

Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Krauspe

Das Verhalten peripherer Nerven bei der
Unterschenkelverlängerung nach Ilizarov
Eine experimentelle Studie am Hund

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Jörg Lehmann
2001

Als Inauguraldissertation gedruckt
mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. D. Häussinger, Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. W. Rüther

Korreferentin: Priv.-Doz. Dr. med. E. Neuen-Jakob

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. W. Rüter, Orthopädische Universitätsklinik Hamburg (ehemals HHU Düsseldorf) danke ich für die Überlassung des Themas.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Priv.-Doz. Eva Neuen-Jakob, Neuropathologie der HHU Düsseldorf und Herrn Prof. Dr. med. Bernd Fink, Orthopädische Universitätsklinik Hamburg für die unermüdliche und intensive Betreuung der Durchführung und Abfassung der Promotionsarbeit.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Tierversuchsanlage der HHU Düsseldorf für die freundliche Unterstützung bei den Versuchen, bei den med. techn. Assistentinnen des Institutes für Neuropathologie der HHU Düsseldorf für die Hilfe bei der Anfertigung der histologischen Präparate und bei Herrn Dr. Schleicher, C. und O. Vogt Institut für Hirnforschung Düsseldorf bei der Erstellung des Programms zur Vermessung der Nervenfasern.

Mein spezieller Dank gilt meiner Mutter, die mir mein Medizinstudium ermöglicht hat.

Inhaltsverzeichnis	Seite
I. Einleitung	1
1. Extremitätenverlängerung nach Ilizarov	1
1.1 Historische Entwicklung	1
1.2 Heute angewandte Verfahren	4
2. Anatomie und Histologie peripherer Nerven	5
3. Neuropathologie peripherer Nerven	8
3.1 Histopathologische Einteilung von Nervenläsionen	8
3.2 Klinische Einteilung der Nervenläsionen	10
3.3 Zugwirkungen und Zugschäden am peripheren Nerv	12
4. Nervenschädigungen bei der Kallusdistraktion	13
4.1 Klinische Beobachtungen.....	13
4.2 Elektrophysiologische Untersuchungen bei Patienten	16
4.3 Histologische und histomorphometrische Untersuchungen bei tier-experimentellen Studien.....	17
5. Einteilung der Nervenschäden bei Extremitätenverlängerungen.	20
6. Zielsetzung der Arbeit	21
II. Material und Methoden	23
1. Einleitung	23
2. Versuchstiere	23
3. Ringfixateur	23

IV

4.	Anästhesie	24
5.	Operation	24
6.	Versuchsablauf	25
7.	Untersuchtes Gewebe und Untersuchungsmethoden.....	26
7.1.	Gewinnung und Verarbeitung des Rückenmarks	26
7.2.	Gewinnung und Fixierung der Nerven.....	27
7.3.	Parafinschnitte des Rückenmarks	28
7.4.	Semidünnschnitte der Nerven	28
7.5.	Ultradünnschnitte der Nerven	29
7.6.	Histomorphometrie	29
III.	Ergebnisse	32
1.	Funktion der Extremitäten während des Versuchsablaufes	32
2.	Makroskopie.....	32
3.	Kontrolltiere und Kontrollseiten	32
4.	Rückenmark.....	32
5.	Periphere Nerven	33
5.1	Semi-, Ultradünnschnitte im Licht- und Elektronenmikroskop	33
5.2	Histomorphometrie.....	37
5.2.1	Vergleich der Faszikel.....	37
5.2.2	N. peroneus profundus.....	38
5.2.3	N. tibialis	38
5.2.4	Formfaktor.....	39
5.2.5	Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B.....	40

IV.	Diskussion.....	41
V.	Literaturverzeichnis	51
VI.	Tabellen	62
VII.	Histogramme.....	66
VIII.	Streuungsdiagramme.....	74
IX.	Lebenslauf	78
X.	Zusammenfassung.....	79

Einleitung

1. Extremitätenverlängerung nach Ilizarov

1.1 Historische Entwicklung

Die Extremitätenverlängerung durch Kallusdistraction wird heute weltweit routinemäßig bei angeborenen und erworbenen Gliedmaßenverkürzungen angewendet.

Die Anfänge der Extremitätenverlängerung reichen bis an das Ende des 19. Jahrhunderts zurück. Langenbeck (1869), Hopkins und Penrose (1889) sowie von Eiselsberg (1897) beschrieben verschiedene Techniken, bei denen es sich meistens um eine Ein-Schritt-Verlängerung nach einer Osteotomie handelte (*Klapp und Block 1930, Magnusson 1913*). Codivilla (1905) aus Bologna führte 1902 eine Methode ein, bei der er nach einer Femurosteotomie über einen transkalkanearen Nagel einen kontinuierlichen Zug ausübte und so Beinverlängerungen von bis zu acht Zentimetern erreichte. Ombredanne berichtete über ein Kind, bei dem erstmals 1912 eine langsame und schrittweise Verlängerung über einen externen Fixateur mit Schraubvorrichtung durchgeführt worden war. Jedoch wurde aufgrund einer Minderdurchblutung der Haut und einer Wundinfektion das Behandlungsziel nicht erreicht (*Moseley 1991, Paterson 1990, Wiedemann 1996*).

Putti (1921) führte seit 1910 Verlängerungen von Oberschenkeln durch. Er benutzte erstmals Kirschner-Drähte und Zugbügel mit Gewichten. 1934 entwickelte er einen unilateralen Fixateur, das Osteoton, mit dem er kontrolliert und schrittweise zwei bis drei Millimeter täglich verlängerte. Er erkannte bei seinen Versuchen, dass der Weichteilmantel bei der Verlängerung das größte Problem darstellt. Außerdem unterschied er zwischen Fällen, bei denen die ursprüngliche Länge wieder hergestellt und Fällen bei denen über die herkömmliche Länge hinaus gestreckt wurde (*Moseley 1991, Paterson 1990, Wiedemann 1996*).

Bier (1905, 1923) erkannte schon 1905 den knochenbildenden Reiz, der vom Frakturhämatom ausgeht und setzte seine Erkenntnis 1923 bei Femur-

verlängerungen um, indem er nach der Osteotomie wenige Tage abwartete und erst dann mit der Distraction begann (*Moseley 1991, Wiedemann 1996*). Abott (1927, 1932) übernahm diesen Ansatz bei seinen Extremitätenverlängerungen und der Osteotomie folgte eine Latenzzeit von bis zu zehn Tagen, um eine primäre Kallusbildung zu erreichen. Er stabilisierte außerdem das proximale und distale Fragment mit jeweils zwei gespannten Drähten und konnte so die Rate der häufig beobachteten Osteomyelitiden senken, da nun keine Kippfreiheit mehr bestand. 1939 stellte er zusammen mit Saunders einen weiterentwickelten Distaktionsapparat vor, bei dem ein zusätzlicher Gewindehals an den externen Stangen den kontrollierten Zuwachs der Verlängerung ermöglichte (*Abott und Saunders 1939, Paterson 1990, Wiedemann 1996*).

Allan (1948) empfahl die minimal-invasive Osteotomie unter Schonung des Periostes, um die Durchblutung nicht stärker zu minimieren, sowie die kontrollierte Distraction auf 1,5 mm pro Tag zu beschränken, was eine deutliche Reduktion der üblichen Distaktionsweite bedeutete (*Moseley 1991, Wiedemann 1996*). Wittmoser (1953) stellte 1944 erstmals einen Ringfixateur zur Verlängerung von Unterschenkeln vor (*Wiedemann 1996*).

Ilizarov (1954, 1989, 1990) nahm viele dieser Ideen auf und stellte 1951 seinen Ringfixateur vor, den er zunächst hauptsächlich zur Stabilisierung von Mehrfragmentfrakturen mit ausgeprägten Weichteilschäden und für Achsenkorrekturen benutzte (*Wiedemann 1996*). 1956 entdeckte er bei einer herkömmlichen Korrektur einer deformierten Extremität durch offene Osteotomie, Distraction und Knochentransplantation die Neubildung von Knochen im Distractionsspalt. Seit dieser Zeit beschäftigte sich Ilizarov mit der Knochenneubildung und dem Verhalten des Weichteilmantels unter der kontrollierten kontinuierlichen Distraction mittels Ringfixateur. Daraufhin formulierte er (1989a) das Gesetz der Zugkraft, welches besagt, dass gradueller Zug auf lebendes Gewebe Mechanismen hervorruft, die Regeneration und Wachstum von bestimmten Gewebestrukturen (Knochen, Gefäße, Nerven, Haut, Muskeln, Faszien, Bänder) aktivieren und aufrechterhalten können. Er (1989, 1992) entwickelte Prinzipien der

Extremitätenverlängerung, die heute noch zum größten Teil ihre Gültigkeit besitzen.

Ilizarov forderte:

- Die minimalinvasive Kortikotomie unter Schonung der Gefäßversorgung zur Verbesserung der Knochenregeneration,
- eine postoperative Latenzzeit zur primären Kallusbildung,
- eine Distraktionsrate von einem Millimeter pro Tag in möglichst vielen Einzelschritten,
- eine axiale Dynamisierung durch Belastung der Extremität zur weiteren Induktion der Knochenneubildung,
- die Benutzung eines rigiden Ringfixateurs mit gespannten, sich kreuzenden, Kirschner-Drähten,
- die uneingeschränkte Bewegung der angrenzenden Gelenke während der Distraktion, um Kontrakturen und Funktionseinbußen zu vermeiden.

Neben der von Ilizarov entwickelten Methode fanden noch weitere Distraktionsverfahren in den 60er und 70er Jahren schnell Verbreitung. Kawamura et al. (1968, 1981) stellten ein System vor, bei dem jedoch nicht täglich distrahiert wurde, sondern einmal pro Woche in drei bis fünf Sitzungen unter Narkose gestreckt wurde. 1971 veröffentlichte Wagner (1971, 1978) seine Ergebnisse der operativen Beinverlängerung mit einer neuen Methode. Er benutzte einen monolateralen externen Fixateur und distrahierte 1,5 mm pro Tag. Nach Abschluss der Distraktion wurde eine Spongiosaplastik und eine überbrückende Plattenosteosynthese angeschlossen. Wenige Jahre später entwickelten De Bastiani et al. (1987) einen ähnlichen Fixateur, den Orthofix, übernahmen jedoch den Distraktionsablauf von Ilizarov.

1.2 Heute angewandte Verfahren

In den letzten Jahren hat sich die Kallusdistraktion weltweit etabliert. Es ist ein Routineverfahren mit einer großen Anzahl von Indikationen geworden.

Hierzu zählen Veränderungen der Extremitäten durch Verkürzungen, Achsabweichungen und Knochendefekte unterschiedlicher Ätiologie:

- Kongenitale (Achondroplasie, amniotische Abschnürungen, Dyschondroplasie, Osteogenesis imperfecta,...),
- neurogene (Poliomyelitis, Spina bifida, Zerebralparese),
- stoffwechselbedingte (Rachitis, Hypophosphatämie, Cystinurie),
- knochenatrophe und -hypertrophe (Frakturen, akute/chronische Osteomyelitiden, Malignome, septische Arthritiden, kartilaginäre Exostosen),
- erworbene (posttraumatisch, Pseudarthrose,..).

(Aquerreta et al. 1994, Cattaneo et al. 1988, Dahl et al. 1994, Fink und Krieger 1995, Fink et al. 1996, Ilizarov 1990, Ilizarov 1992, Paley 1988, Pfeil und Niethard 1990, Rajacich et al. 1992, Zippel und Lang 1993).

Bei der Extremitätenverlängerung durch Kallusdistraktion wird ein durchtrennter Röhrenknochen nach einem genauen Schema distrahiert. Als Sonderform besteht die epiphyseale Distraktion, bei der kurz vor Verschluss der Wachstumsfuge diese nach gleichem Schema auseinandergezogen wird *(De Bastiani et al. 1986, De Pablos et al. 1986)*. Zuerst wird ein externer Fixateur an der betroffenen Extremität unter genauer Berücksichtigung der anatomischen Verhältnisse angebracht *(Borrione et al. 1988)*. Hierzu wird meistens ein Ringfixateur verwendet, aber auch monolaterale Fixateure kommen zur Anwendung. Es erfolgt dann eine minimalinvasive Kortikotomie unter Schonung der endostalen und periostalen Gefäße *(Pfeil 1994)*. Nach einer postoperativen Latenzzeit von fünf bis zehn Tagen, in der sich ein Primärkallus bildet, wird mit der Distraktion begonnen *(Fink et al. 1996,*

Ilizarov 1990). Die Distraktionsgeschwindigkeit beträgt ein Millimeter pro Tag und es wird in möglichst vielen Einzelschritten pro Tag verlängert. So kommt es zu einer kontinuierlichen Kallusbildung im Distraktionsspalt (*Ilizarov 1989a, Fink et al. 1996*). Am Ende der Distraktion wird der Fixateur noch solange belassen, bis sich die Distraktionsstrecke konsolidiert hat und ein belastungsstabiler Kallus entstanden ist. Die Konsolidierungsphase dauert üblicherweise doppelt so lange wie die Distraktionsphase (*Paley et al. 1990, Fink et al. 1996*). Zum Abschluss der Behandlung wird der Fixateur entfernt. Um ein gutes Behandlungsergebnis zu erreichen, ist es bei dieser komplexen und sehr lange andauernden Therapie notwendig, einen genauen Therapieplan zu erstellen. Die Patienten sind in der Durchführung der Distraktion und Wundpflege einzuweisen, eine begleitende Physiotherapie ist zu verordnen und es empfehlen sich regelmäßige klinische Kontrollen (*Green 1991*).

2. Anatomie und Histologie peripherer Nerven

Die peripheren Nerven bestehen aus einem kabelartigen Strang von mehreren Faszikeln. Die Faszikel sind plexusartig miteinander verbunden und verstrickt. Das Epineurium umhüllt die Faszikel als lockeres, fettreiches, durch Kollagenfasern verstärktes Bindegewebe und übernimmt mit seinen peripheren, lockeren Anteilen die Funktion eines Gleitlagers gegenüber dem umliegenden Gewebe. Innerhalb des Epineuriums befindet sich ein Gefäßnetz, welches die Aa. nutritiae mit den Kapillaren innerhalb des Endoneuralraumes verbindet und ist somit für die Gefäßversorgung zuständig. Man unterscheidet zwischen einem äußeren Epineurium, das den ganzen Nerv umhüllt und einem inneren Epineurium, das die interfaszikulären Räume ausfüllt. Die Faszikel sind einzeln von dem Perineurium umgeben. Das Perineurium ist ein mehrschichtiges, durch längs und zirkulär orientierte elastische Fasern und Kollagenfaserbündel verstärktes Gewebe, das beidseitig von einer Basalmembran bedeckt und durch dichte Verbindungen (zonulae occludentes) miteinander verbunden ist. Das Perineurium übernimmt durch diesen strukturellen Grundplan die Funktion einer mechanischen Hülle und Diffusionsbarriere für die einzelnen Faszikel. Das Perineurium schließt den Endoneuralraum ein, der aus den bemarkten und unbemarkten Nervenfasern, einigen Fibroblasten, Mastzellen, Kapillaren und

dem Bindegewebe besteht. Im Interstitium befinden sich längs verlaufende Kollagenfibrillen und einige elastische Mikrofilamente, zwischen denen sich eine eiweißarme Flüssigkeit befindet (*Mackinnon und Dellon 1988, Mumenthaler et al. 1998, Thomas et al. 1997, Weller und Cervos-Navarro 1977*).

Als Nervenfasern werden das Axon mit der umhüllenden Schwann-Zelle bezeichnet. Das Axon, bestehend aus Axolemm und Axoplasma, ist als eigentlicher Impulsleiter der distale Fortsatz des Perikaryon, der ohne Unterbrechung die Verbindung zum Endorgan herstellt. Das vom Axolemm umgebene Axoplasma enthält längsorientierte Neurofilamente mit einem Durchmesser von 10 nm, welche die Funktion als Strukturproteine des Zytoskeletts übernehmen, Mikrotubuli mit einem Durchmesser von 25 nm, welche für den axonalen Transport zuständig sind, sowie viele Mitochondrien und Vesikel des glatten, endoplasmatischen Retikulums (*Mackinnon und Dellon 1988, Mumenthaler et al. 1998, Thomas et al. 1997, Weller und Cervos-Navarro 1977*).

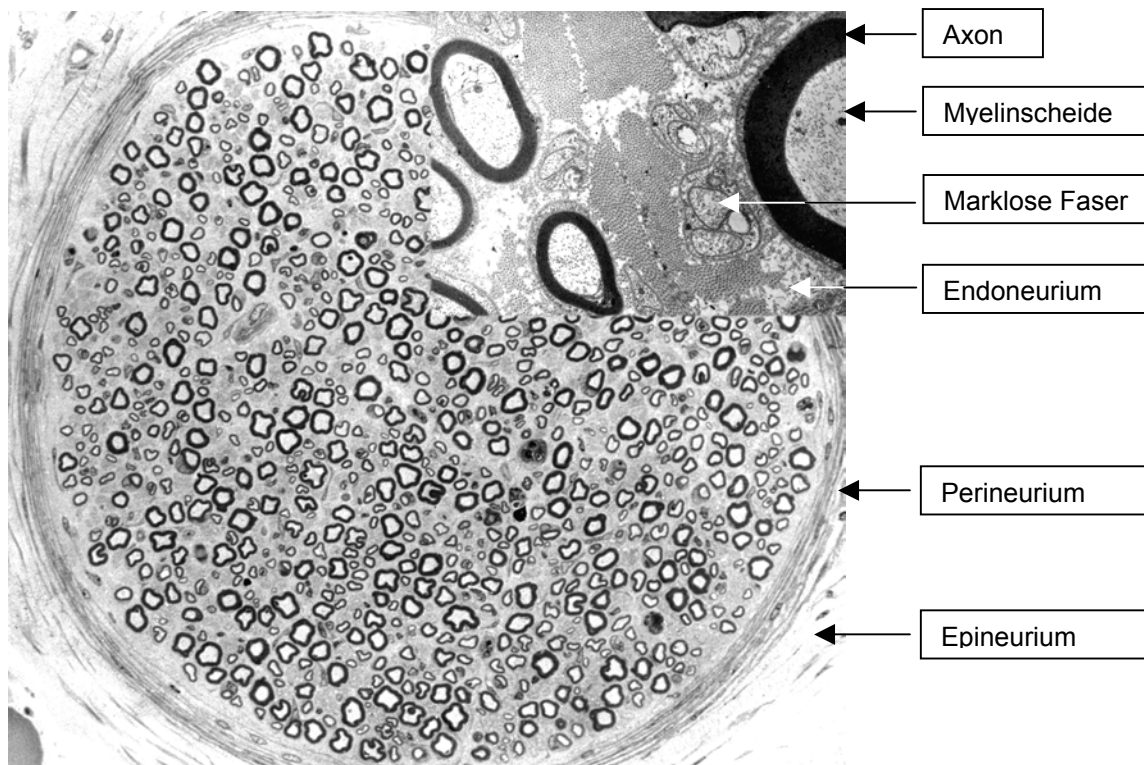


Abbildung 1: Querschnitt eines peripheren Nervs. Semidünnschnitt, Toluidin-blau, Vergrößerung etwa x100. Ultradünnschnitt, EM, Vergrößerung Original x5200.

Man unterscheidet zwischen bemarkten und unbemarkten Fasern. Die bemarkten Fasern werden während der Myelinisierung durch die spiralige Umwicklung der Plasmamembran der Schwann-Zelle umhüllt, wobei jeweils eine Schwann-Zelle nur ein Axon ummantelt. Durch Auspressung des Zytoplasmas entsteht die typische Lamellenstruktur der Markscheiden. Eine Schwann-Zelle bildet ein Markscheidensegment über eine Länge von 0,25 - 1,5 mm der Nervenfaser, wodurch die Ranvier-Schnürringe zwischen zwei Markscheidensegmenten entstehen, welche die saltatorische Erregungsleitung ermöglichen. Es bestehen positive Relationen zwischen Durchmesser der Axone, Markscheidensegmenthöhe und Myelinscheidendicke. So sind große Axone dick bemarkt und kleine Axone dünn bemarkt. Die Myelinisierung beginnt bei Axonen mit einem Durchmesser von 1 - 2 μm . Das Kaliberspektrum der bemarkten Fasern ist bimodal verteilt und zeigt einen Gipfel bei ca. 5 μm und einen weiteren Gipfel bei ca. 10 μm (*Mackinnon und Dellon 1988, Mumenthaler et al. 1998, Thomas et al. 1997, Weller und Cervos-Navarro 1977*).

Die unbemarkten oder marklosen Fasern werden von Schwann-Zellen nicht in einem Verhältnis von 1 : 1 umhüllt, sondern es werden mehrere Fasern von einer Schwann-Zelle umgeben, bis zu einem Verhältnis von 1 : 18. Dabei entsteht allerdings keine Lamellenstruktur; vielmehr sind die verschiedenen Axone in die Schwann-Zelle eingestülpt und von einem kurzen Mesaxon umhüllt. Das Kaliberspektrum reicht von 0,3 - 2,5 μm und zeigt ein Maximum bei 1,5 μm (*Mackinnon und Dellon 1988, Mumenthaler et al. 1998, Thomas et al. 1997, Weller und Cervos-Navarro 1977, Weller et al. 1983*).

Die Gefäßversorgung wird durch Aa. nutritiae übernommen, die den Nerv nach distal begleiten und mit einem epineuralen Netz verbunden sind. Von den epineuralen Gefäßen bestehen Verbindungen zum Endoneuralraum, wo ein reichlich anastomosierendes, längsorientiertes, kapillares Netzwerk die Versorgung gewährleistet (*Mackinnon und Dellon 1988, Mumenthaler et al. 1998, Thomas et al. 1997, Weller und Cervos-Navarro 1977, Weller et al. 1983*).

3. Neuropathologie peripherer Nerven

3.1 Histopathologische Einteilung von Nervenläsionen

Bei der Einteilung der Schädigungen von peripheren Nerven sind Veränderungen mit und ohne Kontinuitätsunterbrechung der Axone zu unterscheiden.

Wenn es zu keiner Kontinuitätsunterbrechung der Axone kommt, folgt eine segmentale Demyelinisierung, also ein Markscheidenzerfall im Bereich der Läsion. Hierbei sind die Myelinscheiden über ein oder mehrere Internodien entlang der Faser unterbrochen. Elektrophysiologisch bewirkt dies eine Verzögerung oder Blockierung der elektrischen Leitung, wobei proximale und distale Abschnitte bezüglich der Morphologie und der elektrischen Eigenschaften unauffällig sind. Es wird in Abhängigkeit von dem Ablauf der segmentalen Demyelinisierung zwischen der primären und allergischen Form unterschieden (*Weller et al. 1983*). Die primäre Demyelinisierung tritt auf wenn die Schwannzellen durch Toxine, ischämische oder metabolische Einflüsse geschädigt werden und dies direkt zum Untergang der Myelinscheiden ohne Einschaltung von Abwehrzellen führt. Bei der allergischen Form der segmentalen Demyelinisierung werden die Myelinscheiden durch aktivierte Makrophagen in Anwesenheit von Lymphozyten abgebaut. Hierbei spielen die eigentlichen Schwannzellen bei der Zerstörung der Myelinscheiden nur eine untergeordnete Rolle. Dies ist zum Beispiel beim Guillain-Barré-Syndrom, der akuten post-infektiösen Polyneuritis, zu beobachten. Nach dem Abbau der Myelinscheiden unterscheidet sich die Heilungsphase zwischen primärer und allergischer Form jedoch nicht. Die Nervenabschnitte werden bereits wenige Tage nach der Demyelinisierung wieder remyelinisiert. Dies erfolgt nach Zerfall der alten Markscheide sowie Proliferation der Schwann-Zellen und Ausbildung neuer Internodien in Form kurzer und zunächst relativ dünn bemarkter Segmente. Im weiteren Verlauf der Reparaturprozesse erhalten die Myelinscheiden wieder ihre ursprünglichen Durchmesser. Es verbleiben lediglich die verkürzten Internodien als Hinweis auf eine Demyelinisierung. Bei chronischer Kompression kommt es durch wiederholte De- und Remyelinisierung zur sogenannten Zwiebelschalenbildung durch eine

konzentrische Vermehrung und Anordnung von Schwann-Zellen. Auch nach isolierter Läsion des Perineuriums können segmentale Demyelinisierungen auftreten, nachdem zuvor eine axonale Auftreibung stattfand (*Weller et al. 1983, Mumenthaler et al. 1998*).

Bei Schäden mit Kontinuitätsunterbrechung der Nervenfasern kommt es zur anterograden Degeneration des distalen Axonabschnittes mit Zerfall und Auflösung der Markscheiden. Der Abbau wird durch die Schwann-Zellen und einwandernde Makrophagen vollzogen. Die Makrophagen erscheinen ein bis vier Tage nach der Läsion und sind noch sechs bis zehn Wochen später nachweisbar. Die Schwann-Zellen proliferieren und bilden längsorientierte Zellsäulen, die sog. Büngner-Bänder. Sie bilden die Leitschiene für die spätere Regeneration. Im proximalen Abschnitt kommt es zur retrograden Degeneration, wobei hier nur wenige Segmente betroffen sind. Jedoch entspricht die Morphologie der Abbauvorgänge denen des distalen Abschnittes. Dieser Vorgang wird als Waller-Degeneration bezeichnet. Bei der anschließenden Regeneration ist es von entscheidender Bedeutung, ob die aussprossenden Fasern Anschluss an den distalen Anteil finden und der Nerv so seine Funktion wiedererlangen kann oder ob die aussprossenden Fasern ohne Anschluss bleiben und dann ein Narbenneurom entsteht. Die Axone bilden proximal einen Wachstumskolben, aus dem mehrere Axone aussprossen. Diese Axone bezeichnet man als Regeneratgruppen, die nach distal wachsen und im Idealfall über die Büngner-Bänder als Leitschiene ihre Endorgane wieder erreichen. Diese Regeneration wird von Veränderungen des Perikaryons durch erhöhten Metabolismus begleitet. Zwei bis drei Wochen nach der Durchtrennung sind Prominenz des Nukleolus und Aufhellung des Cytoplasmas als morphologische Veränderungen am deutlichsten sichtbar. Es wird eine Regenerationsgeschwindigkeit von 1 - 2 mm pro Tag angenommen, die von der Größe der Fasern abhängig ist (*Mackinnon und Dellon 1988, Mumenthaler et al. 1998, Thomas 1997*).

3.2 Klinische Einteilung der Nervenläsionen

Klinische Einteilungen wurden von Seddon (1943) und Sunderland (1990) entwickelt. Millesi (1992) hatte die Einteilung nach Sunderland unter Berücksichtigung der Reaktion des Nervengewebes auf das Trauma weiter unterteilt. Seddon unterteilte in drei Grade der Schädigung:

- Die Neurapraxie,
- die Axonotmesis,
- die Neurotmesis.

Sunderland (1990) unterschied zwischen fünf Graden, wobei der Schaden vom Grad I der Neurapraxie und der Schaden vom Grad II der Axonotmesis entspricht. Die Neurotmesis unterteilte er nochmals in die Schädigungen vom Grad III - V. Bei Grad III besteht ein Kontinuitätsverlust des Endoneuriums, bei Grad IV zusätzlich ein Kontinuitätsverlust des Perineuriums und bei Grad V zusätzlich ein Kontinuitätsverlust des Epineuriums. Die Reaktion des Gewebes definierte Millesi (1992) darüber hinaus mit der Fibrose vom Typ A - C. Bei der Fibrose vom Typ A ist vorwiegend das epifaszikuläre Epineurium betroffen; bei der Fibrose vom Typ B ist auch das interfaszikuläre Epineurium betroffen; und bei der Fibrose vom Typ C ist zusätzlich das Endoneurium miteinbezogen.

Bei der Neurapraxie bzw. dem Schaden vom Grad I nach Sunderland (1990) besteht eine Leitungsblockade, ohne dass es zu einer Durchtrennung der Axone mit nachfolgender Waller-Degeneration gekommen ist. Als morphologisches Korrelat ist höchstens eine paranodale oder segmentale Demyelinisierung zu erkennen. Die Diagnose stützt sich auf den Nachweis eines Leitungsblocks im Bereich der Läsion bei anhaltender elektrischer Erregbarkeit des distalen Nervenabschnittes. Die Prognose dieser Schädigungen ist sehr gut, und es kommt unter normalen Umständen innerhalb von Stunden bis einigen Wochen zu einer vollständigen Funktionsrückkehr. Die Erholung kann jedoch auch zum Teil oder ganz ausbleiben, wenn eine Fibrose vom Typ A oder B hinzukommt. Hierdurch kann auch bei einer Neurapraxie

eine Operationsindikation bei Ausbleiben der erwarteten Regeneration entstehen. Bei einer Fibrose des epifaszikulären Epineuriums wird eine Neurolyse im Sinne einer Para- bzw. Epineuriotomie erforderlich. Bei einer Fibrose des interfaszikulären Epineuriums wird ebenfalls eine Neurolyse im Sinne einer Para- bzw. Epineuriektomie vorgenommen (*Millesi 1992, Mumenthaler et al. 1998, Sunderland 1990*).

Bei der Axonotmesis kommt es zu einer Unterbrechung der Axone mit Waller-Degeneration ohne Verletzung der Bindegewebsanteile des Nervenstammes. Anders als bei der Neurapraxie besteht nicht nur eine Leitungsblockade, sondern auch eine Leitunfähigkeit des distalen Abschnittes. Da das erhaltene Bindegewebe den regenerierenden Nervenfasern den Weg zum Erfolgsorgan vorgibt, besteht keine Operationsindikation. Die Indikation zur Operation ist erst bei Auftreten der Fibrosen vom Typ A und vom Typ B nach Millesi gegeben (*Millesi 1992, Mumenthaler et al. 1998, Sunderland 1990*).

Bei Schäden vom Grad III nach Sunderland sind zusätzlich die endoneuralen Strukturen geschädigt. So erfährt nicht jede Faser nach der Regeneration die identische Zuordnung zum Erfolgsorgan. Aufgrund des erhaltenen Perineuriums werden jedoch gröbere Abweichungen verhindert. Hierdurch muss nach der Regeneration mit Funktionseinbußen gerechnet werden. Auch bei diesen Schädigungen kann es zu einer Fibrose vom Typ A und vom Typ B kommen. Zusätzlich kann eine Fibrose vom Typ C entstehen, welche die Regeneration verhindert und eine Nervensegmentresektion notwendig macht (*Millesi 1992, Mumenthaler et al. 1998, Sunderland 1990*).

Schäden vom Grad IV nach Sunderland führen zu einer Kontinuitätsunterbrechung des Perineuriums, so dass die Faszikelordnung aufgehoben ist. In den meisten Fällen kommt es hierbei zu einer Narbenbildung, welche die Regeneration des Nervs verhindert und die Indikation zur Nervensegmentresektion stellt. Der Schaden wird mit IV-S abgekürzt, wobei das S für scar (Narbe) steht. Nur selten entsteht ein aussprossendes Neurom, das die Verbindung zum distalen Stumpf erreicht. Dieser Schaden wird mit IV-N abgekürzt, wobei N für Neurom steht (*Millesi 1992, Mumenthaler et al. 1998, Sunderland 1990*).

Der Schaden vom Grad V nach Sunderland ist als Kontinuitätsverlust des Nervs definiert. Die Durchtrennung kann durch ein scharfes Instrument, aber auch stumpf durch ein Auseinanderreißen des peripheren Nervs entstehen. Bei stumpfen Traumata sind an verschiedenen Stellen des Nervs verschiedene Grade von Schäden auszumachen. So kann man peripher im proximalen Anteil häufig einen Schaden V-S erkennen, weiter proximal ein Schaden V-N oder auch Schäden vom Grad III-A oder III-B (*Millesi 1992, Mumenthaler et al. 1998, Sunderland 1990*).

3.3 Zugwirkungen und Zugschäden am peripheren Nerv

Die peripheren Nerven der Extremitäten sind in Ruhe und Bewegung im alltäglichen Leben ständig mechanischen Kräften und Dehnungen ausgesetzt. So ist durch bestimmte Gelenkstellungen beim Menschen eine physiologische Längenzunahme des N.radialis um 3 - 4 cm möglich. Ausmaß, Dauer und zeitlicher Verlauf der Zugbelastungen bestimmen, ob die Nerven eine Funktionseinbuße erleiden (*Mumenthaler et al. 1998*). Die Struktur der Nerven und des sie umgebenden Gewebes ist auf die physiologischen und nicht andauernden Dehnungsbeanspruchungen gut vorbereitet (*Lundborg 1988*). Zwischen den Gewebsschichten des Nervs und des ihn umgebenden Gewebes sind Gleitschichten vorhanden, welche die Dehnung über den gesamten Nerv verteilen können. Die Anzahl und die Schlängelung der Faszikel und zuführenden Gefäße korreliert mit der Dehnbarkeit des Nervs. So kommt es zuerst zu einer Begradigung der Faszikel und Nervenfasern, bevor ein direkter Zugreiz auf die einzelne Faser ausgeübt wird (*Rydevik et al. 1990*). Das Epineurium unterteilt die einzelnen Faszikel und schützt durch das lockere Bindegewebe wie ein großes Kissen vor einer Kompression. Das Perineurium umhüllt die einzelnen Faszikel mit seinem vielschichtigen fibrösen Netzwerk aus Kollagen und elastischen Fasern, die in konzentrischen Schichten angeordnet sind. Es schützt so die einzelnen Axone vor der Dehnung und fungiert als Diffusionsbarriere, um den intraneuralen Druck aufrechtzuhalten (*Kwan et al. 1992, Szabo und Gelbermann 1987*). Untersuchungen über die histomechanischen Eigenschaften von Nerven zeigten, dass sich Nerven zum Teil wie visköse Flüssigkeiten und zum Teil wie elastische Festkörper verhalten. Der

Nerv weicht hohen Beanspruchungen relaxierend durch mechanischen Spannungsabfall aus und kann seine Vorspannung nach plötzlicher Entlastung durch Erholung steigern (*Hartung und Arnold 1973, Kendall et al. 1979, Wall et al. 1991, 1992*).

Dehnung innerhalb kurzer Zeit beeinträchtigt die Durchblutung der peripheren Nerven. Eine Streckung von 8 % führt zu einer Obstruktion der Venolen und die Durchblutung sinkt um 50 % (*Lundborg und Rydevik 1973*). Bei weiterer Streckung werden dann noch die Arteriolen und Kapillaren verschlossen. Bei einer Dehnung von 15 % ist die Durchblutung ganz unterbrochen (*Lundborg und Rydevik 1973, Ogata und Naito 1986*). Zu einer Abnahme der Nervenleitgeschwindigkeit kommt es noch vor der Einschränkung der Mikrozirkulation (*Kwan et al. 1992, Wall et al. 1992*).

Bei zunehmender Dehnung kommt es zuerst zu kleinen Einblutungen im Endoneurium und Epineurium, dann erscheinen multiple Rupturen des Epineuriums und des Perineuriums unter Aufhebung ihrer Schutzfunktion als Lastenträger und Diffusionsbarriere (*Kwan et al. 1992, Rydevik et al. 1990*). Bei stärksten Zerrungsbelastungen kann der Nerv ganz zerreißen. Zerrungsschäden mit noch vorhandener Kontinuität haben insgesamt eine schlechtere Prognose als Schäden mit scharfer Durchtrennung, da hier eine operative Therapie besser möglich ist (*Mumenthaler et al. 1998, Mackinnon und Dellon 1988*).

4. Nervenschädigungen bei der Kallusdistraktion

4.1 Klinische Beobachtungen

Schon zu Beginn der Extremitätenverlängerung beklagte Codivilla bei seinen Untersuchungen schwere Nervenschäden und nicht kontrollierbare Krampfanfälle (*Wiedemann 1996*). Trotz der rasanten Weiterentwicklung und Verbreitung in den letzten 30 Jahren blieben die Nervenschäden neben lokalen Pininfekten und Kontrakturen eine der typischen und häufigsten Komplikationen der Extremitätenverlängerung. Neurologische Ausfälle begleiteten das Verfahren weiter, obwohl Wagner (1971) noch bei der Vorstellung seines

Apparates verkündete, dass die gefürchteten Nerven- und Gefäßschäden bei der kontinuierlichen Verlängerung nicht mehr zu beobachten seien.

Es besteht jedoch eine unterschiedliche Häufigkeit von neurologischen Komplikationen im Vergleich der verschiedenen Methoden untereinander. So sind Nervenschäden bei der Methode nach Anderson (*Kawamura et al. 1968*), bei der in drei bis fünf Sitzungen einmal pro Woche unter Narkose gestreckt wird, häufiger als bei der Methode nach Wagner (1971) und bei dieser wiederum häufiger als bei der Methode nach Ilizarov (1992) anzutreffen. So zeigten sich neurologische Schäden mit der Methode nach Anderson bei Dal Monte und Donzelli (1988) in 35 % der Patienten, bei Hang und Shih (1977) boten fast alle Patienten Hypästhesien und Kawamura (1968) beschrieb, dass 27 % der Patienten neurologische Schäden aufwiesen. Wagner (1971) notierte bei seiner Methode nur in 2 % der Fälle das Auftreten von Nervenschäden, wogegen Aaron und Eilert (1996) 30 %, Dal Monte und Donzelli (1988) 36 %, Faber et al. (1991) 16 % und Herzog und Hefti (1992) 19 % bei ihren Untersuchungen angaben. Die Methode nach Ilizarov (1990, 1992) mit einem Ringfixateur oder mit einem monolateralen Fixateur hat die geringste Inzidenz von Nervenschäden. Franke et al. (1992) stellten bei 18 %, Velazquez et al. (1993) bei 17 %, Pouliquen et al. (1993) bei 13 %, Bell et al. (1992) bei 6 %, Zippel und Lang (1993) bei 5 %, Ilizarov (1990, 1992) selbst bei 2 - 3 %, Bonnard et al. (1993) und De Bastiani et al. (1986, 1987) bei keinem ihrer Patienten Nervenschäden fest.

Fast alle Nervenschäden sind nur temporär und nach Abschluss der Behandlung nicht mehr nachweisbar. Die restlichen Läsionen sind zumeist auf einen intraoperativen Schaden zurückzuführen oder durch eine Grunderkrankung mitbedingt. So wurden bei Faber et al. (1991) ein Pin-impingement, bei Franke et al. (1992) eine Läsion aufgrund erhöhten Hakendrucks und bei Wagner (1971) ebenfalls ein Druckschaden genannt. Bei Kawamura et al. (1968) waren es meist Patienten mit einer Poliomyelitis, die permanente Nervenschäden aufwiesen.

Nervenschäden können in verschiedenen Phasen der Extremitätenverlängerung auftreten. Man unterscheidet Sofortschäden im direkten

Zusammenhang mit der Operation, Fröhschäden zu Beginn der Distraktion und Spätschäden während der weiteren Behandlung (*Eldridge und Deborah 1991, Paley 1990*). Die meisten Schäden werden klinisch entweder sofort nach der Operation festgestellt oder nach mehreren Tagen der Distraktion. Schäden, die unmittelbar nach der Operation auftreten, haben meist ihre Ursache in einer direkten intraoperativen Manipulation am Nerv (*Dal Monte und Donzelli 1988*).

Klinisch manifeste Nervenschäden sind bei Unterschenkelbehandlungen am häufigsten im Innervationsgebiet des N. peroneus anzutreffen (*Aaron und Eilert 1996, Coleman und Stevens 1978, Faber et al. 1991, Franke et al. 1992, Kawamura et al. 1968, Pouliquen et al. 1993, Rajacich et al. 1992, Vizkelety und Marschalko 1992/93*). Hierbei überwiegen die sensorischen Ausfälle gegenüber den motorischen (*Hang und Shih 1977, Rajacich et al. 1992, Coleman und Stevens 1978*). Nur in einzelnen Fällen kommt es zu klinisch manifesten Neuropathien an anderen peripheren Nerven. Herzog und Hefti (1992) beschrieben eine Parese des N. ischiadicus, Paley (1988) eine temporäre Parese des N. ulnaris und des N. radialis bei Oberarmverlängerungen, Velazquez et al. (1993) drei Dysästhesien bei Korrekturen von zwei Füßen und einem Unterarm sowie eine temporäre Parese des N. radialis bei einer Unterarmverlängerung.

Zur Vermeidung und Behebung von Nervenschäden bestehen mehrere Grundsätze. So werden von dem Operateur genaue anatomische Kenntnisse der Extremitätenquerschnitte und Nervenverläufe verlangt, um während der Operation Nervenschäden durch direkte Schädigung mittels Bohrer, Kirschner-Draht oder Hakendruck zu vermeiden (*Borrione et al. 1988, Stitgen et al. 1992*). Eldridge und Deborah (1991) empfehlen zur Vermeidung von Hitzeschäden eine begrenzte Bohrgeschwindigkeit mit geringem Druck. Zur Vermeidung des Aufwickelns von Weichteilen empfehlen sie die Durchspießung der K-Drähte durch den Weichteilmantel bis zum Knochen und anschließend nur durch den Knochen zu bohren. Wenn trotzdem postoperativ eine Nervenschädigung auffällt, ist unmittelbar die Ursache zu suchen, wobei hier ein Beklopfen der K-Drähte mit einem Metallkörper zur Auslösung eines typischen Schmerzes hilfreich sein kann, um dann ggf. durch Austausch des K-Drahtes das Problem

zu beheben (Green 1981, 1991, Tjernström et al. 1994). Wenn eine sensorische oder motorische Nervenschädigung während der Distraktionsphase auftritt, werden unterschiedliche Empfehlungen ausgesprochen. Sollte der Patient über Kribbelparästhesien klagen, rät Green (1991) die weitere Distraction für ein bis zwei Tage zu unterbrechen. Normalerweise gehen die Kribbelparästhesien zurück und die Behandlung kann fortgesetzt werden. Wenn der Patient weiterhin Symptome zeigt, spricht dies für ein mechanisches Problem durch direkten Druck eines K-Drahtes, welcher nun ausgetauscht werden muss. Auch Aquerreta et al. (1994), Rajacich et al. (1992), Eldridge und Deborah (1991) und Faber et al. (1991) empfehlen mit der Distraktionsgeschwindigkeit zurückzugehen oder die Distraction zu stoppen, auch wenn die Gefahr der frühzeitigen Konsolidierung der Distraktionsstrecke besteht. Spinelli führt in diesen Fällen die Verlängerung unverändert fort, da nach seiner Erfahrung die Zeichen einer Nervenschädigung immer auch ohne eine Intervention wieder verschwinden (Strong et al. 1994). Bei Persistenz wird von manchen Autoren eine operative Freilegung des betroffenen Nervs empfohlen; jedoch zeigte sich selten ein Korrelat zur gebotenen Klinik (Bell et al. 1992, Pouliquen et al. 1993). Wagner (1971) propagiert bei der Peroneuslähmung die Spaltung der darüber liegenden Faszia zur Reduzierung eines erhöhten Muskellogendrucks im Sinne eines Kompartmentsyndroms. Dieser Meinung haben sich auch Herzog und Hefti (1992) sowie Coleman und Stevens (1978) angeschlossen.

4.2 Elektrophysiologische Untersuchungen bei Patienten

Obwohl bei Patienten mit Extremitätenverlängerung während der Distraction nur selten klinisch manifeste Nervenschädigungen auftreten, waren bei elektrophysiologischen Untersuchungen häufig signifikante Veränderungen während der Behandlung auszumachen. Bei Aquerreta et al. (1994) bestanden bei 30 % EMG-Veränderungen. Redmond et al. (1992) untersuchten zehn Patienten mit einer Tibiaverlängerung und konnten bei allen Patienten einen Abfall der motorischen und sensorischen Antwort der Nn. peroneus profundus, peroneus superficialis, tibialis und suralis nachweisen, wobei der Abfall beim N. peroneus profundus am größten war. Galardi et al. (1990) erkannten bei

fünf Patienten mit Achondroplasie und bilateraler Tibiaverlängerung bei den meisten Extremitäten eine Reduktion der Summenaktionspotentiale des N. peroneus und des N. tibialis. Die EMG-Untersuchungen sprachen für partielle Denervierungen in den Innervationsgebieten des N. tibialis und N. peroneus profundus. Es wurde keine Sensibilitätsstörung im Bereich des N. suralis beobachtet. Young et al. (1993) untersuchten sechs Patienten mit Tibiaverlängerungen, wobei die elektrophysiologischen Untersuchungen bei allen Nn. peroneus profundi, bei fünf von sechs Nn. peroneus superficiales und bei zwei von sechs Nn. tibiales auffällig waren. Nach Stimulierung blieben die Antworten entweder ganz aus, oder es bestand eine verringerte Amplitude der Summenaktionspotentiale. Canadell et al. (1993) konnten bei 23 verlängerten Segmenten - elfmal das Femur und zwölfmal die Tibia - bei 66 % eine neurogene Schädigung und bei 19 % eine myogene Schädigung nachweisen. Eine Nachuntersuchung nach einem Jahr erbrachte wieder normale Befunde. Polo et al. (1997, 1999) sahen bei vierzehn Patienten mit Femur- und Tibiaverlängerungen schon zu Beginn der Distraction elektrophysiologische Veränderungen im Bereich des N. peroneus, welche sich während der weiteren Distraction zunehmend besserten. Die somatosensorisch provozierten Potentiale bei fünf Patienten mit Achondroplasie wiesen eine Verzögerung und eine Reduktion der Amplitude im Bereich der peripheren Segmente, aber auch im Bereich der Plexus und der Wurzeln auf.

4.3 Histologische und histomorphometrische Untersuchungen bei tierexperimentellen Studien

Die histologischen und histomorphometrischen Untersuchungen bei tierexperimentellen Studien zur Extremitätenverlängerung weisen sehr unterschiedliche Ergebnisse auf.

Ilizarov (1989a, 1992) konnte bei seinen Versuchen mit Hunden mit einer Tibiaverlängerung histologische Unterschiede in Abhängigkeit von der Distractionsgeschwindigkeit und dem Distaktionsrhythmus erkennen. Bei einer einmaligen täglichen Distraction von einem Millimeter pro Tag waren fokale Axonschwellungen und Schädigungen der Nervenfasern mit einer großen Streubreite der Axondurchmesser und ungleicher Anhäufung von Cytoplasma

auszumachen. Bei einer Distraktionsrate von $4 \times 0,25$ mm pro Tag zeigten sich nur noch sporadisch lokale Schädigungen. Bei einer Distraktionsrate von $60 \times 0,017$ mm pro Tag waren die Nerven vollständig intakt und es konnte kein Nachweis mehr einer Schädigung erbracht werden. Ilizarov (1992) fand Neubildungen von Nervenfasern und Myelinscheiden und konnte Übereinstimmungen der Histologien mit embryonalen Formationen erkennen.

Gil-Albarova et al. (1997) untersuchten 15 zehn Wochen alte Lämmer, bei denen das Femur mit einer Distraktionsrate von $2 \times 0,5$ mm pro Tag insgesamt sechs Zentimeter gestreckt wurde - sofort, einen Monat sowie zwei Monate nach Beendigung der Distraktion - und konnten keine histologischen Veränderungen der Nerven, des Endoneuriums und des Perineuriums nachweisen. Sie wiesen lediglich eine Endothelschädigung der Venen und eine geringe Veränderung der Arterien nach.

Battiston et al. (1992) nahmen bei zwölf Ratten eine Femurverlängerung mit einer Distraktionsrate von einem Millimeter pro Tag vor. Sie konnten im N. ischiadicus einen relativen Anstieg des Interstitiums unter Abnahme des Myelins und der Axonfläche um ein Drittel und eine Zunahme der internodalen Abstände nachweisen. Es bestanden keine ultrastrukturellen Veränderungen in den elektronenmikroskopischen Untersuchungen.

Ippolito et al. (1994) verwendeten 8 drei Wochen alte Kälber und verlängerten das Metakarpale mit einer Distraktionsrate von $2 \times 0,5$ mm um 1 cm, 2,5 cm und 4 cm. Sie sahen sehr viele verdickte Myelinscheiden mit einer Fragmentierung und eine Reduktion der Axonquerschnitte in einzelnen Bezirken. 60 Tage nach Beendigung der Distraktion wiesen fast alle Fasern wieder ihr normales Erscheinungsbild auf. Nur einzelne Axone besaßen kleine Flächen ohne axoplasmatische Strukturen.

Skoulis et al. (1998) führten bei 18 ausgewachsenen Ratten eine Femurverlängerung um 2,5 cm in Distraktionsschritten von 0,25 mm durch. Sie unterschieden zwischen einer täglichen Verlängerung von 0,5 mm, 1,0 mm oder 1,5 mm pro Tag. Die Dichte der Axone fiel ab, wobei dies in der Gruppe mit einer täglichen Distraktionsweite von 1,5 mm diffus verteilt war und bei den

beiden anderen Gruppen mehr auf die Peripherie beschränkt war. Außerdem verringerte sich die Anzahl der Nervenfasern. Es kam zu einem Anstieg des endoneuralen Kollagens und Untergang von Myelin. Der Anteil von kleinen bemerkten Fasern mit dünnen Myelinscheiden wurde größer, wobei dies am Peroneusanteil des N. ischiadicus stärker ausgeprägt war.

Block et al. (1993) nahmen bei vier Hunden eine Unterkieferverlängerung von 7 mm mit einer Distraktionsfrequenz von $2 \times 0,5$ mm pro Tag vor. Der N. mentalis zeigte eine Verminderung des Myelins und axonale Schwellungen mit axoplasmatischen Eintrübungen bei gleichmäßiger Verteilung über den ganzen Nervenquerschnitt.

Orbay et al. (1993) verglichen nach Teilresektion des N. ulnaris ein autologes Nerventransplantat mit dem verlängerten proximalen N. ulnaris der Gegenseite. Sie benutzten für ihre Untersuchung sechs ausgewachsene Katzen und nahmen eine tägliche Distraktion von einem Millimeter in zwei Schritten vor. Der verlängerte Abschnitt zeigte ein verdicktes Perineurium und die Axone nahmen eine ovale Form an. Der Abschnitt des verlängerten Nerven war weiter unauffällig.

Strong et al. (1994) streckten bei sechs ausgewachsenen Hunden ein Femur um 1 mm pro Tag solange bis klinisch eine Peroneuslähmung auftrat. Zu diesem Zeitpunkt war das Femur 20 - 40 % verlängert. Bei den Histologien wurden axonale Schwellungen, eine Anhäufung von intraaxonalen Neurofilamenten und Organellen sowie eine Myelinausdünnung mit ovaler Formveränderung beobachtet.

Van der Wey et al. (1995) führten eine N.ischiadicus-Verlängerung bei 50 Kaninchen mit Hilfe eines Gewebeexpanders durch. Im ganzen Verlauf des verlängerten Segmentes entwickelte sich ein Ödem, wobei in den distalen Anteilen zusätzlich Fasern mit sehr dünnen Myelinscheiden gesehen wurden. Die Anzahl der Fasern und die Dichte blieb unverändert.

Zusammenfassend wurden bei den histologischen Untersuchungen von verlängerten peripheren Nerven unter einer kontinuierlichen Distraktion von durchschnittlich einem Millimeter pro Tag folgende Befunde erhoben:

Es wurden Axonschwellungen mit einer Trübung oder Anhäufung von Axoplasma bei Ilizarov (1989a, 1990), Strong et al. (1994) und Block et al. (1993) beschrieben, wogegen Battiston et al. (1992) und Ippolito et al. (1994) eine Abnahme der Axonfläche sahen. Ilizarov (1989a, 1990) sah eine große Streubreite der Axondurchmesser. Über eine neu aufgetretene ovale Form der Axone berichteten Strong et al. (1994) und Orbay et al. (1993). Skoulis et al. (1998) gaben eine Abnahme der Dichte der Fasern und einen hohen Anteil von kleinen bemerkten Fasern mit dünnen Myelinscheiden an. Eine Ausdünnung des Myelins wurde auch von Block et al. (1993), Battiston et al. (1992), Van der Wey et al. (1995) und Strong et al. (1994) beobachtet. Eine Fragmentierung und verdickte Myelinscheiden sahen Ippolito et al. (1994). Ein verdicktes Epineurium wurde von Orbay et al. (1993) beobachtet. Van der Wey et al. (1995) sahen entlang des verlängerten Segmentes ein Gewebsödem. Gil-Albarova et al. (1997) sahen keine histologischen Veränderungen der Nerven.

5. Einteilung der Nervenschäden bei Extremitätenverlängerungen

Bei der Extremitätenverlängerung können in verschiedenen Phasen Nervenschäden auftreten. Perioperativ entstehen Schäden, deren Ätiologie meist geklärt werden kann. Diese Schäden entstehen durch direkte Manipulation des Nervs durch Hakendruck (Franke et al. 1992), Drehkortikotomie (Galardi et al. 1991, Paley et al. 1990), Hitzeschäden, Aufspießung oder Umwicklung (Eldridge und Deborah 1991). Die Schäden in dieser Phase können alle Gradeinteilungen nach Sunderland einnehmen.

Während der Distraktion und der Konsolidierungsphase tauchen jedoch auch Nervenveränderungen auf, deren Ätiologie nicht ganz geklärt ist. Außerdem sind bestimmte periphere Nerven für Schädigungen während dieser Phasen anfälliger. So ist bei Unterschenkelverlängerungen beim Menschen der N. peroneus häufiger betroffen als der N. tibialis (Chuang et al. 1995, Galardi et al. 1991, Kawamura et al. 1968).

Ippolito et al. (1994) beobachteten viele verdickte Myelinscheiden mit einer Fragmentierung und einer Reduktion der Axonquerschnitte, was auf eine Schädigung vom Grad II nach Sunderland schließen lässt. Strong et al. (1994)

sahen bei ihren Untersuchungen Muskeldenervationen und Verminderungen der evozierten Potentiale, was auf eine Schädigung vom Grad II nach Sunderland hindeutet. Die normale Nervenleitgeschwindigkeit und die Histologie sprachen jedoch für eine Schädigung vom Grad I nach Sunderland. Battiston et al. (1992) stellten fest, dass es bei einer korrekten Durchführung der kontrollierten, schrittweisen Distraction zu keiner funktionellen Schädigung der peripheren Nerven kommt, auch wenn geringe morphologische Veränderungen durch eine relative Zunahme des Interstitiums sowie eine Zunahme der internodalen Abstände zu beobachten sind. Auch Block et al. (1993) fanden nur sehr moderate morphologische Veränderungen mit unregelmäßiger Verteilung über alle Faszikel und begründeten diese mit einer Kombination aus einer geringen mechanischen Deformation und einer Einschränkung des venösen Blutflusses. Gil-Albarova et al. (1997) beschrieben lediglich eine Endothelschädigung der Venen und geringe Veränderungen der Arterien. Einen Abfall der Dichte der Axone und der Verlust von Fasern mit Anstieg des endoneuralen Kollagens beobachteten Skoulis et al. (1998). Lediglich ein verdicktes Perineurium und ovale Axone sahen Orbay et al. (1993). Diese Beobachtungen sprechen eher für eine Schädigung vom Grad I nach Sunderland. Ilizarov (1989a, 1989b) fand bei Zuggeschwindigkeiten von 1 x 1 mm pro Tag Axonschwellungen als Zeichen einer neurogenen Schädigung, hingegen bei Unterschenkelverlängerungen mit einer Distaktionsabfolge von 4 mal 0,25 mm / Tag beschrieb er keinerlei axonale Veränderungen. Darüber hinaus übertrug Ilizarov (1992) sein Gesetz der Zugkraft auf die Nervenfasern und konnte Nervenfasernwachstum beobachten.

6. Zielsetzung der Arbeit

Es ist bis heute nicht eindeutig geklärt, welche Nervenschädigungen und Veränderungen wann und wo während der Extremitätenverlängerung nach Ilizarov auftreten. Obwohl die meisten morphologischen Unterschiede an dick bemarkten Fasern beobachtet wurden, sind die ersten klinischen Anzeichen einer Schädigung Sensibilitätsstörungen, also Funktionsstörungen, die von dünn bemarkten Fasern ausgehen. Außerdem ist die Inzidenz der Nervenschäden an verschiedenen Teilen des Körpers unterschiedlich. So ist

der N. peroneus am häufigsten betroffen. Da jedoch die Ätiologie der Schäden nicht eindeutig geklärt ist, sind auch die Empfehlungen zum Vorgehen nach Auftreten einer Schädigung sehr verschieden. Insgesamt fehlen histomorphometrische Untersuchungen, die eine Aussage über die Quantität der Myelinscheiden- und Axonveränderungen machen können.

Ziel dieser Studie war es anhand histomorphometrischer, lichtmikroskopischer und elektronenmikroskopischer Untersuchungen das Verhalten peripherer Nerven unter der Extremitätenverlängerung nach Ilizarov zu beobachten und aufzuklären:

- Ob und in welchem Umfang Veränderungen oder Schäden auftreten,
- wann Veränderungen oder Schäden im Verlauf der Behandlung auftreten,
- wie sich diese während der Konsolidierungsphase verhalten und
- ob Unterschiede zwischen verschiedenen Nerven der gleichen Extremität sowie innerhalb der Distraktionsstrecke auszumachen sind.

II. Material und Methoden

1. Einleitung

Für die tierexperimentelle Studie wurden 30 Beagle-Hunde ausgewählt. Während der initialen Operation wurde jeweils am rechten Unterschenkel ein selbstentwickelter Ringfixateur mit K-Drähten fixiert sowie eine Fibularteilresektion und Osteotomie der Tibia durchgeführt. Im Anschluss an eine Latenzzeit von fünf Tagen wurde bei 24 Hunden der Fixateur schrittweise (2 x 0,5 mm pro Tag) um insgesamt 2,5 cm in 25 Tagen verlängert. Danach wurden die Hunde in zwei Gruppen von jeweils zwölf Tieren aufgeteilt, wobei die erste Gruppe (**Gruppe A**) direkt im Anschluss an die Verlängerung und die zweite Gruppe (**Gruppe B**) nach einem Intervall von 25 Tagen untersucht wurde. Die verbleibenden sechs Hunde dienten als Kontrollgruppe ohne Extremitätenverlängerung aber mit Ringfixateuranlage und Osteotomie, wobei drei Hunde nach 30 Tagen und die restlichen Hunde nach 55 Tagen, entsprechend den Versuchsdauern der Hunde mit Extremitätenverlängerung, eingeschläfert wurden.

2. Versuchstiere

Die 30 Beagle-Hunde wurden in der Tierversuchsanlage (TVA) der Heinrich-Heine-Universität gezüchtet und lebten unter Standardbedingungen. Sie bekamen einmal am Tag ein standardisiertes Trockenfutter in Form von Pellets und Wasser ad libidum. Während der gesamten Versuchsdauer hatten die Tiere zweimal am Tag für eine Stunde Auslauf, ansonsten wurden sie in Gruppen von ca. drei Hunden in Boxen gehalten. Zu den Versuchstieren gehörten sechzehn weibliche und vierzehn männliche Hunde. Das Durchschnittsalter der Tiere betrug bei Versuchsbeginn 120 ± 15 Tage, das Durchschnittsgewicht betrug $9,5 \text{ kg} \pm 1,06 \text{ kg}$.

3. Ringfixateur

Es wurde ein selbstentwickelter Ringfixateur, hergestellt von der Firma Orthomed GmbH (*Lautertal, Germany*), verwendet, der in Ausmaß und Gewicht

den Versuchstieren angepasst wurde. Der proximale und distale Ring bestand aus Epoxydharz, hatte einen Außendurchmesser von 10 cm, einen Innendurchmesser von 8 cm und war 4 mm dick. Durch vier 12 cm lange Gewindestangen waren die Ringe miteinander verbunden und konnten so durch das Gewinde mit einer Gewindehöhe von 1 mm und Muttern stufenlos voneinander weggeführt werden. Die Muttern hatten jeweils zwei Markierungen, um so kontrolliert eine halbe Umdrehung durchführen zu können. An jedem Ring waren sechs Schellen frei montiert, an denen die K-Drähte gespannt und festgeklemmt werden konnten. Zur Fixation des Fixateurs am Knochen wurden sechs Kirschner-Drähte mit einer Stärke von 1,5 mm verwendet. Sie wurden jeweils an beiden Seiten der zwei Fixateur-Ringe befestigt. So erhielt man eine sehr stabile Vier-Ebenen-Fixierung des Knochens.

4. Anästhesie

Als Narkoseform wurde bei allen Hunden eine Intubationsnarkose gewählt. 15 Minuten vor der Operation wurde zur Sedierung 0,3 mg Veteranquil (Acepromacin) intramuskulär verabreicht. Zur Narkoseeinleitung wurde Surital 4 % (Trapanal) intravenös injiziert. Die Intubationsnarkose wurde mit Enfluran (1 %), Lachgas und Sauerstoff aufrechterhalten. Die Operationszeit betrug etwa 60 Minuten und wurde von allen Tieren gut toleriert.

5. Operation

In Rückenlage, auf einer Vakuummatratze gelagert, wurde die rechte hintere Extremität steril abgewaschen und abgedeckt. Dann wurde der Ringfixateur mit sechs 1,5 mm dicken Kirschner-Drähten an der Tibia montiert. Drei K-Drähte wurden am Tibiakopf distal der noch offenen Epiphysenfuge durch die Tibia gebohrt, wobei zwei Drähte distal des Ringes und ein Draht proximal des Ringes unter Schonung der Gefäß-Nerven-Bündel platziert wurden. Distal wurden die drei K-Drähte proximal der noch offenen Epiphysenfuge durch die Tibia gebohrt, wobei zwei proximal des Ringes und ein Draht distal des Ringes unter Schonung der Gefäß-Nerven-Bündel platziert wurden. Die K-Drähte wurden mit einem Drehmomentspannschlüssel auf ca. 100 kp gespannt. Über einen kleinen Hautschnitt wurde der Fibula im unteren Drittel des Ringfixateurs

ein 2 cm langes Segment entfernt. Im Anschluss wurde die Tibia proximal am Übergang der Metaphyse zur Diaphyse dargestellt. Für die Bohrosteoklasie wurde ein 2,0 mm Bohrer verwendet. Hierzu wurde unter ständiger Kühlung ein Loch ventral und drei Bohrlöcher fächerförmig dorsal gebohrt. Mit einem Meißel wurde die Osteotomie vervollständigt und abschließend wurde die Wunde schichtweise verschlossen. Die Wunden und die Pineintrittsstellen wurden mit Kompressen verbunden, und der Ringfixateur wurde mit einem zirkulären Verband geschützt. Es folgte ein postoperatives Kontrollröntgen in zwei Ebenen, um die korrekte Lage der K-Drähte und die vollständige Osteotomie zu dokumentieren.

6. Versuchsaufbau

Zur Infektionsprophylaxe erhielten die Tiere über fünf Tage ein orales Antibiotikum (Albionic). Ab dem zweiten postoperativen Tag wurde täglich ein Verbandswechsel durchgeführt. Hierbei wurden die Pineintrittsstellen mit Kompressen und steriler NaCl-0,9 %iger Lösung mechanisch gereinigt und mit Mercurochrom (*Krewel, Meuselbach*) bepinselt. Danach wurden die K-Drähte mit Kompressen umwickelt und es wurde wieder ein zirkulärer Verband um den Fixateur gelegt. Ab dem fünften postoperativen Tag wurde der Fixateur zum Schutz mit einem dünnen Kunststoff-Verband (*Baycast*) umgeben. Bei 24 Hunden wurde nach einer Latenzzeit von 5 Tagen mit der Distraction begonnen. Es wurden über 25 Tage täglich zweimal im Abstand von zwölf Stunden alle vier Gewindestangen um jeweils eine halbe Gewindeumdrehung auseinandergedreht. Dies entsprach einer täglichen Distraction von 1 mm und insgesamt einer Distraction von 2,5 cm in 25 Tagen ($24,3 \pm 0,97$ mm), was einer Verlängerung der Unterschenkel von ca. 25 % entsprach. Zwölf Hunde mit Extremitätenverlängerung und drei Hunde der Kontrollgruppe wurden dann mit einer Überdosis Pentobarbital eingeschläfert (**Gruppe A**). Bei den restlichen zwölf Hunden mit Extremitätenverlängerung wurde an die Distaktionsphase eine Fixationsphase von 25 Tagen angeschlossen (**Gruppe B**). In dieser Phase wurde keine weitere Distraction durchgeführt; die Hunde wurden weiterhin einmal täglich verbunden und nach Abschluss der Fixationsphase mit den

restlichen drei Kontrollhunden durch eine Überdosis Pentobarbital eingeschläfert.

Es ergaben sich so zwei Versuchsgruppen:

1. Die Gruppe der kurzlebenden Hunde mit einer Latenzzeit von fünf Tagen und einer Distraktionszeit von 25 Tagen (**Gruppe A**).
2. Die Gruppe der langlebenden Hunde mit einer Latenzzeit von fünf Tagen, einer Distraktionszeit von 25 Tagen und einer abschließenden Fixationszeit von 25 Tagen (**Gruppe B**).

Entsprechend wurden jeweils aus der Kontrollgruppe mit Fixateuranlage aber ohne Verlängerung drei Hunde nach der kurzen und drei Hunde nach der langen Versuchsdauer eingeschläfert. Einmal pro Woche wurden jeweils zwei Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen des rechten Unterschenkels angefertigt, um die Knochenneubildung beurteilen zu können.

7. Untersuchtes Gewebe und Untersuchungsmethoden

Nach Einschläferung der Hunde wurde von jedem Hund das lumbale Rückenmark und als periphere Nerven des Unterschenkels der Nervus tibialis und der Nervus peroneus profundus im gespannten Zustand entnommen und untersucht.

7.1. Gewinnung und Verarbeitung des Rückenmarks

Mit einer oszillierenden Säge wurde der Rückenmarkskanal durch zwei Schnitte seitlich der Dornfortsätze eröffnet, die Spinalnerven wurden möglichst weit distal und das Rückenmark wurde im Bereich der oberen Brustwirbelsäule durchtrennt. Das Rückenmark wurde komplett mit dem Durasack entfernt und anschließend in 10 %iger Formalinlösung fixiert. Das Rückenmark wurde deshalb untersucht, da in den Vorderhörnern die Zellkörper und Zellkerne der peripheren Nervenfasern liegen und höhergradige Nervenschädigungen zu morphologischen Veränderungen der Strukturen führen (*Weller et al. 1983, Mumenthaler et al. 1998*).

7.2. Gewinnung und Fixierung der Nerven

Es wurde der Nervus tibialis und der Nervus peroneus profundus am operierten rechten und am linken Hinterlauf entnommen. Zuerst erfolgte der Hautschnitt an der Kontrollseite entlang der ventralen (kranialen) Fläche des Hinterlaufes. Darauf folgte die scharfe Durchtrennung der oberflächlichen Faszie. Die Muskeln Mm. tibialis anterior, extensor digitorum longus und extensor hallucis longus wurden dargestellt, weit proximal sowie distal durchtrennt und entnommen. In der Tiefe der Extensorenloge stellten sich die Arteria tibialis anterior und der N. peroneus profundus dar. Der Nerv wurde vorsichtig stumpf mobilisiert, mit einem sogenannten application stick unterlegt, auf diesem fixiert und geborgen. Dann Zuwendung zur dorsalen (kaudalen) Fläche des Unterschenkels. Der M. gastrocnemius und der N. tibialis wurden dargestellt, der Nerv wurde in gleicher Weise in situ aufgespannt und entnommen. Nach Fixateurdemontage wurde auf der Distraktionsseite auf gleiche Art und Weise der N. peroneus und der N. tibialis entnommen. Es wurde insbesondere darauf geachtet, ob ein Nerv in unmittelbarer Nähe zu einem K-Draht lag oder direkt von einem Draht geschädigt worden war. Außerdem wurde das Gewebe makroskopisch auf Veränderungen hin untersucht.

Die Nerven wurden sofort in Glutardialdehyd (10 ml 25 %iges Glutardialdehyd Stammlösung + 90 ml Cacodylat-Puffer ohne Saccharose, 0,1 molar, pH 7,4) für mindestens zwölf Stunden bei 4° C fixiert. Für die weitere Verarbeitung wurde das ca. 3 cm lange Segment aus dem Distraktionsbereich verwendet. Es folgte die Spülung mit Cacodylat-Puffer und Saccharose (0,1 molar, pH 7,4) für 2 x 15 Minuten und die Nachfixierung mit 1 %igem Osmiumtetroxid für genau drei Stunden. Danach wurden die Präparate in Pufferlösung für mindestens 30 Minuten gewaschen und über Nacht in Cacodylat-Puffer mit Saccharose stehen gelassen. Dann erfolgte die Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe (70 % Ethanol, 96 % Ethanol, 100 % Ethanol und Propylenoxid für jeweils eine Stunde) und die Einbettung in einer Harzmischung nach Spurr (*Spurr 1969*). Diese Harzmischung geringer Viskosität besteht aus der harten Komponente VCD (Vincylcyclohexendioxid = ERL-4206), dem weichen

Bestandteil D.E.R. 36 (Polypropylenglykol-Diglycidether), dem Härter NSA (Nonenyl-Bernstein-säureanhydrid = NBA) und dem Beschleuniger S-1 (Dimethylaminoethanol = DMAE). Das Set wurde im Verhältnis ERL : DER : NSA : S-1 = 23 : 16 : 60 : 1 angesetzt. Die Präparate wurden für drei Stunden in einem Gemisch aus Propylenoxid und Spurrs Harzmischung im Verhältnis 1 : 1 und über Nacht in reiner Harzmischung durchtränkt und anschließend in Silikonformen ausgegossen. Die Polymerisation erfolgte dann für sechs Stunden bei 37° C, über Nacht bei 45° C und für mindestens 48 Stunden bei 60° C im Brutschrank.

7.3. Paraffinschnitte des Rückenmarks

Das in Formalin fixierte Rückenmark wurde auf einer Korkplatte mit Nadeln aufgespannt und die Cauda equina mit einem Faden umschlungen. Von L4 abwärts wurden fünf 3 mm dicke Querschnitte entnommen und in Einbettungskammern gelegt. Danach wurde das Fixationsmittel ausgewaschen, in aufsteigender Alkoholreihe entwässert und in Paraffin eingebettet. Nach dem Auskühlen wurden mit einem Mikrotom 5 - 8 µm dicke Paraffinschnitte angefertigt und in Kresyl-Violett gefärbt.

7.4. Semidünnschnitte der Nerven

Die fertigen Blöcke wurden mit der Trimmvorrichtung TM 60 (*Reichert-Jung, Österreich*) im rechten Winkel zum Faserverlauf der Nerven angetrimmt und die Seiten schräg angefräst. Danach wurden 0,5 µm dicke Schnitte mit einem Ultramikrotom nach Sitte (*Ultracut 41, Reichert-Jung, Österreich*) angefertigt. Anschließend erfolgte die Färbung der fertigen Schnitte mit Toluidin (1 g Toluidin-blau in 100 ml 1 %iger Boraxlösung, Natriumtetraborat; 1 g Pyronin G in 100 ml Aqua dest., vier Teile Toluidin : ein Teil Pyronin). Hierbei kamen die Semidünnschnitte in ein Uhrglas, welches mit Toluidin gefüllt war und auf einer Heizplatte mit 80° C stand. Abschließend wurden die Präparate dreimalig in Aqua dest. gespült, auf einen Objektträger aufgezogen und mit Eukitt eingedeckt.

7.5. Ultradünnschnitte der Nerven

Um genügend kleine Präparate für die Ultradünnschnitte zu erhalten, wurden die fertig gefrästen Blöcke mit extrafeinen Rasierklingen unter mikroskopischer Sichtkontrolle nachgeschnitten. Das weitere Schneiden der ca. 6 - 8 nm dicken Schnitte erfolgte mit dem Ultracut 41 (*Firma Reichert-Jung, Österreich*) und einem Diamantenmesser bei automatischem Vorschub und Führung des Rotationsmessers. Die Schnitte wurden auf Kupfernetze mit einem Durchmesser von 3,05 mm und 200 Maschenfeldern aufgebracht. Es folgte die Kontrastierung nach Reynolds. Hierbei wurden die Präparate zuerst neun Minuten in Uranylacetatlösung (3 % Uranylacetat in Methanol) kontrastiert, dann in Methanol und zweimal in Aqua dest. gespült. Darauf erfolgte die Kontrastierung in filtrierter Bleilösung nach Reynolds (0,66 g karbonatfreies Bleinitrat ($\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$) + 0,88 g Natriumcitrat ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) + 4 ml 1 n NaOH ad 25 ml Aqua dest) für neun Minuten. Abschließend wurden die Präparate in 0,1 n NaOH und zweimal in Aqua dest. gespült.

7.6. Histomorphometrie

Die morphometrischen Untersuchungen der peripheren Nerven erfolgten computergestützt, wobei in den Semidünnschnitten im Messvorgang aufgrund ausreichender Kontrastierung zwischen Axon und Myelinscheide unterschieden werden konnte. Ein Lichtmikroskop der Firma Zeiss war über eine Videokamera an einen PC angeschlossen. Es wurde ein 100/1.00 Oel PL APO Objektiv für die Fasermessungen und ein 16/0.4 APO für die Faszikelmessungen und Übersichten verwendet. Mit Hilfe eines selbstentwickelten Programms -geschrieben für die Software KS 400 V.2.0 der Firma Kontron (*Echingen*)-basierend auf Nervenfasermorphometrien von Beuche und Friede (1985) wurden die Messungen durchgeführt. Im ersten Arbeitsschritt wurde der Faszikel mit einem Cursor innerhalb und außerhalb des Perineuriums umfahren und so die Fläche bestimmt. Dann wurde durch zwei Punkte - oben links und unten rechts - der Faszikel durch ein Rechteck eingerahmt, welches automatisch in 35 μm x 35 μm große Quadrate aufgeteilt wurde. Diese Quadrate konnten nun durch den mit zwei Präzisionsmotoren bestückten Objektträger Tisch genau angefahren und mit dem zweiten Objektiv betrachtet

werden. Pro Faszikel wurden mindestens zwanzig gleichmäßig im Faszikel verteilte Quadrate ausgewertet. Hierzu wurden alle Nervenfasern im Quadrat aufgeteilt. Die Fasern, welche komplett innerhalb des Rahmens waren, und die Fasern, welche die obere und / oder rechte Kante berührten, wurden in die Messung mit aufgenommen. Die Fasern, welche die untere und / oder linke Kante berührten, wurden von der Messung ausgeschlossen. Hierdurch war die Anzahl der durchschnittlichen Fasern pro Planquadrat proportional zu der Anzahl der Fasern bezogen auf die Gesamtfläche. Das Programm gab jeden Treffer an, wobei es nun interaktiv möglich war:

- Die Messung zu bestätigen,
- die Messung zu löschen, wenn der Treffer außerhalb der Messfläche war, es sich um ein Artefakt oder um keine Nervenfaser handelte oder
- die Messung zu korrigieren, wenn aufgrund eines grenzwertigen Kontrastes die zu messende Fläche zu groß oder zu klein vorgegeben wurde.

Somit konnten die Einzelmessungen über den ganzen Messvorgang kontrolliert und auftretende systematische Fehler erkannt werden. Für die weitere Auswertung wurden folgende Parameter gemessen und berechnet. Für jeden Faszikel wurde die Fläche mit und ohne Perineurium bestimmt. Von jeder einzelnen Faser wurde die Fläche der gesamten Fasern und des Myelins erfasst. Aus diesen Grundgrößen konnten alle weiteren Parameter berechnet werden.

Für die Faszikel wurden folgende Parameter berechnet:

- Fasern pro mm^2 (Faserdichte),
- Faserfläche pro mm^2 ,
- Axonfläche pro mm^2 ,
- Myelinfläche pro mm^2 ,
- Quotient aus der Fläche des Perineurium und der Innenfläche des Faszikels.

Für die Nervenfasern eines Faszikels wurden folgende Parameter berechnet:

- Faserdurchmesser ($D_F = U_F / \pi$),
- Axondurchmesser ($D_A = U_A / \pi$),
- Myelinscheidendicke ($M = U_F^2 / \pi \times 4$),
- Quotient aus dem Axondurchmesser und dem Faserdurchmesser ($Q_{A/F} = U_A / U_F$) und
- Formfaktor ($IC = A_F \times \pi \times 4 / U_F^2$).

Für alle Parameter wurden der Mittelwert und die Standardabweichung ermittelt. Der Formfaktor wurde berechnet, um ein Maß für die mögliche Formveränderung der Nervenfasern unter der Distraction zu gewinnen.

Zum weiteren Vergleich wurden Histogramme erstellt. Hierbei wurde ein Intervall von 1 μm bei den Durchmessern von Axonen und Fasern und ein Intervall von 0,1 μm für die Myelinscheidendicke verwendet. Der Formfaktor, welcher in Prozent angibt, wie weit sich die gemessenen Flächen einer kreisförmigen Form nähern, wurde in 5 %-Intervallen dargestellt. Das Verhältnis von Axon- durch Faserdurchmesser zu Axondurchmesser und das Verhältnis von Myelindicke zu Axondurchmesser wurde mit Hilfe von Streudiagrammen verdeutlicht.

Bei der statistischen Auswertung wurden die entsprechenden Nerven der verlängerten Seite der Kontrollseite gegenübergestellt. Zudem wurden die ermittelten Mittelwerte der einzelnen Gruppen gegeneinander verglichen. Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe der Computerprogramme SPSS for Windows (*SPSS Incorporated, Chicago, IL*), EXCEL for Windows (*Microsoft Corporation, USA*) und Unterstützung des Rechenzentrums der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Als Testverfahren kamen der gepaarte und der ungepaarte t-Test zur Anwendung. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ angesetzt.

III. Ergebnisse

1. Funktion der Extremitäten während des Versuchsablaufes

Die Versuchstiere schonten alle die ersten drei bis vier Tage nach der Operation ihren rechten Hinterlauf. Danach belasteten die Hunde zunehmend bis zur Vollbelastung, wobei kein Tier die klinischen Zeichen einer motorischen Lähmung bot.

2. Makroskopie

Bei der Entnahme der Nerven zeigte sich keine Schädigung der peripheren Nerven durch einen K-Draht. Es war keine Aufwicklung, Aufhängung, Durchspießung durch einen Draht oder eine nah begrenzte Lage zu einem Draht sichtbar. Bei keinem Tier waren makroskopisch Zeichen einer Entzündung oder Ischämie mit Fibrosierung und Narbenbildung entlang der entnommenen Nervenabschnitte auszumachen.

3. Kontrolltiere und Kontrollseiten

Bei den histologischen Untersuchungen der peripheren Nerven ergaben sich keinerlei morphologische Auffälligkeiten bei den Extremitäten der Kontrollhunde und den linken Kontrollseiten der Hunde, bei denen am rechten Hinterlauf eine Extremitätenverlängerung vorgenommen worden war.

4. Rückenmark

Die Querschnittspräparate des Rückenmarks von L1 bis S2 waren bei allen Hunden, sowohl bei den Kontrollhunden als auch bei den Hunden mit Extremitätenverlängerung, unauffällig. Dies galt für die kurzlebende wie für die langlebende Hundegruppe. Es waren weder Seitendifferenzen vorhanden, noch waren Zeichen der bei axonaler Degeneration auftretenden Zellkörperveränderungen in den Vorderhörnern auszumachen. Diese Zeichen wären eine Zellkörperschwellung, Chromatolyse durch Kondensation von basophilem Material und Zellkernwanderung in die Peripherie gewesen.

5. Periphere Nerven

5.1 Semi-, Ultradünnschnitte im Licht- und Elektronenmikroskop

Auf der Seite der Verlängerung zeigten sich sowohl für den N. tibialis als auch für den N. peroneus profundus morphologische Veränderungen. Es bestand häufig eine gestörte Axon-Markscheiden-Relation mit relativ zu dünner Myelinscheide bezogen auf den Axondurchmesser. (*Abbildungen 2 bis 4, 7, 8*). In einigen Fällen waren einzelne Areale mit höherer Dichte an Nervenfasern auf der verlängerten Seite zu erkennen (*Abbildungen 5, 6*). Bei zwei Nn.tibiales konnten vereinzelt Axonuntergänge mit Zeichen der axonalen Degeneration und einzelne Myelophagen beobachtet werden (*Abbildung 4*). Ein nacktes Axon fand sich in der Histologie eines N. peroneus profundus. Bei den marklosen Fasern war bei den elektronenmikroskopischen Untersuchungen auf der verlängerten Seite die Anzahl der Axone, die von einer Schwann-Zelle ummantelt waren, zum Teil geringer als auf der Kontrollseite (*Abbildung 7*). Bei einigen Axonen schien es, dass die Schwann-Zelle gerade mit der Ummantelung beginnt. Weiterhin zeigten sich auf der verlängerten Seite Axone mit pathologischer Binnenstruktur (*Abbildung 8*), Axone mit fehlender Ummantelung von Schwannzellfortsätzen (*Abbildung 7*) sowie Schwann-Zellen ohne Axone mit fingerförmigen Fortsätzen (*Abbildung 7*). Diese morphologischen Unterschiede wurden unabhängig von den entnommenen Nerven und gleichermaßen bei der Gruppe A und Gruppe B beobachtet. Nur in der Dichte der Fasern zeigten sich zwischen den Gruppen Unterschiede. So lagen die Fasern des N. peroneus profundus der Gruppe B und die Fasern des N. tibialis der Gruppe A im Vergleich zur Kontrollseite dichter zusammen (*Abbildung 5 und 6*).

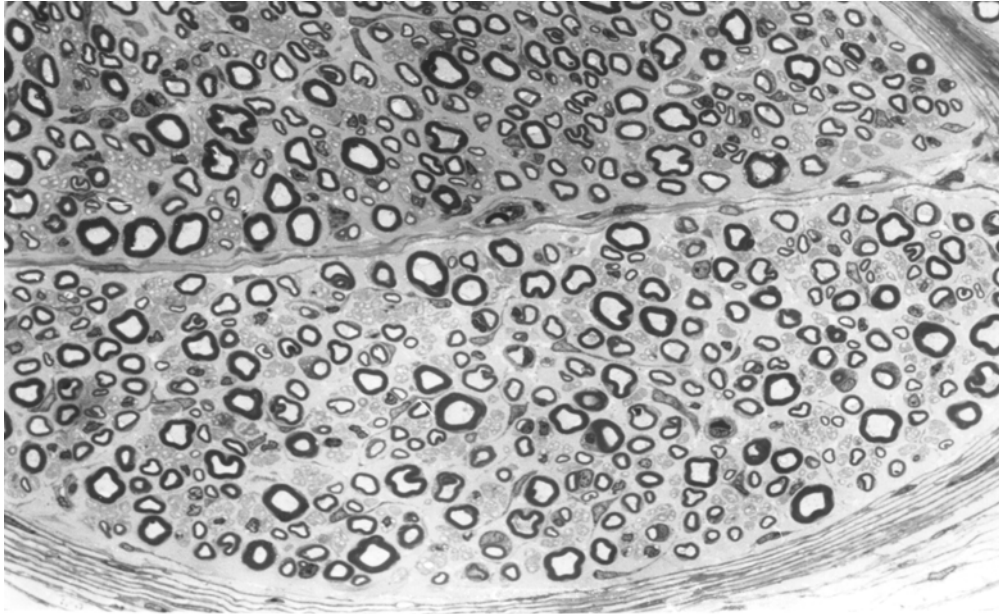


Abbildung 2: **N. peroneus profundus. Verlängerte Seite, Gruppe B:** Nerv mit großer Variation der Fasermorphologie bei gestörter Axon-Markscheiden-Relation mit relativ zu dünnen Myelinscheiden. Semidünnschnitt, Toluidin-blau, Originalvergrößerung x400.

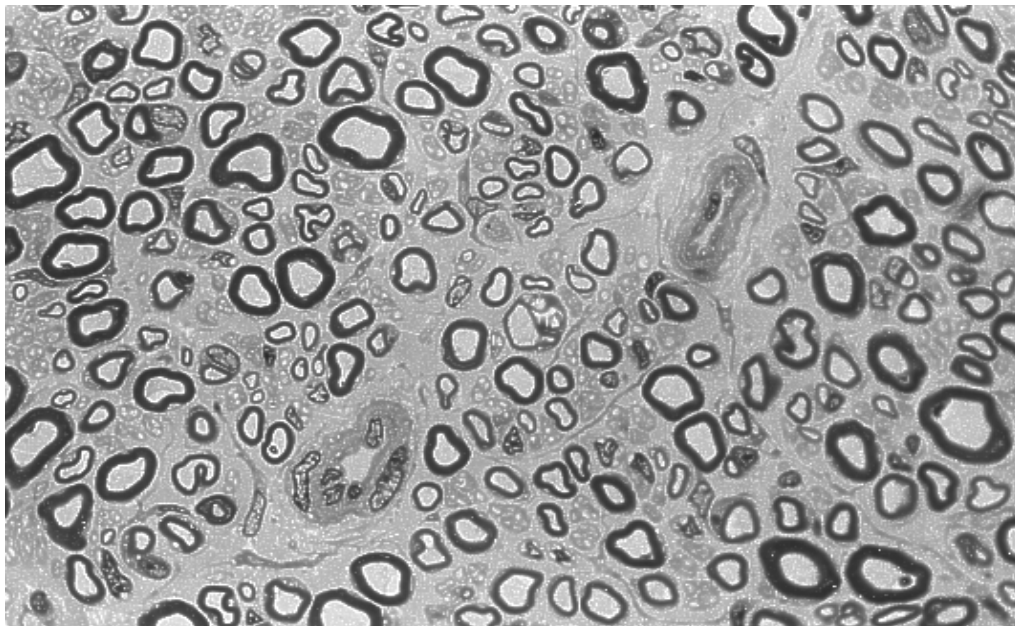


Abbildung 3: **N. tibialis. Verlängerte Seite, Gruppe A:** Detailvergrößerung bei gestörter Axon-Markscheiden-Relation mit relativ zu dünnen Myelinscheiden. Semidünnschnitt, Toluidin-blau, Originalvergrößerung x780.

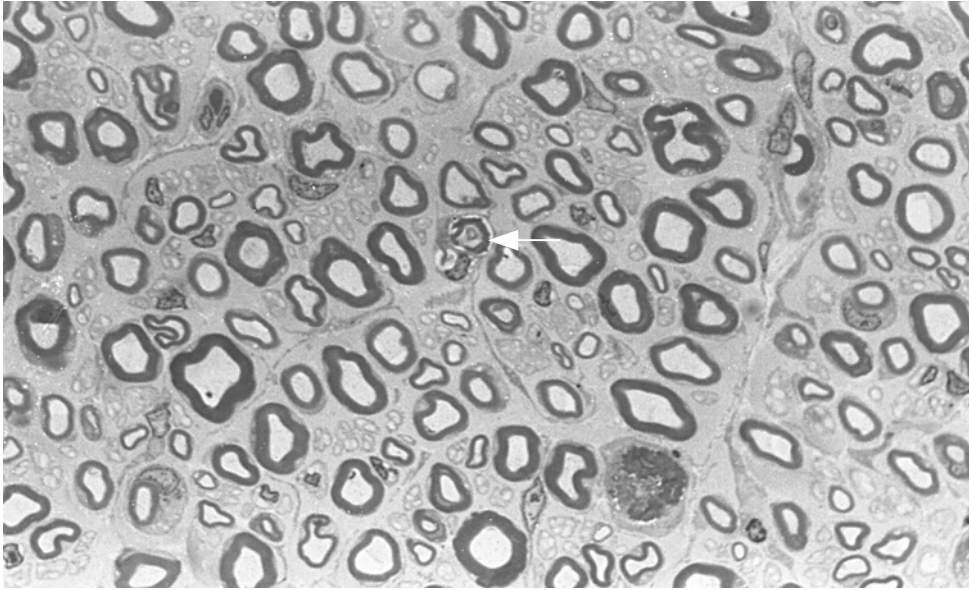


Abbildung 4: **N. tibialis. Verlängerte Seite, Gruppe A:** Ausschnittsvergrößerung mit Darstellung einer axonalen Degeneration (Pfeil). Insgesamt zeigt sich ein aufgelockerter Bestand mit großer Variation. Semidünnschnitt, Toluidin-blau, Originalvergrößerung x780.

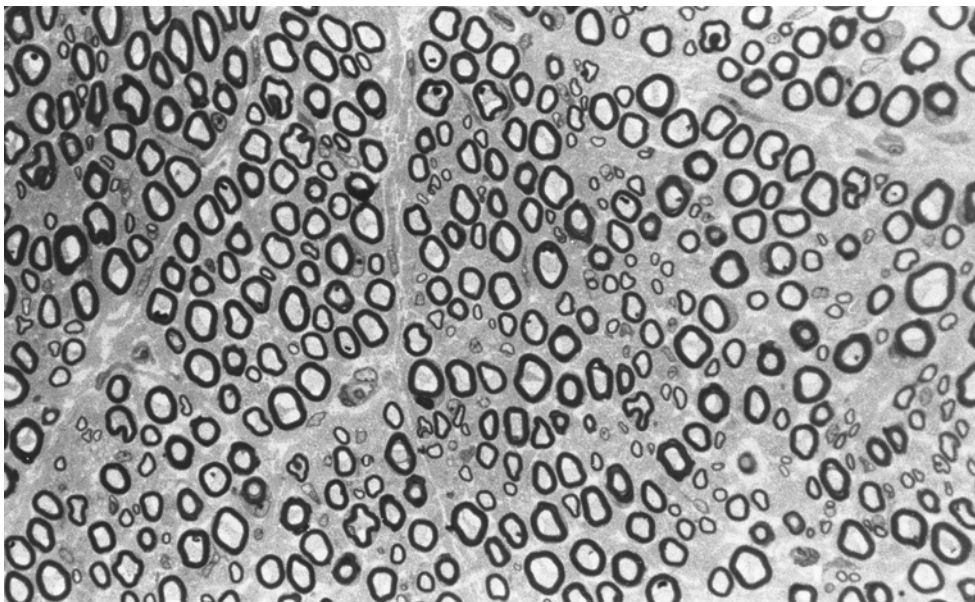


Abbildung 5: **N. tibialis. Kontrollseite, Gruppe A:** Beispiel für einen unauffälligen Nervenquerschnitt mit gleichmäßigem Markfaserbestand und normaler Dichte. Semidünnschnitt, Toluidin-blau, Originalvergrößerung x400.

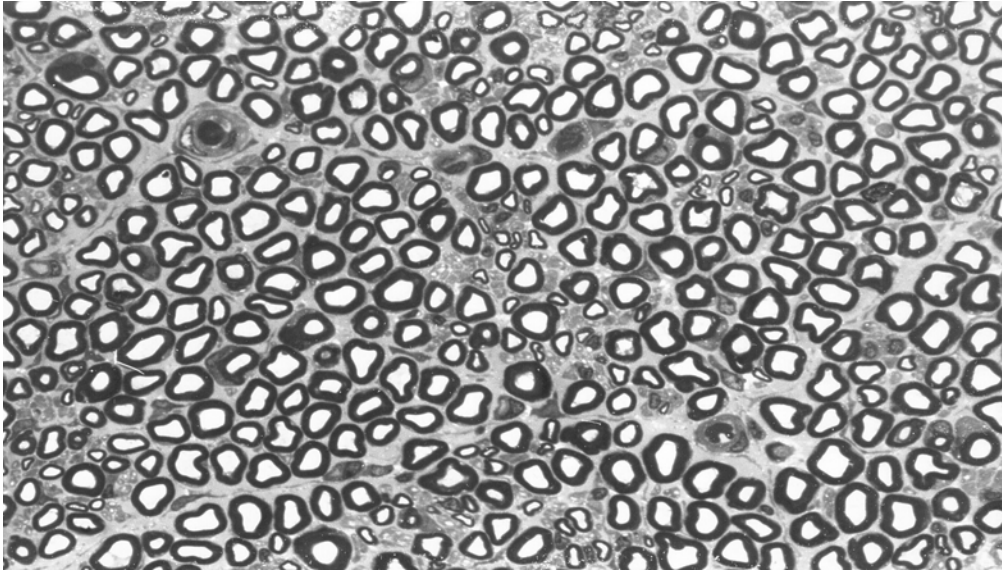


Abbildung 6: **N. tibialis. Verlängerte Seite, Gruppe A:** Regelmäßige Darstellung mit normalem dichten Markfaserbestand. Semidünnschnitt, Toluidin-blau, Originalvergrößerung x400.

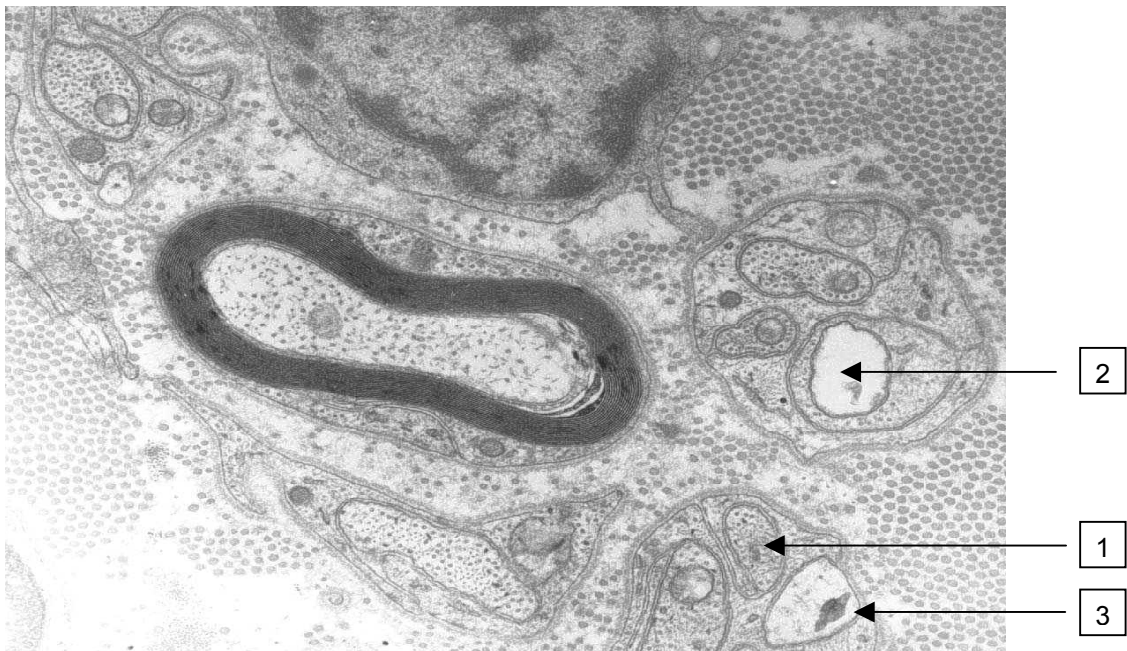


Abbildung 7: **N. tibialis. Verlängerte Seite, Gruppe A:** Unbemarkte Fasern, die in kleineren Gruppen von einer Schwann-Zelle ummantelt sind (1). Degenerierende Axone mit pathologischer Binnenstruktur (2), welche zum Teil nicht von Schwann-Zellen ummantelt sind (3). Ultradünnschnitt, EM, Originalvergrößerung x11500.

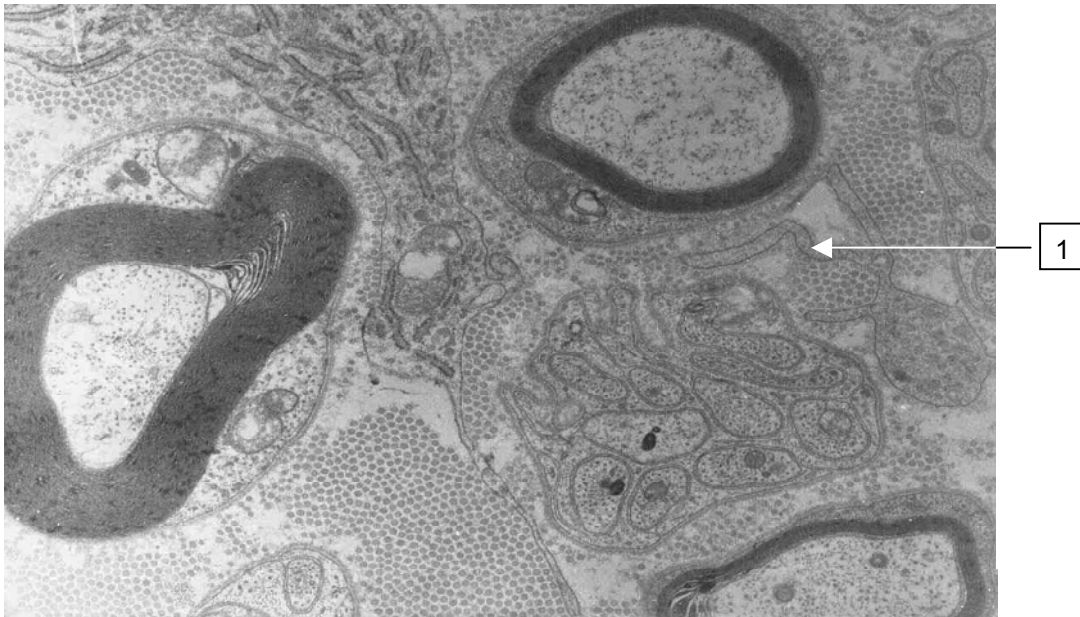


Abbildung 8: **N. tibialis. Verlängerte Seite, Gruppe A:** Drei bemerkte Axone mit fast identischen Durchmessern, die unterschiedliche dicke Myelinscheiden aufweisen. Das Endoneurium nimmt sehr viel der Gesamtfläche in Anspruch und eine Schwann-Zelle breitet sich fingerförmig aus (1). Ultradünnschnitt, EM, Originalvergrößerung x11500.

5.2 Histomorphometrie

5.2.1 Vergleich der Faszikel

Signifikante Unterschiede zwischen der verlängerten Seite und der Kontrollseite bestanden nur im Vergleich der Faserdichten. So waren die Faseranzahl für den N. peroneus profundus bei der Gruppe B und die Faseranzahl für den N. tibialis bei der Gruppe A signifikant größer als auf der Kontrollseite (*Tabellen 1-4*). Die weiteren Parameter Fläche des Perineuriums zu der Fläche des Endoneuriums, die Faserfläche, die Axonfläche und die Myelinfläche erbrachten durchgehend vergleichbare Werte ohne signifikante Unterschiede.

5.2.2 N. peroneus profundus

Bei der Gruppe A ergab sich für den N. peroneus profundus für keinen der untersuchten Parameter Faserdurchmesser, Axondurchmesser, Myelindicke und Verhältnis Axon zu Faser ein signifikanter Unterschied (*Tabelle 1*).

Bei der Gruppe B zeigten acht der zwölf Histomorphometrien auf der verlängerten Seite signifikant geringere Faser- und Axondurchmesser sowie bei fünf Tieren signifikant dünnere Myelinscheiden. Für alle zwölf Hunde der Gruppe B wurden signifikant geringere Faser- und Axondurchmesser sowie nicht-signifikant dünnere Myelinscheiden auf der verlängerten Seite berechnet (*Tabelle 1*). Diese Unterschiede wurden in den Histogrammen durch eine Linksverschiebung der Faser- und Axondurchmesser sowie der Myelinscheidendicken der Distraktionsseite gut ersichtlich (*Histogramme 13 - 15*). Das Verhältnis Axondurchmesser zu Faserdurchmesser bei der Gruppe B zeigte über alle Hunde keinen signifikanten Unterschied, jedoch wurden bei vier Fällen auf der verlängerten Seite signifikant kleinere Werte berechnet (*Tabelle 1*). Bei den Streudiagrammen konnte dies durch eine deutlich breitere Streuung in Richtung der kleinen Myelindicken veranschaulicht werden (*Streudiagramme 6, 8*).

5.2.3 N. tibialis

Bei fast allen Hunden der Gruppe A bestand auf der Distraktionsseite im Vergleich zur Kontrollseite eine Abnahme der Faser- und Axondurchmesser, die für sieben von zwölf Hunden signifikant war. Auch bei der Berechnung für alle zwölf Hunde war der Unterschied signifikant (*Tabelle 3*). Diese Unterschiede wurden bei der graphischen Darstellung durch eine Linksverschiebung in den Histogrammen deutlich (*Histogramme 21, 22*). Im Vergleich der Myelinscheidendicke kam es bei vier Tieren zu signifikanten Unterschieden, wobei die Myelinscheidendicken auf der verlängerten Seite geringer waren. Bei der statistischen Auswertung für alle zwölf Hunde war der Unterschied nicht mehr signifikant, auch wenn bei den Histogrammen eine Linksverschiebung zu

erkennen war (*Histogramm 23; Tabelle 3*). Bei vier Nerven der verlängerten Seite fielen signifikant kleinere Verhältnisse Myelindicke zu Axondurchmesser und bei vier weiteren Nerven signifikant größere Verhältnisse Myelindicke zu Axondurchmesser auf. Für alle zwölf Hunde bestand dann jedoch kein signifikanter Unterschied mehr, aber bei den Histogrammen wurde eine größere Variation der Fasern deutlich. Hier hatten die Fasern auffallend zu dünne Myelinscheiden für ihre Axongröße (*Streuungsdiagramme 14, 16; Tabelle 3*).

Bei der Gruppe B verhielt es sich anders. Hier waren die Faser- und Axondurchmesser auf der Distraktionsseite größer. Dieser Unterschied war bei sieben Tieren für beide Parameter signifikant. Bei der Berechnung für alle Hunde ergab sich nur noch ein signifikanter Unterschied für die Faserdurchmesser (*Tabelle 3*). Hinsichtlich der Myelindicke fielen auf der Distraktionsseite zwei signifikant kleinere und drei signifikant größere Werte auf. Über die ganze Gruppe berechnet, ergab sich dann kein signifikanter Unterschied mehr (*Tabelle 3*). Das Verhältnis Myelindicke zu Axondurchmesser war auf der Distraktionsseite bei vier Hunden signifikant kleiner und in zwei Fällen signifikant größer. Über alle Hunde berechnet bestand auch hier kein signifikanter Unterschied mehr. Jedoch kam auch dies in dem Streuungsdiagramm durch eine größere Streuung gut zur Darstellung (*Streuungsdiagramme 10, 12*).

5.2.4 Formfaktor

Der Formfaktor bestimmt, wie weit die Form der einzelnen Faser von einem Kreis abweicht. Hierzu wird der Wert des berechneten Kreises über die gemessene Fläche mit dem Wert des berechneten Kreises über den gemessenen Umfang verglichen. Alle Werte für den N. peroneus profundus und N. tibialis, der Gruppe A und Gruppe B sowie der verlängerten Seite und der Kontrollseite erbrachten vergleichbare Werte ohne signifikante Unterschiede (*Histogramme 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32*).

5.2.5 Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B

Im Vergleich der Gruppe A zur Gruppe B waren Unterschiede zwischen dem Verhalten des N. peroneus profundus und des N. tibialis auszumachen.

Bei den Faszikeln der Gruppe B kam es auf der Kontrollseite für den N. peroneus profundus zu einer signifikanten Abnahme der Faserdichte und für den N. tibialis zu einer signifikanten Zunahme der Faserdichte (*Tabellen 2, 4*). Alle weiteren Parameter, Faser-, Axon-, Myelinfläche und das Verhältnis zwischen Perineurium und Endoneuralfäche, wiesen auf der Kontrollseite keine signifikanten Unterschiede auf (*Tabellen 2, 4*). Auf der Distraktionsseite kam es bei der Gruppe B des N. peroneus profundus im Vergleich zur kurzlebenden Gruppe zu einer signifikanten Abnahme der Gesamtfläche, die durch die Axone eingenommen wurde (*Tabelle 2*). Die weiteren Parameter erbrachten keinen signifikanten Unterschied (*Tabelle 2*).

Bei den Fasermessungen wurden beim N. peroneus profundus auf der Kontrollseite der Gruppe A im Vergleich zu der Gruppe B keine signifikanten Unterschiede für die Faser- und Axondurchmesser, Myelindicken und Verhältnis zwischen Myelindicke und Faserdurchmesser gefunden (*Tabelle 2*). Auf der Distraktionsseite zeigten sich bei dem N. peroneus profundus bei der Gruppe B im Vergleich zur Gruppe A signifikant geringere Faser- und Axondurchmesser (*Tabelle 2*). Die weiteren Parameter erbrachten keine signifikanten Unterschiede (*Tabelle 2*).

Im Vergleich der Gruppe A zu der Gruppe B verhielt sich der N. tibialis anders als der N. peroneus profundus. Auf der Kontrollseite des N. tibialis wurde eine signifikante Abnahme der Faser- und Axondurchmesser für die Gruppe B gegenüber der Gruppe A deutlich (*Tabelle 4*). Auf der Distraktionsseite zeigte sich eine Zunahme der Faserdurchmesser für die Gruppe B im Vergleich zur Gruppe A (*Tabelle 4*). Für die weiteren Parameter Myelindicke und das Verhältnis zwischen Myelindicke zu Axondurchmesser auf der Kontrollseite und auf der verlängerten Seite der Gruppe A bestanden im Vergleich zu der Gruppe B keine signifikanten Unterschiede (*Tabelle 4*).

IV. Diskussion

Ziel der Arbeit war es, das Verhalten von peripheren Nerven während einer Extremitätendistraktion nach Ilizarov zu beobachten. Es sollte gezeigt werden, wie sich die Nerven im Vergleich zur nicht distrahierten Seite verhalten, und ob Unterschiede zwischen zwei verschiedenen Nerven der gestreckten Seite der gleichen Extremität bestehen.

Die Hunde als Versuchstiere waren mit einem Durchschnittsalter von 120 Tagen zum Zeitpunkt der Operation verhältnismäßig jung und befanden sich noch im Wachstum. Hunde in diesem Alter wurden aus folgenden Gründen ausgewählt: Bei Hunden in diesem Alter ist die Entwicklung der peripheren Fasern weitgehend abgeschlossen, und es zeigt sich eine normale Verteilung der bemarkten zu den unbemarkten Fasern (*Fraher et al. 1990*). Degenerative Veränderungen, wie sie im normalen Alterungsprozess auftreten können, sind in diesem Alter noch nicht vorhanden. Somit konnten möglicherweise zu beobachtende fraglich degenerative Veränderungen in dieser Studie sicher dem Verlängerungsprozess zugeordnet werden. Außerdem ist davon auszugehen, dass sowohl die Adaptationsmöglichkeiten hinsichtlich der Veränderungen der Gewebe als auch der Belastung des verlängerten Laufes besser sind. So zeigten Vorstudien, dass ältere Hunde einen Dreibeingang bevorzugen und somit die operierte Extremität schonen. Eine möglichst normale physiologische Belastung und Bewegung war jedoch sehr wichtig, um frühzeitig eine Lähmung und deren Lokalisation erkennen zu können. Darüber hinaus verwendeten andere Autorengruppen ebenso Tiere, die sich noch im Wachstum befanden (*Brown et al. 1993*, *Chuang et al. 1995*, *Ippolito et al. 1994*, *Lee et al. 1991*, *Makarov et al. 1996*).

Bei Extremitätenverlängerungen können Nerven in drei verschiedenen Phasen geschädigt werden (*Chuang et al. 1995*, *Young et al. 1993*).

Zuerst können Schäden während und in unmittelbarem Zusammenhang mit der Operation auftreten. Hierzu gehört die direkte Schädigung durch eine K-Draht-Alteration mit Durchspießung oder Umwicklung, die indirekte Schädigung durch zu große Hitzeentwicklung bei der Platzierung der K-Drähte mit einem hochtourigen Bohrer, die akute Druckschädigung durch intraoperativen

Hakendruck und falscher Lagerung sowie die akute Zugschädigung bei der zum Teil durchgeführten Drehkortikotomie (*Chuang et al. 1995, Eldrige und Deborah 1991, Franke et al. 1996, Galardi et al. 1991, Makarov et al. 1996, Paley 1990*). In dieser Phase sind gerade die Nervenabschnitte gefährdet, die sich im Bereich der zu platzierenden K-Drähte befinden. In der vorliegenden Studie, wie auch insgesamt, ist der N.peroneus im Bereich des Fibulakopfes der am meisten gefährdete Nerv (*Chuang et al. 1995, Makarov et al. 1996*). Schäden, die in dieser Phase auftreten, werden zumeist direkt postoperativ durch eine auftretende Parese bemerkt. In dieser Studie wurde eine Schädigung in der ersten Phase ausgeschlossen, da keine Drehkortikotomie nach der Bohrosteotomie durchgeführt wurde, kein Tier postoperativ die Anzeichen einer Parese bot und bei der Entnahme der Nervenpräparate jedes Mal genau die Lage der K-Drähte in Relation zu den Nerven kontrolliert wurde, und sich nie ein Draht in unmittelbarer Nähe zu einem Nerv befand.

Die zweite Phase ist der postoperative Zeitraum, in dem die Distraction durchgeführt wird. Eine Schädigung kann hier aufgrund eines allmählichen Zuges auftreten. Die Schädigung durch Überdehnung hängt vor allem von der Distractionsgeschwindigkeit und der Distractionstrecke ab (*Chuang et al. 1995, Lee et al. 1992, Simpson und Kenwright 1992*). So postulierten bereits Battiston et al. (1992), dass es bei einer langsamen schrittweisen Distraction zu keiner funktionellen Einschränkung der peripheren Nerven kommt. In dieser Phase kann es auch zu einer Kompressionsschädigung durch Ausbildung eines Hämatoms oder einer Erhöhung des Kompartimentdruckes kommen (*Makarov et al. 1994, 1996*). Bei keinem Tier dieser Studie fanden sich Anzeichen für eine stattgehabte Einblutung im Gewebe.

Weiterhin kann die Funktion der Nerven durch Gewebsnekrosen und anschließende Vernarbungen des benachbarten Gewebes eingeschränkt werden. Diese Funktionsstörung wird in der klinischen Einteilung der traumatischen Nervenläsionen nach Millesi (1992) berücksichtigt und in die Typen A - C, abhängig ob nur das epifaszikuläre Epineurium, das interfaszikuläre Epineurium oder zusätzlich das Endoneurium betroffen ist, eingeteilt.

Insgesamt kam es nur zu geringen morphologischen Veränderungen der peripheren Nerven während der Extremitätenverlängerung nach Ilizarov. Bei allen Nerven war eine typische bimodale Verteilung bei den histomorphometrischen Untersuchungen vorzufinden. Das Verhältnis von Axondurchmesser zu Faserdurchmesser lag normwertig zwischen 0,64 und 0,66. Der Formfaktor war bei allen Nerven auf gleich hohem Niveau. Dies entspricht den Beobachtungen von Block et al. (1993), Gil-Albarova et al. (1997), Skoulis und Orbay et al. (1993), welche auch nur sehr moderate Veränderungen sahen.

In der Gruppe A und der Gruppe B war eine Myelinausdünnung auffällig, bei der größere Axone verhältnismäßig zu dünn bemerkt waren. Dies kann eine direkte Folge der mechanischen Streckung oder auch ein indirektes Zeichen vorausgegangener Entmarkung gewesen sein. So kommt es nach einer segmentalen Demyelinisierung schon nach kurzer Zeit zu einer Remyelinisierung, welche zunächst durch die zu dünne Myelinscheide auffällt. Nackte Axone, also Fasern sofort nach dem segmentalen Markscheidenzerfall, wurden nur vereinzelt in der Gruppe A beobachtet. Dies spricht für eine Nervenfaserschädigung vom Grad I nach Sunderland. Für eine segmentale Demyelinisation sprechen ebenso die Beobachtungen von Autoren, die in Zupfpräparaten vom N. ischiadicus bei Ratten bzw. Kaninchen zunächst eine mechanisch bedingte Verlängerung der internodalen Abstände nachwiesen. Im Anschluss kam es zu einer Proliferation der Schwann-Zellen gefolgt von einer Remyelinisierung mit resultierender Verkleinerung der internodalen Abstände (*Battiston et al. 1992, van der Wey et al. 1995*). Auch die in dieser Studie beobachtete Reduktion der durch Myelinscheiden eingenommenen Fläche ist nach Battiston et al. (1992) und Weller et al. (1983) Zeichen einer frühen Phase der segmentalen Demyelinisierung. Da dies in der vorliegenden Studie sowohl in der Gruppe A als auch in der Gruppe B beobachtet wurde, nackte Axone nur vereinzelt in der Gruppe A zu beobachten waren und die Demyelinisation regelhaft nach zwei bis drei Wochen nach Schädigung einsetzt (*Mumenthaler et al. 1998*), ist davon auszugehen, dass der segmentale Untergang der Myelinscheiden in der frühen Phase der Verlängerung stattgefunden hat. Bei den histomorphometrischen Untersuchungen konnte

man weder einen signifikanten Unterschied zwischen der verlängerten Seite und der Kontrollseite für den Quotienten Axondurchmesser zu Faserdurchmesser, noch eine Abnahme der durch die Myelinscheiden eingenommenen Fläche erkennen. Dies spricht dafür, dass nur einzelne Fasern innerhalb des Faszikels auf einer Querschnittshöhe von der segmentalen Demyelinisierung betroffen waren und sich in der Phase der Remyelinisation befanden. Eine Hypermyelinisierung einzelner Fasern, die begleitend beobachtet wurde, begründet den fehlenden Abfall der Myelinfläche in den Berechnungen. Eine Hypermyelinisierung kann als überschießende Remyelinisierung beobachtet werden und somit Zeichen einer vorangegangenen Demyelinisierung sein (*Weller et al. 1983, Weller und Cervos-Navarro 1977*). Somit kam es zu einer gestörten Axon-Markscheiden-Relation, die sich in den Faserquerschnitten und dem Verteilungsmuster der Streudiagramme zeigte. Hier waren zum einen einzelne Fasern mit zu dünner Bemerkung und zum anderen Fasern mit zu dicker Bemerkung zu sehen.

Beim N. tibialis wurden Axonuntergänge mit Zeichen der axonalen Degeneration sowie einzelne Myelophagen beobachtet. Dies war nur vereinzelt auszumachen und es bestand keine Regelmäßigkeit über die Gruppe verteilt. Trotzdem ist hervorzuheben, dass diese Beobachtungen beim N. tibialis gehäuft gegenüber dem N. peroneus profundus anzutreffen waren. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass einzelne Faserabschnitte des N. tibialis des Hundes anfälliger gegenüber Zugbelastungen waren und mit einem axonalen Untergang reagierten.

Die Berechnung des Formfaktors wies in der vorliegenden Studie nach, dass keine Formveränderungen der Nervenfasern während der Distraction auftraten. Unter und innerhalb der Gruppen bestanden bei dem Formfaktor keine signifikanten Unterschiede, was für die Gleichmäßigkeit und damit die Qualität der einzelnen Präparate spricht. Die von Orbay et al. (1993) und Strong et al. (1994) beobachteten ovalen Formveränderungen der Nervenfasern konnten nicht bestätigt werden. Bei der Herstellung von Querschnitten von Nerven ohne in situ Aufspannung besteht die Möglichkeit, dass sich die Fasern bei einer

gewissen Vorspannung durch den Verlängerungsvorgang innerhalb der Faszikel wieder kontrahieren und so im Anschluss zum Teil nicht senkrecht zum Faserverlauf angeschnitten werden. Hierdurch würde die einzelne Faser einen ovalen Querschnitt vortäuschen, der jedoch nicht den tatsächlichen Maßen der Axonfläche und Myelinfläche entspricht. Bei den von Strong et al. (1994) abgebildeten Nervenfasern ist nicht auszuschließen, dass der Schnittverlauf nicht ganz senkrecht zum Faserverlauf verlief und so eventuell das oben erwähnte Phänomen entstand.

In der vorliegenden Studie waren keine Auffälligkeiten hinsichtlich der Gefäße vorhanden. Es bestand kein Gewebsödem als Zeichen eines gestörten venösen Abflusses oder verengter Lumina. Somit war innerhalb unseres Beobachtungszeitraumes kurz nach der Distraktion und während der Konsolidierungsphase unter der schrittweisen Verlängerung kein Hinweis für eine Beeinträchtigung der Mikrozirkulation zu erkennen, welche insbesondere bei der akuten Dehnung von Nerven eine wichtige Rolle spielt (Lundborg und Rydevik 1973, Ogata und Naito 1986).

Obwohl nur geringe Veränderungen an den bemarkten Fasern mit vereinzelt segmentaler Demyelinisierung und axonaler Degeneration ganz einzelner Fasern zu erkennen war, schließt dies nicht aus, dass weiter distal kurz vor oder an den motorischen Endplatten eine höhergradige Schädigung vorlag. Für eine solche Schädigung sprechen histologische Untersuchungen der Skelettmuskeln der gleichen Tiere, bei denen deutliche Fasertypgruppierungen als Zeichen der Reinnervation nach vorhergegangener Denervierung gefunden wurden (Fink et al. 2000). Die unauffälligen Rückenmarkshistologien schließen vereinzelte Schädigungen im Bereich der Endplatte nicht aus.

Die marklosen Fasern aller Gruppen wiesen im Elektronenmikroskop auf der verlängerten Seite Veränderungen auf, unabhängig ob es sich um den N. tibialis oder N. peroneus profundus oder um Tiere der Gruppe A oder B handelte. Eine Häufung zu Gunsten oder Ungunsten einer bestimmten Gruppe konnte durch die Methodik nicht herausgestellt werden, da es sich bei den Präparaten auf den Kupfernetzen für das Elektronenmikroskop nur um sehr kleine Ausschnitte handelte und so eine vollständige Betrachtung des Nerven

nicht möglich war. Bei den marklosen Fasern fanden wir Zeichen für stattgehabte axonale Schädigungen, die somit wahrscheinlich am Anfang der Distraktionsphase entstanden. Die Anzahl der von einer Schwann-Zelle ummantelten Axone war auf der verlängerten Seite im Vergleich zur Kontrollseite kleiner. Außerdem wurden Schwann-Zellen beobachtet, denen einzelne Axone fehlten und so nur noch die Ummantelung vorhanden war. Dies spricht für den Untergang einzelner Axone im Verlauf der Distraction. Auch die pathologische Binnenstruktur mancher Axone mit fibrillären Material spricht für eine späte Wallersche (axonale) Degeneration. Weiterhin konnte eine bereits einsetzende Regeneration beobachtet werden. Zum einem waren Axone mit unvollständiger oder ganz fehlender Ummantelung durch Schwannzellfortsätze vorhanden, welche neugebildete Axone darstellten, zum anderen zeigten sich Schwann-Zellen mit fingerartigen Fortsätzen. Dies sind Zeichen einer Proliferation und lassen sich insbesondere nach Schädigungen von unmyelinisierten Fasern antreffen (*Thomas et al. 1997*). Man konnte in den Untersuchungen bei den marklosen Fasern größere Veränderungen und Schädigungen unter dem Zugreiz nachweisen als bei den bemarkten Fasern. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die unbemarkten Fasern vulnerabler sind. Ihnen fehlt der umhüllende Schutz der Myelinscheiden, so dass sie dem Zug direkter ausgesetzt sind (*Bondine und Lieber 1994, Lundborg et al. 1991, Thomas et al. 1997*). Eine andere Erklärung für die beobachteten Zeichen der Proliferation mag die Neubildung von Schwann-Zellen und Axonen unter dem Zugreiz sein. Bereits Ilizarov (1992) postulierte, dass der Zugreiz zur Neubildung von Nervenfasern führt.

Bei segmentaler Demyelinisierung und während der Remyelinisierung sind die Nervenleitgeschwindigkeiten reduziert. Hierbei zeigen sich abnorm lange distale Latenzzeiten und verzögerte sensible Leitungsgeschwindigkeiten, die während der Läsion stärker ausgeprägt sind und nach der Remyelinisierung ihren Ausgangswert nicht mehr erreichen, wie es auch bei chronischen Druckpareisen zu finden ist (*Mumenthaler et al. 1998, Tackmann et al. 1989, Thomas et al. 1997*). Dieses elektrophysiologische Verhalten konnte bereits durch mehrere Arbeitsgruppen bei Extremitätenverlängerungen nachgewiesen werden. Chuang et al. (1995) zeigten bei Kaninchen in der frühen Phase Schäden des

N. peroneus und spätere Schäden beim N. tibialis. Galardi et al. (1991), Redmond et al. (1992) und Young et al. (1993) beschrieben eine Reduktion der Leitgeschwindigkeit für den N. peroneus bei Patienten mit Unterschenkelverlängerung. Polo et al. (1999) konnten bei ihren elektrophysiologischen Untersuchungen nachweisen, dass die Schäden der Nerven nicht nur im Bereich der Distraction, sondern über die ganze Strecke, von der Wurzel bis zum Erfolgsorgan gestreut vorhanden sein können.

Zusammengefasst sind die morphologischen Veränderungen peripherer Nerven bei der Extremitätenverlängerung nach Ilizarov gering. Es finden sich im Wesentlichen Schädigungen vom Grad I nach Sunderland an den bemarkten und zum Teil Schädigungen vom Grad II an den marklosen Fasern. Die beobachteten histologischen Ergebnisse lassen sich mit den klinischen Befunden bei Extremitätenverlängerung in Einklang bringen.

Die Ursachen für die insgesamt geringgradigen Veränderungen während der schrittweisen Distraction einer Extremität nach Ilizarov dürften vielschichtig sein. So sind die peripheren Nerven an eine Zug- und Dehnungsbelastung durch den alltäglichen Gebrauch der Gelenke adaptiert und die Anatomie ist auf diese Beanspruchung hin ausgerichtet. Die peripheren Nerven liegen in gelockerter und geschlängelter Form umhüllt von lockerem Bindegewebe in einer vom Epineurium begrenzten Gleitschicht. Der anfängliche Zug induziert noch keine Funktionseinschränkung oder eine morphologische Veränderung, da die Nervenfasern sich den Zugbeanspruchungen anpassen und den Zug auf den ganzen Nerv verteilen können (*Bondine und Lieber 1994, Terzis und Skoulis 1994*). Die erste Adaptation des Gewebes an den Zug ist somit die Entschlängelung der Fasern und Faszikel, welche wahrscheinlich im weiteren Verlauf der Distraction beibehalten wird. Die viscoelastische Eigenschaft der Nerven dürfte dann für das weitere Verhalten der Nerven unter Zugbelastung verantwortlich sein. Der langsame schrittweise Verlängerungsvorgang ist hierbei wichtig, um größere Spannungen innerhalb des Nervs zu vermeiden, welche zu vermehrten Schädigungen führen würden (*Hartung und Arnold 1973, Kendall et al. 1979, Lundborg et al. 1988, Wall et al. 1991*). Das Bindegewebe des Endo-, Peri- und Epineuriums ist an diesen rheologischen Eigenschaften

maßgeblich beteiligt und kann sich durch einen Wechsel von Relaxation - bei einem Spannungsaufbau - und einer Steigerung der Vorspannung - bei einem Spannungsabfall - anpassen (*Hartung und Arnold 1973, Kendall et al. 1979*). Bei der allmählichen Distraction dürfte das Niveau, auf dem es zu einer Erholung kommt, nach jedem Distractionsschritt höher werden, so dass es beim Nerv zu einer gewissen Ermüdung kommen könnte. Somit wäre die Erholung der Nerven mit zunehmender Streckung limitiert und es käme zu kleinen Einrissen. Das Bindegewebe könnte dann die Nervenfasern in ihrer Hauptaufgabe, empfindliche Aktionspotentiale zu leiten, nicht mehr schützen. Dadurch nähme die Leitungsfähigkeit ab, und es käme im weiteren Verlauf zu Zugschäden des Gewebes.

Eine Längendehnung der Fasern führt unweigerlich zu einer Verringerung der Durchmesser und Reduktion der gesamten Fläche der Fasern, aber auch der Faszikel. Dies wurde durch die Beobachtungen von Battiston et al. (1992) bestätigt, die eine Durchmesserverringerung der Axone sowie eine Zunahme der Faserdichte beobachten konnten, da sich der Faszikel insgesamt streckte und sich somit die gleiche Anzahl von Fasern auf einer kleineren Fläche verteilte. Auch in dieser Studie war für den N. tibialis bei der Gruppe A und für den N. peroneus profundus bei der Gruppe B eine signifikant zunehmende Dichte auszumachen. Ein direkter Vergleich zwischen den Faszikelflächen, -durchmessern und absoluten Faseranzahlen konnte nicht vorgenommen werden, da die Faszikelanzahl und Faszikelgröße eine hohe Variabilität zwischen den Präparaten aufwies. Somit konnte nicht festgestellt werden, ob die von Ilizarov behauptete Zunahme von Nervenfasern und Nervenwachstum für die beobachtete Dichtezunahme der Nervenfasern verantwortlich ist, was als weitere Ursache neben der Querschnittsreduktion der Nerven bei der Zugdehnung möglich wäre. Gegen eine echte Nervenfaservermehrung spricht jedoch, dass Regeneratgruppen nicht beobachtet wurden. In der Regel treffen Nervenfaservermehrungen mit Regeneratgruppen nur im Rahmen einer Regeneration nach vorangegangener axonaler Degeneration auf. Hierbei kommt es zu einer axonalen Aussprossung, welche durch Gruppen zusammengehörender Fasern mit dünner Bemerkung hervortritt (*Weller et al. 1983, Thomas 1997*). Axonale De- bzw. Regeneration wurde in

dieser Arbeit nur ganz vereinzelt für bemerkte Fasern in zwei Nn. tibiales beobachtet. Battiston et al. (1992) postulierten, dass es zu einer echten Proliferation der Schwann-Zellen während der Distraction kommt, da die Längenzunahme der Internodien im Verhältnis zur Distraktionslänge zu gering war. In der vorliegenden Studie fanden sich Zeichen der Proliferation von Schwann-Zellen und Neubildung von marklosen Axonen. Ob es sich hierbei allerdings alleine um regenerative Prozesse nach der beobachteten Wallerschen Degeneration markloser Fasern oder um ein echtes Neuwachstum von marklosen Fasern mit einer Vermehrung an Gewebe handelt, bleibt dahingestellt.

Im Vergleich zwischen N. tibialis und N. peroneus profundus konnten bei beiden Nerven fast dieselben Veränderungen festgestellt werden, jedoch waren der zeitliche Ablauf und die Intensität unterschiedlich. Mit Ausnahme von zwei Nn. tibiales wies kein Nerv die Zeichen einer axonalen Schädigung mit Wallerscher Degeneration bemerkter Fasern auf.

Die multifaktorellen Einflüsse, die das Ausmaß einer Nervenschädigung bei der Extremitätenverlängerung bestimmen, dürften für die unterschiedlichen Befunde des N. peroneus communis und des N. tibialis in dieser Studie verantwortlich sein. Der Unterschied der Nerven liegt gerade in ihrer Beanspruchung auf Dehnung, welche durch die anatomischen Strukturen vorgegeben ist. So verläuft der N. peroneus communis mehr streckseitig und ist somit schon unter normalen Bedingungen einer größeren Zug- und Dehnungsbeanspruchung ausgesetzt. Ein Nerv, der in seinem Verlauf über einem Gelenk liegt, ist bei der Bewegung des Gelenkes einer längeren Zugstrecke ausgesetzt. Dies zeigt sich auch bei dem N. ulnaris der oberen Extremität. Dagegen werden der N. tibialis in der Kniekehle und der N. medianus in der Ellenbeuge bei Bewegung im geringeren Maße gestreckt. Dies mag die Voraussetzung dafür sein, dass sich der gelenkübergreifende Nerv besser an Zugbeanspruchung angepasst hat und durch seinen Aufbau erst später an die Grenze der Dehnung ohne Beeinträchtigung seiner Funktion kommt. Auch Makarov et al. (1996) schreiben dem N. peroneus eine bessere Anpassung an Zugbelastung zu. Die Erklärung, warum gerade der N. peroneus der am häufigsten betroffene Nerv

bei Extremitätenverlängerungen ist, mag die sein, dass er durch seine exponierte Lage häufiger während der Operation direkt geschädigt wird. (Aaron und Eilert 1996, Coleman and Stevens 1978, Faber et al. 1991, Franke et al. 1992, Kawamura et al. 1968, Pouliquen et al. 1993, Rajacich et al. 1992, Vizkelety und Marschalko 1992/93).

Zusammenfassend erhoben sich in den untersuchten Bereichen der peripheren Nerven unter dem allmählichen Zugreiz durch die Extremitätenverlängerung nach Ilizarov folgende Befunde:

- Zeichen einer Nervenschädigung vom Grad I nach Sunderland mit primärer segmentaler De- und anschließender Remyelinisierung waren bei allen Nerven vorhanden.
- Zeichen einer höhergradigen Schädigung mit axonaler Degeneration und anschließenden Regenerationsprozessen, also Schäden vom Grad II nach Sunderland, waren bei allen Gruppen und beiden Nerven für die marklosen Fasern vorhanden.
- Ganz vereinzelt bei zwei N. tibialis wurden Schäden vom Grad II nach Sunderland auch für bemerkte Fasern beobachtet.

Mit der Arbeit konnte deutlich gemacht werden, dass bei der schrittweisen Extremitätenverlängerung Veränderungen und Schäden an den peripheren Nerven entstehen und auch während der Konsolidierungsphase noch Veränderungen vorhanden sind. Diese sind jedoch nur zu einem geringen Umfang höhergradig und haben somit eine gute Prognose. Außerdem konnte dargestellt werden, dass unterschiedliche Nerven der gleichen Extremität, hier der N. peroneus profundus und der N. tibialis, unterschiedlich auf Zug- und Dehnungsbeanspruchung adaptiert sind und eine unterschiedliche Reaktion zeigen. Die dargestellten histologischen Veränderungen dürften für die zu beobachteten klinischen elektrophysiologischen Befunde von Young et al. (1993) verantwortlich sein. EMG- und NLG-Untersuchungen während der Distraction dürften daher hilfreich sein, neurologische Alterationen frühzeitig zu erkennen und ggf. die Distractionsgeschwindigkeit zu reduzieren bzw. Distractionspausen vorzunehmen.

V. Literaturverzeichnis

1. Aaron, A.D.; Eilert, R.E.: Results of the Wagner and Ilizarov methods of limb lengthening. J Bone Joint Surg 78-A: 20-29, 1996.
2. Abbott, L.C.: The operative lengthening of the tibia and fibula. J Bone Joint Surg 9: 128-152, 1927.
3. Abbott, L.C.: Lengthening of the lower extremities. California and Western medicine 36: 6 ff, 1932.
4. Abbott, L.C.; Saunders, J.: The operative lengthening of the tibia and fibula. A preliminary report on the further development of the principles and technique. Ann. Surg. 110: 961-991, 1939.
5. Allan, F.G.: Bone lengthening. J Bone Joint Surg 30B: 490 ff, 1948.
6. Aquerreta, J.D.; Forriol, F.; Canadell, J.: Complications of bone lengthening. Int Orthop 18: 299-303, 1994.
7. Battiston, B.; Buffoli, P.; Vigasio, A.; Brunelli, G.; Antonini, L.: The effects of lengthening on nerves. Italian Journal of Traumatology 18: 79-86, 1992.
8. Bell, D.F.; Boyer, M.I.; Armstrong, P.F.: The use of the Ilizarov technique in the correction of limb deformities associated with skeletal dysplasia. J Pediatr Orthop 12: 283-290, 1992.
9. Beuche, W.; Friede, R.L.: A new approach towards analysing peripheral nerve fibre populations. J Neuropathol Exp Neurol 44: 60-72, 1985.
10. Bier, A.: Die Bedeutung des Blutergusses für die Heilung des Knochenbruches. Heilung von Pseudoarthrosen und von verspäteter Kallusbildung durch Bluteinspritzung. Medizinische Klinik I: S. 6 ff, 1905.

11. Bier, A.: Über Knochenregeneration, über Pseudoarthrosen und über Knochentransplantate. Arch Klin Chir 127: 1-39, 1923.
12. Block, M.S.; Daire, J.; Stover, J.; Matthews, M.: Changes in the inferior alveolar nerve following mandibular lengthening in the dog using distraction osteogenesis. J Oral Maxillofac Surg 51: 652-660, 1993.
13. Bondine, S.C.; Lieber, R.L.: Peripheral nerve physiology, anatomy, and pathology. In: Simon SR: Orthopaedic basic science. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Illinois, 1994.
14. Bonnard, C.; Favard, L.; Sollogoub, I.; Glorion, B.: Limb lengthening in children using the Ilizarov method. Clin Orthop 293: 83-88, 1993.
15. Borrione, F.; Jouve, J.L.; Louis, R.: Anatomic basis for implantation of the Ilizarov system in the leg, Surg Radiol Anat 10: 283-289, 1988.
16. Brown, R.; Pedowitz, R.; Rydevik, B.; Woo, S.; Hargens, A.; Massie, J.; Kwan, M.; Garfin, S.R.: Effects of acute graded strain on efferent conduction properties in the rabbit tibial nerve. Clin Orthop 296: 288-294, 1993.
17. Canadell, J.; Pastor, M.A.; Casado, M.; Artieda, F.: Quantitative EMG studies during bone lengthening. J Bone Joint Surg Br 75 (Suppl II): 157, 1993.
18. Cattaneo, R.; Villa, A.; Catagni, M.; Tentori, L.: Limb lengthening in achondroplasia by Ilizarov's method. Int Orthop 12: 173-179, 1988.
19. Chuang, T.Y.; Chan, R.C.; Chin, L.S.; Hsu, T.C.: Neuromuscular injury during limb lengthening: a longitudinal follow-up by rabbit tibial model. Arch Phys Med Rehabil 76: 467-470, 1995.
20. Codivilla, A.: On the means on lengthening in the lower limbs, the muscles and tissues which are shortened through deformity. Am J Orthop Surg 2: 353-369, 1905.

21. Coleman, S.S.; Stevens, P.M.: Tibial lengthening. Clin Orthop 136: 92-104, 1978.
22. Dahl, M.; Gulli, B.; Berg, T.: Complications of limb lengthening. Clin Orthop 301: 10-18, 1994.
23. Dal Monte, A.; Donzelli, O.: Comparison of different methods of leg lengthening. J Pediatr Orthop 8: 62-64, 1988.
24. Davis, R.J.; Bell, D.E.; Crowley, N.; Redmond, M.D.: Electromyographic changes following limb lengthening: a prospective study. J Pediatr Orthop 12: 821, 1992.
25. De Bastiani, G.; Aldegheri, R.; Renti-Brivion, L.; Trivella, G.P.: Chondrodiatasis-controlled symmetrical distraction of the epiphyseal plate. J Bone Joint Surg 68: 550-556, 1986.
26. De Bastiani, G.; Aldegheri, R.; Renzi-Brivio, L.; Trivella, G.P.: Limb lengthening by callus distraction (Callotasis). J Pediatr Orthop 7: 129-134, 1987.
27. Dellon, A.L.; Mackinnon, S.E.: Classification of nerve injuries as the basis for treatment. Surgery of the peripheral nerve 35-63, Thieme, New York, 1988.
28. De Pablos, J.; Villas, C.; Canadell, J.: Bone lengthening by physeal distraction. An experimental study. Int Orthop 10:163-170, 1986.
29. Eldridge, J.; Deborah, B.: Problems with substantial limb lengthening. Orthop Clin of North America 22-4: 625-631, 1991.
30. Faber, F.W.; Keessen, W.; van Roermund, P.M.: Complications of leg lengthening: 46 procedures in 26 patients. Acta Orthop Scand 62: 327-332, 1991.
31. Fink, B; Krieger, M.: Einflussfaktoren auf die Knochenneubildung bei der Kallusdistraktion nach Ilizarov. Unfallchirurg 98: 633-639, 1995.

32. Fink, B.; Krieger, M.; Strauss, J.M.; Opheys, C.; Menkhaus, S.; Fischer, J.; Rüther, W.: Osteogenesis and its influencing factors during treatment with the Ilizarov method. Clin Orthop 323: 261-272, 1996.
33. Fink, B., Neuen-Jakob, E., Madej, M., Lienert, A., Rüther, W.: Morphometric analysis of canine skeletal muscles following experimental callus distraction according to the Ilizarov method. J Orthop Res. 18(4): 620-628, 2000.
34. Fraher, J.P.; O'Leary, D.; Moran, M.A.; Cole, M.; King, R.H.; Thomas, P.K.: Relative growth and maturation of axon and myelin thickness in the tibial nerve of the rat 1. normal animals: Acta Neuropathol 79: 364-374, 1990.
35. Franke, J.; Simon, M.; Hein, G.: Ilizarov-Techniken zur Beinverlängerung. Orthopäde 21: 197-209, 1992.
36. Galardi, G.; Comi, G.; Marchinettini, P.; Novarina, M.; Faccini, R.; Paronzini, A.: Peripheral nerve damage during limb lengthening. J. Bone Jt. Surg 72B: 121-124, 1991.
37. Gil-Albarova, J.; Melgosa, M.; Gil-Albarova, Oscar; Canadell: Soft tissue behaviour during limb lengthening: An experimental study in lambs: J Pediatr Orthop B-6: 266-273, 1997.
38. Green, S.A.: Complications of external fixation. Springfield, Charles C Thomas: 342, 1981.
39. Green, S.A.: Postoperative management during limb lengthening. Orthop Clin of North America 22-4: 723-734, 1991.
40. Hang, Y.S.; Shih, J.S.: Tibial lengthening: a preliminary report. Clin Orthop 125: 94-99, 1977.
41. Hartung, C.; Arnold, G.: Histomechanische Eigenschaften peripherer Nerven. Nervenarzt 44: 80-84, 1973.

42. Herzog, R.; Hefti, F.: Problematik und Komplikationen der Beinverlängerung mit dem Wagner-Apparat. Orthopäde 21: 221-229, 1992.
43. Ilizarov, G.A.: A new principle of osteosynthesis with the use of crossing pins and rings. In Collection of Scientific Works of the Kurgan regional Scientific Medical Society, Kurgan, USSR: 145-160, 1954.
44. Ilizarov, G.A.: The tension-stress effect on the genesis and growth of tissue. Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. Clin Orthop 238: 249-281, 1989a.
45. Ilizarov, G.A.: The tension-stress effect on the genesis and growth of tissue. Part II. The influence of the rate and frequency of distraction. Clin Orthop 239: 263-285, 1989b.
46. Ilizarov, G.A.: Clinical application of the tension-stress effect for limb lengthening: Clin Orthop 250: 8-26, 1990.
47. Ilizarov, G.A.: Transosseous Osteosynthesis. Theoretical and clinical aspects of the regeneration and growth of tissue. Berlin - Heidelberg - New York - London - Paris - Tokyo - Hong-Kong - Barcelona - Budapest. Springer, 1992.
48. Ippolito, E.; Peretti, G.; Bellocci, M.; Farsetti, P.; Tudisco, C.; Caterini, R.; de Martino, C.: Histology and ultrastructures of arteries, veins and peripheral nerves during limb lengthening. Clin Orthop 308: 54-62, 1994.
49. Kawamura, B.; Hosono, S.; Takahashi, T.; et al.: Limb lengthening by means of subcutaneous osteotomy. J bone Joint Surg 50A: 851-878, 1968.
50. Kawamura, B.; Hosono, S.; Takahashi, T.: The principles and techniques of limb lengthening. Int Orthop 5: 69-83, 1981.
51. Kendall, J.P.; Stokes, I.A.F.; O'Hara, J.P.; et al.: Tension and creep phenomena in peripheral nerve. Acta Orthop Scand. 50: 721-725, 1979.

52. Klapp, R.; Block, W.: Die Knochenbruchbehandlung mit Drahtzügen. Berlin-Wien: Urban Schwarzenberg, 1930.
53. Kwan, M.K.; Wall, E.J.; Massie, J.; Garfin, S.R.: Strain, stress and stretch of peripheral nerve. Rabbit experiments in vitro and in vivo. *Acta Orthop Scand* 63:267-272, 1992.
54. Lee, D.Y.; Han, T.R.; Choi, I.H.; Lee, C.K. ;Chuang, S.S.: Changes in somatosensory-evoked potentials in limb lengthening. As study of rabbit's tibiae. *Clin Orthop* 285:273-279, 1992.
55. Lundborg, G.; Rydevik, B.: Effects of stretching the tibial nerve in the rabbit. *J Bone Joint Surg* 55B:390, 1973.
56. Lundborg, G.: Nerve injury and repair. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988.
57. Lundborg, G.; Rydevik, B.; Manthorpe, M.; Varon, S.; Lewis, J.: Peripheral nerve: the physiology of injury and repair. In: Woo SL, Buckwalter JA: Injury and repair of the musculoskeletal soft tissues. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Illinois, 1991.
58. Mackinnon, S.; Dellon A.S. Surgery of the peripheral nerve, Thieme, New York, 1988.
59. Magnusson, P.: Lengthening of shortened bones of the leg by operation. Ivory screws with removable heads as a means of holding the two bone fragments. *Surg Gynecol Obstet* 16: 63-71, 1913.
60. Makarov, M.R.; Delegado, M.R.; Samchukov, M.L.; Welch, R.D.; Birch, J.G.: Somatosensory evoked potential evaluation of acute nerve injury associated with external fixation procedures. *Clin Orthop* 308: 254-263, 1994.
61. Makarov, M.R.; Birch, J.G.; Delgado, M.R.; Welch, R.D.; Samchukov, M.L.: Effects of external fixation and limb lengthening on peripheral nerve function. *Clin Orthop* 329:310-316, 1996.

62. Millesi, H.: Peripheral nerve repair: Terminology, questions, facts. *J Reconstr Microsurg* 1: 21-31, 1985.
63. Millesi, H.: *Chirurgie der peripheren Nerven*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1992.
64. Miltner, R.H.: The effect of tissue expansion on peripheral nerves. *Br J Plast Surg* 42: 414-42, 1989.
65. Moseley, C.; Mosca, V.: *Complications of Wagner leg lengthening. Behaviour of the growth plate*. New York, Raven Press, 1988.
66. Moseley, C.F.: Leg lengthening: The historical perspective. *Orthop Clin North Am* 22:555-561, 1991.
67. Mumenthaler M.; Schliack, H.; Stöhr, M.: *Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome*, 7. Auflage: Thieme, Stuttgart, 1998.
68. Ogata, K.; Naito, M.: Blood flow of peripheral nerve effects of dissection, stretching and compression. *J Hand Surg (Br)* 11: 10-14, 1986.
69. Orbay, J.L.; Frankel, V.H.; Finkle, J.E.; Kummer, F.J.: Canine leg lengthening by the Ilizarov Technique. *Clin Orthop* 278: 265-273, 1992.
70. Orbay, J.; Lin, H.; Kummer, F.J.: Repair of peripheral nerve defects by controlled distraction: a preliminary study. *Bulletin Hospital for Joint Diseases* 52: 7-10, 1993.
71. Paley, D.: Current techniques of limb lengthening. *J Pediatr Orthop* 8: 73-92, 1988.
72. Paley, D.: Problems, Obstacles, and Complications of limb Lengthening by the Ilizarov Technique. *Clin Orthop* 250: 81-104, 1990.
73. Paley, D.; Fleming, D.; Catagni, M.; Kristiansen, T.; Pope, M.: Mechanical evaluations of external fixateurs used in limb lengthening. *Clin Orthop* 250: 50-57, 1990.

74. Paterson, D.: Leg-lengthening procedures: A historical review. Clin Orthop 250: 27-33, 1990.
75. Pfeil, J; Niethard, F.U.: Unterschenkelverlängerung mit dem Ilizarov-System. Orthopäde 19: 263-272, 1990.
76. Pfeil, J.: Technik der unilateralen Kallusdistraction an Femur und Tibia. Operat Orthop Traumatol 6:1-27, 1994.
77. Polo, A.; Aldegheri, R.; Zambito, A.; Trivella, G.; Manganotti, P.; De Grandis, D.; Rizzuto, N.: Lower limb lengthening by callotasis in short stature: electrophysiological assessment of peripheral nerve function. J Bone Joint Surg 79B: 1014-1018, 1997.
78. Polo, A.; Zambito, A.; Aldegheri, R.; Tinazzi, M.; Rizzuto, N.: Nerve conduction changes during lower limb lengthening. Somatosensory evoked potentials (SEPs) and F-Wave results. Electromyogr Clin Neurophysiol 39: 139-144, 1999.
79. Pouliquen, J.C.; Ceolin, J.L.; Langlaiss, J.; Pauthier, F.: Upper metaphyseal lengthening of the tibia by callotasis: Forty-seven cases in children and adolescents. J Pediatr Orthop Part B 2: 49-56, 1993.
80. Putti, V.: The operative lengthening of the femur. J Amer Med Ass 77: 934-935, 1921.
81. Rajacich, N.N.; Bell, D.F.; Armstrong, P.F.: Pediatric applications of the Ilizarov method. Clin Orthop 280: 72-80, 1992.
82. Redmond, D.M.; Davis, R.J.; Bell, D.F.; Crowley, N.: Electromyographic changes following limb lengthening: a prospective study. Bulletin Hospital Joint Diseases 52: 44, 1992.
83. Rydevik, B.L.; Kwan, M.K.; Myers, R.R.; et al: An in vitro mechanical and histological study of acute stretching on rabbit tibial nerve. J Orthop Res 8: 694-701, 1990.

84. Seddon, H.J.: Three types of nerve injury. *Brain* 66: 237-288, 1943.
85. Simpson, A.H.R.W.; Kenwright, J.: The response of nerve to different rates of distraction. *J Bone Joint Surg* 74-B Supp III: 326, 1992.
86. Skoulis, T.G.; Vekris, M.D.; Terzis, J.K.: Effect of distraction osteogenesis on the peripheral nerve: experimental study in the rat. *J Reconstr Microsurg* 14: 565-574, 1998.
87. Spurr, A.R.: A low viscosity epoxy resin embedding medium for electron microscopy. *J Ultrastruct Res* 26: 31-43, 1969.
88. Stitgen, S.H.; Cairns, E.R.; Ebraheim, N.A.; Neimann, J.M.; Jackson, W.T.: Anatomic considerations of pin placement in the proximal tibia and its relationship to the peroneal nerve. *Clin Orthop* 278: 134-137, 1992.
89. Strong, M.; Hruska, J.; Czyrny, J.; Heffner, R.; Brody, A.; Wong-Chung, J.: Nerve Palsy during femoral lengthening: MRI, electrical, and histological findings in the central and peripheral nervous system- a canine model. *J Pediatr Orthop* 14: 347-351, 1994.
90. Sunderland, S.: Nerve injuries and their repair. A critical Appraisal, 2nd ed. Livingstone, London, 1990.
91. Szabo, R.M.; Gelbermann, R.H.: The pathophysiology of nerve entrapment syndromes. *J Hand Surg* 12A: 880-884, 1987.
92. Tackmann, W.; Richter, H.P.; Stöhr, M.: *Kompressionssyndrome peripherer Nerven*. Berlin, Springer, 1989.
93. Terzis, J.K.; Skoulis, T.G.: Injury of nerve tissue during stretching. In: Brighton CT, Friedlaender G; Lane JM(Ed.): *Bone formation and repair*. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, 1994.
94. Thomas, P.K.; Landan, D.N.; King, R.H.M.: Diseases of the peripheral nerves. In: Graham D, Lautos P (eds.): *Greenfield's Neuropathology*, 6th Edition, Arnold, London, 367-472, 1997.

95. Tjernström, B.; Olerud, S.; Rehnberg, L.: Limb lengthening by callus distraction. Complications in 53 cases operated 1980-1991. *Acta Orthop Scand* 65: 447-455, 1994.
96. van der Wey, L.P.; Gabreels-Festen, A.A.W.M.; Merks, M.H.J.; Polder, T.W.; Stegemann, D.F.; Spauwen, P.H.M.; Gabreels, F.J.M.: Peripheral nerve elongation by laser Doppler flowmetry controlled expansion: morphological aspects. *Acta Neuropathol* 89: 166-171, 1995.
97. Velazquez, R.; Bell, D.; Armstrong, P.; Babyn, P.; Tibshirani, R.: Complications of the Ilizarov technique in the correction of limb deformities in children. *J Bone Joint Surg* 75A:1148-1157, 1993.
98. Vizkelety, T.L.; Marschalko, P.: Limb lengthening operations. *Acta Chir Hun* 33(1-2): 55-77, 1992/93.
99. Wagner, H.: Operative Beinverlängerung, *Chirurg* 42: 260-266, 1971.
100. Wagner, H.: Operative lengthening of the femur. *Clin Orthop* 136:125-142, 1978.
101. Wall, E.J.; Kwan, M.K.; Rydevik, B.L.; Woo, S.L.Y.; Garfin, S.R.: Stress relaxation of a peripheral nerve. *J Hand Surg* 16A: 859-863, 1991.
102. Wall, E.J.; Massie, J.B.; Kwan, M.K.; Rydevik, B.L.; Myers, R.R.; Garfin, S.R.: Experimental stretch neuropathy. *J Bone Joint Surg* 74-B: 126-129, 1992.
103. Weller, R.O.; Cervos-Navarro, J.: *Pathology of peripheral nerves*. London, Boston, Butterworth, 1977.
104. Weller, R.O.; Swash, M.; McLellon, D.L.; Scholtz, C.L.: *Clinical Neuropathology*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1983.
105. Wiedemann, M.: Callus Distraction: A new method? *Clin Orthop* 327: 291-304, 1996.

106. Wittmoser, R.: Zur Druckosteosynthese. Langenbeck`s Arch klin Chir 276: 229, 1953.
107. Yamada H: Studies of electrophysiological and morphological changes in sciatic nerve of rabbit under various types of stretch and relaxation. J Jpn Orthop Assoc 61: 217-231, 1987.
108. Young, N.L.; Davis, R.J.; Bell, D.F.; Redmond, D.M.: Electromyographic and nerve conduction changes after tibial lengthening by Ilizarov method. J Pediatr Orthop 13: 473-477, 1993.
109. Zippel, H.; Lang, K.: Operative Extremitätenverlängerungen - Erfahrungen und Ergebnisse. Zentralbl Chir 118:646-657, 1993.

Tabelle 1: N. peroneus profundus Vergleich Kontrollseite und verlängerte Seite**Gruppe A**

Parameter	Kontrollseite	Verlängerte Seite	gepaarter t-Test
Perineurium/Endoneuralfäche	0,278 ± 0,076	0,248 ± 0,128	p = 0,868
Anzahl der Fasern auf 1 mm ²	9652 ± 558	9638 ± 883	p = 0,996
Faserfläche in %	41,4 ± 0,54	42,9 ± 5,5	p = 0,756
Axonfläche in %	18,2 ± 2,4	19 ± 2,5	p = 0,816
Myelinfläche in %	23,1 ± 3	23,8 ± 3,3	p = 0,908
Faserdurchmesser in µm	7,43 ± 0,37	7,51 ± 0,25	p = 0,879
Axondurchmesser in µm	4,92 ± 0,22	4,99 ± 0,26	p = 0,852
Myelindicke in µm	1,24 ± 0,073	1,25 ± 0,023	p = 0,928
Axon/Faser	0,66 ± 0,004	0,662 ± 0,011	p = 0,222
Myelindicke / Axondurchmesser	0,256 ± 0,01	0,25 ± 0,014	p = 0,648
Formfaktor	0,729 ± 0,011	0,731 ± 0,023	p = 0,972

Gruppe B

Parameter	Kontrollseite	Verlängerte Seite	gepaarter t-Test
Perineurium/Endoneuralfäche	0,256 ± 0,059	0,265 ± 0,076	p = 0,964
Anzahl der Fasern auf 1 mm ²	8858 ± 455	9892 ± 765	p = 0,006
Faserfläche in %	39,6 ± 4,7	39,7 ± 2,7	p = 0,988
Axonfläche in %	16,8 ± 2,9	17 ± 1,1	p = 0,972
Myelinfläche in %	22,8 ± 2,2	22,7 ± 2,5	p = 0,992
Faserdurchmesser in µm	7,62 ± 0,34	7,14 ± 0,07	p = 0,003
Axondurchmesser in µm	5,04 ± 0,35	4,66 ± 0,25	p = 0,042
Myelindicke in µm	1,28 ± 0,05	1,23 ± 0,08	p = 0,186
Axon/Faser	0,657 ± 0,016	0,655 ± 0,026	p = 0,246
Myelindicke / Axondurchmesser	0,26 ± 0,022	0,263 ± 0,032	p = 0,972
Formfaktor	0,734 ± 0,029	0,72 ± 0,02	p = 0,568

Tabelle 2: N. peroneus profundus Vergleich Gruppe A und Gruppe B**Kontrollseite**

Parameter	Gruppe A	Gruppe B	ungepaarter t-Test
Perineurium/Endoneuralfäche	0,278 ± 0,076	0,256 ± 0,059	p = 0,828
Anzahl der Fasern auf 1 mm ²	9652 ± 558	8858 ± 455	p = 0,037
Faserfläche in %	41,4 ± 0,54	39,6 ± 4,7	p = 0,604
Axonfläche in %	18,2 ± 2,4	16,8 ± 2,9	p = 0,608
Myelinfläche in %	23,1 ± 3	22,8 ± 2,2	p = 0,972
Faserdurchmesser in µm	7,43 ± 0,37	7,62 ± 0,34	p = 0,596
Axondurchmesser in µm	4,92 ± 0,22	5,04 ± 0,35	p = 0,732
Myelindicke in µm	1,24 ± 0,073	1,28 ± 0,05	p = 0,484
Axon/Faser	0,66 ± 0,004	0,657 ± 0,016	p = 0,839
Myelindicke / Axondurchmesser	0,256 ± 0,01	0,26 ± 0,022	p = 0,893
Formfaktor	0,729 ± 0,011	0,734 ± 0,029	p = 0,893

Verlängerte Seite

Parameter	Gruppe A	Gruppe B	ungepaarter t-Test
Perineurium/Endoneuralfäche	0,248 ± 0,128	0,265 ± 0,076	p = 0,938
Anzahl der Fasern auf 1 mm ²	9638 ± 883	9892 ± 765	p = 0,836
Faserfläche in %	42,9 ± 5,5	39,7 ± 2,7	p = 0,384
Axonfläche in %	19 ± 2,5	17 ± 1,1	p = 0,168
Myelinfläche in %	23,8 ± 3,3	22,7 ± 2,5	p = 0,772
Faserdurchmesser in µm	7,51 ± 0,25	7,14 ± 0,07	p = 0,003
Axondurchmesser in µm	4,99 ± 0,26	4,66 ± 0,25	p = 0,043
Myelindicke in µm	1,25 ± 0,023	1,23 ± 0,08	p = 0,815
Axon/Faser	0,662 ± 0,011	0,655 ± 0,026	p = 0,837
Myelindicke / Axondurchmesser	0,25 ± 0,014	0,263 ± 0,032	p = 0,604
Formfaktor	0,731 ± 0,023	0,72 ± 0,02	p = 0,623

Tabelle 3: N. tibialis Vergleich Kontrollseite und verlängerte Seite**Gruppe A**

Parameter	Kontrollseite	Verlängerte Seite	gepaarter t-Test
Perineurium/Endoneuralfäche	0,249 ± 0,075	0,251 ± 0,053	p = 0,992
Anzahl der Fasern auf 1 mm ²	9851 ± 545	10862 ± 352	p < 0,001
Faserfläche in %	48,9 ± 5,2	49,5 ± 5,1	p = 0,968
Axonfläche in %	20,9 ± 2,5	20,2 ± 2,1	p = 0,844
Myelinfläche in %	27,9 ± 3,7	29,2 ± 3,8	p = 0,796
Faserdurchmesser in µm	7,93 ± 0,2	7,64 ± 0,24	p = 0,028
Axondurchmesser in µm	5,16 ± 0,21	4,88 ± 0,2	p = 0,022
Myelindicke in µm	1,38 ± 0,14	1,38 ± 0,09	p = 0,992
Axon/Faser	0,651 ± 0,031	0,641 ± 0,019	p = 0,190
Myelindicke / Axondurchmesser	0,281 ± 0,042	0,291 ± 0,026	p = 0,856
Formfaktor	0,734 ± 0,027	0,735 ± 0,022	p = 0,796

Gruppe B

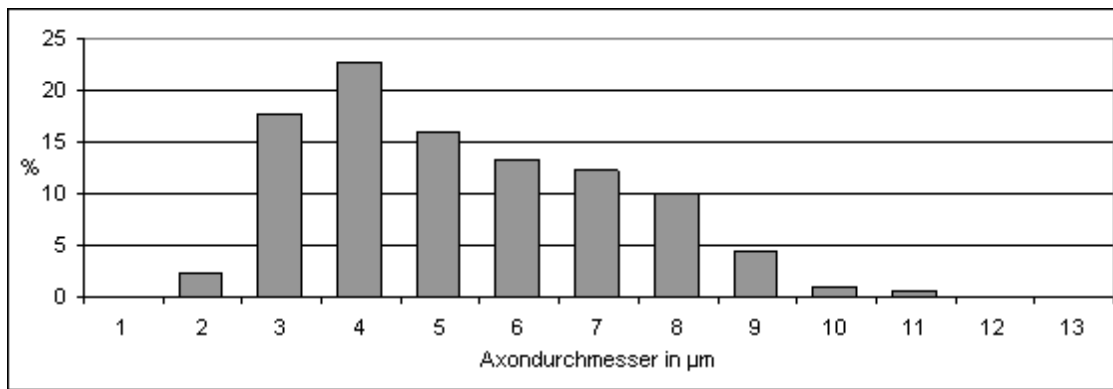
Parameter	Kontrollseite	Verlängerte Seite	gepaarter t-Test
Perineurium/Endoneuralfäche	0,304 ± 0,058	0,288 ± 0,067	p = 0,888
Anzahl der Fasern auf 1 mm ²	10691 ± 556	10462 ± 625	p = 0,764
Faserfläche in %	48,2 ± 5,6	50,8 ± 4,4	p = 0,616
Axonfläche in %	19,6 ± 1,9	20,7 ± 2,2	p = 0,592
Myelinfläche in %	28,6 ± 4,8	30,1 ± 4,8	p = 0,832
Faserdurchmesser in µm	7,52 ± 0,17	7,86 ± 0,18	p = 0,001
Axondurchmesser in µm	4,83 ± 0,18	5,0 ± 0,39	p = 0,441
Myelindicke in µm	1,34 ± 0,14	1,43 ± 0,21	p = 0,457
Axon/Faser	0,646 ± 0,032	0,638 ± 0,054	p = 0,236
Myelindicke / Axondurchmesser	0,289 ± 0,04	0,301 ± 0,071	p = 0,816
Formfaktor	0,724 ± 0,042	0,733 ± 0,037	p = 0,768

Tabelle 4: N. tibialis Vergleich Gruppe A und Gruppe B**Kontrollseite**

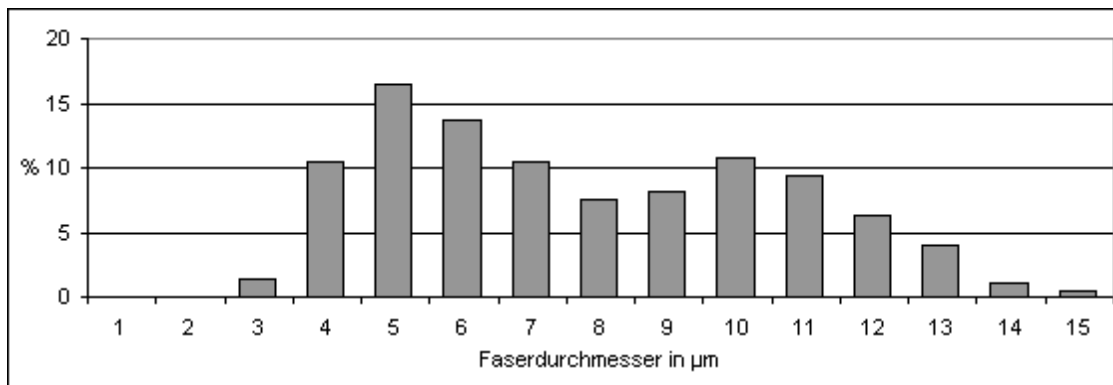
Parameter	Gruppe A	Gruppe B	ungepaarter t-Test
Perineurium/Endoneuralfäche	0,249 ± 0,075	0,304 ± 0,058	p = 0,308
Anzahl der Fasern auf 1 mm ²	9851 ± 545	10691 ± 556	p = 0,018
Faserfläche in %	48,9 ± 5,2	48,2 ± 5,6	p = 0,968
Axonfläche in %	20,9 ± 2,5	19,6 ± 1,9	p = 0,538
Myelinfläche in %	27,9 ± 3,7	28,6 ± 4,8	p = 0,944
Faserdurchmesser in µm	7,93 ± 0,2	7,52 ± 0,17	p < 0,004
Axondurchmesser in µm	5,16 ± 0,21	4,83 ± 0,18	p = 0,008
Myelindicke in µm	1,38 ± 0,14	1,34 ± 0,14	p = 0,857
Axon/Faser	0,651 ± 0,031	0,646 ± 0,032	p = 0,873
Myelindicke / Axondurchmesser	0,281 ± 0,042	0,289 ± 0,04	p = 0,923
Formfaktor	0,734 ± 0,027	0,724 ± 0,042	p = 0,868

Verlängerte Seite

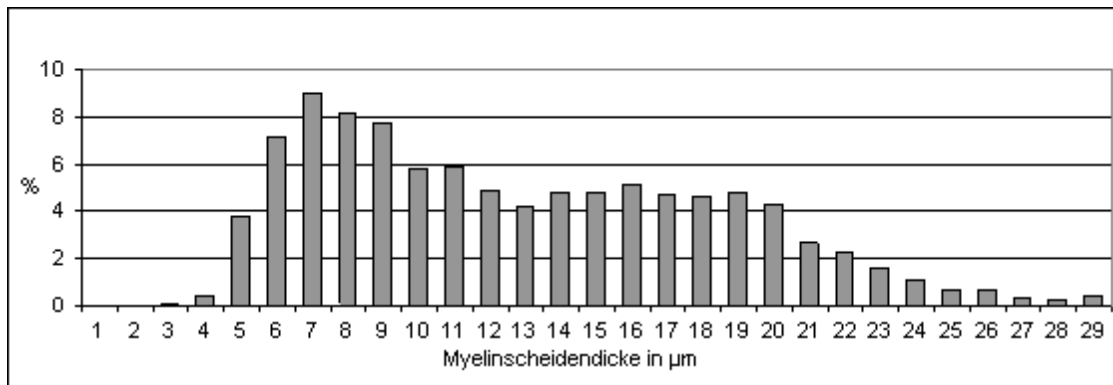
Parameter	Gruppe A	Gruppe B	ungepaarter t-Test
Perineurium/Endoneuralfäche	0,251 ± 0,053	0,288 ± 0,067	p = 0,508
Anzahl der Fasern auf 1 mm ²	10862 ± 352	10462 ± 625	p = 0,336
Faserfläche in %	49,5 ± 5,1	50,8 ± 4,4	p = 0,864
Axonfläche in %	20,2 ± 2,1	20,7 ± 2,2	p = 0,896
Myelinfläche in %	29,2 ± 3,8	30,1 ± 4,8	p = 0,916
Faserdurchmesser in µm	7,64 ± 0,24	7,86 ± 0,18	p = 0,078
Axondurchmesser in µm	4,88 ± 0,2	5,0 ± 0,39	p = 0,756
Myelindicke in µm	1,38 ± 0,09	1,43 ± 0,21	p = 0,832
Axon/Faser	0,641 ± 0,019	0,638 ± 0,054	p = 0,887
Myelindicke / Axondurchmesser	0,291 ± 0,026	0,301 ± 0,071	p = 0,928
Formfaktor	0,735 ± 0,022	0,733 ± 0,037	p = 0,876



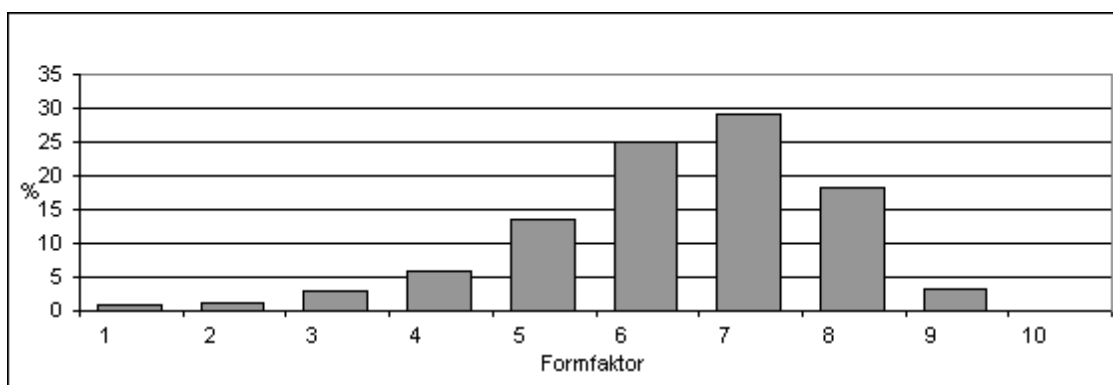
Histogramm 1: N. peroneus profundus Gruppe A Kontrollseite



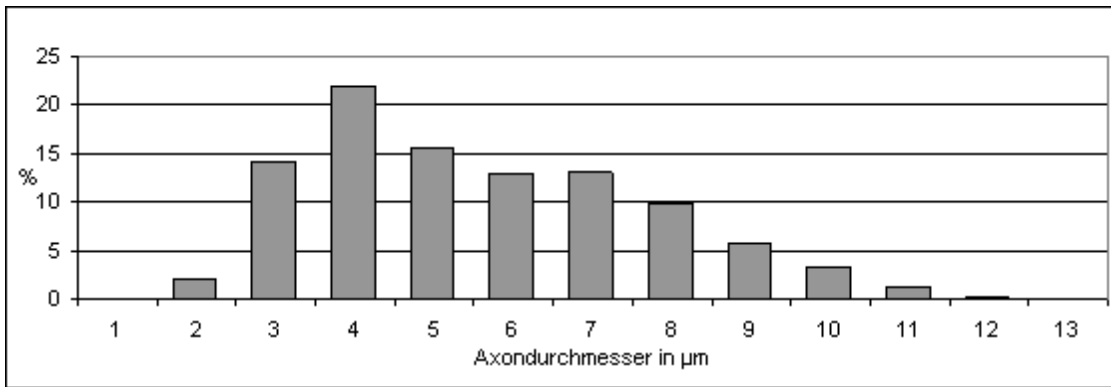
Histogramm 2: N. peroneus profundus Gruppe A Kontrollseite



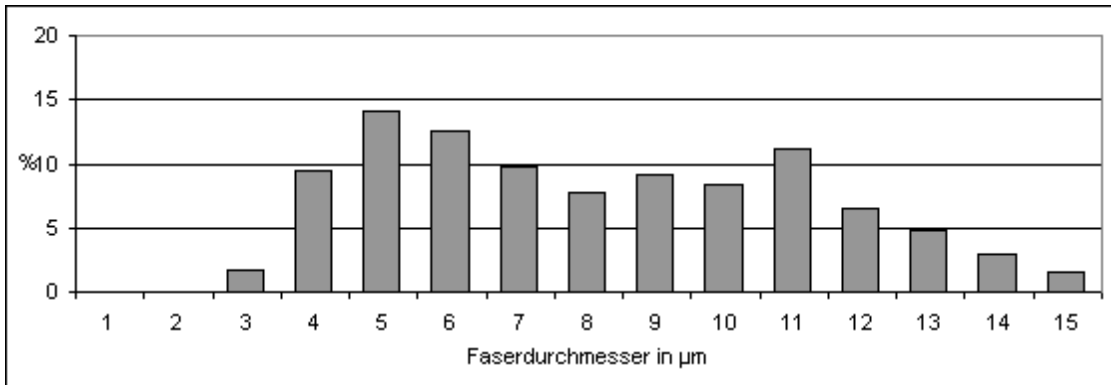
Histogramm 3: N. peroneus profundus Gruppe A Kontrollseite



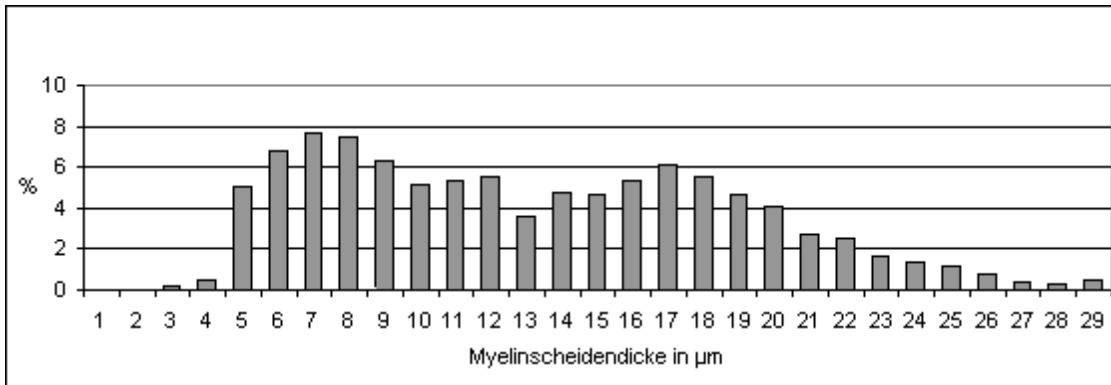
Histogramm 4: N. peroneus profundus Gruppe A Kontrollseite



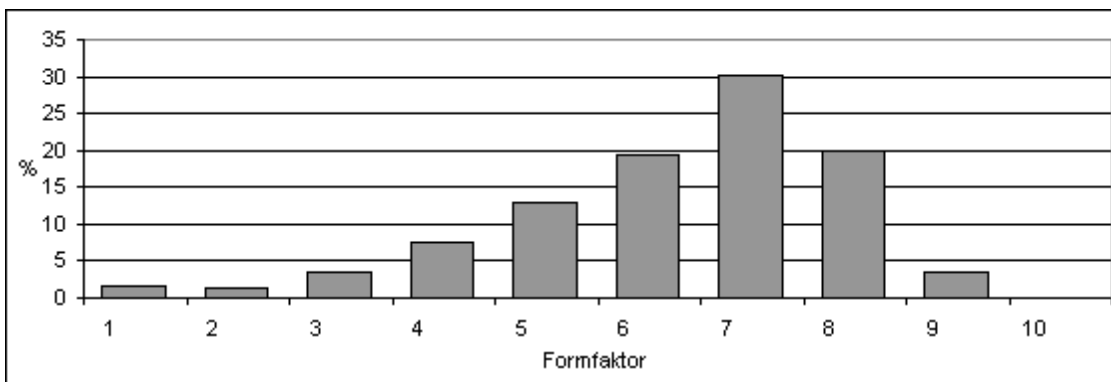
Histogramm 5: N. peroneus profundus Gruppe A verlängerte Seite



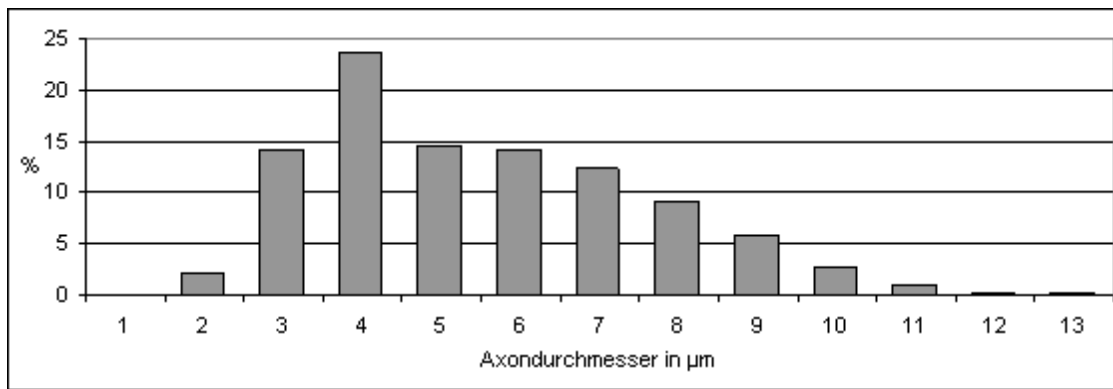
Histogramm 6: N. peroneus profundus Gruppe A verlängerte Seite



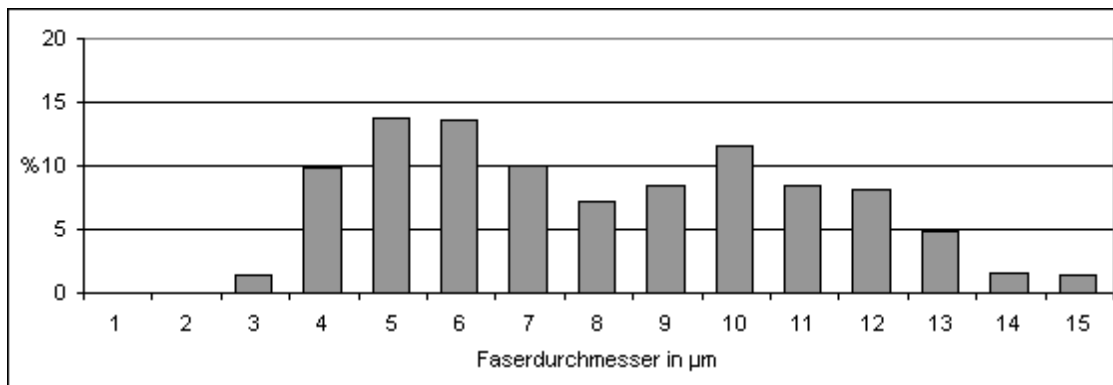
Histogramm 7: N. peroneus profundus Gruppe A verlängerte Seite



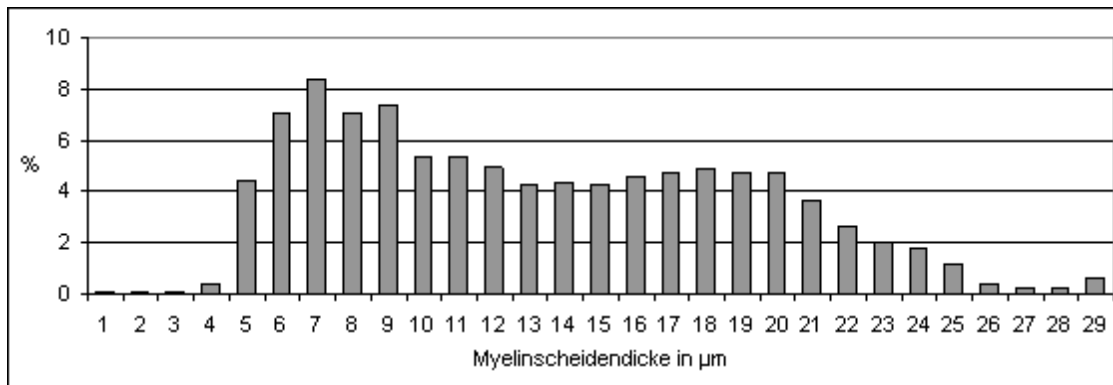
Histogramm 8: N. peroneus profundus Gruppe A verlängerte Seite



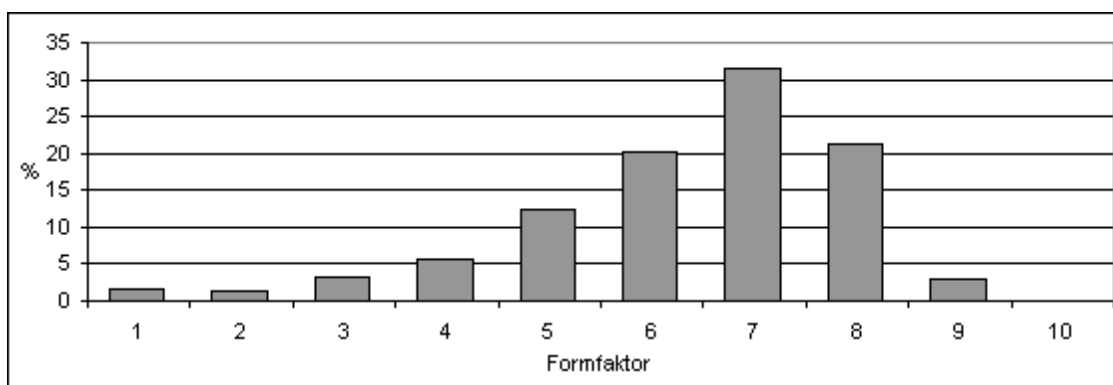
Histogramm 9: N. peroneus profundus Gruppe B Kontrollseite



Histogramm 10: N. peroneus profundus Gruppe B Kontrollseite



Histogramm 11: N. peroneus profundus Gruppe B Kontrollseite



Histogramm 12: N. peroneus profundus Gruppe B Kontrollseite

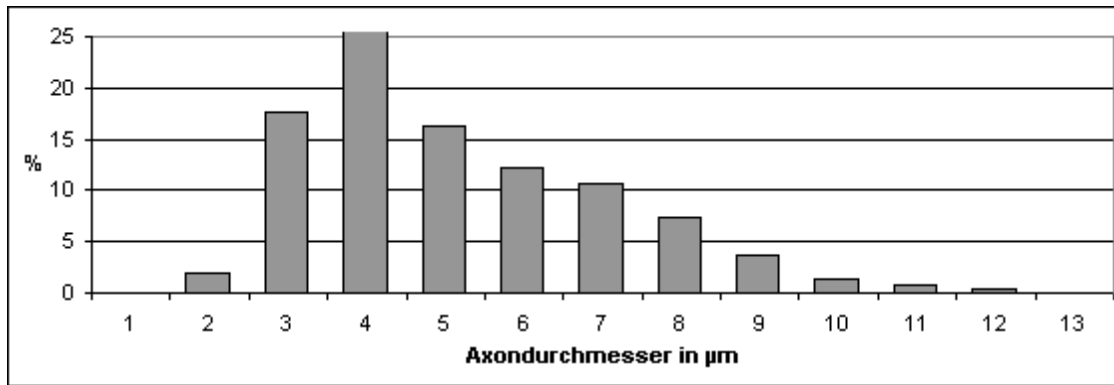


Diagramm 13: N. peroneus profundus Gruppe B verlängerte Seite

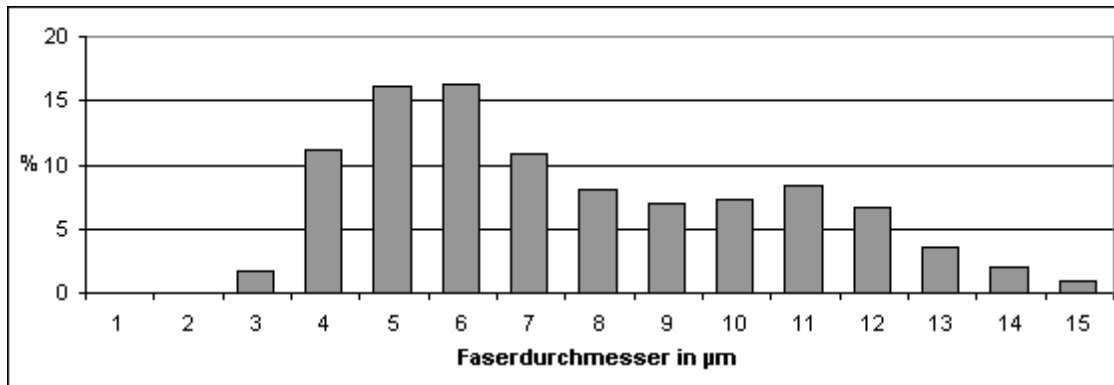


Diagramm 14: N. peroneus profundus Gruppe B verlängerte Seite

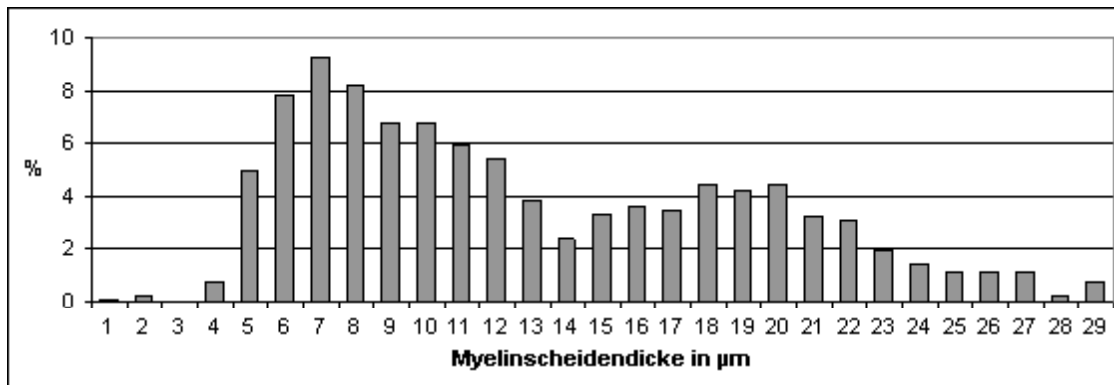


Diagramm 15: N. peroneus profundus Gruppe B verlängerte Seite

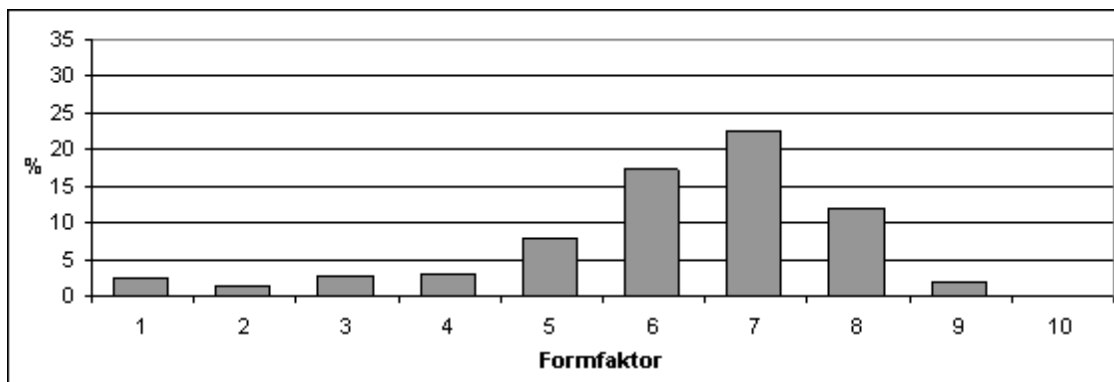
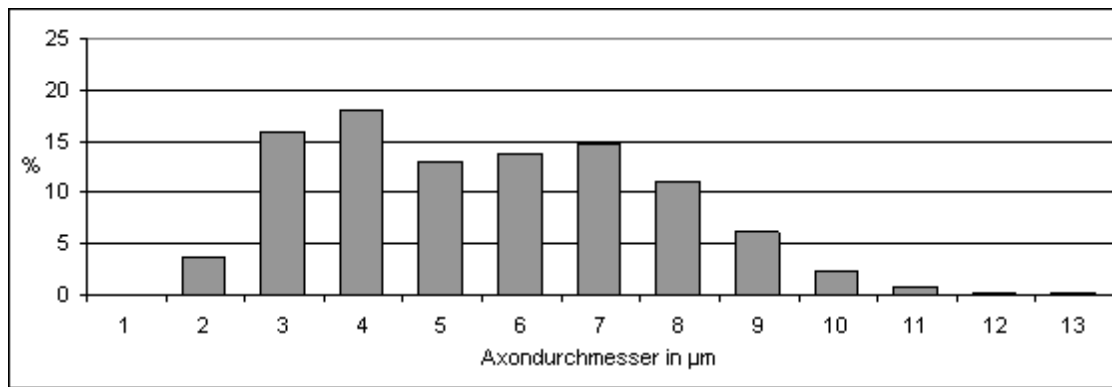
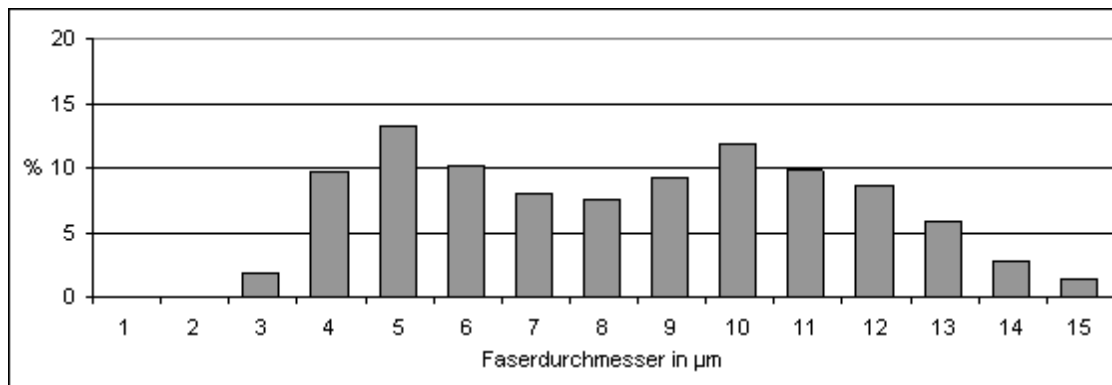


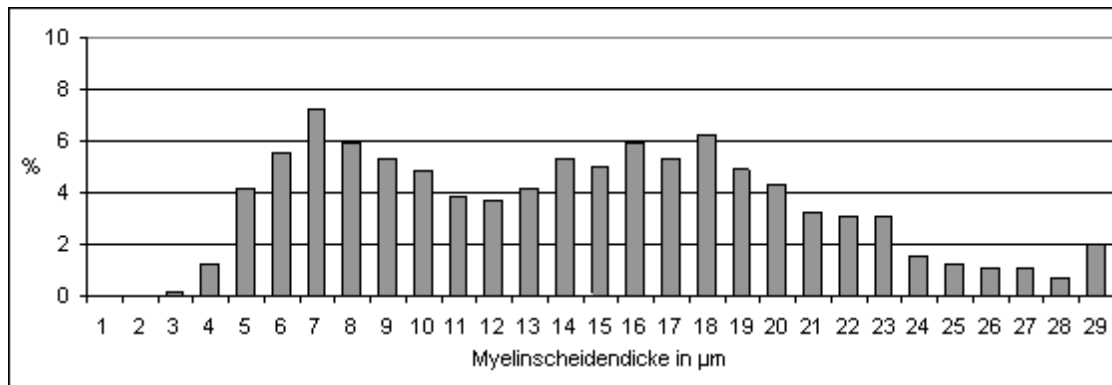
Diagramm 16: N. peroneus profundus Gruppe B verlängerte Seite



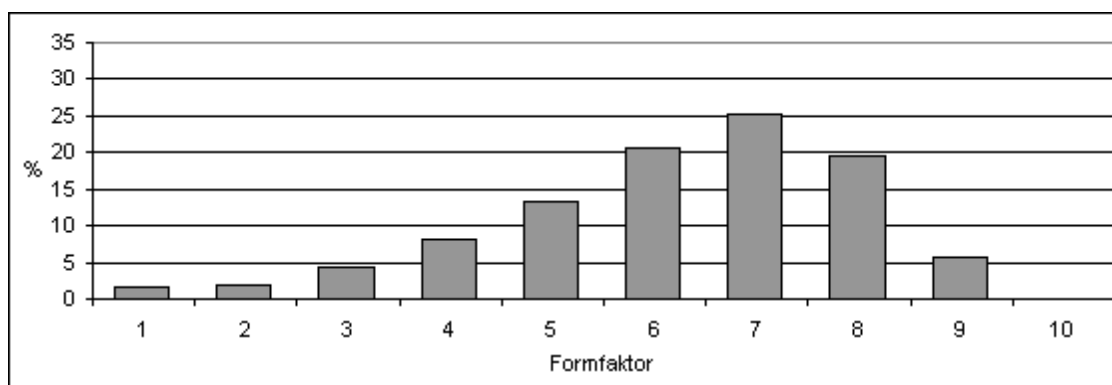
Histogramm 17: N. tibialis Gruppe A Kontrollseite



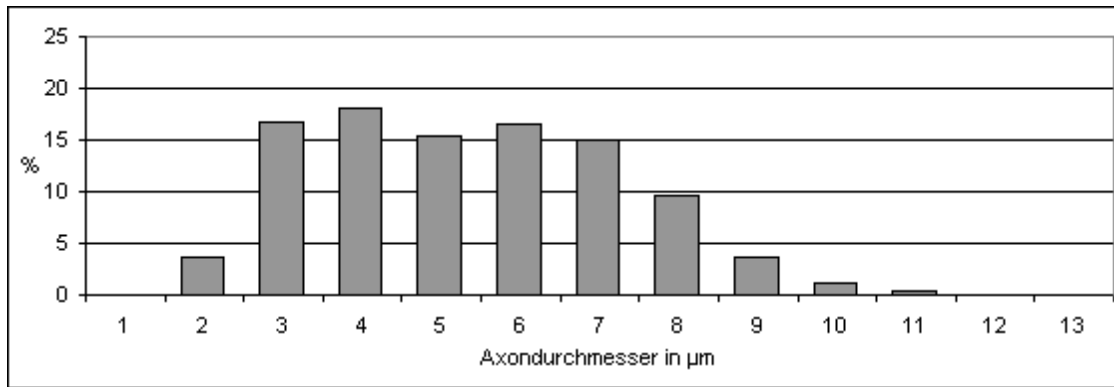
Histogramm 18: N. tibialis Gruppe A Kontrollseite



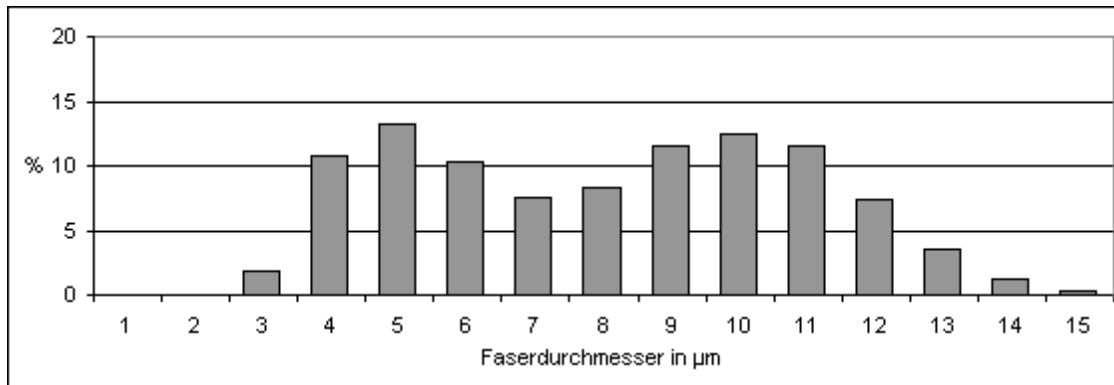
Histogramm 19: N. tibialis Gruppe A Kontrollseite



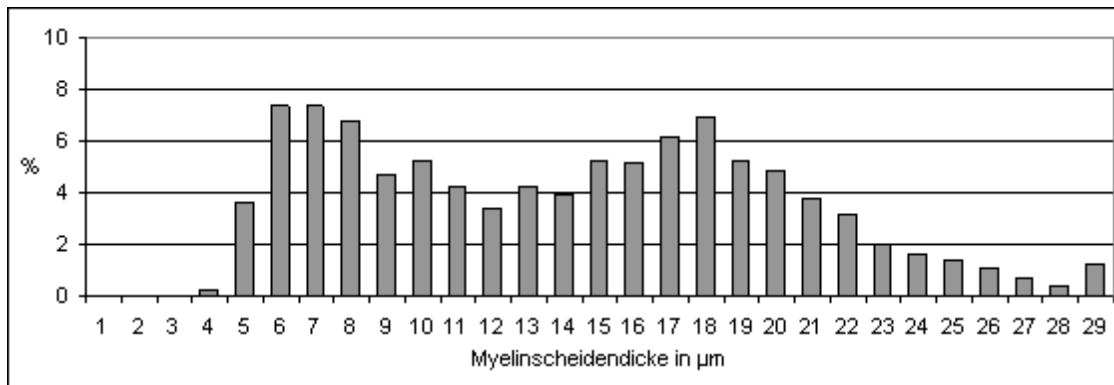
Histogramm 20: N. tibialis Gruppe A Kontrollseite



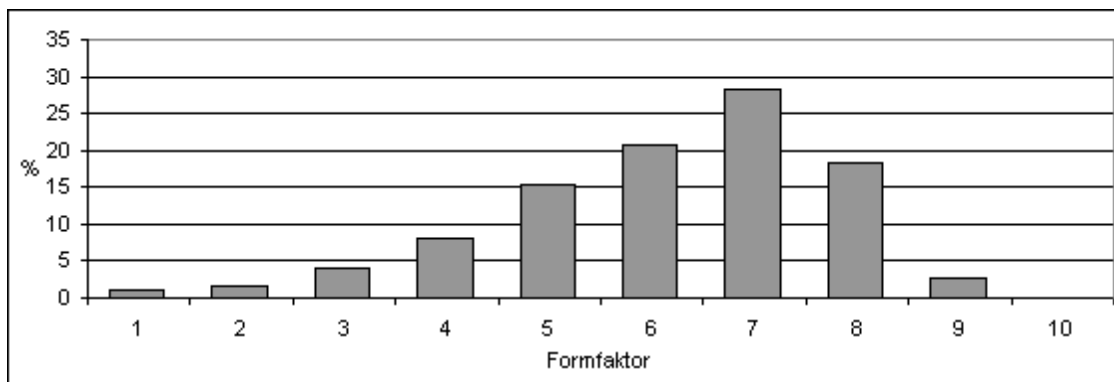
Histogramm 21: N. tibialis Gruppe A verlängerte Seite



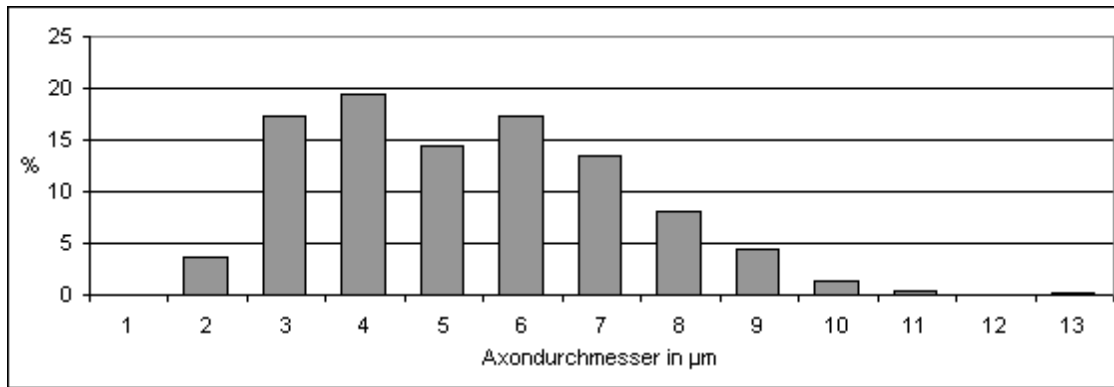
Histogramm 22: N. tibialis Gruppe A verlängerte Seite



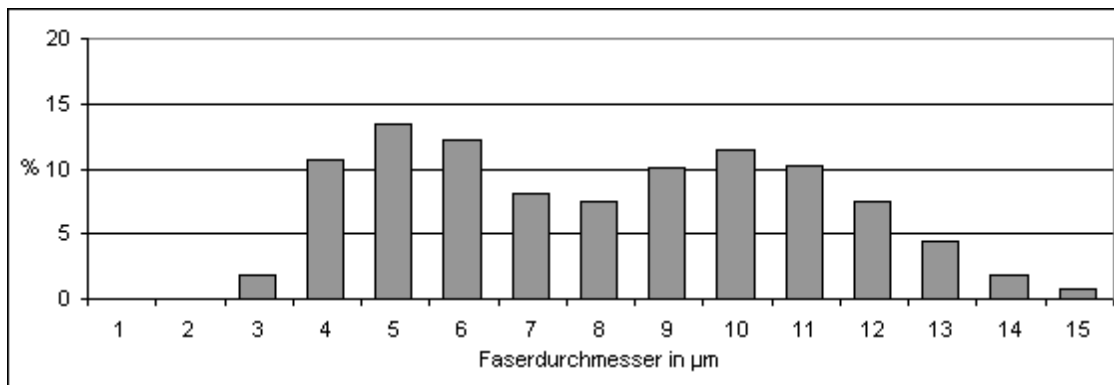
Histogramm 23: N. tibialis Gruppe A verlängerte Seite



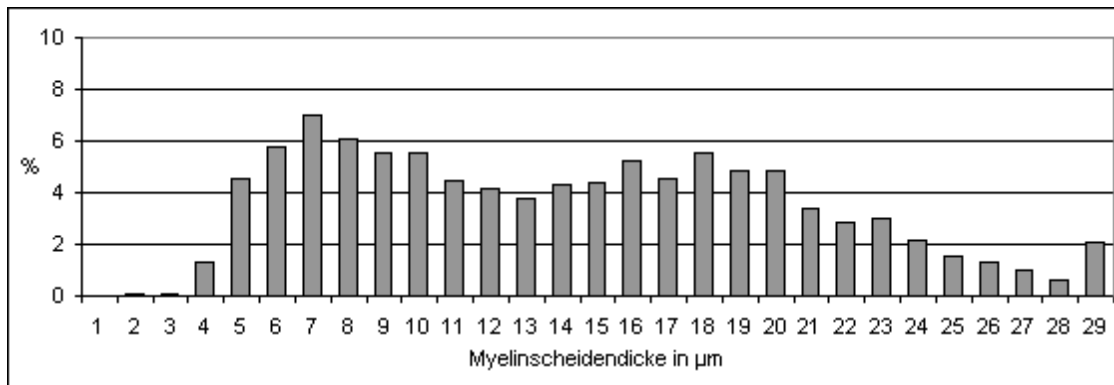
Histogramm 24: N. tibialis Gruppe A verlängerte Seite



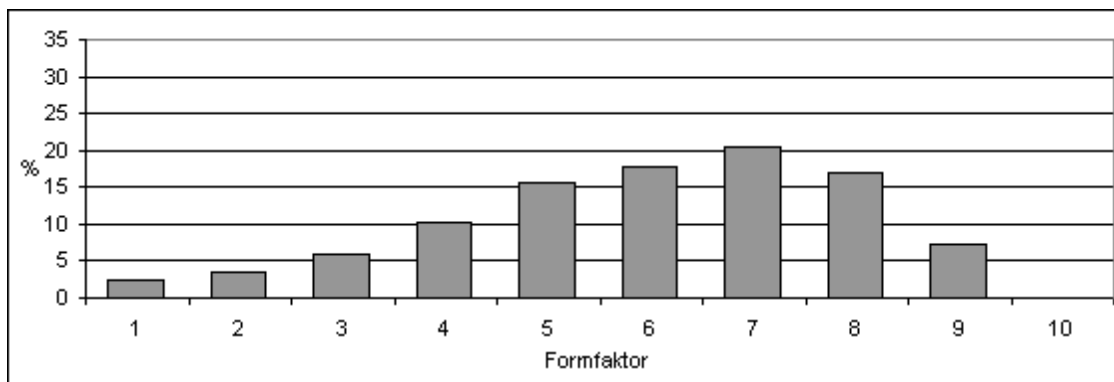
Histogramm 25: N. tibialis Gruppe B Kontrollseite



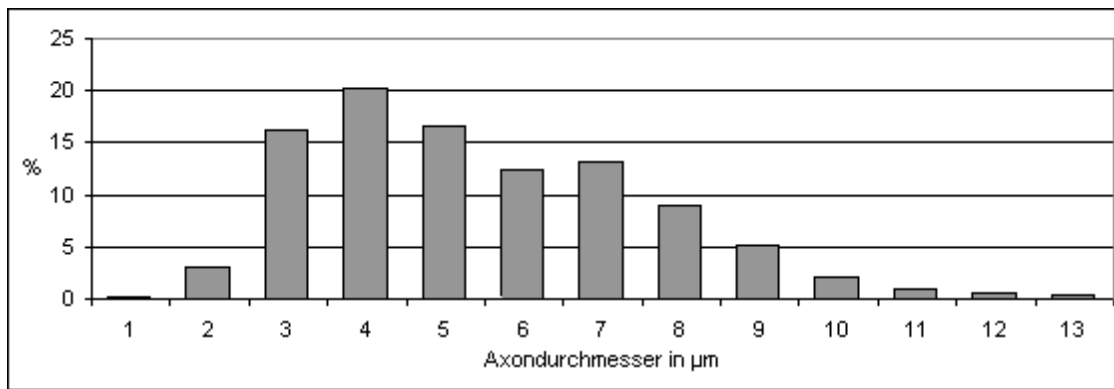
Histogramm 26: N. tibialis Gruppe B Kontrollseite



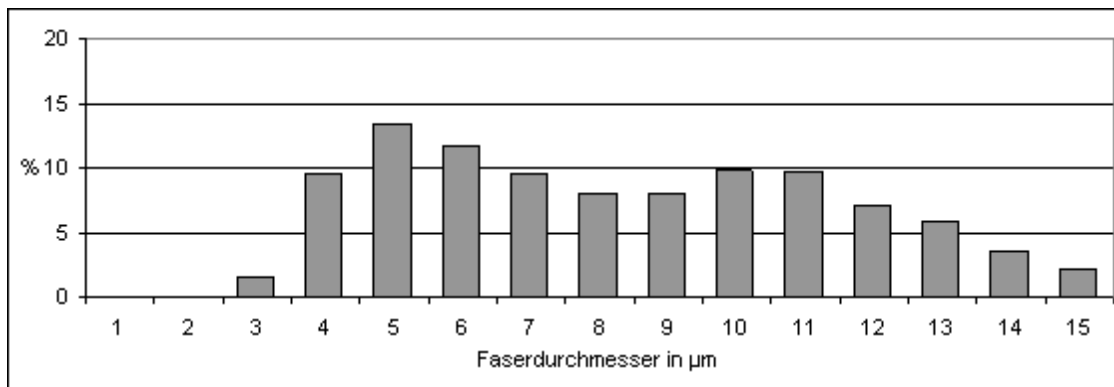
Histogramm 27: N. tibialis Gruppe B Kontrollseite



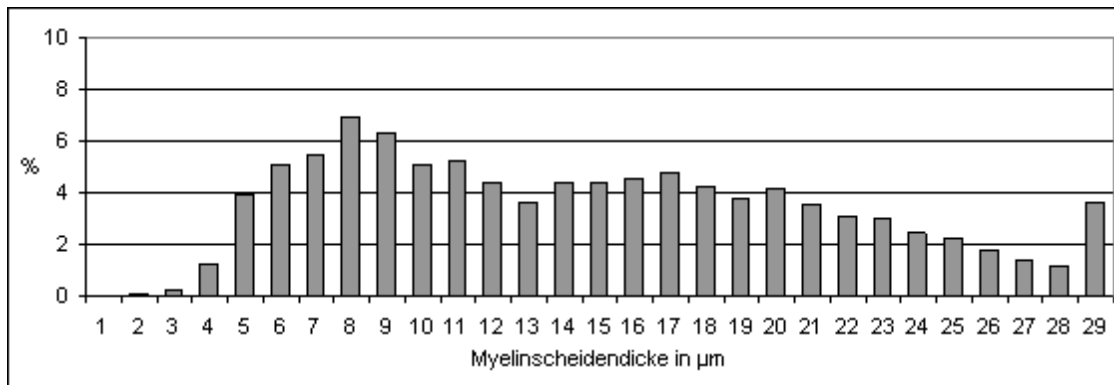
Histogramm 28: N. tibialis Gruppe B Kontrollseite



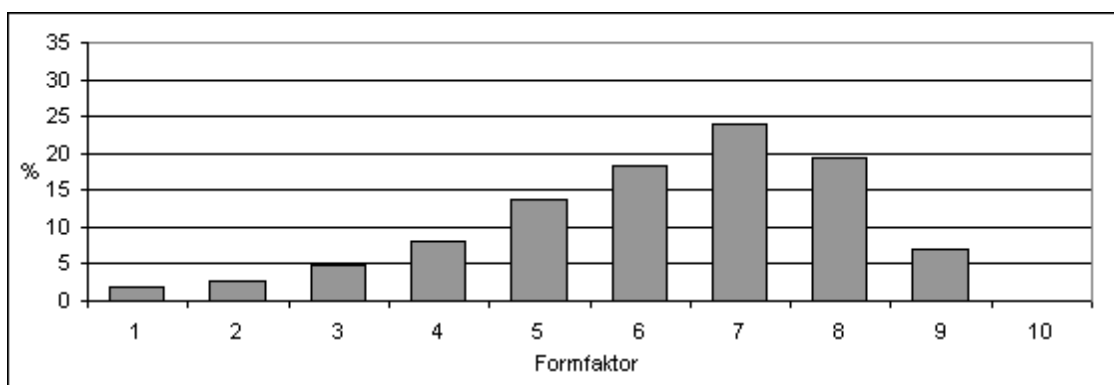
Histogramm 29: N. tibialis Gruppe B verlängerte Seite



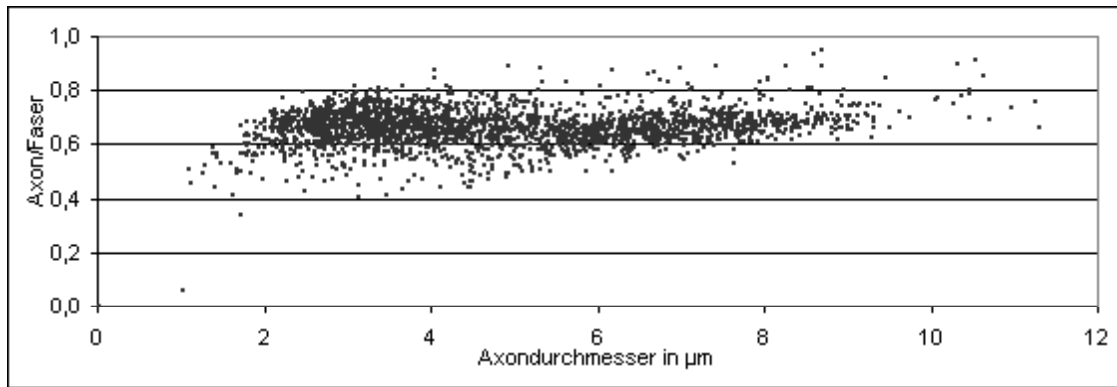
Histogramm 30: N. tibialis Gruppe B verlängerte Seite



Histogramm 31: N. tibialis Gruppe B verlängerte Seite

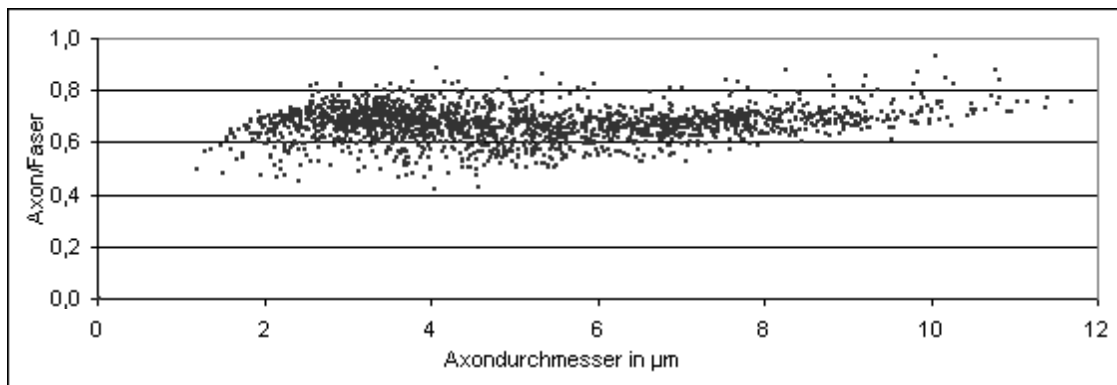


Histogramm 32: N. tibialis Gruppe B verlängerte Seite



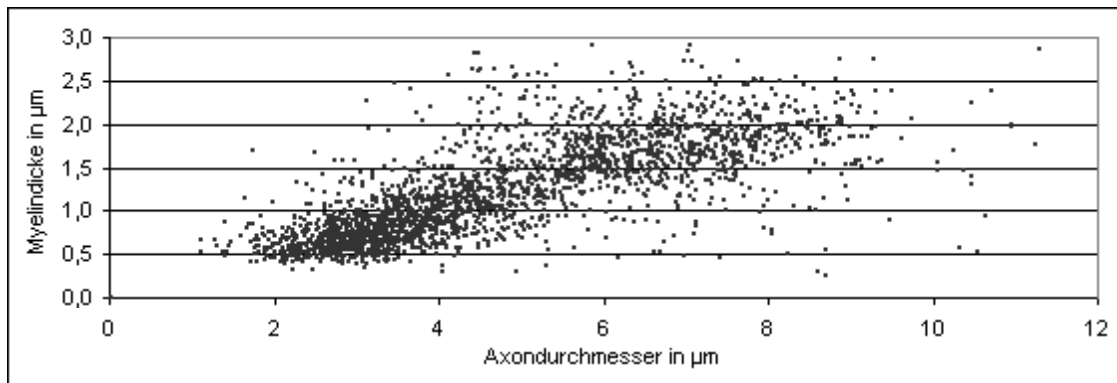
Streuungsdiagramm 1:

N. peroneus profundus Gruppe A Kontrollseite



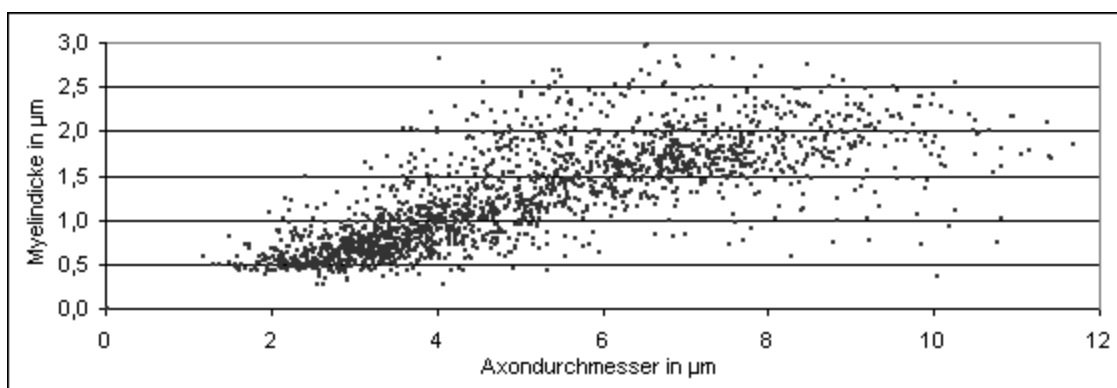
Streuungsdiagramm 2:

N. peroneus profundus Gruppe A verlängerte Seite



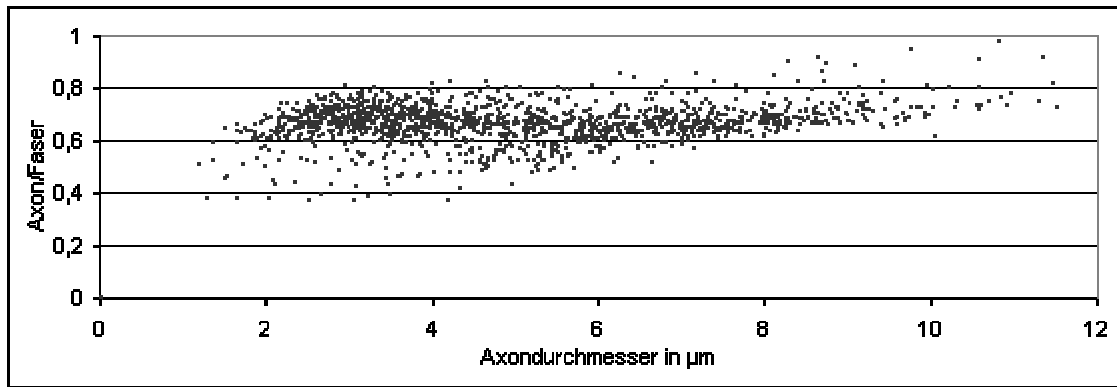
Streuungsdiagramm 3:

N. peroneus profundus Gruppe A Kontrollseite



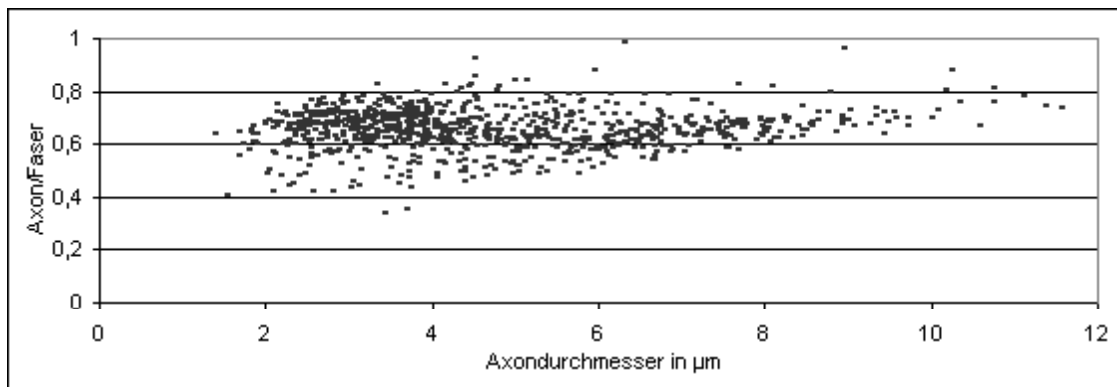
Streuungsdiagramm 4:

N. peroneus profundus Gruppe A verlängerte Seite



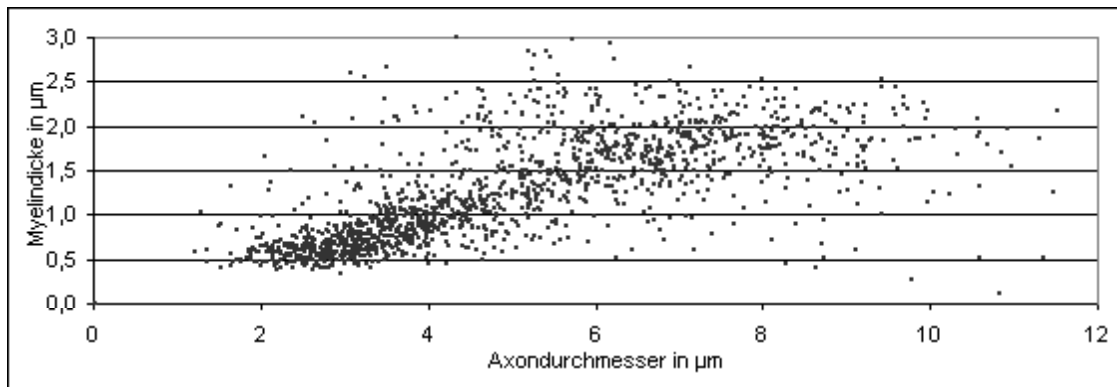
Streudiagramm 5:

N. peroneus profundus Gruppe B Kontrollseite



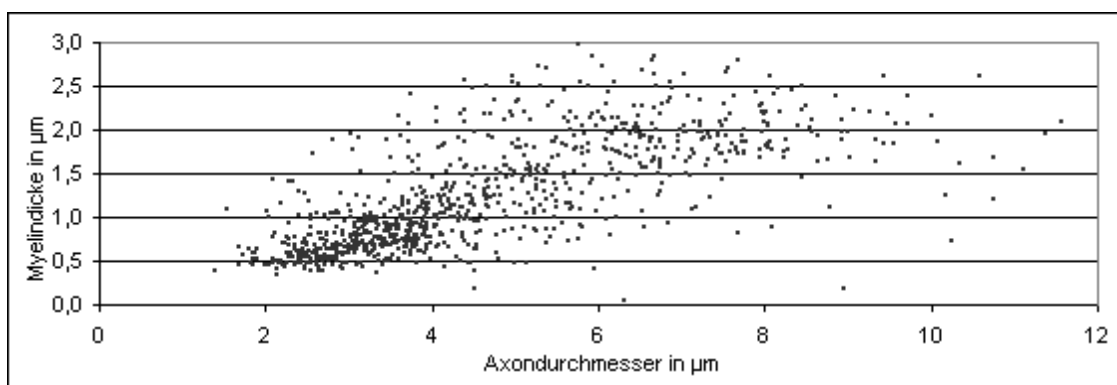
Streudiagramm 6:

N. peroneus profundus Gruppe B verlängerte Seite



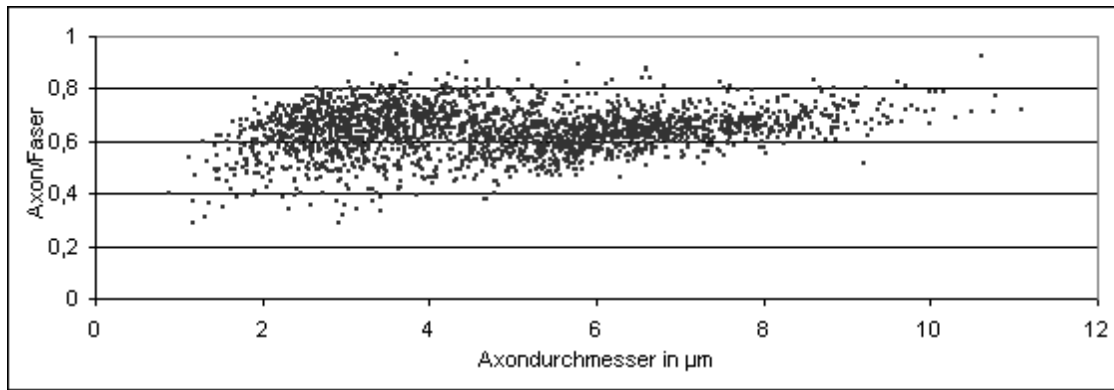
Streudiagramm 7:

N. peroneus profundus Gruppe B Kontrollseite

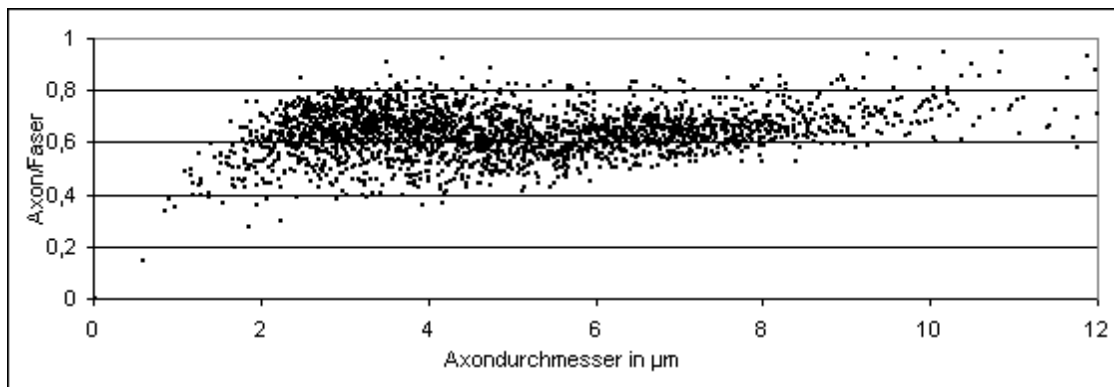


Streudiagramm 8:

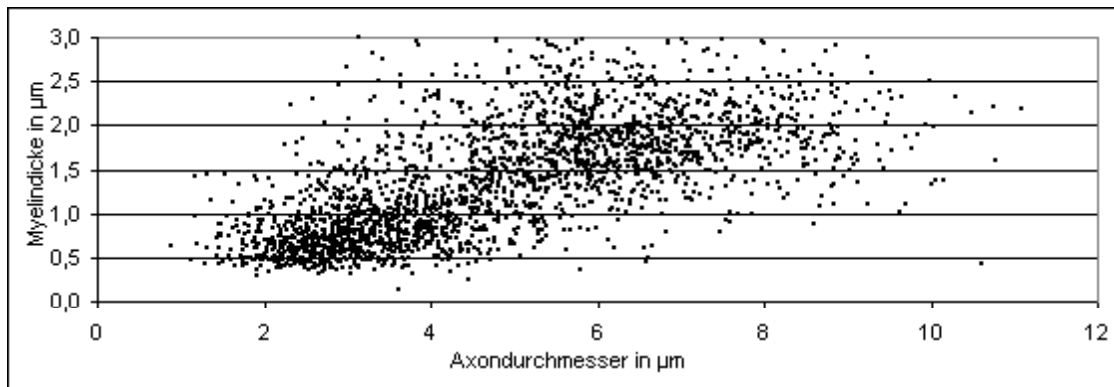
N. peroneus profundus Gruppe B verlängerte Seite



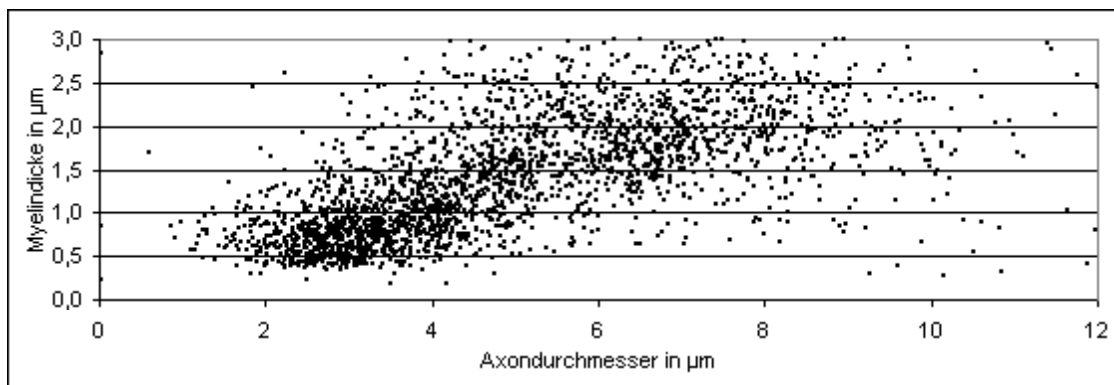
Streuungsdiagramm 9: N. tibialis Gruppe B Kontrollseite



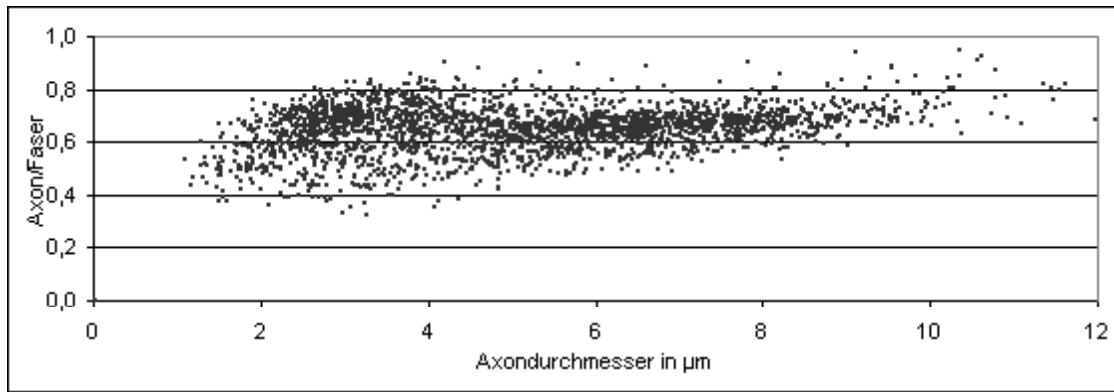
Streuungsdiagramm 10: N. tibialis Gruppe B verlängerte Seite



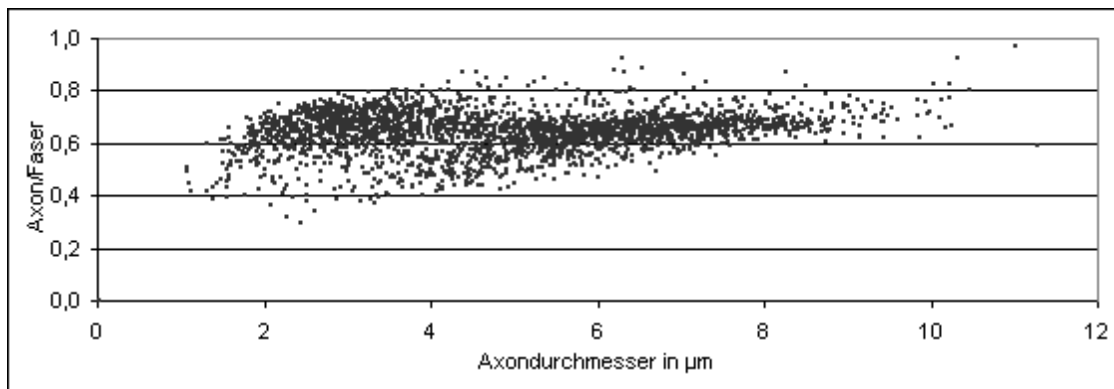
Streuungsdiagramm 11: N. tibialis Gruppe B Kontrollseite



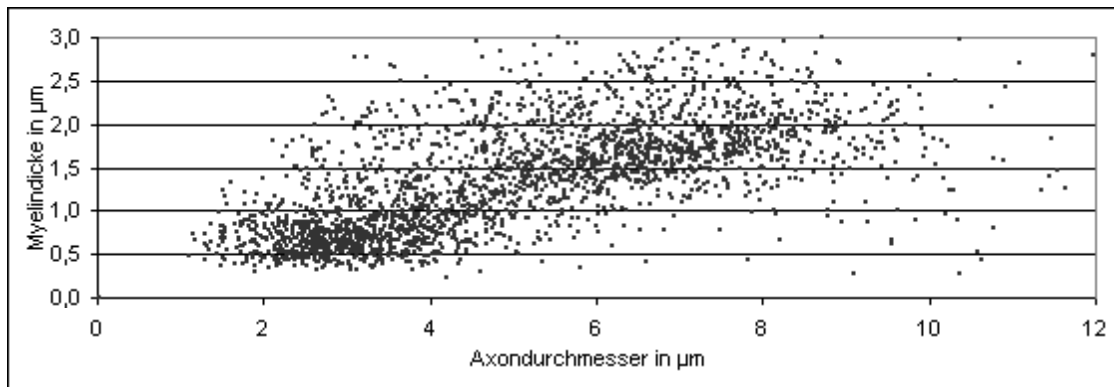
Streuungsdiagramm 12: N. tibialis Gruppe B verlängerte Seite



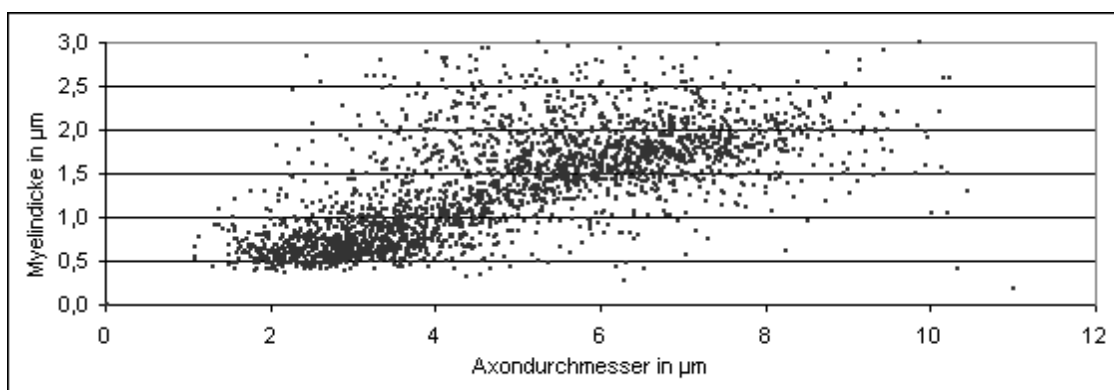
Streuungsdiagramm 13: N. tibialis Gruppe A Kontrollseite



Streuungsdiagramm 14: N. tibialis Gruppe A verlängerte Seite



Streuungsdiagramm 15: N. tibialis Gruppe A Kontrollseite



Streuungsdiagramm 16: N. tibialis Gruppe A verlängerte Seite

Lebenslauf

Name: Jörg Lehmann

Geburtsdatum / -ort: 23.01.1971 in Neuss

Familienstand: ledig

Nationalität: deutsch

Schul Ausbildung

08.1977 - 06.1981 Martin-Luther-Schule in Neuss

09. 1981 - 05. 1990 Quirinus-Gymnasium in Neuss / Abitur

Zivildienst

08. 1990 - 10. 1991 Altenpflege im Diakonischen Werk / Neuss

Krankenpflege im Lukaskrankenhaus Neuss

Studium

10. 1991 - 11. 1998 Studium der Humanmedizin an der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

10. 1997 – 09. 1998 Praktisches Jahr / Städtische Kliniken Neuss

Wahlfach: Urologie

11. 1998 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Gesamtnote -gut- (2,16)

Famulaturen

08. 1994 - 09. 1994 Unfallchirurgie am Allgemeinen Krankenhaus der Stadt
Wien

09. 1996 - 10. 1996 Orthopädie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

10. 1996 - 11. 1996 Radiologie am Marien-Hospital Düsseldorf

Berufstätigkeit

12. 1998 - 05. 2000 AiP in der Unfallchirurgie im Lukaskrankenhaus Neuss

06. 2000 – 04. 2001 Assistenzarzt in der Berufsgenossenschaftlichen
Unfallklinik Duisburg-Buchholz

seit 04. 2001 Assistenzarzt in der Allgemein Chirurgie des Johanna-
Etienne-Krankenhauses Neuss

Das Verhalten peripherer Nerven bei der Unterschenkelverlängerung nach Ilizarov
-Eine experimentelle Studie am Hund-

Jörg Lehmann

Bei 24 Beagle-Hunden wurde mit Hilfe eines Ringfixateurs eine Unterschenkelverlängerung nach der Ilizarov-Methode durchgeführt. Die Latenzzeit nach der Tibiakortikotomie und Segmentresektion an der Fibula betrug 5 Tage, wonach der rechte Unterschenkel mit einer Distraktionsgeschwindigkeit von 2 mal 0,5 mm pro Tag um insgesamt 2,5 cm verlängert wurde. Bei einer Kontrollgruppe von 6 Hunden wurde ebenfalls die Tibia kortikotomiert, ein Fibulasegment reseziert und der externe Ringfixateur montiert, jedoch wurden die Hinterläufe nicht verlängert. Nach Beendigung der Distraktionsphase von 25 Tagen wurden 15 Hunde eingeschläfert (Gruppe A). Die andere Hälfte der Hunde wurde nach einer weiteren Phase von 25 Tagen eingeschläfert (Gruppe B). Vom rechten verlängerten Hinterlauf und von der linken Kontrollseite wurde bei jedem Tier der N.tibialis und der N.peroneus für histomorphometrische, lichtmikroskopische und elektronenmikroskopische Untersuchungen entnommen. Die 6 Kontrollhunde wiesen keine Unterschiede zwischen linker und rechter Seite auf. Die bemerkten Nervenfasern auf der verlängerten Seite wiesen nur moderate degenerative Veränderungen mit relativ zu dünn bemerkten Fasern, einzelne Axondegenerationen und wenige Makrophagen auf (Nervenschädigung nach Sunderland Typ I). Bei den elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigten sich Veränderungen höhergradiger degenerativer und regenerativer Veränderungen bei den unbemerkten Axonen (Nervenschädigung nach Sunderland Typ II). Die histomorphometrischen Untersuchungen wiesen in der Gruppe B für den N.peroneus eine signifikante Zunahme der Nervenfaserdichte sowie eine signifikante Abnahme der durchschnittlichen Faser- und Axondurchmesser nach. Diese Unterschiede waren beim N.tibialis bereits in der Gruppe A aufgetreten und in der Gruppe B nicht mehr nachweisbar. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Extremitätenverlängerung nach Ilizarov zu moderaten degenerativen Veränderungen der peripheren Nerven führt auf die jedoch Reparaturmechanismen mit fast vollständiger Erholung folgen.

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik und Poliklinik für Orthopädie
Direktor Prof. Dr. med. W. Rüdter
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
Tel.: 040 / 428 03 - 26 70 / 36 70