	Messwert	Messwert
	3	Messwert	Messwert	Messwert	Messwert

Zusätzlich bestimmten die Untersucher in jedem CT-Bild einen Referenzwert der Dichte aus dem gesunden Anteil des verletzten Knochens. Somit konnten intraindividuelle Veränderungen der Knochendichte, die zum Beispiel durch physikalische Belastung oder Immobilität entstehen können, während der Behandlungsdauer berücksichtigt werden.

Alle Messungen wurden digital gespeichert.

2.9 Statistische Auswertung

2.9.1 Berechnung der Ausgangsvariablen

Für die Bestimmung der Ausgangsvariablen eines Patienten wurde, sowohl für das Eingangs-CT als auch für das Ausgangs-CT, aus drei Einzelmessungen einer Region der Mittelwert berechnet. Aus dem Mittelwert des Eingangs-CT's und dem Mittelwert des Ausgangs-CT's wurde eine Differenz gebildet.

Somit erhielt man für jede der drei Regionen eine Differenz. Von diesen drei Differenzen wurde daraufhin wieder ein Mittelwert gebildet und dieser Mittelwert entsprach der Ausgangsvariablen des Patienten.

Diese Variable wurde für die Dichte und die Fläche des Frakturspaltes getrennt bestimmt.

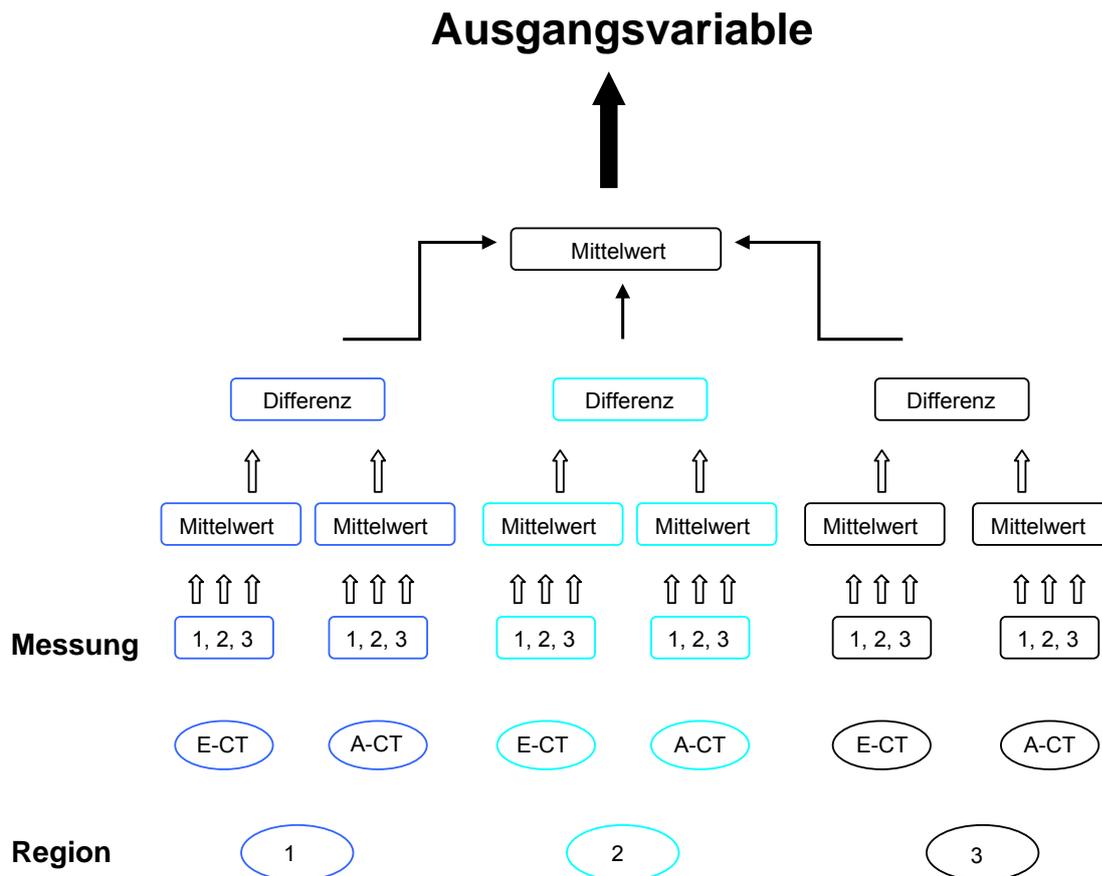


Abb.5: Bestimmung der AusgangsvARIABLEN.

Zur Bestimmung der Variablen wird aus den drei Einzelwerten einer Region (dabei entspricht die blaue Farbe Region1, die grüne Region 2 und die schwarze der Region 3) jeweils der Mittelwert berechnet. Aus dem Mittelwert des Eingangs-CT und dem Mittelwert des Ausgangs-CT wird die Differenz gebildet. Somit erhält man für jede Region eine Differenz. Aus diesen drei Differenzen wird ebenfalls der Mittelwert gebildet, welcher die AusgangsvARIABLE darstellt. [E-CT= Eingangs-Computertomographie; A-CT= Ausgangs-Computertomographie]

2.9.2 Auswertungskollektiv

Die Auswertung erfolgte in den Kollektiven Full sample (FSA), Valid for Efficacy (VEA) und in der Safety Analyse (SA).

Die Safety Analyse erfasste alle in die Studie aufgenommenen Patienten.

Die Full sample Analyse, die auch Intention to treat Analyse genannt wird, wertete alle Patienten aus, die randomisiert wurden und mindestens einmal an der Ultraschallbehandlung teilgenommen haben. Somit erfasste dieses Kollektiv auch die Patienten, die durch Studienausschluss keine AusgangsvARIABLE aufwiesen. Deshalb führte man innerhalb dieses FSA-Kollektives vier verschiedene Analysen durch. Die fehlenden AusgangsvARIABLEN wurden in drei der vier Analysen ersetzt. Für die eingesetzten Variablen wählte man die mediane, die beste und die schlechteste

Knochendichteänderung des Patienten-Kollektiv, dem der jeweilige Patient angehörte.

In die Valid for Efficacy Auswertung gingen die Patienten des FSA-Kollektives ein, die entsprechend nach Studienplan behandelt und beobachtet wurden und keine größeren Protokollverletzungen aufwiesen.

Vor Entblindung der Studiendaten musste in einer Konferenz die Protokoll-Verletzungen der einzelnen Patienten genau festgelegt werden und daraus das Auswertungskollektiv bestimmt werden, dem der jeweilige Patient angehörte.

2.9.3 Primäre Zielgrößen

Die Studie hat zwei primäre Zielgrößen, die Veränderung der Knochendichte und die Änderung der Fläche des Frakturspaltes.

Bei der Auswertung von diesen wurde die a priori Hypothese, eine Step-down Testprozedur nach dem Abschlussprinzip verwendet. Im Falle einer Signifikanz wurden als zweite Ebene jede der beiden Zielgrößen einzeln getestet. Eine Adjustierung der Überschreitungswahrscheinlichkeit ist dabei nicht erforderlich. Für alle statistischen Tests wurde der Wilcoxon-Rangsummen Test für zwei Parallelgruppen verwendet. Als Signifikanzniveau setzten wir 1% fest. Die Verwendung eines verteilungsfreien Tests ist indiziert, weil Knochendichte und Frakturspalt und auch das Produkt daraus vermutlich rechtsgipflig verteilt sein werden.

2.9.4 Sekundäre Zielgrößen

Sekundären Zielvariablen entsprechen

- Subjektive Einschätzung des Behandlungsergebnisses durch den Patienten.
- Subjektive Einschätzung der Effektivität der Studientherapie durch den behandelnden Arzt.
- Schmerzen und Instabilitätsgefühl nach Beenden der Studientherapie.

Diese Variablen wurden über deskriptive statistische Methoden ausgewertet.

(Median, Durchschnitt, Maximum, 25%-Quantile, 75%-Quantile)

Die statistischen Tests der sekundären Zielvariablen betrachtete man rein explorativ.

Für den Vergleich der Ergebnisse wurde ebenfalls der Wilcoxon-Rangsummen Test verwendet.

2.10 Nachuntersuchungsprogramm

Alle Patienten, die die Studie bei Abschluss der Patientenrekrutierung mindestens sechs Monate zuvor beendet hatten, wurden durch einen speziell entworfenen Fragebogen erfasst.

Der Fragebogen enthielt folgende Punkte:

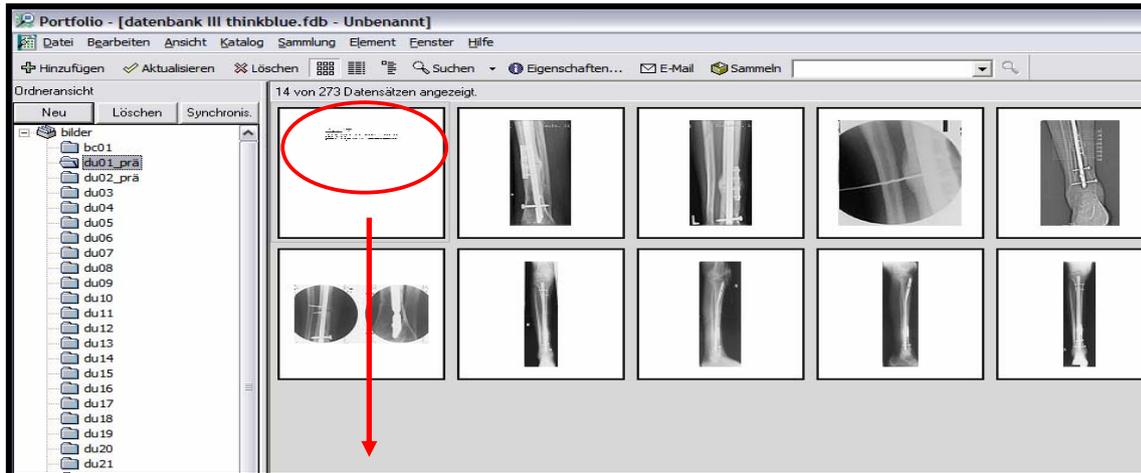
- Wurde die Behandlung mit Ultraschall nach Abschluss der Studie weitergeführt?
- War eine weitere operative Behandlung der Fraktur notwendig?
- Traten unerwünschte Nebenwirkungen auf?
- Subjektive Meinung des Patienten zur Studientherapie?

2.11 Patientenarchivierung

Die Patienten wurden unter der jeweiligen Identifikationsnummer in einer Datenbank erfasst. Dabei speicherte man unter der Nummer des Patienten alle Röntgenbilder der Eingangs-, Zwischen- und Abschlussuntersuchung ab und protokollierte die Diagnose und die operative Versorgung der Fraktur genau.

Um zwischen Delayed Union und Non Union Patienten zu unterscheiden, musste das Datum der Fraktur und der Beginn mit der Ultraschalltherapie ebenfalls dokumentiert werden.

Außerdem wurden alle durchgeführten Messungen der CT-Bilder über Bildschirmfotos festgehalten und unter der jeweiligen Patientenummer abgespeichert.



Unfalldatum: 05.06.2004
Beginn US-Therapie: 08.03.2005

Diagnose: Pseudarthrose am rechten Unterschenkel bei Z.n. proximaler Tibiafraktur rechts. Es erfolgte eine primäre Plattenosteosynthese, nachfolgende Re-Plattenosteosynthese und autologe Spongiosaplastik.

Abb.6: Datenbank.

Jeder Patient wurde unter der jeweiligen Identifikationsnummer abgespeichert. Archiviert wurden alle Röntgen-Bilder, Bildschirmfotos der CT-Messungen, Unfalldatum, Beginn der Studientherapie, Diagnose und stattgehabte Therapie.

[US-Therapie= Ultraschalltherapie; Z.n.= Zustand nach; CT= Computertomographie]

3. Ergebnisse

3.1 Studienkohorte

Insgesamt wurden 101 Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert. 51 Studienteilnehmer bekamen ein Verum-Gerät zugeteilt und 50 Studienteilnehmer ein Placebo-Gerät.

Tab.4: Studieneinschluss und Randomisation.
[FSA= Full Sample Analyse; SA= Safety Analyse]

	Verum	Placebo	Total
Studieneinschluss			101
Randomisiert			101
FSA and SA	51	50	101

29 der 101 Patienten wiesen eine größere Protokollverletzung (Major Protocol Violation= MPV) auf, die den Ausschluss aus der Studie zur Folge hatte. Davon gehörten elf Patienten zur Verum-Gruppe und achtzehn Patienten zur Placebo-Gruppe.

Gründe hierfür waren bei dreizehn Patienten fehlende CT-Bilder oder nicht lesbare bzw. nicht auswertbare Datensätze. Fünfzehn Patienten erfüllten nicht die mindest Anzahl an Therapieeinheiten.

Ein Studiengerät konnte nicht aufgefunden werden und infolgedessen konnten die Compliance-Daten des Gerätes nicht ausgelesen werden.

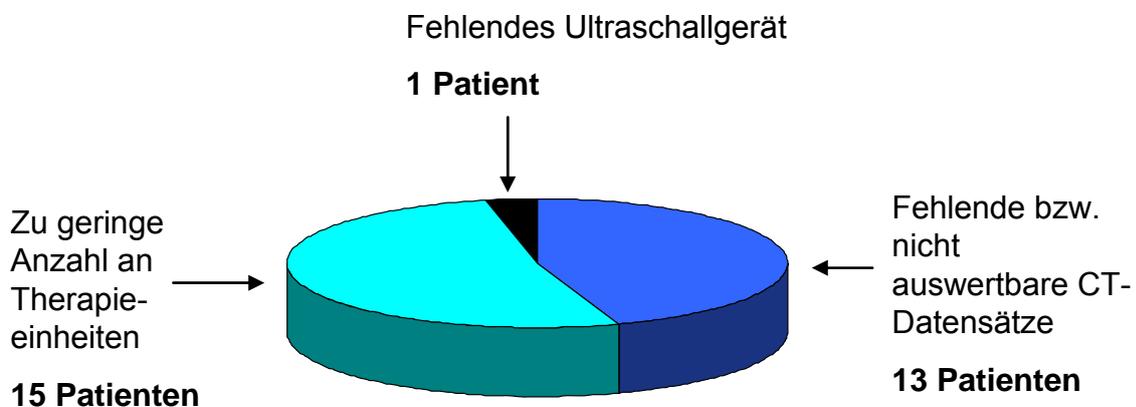


Abb. 7: Protokollverletzungen, die bei 29 Patienten zum Ausschluss aus der Studie führten.
[CT= Computertomographie]

Tab.5: Aus der Studie ausgeschlossene Patienten (FSA-Kollektiv).
 Unterlegt ist die Differenz der ausgeschlossenen Patienten im Placebo- und Verum-Kollektiv.
 [FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten]

Ausschluss aus der Studie	Verum		Placebo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Ja	11	21.6	18	36.0	29	28.7
Nein	40	78.4	32	64.0	72	71.3
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0

Siebzehn aus der Studie ausgeschlossene Patienten hatten keine Ausgangsvariable. Davon befanden sich zwölf Patienten in der Placebo- und fünf Patienten in der Verum-Gruppe.

Tab. 6: Ausgeschlossene Patienten (MPV) in Korrelation zur Ausgangsvariablen.
 Unterlegt ist die Diskrepanz der MPV-Verteilung ohne Ausgangsvariable bei Placebo- und Verum-Patienten.
 [MPV= Major Protocol Violation – führt zum Studienausschluss; VEA= Valid for Efficacy Analyse]

	Verum	Placebo	Total
MPV und keine Ausgangsvariable	5	12	17
MPV mit Ausgangsvariable	6	6	12
VEA	40	32	72

Die Patientenrekrutierung erfolgte multizentrisch durch sechs verschiedene Zentren, wobei zwei der Zentren 83,2% der Studienpatienten stellten.

Die anderen Kliniken schlossen jeweils neun, vier, drei oder einen Patienten in die Studie ein.

Tab.7: Anzahl rekrutierter Patienten pro Studienzentrum (FSA-Kollektiv).
 Unterlegt sind die zwei Hauptstudienzentren.
 [FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten]

Studienzentrum	Verum		Placebo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Duisburg	22	43.1	19	38.0	41	40.6
Goerlitz	1	2.0	2	4.0	3	3.0
Hamburg	0	0.0	1	2.0	1	1.0
Jena	5	9.8	4	8.0	9	8.9
Ludwigshafen	2	3.9	2	4.0	4	4.0
Ulm	21	41.2	22	44.0	43	42.6
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0

3.1.1. Demographie

Die meisten Patienten waren männlich, lediglich 23,8% der Patienten des FSA-Kollektives waren weiblich.

In der Placebo-Gruppe befanden sich 18,0% Frauen und in der Verum-Gruppe handelte es sich um 29,4% weibliche Studienteilnehmer.

Tab.8: Geschlechterverteilung der Patienten (FSA-Kollektiv).
[FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten]

	Verum		Placebo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Weiblich	15	29.4	9	18.0	24	23.8
Männlich	36	70.6	41	82.0	77	76.2
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0

Das mediane Alter der Patienten betrug im Gesamt-Kollektiv der FSA 45 Jahre. In der Placebo-Gruppe lag das mediane Alter bei 48 Jahren und in der Verum Gruppe betrug das mediane Alter 43 Jahre.

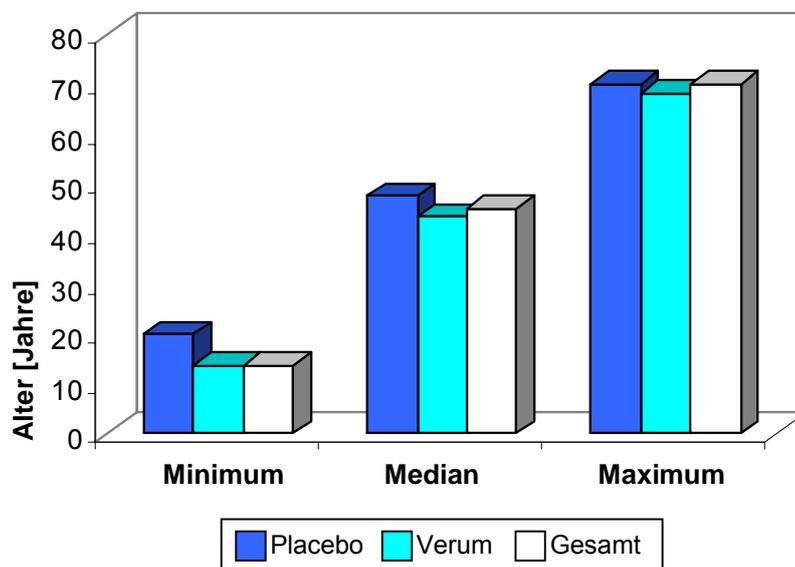


Abb.8: Altersverteilung der Patienten in Jahren (FSA-Kollektiv).
[FSA= Full sample Analyse]

3.1.2. Risikoprofil

40,6% der Patienten waren aktive Raucher und 22,8% hatten das Rauchen beendet. Die Raucher und Ex-Raucher konsumierten im Median zwanzig Zigaretten pro Tag über zwanzig Jahre.

Dabei befanden sich in der Placebo-Gruppe 46,0% Raucher, 24,0% Ex-Raucher und 30,0% der Placebo-Patienten waren Nicht-Raucher.

In der Verum-Gruppe waren es 35,3% Raucher, 21,6% Ex-Raucher und 39,2% der Patienten hatten nie geraucht.

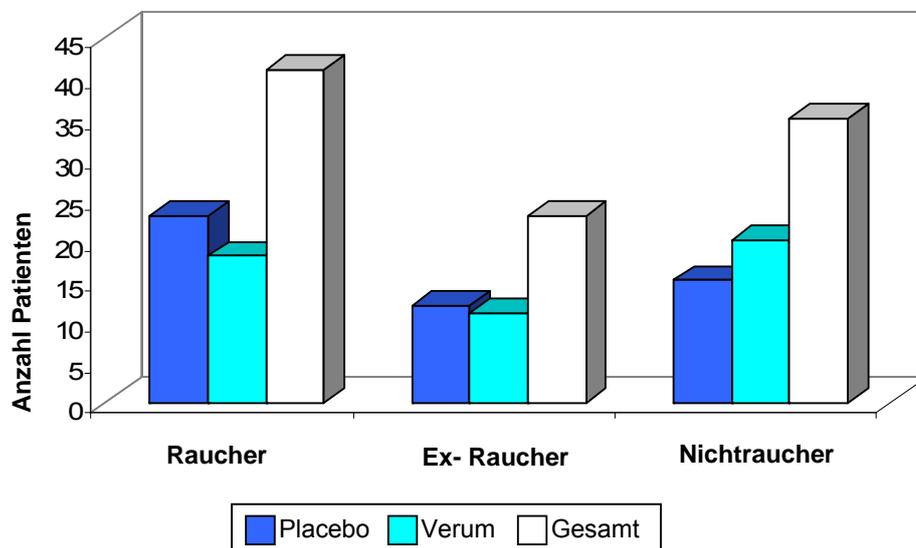


Abb. 9: Rauchverhalten der Patienten (FSA-Kollektiv).
[FSA= Full Sample Analyse]

Insgesamt waren zehn Patienten an einer zusätzlichen Nebendiagnose erkrankt. In der Placebo-Gruppe wiesen zwei Patienten einen Diabetes mellitus Typ II auf und fünf weitere Patienten litten an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Bei den Patienten der Verum-Gruppe gab es ebenfalls zwei Patienten, die an Diabetes mellitus Typ II erkrankt waren und einen Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.

Tab.9: Relevante Nebendiagnosen der Patienten (FSA-Kollektiv).
 Unterlegt sind die an Diabetes mellitus Typ II und arterieller Verschlusskrankheit erkrankten Patienten.
 [FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; K.A.= Keine Angaben]

	Verum		Placebo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Thrombophlebitis						
Ja	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nein	51	100.0	50	100.0	101	100.0
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0
Diabetes mellitus Typ II						
Ja	2	3.9	2	4.0	4	4.0
Nein	49	96.1	48	96.0	97	96.0
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0
Arterielle Verschlusskrankheit						
K.A.	0	0.0	1	2.0	1	1.0
Ja	1	2.0	5	10.0	6	5.9
Nein	50	98.0	44	88.0	94	93.1
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0

Die Patienten wurden anhand eines Fragebogens nach der Einnahme von Kortison-Präparaten, Antikoagulanzen, Antiphlogistika und Kalzium-Antagonisten befragt. Insgesamt 31 der Patienten nahmen regelmäßig Medikamente dieser Substanzklassen ein. Lediglich Kortison-Präparate wurden von keinem der Patienten eingenommen.

In der Placebo-Gruppe wiesen fünf Patienten eine Medikation mit Antikoagulanzen auf und acht Patienten eine Medikation mit Antiphlogistika.

Bei den Verum-Patienten nahmen ebenfalls fünf Patienten Antikoagulanzen ein. Zwölf Patienten wurden mit Antiphlogistika behandelt und ein Patient mit Kalzium-Antagonisten.

Tab.10: Relevante Medikation der Patienten (FSA-Kollektiv).
 Unterlegt sind die Patienten, die eine regelmäßige Medikation dieser Substanzklassen
 angaben.
 [FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; K.A.= Keine Angaben]

	Verum		Placebo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Antikoagulanzen						
K.A.	0	0.0	1	2.0	1	1.0
Ja	5	9.8	5	10.0	10	9.9
Nein	46	90.2	44	88.0	90	89.1
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0
Antiphlogistika						
K.A.	1	2.0	2	4.0	3	3.0
Ja	12	23.5	8	16.0	20	19.8
Nein	38	74.5	40	80.0	78	77.2
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0
Kalzium-Antagonisten						
K.A.	3	5.9	2	4.0	5	5.0
Ja	1	2.0	0	0.0	1	1.0
Nein	47	92.2	48	96.0	95	94.1
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0

3.2. Fraktur

3.2.1. Frakturalter

Der Zeitraum zwischen Frakturdatum und Therapiebeginn variierte von 96 Tagen bis 2471 Tagen. Das mediane Zeitintervall betrug im FSA-Kollektiv 252 Tage (min.:96 Tage; max.:2471 Tage).

In der Placebo-Gruppe betrug das Frakturalter bei Therapiebeginn im Median 231 Tage (min.:120 Tage; max.:1481 Tage) und in der Gruppe der Verum-Patienten betrug das Frakturalter im Median 278 Tage (min.:96 Tage; max.:2471 Tage).

Tab.11: Zeitintervall zwischen Fraktur und Studieneinschluss in Tagen (FSA-Kollektiv).
 Unterlegt ist der Unterschied im mittleren Frakturalter der beiden Patientenkollektive.
 [FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; Q25= 25%-Quantile; Q75= 75%-
 Quantile; Std.= Standardabweichung]

	N	Minimum	Q25	Median	Q75	Maximum	Mittelwert	Std.
Verum	51	96.0	181.0	278.0	458.0	2471	421.9	427.3
Placebo	50	120.0	160.8	231.0	338.8	1481	324.7	292.1
Total	101	96.0	171.0	252.0	403.0	2471	373.8	368.1

3.2.2. Frakturlokalisierung

Die Tibia frakturierte bei 53,5% der Patienten des FSA-Kollektives im distalen Anteil und bei 16,8% der Patienten im proximalen Anteil. Allerdings fehlt bei 29,7% der Patienten diese Angabe.

In der Placebo-Gruppe handelte es sich in 18,0% der Fälle um eine proximale Tibiafraktur und in 50,0% der Fälle um eine distale Tibiafraktur.

Bei den Verum-Patienten frakturierte die Tibia in 15,7% der Fälle im proximalen Anteil und bei 56,9% im distalen Anteil.

Tab.12: Lokalisation der Fraktur (FSA-Kollektiv).
[FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; K.A.= Keine Angaben]

Lokalisation der Fraktur	Verum		Placebo		Total	
	N	%	N	%	N	%
K.A.	14	27.5	16	32.0	30	29.7
Proximal	8	15.7	9	18.0	17	16.8
Distal	29	56.9	25	50.0	54	53.5
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0

3.2.3. Fraktureinteilung

Zusätzlich wurde bei 88,1% der Patienten des FSA-Kollektives ein Weichteilschaden und bei 79,2% der Patienten eine weitere Fraktur der Fibula diagnostiziert.

Im Kollektiv der Placebo-Patienten handelt es sich bei 46,0% der Patienten um einen geschlossenen und bei 40,0% um einen offenen Weichteilschaden.

Bei 80,0% der Placebo-Patienten wurde außerdem eine Fibulafraktur festgestellt, die bei 18,0% im oberen Drittel, bei 14,0% im mittleren Drittel und bei 36,0% der Patienten im unteren Drittel der Fibula lokalisiert war.

Bei den Verum-Patienten hatten 58,8% der Patienten einen geschlossenen und 31,4% einen offenen Weichteilschaden. Insgesamt erlitten 78,4% der Verum-Patienten eine Fibulafraktur, die sich bei 11,8% im oberen, bei 29,4% im mittleren und bei 21,6% der Patienten im unteren Drittel befand.

Tab.13: Frakturklassifizierung (FSA-Kollektiv).

[FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; K.A.= Keine Angaben]

	Verum		Placebo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Weichteilschaden						
K.A.	2	3.9	4	8.0	6	5.9
Kein Weichteilschaden	3	5.9	3	6.0	6	5.9
Geschlossener Weichteilschaden	30	58.8	23	46.0	53	52.5
Offener Weichteilschaden	16	31.4	20	40.0	36	35.6
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0
Zusätzliche Fraktur der Fibula						
K.A.	5	9.8	3	6.0	8	7.9
Ja	40	78.4	40	80.0	80	79.2
Nein	6	11.8	7	14.0	13	12.9
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0
Lokalisation der Fibulafraktur						
K.A.	19	37.3	16	32.0	35	34.7
Oberes Drittel	6	11.8	9	18.0	15	14.9
Zentrales Drittel	15	29.4	7	14.0	22	21.8
Unteres Drittel	11	21.6	18	36.0	29	28.7
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0

Die Frakturen wurden je nach Art des Unfallmechanismus in Hoch-Energie und Nieder-Energie Traumata eingeteilt. Im FSA-Kollektiv zeigten sich 45,5% Hoch-Energie und 44,6% Nieder-Energie Unfallmechanismen.

In der Placebo-Gruppe befanden sich 42,0% Hoch-Energie und 44,0% Nieder-Energie Traumata.

Bei den Verum-Patienten handelte es sich um 49,0% Hoch-Energie und 45,1% Nieder-Energie Traumata.

Tab.14: Traumaprofil (FSA-Kollektiv).

Unterlegt ist die Anzahl der Patienten mit Hoch-Energie Traumata. Im Kollektiv der Verum-Patienten befindet sich eine größere Anzahl für den Konsolidierungsprozess ungünstiger Traumaprofile.

[FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; K.A.= Keine Angaben]

	Verum		Placebo		Total	
	N	%	N	%	N	%
K.A.	3	5.9	7	14.0	10	9.9
Hoch-Energie	25	49.0	21	42.0	46	45.5
Nieder-Energie	23	45.1	22	44.0	45	44.6
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0

3.2.4. Osteosynthese

Die Frakturreposition wurde in offene und geschlossene Reposition unterteilt, insgesamt handelte es sich im FSA-Kollektiv um 41,6% offene und 41,6% geschlossene Frakturrepositionen.

In der Placebo-Gruppe waren es 42,0% geschlossene und 34,0% offene Repositionen. In der Verum-Gruppe wurden 41,2% der Patienten geschlossen und 49,0% der Patienten offen reponiert.

Tab.15: Frakturreposition (FSA-Kollektiv).

[FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; K.A.= Keine Angaben]

Art der Reposition	Verum		Placebo		Total	
	N	%	N	%	N	%
K.A.	5	9,8	12	24,0	17	16,8
Geschlossen	21	41.2	21	42.0	42	41.6
Offen	25	49.0	17	34.0	42	41.6
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0

Die primäre osteosynthetische Versorgung der Patienten erfolgte durch Implantation eines Marknagels, Plattenosteosynthesen oder durch Anbringen eines Fixateur externe.

Dabei wurden bei 48,0% der Placebo-Patienten ein Marknagel implantiert, in 28,0% der Fälle eine Schraubenosteosynthese durchgeführt, bei 38,0% eine Plattenosteosynthese und 34,0% der Patienten wurden mit einem Fixateur externe versorgt.

In der Verum-Gruppe wurde 56,9% der Patienten ein Marknagel implantiert. 37,0% der Patienten wurden mit Hilfe einer Schrauben- und 37,3% der Patienten mit einer Plattenosteosynthese versorgt. Zusätzlich erhielten 29,4% der Patienten einen Fixateur externe.

Tab.16: Primäre osteosynthetische Versorgung (FSA-Kollektiv).

Unterlegt sind die Patienten, die mittels eines Marknagels osteosynthetisch versorgt wurden. Lediglich in diesem Unterpunkt findet sich ein größerer Unterschied der Patientenkollektive in Bezug auf die Osteosynthese.

[FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; K.A.= Keine Angaben]

Osteosynthese	Verum		Placebo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Marknagel						
K. A.	1	2.0	1	2.0	2	2.0
Ja	29	56.9	24	48.0	53	52.5
Nein	21	41.2	25	50.0	46	45.5
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0
Plattenosteosynthese						
Ja	19	37.3	19	38.0	38	37.6
Nein	32	62.7	31	62.0	63	62.4
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0
Fixatuer externe						
K. A.	1	2.0	1	2.0	2	2.0
Ja	15	29.4	17	34.0	32	31.7
Nein	35	68.6	32	64.0	67	66.3
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0

Bei einigen Patienten war zusätzlich noch eine autologe Spongiosaplastik oder ergänzende chirurgische Maßnahmen, wie zum Beispiel Weichteilschäden deckende Operationen notwendig. Dabei handelte es sich um 30,0% der Placebo-Patienten und um 39,2% der Verum-Patienten.

Tab.17: Zusätzliche chirurgische Interventionen (FSA-Kollektiv).

[FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; z.B.= zum Beispiel]

Ergänzende Operationen	Verum		Placebo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Nein	31	60.8	35	70.0	66	65.3
Spongiosaplastik	17	33.3	13	26.0	30	29.7
Andere (z.B. Lappenplastik)	3	5.9	2	4.0	5	5.0
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0

3.3. Patienten-Compliance

Die Studientherapie erforderte 120 Tage lang eine tägliche Behandlung von zwanzig Minuten Dauer.

Die Patienten des FSA-Kollektives verwendeten das Ultraschallgerät im Median an 99 Tagen. In der Verum-Gruppe wurde das Gerät im Median an 102 Tagen (min.:20 Tage; max.:132 Tage) benützt und in der Placebo-Gruppe an 94 Tagen (min.:14 Tage; max.:131 Tage).

Tab.18: Behandlungsdauer in Tagen (FSA-Kollektiv).

Unterlegt sind die medianen und mittleren Behandlungstage. Dabei wird ersichtlich, dass im Kollektiv der Verum-Patienten eine höhere Compliance-Rate vorhanden war.
 [FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; K.A. Keine Angaben; Q25= 25%-Quantile; Q75= 75%-Quantile; Std.= Standardabweichung]

	N	K. A.	Mini- mum	Q25	Median	Q75	Maxi- mum	Mittel- wert	Std.
Verum	50	1	20.0	78.3	102.5	114.3	132.0	92.8	28.5
Placebo	45	5	14.0	62.5	94.0	108.5	131.0	86.1	29.2
Total	94	6	14.0	68.0	99.0	112.0	132.0	89.6	28.9

3.4. Primäre Zielgrößen

3.4.1. Knochendichte

Die Änderung der Dichtewerte wurde sowohl für das FSA- als auch für das VEA-Kollektiv berechnet. Positive Steigerungen der Dichtewerte stehen für einen Therapieerfolg.

In der Full sample Analyse wurden insgesamt vier verschiedene Analysen durchgeführt. Die fehlenden Variablen mussten in drei Analysen ersetzt werden. Für die eingesetzten Variablen wählte man die mediane, die beste und die schlechteste Knochendichteänderung in der jeweiligen Gruppe.

Tab.19: Eingesetzte Variablen für die Knochendichteanalyse in [HU].

Unterlegt sind die ausgeschlossenen Patienten ohne Ausgangsvariable. Es befinden sich deutlich mehr Patienten ohne Ausgangsvariable im Placebo-Kollektiv.
 [HU= Houndsfield Unit]

	Fehlende Ausgangsvariablen	Schlechtester Wert	Median	Bester Wert
Verum	5	-69.4	399.5	940.4
Placebo	12	-22.7	227.6	887.4

FSA- kein Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen

In der FSA-Gruppe wurden zunächst die fehlenden Ausgangsvariablen, der aus der Studie ausgeschlossenen Patienten nicht ersetzt.

Hierbei ergab sich in der Placebo-Gruppe eine Dichteänderung um im Median 227,6 HU (min.: -22,7 HU; max.: 887,4 HU).

Die Verum-Gruppe hatte einen Zuwachs der Dichte um im Median 399,5 HU

(min.: -69,4 HU; max.: 940,4 HU). Dies ergab einen p-Wert von 0,02, was keinen statistisch signifikanten Zugewinn an Dichte für die Verum-Gruppe bedeutete.

Tab.20: Mittlere Veränderung der Knochendichte in [HU] (FSA-Kollektiv ohne Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen).
 Unterlegt ist der mediane Dichtegewinn.
 [HU= Hounsfield Unit; FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; Q25= 25%-Quantile; Q75= 75%-Quantile; Std.= Standardabweichung]

	N	Mini- mum	Q25	Median	Q75	Maxi- mum	Mittel- wert	Std.	p-Wert
Verum	46	-69.4	191.8	399.5	565.2	940.4	388.8	250.4	
Placebo	38	-22.7	60.5	227.6	436.0	887.4	281.2	234.3	0.020
Total	84	-69.4	109.9	356.9	521.5	940.4	340.1	247.7	

FSA- Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen durch die jeweils schlechteste Variable

Die fehlenden Ausgangsvariablen der ausgeschlossenen Patienten wurden nun durch die Variable ersetzt, die das schlechteste Ergebnis in der jeweiligen Gruppe darstellte.

Dabei ergab sich für die Placebo-Gruppe im Median ein Zuwachs an Dichte um 113,6 HU (min.: -22,7 HU; max.: 887,4 HU). Bei der Verum-Gruppe handelte es sich um einen Zuwachs um im Median 361,5 HU (min.: -69,4 HU; max.: 940,4 HU). Dies ergab einen statistisch signifikanten Zuwachs der Dichte in der Verum-Gruppe mit einem p-Wert von 0,0077.

Tab.21: Mittlere Veränderung der Knochendichte in [HU] (FSA-Kollektiv mit Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen durch die jeweils schlechteste Variable).
 Unterlegt sind der mediane Dichtegewinn und der statistisch signifikante p-Wert.
 [HU= Hounsfield Unit; FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; Q25= 25%-Quantile; Q75= 75%-Quantile; Std.= Standardabweichung]

	N	Mini- mum	Q25	Median	Q75	Maxi- mum	Mittel- wert	Std.	p-Wert
Verum	51	-69.4	96.1	361.5	529.4	940.4	343.9	274.5	
Placebo	50	-22.7	-22.7	113.6	407.3	887.4	208.3	242.2	0.0077
Total	101	-69.4	40.5	249.4	495.2	940.4	276.7	266.6	

FSA- Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen durch die jeweils *mediane* Variable

Beim Ersatz der fehlenden Werte durch die Variable, die im Median in der jeweiligen Gruppe erreicht wurde, ergab sich eine Dichtesteigerung in der Placebo-Gruppe um im Median 227,6 HU (min.: -22,7 HU; max.: 887,4 HU). Die Verum-Gruppe steigerte sich im Median um 399,5 HU (min.: -69,4 HU; max.: 940,4 HU). Dieser Unterschied lag mit $p=0,0027$ im signifikanten Bereich.

Tab.22: Mittlere Veränderung der Knochendichte in [HU] (FSA-Kollektiv mit Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen durch die jeweils mediane Variable).
 Unterlegt sind der mediane Dichtegewinn und der statistisch signifikante p-Wert.
 [HU= Hounsfield Unit; FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; Q25= 25%-Quantile; Q75= 75%-Quantile; Std.= Standardabweichung]

	N	Mini- mum	Q25	Median	Q75	Maxi- mum	Mittel- wert	Std.	p-Wert
Verum	51	-69.4	224.4	399.5	529.4	940.4	389.9	237.5	0.0027
Placebo	50	-22.7	102.8	227.6	407.3	887.4	268.3	204.9	
Total	101	-69.4	128.3	289.2	495.2	940.4	329.7	229.2	

FSA- Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen durch die jeweils *beste* Variable

Die fehlenden Ausgangsvariablen wurden nun durch den besten Wert in der jeweiligen Gruppe ersetzt.

Dies bedeutet für die Placebo-Gruppe eine Steigerung der Dichtewerte um im Median 387,5 HU (min.: -22,7 HU; max.: 887,4 HU) und in der Verum-Gruppe um 446,5 HU (min.: -69,4 HU; max.: 940,4 HU).

Somit ergab sich für die Verum-Gruppe kein statistisch signifikanter Dichtezuwachs. Der p-Wert betrug 0,27.

Tab.23: Mittlere Veränderung der Knochendichte in [HU] (FSA-Kollektiv mit Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen durch die jeweils beste Variable).
 Unterlegt ist der mediane Dichtegewinn.
 [HU= Hounsfield Unit; FSA= Full Sample Analyse, N= Anzahl der Patienten; Q25= 25%-Quantile; Q75= 75%-Quantile; Std.= Standardabweichung]

	N	Mini- mum	Q25	Median	Q75	Maxi- mum	Mittel- wert	Std.	p-Wert
Verum	51	-69.4	224.4	446.5	645.5	940.4	442.9	289.6	
Placebo	50	-22.7	102.8	387.5	887.4	887.4	426.7	331.5	0.27
Total	101	-69.4	128.3	411.8	691.7	940.4	434.9	309.6	

VEA

In der Auswertung des VEA-Kollektives ergab sich für die Placebo-Gruppe eine Steigerung der Dichte um im Median 311,6 HU (min.:18,7 HU; max.:887,4 HU). Die Verum-Gruppe erzielte einen Dichtezuwachs um 381,5 HU (min.: -69,4 HU; max.:798,8 HU). Dies bedeutet einen p-Wert von 0,12, was keiner statistisch signifikanten Dichtesteigerung der Verum-Gruppe entsprach.

Tab.24: Mittlere Veränderung der Knochendichte in [HU] (VEA-Kollektiv).
 Unterlegt ist der mediane Dichtegewinn.
 [HU= Hounsfield Unit; VEA= Valid for Efficacy Analyse; N= Anzahl der Patienten; Q25= 25%-Quantile; Q75= 75%-Quantile; Std.= Standardabweichung]

	N	Mini- mum	Q25	Median	Q75	Maxi- mum	Mittel- wert	Std.	p-Wert
Verum	40	-69.4	208.5	381.5	521.6	798.8	367.4	227.4	
Placebo	32	18.7	75.6	311.6	504.3	887.4	308.8	238.4	0.12
Total	72	-69.4	126.1	360.3	520.2	887.4	341.3	232.6	

95%-KI und Relativer Benefit der primären Zielgröße

Für die primäre Zielgröße „Knochendichteänderung“ wurde das 95%-KI des Medians und der relative Benefit für beide Kollektive, VEA und FSA-ohne Ersatz der fehlenden Werte, berechnet.

Das 95%-KI der Placebo-Gruppe reichte im FSA-Kollektiv von 111 HU bis 406 HU mit dem Median von 228 HU. In der Verum-Gruppe betrug die untere Grenze des 95%-KI 280 HU, die obere Grenze 518 HU bei einem Median von 399 HU.

Daraus errechnete sich ein relativer Benefit von 1,75 (399/228) für die Verum-Gruppe.

Tab.25: 95%-KI und relativer Benefit (FSA-Kollektiv). Knochendichtewerte in [HU].
 Unterlegt ist der relative Benefit der Ultraschalltherapie.
 [KI= Konfidenzintervall; FSA= Full Sample Analyse, HU= Houndsfield Unit]

	Untere Grenze des 95%-KI	Median	Obere Grenze des 95%-KI	Relativer Benefit der Ultraschalltherapie
Verum	280	399	518	1.75
Placebo	111	228	406	

Im Kollektiv der VEA zeigte sich in der Placebo-Gruppe ein 95%-KI mit einer unteren Grenze von 126 HU und einer oberen Grenze von 430 HU, mit einem Median von 312 HU.

In der Gruppe der Verum-Patienten war die untere Grenze des 95%-KI bei 278 HU und die obere Grenze bei 492 HU, bei einem Median von 382 HU.

Der daraus errechnete relative Benefit beträgt 1,22 (382/312).

Tab.26: 95%-KI und relativer Benefit (VEA-Kollektiv). Knochendichtewerte in [HU].
 Unterlegt ist der relative Benefit der Ultraschalltherapie.
 [KI= Konfidenzintervall; VEA= Valid for Efficacy Analyse; HU= Houndsfield Unit]

	Untere Grenze des 95%-KI	Median	ObereGrenze des 95%-KI	Relativer Benefit der Ultraschalltherapie
Verum	278	382	492	1.22
Placebo	126	312	430	

3.4.2. Knochendichteänderung adjustiert für die Veränderung im Referenzbereich

Die Veränderung der Knochendichte wurde zusätzlich noch in Abhängigkeit zu einem Referenzwert analysiert. Hierbei wurde die Änderung der Knochendichte in dem jeweiligen Referenzareal des Knochens von der Dichteänderung im destruierten Areal abgezogen. Dadurch konnten intraindividuelle Knochendichteveränderungen, die zum Beispiel durch physikalische Maßnahmen bedingt waren, berücksichtigt werden.

FSA- kein Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen

Die fehlenden Ausgangsvariablen wurden zunächst nicht ersetzt. Dabei ergaben sich in der Placebo-Gruppe Dichteänderungen um im Median 248,2 HU (min.: -138HU; max.: 899,4 HU). Die Verum-Gruppe erzielte einen Dichtezuwachs um 368,1 HU (min.: -47,4 HU; max.: 941,4 HU). Daraus errechnete sich ein p-Wert von 0,0228. Dies bedeutete keinen statistisch signifikanten Zugewinn an Dichte für die Verum-Gruppe.

Tab.27: Mittlere Veränderung der Knochendichte in [HU] adjustiert für die Veränderung im Referenzbereich (FSA-Kollektiv ohne Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen). Unterlegt ist der mediane Dichtegewinn. [HU= Hounsfield Unit; FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; Q25= 25%-Quantile; Q75= 75%-Quantile; Std.= Standardabweichung]

	N	Mini- mum	Q25	Median	Q75	Maxi- mum	Mittel- wert	Std.	p-Wert
Verum	46	-47.4	159.6	368.1	588.8	941.4	379.9	262.6	
Placebo	38	-138	58.5	248.2	390.3	899.4	264.3	245.4	0.0228
Total	84	-138	88.3	316.7	519.4	941.4	327.6	259.9	

FSA- Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen durch die jeweils schlechteste Variable

Beim Ersatz der fehlenden Variable durch die wiederum schlechteste Dichteänderung in der jeweiligen Gruppe, ergab sich für die Placebo-Gruppe eine

Steigerung um im Median 77,2 HU (min.: -138 HU; max.: 899,4 HU) und in der Verum-Gruppe um im Median 339,6 HU (min.: -47,4 HU; max.: 941,4 HU). Dies entsprach einer statistisch signifikanten Zunahme der Dichte in der Verum-Gruppe mit einem p-Wert von 0,0014.

Tab.28: Mittlere Veränderung der Knochendichte in [HU] adjustiert für die Veränderung im Referenzbereich (FSA- Kollektiv mit Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen durch die jeweils schlechteste Variable).
 Unterlegt sind der mediane Dichtegewinn und der statistisch signifikante p-Wert.
 [HU= Hounsfield Unit; FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; Q25= 25%-Quantile; Q75= 75%-Quantile; Std.= Standardabweichung]

	N	Mini- mum	Q25	Median	Q75	Maxi- mum	Mittel- wert	Std.	p-Wert
Verum	51	-47.4	91.8	339.6	550.9	941.4	338.0	280.2	0.0014
Placebo	50	-138	-138	77.2	364.3	899.4	167.8	274.9	
Total	101	-138	23.8	237.4	450.7	941.4	253.7	289.2	

FSA- Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen durch die jeweils mediane Variable

Die fehlenden Variablen wurden durch die im Median erreichte Dichtezunahme ersetzt.

Dies ergab in der Placebo-Gruppe eine Dichtezunahme um im Median 248,2 HU (min.: -138 HU; max.: 899,4 HU). In der Verum-Gruppe erreichten die Patienten eine mediane Zunahme der Dichte um 368,1 HU (min.: -47,4 HU; max.: 941,4 HU), daraus errechnete sich ein p-Wert von 0,0044. Somit ergab sich bei dieser Auswertung wiederum eine statistisch signifikante Zunahme der Knochendichte in der Verum-Gruppe.

Tab.29: Mittlere Veränderung der Knochendichte in [HU] adjustiert für die Veränderung im Referenzbereich (FSA-Kollektiv mit Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen durch die jeweils mediane Variable).
 Unterlegt sind der mediane Dichtegewinn und der statistisch signifikante p-Wert.
 [HU= Hounsfield Unit; FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; Q25= 25%-Quantile; Q75= 75%-Quantile; Std.= Standardabweichung]

	N	Mini- mum	Q25	Median	Q75	Maxi- mum	Mittel- wert	Std.	p-Wert
Verum	51	-47.4	177.4	368.1	550.9	941.4	378.7	249.1	0.0044
Placebo	50	-138	70.0	248.2	364.3	899.4	260.5	213.3	
Total	101	-138	123.2	274.3	450.7	941.4	320.2	238.5	

FSA- Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen durch die jeweils beste Variable

Beim Ersatz der fehlenden Variablen durch den jeweilig besten Wert, ergab sich in der Placebo-Gruppe eine mediane Dichtezunahme um 351,7 HU (min.: -138 HU; max.: 899,4 HU) und für die Verum-Gruppe um 433,3 HU (min.: -47,4 HU; max.: 941,4 HU). Damit lag dieser Unterschied mit p= 0,25 nicht im statistisch signifikanten Bereich.

Tab.30: Mittlere Veränderung der Knochendichte in [HU] adjustiert für die Veränderung im Referenzbereich (FSA-Kollektiv mit Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen durch die jeweils beste Variable).
 Unterlegt ist der mediane Dichtegewinn.
 [HU= Hounsfield Unit; FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; Q25= 25%-Quantile; Q75= 75%-Quantile; Std.= Standardabweichung]

	N	Mini- mum	Q25	Median	Q75	Maxi- mum	Mittel- wert	Std.	p-Wert
Verum	51	-47.4	177.4	433.3	634.3	941.4	434.9	300.8	0.25
Placebo	50	-138	70.0	351.7	899.4	899.4	416.8	347.2	
Total	101	-138	123.2	373.8	680.8	941.4	425.9	323.1	

VEA

In der Auswertung des VEA-Kollektives ergaben sich in der Placebo-Gruppe mediane Steigerungen der Dichte um 266,7 HU (min.: -138 HU; max.: 899,4 HU) und in der Verum-Gruppe um 363,6 HU (min.: -47,4 HU; max.: 831,8 HU). Dies ergab einen p-Wert von 0,099 und entsprach keiner statistisch signifikanten Zunahme der Dichte.

Tab.31: Mittlere Veränderung der Knochendichte in [HU] adjustiert für die Veränderung im Referenzbereich (VEA-Kollektiv).
 Unterlegt ist der mediane Dichtegewinn.
 [HU= Houndsfield Unit; VEA= Valid for Efficacy Analyse; N= Anzahl der Patienten; Q25= 25%-Quantile; Q75= 75%-Quantile; Std.= Standardabweichung]

	N	Mini- mum	Q25	Median	Q75	Maxi- mum	Mittel- wert	Std.	p-Wert
Verum	40	-47.4	167.3	363.6	543.6	831.8	353.9	229.4	
Placebo	32	-138	58.5	266.7	442.4	899.4	286.7	254.3	0.099
Total	72	-138	113.7	331.9	502.2	899.4	324.0	241.4	

3.4.3. Änderungen des Frakturspaltes

Als zweite primäre Zielvariable wurde die Reduktion des Frakturspaltes analysiert. Diese Auswertung wurde für das FSA- und VEA-Kollektiv durchgeführt. Dabei bedeutet ein negativer Wert die Reduktion des Frakturspaltes und somit den Therapieerfolg.

In der Full-sample Analyse wurden wiederum die fehlenden Variablen durch die jeweilige beste, schlechteste oder mediane Variable des einzelnen Kollektives ersetzt.

Tab.32: Eingesetzte Variablen für die Frakturspaltanalyse in [cm²].
 Unterlegt sind die ausgeschlossenen Patienten ohne Ausgangsvariable. Es befinden sich deutlich mehr Patienten ohne Ausgangsvariable im Placebo-Kollektiv.

	Fehlende Ausgangsvariablen	Schlechtester Wert	Median	Bester Wert
Verum	5	0,000	-0,0272	-0,0556
Placebo	12	0,0235	-0,0183	-0,0867

FSA- kein Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen

Bei der Full sample Analyse - ohne Ersatz der fehlenden Variablen, ergab sich in der Placebo-Gruppe eine mediane Reduktion des Frakturspaltes um -0,0183 cm² (min.: -0,0867 cm²; max.: 0,5444 cm²). In der Verum-Gruppe nahm der Frakturspalt im Median um -0,0272 cm² ab (min.: -0,0556 cm²; max.: 0,000 cm²), daraus ergab sich ein statistisch signifikanter p-Wert von 0,0082.

Tab.33: Mittlere Veränderung des Frakturspaltes in [cm²] (FSA-Kollektiv ohne Ersatz der fehlenden Variablen).
 Unterlegt sind die mediane Reduktion des Frakturspaltes und der statistisch signifikante p-Wert.
 [FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; Q25= 25%-Quantile; Q75= 75%-Quantile; Std.= Standardabweichung]

	N	Mini- mum	Q25	Median	Q75	Maxi- mum	Mittel- wert	Std.	p-Wert
Verum	46	-0.0556	-0.0333	-0.0272	-0.0200	0.0000	-0.0281	0.0119	
Placebo	38	-0.0867	-0.0311	-0.0183	-0.0111	0.5444	-0.0097	0.0944	0.0082
Total	84	-0.0867	-0.0333	-0.0244	-0.0156	0.5444	-0.0198	0.0643	

FSA- Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen durch die schlechteste Variable

Durch Einsetzen der jeweilig schlechtesten Variablen nahm der Frakturspalt in der Placebo-Gruppe im Median um -0,0139 cm² ab (min.: -0,0867 cm²; max.: 0,5444 cm²). In der Verum-Gruppe ergab sich eine Abnahme des Frakturspaltes um -0,0267 cm² (min.: -0,0556 cm²; max.: 0,0000 cm²). Daraus errechnete sich ein p-Wert von 0,0005, dies bedeutet ebenfalls eine statistisch signifikante Abnahme des Frakturspaltes.

Tab.34: Mittlere Veränderung des Frakturspaltes in [cm²] (FSA-Kollektiv mit Ersatz der fehlenden Variablen durch den jeweils schlechtesten Wert).
 Unterlegt sind die mediane Reduktion des Frakturspaltes und der statistisch signifikante p-Wert.
 [FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; Q25= 25%-Quantile; Q75= 75%-Quantile; Std.= Standardabweichung]

	N	Mini- mum	Q25	Median	Q75	Maxi- mum	Mittel- wert	Std.	p-Wert
Verum	51	-0.0556	-0.0333	-0.0267	-0.0167	0.0000	-0.0253	0.0141	
Plazebo	50	-0.0867	-0.0250	-0.0139	0.5444	0.5444	0.1233	0.2528	0.0005
Total	101	-0.0867	-0.0306	-0.0200	-0.0078	0.5444	0.0482	0.1923	

FSA- Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen durch den jeweils medianen Wert

Beim Ersatz der fehlenden Variablen durch den Median, reduzierte sich der Frakturspalt in der Placebo-Gruppe im Median um -0,0183 cm² (min.: -0,0867 cm²; max.: 0,5444 cm²) und in der Verum-Gruppe um -0,0272 cm² (min.: -0,0556 cm²; max.: 0,0000 cm²). Hierbei wurde ein p-Wert von 0,0004

errechnet. Auch dieser p-Wert entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion des Frakturspaltes.

Tab.35: Mittlere Veränderung des Frakturspaltes in [cm²] (FSA-Kollektiv mit Ersatz der fehlenden Variablen durch den jeweils medianen Wert).
 Unterlegt sind die mediane Reduktion des Frakturspaltes und der statistisch signifikante p-Wert.
 [FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; Q25= 25%-Quantile; Q75= 75%-Quantile; Std.= Standardabweichung]

	N	Mini- mum	Q25	Median	Q75	Maxi- mum	Mittel- wert	Std.	p- Wert
Verum	51	-0.0556	-0.0333	-0.0272	-0.0200	0.0000	-0.0280	0.0112	0.0004
Placebo	50	-0.0867	-0.0250	-0.0183	-0.0131	0.5444	-0.0118	0.0821	
Total	101	-0.0867	-0.0306	-0.0211	-0.0167	0.5444	-0.0200	0.0586	

FSA- Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen durch die beste Variable

Durch Ersatz der Variablen mit dem jeweilig besten Wert des Kollektives erzielten die Patienten der Placebo-Gruppe eine mediane Reduktion des Frakturspaltes um - 0,0244 cm² (min.: -0,0867 cm²; max.: 0,5444 cm²) und die Patienten der Verum-Gruppe um im Median -0,0289 cm² (min.: -0,0556 cm²; max.: 0,0000 cm²). Der p-Wert mit 0,40 liegt dabei nicht im statistisch signifikanten Bereich.

Tab.36: Mittlere Veränderung des Frakturspaltes in [cm²] (FSA-Kollektiv mit Ersatz der fehlenden Variablen durch den jeweils besten Wert).
 Unterlegt ist die mediane Reduktion des Frakturspaltes.
 [FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; Q25= 25%-Quantile; Q75= 75%-Quantile; Std.= Standardabweichung]

	N	Mini- mum	Q25	Median	Q75	Maxi- mum	Mittel- wert	Std.	p- Wert
Verum	51	-0.0556	-0.0433	-0.0289	-0.0200	0.0000	-0.0308	0.0139	0.40
Placebo	50	-0.0867	-0.0867	-0.0244	-0.0131	0.5444	-0.0282	0.0885	
Total	101	-0.0867	-0.0467	-0.0278	-0.0167	0.5444	-0.0295	0.0627	

VEA

In der Analyse des VEA-Kollektives ergab sich in der Placebo-Gruppe eine mediane Reduktion des Frakturspaltes um -0.0200 cm² (min.: -0,0867 cm²; max.: 0,5444 cm²).

Die Verum-Gruppe erzielte eine mediane Abnahme des Spaltes um $-0,0272 \text{ cm}^2$ (min.: $-0,0556 \text{ cm}^2$; max.: $0,0000 \text{ cm}^2$). Der daraus errechnete p-Wert von $0,0766$ ist statistisch nicht signifikant.

Tab.37: Mittlere Veränderung des Frakturspaltes in $[\text{cm}^2]$ (VEA-Kollektiv).
 Unterlegt ist die mediane Reduktion des Frakturspaltes.
 [VEA= Valid for Efficacy Analyse; N= Anzahl der Patienten; Q25= 25%-Quantile; Q75= 75%-Quantile; Std.= Standardabweichung]

		Mini-			Maxi-				
	N	mum	Q25	Median	Q75	mum	Mittel-wert	Std.	p-Wert
Verum	40	-0.0556	-0.0333	-0.0272	-0.0200	0.0000	-0.0281	0.0123	0.0766
Placebo	32	-0.0867	-0.0378	-0.0200	-0.0114	0.5444	-0.0095	0.1031	
Total	72	-0.0867	-0.0342	-0,0244	-0.0167	0.5444	-0.0198	0.0693	

95%-KI und relativer Benefit der primären Zielgröße Reduktion des Frakturspaltes

Für die Veränderung des Frakturspaltes wurde ebenfalls das 95%-Konfidenzintervall des Medians und der relative Benefit für beide Kollektive, VEA und FSA- ohne Ersatz der fehlenden Werte, berechnet.

In der Placebo-Gruppe reichte das 95%-KI im FSA-Kollektiv von $1,3 \text{ mm}^2$ bis $2,4 \text{ mm}^2$, bei einem Median von $1,8 \text{ mm}^2$. In der Verum-Gruppe betrug die untere Grenze des 95%-KI $2,3 \text{ mm}^2$ und die obere Grenze $3,0 \text{ mm}^2$ mit dem Median von $2,7 \text{ mm}^2$. Dies ergab einen relativen Benefit von $1,5 (2,7/1,8)$.

Tab.38: 95%-KI und relativer Benefit (FSA-Kollektiv). Frakturspaltwerte in $[\text{mm}^2]$.
 Unterlegt ist der relative Benefit der Ultraschalltherapie.
 [KI= Konfidenzintervall; FSA= Full Sample Analyse]

	Untere Grenze des 95%-KI	Median	Obere Grenze des 95%-KI	Relativer Benefit der Ultraschalltherapie
Verum	2.3	2.7	3.0	1.50
Placebo	1.3	1.8	2.4	

Bei der Berechnung im VEA-Kollektiv ergab sich für die Placebo-Gruppe ein 95%-KI mit einer unteren Grenze von $1,3 \text{ mm}^2$, einer oberen Grenze von $2,9 \text{ mm}^2$ und einem Median von $2,0 \text{ mm}^2$. In der Verum-Gruppe wurde ein 95%-Ki Range bestimmt mit der unteren Grenze von $2,1 \text{ mm}^2$, der oberen Grenze von $3,2 \text{ mm}^2$ und einem Median von $2,7 \text{ mm}^2$.

Dabei ergab sich ein Relativer Benefit von $1,35 (2,7/2,0)$.

Tab.39: 95%-KI und relativer Benefit (VEA-Kollektiv). Frakturspaltwerte in [mm²].
 Unterlegt ist der relative Benefit der Ultraschalltherapie.
 [KI= Konfidenzintervall; VEA= Valid for Efficacy Analyse]

	Untere Grenze des 95%-KI	Median	Obere Grenze des 95%-KI	Relativer Benefit der Ultraschalltherapie
Verum	2.1	2.7	3.2	1.35
Placebo	1.3	2.0	2.9	

3.5. Sekundäre Zielgrößen

3.5.1. Schmerzen nach Therapieende

Im FSA-Kollektiv hatten 14,0% der Placebo-Patienten Schmerzen bei Belastung und Palpation nach Beenden der Studientherapie. In der Verum-Gruppe handelt es sich um 15,7% der Patienten.

84,0% der Patienten aus der Placebo-Gruppe und 88,2% der Patienten aus der Verum-Gruppe konnten ihr verletztes Bein voll belasten.

Tab.40: Schmerzen und Belastung des frakturierten Beins nach Studienende (FSA-Kollektiv).
 [FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; K.A.= Keine Angaben]

	Verum		Placebo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Schmerzen bei Belastung und Palpation						
K. A.	5	9.8	6	12.0	11	10.9
Ja	8	15.7	7	14.0	15	14.9
Nein	38	74.5	37	74.0	75	74.3
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0
Teil- oder Vollbelastung						
K. A.	5	9.8	6	12.0	11	10.9
Teilbelastung	1	2.0	2	4.0	3	3.0
Vollbelastung	45	88.2	42	84.0	87	86.1
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0

Die Auswertung des VEA-Kollektives ergab bei 12,5% der Patienten aus der Placebo-Gruppe belastungsabhängige Schmerzen. In der Verum-Gruppe handelt es sich um 20,0% der Patienten.

100,0% der Placebo-Patienten konnten ihr verletztes Bein voll belasten und in der Verum-Gruppe konnten 97,5% ihr Bein voll belasten.

Tab.41: Schmerzen und Belastung des frakturierten Beins nach Studienende (VEA-Kollektiv).
[VEA= Valid for Efficacy Analyse; N= Anzahl der Patienten]

	Verum		Placebo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Schmerzen bei Belastung und Palpation						
Ja	8	20.0	4	12.5	12	16.7
Nein	32	80.0	28	87.5	60	83.3
Total	40	100.0	32	100.0	72	100.0
Teil- oder Vollbelastung						
Teilbelastung	1	2.5	0	0.0	1	1.4
Vollbelastung	39	97.5	32	100.0	71	98.6
Total	40	100.0	32	100.0	72	100.0

3.5.2. Subjektive Einschätzung des Behandlungsergebnisses durch den Arzt bzw. durch den Patienten

Die jeweiligen Studienärzte schätzten nach Beenden der gesamten Studientherapie die Effektivität der stattgehabten Behandlung ein.

Dabei wurde im FSA-Kollektiv bei 48,0% der Placebo-Patienten die Studientherapie als effektiv eingeschätzt. In der Verum-Gruppe wurde die Therapie bei 64,7% der Patienten als wirksam eingeschätzt.

Tab.42: Subjektive Einschätzung des Therapieerfolges durch den Studienarzt (FSA-Kollektiv).
Unterlegt ist die durch den Studienarzt als effektiv eingeschätzte Therapie.
[FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; K.A.= Keine Angaben]

	Verum		Placebo		Total	
	N	%	N	%	N	%
K. A.	6	11.8	6	12.0	12	11.9
Effektiv	33	64.7	24	48.0	57	56.4
Nicht effektiv	12	23.5	20	40.0	32	31.7
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0

In dem VEA-Kollektiv wurde die Therapie bei 53,1% der Placebo-Patienten als wirksam eingeschätzt. Bei den Verum-Patienten stuften die Ärzte die Studientherapie bei 75,0% der Patienten als wirksam ein.

Tab.43: Subjektive Einschätzung des Therapieerfolges durch den Studienarzt (VEA-Kollektiv).
 Unterlegt ist die durch den Studienarzt als effektiv eingeschätzte Therapie.
 [VEA= Valid for Efficacy Analyse; N= Anzahl der Patienten; K.A.= Keine Angaben]

	Verum		Placebo		Total	
	N	%	N	%	N	%
K. A.	1	2.5	0	0.0	1	1.4
Effektiv	30	75.0	17	53.1	47	65.3
Nicht effektiv	9	22.5	15	46.9	24	33.3
Total	40	100.0	32	100.0	72	100.0

Zusätzlich wurden die Patienten gebeten den Therapieerfolg, ihre Schmerzen und Beschwerdesymptomatik in einer fünfstufigen Skala zu bewerten. Dabei ergab sich im FSA-Kollektiv in der Verum-Gruppe für alle Unterpunkte ein besseres Ergebnis als bei den Placebo-Patienten.

Tab.44: Subjektive Bewertung der Studientherapie durch den Patienten (FSA-Kollektiv).
 [FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; K.A.= Keine Angaben]

	Verum		Placebo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Effekt der Studientherapie						
K. A.	5	9.8	6	12.0	11	10.9
Sehr zufrieden	26	51.0	16	32.0	42	41.6
Zufrieden	18	35.3	19	38.0	37	36.6
Mittel	1	2.0	9	18.0	10	9.9
Nicht zufrieden	1	2.0	0	0.0	1	1.0
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0
Schmerzen						
K. A.	5	9.8	6	12.0	11	10.9
Starke Schmerzen	3	5.9	3	6.0	6	5.9
Mittlere Schmerzen	6	11.8	11	22.0	17	16.8
Kaum Schmerzen	21	41.2	16	32.0	37	36.6
Keine Schmerzen	16	31.4	14	28.0	30	29.7
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0
Beschwerden						
K. A.	5	9.8	6	12.0	11	10.9
Zunahme	2	3.9	2	4.0	4	4.0
Konstant	9	17.6	12	24.0	21	20.8
Leichte Abnahme	18	35.3	17	34.0	35	34.7
Abnahme	17	33.3	13	26.0	30	29.7
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0

Im VEA-Kollektiv zeigt sich ein ähnliches Ergebnis wie im FSA-Kollektiv. Hier erzielten ebenfalls die Verum-Patienten in zwei der drei Unterpunkte ein besseres Ergebnis. Lediglich den Unterpunkt Schmerz bewerteten die Patienten aus der Placebo-Gruppe besser.

Tab.45: Subjektive Bewertung der Studientherapie durch den Patienten (VEA-Kollektiv).
 Unterlegt ist der Unterpunkt Schmerz. Dieser Unterpunkt wurde von den Placebo-Patienten besser eingestuft.
 [VEA= Valid for Efficacy Analyse; N= Anzahl der Patienten]

	Verum		Placebo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Effekt der Studientherapie						
Sehr zufrieden	20	50.0	12	37.5	32	44.4
Zufrieden	18	45.0	15	46.9	33	45.8
Mittel	1	2.5	5	15.6	6	8.3
Nicht zufrieden	1	2.5	0	0.0	1	1.4
Total	40	100.0	32	100.0	72	100.0
Schmerzen						
Starke Schmerzen	3	7.5	2	6.3	5	6.9
Mittlere Schmerzen	5	12.5	7	21.9	12	16.7
Kaum Schmerzen	20	50.0	12	37.5	32	44.4
Keine Schmerzen	12	30.0	11	34.4	23	31.9
Total	40	100.0	32	100.0	72	100.0
Beschwerden						
Zunahme	2	5.0	2	6.3	4	5.6
Konstant	8	20.0	8	25.0	16	22.2
Leichte Abnahme	16	40.0	13	40.6	29	40.3
Abnahme	14	35.0	9	28.1	23	31.9
Total	40	100.0	32	100.0	72	100.0

3.5.3. Nachuntersuchungsprogramm

Durch den Nachuntersuchungs-Fragebogen wurde nach Studienende überprüft welcher Patient die Therapie mittels des Ultraschallgerätes weitergeführt hatte, ob weitere chirurgische Interventionen notwendig waren und ob, während oder nach der Studientherapie, unerwünschte Nebenwirkungen auftraten.

Rücklaufquote

Im FSA-Kollektiv wurden insgesamt 42,6% der Fragebögen ausgefüllt zurück-gesandt.

Tab.46: Beantwortung Nachuntersuchungs-Fragebogen (FSA-Kollektiv).
 [FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; K.A.= Keine Angaben]

	Verum		Placebo		Total	
	N	%	N	%	N	%
K. A.	13	25.5	13	26.0	26	25.7
Ja	23	45.1	20	40.0	43	42.6
Nein	15	29.4	17	34.0	32	31.7
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0

Ultraschalltherapie nach Studienende

8,0% der Placebo-Patienten aus dem FSA-Kollektiv gaben eine weitere Therapie mit Ultraschall an. Bei den Verum-Patienten führten 15,7% die Ultraschalltherapie fort.

Tab.47: Fortsetzung Ultraschalltherapie (FSA-Kollektiv).

Unterlegt sind die Patienten, die die Ultraschalltherapie auch nach Studienende weiterführten. [FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; K.A.= Keine Angaben]

	Verum		Placebo		Total	
	N	%	N	%	N	%
K. A.	28	54.9	30	60.0	58	57.4
Ja	8	15.7	4	8.0	12	11.9
Nein	15	29.4	16	32.0	31	30.7
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0

Weitere chirurgische Intervention nach Beenden der Ultraschalltherapie

4,0% der Placebo-Patienten und 5,9% der Verum-Patienten aus dem FSA-Kollektiv wurden einer weiteren chirurgischen Intervention unterzogen. Dabei wurde eine Entfernung implantierter Metallteile nicht als weitere chirurgische Intervention gewertet.

Tab.48: Chirurgische Interventionen nach Beenden der Studientherapie (FSA-Kollektiv).

[FSA= Full Sample Analyse; N= Anzahl der Patienten; K.A.= Keine Angaben]

	Verum		Placebo		Total	
	N	%	N	%	N	%
K. A.	28	54.9	30	60.0	58	57.4
Ja	3	5.9	2	4.0	5	5.0
Metallentfernung	7	13.7	7	14.0	14	13.9
Nein	13	25.5	11	22.0	24	23.8
Total	51	100.0	50	100.0	101	100.0

Unerwünschte Nebenwirkungen

Insgesamt traten bei sechs der Patienten unerwünschte Nebenwirkungen auf. Bei fünf der sechs Patienten handelt es sich um Patienten mit einem Placebo-Gerät. Zwei der Placebo-Patienten klagten über Entzündungszeichen, zwei weitere berichteten über Schmerzen im Bereich der Wundfläche und ein Patient klagt über Wadenkrämpfe.

Der Verum-Patient berichtete über Juckreiz und Risse im Bereich der Fraktur.

Insgesamt vier Patienten beendeten die Studienteilnahme früher. Davon befanden sich drei Patienten im Placebo- und nur ein Patient im Verum-Kollektiv.

Bei zwei dieser Patienten war eine erneute chirurgische Intervention indiziert und bei zwei Patienten wurde während der Studientherapie eine Osteitis diagnostiziert, die zum Ausschluss aus der Studie führte.

4. Diskussion

In der vergangenen Zeit wurden zahlreiche klinische Studien zur Behandlung von Frakturheilungsstörungen bzw. Pseudarthrosen sowie zur Beschleunigung der Frakturheilung mit niederenergetisch, gepulsten Ultraschalls veröffentlicht. Dabei handelte es sich in erster Linie um distale Radiusfrakturen, sowie Tibiafrakturen und -Pseudarthrosen [8, 12, 21, 26, 40, 42-44, 47, 53, 60].

Allerdings gestaltet sich der direkte Vergleich der Ergebnisse untereinander als schwierig, da die Wirksamkeit des Ultraschalls nach unterschiedlicher Behandlungsdauer, mit unterschiedlichen Ultraschallqualitäten und mit unterschiedlichen, bzw. nur schwer objektivierbaren Messmethoden beurteilt wurde. Zudem wurde in keiner durchgeführten Studie zum Nachweis der Ultraschall-Wirkung auf die verzögerte Frakturheilung eine Kontrollgruppe mit einem Placebo-Gerät zur Überprüfung des Therapieerfolges eingesetzt.

Daher sollte in unserer Studie die Wirksamkeit und Verträglichkeit niederenergetisch, gepulsten Ultraschalls auf die verzögerte Frakturheilung durch objektive Beurteilung des Therapieerfolges und mittels einer Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

Versuchsaufbau

Hierzu führten wir eine multizentrische, prospektive, randomisierte und placebokontrollierte Doppelblindstudie durch. Insgesamt wurden 101 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Es handelte sich dabei um eine komplett maskierte physikalische Therapie, somit wusste weder der behandelnde Arzt noch der Patient, ob während der Studientherapie ein Verum- oder ein Placebo-Gerät verwendet wurde.

Ähnlich zu unserer Arbeit wählten auch Heckmann et al [24] und Kristiansen et al [36] zur Untersuchung der Ultraschallwirksamkeit bei frischen Tibia- und Radius-Frakturen ein doppelblindes Studiendesign. Die Aufnahme dieser Patienten in die Studie erfolgte multizentrisch durch zehn beteiligte Kliniken. Diese Art der Patientenrekrutierung birgt neben vielen Vorteilen die Gefahr unterschiedlicher Einschätzungen der jeweiligen lokalen Prüfer. Aus diesem Grund muss die Frage beleuchtet werden, warum zur Rekrutierung auf zehn Kliniken zurückgegriffen wurde, wenn bei beiden Untersuchungen Modellfrakturen verwendet wurden, deren Inzidenz

die Beantwortung der Fragestellung auch im Rahmen einer monozentrischen Studie in einem vertretbar zeitlichen Rahmen möglich gemacht hätte.

Um eine einheitliche Auslegung zu gewährleisten und dennoch gut verallgemeinerungsfähige Ergebnisse zu erlangen, wurde die Patientenrekrutierung in unserer Untersuchung nahezu bizenitrisch durchgeführt.

In den Arbeiten von Mayr et al [41], Gebauer et al [22] und Jingushi et al [26] über die Wirkung des Ultraschalls auf die verzögerte Frakturheilung wurden keine placebokontrollierten Kontrollgruppen eingesetzt. Die Patienten stellten jeweils selbst die Kontrollgruppe dar, da unter vorheriger Therapie keine Ausheilung stattfand, was sicher als Nachteil dieser Studien zu werten ist.

Diese Arbeitsgruppen untersuchten zudem verzögerte Heilungsverläufe unterschiedlicher Knochenfrakturen. In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Frakturen der Tibia als Modellfraktur hinzugezogen, dadurch konnte zum einen in Bezug auf die Frakturdaten eine bessere Standardisierung vorgenommen werden, zum anderen eignet sich die Tibia als Modellfraktur sehr gut, da durch den geringen Weichteilanteil des Unterschenkels eine starke Absorption des Ultraschallsignals durch umliegendes Fett- und Bindegewebe verhindert werden kann.

Zusätzlich fällt bei der Durchsicht der Literatur auf, dass bereits verschiedene Arbeitsgruppen die Wirksamkeit des Ultraschalls am Tibia-Modell untersuchten und somit die Ergebnisse sehr gut mit der Literatur vergleichbar sind.

Allerdings spielt bei Tibiafrakturen die Einschätzung des Weichteilschadens eine bedeutende Rolle. Betrachtet man die in der Arbeit von Heckmann et al [24] verwendeten Tibia-Frakturmodelle, so wird ersichtlich, dass in dieser Arbeit keine konsequente Berücksichtigung des Weichteilschadens stattgefunden hat, was sicher einen Schwachpunkt dieser Untersuchungen darstellt. Aufgrund dessen, kann es zu einer großen individuellen Streuung der Behandlungsergebnisse kommen.

Insofern wären Modellfrakturen am distalen Radius oder am Scaphoid bezüglich der Weichteile einfacher zu standardisieren, allerdings ist in diesem Falle die Beurteilung der Frakturform problematisch.

Daher war es in der von uns durchgeführten Untersuchung bei verzögerter Knochenbruchheilung der Tibia besonders wichtig, den Weichteilschaden exakt zu

dokumentieren und auch die Frakturform bezüglich Fragmentverlust und begleitender Dislokation genau zu erfassen.

Die Studientherapie umfasste 120 Tage, mit einer täglichen Behandlung von zwanzig Minuten Dauer.

In den Arbeiten von Mayr et al [41] und Gebauer et al [22] wurde die Therapie mittels Ultraschalls so lange durchgeführt, bis die von ihnen definierten Kriterien einer Heilung erreicht waren. Im Durchschnitt wurden die verzögert heilenden Frakturen 168 Tage mit dem Ultraschallsignal behandelt, ähnlich wie in der Arbeitsgruppe von Nolte et al [42]. Diese behandelten ihre 29 Non Union Patienten im Durchschnitt 154 Tage lang mit dem Ultraschallsignal. Somit ist der von uns gewählte Behandlungszeitraum mit 120 Tagen erheblich kürzer.

Heckmann et al [24] führten die Behandlung mit dem Ultraschallsignal, ebenfalls wie Mayer [41] und Gebauer [22], so lange fort, bis die Fraktur in konventionellen Röntgenbildern nach ihren Kriterien als geheilt angesehen werden konnte bzw. sollte die Konsolidierung der Fraktur nicht eintreten, wurde die Therapie nach 140 Tagen abgebrochen. Dabei konnte im Kollektiv der Verum-Patienten nach durchschnittlich 96 Tagen eine klinische und radiologische Heilung der Fraktur verzeichnet werden. Allerdings handelte es sich hierbei um frische Frakturen, mit einem durchschnittlichen Frakturalter von sieben Tagen.

Noch kürzere Behandlungszeiträume wählten auch Leung et al [37], die ebenfalls an frischen Tibiafrakturen die Wirksamkeit des Ultraschalls untersuchten. Leung et al gingen von einer durchschnittlichen Frakturheilungszeit von 84-98 Tagen aus und wählten daher einen Therapiezeitraum von 90 Tagen. Da aber auch in dieser Studie die Ultraschalltherapie unmittelbar postoperativ nach der Primärversorgung der Fraktur begann, sind diese gewählten Behandlungszeiträume für unsere Frakturen nicht übertragbar, da Frakturen mit einem medianen Frakturalter von 252 Tagen, bei deutlich herabgesetzter biologischer Aktivität, einen wesentlich längeren Zeitraum zur Konsolidierung benötigen. Um bei diesen Frakturen eine komplette knöcherne Durchbauung zu erreichen, ist der von uns gewählte Behandlungszeitraum sicher auch noch zu kurz. Da jedoch bei der Hälfte der Patienten ein Placebo-Gerät verwendet wurde, ist es ethisch nicht vertretbar einer Patientengruppe länger als 120 Tage jegliche Therapie aus methodischen Gründen zu versagen.

Außerdem wurde, zur Erfassung kleinster Heilungsverläufe, der Frakturverlauf anhand von CT-Bildern ausgewertet. Somit konnte das Zeitfenster von zu erwartenden 200 Tagen \pm 50 auf maximal 120 Tage \pm 60 reduziert werden.

Die Zuteilung der Placebo- und Verum-Geräte erfolgte durch einen nach Kliniken geschichteten Randomisationsplan. Dadurch wurden zwei Parallelgruppen geschaffen, die jedoch nicht vorbehaltlos als homogen bezeichnet werden können. Die beiden Patientenkollektive unterschieden sich vor allem in Bezug auf die Daten der betreffenden Fraktur.

In der Verum-Gruppe war das mediane Frakturalter mit 278 Tagen deutlich älter als in der Placebo-Gruppe mit 231 Tagen.

Ähnlich verhält es sich mit dem Unfallprofil, in der Verum-Gruppe waren mehr Hoch-Energie Traumen, in der Placebo-Gruppe dagegen waren die Mehrzahl der Unfallmechanismen Nieder-Energie Mechanismen.

Auch in Bezug auf den begleitenden Weichteilschaden lassen sich Unterschiede feststellen. Sowohl in der Placebo- als auch in der Verum-Gruppe befanden sich zwar die gleiche Anzahl von Patienten die einen begleitenden Weichteilschaden aufwiesen, allerdings war der Anteil geschlossener Weichteilschäden mit subcutanem Decollement bei den Verum-Patienten signifikant höher als bei den Patienten aus der Placebo-Gruppe.

Somit wird erkennbar, dass die für die Frakturheilung deutlich ungünstigeren Frakturprofile im Kollektiv der Verum-Patienten zu finden sind.

Bezüglich anderer Faktoren mit Einfluss auf die Frakturheilung wie z.B. zusätzlicher Fraktur der Fibula, Altersstruktur der Patienten und Nebendiagnosen wiesen die beiden Kollektive jedoch keine signifikanten Unterschiede auf.

Lediglich in der Medikamenteneinnahme zeigte sich wiederum ein ungünstiger Parameter in der Verum-Gruppe. Es befanden sich mehr Patienten im Verum-Kollektiv, die regelmäßig nicht-steroidale Antiphlogistika konsumierten. Mayr et al [41] konnten in einer Arbeit nachweisen, dass die regelmäßige Einnahme dieser Antiphlogistika-Gruppe sich negativ auf die Frakturheilung auswirkt.

In den Studien von Heckmann et al [24], Leung et al [37] und Kristiansen et al [36], die ebenfalls ein doppelblindes Studiendesign verwendeten, waren die beiden Patientenkollektive bezüglich des Frakturalters homogener, da es sich hierbei nur um frische Frakturen handelte und die Studienpatienten schon bei der Primärversorgung

der Fraktur rekrutiert wurden. Diese Homogenität in Bezug auf das Frakturalter lässt sich aber bei verzögert heilenden Frakturen nur sehr schwer erreichen. In vergleichbaren Studien, die ebenfalls verzögert heilende Knochenbrüche als Frakturmodelle verwendeten, zeigten sich ähnliche Differenzen im Frakturalter [9, 22, 41].

Radiologische Beurteilung des Therapieerfolges

Die Änderungen in den zwei primären Zielgrößen, Knochendichte und Frakturfläche, wurden anhand von CT-Aufnahmen beurteilt.

Sowohl in der Arbeit von Heckmann et al [24] als auch in der Studie von Kristiansen et al [36], ebenso wie in der Studie von Mayr et al [41] und Gebauer et al [22] wurde der Heilungserfolg anhand konventioneller Röntgen-Bilder bewertet. Auch wenn versucht wurde, hierfür reproduzierbare Kriterien festzulegen, so sind bei einem solchen Vorgehen dennoch die Einflüsse unterschiedlicher Aufnahmetechniken nicht auszuschließen. So kann zum Beispiel bei einer Schrägfraktur der Tibia eine minimale Änderung der Beindrehung zwischen zwei Aufnahmen der gleichen Ebene den Eindruck einer kompletten Konsolidierung der Fraktur vortäuschen.

In der vorliegenden Arbeit konnte mit Hilfe des PACS[®] Evaluation DS 3000 Diagnostik-Systems (Philips Extended Brilliance[™] Workspace) die Dichte des Knochens im frakturierten Areal und die Größe des Frakturspalts exakt bestimmt werden. Als Therapieerfolg wurde nicht die komplette knöcherne Durchbauung des Knochens gewertet, sondern die Zunahme der Knochendichte im Frakturspalt und die Reduktion des nicht überbrückten, destruierten Areals.

Mit der Technik dieser digitalen Schichtaufnahmen gelingt es, eine komplette Rekonstruktion der Frakturzone vorzunehmen. Vorteil dieser Untersuchungstechnik ist die Möglichkeit, den Patienten willkürlich auf dem CT-Untersuchungstisch zu lagern. Im Gegensatz zu den bisher verwendeten Summationsaufnahmen [24, 36, 37, 41] ermöglicht die digitale Bildgebung eine Rekonstruktion und exakte Vergleichbarkeit der Aufnahmen. Unter zusätzlicher Berücksichtigung des Weichteilschadens, entsteht dadurch ein realistisches Modell um den Einfluss von niederenergetisch, gepulsten Ultraschalls auf die Knochenheilung zu klären.

Sämtliche CT-Datensätze der Frakturregion, welche zur Untersuchung anstanden, wurden von drei Untersuchern unabhängig voneinander geprüft. Um einen

systematischen Fehler bei der Bedienung der Messeinheit zu vermeiden, wurde jede Messung dreimal durchgeführt und anschließend durch Bildung des Mittelwertes die Ergebnisvariable erfasst.

In Übereinstimmung mit entsprechenden Literaturangaben [4, 13, 20, 34, 38, 39, 54] können wir den dort hervorgehobenen Stellenwert der Computertomographie zur Beurteilung des Heilungsfortschrittes nach Ultraschalltherapie bestätigen.

Statistische Auswertung

101 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und randomisiert.

Durch Protokollverstöße ergab sich insgesamt eine Ausschluss-Rate von 29 Patienten, ähnlich wie in den doppelblinden Studien von Heckmann et al [24] und Kristiansen et al [36]. Dabei war die Anzahl, der aus der Studie ausgeschlossenen Placebo-Patienten mit 36% erheblich größer als in der Verum-Gruppe mit 22%.

Durch den Ausschluss der 29 Patienten aus der Studie ergaben sich zwei getrennte Auswertungskollektive.

Im Kollektiv der Valid for Efficacy Analyse wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die keine größeren Protokollverletzungen aufzeigten und nach Studienprotokoll therapiert wurden.

Im Kollektiv der Full sample Analyse wurden alle randomisierten Patienten erfasst. Allerdings hatten 17 der 29 aus der Studie ausgeschlossenen Patienten keine Ausgangsvariable der primären Zielgrößen. Dabei befanden sich zwölf dieser Patienten in der Placebo-Gruppe und fünf Patienten in der Verum-Gruppe, was ein Problem bei der statistischen Datenanalyse darstellte, da sich durch die fehlenden Variablen in der Placebo-Gruppe eine Benachteiligung dieser Gruppe und konsekutiv eine Überschätzung des Therapieerfolges ergab.

Durch eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse konnte diese Verzerrung der Ergebnisse relativiert werden und die Überschätzung des Therapieerfolges verhindert werden.

Ergebnisdiskussion

Der in der Zentraleinheit des Ultraschallgerätes integrierte Mikrochip erfasste die genaue Anzahl der Studienbehandlungen mit Datum, Uhrzeit und Dauer. Somit war eine Kontrolle der erfolgten Therapieeinheiten zu jeder Zeit gewährleistet.

Mit einer medianen Anzahl von 102 Therapietagen in der Verum-Gruppe und 94 Tagen in der Placebo-Gruppe kann von einer guten Patientenmitarbeit gesprochen werden. Die Unterschreitung der geforderten 60 Tage führte nur bei insgesamt fünfzehn Patienten zum Studienausschluss.

Die Studiengeräte, die in den bereits zitierten Arbeiten verwendet wurden, waren ebenfalls in der Lage die genaue Anzahl der Therapieeinheiten festzuhalten.

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen berichten die Arbeitsgruppen von einer ausgesprochen guten Anwendung des Ultraschallgerätes durch die Patienten [22, 24, 36, 37, 41].

Die vorliegenden Ergebnisse zur Einflussnahme niederenergetisch gepulsten Ultraschalls auf die verzögerte Frakturheilung reihen sich in eine Zahl von experimentellen und klinischen Studien mit vergleichbaren Ergebnissen ein. Bei genauerer Durchsicht der Literatur fällt allerdings auf, dass bei einigen der bereits durchgeführten Studien, Ultraschallsignale mit anderen Signalqualitäten verwendet wurden.

Klug und Knoch et al [29, 31] zum Beispiel verwendeten ein Ultraschallsignal mit einer niedrigeren Frequenz von 880 kHz und einer höheren Intensität von $0,5 \text{ Watt/cm}^2$ zur Stimulation der Heilung nach distalen Radiusfrakturen und Scaphoidfrakturen. Sie verkürzten die Heilungsdauer durch die Ultraschalltherapie signifikant von 84 auf 42 Tage.

Allerdings handelte es sich hierbei um eine retrospektive Analyse zweier Patientenkollektive, die im Hinblick auf die Frakturform und Frakturlokalisierung keine Standardisierung erkennen ließen.

1983 berichtete auch Xavier et al [63] über eine 70%-ige Heilungsrate durch Ultraschalltherapie bei 27 Patienten mit einer verzögerten Frakturheilung. Er verwendete dieselben Signalparameter des Ultraschallsignals wie in der vorliegenden Arbeit. Ähnlich wie Choffie et al [9], der in einer Serie von 86 Patienten mit Pseudarthrosen in 91% der Fälle nach 100 Tagen ebenfalls eine knöchernen Heilung erzielte.

Weitere klinische Untersuchungen an Frakturheilungsstörungen führten Mayr et al [41] und Gebauer et al [22] durch. In diesen multizentrischen Arbeiten wurden über 900 Patienten mit verzögert heilenden Frakturen und Pseudarthrosen mit dem gleichem Ultraschallsignal therapiert, welches in unserer Studie verwendet wurde. Mayr [41] berichtet über eine signifikante Verkürzung der Heilungsdauer bei verzögert heilenden Frakturen und von Heilungsraten zwischen 80% und 90% bei Patienten mit Pseudarthrosen.

Allerdings wurde der Therapieerfolg in allen genannten Studien anhand konventioneller Röntgen-Bilder diagnostiziert.

In den Arbeiten von Heckmann et al [24] und Kristiansen et al [36] wurde ein ähnliches Studiendesign wie in unserer Arbeit verwendet. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit handelte es sich dabei aber um frische Frakturen und nicht um Frakturheilungsstörungen. Heckmann [24] berichtet über eine signifikante Reduktion der Heilungsdauer von Tibia-Frakturen und auch Kristiansen [36] konnte mit Hilfe der Ultraschalltherapie die Heilungsdauer der Radius-Frakturen signifikant verkürzen. Die Aussagekraft dieser beiden Studien relativiert sich allerdings dahingehend, dass die Frakturheilung als primäre Zielgröße wiederum mit konventionellen Röntgen-Bildern, also einem relativ fehlerbehafteten Messinstrument, beurteilt wurde.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der zitierten Arbeiten vermochten wir jedoch nur in einigen unseren Analysen eine signifikante Steigerung der Knochendichte und eine signifikante Reduktion des Frakturspaltes nachweisen.

Der Progress der Knochendichte lag in unserem Fall bei 40%. Auch in der zweiten primären Zielgröße konnte eine deutliche Reduktion des destruierten Areals gezeigt werden.

Allerdings ist die statistische Signifikanz der Analyse abhängig vom jeweiligen Auswertungskollektiv und den ersetzten fehlenden Ausgangsvariablen des FSA-Kollektives.

Der p-Wert variiert dabei bei der Analyse der Knochendichteänderung von 0,27% bis 27%. Dies macht deutlich, dass die fehlenden Ausgangsvariablen, bzw. deren Ersetzen durch die mediane, beste oder schlechteste Variable des Kollektives, einen starken Einfluss auf den p-Wert haben.

Im VEA-Kollektiv, das keine fehlenden Ausgangsvariablen aufweist, liegt der p-Wert bei 12%. Das bedeutet, dass das Signifikanzniveau von 1% bei dieser Analyse nicht

erreicht wurde. Genauso verhält es sich, wenn die fehlenden Variablen durch den jeweils *besten* Wert in der Gruppe ersetzt wurden oder wenn die Ausgangsvariablen *überhaupt nicht* ersetzt wurden.

Wurden jedoch die fehlenden Variablen durch den *medianen* oder *schlechtesten* Wert in der Gruppe ersetzt, konnte eine statistisch signifikante Änderung in der Knochendichte nachgewiesen werden.

Bei der Analyse der Veränderungen in der Frakturfläche lassen sich die gleichen Tendenzen ablesen. Auch hier zeigen die Patienten mit einem Verum-Gerät eine deutlich bessere Reduktion der Frakturfläche als die Placebo-Patienten. Allerdings variiert der p-Wert auch hier stark von Werten von 0,04% bis 40%. Statistisch signifikante p-Werte mit einem Signifikanzniveau von 1% lassen sich wiederum nur im FSA-Kollektiv mit Ersatz der fehlenden Variablen durch den *medianen* und den *schlechtesten* Wert und *ohne Ersatz* der fehlenden Variablen nachweisen.

Im VEA-Kollektiv und im FSA-Kollektiv, mit Ersetzen der fehlenden Werte durch den *besten* Wert der Gruppe, liegt der p-Wert nicht im statistisch signifikanten Bereich. Nach 16-wöchiger Behandlung zeigte sich bei der ultraschallbehandelten Gruppe eine Zunahme der Knochendichte um 390 Hounsfield-Einheiten und in der Kontrollgruppe um 270 Hounsfield-Einheiten.

Bei der Betrachtung des frakturierten Areal konnte in der ultraschallbehandelten Gruppe eine Reduktion des Frakturspaltes um 2,7 mm² beobachtet werden und in der Kontrollgruppe eine Reduktion um 1,9 mm².

Hieraus ergab sich ein Benefit für die ultraschallbehandelte Gruppe um den Faktor 1,4. Dieser positive Einfluss bezieht sich sowohl auf die Zunahme der Knochendichte im Frakturspalt als auch auf die Reduktion der Defektzone.

Um physikalische Gründe der Knochendichtezunahme auszuschließen, wurde bei allen Patienten ein nicht destruiertes Areal der Tibia ausgewählt und in diesem -vor und nach Beenden der Studientherapie- ebenfalls die Knochendichte gemessen. Die Änderung in der Knochendichte aus dem Referenzareal wurde von der Änderung der Knochendichte im frakturierten Areal abgezogen. Somit konnte gesichert werden, dass der nachgewiesene Effekt im Frakturspalt durch die Behandlung mit Ultraschall erzeugt wurde und nicht etwa durch vermehrtes Training oder eine vermehrte Belastung des Beins. In den Studiengruppen von Heckmann et al [24] und Kristiansen et al [36], wurden die Patienten bei Einschluss in die Studie mittels einer

Gipsruhigstellung versorgt, so dass damit physikalische Effekte größtenteils ausgeschlossen werden konnten. Bei den verzögert heilenden Modellfrakturen war diese Art der Frakturimmobilisation nicht möglich. In den Analysen der Frakturheilungsverläufe von Gebauer et al [22] und Mayr et al [41], wurde diese physikalische Zunahme der Knochendichte nicht berücksichtigt.

In Abhängigkeit zur Änderung der Referenzdichte analysierten wir in unserer Auswertungen nochmals die Änderung der Knochendichte. Hier ergaben sich für einige Berechnungen minimale Veränderungen im Vergleich zu den vorherigen Ergebnissen, insgesamt gesehen, beeinflusste die Einbeziehung des Referenzwertes die vorherigen Ergebnisse jedoch nicht wesentlich.

Anhand von Fragebögen wurde der Therapieerfolg auch durch subjektive Kriterien erfragt. Die behandelnden Ärzte mussten den Effekt der durchgeführten Studientherapie bewerten. Im FSA-Kollektiv schätzten die Ärzte bei 65% der Verum-Patienten die Studientherapie als effektiv ein. In der Placebo-Gruppe wurde nur bei 48% der Patienten die Therapie als effektiv bewertet. Bei der Befragung der Patienten nach der Effektivität ihrer eigenen Studienbehandlung zeigte sich, dass auch hier die Patienten des Verum-Kollektives die Behandlung effektiver einschätzten als die des Placebo-Kollektives.

Die Patienten wurden nach Therapieende auch gebeten, die Studientherapie anhand einer Fünf-Punkte Skala zu bewerten. Sie wurden nach der Effektivität, ihren Schmerzen und Beschwerden gefragt. Die Patienten des Verum-Kollektives bewerteten alle Unterpunkte besser als die Placebo-Patienten.

Anhand der Follow-up Fragebögen wurde auch deutlich, dass mehr Patienten des Verum-Kollektives die Therapie mit Ultraschall nach Studienende fortsetzten. Somit konnte festgestellt werden, dass die Ultraschalltherapie von den Patienten, die mittels eines Verum-Gerätes therapiert wurden, deutlich besser aufgenommen wurde.

Durch die exakte Protokollierung der erfolgten Therapieeinheiten und der subjektiven Beurteilung der Ultraschalltherapie durch die Patienten konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Therapie mittels des Ultraschallgerätes von Patientenseite sehr gut angenommen wurde und dass keinerlei Bedenken über die Patientencompliance geäußert werden können.

Während der gesamten Studiendauer konnten keine nennenswerten unerwünschten Wirkungen des Ultraschallgerätes beobachtet werden. Lediglich sechs Patienten berichteten über Juckreiz und Entzündungszeichen im behandelten Gebiet, davon befanden sich fünf Patienten in der Placebo-Gruppe.

Rubin et al [53] und auch Claes et al [12] konnten in ihren Literaturrecherchen über die bisher erfolgte Therapie mittels Ultraschalls ebenfalls keine nennenswerten Nebenwirkungen entdecken.

Die Anwendung des Ultraschallgerätes kann somit als unbedenklich bezeichnet werden.

Die entscheidenden Vorteile unserer Arbeit liegen sicher in der gewählten Modellfraktur, dem exakt erfassten Verletzungsmuster, dem Messinstrument zur genauen Beurteilung des Heilungsverlaufes und einem nahezu bizenrischen Studiendesign.

5. Zusammenfassung

Zur Beantwortung der Frage, ob eine verzögerte Frakturheilung oder Pseudarthrose mit niederenergetisch, gepulstem Ultraschall erfolgreich behandelt werden kann, wurde eine multizentrische, prospektive, randomisierte und placebokontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt.

Hierzu wurden 101 Patienten mit einer Frakturheilungsstörung der Tibia rekrutiert, die durch einen nach Kliniken geschichteten Randomisationsplan ein Placebo- oder Verum-Gerät zugeteilt bekamen.

Während der 120 Tage dauernden Studientherapie erfolgte eine tägliche zwanzig Minuten lange Eigenbehandlung mit dem Ultraschallgerät. Bei den Aufnahme-, Zwischen- und Abschlussuntersuchungen wurden computertomographische Schnittbilder und konventionelle Röntgenbilder der Frakturzone angefertigt.

Bei den primären Zielgrößen der Untersuchung handelte es sich um die Zunahme der Knochendichte im Frakturspalt und die Reduktion der Defektzone während der Studientherapie. Die Beurteilung des Therapieerfolges geschah anhand der CT-Bilder (CT-Bilder= Computertomographie-Bilder) durch drei voneinander unabhängige Untersucher. Zur Vermeidung systematischer Messfehler wurde jede Messung dreimal durchgeführt. Die CT-Untersuchungen wurden mittels des Impax DS 3000-Diagnostiksystems digital festgehalten (DS= Diagnostik System).

Das Ergebnis der Untersuchung zeigt klar, dass niederenergetisch, gepulster Ultraschall einen positiv stimulierenden Effekt auf die gestörte Knochenbruchheilung hat.

Bei den ausgewerteten Patienten zeigte sich eine deutliche Zunahme der Knochenmineraldichte im Frakturspalt und eine deutliche Reduktion des nicht überbrückten Knochenareals. Allerdings konnte nicht bei allen Analysen, aufgrund der kleinen Kohorte, eine statistische Signifikanz gezeigt werden.

Insgesamt ergab sich ein relativer Benefit für die ultraschallbehandelte Gruppe von 40% im Vergleich zur Kontrollgruppe, sowohl für die Knochendichtezunahme als auch für die Reduktion des Frakturspaltess.

Nebenwirkungen der Ultraschalltherapie konnten nicht gezeigt werden. Die Ultraschalltherapie kann als unbedenklich bezeichnet werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Akai M, Hayashi K: Effect of electrical stimulation on musculoskeletal systems, a meta-analysis of controlled clinical trials. *Bioelectromagnetics* 23: 132-143. (2002)
2. Anglen J: The clinical use of bone stimulators. *J South Orthop Assoc* 12: 46-54. (2003)
3. Azuma Y, Ito M, Harada Y, Takagi H, Ohta T, Jingushi S: Low intensity pulsed ultrasound accelerates rat femoral fracture healing by acting on the various cellular reactions in the fracture callus. *J Bone Miner Res* 16: 671-680. (2001)
4. Bhattacharyya T, Bouchard KA, Phadke A, Meigs JB, Kassarian A, Salamipour H: The accuracy of computed tomography for the diagnosis of tibial nonunions. *J Bone Joint Surg Am* 88: 692-697. (2006)
5. Biedermann R, Martin A, Handle G, Auckenthaler T, Bach C, Krismer M: Extracorporeal shock waves in the treatment of nonunions. *J Trauma* 54: 936-942. (2003)
6. Buchtala V: Die Ultraschallwirkung auf den wachsenden Knochen. *Strahlentherapie* 78: 127-130. (1948)
7. Bulut O, Eroglu M, Ozturk H, Tezeren G, Bulut S, Koptagel E: Extracorporeal shock wave treatment of defective nonunion of the radius: a rabbit modell. *J Orthop Surg* 14: 133-137. (2006)
8. Busse JW, Bhandari M, Kulkarni AV, Tunks E: The effect of low intensity pulsed ultrasound therapy on time to fracture healing: A meta-analysis. *Cand med Assoc J* 166: 437-441. (2002)

-
9. Choffie M, Duarte LR: Low-Intensity Pulsed Ultrasound and Effects on Ununited Fractures. Presented at the Annual Orthopaedic Health Conference 1994, June 15. Sao Paulo, Brazil (unpublished data). (1994)
 10. Chooi YS, Penafort R: Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of non-unions. *Med J Malaysia* 59: 674-677. (2004)
 11. Ciombor DM, Aaron RK: The role of electrical stimulation in bone repair. *Foot Ankle Clin* 10: 579-593. (2005)
 12. Claes L, Willie B: The enhancement of bone regeneration by ultrasound. *Prog Biophys Mol Biol* 93: 384-398. (2007)
 13. Cutler L, Molloy A, Dhukuram V, Bass A: Do CT scans aid assessment of distal tibial physeal fractures? *J Bone Joint Surg Br* 86: 239-243. (2004)
 14. Divelbiss BJ, Adams BD: Electrical and ultrasound stimulation for scaphoid fractures. *Hand Clin* 17: 697-701. (2001)
 15. Duarte LR: Development Activities Leading to the Signal Specifications for the SAFHS used Low-Intensity Ultrasound Device. EXOGEN Inc. Piscataway NJ USA. Pamphlet 2-13. (1996)
 16. Duarte LR: The Stimulation of Bone Growth by Ultrasound. *Arch Orthop Trauma Surg* 101: 153-159. (1983)
 17. Dyson M: Therapeutic Applications of Ultrasound. In: Nyborg WL, Ziskin MC (Hrsg) *Biological Effects of Ultrasound*. New York, Churchill Livingstone 121-133. (1985)
 18. Dyson M, Brookes M: The Stimulation of Bone Growth by Ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2: 61-66. (1983)

-
19. Evans RD, Foltz D, Foltz K: Electrical stimulation with bone and wound healing. *Clin Podiatr Med Surg* 18: 79-95. (2001)
 20. Findlay SC, Fastell R, Ingle BM: Measurement of bone adjacent to tibial shaft fracture. *Osteoporos Int* 13: 980-989. (2002)
 21. Frankel VH, Mizuho K: Management of non-union with pulsed low-intensity ultrasound therapy- international results. *Surg Technol Int* 10: 195-200. (2002)
 22. Gebauer D, Mayr E, Orthner E, Ryaby JP: Low Intensity Pulsed Ultrasound: Effects on Nonunions. *Ultrasound Med Biol* 31: 1391-1402. (2005)
 23. Guan Z, Long Y, Cai G, Yang B: The research progress of using electromagnetic technology in treatment of bone disease. *J Biomed Engineering* 17: 226-230. (2000)
 24. Heckmann JD, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Kilcoyne RJ: Acceleration of Tibial Fracture-Healing by Non-Invasive, Low-Intensity Pulsed Ultrasound. *J Bone Joint Surg* 76: 26-34. (1994)
 25. Ito H, Shirai Y: The efficacy of ununited tibial fracture treatment using pulsing electromagnetic fields: relation to biological activity on nonunion bone ends. *J Nippon Med Sch* 68: 149-153. (2001)
 26. Jingushi S, Mizuno K, Matsushita T, Itoman M: Low intensity pulsed ultrasound treatment for postoperative delayed union or nonunion of long bone fractures. *J Orthop Sci* 12: 35-41. (2007)
 27. Klug W: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Ultraschalls auf Knochenheilung, Kallusgewebe und paraklinische Aspekte. Medizinische Habilitationsschrift, Medizinische Akademie Dresden. (1983)

-
28. Klug W, Franke WG, Knoch HG: Scintigraphic Control of Bone Fracture Healing Under Ultrasonic Stimulation. *Eur J Nucl Med* 11: 494-497. (1986)
 29. Klug W, Knoch HG: Durch biophysikalische Untersuchungen Quantifizierung der Knochenbruchheilung nach Ultraschallstimulation von distalen Radiusfrakturen. *Beitr Orthop Traumatol* 33: 384-391. (1986)
 30. Klug W, Knoch HG: Durch Ultraschall Stimulierung der Knochenbruchheilung - Tierexperimentelle Studie. *Ultraschall Klin Prax* 2: 185-189. (1986)
 31. Klug W, Knoch HG: Wie lässt sich die Knochenbruchheilung verkürzen? *Z Klin Med* 41: 119-121. (1986)
 32. Klug W, Knoch HG: Aktivierung der Knochenbruchheilung durch Ultraschall. *Z Physiotherapie* 39: 91-98. (1987)
 33. Knoch HG: Beitrag zur Wirkungsweise der Ultraschallenergie. *Z Med Akad Dresden* 6: 81-87. (1967)
 34. Korkusuz F, Akin S, Akkus O, Korkusuz P: Assessment of mineral density and anatomic content of fracture callus by quantitative computerized tomography. *J Orthop Sci* 5: 248-255. (2000)
 35. Korstens CM, Nolte PA, Burger EH, Albers GH, Semeins CM, Aartman IH, Goei SW, Klein-Nulend J: Stimulation of bone cell differentiation by low-intensity ultrasound - a histomorphometric study. *J Orthop Res* 22: 495-500. (2004)
 36. Kristiansen TK, Ryaby JP, Frey JJ, Roe LR: Accelerated Healing of Acute Distal Radius Fractures Using Specific, Low-intensity Ultrasound. *J Bone Joint Surg* 79: 961-973. (1997)

-
37. Leung KS, Lee WS, Tsui HF, Po-Lung Liu P, Cheung WH: Complex Tibial Fracture Outcomes following Treatment with Low-Intensity Pulsed Ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 30: 389-395. (2004)
 38. Lynch JA, Grigoryan M, Fierlinger A, Guermazi A, Zaim S, MacLean DB, Genant HK: Measurement of changes in trabecular bone at fracture sites using X-ray CT and automated image registration and processing. *J Orthop Res* 22: 362-367. (2004)
 39. Macarini L, Murrone M, Marini S, Calbi R, Solarino M, Moretti B: Tibial plateau fractures: evaluation with multidetector-CT. *Radiol Med (Torino)* 108: 503-514. (2004)
 40. Malizos KN, Hantes ME, Protopappas V, Papachristos A: Low-intensity pulsed ultrasound for bone healing: an overview. *Injury* 37: 56-62. (2006)
 41. Mayr E, Frankel V, Rüter A: Ultrasound-an alternative healing method for nonunions. *Arch Orthop Trauma Surg* 120: 1-8. (2000)
 42. Nolte PA, van der Krans A, Patka P, Janssen IM, Ryaby JP, Albers GH: Low intensity pulsed ultrasound in the treatment of nonunions. *J Trauma* 51: 693-702. (2001)
 43. Okada K, Miyakoshi N, Takahashi S, Ishigaki S, Nishida J, Itoi E: Congenital pseudarthrosis of the tibia treated with low intensity pulsed ultrasound stimulation (LIPUS). *Ultrasound Med Biol* 29: 1061-1064. (2003)
 44. Parvizi J, Vegari D: Pulsed low-intensity ultrasound for fracture healing. *Foot Ankle Clin* 10: 595-608. (2005)
 45. Petrisor P, Lau JT: Electrical bone stimulation: an overview and its use. *Foot Ankle Clin* 10: 609-620. (2005)

-
46. Pickering SA, Scammell BE: Electromagnetic fields for bone healing. *Int J Low Extrem Wounds* 1: 152-160. (2002)
 47. Pigozzi F, Moneta MR, Giombini A, Giannini S, Di Cesare A, Fagnani F, Mariana PP: Low-intensity pulsed ultrasound in the conservative treatment of pseudarthrosis. *J Sports Med Phys Fitness* 44: 173-178. (2004)
 48. Pilla AA, Mont M, Nasser PR, Khan SA, Figueiredo M, Kaufmann JJ, Siffert RS: Noninvasive Low-Intensity Pulsed Ultrasound Accelerates Bone Healing in the Rabbit. *J Orthop Trauma* 4: 246-253. (1990)
 49. Pilla AA: Low intensity electromagnetic and mechanical modulation of bone growth and repair: are they equivalent? *J Orthop Sci* 7: 420-428. (2002)
 50. Qin L, Lu H, Fok P, Cheung W, Zheng Y, Lee K, Leung K: Low intensity pulsed ultrasound accelerates osteogenesis at bone-tendon healing junction. *Ultrasound Med Biol* 32: 1905-1111. (2006)
 51. Rawool NM, Goldberg BB, Forsberg F, Winder AA, Hume E: Power doppler assessment of vascular changes during fracture treatment with low intensity ultrasound. *Ultrasound Med* 22: 145-153. (2003)
 52. Rompe JD, Rosendahl T, Schollner C, Theis C: High-energy extracorporeal shock wave treatment of nonunions. *Clin Orthop Relat Res* 387: 102-111. (2001)
 53. Rubin C, Bolander M, Ryaby JP, Hadjiargyrou M: The Use of Low Intensity Ultrasound to accelerate the Healing of Fractures. *J Bone Joint Surg* 16: 671-680. (2001)
 54. Schmidhammer R, Zandieh S, Mittermayr R, Pelinka LE, Leixnering M, Hopf R, Kroepfl A, Redl H: Assessment of bone union/nonunion in an experimental model using microcomputed technology. *J Trauma* 61: 199-205. (2006)

-
55. Schoeller C, Rompe JD, Decking J, Heine J: High energy extracorporeal shockwave therapy (ESWT) in pseudarthrosis. *Orthopäde* 31: 658-662. (2002)
 56. Seil R, Wilmes P, Nuhrenborger C: Extracorporeal shock wave therapy for tendinopathies. *Expert Rev Med Devices* 3: 463-470. (2006)
 57. Simonis RB, Pamell EJ, Ray PS, Peacock JL: Electrical treatment of tibial non-union: a prospective, randomized, double-blind trial. *Injury* 34: 357-362. (2003)
 58. Stein H, Lerner A: How does pulsed low-intensity ultrasound enhance fracture healing? *Orthopedics* 28: 1161-1163. (2005)
 59. Trebinjac S, Mujic-Skikic E, Ninkovic M, Karaikovic E: Extracorporeal shock wave therapy in orthopaedic disease. *Bosn J Basic Med Sci* 5: 27-32. (2005)
 60. Tsunoda M: Treatment of non-union and delayed union by low intensity ultrasound. *Clin Calcium* 13: 1293-1296. (2003)
 61. Wang CJ, Liu HC, Fu TH: The effect of extracorporeal shockwave on acute high energy long bone fractures of the lower extremity. *Arch Orthop Trauma Surg* 127: 137-142. (2007)
 62. Wang SJ, Lewallwn DG, Bolander ME, Chao EYS, Ilstrup DM, Greenleaf JF: Low-Intensity Ultrasound Treatment Increases Strenght in a rat Femur Fracture Model. *J Orthop Res* 12: 40-47. (1994)
 63. Xavier AM, Duarte LR: Estimulacao ultrasonica do cato osseo. *Rev Brasil Orthop* 18: 73-80. (1983)

-
64. Yang KH, Parvizi J, Wang SJ, Lewallen DG, Kinnick RR, Greenleaf JF, Bolander ME: Exposure to Low-Intensity Ultrasound Increases Aggrecan Gene Expression in a Rat Femur Fracture Model. *J Orthop Res* 14: 802-809. (1996)

 65. Zhou S: Cellular and Molecular Mechanisms induced by Low Intensity Pulsed Ultrasound in Human Skin Fibroblasts. *Medizinische Dissertation, Universität Ulm.* (2003)

Verzögerte Knochenbruchheilung unter Einfluss niederenergetischem Ultraschall																															
Patienten-Nr.: <input style="width: 80%;" type="text"/>	Anamnese																														
<p>Raucher: <input type="radio"/> nie geraucht <input type="radio"/> Exraucher <input type="radio"/> Raucher</p> <p style="margin-left: 100px;">Wenn Exraucher oder Raucher: seit: <input style="width: 40px;" type="text"/> Jahr Zigaretten/d: <input style="width: 100px;" type="text"/></p>																															
<p>Allgemeine Anamnese:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 25%;">Nierenerkrankung</td> <td style="width: 25%;"><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> <td style="width: 25%;">Alkoholkonsum</td> <td style="width: 25%;"><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> <td style="width: 25%;">Thrombophlebitis</td> <td style="width: 25%;"><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> </tr> <tr> <td>Diabetes</td> <td><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> <td>Hauterkrankung</td> <td><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> <td>Tumorerkrankung</td> <td><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> </tr> <tr> <td>AVK, Varikoses</td> <td><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> <td>Medikamenten- / Drogenabusus</td> <td><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>Medikamente:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 25%;">Kortisontherapie</td> <td style="width: 25%;"><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> <td style="width: 25%;">Antikoagulantien</td> <td style="width: 25%;"><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> <td style="width: 25%;">Antiphlogistika</td> <td style="width: 25%;"><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> </tr> <tr> <td>Kalziumblocker</td> <td><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> <td>andere:</td> <td colspan="3"><input style="width: 100%;" type="text"/></td> </tr> </table>		Nierenerkrankung	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Alkoholkonsum	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Thrombophlebitis	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Diabetes	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Hauterkrankung	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Tumorerkrankung	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	AVK, Varikoses	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Medikamenten- / Drogenabusus	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			Kortisontherapie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Antikoagulantien	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Antiphlogistika	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Kalziumblocker	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	andere:	<input style="width: 100%;" type="text"/>		
Nierenerkrankung	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Alkoholkonsum	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Thrombophlebitis	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein																										
Diabetes	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Hauterkrankung	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Tumorerkrankung	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein																										
AVK, Varikoses	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Medikamenten- / Drogenabusus	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein																												
Kortisontherapie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Antikoagulantien	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Antiphlogistika	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein																										
Kalziumblocker	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	andere:	<input style="width: 100%;" type="text"/>																												
<p>Fraktur:</p> <p>Unfalltag der Fraktur: <input style="width: 40px;" type="text"/> Tag <input style="width: 40px;" type="text"/> Monat <input style="width: 40px;" type="text"/> Jahr</p> <p>Lokalisation: <input type="radio"/> rechte Extremität <input type="radio"/> linke Extremität <input type="radio"/> proximal z. Unterschenkel <input type="radio"/> distal z. Unterschenkel</p> <p>voraussichtlicher Beginn Ultraschallbehandlung: <input style="width: 40px;" type="text"/> Tag <input style="width: 40px;" type="text"/> Monat <input style="width: 40px;" type="text"/> Jahr</p> <p>Frakturtyp nach AO: <input type="radio"/> Weichteilschaden: <input type="radio"/> geschlossen <input type="radio"/> offen <input type="radio"/> Gustilo <input type="radio"/> I-IIIa</p> <p>Zusätzl. Fibulafraktur: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein wenn ja, Lokalisation: <input type="radio"/> oberes Drittel <input type="radio"/> mittleres Drittel <input type="radio"/> unteres Drittel</p>																															
<p>Frakturbehandlung</p> <p>Art der Reposition: <input type="radio"/> geschlossen <input type="radio"/> offen</p> <p>Osteosynthese: <input type="radio"/> IM Nagel <input type="radio"/> geschlossen <input type="radio"/> offen <input type="radio"/> Verriegelungsbolzen <input type="radio"/> dynamisch <input type="radio"/> statisch <input type="radio"/> Plattenosteosynthese <input type="radio"/> Kirschnerdrähte <input type="radio"/> Fixateur Externe</p> <p>Ergänzende OP: <input type="radio"/> Spongiosaplastik <input type="radio"/> andere (z. B. Lappenplastik)</p>																															

Verzögerte Knochenbruchheilung unter Einfluss
niederenergetischem Ultraschall

Patienten-Nr.:

Anamnese

Unfallanamnese: PKW Unfall Motorrad sonstiges

Traumaprofil: Hochenergie-Trauma Niederenergie-Trauma

Besondere Hinweise Polytrauma:

- Thorax-Trauma
- Bauch-Trauma
- Schädel-Hirn-Trauma
- Wirbelsäulen-Trauma mit Querschnitt ohne Querschnitt
- sonstige : _____
- keine Hinweise

Verzögerte Knochenbruchheilung unter Einfluß niederenergetischem Ultraschall	
Patienten-Nr.: <input style="width: 100%;" type="text"/>	Studienende / Studienabbruch
<p>Studienende / Studienabbruch am <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> Tag Monat Jahr </div> </p> <p>Letzter Kontakt zum Patienten am <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> Tag Monat Jahr </div> </p> <p>Hat der Patient die Studie vorzeitig beendet? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Falls ja dann füllen Sie bitte das Formular weiter aus</p>	
<p>Falls der Patient die Studie vorzeitig beendet hat, geben Sie bitte die Gründe an:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hat der Patient mit der Behandlung begonnen? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein 2. Patient hat Einwilligung zurückgezogen <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein 3. Patient zum Termin nicht erschienen (lost to follow up) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein 4. Einschlusskriterien verletzt <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein welche: _____ 5. Ausschlusskriterien aufgetreten <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein welche: _____ 6. Patient verstorben <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein 7. Mangelnde Compliance des Patienten und zu seltene Anwendung des Ultraschallgerätes <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein 8. Wechsel des Arztes bzw. der Klinik durch den Patienten <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein 9. Unerwünschte Ereignisse während der Studienbehandlung <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein wenn ja Formular unerwünschte Ereignisse ausfüllen (sofern nicht bereits bearbeitet) 10. Patient hat aus anderen gesundheitlichen Gründen die Studienteilnahme beendet <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein 11. Probleme im sozialen / familiären Umfeld <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein 12. Sonstiges <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Grund: _____ 	

Verzögerte Knochenbruchheilung unter Einfluß niederenergetischem Ultraschall	
Patienten-Nr.: <input style="width: 80%;" type="text"/>	Abschlussuntersuchung
Subjektive Einschätzung des Behandlungsergebnisses durch den Patienten:	
Behandlung	<input type="radio"/> hat gewirkt <input type="radio"/> hat nicht gewirkt
Anwendung	<input type="radio"/> einfach <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> aufwändig
Instabilitätsgefühl	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Bitte setzen Sie dort ein Kreuz, wo die Meinung des Patienten am besten wiedergespiegelt wird:	
Behandlung	sehr zufrieden <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> gar nicht zufrieden
Schmerzen	starke Schmerzen <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> keine Schmerzen
Beschwerden	zugenommen <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> abgenommen
Subjektive Einschätzung des Behandlungsergebnisses durch den Arzt:	
Behandlung	<input type="radio"/> hat gewirkt <input type="radio"/> hat nicht gewirkt
Besondere Hinweise / Kommentar:	

Verzögerte Knochenbruchheilung unter Einfluss
niederenergetischem Ultraschall

Nachuntersuchung

Traten während bzw. nach der viermonatigen Behandlung unerwünschte Ereignisse auf? Dazu zählen, z.B. Juckreiz, Rötungen, allergische Reaktion

- ja
- nein

Falls ja, beschreiben Sie bitte die Ereignisse, die Behandlung und weiteres Geschehen des Ereignisses (z.B. Abklingen, Andauern, ...)

Zum Schluss interessiert uns, wie es Ihnen heute geht und ob Sie mit der Ultraschall-Behandlung zufrieden waren.

Einwilligungserklärung

Wirksamkeit und Verträglichkeit von niederenergetischem gepulstem Ultraschall bei verzögerter Frakturheilung nach Unterschenkelfrakturen

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel des obengenannten Forschungsprojektes hat mir Dr. ausreichend erklärt. Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen und habe hierauf Antwort erhalten. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden.

Eine Kopie der Patienteninformation habe ich erhalten.

Ich willige in die Teilnahme am Forschungsprojekt ein.

Meine im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung erhobenen persönlichen Daten sowie die Daten über den Verlauf meiner Behandlung dürfen für eine wissenschaftliche Auswertung anonymisiert weitergeleitet und entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen archiviert werden.

Zugleich erkläre ich, daß ich mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten, ihrer Weitergabe zur Überprüfung an den Auftraggeber, an die zuständige Überwachungsbehörde oder Bundesbehörde und, soweit es sich um personenbezogene Daten handelt, mit deren Einsichtnahme durch Beauftragte des Auftraggebers oder der Bundesbehörde einverstanden bin.

.....

(Name des Patienten)

.....

Ort, Datum

.....

(Unterschrift des Patienten)

Mit der edv-mäßigen Bearbeitung der bei mir im Rahmen des obengenannten Forschungsprojektes erhobenen Daten bin ich einverstanden.

.....

Ort, Datum

.....

(Unterschrift des Patienten)

Danksagung

Ich danke herzlich Herrn Prof. Dr. med. Florian Gebhard und Herrn Prof. Dr. med. Lothar Kinzl für die Möglichkeit, die Dissertation in ihrer Abteilung durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Andreas Schmelz für die Überlassung des Themas, die exzellente Führung durch die Thematik und die Unterstützung während der gesamten Arbeit.

Herrn Michael Reichenecker danke ich ebenfalls in ganz besonderem Maße für die vielen Stunden am Computer und seine unerschöpfliche Geduld mir die elektronische Datenverarbeitung näher zu bringen.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Gaus und seiner Mitarbeiterin Frau Susanne Gerstner für die Mithilfe bei der Durchführung dieser Arbeit und der statistischen Auswertung bedanken.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei meinen Eltern und meiner Schwester Christina für die Hilfestellung und Unterstützung während der gesamten Arbeit bedanken.

