

Ultraschall-Messmethode zur Analyse des Heilungsfortschritts von Knochenfrakturen

Link, Eric N.¹; Lützelberger, Jan¹; Drese, Klaus Stefan¹

¹ISAT - Institut für Sensor- und Aktortechnik, Hochschule für angewandte Wissenschaften Coburg, Am Hofbräuhaus 1b, 96450 Coburg, Deutschland.

Eric-Nepomuk.Link@hs-coburg.de; Jan.Luetzelberger@hs-coburg.de; Klaus.Drese@hs-coburg.de

Zusammenfassung

Die Überwachung des Heilungsverlaufs von Knochenfrakturen stellt in der klinischen Praxis eine zentrale Herausforderung dar. Die Beurteilung der Frakturheilung erfolgt derzeit überwiegend mittels Röntgendiagnostik. Frühzeitige mechanische Veränderungen im Frakturspalt können damit jedoch nur eingeschränkt erfasst werden, zudem entsteht eine Strahlenbelastung. Daher besteht Bedarf an einer nicht-invasiven und strahlungsfreien Alternative. In diesem Beitrag wird eine ultraschallbasierte Messmethode vorgestellt, welche die Analyse des Heilungsverlaufs von Knochenfrakturen ermöglichen soll. Grundlage ist die Annahme, dass Änderungen der Steifigkeit und der akustischen Impedanz im Frakturspalt die Transmission geführter Ultraschallwellen beeinflussen. Zur Untersuchung wurden Frakturmodelle mit aushärtendem Epoxidharz verwendet und die Empfangssignale mithilfe der Hilbert-Einhüllenden ausgewertet. Dabei zeigten Messungen an ebenen und hohlzylindrischen Proben während der Aushärtung einen kontinuierlichen Anstieg der Empfangsamplitude. Dieses Verhalten stimmt mit der erwarteten Zunahme von Steifigkeit und akustischer Impedanz im Frakturspalt überein. Zudem erwies sich die Methode als robust gegenüber geometrischen Variationen der Proben. Die Ergebnisse zeigen das Potenzial des Verfahrens zur nicht-invasiven und strahlungsfreien Überwachung von Konsolidierungsprozessen.

Keywords: Ultraschall, Frakturheilung, GAW, Hilbert-Peak-Analyse, Knochenphantom

Einleitung

Knochenfrakturen zählen zu den häufigsten Verletzungen im klinischen Alltag und stellen insbesondere bei verzögerter oder ausbleibender Heilung (Nonunion) ein erhebliches medizinisches und sozioökonomisches Problem dar [1,2]. Eine frühzeitige und zuverlässige Beurteilung des Heilungsverlaufs ist daher entscheidend, um therapeutische Maßnahmen rechtzeitig anpassen zu können [3].

Die Knochenheilung verläuft in mehreren Phasen: nach der Fraktur bildet sich zunächst ein Hämatom, das eine Entzündungsreaktion initiiert [4]. In den folgenden Tagen entsteht Granulationsgewebe, aus dem sich ein weicher Kallus mit zunächst geringer mechanischer Stabilität entwickelt [5]. Im weiteren Verlauf kommt es zur Mineralisation und zur Bildung von geflechtartigem Knochen, wodurch die Steifigkeit deutlich zunimmt, bevor über mehrere Monate ein Umbau zu lamellärem Knochen erfolgt [4,5,6]. Der Heilungsverlauf ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

Der aktuelle Stand der klinischen Diagnostik basiert überwiegend auf bildgebenden Verfahren wie der Röntgendiagnostik [3,7]. Diese erlaubt die Beurteilung fortgeschrittener Heilungsstadien, weist jedoch in frühen Phasen eine geringe Sensitivität gegenüber mechanischen Veränderungen im Frakturspalt auf und ist zudem mit Strahlenbelastung verbunden [3,7]. Außerdem werden ultraschallbasierte Sensorensysteme zwar seit über 20 Jahren an Knochen erforscht [8], jedoch wurde bislang keine Methodik für die Untersuchung der Gesamtknochenfraktur etabliert [9].

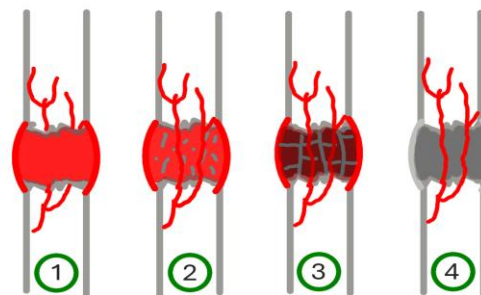


Abb. 1: Phasen der Knochenheilung (1 Verletzungsphase; 2 Granulationsphase; 3 Kallushärtungsphase; 4 Remodellierungsphase)

Damit besteht das zentrale Problem darin, dass die für den Heilungsverlauf entscheidende Zunahme der mechanischen Steifigkeit im Frakturspalt mit etablierten Methoden nur eingeschränkt und oft erst in späten Stadien erfasst werden kann, sodass eine frühzeitige Detektion einer verzögerten Heilung oder Nonunion bislang nur begrenzt möglich ist [1].

Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Arbeit ein ultraschallbasierter Messansatz zur nicht-invasiven Überwachung der Frakturheilung untersucht. Ziel war es, die zeitliche Entwicklung der mechanischen Eigenschaften im Frakturspalt mit einem geeigneten Ersatzmodell experimentell abzubilden und eine Auswertungsmethodik zu entwickeln, welche es ermöglicht, die aus der Veränderung der mechanischen Eigenschaften resultierende Veränderungen in der Ultraschallausbreitung zeitlich zu verfolgen.

Methoden

Zur Durchführung der Untersuchungen werden im Folgenden die relevanten methodischen Grundlagen dargestellt. Hierzu zählen zunächst die physikalischen Mechanismen der Ultraschallausbreitung sowie deren Wechselwirkung mit dem Frakturmodell. Darauf aufbauend wird die Auswertungsmethodik zur Bestimmung charakteristischer Signalparameter beschrieben. Abschließend wird der verwendete experimentelle Versuchsaufbau erläutert.

Physikalisches Prinzip

Röhrenförmige Knochen wie beispielsweise das Schienbein können aus physikalischer Sicht näherungsweise, als hohlzylindrische Strukturen beschrieben werden. Eine Fraktur lässt sich dabei vereinfacht als Unterbrechung beziehungsweise Spalt im Hohlzylinder modellieren, dessen Elastizitätsmodul deutlich geringer ist als das des umgebenden intakten Knochengewebes. Im Verlauf der Frakturheilung steigt das Elastizitätsmodul des Kallusgewebes kontinuierlich an, wodurch sich die mechanischen Eigenschaften des Frakturbereichs zunehmend denen des gesunden Knochens annähern.

Die Wellenausbreitung in einem isotropen elastischen Festkörper wird durch die elastische Wellengleichung beschrieben

$$\rho \frac{\partial^2 \mathbf{u}}{\partial t^2} = (\lambda + \mu) \nabla (\nabla \cdot \mathbf{u}) + \mu \nabla^2 \mathbf{u} \quad (1)$$

dabei beschreibt $\mathbf{u}$ den Verschiebungsvektor, während λ und μ die Lamé-Konstanten sind [10].

In den vorliegenden Platten- und Hohlzylinder-Modellen führen die Randbedingungen an den freien Oberflächen dazu, dass longitudinale und transversale Wellen gekoppelt werden. In diesem Fall spricht man von sogenannten geführten akustischen Wellen (GAW).

Im Frequenzbereich bis 120 kHz treten hauptsächlich die beiden Fundamentalmoden L_0 und F_0 auf [10]. Die transversale Grundmode F_0 reagiert besonders empfindlich auf lokale Änderungen von Steifigkeit und Dicke und eignet sich daher besonders für die Untersuchung von Veränderungen im Bereich des Frakturspalts [10].

Die Phasengeschwindigkeit c_{ph} einer geführten akustischen Welle (GAW) ist definiert als

$$c_{ph} = \frac{\omega}{k} \quad (2)$$

und die Gruppengeschwindigkeit c_{gr} als

$$c_{gr} = \frac{d\omega}{dk} \quad (3)$$

mit der Kreisfrequenz ω und der Kreiswellenzahl k [10]. Im Inneren einer Knochenfraktur, steigt das Elastizitätsmodul E während der Ausheilung um mehrere Größenordnungen an [6]. Der Anstieg im Elastizitätsmodul führt wiederum zu einer ansteigenden Schallgeschwindigkeit im Frakturspalt. Die akustische Impedanz Z eines Mediums ist definiert als

$$Z = \rho c \quad (4)$$

mit der Dichte ρ und der Schallgeschwindigkeit c [10]. Dadurch führt eine Erhöhung des Elastizitätsmoduls ebenfalls zu einer höheren akustischen Impedanz.

Trifft eine Ultraschallwelle senkrecht auf die Grenzfläche zweier Medien, so wird ein Teil der Welle reflektiert und ein Teil transmittiert. Der Amplituden-Reflexionskoeffizient R ergibt sich zu

$$R = \frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \quad (5)$$

und der Transmissionskoeffizient T zu

$$T = \frac{2Z_2}{Z_2 + Z_1} \quad (6)$$

wobei Z_1 die Impedanz des Ursprungsmediums und Z_2 die Impedanz des Mediums auf, welches die Welle übertragen werden soll, darstellt [10].

Diese Veränderungen beeinflussen die Ausbreitung von Ultraschallwellen. Insbesondere die Transmission zwischen zwei Bereichen des Knochens wird durch den Impedanzunterschied zwischen Knochen und Frakturspalt bestimmt. Die zeitliche Entwicklung der empfangenen Ultraschallamplitude kann daher als Maß für den Fortschritt der Frakturheilung genutzt werden.

Je größer der Unterschied zwischen den Impedanzen beider Medien ist, desto größer ist die Reflexion und desto geringer ist die Transmission. Im frühen Stadium der Frakturheilung besitzt der Frakturspalt nur eine geringe akustische Impedanz, hierbei wurde ein Wert ähnlich Weichgewebe und Blut von 1.5 MRayl [11] angenommen für das Material im Inneren der Knochenfraktur, für den Knochen selbst wurde eine typische Impedanz von 7.8 MRayl [11] zur Abschätzung verwendet. Der Impedanzsprung wird im Heilungsverlauf kleiner und ein größerer Anteil der Ultraschallenergie wird transmittiert. Daraus folgt eine zunehmende Empfangsamplitude.

Versuchsaufbau und Probenauswahl

Für die Modellierung wurde eine typische Tibia-Wand-Stärke im Bereich von 2 mm bis 6 mm angenommen [12]. Insgesamt kamen zwei Epoxidharz-Platten-Modelle sowie drei Hohlzylinderphantome mit unterschiedlichen Wandstärken zum Einsatz. Die experimentell bestimmten Plattendicken betrugen (3 ± 0.35) mm und (4 ± 0.35) mm, die Wandstärken der Hohlzylinderphantome betrugen (2.85 ± 0.1) mm, (6.85 ± 0.1) mm und (11 ± 0.1) mm. Letzterer wurde bewusst oberhalb des physiologischen Bereichs der Tibia gewählt, um auch größere Wandstärken, wie sie beispielsweise bei Knochen des Oberschenkels auftreten, systematisch zu untersuchen und den Einfluss der Geometrie über den Bereich der Tibia hinaus analysieren zu können.

Zur experimentellen Umsetzung des Materials im Frakturspalt wurden vereinfachte Frakturmodelle verwendet, bei dem ein definierter Spalt mit einem Epoxidharz (CW 1302 GB mit Härter HY 1300 GB, Araldite) gefüllt wurde. Dieses weist während der Aushärtung eine kontinuierliche Zunahme der Steifigkeit sowie im ausgehärteten Zustand akustische Eigenschaften auf, die eine geeignete Modellierung des Frakturspalts ermöglichen. Das Epoxidharz wurde unmittelbar vor Beginn jeder Messung in den künstlich erzeugten Frakturspalt eingebracht.

Für die Ultraschallanregung wurden piezoelektrischer Wandler vom Typ PIC255 (Bezeichnung: PIC255 77362 x10 y1.9 t4) im

Transmissionsbetrieb verwendet, wobei das Signal auf der gegenüberliegenden Seite des Spaltes mit aushärtendem Epoxidharz detektiert wurde (vgl. Abb. 2).

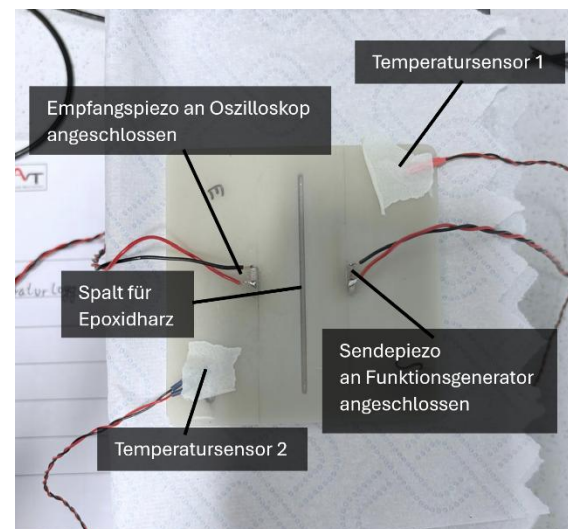


Abb. 2: Proben für Plattenversuche

Zur Ansteuerung des Sendepiezoes wurde ein Funktionsgenerator (Typ 33521A, Agilent Technologies) verwendet. Die Anregung erfolgte im Puls-Betrieb mit einer Spitzenspannung von 10 V und einer Puls-Periode von 10 ms. Sowohl das Trigger- als auch das Sendesignal wurden als Referenz auf ein Digitaloszilloskop (WaveRunner 604Zi, Teledyne LeCroy) geführt. Zur Messung des Sendesignals kam ein 10:1-Tastkopf zum Einsatz.

Aus den bereits beschriebenen Hohlzylinderphantomen wurden jeweils 5 cm lange Probenstücke gefertigt und paarweise in einer Halterung mit einem definierten Spalt von 5 mm fixiert. Der innere Hohlraum wurde mittels eines Luftballons abgedichtet, um ein Austreten des Epoxidharzes zu verhindern.

Der äußere Spaltbereich wurde mit Klebeband versiegelt. Anschließend wurde das Harz über eine Öffnung eingebracht, die danach ebenfalls verschlossen wurde. Während der Aushärtung wurde über mehrere Stunden die Empfangsamplitude der transmittierten Ultraschallwelle (vgl. Abb. 4) aufgezeichnet.

Der gesamte Versuchsaufbau wurde in einer Temperaturkammer bei 40 °C betrieben (vgl. Abb. 3).

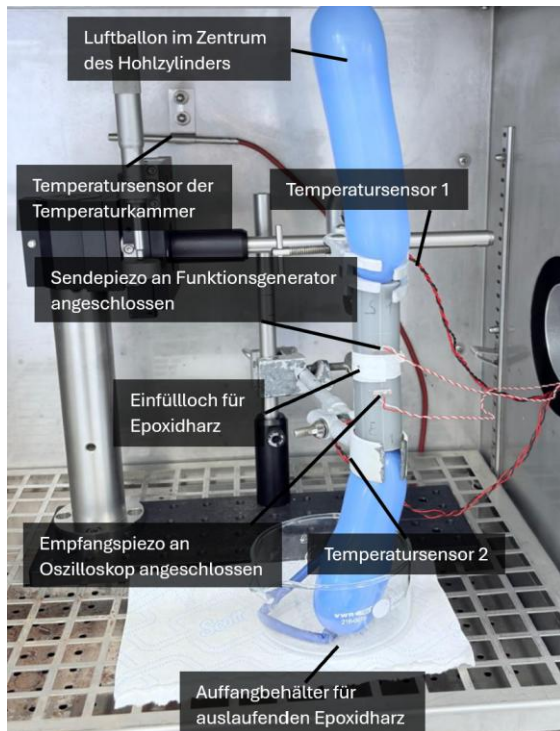


Abb. 3: Versuchsaufbau mit Hohlzylinder

Prinzip der Signalauswertung

Zur Anregung wurde ein zweifacher sinusförmiger Puls mit Hanning-Fenster verwendet. Die Mittenfrequenz betrug 100 kHz. Ein Schema dieses Signals ist in Abbildung 4 dargestellt. Diese Frequenz wurde auf Grundlage von Dispersionsrechnungen mit der Software *Dispersion Calculator* Version 3.1 des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt (DLR) gewählt, da aus den Dispersionsdiagrammen hervorgeht, dass in diesem Frequenzbereich überwiegend fundamentale Moden auftreten und Überlagerungen höherer Moden weitgehend vermieden werden können.

Das ausgesendete Signal lässt sich durch

$$s(t) = \sin(2\pi f_0 t) \cdot w(t) \quad (7)$$

beschreiben, wobei f_0 die Mittenfrequenz und $w(t)$ die Hanning-Fensterfunktion ist.

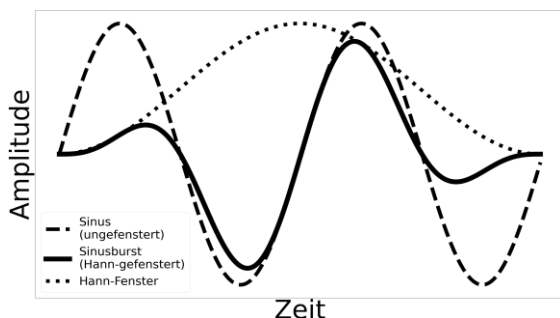


Abb. 4: Anregesignal, 2-fach-Sinus mit Hanning-Fenster

Die Empfangssignale wurden in Zeitabständen von 30 Sekunden für den mehrere Stunden andauernden Aushärtungsprozess des Epoxidharzes aufgezeichnet. Dadurch konnte die zeitliche Entwicklung des Ultraschallsignals während der Aushärtung verfolgt werden.

Zur Auswertung wurde zunächst für jedes Signal die Hilbert-Transformation berechnet. Daraus ergibt sich das analytische Signal

$$\hat{y}(t) = y(t) + i\mathcal{H}\{y(t)\} \quad (8)$$

mit dem gemessenen Signal $y(t)$ und dessen Hilbert-Transformation $\mathcal{H}\{y(t)\}$. Die Hüllkurve [13] ergibt sich aus

$$A(t) = |\hat{y}(t)| \quad (9)$$

und wurde als Grundlage für die Merkmalsextraktion verwendet. Das Verfahren wurde in Abbildung 5 bildlich dargestellt.

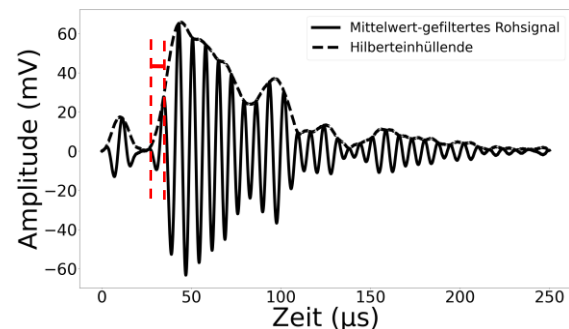


Abb. 5: Schematische Darstellung der Auswertung anhand der Rohsignale (der markierte Bereich zeigt das Auswertungsfenster der Hilberteinhüllenden)

Anschließend wurde innerhalb eines definierten Zeitfensters der Mittelwert der Hüllkurve bestimmt. Dieser Mittelwert wurde als Kennwert für die empfangene Ultraschallamplitude verwendet. Die Lage des Zeitfensters wurde so gewählt, dass ausschließlich der relevante Anteil der transmittierten Welle erfasst wurde. Störsignale sowie spätere Reflexionen, die an den Probenrändern entstanden sein könnten, wurden dadurch weitgehend unterdrückt bzw. ausgeschlossen.

Da einzelne Messungen durch Störungen oder kleine Bewegungen der Sensoren beeinflusst werden konnten, wurden die Daten zusätzlich geglättet und auf Ausreißer untersucht. Hierzu wurde ein gleitender Mittelwert sowie ein Hampel-Filter verwendet [14].

Ergebnisse

Nach der Auswertung der Messsignale über den gesamten Messzeitraum mithilfe des zuvor beschriebenen Verfahrens wurden die zeitlichen Verläufe der Signalamplituden bestimmt und analysiert. Im Folgenden werden die Ergebnisse für die verschiedenen Probengeometrien dargestellt und miteinander verglichen.

Versuche an Epoxidharz-Platten

Unter temperaturgeregelten Bedingungen zeigte sich für beide Plattendicken ein stabilerer Verlauf der Empfangsamplitude. Nach der Befüllung des Spalts nahm die Empfangsamplitude über mehrere Stunden kontinuierlich zu. Der Verlauf war dabei bei beiden Proben qualitativ sehr ähnlich. Zu Beginn der Messung wurden nur geringe Signalamplituden registriert. Im weiteren Verlauf stieg die Amplitude zunehmend an und erreichte schließlich ein Maximalniveau, der gesamte Verlauf wurde in Abbildung 6 dargestellt.

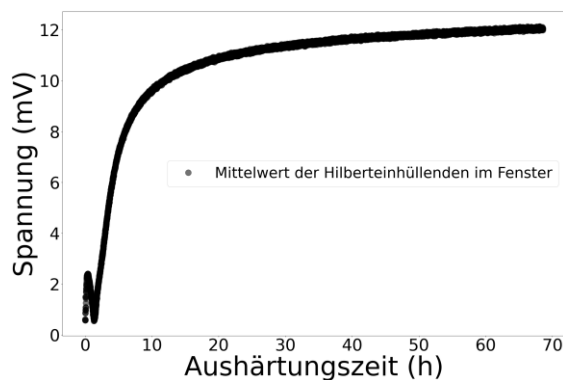


Abb. 6: Verlauf der Hilbert-Einhüllenden im relevanten Zeitbereich des Empfangssignals während der Epoxidharz-Aushärtung an einem Platten-Modell mit 4 mm Dicke

Versuche an Epoxidharz-Hohlzylindern

Für die Hohlzylinderproben zeigte sich ein Signalverlauf, welcher dem der Plattenversuchen ähnelte. Ein Beispiel eines solchen Verlaufes wurde in Abbildung 7 dargestellt. Die beobachteten Verläufe waren zwischen den einzelnen Proben sehr ähnlich.

Trotz unterschiedlicher Wanddicken und geringfügiger Unterschiede im Versuchsaufbau trat in allen Messreihen derselbe grundsätzliche Trend auf, die Amplitude des Empfangssignals stieg an und näherte sich zum Ende des Versuchszeitraumes einem Maximum an.

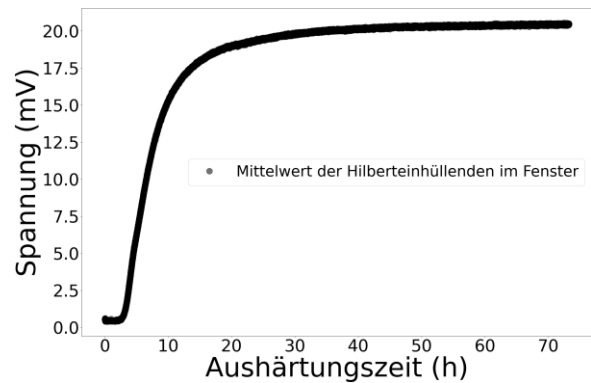


Abb. 7: Verlauf der Hilbert-Einhüllenden im relevanten Zeitbereich des Empfangssignals während der Epoxidharz-Aushärtung an einem Hohlzylinder-Modell mit 2.85mm Wandstärke

Die absolute Höhe der Empfangsamplitude unterschied sich jedoch zwischen den einzelnen Hohlzylindern. Proben mit geringerer Wanddicke zeigten in der Regel höhere Signalamplituden als dickwandige Proben.

Neben der reinen Amplitudenentwicklung wurde auch der Zusammenhang zwischen dem Signalverlauf und der Qualität der ausgehärteten Klebeschicht untersucht. Hierzu wurden die Proben nach Abschluss der Messung visuell bewertet. Es zeigte sich, dass Messreihen mit einem besonders starken und gleichmäßigen Amplitudenanstieg meist mit einer guten und vollständigen Benetzung des Spalts, sowie die lotrechte Ausrichtung der Hohlzylinderstücke zueinander einhergingen. Ein Beispiel hierfür ist in Abbildung 8b dargestellt. Dagegen führten Luft einschüsse oder unvollständig gefüllte Bereiche, wie sie in Abbildung 8a zu erkennen sind, zu geringeren Empfangsamplituden sowie teilweise zu verrauschten und wenig reproduzierbaren Verläufen.



Abb. 8: Darstellung des Klebspaltes von zwei verschiedenen Hohlzylindern, a) Luft einschüsse im Klebspalt, b) ohne Luft einschüsse

Diskussion

Die Versuche an ebenen Platten bestätigten zunächst die grundsätzliche Eignung des Messprinzips zum Erfassen des Aushärtungsprozesses. Anschließend lieferten die hohlzylindrischen Proben im Vergleich zu den Platten eine realitätsnähere Darstellung der Schallausbreitung, wie sie in medizinischen Anwendungen am Knochen der Fall wäre. Ihre Geometrie entspricht eher der Form eines Röhrenknochens und stellt damit eine realistischere Annäherung an die klinische Situation dar. Trotz unterschiedlicher Wandstärken wurde in nahezu allen Versuchen der gleiche grundsätzliche Verlauf beobachtet. Dies spricht dafür, dass die entwickelte Methode nicht auf einen einzelnen Versuchsaufbau beschränkt ist, sondern auch unter veränderten geometrischen Randbedingungen funktioniert.

Bei den durchgeführten Messungen war zu erkennen, dass sich der Aushärtungsprozess des Epoxidharzes im modellhaften Frakturspalt anhand der Empfangsamplitude geführter Ultraschallwellen verfolgen ließ. Hierbei war vor allem die Beobachtung, dass dünnwandigere Proben in der Regel eine höhere Signalamplitude als dickwandigere Proben besaßen, plausibel, da bei größerer Wanddicke eine stärkere Dämpfung und eine komplexere Modenstruktur auftreten. Dennoch blieb der zeitliche Verlauf auch bei den dickeren Proben deutlich erkennbar. Auch die Beobachtung eines kontinuierlichen und überwiegend monotonen Anstiegs der Hilbert-Peaks über mehrere Stunden bei den hohlzylindrischen Proben spricht für die Eignung des Messprinzips. Dieses Verhalten stimmt mit der zugrunde liegenden Hypothese überein, dass die fortschreitende Aushärtung des Epoxidharzes zu einer Zunahme der mechanischen Steifigkeit und der akustischen Impedanz im Frakturspalt führt. Dadurch verringert sich der Impedanzsprung zwischen Spalt und umgebendem Material, sodass ein größerer Anteil der Ultraschallwelle durch den Spalt transmittiert wird.

Des Weiteren reagierte die Ultraschallmessung nicht nur auf die zeitliche Veränderung der Materialeigenschaften während der Aushärtung, sondern auch auf die Qualität der Verbindung im Epoxidharzspalt. Der Klebespalt wurde nach der Aushärtung hinsichtlich seiner Qualität geprüft; hierbei wurde auf Lufteinschlüsse und die Lotrechtigkeit der einzelnen Rohrstücke zueinander geachtet. Dabei fiel auf, dass Klebeverbindungen mit wenigen Lufteinschlüssen und guter Ausrichtung der Hohlzylinderstücke eine höhere Empfangsamplitude besaßen als Proben, bei denen dies nicht der Fall war. Dennoch

konnte gezeigt werden, dass auch Proben mit schlechter ausgebildeter Verbindung im Verlauf der Zeit eine Zunahme der Festigkeit aufweisen. Der Unterschied zu gut verbundenen Proben bleibt jedoch in der Auswertung deutlich sichtbar.

Die Messdaten deuten darauf hin, dass die Empfangsamplitude eine sensitive Größe zur Beschreibung des Aushärtungsprozesses darstellt. Bereits geringe Änderungen der Materialeigenschaften im Spalt führen zu messbaren Unterschieden in der transmittierten Amplitude.

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse ist die Aussagekraft der vorliegenden Untersuchungen noch eingeschränkt. Die verwendeten Proben bilden die reale Knochenheilung nur vereinfacht ab und berücksichtigen weder biologische Prozesse noch die komplexe Geometrie eines echten Knochens. Auch die Einflüsse von Weichgewebe zwischen Messsystem und Knochen konnten hierdurch nicht abgebildet werden.

Dennoch zeigen diese Vereinfachungen der Untersuchungen an idealisierten Knochen- und Frakturmodellen, dass das verwendete Messprinzip grundsätzlich geeignet ist, Veränderungen der mechanischen Eigenschaften im Frakturbereich mittels Ultraschalls zu erfassen. Die beobachteten Zusammenhänge zwischen den simulierten Heilungszuständen und den gemessenen Signalparametern verdeutlichen das Potenzial der Methode für eine nichtinvasive und strahlungsfreie Analyse des Frakturheilungsverlaufs. Die vorliegenden Ergebnisse stellen somit einen ersten Schritt auf dem Weg zu einem ultraschallbasierten Sensorsystem zur objektiven Beurteilung der Knochenheilung dar.

Für zukünftige Arbeiten sollten die verwendeten Modelle schrittweise an die physiologischen Bedingungen angepasst werden. Hierzu zählen insbesondere die Verwendung geometrisch realitätsnäherer Knochenmodelle sowie die Einbeziehung geeigneter Weichgewebe-Ersatzmaterialien zur Berücksichtigung der Schallausbreitung durch das umliegende Gewebe. Darüber hinaus ist die Integration von Sender, Empfänger sowie der Ansteuer- und Auswerteelektronik in ein kompaktes Sensorsystem anzustreben, um die praktische Anwendbarkeit der Methode weiter zu erhöhen und eine spätere Übertragung in klinische Anwendungen zu ermöglichen.

Literaturverzeichnis

- [1] Cunningham B.P., Brazina S., Morshed S., Miclau T.; Fracture healing: A review of clinical, imaging and laboratory diagnostic options, *Injury*. 2017; 48(1):69-75.
<https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.04.020>
- [2] Antonova, E., et al.; Tibia shaft fractures: costly burden of nonunions. *BMC musculoskeletal disorders*. 2013; 14(1):42.
<https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-42>
- [3] Bowers K.M., Anderson D.E.; Delayed Union and Nonunion: Current Concepts, Prevention, and Correction: A Review. *Bioengineering*. 2024; 11(6):525.
<https://doi.org/10.3390/bioengineering11060525>
- [4] LaStayo, Paul C., Kerri M., Winters, Hardy M.; Fracture healing: bone healing, fracture management, and current concepts related to the hand. *Journal of Hand Therapy*. 2003; 16(2):81-93.
[https://doi.org/10.1016/S0894-1130\(03\)80003-0](https://doi.org/10.1016/S0894-1130(03)80003-0)
- [5] Sathyendra, V., Darowish, M.; Basic Science of Bone Healing, *Hand Clinics*. 2013; 29(4):473-481.
<https://doi.org/10.1016/j.hcl.2013.08.002>
- [6] Schell, H., Duda, G.N., Peters, A. et al.; The haematoma and its role in bone healing. *Journal of Experimental Orthopaedics*. 2017; 4(1):5.
<https://doi.org/10.1186/s40634-017-0079-3>
- [7] Hak D.J., Fitzpatrick D., Bishop J.A., Marsh J.L., Tilp S., Schnettler R., Simpson H., Alt V.; Delayed union and nonunions: Epidemiology, clinical issues, and financial aspects, *Injury*. 2014; 45(2).
<https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.04.002>
- [8] Tran T.N.H.T., Le L.H., Ta D.; Ultrasonic Guided Waves in Bone: A Decade of Advancement in Review. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*. 2022 Oct; 69(10):2875-2895.
<https://doi.org/10.1109/TUFFC.2022.3197095>
- [9] Protopappas, V.C., Vavva M.G., Fotiadis D.I., Malizos K.N.; Ultrasonic monitoring of bone fracture healing. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*. 2008 Jun; 55(6):1243-1255.
<https://doi.org/10.1109/TUFFC.2008.787>
- [10] Rose J.L.; Ultrasonic Guided Waves in Solid Media. *Cambridge University Press*. 2014;
<https://doi.org/10.1017/CBO9781107273610>
- [11] Ludwig G.D.; The velocity of sound through tissues and the acoustic impedance of tissues. *The journal of the acoustical society of America*. 1950; 22(6):862-866.
<https://doi.org/10.1121/1.1906706>
- [12] Zadeh, A.F., Hanafi, M.G., Kiasat, A., Mousavi, M.; Evaluation of the tibial cortical thickness accuracy in osteoporosis diagnosis in comparison with dual energy X-ray absorptiometry. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2019 Feb; 8(2):523-527.
https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_456_18
- [13] Feldman M.; Hilbert transform in vibration analysis, *Mechanical Systems and Signal Processing*. 2011; 25(3):735-802,
<https://doi.org/10.1016/j.ymssp.2010.07.018>
- [14] Pearson R.K., Neuvo Y., Astola J. et al.; Generalized Hampel Filters. *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*. 2016, 87
<https://doi.org/10.1186/s13634-016-0383-6>