

Aus der
Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie

**Einfluss extrem niederfrequenter elektromagnetischer
Felder auf die Knochenheilung nach hoher tibialer
Umstellungsosteotomie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Wilbrand, Benjamin

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Nüssler

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. U. K. Hofmann

Tag der Disputation: 29.09.2020

Diese Arbeit widme ich
meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1 Pathophysiologie der medialen Kniegelenksarthrose	3
1.2 Valgisierende hohe tibiale Umstellungsosteotomie und OP-Indikation	4
1.3 Elektromagnetische Felder (EMF)	7
1.3.1 Physikalische Grundlagen und Geschichte der EMF	7
1.3.2 Arten der EMF Anwendung	9
1.3.3 Cell Information Therapy (CIT)	12
1.3.4 EMF und Knochenheilung	13
1.4 Ziel der Arbeit / Fragestellung	17
2. Material und Methoden	18
2.1 Studiendesign und Ablauf	18
2.2 Patientenkollektiv	19
2.3 Behandlungsgruppen und Randomisierung	20
2.4 Das Therapiegerät Somagen® Master	21
2.5 Operative Technik der HTO	23
2.6 Postoperatives Management	24
2.7 Datenerhebung	26
2.8 Messgrößen	26
2.8.1 Primärer Endpunkt	26
2.8.2 Sekundäre Endpunkte	27
2.9 Ergebnisparameter	29
2.9.1 Bewertung der konventionellen Röntgenbilder	29
2.9.2 Messung der Begleitgrößen	30
2.10 Abbruchkriterien	31
2.11 Statistik	31
2.11.1 Auswertung der Störfaktoren	32
2.11.2 Verwendete Software	32
3. Ergebnisse	34
3.1 Epidemiologische Daten und Beschreibung des Gesamtkollektivs	34
3.2 Erhöhte BAP in der Auswertung der Serumparameter	36
3.3 Sehr gute Compliance der Probanden bei der Geräteanwendung	39
3.4 Auswertung der Hauptzielgrößen	40
3.4.1 Knochenwachstum in 1. Kontrolle	40
3.4.2 Knochenwachstum in 2. Kontrolle	41
3.4.3 Schnelleres Knochenwachstum bei Patienten ≥ 50 Jahre	43
3.4.4 Knochenwachstum mit Stratifikation nach Geschlecht und BMI	45
3.5 Auswertung der weiteren Begleitgrößen	46
3.5.1 Beschreibung der Komplikationen	46
3.5.2 Auswertung des NRS 2002	47

3.5.3	Gute Korrelation der Messwerte unter den Untersuchern	47
4.	Diskussion	50
4.1	<i>Beeinflusst die CIT das Knochenwachstum nach HTO?</i>	50
4.2	<i>Diskussion der erhobenen Laborparameter</i>	53
4.3	<i>Einfluss der Störfaktoren</i>	56
4.3.1	Sehr gute Compliance und Geräteanwendung	56
4.3.2	Beschreibung der Stichprobe	58
4.4	<i>Vergleich mit anderen klinischen Studien</i>	62
4.5	<i>Diskussion von Material und Methoden</i>	67
4.6	<i>Modifikationen bei zukünftigen Studien</i>	70
4.7	<i>Gesamtfazit und Ausblick auf zukünftige klinische Anwendung</i>	71
5.	Zusammenfassung.....	74
6.	Anhang	76
6.1	<i>Eigene Veröffentlichungen und Vorträge</i>	76
6.2	<i>Literaturverzeichnis</i>	78
6.3	<i>Tabellenverzeichnis</i>	90
6.4	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	91
6.5	<i>Erklärung zum Eigenanteil</i>	93
6.6	<i>Eidesstattliche Versicherung</i>	94
6.7	<i>Danksagung</i>	95

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Wirkung gepulster Elektromagnetischer Felder (PEMF) auf die Knochenheilung nach hoher tibialer Umstellungsosteotomie (HTO).

1.1 Pathophysiologie der medialen Kniegelenksarthrose

Die mediale Kniegelenksarthrose beschreibt einen Verschleiß der knorpeligen Anteile des überwiegend medialen Kompartiments im Femorotibialgelenk. Häufig ist eine Varusfehlstellung der Beine, sogenannte O-Beine, der Auslöser dieses Krankheitsbildes, weswegen es auch als Varusgonarthrose bezeichnet wird (1). Weitere häufige Auslöser können eine hohe berufliche Belastung des Kniegelenks und posttraumatische Schäden sowie Bandinstabilitäten oder Meniskektomien sein (2). Dabei kommt es durch die Beinfehlstellung zu einer veränderten, medialisierten Kraftübertragung des Körpergewichts vom Femur auf die Tibia (Mikulicz-Linie). Normalerweise verläuft die Mikulicz-Linie vom Hüftkopfmittelpunkt durch die Eminentia intercondylaris des Tibiaplateaus bis zur Mitte der Malleolengabel. Bei Patienten mit einer Varusfehlstellung des Kniegelenks verläuft diese Linie nicht durch die Mitte des Gelenks, sondern medial hiervon (siehe Abbildung 1). Dadurch wird das mediale Kniekompartiment stärker belastet als das laterale, weshalb es hier zu einem beschleunigten Verschleiß des medialen Kniegelenkkompartiments und somit zur Ausbildung einer Arthrose mit typischen Arthrosezeichen wie Gelenkspaltverschmälerung, subchondraler Sklerosierung, osteophytären Randanbauten und Pseudozysten (auch Geröllzysten genannt) kommt (3). Durch die Gelenkspaltverschmälerung kommt es zu einer Höhenminderung des Gelenkspaltes, wodurch die Fehlstellung noch weiter zunimmt und sich die Beschwerden verschlimmern können.

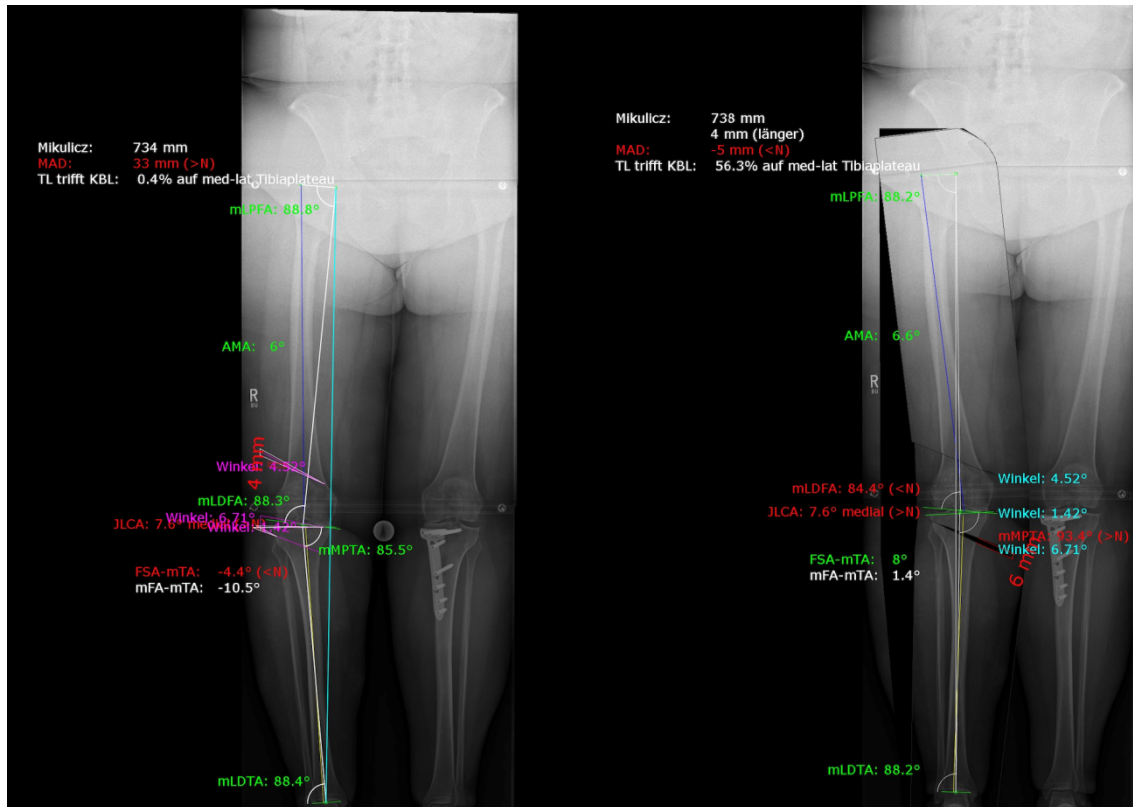


Abbildung 1 Verlauf der Mikulicz-Linie bei Varusgonarthrose und präoperative Planung zur Korrektur durch eine hohe tibiale Umstellungsosteomie

MAD = mittlere Achsenabweichung, TL trifft auf KBL = prozentuale Abweichung zwischen Traglinie und Kniebasislinie, mLPFA = mechanischer lateraler proximaler Femurwinkel, AMA = Winkel zwischen mechanischer und anatomischer Femurachse, mLDFA = mechanischer lateraler distaler Femurwinkel, JLCA = konvergierender Kniegelenkwinkel, mMPTA = mechanischer medialer proximaler Tibiawinkel, mLDTA = mechanischer distaler Tibiawinkel, FSA-mTA = Winkel zwischen Femurschaftachse und mechanischer Tibiaachse, mFA-mTA = Winkel zwischen den mechanischen Achsen von Femur und Tibia

1.2 Valgisierende hohe tibiale Umstellungsosteotomie und OP-Indikation

Die ersten Beschreibungen einer Osteotomie des Kniegelenks gehen auf Langenbeck aus dem Jahr 1854 zurück (4). In der englischen Literatur wird die tibiale Umstellungsosteotomie in den 1950er Jahren beschrieben und erhielt seitdem schwankende Aufmerksamkeit im Therapiekonzept bei der Kniegelenksarthrose (5).

Durch Staubli und Lobenhoffer *et al.* wurde die biplanar öffnende, valgisierende hohe tibiale Umstellungsosteotomie zu Beginn der 2000er Jahre etabliert. Sie hat sich mittlerweile zum Goldstandard der Operationen ohne Gelenkersatz bei der medialen Kniegelenksarthrose entwickelt und hat die schließende laterale Osteotomie weitestgehend abgelöst (6-9). Entscheidend dazu beigetragen hat die Entwicklung des TomoFix Systems durch Dr. Staubli am Kantonsspital

Luzern (10). Durch diesen winkelstabilen Plattenfixateur mit integriertem Abstandshalter ist eine hohe Primärstabilität gegeben und ermöglicht daher auch größere Achsenkorrekturen ohne die Notwendigkeit einer Knochentransplantation (11, 12).

Faktoren die während der Therapieplanung für eine HTO sprechen sind: ein verhältnismäßig niedriges Patientenalter, ein hoher Aktivitätsgrad des Patienten, der Grad der Fehlstellung und die Ausprägung der Arthrose (13). Das Patientenalter liegt in der Regel unter 65 Jahren. Zwar stellt auch ein höheres Alter keine Kontraindikation dar, dennoch wird ab diesem Alter aufgrund abnehmender beruflicher und somit körperlicher Aktivität häufiger zu einer prothetischen Versorgung geraten (14). Allgemein betrachtet stellt der Aktivitätsgrad des Patienten einen wichtigen Punkt pro oder contra HTO dar. Darüber hinaus sind der Grad der Fehlstellung und der Grad der Arthrose relevant. Während bei sehr ausgeprägten Fehlstellungen auch eine sogenannte Doppelosteomie notwendig sein kann (Kombination einer HTO mit einer distalen Femurosteotomie), so kann selbst bei Chondromalazie des medialen Kompartiments bis Grad IV eine HTO noch Besserung bringen und eine regenerative Wirkung erzielt werden, welche sich durch Rückgang der subchondralen Sklerosierung und durch Knorpelregeneration bemerkbar macht (15-18). Ist allerdings auch bereits das laterale Kompartiment des Kniegelenks arthrotisch verändert oder das Femoropatellargelenk beteiligt, wird eher eine prothetische Versorgung angestrebt (19).

Die HTO lässt sich mit verschiedenen weiteren Eingriffen zur Knorpelregeneration des Kniegelenks verbinden, was als Bioresurfacing bezeichnet wird (17). Dazu zählen die Mikrofrakturierung, die autologe Chondrozytentransplantation oder -Implantation und die autogene Knochenknorpeltransplantation (OATS-Plastik) (20). Die HTO lässt sich gut mit Bandersatzplastiken wie der vorderen Kreuzbandplastik oder mit Meniskuseingriffen zusammen durchführen, was vor allem für jüngere Patienten eine gute Alternative zur prothetischen Versorgung darstellt (21). Außerdem wird durch die Kombination der Eingriffe nur eine einzeitige Rehabilitation notwendig, was die Gesamtgenesung beschleunigt (22).

Eine volle Belastung des operierten Beines sollte zwei bis sechs Wochen nach OP angestrebt werden. Es kann aber in Einzelfällen auch bis zu drei Monaten dauern, bis eine volle Belastung wieder möglich ist, je nachdem wie schnell die knöcherne Konsolidierung des Osteotomiespaltes voranschreitet (Heilungsverlauf siehe Abbildung 2). Je nach beruflicher Tätigkeit scheiden die Patienten für diesen Zeitraum aus dem Beruf aus. Eine komplette knöcherne Konsolidierung des Spaltes benötigt ca. 12 Monate. Die Entfernung des jeweiligen Implantats kann nach 12-18 Monaten angestrebt werden.

Mögliche Komplikationen der HTO können entweder mit dem Eingriff an sich in Zusammenhang stehen oder mit der Nachbehandlung. So besteht während des Eingriffs die Gefahr von Nerven- oder Bandverletzungen, zum Beispiel des Ramus infrapatellaris des Nervus saphenus oder des medialen Kollateralbandes (8). Außerdem kann es zur Hämatombildung oder Infektion im Bereich des Plattenlagers kommen. Im weiteren postoperativen Verlauf kann durch die verminderte Belastbarkeit des operierten Beines eine tiefe Beinvenenthrombose auftreten. Außerdem ist das Versagen des Implantats zum Beispiel durch Materialbruch möglich. Sowohl intraoperativ als auch postoperativ kann es zum Bruch der lateralen Knochenbrücke kommen (Hinge-Fraktur), welche mit zunehmender Höhe des Osteotomiespalts aufgrund vermehrter Biegekräfte häufiger vorkommt. In der Literatur wird die Rate an Hinge Frakturen nach HTO je nach Expertise des Operateurs mit 25-39 % angegeben (23, 24). Infolgedessen kann es zur Abweichung der durch die Osteotomie herbeigeführten Achskorrektur kommen. Auch die Ausbildung einer Pseudarthrose durch fehlende knöcherne Konsolidierung des Osteotomiespalts kann auftreten (23, 25, 26).

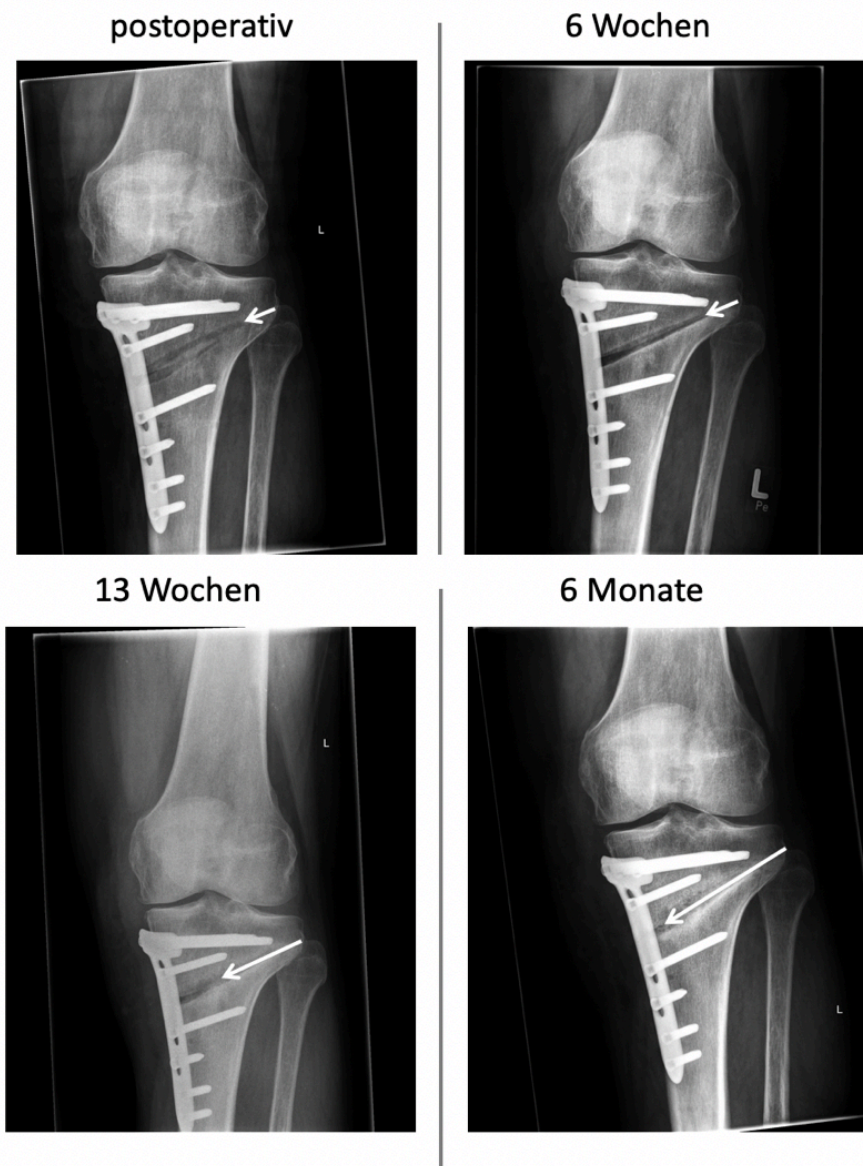


Abbildung 2 Verlauf des Knochenwachstums im Osteotomiespalt nach HTO (Bilder stammen aus den Röntgenaufnahmen eines Probanden dieser Studienpopulation)

1.3 Elektromagnetische Felder (EMF)

1.3.1 Physikalische Grundlagen und Geschichte der EMF

Elektromagnetische Wellen und Felder sind ubiquitär um uns herum vorhanden. Sei es durch das Magnetfeld der Erde, elektrische Geräte des täglichen Gebrauchs wie Handys oder auch durch Funkmasten und Stromleiter. Die Erforschung der Wirkung von EMF auf den menschlichen Körper nimmt seit dem rapiden Anstieg der Verwendung solcher Geräte im Alltag immer mehr an Bedeutung zu. Dennoch sind die zugrundeliegenden Mechanismen ihrer

Wirkung auf Prozesse im menschlichen Körper heutzutage weitestgehend unklar.

Hinter dem Begriff EMF stehen in dieser Arbeit nur Felder aus sich im Raum ausbreitenden elektromagnetischen Wellen. Statische Felder wie das Erdmagnetfeld werden in dieser Arbeit nicht betrachtet.

Physikalisch hat der Physiker James Clerk Maxwell sich ausbreitende elektromagnetische Wellen in seinen vier Maxwell'schen Gleichungen beschrieben (27):

- Die erste Gleichung (das Gaußsche Gesetz) besagt, dass elektrische Feldlinien bei Anwesenheit elektrischer Ladung voneinander divergieren und die Ladung somit die Quelle des elektrischen Feldes ist.
- Die zweite Gleichung (das Gaußsche Gesetz für Magnetfelder) besagt, dass magnetische Feldlinien nicht divergieren, sie also somit keine Quelle haben und geschlossen sind.
- Die dritte Gleichung (das Induktionsgesetz) beschreibt, dass Änderungen in der magnetischen Flussdichte zu einem elektrischen Wirbelfeld führen, wodurch sie also ein elektrisches Feld erzeugen.
- Die vierte Gleichung (das erweiterte Durchflutungsgesetz) beschreibt im Gegenteil zu der dritten Gleichung, dass Änderungen im elektrischen Stromfluss zu einem magnetischen Wirbelfeld führen.

Hinsichtlich der Ausbreitung elektrischer Wellen im Raum folgert Maxwell, dass wenn nach seinen Gleichungen ein sich änderndes Magnetfeld ein elektrisches Feld erzeugt, sich dieses auch wieder selbst ändert und ein magnetisches Feld erzeugt. Dieser Vorgang wiederholt sich unendlich häufig, weswegen Maxwell also von der Ausbreitung elektromagnetischer Wellen spricht.

Den ersten Nachweis elektromagnetischer Wellen erbrachte Heinrich Hertz im Jahr 1886. Wichtige Eigenschaften dieser Wellen sind die Wellenlänge λ (in m) und die Frequenz f (in Hz = 1/sec), welche er in der folgenden Gleichung miteinander in Beziehung stellte (27):

$$f * \lambda = c$$

F = Frequenz; λ = Wellenlänge; c = Lichtgeschwindigkeit

Als Kennzahlen eines EMF werden in der Literatur häufig für elektromagnetischen Wellen die Frequenz sowie für die Stärke des Magnetfeldes die magnetische Feldstärke (H) oder die magnetische Flussdichte (B) verwendet. Die magnetische Feldstärke wird in Ampère pro Meter (A/m) und die magnetische Flussdichte häufig in der Einheit Tesla ($1\text{Vs/m}^2 = 1\text{T}$) angegeben. Seltener wird die Stärke eines EMF auch durch die elektrische Feldstärke (E) beschrieben, welche in Volt pro Meter (V/m) angegeben wird.

Bereits 1953 und 1957 führte Iwao Yasuda Untersuchungen zu Membranpotentialen durch und stellte fest, dass elektrische Potentiale bei Belastung des Knochens entstehen und beim Knochenaufbau und -Umbau beteiligt sind (28-30). Seiner Auffassung nach signalisieren diese Felder Informationen zur Lokalisation und Richtung zum Remodelling des Knochens nach Strukturschäden oder auch zur Anpassung des Knochens unter Druck- und Zugbelastung. Als einer der Ersten führte Bassett in den 60er Jahren große Studien zur Erforschung der Auswirkungen elektromagnetischer Felder auf die Knochenregulation durch (31). Im Jahr 1974 gelang es ihm erstmalig in einer Studie an Hunden, die Beschleunigung von Wachstumsprozessen am Knochen durch nichtinvasiv angewendete gepulste EMF nachzuweisen (32). Infolgedessen wurden verschiedene Arten von EMF in verschiedenen Anwendungsstudien mit vielen verschiedenen Indikationen untersucht.

1.3.2 Arten der EMF Anwendung

Im Laufe der Jahre wurden verschiedene Systeme und Anwendungsformen der EMF-Therapie entwickelt und in Studien untersucht. Zunächst wurde die invasive direct current Methode (DC, Gleichstrom) angewendet. Bei dieser Vorgehensweise werden die Elektroden während einer invasiven Operation in das Gewebe implantiert. Die Kathode muss sich bei dieser Methode direkt an der Fraktur befinden, die Anode wird im Weichteilgewebe angebracht. Die Stromversorgung zum Aufbau der Felder kann entweder ebenfalls implantiert werden oder extern angebracht sein. Die EMF werden über Monate durchgehend durch die Energieversorgung an das Gewebe appliziert. Bei der Anwendung der DC-Methode konnte ein Dosisseffekt nachgewiesen werden. Ströme unter $5\ \mu\text{A}$

zeigten keinen Effekt, wohingegen Ströme über 20 μA zu Osteonekrosen führten und keinen osteoinduktiven Charakter aufwiesen (33).

Eine weitere Methode zur Anwendung ist die Capacitive Coupling Methode. Bei dieser nichtinvasiven Variante werden die Applikatoren auf der Haut gegenüber der Frakturseite angelegt und darüber das EMF appliziert. Bei dieser Methode ließ sich gleichermaßen ein Dosiseffekt nachweisen. Elektrische Signale mit 220 mV, 250 μA und 60 kHz welche eine Feldstärke von 0.33 V/cm erzeugen, zeigten die besten Effekte (34).

Die dritte und mittlerweile gängigste Methode ist die PEMF Methode (Pulsed Electromagnetic Fields, oder auch inductively coupled / IC). Bei dieser ebenfalls nichtinvasiven Anwendung werden sich verändernde EMF oder pulsatil ausgesendete EMF an das Gewebe appliziert. Durch eine oder zwei Spulen werden mit Hilfe eines externen Feldgenerators EMF erzeugt, wodurch ein zweites, sekundäres EMF im Knochen entsteht (siehe Abbildung 3).

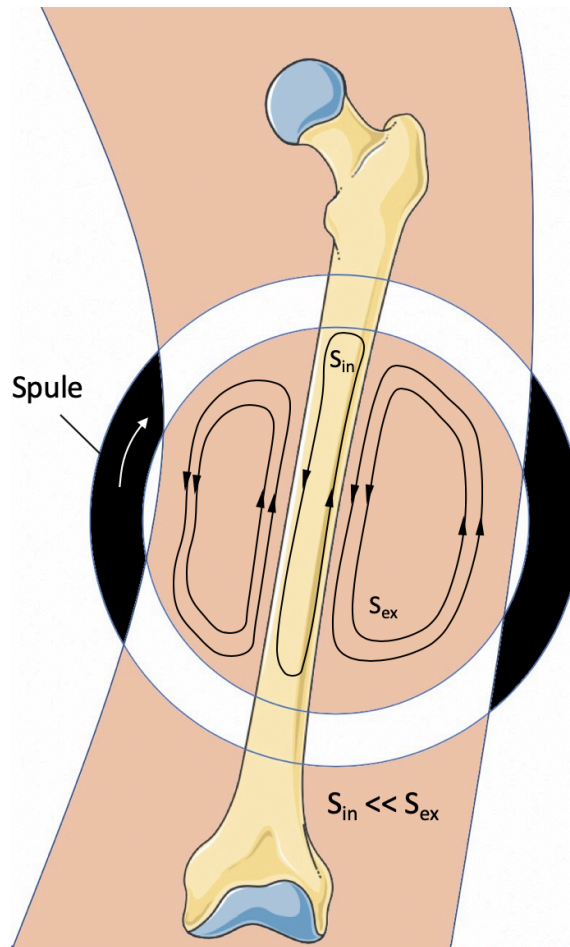


Abbildung 3 Schematische Darstellung der Ladungsverschiebungen im Knochen unter einem EMF
 S_{in} = elektrische Stromstärke innerhalb des Knochens, S_{ex} = elektrische Stromstärke außerhalb des Knochens; Bild wurde erstellt mit Komponenten von Servier Medical Art, www.servier.com, Abbildung angepasst aus: Schmidt Rohlhing et al. (35)

Sowohl das applizierte EMF als auch die Gewebeeigenschaften beeinflussen das dabei entstehende sekundäre EMF.

Die Applizierung der EMF kann dabei auf verschiedene Weise vorgenommen werden. Zum einen können sie als einzelne repetitive Impulse mit dazwischenliegenden Pausen abgegeben werden (repetitive single-pulse system). Eine andere Variante ist das Aussenden sogenannter Bursts, also eine schnelle Abfolge mehrerer Impulse (1-100 pro Sekunde) mit darauffolgenden Pausen (repetitive pulse-burst System) (36). Die Konfiguration der einzelnen ausgesendeten Impulse und dadurch erzeugten EMF können dabei stark variieren. Die Frequenz kann zwischen 5 Hz bis zu 200 kHz betragen, resultierend in Feldstärken zwischen 1-100 mV/cm im Gewebe (37) (siehe Abbildung 4). Diese Methode wurde in den 70er Jahren von vielen Forschern mit

verschiedenen Frequenzmustern an einer großen Anzahl von Patienten untersucht. Vor allem Basset *et al.* verwendeten diese Methode bei nahezu 20.000 Patienten mit hohen Erfolgsraten in multizentrischen Studien bei unterschiedlichen Indikationen wie Pseudarthrosen, kongenitalen Pseudarthrosen und nach Arthrodesen (38). Bei den meisten dieser Untersuchungen fehlten allerdings die Placebokontrollen, wodurch sie erheblich an wissenschaftlicher Aussagekraft einbüßen. Durch die große Anzahl an Einstellungsmöglichkeiten bezüglich der Frequenzen und Stromstärken wurden viele EMF Wirkungen auf unterschiedlichste Gewebe untersucht.

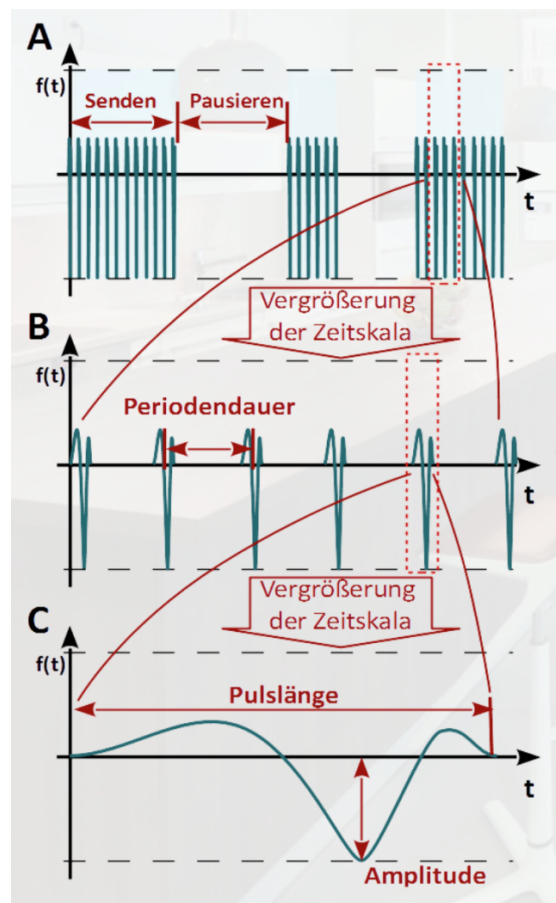


Abbildung 4 Schematische Darstellung eines PEMF-Musters
Abbildung mit Genehmigung der Sachtleben GmbH entnommen von www.citresearch.de (39)

1.3.3 Cell Information Therapy (CIT)

Die CIT beschreibt ein von Jens Sachtleben entwickeltes biophysikalisches Verfahren, welches seit 1994 auf dem Markt erhältlich ist. Jens Sachtleben entwickelte außerdem das Therapiegerät Somagen® Master, welches in dieser

Studie zum Einsatz kam und über die Firma Sachtleben GmbH vertrieben wird (siehe Abbildung 8). Dabei handelt es sich um ein nach EU-Recht zertifiziertes Medizinprodukt (CE 0482 gemäß 93/42/EEC Annex V, konform zu EN ISO 13485:2012 + AC:2012).

Die Theorie hinter der CIT ist, dass von Zellverbänden durch Photonenverschiebung eigene elektromagnetische Felder erzeugt werden, welche ähnlich wie Botenstoffe im Körper fungieren und somit Stoffwechselprozesse wie z.B. das knöcherne Remodelling anregen. Die Feldstärke liegt dabei im Pikotesla-Bereich, welcher keine thermischen Effekte auf die Zellen ausübt. Die CIT moduliert diese von den Zellen selbst erzeugten EMF von extern und soll somit die Prozesse der Zelle anregen, wenn die EMF von ihr selbst nicht oder nicht ausreichend erzeugt werden. Durch die Verwendung von extrem niederfrequenten gepulsten elektromagnetischen Feldern (ELF-PEMF) im Pikoteslabereich unterscheidet sich die CIT von anderen in der Vergangenheit angewendeten Verfahren. Eine Vielzahl verschiedener Konfigurationen der Charakteristika der ELF-PEMF ist möglich und sollte spezifisch für das Zielgewebe ausgewählt werden.

Aufgrund der geringen Feldstärke der verwendeten Felder sind keine Nebenwirkungen in der Anwendung der CIT beschrieben. Dies bestätigen auch zahlreiche klinische Studien mit EMF sowie Zellmodell- und Tierversuchsreihen (40, 41). So wurde das Therapiegerät Somagen® Master bereits in Untersuchungen von Seeliger *et al.* 2014 an Zellkulturen aus Patellasehnen und in einer Studie von Visan *et al.* 2007 bei Patienten mit Hautwunden ohne beschriebene Komplikationen angewendet. Aufgrund der bisherigen Erkenntnisse der Wirkung der CIT auf Knochenzellen und der fehlenden Evidenz sollten in dieser Studie die Auswirkungen der CIT auf humane Knochenzellen untersucht werden.

1.3.4 EMF und Knochenheilung

Wenige Jahre nach den Feststellungen der Piezoelektrizität von Knochen durch Fukada und Yasuda Ende der 50er Jahre (28, 42) begannen Bassett *et al.* in den 60er Jahren mit einer Reihe von Untersuchungen zu den Auswirkungen von

PEMF auf die Knochenheilung, vor allem bei Pseudarthrosen nach Frakturen verschiedenster Knochen (31, 32, 43-45).

Eine Pseudarthrose, auch Pseudogelenk genannt, beschreibt eine knöcherne Diskontinuität nach einer Fraktur, die länger als sechs Monate besteht. Von einer Pseudarthrose sind besonders häufig lange Röhrenknochen betroffen (46).

Bis heute gibt es die meisten Studien bezüglich EMF bei Gelenksarthrosen sowie Pseudarthrosen unterschiedlicher Knochen. Andere Autoren wie Brighton untersuchten in den 80er Jahren die DC-Methode am Knochen sowohl *in vitro* als auch im Tierversuch an Hasen und in humanen Studien (47-49). Brighton untersuchte ebenfalls wie auch Cochran die Capacitive Coupling-Methode (50, 51) am Patienten und im Tierversuch. Cochran zeigte, dass implantiertes Plattenmaterial durch äußere elektromagnetische Stimulierung in der Lage ist, piezoelektrische Effekte auf den Knochen auszuüben und somit möglicherweise einen Effekt auf die Osteogenese ausüben können. In der Studie von Brighton heilten in einer Population von 20 Patienten in 77,3 % der Fälle eine Pseudarthrose durch diese Methode innerhalb von 22,5 Wochen aus. Die Auswirkungen der EMF wurden außerdem auf zahlreiche weitere Gewebe untersucht, wie zum Beispiel auf Knorpel oder auf chronische Wunden (41, 52). Bei der Anwendung am Knochen wurde die EMF bei verschiedenen Indikationen eingesetzt. Aaron *et al.* zeigten in ihrem Review zur Anwendung bei Pseudarthrosen zwar generell, dass es Hinweise auf die heilungsfördernde Wirkung der EMF gibt, aber die Studiendesigns ohne Placebokontrollen und unterschiedlichen Outcomeparameter keine eindeutige Aussage zulassen (37). Jenis *et al.* konnten in einer Vergleichsstudie nach Lumbarfusionen keinen signifikant positiven Effekt von EMF oder der DC Methode nachweisen, Linovitz *et al.* zeigten wiederum in einer randomisierten, doppelt verblindeten und placebokontrollierten Studie einen positiven Effekt der EMF-Therapie. Interessanterweise trat dieser Effekt in dieser Untersuchung nur in der Subgruppe der Frauen auf, wohingegen bei Männern kein Unterschied der Gruppen feststellbar war (53, 54). Nach frischen Frakturen des Femurs zeigten Faldini *et al.*, dass in der PEMF Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe sowohl die Heilungszeit verkürzt war als auch die Rate an Osteonekrosen sowie das

Schmerzlevel nach VAS geringer war. Martinez-Rondanelli *et al.* zeigten ebenfalls eine schnellere Heilung nach diaphysären Femurfrakturen in der EMF Gruppe (55, 56). Hannemann *et al.* untersuchten die Wirkungen von PEMF in einer randomisierten, placebokontrollierten und doppelt verblindeten Multicenter Studie nach Frakturen des Scaphoids und konnten keinen Effekt auf die Knochenheilung feststellen (57-59). Auch Adie *et al.* konnten keinen positiven Effekt der PEMF Therapie nach Frakturen der Tibia feststellen (60). Abdelrahim *et al.* zeigten in einer kleinen Population von 12 Patienten nach Frakturen der Mandibula einen potentiell förderlichen Effekt der PEMF Therapie auf (61).

Im Vergleich zu unserer Studie sind vor allem die Untersuchungen zu EMF nach einer Osteotomie zu nennen. Im Jahr 1988 untersuchten Borsalino *et al.* Patienten nach einer Femurosteotomie. In dieser doppelt verblindeten und Placebokontrollierten Studie konnte an 32 Patienten ein heilungsfördernder Effekt der PEMF Therapie nachgewiesen werden (62). Mammi *et al.* führten 1993 genau wie wir eine doppelt verblindete, randomisierte Studie mit 37 Probanden nach tibialer Umstellungsosteotomie durch (63). In dieser Studie wurden 40 Patienten nach der Operation in eine Placebo- und eine Versuchsgruppe aufgeteilt und die Röntgenbilder im Follow-up von 3 Untersuchern verblindet ausgewertet. Hierbei zeigte sich eine bessere Knochenheilung in der Versuchsgruppe in den Röntgenaufnahmen im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Viele dieser Studien geben Hinweise darauf, dass durch EMF die Knochenheilung positiv beeinflusst werden kann, ohne die genauen Wirkmechanismen zu kennen. Angenommen wird bisher, dass durch die PEMF die Eigenschaften der Zellmembran und die Membranrezeptoren (vor allem Kalziumrezeptoren) moduliert werden (64) sowie eine Steigerung der extrazellulären Kalzifizierung angeregt wird (65). Außerdem werden die Initiierung von zellulären Signalkaskaden für Zellüberleben und Zellproliferation und auch die Induktion von Wachstumshormonen vermutet (66, 67). Es werden zudem zahlreiche weitere Mechanismen für die Wirkung der PEMF diskutiert. Eine Rolle bei der Wirksamkeit der EMF scheinen dabei auch reaktive Sauerstoffspezies zu spielen (68).

Metaanalysen in der Literatur zeigen positive Effekte der PEMF hinsichtlich knöcherner Konsolidierung (69-72). Diese Metaanalysen zeigen aber auch die Probleme der bisherigen Studien auf. Aufgrund kleiner Fallzahlen, heterogener Patientengruppen und sehr unterschiedlichen Frequenzspektren konnten die meisten Studien keine signifikanten Unterschiede ermitteln. Häufig wurden die Auswirkungen der PEMF bei Patienten mit Pseudarthrosen und Frakturen verschiedener Knochen untersucht und bilden somit eine sehr gemischte Patientenpopulation ab, da es innerhalb dieser Krankheitsbilder zu unterschiedlichen Ausprägungen der Frakturen und Heilungsverläufen kommen kann. Zum anderen sind nur wenige klinische Studien prospektiv und placebokontrolliert durchgeführt worden und erfüllen somit nicht den Evidenzgrad A. Außerdem unterscheiden sich die in den Studien verwendeten EMF in ihren Grundlagen wie Applikationsform, Frequenz, Pulsung, Feldstärke und Dauer der Anwendung gravierend. Aufgrund dieser fehlenden Signifikanz wurde bisher keine klare Empfehlung für die Verwendung von PEMF ausgesprochen. Einen Überblick über die aktuelle Studienlage zur Anwendung von PEMF zur Knochenheilung *in vitro* sowie *in vivo* bei verschiedenen Indikationen verschafft das Review von Ehnert *et al.* aus dem Jahr 2019 (73). Diese Arbeit weist übersichtlich die genannten Probleme der bisher durchgeführten Studien zur Wirksamkeit von PEMF auf, indem jeweils die Studienlage zur Anwendung bei einzelnen Krankheitsbildern zusammengefasst und bezüglich Anwendungsart und -zeit, Studienpopulation und Outcome miteinander verglichen wird.

Aufgrund der unklaren Datenlage, welche Applikationsvariante von PEMF den besten Effekt zur Förderung der Knochenheilung hat, wurde im Vorfeld dieser klinischen Anwendungsstudie von Ehnert *et al.* im Jahr 2015 im Siegfried Weller Institut für Unfallmedizinische Forschung eine *in vitro* Studie an primären humanen Osteoblasten und Osteoklasten mit dem Somagen® Master durchgeführt (74). In dieser Studie wurde der Effekt von zehn verschiedenen konfigurierten PEMF verblindet untersucht, um somit das PEMF zu identifizieren, welches in der klinischen Anwendung den vermutlich stärksten Effekt auf die Knochenheilung aufweist. Das dabei identifizierte PEMF mit 16 Hz kam in dieser klinischen Anwendungsstudie zum Einsatz. Es steigerte die osteogene

Differenzierung der Osteoblasten und förderte deren Proliferation. Außerdem wies dieses PEMF keinen Effekt auf die Osteoklastenaktivität auf (75). Als mögliche Wirkungsweise wird in dieser und folgenden Arbeiten die Aktivierung des MAP-Kinase-Wegs durch Superoxidradikale und Wasserstoffperoxid diskutiert (68, 74).

1.4 Ziel der Arbeit / Fragestellung

Eine verzögerte oder ausbleibende knöchernen Konsolidierung stellt sowohl den Patienten als auch den behandelnden Arzt vor große Probleme. Ohne ausreichende Knochenfestigkeit kann kein gutes funktionelles Ergebnis erzielt werden. Häufige Folgen sind anhaltende Schmerzen und Instabilitäten. Durch anschließende Revisionseingriffe erhöhen sich die Behandlungskosten und die Dauer der Arbeitsunfähigkeit wird verlängert. Additive Therapiemöglichkeiten, um den knöchernen Heilungsprozess zu fördern, sind dementsprechend eine vielversprechende Möglichkeit.

Da es an guten systematisch durchgeführten Studien mangelt, sollten die Ergebnisse dieser Studie prospektiv laborchemisch und radiologisch erfasst werden. Aus den Ergebnissen dieser Studie sollen im weiteren Verlauf Anwendungsempfehlungen zur Therapie anderer Frakturen und Knochendefekte abgeleitet werden. Patienten, welche eine HTO erhalten, eigneten sich hierfür vor allem aufgrund der gezielt zugefügten und damit vergleichbaren Osteotomie. Die knöchernen Konsolidierung nach HTO lässt sich aufgrund des gebildeten Spalts im Verlauf gut röntgenologisch erfassen und bewerten (23).

Als Grundlage für diese Studie sind die Ergebnisse der *in vitro* Studie von Ehnert *et al.* (74) zu betrachten, in welcher das in dieser Untersuchung eingesetzte PEMF identifiziert wurde. Es ergibt sich also die Fragestellung, ob sich durch die Therapie mit dem hier eingesetzten spezifischen ELF-PEMF ein Vorteil in der Behandlung von Knochendefekten am Beispiel der HTO ergibt. Zielparameter waren Unterschiede in der knöchernen Konsolidierung im konventionellen Röntgen nach 6 und 12 Wochen und in der Regulation der gemessenen Serumparameter wie BAP und TRAP5b, abgenommen vor der Operation und am 4. Post-OP Tag.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Ablauf

Im Zeitraum von September 2015 bis November 2017 wurden insgesamt 109 Patienten in der BG Unfallklinik Tübingen in der Sektion Sporttraumatologie und arthroskopische Chirurgie für diese Studie rekrutiert. 13 Patienten haben die Teilnahme an der Studie abgelehnt, 19 Patienten mussten aufgrund von Änderungen im operativen Ablauf aus der Studie ausgeschlossen werden, weitere zwei Patienten mussten aufgrund anderer Gründe ausgeschlossen werden. Insgesamt 75 Teilnehmer wurden somit verblindet randomisiert in eine Interventionsgruppe, in welcher die CIT-Therapie durchgeführt wurde, und eine Kontrollgruppe unterteilt. Als Studienkohorte wählten wir Patienten mit varischer Beinachse und geplanter hoher tibialer Umstellungsosteotomie, da diese durch die Operationsmethode eine homogene Population darstellen. Die Studie entsprach den Bedingungen der Prospektivität. Da die Zuteilung in die jeweiligen Gruppen randomisiert durch die Chipkarten der PEMF-Geräte erfolgte, war bis zum Abschluss der Studie weder für den Untersucher noch für den Patienten die Zuteilung ersichtlich, wodurch die Doppelblindbedingungen erfüllt waren.

Das positive Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Tübingen erfolgte am 24.06.2015 (337/2015BO1). Die Registrierung der vorliegenden Studie erfolgte am 16.07.2015 über das deutsche Register klinischer Studien (DRKS) mit der ID: DRKS00008870.

Durch das Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen wurde eine minimale Fallzahl von $N = 48$ Patienten bestimmt, um eine Power von 80 % bei einem angenommenen Unterschied von 10 % bei einer Standardabweichung von ± 12 % zu erhalten. Wir legten eine Fallzahl von $N = 75$ Patienten fest, um die erforderliche Fallzahl trotz eventuell auftretender Probleme wie mangelnde Compliance oder fehlende Teilnahme an der Nachsorge zu erreichen. Der geplante Ablauf bei Studienteilnahme lässt sich Abbildung 5 entnehmen.

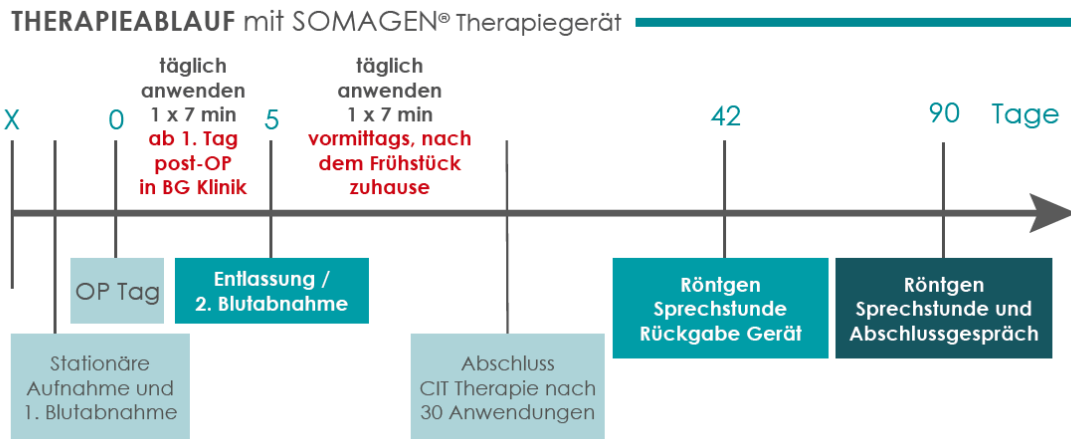


Abbildung 5 Übersicht Studienablauf

2.2 Patientenkollektiv

In die Studie eingeschlossen wurden männliche und weibliche Patienten mit einem Mindestalter von 45 Jahren, welche eine HTO erhalten sollten. Das Mindestalter wurde im Verlauf der Studie auf 40 Jahre angepasst. Die Indikation zur Operation war jeweils eine symptomatische, mediale Kniegelenksarthrose aufgrund einer Varusfehlstellung der Beinachse und daraus resultierender abweichender mechanischer Beinachse (Mikulicz-Linie). Weitere Begleiteingriffe während der OP wie Meniskusresektionen, Kreuzbandplastiken, Knochendebridement oder Mikrofrakturierung stellten keine Ausschlusskriterien dar. Der Patient sollte außerdem in der Lage sein, das Therapiegerät selbstständig anzulegen und zu verwenden. Die Öffnungshöhe des Osteotomiespalts betrug zwischen 5-10 mm.

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an unserer Studie waren fehlende Einwilligung der Patienten zur Teilnahme der Studie, ein Patientenalter < 40 Jahren, eine Kombination der HTO mit einer Spongiosaplastik oder eine Doppelosteotomie (Kombination einer HTO mit einer distalen Femurosteotomie). Alle Patienten wurden vor der Teilnahme in mündlicher und schriftlicher Form aufgeklärt und haben ein Aufklärungsformular unterschrieben. Die Unterlagen dazu werden im Siegfried Weller Institut für Unfallmedizinische Forschung aufbewahrt.

2.3 Behandlungsgruppen und Randomisierung

Um eine gleichmäßige Verteilung von Störgrößen und Co-Variablen sicherzustellen und die Gültigkeit statistischer Tests zu sichern erfolgte eine balancierte Randomisierung mit Hilfe der Software Microsoft Excel®. Dieser Vorgang wurde bei der Sachtleben GmbH durchgeführt. Die Chipkarten wurden dem SWI im Anschluss zur Verwendung in der Studie zur Verfügung gestellt. Die Entblindung geschah nach Erhebung aller zur Auswertung notwendigen Daten. Die Zuteilung der Patienten in Kontroll- und Interventionsgruppe erfolgte durch die verwendeten Chipkarten für das PEMF-Therapiegerät. Entweder war auf der Chipkarte das Therapieprogramm zur Gerätesteuerung für die CIT-Therapie hinterlegt oder lediglich ein Dummy-Programm, bei dem das Aussenden der EMF ausblieb. Sowohl die Therapiegeräte als auch die Chipkarten ließen sich optisch, haptisch oder akustisch nicht voneinander unterscheiden. Auch die Wirkung der elektromagnetischen Feldtherapie war vom Patienten selbst weder akustisch noch sensorisch bemerkbar. Die Entblindung erfolgte nach Vervollständigung aller Daten über eine verschlüsselte Online-Plattform zum Datenaustausch. Sowohl die Studiendaten durch das SWI als auch die Entblindungsliste durch die Firma Sachtleben GmbH wurden passwortgeschützt in das Programm eingespeist und erst nachdem beide Listen zur Verfügung standen die Passwörter ausgetauscht.

Zur Überprüfung der Compliance der Patienten gab es für die Patienten einen Ablaufbogen zur Dokumentation der Anwendungen (Abbildung 6). Außerdem wurde nach Rückgabe der Geräte die Anzahl der noch auf der Chipkarte gespeicherten Anwendungen ausgelesen.

Dokumentation der Anwendungen

<ul style="list-style-type: none"> ■ Insgesamt 30 Anwendungen ■ Bitte haken Sie jede Anwendung hier ab! 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10 Anwendungen	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20 Anwendungen	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	30 Anwendungen
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						Reserve/Notiz

Abbildung 6 Ablaufdokumentation der Anwendungen

2.4 Das Therapiegerät Somagen® Master

In unserer Studie kam das Gerät Somagen® Master der Firma Sachtleben GmbH aus Hamburg zur Anwendung. Dieses Gerät ist für medizinische Zwecke nach europäischem Recht zertifiziert (CE 0482 gemäß 93/42/EEC Annex V, konform zu EN ISO 13485:2012 + AC:2012). Es wurde als Weiterentwicklung des Auralon C® im Jahr 2004 auf dem Markt eingeführt. Im Jahr 2011 wurde der Vertrieb des Geräts zu Gunsten der Forschungsaktivitäten eingestellt. Seitdem wird es zu Forschungszwecken in *in-vitro* und in klinischen Studien angewendet (39). Die Geräte und Chipkarten wurden durch die Firma Sachtleben GmbH zur Verfügung gestellt. An der Erhebung und statistischen Auswertung der Daten war kein Beschäftigter der Firma Sachtleben GmbH beteiligt.

In unserer Studie bestand das Gerät aus dem eigentlichen Therapiegerät, in dem die ELF-PEMF erzeugt werden, und einer Applikatorplatte, welche auf der Haut anliegt und über diese die elektromagnetische Welle an das umliegende Gewebe appliziert wird (Abbildung 7). Das in unserer Studie verwendete ELF-PEMF zeigte in vorherigen Untersuchungen osteoinduktive Effekte (74). Es hat eine Grundfrequenz von 16 Hz und eine Intensität von 6-282 μ T (B-Feld Amplitude 6 mm über der Applikatorplatte). Dieses Feld wird als gepulste Stöße in Intervallen mit abwechselnden Sendepausen abgegeben. Die in dieser Studie verwendeten Chipkarten (Abbildung 8) werden über ein Schubfach über der Batterie in das Gerät eingeschoben. Ob eine Placebo Anwendung oder eine reale Intervention ausgesendet wurde, war durch die jeweils eingeschobene Chipkarte bestimmt. Eine Anwendung hatte eine Dauer von sieben Minuten. Das Gerät besitzt lediglich einen Knopf. Drückt man diesen bei eingelegter Chipkarte einmal, so wurde die verbleibende Anzahl an Applikationen im Display angezeigt. Durch ein zweites Drücken innerhalb von zehn Sekunden wurde die Anwendung gestartet und beendet sich automatisch nach sieben Minuten. Während der Laufzeit und zu Beginn und Ende der Anwendung wurde die korrekte Durchführung vom Gerät mit akustischen Signalen und durch einen leuchtenden Punkt im Display verdeutlicht. Während der Therapiezeit wurden die Patienten darauf hingewiesen, keine elektronischen Geräte in die Nähe des Applikators zu platzieren, um das erzeugte EMF nicht durch Störfelder zu beeinflussen.

Auf jeder Chipkarte waren 35 Anwendungen gespeichert. Es sollten pro Patient 30 Einsätze an aufeinanderfolgenden Tagen zur gleichen Uhrzeit durchgeführt werden. Die fünf zusätzlichen Anwendungen auf der Chipkarte waren als Sicherheit, falls eine Anwendung ungewollt gestartet wurde. Das Anlegen der Applikatorplatte konnte direkt auf der Haut oder für die Zeit nach der OP über dem Verband erfolgen. Laut Herstellerangaben und Literatur ist die Anwendung des Geräts beim Menschen Nebenwirkungsfrei und unbedenklich (40, 41). Die Angaben des Herstellers zum Gerät sind folgende:

- Maße des Geräts (LxBxH): 138 x 70 x 26 mm
- Maße der Applikatorplatte (LxBxH): 200 x 85 x 12 mm
- Magnetische Induktion: in 10 cm ca. 150 dB Pikotesla/s
- Stromversorgung: 4 x 1,5 Volt Batterien (Typ AAA LR03)
- Chipkarte: Typ SLE 4442

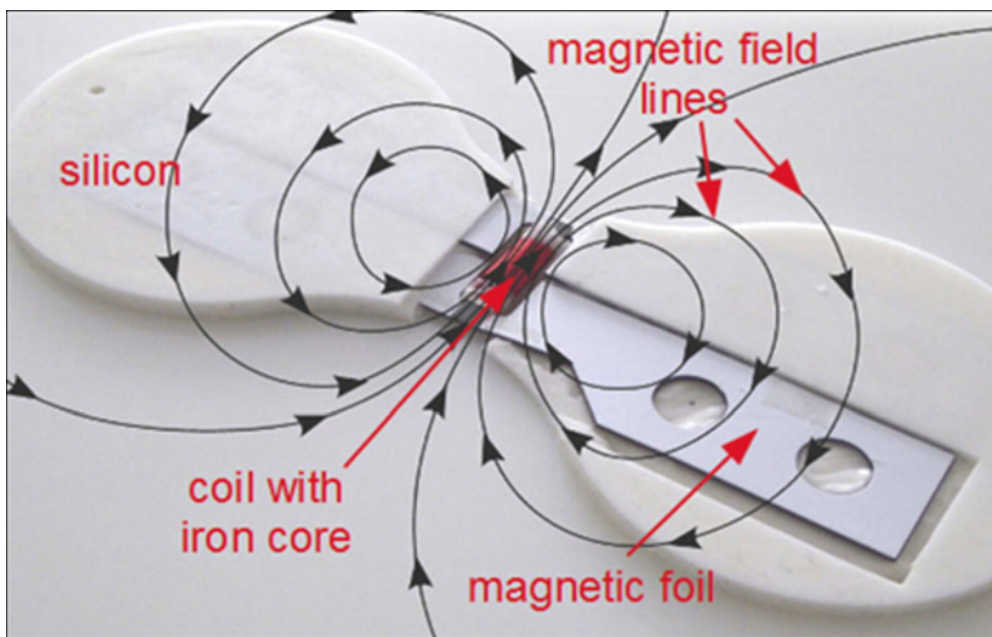


Abbildung 7 Aufbau der Applikatorplatte Therapiegerät Somagen, Abbildung aus: Ehnert et al. 2015 (74)



Abbildung 8 Therapiegerät Somagen mit Applikatorplatte und Chipkarte, welche auch als Batteriedeckel dient

2.5 Operative Technik der HTO

Die HTO wird nach genauer präoperativer Planung der Beinachsenkorrektur (siehe Abbildung 1) in Vollnarkose mit einer Blutsperrung durchgeführt, kann aber auch in Regionalanästhesie vollzogen werden (76, 77). Der Hautschnitt verläuft mit der Gelenkslinie vom Pes anserinus ca. 5 cm leicht nach hinten oben ansteigend. Ein zweiter kleinerer, ca. 1 cm langer Hautschnitt wird in vertikaler Schnittführung am distalen Ende der später einzusetzenden Platte gemacht. Durch den großen Hautschnitt wird durch das Subcutangewebe auf die Bandstrukturen der Tibia hinunter präpariert. Das Innenband des Knies wird vorsichtig beiseitegeschoben, um den posteromedialen Rand der Tibia darzustellen und hier im späteren Verlauf die Platte anzubringen. Im Anschluss wird der mediale Rand der Patellarsehne und deren Ansatz an der Tuberositas tibiae dargestellt, um die Strecke für die Osteotomie freizulegen. Ein intraoperativer Bildwandler wird so positioniert, dass sich der Gelenkspalt direkt im a.p.-Strahlengang darstellt. Nun werden zwei Kirschnerdrähte (K-Drähte) eingebracht, um die Richtung der Osteotomie vorzugeben. Die beiden Drähte

werden im Strahlengang parallel von medial nach lateral ansteigend eingeführt. Sie sollten von oberhalb des Pes anserinus Richtung unteres Drittel des proximalen Tibiofibulargelenks verlaufen. Über einen dritten Draht, der bis zum Ende der Kortikalis eingebracht wird, wird die Breite der Tibia bestimmt. Das vordere 1/3 der Osteotomie verläuft ansteigend im 130° Winkel zu den hinteren 2/3 der Osteotomie, weswegen diese als biplanar bezeichnet wird. Dadurch bleibt die Tuberositas tibiae erhalten. Die Osteotomie wird unter ständiger Kühlung mit einer oszillierenden Säge entlang der K-Drähte bis ca. 10 mm vor die Kortikalis der Gegenseite durchgeführt. Im Anschluss erfolgt die aufsteigende Osteotomie. Durch die erhaltene Gegenkortikalis (es verbleibt eine laterale Knochenbrücke) ist die Osteotomie weiterhin am lateralen Rand stabil. Durch das Einbringen mehrerer Flachmeißel zwischen Knochen und K-Drähten öffnet sich die Osteotomie langsam. Wenn die präoperativ geplante Öffnungshöhe erreicht ist, wird ein Knochenspreizer eingebracht und die Meißel entfernt. In der Regel wird bei der medialen Gonarthrose, entsprechend des Defektes von Meniskus und Knorpel, eine leichte Überkorrektur (Valgisierung) angestrebt (78). Nun erfolgt die Fixierung der Osteotomie durch eine Platte. In unserer Studie wurden alle Patienten mit einer Tomofix® Platte der Firma DePuy Synthes GmbH aus Umkirch, Deutschland versorgt. Die Fixierung der Platte erfolgt im proximalen Osteotomiebereich über vier winkelstabil fixierte 5,0 mm Schrauben, wobei die distale dieser Schrauben aufsteigend eingebracht wird. Distal der Osteotomie wird eine bikortikale Schraube platziert. Die distalen Löcher der Platte können mit monokortikalen Schrauben besetzt werden. Die OP wurde in unserer Studie von drei verschiedenen Operateuren nach dem jeweils gleichen OP-Verfahren durchgeführt.

2.6 Postoperatives Management

Alle Patienten erhielten das Therapiegerät mit Chipkarte, einen Koffer, eine Gebrauchsanleitung, eine Liste zur Anwendungsdokumentation sowie Batterien, am 1. postoperativen Tag. An diesem Tag wurde dem Patienten das Bedienen des Geräts erklärt und zum ersten Mal zusammen mit dem Untersucher angelegt und gestartet (Verdeutlichung zum Anlegen siehe Abbildung 9). Der Patient sollte

die Applikatorplatte mit der glatten Seite auf der Haut unterhalb der Tibia, leicht medial genau über der Operationsstelle (Hautnaht) anbringen. Als Orientierungshilfe diente dazu eine Erhöhung an der Platte an der Seite, welche nicht der Haut anlag.

Die Patienten blieben ohne auftretende Komplikationen zwischen drei und fünf Tage Post-OP in der Klinik. Am 3.-4. Post-OP Tag wurde die zweite Blutentnahme durchgeführt. An diesem Tag konnten auch neu aufgetretene Fragen geklärt werden.

Alle Patienten erhielten zur aktiven Bewegung des Kniegelenks eine CAMOped® Bewegungsschiene (Hersteller OPED GmbH aus Valley/Oberlindern). Eine dauerhafte Schienung des Beines wurde nicht durchgeführt. Außerdem wurden ab dem 1. Post-OP Tag regelmäßige physiotherapeutische Übungen durchgeführt und in Intervallen Eiskühlung angelegt. Zur Thromboseprophylaxe kamen subkutan appliziertes Clexane® 40 mg und intermittierende Kompressionsbehandlung mittels einer Fußpumpe (Hersteller OPED, Model VADOpflex®) zum Einsatz. Die Patienten erhielten Unterarmgehstützen, mit welchen sie mindestens zwei Wochen eine 20 kg Teilbelastung des operierten Beines durchführen sollten. Die Belastung wurde im Anschluss schmerzadaptiert gesteigert.

Vor Entlassung wurde eine Röntgenaufnahme zur Kontrolle der korrekten Lage der Platte angefertigt. Alle Patienten erhielten die standardmäßig durchgeführten Nachkontrollen unabhängig davon, welcher Therapiegruppe sie zugeordnet waren. So wurde geplant, 42 und 90 Tage postoperativ (im Durchschnitt) eine Röntgenaufnahme des Kniegelenks in zwei Ebenen (anterior-posterior und Seitenaufnahme) sowie eine Ganzbeinstandaufnahme anzufertigen. Die Aufnahmen des Kniegelenks in zwei Ebenen waren die Grundlage zur Konsolidierungsbewertung des Osteotomiespaltes. Beim Kontrolltermin nach 42 Tagen erfolgte außerdem die Rückgabe des Geräts.

Nach Rückerhalt wurde der Ablaufbogen zur Dokumentation der Anwendungen und die verbliebene Anzahl an Anwendungen auf der Chipkarte ausgelesen, um die Compliance der Patienten zu überprüfen. 15 Tage post-OP erfolgte

außerdem ein Telefoninterview zum Erfragen der bisherigen Erfahrungen und Probleme bei der Anwendung und zur Klärung neu aufgetretener Fragen.

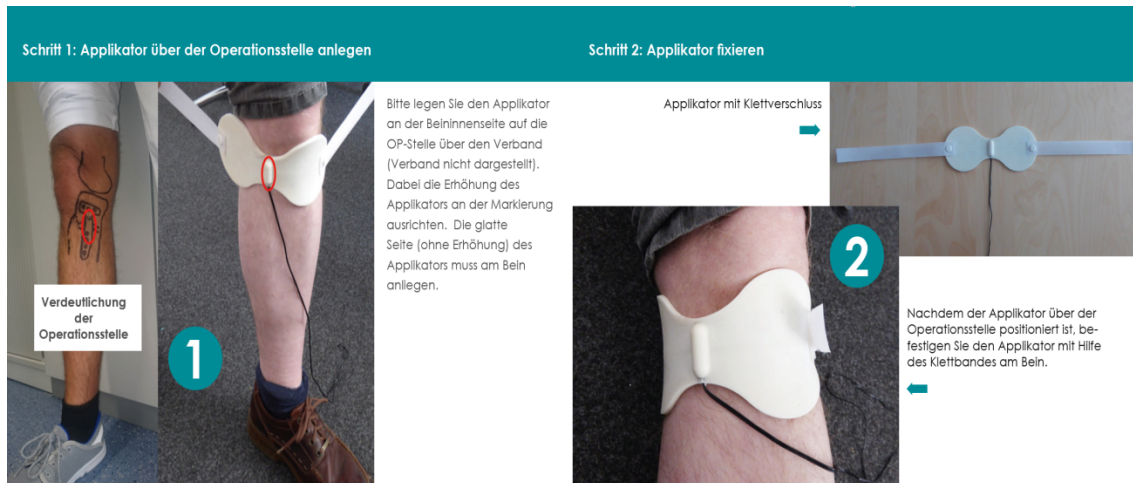


Abbildung 9 Schematische Darstellung zur Anlage der Applikatorplatte über der Operationsstelle

2.7 Datenerhebung

Alle Patienten erhielten mit ihrem Gerätekoffer einen Verlaufsbogen zur Dokumentation der Anwendungen. Probleme bei der Durchführung, vergessene Anwendungen oder sonstige Besonderheiten konnten dort vom Patienten angegeben werden. Außerdem wurde jede Chipkarte nach der Rückgabe ausgelesen, um zu sehen wie viele Anwendungen noch vorhanden waren und ob dieser Wert mit dem Verlaufsbogen übereinstimmt.

Bereits präoperativ wurden während der OP-Planung und Anästhesieaufklärung die Aufnahme- und Nebendiagnosen erfasst. Zu diesen zählten kardiovaskuläre Erkrankungen wie arterielle Hypertonie oder bereits stattgehabte Herzinfarkte und Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes Mellitus oder Gefäßerkrankungen. Des Weiteren wurde die Hausmedikation der Patienten sowie demographische Daten wie Geburtsdatum, Geschlecht, Größe und Gewicht erfasst.

2.8 Messgrößen

2.8.1 Primärer Endpunkt

Das primäre Ergebnis unserer Untersuchung war die knöcherne Konsolidierung des Osteotomiespaltes im konventionellen Röntgenbild des Knies nach 42 und

nach 90 Tagen. Dies entspricht den vorgegebenen Zeitpunkten zur Nachuntersuchung bei HTO entsprechend des hausinternen Standards und wird unabhängig von unserer Studie bei allen Patienten der BG Unfallklinik Tübingen empfohlen. Weitere Untersuchungen sind nur bei Komplikationen wie verzögerter Konsolidierung notwendig und wurden in unsere Auswertung nicht mit einbezogen. Komplikationen, wie z.B. Frakturen der Gegenkortikalis (Hinge-Fraktur) oder Verlust der Achsenkorrektur durch Plattendefekte oder Infektionen der Osteotomie wurden während dieser Nachuntersuchungen erfasst.

2.8.2 Sekundäre Endpunkte

Sowohl präoperativ als auch postoperativ kurz vor der Entlassung wurden im Rahmen der klinischen Laborparameterkontrollen zusätzlich Blutproben zur Bestimmung spezifischer Parameter im Siegfried Weller Institut abgenommen.

Im Durchschnitt lagen aufgrund der Verweildauer in der Klinik nach dem Eingriff vier Tage zwischen den Blutabnahmen. Im klinischen Labor wurden Parameter wie das Differenzial Blutbild (Erythrozyten, Hb, Hämatokrit, MCV, MCH, MCHC, Monozyten, Leukozyten, Lymphozyten, Neutrophile, Eosinophile, Basophile), die Gerinnungsparameter (Thrombozyten, Quick, INR, PTT) und die klinische Chemie (CRP, Kreatinin, Natrium, Kalium, GOT, γ -GT, Glukose) ermittelt. Zusätzlich zu den im klinischen Labor bestimmten Parametern wurden BAP (bone specific alkaline phosphatase / Osteoblastenfunktion), TRAP5b (tartrate resistant acidic phosphatase / Osteoklastenfunktion), TNF- α (Entzündungsreaktion), IL-6 (Entzündungsreaktion), IL-13 (Regulator der Hämatopoese), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1 / oxidative Stressreaktion), MCP-2 (monocyte chemoattractant protein 2) und Eotaxin-1 (allergische Reaktionen) bestimmt. Durch die Bestimmung dieser Parameter konnte die Regulation dieser Marker während der CIT Therapie beobachtet werden. Ebenso konnten eine bereits präoperativ vorhandene Anämie oder Entzündung sowie eine niedrige BAP erkannt werden (79, 80).

Außerdem führten wir mit allen Patienten eine Befragung zum möglichen Vorliegen eines Risikos einer Mangelernährung durch. Dazu verwendeten wir den Nutritional Risk Score (NRS 2002) in einer modifizierten Form. Ziel des NRS

ist es, das Risiko einer Mangelernährung zu erkennen. Der Test besteht aus einem Vor- und einem Hauptscreening (Abbildung 10). Das Hauptscreening wird eigentlich nur durchgeführt, sobald im Vorscreening eine Frage mit „Ja“ beantwortet wurde. Da es sich bei der HTO aber um einen elektiven Eingriff handelt und selten schwerwiegende Nebendiagnosen vorliegen haben wir bei allen Patienten auch das Hauptscreening durchgeführt.

Durch die präoperative Anamnese und das Anästhesieprotokoll wurden relevante Nebendiagnosen der Patienten erfasst. Dazu zählen kardiovaskuläre Erkrankungen wie KHK, Herzinfarkte oder pAVK sowie Erkrankungen mit bekannten Auswirkungen auf den Stoffwechsel und die Knochenheilung wie Diabetes mellitus oder Osteoporose.

Nutritional Risk Screening (NRS 2002)

Vorscreening:

1. Ist der BMI < 20,5 kg/m²? Ja Nein
2. Hat der Patient in den letzten 3 Monaten an Gewicht verloren?
Ja Nein
3. War die Nahrungszufuhr in der letzten Woche vermindert?
Ja Nein
4. Ist der Patient schwer erkrankt? Ja Nein

Hauptscreening:

1. Störung des Ernährungszustands?
Keine (0) Mild (1)
Mäßig (2) Schwer (3)
2. Krankheitsschwere
Keine (0) Mild (1)
Mäßig (2) Schwer (3)
3. Alter größer oder gleich 70 Jahre? Ja (1) Nein (0)

NRS (Summe):

NRS (Kategorisiert): ≥ 3 < 3

2.9 Ergebnisparameter

2.9.1 Bewertung der konventionellen Röntgenbilder

Die Messung der Röntgenbilder erfolgte mit einer durch Schröter *et al.* etablierten Messmethode (23). Die schematische Darstellung der Messung ist Abbildung 11 zu entnehmen. Normalerweise findet die knöcherne Konsolidierung des Osteotomiespaltes bei einer medial öffnenden Osteotomie von lateral nach medial statt. Die lateral verbleibende Knochenbrücke stellt eine feste Verbindung zwischen dem proximalen und distalen Teil der Osteotomie dar. Dieser Teil wird durch das Öffnen der Osteotomie während der OP plastisch verformt. Ein frühes Zeichen für beginnendes Knochenwachstum ist eine Knochendichtezunahme an den Osteotomieflächen (77, 82). Zunächst wurde die Gesamtstrecke der Osteotomie von medial nach lateral entlang des Spaltes gemessen (Strecke A). Als nächstes wird die Strecke des Osteotomiespaltes gemessen, ab der der Spalt nicht mehr sichtbar ist, was der knöchernen Konsolidierung in diesem Bereich entspricht (Strecke B). Durch das Dividieren von Strecke B durch Strecke A ergab sich die prozentuale knöcherne Konsolidierung des Osteotomiespaltes mit neugebildetem Knochen.

Alle Röntgenbilder wurden vermessen, ohne die jeweilige Gruppenzugehörigkeit des Patienten zu kennen. Sie erfolgten somit für den Untersucher verblindet. Die Bilder wurden vor der Entblindung durch einen Oberarzt für Orthopädie und Unfallchirurgie und einen Assistenzarzt für Orthopädie und Unfallchirurgie, sowie und einen cand. med. nach entsprechender Unterweisung der Messmethode unabhängig voneinander ausgewertet. Aus allen Messwerten der verschiedenen Untersucher zur knöchernen Konsolidierung wurde der Mittelwert für die spätere Auswertung gebildet.

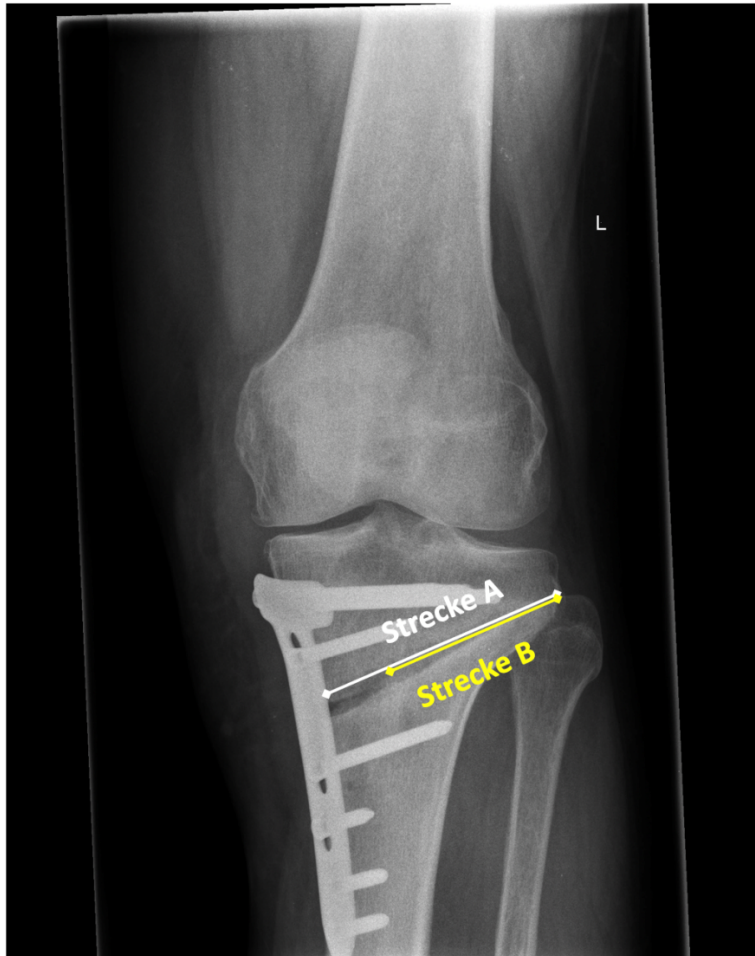


Abbildung 11 Schematische Darstellung zur Messung der Röntgenbilder nach Schröter et al. (23)

2.9.2 Messung der Begleitgrößen

Die Erhebung der klinischen Laborparameter (Differenzial Blutbild, klinische Chemie, Gerinnungsparameter) erfolgte im Labor der BG Unfallklinik Tübingen. Die zusätzlich erhobenen Parameter wurden im Labor des Siegfried Weller Instituts der BG Unfallklinik Tübingen bestimmt.

Nach der Blutentnahme im Rahmen des Krankenhausaufenthalts wurden zunächst eine Serum- und eine EDTA-Monovette zentrifugiert (1.000 g, 10 min, 4°C) und der Überstand aus dem Röhrchen abpipettiert und in mehrere Reaktionsgefäße (Eppendorf Cup®) gefüllt. Die Blutproben erhielten anonymisiert eine laufende Nummer, welche der jeweiligen Nummer der Chipkarten aus dem Therapiegerät zuzuordnen war. Alle Proben wurden in einem Eisschrank (-80°C) gelagert bis die Rekrutierung aller Patienten abgeschlossen war. Nach Einschluss des letzten Patienten wurden die BAP und

TRAP5b mit Hilfe von speziellen ELISA-Kits bestimmt (AC-20F1 und SB-TR201A – IDS, Frankfurt, Germany). TNF- α , IL-6, IL-13, MCP-1 MCP-2 und Eotaxin-1 wurden mit Hilfe von Standard ELISA-Kits bestimmt (900-K25, 900-K16, 900-K31, und 900-K23 – PeptoTech, Hamburg, Germany). Alle ELISAs wurden nach Herstellervorgaben durchgeführt.

Der NRS 2002 wurde bei jedem Patienten am 1. Post-OP Tag, nach dem in Abbildung 10 gezeigten Schema, bei der ersten Anlage des Therapiegeräts erhoben.

Die Überprüfung der Compliance erfolgte durch Auswertung des Dokumentationsverlaufsboogens und Auslesen der noch verbliebenen Anzahl an Anwendungen auf der Chipkarte nach Rückgabe des Gerätekooffers bei der ersten Nachuntersuchung.

2.10 Abbruchkriterien

Abbruchkriterien waren der Widerruf des Patienten zur Einwilligung an der Teilnahme der Studie, welcher zu jedem Zeitpunkt der Teilnahme ohne Angabe von Gründen möglich war, sowie der Wille des Arztes aufgrund von gesundheitlichen oder technischen Vorkommnissen. Bei einem Widerruf wurden alle Gewebe- und Blutproben entsprechend der Richtlinien entsorgt und alle Daten aus der Datenbank gelöscht. Ein Abbruch der Studienbehandlung wurde festgelegt, wenn der Patient mehr als 6 Behandlungen mit dem Therapiegerät ausgelassen hat oder sich bereits während der Behandlungsdauer von 30 Tagen einer Revision an der Osteotomie unterziehen musste. Patienten, bei denen erst nach den 30 Tagen im Rahmen der Nachkontrollen Komplikationen festgestellt wurden und nochmals operiert werden mussten, wurden in die Auswertung mit einbezogen und als Komplikation anstatt als Abbruch gewertet.

2.11 Statistik

Die minimal benötigte Fallzahl von $N = 48$ wurde vom Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie berechnet, um eine Power von 80 % bei einem angenommenen Unterschied von 10 % bei einer Standardabweichung

von $\pm 12\%$ zu erhalten. Für den Fall von Lost-to-follow up oder mangelnder Compliance legten wir eine Probandenzahl von $N = 75$ fest.

Eine Normalverteilung der Daten war nicht gegeben (D'Agostino-Pearson Omnibus Test). Die Datensätze wurden mit dem zweiseitigen Mann-Whitney-U-Test (auch Wilcoxon-Mann-Whitney-Test) oder dem Kruskal-Wallis-Test verglichen. Das Signifikanzniveau für die relevanten Messgrößen wurde bei Verwendung eines Doppelten-*t*-Tests auf $\alpha = 0.05$ mit zweiseitigem Signifikanzniveau festgelegt. Als Pots-hoc Test wurde Dunn's Test für multiple Mittelwertvergleiche angewendet. Die Ergebnisse werden als Streudiagramme (Mittelwert $\pm 95\%$ Konfidenzintervall) dargestellt und im Text als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts (SEM) beschrieben. Alle Berechnungen wurden nochmals von einem unabhängigen Statistiker beauftragt von der Firma Sachtleben beurteilt. Als Signifikanzniveau gilt $p < 0.05$ bei $\alpha = 0.05$.

Aufgrund der Vermutung eines verstärkten Effekts im Alter erfolgte eine Subgruppenanalyse für Patienten mit einem Alter ≥ 50 Jahren. Weitere Subgruppenanalysen erfolgten für die Faktoren „Geschlecht“ und „BMI“.

2.11.1 Auswertung der Störfaktoren

Eine genaue Messung des Einflusses einzelner Faktoren erfolgte für die Laborparameter „präoperative Anämie“ und „Blutgerinnung“ sowie für die Faktoren „Anzahl an Nebenerkrankungen“ und „NRS“.

Die differenzierte Analyse einzelner Störfaktoren ist bei diesem Kollektiv aufgrund der geringen Anzahl an Probanden mit aufgetretenen Besonderheiten schwierig. Außerdem konnten wir nur Daten aus Untersuchungen erheben, welche die Patienten im Rahmen der standardisierten HTO-Nachuntersuchungen erhielten. Der weitere Verlauf einzelner Parameter sowie Einfluss weiterer Faktoren im Langezeitverlauf war deshalb nicht möglich.

2.11.2 Verwendete Software

Für die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde die Software JMP® in der Version 14.0.0 sowie das Programm GraphPrism® 8.1 (El Camino Real, USA) verwendet. Die Erstellung der Tabellen und Grafiken erfolgte ebenfalls mit

diesen beiden Programmen. Die Randomisierung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte bei der Sachtleben GmbH mittels Microsoft Excel®. Die Entblindung erfolgte über eine Online Plattform zum passwortgeschützten Datenaustausch. Zur Ausmessung der Hauptzielgröße in den Röntgenbildern wurde das Programm XERO Viewer® zusammen mit der Software IMPAX® (Agfa HealthCare GmbH, Bonn) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Daten und Beschreibung des Gesamtkollektivs

Zwischen September 2015 und November 2017 wurden in der BG Unfallklinik Tübingen insgesamt 109 Patienten, die eine valgusierende, öffnende HTO aufgrund einer Varusgonarthrose erhalten sollten, über unsere Studie informiert und aufgeklärt. Von diesen 109 Patienten haben 13 die Teilnahme an der Studie abgelehnt. Es mussten 19 Patienten aufgrund von Veränderungen am operativen Vorgehen aus dem weiteren Verlauf der Studie ausgeschlossen werden. Dies war entweder die Verwendung einer intraoperativen Spongiosaplastik im Osteotomiespalt oder aufgrund der entstandenen Spalthöhe der Osteotomie. Zwei weitere Probanden wurden aus anderen Gründen ausgeschlossen.

Von den verbliebenen 75 Patienten gehörten N = 38 der Placebogruppe und N = 37 der ELF-PEMF Gruppe an. N = 1 Patient aus der Placebogruppe führte die Behandlung nicht fort, er wurde als Dropout gewertet. Die verbleibenden 74 Probanden teilen sich auf in N = 50 Männer und N = 24 Frauen.

Die Entblindung offenbarte, dass sich in der endgültig ausgewerteten Studienpopulation N = 37 Probanden in der Placebogruppe (29 Männer und 8 Frauen) sowie N = 37 Probanden in der Interventionsgruppe (21 Männer und 16 Frauen) befanden (siehe Abbildung 12).

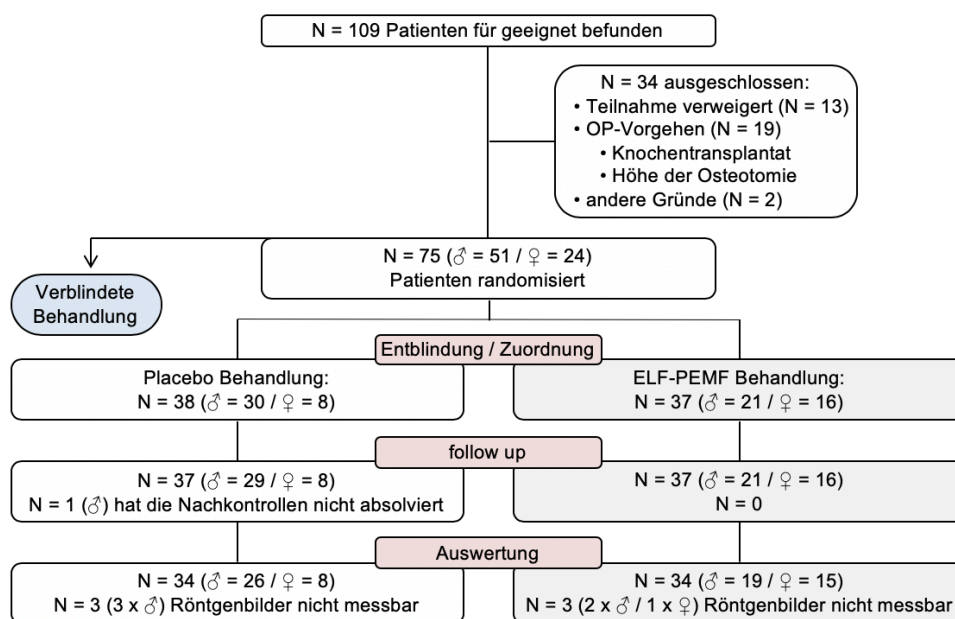


Abbildung 12 Verteilung des Gesamtkollektivs

Die Verteilung der weiteren Kenngrößen der Studienpopulation zeigte eine Ungleichheit in der Verteilung des Geschlechts auf die beiden Gruppen, welche jedoch nicht signifikant war ($p = 0,081$). Die weiteren Kennzahlen der Kohorte wie das Durchschnittsalter ($53,49 \pm 0,81$ Jahre), der BMI ($29,9 \pm 0,6$ kg/m²) und die Anzahl an Nebendiagnosen ($2,65 \pm 0,18$) waren zwischen den beiden Gruppen vergleichbar (siehe Tabelle 1). Zwei Patienten in der ELF-PEMF Gruppe waren über 70 Jahre alt (77 Jahre und 73 Jahre), wohingegen der Rest der Population unter 64 Jahre alt war.

Als Nebendiagnose, welche einen Einfluss auf die Knochenheilung haben könnte, identifizierten wir in unserer Studie Diabetes. Insgesamt waren $N = 8$ Diabetiker in unserer Population vorhanden, welche sich gleichmäßig auf die Placebogruppe ($N = 4$) und die ELF-PEMF Gruppe ($N = 4$) verteilt haben. Weitere vorkommende Nebendiagnosen waren arterielle Hypertonie ($N = 26$), Hypotonie ($N = 1$), Hypothyreose ($N = 5$, alle zur Zeit der OP euthyreot), KHK ($N = 5$), Rheumatoide Arthritis ($N = 2$), Morbus Bechterew ($N = 1$), Depressionen ($N = 3$), Hypercholesterinämie ($N = 5$), Gicht ($N = 2$), Herzrhythmusstörungen ($N = 4$), Psoriasis ($N = 1$), COPD ($N = 3$) und Asthma ($N = 2$).

Die Kombinationseingriffe mit der HTO umfassten Innenmeniskusresektionen und -sanierungen (N = 22) und Außenmeniskusteilentfernung (N = 1) sowie vordere Kreuzbandersatzplastiken (N = 7), die Abtragung von Osteophyten Anbauten und Bergung freier Gelenkkörper (N = 7) und die Mikrofrakturierung (N = 4).

	Einheit	Placebo	ELF-PEMF	p-Wert*
Anzahl Patienten	[1]	37	37	-
Geschlecht	[♂ / ♀]	29 / 8	21 / 16	0,081
Alter	[a]	52,92 ± 1,01	54,05 ± 1,27	0,867
BMI	[kg/m ²]	29,86 ± 0,62	29,92 ± 1,04	0,888
Anzahl Nebendiagnosen	[1]	2,842 ± 0,225	2,459 ± 0,286	0,139
NRS	[1]	0,342 ± 0,087	0,432 ± 0,093	0,443
Anzahl Komplikationen	[1]	3	3	-

Tabelle 1 Epidemiologische Daten des Gesamtkollektivs

3.2 Erhöhte BAP in der Auswertung der Serumparameter

Zwischen den entnommenen Blutproben lagen im Mittel $4,13 \pm 0,15$ Tage in der Gesamtpopulation. Die Zeiträume zwischen den Blutentnahmen waren mit circa 4 Tagen in der Placebogruppe und circa 4,2 Tagen in der ELF-PEMF Gruppe zwischen beiden Gruppen vergleichbar (siehe Abbildung 13). Die erste Blutentnahme erfolgte nach der Aufnahme der Patienten vor Operation, die zweite Blutentnahme vor Entlassung der Patienten aus der Klinik. Ein Patient in der Placebogruppe erhielt die zweite Blutentnahme erst nach 40 Tagen und zwei Patienten in der Interventionsgruppe erst nach 50 und 51 Tagen. Die Werte dieser drei Blutentnahmen wurden von der Auswertung aufgrund des zu langen Zeitraums zwischen den Abnahmen von der Auswertung ausgeschlossen.

Tage zwischen den Blutabnahmen

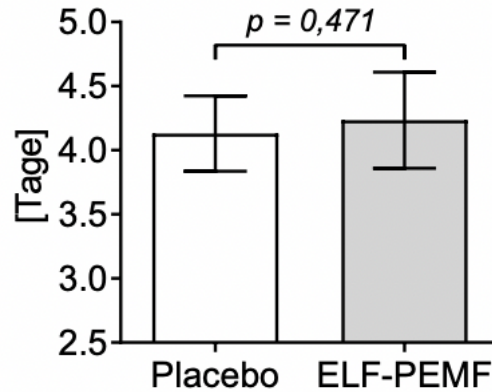


Abbildung 13 Zeitraum zwischen den Blutentnahmen

Die präoperativen Blutentnahmen zeigten im klinischen Labor bis auf die Thrombozyten mit $241,2 \pm 7,8 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ in der Placebogruppe und $275,2 \pm 10,9 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ in der Interventionsgruppe ($p = 0,031$) zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied, wie aus Tabelle 2 zu entnehmen ist.

Präoperative Blutwerte		Placebo	ELF-PEMF	<i>p</i> -Wert*
Monozyten	[$10^3/\mu\text{l}$]	$0,432 \pm 0,025$	$0,435 \pm 0,021$	<i>0,791</i>
Leukozyten	[$10^3/\mu\text{l}$]	$7,314 \pm 0,315$	$6,841 \pm 0,258$	<i>0,328</i>
Lymphozyten	[$10^3/\mu\text{l}$]	$1,858 \pm 0,116$	$1,982 \pm 0,131$	<i>0,956</i>
Neutrophile	[$10^3/\mu\text{l}$]	$4,444 \pm 0,283$	$4,090 \pm 0,189$	<i>0,405</i>
Eosinophile	[$10^3/\mu\text{l}$]	$0,171 \pm 0,018$	$0,163 \pm 0,015$	<i>0,817</i>
Basophile	[$10^3/\mu\text{l}$]	$0,046 \pm 0,005$	$0,047 \pm 0,004$	<i>0,900</i>
Erythrozyten	[$10^6/\mu\text{l}$]	$4,886 \pm 0,056$	$4,824 \pm 0,061$	<i>0,646</i>
HB	[g/dl]	$15,07 \pm 0,15$	$14,62 \pm 0,21$	<i>0,061</i>
HKT	[%]	$44,24 \pm 0,48$	$43,27 \pm 0,58$	<i>0,141</i>
MCV	[fl]	$90,78 \pm 0,64$	$89,97 \pm 0,74$	<i>0,459</i>
MCH	[pg]	$30,95 \pm 0,23$	$30,37 \pm 0,27$	<i>0,203</i>
MCHC	[g/dl]	$34,15 \pm 0,13$	$33,78 \pm 0,11$	<i>0,104</i>
Thrombozyten	[$10^3/\mu\text{l}$]	$241,2 \pm 7,8$	$275,2 \pm 10,9$	<i>0,031</i>
Quick	[%]	$106,6 \pm 2,6$	$112,5 \pm 2,3$	<i>0,299</i>
INR	[1]	$0,985 \pm 0,011$	$0,961 \pm 0,008$	<i>0,309</i>
PTT	[sec.]	$29,05 \pm 0,53$	$28,97 \pm 0,53$	<i>0,746</i>
CRP	[mg/l]	$6,027 \pm 2,285$	$7,211 \pm 2,386$	<i>0,668</i>
Kreatinin	[mg/dl]	$0,962 \pm 0,032$	$0,908 \pm 0,028$	<i>0,310</i>

Natrium	[nmol/l]	141,6 ± 0,3	141,0 ± 0,4	0,227
Kalium	[nmol/l]	4,200 ± 0,078	4,281 ± 0,080	0,623
GOT	[U/l]	24,29 ± 1,73	23,42 ± 1,40	0,946
g-GT	[U/l]	44,56 ± 10,99	31,55 ± 5,67	0,572
Glukose	[mg/dl]	110,8 ± 4,6	105,2 ± 4,0	0,605

Tabelle 2 präoperative Blutwerte

Die präoperativen Werte für BAP, TRAP5b, TNF- α , IL-6, MCP-1, MCP-2 und IL-13 sowie Eotaxin-1 waren allesamt vergleichbar.

Postoperativ zeigte sich ein signifikanter Anstieg der BAP von $17,89 \pm 1,02 \mu\text{g/l}$ auf $21,34 \pm 1,28 \mu\text{g/l}$ in der ELF-PEMF Gruppe ($p = 0,029$). Dieser Anstieg war in der Placebo Gruppe nicht zu verzeichnen. In dieser Gruppe stieg der Wert von präoperativ $18,36 \pm 0,90 \mu\text{g/l}$ auf postoperativ $19,05 \pm 1,01 \mu\text{g/l}$ ($p = 0,650$) an (siehe Abbildung 14).

Die Serumspiegel von TRAP5b veränderten sich von prä- zu postoperativ kaum und waren auch zwischen der Placebogruppe und der Interventionsgruppe vergleichbar und nicht signifikant (Placebo von $2,76 \pm 0,15 \text{ U/l}$ auf $2,42 \pm 0,12 \text{ U/l}$, ELF-PEMF Gruppe von $2,62 \pm 0,13 \text{ U/l}$ auf $2,45 \pm 0,12 \text{ U/l}$, siehe Abbildung 14).

Ein Anstieg von IL-13 war in beiden Gruppen zu beobachten und vergleichbar hoch zwischen beiden Gruppen. So stieg der Wert in der ELF-PEMF Gruppe von $10,0 \pm 0,9 \text{ ng/ml}$ auf $15,5 \pm 0,9 \text{ ng/ml}$ ($p < 0,001$) und in der Placebogruppe von $11,1 \pm 0,9 \text{ ng/ml}$ auf $15,2 \pm 0,9 \text{ ng/ml}$ ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 14).

Die Werte für MCP-1 stiegen in der ELF-PEMF Gruppe signifikant stärker an als in der Kontrollgruppe. So war ein Anstieg von $0,71 \pm 0,05 \text{ ng/ml}$ auf $0,99 \pm 0,07 \text{ ng/ml}$ ($p < 0,001$) in der Interventionsgruppe gegenüber einem Anstieg von $0,73 \pm 0,03 \text{ ng/ml}$ auf $0,94 \pm 0,07 \text{ ng/ml}$ ($p = 0,023$) in der Kontrollgruppe zu beobachten.

Die Serumspiegel von TNF- α (Placebo $p = 0,006$ und ELF-PEMF $p < 0,001$) und IL-6 (Placebo $p = 0,027$ und ELF-PEMF $p = 0,060$) fielen sowohl in der Placebo- als auch in der Kontrollgruppe signifikant (siehe Abbildung 14). Die Werte für MCP-2 fielen in beiden Gruppen. In der Placebogruppe von $1,083 \pm 0,07 \text{ ng/ml}$ auf $0,7 \pm 0,07 \text{ ng/ml}$, in der ELF-PEMF Gruppe von $0,91 \pm 0,05 \text{ ng/ml}$ auf $0,66 \pm 0,06 \text{ ng/ml}$. Auch die Werte für Eotaxin-1 nahmen in beiden Gruppen ab. Sie

fielen in der Placebogruppe von $2,639 \pm 0,1$ ng/ml auf $2,568 \pm 0,11$ ng/ml, in der ELF-PEMF Gruppe von $2,5 \pm 0,1$ ng/ml auf $2,38 \pm 0,12$ ng/ml.

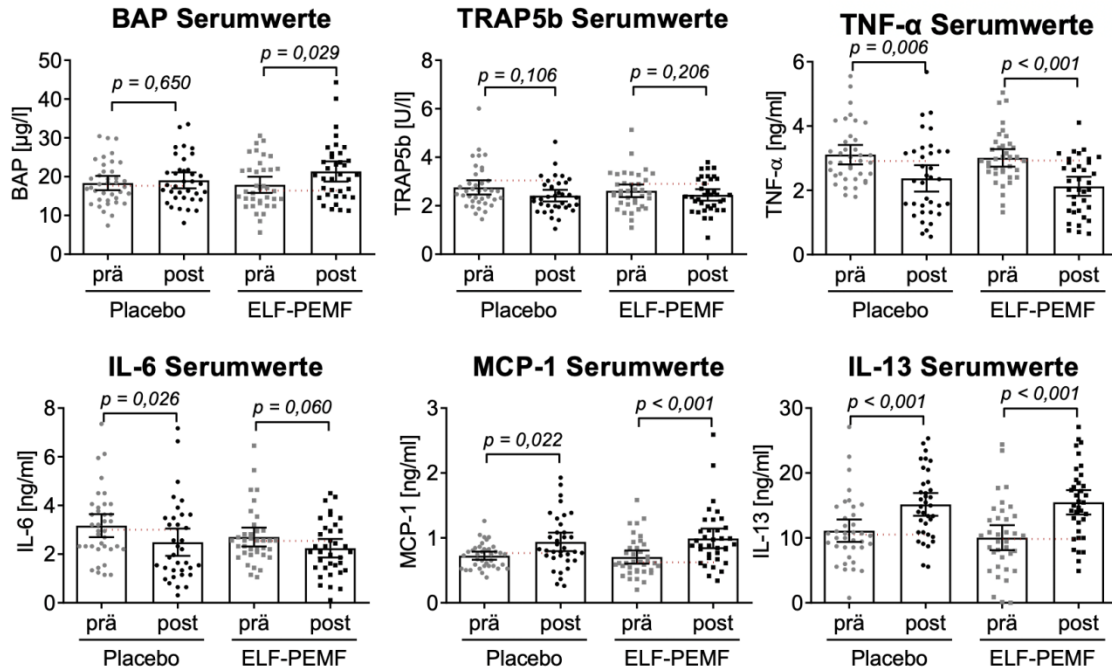


Abbildung 14 Prä- und postoperative Serumwerte

3.3 Sehr gute Compliance der Probanden bei der Geräteanwendung

Um beurteilen zu können wie häufig ein Patient die Anwendung durchgeführt hat, haben wir die Dokumentation des Verlaufsbogens, welchen die Patienten selbstständig ausgefüllt haben, den restlichen verbliebenden Anwendungen auf der Chipkarte des Geräts nach Rückgabe gegenübergestellt. Die Compliance war in beiden Gruppen vergleichbar hoch. So lag der Mittelwert der Auswertung des Geräts bei $33,57 \pm 0,38$ Anwendungen pro Patient.

Die Patientendokumentation im Verlaufsbogen wies im Mittel $32,02 \pm 0,46$ Anwendungen pro Proband auf (siehe Abbildung 15). Insgesamt $N = 12$ Patientendokumentationen wurden nicht ausgefüllt, bei diesen Probanden wurde lediglich die Chipkarte zur Kontrolle ausgelesen.

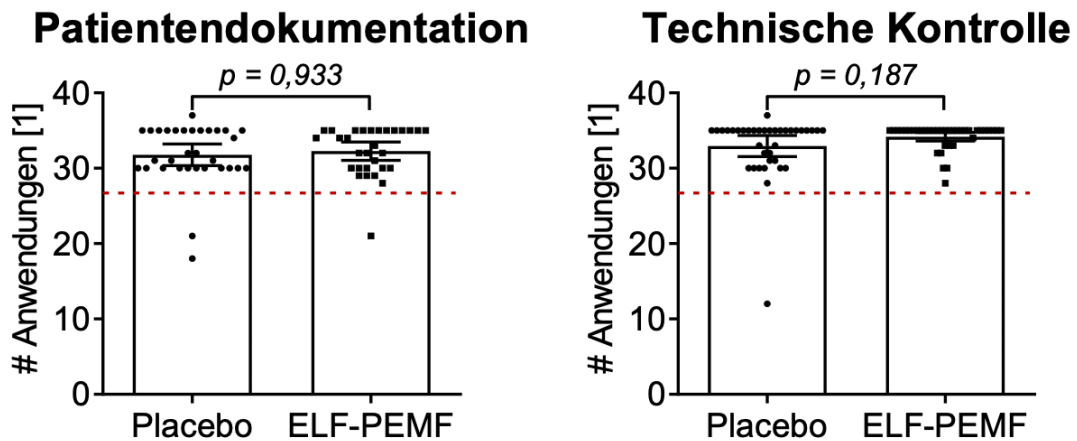


Abbildung 15 Überprüfung der Compliance durch Check des Verlaufs Bogens und der Chipkarte

Am 15. Tag nach der jeweiligen Operation wurde ein Telefoninterview durchgeführt. Es konnten alle Probanden telefonisch erreicht und befragt werden. Ein Patient berichtete über sporadische Probleme beim Starten des Geräts, welche vermutlich aufgrund entladener Batterien aufgetreten waren. Dieser Patient erhielt ein Ersatzgerät und war durchgehend in der Lage die Anwendungen lückenlos durchzuführen. Alle weiteren Probanden schilderten keine Probleme bei der Verwendung des Geräts zu haben und waren mit der Durchführung der Therapie zufrieden. Auf Nachfrage, welchen Zeitrahmen der täglichen Anwendung sie die CIT-Therapie in dieser Form tolerieren würden, nannte ein Großteil der Probanden als Zeitangabe 15 Minuten pro Tag.

3.4 Auswertung der Hauptzielgrößen

3.4.1 Knochenwachstum in 1. Kontrolle

Die Analyse der Röntgenbilder konnte sowohl in der ELF-PEMF Gruppe als auch in der Placebogruppe bei N = 34 Patienten durchgeführt werden. Jeweils N = 3 Bilder der jeweiligen Probanden waren aufgrund der Aufnahmequalität nicht messbar.

Die geplante 1. Röntgenologische Kontrolle fand anstatt nach geplanten sechs Wochen im Mittel beider Gruppen nach $7,06 \pm 0,11$ Wochen postoperativ statt. Der 1. Nachuntersuchungstermin war mit $7,14 \pm 0,17$ Wochen in der ELF-PEMF Gruppe vergleichbar mit dem Zeitpunkt in der Placebogruppe, in welcher dieser

nach $6,99 \pm 0,13$ Wochen stattfand. Die Verzögerung zum geplanten Termin ist also in beiden Gruppen vergleichbar lang (siehe Abbildung 16).

Die knöcherne Konsolidierungsrate in der 1. Kontrolle ist mit $35,3 \pm 1,7$ % in der ELF-PEMF Gruppe vergleichsweise übereinstimmend mit der in der Placebogruppe mit $35,6 \pm 1,4$ % (siehe Abbildung 16).

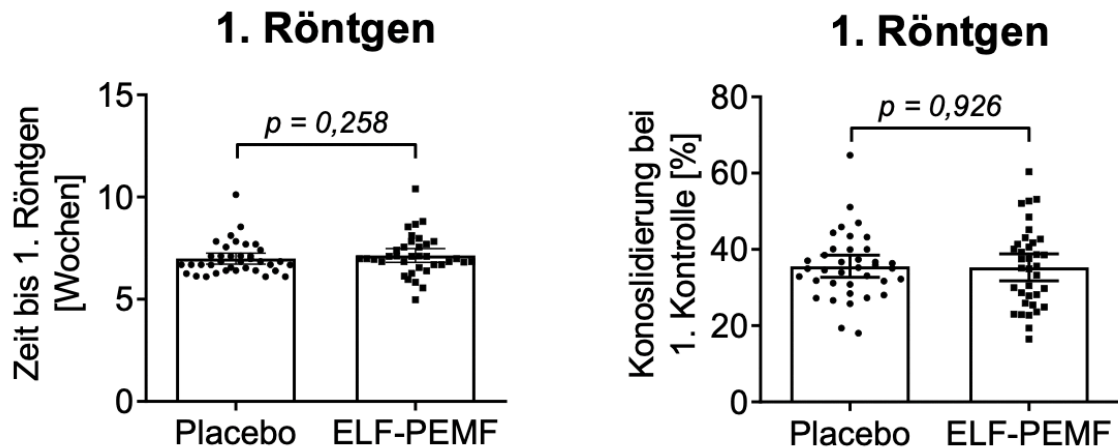


Abbildung 16 Zeitpunkt der 1. Röntgenkontrolle und Konsolidierungsrate im 1. Röntgen

3.4.2 Knochenwachstum in 2. Kontrolle

In der 2. Röntgenaufnahme beim 2. Nachuntersuchungstermin war die knöcherne Konsolidierungsrate in der Interventionsgruppe ($64,7 \pm 2,4$ %) im Vergleich zu der Placebogruppe ($62,8 \pm 1,3$ %) erhöht, der Effekt war aber nicht statistisch signifikant ($p = 0.350$, siehe Abbildung 17).

Der geplante Untersuchungszeitpunkt nach 12 Wochen für die 2. Nachuntersuchung wurde auch bei dieser Kontrolle in beiden Gruppen überschritten. So lag der Zeitpunkt in der ELF-PEMF Gruppe im Mittel $14,20 \pm 0,33$ Wochen nach der Operation. Die 2. Untersuchung in der Kontrollgruppe fand im Mittel nach $15,58 \pm 0,96$ Wochen statt und lag damit im Mittel 9,7 Tage später als der Zeitpunkt in der Interventionsgruppe (siehe Abbildung 17).

Daraus lässt sich eine schnellere knöcherne Konsolidierung in der ELF-PEMF Gruppe ableiten. Ein Proband kam erst nach einem Jahr zur zweiten Kontrolle und wurde deshalb aus der Auswertung ausgeschlossen.

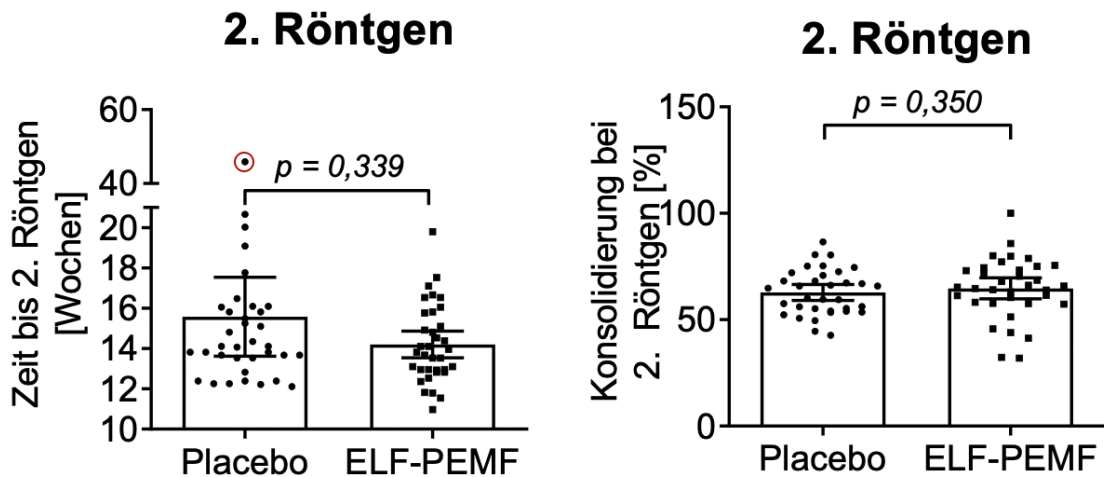


Abbildung 17 Zeitpunkt der 2. Röntgenkontrolle und Konsolidierungsrate im 2. Röntgen

Aufgrund dieses Unterschieds bei den Zeitpunkten der 2. Nachuntersuchung berechneten wir die individuelle Konsolidierungsrate der Probanden pro Woche, indem wir die Differenz im knöchernen Wachstum von der 2. zur 1. Röntgenaufnahme bildeten und diese durch die Zeit zwischen den beiden Röntgenaufnahmen dividierten. Daraus ergab sich in der ELF-PEMF Gruppe mit $4,38 \pm 0,39$ % eine schnellere Konsolidierungsrate pro Woche im Vergleich mit der Placebogruppe, welche eine Konsolidierungsrate von $3,53 \pm 0,22$ % pro Woche aufwies (siehe Abbildung 18). Rechnet man dieses Wachstum hoch auf die Gesamtdauer der knöchernen Durchbauung des Osteotomiespalts bis 100 % hoch, so lässt sich daraus eine um sechs Wochen schnellere komplette Durchbauung des Spalts in der ELF-PEMF Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe ableiten.

Konsolidierungsrate (1. - 2. Röntgen)

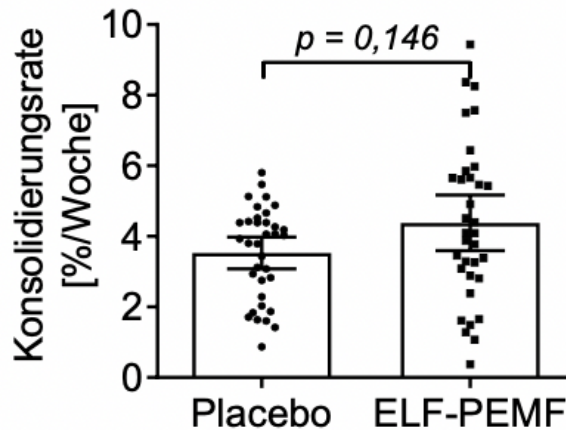


Abbildung 18 Konsolidierungsrate vom 1. bis zum 2. Röntgen

3.4.3 Schnelleres Knochenwachstum bei Patienten ≥ 50 Jahre

In unserer Studie lag das Einschlusskriterium beim Alter bei mindestens 40 Jahren. Korreliert man das Alter des Patienten mit dem jeweiligen Knochenwachstum in der 2. Röntgenkontrolle, so nimmt das Knochenwachstum in der Kontrollgruppe um $-0,26 \pm 0,34$ % pro Jahr Lebensalter ab. Der gleiche Effekt war in der Interventionsgruppe genau umgekehrt. Hier war eine altersabhängige Konsolidierungsrate von $+0,78 \pm 0,29$ % pro Jahr Lebensalter zu sehen (siehe Abbildung 19). Daraus resultiert in der Subgruppe mit Stratifikation nach Alter (Patienten über 50 Jahre, $N \geq 24$ pro Gruppe) mit $4,84 \pm 0,42$ % pro Woche in der Interventionsgruppe eine signifikant höhere Konsolidierungsrate im Vergleich zur Placebogruppe dieser Subgruppe mit $3,53 \pm 0,22$ % pro Woche (siehe Abbildung 19).

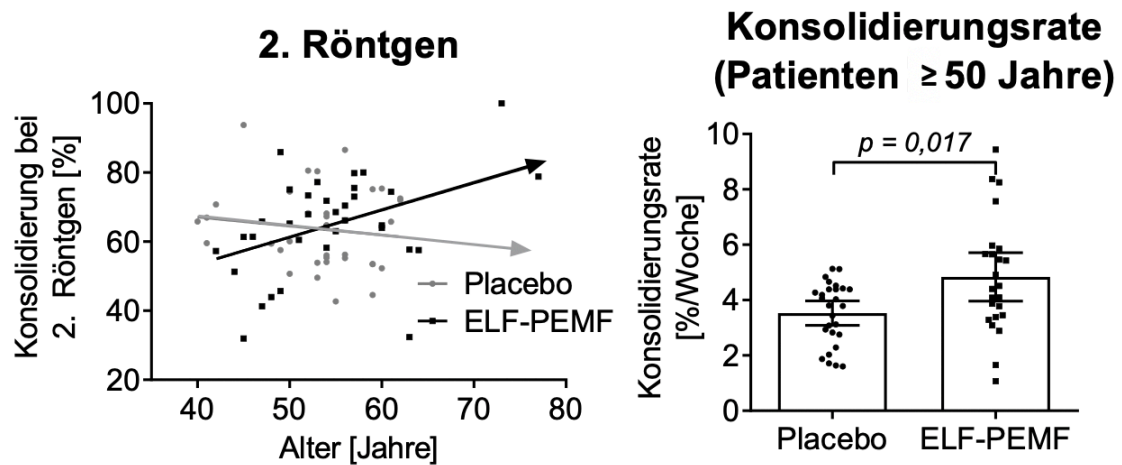


Abbildung 19 Korrelation von Alter und Konsolidierung

Rechnet man dieses Wachstum wiederum ebenso auf die Gesamtdauer der knöchernen Durchbauung des Osteotomiespalts bis 100 % hoch, so lässt sich in dieser Subgruppe der über 50-jährigen eine um acht Wochen schnellere komplette Durchbauung des Spalts in der ELF-PEMF Gruppe ableiten als in der Placebogruppe (siehe Abbildung 20).

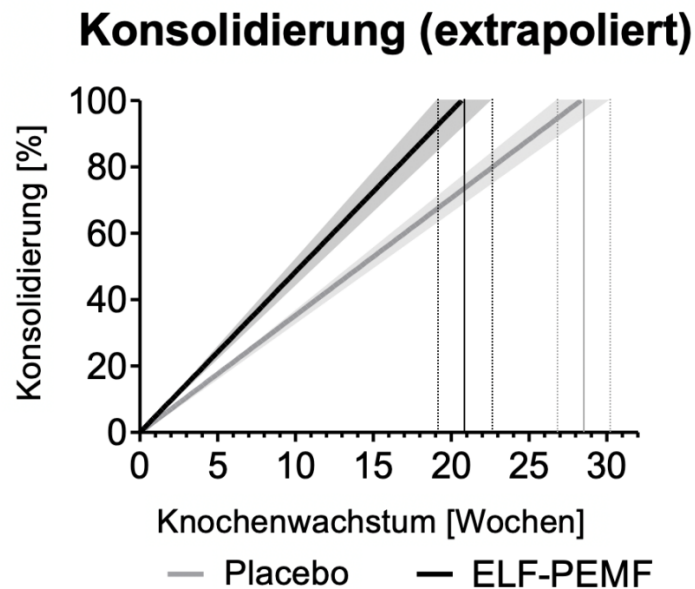


Abbildung 20 Extrapolierte Durchbauung des Osteotomiespaltes

3.4.4 Knochenwachstum mit Stratifikation nach Geschlecht und BMI

Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs fällt vor allem die ungleiche Verteilung des Geschlechts auf die beiden Gruppen auf. Um Faktoren zu identifizieren, welche das Knochenwachstum und somit das Ergebnis der jeweiligen Gruppe beeinflussen können, haben wir neben dem Alter (siehe Kapitel 3.4.3) außerdem nach den Einflussfaktoren Geschlecht und BMI stratifiziert. Wie Abbildung 21 zeigt, hatte trotz der höheren Anzahl weiblicher Probanden in der ELF-PEMF Gruppe, dieser Faktor keinen Einfluss auf die Konsolidierungsrate in beiden Gruppen (Placebo: $p = 0,343$ und ELF-PEMF: $p = 0,366$).

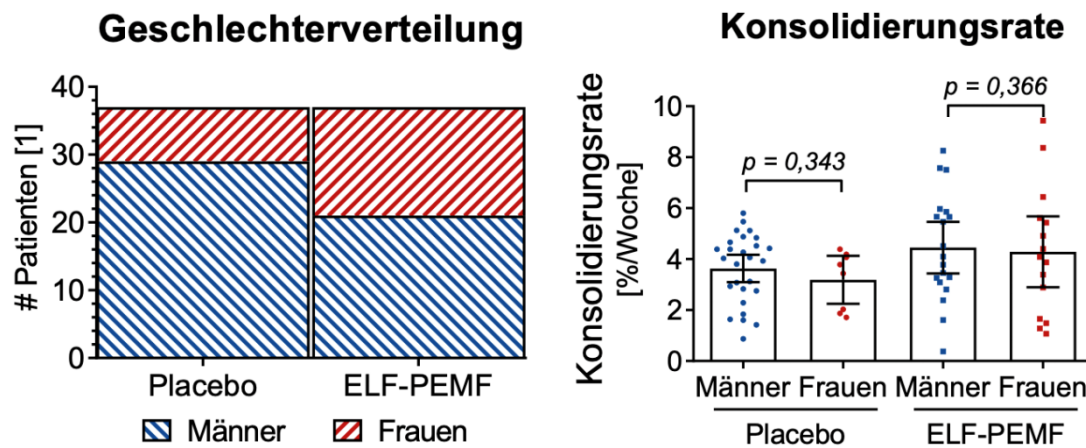


Abbildung 21 Verteilung der Geschlechter und Effekt auf die knöchernen Konsolidierung

Insgesamt ist ein schlechteres Knochenwachstum sowohl in der Placebogruppe als auch in der Interventionsgruppe bei steigendem BMI ($>32 \text{ kg/m}^2$) zu beobachten. Betrachtet man den BMI in beiden Gruppen einzeln und korreliert den BMI mit der knöchernen Konsolidierung, zeigte sich keine Tendenz zu verändertem Knochenwachstum in einer der beiden Gruppen (siehe Abbildung 22).

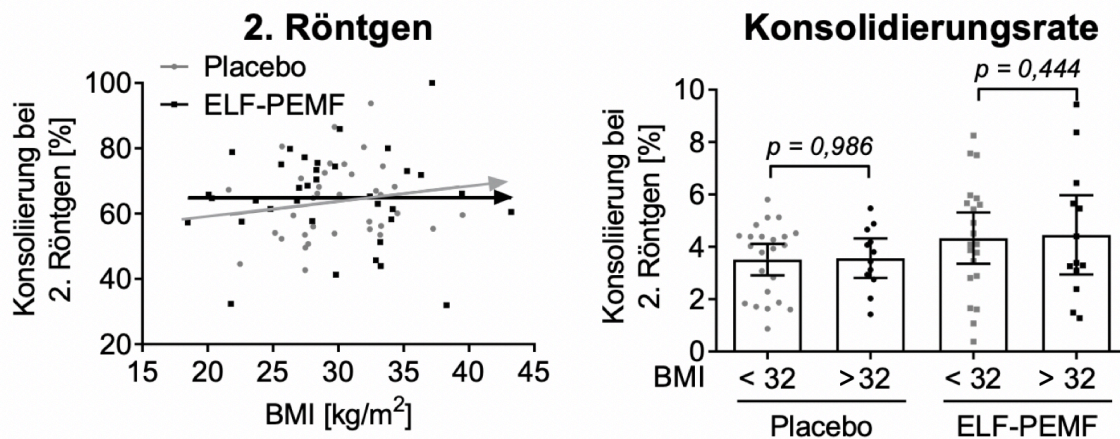


Abbildung 22 Korrelation zwischen BMI und Knochenwachstum und Darstellung des Knochenwachstums bei hohem BMI

3.5 Auswertung der weiteren Begleitgrößen

3.5.1 Beschreibung der Komplikationen

Im Postoperativen Heilungsverlauf traten bei wenigen Probanden Komplikationen auf, welche zum Teil auch eine Re-Operation notwendig machten. Keine dieser Komplikationen war auf die Anwendung der CIT-Therapie zurück zu führen, sondern sind als Komplikationen im Heilungsverlauf nach HTO einzustufen.

So trat bei N = 9 Patienten eine Hinge-Fraktur auf (Bruch der lateralen Knochenbrücke), wovon bei N = 2 Patienten eine Re-Operation notwendig war (ein Placebo, ein ELF-PEMF). Diese zwei Probanden wurden aufgrund dieser Fraktur nach der 1. Kontrolle erneut operiert und fielen damit in der 2. Kontrolle aus der Auswertung, da bei Ihnen eine Spongiosaplastik durchgeführt wurde. Ein weiterer Patient wurde erst nach der 2. Kontrolluntersuchung erneut operiert und wurde deswegen in die Auswertung einbezogen. Die restlichen N = 6 Patienten mit Hinge-Fraktur konnten aufgrund der Stabilität der Fraktur konservativ behandelt werden und benötigten keine weitere Therapie.

Im Verlauf hatten N = 2 Patienten eine Infektion im Plattenlager (ein Placebo, ein ELF-PEMF). Ein Proband wurde wegen eines Plattenlagerinfekts nach der 1. Kontrolle erneut operiert und fiel aus der 2. Kontrolle heraus. Ein weiterer Patient hatte nach der 2. Kontrollaufnahme eine Re-Operation aufgrund des Infekts, wurde aufgrund durchgeführter 2. Kontrolle aber in die Auswertung einbezogen.

Ein Patient der Placebogruppe entwickelte am 12. Tag postoperativ ein Kompartmentsyndrom und erhielt eine Kompartmentspaltung, hat aber die Therapie durchgehend weitergeführt und wurde in die Auswertung einbezogen. Ein Patient der ELF-PEMF Gruppe benötigte am 5. Postoperativen Tag eine operative Hämatomausräumung und entwickelte im Anschluss eine tiefe Beinvenenthrombose im operierten Bein, hat aber ebenfalls alle Anwendungen durchgehend fortgeführt und wurde somit in die Auswertung eingeschlossen. Eine Übersicht über die Komplikationen ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Komplikation	Einheit	Placebo	ELF-PEMF	Gesamt
Hinge-Fraktur	[1]	4	5	9
Hinge-Fraktur mit Re-OP	[1]	1	1	2
Plattenlagerinfekt	[1]	1	1	2
Kompartmentsyndrom	[1]	1	0	1
Hämatomausräumung	[1]	0	1	1
Tiefe Beinvenenthrombose	[1]	0	1	1

Tabelle 3 Übersicht der aufgetretenen Komplikationen

Aufgrund von postoperativen Schmerzen starteten insgesamt N = 5 Patienten verzögert mit der Therapie. Ein Proband (ELF-PEMF Gruppe) startete am 2. Post-OP Tag mit der Therapie, N = 2 Probanden (beide ELF-PEMF) am 3. Post-OP Tag und N = 2 Probanden (beide Placebo Gruppe) am 5. Tag nach der Operation. Alle Patienten führten im weiteren Verlauf die Therapie nach den Vorgaben ohne weitere Pausen durch.

3.5.2 Auswertung des NRS 2002

Die Auswertung des NRS 2002 ergab, dass insgesamt kein Patient präoperativ ein Risiko für eine Mangelernährung aufwies (siehe Tabelle 1).

Da in der gesamten Population kein Patient ein Risiko für Mangelernährung nach dem NRS 2002 aufwies, war dieser Wert zu vernachlässigen.

3.5.3 Gute Korrelation der Messwerte unter den Untersuchern

Um einen Untersucherabhängigen Messfehler zu vermindern, wurden sämtliche Röntgenbilder von drei verschiedenen Untersuchern gemessen. Ein cand. med.

fürte zwei Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten mit einer Pause von zwei Monaten zwischen den Terminen durch. Die jeweilige Multikollinearität zwischen den Untersuchern zu den Messungen beider Röntgenaufnahmen ist Tabelle 4 und Tabelle 5 zu entnehmen.

1. Röntgenbild	Untersucher 1	Untersucher 2	Untersucher 3
Untersucher 1	1,000		
Untersucher 2	0,822	1,000	
Untersucher 3	0,787	0,921	1,000

Tabelle 4 Regressionsanalyse zwischen den Untersuchern beim 1. Röntgenbild, alle p-Werte < 0,001

2. Röntgenbild	Untersucher 1	Untersucher 2	Untersucher 3
Untersucher 1	1,000		
Untersucher 2	0,785	1,000	
Untersucher 3	0,822	0,873	1,000

Tabelle 5 Regressionsanalyse zwischen den Untersuchern beim 2. Röntgenbild, alle p-Werte < 0,001

Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigte eine Multikollinearität zwischen den drei Untersuchern bei der 1. Röntgenaufnahme von $R^2 = 0,849$ und bei der 2. Röntgenaufnahme von $R^2 = 0,762$. Die graphische Darstellung der gemessenen Werte ist Abbildung 23 zu entnehmen

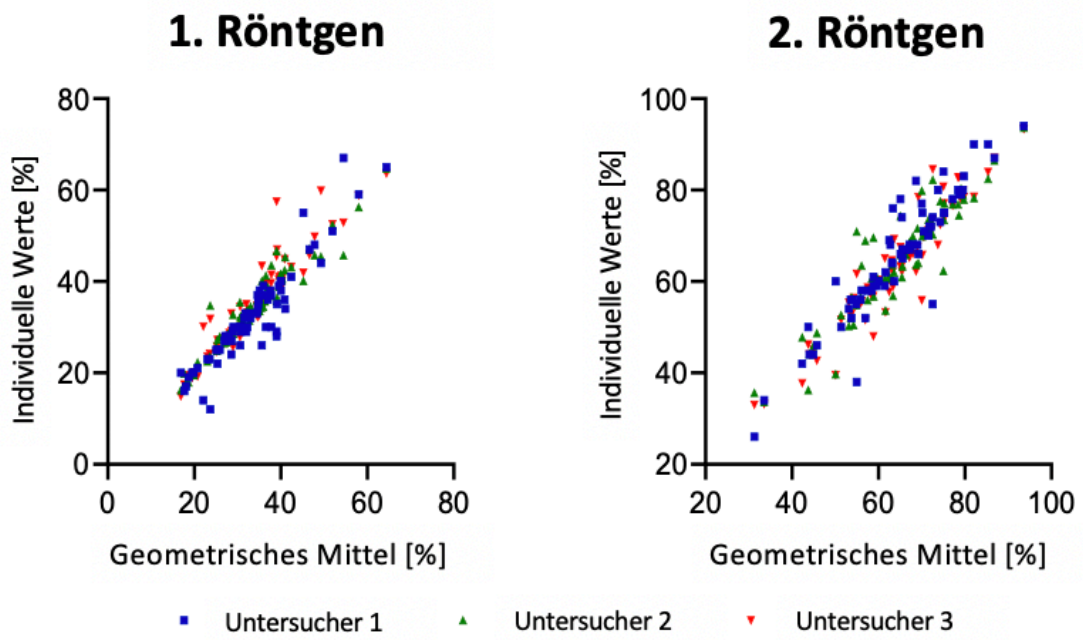


Abbildung 23 Graphische Darstellung der Regressionsanalyse

4. Diskussion

Das Ziel dieser Studie war es, die Einflüsse der ELF-PEMF Therapie mittels CIT auf die Knochenheilung nach HTO an der BG Unfallklinik in Tübingen zu untersuchen. Neben der knöchernen Konsolidierung im konventionellen Röntgen wurden zusätzliche Serumparameter wie BAP, TRAP5b oder TNF- α erhoben, um die Einflüsse der Therapie auf die an der Knochenheilung beteiligten Parameter im Blut festzustellen. Darüber hinaus erfassten wir die Compliance der Patienten bei der Durchführung der Therapie, um Rückschlüsse auf die Anwendbarkeit des Therapiegeräts im klinischen Alltag ziehen zu können.

4.1 Beeinflusst die CIT das Knochenwachstum nach HTO?

Das Knochenwachstum in der ersten Kontrolluntersuchung war in beiden Gruppen nahezu identisch mit $35,3 \pm 1,7$ % (ELF-PEMF) $35,6 \pm 1,7$ % (Placebo). Auch der Zeitraum zwischen Operation und Nachuntersuchung ist in beiden Gruppen mit $7,14 \pm 0,17$ Wochen (ELF-PEMF) und $6,99 \pm 0,13$ Wochen (Placebo) als gleich anzusehen.

Betrachtet man die Physiologie des Heilungsverlaufs nach einer HTO, so ist dieses Ergebnis nach sechs Wochen zu erwarten gewesen, da das Knochenwachstum nach einer biplanaren HTO sowohl als primäre Knochenheilung (auch direkte Knochenheilung oder Kontaktheilung) als auch als sekundäre Knochenheilung (auch indirekte Knochenheilung oder Defektheilung) stattfindet (83, 84). Bei einer biplanaren HTO entstehen im Bereich des Sägeschnitts zwei Knochenoberflächen ohne Kontakt zueinander. Der aufsteigende Anteil der Osteotomie hat weiterhin zwei Oberflächen mit Knochenkontakt, wodurch hier direkte Knochenheilung stattfindet, welche eine schnellere Heilung der Kontaktflächen ermöglicht als die Sekundäre (83). Staubli *et al.* wiesen diesen Effekt in einer radiologischen Studie ebenfalls nach, in der sie zeigen konnten, dass die direkte Knochenheilung der Kontaktflächen nach ca. drei Wochen geschah, wohingegen die sekundäre Defektheilung des Osteotomiekeils mindestens sechs Wochen brauchte, bis ca. ein Drittel des Spalts verheilt war (85). Das Knochenwachstum beginnt lateral an der verbleibenden Knochenbrücke und schreitet nach medial zur höheren Seite des

Osteotomiespalts fort. Da aber die sekundäre Knochenheilung des Spalts deutlich verlangsamt beginnt, ist in der ersten Kontrolle nach sechs Wochen in unserer Studie noch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Knochenwachstum anzunehmen gewesen. Darauf deutet auch eine Untersuchung von Schröter *et al.* hin, welche den Heilungsverlauf nach HTO bei gleichzeitigem Auftreten von Hinge-Frakturen bei Rauchern untersuchte (23). In dieser Studie zeigte sich ebenso wie bei uns, dass in der ersten Kontrollaufnahme nach sechs Wochen durch Überlagerungseffekte wenig knöchernes Wachstum im Osteotomiespalt zu finden war und erst danach mit der sekundären Knochenheilung nachweisbar war.

Bei Betrachtung des Knochenwachstums in der 2. Kontrolluntersuchung fallen zunächst nicht signifikante Vorteile im Wachstum in der Interventionsgruppe auf. Zu beachten ist aber der Zeitraum zwischen der Operation und der 2. Nachuntersuchung, welcher in der Placebogruppe mit $15,58 \pm 0,96$ Wochen deutlich über der ELF-PEMF Gruppe mit $14,20 \pm 0,33$ Wochen lag.

Unter Einberechnung dieses Zeitunterschieds ergibt sich in der ELF-PEMF Gruppe eine schnellere Konsolidierungsrate pro Woche im Vergleich mit der Placebogruppe. Auch wenn diese Beobachtung darauf hindeutet, dass die CIT das Knochenwachstum bis zur 2. Kontrolle beschleunigt hat, konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtkollektiv ermittelt werden ($p = 0.145$).

Bei der Korrelation des Lebensalters mit der Knöchernen Konsolidierung im 2. Röntgen fällt ein konträrer Effekt zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe auf. Die Kontrollgruppe wies mit steigendem Lebensalter ein geringeres Knochenwachstum pro Jahr Lebensalter auf. Das ist zu erwarten gewesen, da Alter ein Risikofaktor für verzögerte Knochenheilung darstellt (86, 87). In der Interventionsgruppe war allerdings eine deutlich positive Tendenz pro Jahr Lebensalter zu erkennen.

Bei Betrachtung der Subgruppe von allen Patienten über 50 Jahren, ergibt sich daraus bei Berechnung des Wachstums pro Woche eine höhere Konsolidierungsrate in der ELF-PEMF Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Beobachtung ist mit $p = 0,017$ auch statistisch signifikant und lässt einen positiven Effekt der CIT Therapie auf das Knochenwachstum besonders bei

älteren Patienten annehmen. Diese Beobachtung kann sich durch eine Feststellung von Ehnert *et al.* (74) erklären lassen, welche in ihrer Studie herausfanden, dass die ELF-PEMF Therapie bessere Effekte bei den Proben zeigte, die eine initial geringere AP-Aktivität aufwiesen. Da dies bei älteren Patienten häufiger der Fall ist, könnte dies einen Hinweis darauf geben, weshalb die Wachstumsrate in der Versuchsgruppe der über 50-jährigen signifikant höher war.

Da die Subgruppe von Patienten > 50 Jahren insgesamt 51 Patienten beinhaltet, wäre sie somit ausreichend gewesen, um die Überlegenheit der ELF-PEMF gegenüber der Placebo Behandlung mit einer Power von 80 % zu erreichen.

Um individuelle Messfehler bei der Röntgenauswertung zu minimieren, wurden sämtliche Aufnahmen durch einen cand. med. dreimalig zu unterschiedlichen Zeitpunkten in unterschiedlicher Reihenfolge gemessen. Außerdem haben zwei weitere, in der Messmethode geschulte Ärzte, die Aufnahmen beurteilt. Darunter befanden sich ein Oberarzt für Orthopädie und Unfallchirurgie und ein Assistenzarzt für Orthopädie und Unfallchirurgie. Aus den gesamten Messwerten wurde der Mittelwert bestimmt. All diese verblindet gemessenen Werte wurden miteinander verglichen, wodurch von einem objektiven Messergebnis auszugehen ist. Dies beweist auch die gute Korrelation der Messwerte unter den verschiedenen Untersuchern, wie aus der Korrelationsmatrix unter 3.5.3 zu entnehmen ist. Dass offenbar die Messung der Bilder der zweiten Kontrolluntersuchung schwieriger war, zeigt auch die intraindividuelle Messgröße der jeweiligen Messungen. Wie bereits erläutert sind aufgrund der noch langsamen sekundären Knochenheilung in der ersten Messung überwiegend die laterale Knochenbrücke und geringe knöchernen Zuwächse zu messen gewesen, welche sich gut abgrenzen lassen. Die intraindividuelle Messgröße des cand. med. lag bei dieser Messung bei 99,38 %. In der zweiten Röntgenkontrolle wurden dann die knöchernen Zuwächse durch die sekundäre Knochenheilung gemessen. Hier nahm die intraindividuelle Messgröße aufgrund schwierigerer Messungen dann auf einen immer noch sehr guten Wert von 89,16 % ab. Dies zeigt auch das Streudiagramm in Abbildung 23 bei der interindividuellen

Messung, welches bei der 2. Messung geringfügig breiter streut als bei der 1. Messung.

4.2 Diskussion der erhobenen Laborparameter

Die Zeit zwischen den Laborkontrollen lag im Mittel bei $4,13 \pm 0,15$ Tage in der Gesamtstudienpopulation und war vergleichbar zwischen beiden Gruppen.

In vorausgegangenen Studien zeigte sich bereits, dass die CIT innerhalb eines sehr kurzen Zeitraums einen Einfluss auf Serumparameter nehmen kann (68, 74, 75). Deswegen ist der Einfluss der CIT auf die Serumparameter in dieser Studie auch bereits bei wenigen Anwendungen, in Anbetracht der Gesamttherapiedauer, nachzuweisen. Ein längerer Follow-up der Serumparameter wie zum Beispiel bei den Nachuntersuchungen, wäre wünschenswert gewesen, um beurteilen zu können, wie sich die Laborwerte im weiteren Verlauf entwickeln. Da bei den Nachuntersuchungen aber keine Laborwerterhebung vorgesehen war, ließ sich dies in dieser Studie leider nicht realisieren.

Die Auswahl der erhobenen Parameter ist als Stärke dieser Studie zu beurteilen, da sie als aussagekräftige Werte zur Beurteilung der am Knochenstoffwechsel beteiligten Zellreihen gelten (74).

Der Serumspiegel von BAP (Osteoblastenfunktion) zeigte einen signifikanten Anstieg in der Interventionsgruppe, welcher in der Kontrollgruppe nicht verzeichnet werden konnte. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Ergebnissen der vorhergehenden Studie von Ehnert *et al.* (74), welche eine beschleunigte Reifung der humanen Osteoblasten (AP-Aktivität, Matrix-Mineralisation und Expression osteogener Transkriptionsfaktoren) unter Verwendung dieses ELF-PEMF zeigten. Auch Cai *et al.* zeigten in ihrer Studie eine durch den Wnt/ β -Catenin Signalweg induzierte Steigerung der Osteoblastenaktivität (88). Anhand dieser Erkenntnisse ist von einem positiven Einfluss der CIT auf die Osteoblastenfunktion und demnach auf das Knochenwachstum auszugehen.

Ebenso bestätigt die Nichtbeeinflussung von TRAP5b (Osteoklastenfunktion) in dieser Studie das Ergebnis aus der vorhergehenden Untersuchung, wodurch kein Effekt dieses ELF-PEMF auf die Funktion der Osteoklasten anzunehmen ist.

Auch Cai *et al.* zeigten in ihrer Untersuchung, dass durch die PEMF Behandlung die RANKL/RANK Signalweg Genexpression nicht beeinflusst wurde und somit kein Effekt auf die Osteoklastenaktivität durch die PEMF Therapie nachzuweisen war (88), wodurch keine negativen Effekte auf das Knochenwachstum anzunehmen sind.

Außerdem zeigten Ehnert *et al.* in einer *in vitro* Studie, dass durch das ELF-PEMF die Bildung von Superoxidradikalen und Wasserstoffperoxid und damit einhergehend die Induktion von MAP-Kinasen (insbesondere ERK 1/2) angeregt wird (74). Der positive Effekt des ELF-PEMF auf die Osteoblasten war nicht mehr nachzuweisen, sobald Sauerstoffradikalfänger hinzugefügt wurden. Auch bei Fehlen von ERK 1/2 war kein Effekt der CIT auf die Zielzellen mehr nachweisbar. Deswegen ist bei dieser spezifischen Frequenz anzunehmen, dass die positive Wirkung auf die Osteoblasten mit der gesteigerten Bildung der Sauerstoffradikale in Zusammenhang steht. Da dieser Effekt bereits kurz nach der Verwendung des ELF-PEMF zu verzeichnen war, wurde die Anwendungsdauer pro Tag auf sieben Minuten festgelegt. Tatsächlich zeigte sich in der ELF-PEMF Gruppe ein signifikanter Anstieg von MCP-1, was durch oxidativen Stress hervorgerufen werden kann und diese These unterstützt (79). Da auch eine weitere *in vitro* Studie von Ehnert *et al.* (68) eine Induktion von Superoxidradikalen und Wasserstoffperoxidbildung durch die ELF-PEMF aufwies, ist dieses Ergebnis nachvollziehbar.

TNF- α und IL-6 (beide Marker einer Entzündungsreaktion) Serumlevel fielen in beiden Gruppen signifikant ab. TNF- α und IL-6 können laut Literatur während einer Entzündungsreaktion die Differenzierung von Knochenmarkmakrophagen zu Osteoklastenähnlichen Zellen mit knochenresorptiver Aktivität (unabhängig vom RANKL-Weg) induzieren (89, 90). Da in dieser Studie kein Unterschied bei den Werten für TNF- α und IL-6 zwischen den beiden Gruppen festzustellen war, ist von keiner Induktion einer Entzündungsreaktion durch die CIT, welche die Knochenheilung beeinflussen könnte, auszugehen.

IL-13 verbessert die Proliferation von Knochenmarks-Vorläuferzellen und ist ein Regulator der Hämatopoese (80). Da auch bei IL-13 kein Unterschied zwischen

beiden Gruppen feststellbar war ist auch hier keine negative Wirkung der CIT auf diese Zellvorgänge anzunehmen.

Die Werte für MCP-2 und Eotaxin-1 fielen ebenfalls in beiden Gruppen nicht signifikant ab. MCP-2 kann bei niedrigen Serumspiegeln mit schlechterer Knochenheilung korrelieren und Eotaxin-1 mit allergischen Entzündungsreaktionen (91). Da bei keinem der beiden Werte signifikante Unterschiede aufgetreten sind ist kein Einfluss der CIT auf diese Laborparameter anzunehmen.

Dass die Knochenbildungsfördernden Serumparameter im Vergleich zu den anderen Parametern in der ELF-PEMF Gruppe signifikant höher waren unterstützt die Ergebnisse unserer Messungen im konventionellen Röntgen, dass die CIT das Knochenwachstum insgesamt positiv beeinflusst. Zudem bestätigen diese Ergebnisse die Ergebnisse der vorhergegangenen *in vitro* Studien von Ehnert *et al.* (68, 74, 75), was einen Effekt der CIT auch *in vivo* annehmen lässt.

Die präoperativen Laborwerte zeigten bis auf die Thrombozytenzahl, welche mit $241,2 \pm 7,8 * 10^3/\mu\text{l}$ in der Placebogruppe leicht unter der ELF-PEMF Gruppe mit $275,2 \pm 10,9 * 10^3/\mu\text{l}$ ($p = 0,031$) lag keine Auffälligkeiten. Da der Referenzbereich bei Thrombozyten sowohl bei Männern als auch bei Frauen zwischen $150,0-380,0 * 10^3/\mu\text{l}$ liegt (92, 93), ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen zwar signifikant, aber da beide Werte inmitten des Referenzbereichs liegen sind dadurch keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu erwarten.

Auch die restlichen Gerinnungsparameter neben den Thrombozyten (Quick, INR, aPTT) können ein perioperatives Risiko wie z.B. für Nachblutungen darstellen. Bei Betrachtung dieser Werte fällt aber kein Unterschied zwischen beiden Gruppen auf und insbesondere befanden sich alle Werte im Referenzbereich, sodass durch die Gerinnung kein Einfluss auf den perioperativen Verlauf zu erwarten war.

Eine präoperative Anämie (laut WHO-Definition bei Männern $\text{Hb} < 13 \text{ g/dl}$, Frauen $< 12 \text{ g/dl}$) kann ein Risikofaktor für eine erhöhte perioperative Morbidität und Mortalität sein und den Krankenhausaufenthalt verlängern (94, 95). Bei keinem unserer Patienten war ein erniedrigter Hb-Wert im präoperativen Labor

laut dieser Definition vorhanden, sodass dieses Risiko ausgeschlossen werden konnte.

Ein präoperativ erhöhter CRP-Wert kann ein Risiko für ein postoperativ schlechteren Heilungsverlauf oder Infekte sein (96, 97). Der Grenzwert für den CRP liegt bei < 5 ng/l. Präoperativ wiesen $N = 3$ Patienten ein CRP zwischen 10 ng/l bis 15 ng/l auf. Bei keinem dieser Probanden kam es zu infektbedingten Komplikationen. $N = 5$ Probanden wiesen zwar ein erhöhtes CRP zwischen 24,2 ng/l bis zu 70,8 ng/l auf, allerdings wurden diese Kontrollen erst am 1. oder 2. postoperativen Tag durchgeführt, wodurch dieser Wert dann durch die operationsbedingte Inflammationsreaktion nicht mit den präoperativen Werten zu vergleichen ist (98).

Auch die Anzahl an Leukozyten kann einen Hinweis auf ein aktuelles Entzündungsgeschehen sein (99). Bei Betrachtung dieses Werts erkennt man bei einem Referenzbereich von $4,0 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ bis $11,0 \cdot 10^3/\mu\text{l}$, dass sich beide Gruppen vergleichbar im Referenzbereich befanden. Lediglich $N = 3$ Probanden lagen leicht über dem oberen Referenzwert. Alle waren mit Werten von $11,7 \cdot 10^3/\mu\text{l}$, $12,2 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ und $13,2 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ Leukozyten nur gering erhöht. Keiner dieser Probanden hatte infektbedingte Komplikationen innerhalb der Nachsorgephase.

4.3 Einfluss der Störfaktoren

4.3.1 Sehr gute Compliance und Geräteanwendung

Die Compliance der Patienten ist in dieser Untersuchung als sehr gut einzustufen. Bei 30 vorgeschriebenen Anwendungen haben im Schnitt sowohl die Patientendokumentation mit $32,02 \pm 0,46$ Anwendungen als auch die Kontrolle der Chipkarte mit $33,57 \pm 0,38$ Anwendungen über der vorgeschriebenen Anwendungsanzahl gelegen.

Lediglich sieben Probanden waren laut der Patientendokumentation unter der vorgeschriebenen Anzahl, von denen drei Probanden $N = 29$ und ein Proband $N = 28$ Anwendungen durchgeführt haben und somit knapp darunterlagen. Die verbleibenden drei Probanden haben mit $N = 21$, $N = 21$ und $N = 18$ Anwendungen deutlich weniger als die vorgegebene Anzahl durchgeführt, was aber auch auf fehlerhaftes Ausfüllen des Dokumentationsbogens zurückzuführen

sein könnte. Eine gesonderte Befragung der Patienten dazu hat nicht stattgefunden.

Bei der technischen Kontrolle der Chipkarte waren nur drei Probanden unter der vorgeschriebenen Anzahl. Davon zwei knapp darunter mit $N = 28$ Anwendungen und ein Proband mit $N = 12$ Anwendungen.

Insgesamt kann bei diesem Ergebnis also von einer sehr guten Compliance bei der Anwendung gesprochen werden, was beide Kontrollen vergleichbar gut widerspiegeln. Auf dem Dokumentationsbogen konnten eventuelle Auffälligkeiten oder Nebenwirkungen während der Anwendung des Geräts dokumentiert werden. Weder auf dem Bogen noch bei der telefonischen Befragung nach 15 Tagen wurden diesbezüglich Auffälligkeiten beschrieben, sodass davon auszugehen ist, dass bei der Anwendung der CIT keine Anwendungsabhängigen Nebenwirkungen aufgetreten sind.

Ein wesentlicher Faktor, der zur guten Compliance beigetragen hat, war das unkomplizierte Anwenden und die Zuverlässigkeit des Studiengeräts. Insgesamt bescheinigten die Patienten bei der Befragung dem Therapiegerät gute und einfache Handhabbarkeit. Da das Gerät nur einen Knopf hat und einen Bildschirm zur Anzeige der verbleibenden Anwendungen ist eine Fehlbenutzung schwierig. Das Anlegen der Applikatorplatte war mit der beigelegten bebilderten Anweisung jederzeit nachvollziehbar. Nebenwirkungen oder Missempfindungen während der Benutzung wurden nicht berichtet. Die Batterien hielten normalerweise alle 30 Anwendungen durch, sodass diese zwischendurch nicht gewechselt werden müssen. Ein nötiger Batterienaustausch wurde durch ein Piepsignal angezeigt. Auch die kurze Therapiezeit von 7 Minuten pro Tag verbessert im Vergleich zu anderen PEMF-Studien, mit mehreren Stunden Anwendungszeit pro Tag, die Compliance der Patienten (100).

Bei der Anwendung der Geräte kam es zu vereinzelt Rückmeldungen über Probleme mit dem Gerät. In vier Fällen haben Probanden uns kontaktiert und über nicht startbare Geräte berichtet. Es ist möglich, dass diese Probanden das Piepsignal für den Batterienwechsel überhört haben, da die beschriebenen Probleme nach einem Batterienwechsel behoben waren. Sämtliche Geräte wurden nach Rücksendung an die Firma Sachtleben GmbH einer

Funktionsprüfung unterzogen. Bei keinem der Geräte konnte ein Defekt festgestellt werden.

Der Startknopf des Geräts ist mit einem dünnen Hals aus Plastik mit dem Gehäuse des Geräts verbunden. In einem Fall ist dieser Knopf abgebrochen, die Behandlung konnte aber trotzdem fortgesetzt werden. Zur Sicherheit wurde dem Probanden ein Ersatzgerät geliefert, was aber keine Auswirkungen auf das Studienprotokoll hatte, da die Gruppenzugehörigkeit auf der Chipkarte gespeichert ist.

Zu Beginn der Studie fiel auf, dass in dem beiliegenden Koffer des Geräts die Aussparung für den Startknopf zu klein war. Dadurch hätte es beim Transport des startbereiten Geräts (Batterien und Chipkarte eingesetzt) im Koffer dazu kommen können, dass sich Anwendungen ungewollt starten. Im weiteren Verlauf wurde die Aussparung für den Startknopf im Schaumstoff des Koffers vergrößert, sodass der Fehler nicht mehr auftreten konnte.

Theoretisch ist es auch möglich, dass die Probanden die Applikatorplatte falsch an der vorgeschriebenen Stelle anlegen. Durch mehrmaliges Erläutern des Vorgehens und durch die bebilderte Anleitung im Geräte-Koffer ist von einer korrekten Ausführung der Anwendung auszugehen. Jeder Patient sollte am Tag der zweiten Blutentnahme dem Untersucher das Anlegen der Applikatorplatte vorzeigen. Dabei wurde bei keinem der Patienten eine fehlerhafte Durchführung festgestellt.

4.3.2 Beschreibung der Stichprobe

Aufgrund der ungleichen Verteilung des Geschlechts auf die beiden Gruppen (Placebogruppe: 29 Männer und 8 Frauen, Interventionsgruppe: 21 Männer und 16 Frauen), welche die Signifikanz knapp verfehlt ($p = 0,081$), wäre ein geschlechtsabhängiger Effekt auf die Knochenheilung bei dieser Stratifikation möglich gewesen.

Dies lässt sich dadurch erklären, dass durch die größere Anzahl an Frauen in der ELF-PEMF Gruppe und durch das höhere Durchschnittsalter in dieser Gruppe ($54,05 \pm 1,27$ zu $52,92 \pm 1,01$ in der Placebogruppe) auch vermehrt Frauen in der postmenopausalen Phase in dieser Gruppe vorhanden waren. Die

Menopause gilt als einer der Hauptursachen für die Entwicklung einer Osteoporose (101-103), weshalb sich dies auch in der knöchernen Konsolidierungsrate und in den Blutparametern wie BAP oder TRAP5b widerspiegeln könnte. Entgegen der Erwartungen waren aber trotz der höheren Anzahl an Frauen in der ELF-PEMF Gruppe beide Werte in dieser Gruppe erhöht, was dafürspricht, dass die CIT vor allem bei Patienten mit von Grund auf schlechterem Knochenmetabolismus einen Effekt aufweist.

Gleiches fanden auch schon Ehnert *et al.* in der vorausgegangenen *in vitro* Studie heraus, in welcher sie feststellten, dass vor allem bei Proben mit vorher niedriger AP-Aktivität und somit niedriger Matrixmineralisation diese durch die Behandlung mit dem ELF-PEMF gesteigert werden konnte, wohingegen bei den Proben, bei denen schon vorher eine hohe AP-Aktivität nachzuweisen war, wenig Effekt auftrat (74). Weitere Studien lassen ebenso vermuten, dass die ELF-PEMF Therapie ein guter Ansatz zur Therapie von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zur Verbesserung der Knochendichte sein kann (104-106).

Der BMI war in beiden Gruppen mit $29,86 \pm 0,62$ (Placebo) und $29,92 \pm 1,04$ (ELF-PEMF) vergleichbar leicht erhöht und im Schnitt knapp unter der Grenze einer Adipositas Grad I einzustufen (107, 108). Wenn man die Probanden aufteilt in zwei Gruppen mit jeweils BMI <32 und BMI >32 so fällt auf, dass in beiden Gruppen die knöcherne Konsolidierung mit steigendem BMI abnimmt. Dieser Effekt scheint unabhängig von der CIT zu sein, da auch in der ELF-PEMF Gruppe dieser Effekt in gleichem Maße auftritt. Diese Beobachtung deckt sich auch mit der Literatur, welche einen negativen Effekt von hohem Gewicht auf den Knochenmetabolismus beschreibt (94).

Prä- und perioperative Risiken für Mangelernährung stellen ein Hauptrisikofaktor für einen verlangsamten und verschlechterten Heilungsverlauf und somit auch für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt dar (109, 110). Aufgrund dieser Erkenntnisse führten wir bei allen Patienten den NRS 2002 durch, da dieser laut ESPEN Richtlinien ein geeignetes Screening Mittel bei stationären Patienten zur Erfassung eines Ernährungsrisikos darstellt (110). Ein Ernährungsrisiko liegt dabei bei Patienten mit einem Score von ≥ 3 vor. Beide Gruppen waren im Schnitt weit von diesem Wert entfernt (Placebo: $0,342 \pm 0,087$, ELF-PEMF: $0,432 \pm$

0,093). Kein Proband in der Studienpopulation erreichte einen Wert von 3. Nur N = 2 Probanden erreichten einen Wert von 2.

Dies lässt sich dadurch erklären, dass ein Risiko für Malnutrition häufig bei älteren Patienten oder multimorbiden oder schlecht versorgten Patienten auftritt. Da die HTO aber ein elektiver Eingriff bei relativ jungen Patienten häufig im berufstätigen Alter ist, war die Gefahr eines Risikos für Mangelernährung im Vergleich zu Krankheitsbildern wie traumatischen Frakturen im hohen Alter geringer. Der Einfluss des Risikos einer Mangelernährung auf die Ergebnisse dieser Studie sind also zu vernachlässigen.

Bei Betrachtung des Durchschnittsalters ist eine gleichmäßige Verteilung und somit eine Vergleichbarkeit zwischen beiden Gruppen gegeben. Zwei Patienten in der Interventionsgruppe sind mit einem Alter von 77 Jahren und 73 Jahren über 70 Jahre alt und damit deutlich älter als alle anderen Probanden, welche ≤ 64 Jahre alt sind. Unter Berücksichtigung des besseren Knochenwachstums in der ELF-PEMF Gruppe trotz dieser beiden Probanden, welche aufgrund ihres Alters einen tendenziell schlechteren Knochenmetabolismus aufweisen, ist von einem positiven Effekt der CIT bei diesen älteren Probanden auszugehen.

Die Vergleichbarkeit der Gruppen bei Betrachtung der Nebendiagnosen ist ebenfalls gegeben. So weist die Placebogruppe mit $2,842 \pm 0,225$ Nebendiagnosen im Schnitt vergleichbar viele auf wie die ELF-PEMF Gruppe mit $2,459 \pm 0,286$ ($p = 0,139$) auf. Die Beschreibung der jeweiligen Nebendiagnosen fand bereits in Kapitel 3.1 statt.

Als Nebenerkrankungen, welche nachgewiesen nachteilige Effekte auf die Knochenheilung haben können, ist Diabetes bekannt (111, 112). Cai *et al.* zeigten in einer Studie an Kaninchen mit Typ 1 Diabetes, dass durch die Behandlung mit PEMF von 2 Stunden pro Tag nach acht Wochen sowohl die Knochenarchitektur als auch die mechanischen Eigenschaften verbessert wurden (88). Da sich die N = 8 Diabetiker, welche an unserer Studie teilnahmen, zu gleichen Teilen von je N = 4 Probanden auf die beiden Gruppen verteilt wiederfinden, ist ein Einfluss dieses Effekts zu gleichen Teilen in beiden Gruppen zu vermuten, sodass er keine Verzerrung der Ergebnisse darstellt. Auch Sun *et al.* untersuchten in einer Studie die Einflüsse von PEMF speziell an Diabetikern

(113). In ihrer Studie wurde sowohl bei 21 gesunden Probanden als auch bei 22 Diabetikern die Blutflussgeschwindigkeit am Fuß vor und nach einer Anwendung von PEMF durch einen verblindeten Untersucher gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass in beiden Gruppen eine erhöhte Blutflussgeschwindigkeit in oberflächlichen Venen nachzuweisen war. Diese stützt die Annahme, dass die PEMF-Therapie sowohl bei Diabetikern als auch bei gesunden Probanden wirkt. In zukünftigen Studien, die nicht gezielt die Effekte der PEMF-Therapie bei Diabetikern untersuchen, sollten diese im Vorfeld ausgeschlossen werden, um eine Verzerrung bei einer ungleichen Verteilung zu verhindern.

Auch die Hypothyreose kann Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben (114, 115). Die N = 5 Patienten waren zum Zeitpunkt der Blutentnahme alle mit einer Substitutionstherapie in einer euthyreoten Stoffwechsellage, weshalb dadurch kein negativer Einfluss auf die Knochenheilung anzunehmen ist.

Ein Proband aus der Placebogruppe hatte einen bekannten Morbus Bechterew, was Einfluss auf den Knochenmetabolismus haben könnte (116, 117). Dieser macht sich durch eine Osteoporose der Wirbelsäule, insbesondere der HWS, bemerkbar und ist bei unseren Messungen der Tibia vernachlässigbar.

Da bei den Kombinationseingriffen Prozeduren wie eine Spongiosaplastik bereits im Vorfeld ein Ausschlusskriterium für diese Studie darstellten, ist bei den restlichen beschriebenen Kombinationseingriffen von keinem Einfluss auf das Knochenwachstum im Osteotomiespalt auszugehen, da sich das Nachbehandlungsschema durch diese Eingriffe nicht veränderte.

Da diese Studie randomisiert durchgeführt wurde, war eine gleichmäßige Verteilung der Störfaktoren auf beide Gruppen im Vorfeld nicht möglich. Bis auf die ungleiche Verteilung des Geschlechts, welche nicht signifikant war, ist die Verteilung der Faktoren auf beide Gruppen als gut einzustufen.

Die Anzahl aufgetretener Komplikationen, wie in Kapitel 3.5.1 beschrieben, ist als normal anzusehen. Die Rate an aufgetretenen Hinge-Frakturen und Platteninfekten sowie sonstige Komplikationen (Kompartmentsyndrom, Hämatom, Thrombose) ist vergleichbar mit der in anderen Studien mit HTO-Probanden ohne Verwendung der CIT (6, 23). Ein Einfluss der CIT auf das

Auftreten von postoperativen Komplikationen kann somit nicht angenommen werden.

4.4 Vergleich mit anderen klinischen Studien

Nach unserem Wissen ist dies die erste prospektive, randomisierte, doppelt verblindete und placebokontrollierte Studie, welche gleichzeitig die Auswirkungen von ELF-PEMF auf die knöcherne Konsolidierung im konventionellen Röntgen und auf den Verlauf spezifischer Serumparamater nach HTO untersuchte. Die bisherige Datenlage zur Wirksamkeit von EMF in der Literatur ist sehr kontrovers. Gründe hierfür sind die Inhomogenität vieler Frakturen, große Unterschiede bei den verwendeten Therapiestrategien und auch bei der Auswahl der Parameter zur Bestimmung des Outcomes (118, 119). Zunächst sollte diesbezüglich geschaut werden welches Frequenzmuster für welches Zielgewebe angewendet wurde. In der dieser Studie vorangegangenen Untersuchung evaluierten Ehnert *et al.* die Wirksamkeit von 10 unterschiedlich konfigurierten EMFs auf humane Osteoblasten, bei einem Durchschnittsalter der Spender von $69,5 \pm 8,6$ Jahren. Dabei zeigte sich ein frequenzabhängiger Effekt auf die Lebensfähigkeit und Funktion der Osteoblasten (74). Der stärkste Effekt trat dabei bei 16 Hz auf, weswegen dieses Frequenzspektrum bei dieser Studie nun zum Einsatz kam. Bei einer Frequenz von über 33 Hz war keine Wirkung auf die Osteoblastenfunktion mehr nachweisbar. In einer weiteren *in vitro* Studie konnten Ehnert *et al.* ebenso nachweisen, dass eher niedrige Frequenzen wie 16 Hz vor allem das Knochenwachstum fördern, wohingegen etwas höhere Frequenzen wie 26 Hz auch Effekte auf die Osteoklasten haben, was sich an der Beeinflussung des TRAP5b Spiegels bei dieser Frequenz zeigt. Solche Frequenzen scheinen also eher das Remodelling der Knochen zu aktivieren. Dies könnte möglicherweise erklären, wieso in der Studie von Reilingh *et al.* (120) bei einer Frequenz von 75 Hz kein Effekt feststellbar war. Außerdem lag das Durchschnittsalter in dieser Studie bei 32 ± 10 Jahren und somit in einem Zeitraum der höchsten Knochendichte im Leben, was unsere Vermutung stützt, dass die ELF-PEMF Therapie vor allem bei Älteren wirksam ist. Cebrián *et al.* wiesen bei einer Frequenz von 75 Hz eine Wirksamkeit nach intramedullärer

Nagelung bei tibialen Pseudarthrosen nach (121). Punt *et al.* wiesen einen Effekt der EMF auf die Heilung von Pseudarthrosen langer Röhren- und nicht langer Röhrenknochen mit einer Frequenz von 15 Hz nach (122).

Bei den genannten Studien wurden überwiegend Patienten mit schlechtem Knochenmetabolismus untersucht, was die Hypothese stützt, dass ELF-PEMF vor allem bei Patienten mit vorbestehendem schlechtem Knochenstoffwechsel, und somit einem Risiko für Pseudarthrosenbildung, positive Wirkungen aufweist. Diese These unterstützen auch die Ergebnisse der Studien von Hannemann *et al.*, in welchen Patienten nach Frakturen des Scaphoids mit PEMF-Therapie keinen Unterschied im klinischen und radiologischen Outcome zeigten (57-59). Da das Durchschnittsalter der Studienpatienten bei 35 Jahren lag, und somit bei einem Alter der maximalen Knochenstärke, waren in diesen Untersuchungen auch nur geringe Effekte der PEMF-Therapie zu erwarten gewesen. Es sollte also für jedes Zielgewebe und für die jeweils zu beeinflussenden Zellen ein spezifisches ELF-PEMF evaluiert werden, um die gewünschte Wirkung erzielen zu können. Dies zeigt auch ein Review von Galli *et al.* aus dem Jahr 2019, in welchem 58 *in-vitro* Studien und die jeweiligen PEMF-Frequenzmuster und deren Wirkung auf die molekularen Mechanismen der Zielzellen miteinander verglichen wurden (123). Dabei zeigte sich, dass die verwendeten Therapieregimes zumeist auf den verfügbaren Geräten oder Gewohnheiten der Anwender beruhen und nicht auf einem systematischen Screening, wie im Vorfeld dieser Studie durch Ehnert *et al.* durchgeführt wurde, um das passende Frequenzspektrum für die Zielzellen zu identifizieren.

Neben dem Frequenzspektrum unterscheidet sich auch die Dauer der Therapiezeiträume in den verschiedenen Studien gravierend. Cebrián *et al.* applizierten das EMF für mindestens acht Stunden am Tag über mehrere Monate. Gleiches gilt für Punt *et al.* über einen Zeitraum von 13 Wochen. Im Vergleich dazu haben Murray und Pethica in einer follow-up Studie einen schnelleren Heilungsverlauf bei Pseudarthrosen durch längere Anwendung der PEMF-Therapie zeigen können (124). Sie untersuchten insgesamt 1382 Patienten mit einer seit neun Monaten bestehenden Pseudarthrose unterschiedlicher Knochen über einen Zeitraum von 17 Monaten. Durch eine

Zeituhr im Gerät konnten die Anwendungszeiten der Probanden genau nachverfolgt werden. Bei einer Ausheilungsquote von insgesamt 89,6 % zeigte sich eine um 76 Tage verkürzte Heilungsdauer bei den Probanden mit einer Anwendungszeit von über neun Stunden täglich. Je kürzer die tägliche Anwendungszeit war, desto geringer wurde auch der Zeitraum der schnelleren Ausheilung, so war er z.B. bei Patienten mit einer Anwendungsdauer von 3-6 Stunden täglich um nur noch 29 Tage verkürzt. Trotz dieser eindrücklichen Ergebnisse weist diese Studie auch Limitationen auf. So fehlte eine Kontrollgruppe, wodurch eine Trennung des Dose-Response-Effekts der PEMF-Therapie von einer allgemein guten Compliance besser zu trennen gewesen wäre. Es ist davon auszugehen, dass die Probanden, die nahe an die empfohlene Anwendungszeit von zehn Stunden pro Tag herankommen, auch insgesamt mehr therapiekonform wie z.B. bei Gewichtsentlastung waren, als die Probanden die weniger Anwendungszeit pro Tag erreicht haben. Außerdem sind beide Autoren Angestellte der Herstellerfirma des PEMF-Geräts, welche gleichzeitig diese Studie finanziert hat. Ob eine längere Anwendung pro Tag und über einen längeren Zeitraum eine Verbesserung des klinischen Ergebnisses und des radiologischen Outcomes bewirken kann, muss in weiteren zukünftigen Studien hierzu herausgestellt werden. In dieser Studie setzten wir die CIT für sieben Minuten pro Tag über im Durchschnitt $33,57 \pm 0,38$ Tage ein. Durch die Studie von Ehnert *et al.* 2015 (74) konnte bei diesem spezifischen ELF-PEMF aber bereits bei sieben Minuten Anwendungszeit ein Effekt nachgewiesen werden, weshalb aus Gründen der Compliance diese Anwendungsdauer für die Studie gewählt wurde. Ob eine längere und/oder häufigere Behandlung mit ELF-PEMF zu einer Verbesserung des klinischen und radiologischen Outcomes führt, muss in zukünftigen Studien herausgestellt werden. Berücksichtigt werden sollte dabei aber auch, dass längere Behandlungszeiten auch mit einer verminderten Compliance einhergehen können (100).

Als ähnlichste Studie zu dieser ist die von Mammi *et al.* aus dem Jahr 1991 zu betrachten, in welcher ebenfalls Patienten nach tibialer Umstellungsosteotomie placebokontrolliert mit ELF-PEMF behandelt und röntgenologisch ausgewertet wurden (63). Insgesamt wurden 40 Patienten behandelt und das

Durchschnittsalter war mit dem dieser Untersuchung vergleichbar. Es wurden aber mit 16 Frauen und 4 Männern in der Kontrollgruppe und 15 Frauen und 5 Männern in der Interventionsgruppe überwiegend weibliche Probanden eingeschlossen und bei der Operationsmethode handelte es sich um eine schließende laterale Osteotomie. Die Behandlung mit dem ELF-PEMF fand für 60 Tage jeweils acht Stunden pro Tag mit gepulsten EMF bei einer Frequenz von 75 Hz statt. Röntgenbilder wurden nach 30 und 60 Tagen angefertigt, verblindet ausgemessen und in vier Kategorien eingeordnet, je nachdem wie weit der Heilungsprozess fortgeschritten war. Das Ergebnis der Auswertung am Ende zeigte, wie auch in unserer Studie, deutliche Vorteile in der ELF-PEMF Gruppe bei der Knochenheilung nach 60 Tagen. Dadurch, dass vor allem Frauen mit einem Alter um die 60 Jahre zum Kollektiv gehörten, stützt dies auch die Beobachtungen dieser Studie, dass es bei älteren Patienten mit Risiko für schlechten Knochenmetabolismus eine verstärkte Wirkung gibt. Die röntgenologische Auswertung fand zwar aufgrund der schließenden Osteotomie anders statt als mit der von uns verwendeten Messmethode durch Schröter *et al.*, zeigt aber trotzdem eine deutlich bessere Knochenheilung in der Versuchsgruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Als Limitierung der Studie ist die für die Auswertung geringe Anzahl an Probanden anzusehen, da sich pro Gruppe 20 Probanden auf die vier Stadien des Heilungsprozesses im Röntgen verteilen. Eine größere Probandenzahl hätte hier eine stärkere Power der Ergebnisse ermöglicht.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Fontanesi *et al.* bei einer Anwendung nach Tibiaschaftfraktur beim Menschen und nach Femurosteotomie bei Ratten (125). Verwendet wurde ein Feld mit einer Frequenz von 75 Hz für 8-10 Stunden täglich über 40 Tage beim Menschen, beim Tierversuch für vier Stunden täglich für entweder 8 oder 23 Tage. In beiden Gruppen wurde ein Vorteil durch die ELF-PEMF Therapie bei der Osteogenese festgestellt.

Auch Borsalino *et al.* stellten bei der Anwendung von ELF-PEMF nach intertrochantären Femurosteotomien einen signifikanten Vorteil in der Versuchsgruppe fest (62). Diese Studie war eine der ersten welche den Effekt placebokontrolliert und doppelt verblindet nachweisen konnte. Sie verwendeten

eine Frequenz von 75 Hz für einen durchgehenden Zeitraum von drei Monaten und führten wie in dieser Studie nach 40 und nach 90 Tagen eine verblindete Röntgenkontrolle durch. Das Durchschnittsalter lag bei 55 Jahren und ist somit mit dem dieser Studie vergleichbar. Als einzige Limitation dieser Studie ist eigentlich nur eine fehlende Intention-to-treat Analyse zu nennen.

Die Autoren im Review von *in-vitro* Studien von Galli *et al.* kommen zu dem Schluss, dass die PEMF-Therapie die Differenzierung der Osteoblasten fördert, sowie einen Einfluss auf den RANKL-Signalweg, den Wnt-Signalweg, BMP-2 und TNF- β hat (123). Auch mehrere Metaanalysen und Reviews klinischer Studien stützen die Theorie der heilungsfördernden Wirksamkeit auf die Knochenheilung von ELF-PEMF, stellen aber jeweils heraus, dass es an genügend doppelt verblindeten klinischen Studien mangelt. So schreiben Ryaby (72), Schmidt-Rohlfing *et al.* (35) Mollon *et al.* (70) und vor allem Griffin *et al.* (71), dass es in den Studien zwar jeweils Hinweise darauf gibt, dass die ELF-PEMF Therapie zur Verbesserung der Knochenheilung bei verschiedensten Indikationen (Osteotomien, Pseudarthrosen, Lumbarfusionen, akute Frakturen) dienen kann, es aber für eine evidenzbasierte klinische Empfehlung zur Verwendung dieser Therapie zu wenig prospektive Studien mit vergleichbarem Studienaufbau und homogenen Studienpopulationen gebe. Zu diesem Ergebnis kommt auch das aktuellste Review von Ehnert *et al.* aus dem Jahr 2019 (73). Im Vergleich der bisherigen Studien zur *in vitro* Anwendung zeigt sich dabei deutlich, dass die zugrundeliegenden Mechanismen noch nicht endgültig herausgestellt worden sind. Dies ist auch der Tatsache geschuldet, dass die Anwendung von ELF-PEMF noch nicht im klinischen Alltag etabliert wurde und somit keine großen Datenmengen zum weiteren Verständnis zur Verfügung stehen (126). Im Vergleich der *in vivo* Studien wird dieses fehlende Wissen umso deutlicher. Es zeigt sich dabei eindeutig, dass selbst bei der Anwendung der Therapie in den Gruppen gleicher Krankheitsbilder (Pseudarthrosen, akute Frakturen, Osteotomien verschiedener Knochen, Osteoporose, Osteoarthritis, Lumbarfusionen) unterschiedlichste Therapieregimes angewendet wurden. Nichtsdestotrotz gibt es in vielen dieser Arbeiten Hinweise auf eine positive Beeinflussung der Therapie durch die Anwendung der ELF-PEMF. Eine bessere

Untersuchung der jeweiligen Mechanismen in weiteren *in vitro* Modellen, speziell angepasst auf das jeweils zu beeinflussende Zielgewebe, ist die legitime Forderung der Autoren, um die klinische Implementation der ELF-PEMF Therapie weiter zu fundieren.

Diese Studie ist vom Studienprotokoll als eine der von den Autoren geforderten Untersuchungen anzusehen, um die Evidenzlage zur förderlichen Wirkung von ELF-PEMF auf die Knochenheilung zu festigen.

4.5 Diskussion von Material und Methoden

Durch die vorausgegangene Feststellung eines spezifischen ELF-PEMF konnte schon im Vorfeld ein potenziell wirksames EMF evaluiert werden, welches gezielt in diesem Studiendesign eingesetzt wurde (74). Mit Erreichen des Evidenz-Levels Ib nach der Oxford Klassifikation ist von einer ausreichend großen Aussagekraft der Ergebnisse auszugehen, was als einer der Stärken dieser Studie anzusehen ist.

Die Auswahl von HTO-Patienten erfolgte aus mehreren Gründen:

Zum einen ist die HTO ein elektiver Eingriff, welcher eine genaue präoperative Planung voraussetzt. Durch den immer gleichen Sägeschnitt werden vergleichbare ossäre Läsionen gebildet, im Gegensatz zu traumatischen Knochenläsionen. Ferner konnten durch den elektiven Eingriff bereits im Vorfeld der OP ungeeignete Patienten, welche zum Beispiel eine DFO oder eine Keilhöhe > 10 mm nach Planung bekommen sollten, ausgeschlossen werden. Außerdem konnten Patienten mit geplanter Spongiosaplastik identifiziert werden. Somit fielen nur die Patienten aus, bei denen sich intraoperativ das Vorgehen aufgrund unerwarteter Befunde geändert hat. Zudem war durch die Tatsache, dass der Eingriff elektiv stattfindet, die Wahrscheinlichkeit, schwer systemisch erkrankte Probanden einzuschließen, bei denen Stoffwechselprozesse vielfältig beeinflusst sein können, geringer.

Das Kollektiv der HTO Patienten ist als geeignet anzusehen, da im Vergleich zu anderen Studien bei dieser Operation ein gezielter Knochendefekt zugefügt wird. Bei traumatischen Frakturen können interindividuell große Unterschiede bei den Frakturstücken, Bruchspalten oder Bruchlinien entstehen (127, 128).

Durch das einheitliche Nachbehandlungsschema wird zudem sichergestellt, dass alle Probanden auch nach der Operation die gleichen Voraussetzungen zur Heilung haben. Die Operation wurde von drei verschiedenen Operateuren durchgeführt. Aufgrund der Tatsache, dass die HTO nach genauer präoperativer Planung stattfindet und nach einem einheitlichen Standard durchgeführt wird, ist dadurch kein Unterschied in den Ergebnissen durch die verschiedenen Operateure anzunehmen.

Wir erwarteten aufgrund der Ergebnisse der vorherigen Studien einen stärkeren Effekt der ELF-PEMF Therapie bei Patienten > 50 Jahren. Aufgrund der Unsicherheit bei der benötigten Rekrutierungszeit aller Patienten, wenn nur diejenigen > 50 Jahre eingeschlossen werden, wurden Patienten ab einem Alter von 40 Jahren rekrutiert. Die Subgruppe von Patienten älter als 50 Jahre betrug am Ende 51 Patienten und wäre somit ausreichend gewesen um die Überlegenheit der ELF-PEMF gegenüber der Placebo Behandlung mit einer Power von 80 % zu erreichen. Durch diese Maßnahme ist keine Verzerrung der Ergebnisse zu erwarten, da die beiden Gruppen sich auch aufs Gesamtkollektiv gesehen in dem Merkmal Alter nicht voneinander unterscheiden.

Die gegebene Homogenität des Patientenkollektivs dieser Studie ist neben dem Evidenzlevel als weitere Stärke zu nennen. Da von 109 aufgeklärten Patienten nur 13 die Teilnahme an der Studie verweigerten spricht für die Akzeptanz der Therapie. Auch das lediglich ein Patient den follow-up nicht durchgeführt hat spricht ebenfalls für eine hohe Zustimmung.

Die korrekte Durchführung des Studienprotokolls war in dieser Studie von mehreren Faktoren abhängig:

Zum einen mussten die Patienten das Gerät täglich anwenden und die Anwendung dokumentieren. Dass nur N = 12 Patienten diese Dokumentation nicht ausgefüllt oder zurück gegeben haben ist im Rahmen dieser Studie als normal einzustufen. Durch die Kontrolle der Chipkarte konnte in diesen Fällen die Compliance zumindest noch einseitig überprüft werden. Es war allerdings nicht möglich, die Zeitpunkte des Anwendungsstarts zu kontrollieren, da das Therapiegerät keinen Zeitstempel besitzt. Theoretisch wäre an dieser Stelle also eine Manipulation durch den Patienten möglich gewesen. Da in den meisten

Fällen allerdings die Kontrolle der Dokumentation mit dem Auslesen der Chipkarte übereinstimmte, ist die Wahrscheinlichkeit solch einer Manipulation als gering einzuschätzen. Auch beim Telefoninterview nach 15 Tagen wurde die Compliance der Patienten abgefragt, wobei alle Probanden die regelmäßige Verwendung des Geräts bestätigten. Einzelne zwischendurch ausgelassene Anwendungen können aber ebenfalls aufgrund des fehlenden Zeitstempels nicht sicher ausgeschlossen werden. Da die CIT aber vermutlich keinem strengen Dosis-Wirkungsprinzip unterliegt, ist davon auszugehen, dass die absolute Therapiedauer zählt, anstatt wie bei einer Medikamentengabe ein zu erreichender Wirkspiegel, weshalb ein Einfluss auf das Gesamtergebnis dadurch als gering einzustufen ist. Einer der Gründe für die gute Compliance in dieser Studie könnte der präoperativ hohe Leidensdruck der Patienten sein. Somit ist die Bereitschaft, heilungsförderndes Verhalten anzunehmen, eher gegeben.

Ein weiterer Faktor bei der Einhaltung des Studienprotokolls waren die Nachuntersuchungen. Die Durchführung der Nachkontrollen erfolgte über die Sprechstunde der BG Unfallklinik in Tübingen. Die Patienten erhielten am Entlassungstag aus der Klinik ihren Termin für die 1. Nachkontrolle im Entlassungsbrief von ihrem behandelnden Arzt. Da die Terminvergabe zur Sprechstunde nicht zentral verlief gab es Unterschiede in den Zeiträumen der Nachkontrollen. Die erste Nachkontrolle fand etwa eine Woche später statt als ursprünglich geplant. Die Verschiebung war aber in beiden Gruppen gleich und machte somit keinen Unterschied aus. Den Termin zur 2. Nachkontrolle sollten die Patienten eigenständig bei der Terminvergabe der Sprechstunde in der BG Klinik vereinbaren. Bei der Kontrolle der vereinbarten Termine fiel auf, dass diese teilweise deutlich verspätet oder gar nicht vereinbart wurden. Diese Patienten wurden nochmals telefonisch kontaktiert und gesondert zur Nachuntersuchung im passenden Zeitraum einbestellt. Aufgrund dieser Tatsache ist auch die Abweichung vom geplanten Termin bei den Zeiträumen zur 2. Nachkontrolle zu erklären. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte im Anschluss unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Zeiträume zwischen den Nachuntersuchungen.

Der relativ kurze Zeitraum des follow-ups ist ebenfalls als Limitierung zu sehen. Da die komplette knöcherne Durchbauung des Osteotomiespalts bis zu einem Jahr dauern kann, wäre eine Verlaufsbeurteilung zwischen der 2. Kontrolle und einem Jahr zur Beurteilung der Wirkung der CIT interessant gewesen. Da in diesem Zeitraum aber keine klinische Notwendigkeit dazu besteht war dies in unserer Studie nicht durchführbar. Die Patienten kommen häufig erst nach 12-18 Monaten zur Planung der Metallentfernung in die Klinik. Zu diesem Zeitpunkt ist der Osteotomiespalt komplett knöchern konsolidiert, sodass diese Aufnahme keinen Anhalt zur Beurteilung der CIT mehr geben kann.

Es bleibt auch in weiteren klinischen Studien herauszustellen, in wie weit die schnellere Knöcherne Konsolidierung einen Vorteil in der Behandlung nach HTO erwirkt. Eine knöcherne Konsolidierung von 100 % wird insgesamt je nach Stratifizierung des Alters sechs oder acht Wochen eher erreicht als in der Kontrollgruppe. Voll belastbar und arbeitsfähig sind die Patienten nach einer HTO aber auch bereits vor dem Erreichen der 100 %-igen Konsolidierung wieder. Hierzu sollten also in Zukunft noch Untersuchungen bezüglich einer möglichen früheren vollen Belastbarkeit oder einer schnelleren Rückkehr zur Arbeitsfähigkeit durchgeführt werden.

4.6 Modifikationen bei zukünftigen Studien

Für zukünftige Anwendungen wären kleine Modifikationen am Therapiegerät vorstellbar, um die wenigen Problembereiche zu eliminieren.

So wäre ein Anzeigedisplay, welches einen leeren Batteriestatus kenntlich macht oder auch eine laufende Anwendung visuell verdeutlicht wünschenswert, da nicht alle Patienten aufmerksam genug für den Signalton sind. Außerdem kann zur möglichen Förderung der Compliance in zukünftigen Studien bei anderen Studienpopulationen eine Modifikation des Applikators angedacht werden. So wäre es möglich, den Applikator direkt in eine Orthese oder einen Gipsverband einzuarbeiten, sodass die Probanden nicht mehr ans tägliche anlegen denken müssten. Durch eine Chipsteuerung im Gerät könnten die Anwendungen automatisch gestartet und gestoppt werden, um somit auch längere Anwendungszeiten ohne Mehraufwand möglich zu machen. Auch ein

Zeitstempel zum Auslesen der Anwendungszeit würde die Therapiekontrolle erleichtern können und weniger abhängig von der Patientendokumentation machen. Dass das Therapiegerät aber auch im jetzigen Modell bereits eine sehr gute Compliance und Zuverlässigkeit erreicht, haben die Ergebnisse dieser Studie gezeigt.

Störfaktoren wie Diabetes sollten in zukünftigen Studien im Vorfeld ausgeschlossen werden, um eine ungleiche Verteilung und damit einen möglichen Einfluss dieses Faktors auf das Gesamtergebnis zu vermeiden.

Da es sich wie bereits beschrieben bei der HTO um einen elektiven Eingriff handelt, welcher kein hohes Risiko für eine Mangelernährung darstellt, kann bei Untersuchungen dieser Art zukünftig auf den NRS 2002 verzichtet werden, wie diese Studie ohne einen gefährdeten Probanden zeigt.

Aufgrund der vorgegeben Standardprozedur zur Nachbehandlung nach einer HTO sind die Nachkontrollen als eine Limitation dieser Studie anzusehen. Eine CT-Untersuchung würde sich zur Evaluation der knöchernen Konsolidierung besser eignen, da wie bereits beschrieben das Knochenwachstum sowohl primär als auch sekundär stattfindet und es sich beim entstehenden Osteotomiespalt um einen Defekt handelt, welcher in einer 3D-Bildgebung besser zu beurteilen wäre. Da eine CT aber nicht zum Nachbehandlungsschema gehört, wurden wie vorgeschrieben konventionelle Röntgenaufnahmen zur Messung des Knochenwachstums herangezogen. Diese wurden mit einem etablierten Messverfahren ausgewertet (23). Trotzdem kann es durch die Röntgenaufnahme zu Qualitätsunterschieden bei den Bildern kommen, wenn der Osteotomiespalt bei der Aufnahme nicht orthograd getroffen wird und es dadurch zu Überlagerungseffekten im Bild kommt. Aufgrund dieser Tatsache wurden insgesamt N = 6 Aufnahmen (je N = 3 pro Gruppe) von der Auswertung aufgrund mangelnder Aufnahmequalität ausgeschlossen.

4.7 Gesamtfazit und Ausblick auf zukünftige klinische Anwendung

Die Ergebnisse dieser Studie weisen insgesamt einen heilungsfördernden Effekt der CIT auf die Knochenheilung nach. Bei einer Betrachtung aller Patienten über 50 Jahren wird dieser statistisch signifikant und verstärkt sich mit steigendem

Alter zunehmend. Auch auf das Gesamtkollektiv gesehen ist von einer positiven Beeinflussung der knöchernen Konsolidierung durch die CIT auszugehen, auch wenn die statistische Signifikanz hier knapp verfehlt wird.

Bestärkt wird diese röntgenologische Auswertung durch die erhobenen Serumverlaufsparemeter. Ein signifikanter Anstieg der BAP in der Versuchsgruppe unterstreicht den positiven Effekt auf den Knochenmetabolismus zusätzlich zu den Röntgenparametern. Die fehlende Beeinflussung von TRAP5b, TNF- α , IL-6, und IL-13 zeigt, dass durch die CIT keine Nebenwirkungen diesbezüglich zu erwarten sind. Diese Ergebnisse korrelieren zudem gut mit den vorherigen Untersuchungen der *in vitro* Studien von Ehnert *et al.* (68, 74, 75)

Als Stärken dieser Studie sind das prospektive, doppelt verblindete und randomisierte Studiendesign sowie die homogene Studienpopulation und die sehr gute Patientencompliance bei der Anwendung des Studiengerätes hervorzuheben. Limitierungen der Studie waren der relativ kurze follow-up Zeitraum von drei Monaten gesehen auf die Gesamtdauer der knöchernen Durchbauung des Osteotomiespalts von bis zu 12 Monaten. Außerdem wäre eine CT-Untersuchung zur Evaluation des Knochenwachstums besser geeignet gewesen als ein konventionelles Röntgen. Da eine solche Untersuchung aber nicht zum postoperativen Nachbehandlungsschema gehört, war dies aufgrund der höheren Strahlenbelastung im Vergleich zum konventionellen Röntgen nicht realisierbar.

Aufgrund der bis zum jetzigen Zeitpunkt sehr kleinen Anzahl an klinischen Studien mit geeignetem Studienprotokoll sollten auf diesem Gebiet weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um eine evidenzbasierte Aussage über die Wirkung von ELF-PEMF auf die Knochenheilung treffen zu können. Patienten mit einer medialen Kniegelenksarthrose haben aufgrund der langen Erkrankungszeit und großen Schmerzen einen hohen Leidensdruck. Dies könnte einer der Gründe für die sehr gute Compliance in dieser Studie sein, da die Probanden jede Möglichkeit der positiven Beeinflussung des Verlaufs wahrnehmen wollen. Um möglichen Complianceproblemen bei Studienpopulationen mit weniger Leidensdruck vorzubeugen, ist die Einarbeitung

des Applikators in einen Gips oder in eine Orthese in Zukunft denkbar um eine sichere und mit einem Chip auch automatische Applikation der Anwendungen zu gewährleisten.

Außerdem sollten Analysen über den Kosten-Nutzen Effekt dieser Therapie durchgeführt werden, um festzustellen, ob sich der Einsatz des Therapiegeräts bei klinischem Nutzen auch finanziell lohnt. Ebenso sollte durch weitere Studien erhoben werden, ob die verbesserte knöcherne Konsolidierung auch mit einem besseren klinischen Outcome, gemäß einer früheren Belastbarkeit oder Arbeitsfähigkeit, korreliert ist. Sollten die Probanden durch die schnellere knöcherne Konsolidierung früher wieder arbeitsfähig sein, ließen sich dadurch Kosten für das Gesundheitssystem einsparen. Speziell für die Untersuchung des Therapieeffekts bei älteren Patienten sollte eine Knochendichtemessung bei weiteren Studien in Betracht gezogen werden.

Stand dieser Ergebnisse empfiehlt sich die Anwendung CIT mit dem Somagen® Master und diesem spezifischen ELF-PEMF als zusätzliche Therapieoption nach einer HTO, vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko für schlechte Knochenheilung wie ältere Patienten, Diabetiker, Raucher oder Patienten mit vorbekannten Knochenstrukturerkrankungen wie Osteopenie und Osteoporose.

5. Zusammenfassung

Im klinischen Alltag haben sowohl Ärzte als auch Patienten ein großes Interesse daran, dass die Heilung knöcherner Läsionen schnell voranschreitet. Die Knochenheilung ist dabei ein mehrschichtiger Prozess, der durch viele äußere Faktoren wie erhöhtes Alter, Knochenstrukturerkrankungen, Diabetes mellitus oder Rauchen negativ beeinflusst werden kann. Das Interesse an heilungsfördernden Maßnahmen ist dementsprechend groß. In der Literatur gibt es einige Hinweise, dass extrem niederfrequente, gepulste elektromagnetische Felder (ELF-PEMF) einen positiven Einfluss auf die Knochenheilung haben können.

In dieser Studie wurde unter den vielen verschiedenen Therapiemöglichkeiten der ELF-PEMF insbesondere die Cell Information Therapy (CIT) untersucht werden. Diese wurde von der Firma Sachtleben GmbH entwickelt und wird mithilfe des Therapiegeräts Somagen® Master am Patienten angewendet. In einer *in vitro* Studie identifizierten Ehnert *et al.* 2015 ein spezifisches ELF-PEMF, welches die Osteoblastenfunktion verbesserte ohne Einfluss auf die Osteoklastenfunktion zu haben. Ziel dieser Studie war es, den Effekt der CIT in einer prospektiven, doppelt verblindeten, randomisierten und placebokontrollierten klinischen Studie zu untersuchen.

Als Patientenkollektiv wurden Patienten mit einer hohen tibialen Umstellungsosteotomie ausgewählt, da es sich dabei um ein homogenes Erkrankungsbild mit einem kontrolliert zugeführten Knochendefekt handelt, was eine standardisierte und gut vergleichbare Nachbehandlung ermöglicht. Als Hauptzielgröße wurde dazu die knöcherne Konsolidierung im konventionellen Röntgen nach 6 und 12 Wochen gewählt. Des Weiteren wurden präoperativ und vor der Entlassung aus der Klinik (vier Tage postoperativ) die Serumparameter BAP, TRAP5b, TNF- α , MCP-1, IL-6 und IL-13 zur Beurteilung des Knochenmetabolismus erhoben. Die Behandlung erfolgte in zwei Gruppen, der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe, die Zuteilung erfolgte randomisiert. Beide Gruppen wurden mit dem optisch identischen Therapiegerät für 30 Tage jeweils sieben Minuten pro Tag behandelt, wobei die Kontrollgruppe lediglich Placeboanwendungen erhielt. In die Studie wurden 75 Patienten eingeschlossen.

Die Daten von 74 Patienten wurden ausgewertet (N = 37 pro Gruppe), ein Patient wurde als lost-to-follow up gewertet. Sowohl die Patientendokumentation als auch die Überprüfung der Geräte zeigten eine sehr gute Compliance aller Probanden. Nach der Entblindung unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant in den Faktoren Durchschnittsalter, Geschlecht, präoperative Blutwerte, BMI, NRS und Anzahl der Begleiterkrankungen. Die Analyse der Röntgenbilder zeigte mit $4,38 \pm 0,18$ %/Woche in der Interventionsgruppe ein schnelleres Knochenwachstum als in der Kontrollgruppe mit $3,53 \pm 0,22$ %/Woche ($p = 0,146$). Dieser Effekt war verstärkt mit steigendem Alter, bei Patienten über 50 Jahren war dieser statistisch signifikant ($4,84 \pm 0,42$ vs. $3,53 \pm 0,22$; $p = 0,017$) und unabhängig vom Geschlecht oder BMI. Diese Ergebnisse wurden durch signifikant erhöhte Serumwerte der BAP in der Interventionsgruppe gestützt ($21,3 \pm 1,3$ $\mu\text{g/l}$ vs. $19,1 \pm 1,0$ $\mu\text{g/l}$; $p = 0,029$). Alle weiteren erhobenen Serumparameter waren vergleichbar zwischen beiden Gruppen. Nebenwirkungen wurden von keinem der Probanden beschrieben.

In Betrachtung des Gesamtkollektivs dieser Studie beschleunigt dieses spezifische ELF-PEMF die Knochenheilung nach hoher tibialer Umstellungsosteotomie. Dieser Effekt war statistisch signifikant bei Patienten >50 Jahre. Diese Studie profitierte von der sehr guten Compliance der Probanden. Insgesamt stellt die Therapie der CIT mit dem Somagen® Master einen interessanten Zusatz zur konventionellen Therapie dar. Weitere klinische Studien sollten in Zukunft durchgeführt werden, um die gefundenen Effekte zu verifizieren und einen Kosten-Nutzen-Effekt herauszustellen.

6. Anhang

6.1 Eigene Veröffentlichungen und Vorträge

In Zusammenhang mit dieser Doktorarbeit entstandene folgende Veröffentlichungen und Vorträge:

1. Ehnert S, Fentz AK, Schreiner A, Birk J, **Wilbrand B**, Ziegler P, *et al.*
Extremely low frequency pulsed electromagnetic fields cause antioxidative defense mechanisms in human osteoblasts via induction of *O₂(-) and H₂O₂. Sci Rep. 2017;7(1):14544. (68)
2. Ziegler P, Nussler AK, **Wilbrand B**, Falldorf K, Springer F, Fentz AK, *et al.*
Pulsed Electromagnetic Field Therapy Improves Osseous Consolidation after High Tibial Osteotomy in Elderly Patients-A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. J Clin Med. 2019 Nov 17;8(11). (129)
3. Kongressvortrag beim 136. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie im März 2019:
Einfluss von ELF-PEMF (extremely low-frequency pulsed electro-magnetic field) auf die Knochenheilung nach hoher tibialer Umstellungsosteotomie
B.Wilbrand¹, P.Ziegler¹, H.Scheffler¹, A.-K.Fentz², K.Falldorf², S.Schröter¹, S.Ehnert¹, A.Nüssler¹
¹Universität Tübingen, Tübingen
²Sachtleben GmbH, Hamburg
4. Kongressvortrag bei der 67. Jahrestagung der Vereinigung Süddeutscher Orthopäden und Unfallchirurgen e.V. im Mai 2019:
ELF-PEMF (extremely low-frequency pulsed electromagnetic field) verbessert die Knochenheilung nach hoher tibialer Umstellungsosteotomie insbesondere bei älteren Patienten
B. Wilbrand, P.Ziegler, H. Scheffler, A.-K. Fentz, K. Falldorf, S. Schröter, S. Ehnert, A. Nüssler
5. Kongressvortrag auf dem Deutschen Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie im Oktober 2019:

Extremely low frequency pulsed electromagnetic field (ELF-PEMF) therapy improves osseous consolidation after high tibial osteotomy in elderly patients - a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial

Sabrina Ehnert¹, Patrick Ziegler², **Benjamin Wilbrand**¹, Karsten Falldorf³, Fabian Springer⁴, Anne-Kristin Fentz³, Steffen Schröter⁵, Andreas Nüssler⁶

1 Siegfried Weller Institut für unfallmedizinische Forschung, Eberhard Karls Universität Tübingen (Tübingen)

2 Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Tübingen, Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie (Tübingen)

3 Sachtleben GmbH, Haus Spectrum am UKE (Hamburg)

4 Sektion für Experimentelle Radiologie, EK-Universität, Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Tübingen)

5 BG Unfallklinik Tübingen (Tübingen)

6 Eberhard Karls Universität Tübingen, BG Unfallklinik (Tübingen)

6.2 Literaturverzeichnis

1. Grelsamer RP. Unicompartmental osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77(2):278-92.
2. Fraitzl C, Flören M, Reichel HJ, Uud. Kniegelenk–Arthrose und Arthritis. 2008;3(03):155-76.
3. Rächle M, Cemerka M, Eibenberger B, Breitenseher MJDR. Arthrose – Update 2012. 2012;52(2):149-55.
4. von Langenbeck BRC. Die subcutane Osteotomie: Georg Reimer; 1854.
5. Jackson JP, Waugh W. Tibial Osteotomy for Osteoarthritis of the Knee. *Proc R Soc Med.* 1960;53(10):888.
6. Lobenhoffer P, Agneskirchner J, Zoch W. [Open valgus alignment osteotomy of the proximal tibia with fixation by medial plate fixator]. *Orthopade.* 2004;33(2):153-60.
7. Lobenhoffer PJA. Die öffnende Tibiakopfosteotomie zur Behandlung der monokompartimentalen Gonarthrose. 2009;22(3):223-31.
8. Lobenhoffer P, Agneskirchner JD. Improvements in surgical technique of valgus high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2003;11(3):132-8.
9. Brosset T, Pasquier G, Migaud H, Gougeon F. Opening wedge high tibial osteotomy performed without filling the defect but with locking plate fixation (TomoFix) and early weight-bearing: prospective evaluation of bone union, precision and maintenance of correction in 51 cases. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2011;97(7):705-11.
10. Staubli AE. TomoFix <https://www.alexstaubli.com/alex-e-staubli/tomofix/index.html>: Alex E. Staubli; [Available from: <https://www.alexstaubli.com/alex-e-staubli/tomofix/index.html>].
11. De Simoni C, Staubli AJSMW. Neue Fixationstechnik für mediale open-wedge Osteotomien der proximalen Tibia. 2000;119:130.
12. Staubli A, Müller U, De Simoni CJSSS. C-Arm navigierte Hohe-Tibia-Valgisations-Osteotomie (HTO). Erster Erfahrungsbericht mit dem Medivision-System. 2002;8:50.

13. Roscher E, Martinek V, Imhoff AB. [Anterior cruciate ligament-plasty and high valgus tibial osteotomy as a combined procedure in anterior instability and varus deviation]. *Zentralbl Chir.* 1998;123(9):1019-26.
14. Stukenborg-Colsman C, Wirth CJ, Lazovic D, Wefer A. High tibial osteotomy versus unicompartmental joint replacement in unicompartmental knee joint osteoarthritis: 7-10-year follow-up prospective randomised study. *Knee.* 2001;8(3):187-94.
15. Coventry MB. Osteotomy of the upper portion of the tibia for degenerative arthritis of the knee. A preliminary report by Mark B. Coventry, MD. From the Section of Orthopedic Surgery, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, Minnesota. 1965. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83-A(9):1426.
16. Fujisawa Y, Masuhara K, Shiomi S. The effect of high tibial osteotomy on osteoarthritis of the knee. An arthroscopic study of 54 knee joints. *Orthop Clin North Am.* 1979;10(3):585-608.
17. Jakob R, Jacobi MJDO. Die zuklappende Tibiakopfosteotomie in der Behandlung der unikompartimentären Arthrose. 2004;33(2):143-52.
18. Odenbring S, Egund N, Lindstrand A, Lohmander LS, Willen H. Cartilage regeneration after proximal tibial osteotomy for medial gonarthrosis. An arthroscopic, roentgenographic, and histologic study. *Clin Orthop Relat Res.* 1992(277):210-6.
19. Gautier E, Jakob RJTU. STELLENWERT VON UMSTELLUNGSOSTEOTOMIEN: INDIKATIONEN, TECHNIK, ERGEBNISSE. 1996;53(10):790-6.
20. Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A. Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *Am J Sports Med.* 2002;30(1):2-12.
21. Noyes FR, Barber SD, Simon R. High tibial osteotomy and ligament reconstruction in varus angulated, anterior cruciate ligament-deficient knees. A two- to seven-year follow-up study. *Am J Sports Med.* 1993;21(1):2-12.
22. Agneskirchner J, Burkart A, Imhoff A. Achsenfehlstellung, Knorpelschaden und Kreuzbandruptur—Begleiteingriffe bei der VKB-Plastik. *Kniechirurgie in der Praxis: Springer; 2002. p. 105-16.*

23. Schroter S, Freude T, Kopp MM, Konstantinidis L, Dobele S, Stockle U, et al. Smoking and unstable hinge fractures cause delayed gap filling irrespective of early weight bearing after open wedge osteotomy. *Arthroscopy*. 2015;31(2):254-65.
24. Takeuchi R, Ishikawa H, Kumagai K, Yamaguchi Y, Chiba N, Akamatsu Y, et al. Fractures around the lateral cortical hinge after a medial opening-wedge high tibial osteotomy: a new classification of lateral hinge fracture. 2012;28(1):85-94.
25. Miller BS, Downie B, McDonough EB, Wojtys EM, JATJoA, Surgery R. Complications after medial opening wedge high tibial osteotomy. 2009;25(6):639-46.
26. Spahn G, JAO, surgery t. Complications in high tibial (medial opening wedge) osteotomy. 2004;124(10):649-53.
27. Giancoli DJM. Physik. 3., aktualisierte Aufl. 2006.
28. Fukada E, Yasuda I, JotpsOJ. On the piezoelectric effect of bone. 1957;12(10):1158-62.
29. Yasuda I, JCo, research r. Electrical callus and callus formation by electret. 1977(124):53-6.
30. Yasuda I, JCO, Research® R. The Classic fundamental aspects of fracture treatment. 1977;124:5-8.
31. Bassett CA, Pawluk RJ, Becker RO. Effects of Electric Currents on Bone in Vivo. *Nature*. 1964;204:652-4.
32. Bassett C, Pawluk R, Pilla A, JAotNYAoS. Acceleration of fracture repair by electromagnetic fields. A surgically noninvasive method. 1974;238(1):242-62.
33. Friedenberg Z, Roberts Jr P, Didizian N, Brighton C, JJ. Stimulation of fracture healing by direct current in the rabbit fibula. 1971;53(7):1400-8.
34. Brighton CT, Hozack WJ, Brager MD, Windsor RE, Pollack SR, Vreslovic EJ, et al. Fracture healing in the rabbit fibula when subjected to various capacitively coupled electrical fields. 1985;3(3):331-40.
35. Schmidt-Rohlfing B, Silny J, Niethard F, JZfOuiG. Pulsierende elektromagnetische Felder in der Behandlung von Verletzungen und

Erkrankungen der Bewegungsorgane-eine Übersicht und Metaanalyse. 2000;138(05):379-89.

36. Gupta TD, Jain VK, Tandon PN. Comparative study of bone growth by pulsed electromagnetic fields. *Med Biol Eng Comput.* 1991;29(2):113-20.

37. Aaron RK, Ciombor DM, Simon BJJCO, Research® R. Treatment of nonunions with electric and electromagnetic fields. 2004;419:21-9.

38. Bassett CJTOcoNA. The development and application of pulsed electromagnetic fields (PEMFs) for ununited fractures and arthrodeses. 1984;15(1):61-87.

39. GmbH S. Geschichte der CIT <https://www.citresearch.de/geräte-und-anwendungen/geschichte-der-cit/>: Sachtleben GmbH; [Available from: <https://www.citresearch.de/geräte-und-anwendungen/geschichte-der-cit/>].

40. Seeliger C, Falldorf K, Sachtleben J, van Griensven M. Low-frequency pulsed electromagnetic fields significantly improve time of closure and proliferation of human tendon fibroblasts. *Eur J Med Res.* 2014;19:37.

41. Visan AJKM. Wirksamkeit und Verträglichkeit von ultraschwachen elektromagnetischen Feldern (CIT) bei Wundheilungsprozessen frei von Transplantaten. 2007;3:112-8.

42. The classic: Fundamental aspects of fracture treatment by Iwao Yasuda, reprinted from *J. Kyoto Med. Soc.*, 4:395-406, 1953. *Clin Orthop Relat Res.* 1977(124):5-8.

43. Bassett CA, Caulo N, Kort J. Congenital "pseudarthroses" of the tibia: treatment with pulsing electromagnetic fields. *Clin Orthop Relat Res.* 1981(154):136-48.

44. Bassett CA, Mitchell SN, Gaston SR. Treatment of ununited tibial diaphyseal fractures with pulsing electromagnetic fields. *J Bone Joint Surg Am.* 1981;63(4):511-23.

45. Bassett CA, Pilla AA, Pawluk RJ. A non-operative salvage of surgically-resistant pseudarthroses and non-unions by pulsing electromagnetic fields. A preliminary report. *Clin Orthop Relat Res.* 1977(124):128-43.

46. Döhler JR. *Lexikon Orthopädische Chirurgie: Standardterminologie für Orthopäden und Unfallchirurgen*: Springer-Verlag; 2013.

47. Brighton C, FriedenberG Z, Mitchell E, Booth RJCo, research r. Treatment of nonunion with constant direct current. 1977(124):106-23.
48. Brighton CT, Black J, FriedenberG Z, Esterhai J, Day L, Connolly JJJ. A multicenter study of the treatment of non-union with constant direct current. 1981;63(1):2-13.
49. Brighton CT, FriedenberG Z, Zemsky L, Pollis PJTJob, volume jsA. Direct-current stimulation of non-union and congenital pseudarthrosis. Exploration of its clinical application. 1975;57(3):368-77.
50. Brighton CT, Pollack SRJJ. Treatment of recalcitrant non-union with a capacitively coupled electrical field. A preliminary report. 1985;67(4):577-85.
51. Cochran GV, Johnson M, Kadaba M, Vosburgh F, Ferguson-Pell M, Palmeiri VJJoor. Piezoelectric internal fixation devices: A new approach to electrical augmentation of osteogenesis. 1985;3(4):508-13.
52. Cadossi M, Buda RE, Ramponi L, Sambri A, Natali S, Giannini SJF, et al. Bone marrow-derived cells and biophysical stimulation for talar osteochondral lesions: a randomized controlled study. 2014;35(10):981-7.
53. Jenis LG, An HS, Stein R, Young B. Prospective comparison of the effect of direct current electrical stimulation and pulsed electromagnetic fields on instrumented posterolateral lumbar arthrodesis. J Spinal Disord. 2000;13(4):290-6.
54. Linovitz RJ, Pathria M, Bernhardt M, Green D, Law MD, McGuire RA, et al. Combined magnetic fields accelerate and increase spine fusion: a double-blind, randomized, placebo controlled study. Spine (Phila Pa 1976). 2002;27(13):1383-9; discussion 9.
55. Faldini C, Cadossi M, Luciani D, Betti E, Chiarello E, Giannini SJCOP. Electromagnetic bone growth stimulation in patients with femoral neck fractures treated with screws: prospective randomized double-blind study. 2010;21(3):282-7.
56. Martinez-Rondanelli A, Martinez JP, Moncada ME, Manzi E, Pinedo CR, Cadavid H. Electromagnetic stimulation as coadjuvant in the healing of diaphyseal femoral fractures: a randomized controlled trial. Colomb Med (Cali). 2014;45(2):67-71.

57. Hannemann P, Gottgens KW, van Wely BJ, Kolkman KA, Werre AJ, Poeze M, et al. Pulsed Electromagnetic Fields in the treatment of fresh scaphoid fractures. A multicenter, prospective, double blind, placebo controlled, randomized trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:90.
58. Hannemann PF, Gottgens KW, van Wely BJ, Kolkman KA, Werre AJ, Poeze M, et al. The clinical and radiological outcome of pulsed electromagnetic field treatment for acute scaphoid fractures: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre trial. *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94(10):1403-8.
59. Hannemann PF, van Wezenbeek MR, Kolkman KA, Twiss EL, Berghmans CH, Dirven PA, et al. CT scan-evaluated outcome of pulsed electromagnetic fields in the treatment of acute scaphoid fractures: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Bone Joint J*. 2014;96-B(8):1070-6.
60. Adie S, Harris IA, Naylor JM, Rae H, Dao A, Yong S, et al. Pulsed electromagnetic field stimulation for acute tibial shaft fractures: a multicenter, double-blind, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93(17):1569-76.
61. Abdelrahim A, Hassanein HR, Dahaba M. Effect of pulsed electromagnetic field on healing of mandibular fracture: a preliminary clinical study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69(6):1708-17.
62. Borsalino G, Bagnacani M, Bettati E, Fornaciari F, Rocchi R, Uluhogian S, et al. Electrical stimulation of human femoral intertrochanteric osteotomies. Double-blind study. *Clin Orthop Relat Res*. 1988(237):256-63.
63. Mammi GI, Rocchi R, Cadossi R, Massari L, Traina GC. The electrical stimulation of tibial osteotomies. Double-blind study. *Clin Orthop Relat Res*. 1993(288):246-53.
64. Balcavage W, Alvager T, Swez J, Goff C, Fox M, Abdullyava S, et al. A mechanism for action of extremely low frequency electromagnetic fields on biological systems. 1996;222(2):374-8.
65. Norton LAJCo, research r. Effects of a pulsed electromagnetic field on a mixed chondroblastic tissue culture. 1982(167):280-90.
66. Ciombor DM, Aaron RKJF, clinics a. The role of electrical stimulation in bone repair. 2005;10(4):579-93.

67. Yumoto H, Hirao K, Tominaga T, Bando N, Takahashi K, Matsuo TJCP, et al. Electromagnetic wave irradiation promotes osteoblastic cell proliferation and up-regulates growth factors via activation of the ERK1/2 and p38 MAPK pathways. 2015;35(2):601-15.
68. Ehnert S, Fentz AK, Schreiner A, Birk J, Wilbrand B, Ziegler P, et al. Extremely low frequency pulsed electromagnetic fields cause antioxidative defense mechanisms in human osteoblasts via induction of $\cdot\text{O}_2(-)$ and H_2O_2 . Sci Rep. 2017;7(1):14544.
69. Schmidt-Rohlfing B, Silny J, Niethard FU. [Pulsating electromagnetic fields in treatment of injuries and illnesses of the locomotor system--an overview and meta-analysis]. Z Orthop Ihre Grenzgeb. 2000;138(5):379-89.
70. Mollon B, da Silva V, Busse JW, Einhorn TA, Bhandari M. Electrical stimulation for long-bone fracture-healing: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Bone Joint Surg Am. 2008;90(11):2322-30.
71. Griffin X, Warner F, Costa MJL. The role of electromagnetic stimulation in the management of established non-union of long bone fractures: what is the evidence? 2008;39(4):419-29.
72. Ryaby JT. Clinical effects of electromagnetic and electric fields on fracture healing. Clin Orthop Relat Res. 1998(355 Suppl):S205-15.
73. Ehnert S, Schröter S, Aspera-Werz RH, Eisler W, Falldorf K, Ronniger M, et al. Translational Insights into Extremely Low Frequency Pulsed Electromagnetic Fields (ELF-PEMFs) for Bone Regeneration after Trauma and Orthopedic Surgery. 2019;8(12):2028.
74. Ehnert S, Falldorf K, Fentz AK, Ziegler P, Schroter S, Freude T, et al. Primary human osteoblasts with reduced alkaline phosphatase and matrix mineralization baseline capacity are responsive to extremely low frequency pulsed electromagnetic field exposure - Clinical implication possible. Bone Rep. 2015;3:48-56.
75. Ehnert S, van Griensven M, Unger M, Scheffler H, Falldorf K, Fentz AK, et al. Co-Culture with Human Osteoblasts and Exposure to Extremely Low Frequency Pulsed Electromagnetic Fields Improve Osteogenic Differentiation of Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. Int J Mol Sci. 2018;19(4).

76. Staubli AE, De Simoni C, Babst R, Lobenhoffer P. TomoFix: a new LCP-concept for open wedge osteotomy of the medial proximal tibia--early results in 92 cases. *Injury*. 2003;34 Suppl 2:B55-62.
77. Brinkman JM, Lobenhoffer P, Agneskirchner JD, Staubli AE, Wymenga AB, van Heerwaarden RJ. Osteotomies around the knee: patient selection, stability of fixation and bone healing in high tibial osteotomies. *J Bone Joint Surg Br*. 2008;90(12):1548-57.
78. Paley D, Maar DC, Herzenberg JE. New concepts in high tibial osteotomy for medial compartment osteoarthritis. *Orthop Clin North Am*. 1994;25(3):483-98.
79. Kumar A, Shalmanova L, Hammad A, Christmas SE. Induction of IL-8(CXCL8) and MCP-1(CCL2) with oxidative stress and its inhibition with N-acetyl cysteine (NAC) in cell culture model using HK-2 cell. *Transpl Immunol*. 2016;35:40-6.
80. Jacobsen SE, Okkenhaug C, Veiby OP, Caput D, Ferrara P, Minty A. Interleukin 13: novel role in direct regulation of proliferation and differentiation of primitive hematopoietic progenitor cells. *J Exp Med*. 1994;180(1):75-82.
81. Schütz T, Valentini L, Plauth MJAE. Screening auf Mangelernährung nach den ESPEN-Leitlinien 2002. 2005;30(02):99-103.
82. Staubli AE, Jacob HAJIo. Evolution of open-wedge high-tibial osteotomy: experience with a special angular stable device for internal fixation without interposition material. 2010;34(2):167-72.
83. Perren SMJAcoetC. Fracture healing. The evolution of our understanding. 2008;75(4):241-6.
84. Schenk R, Willenegger HJU. Histology of primary bone healing: modifications and limits of recovery of gaps in relation to extent of the defect (author's transl). 1977;80(5):155.
85. Staubli AJOatkTAFP, Stuttgart. Radiological examination of bone healing after open-wedge tibial osteotomy. 2008:131-46.
86. Zura R, Mehta S, Della Rocca GJ, Steen RGJJr. Biological risk factors for nonunion of bone fracture. 2016;4(1).
87. Bishop JA, Palanca AA, Bellino MJ, Lowenberg DWJJ-JotAAoOS. Assessment of compromised fracture healing. 2012;20(5):273-82.

88. Cai J, Li W, Sun T, Li X, Luo E, Jing DJOI. Pulsed electromagnetic fields preserve bone architecture and mechanical properties and stimulate porous implant osseointegration by promoting bone anabolism in type 1 diabetic rabbits. 2018;29(5):1177-91.
89. Ohnuma K, Kasagi S, Uto K, Noguchi Y, Nakamachi Y, Saegusa J, et al. MicroRNA-124 inhibits TNF- α -and IL-6-induced osteoclastogenesis. 2018:1-7.
90. Yokota K, Sato K, Miyazaki T, Kitaura H, Kayama H, Miyoshi F, et al. Combination of tumor necrosis factor α and interleukin-6 induces mouse osteoclast-like cells with bone resorption activity both in vitro and in vivo. 2014;66(1):121-9.
91. Wenzel SE, Trudeau JB, Barnes S, Zhou X, Cundall M, Westcott JY, et al. TGF- β and IL-13 synergistically increase eotaxin-1 production in human airway fibroblasts. 2002;169(8):4613-9.
92. Klinger MH, Jelkmann WJJoi, research c. Role of blood platelets in infection and inflammation. 2002;22(9):913-22.
93. McDonald TJEh. Thrombopoietin: its biology, purification, and characterization. 1988;16(3):201-5.
94. Cao JJJJoos, research. Effects of obesity on bone metabolism. 2011;6(1):30.
95. Kulier A, Gombotz HJDA. Perioperative Anämie. 2001;50(2):73-86.
96. Ackland G, Scollay J, Parks R, De Beaux I, Mythen MJA. Pre-operative high sensitivity C-reactive protein and postoperative outcome in patients undergoing elective orthopaedic surgery. 2007;62(9):888-94.
97. Fransen EJ, Maessen JG, Elenbaas TW, van Aarnhem EE, van Dieijen-Visser MPJTAots. Increased preoperative C-reactive protein plasma levels as a risk factor for postoperative infections. 1999;67(1):134-8.
98. Neumaier M, Metak G, Scherer MAJAo. C-reactive protein as a parameter of surgical trauma: CRP response after different types of surgery in 349 hip fractures. 2006;77(5):788-90.
99. Mullane KM, Salmon J, Moncada SJJJoP, Therapeutics E. Role of leukocytes in acute myocardial infarction in anesthetized dogs: relationship to myocardial salvage by anti-inflammatory drugs. 1984;228(2):510-22.

100. Jin J, Sklar GE, Oh VMS, Li SCJT, management cr. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. 2008;4(1):269.
101. Melton III LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BLJJob, research m. Perspective how many women have osteoporosis? 1992;7(9):1005-10.
102. Ebeling PR, Atley LM, Guthrie JR, Burger HG, Dennerstein L, Hopper JL, et al. Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition. 1996;81(9):3366-71.
103. Riggs BL, Khosla S, Melton III LJJEr. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. 2002;23(3):279-302.
104. Catalano A, Loddo S, Bellone F, Pecora C, Lasco A, Morabito NJB. Pulsed electromagnetic fields modulate bone metabolism via RANKL/OPG and Wnt/ β -catenin pathways in women with postmenopausal osteoporosis: A pilot study. 2018;116:42-6.
105. Elsisi HFEM, Mousa GSM, ELdesoky MTMJCiia. Electromagnetic field versus circuit weight training on bone mineral density in elderly women. 2015;10:539.
106. Li S, Jiang H, Wang B, Gu M, Bi X, Yin Y, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy for Evaluating the Effect of Pulsed Electromagnetic Fields on Marrow Adiposity in Postmenopausal Women With Osteopenia. 2018;42(5):792-7.
107. Organization WH. Surveillance of chronic disease risk factors: country level data and comparable estimates. 2005.
108. Wirth A. Adipositas: Epidemiologie. Ätiologie. Folgekrankheiten. Therapie: Springer-Verlag; 2013.
109. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich MJCn. Prognostic impact of disease-related malnutrition. 2008;27(1):5-15.
110. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth MJCn. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. 2003;22(4):415-21.
111. Loder RTJCo, research r. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. 1988(232):210-6.

112. COZEN LJCO, Research® R. Does diabetes delay fracture healing? 1972;82:134-40.
113. Sun J, Kwan RLC, Zheng Y, Cheing GLYJB. Effects of pulsed electromagnetic fields on peripheral blood circulation in people with diabetes: a randomized controlled trial. 2016;37(5):290-7.
114. Mosekilde L, Melsen FJAPMSSAP. Morphometric and dynamic studies of bone changes in hypothyroidism. 1978;86(1-6):56-62.
115. Coindre J-M, David J-P, Rivière L, Goussot J-F, Roger P, de Mascarel A, et al. Bone loss in hypothyroidism with hormone replacement: a histomorphometric study. 1986;146(1):48-53.
116. Ralston SH, Urquhart G, Brzeski M, Sturrock RDJB. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. 1990;300(6724):563-5.
117. Franck H, Keck E. Knochenstoffwechsel bei Morbus Bechterew. Osteologie aktuell VII: Springer; 1993. p. 509-11.
118. Griffin XL, Costa ML, Parsons N, Smith NJCdosr. Electromagnetic field stimulation for treating delayed union or non-union of long bone fractures in adults. 2011(4).
119. Ebrahim S, Mollon B, Bance S, Busse JW, Bhandari MJCJoS. Low-intensity pulsed ultrasonography versus electrical stimulation for fracture healing: a systematic review and network meta-analysis. 2014;57(3):E105.
120. Reilingh ML, van Bergen CJ, Gerards RM, van Eekeren IC, de Haan RJ, Sierevelt IN, et al. Effects of pulsed electromagnetic fields on return to sports after arthroscopic debridement and microfracture of osteochondral talar defects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. 2016;44(5):1292-300.
121. Cebrian JL, Gallego P, Frances A, Sanchez P, Manrique E, Marco F, et al. Comparative study of the use of electromagnetic fields in patients with pseudoarthrosis of tibia treated by intramedullary nailing. Int Orthop. 2010;34(3):437-40.

122. Punt BJ, den Hoed PT, Fontijne WPJ. Pulsed electromagnetic fields in the treatment of nonunion. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*. 2007;18(2):127-33.
123. Galli C, Pedrazzi G, Guizzardi SJB. The cellular effects of Pulsed Electromagnetic Fields on osteoblasts: A review. 2019;40(4):211-33.
124. Murray HB, Pethica BAJOr, reviews. A follow-up study of the in-practice results of pulsed electromagnetic field therapy in the management of nonunion fractures. 2016;8:67.
125. Fontanesi G, Traina GC, Giancecchi F, Tartaglia I, Rotini R, Virgili B, et al. Slow healing fractures: can they be prevented? (Results of electrical stimulation in fibular osteotomies in rats and in diaphyseal fractures of the tibia in humans). *Ital J Orthop Traumatol*. 1986;12(3):371-85.
126. Daish C, Blanchard R, Fox K, Pivonka P, Pirogova EJAobe. The application of pulsed electromagnetic fields (PEMFs) for bone fracture repair: past and perspective findings. 2018;46(4):525-42.
127. Court-Brown C, Rimmer S, Prakash U, McQueen MJ. The epidemiology of open long bone fractures. 1998;29(7):529-34.
128. Newey M, Ricketts D, Roberts LJ. The AO classification of long bone fractures: an early study of its use in clinical practice. 1993;24(5):309-12.
129. Ziegler P, Nussler AK, Wilbrand B, Falldorf K, Springer F, Fentz A-K, et al. Pulsed electromagnetic field therapy improves osseous consolidation after high tibial osteotomy in elderly patients—A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. 2019;8(11):2008.

6.3	Tabellenverzeichnis	
	Tabelle 1 Epidemiologische Daten des Gesamtkollektivs	36
	Tabelle 2 präoperative Blutwerte	38
	Tabelle 3 Übersicht der aufgetretenen Komplikationen.....	47
	Tabelle 4 Regressionsanalyse zwischen den Untersuchern beim 1. Röntgenbild, alle p-Werte < 0,001	48
	Tabelle 5 Regressionsanalyse zwischen den Untersuchern beim 2. Röntgenbild, alle p-Werte < 0,001	48

6.5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Verlauf der Mikulicz-Linie bei Varusgonarthrose und präoperative Planung zur Korrektur durch eine hohe tibiale Umstellungsosteomie	4
Abbildung 2 Verlauf des Knochenwachstums im Osteotomiespalt nach HTO (Bilder stammen aus den Röntgenaufnahmen eines Probanden dieser Studienpopulation).....	7
Abbildung 3 Schematische Darstellung der Ladungsverschiebungen im Knochen unter einem EMF	11
Abbildung 4 Schematische Darstellung eines PEMF-Musters	12
Abbildung 5 Übersicht Studienablauf	19
Abbildung 6 Ablaufdokumentation der Anwendungen.....	20
Abbildung 7 Aufbau der Applikatorplatte Therapiegerät Somagen, Abbildung aus: Ehnert et al. 2015 (74).....	22
Abbildung 8 Therapiegerät Somagen mit Applikatorplatte und Chipkarte, welche auch als Batteriedeckel dient.....	23
Abbildung 9 Schematische Darstellung zur Anlage der Applikatorplatte über der Operationsstelle.....	26
Abbildung 10 Für diese Studie angepasster Erhebungsbogen NRS 2002, angepasst aus: Schütz et al. 2015 (81).....	28
Abbildung 11 Schematische Darstellung zur Messung der Röntgenbilder nach Schröter et al. (23).....	30
Abbildung 12 Verteilung des Gesamtkollektivs	35
Abbildung 13 Zeitraum zwischen den Blutentnahmen	37
Abbildung 14 Prä- und postoperative Serumwerte.....	39
Abbildung 15 Überprüfung der Compliance durch Check des Verlaufsbogens und der Chipkarte	40
Abbildung 16 Zeitpunkt der 1. Röntgenkontrolle und Konsolidierungsrate im 1. Röntgen.....	41
Abbildung 17 Zeitpunkt der 2. Röntgenkontrolle und Konsolidierungsrate im 2. Röntgen.....	42
Abbildung 18 Konsolidierungsrate vom 1. bis zum 2. Röntgen.....	43
Abbildung 19 Korrelation von Alter und Konsolidierung	44

Abbildung 20 Extrapolierte Durchbauung des Osteotomiespaltes	44
Abbildung 21 Verteilung der Geschlechter und Effekt auf die knöcherne Konsolidierung	45
Abbildung 22 Korrelation zwischen BMI und Knochenwachstum und Darstellung des Knochenwachstums bei hohem BMI	46
Abbildung 23 Graphische Darstellung der Regressionsanalyse	49

6.6 Erklärung zum Eigenanteil

Diese Studie wurde unter der Leitung von Prof. Dr. Andreas Nüssler an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen im Siegfried Weller Institut für unfallmedizinische Forschung durchgeführt. Die Aufklärung der Patienten über die Studie erfolgte durch mich, Benjamin Wilbrand, in Anwesenheit des Studienarztes. Die Blutabnahmen im Rahmen der Studie, die Erklärung der Anwendung des Geräts und die zeitliche Organisation sowie teilweise Durchführung der Nachkontrollen wurde durch mich in Zusammenarbeit mit Dr. Patrick Ziegler sowie Dr. Elke Maurer durchgeführt. Die weitere Verarbeitung und Auswertung der Blutproben im SWI erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. Sabrina Ehnert. Die statistische Auswertung erfolgte nach persönlicher Beratung durch das Institut für Biometrie und durch PD Dr. sc. Hum. Sabrina Ehnert im SWI durch mich selbst.

6.8 Eidesstattliche Versicherung

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema „Einfluss extrem niederfrequenter elektromagnetischer Felder auf die Knochenheilung“ handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.
2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.
3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.
4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.
5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum, Unterschrift

6.10 Danksagung

Ohne die Unterstützung zahlreicher Personen und Institutionen hätte diese Arbeit in dieser Form nicht realisiert werden können. Für die vielfältig erfahrene Hilfe möchte ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bedanken bei:

Herrn Prof. Dr. Nüssler und Frau PD Dr. Ehnert für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten sowie die Hilfestellung und intensive Unterstützung bei Fragen jeglicher Art. Außerdem danke ich Ihnen für die Anregungen zur inhaltlichen Verbesserung dieser Arbeit, welche die Fertigstellung erst ermöglicht haben, sowie die Möglichkeit, die Ergebnisse auf einem Kongress vorzustellen.

Herrn Dr. Ziegler danke ich für die Hilfsbereitschaft und Geduld, die er mir trotz seiner Belastung in der Klinik entgegenbrachte, sowie für die gemeinsame Betreuung der Patienten während der Studiendurchführung. Ebenso danke ich ihm für die Durchsicht meiner Arbeit und für die vielen Hinweise für die Vollendung.

Besonderen Dank schulde ich meinen Eltern, welche mir das Medizinstudium ermöglicht haben und mich zu jeder Zeit unterstützt haben und dadurch einen beachtlichen Anteil daran haben, dass ich diese Arbeit vollenden konnte.

Des Weiteren danke ich meiner Freundin Nicola Reis für die emotionale Unterstützung und Geduld während der Durchführung dieser Arbeit sowie die inhaltlichen Anregungen zur Verbesserung.