

Stoßwellen und Ultraschall bei verzögerter Knochenbruchheilung

Empirie oder Evidenz?

Die Knochenbruchheilung ist ein komplexer Prozess, der zellulär und durch Mediatoren moduliert wird. Die Einflussmöglichkeiten hierauf sind vielfältig und zielen im Wesentlichen auf eine biologische Protegierung des osteoblastischen Heilungsprozesses. Zur Realisierung der operativen Erfordernisse hierfür, wie Reposition und Stabilisation, sollten möglichst biologisch schonende perfusionserhaltende Operationstechniken zum Einsatz kommen. Zudem wurden in unterschiedlichen Bereichen wissenschaftliche Untersuchungen mit dem Ziel einer positiven Einflussnahme auf die Knochenbruchheilung vorangetrieben. Neben der Anwendung von elektromagnetischen Feldern und elektrischen Ladungen erwies sich insbesondere die mechanische Stimulation als Erfolg versprechend. In einem Frakturmodell des Schafmetatarsus [2] konnte experimentell gezeigt werden, dass innerhalb eines definierten Bereichs eine sog. kontrollierte Unruhe im Bruchspalt der Knochenbruchheilung zuträglich war. Bei Verlassen des Korridors und höheren intrafragmentären Bewegungen ging diese jedoch mit einer erhöhten Anzahl von Pseudarthrosen einher. Auch im Rahmen einer Multicenterstudie an 100 Patienten mit Tibiaschaftfrakturen und einer Behandlung mit Fixateur externe konnte durch Verwendung eines Fraktometers, d. h. eines feinfühligem Instruments zur Messung der Fixateurdeformation, nachgewiesen werden, dass interfragmentäre

Bewegungen bis zu einem gewissen Grad für die Knochenbruchheilung förderlich sein müssen, während ein Übersteigen eines Schwellenwerts dieser Bewegung zu deren Störung führt [8].

Bereits kurz nach Ende des Zweiten Weltkrieges wurde erstmalig über die positive Wirkung von energetischen Wellen auf die Frakturheilung am wachsenden Knochen berichtet [4], das Potenzial der Einflussnahme auf die Knochenbruchheilung wurde allerdings seinerzeit noch nicht erkannt.

Stoßwellentherapie

Sie wurde in den 1970er Jahren durch Chaussy et al. [7] im urologischen Fachgebiet zur invasionsfreien Zertrümmerung von Nierensteinen zunehmend eingesetzt. In tierexperimentellen Studien wurde auf der Suche nach unerwünschten Nebenwirkungen als Nebeneffekt dieser Methode die Auslösung einer Osteoinduktion festgestellt [12]. Durch die Stoßwellen kam es zu ossären und periostalen Mikroläsionen mit subperiostalen Blutungen und Mikrofrakturen. Wang et al. [29] postulierten die Initiierung einer inflammatorischen Phase mit Kallusbildung durch eine verstärkte Vaskularisation. Ekkernkamp et al. [11] konnten am Schafmodell nachweisen, dass eine schnellere Heilung eines Knochendefekts durch die Stoßwellentherapie erreicht werden kann. Auch humane Anwendungsstudien durch Rompe et

al. [24] und Schaden et al. [25] waren in der Behandlung von Frakturen und auch Pseudarthrosen positiv wirksam.

Die klinische Anwendung der Stoßwellentherapie war von Beginn an durch große Apparaturen geprägt, in denen die Schalldruckwellen mit entsprechender Energie, d. h. in hoher Amplitude und mit hohem Amplitudenanstieg entweder elektrohydraulisch, piezoelektrisch oder elektromagnetisch erzeugt werden mussten. Die Energie, welche im Rahmen dieser Maßnahme zur Anwendung kommt, liegt zwischen $0,28 \text{ mJ/mm}^2$ ($0,00028 \text{ J/m}^2$) und $0,6 \text{ mJ/mm}^2$ ($0,0006 \text{ J/m}^2$).

In tierexperimentellen Studien am Kaninchen wurde eine deutliche Osteoblastenstimulation nachgewiesen [18]: Es fanden sich zunächst primär Schädigungen der Osteozyten, welche innerhalb von 72 h von einer Osteoblastenstimulation gefolgt waren. In den histologischen Bildern zeigte sich eine mechanische Schädigung der Trabekel mit Blutungen im Bereich des spongiosen Knochens. Nach 3 Wochen wurden im Verlauf eine Verdickung der Kortikalis, weiterhin eine steigende Anzahl und Aktivität der Osteoblasten festgestellt.

Ultraschalltherapie

Klug, u. Knoch [15] und Klug et al. [16] wiesen ab 1983 den positiven Effekt des Ultraschalls auf die Knochenbruchheilung nach. Sie verwendeten bei den tier-



Abb. 1 ▲ Patient mit u. a. drittgradig offener Unterschenkelfraktur, **a** nach Anlage eines gelenküberbrückenden Fixateur externe zur Weichteilkonditionierung, **b** postoperatives Röntgenbild nach Abheilung der Weichteile und Stabilisation der Frakturen, **c** 3 Monate nach Stabilisation, außer einer diskreten medialen Reaktion periostal kein Nachweis einer fortschreitenden Durchbauung, Beginn der Ultraschalltherapie, **d** nach weiteren 2 Monaten mit Ultraschalltherapie Nachweis einer fortschreitenden knöchernen Konsolidierung (aktuelles Bild, April 2014, Patient wieder arbeitsfähig)

experimentellen Studien jeweils ein ungespultes Ultraschallsignal.

Duarte [9] untersuchte gepulste Ultraschallwellen und beschrieb eine deutliche Reduktion der Wärmeentwicklung bei Anwendung dieser Methodik, er legte später in weiteren Untersuchungen die Grundlagen zur Optimierung der physikalischen Grundlagen zur Anwendung der Ultraschalltherapie. Er verwendete eine Frequenz von 1,5 MHz (0,0015 Hz), eine Impulslänge von 200 μ s (0,0002 s) und eine Pulswiederholungsfrequenz von 1 kHz (1000 Hz) bei einer Intensität von 30 mW/cm² (300 W/m², [10]).

Die erste Anwendung am Menschen veröffentlichten Klug u. Knoch [15] bei distaler Radiusfraktur, Heckmann [14] konnte einen positiven Heilungseffekt frischer Frakturen an der Tibiadiaphyse und am distalen Radius nachweisen. Xavier u. Duarte [30] beschrieben einen durch die Ultraschalltherapie bewirkten positiven Effekt auf Pseudarthrosen, der später durch Pigozzi et al. [22] bestätigt wurde.

An einem humanen Fibroblastenmodell wurden im Rahmen einer Promotionsarbeit [31] eine verstärkte zelluläre Proliferation, Migration und Matrixproduktion nachgewiesen, verbunden mit einer Aktivierung von Kinasen und mechanorezeptorspezifischen Kaskaden. Parallel hierzu wurde über dopplersonografische Untersuchungen die verstärkte An-

giogenese nach Ultraschalltherapie mit konsekutiver Kallusmodulation festgestellt [3, 23].

Die Ultraschalltherapie lässt sich in der Praxis aufgrund der einfachen und energiearmen Erzeugungsmöglichkeit der durchweg gepulsten Energiepräsenz durch den Patienten selbst in der direkten Frakturumgebung leicht anwenden. Die lokale Reaktion hierauf ist anhand des folgenden Fallbeispiels ersichtlich.

Fallbeispiel 1. Ein 56-jähriger Patient hatte sich im Rahmen eines Verkehrsunfalls eine Unterschenkelfraktur mit drittgradigem Weichteilschaden zugezogen, die Erstversorgung erfolgte mit gelenküberbrückendem Fixateur externe (■ **Abb. 1a**) und Weichteilmanagement. Nach Abheilen der Weichteile wurden eine Plattenosteosynthese der Fibula und die Stabilisierung der Tibia durch einen Verriegelungsmarknagel vorgenommen (■ **Abb. 1b**). In der Folge zeigten sich keine Tendenzen einer knöchernen Durchbauung in der radiologischen Verlaufskontrolle mit Ausprägung einer „delayed union“ (■ **Abb. 1c**). Im Rahmen der daraufhin initiierten Anwendung der gepulsten Ultraschalltherapie kam es bereits nach 2 weiteren Monaten zu einer deutlichen Kallusbildung (■ **Abb. 1d**) und zur klinischen Konsolidierung der tibialen Fraktur.

Evidenzbasierte Studienlage

Stoßwellentherapie

Bezüglich ihrer Anwendung zur Behandlung von Pseudarthrosen liegt eine Promotionsarbeit von Valeskini [27] vor, welche methodisch einer retrospektiven Studie mit großer Fallzahl entspricht. In diese Arbeit wurden 75 Patienten mit Pseudarthrosen an der Tibia, am Femur, am Skaphoid, am Oberarm und am Unterarm sowie an weiteren Lokalisationen untersucht. Es handelte sich um 50 männliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 45,8 Jahren und einer Altersverteilung im Bereich von 19 bis 79 Jahren, des Weiteren um 25 Patientinnen mit einem Altersdurchschnitt von 55 Jahren bei einer Altersverteilung von 22 bis 95 Jahren.

Eintrittsvoraussetzung der Patienten zur Aufnahme in die Studie war eine fehlende knöcherne Durchbauung eines Knochenbruchs 3 bis 48 Monate nach dessen Eintritt (Durchschnitt 10 Monate).

Unter den Bruchfehlheilungen befanden sich 15 Patienten mit einer verzögerten Knochenbruchheilung, 35 Patienten hatten eine atrophe und 25 eine hypertrophe Pseudarthrose. Konservativ vorbehandelt waren 14 Patienten, operativ mit unterschiedlichsten Implantaten (Platten, Marknägel, dynamische Hüftschrauben,

Fixateur externe usw.) vorversorgt 61 Patienten.

Die Anwendung der extrakorporalen Stoßwellentherapie erfolgte in Allgemeinnarkose im OP (Operationssaal). Bei den Patienten wurden zwischen 1000 und 4000 Impulse mit einer Intensität von 18–26 kV (18.000–26.000 V) angewendet, die Impulsfrequenz betrug um 4 Hz, die Therapiedauer 20 bis 60 min.

Die Eingangskriterien wurden mit einer nativradiologischen Untersuchung vor Behandlungsbeginn und im Verlauf dokumentiert, Zielgröße war die Überbrückung des Frakturspalts.

Insgesamt 54 Patienten zeigten eine knöcherne Ausheilung, 21 Patienten konnten mit Hilfe der Stoßwellentherapie nicht geheilt werden. Die durchschnittliche Ausheilungsdauer betrug 200 Tage, 53% aller Heilungen fanden innerhalb von 125 Tagen statt. Die Konsolidierungsrate der hypertrophen Pseudarthrosen betrug 84%, die der atrophischen Pseudarthrosen 71%, und nur 53% verzögerte Knochenbruchheilungen konnten zur Durchbauung gebracht werden. Die schlechteste Heilungsrate zeigten Skaphoidfrakturen mit 20%, die beste Tibiafrakturen mit 73%. Statistische Signifikanzen der durch die Stoßwellentherapie getriggerten Knochenbruchheilung konnten in der Studie nicht festgestellt werden. Nebenwirkungen beinhalteten 10 Petechien, 6 Hämatome und je eine Rötung, Schwellung und arterielle Blutung.

Diese Studie zur Untersuchung der Stoßwellentherapie ist mit dem Evidenzlevel III belegt.

Ultraschalltherapie

Hierzu liegt eine systematische Literaturübersichtsarbeit von Oktober 2011 vor, das Datenmaterial wurde vom Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger aus PubMed, CRD („Centre for Reviews and Dissemination“) und Cochrane generiert. Folgende Suchwörter wurden in PubMed eingegeben: „low intensity pulsed ultrasound“ sowie „bone healing“. In der CRD-Datenbank wurde nach „low intensity pulsed ultrasound“ sowie nach „fracture“ und in der Cochrane-Datenbank nach „low intensity pulsed ultrasound“, „fracture“ sowie „bone“ gesucht.

Trauma Berufskrankh 2014 · 16[Suppl 3]:254–258 DOI 10.1007/s10039-014-2076-4
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

M. Arand

Stoßwellen und Ultraschall bei verzögerter Knochenbruchheilung. Empirie oder Evidenz?

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Nutzung von Stoßwellen und Ultraschall zeigt positive Effekte bei Anwendung im Rahmen der normalen, verzögerten oder ausbleibenden Knochenbruchheilung. Stoßwellen sind energiereicher und erfordern zur Erzeugung einen höheren apparativen Aufwand als der Ultraschall. Zudem ist ihre Quote an Nebenwirkungen laut Literatur höher als bei der Sonografie.

Evidenz. Für *Stoßwellen* ergibt die aktuelle Studienlage einen einfachen positiven Hinweis für die Verbesserung der Knochenheilung bei frischen Frakturen und bei Pseudarthrosen, die Studienlage ist mit dem Evidenzlevel III belegt. Statistische Signifikanzen sind

nicht beschrieben. Für *Ultraschall* liegen methodisch wesentlich bessere Studien (teils prospektiv randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert) und systematische Literaturübersichtsarbeiten vor, in denen ein deutlich positiver Effekt der Ultraschalltherapie auf die Pseudarthrosenheilung gefunden wurde, teilweise mit positiver statistischer Signifikanz. Der Evidenzlevel dieser Studien bewegt sich in dem Bereich Ia–Ib.

Schlüsselwörter

Knochenbruchheilung · Pseudarthrose · Stoßwellen · Ultraschall · Nebenwirkungen

Shock wave and ultrasound in delayed bone healing. Empiricism or evidence?

Abstract

Background. The application of shock wave and ultrasound shows positive effects supporting regular, delayed, and rejected bone healing. Shock waves are more energetic and require a higher apparative expenditure compared to ultrasound. The literature reports indicate that shock waves are associated with more undesirable side-effects.

Evidence. For *shock waves*, a simple positive effect for improvement of bone healing in acute fractures and in pseudarthrosis is reported in the literature; these studies have evidence level III. Statistical significances are

not provided. For *ultrasound*, the methodology of the studies is much better (prospective, randomized, double blind, placebo controlled) including systematic literature reviews. They clearly show a positive effect of ultrasound in healing pseudarthrosis, partially with positive statistical significance. The evidence level is Ia–Ib.

Keywords

Bone healing · Pseudarthrosis · Shock waves · Ultrasound · Side effects

In PubMed wurden 20 Arbeiten gefunden, unter Addition des Suchkriterium „randomized controlled trial“ wurden 27 Arbeiten isoliert. In CRD fanden sich 5 Publikationen und in Cochrane 35 Arbeiten. Aus dieser Gesamtzahl von 69 Treffern wurden analytisch 9 hochwertige Studien [5, 6, 13, 17, 19, 20, 21, 26, 28] mit exaktem „fitting“ auf die Thematik ausgewählt. Bei 8 Arbeiten handelte es sich um systematische Übersichtsarbeiten mit hohem Aktualitätsgrad, eine Studie war randomisiert und kontrolliert. Der systematische Literaturreview deutete auf eine starke Inhomogenität der Einzelstudien bezüglich Frakturort, Dauer der Ultraschallanwendung, Vergleichsgruppen sowie Unterschiede in der chirurgischen

Frakturbehandlung (Osteosynthese, Zugangswege usw.) hin.

Die Studien ergaben keine Evidenz einer positiven Beeinflussung der Frakturheilung durch Ultraschalltherapie bei frischen Frakturen, zeigten jedoch einen „tendenziell positiven Effekt bei der Behandlung von Pseudarthrosen durch Ultraschalltherapie“. Der systematische Literaturreview ist mit dem Evidenzlevel Ia belegt.

Exemplarisch werden im Folgenden die Ergebnisse einer multizentrischen, prospektiv randomisierten plazebokontrollierten Doppelblindstudie zur Wirksamkeit der Ultraschalltherapie im Rahmen einer Promotionsarbeit [1] dargestellt.

Resultate – Beispiel

Untersucht wurden 101 Patienten mit Frakturheilungsstörungen an der Tibiadiaphyse nach Osteosynthese, die angewendeten Osteosynthesenformen waren Marknagel, Platte, Kirschner-Drähte oder Fixateur externe. Einschlusskriterium in die Studie war keine komplette knöcherne Durchbauung nach >4 Monaten. Es wurden eine Ultraschalltherapie über 120 Tage mit jeweils 20-minütiger Anwendung (Exogen®, n=51) mit einer ebenfalls 120 Tage dauernden jeweils 20-minütigen Anwendung eines Plazebogeräts (n=50) verglichen. Weder Patient noch Therapeut waren in der Lage, zu erkennen, ob ein echtes Ultraschallgerät oder ein Plazebogerät vorlag.

Vor Behandlungsbeginn erfolgte eine Dünnschicht-CT (CT: Computertomografie) der behandelten Knochenregion, nach 120 Tagen Therapie wurde wiederum eine Dünnschicht-CT der Zielregion vorgenommen.

Zielgrößen waren die Zunahme der Knochendichte im Frakturspalt und die volumenberechnete Reduktion der Defektzone.

Aufgrund einer fehlenden Ausgangsvariablen kam es bei 17 Patienten aus statistischen Gründen zu einem „drop out“, sodass 46 Patienten mit Ultraschalltherapie gegenüber 38 Patienten mit Anwendung des Plazebogeräts Eingang in die Studie fanden. Davon waren 70% Männer und 30% Frauen, das Alter der mit Ultraschall behandelten Patienten betrug im Durchschnitt 43 Jahre, das Alter der Kontrollgruppe 48 Jahre. In ersterer Gruppe waren 35% der Patienten Raucher, in Letzterer 46%. Bezüglich des Therapiebeginns sowie des Weichteilschadens fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Bei der vorausgegangenen Osteosynthese handelte es sich in der mit Ultraschall behandelten Gruppe in 57% um Marknägel, in 37% um Platten und in 29% um Fixateur externe. In der Gruppe, in der das Plazebogerät zum Einsatz kam, betrug die Anteile für Marknägel 48%, für Platten 38% und für den Fixateur externe 34%.

Knochendichte. Ohne Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen fanden sich für die mit Ultraschall behandelte Grup-

pe im Median ein Zuwachs von 399,5 HU (Hounsfield-Einheiten) und in der Gruppe mit Plazebogeräteinsatz ein Zuwachs von 227,6 HU, eine statistische Signifikanz konnte nicht festgestellt werden (p-Wert 0,02).

Mit Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen durch die jeweils schlechteste Variable zeigte die Knochendichte nach Ultraschalltherapie im Median einen Zuwachs von 361,5 HU gegenüber der Plazebobehandlung von 113,6 HU, dieser Wert belegt eine statistische Signifikanz (p-Wert 0,0077).

Bezüglich des 95%-Konfidenzintervalls und des relativen Benefits ohne Ersatz der Ausgangsvariablen zeigte die Knochendichte durch Ultraschall einen Zuwachs von 280–518 HU (Median 399 HU), der relative Benefit betrug hier 1,75 (383–312 HU).

Reduktion der Defektzone im Frakturspalt. Ohne Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen führte die Ultraschallbehandlung im Median zu einer Reduktion von $-0,0272 \text{ cm}^3$ ($-2,72 \times 10^{-8} \text{ m}^3$) gegenüber der Plazebobehandlung von $-0,0183 \text{ cm}^3$ ($-1,83 \times 10^{-8} \text{ m}^3$), was statistisch signifikant war (p-Wert 0,0082).

Auch bei Ersatz der fehlenden Ausgangsvariablen durch die jeweils schlechteste Variable ergab sich im Median eine Reduktion der Defektzone im Frakturspalt von $-0,0267 \text{ cm}^2$ ($-2,67 \times 10^{-6} \text{ m}^2$) gegenüber $0,0139 \text{ cm}^2$ ($1,39 \times 10^{-6} \text{ m}^2$) nach Plazebobehandlung, was ebenfalls eine statistische Signifikanz (p-Wert 0,0005) bedeutet.

Bezüglich des 95%-Konfidenzintervalls und des relativen Benefits ohne Ersatz der Ausgangsvariablen betrug die Reduktion der Defektzone im Frakturspalt $-2,3$ bis $-3,0 \text{ mm}^2$ ($-2,3 \times 10^{-6} \text{ m}^2$ bis $-3,0 \times 10^{-6} \text{ m}^2$; Median $-2,7 \text{ mm}^2$ bzw. $-2,7 \times 10^{-6} \text{ m}^2$), dies entsprach einem relativen Benefit von 1,5 (2,5–1,8).

Insgesamt konnte also mit dieser Studie die Wirksamkeit der Ultraschalltherapie für „delayed union“ und Pseudarthrose der Tibiadiaphyse multizentrisch nachgewiesen werden, eine Publikation der Ergebnisse erfolgte durch Schofer et al. [26].

Sekundäre Zielgrößen wie Schmerzen, Zeitpunkt der Vollbelastung und Nebenwirkungen waren in der plazebokontrol-

lierten Studie in den einzelnen Gruppen ohne Unterschiede.

Die Studie trägt das Evidenzlevel Ib.

Fazit für die Praxis

- Die Studienlage für die Untersuchung der Wirksamkeit der Stoßwellen- sowie der Ultraschalltherapie auf die Knochenbruch- und Pseudarthrosenheilung beim Menschen ist sehr inkonsistent.
- Die Studienlage sowie das Evidenzlevel der Studien sind für die Ultraschalltherapie deutlich besser als für die Stoßwellentherapie (Evidenzlevel Ultraschall Ia/Ib gegenüber Stoßwellen III/IV).
- Auf Basis der Studienlage ergibt sich ein starker Hinweis auf eine positive Wirkung der Ultraschalltherapie insbesondere bei der „delayed union“ und der Pseudarthrose.
- Für die Stoßwellentherapie findet sich lediglich ein einfacher Hinweis auf die positive Wirkung bei frischen Frakturen und bei Pseudarthrosen.
- Die technische Applikation von Stoßwellen ist aufgrund des höheren apparativen Aufwands, aber auch der höheren applizierten Energie im Vergleich zum Ultraschall deutlich problematischer.
- Die Nebenwirkungen der Stoßwellentherapie sind häufiger und schwerwiegender als die der Ultraschalltherapie.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Arand

Klinik für Unfall-, Wiederherstellungschirurgie und Orthopädie, Klinikum Ludwigsburg, Posilipostraße 4, 71640 Ludwigsburg
Markus.Arand@kliniken-lb.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Arand gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Literatur

1. Aigner J (2007) Wirksamkeit niederenergetisch, gepulsten Ultraschalls auf die verzögerte Frakturheilung der unteren Extremität. Med. Dissertation, Universität Ulm
2. Augat P, Margevicius K, Simon J et al (1998) Local tissue properties in bone healing: influence of size and stability of the osteotomy gap. *J Orthop Res* 16:475–481
3. Azuma Y, Ito M, Harada Y et al (2001) Low intensity pulsed ultrasound accelerates rat femoral fracture healing by acting on the various cellular reactions in the fracture callus. *J Bone Miner Res* 16:671–680
4. Buchtala V (1948) Die Ultraschallwirkung auf den wachsenden Knochen. *Strahlentherapie* 78:127–130
5. Busse J, Bhandari M, Kulkarni A et al (2002) The effect of low-intensity pulsed ultrasound therapy on time to fracture healing: a meta-analysis. *CMAJ* 166:437–441
6. Busse J, Kaur J, Mollon B et al (2009) Low intensity pulsed ultrasonography for fractures: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 338:b351
7. Chaussy C, Forssmann B, Brendel W et al (1980) Berührungsfreie Nierensteinzertrümmerung durch extrakorporal erzeugte, fokussierte Stoßwellen. In: Schmiedt E, Bauer HW, Chaussy C, Staehler G (Hrsg) Beiträge zur Urologie, Bd 2. Karger, Basel
8. Claes L, Grass R, Schmickal T et al (2002) Monitoring and healing analysis of 100 tibial shaft fractures. *Langenbecks Arch Surg* 387:146–152
9. Duarte LR (1983) The stimulation of bone growth by ultrasound. *Arch Orthop Trauma Surg* 101:153–159
10. Duarte LR (1996) Development activities leading to the signal specifications for the SAFHS used low-intensity ultrasound device. Pamphlet. Exogen, Piscataway, S 2–13
11. Ekkernkamp A, Bosse A, Haupt G et al (1992) Der Einfluß der extrakorporalen Stoßwellen auf die standardisierte Tibiafraktur am Schaf. In: Ittel T, Sieberth G, Matthias H (Hrsg) Aktuelle Aspekte der Osteologie. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 307–310
12. Graff J, Richter K, Pastor J (1988) Effect of high energy shock waves on bony tissue. *Urol Res* 16:252–258
13. Griffin XL, Costello I, Costa ML (2008) The role of low intensity pulsed ultrasound therapy in the management of acute fractures: a systematic review. *J Trauma* 65:1446–1452
14. Heckman JD, Ryaby JP, McCabe J et al (1994) Acceleration of tibial fracture-healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound. *J Bone Joint Surg Am* 76:26–34
15. Klug W, Knoch H (1986) Durch biophysikalische Untersuchungen Quantifizierung der Knochenbruchheilung nach Ultraschallstimulation von distalen Radiusfrakturen. *Beitr Orthop Traumatol* 33:384–391
16. Klug W, Franke W, Knoch H (1986) Scintigraphic control of bone fracture healing under ultrasonic stimulation. *Eur J Nucl Med* 11:494–497
17. Lenza M, Belloti JC, Andriolo RB et al (2009) Conservative interventions for treating middle third clavicle fractures in adolescents and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD007121. DOI 10.1002/14651858.CD007121.pub2
18. Maier M, Milz S, Wirtz C et al (2002) Grundlagenforschung zur Applikation extrakorporaler Stoßwellen am Stütz- und Bewegungsapparat. *Orthopäde* 31:667–677
19. Medical Services Advisory Committee (MSAC) (2001) Low intensity ultrasound treatment for acceleration of bone fracture healing – Exogen™ bone growth stimulator. MSAC Secretariat through HTA Access Point, Australian Government Department of Health, Canberra
20. Mundi R, Petis S, Kaloty R et al (2009) Low-intensity pulsed ultrasound: fracture healing. *Indian J Orthop* 43:132–140
21. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2010) Interventional procedure overview of low-intensity pulsed ultrasound to promote fracture healing. NICE, London Manchester. <http://www.nice.org.uk/nice-media/live/12408/49936/49936.pdf>. Zugriffen: 11.10.2011
22. Pigozzi F, Moneta M, Giombini A et al (2004) Low-intensity pulsed ultrasound in the conservative treatment of pseudarthrosis. *J Sports Med Phys Fitness* 44:173–178
23. Rawool N, Goldberg B, Forsberg F et al (2003) Power doppler assessment of vascular changes during fracture treatment with low intensity ultrasound. *J Ultrasound Med* 22:145–153
24. Rompe J, Eysel P, Hopf C et al (1997) Extrakorporale Stoßwellenapplikation bei gestörter Knochenheilung. *Unfallchirurg* 100:845–849
25. Schaden W, Fischer A, Sailler A (2001) Extracorporal shock wave therapy of nonunion or delayed osseous union. *Clin Orthop Relat Res* 387:90–94
26. Schofer M, Block J, Aigner J et al (2010) Improved healing response in delayed unions of the tibia with low-intensity pulsed ultrasound: results of a randomized sham-controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 11:229
27. Valeskini K (2008) Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) in der Behandlung von Pseudarthrosen. Med. Dissertation, Universität Graz
28. Walker N, Denegar C, Preische J (2007) Low-intensity pulsed ultrasound and pulsed electromagnetic field in the treatment of tibial fractures: a systematic review. *J Athl Train* 42:530–535
29. Wang C, Huang H, Yang K et al (2002) Pathomechanism of shock wave injuries on femoral artery, vein and nerve. An experimental study in dogs. *Injury* 33:439–446
30. Xavier AM, Duarte LR (1998) Estimulacao ultrasonica do cato osseo. *Rev Brasil Orthop* 18:73–80
31. Zhou S (2003) Cellular and molecular mechanisms induced by low intensity pulsed ultrasound in human skin fibroblasts. Med. Dissertation, Universität Ulm