

Aus der
Orthopädischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
Vorstand: Prof. Dr. med. H.J. Refior

**Effekte extrakorporaler Stoßwellen an der mineralisierten
Sehne des M. gastrocnemius des B.U.T-Big-6 Truthahnes**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Johannes Beckmann
aus München

2002

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. M. Maier

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. A. M. Kellerer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 07.11.2002

Meinen Eltern

1	Einleitung	1
1.1	Vorbemerkung	1
1.2	Verkalkungen der Achillessehne beim Menschen	2
1.3	Fragestellung und Zielsetzung	3
2	Material und Methodik	5
2.1	Extrakorporale Stoßwellen	5
2.1.1	Physikalische Grundlagen	5
2.1.2	Klinische Anwendung am Stütz- und Bewegungsapparat	16
2.2	Methodik der Untersuchungen	18
2.2.1	Histopathologische und kontaktmikroradiographische Untersuchungen (in-vivo)	18
2.2.2	Histopathologische und kontaktmikroradiographische Untersuchungen (ex-vivo)	25
2.2.3	Biomechanische Testungen (ex-vivo)	28
3	Ergebnisse	32
3.1	Histopathologische und kontaktmikroradiographische Untersuchungen (in-vivo)	32
3.2	Histopathologische und kontaktmikroradiographische Untersuchungen (ex-vivo)	35
3.3	Biomechanische Untersuchungen (ex-vivo)	42
4	Diskussion	44
5	Zusammenfassung	49
6	Literaturverzeichnis	50
7	Abschließende Bemerkung	61
8	Lebenslauf	63

1 Einleitung

1.1 Vorbemerkung

Sehnenverkalkungen unterschiedlicher Ätiologie treten an zahlreichen Stellen des menschlichen Bewegungsapparates auf. Betroffen sind beispielsweise die Sehnen der Rotatorenmanschette sowie die Achillessehnen [Uthoff und Loehr, 1997; Fiamengo et al., 1982; Fink und Corn, 1982].

Primäres Therapieziel ist, die Verkalkungen röntgenologisch verschwinden und den Patienten beschwerdefrei werden zu lassen [Loew et al., 1999]. Ein erster Versuch sind hier konservative Massnahmen wie nicht-steroidale Medikation, Kryotherapie, Ultraschallapplikation oder Krankengymnastik. Bei symptomatischen Verkalkungen der Sehnen der Rotatorenmanschette, der Tendinosis calcarea der Schulter, kann durch Anstechen der Verkalkung mittels hohllumiger Kanülen (sog. "Needling") oder durch Spülung der Verkalkung (sog. "Barbotage") eine Resorption erfolgen [Lohr und Uthoff, 1996; Rupp et al., 2000; Pfister und Gerber, 1997]. Kommt es hierunter zu keinem röntgenologisch nachvollziehbaren "Verschwinden" der Verkalkungen, wird heute häufig eine extrakorporale Stoßwellenbehandlung zur Desintegration und Auflösung der Verkalkungen durchgeführt, um eine operative Entfernung der Verkalkungen zu umgehen [Maier et al., 2000; Rompe et al., 2001; Wang et al., 2001]. Dieses Therapieverfahren ist als extrakorporale Stoßwellenlithotripsie in der Urologie seit 20 Jahren bekannt und gilt heute als Standardverfahren zur Desintegration symptomatischer mineralisierter Konkreme der Nieren und der ableitenden Harnwege [Delius, 2000]. Seit zehn Jahren erfolgt der Einsatz extrakorporaler Stoßwellen auch bei der Tendinosis calcarea der Schulter. Zahlreiche klinische Studien haben die desintegrative Wirkung der Stoßwellen nachgewiesen [Maier et al., 2000; Rompe et al., 2001; Wang et al., 2001]. Weitere Vorteile des Verfahrens sind deren ambulante Durchführbarkeit, das Fehlen einer relevanten therapieassoziierten Morbidität und die nur in Einzelfällen beschriebenen unerwünschten Nebenwirkungen.

Gegenüber der Tendinosis calcarea der Schulter ist die Behandlung symptomatischer Verkalkungen der Achillessehne komplexer, da bei dieser Erkrankung in der Regel eine nicht-operative symptomatische Therapie erfolglos ist und das Anstechen oder Spülen der

Verkalkung zu keiner Desintegration oder Resorption der Verkalkungen führt. Deshalb wird regelmäßig eine operative Entfernung der Verkalkungen durchgeführt [Mazzone und McCue, 2002; Fiamengo et al., 1982; Watson et al., 2000]. Diese Operationen werden unter stationären Bedingungen durchgeführt, sind wegen einer hohen postoperativen Infektionsrate komplikationsträchtig, führen zu großen Substanzdefekten und bedingen eine lange postoperative Rehabilitation [Dederich et al., 1988; Dalton et al., 2001; Majewski et al., 2000; Saxena, 2000].

1.2 Verkalkungen der Achillessehne beim Menschen

Verkalkungen der Achillessehnen sind ein häufiger klinischer Befund, wobei diese asymptomatisch bestehen oder mit Schmerz und Funktionseinschränkung einhergehen können [Jozsa et al., 1990; Jarvinen et al., 1997; Fox et al., 1975]. Fiamengo und Mitarbeiter fanden bei 3% der von ihnen untersuchten Probanden asymptomatische Kalzifizierungen der Achillessehnen, demgegenüber wiesen sie Verkalkungen bei 25% aller Patienten mit Schmerz und Funktionseinschränkung der Achillessehnen nach [Fiamengo et al., 1982]. Prädisponierte Region der Verkalkungen an der Achillessehne ist eine minderperfundierte und erhöhten Drücken ausgesetzte Zone zwei bis sechs Zentimeter proximal der Insertion am Kalkaneus [Fiamengo et al., 1982; Lagergren und Lindholm, 1958; Remberger et al., 1985; Sell et al., 1996]. Die Verkalkungen bestehen regelmäßig aus Apatitkristallen (Hydroxylapatit, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)^3\text{-}_6\text{OH}_2$; [Bigi et al., 1996; Landis, 1996; Landis, 1999; Seifert, 1997]). In Einzelfällen gelang auch der Nachweis von Kalziumpyrophosphat, Kalziumkarbonat oder Kalziumoxalat [Riley et al., 1996]. Die Kristalle weisen eine Länge von durchschnittlich 45 nm auf und haben die Form irregulärer Plättchen [Landis et al., 1993; Landis, 1999]. Sie bilden Verkalkungsherde und vereinigen sich zu größeren Gebilden entsprechend der Triplehelixgestalt des Kollagens [Landis, 1996; Landis, 1999; Pedersen HE und Key JA, 1951; Remberger et al., 1985].

Gehen die Verkalkungen mit Schmerz und Funktionseinschränkung der betroffenen Achillessehne einher [Fiamengo et al., 1982; Fox et al., 1975; Suso et al., 1988], muß diagnostisch vor allem eine partielle oder totale Sehnenruptur sonographisch oder kernspintomographisch ausgeschlossen werden [Bauer und Eberhardt, 1999; Fiamengo et al., 1982; Maffulli, 1999]. Beweisend für das Vorhandensein einer Verkalkung ist die Röntgenuntersuchung [Gerster et al., 1977; Delank et al., 2000]. In dieser Untersuchung

erscheinen die Verkalkungen in unterschiedlicher Weise, zum Beispiel als einzelne oder multiple, feine oder dicke lineare Strukturen oder dichtere, rundliche Ablagerungen [Gerster et al., 1977;Fink und Corn, 1982;Suso et al., 1988;Yu et al., 1994].

Eine Therapie der Sehnenkalzifizierungen wird primär konservativ angegangen [Chao et al., 1997;Delank et al., 2000;Goyal und Vadhva, 1997] und besteht aus physikalischen Massnahmen wie Wärme- oder Kälteapplikation, Ultraschall, Iontophorese, Krankengymnastik, oder einer oralen Medikation mit nichtsteroidalen Antirheumatika. Auch die lokale Infiltration der betroffenen Sehnen mit Lokalanästhetika oder Steroiden ist eine etablierte semiinvasive Therapieoption. Ein operatives Vorgehen wird jedoch meist notwendig; dies, wenn die konservativen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind und keine Besserung der klinischen Beschwerden erzielt wurde [Delank et al., 2000;Goyal und Vadhva, 1997;Maffulli, 1999;Suso et al., 1988]. Hierbei werden die Verkalkungen nach Längsinzision aus der Sehne "ausgeschält". Hieraus resultieren jedoch große Substanzdefekte, die durch aufwendige Sehnentransferoperationen oder plastische Rekonstruktionen gedeckt werden müssen [Deiler et al., 2000;Wilcox et al., 2000;Delank et al., 2000;Fink und Corn, 1982;Suso et al., 1988]. Die operativen Eingriffe gehen nicht selten mit oberflächlichen und tiefen Infektionen einher und die Rehabilitation ist üblicherweise sehr langwierig [Dederich et al., 1988;Dalton et al., 2001;Majewski et al., 2000;Saxena, 2000].

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Unter Berücksichtigung dieser Erfahrungen in der Therapie symptomatischer Sehnenverkalkungen der Achillessehne wäre es wünschenswert auch bei dieser Erkrankung eine Desintegration und damit ein röntgenologisches "Verschwinden" der Verkalkungen mit extrakorporalen Stoßwellen induzieren zu können. Bislang liegen jedoch keine experimentellen oder klinischen Erfahrungen zum Einsatz extrakorporaler Stoßwellen bei Achillessehnenverkalkungen vor.

Deshalb war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, stoßwellenvermittelte Effekte an Verkalkungen von Achillessehnen zu untersuchen.

Diese Untersuchungen erfolgten in-vivo oder ex-vivo an der mineralisierten medialen Gastrocnemiussehne des Truthahnes [Arsenault et al., 1991;Landis et al., 1993;Landis, 1999]. Dieses Tiermodell ist in der Literatur für Untersuchungen an mineralisiertem Gewebe etabliert [Traub et al., 1992a;Landis, 1986;Knott et al., 1997;Knott und Bailey, 1998].

Folgende Hypothesen wurden an der mineralisierten medialen Gastrocnemiussehne des Truthahnes überprüft:

- Die Applikation extrakorporaler Stoßwellen führt zur Desintegration oder Auflösung der Verkalkungen.
- Die Desintegration oder Auflösung der Verkalkungen ist von der applizierten Energieflussdichte der extrakorporalen Stoßwellen abhängig.
- Die Desintegration und Auflösung der Verkalkungen geht nicht mit Gewebedefekten einher.

2 Material und Methodik

2.1 Extrakorporale Stoßwellen

2.1.1 Physikalische Grundlagen

Stoßwellen sind definiert als einzelne akustische Druckpulse, die wenige Mikrosekunden dauern und sich dreidimensional ausbreiten [Folberth et al., 1992]. Sie werden durch die folgenden Eigenschaften charakterisiert [Wess et al., 1997]; Abbildung 1):

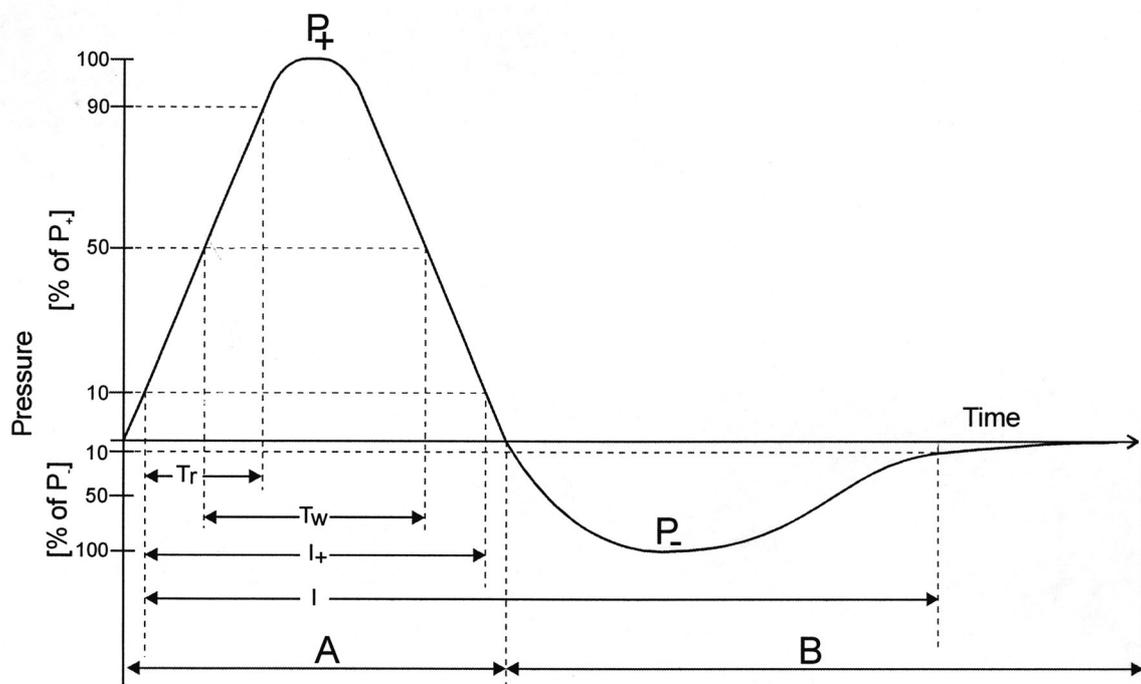


Abbildung 1: Darstellung der standardisierten extrakorporalen Stoßwelle. Der Stoßwellendruck ist als Funktion der Zeit aufgetragen. (A) Stoßwellenanteil mit positivem Druck; (B) Stoßwellenanteil mit negativem Druck. P₊, positiver Spitzendruck; P₋, negativer Spitzendruck. T_r, Anstiegszeit, T_w, Pulsbreite. I₊, Standardzeitintervall (Berechnung der "positiven Energien"); I, Standardzeitintervall (Berechnung der "totalen Energien"). [Gerdesmeyer et al., 2002].

- Positiver Spitzendruck (P_+): Differenz zwischen maximalem positiven Spitzendruck und Umgebungsdruck. P_+ zwischen 5 Megapascal (MPa) und 120 MPa.
- Negativer Spitzendruck (P_-): Maximaler negativer Druck der Stoßwelle. P_- zwischen 10% und 20% von P_+ .
- Anstiegszeit (T_r): Intervall, in dem der Druck von 10% von P_+ bis auf 90% von P_+ ansteigt. T_r zwischen ca. 1 ns bis 500 ns.
- Pulsbreite (T_w): Zeitintervall welches beginnt, wenn 50% von P_+ übertroffen wird und endet, wenn der Druck wieder weniger als 50% von P_+ beträgt. T_w zwischen 200 ns und 500 ns.

Die Werte von P_+ , P_- , T_r und T_w sind abhängig von der verwendeten Stoßwellenquelle und der Geräteeinstellung [Huber et al., 1998; Krause, 1997]. Unter dem negativen Anteil der Stoßwelle wird der "Zuganteil" (im zeitlichen Verlauf länger als der positive Anteil) und unter dem positiven Anteil der "Druckanteil" verstanden. Die einzelne Stoßwelle dauert nur wenige Mikrosekunden (μ s) und ihr Frequenzspektrum reicht von 16 Hz bis 20 MHz.

Die physikalischen Eigenschaften extrakorporaler Stoßwellen werden mittels Hydrophonen gemessen. Diese erfassen transiente Druckschwankungen und setzen den Druckimpuls proportional zur Intensität in ein elektrisches Signal um [Chow und Strem, 2000]. Alle in der vorliegenden Arbeit angegebenen physikalischen Eigenschaften extrakorporaler Stoßwellen wurden mittels PVDF-(Polyvinylidendifluorid) Hydrophonen und Laserhydrophonen gemessen:

- PVDF Metallnadeldruckaufnehmer: Bei diesen Geräten ist die Spitze einer scharfen Metallnadel mit einer dünnen Schicht PVDF als Druckaufnehmer überzogen. Mit diesen Geräten kann der negative Spitzendruck nicht immer exakt gemessen werden [Folberth et al., 1992].
- Faseroptische Hydrophone (Glasfaserhydrophone): Die Glasfaserspitze wird in das akustische Feld eingebracht, wobei die auftreffende Stoßwelle die Dichte des umgebenden Mediums verändert. Dies führt zu Änderungen der Intensität des reflektierten Laserlichts innerhalb der Glasfaser, was mittels Fotodiode erfasst wird [Coleman et al., 1998; Staudenraus und Eisenmenger, 1993].

Durch die Fokussierung extrakorporaler Stoßwellen entsteht ein dreidimensionales Stoßwellenfeld. Dieses weist eine komplexe räumliche und zeitliche Verteilung des positiven und negativen Drucks auf.

Der Stoßwellenfokus kann auf verschiedene Weise definiert werden:

- -6 dB Fokus ($f_{-6\text{dB}}$): Raum, innerhalb dessen ein Druck von mindestens 50% von P_+ erreicht wird (Abbildung 2A).
- 5 MPa Fokus ($f_{5\text{MPa}}$): Raum, in dem der Druck 5 MPa erreicht (Abbildung 2B).
- 5 mm Fokus ($f_{5\text{mm}}$): Druck, der im Bereich eines Radius von 5 mm um die Längsachse des Fokus gemessen wird (Abbildung 2C).

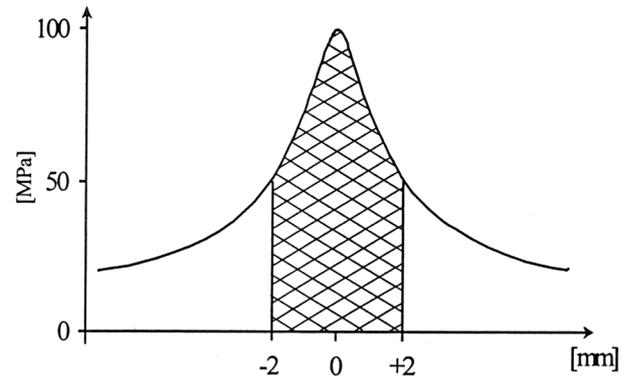


Abbildung 2A: Graphische Darstellung des -6 dB Fokus ($f_{-6\text{dB}}$).

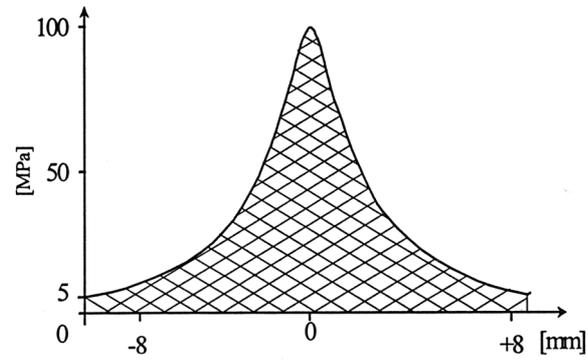


Abbildung 2B: Graphische Darstellung des 5 MPa Fokus ($f_{5\text{MPa}}$).

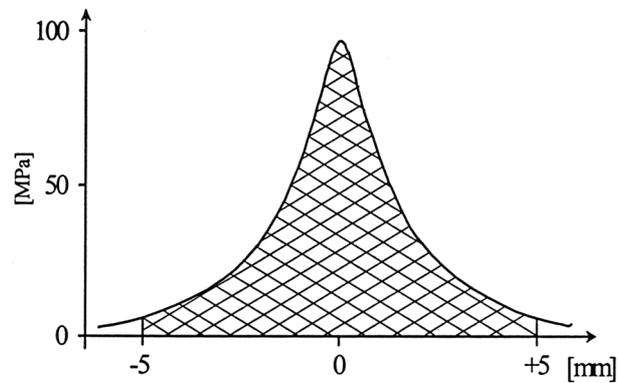


Abbildung 2C: Graphische Darstellung des 5 mm Fokus ($f_{5\text{mm}}$).

Zwischen der Gestalt des Stoßwellenfokus und den physikalischen Parametern der erzeugten Stoßwellen existieren komplexe Wechselbeziehungen [Wess et al., 1997].

Die bei der orthopädischen Stoßwellenapplikation üblicherweise angegebene physikalische Einheit der einzelnen Stoßwellen ist die Energieflussdichte (EFD) mit der Masseinheit Millijoule pro Quadratmillimeter (mJ/mm^2) [Wess et al., 1997]. Entsprechend dem berücksichtigten Zeitintervalls wird die Energieflussdichte als "positive Energieflussdichte" (ED_+) oder als "Gesamtenergieflussdichte" (ED) angegeben [Wess et al., 1997]; (Abbildung 3).

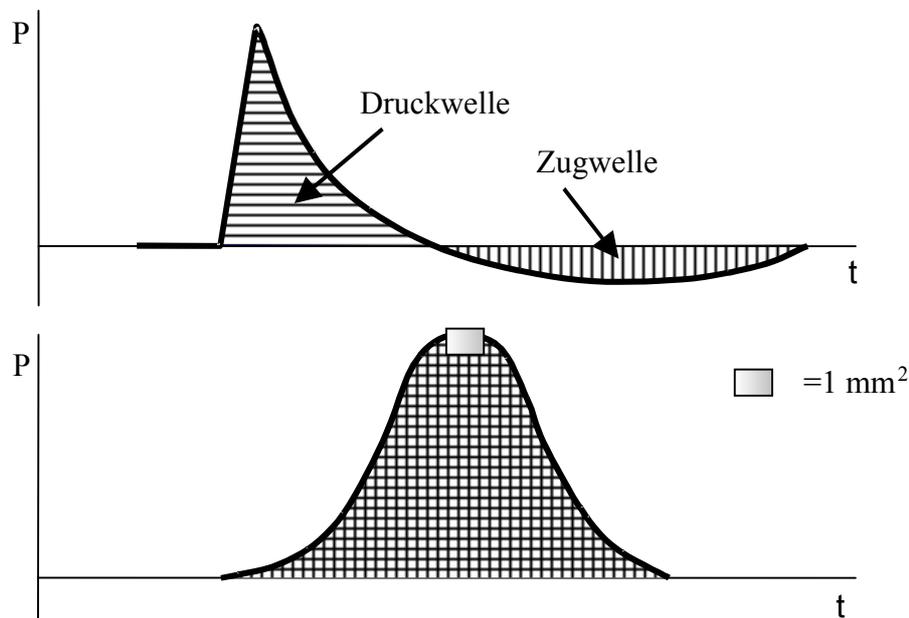


Abbildung 3: Graphische Darstellung der physikalische Einheit Energieflussdichte (EFD; mJ/mm^2). "Gesamtenergieflussdichte" (ED), Energie, die in einem Quadratmillimeter des positiven und negativen Anteiles der Stoßwelle gemessen wird. Hierzu wird die positive und negative Energie integriert [Wess et al., 1997].

Zur klinischen Anwendung werden extrakorporale Stoßwellen durch unterschiedliche Verfahren erzeugt [Krause, 1997]; (Abbildung 4). In allen Fällen wird die generierte Stoßwelle fokussiert und durch unterschiedlich Koppelmedien in den Körper eingeleitet [Maier et al., 1999].

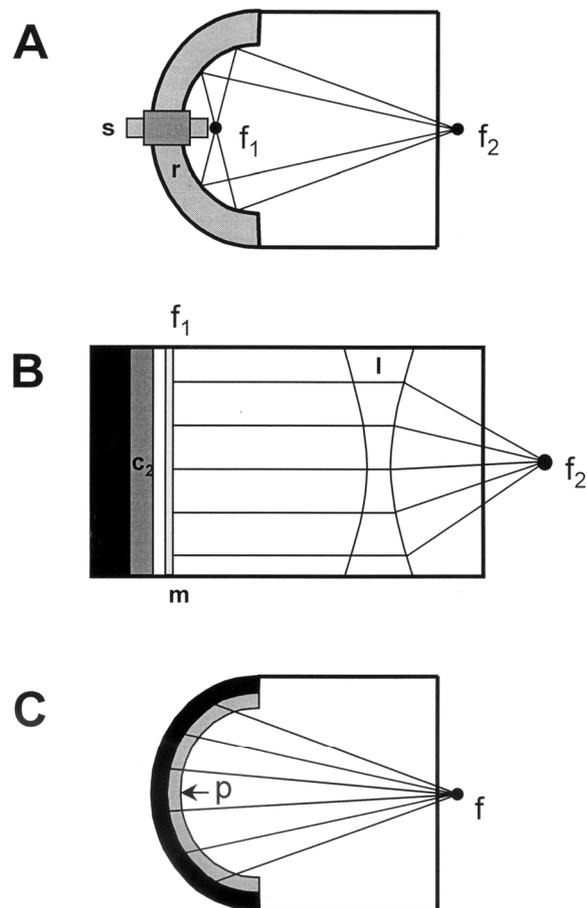


Abbildung 4: Schematische Darstellung der unterschiedlichen Prinzipien der Stoßwellenerzeugung für die medizinische Anwendung. A, elektrohydraulische Stoßwellenquelle. s , spark (Zündkerze); r , Reflektor. f_1 , erster Fokuspunkt; f_2 , zweiter Fokuspunkt. B, elektromagnetische Stoßwellenquelle. c_1 , Kondensator; c_2 Spule; m , Membran; l , Linse. f_1 , erster Fokuspunkt; f_2 , zweiter Fokuspunkt. C, piezoelektrische Stoßwellenquelle. p , Piezokristalle. f , Fokuspunkt.

Bei der elektromagnetischen Erzeugung kommt es durch die elektrische Entladung einer Spule zur explosionsartigen Auslenkung einer Folie. Die Stoßwellen werden dann über

eine akustische Linse fokussiert (Abbildung 4A). Die elektrohydraulische Erzeugung beruht auf der Funkenentladung einer Elektrode. Die entstehenden Stoßwellen werden über einen elliptischen Spiegel gebündelt und im Brennpunkt fokussiert (Abbildung 4B). Bei der piezoelektrischen Erzeugung werden im Mittelpunkt einer mit Piezokristallen ausgelegten Kugelschale eine Vielzahl kleiner Druckimpulse emittiert und im Fokus gebündelt (Abbildung 4C).

Die mit den beschriebenen physikalisch-technischen Verfahren erzeugten Stoßwellen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer biomedizinischen Wirksamkeit nicht oder nur unwesentlich voneinander [Gerdesmeyer et al., 2002]. Von Bedeutung sind jedoch Unterschiede bezüglich Form, Grösse und Energieflussdichte des Stoßwellenfokus der verschiedenen Stoßwellenquellen. Entsprechende Detailinformationen sind auf der Homepage der Deutschen und Internationalen Gesellschaft für Extrakorporale Stoßwellentherapie verfügbar (<http://www.ismst.org/fach/index.html>).

Die in der vorliegenden Arbeit klinisch eingesetzten Stoßwellen im in-vivo Experiment wurden elektromagnetisch mittels der klinisch verwendeten Stoßwellenquelle CompactDelta (Dornier Medizintechnik, Wessling) erzeugt (Abbildung 5).

Die in der vorliegenden Arbeit eingesetzten Stoßwellen im ex-vivo Experiment wurden elektrohydraulisch mittels der Stoßwellenquelle XL1 (Dornier Medizintechnik, Wessling) erzeugt (Abbildung 6), da diese Quelle Stoßwellen mit höherer Energieflussdichte als die klinische Quelle CompactDelta erzeugen kann.

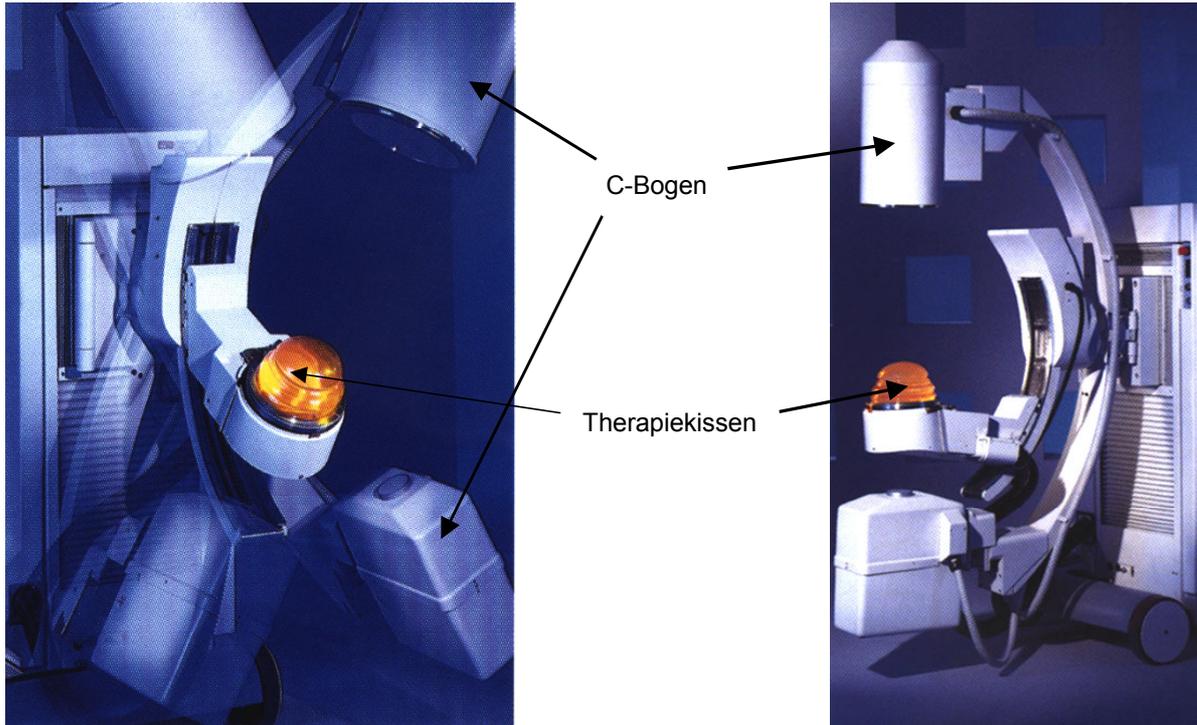


Abbildung 5: Stoßwellengenerator CompactDelta (Dornier Medizintechnik, Wessling) mit integriertem Röntgenbildwandler. Diese Stoßwellenquelle wird in der klinischen Stoßwellenapplikation eingesetzt [Nesslauer et al., 1999].

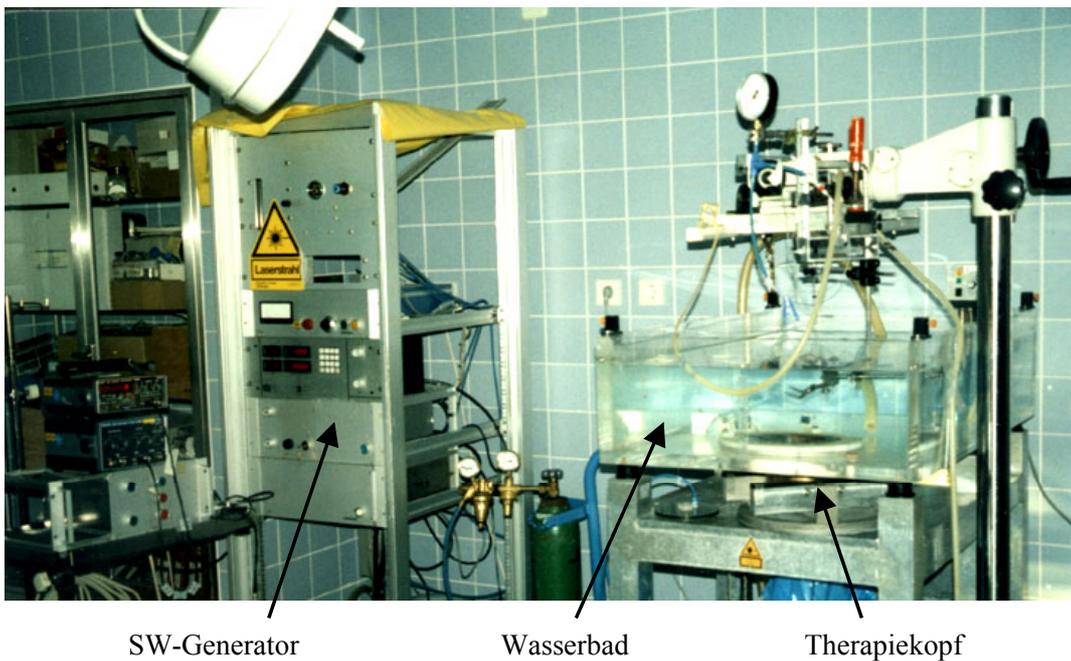


Abbildung 6: Stoßwellenquelle XL1 (Dornier Medizin Technik, Wessling). Der elektrohydraulische Generator befindet sich unter einem Becken (90x60x10cm, Länge, Breite, Tiefe), welches mit 32°C warmem, entgasten Wasser gefüllt ist. Im Zentrum des Bodens befindet sich der Therapiekopf [Delius et al., 1995].

Die biologische Wirkung extrakorporaler Stoßwellen wird einerseits über einen direkten Wirkmechanismus vermittelt. Dieser beruht darauf, dass es an der Grenzschicht zweier Medien unterschiedlicher akustischer Impedanz zur Freisetzung kinetischer Energie kommt [Granz und Kohler, 1992; Krause, 1997; Lokhandwalla und Sturtevant, 2000]. Wesentliche akustische Gewebekenndaten sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Material / Gewebe	Schalleitungs- Geschwindigkeit [m/s]	Akustische Impedanz [$\times 10^3 \text{ Ns/m}^3$]
Luft	343	429
Fett	1,450	1,380
Wasser	1,483	1,480
Glycerin	1,895	2,330
Aluminium	6,420	17,300
Stahl	5,790	45,700
Lunge	650-1,160	260-460
ZNS	1,560	1,600
Blut	1,530	1,620
Niere	1,570	1,630
Leber	1,560	1,650
Muskel	1,545-1,630	1,650-1,740
Knochen	2,700-4,100	3,200-7,400
Nierenstein	4,000-6,000	5,600-14,400

Tabelle 1: Schalleitungsgeschwindigkeiten und akustische Impedanzen von Materialien und Geweben [Krause, 1997].

Andererseits wirken extrakorporale Stoßwellen indirekt über Kavitation [Delius, 1995]. Kavitation ist definiert als das Auftreten gasgefüllter Blasen in Flüssigkeiten unter dem Einfluss negativer Druckgradienten. In der Unterdruckphase der Stoßwelle kommt es zur Grössenzunahme der Gasblasen, die implodieren und somit kinetische Energie freisetzen, wenn wieder Umgebungsdruck herrscht [Zhong et al., 1997]; (Abbildung 7).

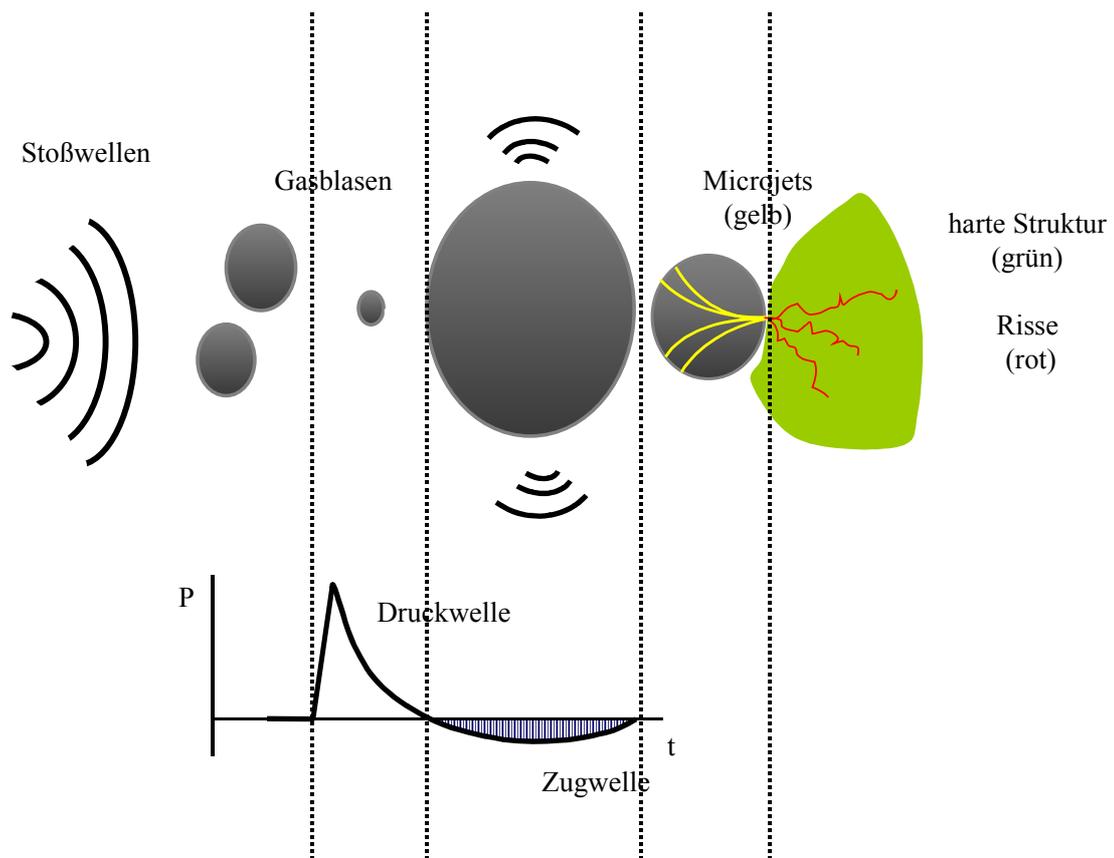


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Kavitation. Im Gewebe physiologisch vorhandene Gasblasen werden durch das Auftreffen der Stoßwellen, bzw. durch die Druckwelle, komprimiert. Geht die Druckwelle in die Zugwelle über, dehnen sich durch die zu diesem Zeitpunkt vorhandenen negativen Drücke die Gasblasen aus. Sobald am Ende der Zugwelle wieder Umgebungsdruck herrscht, kollabieren die expandierten Blasen. Durch diese Implosion entstehen neue Stoßwellen und sog. „Microjets“. Dies sind Flüssigkeitsstrahle mit Geschwindigkeiten bis zu 800 m/s, entsprechend der Geschwindigkeit einer Gewehrkuugel. Diese Flüssigkeitsstrahle dringen z.B. in eine Verkalkung ein und entfalten so ihre destruiierende Wirkung.

2.1.2 Klinische Anwendung am Stütz- und Bewegungsapparat

Vor etwa zwanzig Jahren wurde durch die Einführung der Extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL) die Behandlung symptomatischer Steine der Nieren und ableitenden Harnwege grundlegend beeinflusst [Chaussy et al., 1980a;Chaussy et al., 1980b]. In der Folgezeit ergaben tierexperimentelle Untersuchungen hinsichtlich möglicher unerwünschter Nebenwirkungen der Methode, dass eine Stoßwellenapplikation am Harnleitersystem zu Veränderungen des benachbarten Os ilium führte. Hier wurde eine initiale Osteozytenschädigung mit konsekutiver Osteoblastenstimulation beobachtet [Graff et al., 1988;Graff, 1989;Brümmer et al., 1990;Delius, 1994]. Auf Grund dieser Beobachtungen wurde gezielt nach einer Stimulation der Knochenheilung durch extrakorporale Stoßwellen geforscht. Bei einigen Tiermodellen wurde eine Beschleunigung der Frakturheilung [Ekkernkamp et al., 1991;Haupt et al., 1992;Johannes et al., 1994], bei anderen eine Verzögerung der Osteoneogenese [Seemann et al., 1992;Perren, 1993;Forriol et al., 1994;Augat et al., 1995] beobachtet. Trotz widersprüchlicher Datenlage wurde die Extrakorporale Stoßwellentherapie zur klinischen Behandlung von Frakturen mit verzögerter Heilung oder Pseudoarthrosenbildung [Valchanou VD und Michailov P, 1991;Haist et al., 1992;Schleberger und Senge, 1992] eingesetzt.

Im weiteren Verlauf wurde die Indikation der Methode auf die Behandlung chronischer Verläufe der Tendinosis calcarea der Schulter ausgeweitet. Heute finden sich in der Literatur Ergebnisse mehrerer prospektiver Studien zur Wirksamkeit der Extrakorporalen Stoßwellentherapie bei diesem Krankheitsbild [Daecke et al., 1997;Krischek et al., 1997;Loew et al., 1999;Seil et al., 1999;Rompe, 1998]. Eine Desintegration der Verkalkungen wird bei 16% bis 85%, Beschwerdefreiheit bei 34% bis 67% der Patienten erzielt [Daecke et al., 1997].

Da auch eine analgetische Wirkung extrakorporaler Stoßwellen beobachtet werden konnte, wurden schmerzhafte, chronisch verlaufende Sehnenansatzerkrankungen wie die radiale Epikondylitis oder die plantare Fasziitis [Maier et al., 2000;Fritze, 1998;Haupt, 1997;Loew und Rompe, 1998] mit extrakorporalen Stoßwellen behandelt. Erste Hinweise zum molekularen Mechanismus der analgetischen Wirkung extrakorporaler Stoßwellen sind bekannt [Maier et al., 2002].

Heute werden die Krankheitsbilder verzögerte Frakturheilung und Pseudarthrose, Tendinosis calcarea der Schulter, radiale Epikondylitis und plantare Fasziiitis als Standardindikationen der Extrakorporalen Stoßwellentherapie angesehen. In den USA ist die Methode zur Behandlung der radialen Epikondylitis und plantaren Fasziiitis von der Federal Drug Administration (FDA) zugelassen [Ogden et al., 2002;Henney, 2000;FDA, 2001]; FDA-webside <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS01045.html>.

Aktuell finden sich in der Literatur erste Berichte über den Einsatz des Verfahrens bei der aseptischen Hüftkopfnekrose, wobei hierzu jedoch keine gesicherten Ergebnisse vorliegen [Ludwig et al., 2001;Hofmann und Mazieres, 2000;Ludwig et al., 1999;Lauber, 1999].

2.2 Methodik der Untersuchungen

2.2.1 Histopathologische und kontaktmikroradiographische Untersuchungen (in-vivo)

Alle in-vivo Untersuchungen waren von der Regierung von Oberbayern, München, genehmigt und erfolgten an fünf männlichen Truthähnen (British United Turkey; B.U.T. Big 6; Firma Höhenrainer Delikatessen GmbH, Höhenrain), 21 Wochen alt und mit einem Körpergewicht von 18 kg bis 20 kg.

Während der gesamten Zeit der Untersuchungen wurden die Truthähne am Institut für Geflügelkrankheiten, Ludwig-Maximilians-Universität München, Oberschleißheim gehalten. Hier wurde ein jeweils zwölfstündiger Zyklus von Licht und Dunkelheit eingehalten, wobei das Licht ab 07.⁰⁰ Uhr morgens eingeschaltet wurde. Die Raumtemperatur betrug 21°C bei einer Luftfeuchtigkeit von 60%. Während der gesamten Untersuchungen hatten die Tiere freien Zugang zu Standardtrockenfutter und Wasser.

Die Inhalationsanästhesie der nüchternen Tiere erfolgte über eine spezielle Gesichtsmaske direkt vor der Stoßwellenbehandlung [Grimm, 1987]. Die Betäubung wurde mit Isofluran eingeleitet (5%Vol) und aufrechterhalten (1,0% Vol bis 1,5%Vol). Während die Tiere betäubt waren, wurden kontinuierlich die Atemfrequenz und Atemtiefe sowie die Reflexe der Tiere kontrolliert [Grimm, 1987].

In Betäubung wurden alle Federn beider Beine distal der Kniegelenke vollständig entfernt und die Tiere anschließend in Bauchlage auf dem Behandlungstisch gelagert. Die Stoßwellenapplikation erfolgte randomisiert entweder am linken oder rechten Unterschenkel. Der unbehandelte gegenseitige Unterschenkel diente in allen Fällen als intraindividuelle Kontrolle.

Das zu behandelnde Bein wurde in Innenrotation auf dem Behandlungstisch fixiert. Die Ankopplung des Schallkopfes der Stoßwellenquelle auf die Hautoberfläche erfolgte mittels klinisch verwendetem Ultraschall-Gel (Apotheke, Klinikum Großhadern; [Maier et al., 1998]). Der Stoßwellenfokus der Stoßwellenquelle wurde dann unter röntgenologischer Kontrolle in zwei Ebenen auf die mediale Gastrocnemiussehne, einen Zentimeter proximal der Bifurkation zur lateralen Gastrocnemiussehne, eingestellt und während der Applikation kontinuierlich überprüft (Abbildungen 8,9).

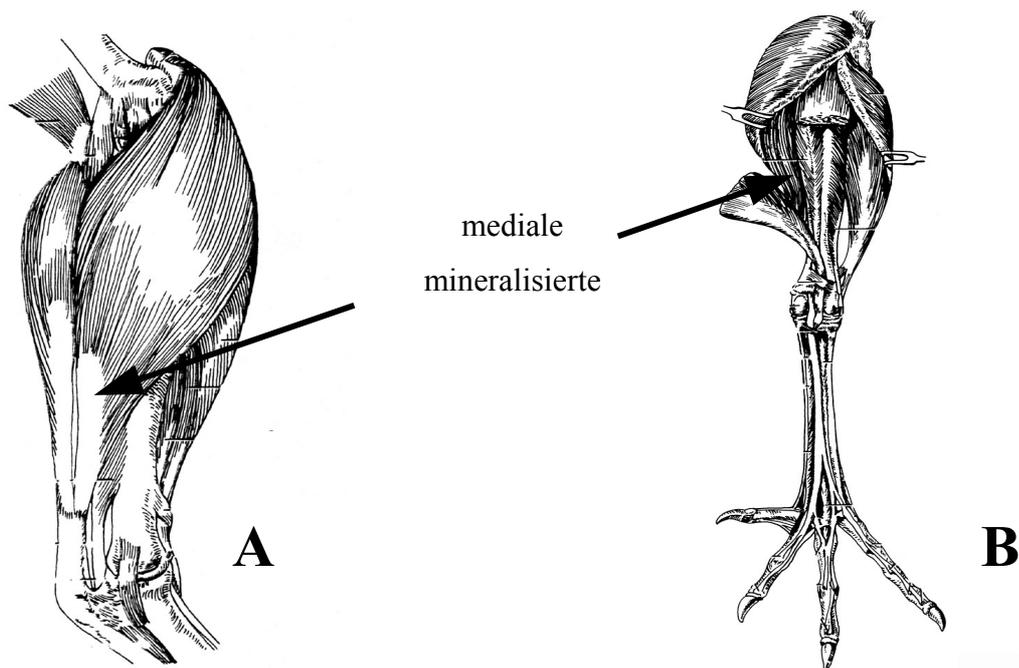


Abbildung 8: Lage der medialen Gastrocnemiussehne am Unterschenkel des Truthahnes. A, Ansicht von dorsal; B, Ansicht ventral; aus: [Salomon FV, 1993].

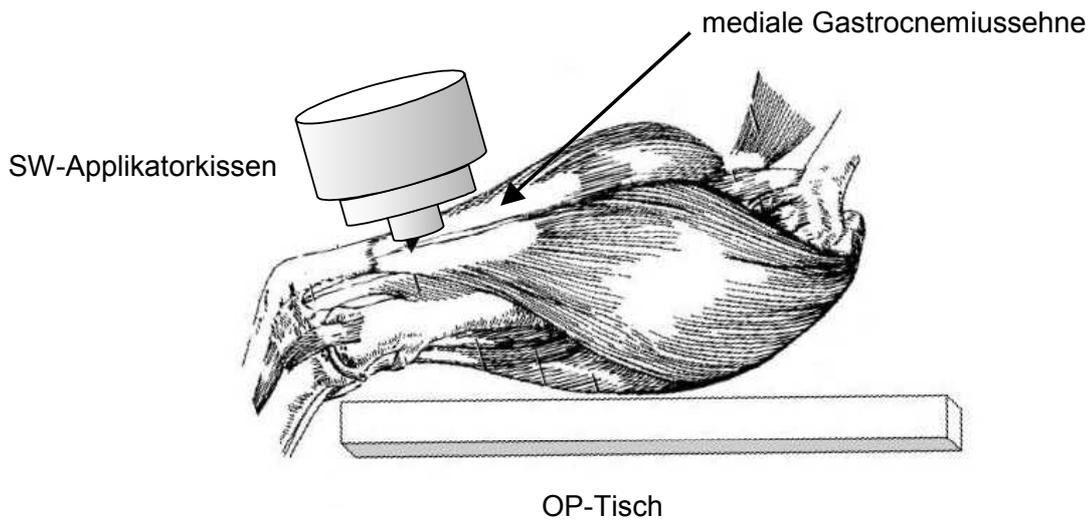


Abbildung 9: Zur Stoßwellenapplikation wurde die mineralisierte mediale Gastrocnemiussehne einen Zentimeter proximal der Bifurkation mit der lateralen Gastrocnemiussehne fokussiert.

Als Stoßwellenquelle diente der elektromagnetische Stoßwellengenerator CompactDelta (Dornier Medizintechnik, Wessling) mit integriertem Röntgenbildwandler (Abbildung 5).

Die höchste Energieflussdichte dieser Stoßwellenquelle beträgt $0,6 \text{ mJ/mm}^2$. Die Vermessung der physikalischen Parameter dieses Stoßwellengenerators erfolgte gemäß IEC 61846 (IEC 1998, Chicago, IL, USA) unter Verwendung eines fiberoptischen (P_+ , 55,0 MPa; P_- , -8,0 MPa; T_w , 460 ns) sowie eines PVDF-Hydrophones (P_+ , 49,0 MPa; P_- , -9,0 MPa; T_w , 470 ns).

Bei allen Tieren wurden 1500 Stoßwellen einer Energieflussdichte von $0,6 \text{ mJ/mm}^2$ bei einer Frequenz von 1 Hz während 25 Minuten appliziert.

Sofort nach Abschluss der Stoßwellenapplikation wurde die Zufuhr des Inhalationsanästhetikums gestoppt. Wenn die Tiere vollständig aus der Narkose erwacht waren, wurden sie zurück in den Stall gebracht.

Vier Wochen nach der Behandlung wurden alle Tiere getötet, beide Unterschenkel im Kniegelenk und Sprunggelenk exartikuliert und die medialen Gastrocnemiussehnen vollständig präpariert. Die Sehnen wurden im Anschluss sofort in Methanol (100%) fixiert.

Zur Durchführung der histologischen (Gallaminblau-Giemsa Färbung) und kontaktmikroradiographischen Untersuchungen der medialen Gastrocnemiussehnen wurden diese in Methylmetacrylatblöcke eingebettet (Tabelle 2).

Schritte der Einbettung	Reagenzien
1	Methanol (100%) I
2	Methanol (100%) II
3	Methylmetacrylat I
4	Methylmetacrylat II
5	Einbettungsgemisch I
6	Einbettungsgemisch II

Tabelle 2: Schritte der Einbettung der medialen Gastrocnemiussehnen und hierzu verwendete Reagenzien. Methylmetacrylat (Merck, Darmstadt); Einbettungsgemisch: Methyl-Methacrylat (100ml) und Nonylphenylpolyethylenglycolacetat (18ml) (Fluka Chemie, Buchs, Schweiz) und getrocknetes Benzoylperoxid (3g) (Merck, Darmstadt) [Schenk, 1965]. I und II in der Tabelle bedeuten einen Umbettvorgang, bei dem dieselbe Flüssigkeit frisch zugegeben wurde und die alte Flüssigkeit substanzenentsprechend entsorgt wurde. Die einzelnen Einbettungsschritte (1 bis 6) erfolgten jeweils im einwöchigen Abstand. Die Präparate befanden sich hierzu jeweils einzeln in luftdicht verschließbaren Rollrand-Schnappgläsern (Schultheiß, München). Bis einschließlich des fünften Schrittes der Einbettung wurden die Sehnen bei 4°C aufbewahrt. Der sechste Schritt der Einbettung erfolgte initial im Wasserbad (24°C) solange bis die Blöcke ausgehärtet waren. Anschließend erfolgte im Wärmeschrank bei 24°C eine Woche lang die Nachhärtung.

Zur Anfertigung der Schnitte der Sehnenpräparate wurden die Kunstharzblöcke mit darin befindlichen Sehnen mit Sekundenkleber (Cyanolit, Bürklin, München) auf dem Probenhalter der Innenlochsäge (Sägemikrotom 1600, Leitz, Wetzlar; Abbildung 10) fixiert. Mittels eines diamantbestückten Sägeblattes (Dicke 30µm) wurden bei 600 Umdrehungen pro Minute unter Wasserkühlung des Sägeblattes von jeder im Methylmetacrylatblock eingebetteten Sehne 100µm dicke Schnitte gefertigt. Die Genauigkeit der Schnittdicke betrug $\pm 10\mu\text{m}$ (Abbildung 11).

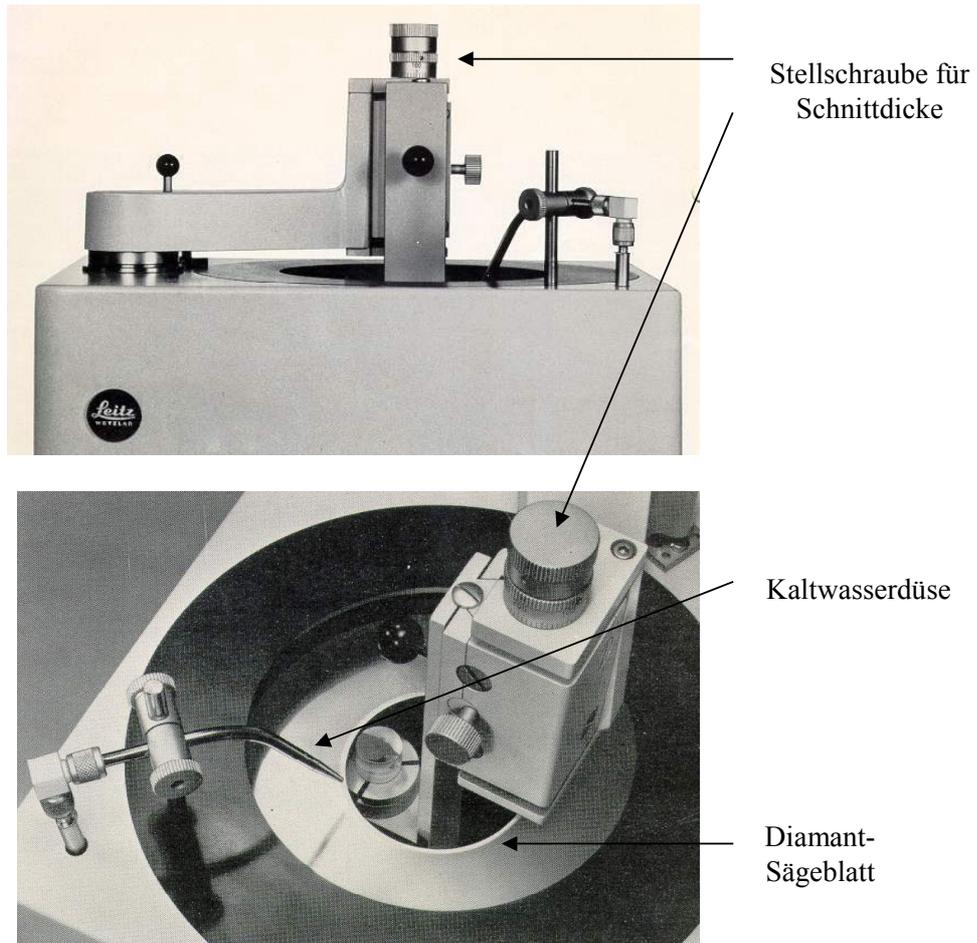


Abbildung 10: Sägemikrotom 1600 (Leitz, Wetzlar) mit Kaltwasserdüse, Diamant-sägeblatt und Justiervorrichtung.

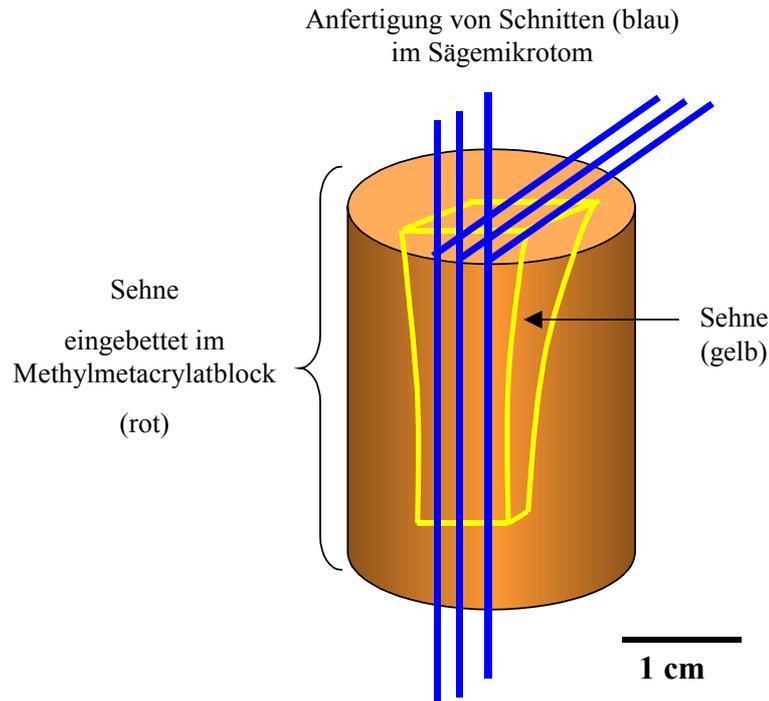


Abbildung 11: Schema der Aufarbeitung der Sehnen. Die Sehne ist im Kunstharzblock eingebettet dargestellt. Die Dicke der Schnitte betrug $100\mu\text{m}$.

Die Färbung der $100\mu\text{m}$ dicken Methylmetacrylatschnitte mit Gallaminblau-Giemsa erfolgte in mehreren Schritten:

Nach initialer Entfettung mittels Aceton und Ethanol (100%, Verhältnis 1:1) wurden die Schnitte mit Gallaminblau (Polysciences, Inc., Warrington, USA) bei 23°C für 20 Stunden gefärbt. Nach anschließender Spülung der Schnitte mit destilliertem Wasser erfolgte die Färbung in Giemsa-Lösung (Azur-Eosin-Methylenblau, Merck, Darmstadt) bei 37°C im Wärmeschrank. Nach erneuter Spülung mit destilliertem Wasser und Eintauchen in Ethanol (96%; Auswaschen überschüssiger Farbe) wurden die Schnitte 14 Tage bei 24°C getrocknet und gepresst und anschließend auf Objektträgern mit Eukitt (Kindler, Freiburg) aufgezogen.

Zur Erstellung der Kontaktmikroradiographien der medialen Gastrocnemiussehnen wurden jeweils von einer Sehne sechs $100\mu\text{m}$ dicke Schnitte auf Photoplatten mit hoher Auflösung (IMTEC High-Resolution-Plate, Kodak, Stuttgart) aufgebracht. Die Photoplatten mit den darauf befindlichen Sehnen wurden im Faxitron Microfocus System (Hewlett Packard, München) 70min lang bei 17kV und 2mA belichtet.

Zur Beurteilung der Integrität der medialen Gastrocnemiussehnen (Sehne und peritendinöses Gewebes) wurden sowohl für die Gallaminblau-Giemsa Färbungen wie auch die kontaktmikroradiographischen Untersuchungen als Parameter definiert:

- Desintegration (Kontinuitätsunterbrechungen, Fragmentierung, Bruchbildung)
- Auflösung der Sehnenverkalkungen
- Verlust der parallelen Anordnung der Faserzüge

Die Beurteilung aller Sehnenschnitte (Gallaminblau-Giemsa Färbungen und kontaktmikroradiographische Untersuchungen) erfolgte im Konsensusverfahren lichtmikroskopisch durch zwei Pathologen (Leitz Dialux 20 EB Lichtmikroskop; Leitz Objektiv 10x und 25x, NPL Fluotar; Leitz, Wetzlar; da die Fotokamera eine zweifache Eigenvergrößerung aufweist, ist die Gesamtvergrößerung der im Ergebnisteil und Anhang abgebildeten Fotos der Sehnenschnitte 50-fach).

2.2.2 Histopathologische und kontaktmikroradiographische Untersuchungen (ex-vivo)

Von 24 männlichen Truthähnen (British United Turkey; B.U.T. Big 6; Firma Höhenrainer Delikatessen GmbH, Höhenrain) im Alter von 21 Wochen und einem Körpergewicht von 18 kg bis 20 kg wurde direkt nach der Schlachtung jeweils die linke oder rechte mediale Gastrocnemiussehne entnommen.

Es wurden immer nur so viele Sehnen entnommen, dass spätestens vier Stunden nach der Schlachtung die Stoßwellenbehandlung erfolgen konnte. Die Aufbewahrung zwischen Präparation und Stoßwellenbehandlung erfolgte bei 4°C.

Zur Stoßwellenapplikation wurde die experimentelle elektrohydraulische Stoßwellenquelle XL1 (Dornier Medizintechnik, Wessling) verwendet (Abbildung 6). Die Sehnenpräparate wurden mit Katheterklemmen (Hartmann-ScandiCare, Anderstorp, Schweden) in der Stoßwellenquelle fixiert, die Bestimmung des Stoßwellenfokus erfolgte über zwei gegeneinander 90° versetzt angeordnete Laserlichtquellen. Fokussiert wurde jede mediale Gastrocnemiussehne identisch zu den in-vivo durchgeführten Behandlungen (einen Zentimeter proximal der Bifurkation mit der lateralen Gastrocnemiussehne).

Bei sechs Sehnen erfolgte eine Scheinbehandlung, jeweils weitere sechs Sehnen wurden mit 1500 Impulsen einer Energieflussdichten von 0,6, 0,9 und 1,2 mJ/mm² bei einer Frequenz von 1 oder 2 Hz behandelt (Tabelle 3). Die Ergebnisse der Messungen der physikalischen Parameter der Stoßwellenquelle (entsprechend IEC 61846, fiberoptisches Hydrophon) sind in Tabelle 4 dargestellt.

Gruppe	Sehnen [n]	Spannung [kV]	EFD [mJ/mm ²]	Frequenz [Hz]	Stoßwellen [n]
1	6	0	0	0	0
2	3	15	0.6	1	1500
3	3	15	0.6	2	1500
4	3	20	0.9	1	1500
5	3	20	0.9	2	1500
6	3	25	1.2	1	1500
7	3	25	1.2	2	1500

Tabelle 3: Parameter der Stoßwellenapplikation. EFD, Energieflussdichte.

Ladespannung [kV]	EFD [mJ/mm ²]	P ₊ [MPa]	P ₋ [MPa]	T _w [ns]
15	0,6	87,5 ± 11,1	-9,4 ± 1,0	658 ± 179
20	0,9	94,8 ± 13,6	-9,0 ± 1,3	716 ± 135
25	1,2	110,6 ± 16,0	-9,8 ± 1,5	967 ± 97

Tabelle 4: Ergebnisse der Messungen der physikalischen Parameter der Stoßwellenquelle XL1 (Dornier Medizintechnik, Wessling; Abbildung 6) entsprechend IEC 61846 mit fiberoptischem Hydrophon. EFD, Energieflussdichte; P₊, positiver Spitzendruck; P₋, negativer Spitzendruck; T_w, Pulsdauer.

Nach der Scheinbehandlung oder Stoßwellenapplikation wurden alle Sehnen identisch mit den in-vivo Untersuchungen fixiert und in Methylmetacrylatblöcken eingebettet. Aus den Blöcken wurden 100µm dicke Schnitte angefertigt, die mit Galaminblau-Giemsä gefärbt oder kontaktmikroradiographisch untersucht wurden.

Als Parameter der Evaluation wurden sowohl für die histopathologischen als auch für die kontaktmikroradiographischen Untersuchungen definiert:

- Desintegration (Kontinuitätsunterbrechungen, Fragmentierung, Bruchbildung)
- Auflösung der Sehnenverkalkungen
- Verlust der parallelen Anordnung der Faserzüge

Die Auswertung erfolgte analog dem in-vivo Versuch lichtmikroskopisch durch zwei Pathologen im Konsensusverfahren.

2.2.3 Biomechanische Testungen (ex-vivo)

Von 36 männlichen Truthähnen (British United Turkey; B.U.T. Big 6; Firma Höhenrainer Delikatessen GmbH, Höhenrain) im Alter von 21 Wochen und einem Körpergewicht von 18 kg bis 20 kg wurde direkt nach der Schlachtung jeweils die linke oder rechte mediale Gastrocnemiussehne entnommen.

Es wurden immer nur so viele Sehnen entnommen, dass spätestens vier Stunden nach der Schlachtung die Stoßwellenbehandlung erfolgen konnte. Die Aufbewahrung zwischen Präparation und Stoßwellenbehandlung erfolgte bei 4°C.

Zur Stoßwellenapplikation wurde die experimentelle elektrohydraulische Stoßwellenquelle XL1 (Dornier Medizin Technik, Wessling; Abbildung 6) verwendet. Die Sehnenpräparate wurden mit Katheterklemmen (Hartmann-ScandiCare, Anderstorp, Schweden) in der Stoßwellenquelle fixiert, die Bestimmung des Stoßwellenfokus erfolgte über zwei einander 90° versetzt angeordnete Laserlichtquellen. Fokussiert wurde jede mediale Gastrocnemiussehne identisch zu den in-vivo durchgeführten Behandlungen (einen Zentimeter proximal der Bifurkation mit der lateralen Gastrocnemiussehne).

Bei zwölf Sehnen erfolgte eine Scheinbehandlung, jeweils weitere zwölf Sehnen wurden mit 1500 Impulsen einer Energieflussdichten von 0,6 und 1,2 mJ/mm² bei einer Frequenz von 2 Hz behandelt (Tabelle 5).

Gruppe	Sehnen [n]	Spannung [kV]	EFD [mJ/mm ²]	Frequenz [Hz]	Stoßwellen [n]
8	12	0	0	0	0
9	12	15	0.6	2	1500
10	12	25	1.2	2	1500

Tabelle 5: Parameter der Stoßwellenapplikation. EFD, Energieflussdichte.

Direkt im Anschluss an die Stoßwellenbehandlung erfolgte bei allen Sehnen die biomechanische Testung.

Hierzu wurde das servohydraulische, universelle Testgerät (Typ Z010/TN2A; Zwick Roell AG, Ulm) eingesetzt (Abbildung 12A).

Die Sehnen wurden an ihren Enden fixiert und senkrecht in die Versuchsvorrichtung eingebracht, wobei der distale Teil der Sehne in die untere und der proximale Teil in die obere Klemme eingespannt wurde. Zwischen Sehne und Klemme wurde feinmaschiges Gitterleinen (Lux GmbH&Co KG, Wermelskirchen) eingespannt, um die Fixierung der Sehne in der Klemme zu gewährleisten. Der Abstand zwischen unterer und oberer Klemme betrug 30 mm, so dass sich derjenige Anteil der Sehne, auf den die Stoßwellenquelle fokussiert war, genau mittig zwischen den Klemmen befand.

Zur Testung der Stabilität wurden die Sehnen mit der beweglichen oberen Klemme und einer Zuggeschwindigkeit von 10mm/min von der fixierten unteren Klemme ohne Vorlast distrahiert. Die Testung erfolgte solange, bis die Sehne riss oder aus der Klemme herausrutschte. Während der gesamten Versuchsvorgänge wurden die Sehnenpräparate mit physiologischer Kochsalzlösung feucht gehalten (nach [Noyes et al., 1984]). Die maximale Zugkraft [N] und die maximale Zugstrecke bei maximaler Zugkraft [mm] wurden bis zum Reißen der Sehnen in einer angegliederten Messbuchse erfasst (Gassmann-Theis, Bickenbach), mittels spezieller Software auf einem angegliederten Rechner gespeichert (test-xpert; Zwick Roell AG, Ulm; Abbildung 12B) und als Kraft-Weg-Diagramme dargestellt (Abbildung 13).

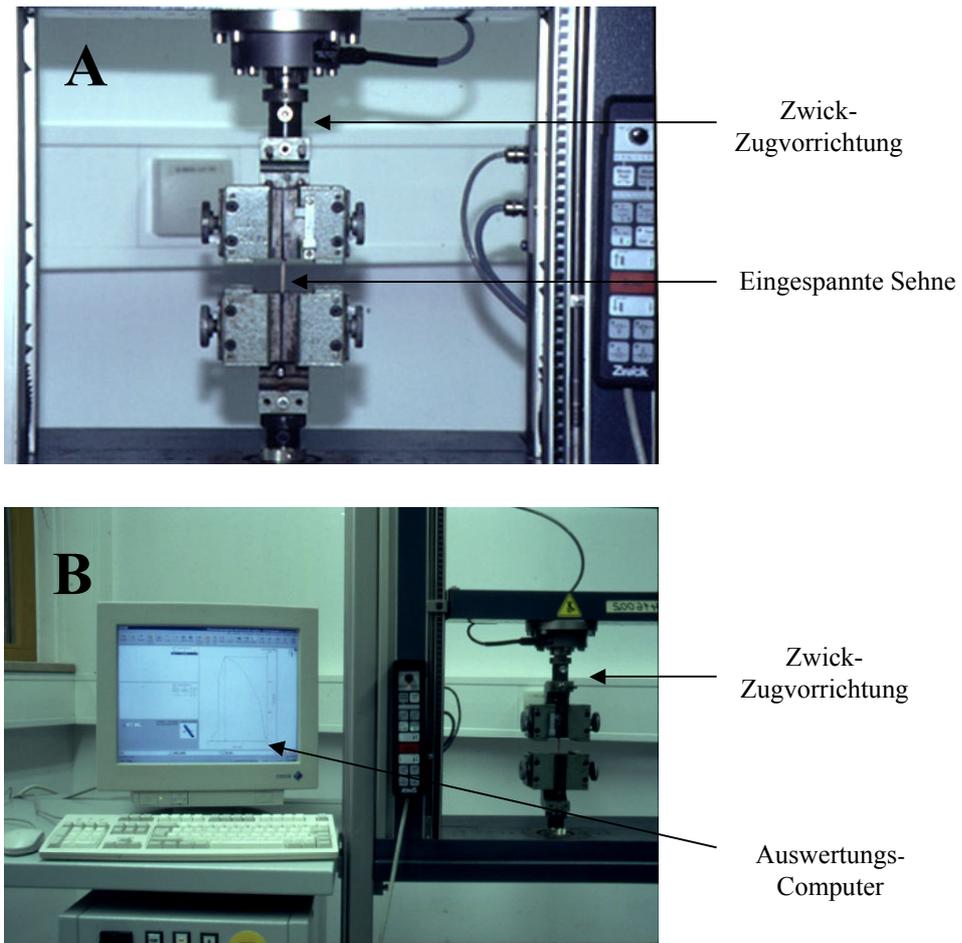


Abbildung 12: A, Testgerät (Typ Z010/TN2A; Zwick Roell AG, Ulm) mit eingespannter Sehne zwischen den Zugklemmen. B, angegliederter Auswertungsrechner.

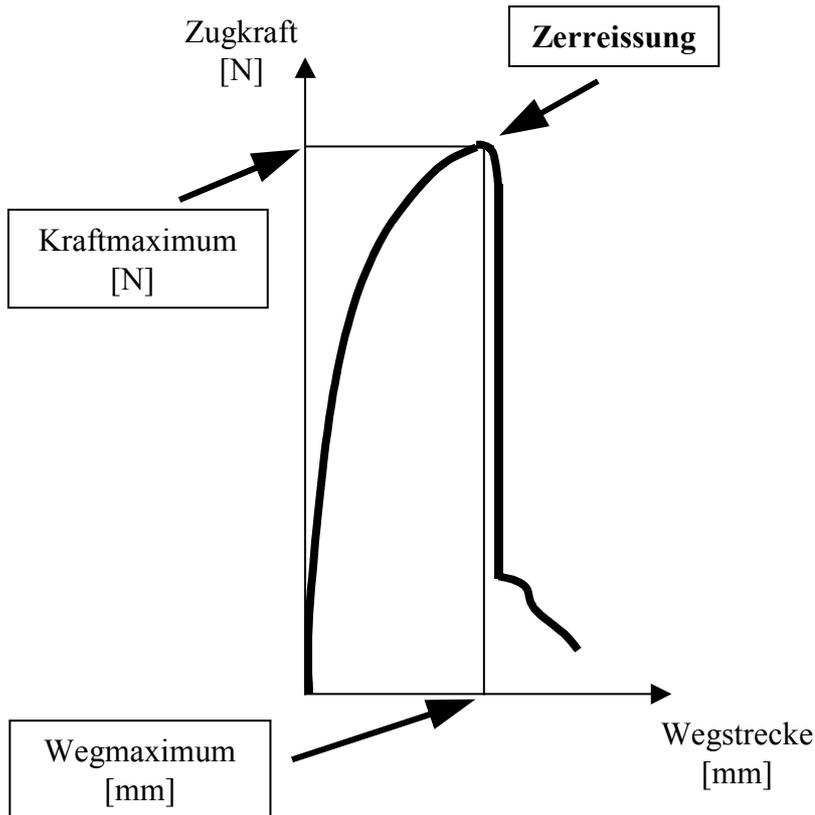


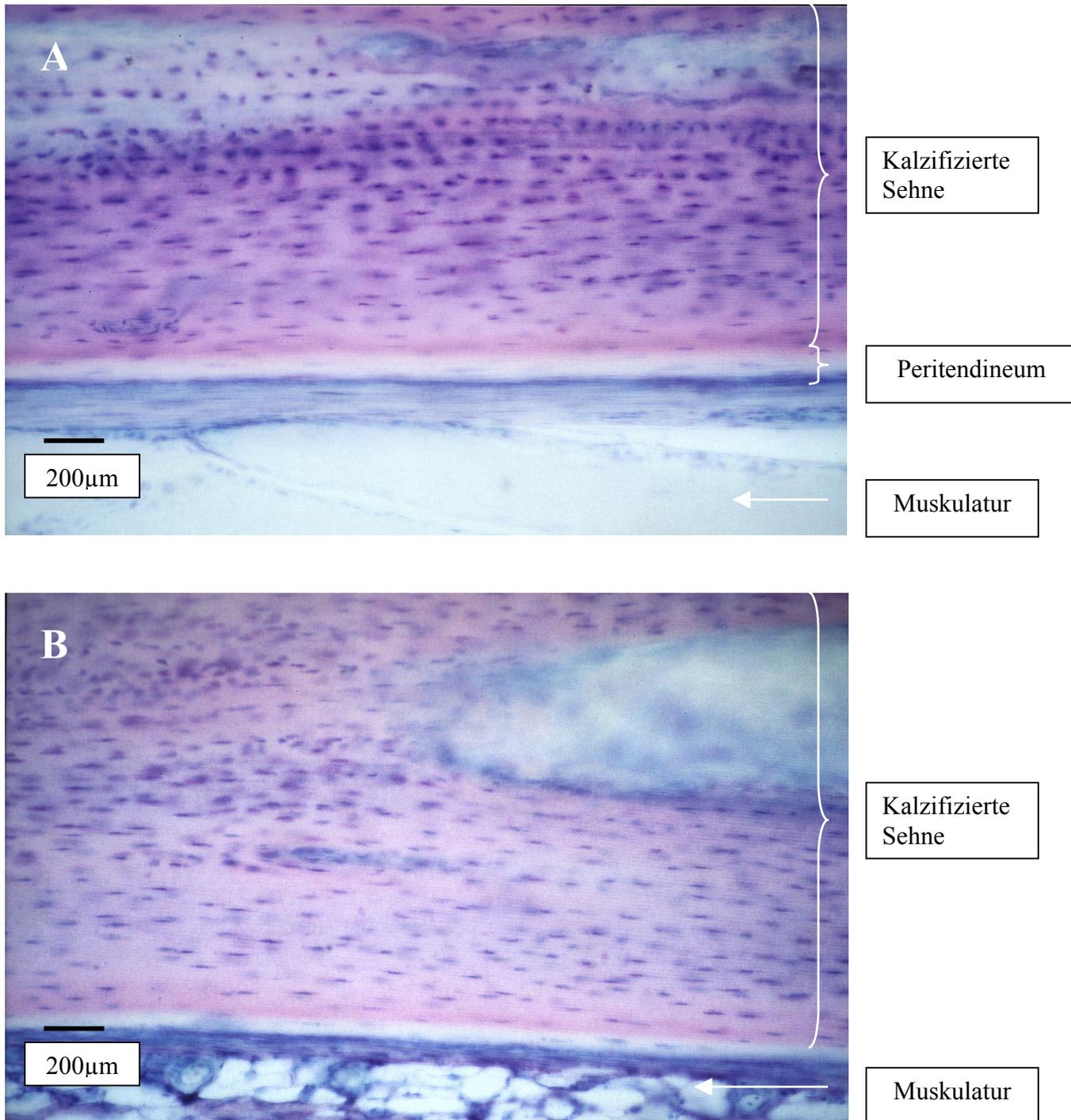
Abbildung 13: Schematische Darstellung eines Kraft-Weg-Diagramms. Ordinate, Zugkraft in Newton [N]; Abszisse, Wegstrecke in Millimeter [mm]. Am Punkt der Zerreissung der Sehne, als abrupter Abfall in der Kurve dargestellt, wird die maximale Zugkraft [N] und die maximale Zugstrecke bei maximaler Zugkraft [mm] bestimmt.

Die statistische Analyse der Messergebnisse erfolgte mit dem nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben sowie mittels Dunn's multiple comparison test für paarweise Vergleiche (post hoc Test). $P < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Alle Berechnungen wurden mit GraphPad Prism, Version 3,00 für Windows (GraphPad Software, San Diego, USA) durchgeführt.

3 Ergebnisse

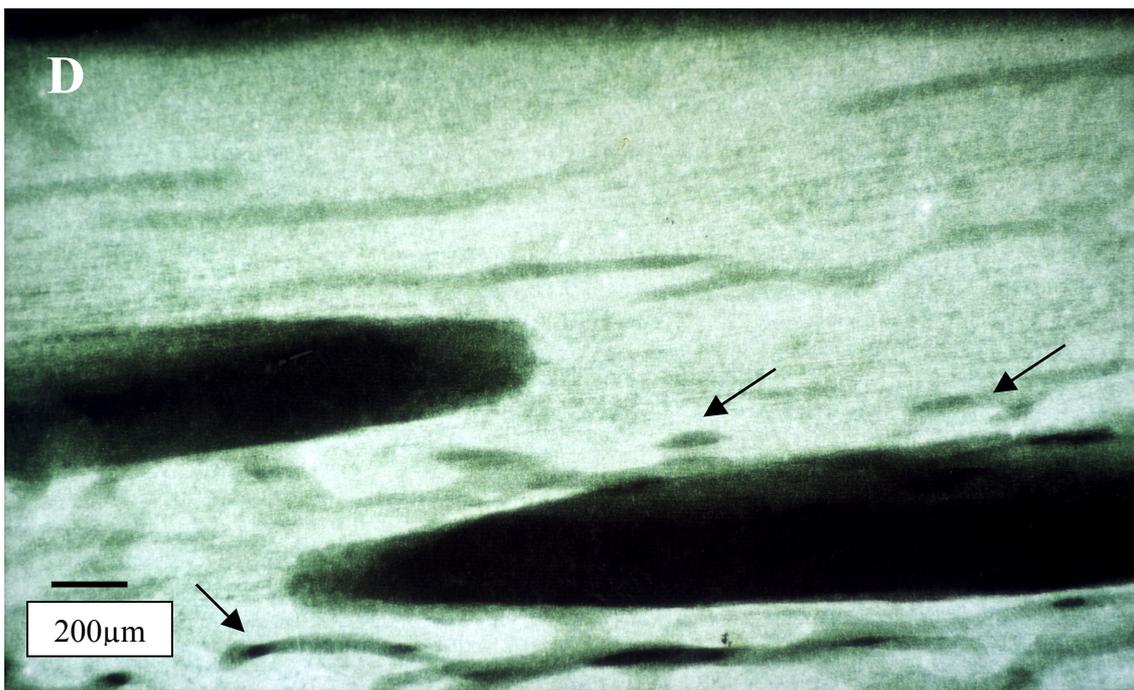
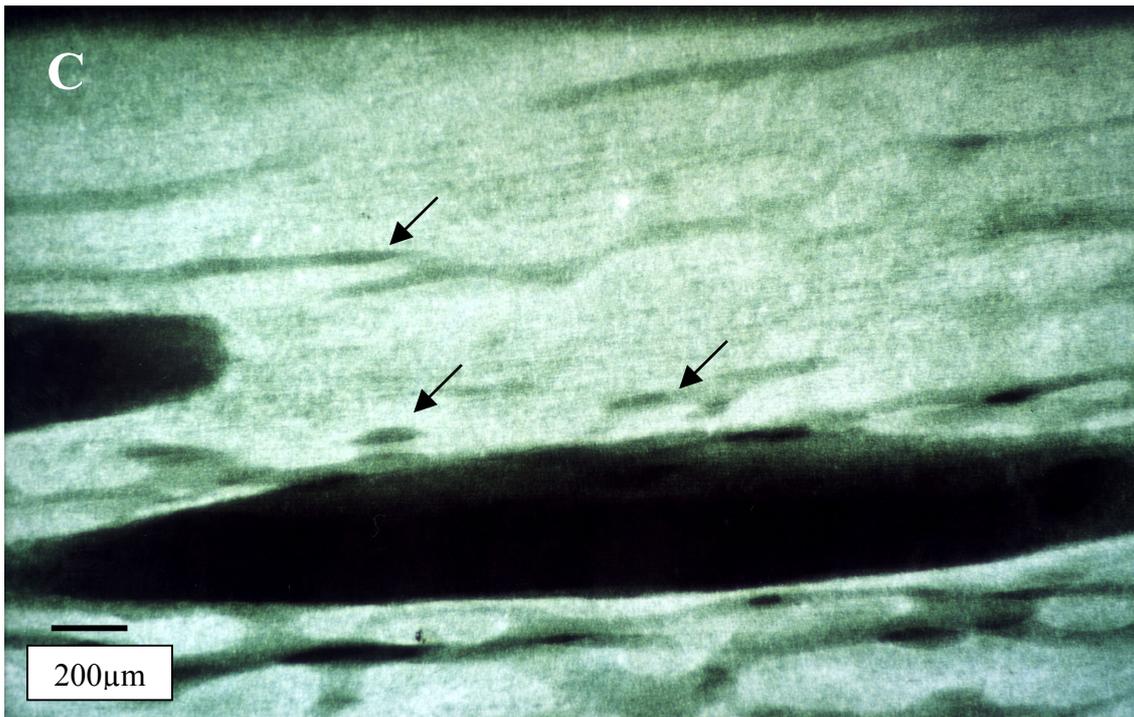
3.1 Histopathologische und kontaktmikroradiographische Untersuchungen (in-vivo)

Keine der unbehandelten medialen Gastrocnemiussehnen zeigte in den histopathologischen und kontaktmikroradiographischen Untersuchungen Zeichen der Desintegration (Kontinuitätsunterbrechungen, Fragmentierung, Bruchbildung), Auflösung der Sehnenverkalkungen oder Verlust der parallelen Anordnung der Faserzüge. Keine der in-vivo mit Stoßwellen einer Energieflussdichte von $0,6 \text{ mJ/mm}^2$ behandelten medialen Gastrocnemiussehnen zeigte in den histopathologischen oder kontaktmikroradiographischen Untersuchungen pathologische Auffälligkeiten. Es bestand kein Unterschied zwischen scheinbehandelten und behandelten medialen Gastrocnemiussehnen (Abbildung14).



Abbildungen 14: repräsentative Gallaminblau-Giemsa Färbungen (Vergrößerung 50x).

A, Bild einer scheinbehandelten Kontrollsehne in-vivo. B, Bild einer mit $0,6 \text{ mJ/mm}^2$ behandelten MMGS in-vivo. Keine Hinweise auf Desintegration (Kontinuitätsunterbrechungen, Fragmentierung, Bruchbildung), Auflösung der Sehnenverkalkungen oder Verlust der parallelen Anordnung der Faserzüge.

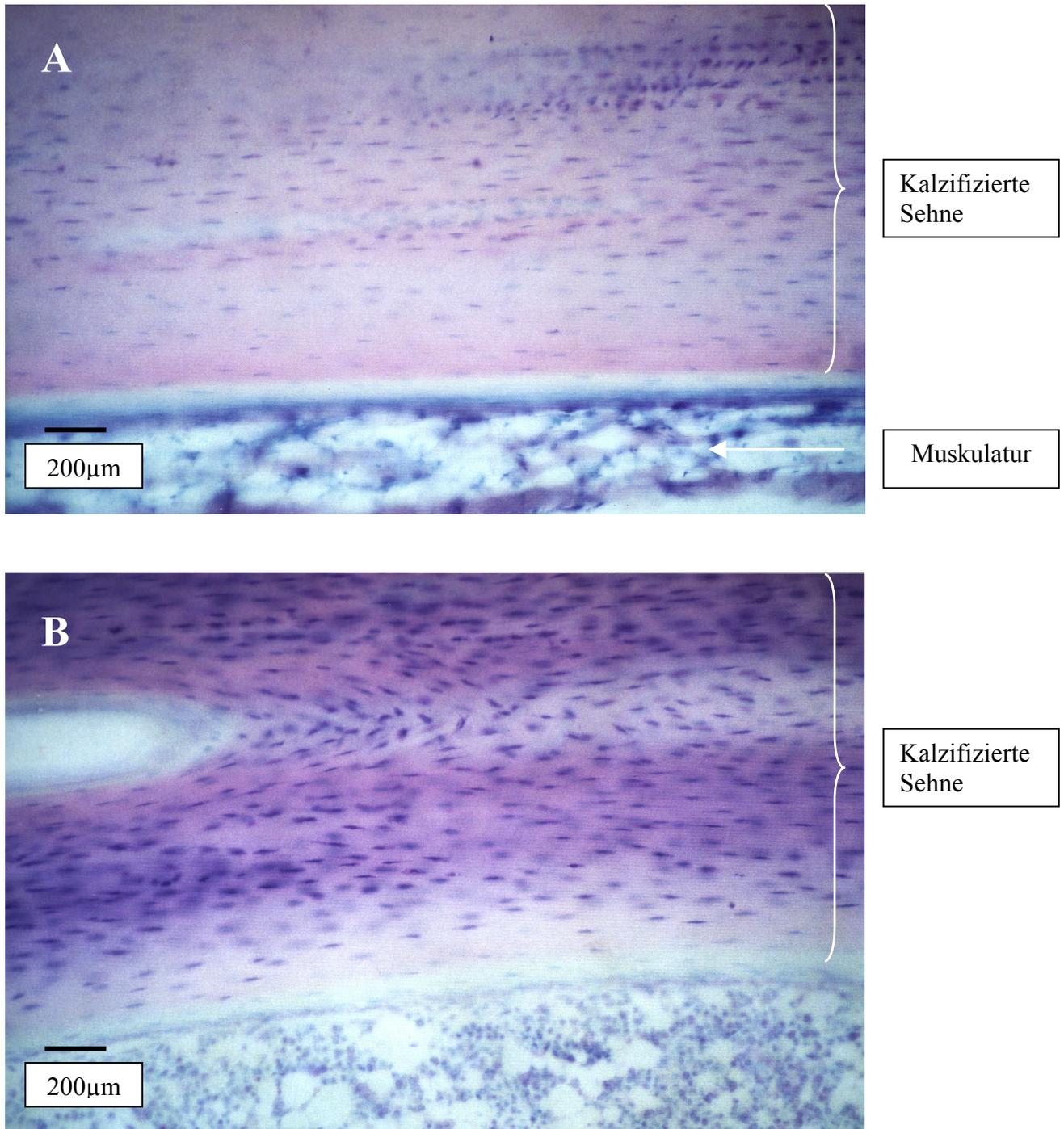


Abbildungen 14: repräsentative Kontaktmikroradiographien (Vergrößerung 50x)

C, Bild einer scheinbehandelten Kontrollsehne in-vivo. D, Bild einer mit 0.6 mJ/mm^2 behandelten MMGS in-vivo. Kalzifizierte Sehnenanteile kommen weiß zur Darstellung. Keine Hinweise auf Desintegration (Kontinuitätsunterbrechungen, Fragmentierung, Bruchbildung) oder Auflösung der Sehnenverkalkungen. Blutgefäße mit Pfeilen markiert.

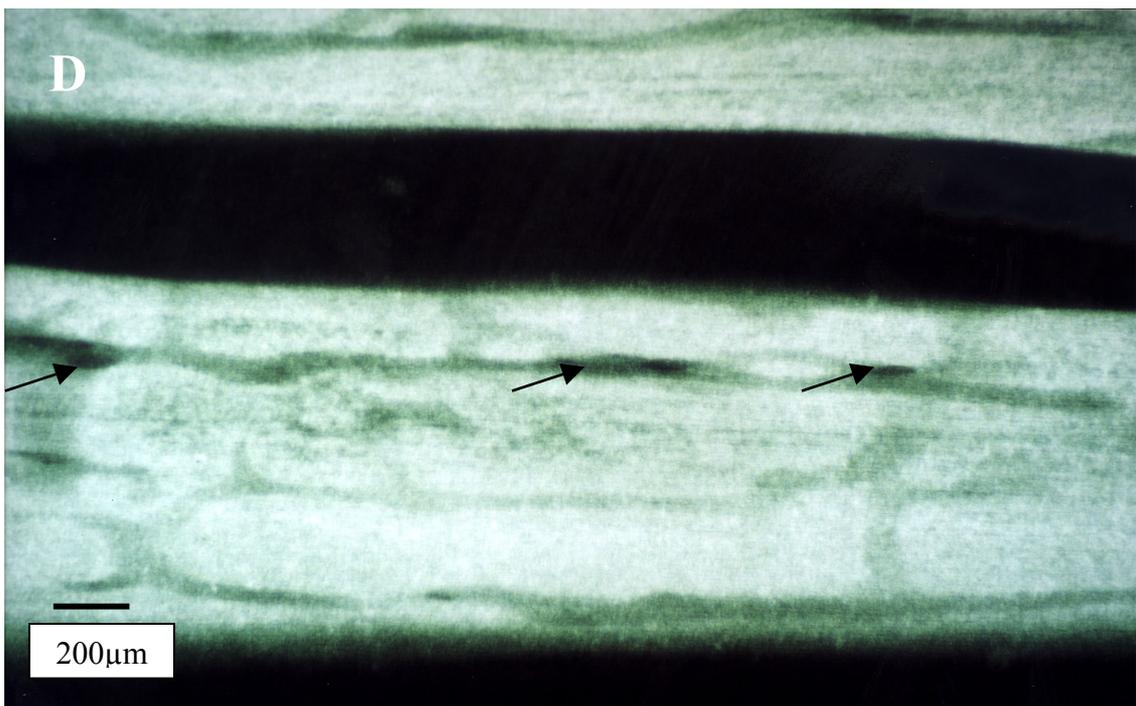
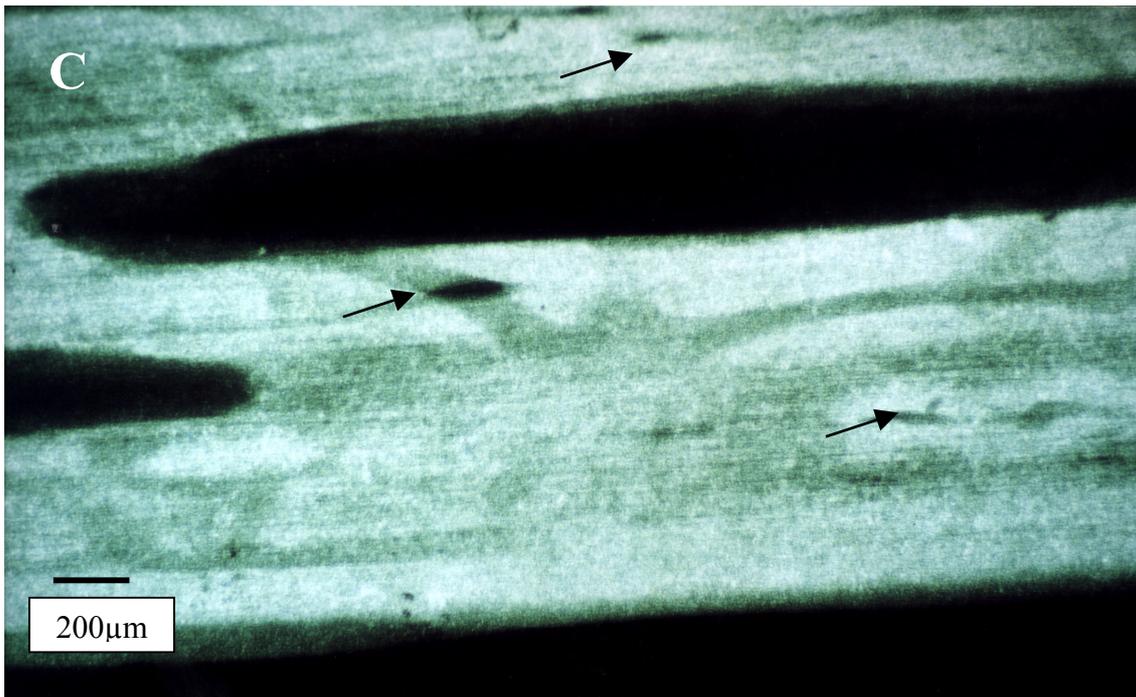
3.2 Histopathologische und kontaktmikroradiographische Untersuchungen (ex-vivo)

Keine der scheinbehandelten medialen Gastrocnemiussehnen zeigte in den histopathologischen und kontaktmikroradiographischen Untersuchungen Zeichen der Desintegration (Kontinuitätsunterbrechungen, Fragmentierung, Bruchbildung), Auflösung der Sehnenverkalkungen oder Verlust der parallelen Anordnung der Faserzüge. Unabhängig der applizierten Energieflussdichte und Applikationsfrequenz zeigte keine der mit Stoßwellen behandelten medialen Gastrocnemiussehnen in den histopathologischen oder kontaktmikro-radiographischen Untersuchungen Zeichen der Desintegration (Kontinuitätsunterbrechungen, Fragmentierung, Bruchbildung), Auflösung der Sehnenverkalkungen oder Verlust der parallelen Anordnung der Faserzüge. Es bestand kein Unterschied zwischen scheinbehandelten und behandelten medialen Gastrocnemiussehnen (Abbildungen 15-17).



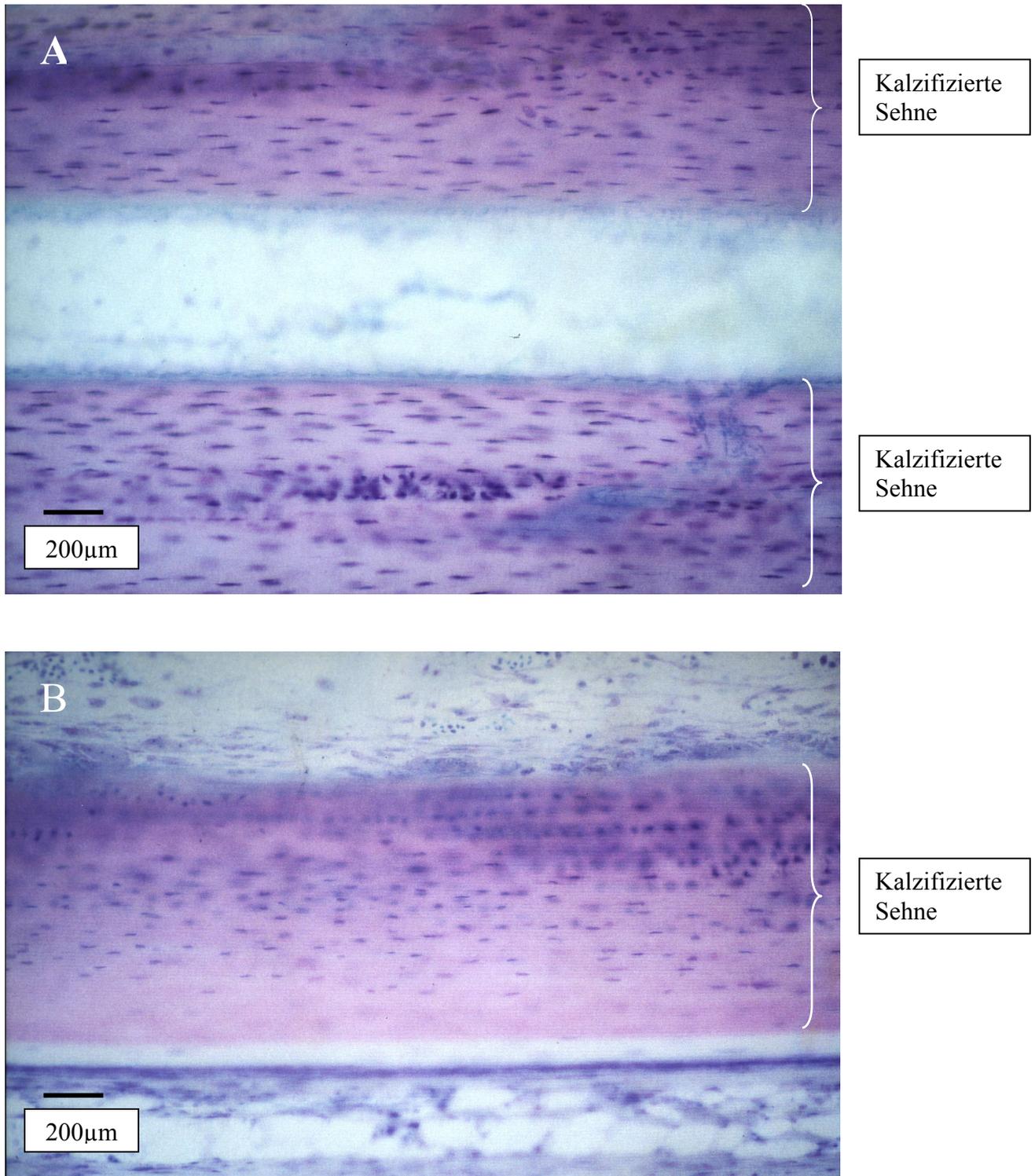
Abbildungen 15: repräsentative Gallaminblau-Giemsa Färbungen (Vergrößerung 50x).

A, Bild einer scheinbehandelten Kontrollsehne ex-vivo. B, Bild einer mit $1,2 \text{ mJ/mm}^2$ behandelten MMGS ex-vivo. Keine Hinweise auf Desintegration (Kontinuitätsunterbrechungen, Fragmentierung, Bruchbildung), Auflösung der Sehnenverkalkungen oder Verlust der parallelen Anordnung der Faserzüge.



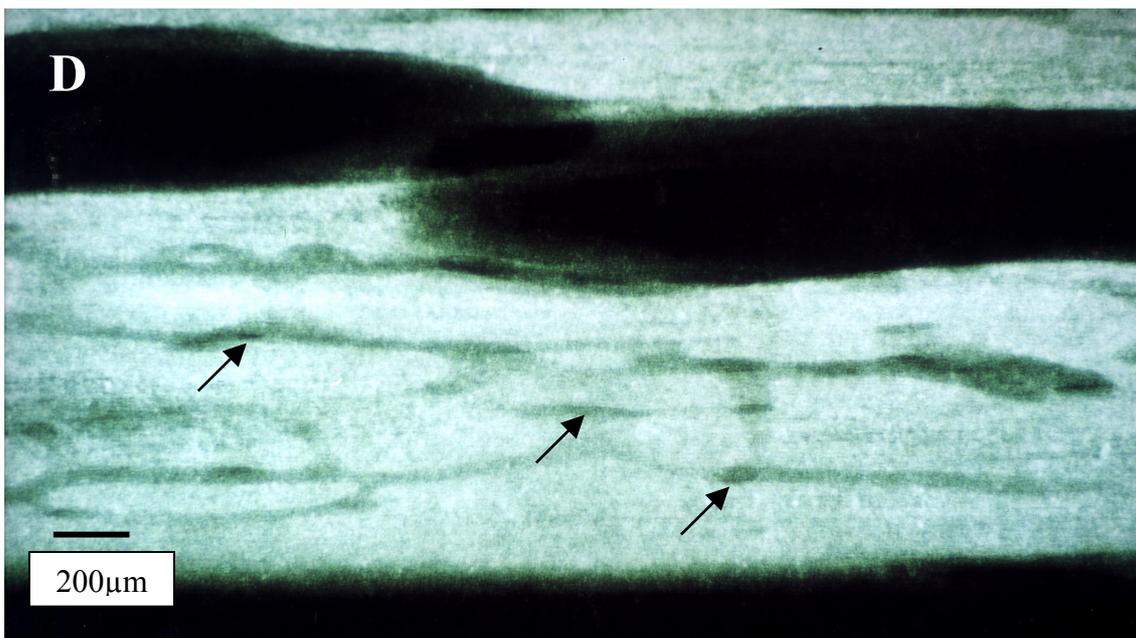
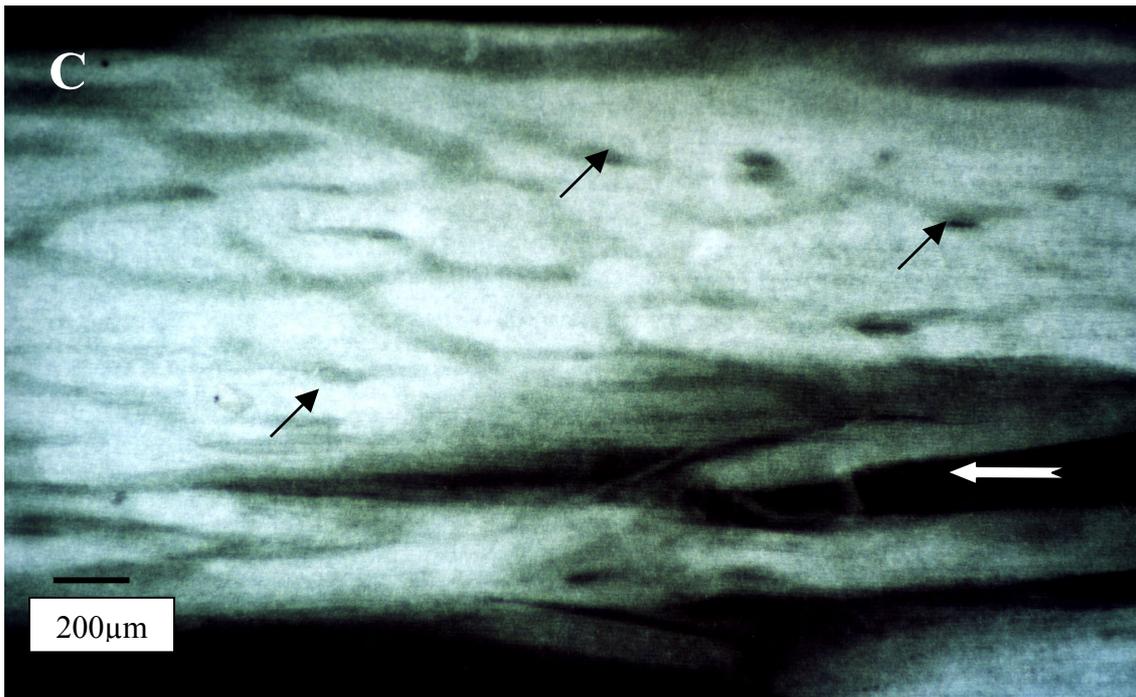
Abbildungen 15: repräsentative Kontaktmikroradiographien (Vergrößerung 50x)

C, Bild einer scheinbehandelten Kontrollsehne ex-vivo: D, Bild einer mit 1.2 mJ/mm^2 behandelten MMGS ex-vivo. Kalzifizierte Sehnenanteile kommen weiß zur Darstellung. Keine Hinweise auf Desintegration (Kontinuitätsunterbrechungen, Fragmentierung, Bruchbildung) oder Auflösung der Sehnenverkalkungen. Blutgefäße mit Pfeilen markiert.



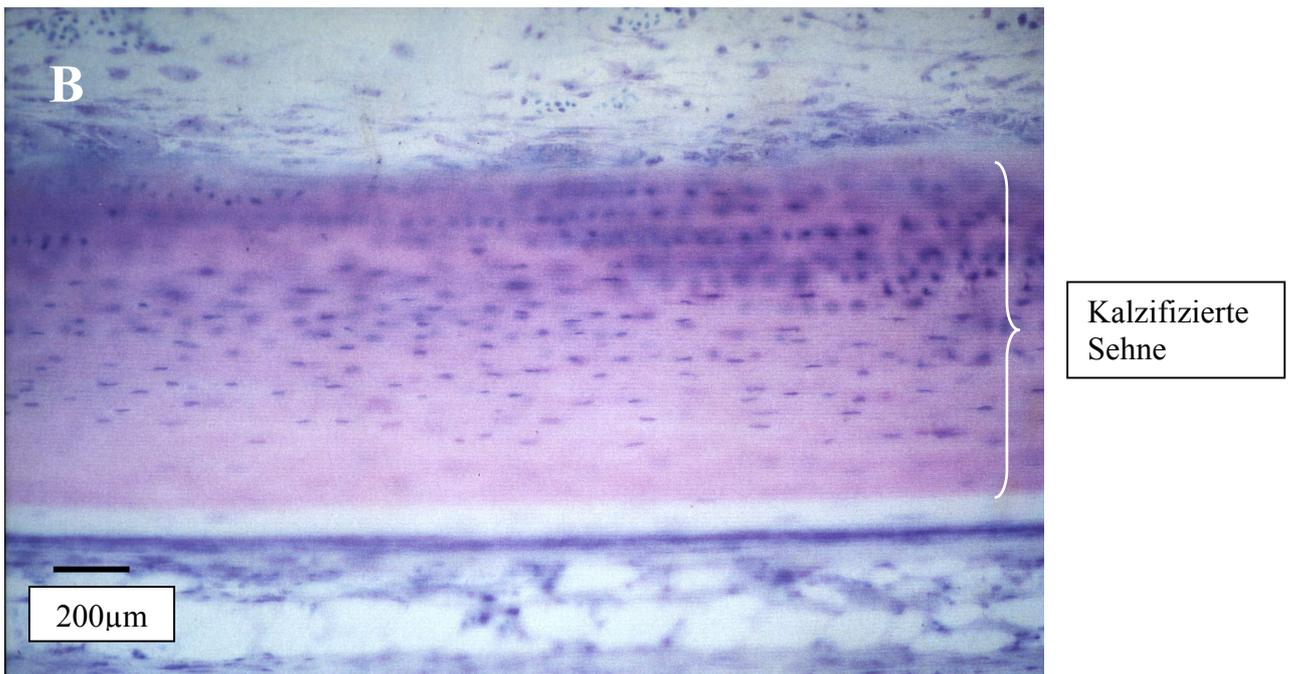
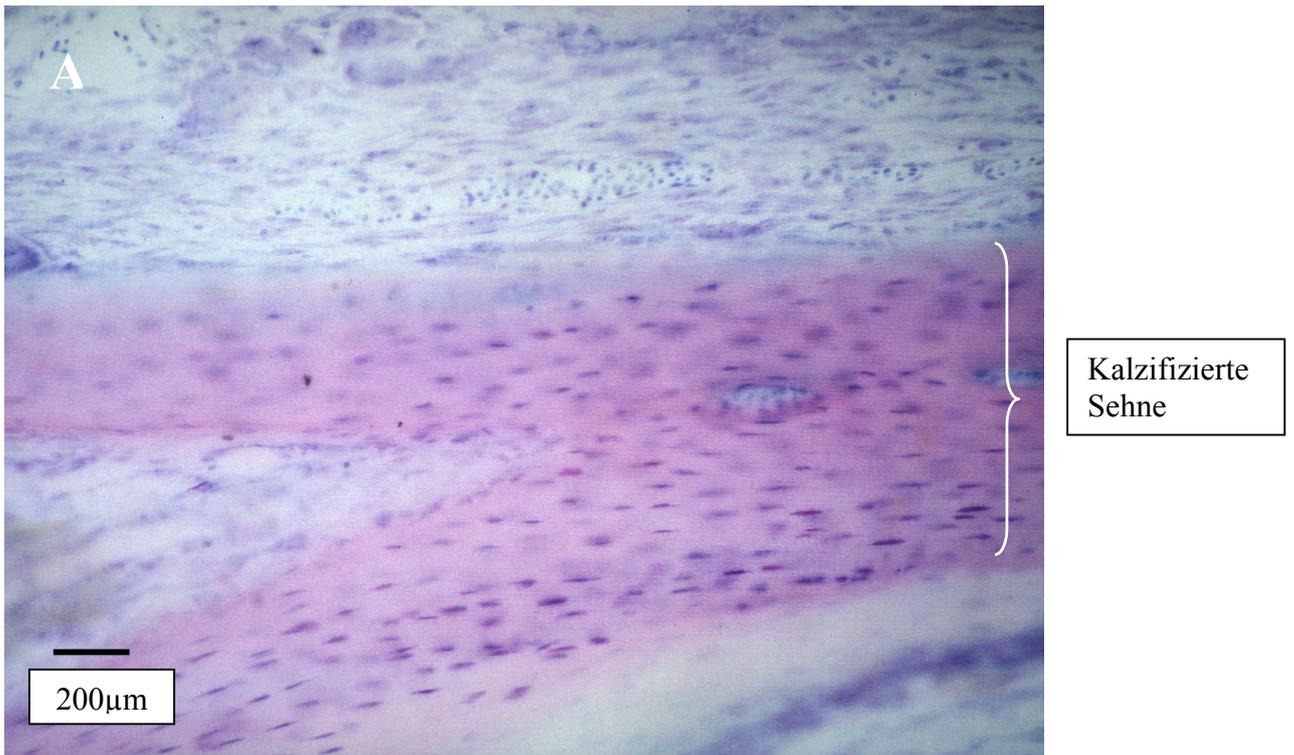
Abbildungen 16: repräsentative Gallaminblau-Giemsa Färbungen (Vergrößerung 50x)

A, Bild einer scheinbehandelten Kontrollsehne ex-vivo. B, Bild einer mit 0.6 mJ/mm^2 behandelten MMGS ex-vivo. Keine Hinweise auf Desintegration (Kontinuitätsunterbrechungen, Fragmentierung, Bruchbildung), Auflösung der Sehnenverkalkungen oder Verlust der parallelen Anordnung der Faserzüge.



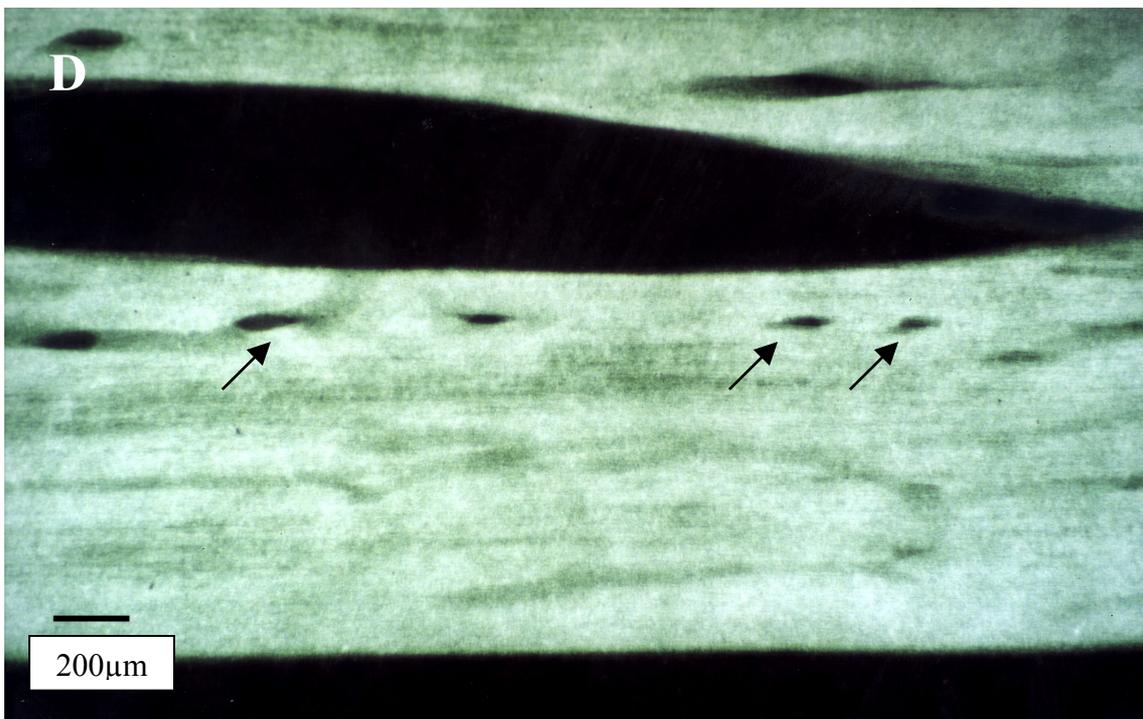
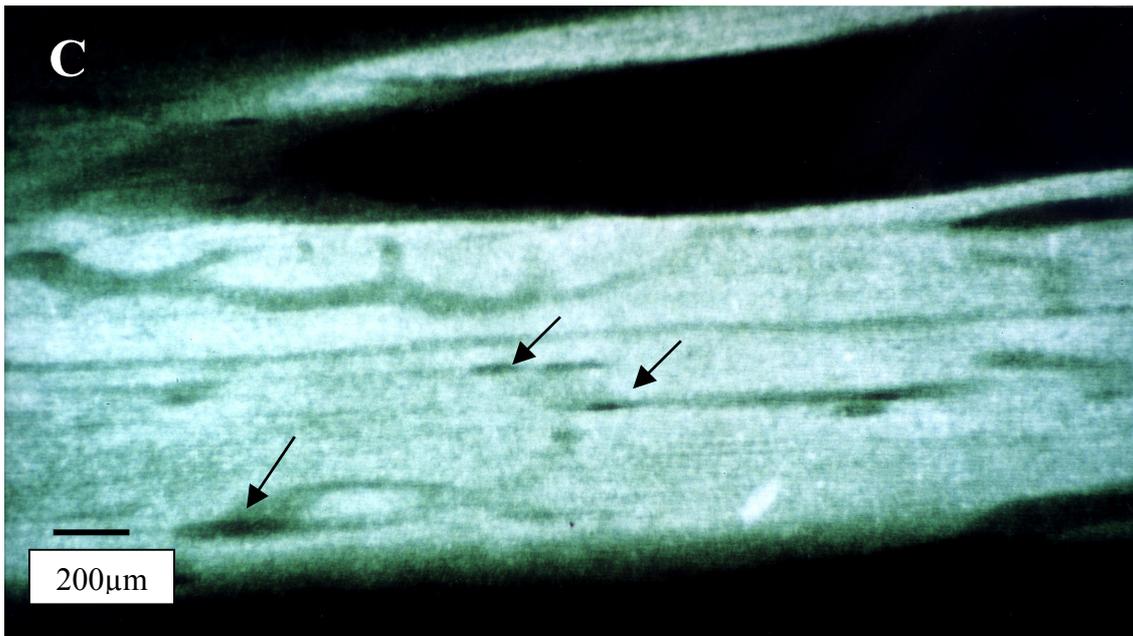
Abbildungen 16: repräsentative Kontaktmikroradiographien (Vergrößerung 50x)

C, Bild einer scheinbehandelten Kontrollsehne ex-vivo. D, Bild einer mit 0.6 mJ/mm^2 behandelten MMGS ex-vivo. Kalzifizierte Sehnenanteile kommen weiß zur Darstellung. Keine Hinweise auf Desintegration (Kontinuitätsunterbrechungen, Fragmentierung, Bruchbildung) oder Auflösung der Sehnenverkalkungen. Blutgefäße mit Pfeilen markiert. Schnittbedingter Artefakt mit Blockpfeil markiert.



Abbildungen 17: repräsentative Gallaminblau-Giemsa Färbungen (Vergrößerung 50x)

A, Bild einer scheinbehandelten Kontrollsehne ex-vivo. B, Bild einer mit $0,9 \text{ mJ/mm}^2$ behandelten MMGS ex-vivo. Keine Hinweise auf Desintegration (Kontinuitätsunterbrechungen, Fragmentierung, Bruchbildung), Auflösung der Sehnenverkalkungen oder Verlust der parallelen Anordnung der Faserzüge.



Abbildungen 17: repräsentative Kontaktmikroradiographien (Vergrößerung 50x)

C, Bild einer scheinbehandelten Kontrollsehne ex-vivo. D, Bild einer mit 0.9 mJ/mm^2 behandelten MMGS ex-vivo. Kalzifizierte Sehnenanteile kommen weiß zur Darstellung. Keine Hinweise auf Desintegration (Kontinuitätsunterbrechungen, Fragmentierung, Bruchbildung) oder Auflösung der Sehnenverkalkungen. Blutgefäße mit Pfeilen markiert.

3.3 Biomechanische Untersuchungen (ex-vivo)

Die maximale Zugkraft bis zum Zerreissen der Sehne betrug 1051 ± 20 N (Mittelwert + Standardabweichung) bei den scheinbehandelten ($0,0 \text{ mJ/mm}^2$) medialen Gastrocnemiussehnen. Demgegenüber war die maximale Zugkraft bis zum Zerreissen der Sehne bei den mit $0,6 \text{ mJ/mm}^2$ (1027 ± 26 N) und $1,2 \text{ mJ/mm}^2$ behandelten Sehnen (748 ± 26 N) geringer (Abbildung 18A).

Die Sehnenverlängerung bei maximaler Zugkraft betrug $3,0 \pm 0,2$ mm bei den scheinbehandelten ($0,0 \text{ mJ/mm}^2$) Sehnen und war somit der Sehnenverlängerung bei maximaler Zugkraft der mit einer Energieflussdichte von $0,6 \text{ mJ/mm}^2$ behandelten ($3,0 \pm 0,2$ mm) Sehnen vergleichbar. Die Sehnenverlängerung bei maximaler Zugkraft war bei den mit $1,2 \text{ mJ/mm}^2$ behandelten Sehnen ($1,9 \pm 0,2$ mm) gegenüber den scheinbehandelten und mit einer Energieflussdichte von $0,6 \text{ mJ/mm}^2$ behandelten Sehnen geringer (Abbildung 18B).

Für beide untersuchten Variablen ergab die statistische Analyse (Kruskal-Wallis-Test) einen signifikanten Unterschied zwischen scheinbehandelten ($0,0 \text{ mJ/mm}^2$) und behandelten ($0,6 \text{ mJ/mm}^2$ und $1,2 \text{ mJ/mm}^2$) Sehnen (maximale Zugkraft, $p < 0,001$; Sehnenverlängerung bis Sehnenzerreissung, $p < 0,001$). Der Dunn's post test zeigte statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen scheinbehandelten Sehnen ($0,0 \text{ mJ/mm}^2$) und den mit einer Energieflussdichte von $1,2 \text{ mJ/mm}^2$ behandelten Sehnen sowie zwischen Sehnen, die mit einer Energieflussdichte von $0,6 \text{ mJ/mm}^2$ und $1,2 \text{ mJ/mm}^2$ behandelt wurden. Zwischen scheinbehandelten Sehnen ($0,0 \text{ mJ/mm}^2$) und mit einer Energieflussdichte von $0,6 \text{ mJ/mm}^2$ behandelten Sehnen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied (Abbildung 18A,B).

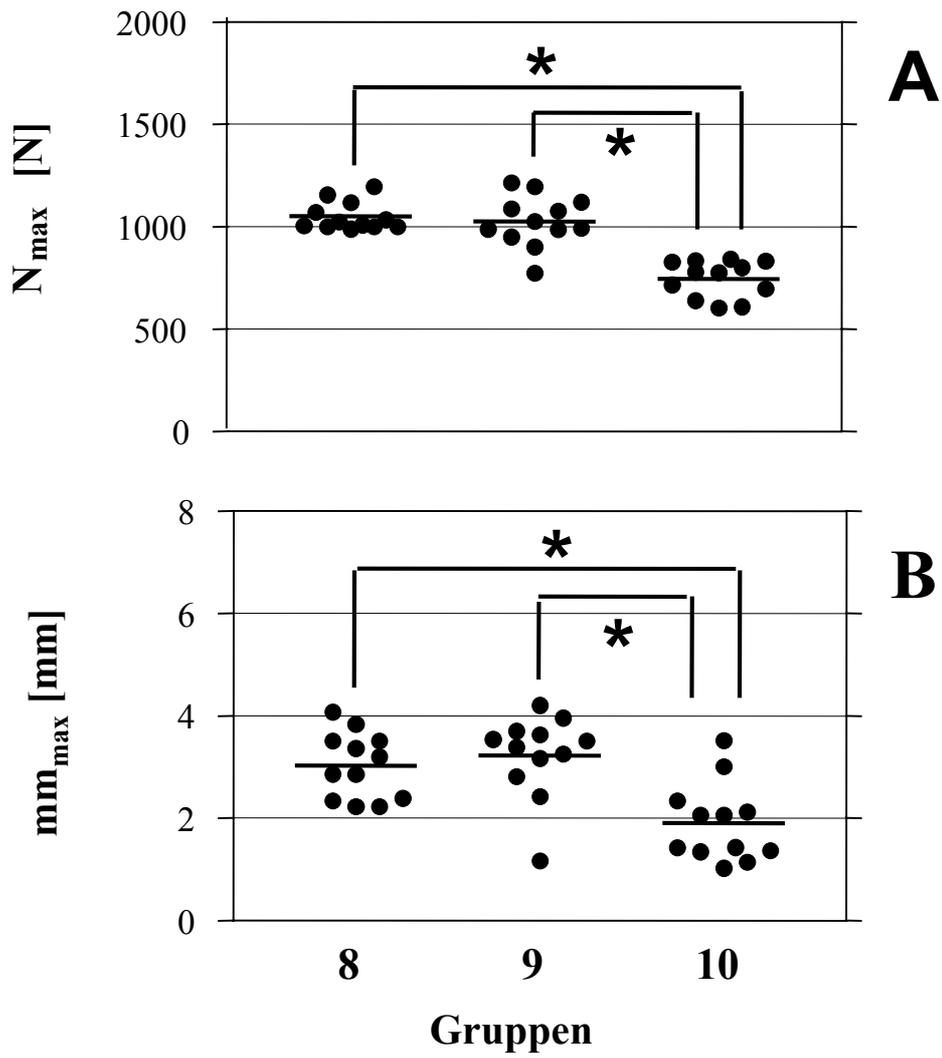


Abbildung 18: Ergebnisse der biomechanischen Testung. A, maximale Zugkraft bis zum Zerreißen der Sehne. B, Sehnenverlängerung bis zur Zerreißen der Sehne.

*, Unterschied statistisch signifikant ($p < 0,05$).

4 Diskussion

Das wesentliche Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen ist, dass in-vivo applizierte extrakorporale Stoßwellen einer Energieflussdichte von $0,6 \text{ mJ/mm}^2$ weder zu Desintegration (Kontinuitätsunterbrechung, Fragmentierung, Bruchbildung) oder Auflösung der Sehnenverkalkung noch zum Verlust der parallelen Anordnung der Faserzüge der medialen Gastrocnemiussehnen führen. Diese Energieflussdichte ist auch bei der klinischen Stoßwellentherapie am Stütz- und Bewegungsapparat etabliert.

Auch die extrakorporale Stoßwellenapplikation mit einer Energieflussdichte von $1,2 \text{ mJ/mm}^2$ -also doppelt so hoch wie die meisten klinisch etablierten Energieflussdichten- führte ex-vivo weder zu Desintegration (Kontinuitätsunterbrechung, Fragmentierung, Bruchbildung) oder Auflösung der Sehnenverkalkung noch zum Verlust der parallelen Anordnung der Faserzüge der medialen Gastrocnemiussehnen. Stoßwellen dieser Energieflussdichte ($1,2 \text{ mJ/mm}^2$) führten jedoch zu einer signifikanten Verminderung der mechanischen Stabilität der Sehnen.

Zwei der eingangs formulierten Hypothesen konnten durch die vorliegenden Untersuchungsergebnisse nicht bestätigt werden, eine Hypothese wurde bestätigt. Entsprechend dieser Hypothesen können die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung wie folgt formuliert werden:

- Die Applikation extrakorporaler Stoßwellen führt zu **keiner** Desintegration oder Auflösung der Verkalkungen.
- Die Desintegration oder Auflösung der Verkalkungen ist **nicht** von der applizierten Energieflussdichte der extrakorporalen Stoßwellen abhängig.
- Die Desintegration und Auflösung der Verkalkungen geht nicht mit lichtmikroskopisch sichtbaren Gewebedefekten einher. Dennoch weisen die stoßwellenbehandelten Sehnen eine signifikante Verminderung der mechanischen Stabilität auf.

Die bei den Untersuchungen verwendeten Stoßwellengeneratoren sind für Applikationen am Stütz- und Bewegungsapparat etabliert. Der Stoßwellengenerator CompactDelta (Dornier Medizintechnik, Wessling), der bei den zuerst durchgeführten in-vivo Versuchen verwendet wurde, wird auch in der klinischen Stoßwellenapplikation eingesetzt. Die

Energieflussdichte von 0.6 mJ/mm^2 ist das Maximum dieser Stoßwellenquelle. Da hierunter keinerlei histopathologische oder kontaktmikroradiographischen Veränderungen der behandelten Sehnen nachweisbar waren, sollte in den weiteren Versuchen überprüft werden, ob Stoßwellen höherer Energieflussdichten zu histopathologischen oder mikroradiographischen Veränderungen der behandelten Sehnen führen; denn es ist bekannt, dass die Effektivität der Stoßwellen hinsichtlich ihrer desintegrativen Wirkung von der Höhe der applizierten Energieflussdichte abhängt [Heller und Niethard, 1998;Loew et al., 1995;Rompe et al., 1998].

Diese Versuche konnten aber nur an der Stoßwellenquelle XL1 (Dornier Medizintechnik, Wessling) durchgeführt werden, die im Institut für Chirurgische Forschung der Universität München zur Verfügung steht. Nur diese experimentelle Stoßwellenquelle kann Impulse mit einer Energieflussdichte bis $1,2 \text{ mJ/mm}^2$ generieren. In-vivo konnte die Behandlung der Truthähne an der Stoßwellenquelle XL1 nicht erfolgen, da in dieser Stoßwellenquelle die Ankoppelung der Stoßwellenquelle an die Körperoberfläche der Tiere über ein Wasserbad erfolgen muss. Die Truthähne waren aber für dieses Wasserbad zu groß (Dimensionen des Wasserbades: $90 \times 60 \times 10 \text{ cm}$, Länge, Breite, Tiefe). Sie hätten in dem Wasserbad nicht so positioniert werden können, dass eine Fokussierung der medialen Gastrocnemiussehne möglich gewesen wäre. Deshalb wurden die Untersuchungen mit der Energieflussdichte von $1,2 \text{ mJ/mm}^2$ im weiteren ex-vivo durchgeführt.

Die zur Evaluation einer Desintegration oder Auflösung der Verkalkung verwendete Gallaminblau-Giemsa Färbung gewährt als klassische Trichromfärbung für Methylmetacrylatschnitte Differenzierungsmöglichkeiten zwischen den verschiedenen Arten von mineralisiertem und nichtmineralisiertem Gewebe und erlaubt somit die Beurteilung der Integrität dieser Gewebe [Burkhardt, 1966b;Burkhardt, 1966a;Burkhardt, 1966c].

Die zusätzlich eingesetzte Kontaktmikroradiographie ermöglicht die mikroskopische Beurteilung mineralisierter Gewebsstrukturen und erlaubt somit eine zusätzliche Beurteilung der Integrität des verkalkten Gewebes [Hobdell und Boyde, 1969].

Die biomechanische Zugtestung der Sehnen im universellen Zwick-Testgerät ist ein geeignetes Verfahren zur Testung der Stabilität von Sehnen [Gerich et al., 1998;Gerich et al., 1997;Woo et al., 1991;Hlawa, 2000].

Das in dieser Studie verwendete Tiermodell der kalzifizierten medialen Gastrocnemiussehnen des Truthahnes ist in der Literatur für Untersuchungen an mineralisiertem Gewebe eingehend beschrieben [Traub et al., 1992a; Landis, 1986; Knott et al., 1997; Knott und Bailey, 1998]. Es ist zu beachten, dass bei diesen Tieren die Verkalkung der medialen Gastrocnemiussehne physiologisch auftritt. Sie beginnt in der 13. bis 14. Lebenswoche in der Mitte der Sehne und schreitet proximal und distal voran [Landis, 1986; Knott et al., 1997; Abdalla, 1979]. Erster Schritt der Mineralisation ist die Formation von Hydroxylapatit-Kristallen in Matrixvesikeln [Arsenault et al., 1991; Landis und Arsenault, 1989; Traub et al., 1992a]. Diese Kristalle werden aus den Matrixvesikeln ausgeschleust und lagern sich in die Tripelhelixstruktur der Kollagenfibrillen ein [Landis, 1999; Landis und Arsenault, 1989; Arsenault et al., 1991]. Somit bestimmt die räumliche Anordnung der Kollagenfibrillen die Form der Hydroxylapatitformation [Gadaleta et al., 1996; Traub et al., 1992b; Traub et al., 1992a]. Bekannt ist, dass die Elastizität der Sehne von den mechanischen Eigenschaften des Kollagens [Kirkendall und Garrett, 1997] und dem Grad der Mineralisation abhängig ist [Takano et al., 1996]. Insofern wäre es möglich, dass die Beeinträchtigung der mechanischen Integrität der Sehnen durch die extrakorporale Stoßwellenbehandlung mit einer Energieflussdichte von $1,2 \text{ mJ/mm}^2$ auf einer Schädigung der Verbindung zwischen Kollagen und Hydroxylapatitkristallen beruht. Jedoch haben die lichtmikroskopischen Untersuchungen dieser Studie keinen Hinweis für diese Annahme erbracht. Möglicherweise könnten elektronenmikroskopische Untersuchungen hier weitere Einblicke ermöglichen, die jedoch im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen nicht durchgeführt wurden.

Erfolgt eine extrakorporale Stoßwellenapplikation bei der chronisch symptomatischen Tendinosis calcarea der Schulter des Menschen wird die Stoßwellenquelle auf die Verkalkungen der Rotatorenmanschettensehnen fokussiert. Hieraus folgt in einem hohen Prozentsatz (85% [Rompe et al., 2001]; 77% [Daecke et al., 1997]; 65% [Loew et al., 1995]) eine Desintegration oder ein Auflösen dieser Verkalkungen.

Verkalkungen der Sehnen der Rotatorenmanschette unterscheiden sich von Verkalkungen der Achillessehnen hinsichtlich ihres Aufbaus und der Morphologie. Deshalb sind die Erfahrungen zur Stoßwellentherapie bei der Tendinosis calcarea nur eingeschränkt auf die Behandlung von Verkalkungen der Achillessehne übertragbar.

Verkalkungen der Rotatorenmanschettensehnen weisen einen phasenhaften klinischen und röntgenmorphologischen Verlauf auf [Uthhoff, 1975;Uthhoff und Loehr, 1997;Rompe et al., 2001;Wittenberg et al., 2001;Gartner und Heyer, 1995]. Sie erscheinen einerseits als röntgenologisch homogene Ablagerungen, die sich makroskopisch als steinförmige Konglomerate, andererseits können sie als röntgenologisch wolkige, inhomogene Verkalkungen erscheinen, die sich makroskopisch flüssig bis zahnpastartig darstellen [Remberger et al., 1985;Gartner und Heyer, 1995;Uthhoff und Loehr, 1997].

Bei Verkalkungen der Achillessehnen erscheinen diese röntgenologisch immer als klar abgegrenzte Strukturen, die keinen Gestaltwandel und keine Konsistenzveränderung im Verlauf aufweisen [Fiamengo et al., 1982;Fink und Corn, 1982;Yu et al., 1994]. Intraoperativ stellen sich die Verkalkungen der Achillessehne als in die Sehne integrierte Segmente dar [Yu et al., 1994;Joshi et al., 1994;Fiamengo et al., 1982].

Der bei der Tendinosis calcarea der Sehnen Rotatorenmanschette beschriebene selbstlimitierende Krankheitsverlauf, an dessen Ende eine Selbstheilung der Erkrankung mit Resorption der Verkalkungen steht [Uthhoff, 1975;Uthhoff und Loehr, 1997;Rompe et al., 2001;Wittenberg et al., 2001], ist bei den Verkalkungen der Achillessehne nicht beschrieben.

Das gewählte Tiermodell der mineralisierten medialen Gastrocnemiussehne ist aus den genannten Gründen kein Modell einer Verkalkung der Sehnen der Rotatorenmanschette. Die mineralisierte mediale Gastrocnemiussehne weist aber Ähnlichkeiten mit den Verkalkungen der humanen Achillessehne auf. Beide Verkalkungen bestehen aus Hydroxylapatit, werden in ihrer Entstehung aktiv durch Matrixvesikel initiiert und abgelagert und sind entlang der Tripelhelices der Typ I-Kollagenfibrillen in hoch organisierter Form angeordnet [Yu et al., 1994;Arsenault et al., 1991;Landis, 1999;Landis und Arsenault, 1989].

Zusätzlich ist aus der Literatur bekannt, dass die mineralisierte mediale Gastrocnemiussehne des Truthahnes auch ein etabliertes Modell für Knochengewebe darstellt [Abdalla, 1979;Fratzl et al., 1996;Hohling et al., 1997;Bigi et al., 1996]. Deshalb können die hier durchgeführten Untersuchungen auch als Modell der Behandlung einer Sehnenverknöcherung diskutiert werden. Derartige Sehnenverknöcherungen werden zum Teil nach einem Sehnen trauma, insbesondere der Achillessehne [Lotke, 1970;Suso et al., 1988;Brown et al., 1986;Delank et al., 2000] beobachtet. Wenn derartige

Sehnenverknöcherungen klinisch symptomatisch werden und mittels konservativer Therapiemaßnahmen der begleitende Schmerz und die Funktionseinschränkung nicht gebessert oder beseitigt werden können, kann die operative Entfernung der Verknöcherungen notwendig sein [Goyal und Vadhva, 1997; Delank et al., 2000; Lotke, 1970]. Eine extrakorporale Stoßwellentherapie zur Desintegration oder Auflösung der Sehnenverknöcherungen kann entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung nicht empfohlen werden, da eine Beeinträchtigung der Sehnenintegrität resultieren und zum frühzeitigen Reißen der betroffenen Sehne führen könnte. Wie auch bei den Sehnenkalzifizierungen bereits erwähnt, muss einschränkend ergänzt werden, dass die elastischen Eigenschaften u.a. vom Grad der Mineralisation abhängig und beim menschlichen Knochen und der kalzifizierten medialen Gastrocnemiussehne unterschiedlich sind [Takano et al., 1996; Kirkendall und Garrett, 1997]; eine direkte Übertragbarkeit der Ergebnisse ist also nicht möglich.

Die klinische Relevanz der vorliegenden Ergebnisse ist zum einen vor dem Hintergrund der Therapieempfehlungen von Ikeda und Mitarbeitern (1999) zur Stoßwellenapplikation bei gestörter Frakturheilung oder Pseudarthrose zu sehen [Ikeda et al., 1999]. Diese empfehlen für diese Krankheitsbilder die Fokussierung extrakorporaler Stoßwellen "ultrahoher" Energieflussdichten (10 bis 40 mJ/mm²) auf die Stelle des knöchernen Defektes, also zehn bis vierzigmal so hoch wie die hier angewendete Energieflussdichte, die zum frühzeitigen Reißen der untersuchten Sehne in der biomechanischen Testung führte. Jedoch liegen hierbei auch Sehnen im Stoßwellenfokus, so dass deren mechanische Integrität durch die ultrahochenergetische Stoßwellenbehandlung zerstört werden könnte. Derartige unerwünschte Nebenwirkungen wurden aber von Ikeda und Mitarbeitern (1999) nicht untersucht. Solange nicht gezeigt wird, dass derartige hohe Energieflussdichten beim Menschen nicht zur Verminderung der mechanischen Integrität führen, sollte die Therapieempfehlung von Ikeda und Mitarbeitern (1999) sehr kritisch beurteilt werden.

Die hier vorgestellten Ergebnisse lassen aber auch die Schlussfolgerung zu, dass symptomatische Verkalkungen oder Verknöcherungen der Achillessehne klinisch nicht mit extrakorporalen Stoßwellen unter der Zielsetzung der Desintegration oder Auflösung behandelt werden sollten. Eine Stoßwellenapplikation an der pathologisch veränderten Achillessehne könnte deren mechanische Integrität herabsetzen und zur frühzeitigen Ruptur führen.

5 Zusammenfassung

Der klinische Einsatz extrakorporaler Stoßwellen führt regelmäßig zu einer Desintegration und Auflösung symptomatischer Verkalkungen beim Krankheitsbild der Tendinosis calcarea der Rotatorenmanschette. Basierend auf dieser Beobachtung wurde in der vorliegenden Arbeit überprüft, ob auch andere Sehnenverkalkungen als die der Sehnen der Rotatorenmanschette durch extrakorporale Stoßwellen desintegriert oder aufgelöst werden können. Darüber hinaus wurde überprüft, ob die Desintegration oder Auflösung der Verkalkungen von der applizierten Energieflussdichte der extrakorporalen Stoßwellen abhängig ist und ob die Desintegration und Auflösung der Verkalkungen mit Gewebedefekten einhergeht.

Die Untersuchungen erfolgten an mineralisierten medialen Gastrocnemiussehnen von B.U.T.-Big-6 Truthähnen. Diese wurden für die Auswertungen in Methylmetacrylat eingebettet und die 100 µm dicken Schnitte zum einen mit Gallaminblau-Giemsä gefärbt und zum anderen kontaktmikroradiographisch untersucht. In-vivo applizierte extrakorporale Stoßwellen einer Energieflussdichte von 0,6 mJ/mm² führten weder zu Desintegration (Kontinuitätsunterbrechung, Fragmentierung, Bruchbildung) oder Auflösung der Sehnenverkalkung noch zum Verlust der parallelen Anordnung der Faserzüge der medialen Gastrocnemiussehnen. Ex-vivo applizierte extrakorporale Stoßwellen einer Energieflussdichte von 1,2 mJ/mm² führten weder zu Desintegration (Kontinuitätsunterbrechung, Fragmentierung, Bruchbildung) oder Auflösung der Sehnenverkalkung noch zum Verlust der parallelen Anordnung der Faserzüge der medialen Gastrocnemiussehnen. Stoßwellen einer Energieflussdichte von 1,2 mJ/mm² führten jedoch zu einer signifikanten Verminderung der mechanischen Stabilität der Sehnen.

Als klinische Konsequenz der vorliegenden Untersuchungen ergibt sich, dass extrakorporale Stoßwellen bis zu einer Energieflussdichte von 1,2 mJ/mm² zu keiner Desintegration oder Auflösung von Verkalkungen der Achillessehne führen und deshalb zur Therapie dieses Krankheitsbildes nicht eingesetzt werden sollten. Darüber hinaus deuten die Ergebnisse darauf hin, dass extrakorporale Stoßwellen einer Energieflussdichte größer 0,6 mJ/mm² zur Beeinträchtigung der mechanischen Integrität der behandelten Sehnen führen könnten.

6 Literaturverzeichnis

Abdalla O (1979) Ossification and mineralization in the tendons of the chicken (*Gallus domesticus*). *J Anat* 129: 351-359

Arsenault AL, Frankland BW, Ottensmeyer FP (1991) Vectorial sequence of mineralization in the turkey leg tendon determined by electron microscopic imaging. *Calcif Tissue Int* 48: 46-55

Augat P, Claes L, Suger G (1995) In vivo effect of shock-waves on the healing of fractured bone. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 10: 374-378

Bauer G, Eberhardt O (1999) Achilles tendon rupture: epidemiology, etiology, diagnosis and current treatment possibilities. *Sportverletz Sportschaden* 13: 79-89

Bigi A, Gandolfi M, Koch MH, Roveri N (1996) X-ray diffraction study of in vitro calcification of tendon collagen. *Biomaterials* 17: 1195-1201

Brown H, Ehrlich HP, Newberne PM, Kiyozumi T (1986) Para osteo arthropathy--ectopic ossification of healing tendon about the rodent ankle joint: histologic and type V collagen changes. *Proc Soc Exp Biol Med* 183: 214-220

Brümmer F, Bräuner T, Hülser DF (1990) Biological effects of shock waves. *World J Urol* 8: 224-232

Burkhardt R (1966a) Preparative prerequisites in clinical histology of human bone marrow. 1. Methodical studies on embedding in acrylates of lipid-rich tissue material. *Blut* 13: 337-357

Burkhardt R (1966b) Preparatory conditions for clinical histology of human bone marrow. 2. A new procedure for histological preparation of bone and bone marrow biopsies. *Blut* 14: 30-46

Burkhardt R (1966c) Technical improvement and application of histo-biopsy in bone marrow and bones. *Klin Wochenschr* 44: 326-334

- Chao W, Deland JT, Bates JE, Kenneally SM (1997) Achilles tendon insertion: an in vitro anatomic study. *Foot Ankle Int* 18: 81-84
- Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E (1980a) Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet* 2: 1265-1268
- Chaussy C, Forssmann B, Brendel W, Jocham D, Eisenberger F, Hepp W, Gokel JM (1980b) Berührungsfreie Nierensteinzertrümmerung durch extrakorporal erzeugte, fokussierte Stoßwellen. In *Beiträge zur Urologie*, Karger: Basel
- Chow GK, Strem SB (2000) Extracorporeal lithotripsy. Update on technology. *Urol Clin North Am* 2000 May ;27 (2):315 -22 27: 315-322
- Coleman AJ, Draguioti E, Tiptaf R, Shotri N, Saunders JE (1998) Acoustic performance and clinical use of a fiberoptic hydrophone. *Ultrasound Med Biol* 24: 143-151
- Daecke W, Loew M, Schuknecht B, Kusnierczak D (1997) Der Einfluß der Applikationsdosis auf die Wirksamkeit der ESWA bei der Tendinosis calcarea der Schulter. *Orthop Praxis* 33(2): 119-123
- Dalton GP, Wapner KL, Hecht PJ (2001) Complications of achilles and posterior tibial tendon surgeries. *Clin Orthop* 2001 Oct ;(391):133 -9 133-139
- Dederich R, Bonse H, Hild A, Konn G, Wolf L (1988) Achillessehnenrupturen. Ursachen-Operationstechnik-Ergebnisse-Begutachtungsprobleme. (Achilles tendon rupture. Causes-surgical technic-results-problems with expert testimony). *Unfallchirurg* 91: 259-269
- Deiler S, Pfadenhauer A, Widmann J, Stutzle H, Kanz KG, Stock W (2000) Tensor fasciae latae perforator flap for reconstruction of composite Achilles tendon defects with skin and vascularized fascia. *Plast Reconstr Surg* 2000 Aug ;106 (2):342 -9 106: 342-349
- Delank KS, Meurer A, Kreitner KF, Heine J (2000) Occult fracture of ossified Achilles tendon without associated rupture of the tendon. *Unfallchirurg* 103: 248-250
- Delius M (1994) Medical applications and bioeffects of extracorporeal shock waves. *Shock Waves* 4: 55-72

Delius M (1995) Biological effect of shock waves--more than "just" lithotripsy? *Zentralbl Chir* 120: 259-273

Delius M (2000) Lithotripsy. *Ultrasound Med Biol* 26 Suppl 1: S55-S58

Delius M, Draenert K, Al Diek Y, Draenert Y (1995) Biological effects of shock waves: in vivo effect of high energy pulses on rabbit bone. *Ultrasound Med Biol* 21: 1219-1225

Ekkernkamp A, Haupt G, Knopf HJ (1991) Effects of extracorporeal shock waves on standardized fractures in sheep. *Urology* 145: 257-261

FDA. FDA approves shock wave device for treatment of chronic heel pain. *Curr.Pain Headache Rep.*2001.Feb.;5(1):2. 5, 2. 2001. Ref Type: Report

Fiamengo SA, Warren RF, Marshall JL, Vigorita VT, Hersh A (1982) Posterior heel pain associated with a calcaneal step and Achilles tendon calcification. *Clin Orthop* 203-211

Fink RJ, Corn RC (1982) Fracture of an ossified Achilles tendon. *Clin Orthop* 148-150

Folberth W, Kohler G, Rohwedder A, Matura E (1992) Pressure distribution and energy flow in the focal region of two different electromagnetic shock wave sources. *J Stone Dis* 4: 1-7

Forriol F, Solchaga L, Moreno JL, Canadell J (1994) The effect of shockwaves on mature and healing cortical bone. *Int Orthop* 18: 325-329

Fox JM, Blazina ME, Jobe FW, Kerlan RK, Carter VS, Shields CL, Jr., Carlson GJ (1975) Degeneration and rupture of the Achilles tendon. *Clin Orthop* 221-224

Fratzl P, Schreiber S, Klaushofer K (1996) Bone mineralization as studied by small-angle x-ray scattering. *Connect Tissue Res* 34: 247-254

Fritze J (1998) Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) in orthopedic indications: a selective review. *Versicherungsmedizin* 50: 180-185

Gadaleta SJ, Camacho NP, Mendelsohn R, Boskey AL (1996) Fourier transform infrared microscopy of calcified turkey leg tendon. *Calcif Tissue Int* 58: 17-23

Gartner J, Heyer A (1995) Calcific tendinitis of the shoulder. *Orthopade* 24: 284-302

Gerdesmeyer L, Maier M, Haake M, Schmitz C (2002) Physikalisch-technische Grundlagen der extrakorporalen Stoßwellentherapie (ESWT). *Orthopade* 31: 610-617

Gerich JG, Cassim A, Lattermann C, Lobenhoffer HP, Tscherne H (1998) Resilience of tibial transplant fixation for replacement of the anterior cruciate ligament. Interference screws vs. staples. (Ausreisskraft der tibialen Transplantatfixierung für den Ersatz des vorderen Kreuzbands. Interferenzschrauben vs. Staples). *Unfallchirurg* 101: 204-208

Gerich TG, Cassim A, Lattermann C, Lobenhoffer HP (1997) Pullout strength of tibial graft fixation in anterior cruciate ligament replacement with a patellar tendon graft: interference screw versus staple fixation in human knees. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 5: 84-88

Gerster JC, Baud CA, Lagier R, Boussina I, Fallet GH (1977) Tendon calcifications in chondrocalcinosis. A clinical, radiologic, histologic, and crystallographic study. *Arthritis Rheum* 20: 717-722

Goyal S, Vadhva M (1997) Fracture of ossified Achilles tendon. *Arch Orthop Trauma Surg* 116: 312-314

Graff J (1989) *Die Wirkung hochenergetischer Stoßwellen auf Knochen und Weichteilgewebe*. Ruhr-Universität: Bochum

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

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

Grimm F (1987) Anesthesia in birds. *Tierarztl Prax* 15: 381-384

Haist, J., Steeger, D., Witzsch, U., Bürger, R. A., and Haist, U. The extracorporeal shockwave therapy in the treatment of disturbed bone union. 7th Int.Conference on Biomedical Engineering. 222-224. 1992. Singapore. Ref Type: Report

Haupt G (1997) Stoßwellen in der Orthopädie. *Urologe A* 36: 233-238

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

Heller KD, Niethard FU (1998) Using extracorporeal shockwave therapy in orthopedics--a meta-analysis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 136: 390-401

Henney JE (2000) From the food and drug administration: shock wave for heel pain. *JAMA* 2000 Dec 6 ;284 (21):2711 284: 2711

Hlawa, A. Dynamische Bruchlastparameter von vorderem Kreuzband und Patellasehndrittel des Menschen- Literaturstudie und vergleichend-experimentelle Untersuchung. 2000. Ref Type: Thesis/Dissertation

Hobdell MH, Boyde A (1969) Microradiography and scanning electron microscopy of bone sections. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 94: 487-494

Hofmann S, Mazieres B (2000) Osteonekrose: Naturlicher Verlauf und konservative Therapie. (Osteonecrosis: natural course and conservative therapy). *Orthopade* 2000 May ;29 (5):403 -10 29: 403-410

Hohling HJ, Arnold S, Plate U, Stratmann U, Wiesmann HP (1997) Analysis of a general principle of crystal nucleation, formation in the different hard tissues. *Adv Dent Res* 11: 462-466

Huber P, Jochle K, Debus J (1998) Influence of shock wave pressure amplitude and pulse repetition frequency on the lifespan, size and number of transient cavities in the field of an electromagnetic lithotripter. *Phys Med Biol* 43: 3113-3128

Ikeda K, Tomita K, Takayama K (1999) Application of extracorporeal shock wave on bone: preliminary report. *J Trauma* 47: 946-950

Jarvinen M, Jozsa L, Kannus P, Jarvinen TL, Kvist M, Leadbetter W (1997) Histopathological findings in chronic tendon disorders. *Scand J Med Sci Sports* 7: 86-95

Johannes EJ, Kaulesar Sukul DM, Matura E (1994) High-energy shock waves for the treatment of nonunions: an experiment on dogs. *J Surg Res* 57: 246-252

- Joshi N, Diaz E, Massons J (1994) Achilles tendon ossification. *Acta Orthop Belg* 60: 432-433
- Jozsa L, Reffy A, Kannus P, Demel S, Elek E (1990) Pathological alterations in human tendons. *Arch Orthop Trauma Surg* 110: 15-21
- Kirkendall DT, Garrett WE (1997) Function and biomechanics of tendons. *Scand J Med Sci Sports* 7: 62-66
- Knott L, Bailey AJ (1998) Collagen cross-links in mineralizing tissues: a review of their chemistry, function, and clinical relevance. *Bone* 22: 181-187
- Knott L, Tarlton JF, Bailey AJ (1997) Chemistry of collagen cross-linking: biochemical changes in collagen during the partial mineralization of turkey leg tendon. *Biochem J* 322 (Pt 2): 535-542
- Krause H (1997) Physik und Technik medizinischer Stoßwellensysteme. In *Extrakorporale Stoßwellentherapie. Grundlagen, Indikation, Anwendung.*, Rompe JD (ed) pp 15-34. Chapman&Hall: Weinheim
- Krischek O, Rompe JD, Zoellner J (1997) Extrakorporale Stoßwellentherapie bei der Tendinosis calcarea der Schulter - eine kritische Bestandsaufnahme nach einem Jahr. *Phys Rehab Kur Med* 7: 272-277
- Lagergren C, Lindholm A (1958) Vascular distribution in the Achilles tendon. An angiographic and microangiographic study. *Acta Chir Scand* 116: 491-495
- Landis WJ (1986) A study of calcification in the leg tendons from the domestic turkey. *J Ultrastruct Mol Struct Res* 94: 217-238
- Landis WJ (1996) Mineral characterization in calcifying tissues: atomic, molecular and macromolecular perspectives. *Connect Tissue Res* 34: 239-246
- Landis WJ (1999) An overview of vertebrate mineralization with emphasis on collagen-mineral interaction. *Gravit Space Biol Bull* 12: 15-26
- Landis WJ, Arsenault AL (1989) Vesicle- and collagen-mediated calcification in the turkey leg tendon. *Connect Tissue Res* 22: 35-42

Landis WJ, Song MJ, Leith A, McEwen L, McEwen BF (1993) Mineral and organic matrix interaction in normally calcifying tendon visualized in three dimensions by high-voltage electron microscopic tomography and graphic image reconstruction. *J Struct Biol* 110: 39-54

Lauber HJ (1999) Aseptische Huftkopfnekrose. Macht Stosswellentherapie die OP überflüssig? (Aseptic femur head necrosis. Does shockwave therapy make an operation superfluous?. Interview by Bodo Dorra.). *MMW Fortschr Med* 141: 16-17

Loew M, Daecke W, Kusnierczak D, Rahmzadeh M, Ewerbeck V (1999) Shock-wave therapy is effective for chronic calcifying tendinitis of the shoulder. *J Bone Joint Surg Br* 81: 863-867

Loew M, Jurgowski W, Mau HC, Thomsen M (1995) Treatment of calcifying tendinitis of rotator cuff by extracorporeal shock waves: a preliminary report. *J Shoulder Elbow Surg* 4: 101-106

Loew M, Rompe JD (1998) Stoßwellenbehandlung bei orthopädischen Erkrankungen. In *Bücherei des Orthopäden. Beihefte zur Zeitschrift für Orthopädie*, Grifka J (ed) Ferdinand Enke Verlag: Stuttgart

Lohr JF, Uthoff HK (1996) Calcareous tendinitis. *Orthopäde* 25: 484-493

Lokhandwalla M, Sturtevant B (2000) Fracture mechanics model of stone comminution in ESWL and implications for tissue damage. *Phys Med Biol* 2000 Jul ;45 (7):1923 -40 45: 1923-1940

Lotke PA (1970) Ossification of the Achilles tendon. Report of seven cases. *J Bone Joint Surg Am* 52: 157-160

Ludwig J, Lauber S, Lauber HJ, Dreisilker U, Raedel R, Hotzinger H (2001) High-energy shock wave treatment of femoral head necrosis in adults. *Clin Orthop* 2001 Jun ;(387):119 -26 119-126

Ludwig J, Lauber S, Lauber J, Hotzinger H (1999) Stosswellenbehandlung der Huftkopfnekrose des Erwachsenen. (Shockwave treatment of femur head necrosis in the adult). *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 137: Oa2-Oa5

- Maffulli N (1999) Rupture of the Achilles tendon. *J Bone Joint Surg Am* 81: 1019-1036
- Maier M, Averbeck B, Milz S, Refior HJ, Schmitz C (2002) Substance P and prostaglandin E2 release after shock wave application to the rabbit femur. (Running title: Molecular mechanisms of shock waves)[In Process Citation]. *Clin Orthop* [in press]
- Maier M, Durr HR, Kohler S, Staupendahl D, Pfahler M, Refior HJ, Meier M (2000) Analgesic effect of low energy extracorporeal shock waves in tendinosis calcarea, epicondylitis humeri radialis and plantar fasciitis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 138: 34-38
- Maier M, Staupendahl D, Duerr HR, Refior HJ (1999) Castor oil decreases pain during extracorporeal shock wave application. *Arch Orthop Trauma Surg* 119: 423-427
- Maier M, Ueberle F, Rupprecht G (1998) Physikalische Parameter extrakorporaler Stosswellen. (Physical parameters of extracorporeal shock waves). *Biomed Tech (Berl)* 43: 269-274
- Majewski M, Rickert M, Steinbruck K (2000) Achilles tendon rupture. A prospective study assessing various treatment possibilities. (Die frische Achillessehnenruptur. Eine prospektive Untersuchung zur Beurteilung verschiedener Therapiemöglichkeiten). *Orthopade* 2000 Jul ;29 (7):670 -6 29: 670-676
- Mazzone MF, McCue T (2002) Common conditions of the achilles tendon. *Am Fam Physician* 2002 May 1;65 (9):1805 -10 65: 1805-1810
- Nessler T, Kufer R, Gschwend J, Hautmann R (1999) The Dornier Compact: one year experience with a new generation mobile unit lithotripter for the treatment of renal and ureteral calculi. *Prog Urol* 9: 1046-1050
- Noyes FR, Butler DL, Grood ES, Zernicke RF, Hefzy MS (1984) Biomechanical analysis of human ligament grafts used in knee-ligament repairs and reconstructions. *J Bone Joint Surg Am* 66: 344-352
- Ogden, J. A., Alvarez, R. G., and Langerman, R. Lateral Epicondylitis: The FDA STUDY. 5th Congress of the International Society for Muskuloskeletal Shockwave Therapy - ISMST , 40. 26-6-2002. Winterthur, Switzerland, ISMST. Ref Type: Magazine Article

Pedersen HE, Key JA (1951) Pathology of calcareous tendinitis and subdeltoid bursitis. *Arch Surg* 62: 50-63

Perren, S. M. Aktivierung der Knochenbildung durch Stosswellentherapie in der Frakturbehandlung. AO Forschungsinstitut. 1993. Davos. Ref Type: Report

Pfister J, Gerber H (1997) Chronic calcifying tendinitis of the shoulder-therapy by percutaneous needle aspiration and lavage: a prospective open study of 62 shoulders. *Clin Rheumatol* 16: 269-274

Remberger K, Faust H, Keyl W (1985) Calcific tendinitis. Clinical aspects, morphology, pathogenesis and differential diagnosis. *Pathologe* 6: 196-203

Riley GP, Harrall RL, Constant CR, Cawston TE, Hazleman BL (1996) Prevalence and possible pathological significance of calcium phosphate salt accumulation in tendon matrix degeneration. *Ann Rheum Dis* 55: 109-115

Rompe G (1998) Orthopedic-traumatologic observations. *Orthopade* 27: 854-858

Rompe JD, Kirkpatrick CJ, Kullmer K, Schwitalle M, Krischek O (1998) Dose-related effects of shock waves on rabbit tendo Achillis. A sonographic and histological study. *J Bone Joint Surg Br* 80: 546-552

Rompe JD, Zoellner J, Nafe B (2001) Shock wave therapy versus conventional surgery in the treatment of calcifying tendinitis of the shoulder. *Clin Orthop* 72-82

Rupp S, Seil R, Kohn D (2000) Tendinosis calcarea of the rotator cuff. *Orthopade* 29: 852-867

Salomon FV (1993) *Lehrbuch der Geflügelanatomie*. Gustav-Fischer-Verlag: Jena

Saxena A (2000) Return to athletic activity after foot and ankle surgery: a preliminary report on select procedures. *J Foot Ankle Surg* 2000 Mar -Apr;39 (2):114 -9 39: 114-119

Schenk R (1965) Zur histologischen Verarbeitung von unentkalkten Knochen. *Acta Anat* 60: 3-19

Schleberger R, Senge T (1992) Non-invasive treatment of long-bone pseudarthrosis by shock waves (ESWL). *Arch Orthop Trauma Surg* 111: 224-227

- Seemann O, Rassweiler J, Chvapil M, Alken P, Drach GW (1992) Effect of low dose shock wave energy on fracture healing: An experimental study. *J Endurol* 6: 219-223
- Seifert G (1997) Heterotopic (extrasosseous) calcification (calcinosis). Etiology, pathogenesis and clinical importance. *Pathologe* 18: 430-438
- Seil R, Rupp S, Hammer DS, Ensslin S, Gebhardt T, Kohn D (1999) Extracorporeal shockwave therapy in tendinosis calcarea of the rotator cuff: comparison of different treatment protocols. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 137: 310-315
- Sell S, Schulz R, Balentsiefen M, Weber H, Kusswetter W (1996) Lesions of the Achilles tendon. A sonographic, biomechanical and histological study. *Arch Orthop Trauma Surg* 115: 28-32
- Staudenraus J, Eisenmenger W (1993) Fibre-optic hydrophone for ultrasonic and shock-wave measurements in water. *Ultrasonics* 31: 267-273
- Suso S, Peidro L, Ramon R (1988) Fracture of an ossification of the tendo calcaneus. *Acta Orthop Belg* 54: 391-393
- Takano Y, Turner CH, Burr DB (1996) Mineral anisotropy in mineralized tissues is similar among species and mineral growth occurs independently of collagen orientation in rats: results from acoustic velocity measurements. *J Bone Miner Res* 11: 1292-1301
- Traub W, Arad T, Weiner S (1992a) Growth of mineral crystals in turkey tendon collagen fibers. *Connective Tissue Research* 28: 99-111
- Traub W, Arad T, Weiner S (1992b) Origin of mineral crystal growth in collagen fibrils. *Matrix* 12: 251-255
- Uthoff HK (1975) Calcifying tendinitis, an active cell-mediated calcification. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 366: 51-58
- Uthoff HK, Loehr JW (1997) Calcific Tendinopathy of the Rotator Cuff: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *J Am Acad Orthop Surg* 5: 183-191
- Valchanou VD, Michailov P (1991) High energy shock waves in the treatment of delayed and nonunion of fractures. *Int Orthop* 15: 181-184

- Wang CJ, Ko JY, Chen HS (2001) Treatment of calcifying tendinitis of the shoulder with shock wave therapy. *Clin Orthop* 83-89
- Watson AD, Anderson RB, Davis WH (2000) Comparison of results of retrocalcaneal decompression for retrocalcaneal bursitis and insertional achilles tendinosis with calcific spur. *Foot Ankle Int* 2000 Aug ;21(8):638 -42 21: 638-642
- Wess O, Ueberle F, Duehrssen.R.N., et al. (1997) Working Group Technical Developments- Consensus Report. In *High Energy Shock Waves in Medicine*, Chaussy C, Eisenberger F, Jocham D, Wilbert D (eds) pp 59-71. Thieme: Stuttgart
- Wilcox DK, Bohay DR, Anderson JG (2000) Treatment of chronic achilles tendon disorders with flexor hallucis longus tendon transfer/augmentation. *Foot Ankle Int* 2000 Dec ;21(12):1004 -10 21: 1004-1010
- Wittenberg RH, Rubenthaler F, Wolk T, Ludwig J, Willburger RE, Steffen R (2001) Surgical or conservative treatment for chronic rotator cuff calcifying tendinitis--a matched-pair analysis of 100 patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 121: 56-59
- Woo SL, Hollis JM, Adams DJ, Lyon RM, Takai S (1991) Tensile properties of the human femur-anterior cruciate ligament-tibia complex. The effects of specimen age and orientation. *Am J Sports Med* 19: 217-225
- Yu JS, Witte D, Resnick D, Pogue W (1994) Ossification of the Achilles tendon: imaging abnormalities in 12 patients. *Skeletal Radiol* 23: 127-131
- Zhong P, Cioanta I, Cocks FH, Preminger GM (1997) Inertial cavitation and associated acoustic emission produced during electrohydraulic shock wave lithotripsy. *J Acoust Soc Am* 101: 2940-2950

7 Abschließende Bemerkung

Nach Beendigung der Arbeit gilt mein besonderer Dank:

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. M. Maier (Orthopädische Klinik und Poliklinik, LMU München, Direktor: Prof. Dr. med. H.J. Refior) für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Unterstützung. Seine Begeisterungsfähigkeit und sein persönliches Engagement verhalfen nicht selten zu neuer Motivation und Freude am experimentellen Arbeiten. Ihm verdanke ich die wesentlichen Grundlagen wissenschaftlichen Denkens und Handelns.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. K. Meßmer (Institut für Chirurgische Forschung, LMU, München) danke ich für meine Aufnahme an sein Institut und für die Möglichkeit zur Durchführung der Versuche. Herrn Prof. Dr. med. M. Delius danke ich für die Unterstützung der Versuchsplanung und Versuchsdurchführung, Herrn G. Adams für die Hilfe bei der praktischen Stoßwellenapplikation.

Herrn Prof. Dr. med. vet. F. Grimm und Dr. med. vet. J.R. Jacobi (Institut für Geflügelkrankheiten, LMU München, Oberschleißheim) für die Unterbringung und vorbildliche Betreuung der Tiere.

Herrn Dr. med. Stefan Milz (Anatomische Anstalt, LMU München, Vorstand Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Putz) danke ich für die Anleitung bei der Erstellung der histologischen Präparate und kontaktmikroradiographischen Untersuchungen. Danke auch den medizinisch-technischen Angestellten Frau C. Dinter, Frau G. Lippelt und Frau E. Maier, die mir immer bereitwillig geholfen haben.

Herrn Prof. Dr. med. A. Nerlich und Dr. med. C. Weiler (Institut für Pathologie, LMU München, Vorstand Prof. Dr. med. U. Löhrs) danke ich für die Unterstützung bei der Durchsicht und Beurteilung der histopathologischen und kontaktmikroradiographischen Präparate.

Herrn Prof. Dr. med. habil. Dr. Ing. W. Plitz (Labor für Biomechanik und experimentelle Orthopädie, LMU München) für seine Hilfe bei der Planung der biomechanischen Untersuchungen sowie bei Frau Dr. med. V. Hupertz und Herrn Dr. med. T. Saisu für die Anleitung bei der praktischen Durchführung der biomechanischen Untersuchungen.

Herrn Dr. Ing. F. Ueberle, Firma Dornier Medizintechnik, für die Vermessung der Stoßwellenquellen.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. C. Schmitz (Institut für Anatomie, Universität Rostock) für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Nicht zuletzt danke ich ganz besonders meinen Eltern und meinem Bruder für den Rückhalt in der Familie und die fortwährende, umfassende Unterstützung während der Zeit des Studiums und der Durchführung der Promotion.

8 Lebenslauf

Johannes Beckmann

- Geburt: 08. Januar 1975 in München
- Eltern: Ursula Beckmann, geb. Schiller
Dr. Bruno Beckmann, Zahnarzt
- Geschwister: Stefan Beckmann
- Schulausbildung: 1981-1985: Grundschule Oberhaching
1985-1994: Gymnasium Oberhaching
- Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife Juli 1994
- Zivildienst: 1994-1995: Friedel-Eder-Schule für Seelenpflegebedürftige Kinder
- Studium: 1995-2002: Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) zu München.
2001-2002: Praktisches Jahr
Chirurgische Klinik Innenstadt (LMU, Direktor: Prof. Dr. med. Mutschler),
Abteilung Innere Medizin des Krankenhauses Traunstein (LMU, Leiter: Dr. med. F. Klein)
Klinik für Orthopädische Chirurgie, Inselspital Bern, Schweiz (Direktor: Prof. Dr. med. Ganz).
- Studienabschluss: 23. Mai 2002
- Berufliche Tätigkeit: September 2002: Arzt im Praktikum in der Orthopädischen Klinik der Universität Regensburg am BRK Rheumazentrum Bad Abbach (Direktor: Prof. Dr. med. Grifka).