

**Aus der Klinik für Chirurgie des Stütz- und Bewegungsapparates  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. Ch. Jürgens  
und dem  
BG Klinikum Hamburg  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Ch. Jürgens**

---

**Quantitative Messung des Verlaufs der Heilung von  
Pseudarthrosen des Oberschenkels mit einem  
instrumentierten Plattenfixateur interne -  
Monitoring, Prognose, Einflussfaktoren**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde (Dr. rer. hum. biol.)  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von  
Birgitt Kowald  
Dipl. Biol.  
aus Bremen

Lübeck 2017

1. Berichterstatter/Berichterstatterin:

Priv.-Doz. Dr. med. Benjamin Kienast

2. Berichterstatter/Berichterstatterin:

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Samer Hakim

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2017

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 12.12.2017

Promotionskommission der Sektion Medizin

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung.....	1
1.1 Einleitung .....	1
1.2 Knochenbruchheilung.....	2
1.3 Mögliche Ursachen ausbleibender Knochenbruchheilung .....	6
1.3.1 Mechanische Faktoren.....	7
1.3.2 Biologische Faktoren .....	7
1.3.3 Risikofaktoren .....	8
1.4 Definition der Pseudarthrose .....	9
1.5 Diagnostik von Pseudarthrosen.....	10
1.6 Behandlung von Pseudarthrosen .....	12
1.6.1 Behandlungskonzepte.....	13
1.7 Biomechanische Steifigkeitsmessungen zum Monitoring der Knochenheilung ..	15
1.8 Fragestellung .....	17
2. Material und Methoden .....	18
2.1 Patientenkollektiv .....	18
2.2 OP-Technik .....	18
2.3 Postoperative Behandlung .....	19
2.4 Messsystem .....	20
2.4.1 Implantat.....	20
2.4.2 Telemetrieelektronik.....	21
2.4.3 Lesegerät.....	21
2.4.4 Sensor zur Applikation externer Lasten.....	22
2.4.5 Notebookcomputer.....	23
2.5 Eichung .....	23
2.6 Durchführung der Messung am Patienten .....	25
2.6.1 Axial liegende Belastung.....	26
2.6.2 Messung unter Varus-Belastung .....	26
2.6.3 Messung unter Valgus-Belastung .....	27
2.6.4 Messung unter axial stehender Belastung.....	28
2.7 Videodokumentation.....	28
2.8 Bestimmung der Frakturspaltbreite.....	28
2.9 Auswertung der Messungen .....	29
2.9.1 Originalregistrierungen.....	29
2.9.2 Bestimmung der relativen elastischen Nachgiebigkeit.....	31
2.9.3 Bestimmung der maximalen elastischen Nachgiebigkeit.....	32
2.9.4 Relativierung zur Vergleichbarkeit der Kurvenverläufe .....	33

2.9.5 Darstellung des Heilungsverlaufs in den Grafiken .....	33
2.9.6 Zusammenhang zwischen Messwerten und klinischer Heilung .....	33
2.9.7 Gruppierung der Patienten aus praktisch klinischer Sicht.....	34
2.9.7.1 Definition Schnellheiler .....	34
2.9.7.2 Definition Langsamheiler ohne Plateauphase.....	34
2.9.7.3 Definition Langsamheiler mit Plateauphase .....	34
2.9.7.4 Definition Nichtheiler.....	35
2.9.8 Prognose .....	35
2.10 Statistik.....	35
3. Ergebnisse.....	37
3.1 Patientenkollektiv .....	37
3.1.1 Altersverteilung .....	37
3.1.2 Geschlechtsverteilung.....	37
3.1.3 Art der Pseudarthrose .....	38
3.1.4 Lokalisation Pseudarthrose.....	38
3.1.5 Vorherige Behandlungsdauer.....	39
3.1.6 Voroperationen .....	39
3.1.7 Letztes Implantat vor dem instrumentierten Fixateur interne .....	40
3.1.8 Verletzungsausmaß .....	41
3.1.9 Keimnachweis.....	41
3.1.10 Body-Mass-Index .....	42
3.1.11 Raucher .....	43
3.1.12 Plattennahe Frakturspaltbreite .....	43
3.1.13 Plattenferne Frakturspaltbreite .....	44
3.1.14 Maximale elastische Nachgiebigkeit (Frühphase der Behandlung).....	45
3.2 Klinischer Heilungsverlauf .....	47
3.3 Heilungsverlauf in den Messungen der elastischen Nachgiebigkeit.....	48
3.3.1 Zusammenstellung der relativen elastischen Nachgiebigkeiten im Verlauf..	48
3.3.2 Zusammenhang klinischer Heilungsverlauf mit Messungen der relativen elastischen Nachgiebigkeiten.....	50
3.3.3 Abschätzung der Heilungszeit mittels „Prognosefaktor“ .....	52
3.3.4 Aussagekraft der Werte der relativen elastischen Nachgiebigkeit nach 12 Wochen .....	54
3.3.5 Kurventypen Schnellheiler, Langsamheiler ohne Plateauphase, Langsamheiler mit Plateauphase.....	55
3.4 Einfluss der maximalen elastischen Nachgiebigkeit auf den Heilungsverlauf.....	58
3.5 Wirkung der Frakturspaltbreite auf den Heilungsverlauf .....	60
3.6 Einfluss der Pseudarthrosenart auf den Heilungsverlauf .....	62
3.7 Einfluss der Lokalisation auf den Heilungsverlauf.....	62

3.8 Auswirkung des Verletzungsausmaßes auf den Heilungsverlauf .....	63
3.9 Auswirkung von Pseudarthrosenart, Keimbelastung und Rauchen auf den Heilungsverlauf in Abhängigkeit von der maximalen elastischen Nachgiebigkeit .....	64
3.10 Zusammenstellung der Auswirkungen der erhobenen Parameter auf den Heilungsverlauf .....	66
4. Diskussion .....	67
4.1 Re-Pseudarthrosenrate .....	67
4.2 Heilungsverläufe.....	68
4.2.1 Klinischer Heilungsverlauf.....	68
4.2.2 Heilungsverlauf in den Messungen der elastischen Nachgiebigkeit .....	70
4.2.2.1 Monitoring des Heilungsverlaufs anhand der Kurvenform von Messungen der elastischen Nachgiebigkeit .....	70
4.2.2.2 Vergleich der Zeitdauer der klinischen Heilung mit Messungen der elastischen Nachgiebigkeit .....	72
4.3 Prognose.....	73
4.4 Einfluss der maximalen elastischen Nachgiebigkeit auf den Heilungsverlauf.....	80
4.5 Wirkung der Frakturspaltbreite auf den Heilungsverlauf .....	81
4.6 Einflussfaktoren/Risikofaktoren .....	84
4.6.1 Einfluss des zuletzt vor der Anwendung des instrumentierten Implantats verwendeten Implantates auf den Heilungsverlauf.....	85
4.6.2 Einfluss der Lokalisation auf den Heilungsverlauf .....	86
4.6.3 Einfluss des Verletzungsausmaßes auf den Heilungsverlauf .....	87
4.6.4 Einfluss der Art der Pseudarthrose auf den Heilungsverlauf .....	88
4.6.5 Einfluss der Keimbelastung auf den Heilungsverlauf.....	91
4.6.6 Einfluss des Rauchens auf den Heilungsverlauf.....	93
4.6.7 Einfluss des Alters auf den Heilungsverlauf .....	95
4.6.8 Einfluss des Geschlechts auf den Heilungsverlauf .....	97
4.6.9 Einfluss der vorherigen Behandlungsdauer auf den Heilungsverlauf.....	97
4.6.10 Einfluss der Voroperationen auf den Heilungsverlauf .....	97
4.6.11 Einfluss von Adipositas (Body-Mass-Index) auf den Heilungsverlauf .....	98
4.6.12 Multifaktorielle Einflussfaktoren.....	99
4.7 Limitierungen der Studie.....	100
4.8 Schlussfolgerungen.....	100
5. Zusammenfassung .....	102
6. Literatur .....	104
7. Anhang.....	123
7.1 Tabellen Patientendaten.....	123
7.2 Fallbeschreibungen .....	126
7.2.1 Fallbeschreibung Schnellheiler .....	126

7.2.2 Fallbeschreibung Langsamheiler ohne Plateauphase .....	130
7.2.3 Fallbeschreibung Langsamheiler mit Plateauphase .....	134
7.2.4 Fallbeschreibung Nichtheiler Fall Nr. 033.....	139
7.2.5 Fallbeschreibung Nichtheiler Fall Nr. 035.....	144
7.3 Messkurven, elastische Nachgiebigkeit, Relativwerte (100% Darstellung).....	150
7.3.1 Messkurven Schnellheiler (n=11) .....	150
7.3.2 Messkurven Langsamheiler ohne Plateauphase (n=18).....	151
7.3.3 Messkurven Langsamheiler mit Plateauphase (n=7).....	153
7.3.4 Messkurven Nichtheiler (n=2) .....	154
7.4 Messkurven, elastische Nachgiebigkeit, Absolutwerte .....	155
7.4.1 Messkurven Schnellheiler (n=11) .....	155
7.4.2 Messkurven Langsamheiler ohne Plateauphase (n=18).....	156
7.4.3 Messkurven Langsamheiler mit Plateauphase (n=7).....	158
7.4.4 Messkurven Nichtheiler (n=2) .....	159
7.5 Röntgenbilder mit gemessenen Frakturspaltbreiten.....	160
8. Danksagung.....	173
9. Lebenslauf .....	174

# 1. Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Einleitung

Pseudarthrosen (ausbleibende Heilung nach einem Knochenbruch) bedeuten für Patienten teilweise eine jahrelange Odyssee, die physisch und psychisch eine starke Belastung darstellt, bis es nach mehreren Operationen zur Ausheilung kommt [90].

Patienten mit Pseudarthrosen des Oberschenkels haben eine sehr niedrige gesundheitsbezogene Lebensqualität mit einem Time-Trade-Off-Score [203] von 0,68, der deutlich hinter Krankheiten wie Typ-I-Diabetes (0,88), Schlaganfall (0,81) oder AIDS (acquired immunodeficiency syndrome 0,79) rangiert [186].

Neben der persönlichen Belastung für den Patienten sind Pseudarthrosen auch ein Problem in Bezug auf wirtschaftliche Aspekte [183,201,223]. Pseudarthrosen verursachen hohe Kosten [88,90,115] und zählen zu den herausforderndsten Komplikationen in der Behandlung von Frakturen [3].

Die herkömmliche Methode zur Diagnosestellung beruht auf klinischen und radiologischen Kriterien. Mittels Röntgenbildern wird die Knochenheilung durch die Präsenz von Kallusbildung, kortikale Überbrückung und das Verschwinden von Frakturlinien definiert [2]. Bei Pseudarthrosen ist durch den irregulären, schräg zu den Röntgenebenen verlaufenden Frakturspalt eine Heilung anhand von Nativröntgenbildern schwer zu beurteilen [71]. Daher sind zur Beurteilung des Heilungsverlaufs bei Pseudarthrosen in der Regel computertomographische Untersuchungen erforderlich [33].

Bis heute gibt es keine zuverlässigen Parameter, um Knochenheilungsstörungen vorherzusagen [2] „No two cases of non-union are apparently alike.“ [44]. Ebenfalls (im Jahr 2017) existiert noch kein „Goldstandard“ für die Definition, wann eine Fraktur oder Pseudarthrose als geheilt gilt [59]. Dies führt insbesondere dazu, dass unterschiedliche Methoden der Heilungsprozessbeurteilung nicht gut miteinander korrelieren, weil sie verschiedene Leistungsmerkmale für Frakturheilung zugrunde legen [13,67]. Andererseits ist eine Definition eines messbaren Endpunktes der Frakturheilung sowohl für klinische Studien als auch für die individuelle Patientenbehandlung unabdingbar [13]. Mehrere Studien ergaben darüber hinaus, dass Röntgenbilder von Klinikern nicht reproduzierbar beurteilt werden [21,63].

Neu ist, dass mittels des telemetrisch instrumentierten Fixateurs interne der Heilungsverlauf quantitativ mechanisch gemessen werden kann. Es handelt sich um ein im BG

Klinikum Hamburg entwickeltes System [70,142,191,213,215]. Gemessen wird die Biegebelastung des Implantates bei Applikation definierter Lasten auf die Extremität. Diese Biegebelastung verringert sich durch Zunahme der Kallussteifigkeit im Verlauf der Heilung. Dieses System wurde bei Patienten mit Oberschenkelgelenk-arthrosen eingesetzt, so dass jetzt auch quantitative klinische Daten für eine biomechanische Analyse der Knochenheilung zur Verfügung stehen.

## 1.2 Knochenbruchheilung

Die Frakturheilung ist ein komplexer, sehr gut orchestrierter regenerativer Prozess, der aufgrund einer Verletzung einsetzt [69,204]. Am Ende des Heilungsprozesses wird der Knochen im Gegensatz zu anderen Geweben nicht durch Narbengewebe überbrückt, sondern es entsteht ein Regenerat, welches dem ursprünglichen Gewebe entspricht [133]. Während der Frakturheilung werden Aspekte der embryonalen Knochenentwicklung mit koordinierter Beteiligung von verschiedenen Zelltypen wiederholt [80].

Es besteht ein starker Einfluss mechanischer Faktoren wie Fixationssteifigkeit und Frakturspaltbreite [54]. Unterschieden wird zwischen direkter und indirekter Heilung in Abhängigkeit von der Bildung eines externen Frakturkallus [45].

Die Perfusion stellt den vorherrschenden Stimulus für die Proliferation dar [112]. Die mechanische Stimulation beeinflusst die Zelldifferenzierung und ist abhängig von der Magnitude der Dehnung und dem Zellphänotyp [112]. Mikrobewegungen der Fragmente in der Frühphase scheinen die Kallusformation zu verbessern [54].

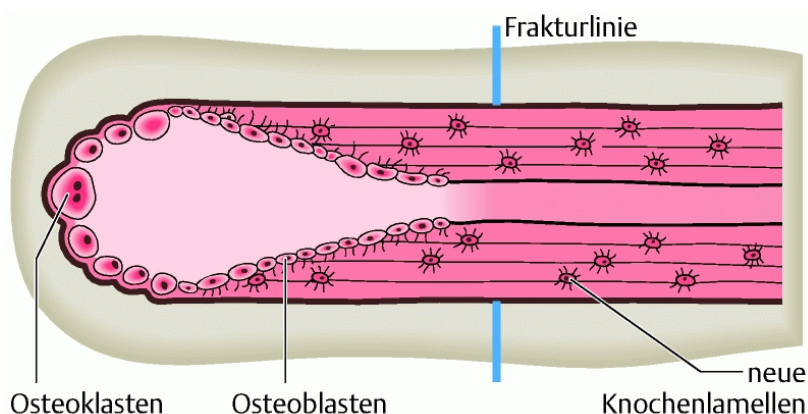
Voraussetzung für Knochenheilung sind insbesondere eine adäquate mechanische Stabilität [50,54,55,132] und eine ausreichende Blutversorgung in dem frakturierten Bereich [133,180]. Weitere biologische Elemente für eine erfolgreiche Heilung sind Knochen-produzierende (mesenchymale) Zellen, Wachstumsfaktoren und das als Schablone für die neue Knochenbildung dienende Gerüst [81,162]. An Frakturheilung unterstützende Moleküle sind zu nennen: die pro-entzündlichen Zytokine, die Wachstumsfaktoren der TGF- $\beta$ -Oberfamilie (zum Beispiel BMPs engl.: bone morphogenic proteins, TGF- $\beta$  engl.: transforming growth factor-beta), andere Wachstumsfaktoren (zum Beispiel PDGF; engl. Platelet-derived growth factor) und die Metalloproteinasen und angiogene Faktoren [4,69,204].



Knochenheilung und Knochenregeneration sind gekennzeichnet durch die Kombination von Osteokonduktion (der Formation eines Gerüsts, in das der Knochen einwachsen kann), Osteoinduktion (gefördert durch Zellmigration, inflammatorischer Zytokine und Wachstumsfaktoren) und Osteogenese (die Bildung neuen Knochens durch Osteoprogenitorzellen) [81,126].

### **Direkte Frakturheilung unter interfragmentärer Kompression**

Eine direkte Frakturheilung tritt ein, wenn die Fraktur durch Kompression stabilisiert wird, so dass kein biomechanischer Reiz zur Kallusbildung durch interfragmentäre Bewegung ausgelöst wird [133], d.h. es kommt zu keiner Kallusbildung [90]. Nach der Entzündungsphase und der Resorption des Hämatoms erfolgt nach einigen Wochen eine direkte Knochenneubildung, um neue Haversche Systeme mittels Formung von eigenständigen Umbaueinheiten, sogenannte „cutting cones“ wiederherzustellen, ein Prozess, der die mechanische Kontinuität zum Ziel hat [133]. Bei der Heilung von Schafffrakturen kommt es an den Kontaktstellen der Fragmente zur Verbindung durch einen Haver'schen Knochenumbau, wobei Osteone in Längsrichtung des Knochens von einem Fragment zum anderen wachsen (Abb. 1) und die mechanische Verbindung zwischen den Fragmentenden herstellen, indem Osteoklasten einen kleinen Tunnel resorbieren, der daraufhin sofort durch Osteoblasten mit neuem lamellären Knochen ausgekleidet wird [48].

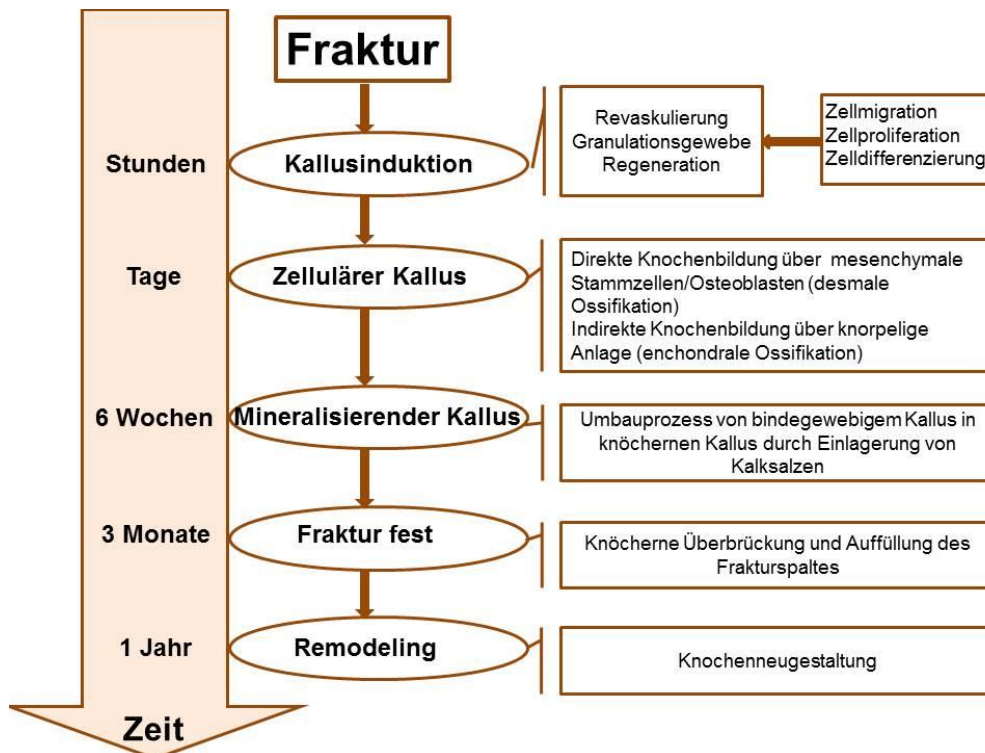


**Abb. 1: Osteonale Knochenheilung durch Haver-Knochenumbau. An der Spitze des Osteons resorbieren Osteoklasten Knochen und bilden dadurch einen Tunnel, der die Frakturlinie überschreitet und anschließend durch Osteoblasten mit neuem Knochen ausgekleidet wird. Schematische Darstellung (modifiziert nach AO-Manual der Osteosynthese) Quelle: Claes, 2006 [48].**

Da unter Kompression gesetzte Frakturflächen Zonen mit Kontakt und Zonen mit Spalten aufweisen, werden die Spalten als erstes durch lamellären Knochen aufgefüllt und dann durch Osteone überbrückt, wobei dieser Heilungsprozess sehr langsam verläuft und im Röntgenbild kaum sichtbar ist [48].

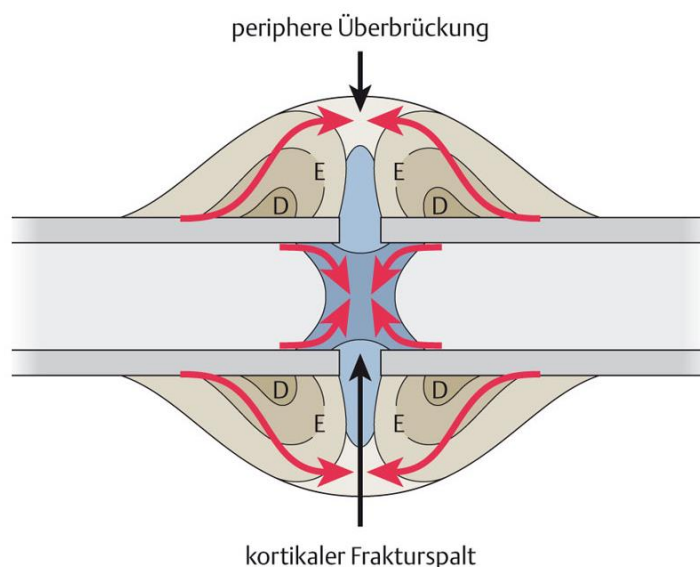
### **Indirekte Frakturheilung unter interfragmentärer Bewegung**

Die Mehrheit der Frakturen heilen durch indirekte Frakturheilung [69], wobei der Knochenheilungsprozess im flexibel nach den Prinzipien der Frakturschienung fixierten Knochen vier identifizierbare Stadien zeigt: ein initiales Stadium von Hämatombildung und Entzündung, anschließender Angiogenese und Bildung von Knorpel, Knorpelkalzifizierung und schlussendlich Knochenneugestaltung (Remodeling) [2,48]. Die Phasen überlagern sich und obwohl verschiedene Untersucher verschiedene Abstufungen beschreiben, ist die Kaskade der Heilungsprozesse im Wesentlichen gleich [157]. Abbildung 2 zeigt das Schema einer komplikationslosen indirekten Frakturheilung im diaphysären Knochen.



**Abb. 2: Schema einer komplikationslosen Frakturheilung im diaphysären Knochen. Quelle: modifiziert nach Mutschler, 2010 [146]**

Durch die Fraktur kommt es durch Zerreißen der Gefäße des Knochens, des Periostes und der umgebenden Weichteile zur Bildung eines Hämatoms, welches in eine Einblutung in das Frakturgebiet resultiert [2,48]. Daraufhin werden Entzündungszellen wie Monozyten, Lymphozyten und Makrophagen ausgeschüttet. Aufgrund der Gefäßzerreißen kommt es an den Frakturrenden zu einem Sauerstoffmangel und zum Absterben der Frakturrenden, nach wenigen Tagen beginnt die Revaskularisierung mit Einsprossen von Kapillaren in das Hämatom, welches sich über Vernetzung von Fibrin und kollagenen Fasern in ein Granulationsgewebe differenziert [48]. Es wurde beobachtet, dass bereits nach ein bis zwei Tagen mesenchymale pluripotente Zellen proliferieren [48]. Das abgestorbene Knochengewebe an den Fragmentenden wird durch Osteoklasten resorbiert [155]. Danach beginnt die reparative Phase der Knochenheilung durch Bildung eines weichen, bindegewebigen Kallus (engl. soft callus), wobei Fibroblasten ein staffes Bindegewebe aus Fibrin- und Kollagenfasern bilden und es zu einer verstärkten Proliferation der Gefäße kommt [48]. Die Bildung des Bindegewebsknochens wird desmale Ossifikation genannt. Nach zirka einer Woche bilden Chondrozyten im Bindegewebe Knorpel, während ab der zweiten Woche gleichzeitig zur desmalen Knochenneubildung eine enchondrale Knochenneubildung startet, welche in einiger Distanz zur Frakturlinie beginnt, im Durchmesser zunimmt und auf die Frakturlinie zuwächst (Abb. 3) [48].



**Abb. 3: Schema des Kalluswachstums bei einer flexibel fixierten Diaphysenfraktur (Längsschnitt durch einen Röhrenknochen). Die Knochenneubildung beginnt frakturfern mit desmaler Knochenneubildung (D) und geht später in eine enchondrale Knochenneubildung (E) über. Wenn der Kallus peripher knöchern überbrückt ist, kann die eigentliche Fraktur (Kortikalis beim Röhrenknochen) heilen.**

*Quelle: Claes, 2006 [48]*

Der bindegewebige Kallus stabilisiert die Frakturfragmente [69], verfügt jedoch nicht über genügend Stabilität, um das Überleben von Osteoblasten zu garantieren, so dass zur Erhöhung der Steifigkeit Kalksalze eingelagert werden, wobei der Umbauprozess von bindegewebigen Kallus in knöchernen Kallus Wochen bis Monate dauern kann [48]. Es erfolgt ein Abbau der von Chondrozyten gebildeten Verkalkungszone durch Chondroklasten und Osteoklasten mit nachfolgendem Knochenaufbau durch Osteoblasten, wobei ein gut vaskularisierter und mechanisch belastbarer Geflechtknochen entsteht, der jetzt auch im Röntgenbild zu sehen ist [48]. Liegt eine komplikationslose Frakturheilung mit ausreichender Stabilisierung der Fraktur vor, erfolgt eine Fusion der von distal nach proximal aufeinander zuwachsenden Kallusspangen, wodurch die Fraktur biomechanisch stabil durch den Kallus überbrückt und die interfragmentären Bewegungen auf ein geringes Maß verringert werden und infolge dessen eine knöcherne Auffüllung des eigentlichen Frakturspaltes sowie seine knöcherne Überbrückung ermöglicht werden [48].

In der Remodeling-Phase, die mehrere Jahre in Anspruch nehmen kann, beginnt nach der knöchernen Überbrückung des Frakturspaltes mit Abnahme der Kallusbeanspruchung ein Ab- und Umbauprozess, wobei der periostale und endostale Kallus durch Osteoklasten abgebaut wird und der im Frakturspalt neu gebildete Knochen strukturell solange umgebaut wird, bis er seine normale Knochenstruktur und -festigkeit wiedererlangt hat [48].

Jede Hemmung einer oder mehrerer dieser Schritte kann zu einem Scheitern der Heilung und zur Ausbildung einer Pseudarthrose führen [162].

### **1.3 Mögliche Ursachen ausbleibender Knochenbruchheilung**

Da die Frakturheilung ein kontinuierlicher Prozess ist, spielt der Verlauf mechanischer und/oder biologischer Faktoren eine signifikante Rolle in der Konsolidation der Fraktur. Allgemein anerkannt ist, dass in den meisten Fällen die Ausbildung einer Pseudarthrose einen multifaktoriellen Prozess darstellt [78,138,150]. Pseudarthrosen können entweder als Ergebnis eines mangelhaften mechanischen oder biologischen Milieus im Frakturareal (wie Avaskularität, große Frakturlücken oder gleichzeitige Infektionen) oder als Kombination dieser Faktoren auftreten [3,56,128]. Die vier Hauptgründe für Pseudarthrosen sind Bewegung (inadäquate Frakturstabilität), Avaskularität (offene

Frakturen), verbleibender Frakturspalt (Knochenverlust, Nagelung mit Distraction) und Infektion [128].

### **1.3.1 Mechanische Faktoren**

Mechanisch wird die Knochenheilung vor allem durch die Belastung der Extremität, die Stabilität der Osteosynthese oder Frakturfixation sowie die Größe des Frakturspaltess beeinflusst [15,50]. Die stabilisierte Frakturregion ist unterschiedlichen mechanischen Kräften ausgesetzt wie Biegung, Kompression, Zug, Scherung und Torsion [219]. Axiale Kompression kann sich unterstützend auf die Frakturheilung auswirken, während Zug- und Scherkräfte den Heilungsverlauf beeinträchtigen können [15].

Einer der wichtigsten mechanischen Faktoren ist die Frakturgeometrie, beschrieben durch Frakturtyp und Frakturspaltgröße [15]. Eine Instabilität mit zu großer Beweglichkeit der Fragmentenden zueinander (interfragmentäre Bewegung) kann dazu führen, dass die neugebildeten Knochenbälkchen durch übermäßige Bewegung immer wieder einreißen [156] und dadurch die knöcherne Überbrückung des Frakturspaltess nicht zustande kommt und eine Heilung ausbleibt [52].

Eine Überlastung des neugebildeten Knochens kann durch unzureichende Immobilisierung bei konservativer Behandlung wie auch durch übermäßige postoperative Belastung nach korrekter operativer Behandlung (Instabilität zum falschen Zeitpunkt) bedingt sein [178,199].

Liegt zur übermäßigen Bewegung eine ausreichende Vaskularität vor, kann hieraus eine hypertrophe Pseudarthrose entstehen, die durch zunehmenden Kallus charakterisiert ist [128].

### **1.3.2 Biologische Faktoren**

Eine Knochennekrose kann durch mangelnde Durchblutung beziehungsweise fehlende Gefäßversorgung hervorgerufen werden. Wenn Frakturen mit geschlossenen oder offenen Weichteilschaden vorliegen, kann es zu einer periostalen Durchblutungsstörung kommen, so dass die Triggerreize der Verletzung und der interfragmentären Bewegung nicht auf vitale Rezeptoren treffen und die Kallusreaktion verhindert wird [178]. Die medulläre Gefäßversorgung kann durch Stückfrakturen gestört werden. Aus dem

Weichteilverbund herausgelöste dritte Fragmente können komplett nekrotisch werden [178]. Im Extremfall kann es durch eine schwerwiegende Durchblutungsstörung des Knochens während eines Kompartmentsyndroms zu einer Knochennekrose kommen [178].

Hofmann et al. [106] untermauerten in ihrer Untersuchung die Hypothese, dass die Zellebensfähigkeit, die Osteoblastendifferenzierung und die Genexpression von Osteoblasten in Patienten, die eine sich persistierende Fraktur-Pseudarthrose entwickelt haben, verändert sind. Proteine der Wnt-, IGF, TGF- $\beta$  und FGF-Signalwege könnten nach Meinung von Hofmann zu neuen Ansätzen in der klinischen Behandlung führen [106]. Verschiedene biologische Faktoren sind in Erwägung gezogen worden, kritische Faktoren für die Heilung von Knochenfrakturen zu sein. Diese Faktoren implizieren das Rekrutieren, die Proliferation und Differenzierung von verschiedenen Zelltypen, die vaskuläre Regeneration, die Expression von verschiedenen Wachstumsfaktoren wie IGF, TGF- $\beta$ , BMP-1 und entsprechende biomechanische Bedingungen. Während der Frakturbehandlung können lokale Ungleichgewichte von diesen verschiedenen Faktoren zu einer verzögerten Frakturheilung oder einer Pseudarthrose führen.

Avaskularität, die zum Beispiel verursacht wurde durch offene Frakturen, aggressives Aufbohren (engl.: reaming) und exzessives operatives Entfernen von Gefäßen (engl.: stripping), kann durch verminderte periostale und endostale Blutzufuhr zur Entwicklung einer Pseudarthrose beitragen [128].

Bakterielle Infektionen bewirken eine wesentliche Beeinträchtigung der Knochenheilung [178]. Zu einer Infektion der Fraktur kann es durch eine offene Verletzung sowie durch eine operative Therapie kommen oder bei primär geschlossenen Frakturen postoperativ nach offener Reposition und innerer Fixation durch bakterielle Keimverschleppung [178].

### **1.3.3 Risikofaktoren**

Über die Auswirkung weiterer Faktoren auf die Beeinträchtigung der Frakturheilung wie beispielsweise Ernährungszustand (Adipositas), Alter, Osteoporose, Komorbiditäten wie arterieller Verschlusskrankheit, Rauchen, Vitamin-D-Mangel oder Medikation mit Steroiden, Zystostatika oder Antikoagulantien wird in der Literatur kontrovers diskutiert [30,34,41,56,132,144,158,172,178,197,200,202].

Es scheint eine Beziehung zwischen Frakturheilung und entsprechender neurologischen Funktion der Extremität zu geben, so können Diabetes, Paraplegie, chronischer Alkoholkonsum, Spina bifida, Syringomyelie und Lepra die Tiefensensibilität beeinträchtigen, wobei die Fähigkeit des Patienten, die Teilbelastung zu kontrollieren, eingeschränkt wird [132]. Auch kann ein extensiver Weichteilschaden des betroffenen Areals zu einem Verlust der Sensibilität führen, was den bereits eingeleiteten Heilungsprozess beeinträchtigen kann [132].

Periphere Neuropathie und HbA1c-Level > 7% der Patienten mit Diabetes mellitus zeigen einen signifikanten Zusammenhang mit Knochenheilungsstörungen [222]. Ebenso können eine Atherosklerose und eine mangelhafte Vaskularisation der Extremität einen negativen Effekt auf die Frakturheilung haben [41].

#### **1.4 Definition der Pseudarthrose**

Eine einheitliche Definition der Pseudarthrose ist in der Literatur nicht vorhanden [23,44,122].

Die überwiegende Anzahl der Autoren bezeichnet eine fehlende knöcherne Konsolidierung im erwarteten Zeitraum, meist nach 3 bis 6 Monaten, wobei der Heilungsprozess weiterhin fortschreitet als verzögerte Frakturheilung, während von einer Pseudarthrose gesprochen wird, wenn der Heilungsprozess - im Zeitraum von 6-9 Monaten nach dem Trauma - keine weitere Veränderung zeigt und keine knöcherne Konsolidierung erfolgt [75,103,122,132,197].

Die Unterscheidung zwischen verzögerter Frakturheilung (Bezeichnung im englischsprachigen Raum: delayed union) und Pseudarthrose (Bezeichnung im englischsprachigen Raum: non-union) ist relativ willkürlich. Diese Terme sind nur befriedigend, wenn verstanden wird, dass sie nicht zwangsläufig einen statischen Prozess oder das Ende des Heilungspotentials implizieren [75].

#### **Klassifikation**

In der Literatur werden verschiedene Pseudarthrosen-Einteilungen erwähnt [75,132,134]. Als eine der ältesten und heute noch sehr verbreiteten Klassifikation sei hier die Einteilung von Weber und Čech [211] genannt, die auf der unterschiedlichen Vitalität und Heilungspotenz der verschiedenen Pseudarthrosenarten beruht. Sie teilt

Pseudarthrosen langer Röhrenknochen ein in die biologisch-reaktionsfähigen beziehungsweise vitalen hypertrophen und oligotrophen sowie in die biologisch-reaktionsunfähigen beziehungsweise atrophen Pseudarthrosen.

Nach Reed et al. [165] können Pseudarthrosen unterschieden werden durch Anwesenheit oder Abwesenheit einer Infektion in septische und aseptische Pseudarthrosen, nach dem Ausmaß der Beweglichkeit bei der klinischen Untersuchung in feste und bewegliche [149] und durch deren röntgenologische Erscheinung in hypertrophe und atrophe Pseudarthrosen.

Aktuell wurden ein neues Klassifikationssystem von Calori et al. [42,44] vorgeschlagen - das Nonunion Scoring System (NUSS), welches die patientenabhängigen Faktoren (unter anderem Diabetes, Rauchverhalten, Medikamentenstatus) miteinbezieht.

## **1.5 Diagnostik von Pseudarthrosen**

Die Diagnose einer Pseudarthrose beruht meist auf einer Kombination aus klinischen und radiologischen Kriterien [57], wobei das Stellen der Diagnose dadurch erschwert werden können, dass klinische Symptome wie Schmerzen bei einer stabilen Osteosynthese fehlen können und die radiologischen Befunde oft nicht eindeutig sind [197]. Auch existieren keine allgemeingültigen Kriterien, um eine sichere Vorhersage der Ausbildung einer Pseudarthrose zu tätigen [197].

Bei der Anamneseerhebung ist besonderes Augenmerk auf bekannte Risikofaktoren, Schwierigkeiten bei der primären Frakturversorgung und auf einen komplizierten postoperativen Verlauf zu legen [197].

Klinisch können Pseudarthrosen einen anhaltenden Schmerz oder Bewegung der frakturierten Stelle zeigen, beides kann entweder durch direkte Manipulation während der physikalischen Untersuchung oder mit versuchter Gewichtsbelastung ausgelöst werden [128]. Ein Patient kann ein Schongangbild zeigen, betäubende Schmerzmedikamente und Hilfsmittel wie beispielsweise Handstock oder Gehstützen benötigen [128].

Radiologische Kriterien, die die Diagnose einer Pseudarthrose untermauern, sind die fehlende Überbrückung des Frakturspaltes, sklerotische Frakturänder, anhaltende Frakturlinien und ein Mangel an Nachweisen eines Wechsels Richtung Heilung bei Röntgenbildern im Verlauf [128]. Eine einheitliche Definition existiert jedoch nicht, bei



welchen radiologischen Befundkonstellationen eine Fraktur als geheilt gilt [13,21,57]. Das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Kallus ist weniger verlässlich als Indikator für Pseudarthrosen; es ist abhängig von der durch den Chirurgen indizierten Behandlung [128]. So wird eine Kallusbildung, die mit einer sekundärer Knochenheilung assoziiert ist bei einer Schafffraktur des Femurs, die mit einem überbrückenden Implantat (beispielsweise Nagel) versorgt wurde, erwartet; in diesem Fall kann die Abwesenheit von Kallus einen Indikator für eine Pseudarthrose darstellen [128]. Wird eine Fraktur mit einer Kompressionsplattenosteosynthese versorgt, bei der „absolute“ Stabilität erreicht wurde, sollte der Chirurg eine primäre Knochenheilung der Fraktur erwarten, wobei in diesem Fall der Mangel an Kallus nicht für eine Pseudarthrose sprechen würde [128]. Bei unklaren Befunden in der nativradiologischen Diagnostik oder in schwierigen Fällen kommen Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Positronen-emmissionstomographie oder 3-Phasen-Skelettszintigraphie zum Einsatz [197].

Laborchemische Verfahren können bei septischen Pseudarthrosen eine Erhöhung der Infektparameter (C-reaktives Protein, Leukozyten und Blutsenkungsgeschwindigkeit) anzeigen, während bei aseptischen Pseudarthrosen die laborchemische Untersuchung eher unauffällig ist [197].

Bei den biochemischen Analysen hat sich bis jetzt noch kein Serummarker für eine exakte Voraussage einer Frakturheilung herausgestellt [16,225], wobei die bisherigen Studien auf kleine Patientengruppen beruhten und es noch keine hinreichende Evidenz bezüglich der Sensitivität und Reproduzierbarkeit geliefert wurde.

Pountos et al. [163] untersuchten den aufkommenden Hinweis, dass bestimmte Moleküle und Gene als Prädiktor einer potentiellen erfolglosen Frakturheilung dienen könnten mittels Literaturreview und fanden heraus, dass die begrenzt vorliegenden Daten der existierenden Marker sich noch nicht für den Routine-Gebrauch eignen, um das Fortschreiten der Frakturheilung oder das Risiko der Ausbildung einer Pseudarthrose bewerten zu können.

Um eine gezielte Diagnose stellen zu können, ist meist eine Abwägung aller Faktoren notwendig, wobei insbesondere der Verlauf der Frakturheilung Berücksichtigung finden sollte [197]. Bereits in der Vergangenheit wurde mehrfach auf die Notwendigkeit eines effizienten Verfahrens zu Ermittlung der funktionellen Belastungsfähigkeit des heilenden Knochens sowie zur frühzeitigen Erkennung möglicher Störungen des Heilungsverlaufs hingewiesen [35,55].

## 1.6 Behandlung von Pseudarthrosen

Allgemein ist das Ziel der Behandlung die Konsolidierung der Pseudarthrose in Verbindung mit der Beseitigung von Fehlstellungen und Längenunterschieden sowie der Berücksichtigung von Weichteilschäden [175].

Zu den operativen Verfahren für eine Pseudarthrosen-Revision zählen die Dynamisierung eines Marknagels [109,128], der Wechsel auf einen aufgebohrten Nagel [18,91,101,128,134,161,216], die Plattenosteosynthese [7,8,46,66,96,119,128,136,205], Plattenaugmentation bei einliegendem Nagel [47,114,121,173,205,207] sowie die autologe Knochentransplantation [107,111]. Eine weitere operative Möglichkeit stellt die Segmentresektion sowie der Segmenttransport dar, die wesentlich aufwendiger und mit erhöhten Morbiditätsraten und Risiken behaftet sind [111]. Welches Verfahren gewählt wird, hängt von der Lokalisation der Fehlheilung und eventuell von dem primär verwendeten Osteosyntheseverfahren ab [11,104]. So werden hypertrophe Pseudarthrosen im Schaftbereich vorzugsweise mit einem aufgebohrten Marknagel versorgt, während metaphysennahe Pseudarthrosen mit Plattenosteosynthese behandelt werden [104].

Plattenosteosynthesen bieten spezifische Vorteile gegenüber Nageldynamisierungen oder Nagelwechsel, so bietet die Verplattung eine höhere lokale mechanische Stabilität [128]. Obwohl Nagelwechsel in oligotrophen und atrophischen Pseudarthrosen aufgrund der theoretischen Vorteile wie der geschlossenen Technik in Betracht gezogen werden können, werden diese Vorteile geschmälert bei Patienten, bei denen gleichzeitig in einem offenen Verfahren zur Verbesserung der lokalen Biologie Knochenmaterial angelagert werden soll, so dass in diesen Fällen der Operateur die Plattenosteosynthese eher in Erwägung ziehen könnte [128]. Die offene Verplattung ist ebenso bei einigen proximalen und distalen metaphysären Pseudarthrosen indiziert, weil hier kein direkter endostaler Kontakt mit dem medullären Implantat besteht, was die Stabilität des Konstrukts vermindert [128]. Die offene Reduktion (open reduction) und Plattenfixation begünstigt die Korrektur der assoziierten Deformität, bietet eine bessere Axial- und Torsions-Stabilität und erlaubt die Applikation von direkter Kompression über das Pseudarthrosenareal [136]. Die Plattenosteosynthese ist jedoch im Vergleich mit der geschlossenen Marknagelung mit einem höheren Risiko einer Infektion, größerem Blutverlust und weiterer Devaskularisierung der Weichteilgewebe des verletzten Areals behaftet [128,205]. Zusätzlich erfordert die Plattenosteosynthese oftmals eine einge-

schränkte postoperative Teilbelastung und führt somit zu einer verlangsamten Rehabilitation [128].

Bei der Therapie von hypertrophen Pseudarthrosen geht es im wesentlichen um die Herstellung von Stabilität, während bei der atrophen Pseudarthrose in der Regel eine gestörte Perfusion und/oder ein knöcherner Defekt vorliegen, so dass bei der atrophen Pseudarthrose operativ die Anfrischung der noch durchbluteten Hauptfragmente erfolgt [175].

Autologes Knochentransplantat ist der momentane Goldstandard in der Behandlung von Pseudarthrosen aufgrund der vollständigen Histokompatibilität sowie der osteoinduktiven, osteokonduktiven und osteogenen Heilungspotentiale [107,171]. Im Allgemeinen wird Spongiosa als autologes Transplantat verwendet, da dieses eine hohe Konzentration von Osteoblasten aufweist, Osteozyten überlegene Möglichkeiten der Osteogenese beisteuern und zusätzlich die große trabekuläre Oberfläche die Revaskularisierung und Einwachsen an der empfangenden Stelle begünstigt [132].

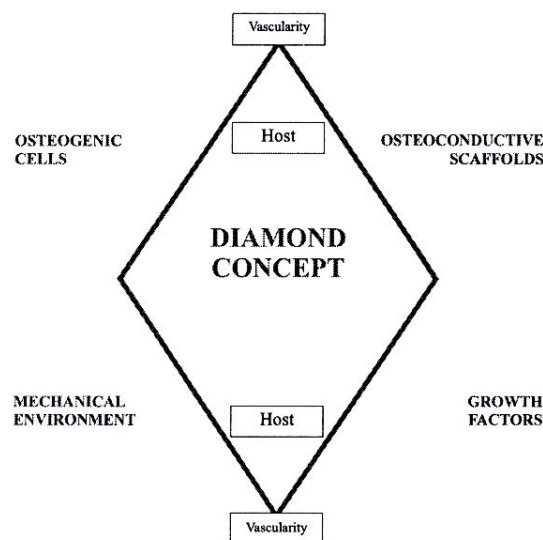
Aufgrund der limitierten Menge von autologem Knochentransplantat wurden andere biologisch basierende Strategien entwickelt wie Ultraschall-, Stoßwellen oder elektrische Stimulation [1,9,19,25,26,31,68,74,84,86,95,102,116,120,130,140,177,210] sowie eine Vielzahl von Knochenersatzmaterialien und Wachstumsfaktoren [6,12,24,27,29,72,73,83,87,92,126,129,148,160,176,206].

### **1.6.1 Behandlungskonzepte**

Giannoudis et al. [81] führten aus, dass das bisherige Vorgehen bei veränderter Knochenheilung prinzipiell aus einem triangularen Konzept besteht, welches mesenchymale Stammzellen, Wachstumsfaktoren, und Trägermaterialien (englisch scaffolds) (osteogene Zellen, osteokonduktives Gerüst und osteoinduktiver Stimulus) umfasst, während die mechanischen Rahmenbedingungen zwar als ein wichtiges Element diskutiert werden, doch seine Wichtigkeit meistens unterschätzt wird. Giannoudis et al. [81] weisen darauf hin, dass verfügbare wissenschaftlichen Beweise die Ansicht unterstützen, dass jedem dieser vier Faktoren die gleiche Bedeutung bezüglich der Knochenwiederherstellung entgegenzubringen ist und dass das traditionelle triangulare Konzept durch das „diamond concept“ abgelöst wird. Die mechanische Stabilität ist ein entscheidender Faktor in der Knochenheilung und ist essentiell für die Formation des Kallus, der die Frakturrenden überbrückt und erlaubt, dass Lasten über die Frakturlinie übermittelt

werden [81]. Der fortschreitende Reifungsprozess des Frakturkallus von Geflecht- zu Lamellenknochen ist abhängig von dieser Stabilität [81].

In einem späteren Artikel führen Giannoudis et al. [83] weiter aus, dass obschon das „diamond concept“ ein Rahmenkonzept darstellt und ein Modell repräsentiert, welches fundamentale Komponenten der Knochenfrakturheilung beinhaltet, der Beitrag und die Mitwirkung von anderen Faktoren wie die Vaskularität der Umgebung ebenso wie die Biologie des Patienten mit einbezogen werden sollte (Abb. 4). Die Vaskularität der Frakturrenden wurde als einer der wichtigsten Parameter, die den Heilungsprozess beeinflussen, identifiziert [83].



**Abb. 4: „diamond model“ der Interaktionen bei der Knochenfrakturheilung.**  
*Quelle: Giannoudis et al. [83]*

In einem weiteren Artikel führen Calori und Giannoudis [43] aus, dass vor der Implantation jeglicher Materialien und Zellen (wie mesenchymale Stammzellen, Trägermaterial und Wachstumsfaktor) der Chirurg ein entsprechendes biologisches Umfeld („non-union bed“) herstellen muss, in dem die molekularen und physiologischen Prozesse sich entfalten können, um eine frühe und erfolgreiche Osteogenese zu entwickeln, die zu einer Knochenheilung und funktionalen Wiederherstellung der betroffenen Extremität führt. Am Ende der chirurgischen Prozedur sollte das Pseudarthrosenbett (englisch: non-union bed) in eine biologische Kammer (englisch: biological chamber) transformiert sein, das aktiv genug ist, um effizient alle notwendigen physiologischen Prozesse zu unterstützen, um ein erfolgreiches Ergebnis zu erzielen [43].

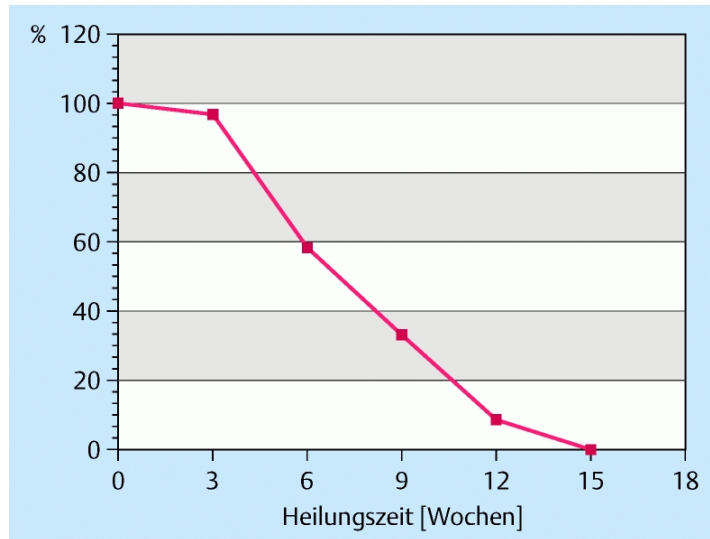
## 1.7 Biomechanische Steifigkeitsmessungen zum Monitoring der Knochenheilung

Es wurden verschiedene Methoden zur Messung der absoluten Fraktursteifigkeit entwickelt, wobei meistens Sensoren zur Erfassung der Deformation in Form von Dehnungsmessstreifen, Kraftmesszellen, Mikrometer oder Winkelmesser an externen Fixateuren verwendet wurden [35,36,37,39,55,60,192]. Für interne Fixateure lagen allerdings bisher nur wenige Untersuchungen vor [174,187].

Bei indirekten Messungen der Kallussteifigkeit wird die Last, die auf den frakturierten und stabilisierten Knochen aufgebracht wird, von dem Fixateur und dem Knochen geteilt, wobei diese Lastverteilung hauptsächlich von der Reposition der Fragmente und der biomechanischen Qualität der Kallusbildung abhängt [51]. Wenn nach Reposition der Fragmente ein Frakturspalt verbleibt, wird postoperativ die Last in erster Linie von dem Fixateur getragen. Mit fortschreitender Heilung wird der Kallus im Durchmesser wachsen und die Steifigkeit bis zur Kalzifizierung ansteigen und einen wachsenden Anteil der applizierten Last tragen, was zu einer geringeren Belastung auf den Fixateur bei fortschreitender Heilungszeit führt [51]. Um die Veränderungen der Lastverteilung während des Heilungsprozesses festzustellen, ist es notwendig, eine bekannte Last auf den behandelnden Knochen aufzubringen [51].

Beim normalen Heilungsprozess wird ein hyperboler Abfall der Kurve in der Fixateurverformung über die Zeit beobachtet [51]. Wenn die Signale nahe der Nulllinie ein asymptotisches Verhalten zeigen, wird angenommen, dass der Kallus steif genug ist, um nahezu alle Lasten zu übernehmen und die Überbrückung der Fraktur durch einen kalzifizierten und steifen Kallus stattgefunden hat [51].

Claes et al. bestimmten die interfragmentäre Bewegung mit einem externen Fixateur. Im Laufe der Kallusheilung kommt es durch die Zunahme des Kallusdurchmessers und der fortschreitenden Versteifung des Kallus zu einer Abnahme der interfragmentären Bewegung (Abb. 5) [48].



**Abb. 5: Charakteristischer Verlauf der interfragmentären Bewegung bei der normalen Kallusheilung (humane Tibiafrakturen mit Fixateur-externe-Stabilisierung und 300 N Belastung bei der Messung). Nach ca. 3 Wochen kommt es zur zunehmenden Versteifung des erst bindegewebigen und dann knöchernen Kallus. Nach ca. 13 Wochen ist die Fraktur knöchern überbrückt und durch den Kallus stabilisiert (interfragmentäre Bewegungen normalisiert auf 100 % der postoperativen Bewegung).**

*Quelle: Claes, 2006 [48]*

Erstmals im Jahr 1976 wurde von Sommelet [195] eine telemetrische Messung bei internen Implantaten (Platte und Nagel) beschrieben, wobei die Funktion der Technik nachgewiesen wurde, die Messergebnisse sich jedoch aufgrund der hohen Variabilität nicht auswerten ließen [220].

Burny et al. [38] publizierten im Jahre 2000 ihre Forschungsarbeiten zur Bestimmung der Verformung von Oberschenkelimplantaten mittels Vollbrücken-DMS und zeigten, dass eine Signalübertragung mit perkutanen Drähten sowie über zwei implantierbare Telemetrie-Designs möglich war.

Erste Ergebnisse bei Patienten mit Femurpseudarthrosen, die mittels des in dieser Arbeit verwendeten Telemetriesystems am internen Fixateur versorgt wurden, zeigten eine gute Korrelation zwischen der knöchernen Heilung im Computertomogramm und dem Verlauf der ermittelten Messwerte [191].

## 1.8 Fragestellung

Mittels des telemetrisch instrumentierten Fixateurs interne wurde das quantitative Monitoring der mechanischen Konsolidierung von Femurpseudarthrosen ermöglicht. Es ergaben sich folgende Fragen:

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen den messtechnisch ermittelten Werten und der klinischen Heilung?
2. Kann mittels der Messungen eine Prognose zur Beurteilung des Heilungsfortschritts erstellt werden?
3. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem messtechnisch festgestellten Heilungsverlauf und der Primärstabilität der Osteosynthese?
4. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem messtechnisch festgestellten Heilungsverlauf und der Breite des Frakturspalts?

Die dabei durchgeführte retrospektive Zusammenstellung der anonymisierten Patientendaten sollte darüber hinaus bezüglich des Einflusses von Alter, Geschlecht, Art der Pseudarthrose, Lokalisation, Vorbehandlungszeit, Voroperationen, letztem Implantat, Verletzungsausmaß, Keimnachweis, Body-Mass-Index und Rauchen analysiert werden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Am BG Klinikum Hamburg und der Klinik für Chirurgie des Stütz- und Bewegungsapparates der Universität zu Lübeck wurden in der Zeit von 05/2005 bis 08/2014 65 instrumentierte Implantate mit dem untenbeschriebenen Verfahren bei Patienten eingesetzt. Für die systematische Auswertung wurden sämtliche Fälle, die folgende Einschlusskriterien erfüllten, gewählt

- Aseptische Pseudarthrose des Oberschenkels
- Messkurven bis zur klinischen Heilung vorhanden
- Erhebungszeitraum bis 08/2015

Diese Einschlusskriterien wurden von insgesamt 36 Patienten mit 38 Oberschenkel-pseudarthrosen erfüllt. Bei zwei Patienten bestand eine beidseitige Oberschenkel-pseudarthrose. Die Daten dieser Patienten gehen in die Auswertung pro Pseudarthrose ein. Exkludiert wurde aufgrund unvollständiger Heilungsverläufe bei technischen Problemen (in der Anfangsphase der Entwicklung auftretender nicht ausreichender Messbereich oder Ablösung der Elektronik, Schraubenlockerung, Plattenbruch, Verbiegung) und aufgrund der Diagnose (Segmenttransport, Fraktur, Fehlstellungskorrektur, periprothetische Fraktur) sowie ein Patient, bei dem die Behandlung kurz vor dem Erhebungszeitraumeende begonnen wurde und noch nicht abgeschlossen war, so dass ein Kollektiv von 38 aseptischen Pseudarthrosen mit kompletten Heilungsverläufen resultierte.

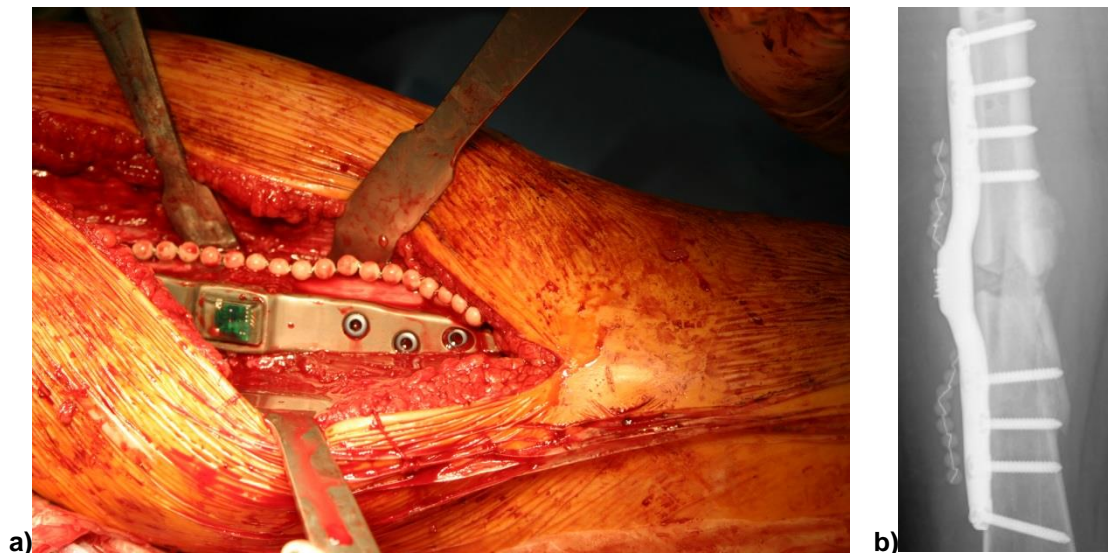
### **2.2 OP-Technik**

Das Procedere war wie folgt:

In Rückenlage und Allgemeinnarkose erfolgte zunächst die Entfernung des einliegenden Implantates. Es wurden bakteriologische Abstriche vom Implantat und dem Pseudarthrosenbereich entnommen. Über einen lateralen Zugang erfolgte die Freilegung des Oberschenkelschaftes. Es wurde die Pseudarthrosenrevision mit Entfernung nekrotischen bindegewebigen Materials durchgeführt. Im Falle von atrophischen und oligotrophen Pseudarthrosen erfolgte die Anfrischung der Fragmentenden. Als Markraumspacer wurde ein Refokoll-Vlies eingelegt. Anschließend wurde die Positionierung sowie



gegebenenfalls Anformung des instrumentierten Fixateurs interne und die Fixierung mit kranial und kaudal je 4 winkelstabilen Kortikalisschrauben von 5 mm Durchmesser vorgenommen (Abb. 7a). In allen Fällen wurde eine Spongiosaplastik nach Entnahme in der Regel vom gleichseitigen vorderen Beckenkamm durchgeführt. Diese wurde in den Pseudarthrosenspalt sowie als Manschette um die Pseudarthrose eingebracht. Abschließend wurde in allen Fällen eine Septopalkette entlang der Platte eingelegt (Abb. 7b). Vorsichtshalber wurde vor dem Wundverschluss die Funktion der Elektronik des Implantates mit dem Lesegerät überprüft. Danach erfolgte der schichtweise Wundverschluss und Verband in typischer Weise. Die Operationen wurden jeweils von erfahrenen Unfallchirurgen des BG Klinikums Hamburg durchgeführt.



**Abb. 7: a) Übersicht des intraoperativen Situs nach Implantation des instrumentierten Fixateurs interne bei einer Oberschenkel pseudarthrose. Zu erkennen ist ebenfalls die Spongiosaplastik und die eingebrachte Antibiotikakette. b) Röntgenaufnahme ap 2 Wochen postop**

### **2.3 Postoperative Behandlung**

Ab dem ersten postoperativen Tag erfolgte die Mobilisierung des Patienten unter krankengymnastischer Anleitung an Gehstützen. Es wurde eine Teilbelastung von 10 kg erlaubt. Darüber hinaus wurden die Patienten geschult, mögliche schädigende Bewegungen kontrolliert durchzuführen, zum Beispiel das Überlagern des gestreckten Beines ins Bett durch Überstützung mit dem gegenseitigen Fuß oder unter Mithilfe einer anderen Person. Nach Abschluss der Wundheilung wurde mit krankengymnastischer

Übungsbehandlung der angrenzenden Gelenke begonnen. Die Beübung erfolgte in den ersten 4 Wochen rein passiv. Der weitere Verlauf wurde entsprechend den allgemein üblichen klinischen Kriterien durchgeführt: regelmäßige Röntgen- und klinische Untersuchungen, Belastungssteigerung und zunehmende aktive Übungsbehandlung. Die mit dem instrumentierten Implantat gewonnenen Messwerte wurden im Rahmen der Entscheidungsfindung, z.B. zur zunehmenden Mobilisierung des Patienten, berücksichtigt.

Da es sich um ein neu entwickeltes System handelte, wurden die bisher bei der Behandlung von Pseudarthrosen durchgeführten diagnostischen Maßnahmen weitergeführt. Eine Nativröntgenkontrolle in zwei Ebenen erfolgte zunächst postoperativ sowie anschließend alle 4 Wochen. Nach 3 Monaten erfolgte routinemäßig eine Computertomografie des Pseudarthrosenbereichs. Computertomografische Untersuchungen erfolgten im weiteren Verlauf bei entsprechenden Fragestellungen, zum Beispiel vor der Wiederaufnahme der bei röntgenologisch nicht eindeutigem Befund. Die Behandlung wurde abgeschlossen, wenn sowohl die klinischen als auch die radiologischen Kriterien für eine knöcherne Konsolidierung erfüllt waren.

## **2.4 Messsystem**

### **2.4.1 Implantat**

Das instrumentierte Implantat (Abb. 8) beruht auf dem Titan-Fixateur interne (TiFix, Firma litos/ GmbH, Ahrensburg), einem winkelstabilen Implantat mit 8 Schrauben, das insbesondere dadurch gekennzeichnet ist, dass im mittleren Plattenbereich eine Welle von 6 mm Höhe besteht. Die Platte hat eine Länge von 200 bzw. 250 mm, eine Breite von 15 mm sowie eine Dicke von 6 mm. Das Plattenmaterial ist Titan Grade 2. Das Material der Schrauben ist Titan Grade 4.

Beim Tifix-System beruht die Winkelstabilität darauf, dass die Schraube ein Gewinde im Kopf aufweist. Bei härterem Titanmaterial der Schraube schneidet sich dieses in eine lippenartige Konstruktion im Bereich des Schraubenlochs der Platte aus einem weicheren Titan. Es ergibt sich insbesondere die Möglichkeit, die Schrauben multidirektional winkelstabil einzubringen. Als Modifikation zum Standardimplantat wurde für die Aufbringung der Telemetrieelektronik eine Verdickung im Wellenbereich (Sockel) konstruiert, der auf der Rückseite besonders plan ist. Der Sockel ergab darüber hinaus

den Vorteil, dass bei einer Überlastung des Gesamtsystems aufgrund der etwas höheren Stabilität des Sockels ein Abplatzen der Kunststoffverkapselten Elektronik nicht erfolgt. Erste klinische Erfahrungen bei accidenteller Überlastung durch den Patienten haben gezeigt, dass sich die Platte neben dem Bereich des Sockels verbiegt, ohne die Messfunktion zu beeinträchtigen.



**Abb. 8: Instrumentiertes Implantat mit Telemetrieelektronik.**

#### **2.4.2 Telemetrieelektronik**

Auf dem Sockel der Platte ist die Telemetrieelektronik aufgebracht. Es handelt sich um eine 12x12 mm große Elektronikplatine in Kombination mit einer Dehnungsmessstreifenbrücke, die bei der Applikation direkt auf der Rückseite der Platte zum Liegen kommt. Die Elektronik umfasst einen Messverstärker zur Auswertung des DMS-Signals, einen Digital-Analogwandler, einen Mikrocontroller sowie eine Antenne [213]. Die Energieversorgung erfolgt induktiv, eine Batterie ist nicht erforderlich. Die Messwerte werden digital mit einer Auflösung von 16 bit übertragen.

#### **2.4.3 Lesegerät**

Das Erfassen des Messwertes erfolgt transkutan mit einem Lesegerät (Abb. 9). Dieses besteht aus einer 10 cm im Durchmesser messenden Antenne sowie der eigentlichen Elektronik mit einer Anzeigeeinheit. Vom Lesegerät wird über die Antenne die Energie zum Betrieb der auf dem Implantat aufgebraute Elektronik (Transponder) übertragen [214]. Das Lesegerät enthält eine wiederaufladbare Batterie zur Stromversorgung, welche insgesamt 2 Stunden ununterbrochenen Betrieb ermöglicht. Desweiteren sind eine

Schaltung zur Erfassung von Beschleunigungen, ein Lagesensor sowie eine Bluetoothschnittstelle integriert.



**Abb. 9: Kompaktes tragbares Lesegerät.**

#### ***2.4.4 Sensor zur Applikation externer Lasten***

Zur Messung der externen Last auf die Extremität wurde ein Kraftmesssensor verwendet, der aus einem zwischen zwei parallelen Metallplatten eingebrachten Kraftmessselement besteht (Abb. 10). Der Kraftmesssensor wurde unter der Ferse des Patienten positioniert und die Last aufgebracht, wobei die Messwerte im Notebookcomputer parallel zu den von dem instrumentierten Implantat übertragenen Messsignalen registriert wurden.



**Abb. 10: Verwendeter Applikator für die externe Last (Kraftmesssensor)**

#### **2.4.5 Notebookcomputer**

Via Bluetooth werden die Daten vom Lesegerät zu einem Notebookcomputer übertragen, auf dem die Auswertung stattfindet (Abb. 11). Eine speziell entwickelte Software ermöglicht die kontinuierliche Erfassung und Anzeige des Implantatmesswertes sowie die gleichzeitige Messung einer externen Kraft, z.B. zur Messung der auf die Extremität applizierten Last. Darüber hinaus ermöglicht die Software die direkte Darstellung der Korrelation zwischen extern applizierter Last und Implantatmesswert. Die entsprechende Regressionsgerade wird automatisch bestimmt und kontinuierlich angezeigt. Alle Messwerte werden kontinuierlich in einem von dem Programm EXCEL2010© (Microsoft, Redmond, USA) zu lesenen Format gespeichert.



**Abb. 11: Notebookcomputer mit Bluetooth Verbindung zum Lesegerät, Software zur Darstellung der Messwerte und Möglichkeit der kontinuierlichen Speicherung aller Messdaten.**

### **2.5 Eichung**

Vor der Implantation wurden alle instrumentierten Implantate einem standardisierten Test- und Eichverfahren unterzogen. Die Eichung bestand in der Applikation einer aufsteigenden und absteigenden Last im Sinne der Vierpunktbiegung entsprechend dem ASTM-Standard F 382-99 [213]. Verwendet wurde eine Materialtestmaschine vom Typ Zwick 1455 (Fa. Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Abb. 12). Abbildung 13 zeigt die Testanordnung zur Applikation der Vierpunktbiegung auf das Implantat. Das auf das Implantat wirkende Biegemoment wurde gegen den digitalen Messwert des Implantats aufgetragen, so dass sich für jedes Implantat eine individuelle Kennlinie ergab (Abb. 14). Diese

zeigte in allen Fällen eine gute Linearität. Aus dem reziproken Wert der Steigung der Kennlinie wurde ein Umrechnungsfaktor (u-Faktor) ermittelt. Während der Messung wurde durch Multiplikation des digital übertragenen Messwerts mit dem u-Faktor das auf die Platte wirkende Biegemoment errechnet. Gemäß Moss [142] entspricht der digitale Messwert einer gemessenen Dehnung von  $0,336 \mu\text{m}/\text{m}$  pro Digit.



**Abb. 12: Materialprüfmaschine Zwick 1455 (Zwick GmbH & Co. KG, Ulm).**

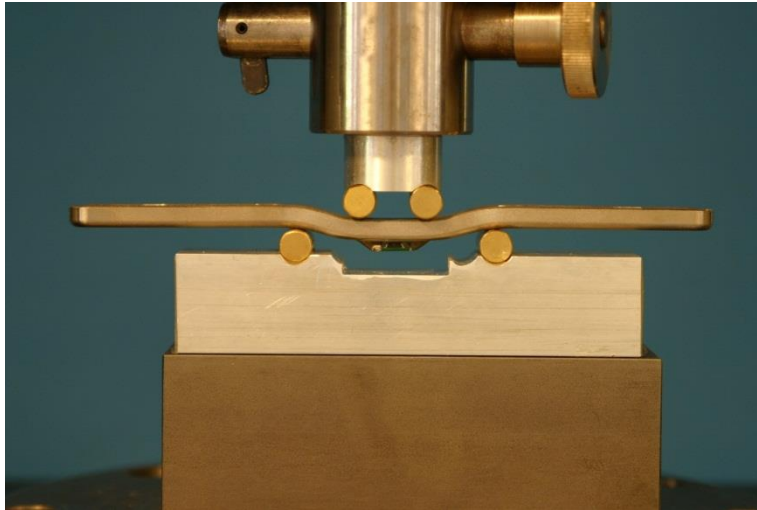


Abb. 13: Testanordnung zur Applikation der 4-Punkt-Biegung auf das Implantat.

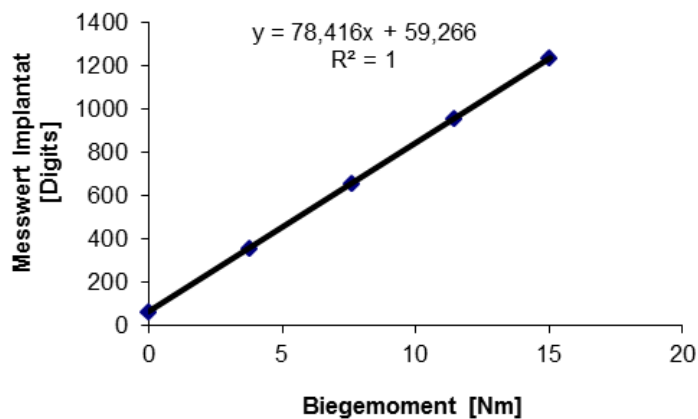


Abb. 14: Beispiel einer Kennlinie eines Implantats im 4-Punkt-Biegeversuch, die Steigung beträgt 78,416 1/Nm; d.h. 1 bit des Digitalmesswerts entspricht  $1/78,416 \text{ Nm} = 0,0128 \text{ Nm}$ .

## 2.6 Durchführung der Messung am Patienten

Gemessen wurde 2 Wochen postoperativ und danach in definierten Abständen von 2, 3 oder 4 Wochen, in Abhängigkeit von der logistischen Situation des Patienten. Pro Untersuchungstermin erfolgten bei jedem Patienten 5 Messungen unter unterschiedlichen äußeren Lasten: Anspannen der Oberschenkelmuskulatur im Liegen, axial liegende Belastung unter der Ferse, Messung unter Varus- und Valgusbelastung sowie axial stehende Belastung unter der Ferse. Parallel erfolgte in allen Fällen die zur

Messsoftware zeitlich synchronisierte Videodokumentation des gesamten Messablaufs, um eine sichere Zuordnung der Messzyklen zu gewährleisten.

### **2.6.1 Axial liegende Belastung**

Es wurde manuell über den Kraftmesssensor eine kontinuierlich ansteigende und abfallende externe Kraft auf die Ferse des operierten Beines aufgebracht. Mit der zweiten Hand des Untersuchers wurde das Kniegelenk des Patienten geführt, so dass ein Einknicken des Beines verhindert wurde. Der Patient konnte so die Beinmuskulatur maximal entspannen (Abb. 15). Auf dem Monitor des Notebook-Computers wurde das korrekte langsame Aufbringen der Kraft und die Implantat-Antwort kontrolliert. Dieses wurde zweimal wiederholt, so dass insgesamt 3 Zyklen erfasst wurden.



**Abb. 15: Messung unter axialer Belastung in liegender Position.**

### **2.6.2 Messung unter Varus-Belastung**

Es wurde durch den untersuchenden Arzt eine kontinuierlich ansteigende und abfallende externe Kraft über den Kraftmesssensor im Bereich des medialen Kniegelenkspalts appliziert, wobei das Sprunggelenk mit der anderen Hand des Untersuchers fixiert wurde (Abb. 16). Auf dem Monitor des Notebook-Computers wurde das korrekte langsame Aufbringen der Kraft und die Implantat-Antwort kontrolliert. Dieses wurde zweimal wiederholt, so dass insgesamt 3 Zyklen erfasst wurden.

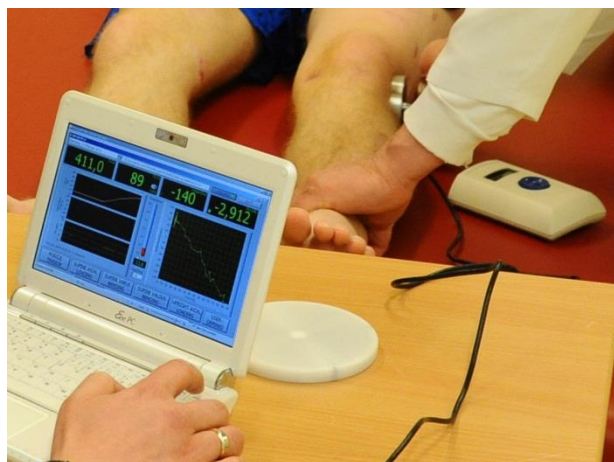




**Abb. 16: Messung unter Varus-Belastung in liegender Position**

### **2.6.3 Messung unter Valgus-Belastung**

Es wurde durch den untersuchenden Arzt eine kontinuierlich ansteigende und abfallende externe Kraft über den Kraftmesssensor im Bereich des lateralen Kniegelenkspalts appliziert, wobei das Sprunggelenk mit der anderen Hand des Untersuchers fixiert wurde (Abb. 17). Auf dem Monitor des Notebook-Computers wurde das korrekte langsame Aufbringen der Kraft und die Implantat-Antwort kontrolliert. Dieses wurde zweimal wiederholt, so dass insgesamt 3 Zyklen erfasst wurden.



**Abb. 17: Messung unter Valgus-Belastung in liegender Position**

### 2.6.4 Messung unter axial stehender Belastung

Es wurde durch die Ferse des Patienten eine kontinuierlich ansteigende und abfallende externe Kraft des operierten Beines auf einen am Boden positionierten Kraftmesssensor aufgebracht (Abb. 18). Auf dem Monitor des Notebook-Computers kontrollierte der Patient das korrekte langsame Aufbringen der Kraft. Dieses wurde zweimal wiederholt, so dass insgesamt 3 Zyklen erfasst wurden.



a)

b)

**Abb. 18: Messung unter axialer Belastung in stehender Position. Das Gehäuse des Lesegerätes auf Foto a) wurde durch eine verkleinerte Version (siehe Foto b)) ersetzt, wobei die Elektronik nicht verändert wurde.**

## 2.7 Videodokumentation

Die gesamten Belastungszyklen wurden per Video aufgezeichnet. Vor Beginn der ersten Messung erfolgte die Aufnahme des Zeitwertes am Notebookcomputer, um die spätere Synchronisation des Zeitwertes bei der Excel-Auswertung zwischen Bild und Messwert zu ermöglichen.

## 2.8 Bestimmung der Frakturspaltbreite

Die Spaltbreite der Pseudarthrose als Folge einer Fraktur wurde in dieser Arbeit als Frakturspaltbreite bezeichnet. Die Bestimmung der Frakturspaltbreite erfolgte durch Ausmessung der kleinsten Spaltbreite unter der Platte (plattennahe Frakturspaltbreite) sowie der kleinsten Spaltbreite gegenüber der Platte (plattenferne Frakturspaltbreite) auf digital vorliegenden computertomographischen Aufnahmen (Abb. 19) mit dem IM-PAX-System (Agfa Impax 6.6.1). Lagen die computertomographischen Aufnahmen als

Ausdruck vor, wurden diese eingescannt. Die Berechnung der Frakturspalte wurde über Photoshop (Adobe Photoshop 6.0) vorgenommen, indem die gemessene Strecke mit der gemessenen Referenz multipliziert wurde (10 mm dividiert durch die Referenzstrecke multipliziert mit der gemessenen Spaltbreite). In einem Fall, wo keine Referenz vorhanden war, wurde als Referenz die bekannte Plattengröße von 24 mm herangezogen (24mm dividiert durch die gemessene Referenzstrecke multipliziert mit der gemessenen Spaltbreite).

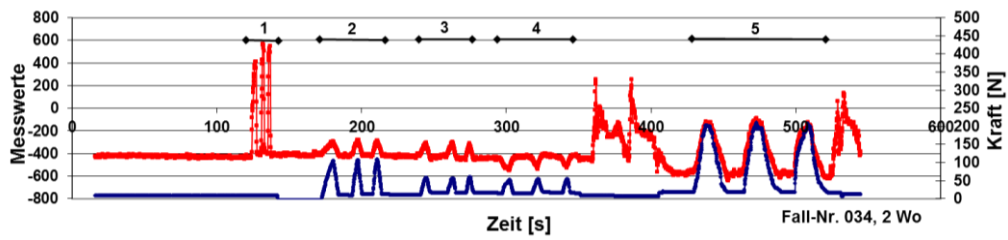


Abb. 19: CT-Bild mit ausgemessener Frakturspaltbreite unter dem Implantat und plattenfern.

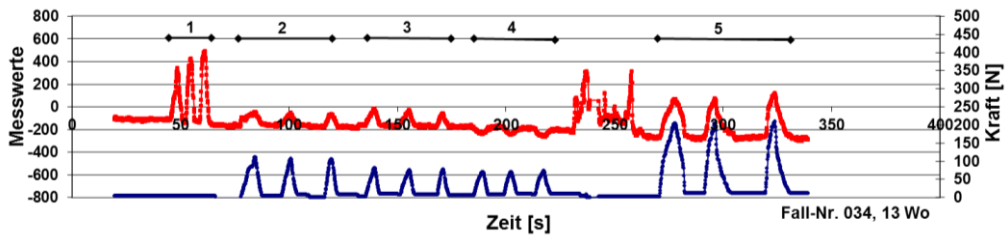
## 2.9 Auswertung der Messungen

### 2.9.1 Originalregistrierungen

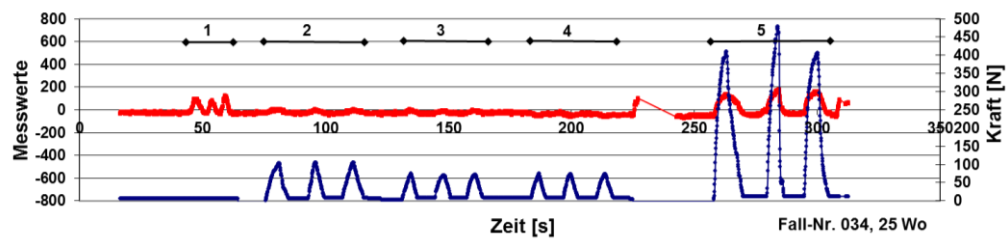
Die während der Messungen gespeicherten Werte wurden mit dem Programm EXCEL2010© (Microsoft, Redmond, USA) weiterverarbeitet. Anhand der grafischen Darstellung der Originalwerte wurde die Qualität der Daten überprüft und unter Verwendung der Videoaufzeichnung den Belastungszyklen zugeordnet (Abb. 20a-e).



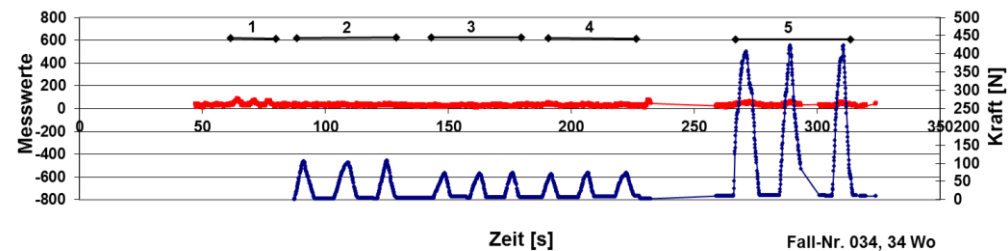
a)



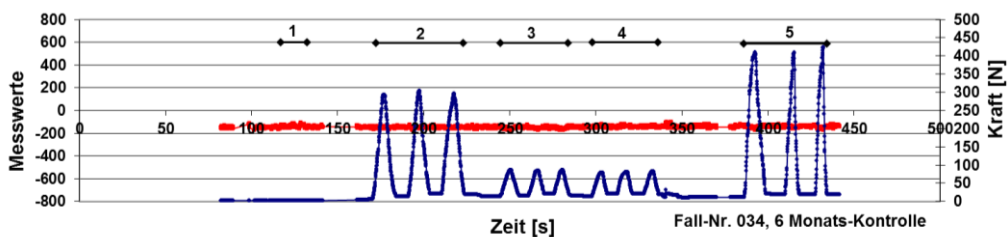
b)



c)



d)



e)

Abb. 20: Typische Originalregistrierungen eines langsam heilenden Patienten, 2 Wochen postop (a), 13 Wochen postop (b), 25 Wochen postop (c), 34 Wochen postop (d) und 6 Monate postop (e). Zyklus 1: Anspannung Oberschenkelmuskulatur, Zyklus 2 axial liegende, Zyklus 3 Varus-, Zyklus 4 Valgus-, Zyklus 5 axial stehende Belastung. Rot: Fixatorbelastung, Blau: externe Last. Patient Fall-Nr. 034.

### 2.9.2 Bestimmung der relativen elastischen Nachgiebigkeit

Als Maß für die Stabilität der Osteosynthese wurde die Steigung zwischen der aufgebrauchten externen Last und der gemessenen Implantatbelastung ermittelt [70] (Abb. 21). Dieses erfolgte für jede Belastungsart.

Die Steigung wurde mit der EXCEL-Funktion Trendlinie/linear berechnet. Die so ermittelten Werte stellen somit eine Steigung über das betrachtete Intervall der Lastwerte dar. Als Maß für die Güte der Messung wurde das Bestimmtheitsmass  $R^2$  erfasst. Als Verhältnis zwischen der in der Fixateurplatte bestimmten Verformungsänderung und der korrespondierenden Änderung der aufgebrauchten Last beschreibt die Steigung eine Elastizität des Systems aus Platte, Knochen und Kallus, (Anmerkung: der reziproke Wert der Steigung entspricht der Steifigkeit des Systems).

Bei zunehmender Konsolidierung des Fraktur-/Pseudarthrosenspaltes verschiebt sich die Lastübertragung von der Platte zum Knochen. Entsprechend wird bei gleicher äußerer Last eine geringere Last in der Platte gemessen, die Steigung wird kleiner. Die Steigungswerte stellen entsprechend die Grundlage für die weiteren Auswertungen und die Interpretation der Ergebnisse im Hinblick auf die klinische Anwendung dar.

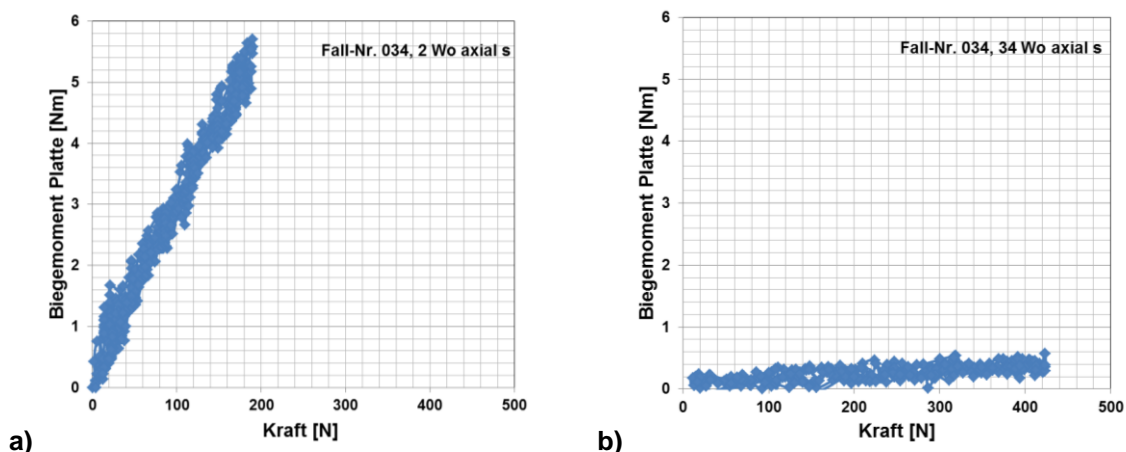


Abb. 21: Patient Fall-Nr. 034. Typische Regression der gemessenen Last in der Platte in Abhängigkeit von der extern applizierten Last in der Frühphase (2 Wochen a) und der Spätphase (34 Wochen, b) der Behandlung (Lastfall axial stehend).

### 2.9.3 Bestimmung der maximalen elastischen Nachgiebigkeit

Die elastische Nachgiebigkeit hängt von individueller Kalluselastizität, Form und Größe des Frakturspalts ab. Die Elastizität des Kallus ist typischerweise in der Frühphase der Behandlung am größten. Entsprechend lässt sich eine individuelle initiale elastische Nachgiebigkeit der Osteosynthese bestimmen. Diese „Primärinstabilität“ wurde definiert als das Maximum der im Verlauf gemessenen elastischen Nachgiebigkeit.

Falls am Beginn der Behandlung ein Anstieg beobachtet wurde, wurde nicht der erste Wert sondern der maximal erreichte Wert als maximale elastische Nachgiebigkeit verwendet. Bei der ersten Messung nach 2 Wochen hatten viele Patienten noch Schmerzen, spannten deshalb relativ unkontrolliert ihre Muskulatur an, so dass die Werte unzuverlässig die Situation darstellten. Außerdem ist in der Anfangszeit eine Resorption im Spalt möglich [154], bevor die Kallusbildung einsetzt. Deshalb sprach vieles dafür, den maximalen Wert der elastischen Nachgiebigkeit als Mass für die Primärinstabilität zu nehmen.

Für alle Belastungsarten wurde die elastische Nachgiebigkeit bestimmt (Abb. 22). Von besonderer Bedeutung haben sich die axial stehende Belastung und die Varus-Belastung herausgestellt. Unter Valgus-Belastung wird der Bruchspalt „aufgedehnt“, bei axial liegender Belastung kommt es häufiger zur muskulären Gegenspannung des Patienten.

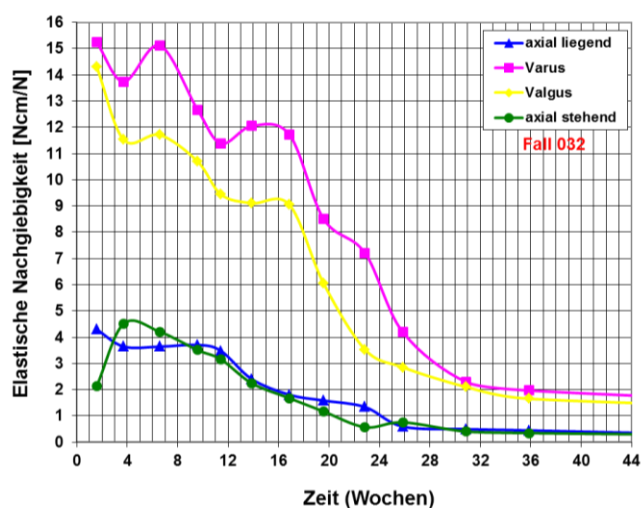


Abb. 22: Patient Fall-Nr. 032: Elastische Nachgiebigkeiten der vier Belastungsarten

### 2.9.4 Relativierung zur Vergleichbarkeit der Kurvenverläufe

Um die Heilungsverläufe der Patienten vergleichen zu können, wurden die gemessenen Werte der elastischen Nachgiebigkeit für unterschiedlichen Zeitpunkte im Verlauf der Behandlung durch die individuelle maximale elastische Nachgiebigkeit (Primärinstabilität) dividiert, d.h. relative Heilungskurven bestimmt (Abb. 23).

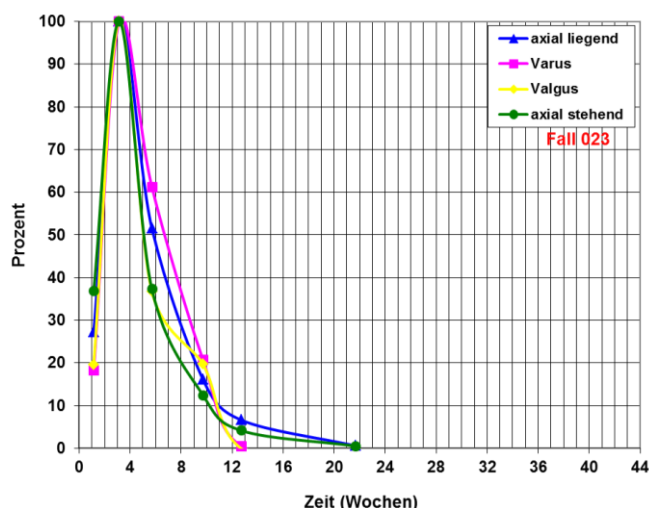


Abb. 23: Patient Fall-Nr. 023: Darstellung der relativen Kurvenverläufe der vier Belastungsarten

### 2.9.5 Darstellung des Heilungsverlaufs in den Grafiken

Für die grafische Darstellung des Heilungsverlaufs wurden die vollen Wochen gezählt, ggf. wurde auf die volle Woche abgerundet.

### 2.9.6 Zusammenhang zwischen Messwerten und klinischer Heilung

Um festzustellen, ob ein Zusammenhang zwischen den ermittelten Messwerten und der klinischen Heilung vorliegt, wurden die Messwerte im Verlauf korreliert mit der Zeitdauer bis zur abgeschlossenen klinischen Heilung.

Als klinisch geheilt wurden die Patienten betrachtet, die keine Schmerzen sowohl beim Tastbefund als unter Vollbelastung hatten und deren Röntgenbilder im Verlauf eine Zunahme der Kalzifizierung und im CT knöcherne Überbrückungen zeigten [57,85].

### **2.9.7 Gruppierung der Patienten aus praktisch klinischer Sicht**

Die erste Betrachtung der Messkurven legte für die Vereinfachung in der klinischen Anwendung die Unterscheidung in verschiedene Heilungstypen (Schnellheiler, Langsamheiler ohne Plateauphase, Langsamheiler mit Plateauphase, Nichtheiler) nahe. Die Patienten wurden entsprechend jeweils einer der folgenden vier Gruppen zugeordnet.

#### **2.9.7.1 Definition Schnellheiler**

Als Schnellheiler wurden Fälle, die den 10%-Wert der elastischen Nachgiebigkeit unter axial stehender Belastung innerhalb von 16 Wochen postop erreichten, definiert. Es wurden 16 Wochen angenommen, da in der Literatur der Hinweis zu finden ist, dass vitale Pseudarthrosen unter stabilen Verhältnissen innerhalb 12 bis 16 Wochen in der Regel ausheilen [212]. Auch die durchschnittliche Konsolidationszeit von nicht-komplizierten distalen Femurfrakturen wurde in der Literatur mit 16 Wochen angegeben [164].

#### **2.9.7.2 Definition Langsamheiler ohne Plateauphase**

Als Langsamheiler ohne Plateauphase wurden Fälle bezeichnet, die erst nach der 16. Woche den 10%-Wert der elastischen Nachgiebigkeit unter axial stehender Belastung erreichten, insgesamt jedoch im Verlauf einen kontinuierlichen Abfall der Kurven zeigten. Als Kriterium für kontinuierlichen Abfall wurde das Unterschreiten des 75%-Wertes innerhalb von 12 Wochen angesetzt.

#### **2.9.7.3 Definition Langsamheiler mit Plateauphase**

Als Langsamheiler mit Plateauphase wurden die Fälle bezeichnet, die den 10%-Wert der elastischen Nachgiebigkeit unter axial stehender Belastung innerhalb von 16 Wochen nicht erreichten und bis 12 Wochen postoperativ keine Abnahme der Werte zeigten. Als Kriterium für die Plateauphase wurde das Nichtunterschreiten des 75%-Wertes innerhalb von 12 Wochen definiert.



#### **2.9.7.4 Definition Nichtheiler**

Als Nichtheiler wurden die Fälle bezeichnet, die in den Messkurven im Verlauf keine Tendenz zur Abnahme der Kurven zeigten, so dass ein operativer Eingriff erfolgte.

#### **2.9.8 Prognose**

Die Idee einer Prognose war, aus einem Messwert zu einem bestimmten Zeitpunkt eine Vorhersage über die Zeit bis zum Ende der Behandlung (klinische Heilung) treffen zu können. Hierfür wurde ein Prognosefaktor P eingeführt. Dieser wurde berechnet als der Quotient aus der mittleren Gesamtzeit bis zur klinischen Heilung (berechnet von der Operation mit dem instrumentierten Implantat bis zur abgeschlossenen klinischen Heilung) und der mittleren Zeitdauer bis zum Erreichen eines bestimmten relativen Messwertes (75 %, 50 %, 25 % und 10 %) über alle Patienten.

Wenn dieser Faktor bei einem individuellen Patienten mit der Zeit der Messung multipliziert wird, erhält man entsprechend eine geschätzte Gesamtheilungszeit bis zur voraussichtlichen klinischen Heilung. Die geschätzte verbleibende Heilungszeit von einem bestimmten Zeitpunkt an bis zum Ende der Behandlung ergibt sich aus der mit dem Prognosefaktor P berechneten Gesamtheilungszeit abzüglich der bisherigen Behandlungszeit.

### **2.10 Statistik**

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit der Software SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). In Abhängigkeit von den Datenmerkmalen wurde der Wilcoxon Signed-Rank-Test, der exakte Test von Fisher, Regressionsanalyse sowie einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Das statistische Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf  $P < 0,05$  gesetzt.

Beschreibend berechnet wurden Mittelwert, Standardabweichung, Median, 1. Quartil und 3. Quartil sowie Minimum und Maximum.

Auf das Vorliegen einer Normalverteilung wurde mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests geprüft. Lag keine Normalverteilung vor, wurden nichtparametrische Testverfahren angewendet. Für den Test auf Differenz zwischen Medianwerten von zwei Gruppen wurde der Wilcoxon Signed-Rank-Test durchgeführt.

Der exakte Test von Fisher wurde benutzt, um eine Beziehung zwischen qualitativen Merkmalen zu zeigen.

Die Grafiken wurden mit der Software Excel (Microsoft, Redmond, USA) mit Ausnahme der Boxplots, die mit der Software SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) ausgeführt wurden, erstellt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

##### 3.1.1 Altersverteilung

Überwiegend handelte es sich bei den 38 Oberschenkelgelenk-Endarthrosen um Patienten im mittleren Lebensalter. Im Median lag das Alter der Patienten bei 34,5 Jahren. Der jüngste Patient war 16 Jahre alt, der älteste 60 Jahre alt. Die Verteilung und die statistischen Kennwerte zeigt Abbildung 24.

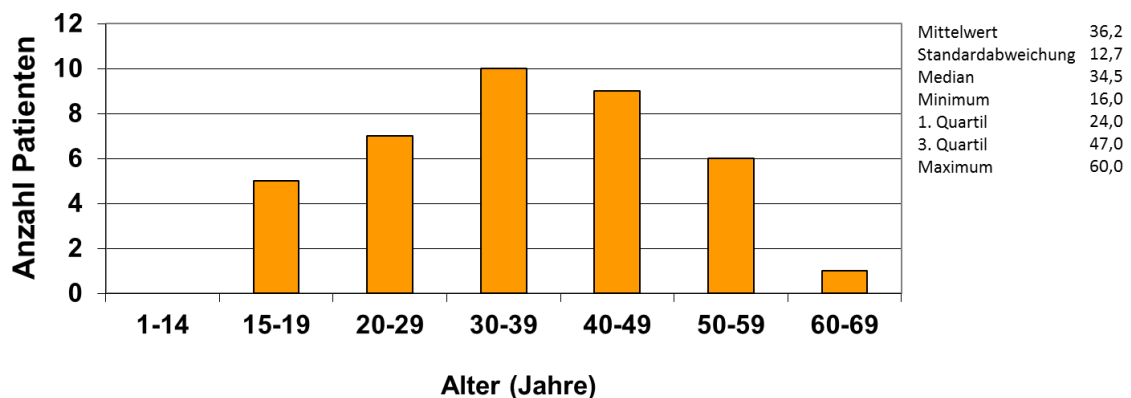


Abb. 24: Häufigkeitsverteilung und statistische Kennwerte des Alters im Patientenkollektiv (n=38).

##### 3.1.2 Geschlechtsverteilung

Die Geschlechterverteilung lag bei 31 männlichen Patienten (81,6 %) und 7 weiblichen Patienten (18,4 %) (Abb. 25).

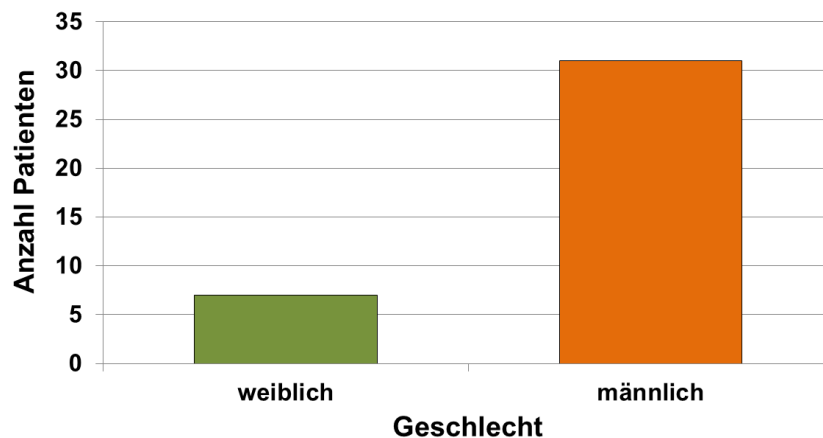


Abb. 25: Verteilung des Geschlechts im Patientenkollektiv (n=38).

### 3.1.3 Art der Pseudarthrose

Überwiegend (Abb. 26) handelte es sich um Patienten mit atrophen (19, 50,0 %) Pseudarthrosen. Hypertrophe Pseudarthrosen fanden sich in 12 Fällen (31,6 %). Oligotrophe Pseudarthrosen in 7 Fällen (18,4 %).

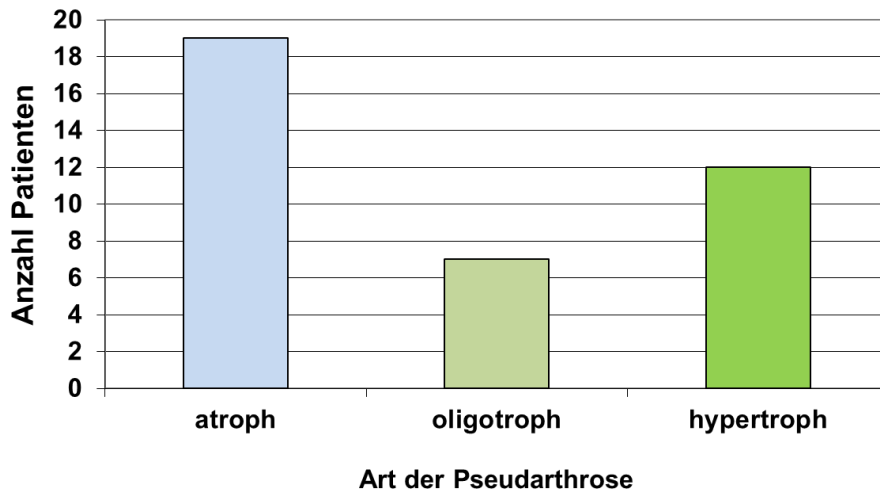


Abb. 26: Häufigkeitsverteilung der Art der Pseudarthrose im Patientenkollektiv (n=38).

### 3.1.4 Lokalisation Pseudarthrose

Die Lokalisation der Pseudarthrose ist Abbildung 27 zu entnehmen. Der Oberschenkelknochen wurde in 5 Segmente eingeteilt.

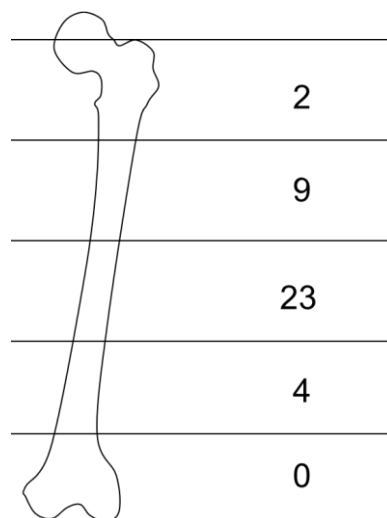


Abb. 27: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der Pseudarthrose im Patientenkollektiv (n=38).

Die meisten Pseudarthrosen befanden sich im mittleren Schaftbereich (23 von 38, 60,5 %). Im proximalen Schaftbereich fanden sich 9 (23,7 %) und proximal gelenknah 2 (5,3 %) Pseudarthrosen. Im distalen Schaftbereich wurden 4 (10,5 %) Pseudarthrosen versorgt.

### 3.1.5 Vorherige Behandlungsdauer

Die Vorbehandlungszeit (Dauer von Unfall bis zur Implantation des instrumentierten Fixateur interne) belief sich im Median auf 13,5 Monate, das Minimum betrug 5 Monate. Einzelne Patienten hatten sehr lange Vorbehandlungszeiten, wobei das Maximum 219 Monate (d.h. ca. 4 Jahre) betrug. Die Verteilung und die statistischen Kennwerte zeigt Abbildung 28.

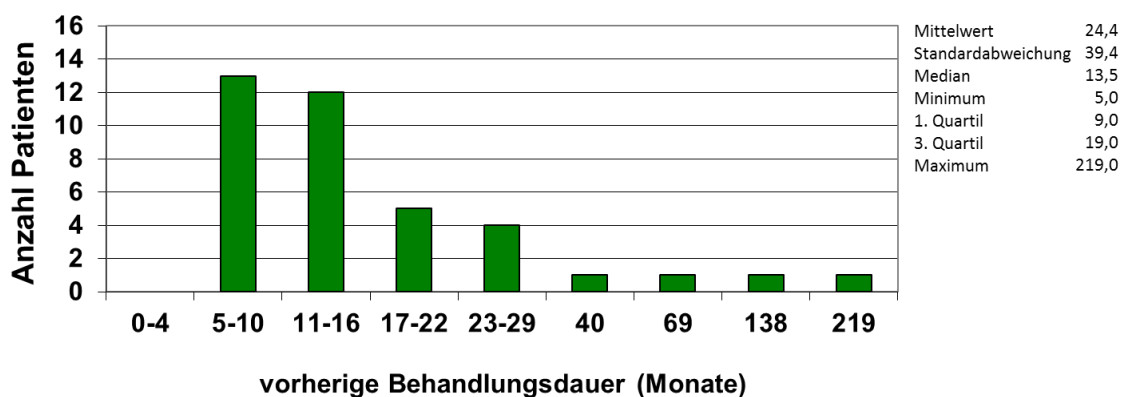


Abb. 28: Häufigkeitsverteilung und statistische Kennwerte der Behandlungsdauer vor Implantation des instrumentierten Fixateurs interne (n=38).

### 3.1.6 Voroperationen

Im Median waren der Versorgung mit dem instrumentierten Implantat 2 Voroperationen vorausgegangen, wobei bis zu 5 Voroperationen registriert wurden. Die Gesamtzahl der Voroperationen des Patientenkollektivs betrug 87. Die Verteilung und die statistischen Kennwerte zeigt Abbildung 29.

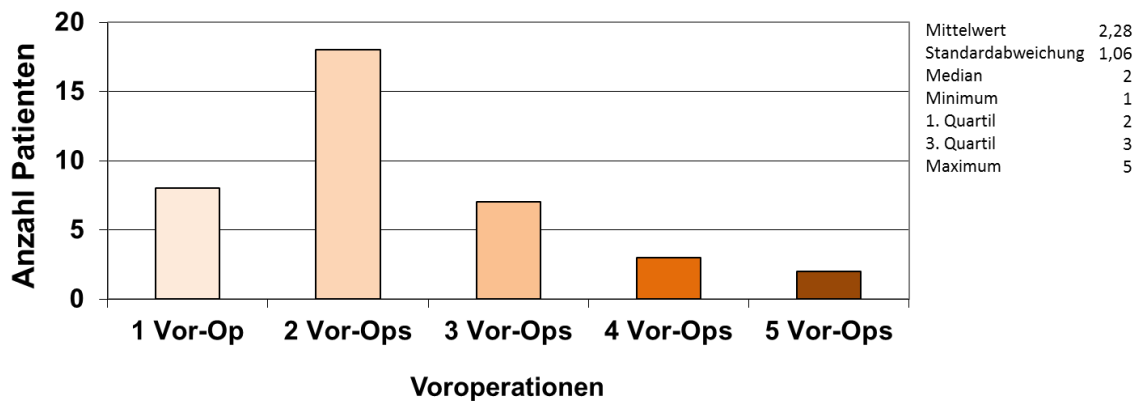


Abb. 29: Häufigkeit und statistische Kennwerte der Anzahl der Operationen vor Implantation des instrumentierten Fixateurs interne (n= 38).

### 3.1.7 Letztes Implantat vor dem instrumentierten Fixateur interne

In etwa der Hälfte der Fälle handelte es sich um eine Versorgung mit unaufgebohrten Marknägeln (47%). Darüberhinaus wurden retrograde Nägel (16 %), Gammanägel (13 %) und ein aufgebohrter Nagel (3 %) gefunden. Platten (alle winkelstabil; 21 %) waren mit einem Anteil von etwa 1/5 relativ selten. Die Verteilung zeigt Abbildung 30.

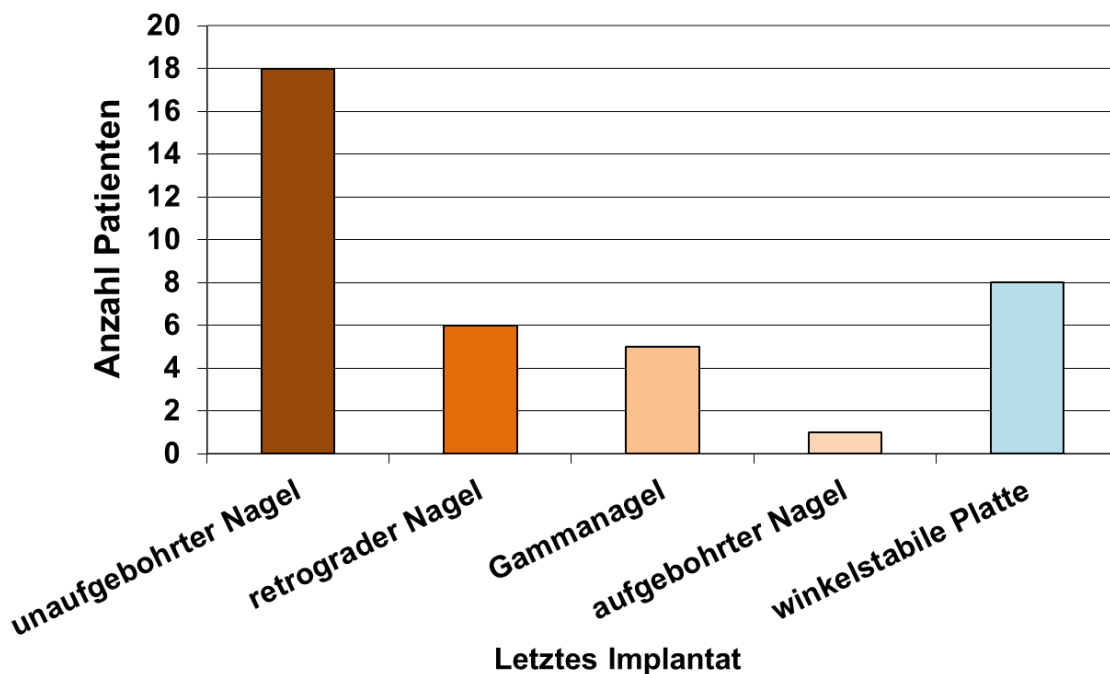


Abb. 30: Häufigkeit des letzten vor dem instrumentierten Fixateur interne verwendeten Implantats (n= 38).

### 3.1.8 Verletzungsausmaß

Bei 12 Patienten des Kollektivs (31,58 %) fand sich eine isolierte Verletzung, bei 15 Patienten (39,47 %) Mehrfachverletzungen ohne vitale Bedrohungen und in 11 Fällen (28,95 %) Mehrfachverletzungen mit vitaler Bedrohung (Polytrauma) (Abb. 31).

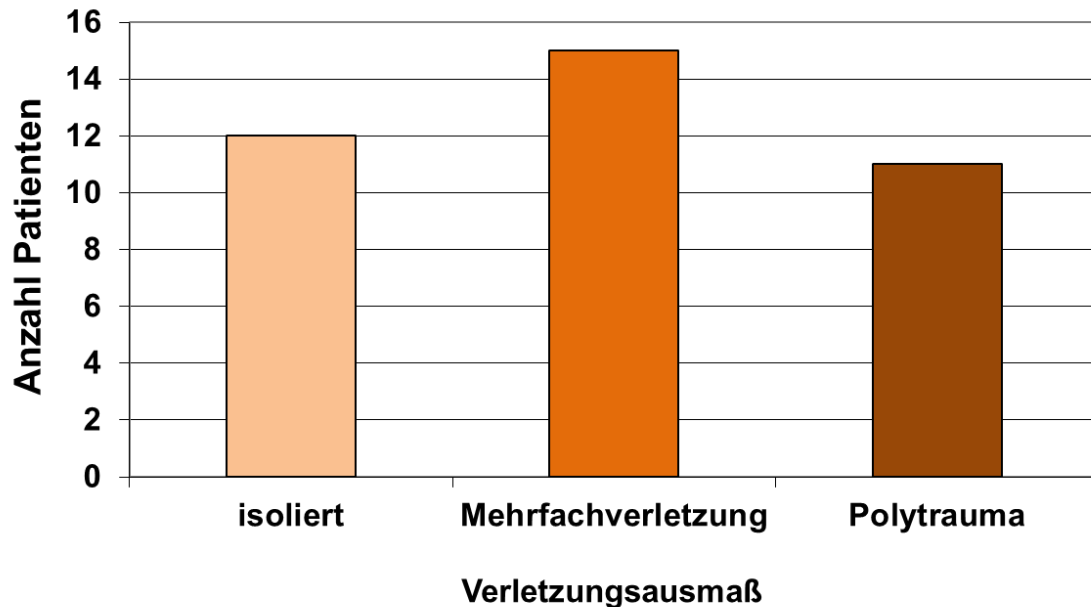


Abb. 31: Häufigkeitsverteilung des Verletzungsausmaßes (n= 38).

Es handelte sich hauptsächlich um Hochrasanztraumen nach Automobilunfällen (22 Fälle), Motorradunfällen (10 Fälle), Stürze aus großer Höhe (>10 m, 2 Fälle), desweiteren um 3 Leiterstürze und einen Sturz über Kisten und Paletten.

### 3.1.9 Keimnachweis

Ein intraoperativer Keimnachweis fand sich in 11 von 38 (28,95 %) Fällen. Überwiegend (9 Fälle) traten Keime aus der Familie der Staphylococcen auf, in einem Fall fanden sich zusätzlich zu den Staphylococcen Pseudomonas-Bakterien. In einem Fall wurden multisensible Serratia marcescens Bakterien nachgewiesen (Abb. 32).

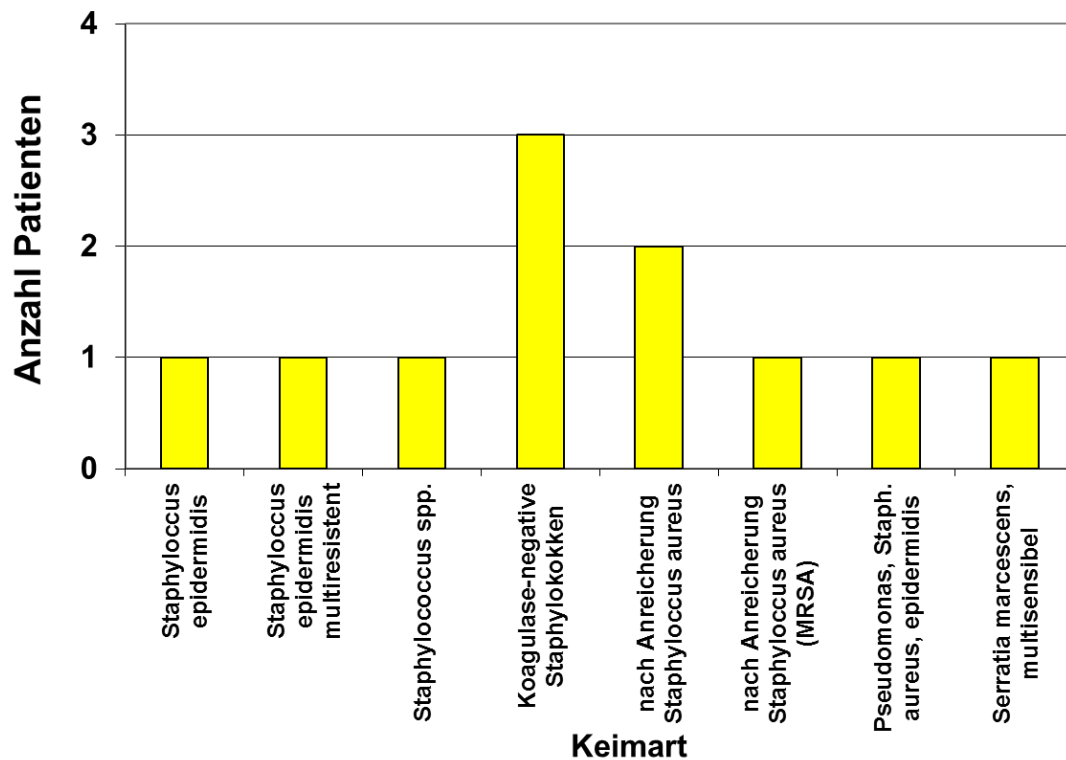


Abb. 32: Häufigkeitsverteilung der nachgewiesenen Bakterien (11 Patienten von 38).

### 3.1.10 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index (Quelle Body-Mass-Index: WHO, 2015) der Patienten betrug im Median 28,0. Es handelte sich somit hauptsächlich um übergewichtige Patienten (28, 73,3 %), lediglich 10 Patienten (26,3 %) waren normalgewichtig. Die Verteilung und die statistischen Kennwerte zeigt Abbildung 33.



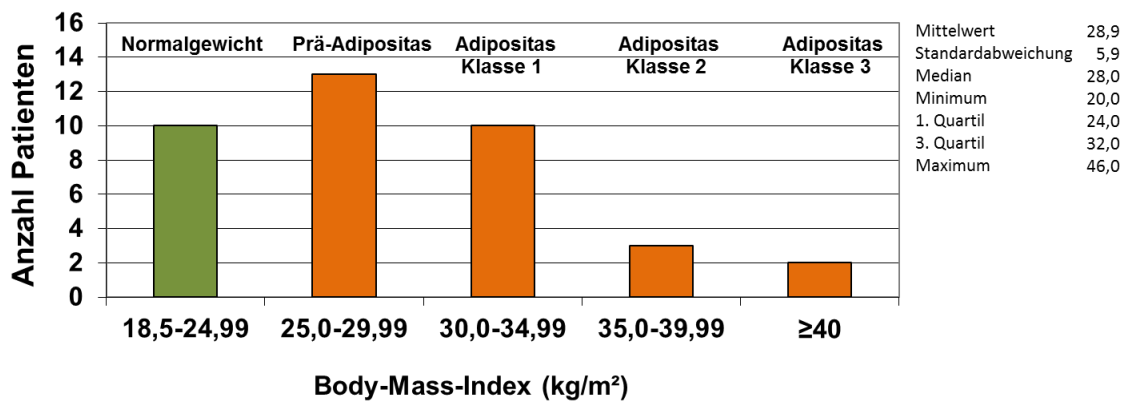


Abb. 33: Häufigkeitsverteilung und statistische Kennwerte des Body-Mass-Index im Patientenkollektiv (n=38).

### 3.1.11 Raucher

Zum Zeitpunkt des Einbringens des instrumentierten Implantats gaben etwa die Hälfte Patienten des Kollektivs (47,4 %) an, Raucher zu sein (Abb. 34). Durch umfassende Gespräche und Informationen wurde das Rauchverhalten reduziert bis zur kompletten Aufgabe. Von den ehemals 18 Rauchern gaben 16 das Rauchen auf, 2 Raucher reduzierten ihren Konsum von 1 Schachtel pro Tag auf 4-5 Zigaretten pro Tag.

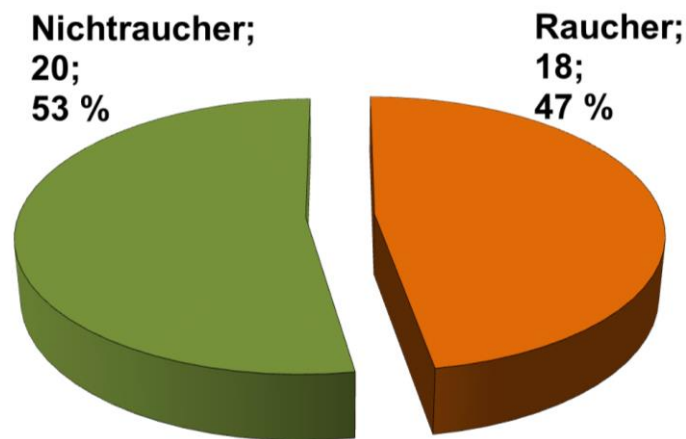


Abb. 34: Häufigkeitsverteilung vom Rauchverhalten des Patientenkollektivs (n=38).

### 3.1.12 Plattennahe Frakturspaltbreite

Eine Häufung für die Anzahl der plattennahen Frakturspaltbreite zeigte sich zwischen 1 mm und 2,9 mm, der Median lag bei 2,25 mm. Einzelne Patienten zeigten große gemessene Frakturspaltbreiten (17,7 mm, 38 mm bis 64,5 mm). Hier lagen Defekte nach

Mehrfragmentfrakturen vor. Es handelte sich nicht um typische Defekte, sondern um Defekte bei Fragmentdislokation bei Mehrfragmentfrakturen. Die Verteilung und die statistischen Kennwerte zeigt Abbildung 35.

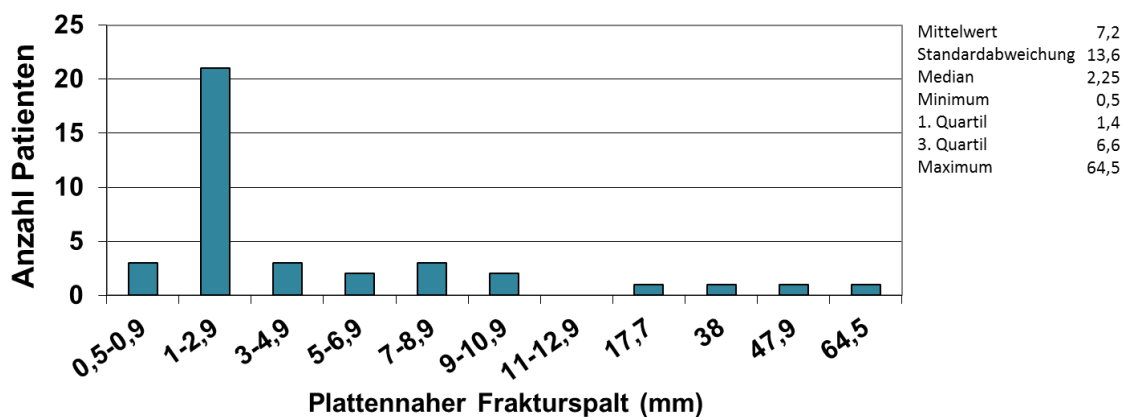


Abb. 35: Häufigkeitsverteilung und statistische Kennwerte des plattennahen Frakturspalts im Patientenkollektiv (n=38).

### 3.1.13 Plattenferne Frakturspaltbreite

Die Häufung der plattenfernen Frakturspaltbreite lag zwischen 1 und 6,9 mm. Der Median lag mit 3,9 mm höher als bei der plattennahen Frakturspaltbreite. Auch hier fanden sich einige hohe Werte (15,5 mm, 16,4 mm, 20,6 mm und 38,5 mm) als Folge von Defekten und handelte es sich um Mehrfragmentfrakturen. Es handelte sich nicht um die gleichen Patienten wie unter 3.1.12. Die Verteilung und die statistischen Kennwerte zeigt Abbildung 36.

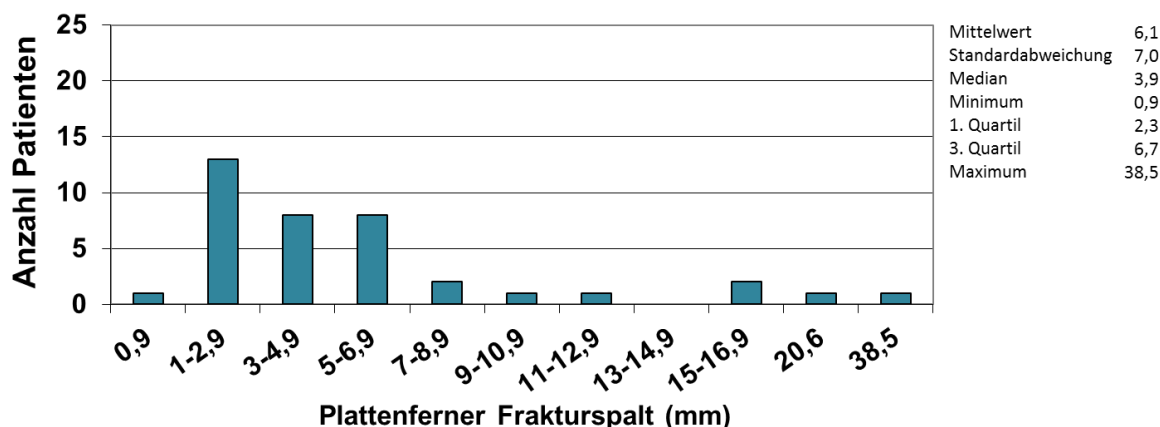
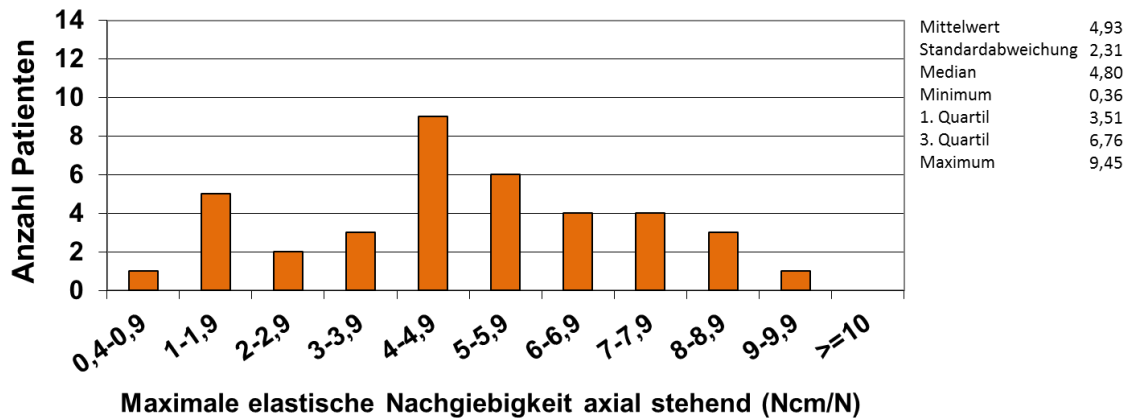


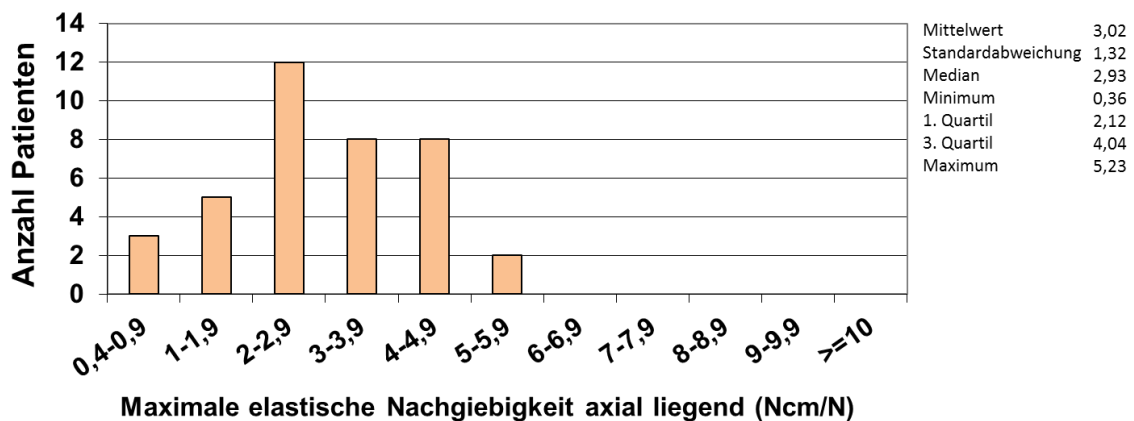
Abb. 36: Häufigkeitsverteilung und statistische Kennwerte des plattenfernen Frakturspalts im Patientenkollektiv (n=38).

### 3.1.14 Maximale elastische Nachgiebigkeit (Frühphase der Behandlung)

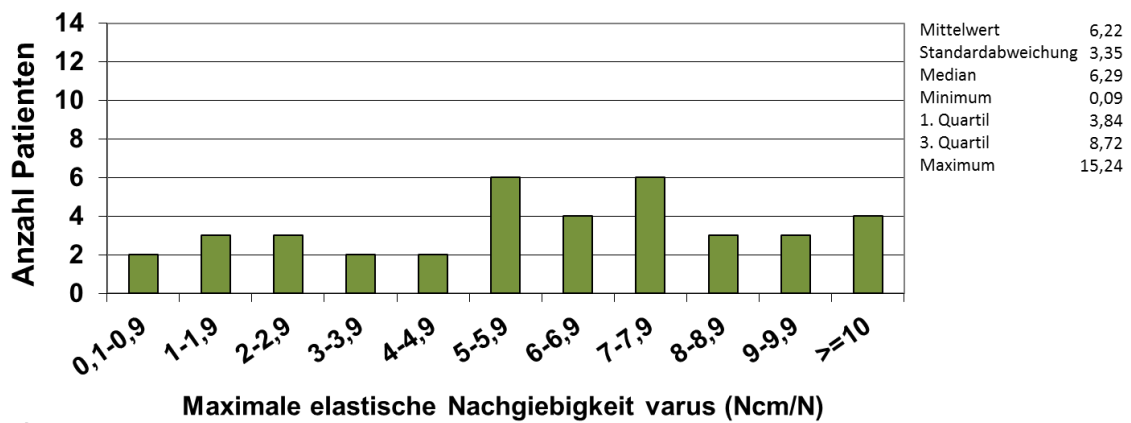
Die maximal elastische Nachgiebigkeit gibt eine Abschätzung für die primäre Stabilität der Osteosynthese (s. Abschnitt 2.9.3). Es zeigte sich, dass diese interindividuell stark streute. Die Verteilungen und die statistischen Kennwerte zeigt Abbildung 37a-d, dargestellt für die vier verschiedenen Arten der Lastapplikation.



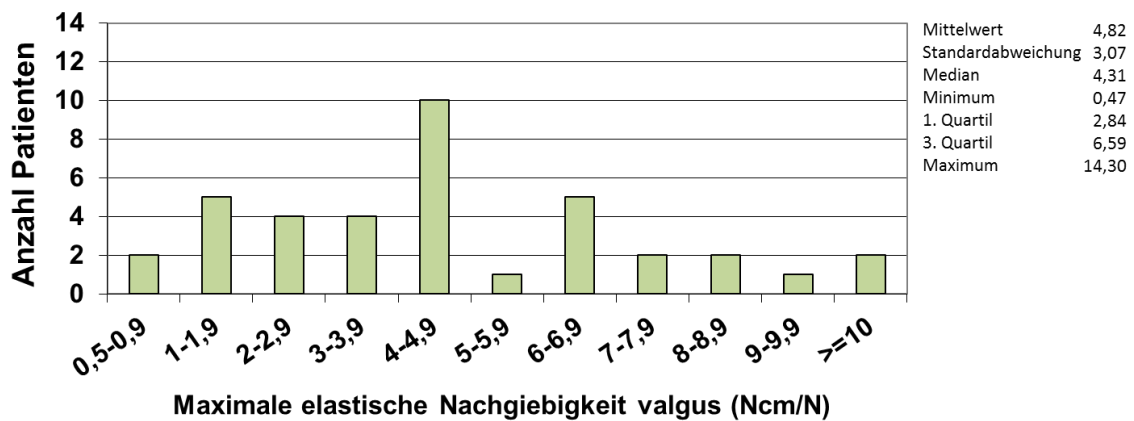
a)



b)



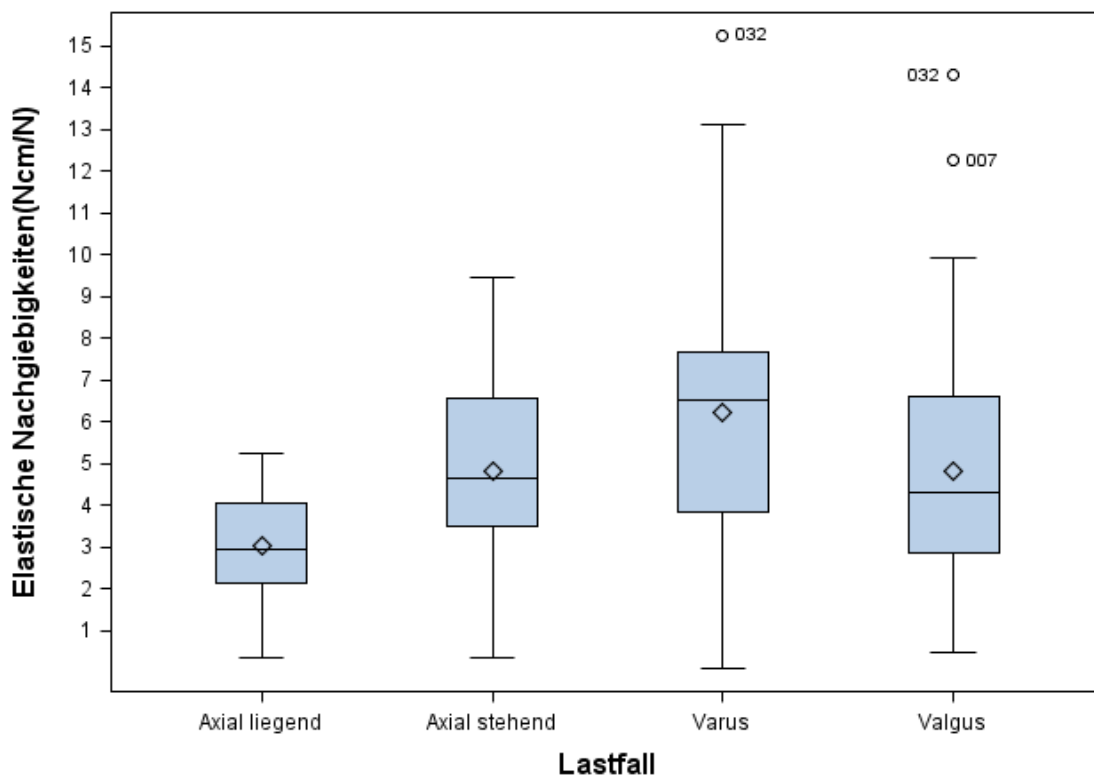
c)



d)

Abb. 37a-d: Häufigkeitsverteilung und statistische Kennwerte der vier verschiedenen Arten der Lastapplikation im Patientenkollektiv (n=38).

Beim Vergleich (Abb. 38) fällt auf, dass im Median höhere Werte für die axial stehende (4,80 Ncm/N) gegenüber der axial liegenden Belastung (2,93 Ncm/N) und bei der Varus-Belastung (6,29 Ncm/N) gegenüber der Valgus-Belastung (4,31 Ncm/N) auftraten.



**Abb. 38:** Vergleich der maximalen elastischen Nachgiebigkeiten der verschiedenen Lastfälle, dargestellt als Boxplot. Median (mittlere Linie der Box) und Quartile (Box), Mittelwert ( $\diamond$ ), Minimum (untere Begrenzung), Maximum (obere Begrenzung). 2 detektierte Ausreißer bei der Valgus-Belastung, wobei bei einem Patient gleichzeitig in der Varus-Belastung ein Ausreißer dedektiert wurde (n= 38, Software SAS ®).

### 3.2 Klinischer Heilungsverlauf

Es handelte sich um 36 Fälle mit vollständig abgeschlossenem Heilungsverlauf und um zwei Fälle, in denen ein erneuter Eingriff erforderlich war und als „Nichtheiler“ definiert wurden. Diese können zum klinischen Heilungsverlauf nicht ausgewertet werden und werden bei den Fallbeispielen gesondert diskutiert.

Der Zeitpunkt der klinischen Heilung lag in den meisten Fällen zwischen 16 und 30 Wochen (Abb. 40), der Median betrug 23,0 Wochen. Einzelne Patienten zeigten sehr lange Heilungszeiten, das Maximum lag bei 115 Wochen (d.h. ca. 2 Jahre). Die Verteilung und die statistischen Kennwerte zeigt Abbildung 39.

Bei dem Patienten mit der Heilungszeit von 115 Wochen (Fall 029, siehe Fallbeschreibung Anhang 7.2.3) handelte es sich um einen Fall, bei dem anfänglich vermutet wur-

de, dass es sich um einen Nichtheiler handelte, bei dem aber aufgrund von der Pseudarthrose unabhängigen Einschränkungen von einer weiteren Operation des Oberschenkels zunächst abgesehen wurde, und der dann unerwarteterweise nach dieser langen Zeit ausheilte.

Im Falle der Heilungszeit von 69 Wochen handelte es sich um einen Patienten, welcher kurz vor Abschluss der Behandlung (und Erreichen des 10% - Wertes) nach 27 Wochen mit einem Vibrationstrainingsgerät behandelt wurde (4mal zwischen der 27. und 29. Woche postop). Danach stiegen die Werte wieder an und erreichten erst nach 69 Wochen erneut das Heilungsniveau. Es war der einzige Patient, bei dem ein Anstieg der Kurve vom Heilungsverlauf beobachtet wurde.

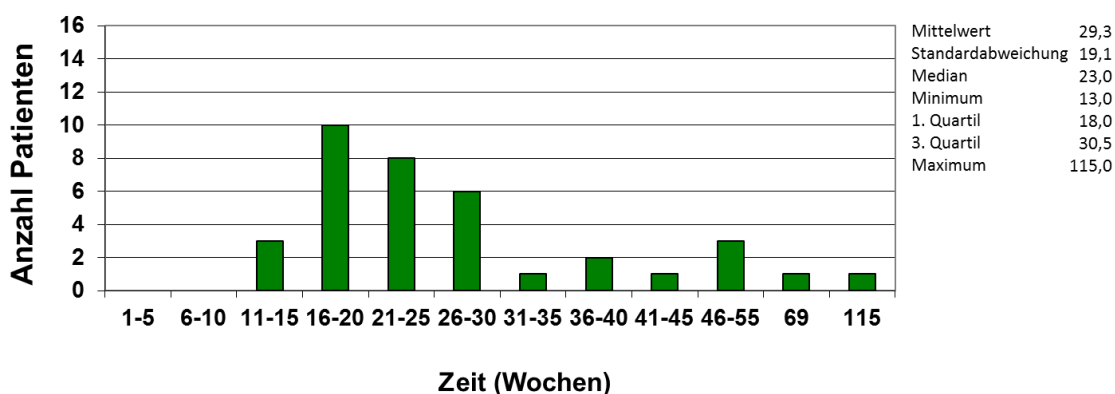


Abb. 39: Häufigkeitsverteilung und statistische Kennwerte des Zeitpunkts der klinischen Heilung (n=36).

### 3.3 Heilungsverlauf in den Messungen der elastischen Nachgiebigkeit

Es handelte sich um 36 Fälle mit vollständig abgeschlossenem Heilungsverlauf und um zwei Fälle, in denen ein erneuter Eingriff erforderlich war und somit als Nichtheiler deklariert wurden. Diese beiden Fälle wurden nicht mit dargestellt, da sie die Ergebnisse verfälschen würden und werden in den Fallbeispielen gesondert besprochen.

#### 3.3.1 Zusammenstellung der relativen elastischen Nachgiebigkeiten im Verlauf

Abbildung 40 zeigt die Häufigkeitsverteilungen für das Erreichen einer relativen elastischen Nachgiebigkeit von 75%, 50%, 25% bzw 10%. Aus der entsprechenden kumulativen Darstellung (Abb. 41) lässt sich zu jedem Zeitpunkt ablesen, welcher relative Anteil der Patienten einen bestimmten Wert der relativen elastischen Nachgiebigkeit unterschritten hat. Abbildung 42 zeigt die Zusammenfassung der Zeiten bis zum Erreichen

der Messwerte bei 75 %, 50 %, 25 % und 10 % sowie der Zeit bis zur klinischen Heilung als Boxplot. Eine Verringerung des in der Anfangsphase der Heilung gemessenen Maximalwerts von 100 % auf 75 % fand im Median nach 7,5 Wochen statt. Die entsprechenden Zeiten waren für 50 % 10,7 Wochen, für 25 % 15,75 Wochen und für 10 % 20,0 Wochen.

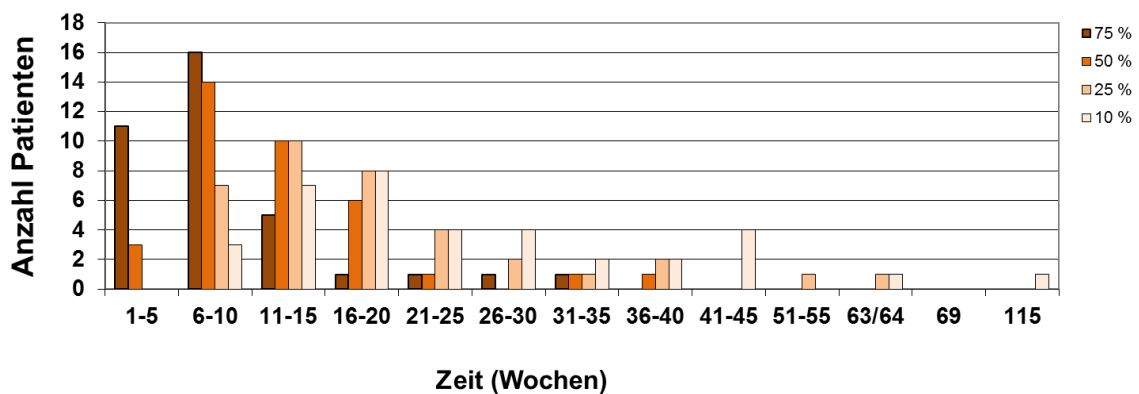


Abb. 40: Zeitpunkt der Verringerung der maximalen elastischen Nachgiebigkeit der axial stehend gemessenen Belastung im Verlauf der Heilung auf 75 %, 50 %, 25 % und 10 %, Häufigkeitsverteilung (n=36).

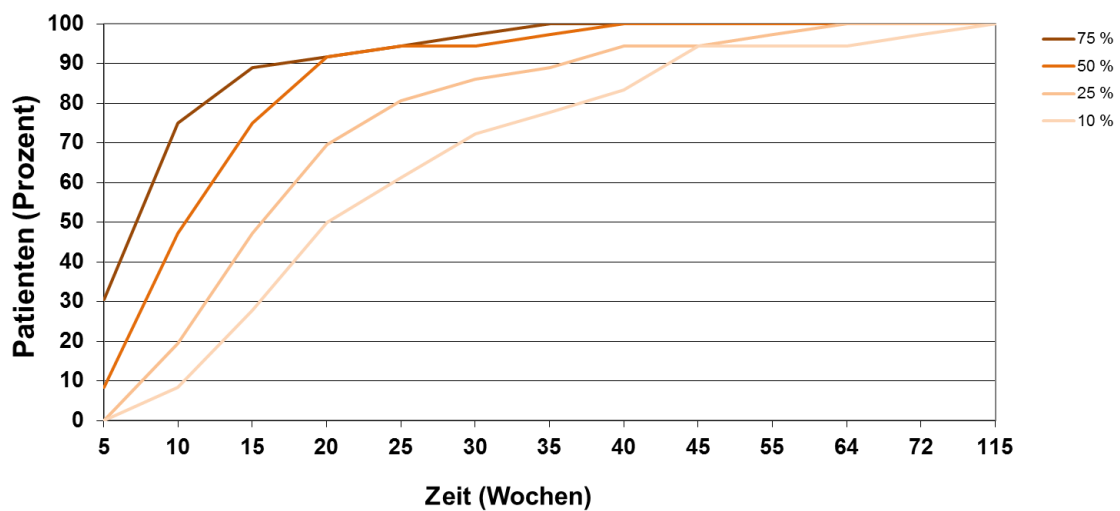
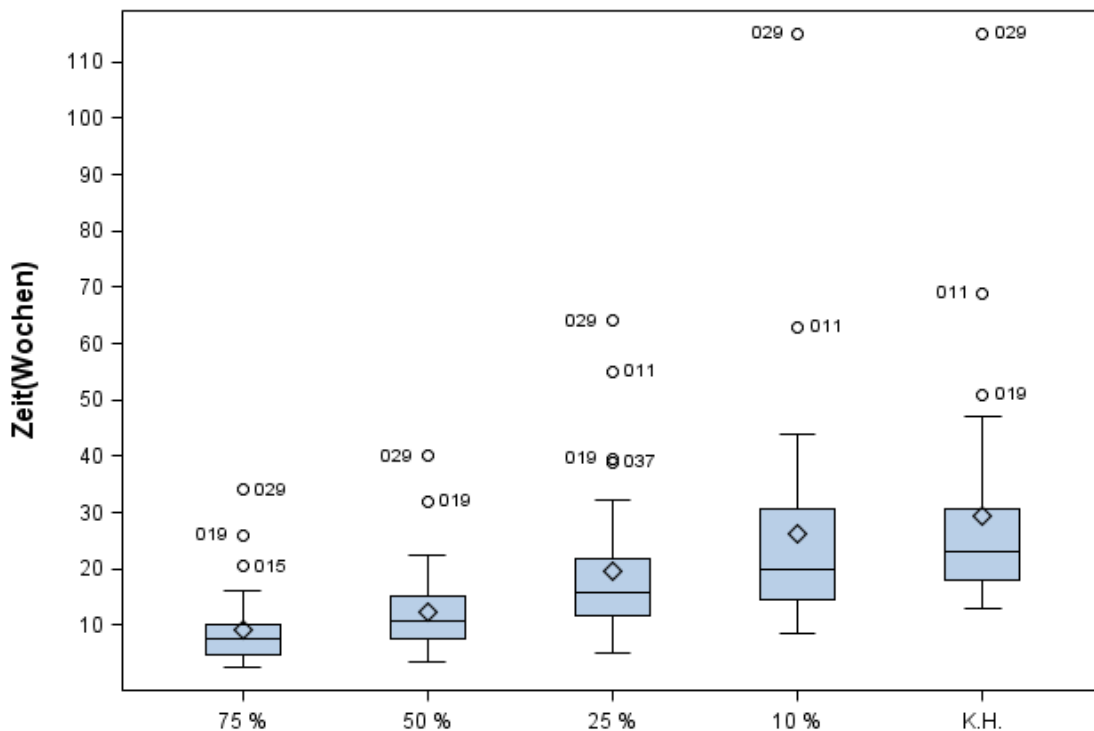


Abb. 41: Zeitpunkt der Verringerung der maximalen elastischen Nachgiebigkeit der axial stehend gemessenen Belastung im Verlauf der Heilung auf 75 %, 50 %, 25 % und 10 %. Dargestellt ist die summierte Häufigkeitsverteilung (n=36).



**Abb. 42:** Zeiten bis zum Erreichen der relativen elastischen Nachgiebigkeit 75 %, 50 %, 25 % und 10% sowie der Zeit bis zur klinischen Heilung (K.H.), dargestellt als Boxplot, Median (mittlere Linie der Box) und Quartile (Box), Mittelwert (◇), Minimum (untere Begrenzung), Maximum (obere Begrenzung). 5 als Ausreißer detektierte Patienten (n=36, Software SAS ®).

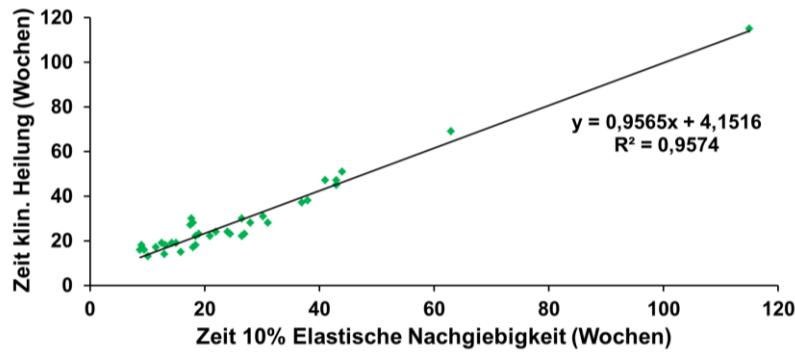
### 3.3.2 Zusammenhang klinischer Heilungsverlauf mit Messungen der relativen elastischen Nachgiebigkeiten

Eine Messung der relativen elastischen Nachgiebigkeit der axial stehend gemessenen Belastung auf 10 % entspricht in etwa der klinischen Heilung. In Abbildung 43 ist der Zusammenhang zwischen den Zeiten der klinischen Heilung und den Messungen der relativen elastischen Nachgiebigkeit bei Erreichen des 10%-Wertes grafisch dargestellt. Die Regressionsanalyse zeigt eine statistische Signifikanz ( $p < 0,0001$ ), d.h. es besteht ein sehr guter Zusammenhang ( $R^2 = 0,9574$ ).

Ein Test auf Differenz zwischen klinischer Heilung und Messung der relativen elastischen Nachgiebigkeit bei 10 % wurde ebenfalls durchgeführt. Da keine Normalverteilung vorlag (Shapiro-Wilk-Test  $p < 0,0001$ ; ist der Wert kleiner als das Testniveau, ist davon auszugehen, dass die Daten nicht normalverteilt sind), wurde der Wilcoxon Signed-Rank-Test durchgeführt, der für  $\alpha = 0,05$  einen signifikanten p-Wert von 0,0001 ergab, was bedeutet, dass sich die Mediane der klinischen Heilung und der Messung bei 10 % unterscheiden. Der Median für die klinische Heilung lag bei 23 Wochen, wäh-

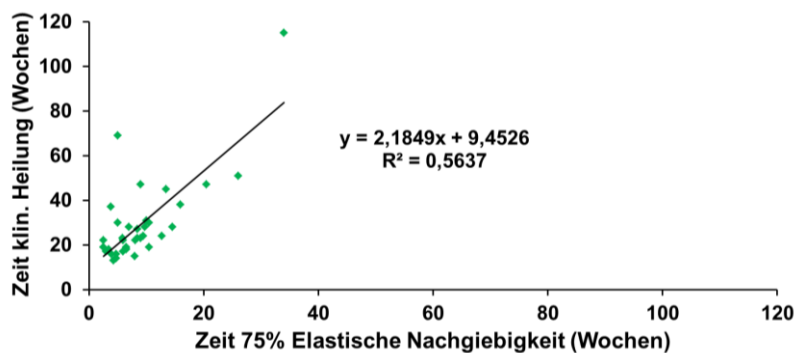


rend der Messung bei 10 % der relativen elastischen Nachgiebigkeit etwas geringer, bei 20 Wochen, lag. Eine Abschätzung der klinischen Heilung durch das Unterschreiten des 10% Wertes, vereinfachend für den klinischen Alltag, erscheint sinnvoll, für das verwendete Implantat.

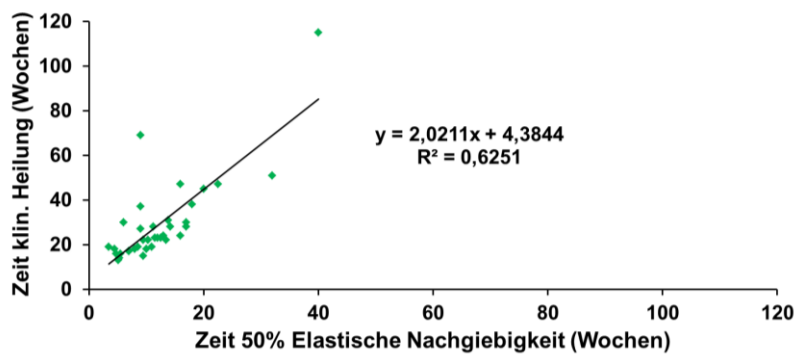


**Abb. 43: Zeitpunkt der klinischen Heilung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erreichens von 10 % der maximalen elastischen Nachgiebigkeit der Osteosynthese (n=36).**

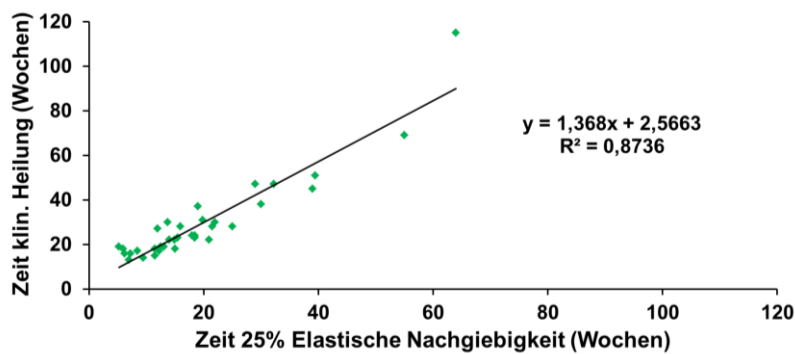
Es zeigt sich ebenso in der Regressionsanalyse ein signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,0001$ ) zwischen klinischer Heilung und dem 25 % Wert der relativen elastischen Nachgiebigkeit mit einem  $R^2$  von 0,8736 (Abb. 44c), zwischen klinischer Heilung und dem 50 % Wert der relativen elastischen Nachgiebigkeit (Abb. 44b) mit einem  $R^2$  von 0,6251 ( $p < 0,0001$ ) sowie zwischen klinischer Heilung und dem 75 % Wert der relativen elastischen Nachgiebigkeit (Abb. 44a) mit einem  $R^2$  von 0,5637 ( $p < 0,0001$ ). Je geringer der Prozentwert, desto besser ist (erwartungsgemäß, da sich der Zeitpunkt dem Ende der Behandlung annähert) die Korrelation.



a)



b)



c)

Abb. 44 a-c: Zeitpunkt der klinischen Heilung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Erreichens von 75 % (a), 50 % (b), 25 % (c) der maximalen elastischen Nachgiebigkeit der Osteosynthese (n=36).

### 3.3.3 Abschätzung der Heilungszeit mittels „Prognosefaktor“

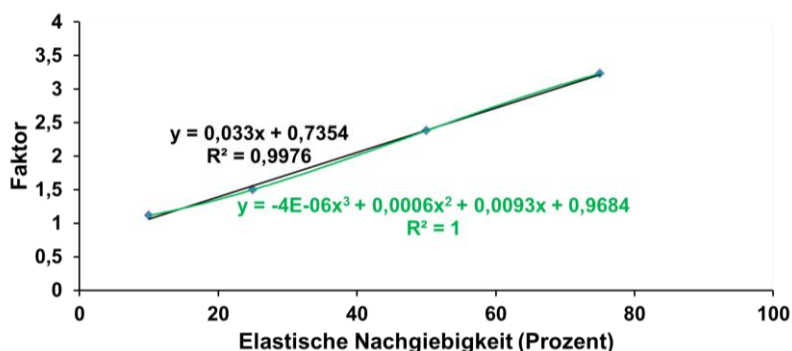
Der gefundene gute lineare Zusammenhang war überraschend. Er bedeutet, dass über die Gleichung der Regressionsgeraden eine Abschätzung der Heilungszeit aus dem Zeitpunkt des Erreichens der jeweiligen Prozentwerte rechnerisch erfolgen kann, somit eine Prognose des individuellen weiteren Heilungsverlaufs möglich ist. Für den einzelnen Patienten kann durch Multiplikation der Zeit zum Erreichen eines Prozentwertes (75%, 50%, 25%, 10%) mit einem „Prognosefaktor“ P die Gesamtzeit bis zu seiner klinischen Heilung, im Rahmen einer gewissen statistischen Ungenauigkeit, vorhergesagt werden. Der in dieser Arbeit errechnete Faktor gilt theoretisch allgemein für alle Patienten, bei denen die gleichen mechanischen (z.B. Design des Implantats, Lokalisation Femur) und klinischen Bedingungen (traumatische Pseudarthrose, Spongiosaplastik) wie in dieser Arbeit vorliegen.

Der Prognosefaktor P ergibt sich jeweils aus der mittleren Gesamtzeit bis zur klinischen Heilung von 29,25 Wochen dividiert durch die mittlere Zeitdauer bis zum Erreichen eines bestimmten relativen Messwertes (75 %, 50 %, 25 % und 10 %). Tabelle 1 zeigt die entsprechenden Prognosefaktoren für die jeweiligen Prozentwerte.

**Tabelle 1: Berechnung des Prognosefaktors P**

Messzeitpunkt bei	Mittelwert (Wochen)	P-Faktor
75%	9,06	3,32
50%	12,3	2,38
25%	19,51	1,5
10%	26,24	1,115
klin. Heilung	29,25	

Graphisch ist dieses in Abbildung 45 dargestellt. Es ist zu beobachten, dass sich auch hier annähernd eine Gerade ergibt. Eine exakte Anpassung für den untersuchten Bereich und 4 Messpunkte kann durch eine Parabel 3. Grades erfolgen, zeigt jedoch lediglich eine geringe Verbesserung von  $R^2$ .



**Abb. 45: Prognosefaktor für die Errechnung des Zeitpunktes der klinischen Heilung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Feststellung einer bestimmten elastischen Nachgiebigkeit der Osteosynthese. Die Multiplikation der bisherigen Behandlungszeit mit dem Prognosefaktor ergibt die voraussichtliche Gesamtzeit der Behandlung.**

Stellt man die erreichte elastische Nachgiebigkeit in Abhängigkeit vom Kehrwert des Prognosefaktors  $1/P$  dar, so ergibt sich eine Darstellung, welche den aktuellen Messwert mit dem erreichten Heilungsfortschritt in Beziehung setzt, wobei der Wert 1 der erreichten Heilung entspricht (Abb. 46): Es lassen sich sowohl eine Hyperbel als auch eine e-Funktion als Näherung anpassen, um den Heilungsverlauf mathematisch zu beschreiben.

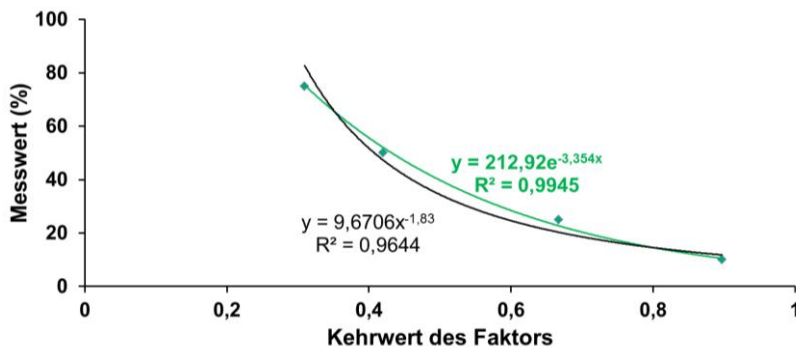


Abb. 46: Messwert der elastischen Nachgiebigkeit in Abhängigkeit vom Kehrwert des Prognosefaktors 1/P, (Beispiel: Der x-Wert von 0,6 bedeutet, dass 60% der zu erwartenden Heilungszeit verstrichen sind, der y-Wert von 25% bedeutet, dass beim Erreichen des 25% Wertes entsprechend 60 % der individuellen Gesamtheilungszeit verstrichen sind.)

### 3.3.4 Aussagekraft der Werte der relativen elastischen Nachgiebigkeit nach 12 Wochen

Routinemäßig wurde nach 12 Wochen postop eine Beurteilung der Knochenbildung (Kalzifizierung) im Pseudarthrosenspalt, insbesondere Nativ-Röntgenaufnahmen und Computertomographie, durchgeführt. Daher lag es nahe, auch die Messwerte der relativen elastischen Nachgiebigkeiten nach 12 Wochen zu ermitteln und die Fragestellung zu untersuchen, ob mit den Werten nach 12 Wochen prognostische Aussagen getroffen werden können. In Abbildung 48 ist die Häufigkeitsverteilung der Messwerte in der relativen elastischen Nachgiebigkeit der Osteosynthese nach 12 Wochen in Prozent dargestellt. Der Median der relativen elastischen Nachgiebigkeit der 36 Fälle lag nach 12 Wochen bei 39,5 %. Die Verteilung und die statistischen Kennwerte finden sich in Abbildung 47.

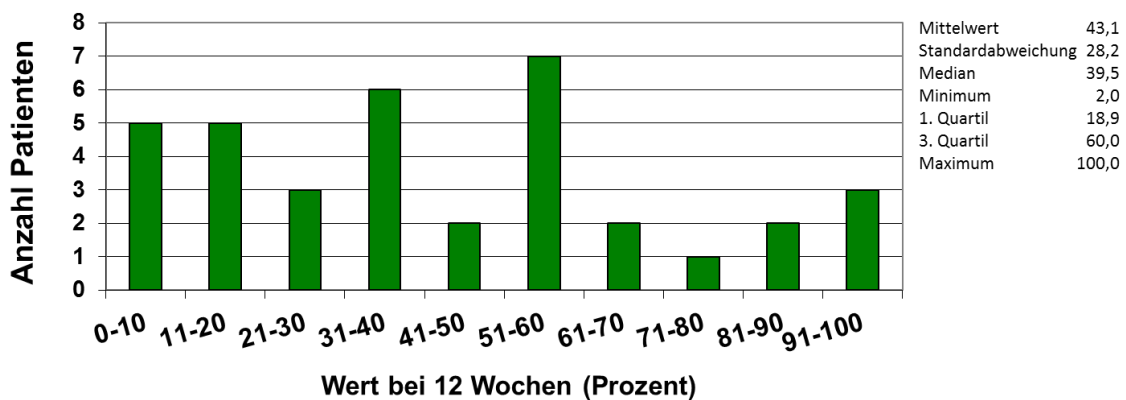


Abb. 47: Häufigkeitsverteilung der relativen elastischen Nachgiebigkeit der Osteosynthese axial stehend nach 12 Wochen in Prozent (n=36).

Die Korrelation 12-Wochen-Wert und Heilungsverlauf umfasst den noch zu diesem Zeitpunkt stark streuenden 75% Wert (Abb. 48).

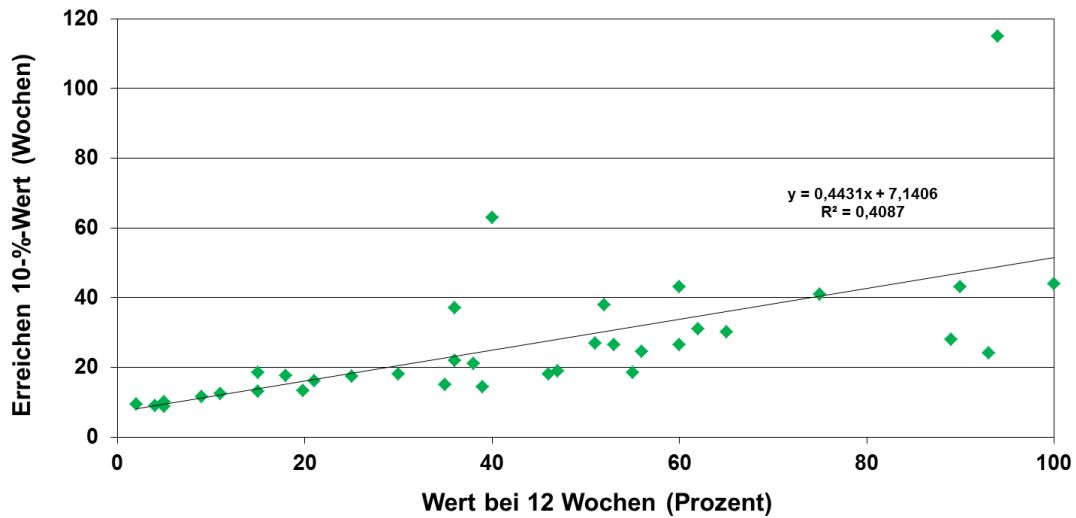


Abb. 48: Messwert der relativen elastischen Nachgiebigkeit der Osteosynthese bei 10 % in Abhängigkeit vom Wert der relativen Nachgiebigkeit der Osteosynthese bei 12 Wochen (n=36).

### 3.3.5 Kurventypen Schnellheiler, Langsamheiler ohne Plateauphase, Langsamheiler mit Plateauphase

Die Gruppen lassen sich anhand der Messwerte differenzieren. Abbildung 49 zeigt, dass sich die Häufigkeitsverteilungen der drei Gruppen unterscheiden, wobei gewisse Überlappungen bestehen.

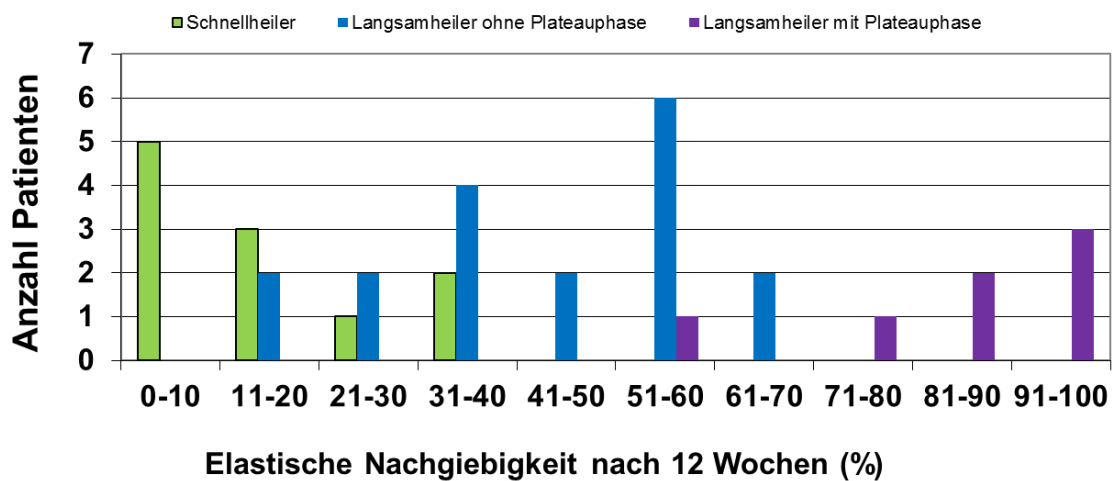
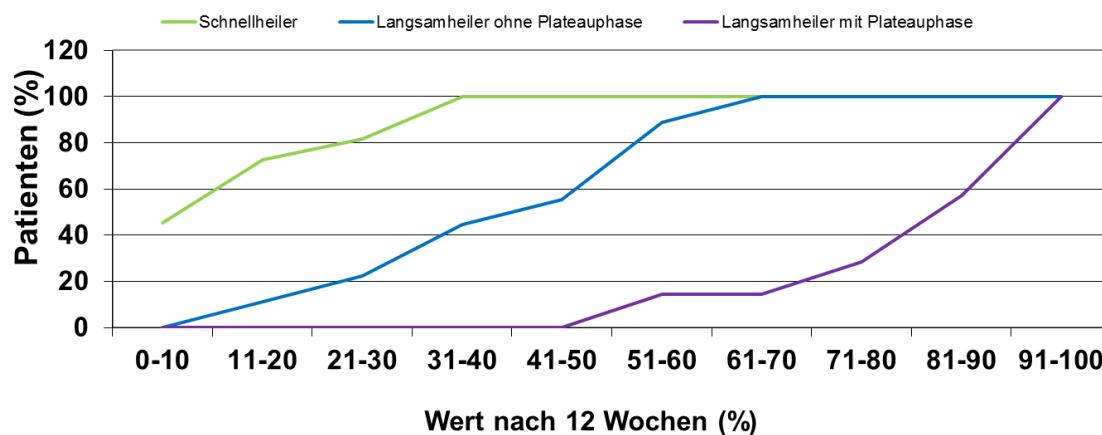


Abb. 49: Häufigkeitsverteilung elastische Nachgiebigkeit der Osteosynthese axial stehend nach 12 Wochen in Prozent (n=36).

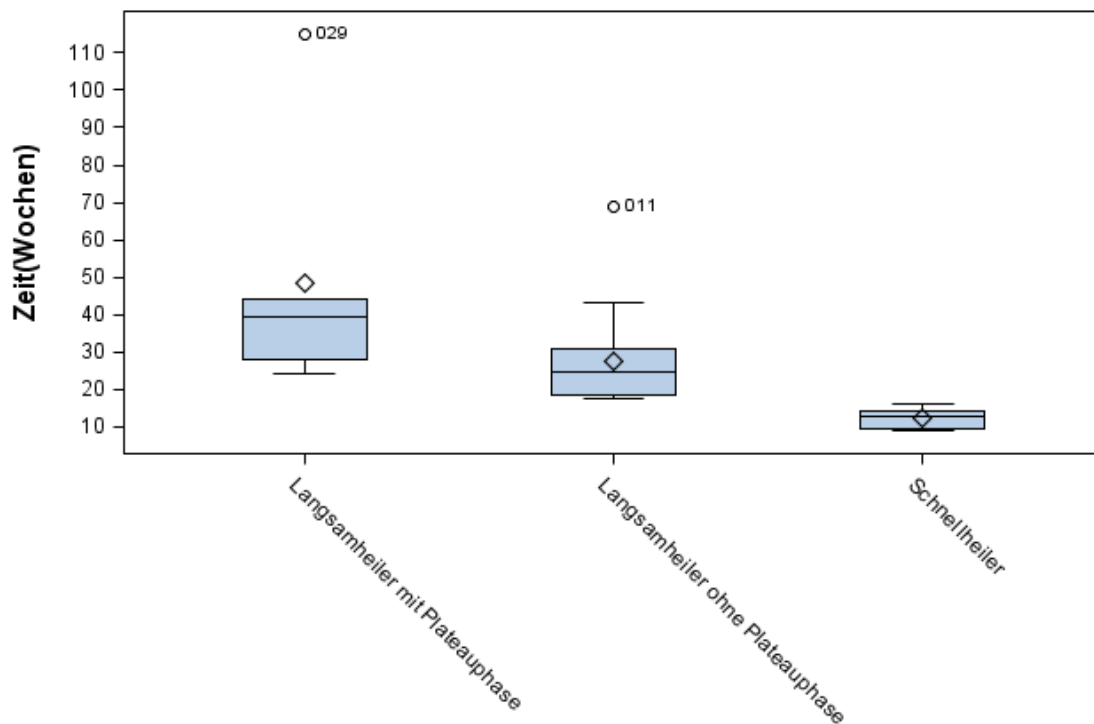
Anhand des 12-Wochen-Wertes (Abb. 50) kann festgestellt werden, dass alle Schnellheiler bei Werten unter 40 % der relativen elastischen Nachgiebigkeit liegen, dass die Hälfte der Langsamheiler ohne Plateauphase unter 50 % der relativen elastischen Nachgiebigkeit liegen, während keiner der Langsamheiler mit Plateauphase unter 50 % der relativen elastischen Nachgiebigkeit zu verzeichnen war.



**Abb. 50: Häufigkeitsverteilung für den Messwert der elastischen Nachgiebigkeit der Osteosynthese nach 12 Wochen (n=36).**

Letztendlich stellt sich bei Langsamheilern mit Plateauphase die Plateauphase so dar, dass sie offensichtlich bei vorheriger Prognoseberechnung in der Streuung der 75% Werte enthalten ist, denn danach verhalten sich Langsamheiler mit Plateauphase und Langsamheiler ohne Plateauphase gleich, d.h. die Plateauphase stellt letztlich den Beginn des langsamen Abfalls im Rahmen der Messgenauigkeit dar.

In Abbildung 51 sind für 36 Fälle die Mittelwerte und die dazu gehörenden Standardabweichungen der relativen elastischen Nachgiebigkeit der Osteosynthese unter axial stehender Belastung auf 10 % des in der Anfangsphase der Heilung gemessenen Maximalwerts nach Kurventypen zu sehen. Die vierte Kurvenform der Nichtheiler ist aufgrund der fehlenden Messwerte nicht dargestellt.



**Abb. 51:** Zeiten bis zum Erreichen der relativen elastischen Nachgiebigkeit der Osteosynthese unter axial stehender Belastung auf 10% des in der Anfangsphase der Heilung gemessenen Maximalwerts, dargestellt als Boxplot, Median (mittlere Linie der Box) und Quartile (Box), Mittelwert ( $\diamond$ ), Minimum (untere Begrenzung), Maximum (obere Begrenzung). 2 detektierte Ausreißer (n=36, Software SAS <sup>®</sup>).

In Abbildung 52 ist die Häufigkeitsverteilung der Messwerte in der relativen elastischen Nachgiebigkeit der Osteosynthese nach 12 Wochen in Prozent der drei Kollektive Schnellheiler, Langsamheiler ohne Plateauphase und Langsamheiler mit Plateauphase dargestellt. Die vierte Kurvenform der Nichtheiler ist aufgrund der fehlenden Messwerte nicht dargestellt. Der Durchschnittswert des Kollektivs der Schnellheiler (n=11) nach 12 Wochen lag bei 15,07 % (Standardabweichung 12,56 %, Median 11,0, 25 %-Quartil 5,0, 75 %-Quartil 21,0, Maximum 39 %). Der Durchschnittswert des Kollektivs der Langsamheiler ohne Plateauphase (n=18) nach 12 Wochen lag bei 44,06 % (Standardabweichung 15,22 %, Median 46,5, 25 %-Quartil 36,0, 75 %-Quartil 56,0, Maximum 65,0 %). Der Durchschnittswert des Kollektivs der Langsamheiler mit Plateauphase (n=7) nach 12 Wochen lag bei 84,7 % (Standardabweichung 16,3 %, Median 90,0, 25 %-Quartil 75,0, 75 %-Quartil 94,0, Maximum 100 %).

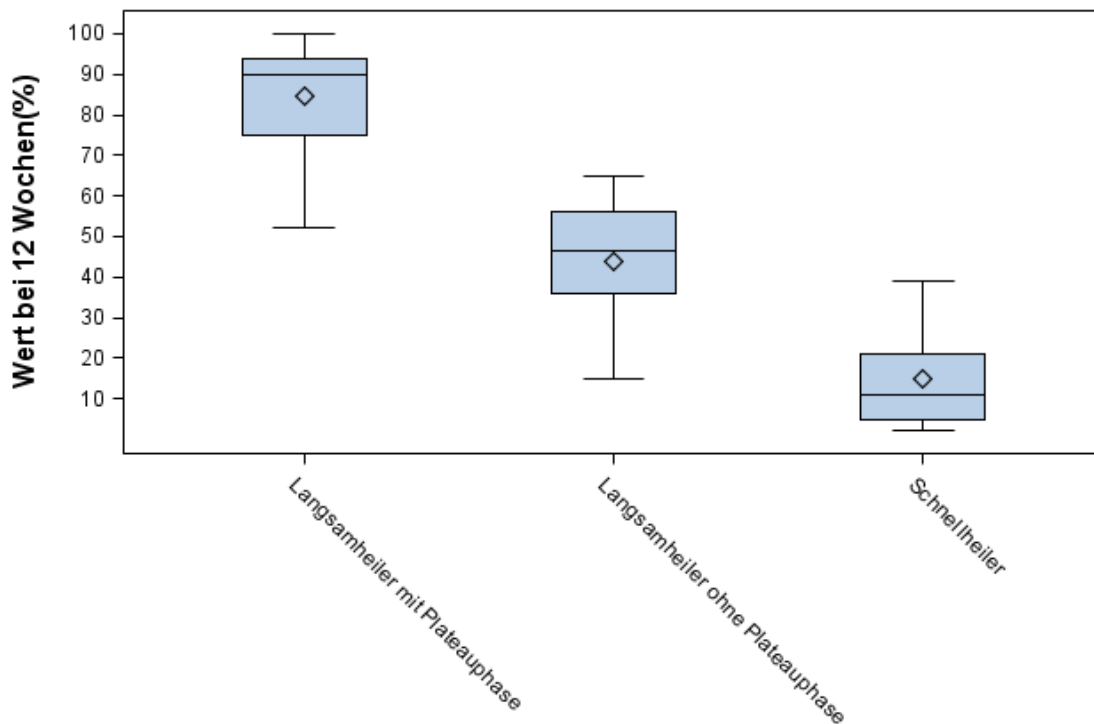


Abb. 52: Wert bei 12 Wochen der relativen elastischen Nachgiebigkeit in Prozent der Kollektive, dargestellt als Boxplot, Median (mittlere Linie der Box) und Quartile (Box), Mittelwert ( $\diamond$ ), Minimum (untere Begrenzung), Maximum (obere Begrenzung). (n=36, Software SAS <sup>®</sup>).

Es zeigt sich somit, dass die Definition der vier verschiedenen Kurventypen (Schnellheiler, Langsamheiler ohne Plateauphase, Langsamheiler mit Plateauphase und Nichtheiler) für eine vereinfachte Beschreibung im klinischen Umfeld sinnvoll ist.

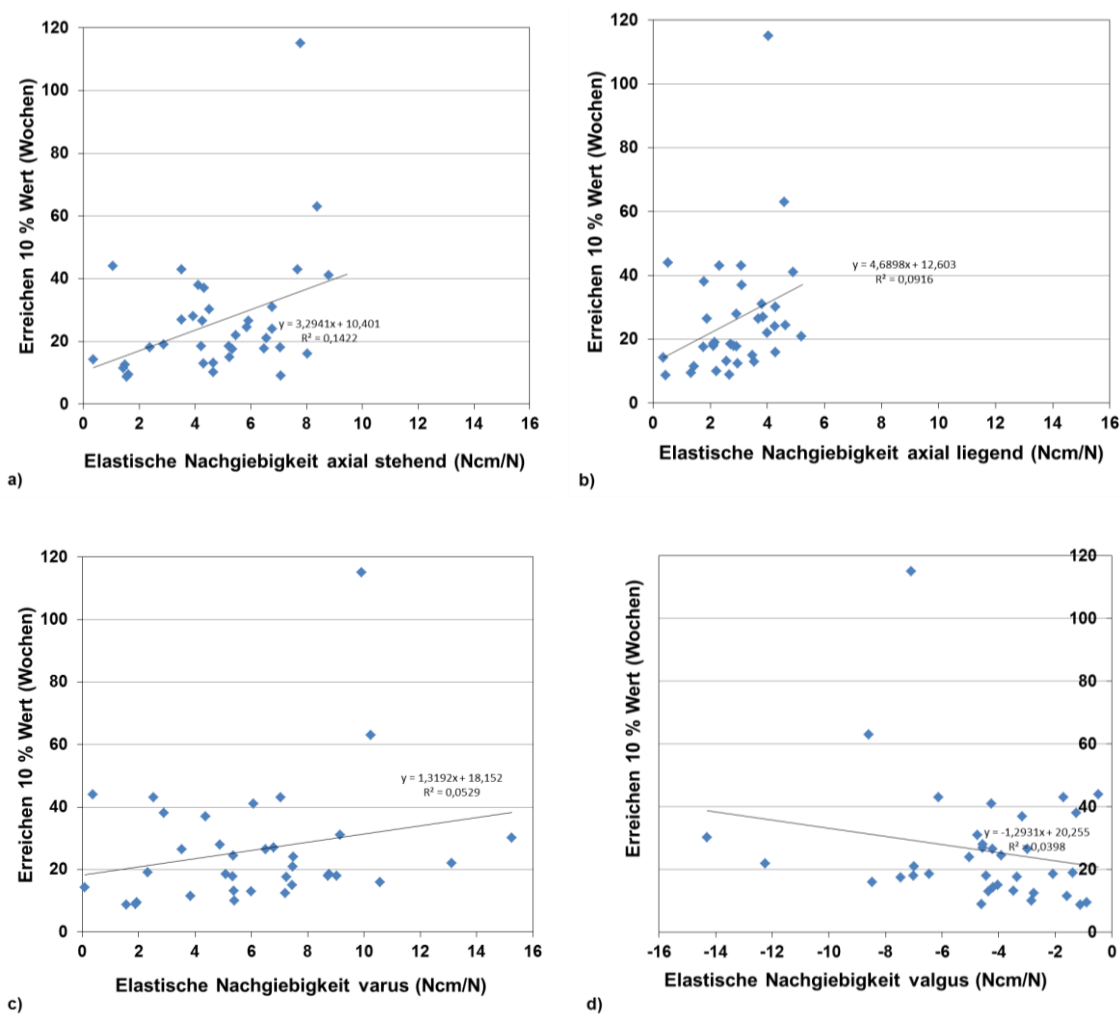
### 3.4 Einfluss der maximalen elastischen Nachgiebigkeit auf den Heilungsverlauf

Im Folgenden wird der These nachgegangen, dass eine geringere primäre Stabilität der Osteosynthese eine längere Heilung bewirkt. Die primäre Stabilität lässt sich durch die elastische Nachgiebigkeit quantifizieren. Dabei bedeutet eine geringe elastische Nachgiebigkeit eine höhere Stabilität beziehungsweise eine hohe elastische Nachgiebigkeit eine geringe Stabilität.

Die Abhängigkeit der Zeit zum Erreichen des 10%-Wertes von der relativen elastischen Nachgiebigkeit, in den vier Lastfällen, zeigt Abbildung 53a-d, wobei für den Belastung axial stehend der Zusammenhang zwischen der Zeit zum Erreichen des 10% - Wertes



und maximaler elastischer Nachgiebigkeit die beste Korrelation ( $R^2=0,14$ ,  $p<0,05$ ) ergibt.



**Abb. 53a-d: Auswirkungen der maximalen elastischen Nachgiebigkeiten axial liegend (a), axial stehend (b), varus (c) und valgus (d) auf die Zeit bis zum Erreichen des 10 % Wertes (n=36).**

Es ist zu schließen, dass die primäre Stabilität einen Einfluss auf den Heilungsverlauf hat, wobei allerdings die relativ geringen  $R^2$ -Werte darüber hinaus gehende Einflüsse anderer Faktoren nahe legen.

Auffällig war hier der Patient mit einer Heilungszeit von 115 Wochen (Fall 029 siehe Anhang Punkt 7.2.3). Es handelte es sich um einen Fall, bei dem anfänglich vermutet wurde, dass es sich um einen Nichtheiler handelte, bei dem aber aufgrund von der Pseudarthrose unabhängigen Einschränkungen von einer weiteren Operation des

Oberschenkels zunächst abgesehen wurde und der dann unerwarteterweise nach dieser langen Zeit ausheilte.

Abbildung 54 zeigt den Zusammenhang der primären Instabilität der Osteosynthese mit der vereinfachten klinischen Klassifizierung inklusive der Nichtheiler. Für beide Nichtheiler lag relative hohe Instabilität vor (4-6 Ncm/N bzw 8-12 Ncm/N), während die größte Zahl der Patienten mit stabiler Osteosynthese (0-2 Ncm/N) Schnellheiler waren. Die überwiegende Zahl der Langsamheiler lag mit der maximalen elastischen Nachgiebigkeit im mittleren Bereich. Die Langsamheiler mit Plateauphase verteilten sich demgegenüber relativ gleichmäßig. Die statistische Auswertung (Exakter Test von Fisher) ergibt, dass sich die Klassen signifikant bezüglich der primären Stabilität unterscheiden ( $p=0,030$ ).

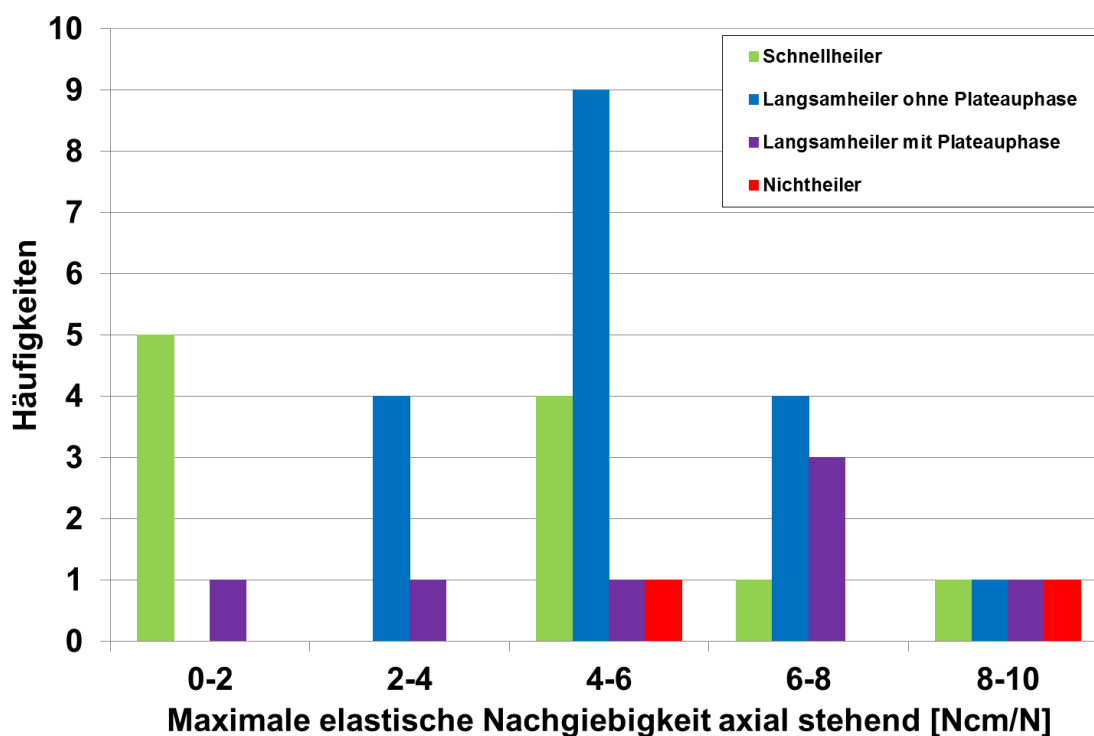
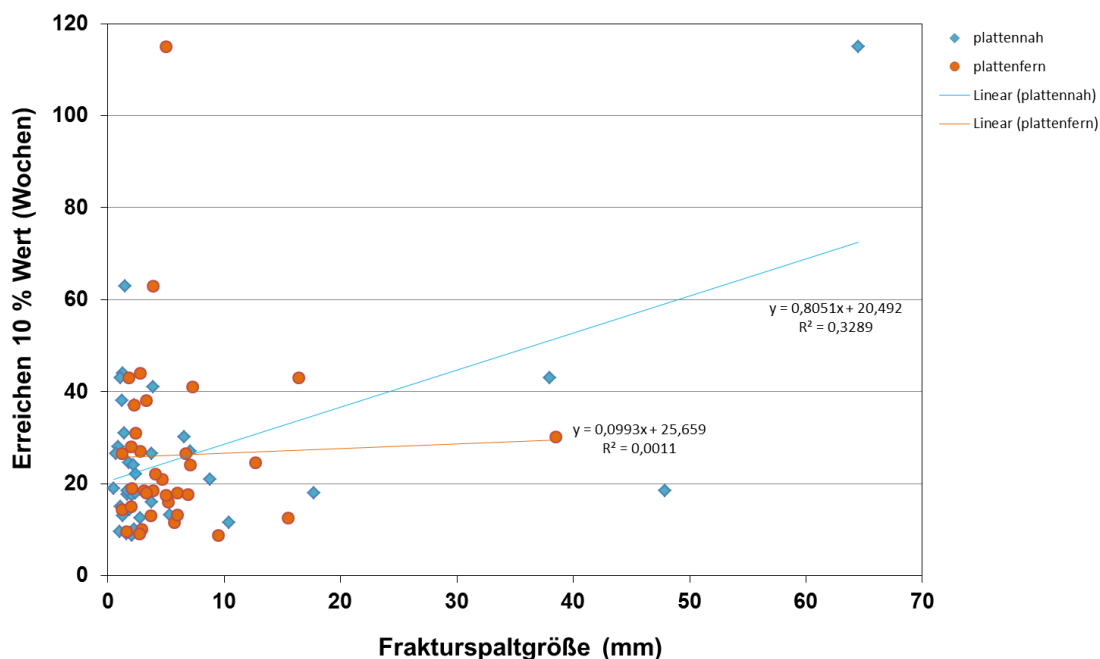


Abb. 54: Verteilung der maximalen elastischen Nachgiebigkeiten bei axial stehender Belastung für die klinischen Heilungsklassen (n=38).

### 3.5 Wirkung der Frakturspaltbreite auf den Heilungsverlauf

Es soll getestet werden, welchen Einfluss die minimale Frakturspaltbreite auf die Heilung hat. Es werden die minimale Frakturspaltbreite plattennah, die minimale Frakturspaltbreite medial und die Zeit zum Erreichen des 10%-wertes verwendet. In Abbil-

Abbildung 55 zeigt die Verteilung der Frakturspaltbreite plattennah und plattenfern zum Zeitpunkt des Erreichens des 10 %-Messwertes der elastischen Nachgiebigkeit dargestellt.



**Abb. 55: Zeitpunkt des Erreichens des 10 %-Messwertes der elastischen Nachgiebigkeit in Abhängigkeit von der Frakturspaltbreite plattennah (blau) und plattenfern (orange) (n=36).**

Die Regressionsanalyse zeigte eine signifikante Auswirkung der plattennahen Spaltgröße ( $p=0,0003$ ) auf die Heilungsdauer gegenüber der nicht signifikanten Auswirkung des gegenüberliegenden plattenfernen Spaltes ( $p=0,6567$ ). Nach Calori [44] wurden die Frakturspalte in drei Gruppen eingeteilt (0,5-1 cm, 1-3 cm und >3 cm). Auch diese Auswertung ergab eine signifikante Auswirkung der plattennahen Spaltgröße ( $p=0,0054$ ) gegenüber der nicht signifikanten Auswirkung des gegenüberliegenden plattenfernen Spaltes ( $p=0,9792$ ). Bei dem Patienten mit einer Heilungszeit von 115 Wochen handelte es sich wieder um den gleichen Patienten wie unter Abschnitt 3.4 beschrieben.

Wird die Auswertung ohne diesen Patienten (Fall 029) wiederholt, so werden sowohl für den plattenfernen ( $p=0,6416$ ) als für den plattennahen Frakturspalt ( $p=0,7492$ ) keine signifikanten Ergebnisse erzielt. Auch bei der Einteilung in Gruppen nach Calori [44] zeigten sich bei der Auswertung ohne Fall 029 keine signifikanten Ergebnisse bezüglich der Auswirkung auf das Erreichen des 10 % Wertes (plattennaher Frakturspalt  $p=0,4471$ ; plattenferner Frakturspalt  $p=0,7932$ ).

### 3.6 Einfluss der Pseudarthroseart auf den Heilungsverlauf

Abbildung 56 zeigt die Verteilung der Pseudarthroseart in Bezug auf die Zeit zum Erreichen des 10 %-Werts. Der einseitige Wilcoxon-Rang-Sum-Test ergab bei einem vorgegebenen  $\alpha$  von 0,05 einen signifikanten Unterschied ( $p=0,0166$ ) zwischen atrophen und hypertrophen Pseudarthrosen, d. h. hypertrophe Pseudarthrosen zeigten einen besseren Verlauf als atrophe Pseudarthrosen, während sich kein signifikanter Unterschied zwischen oligotrophen und atrophen ( $p=0,2392$ ) als auch oligotrophen und hypertrophen ( $p=0,1449$ ) Pseudarthrosen ergab.

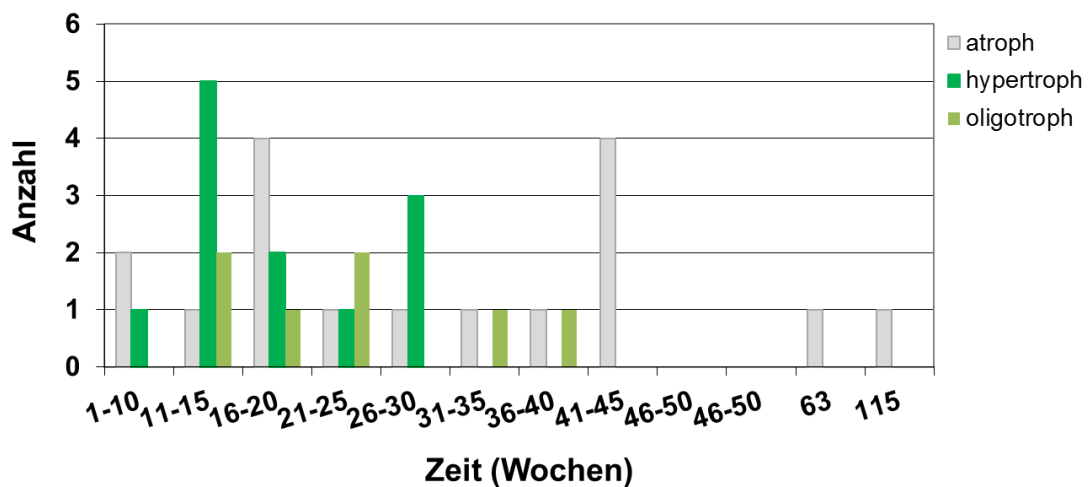


Abb. 56: Häufigkeitsverteilung der Pseudarthroseart vom Zeitpunkt der Heilung (10 %-Messwerte der elastischen Elastizität) (n=36).

### 3.7 Einfluss der Lokalisation auf den Heilungsverlauf

Abbildung 56 zeigt die Verteilung der Lokalisation der Pseudarthrose in Bezug auf die Zeit zum Erreichen des 10 %-Werts. Mit der einfaktoriellen Varianzanalyse wurde geprüft, ob die Pseudarthrosen-Lokalisation einen Einfluss auf die Heilungszeit hat. Bei einem vorgegebenen Niveau von  $\alpha=0,05$  ist der erhaltene Wert  $Pr>F$  0,6769 größer als das vorgegebene Niveau, daher liegen zwischen den 4 Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Erwartungswerte vor.

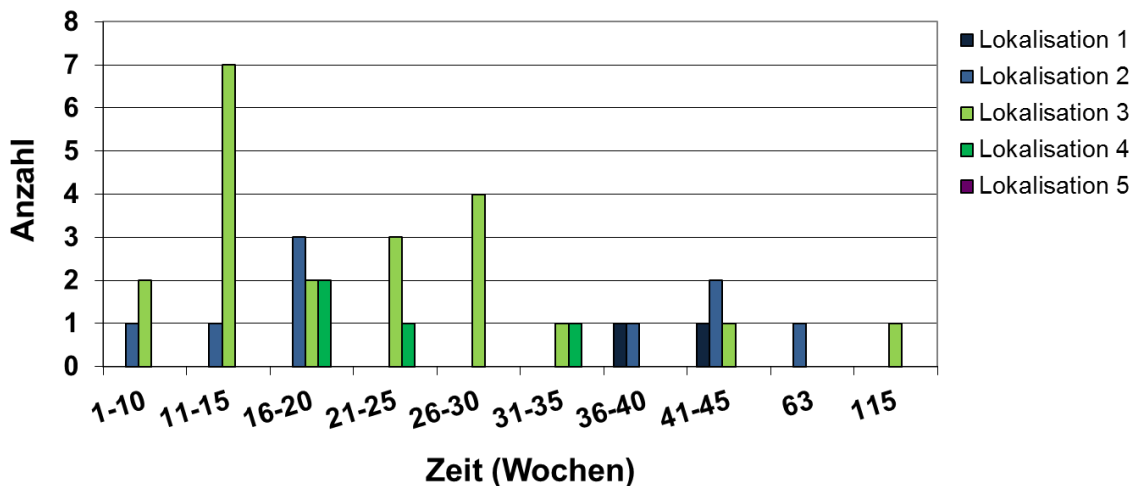


Abb. 56: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der Pseudarthrose vom Zeitpunkt der Heilung (10 %-Messwerte der elastischen Elastizität) (n=36).

### 3.8 Auswirkung des Verletzungsausmaßes auf den Heilungsverlauf

Der Abbildung 57 ist zu entnehmen, dass sowohl die Fälle mit isolierten als auch mit Mehrfachverletzungen zwischen 8 und 45 Wochen bis zum Erreichen des 10 % Wertes der elastischen Nachgiebigkeit benötigten. Von den 9 polytraumatischen Fällen heilten 4 (44 %) innerhalb 15 Wochen, während 5 Fälle (56 %) zwischen 41 und 115 Wochen bis zum Erreichen der Heilung benötigten.

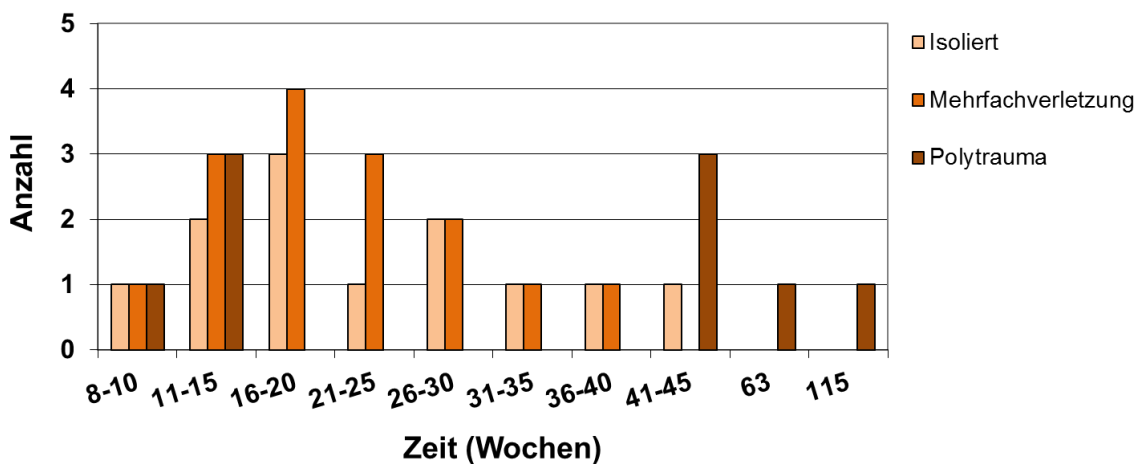


Abb. 57: Zusammenhang zwischen Heilungsverlauf und Verletzungsausmaß. Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung des Verletzungsausmaßes gegen den Heilungsverlauf (Zeit bis zum Erreichens des 10 %-Messwertes der elastischen Nachgiebigkeit) (n=36).

Die Medianwerte der Zeit bis zum Erreichen des 10 % Wertes zeigen für die Ausprägungen des Verletzungsausmaßes Unterschiede (Tabelle 2). Während die Zeit bis zum

Erreichen des 10 % Wertes bei Fällen und isolierten und Mehrfachverletzungen nicht wesentlich voneinander abweichen (im Median 21,50 Wochen bei isolierten Verletzungsausmaß und 19,00 Wochen bei Mehrfachverletzungen), beträgt die Zeit bis zum Erreichen des 10 % Werts bei den polytraumatisierten Patienten im Median 41 Wochen.

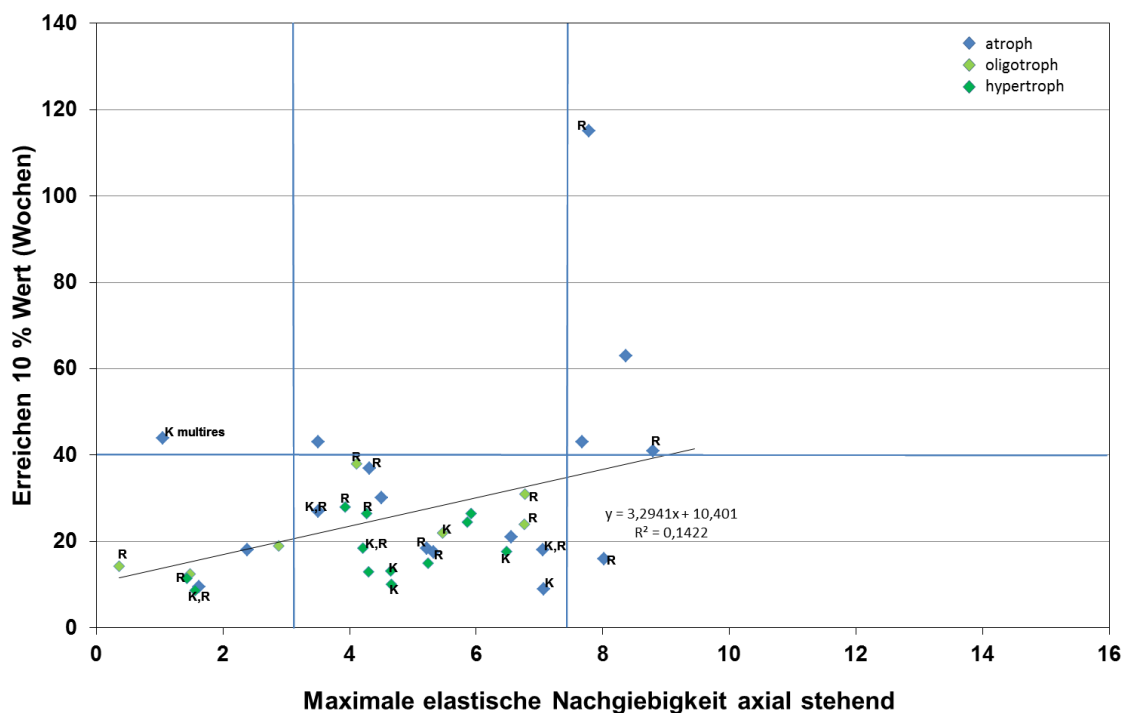
**Tabelle 2: Gemessene Zeit zum Erreichen des 10 %-Messwertes der elastischen Nachgiebigkeit in Abhängigkeit vom Verletzungsausmaß**

	Isoliert	Mehrfachverletzung	Polytrauma
<b>Anzahl</b>	12	15	9
<b>Mittelwert</b>	22,94	20,75	39,79
<b>Standardabweichung</b>	10,68	7,54	33,76
<b>Median</b>	21,50	19,00	41,00
<b>25 % Quantil</b>	14,60	15,00	14,30
<b>75 % Quantil</b>	29,50	26,50	44,00
<b>Minimum</b>	9,50	9,00	8,70
<b>Maximum</b>	43,00	38,00	115,00

Mit der einfaktoriellen Varianzanalyse wurde geprüft, ob das Verletzungsausmaß einen Einfluss auf die Heilungszeit hat. Bei einem vorgegebenen Niveau von  $\alpha=0,05$  ist der erhaltene Wert  $Pr>F$  0,0493 kleiner als das vorgegebene Niveau, daher liegen zwischen den 3 Gruppen signifikante Unterschiede bezüglich der Erwartungswerte vor.

### **3.9 Auswirkung von Pseudarthrosenart, Keimbelastung und Rauchen auf den Heilungsverlauf in Abhängigkeit von der maximalen elastischen Nachgiebigkeit**

Eine weitere Spezifizierung wird in Abbildung 58 dargestellt, in der die Pseudarthrosenart, die Keimbelastung sowie das Rauchverhalten farblich markiert wurden. Betrachtet man die Gruppe der maximalen elastischen Nachgiebigkeiten unter 3 Ncm/N, wo also eine hohe Stabilität vorherrscht, so fällt auf, dass - bis auf 1 Ausnahme - alle Patienten innerhalb von 20 Wochen heilten. Hier scheint es, dass Rauchen, Pseudarthrosenart oder Keimbesiedlung keinen Einfluss auf die Heilungsdauer haben. Es handelte sich um 3 oligotrophe, 3 atrophe und zwei hypertrophe Pseudarthrosen. Bei dem einen Patienten handelte es sich um eine beidseitige Oberschenkel-PSA, es lag eine multiresistente Keimbesiedlung und eine atrophe PSA vor, die Lokalisation des Frakturspaltes war 1 (proximale Femurschaft), was dazu beitragen könnte, dass sich der Heilungsverlauf verzögerte.



**Abb. 58: Wirkung der maximalen elastischen Nachgiebigkeit axial stehend auf die Zeit zur Erreichung des 10 % Wertes der elastischen Nachgiebigkeit (n=36), Keimbelastung (K), Raucher (R).**

Bei der Gruppe der maximalen elastischen Nachgiebigkeiten über 7 Ncm/N, wo von einer eher instabilen Ausgangslage ausgegangen werden kann, liegen mit einer Ausnahme die Heilungszeiten über 40 Wochen. Es handelt sich in allen Fällen um atrophe Pseudarthrosen.

Liegen die Werte der maximalen elastischen Nachgiebigkeiten zwischen 3 Ncm/N und 7 Ncm/N können - bis auf einer Ausnahme mit einer Heilungszeit von 43 Wochen - 2 Gruppen ausgemacht werden: Patienten, die innerhalb 20 Wochen heilten und Patienten, die zwischen 20 und 40 Wochen heilten. In der Gruppe  $\leq 20$  Wochen gab es 6 hypertrophe und 5 atrophe Pseudarthrosen, in der Gruppe  $>20$  Wochen gab es 4 hypertrophe, 4 oligotrophe und 5 atrophe Pseudarthrosen.

Grafisch scheint sich ein Einfluss von Rauchen, wenn die Werte der maximalen elastischen Nachgiebigkeiten zwischen 3 Ncm/N und 7 Ncm/N liegen, auf den Heilungsverlauf zu ergeben. Eine Überprüfung des Einflusses Rauchen auf die Erreichung des 10 % Wertes der elastischen Nachgiebigkeit im Wilcoxon-Rang-Sum-Test ergab bei einem vorgegebenen  $\alpha$  von 0,05 einen signifikanten Unterschied ( $p=0,0482$ ).

### 3.10 Zusammenstellung der Auswirkungen der erhobenen Parameter auf den Heilungsverlauf

Die erhobenen Parameter wurden einzeln hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die gemessene Zeit zum Erreichen des 10%-Messwertes mittels entsprechender statistischer Verfahren geprüft (Tabelle 3). Statistisch signifikant auf dem Testniveau von  $\alpha=0,05$  ist das Verletzungsausmaß ( $p=0,0493$ ), Art der Pseudarthrose (hypertroph versus atroph) ( $p=0,0166$ ), die plattennahe Frakturspaltbreite ( $p=0,0003$ ) sowie die maximale elastische Nachgiebigkeit bei axial stehender Belastung ( $p=0,0235$ ). Die maximale elastische Nachgiebigkeit bei der axial liegenden Belastung liegt knapp über dem Testniveau von  $\alpha=0,05$  ( $p=0,0730$ ).

Es zeigten sich statistisch gesehen insbesondere keine Einfüsse von allgemeinen Risikofaktoren. Es ist anzumerken, dass, da Pseudarthrose ein multifaktorielles Geschehen ist, im Einzelfall dementsprechende Zusammenhänge dennoch bestehen können.

**Tabelle 3: Analyse der unterschiedlichen Parameter bezüglich ihrer Wirkung auf die Erreichen des 10 % Wertes (n=36)**

Allgemeine Risikofaktoren	p-Wert	Testverfahren
Altersverteilung	p=0,7317	Regressionsanalyse
Geschlechtsverteilung	p=0,3966	Einfaktorielle Varianzanalyse
Rauchverhalten	p=0,3048	Einfaktorielle Varianzanalyse
Body-Mass-Index	p=0,1302	Regressionsanalyse
Keimnachweis	p=0,2922	Einfaktorielle Varianzanalyse
<b>Lokale Risikofaktoren</b>		
Verletzungsausmaß	<b>p=0,0493</b>	Einfaktorielle Varianzanalyse
Art der Pseudarthrose (hyper- vs atroph)	<b>p=0,0166</b>	Wilcoxon-Rang-Sum-Test
Lokalisation	p=0,6769	Einfaktorielle Varianzanalyse
Voroperationen	p=0,6632	Einfaktorielle Varianzanalyse
Vorherige Behandlungsdauer	p=0,7898	Regressionsanalyse
Letztes Implantat	p=0,8522	Einfaktorielle Varianzanalyse
Plattennahe Frakturspaltbreite	<b>p=0,0003</b>	Regressionsanalyse
Plattenferne Frakturspaltbreite	p=0,6567	Regressionsanalyse
Maximale elastische Nachgiebigkeit		
- axial liegende Belastung	p=0,0730	Regressionsanalyse
- axial stehende Belastung	<b>p=0,0235</b>	Regressionsanalyse
- varus Belastung	p=0,1775	Regressionsanalyse
- valgus Belastung	p=0,2441	Regressionsanalyse



## 4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, Kenntnisse von Parametern zur Klassifizierung der Heilungskurven von Femurpseudarthrosen und deren Analyse zu erlangen, um ein prognostisches Instrument zur Beurteilung des Heilungsfortschrittes mittels eines mit Telemetrie instrumentierten internen Fixateurs bei Pseudarthrosen zu erhalten. Des weiteren erfolgte eine Analyse der Patientendaten bezüglich Einflussfaktoren auf den Heilungsverlauf der mit einem instrumentierten Implantat gemessenen elastischen Nachgiebigkeit wie Stabilität der Osteosynthese, Frakturspaltbreite, verwendetes Implantat, Lokalisation, Verletzungsausmaß, Art der Pseudarthrose, Keimbelastung, Rauchen, Alter, Geschlecht, Vorbehandlungszeit, Voroperationen und Body-Mass-Index im Vergleich mit der Literatur.

### 4.1 Re-Pseudarthrosenrate

Von 38 Femur-Pseudarthrosen des hiesigen Patientenkollektivs wurde in zwei Fällen ein weiterer operativer Eingriff nötig, bevor es zur Heilung kam, das entspricht einer Re-Pseudarthrosenrate von 5,3 %.

In der Literatur sind Raten hinsichtlich eines weiteren operativen Eingriffs nach Femur-Pseudarthrosenbehandlung von 4 % [7], 13,9 [101], 17,0 % [125], 9,8 % [170], 9,4 % [173], 20,6 % [200] zu finden.

Wir liegen somit bezüglich der Re-Pseudarthrosenrate im unteren Bereich. Das gute Ergebnis bestätigt die Wahl des chirurgischen Vorgehens mit einer Kombination aus einem stabilen Implantat (winkelstabile Wellenplatte), wobei die Perfusion gut erhalten bleibt, in Zusammenwirken mit biologischen Faktoren (autologe Spongiosa) [121,191].

Da bei der Behandlung von atrophen Pseudarthrosen in den meisten Fällen wegen der notwendigen Spongiosaanlagerung ein direkter Zugang zur Frakturzone benötigt wird, bietet sich die Plattenosteosynthese als Stabilisierungsform an [104]. Da es bei der "klassischen" Kompressionsosteosynthese zu einer Verminderung der kortikalen plattennahen Durchblutung kommen kann, entstand die Idee der winkelstabilen Wellenplatte, bei der der Frakturbereich überbrückt wird und die zudem verbesserte Verankerungsvoraussetzungen aufweist [28,104]. Die Wellenplatte bietet viele mechanische Vorteile, wobei als erstes die durch die Wellenform bedingte Verbesserung der mechanischen Rolle durch Verteilung der Biegekraft über einen großen Bereich anstelle des

Fokussierens der Biegekraft auf ein lokales Fulcrum, was zu einem konsequent geringeren Auftreten von Implantatversagen führt, zu nennen ist [28,121,170]. Weiter funktioniert im Falle eines medialen kortikalen Defekts die Wellenkrümmung der Platte bei axialer Belastung als laterales Spannband, wobei der intakte oder wiederhergestellte laterale Kortex in diesen Fällen die Kompressionskräfte auf den Femur unterstützt [58,121]. Die Betonung der Erhaltung einer guten Durchblutung ist von fundamentaler Wichtigkeit für das zwischen der Platte und dem Knochendefekt eingebrachte Knochentransplantat [170].

Die winkelstabile Plattenosteosynthese bietet die Vorteile der winkelstabilen Verankerung mit einer minimalinvasiven Implantationstechnik und postoperativer Funktionsstabilität und hat sich zur Versorgung von Frakturen der langen Röhrenknochen bei bestimmten Indikationen wie Pseudarthrosen, periprothetischen Frakturen, pathologischen Frakturen und Korrekturosteotomien bewährt, wobei bei gelenknahen Brüchen ihre biomechanischen Vorteile besonders zur Geltung kommen [104]. Seit der Einführung des Konzepts der Wellenplattenosteosynthese wurde diese deshalb benutzt, um Pseudarthrosen von diaphysären Frakturen der langen Röhrenknochen zu behandeln [7,28,170,188].

Im Rahmen unserer Behandlungsstrategie wurde das „Diamond Konzept“ (siehe Punkt 1.5.1) ähnlich diskutiert. Die biologische Kammer wurde bereitgestellt durch Anfrischen/Resektion der Pseudarthrose, die Vaskularität durch minimalinvasives Einbringen einer Wellenplatte, welche die Vaskularität der Frakturzone nicht beeinträchtigt, das Herstellen eines entsprechenden mechanischen Umfeldes mittels winkelstabiler Wellenplatte aus Titan zur Stabilisierung sowie die Verbesserung der Knochenvitalität durch Einbringung von autologer Spongiosa, welche osteogene Zellen, osteokonduktives Material als auch Wachstumsfaktoren besitzt. Zusätzlich wurde zur Vermeidung einer Infektion eine Antibiotikakette eingelegt.

## **4.2 Heilungsverläufe**

### ***4.2.1 Klinischer Heilungsverlauf***

Bei unserem Patientenkollektiv lag der Zeitpunkt der klinischen Heilung in 66,7 % der Fälle zwischen 16 und 30 Wochen (Minimum 13 Wochen, Maximum 115 Wochen), wobei zwei Patienten sehr lange Heilungszeiten von 69 und 115 Wochen aufwiesen.

Der Median von 23 Wochen, entspricht 5,3 Monate, liegt in dem in der Literatur als optimale Heilungszeit für Femurpseudarthrosen angegebenen Bereich [212].

Die Heilungszeit bei frischen Frakturen wird bei Erwachsenen zwischen 6 Wochen und 12 Monaten gesehen, abhängig vom betroffenen Knochen, Lokalisation der Fraktur, Natur der Verletzung und Qualität des Weichteilgewebes [77,82,161,216]. Die Zeit, die ein Knochen zur Heilung benötigt, ist variabel und hängt nicht nur von den vorgenannten lokalen Faktoren ab, sondern auch von der physiologischen Leistungsfähigkeit des jeweiligen Patienten [128]. Im Wachstumsalter ist die Dauer der Frakturheilung wesentlich kürzer (ca. 3-6 Wochen) [103].

Nach Weber heilen vitale Pseudarthrosen unter stabilen Verhältnissen innerhalb von 3 bis 4 Monaten in der Regel aus, während avitale Pseudarthrosen im Durchschnitt doppelt so lange brauchen [212].

Furlong et al. [77] berichteten über eine Heilungszeit bei Pseudarthrosen des Oberschenkels nach Wechsel auf einen aufgebohrten Verriegelungsnagel (engl. exchange reamed nailing) von durchschnittlich 24,6 Wochen bei gleichzeitiger Anwendung von zusätzlichem Knochentransplantat (n=12), während die Heilungszeit bei den Fällen nach dem Wechsel auf aufgebohrten Verriegelungsnagel ohne Transplantatversorgung (n=13) 36,2 Wochen betrug.

Khanfour und Zakzouk [121] behandelten 11 Patienten mit aseptischen Pseudarthrosen von distalen metaphyären-diaphysären Femurfrakturen nach intramedullärer Verriegelungsnagelung mit Wellenplattenfixation und einem eingefügten trikortialen, aus dem Beckenkamm entnommenen Transplantat mit dem Nagel in situ. Die komplette klinische und radiologische Heilung ohne Komplikationen erfolgte in allen Fällen im Mittel von 7,5 Monaten [121]. Khanfour und Zakzouk folgerten, dass die augmentative Wellenplattenfixation mit einer trikortikalen Beckenkammstrebe (engl. tricortical iliac strut graft) für Pseudarthrosen der distalen diaphysär-metaphysären Femurschaftfraktur nach intramedullärer Nagelung eine biologische und einfache Lösung darstellt [121].

Banaszkiewicz et al. [18] folgerten aufgrund ihrer prospektiven Studie über Nagelwechsel bei aseptischen Pseudarthrosen von Femurfrakturen, dass obwohl Frakturheilung letztendlich in 95 % der Fälle erreicht wurde, Komplikationen nach dem Nagelwechsel in 11 von 19 Frakturen (58 %) auftraten und eine zusätzliche Operation erforderlich war, um eine Heilung zu erreichen oder um Komplikationen zu beseitigen und

empfehlen, dass die Rolle des Wechsels auf aufgebohrtem Nagel in der Behandlung von Femurpseudarthrosen neu abgeschätzt werden sollte. Die 11 nach dem Nagelwechsel geheilten Pseudarthrosen benötigten im Mittel 9 Monate bis zur röntgenologischen Konsolidierung; als weiteres operatives Vorgehen erfolgten 4 Wiederholungen des Nagelwechsels, 2 Ilizarov-Anwendungen und 5 Nagelentfernungen [18].

Hierholzer et al. [101] untersuchten in ihrer Studie 72 Pseudarthrosen des Femurschaftes und gingen der Frage nach, ob der Verfahrenswechsel auf intramedulläre aufgebohrte Verriegelungsnagelung die Behandlungsmethode der Wahl für aseptische Femurschaftpseudarthrosen darstellt. Knöcherne Heilung wurde in 98 % der Fälle erreicht, bei 61 % erfolgte die Knochenheilung zwischen 2 und 5 Monaten, bei 21 % zwischen 5 und 8 Monaten und bei 18 % überschritt sie 8 Monate.

Chen et al. [46] gaben an, dass alle Pseudarthrosen im Mittel nach 5,3 Monaten (Spannweite 4-8 Monate) heilten, wobei in 3 Fällen eine Infektion des kleinen Schnittes (superficial incision) sowie in einem Fall eine verzögerte Heilung des Schnittes auftrat und ansonsten keine Komplikationen zu verzeichnen waren [46].

DeGuyver et al. [89] hatten in ihrer retrospektiven Untersuchung zum Ziel, die Methode der Judet-Kortikation bei der Behandlung von Pseudarthrosen zu verifizieren und zeigten, dass diese Methode, die Judet mit 99 % Heilungsrate innerhalb von 8 Monaten angegeben hatte, auch in einem anderen Krankenhaus ähnlich gute Ergebnisse erbrachte.

Sowohl die Ergebnisse hinsichtlich Heilungsdauer von Pseudarthrosen aus dem hiesigen Patientenkollektiv wie auch der Literatur zu entnehmen lassen zu dem Schluss kommen, dass mit Heilungszeiten von etwa 5 Monaten für normale Verläufe zu rechnen ist, insbesondere aber, dass auch nach sehr langer Zeit noch eine Heilung erfolgen kann.

## ***4.2.2 Heilungsverlauf in den Messungen der elastischen Nachgiebigkeit***

### ***4.2.2.1 Monitoring des Heilungsverlaufs anhand der Kurvenform von Messungen der elastischen Nachgiebigkeit***

In dieser Arbeit haben sich für Femurpseudarthrosen verschiedene Typen von Kurvenformen in Abhängigkeit vom Heilungsverlauf der knöchernen Konsolidierung herauskristallisiert. Als Schnellheiler in dieser Arbeit wurden diejenigen definiert, die ihre Hei-

lung innerhalb 16 Wochen erlangten. Für Femurfrakturen wird in der Literatur eine durchschnittliche Konsolidationszeit von 16 Wochen angegeben [159,208]. Die Klasse der Schnellheiler beinhaltet entsprechend ungestörte Heilungsverläufe.

Generell schritt bei den Langsamheilern und den Langsamheilern mit Plateauphase die stetige Abnahme der elastischen Nachgiebigkeit zwar langsamer voran als die der Schnellheiler, „über kurz oder lang“ führte die Behandlung jedoch zur Heilung. Bei den Nichtheilern war entsprechend über lange Zeit (>31 Wochen) keine stetige Abnahme der elastischen Nachgiebigkeit zu verzeichnen, so dass eine operative Intervention notwendig wurde. Die bei Burny et al. [37] genannten 200 Tage postoperativ, d.h. 28,5 Wochen - allerdings bei frischen Frakturen, als Indikator für eine Pseudarthrose fanden sich entsprechend für die beiden Nichtheiler des Patientenkollektivs - Pseudarthrosen - dieser Arbeit.

Es gibt nur wenig klinische Studien [37,52,93,113,118,168], die sich mit dem Monitoren von Messungen der Steifigkeit während der Knochenheilung befassen, wobei zwischen direkter Messung (Messung der Deformation am Knochen) und indirekter Messung (Messung der Belastung am Fixateur) unterschieden werden kann. Diese beziehen sich auf Messungen bei humanen Tibiaschaftfrakturen mit Fixateur-externe-Systemen.

Burny et al. [37] berichteten über den Heilungsverlauf von 231 Tibiafrakturen, die mit mittels Dehnungsmessstreifen instrumentierten externen Fixateuren versorgt wurden, wobei sie vier verschiedene Heilungszeitklassen nach der Auswertung der Fixateurdeformation gegen die Heilungszeit (indirekte Messung) beschrieben, und zwar schnelle Heilung (Heilung in weniger als 100 Tage), normale Heilung (Heilung innerhalb von 101-150 Tagen), langsame Heilung (Heilung in mehr als 150 Tagen) und Pseudarthrosen, die eine neue operative Versorgung benötigen. War keine Abnahme in der Fixateurdeformation nach 200 Tagen postoperativ festzustellen, war dieses ein guter Indikator für eine Pseudarthrose [37].

Um die Messungen für die verschiedenen Patienten vergleichen zu können, definierte Claes [55] das erste postoperative Signal als 100 % und die folgenden Signale während des Heilungsprozesses entsprechend als Prozentsatz des ersten postoperativen Wertes. Wie bei Claes [55] wurde in dieser Arbeit ebenfalls der frühe maximale postoperative Messwert als 100 % definiert und die folgenden Signale während des Heilungsprozesses entsprechend als Prozentsatz des maximalen postoperativen Wertes. Claes [55] definierte Frakturen als „geheilt“, wenn die Deformation der Knochen-

schrauben unter Belastung unterhalb des 10 %-Wertes des initialen postoperativen Wertes lag.

Der Literatur ist zu entnehmen, dass der Fortschritt der Frakturheilung in direkter Beziehung zur ansteigenden Steifigkeit und Festigkeit der heilenden Fraktur steht, so dass die Bewertung des Fortschreitens der Frakturheilung auf das Messen der mechanischen Stabilität der heilenden Fraktur basieren kann [13,51].

Generell zeigte sich, dass die stetige Abnahme der elastischen Nachgiebigkeit den Heilungsfortschritt anzeigt. Auch Claes et al. [51] beschrieben die Kurvenform für Normalheiler als stetigen Fall. Insbesondere wurde keine plötzliche Änderung, zum Beispiel durch eine theoretisch denkbare schnelle Kalzifizierungsphase, beobachtet.

Seide et al. [191] verglichen die mit telemetrisch instrumentierten Fixateur interne bei Femurspseudarthrosen ermittelten Messwerte mit Computertomographien, die routinemäßig von jedem Patienten nach 12 Wochen angefertigt wurden und fanden heraus, dass bereits bevor radiologische Zeichen der Heilung gestellt werden konnten, ein erheblicher Rückgang der relativen elastischen Nachgiebigkeit zu verzeichnen war.

Schneider [184] fand bei seinen Messungen mit einem telemetrisch instrumentierten Femurmarknagel, dass, während die ansteigende Steifigkeit durch die abfallenden Implantatlastkomponenten der axialen Teilbelastung von 250 N zwischen der 6 und 8 Woche einen signifikanten Sprung zeigte, radiologische Zeichen in Bezug auf Kallusbildung noch nicht auftraten.

Claes et al. [51] fanden ebenfalls, dass die Methode der indirekten Messung von Fraktursteifigkeit bei Tibiafrakturen im Durchschnitt die Heilungszeit 2,5 Wochen eher im Vergleich zur radiologischen Bewertung anzeigte und somit die Behandlungszeit dementsprechend verkürzen könnte.

Sowohl die Ergebnisse dieser Arbeit als auch der Literatur lassen somit den Schluss zu, dass die Bewertung des Fortschreitens der Fraktur- bzw. Pseudarthrosenheilung auf dem Messen der mechanischen Stabilität der heilenden Fraktur basieren kann.

#### ***4.2.2.2 Vergleich der Zeitdauer der klinischen Heilung mit Messungen der elastischen Nachgiebigkeit***

Bei unserem Patientenkollektiv unterschied sich die Zeitdauer der klinischen Heilung von der Zeitdauer der Messung bei Erreichen des 10 %-Wertes im Median lediglich um

3 Tage. Bei der verwendeten Methode entspricht eine Messung der relativen elastischen Nachgiebigkeit von 10 %, dass 90 % der Last vom Knochen getragen wird.

Claes et al. [55] definierten in einer klinischen Multicenterstudie an 100 Tibiafrakturen, die mit verschiedenen externen Fixateuren versorgt wurden, Frakturen als „geheilt“, wenn die Verformung der Knochenschrauben unter Last unterhalb des 10 %-Wertes des initialen postoperativen Levels oder unterhalb der Genauigkeit des Messinstruments lagen.

Aus den Ergebnissen ist zu schließen, dass eine Abschätzung der klinischen Heilung durch das Unterschreiten des 10% Wertes, vereinfachend für den klinischen Alltag, besonders praktikabel erscheint.

Biomechanisch ist jedoch kritisch anzumerken, dass die Messung des 10 %-Wertes auch von der Steifigkeit des Implantates abhängig ist. Je steifer das Implantat, desto mehr Last geht bei fest konsolidierten Knochen weiterhin über das Implantat. Für anders dimensionierte Implantate muss also entsprechend geprüft werden, welcher Prozentwert einer klinischen Heilung entspricht.

### **4.3 Prognose**

Bei unserem Patientenkollektiv zeigte sich jeweils ein signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,0001$ ) zwischen der Gesamtdauer bis zur klinischen Heilung und der Zeitdauer bis zum Erreichen von 75 % ( $R^2 = 0,5637$ ), 50 % ( $R^2 = 0,6251$ ), 25 % ( $R^2 = 0,8736$ ) und 10 % ( $R^2 = 0,9574$ ) der initialen elastischen Nachgiebigkeit. Der gefundene Zusammenhang war linear, so dass über die Gleichung der Regressionsgeraden eine Abschätzung der verbleibenden Heilungszeit aus dem Zeitpunkt des Erreichens der jeweiligen Prozentwerte rechnerisch erfolgen konnte und somit eine Prognose des individuellen weiteren Heilungsverlaufs möglich war. Die Linearität ist zwar praktisch, jedoch überraschend, wenn man bedenkt, wie viele auch nicht lineare Einflüsse auf die Kallusheilung einwirken. Mittels eines „Prognosefaktors“ P kann die Gesamtzeit bis zur klinischen Heilung, im Rahmen einer gewissen statistischen Ungenauigkeit, vorhergesagt werden, wobei der in dieser Arbeit errechnete Wert des Faktors theoretisch für alle Patienten gilt, bei denen die gleichen mechanischen (z.B. Design des Implantats, Lokalisation Femur) und klinischen Bedingungen (z.B. traumatische Pseudarthrose, Spongiosaplastik) wie in dieser Arbeit vorliegen.  $R^2$  als Gütemaß der linearen Regression zeigte, dass die Verlässlichkeit der Prognose um so besser wird, je näher sich die Heilungszeit in Rich-

tung Endzeitpunkt der Heilung bewegt und desto geringer somit die Störeinflüsse werden.

In der Literatur sind verschiedene Ansätze beschrieben, eine Prognose über den Heilungsverlauf zu erreichen. Neben den morphologischen Kriterien wie Standard-Radiologie und bildgebende Verfahren empfehlen Calori et al. [41] die Einführung von biomechanischen Tests (Orthometer, Strain-gauge bar und andere) als adjuvante Parameter für eine frühzeitige Diagnose, wodurch Messungen und Vergleich von absoluten mathematischen Indikatoren die Studien zum Frakturheilungsprozess in verschiedenen Patienten mit verschiedenen Typen von Frakturen zulassen. Allerdings werden sowohl Orthometer (Radiogonometer) als auch Strain-gauge bar an externen Fixateuren befestigt, im Gegensatz zu dem hier verwendeten telemetrischen Messsystem für den internen Fixateur. Das von Kenwright et al. [118] entwickelte und am externen Fixateur angebrachte Orthometer erlaubte eine quantitative Messung des Heilungsprozesses bei Tibiafrakturen anhand der Steifigkeit (Nm/degree).

Bis heute ist es weiterhin schwierig, eine präzise normale Konsolidation von Knochen vorherzusagen [225]. In der klinischen Praxis werden Nativröntgenbilder und CT benutzt, doch die Brauchbarkeit der Resultate ist begrenzt und korreliert oftmals nicht mit der funktionalen Heilung [94]. Hankenson et al. schließen, dass eine „diagnostische Lücke“ von 6-8 Wochen existiert, während der weder der Patient noch der Kliniker Kenntnis über eventuelle Heilungsprobleme haben [94]. Um diese Lücke zu schließen, wurden Versuche mit serologischen Untersuchungen getätigt. Eine prospektive kontrollierte Studie mit initial 103 Patienten zeigte, dass der TGFbeta1-Serum-Level 4 Wochen nach Trauma einen Hinweis geben könnte, ob sich eine Pseudarthrose ausbildet [224]. 10 Patienten der initialen Studie entwickelten einen atrophen Typ verzögerter Knochenheilung und wurden mit 10 Patienten mit normaler Frakturheilung verglichen [224]. Ein Anstieg der TGFbeta1-Level bis zu 2 Wochen nach Fraktur wurde in beiden Gruppen gefunden mit anschließendem Abfall der Serumkonzentration bis 6 Wochen nach Fraktur [224]. Jedoch trat bei den Patienten mit verzögerter Frakturheilung der Abfall der Serumkonzentration von TGFbeta1 gegenüber der Kontrollgruppe signifikant früher auf ( $p=0,00006$ ), und zwar 4 Wochen nach Trauma, womit die prädiktive Rolle des TGFbeta1 in der Frakturheilung in Betracht gezogen werden kann [224]. Diese Resultate wurden bestätigt mit über 30 Patienten je Gruppe [94]. Klinisch bedeutet dies, dass die Diagnose einer Pseudarthrose zuverlässig nach 4 Wochen gestellt werden und die Patienten in diesem frühen Stadium mit entsprechenden Maßnahmen zur



Unterstützung der Knochenheilung bedacht werden könnte [94]. Interessant ist, dass die Kurvenform der TGFbeta1 Serum-Level der Kurvenform der in dieser Arbeit gewonnenen elastischen Nachgiebigkeit ähnelt. Eine Untersuchung, wie der TGFbeta1-Serum-Level mit der elastischen Nachgiebigkeit korreliert, könnte weiteren Aufschluss bezüglich Frakturheilungsmonitoring bringen.

Reinke et al. [166] untersuchten in einer Studie bei 15 Patienten mit isolierter, geschlossener Tibiakopffraktur die Beziehung zwischen Immunreaktivität und Heilungserfolg und entdeckten, dass eine verzögerte Frakturheilung signifikant mit erhöhten Werten von CD8<sup>+</sup>-T-Zellen (terminally differentiated CD8<sup>+</sup> effector memory T (T<sub>EMRA</sub>) cells) im peripheren Blut korreliert ist und sind der Meinung, dass die Daten zeigen, dass das individuelle adaptive Immunitätsprofil (Häufigkeit von CD8<sup>+</sup>-T<sub>EMRA</sub>) im peripheren Blut ein zuverlässiger Marker sein könnte, Patienten mit mangelhafter Knochenheilung zu identifizieren, um frühzeitig unterstützende Maßnahmen ergreifen zu können. Patienten mit normaler und verzögerter Heilung waren ähnlich bezüglich Frakturklassifikation, Alter, Geschlecht, Größe sowie Gewicht und die verzögerte Frakturheilung war nicht assoziiert mit einer höheren klinischen Inzidenz bezüglich Infektion [166]. Außerdem fanden die Autoren in einer Studie mit Mäusen heraus, dass die Abwesenheit von CD8<sup>+</sup>-T-Zellen die Knochenheilung verbessert, während eine Zuführung von CD8<sup>+</sup>-T-Zellen zu einer Beeinträchtigung der Knochenheilung führte, was ihre bei Patienten gewonnenen Erkenntnisse unterstützt, dass diese CD8<sup>+</sup>-T<sub>EMRA</sub>-Zellen entweder gezielt angegangen werden oder als Marker für Patienten mit verzögerter Knochenheilung dienen könnten [166].

Van Bardenwijk et al. [208] postulierten, dass ein niedriges Niveau von zirkulierenden BMPs zu einer verzögerten Frakturheilung führen könnte. Das Ziel ihrer Studie war, die Differenzen der Level von zirkulierenden BMP-2, -4, -6, -7 und -9 bei Patienten mit Tibia- oder Femurfrakturen zu quantifizieren, die entweder eine normale oder eine verzögerte Frakturheilung aufwiesen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die zirkulierenden BMP-2, -4, -6 und -7 Plasmaspiegel sich nicht zwischen 34 Patienten mit normaler Frakturheilung und 31 Patienten mit verzögerter Frakturheilung unterschieden und der Median des BMP-9-Spiegels ebenfalls statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Patientenkollektiven war. Es wurde daraus gefolgert, dass sich im allgemeinen die BMP-Konzentrationen nicht statistisch signifikant zwischen den Patienten mit normaler und verzögerter Frakturheilung unterscheiden und dass hohe zirkulierende BMP-9-Level zwar mit einer schnelleren Frakturheilung assoziiert zu sein scheinen,

aber dies offenbar nicht ausschlaggebend ist [208], so dass der klinische Gebrauch von BMP-2, 4, -6 und -7-Spiegeln als Prediktor-Marker für verzögerte Frakturheilung sehr begrenzt scheinen. Lediglich die hohen zirkulierenden BMP-9 Levels waren assoziiert mit schnellerer Frakturheilung, was die These der potentiell wichtigen Rolle von BMP-9 in der Frakturheilung unterstützt [208]. Normale Frakturheilung wurde dabei definiert als Heilung innerhalb von 9 Monaten nach Verletzung, während eine verzögerte Frakturheilung als Heilungszeit größer 9 Monaten definiert wurde [208].

Alierta et al. [5] beschrieben eine Finite-Element-Modell-Schnittstelle (interface finite element model) zur Vorhersage des Heilungs-Outcomes von Knochenfrakturen. Obgleich viele Faktoren die Frakturheilung beeinflussen, haben schon vor langer Zeit experimentelle Studien [54] ergeben, dass die interfragmentäre Bewegung (IFM=englisch „interfragmentary movement“) einer der Hauptregulatoren für den Verlauf der Knochenheilung darstellt [5]. In diesem Sinne können Rechenmodelle helfen, mechanisch-basierte Behandlungen der Frakturheilung zu verbessern [5]. Basierend auf diesen Fakt, empfahlen Alierta et al. ein rechnergestütztes mechanisches Modell, um die Knochenfrakturheilung zu beschreiben. Es war in der Lage, den zeitlichen Verlauf der IFM im Vergleich zu in vivo Messungen unter verschiedenen mechanischen Bedingungen zu schätzen [5]. Dieses Modell war ausschließlich durch mechanische Faktoren reguliert. Da die Knochenheilung ebenso durch andere Faktoren (chemisch, genetisch, biologisch etc.) reguliert wird, ist dieses Modell lediglich als erster gebrauchsfähiger Ansatz zu sehen, der zukünftig zusätzlich die anderen Faktoren enthalten könnte [5].

Stojadinovic et al. [198] entwickelten ein prognostisches mathematisches Modell, um Fraktur-Pseudarthrosen Heilung in einer Population vorauszusagen, die mit extrakorporalen Stoßwellen behandelt wurden. Prospektiv gesammelte Daten von 349 Patienten mit verzögerter Frakturheilung oder Pseudarthrose wurden genutzt, um ein naives Bayessches Netz-Modell zu entwickeln, um die standortspezifische Pseudarthrosenheilung bei Patienten, die mit extrakorporaler Stoßwellentherapie behandelt wurden, zu beurteilen [198]. Die Zeit bis zur Behandlung mit extrakorporalen Stoßwellen und die Lokalisation der Frakturpseudarthrose beeinflussten signifikant den Heilungsergebnis. So sank die geschätzte Wahrscheinlichkeit von Femurschaftpseudarthrosenheilung bei 6 Monaten von 79 % auf 63 %, wenn die Zeit zwischen Verletzung und der ersten Behandlung mit Stoßwellen von  $\geq 181$  auf  $> 339$  Tagen anstieg [198]. Obgleich die Studienpopulation begrenzt war auf Patienten mit Stoßwellentherapie, könnten die Bayes-

angelehnten prädiktiven Modelle auch für Anwendungen anderer Fraktur- oder Pseudarthrosenpopulationen möglich sein [198].

Schoierer et al. [185] hatten das Ziel, mittels DCE-MRI (dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging) in einer prospektiven klinischen Pilot-Studie die vaskulären Charakteristiken von Pseudarthrosen der langen Röhrenknochen zu analysieren und zu evaluieren, ob DCE-MRI die Vaskularität innerhalb von Pseudarthrosenspalten einschätzen kann und so den klinischen Outcome besser vorhersagen kann als der klinische NUSS-Score. Die Hypothese von Schoierer war, dass eine vaskularisierte Pseudarthrose in DCE-MRI ein besseres klinisches Resultat aufweisen würde, was sich auch in ihrer Studie bestätigte [185]. In ihrer Studie zeigte sich, dass der klinische NUSS-Score den Outcome vorhersagen kann und eine vorläufige Einschätzung ermöglichte, aber DCE-MRI das Behandlungsergebnis von knöchernen Pseudarthrosen besser voraussagte, besser reproduzierbar war als der klinische NUSS-Score und eine bessere Kombination von Sensitivität und Spezifität aufwies. Bei 57 Frakturen wurden die DCE-Parameter ausgewertet, wobei die Sensitivität/Spezifität von vaskularisierten Pseudarthrosen, als Indikator für ein gutes Outcome, bei 83,9 % / 50,0 % lag im Vergleich zu den NUSS-Daten (n=49) mit 96,8 % / 33,3 % [185]. Schoierer et al. sind der Meinung, dass DCE-MRI ein neues Diagnosewerkzeug darstellen könnte, das dem Chirurgen ermöglicht, das CT-Outcome und die Prognose für Pseudarthrosen einzuschätzen [185]. Als Nachteil des DCE MRI ist zu nennen, dass zur Darstellung die Applikation von Kontrastmittel notwendig ist, es sich also letztlich um eine invasive Methode handelt.

Mukhopadhyay et al. [143] berichteten in ihrem Artikel über die Rolle von biochemischen Markern für die Bewertung von Frakturheilung und postulierten, dass biochemische Marker wie die im Serum vorkommende alkalische Phosphatase (Marker für die Knochenformation) und das im Urin vorkommende Hydroxyprolin (Marker für die Knochenresorption) den aktuellen Status von Knochenresorption und Knochenformation innerhalb kürzester Zeit reflektieren. 36 Patienten mit Frakturen der langen Röhrenknochen wurden für diese Studie randomisiert, wobei am Aufnahmetag der Patienten, nach der 3., 5., 8., und 12. Woche Proben gesammelt sowie Röntgenbilder angefertigt wurden [143]. Bezüglich des Grades der Kallusformation wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, die entweder eine vollständige Heilung oder eine Fehlheilung aufwiesen. Eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen der gesamten Urin Hydroxylprolinexkretion und der Serum alkalischen Phosphatase zeigten das Fort-

schreiten der Heilung in der Probe nach 12 Wochen an, so dass Mukhopadhyay et al. der Meinung sind, dass das serielle Monitoren des statistisch kalkulierten Korrelationskoeffizienten der vorgenannten beiden biochemischen Marker als eine Ergänzung zur klinischen und radiologischen Diagnostik darstellen kann [143].

Auch in der im Jahr 2015 erschienenen Studie von Das et al. [62] über Patienten mit Frakturen langer Röhrenknochen wurde über signifikante Differenzen zwischen normaler Heilung (50 Patienten) und Pseudarthrosengruppen (20 Pseudarthrosen-Patienten, 30 malunion-Patienten) bezüglich alkalischer Phosphatase im Serum, Gesamturin-Hydroxyprolin und freie Hydroxyprolin-Level mit einer positiven Korrelation zwischen Serum alkalischer Phosphatase und Gesamturin-Hydroxyprolin in der normal geheilten Gruppe berichtet. Das et al. [62] fanden somit das gleiche wie Mukhopadhyay et al. [143], so dass sie schlussfolgerten, dass serielles Monitoren von Hydroxyprolin aus Urin und alkalischer Phosphatase im Serum den aktuellen Status von Knochenumsatz in Echtzeit wiedergibt.

Singh et al. [193] waren in ihrem Review ebenfalls der Meinung, dass die Verwendung von Urin Hydroxyprolin den aktuellen Status des Knochenumsatzes anzeigt und auch deshalb ideal als Biomarker ist, weil keine tageszeitliche Variationen oder Änderung durch Ernährung oder andere physiologische Prozesse vorhanden sind.

Wigner et al. [217] beschrieben Urin-Matrix Metalloproteinasen (MMPs) als Biomarker für das Fortschreiten von Frakturheilung in einem Mausmodell. Sie nahmen ein definiertes Mausmodell mit geschlossenen Femurschaftfrakturen, bestimmten die im Urin vorkommenden MMP9 und MMP13-Proteine sowie enzymatischen Aktivitätslevel während der Frakturheilung und verglichen diese mit der mRNA und Proteinprofilen der Kallusgewebe und fanden, dass sowohl die MMP9 als auch MMP13-Level mit der mRNA-Expression und der immunhistologischen Untersuchungen der Proteine innerhalb der Kallusgewebe übereinstimmen, so dass die Level von MMP9 und MMP13 im Urin das Potential eines metabolischen Markers haben könnten, um das Fortschreiten der Frakturheilung zu monitoren [217].

Henle et al. [97] gingen davon aus, dass während der Frakturheilung und der daraus resultierenden Bildung von neuem Knochen eine große Menge von extrazellulärer Matrix synthetisiert, anschließend einem enzymatischen Remodeling und dann Mineralisationsprozess unterzogen wird und dass dieser Umbauprozess der meist kollagenen Moleküle größtenteils Matrixmetalloproteinasen (MMPs) zuschreibbar ist und deshalb

Frakturheilungsverzögerungen oder Pseudarthrosen in Beziehung zu den Konzentrationen dieser Enzyme oder ihr zeitliches Verhalten gesetzt werden könnten. In ihrer Studie sammelten Henle et al. die Serumkonzentrationen von Patienten mit operativer Behandlung nach Fraktur einer Extremität und verglichen die Serumproben von 15 Patienten mit Pseudarthrosen mit 15 Proben von normal geheilten gematchten Patienten bezüglich MMP-1/-2/-3/-8/-9/-13 und den entsprechenden Inhibitoren TIMP-1/-2 (termed tissue inhibitors of matrix metalloproteinases) [97]. Festgestellt wurde, dass zwischen den Kollektiven signifikante Serumkonzentrationsunterschiede von proMMP1, MMP8 und TIMP-1 vorlagen und dass eine veränderte Balance im MMP- und TIMP-Level eine Reflexion des lokalen Enzymregulationsmechanismus während der Frakturheilung sein könnte und in dem Prozess beteiligt ist, der zu einer Pseudarthrose führt [97].

In einer 2016 erschienenen Studie von de Seny et al. [65] über Biomarker bezüglich Entzündung und angeborener Immunität bei atrophen Pseudarthrosen nach Frakturen wurden Blutproben von 33 Patienten mit atrophen Pseudarthrosen mit denen von 53 gesunden Freiwilligen als Kontrollgruppe mittels zwei Proteomikkonzepten in 136 Spektren verglichen, um neue Biomarker zu identifizieren, die im Knochenumsatz, Entzündung, angeborener Immunität, Glykation (Verzuckerung) und Lipidmetabolismen eingebunden sind. Es wurden sieben Biomarker und verschiedene Varianten als potentielle Pseudarthrosen-Biomarker ermittelt. De Seny et al. sind der Meinung, dass hohe Expression von Hecpudin oder S100A8/S100A9 durch myeloische Zellen und die Anwesenheit von fortgeschrittenen Glykierungsendprodukten und Komplementfaktoren das Ergebnis eines lange bestehenden Entzündungsprozesses sein könnte und eine Blockierung der Makrophagenaktivierung und/oder TLR4-Rezeptor die Heilung von risikobehafteten Patienten mit Knochenfrakturen begünstigen könnte [65]. Knochenheilung in Erwachsenen stützt sich auf einen Entzündungsprozess, der die Kommunikation zwischen dem angeborenen Immunsystem und lokalen Zellen, die direkt in der Knochenbildung involviert sind, fördert. Im Frakturbereich werden Entzündungszellen wie beispielsweise Makrophagen mobilisiert, um Zellen oder Matrixtrümmer und die Gewebereparatur zu regulieren. Jedoch vermag auch eine bestehende oder eine nicht-auflösende Entzündungsantwort die Heilung hemmen und die Zerstörung von lebensfähigen Gewebe fördern oder die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokine fördern, die die Heilung beeinträchtigen können [65].

Anhand der mit dem telemetrisch instrumentierten Implantat ermittelten Messungen kann in der postoperativen Frühphase anhand der Messwerte (Verlaufskurven, prozentuale Abnahme der relativen elastischen Nachgiebigkeit) eine Aussage über die unterschiedlichen Verläufe getroffen werden. Interessant wäre für die Zukunft eine kombinierte Studie, in der der Zusammenhang zwischen der mechanischen Zunahme der Festigkeit des Knochens, einer Simulation mit der Finite-Element-Methode, biochemischen Parametern wie Hydroxyprolin, alkalischer Phosphatase oder Matrixmetalloproteinasen, dem NUSS-Score sowie DCE MRI/Röntgenuntersuchungen, somit der Zusammenhang zwischen biomechanischen, biochemischen, röntgenologischen und klinischen Parametern ermittelt wird.

#### **4.4 Einfluss der maximalen elastischen Nachgiebigkeit auf den Heilungsverlauf**

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich eine starke interindividuelle Streuung der maximalen elastischen Nachgiebigkeit, wobei eine maximale Streuung in der Größenordnung von Faktor 10 beobachtet wurde. Eine hohe elastische Nachgiebigkeit zeigt an, dass zu viel Beweglichkeit zwischen den Frakturenden herrscht.

Es fiel auf, dass im Median höhere Werte der maximalen elastischen Nachgiebigkeit für die axial stehende (4,8 Ncm/N) gegenüber der axial liegenden Belastung (2,93 Ncm/N) festgestellt wurden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass bei axial stehender Belastung durch das Gewicht des Beines im hängenden Zustand das Gewebe im Frakturspalt gedehnt wird, bevor es dann durch Absetzen des Beines auf den externen Kraftsensor gestaucht wird, während bei der axial liegenden Belastung das Gewebe im Frakturspalt ausschließlich gestaucht wird. Bei Varus-Belastung (6,29 Ncm/N) traten im Median gegenüber Valgus-Belastung (4,31 Ncm/N) höhere Werte auf. Dieses nicht lineare Verhalten ist dadurch erklärbar, dass bei der Valgus-Belastung der Frakturspalt distrahiert wird, während bei der Varus-Belastung eine Kompression des interfragmentären Gewebes erfolgt, wobei eine mögliche resultierende Abstützung zusätzlich zu einer Begrenzung der Frakturspaltbewegung führen kann.

Die maximale elastische Nachgiebigkeit entspricht einer Abschätzung der primären Stabilität der Osteosynthese. Im untersuchten Patientenkollektiv konnte beobachtet werden, dass eine relativ hohe elastische Nachgiebigkeit (>4 Ncm/N) in einigen Fällen einen verzögernden bzw. behindernden Einfluß auf die Knochenheilung zeigten. Hier

ist zu vermuten, dass zu viel Bewegung im Frakturspalt resultierte und die interfragmentäre Dehnung einen kritischen Wert erreichte.

Es wird angenommen, dass interfragmentäre Bewegung (IFM) grundsätzlich als ein stimulierender Faktor für Kallusbildung angesehen werden kann [54,76,99,156], jedoch zu große interfragmentäre Bewegungen eine Vaskularisierung und Knochenneubildung unterbinden und zu Pseudarthrosen führen können [48]. Von Bedeutung ist die Art der Bewegung. Axiale interfragmentäre Bewegung wird eher als förderlich gesehen, während Scherkräfte als schädlich gelten [15].

Es konnte in dieser Arbeit messtechnisch bestätigt werden, dass die Stabilität der Osteosynthese einen Einfluss auf die Konsolidierung des Knochens hat.

#### **4.5 Wirkung der Frakturspaltbreite auf den Heilungsverlauf**

Eine Häufung für die Anzahl der plattennahen Frakturspaltbreite zeigte sich zwischen 1 mm und 2,9 mm (55,3 %), der Median betrug 2,25 mm. Die bei einzelnen Patienten gemessenen großen Frakturspaltbreiten (17,7 mm, 38 mm bis 64,5 mm) waren auf Defekte bei Fragmentdislokation nach Mehrfragmentfrakturen zurückzuführen. Eine Häufung der plattenfernen Frakturspaltbreite lag zwischen 1 mm und 6,9 mm (76,3 %) vor, der Median zeigte sich mit 3,9 mm höher als der plattennahe Frakturspalt. Es gab auch hier einige hohe Werte als Folge von Defekten, wobei es sich aber nicht um die gleichen Patienten handelte, die die hohen plattennahen Frakturspalte aufwiesen. Statistisch signifikant zeigte sich die plattennahe Frakturspaltbreite ( $p=0,0003$ ) auf den Heilungsverlauf im Gegensatz zur plattenfernen Frakturspaltbreite ( $p=0,6567$ ). Eine Wiederholung der Auswertung ohne den Patienten (Fall 029), der einen Defekt von 64,5 mm bei Fragmentdislokation nach Mehrfragmentfraktur aufwies, zeigte sowohl für den plattenfernen ( $p=0,6416$ ) als für den plattennahen Frakturspalt ( $p=0,7492$ ) keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Es wurde überlegt, diesen Fall ausschließen. Da kein klinischer Grund feststellbar war, um diesen Fall als Messfehler anzusehen, wurde er mit in die Auswertung genommen. Dieses müsste anhand eines Kollektivs mit einer größeren Anzahl von breiten Pseudarthrosenspalten überprüft werden.

In der Literatur ist beschrieben, dass einer der wichtigsten mechanischen Faktoren die Frakturgeometrie darstellt, beschrieben durch Frakturtyp und Frakturspaltgröße [15]. Ein weiterer wichtiger mechanischer Faktor ist die Qualität der Fragmentreduktion

(fragment reduction), die durch die Größe des Frakturspaltes bestimmt wird, da sich die Fähigkeit zur Reparatur einer Fraktur mit der ansteigenden Distanz zwischen den Frakturrenden verringert [15]. Große Frakturspalte führen zu einer verminderten Größe des periostalen Kallus und verringerten Knochenbildung im Frakturspalt [14]. Frakturen mit Spalten von 2 mm oder weniger hatten mehr als 50 % des Frakturspaltes mit Knochen und Knorpel gefüllt und daher eine größere Stabilität erreicht als größere Frakturspalten mit nur 20 % Knochen und Knorpel [14,50].

Tierexperimentelle Untersuchungen von Claes et al. [50] und Augat et al. [14] zeigten, dass Frakturspaltbreite und interfragmentäre Bewegung auf die Qualität der Frakturheilung einwirkten und fanden, dass größere Frakturspalte den Heilungsprozess verzögerten. Claes et al. fanden weiterhin, dass für den gleichen Level von interfragmentärer Belastung ein großer Frakturspalt (>6mm in Schafmittelfüßen) Pseudarthrosen erzeugte [50] und demonstrierten die Korrelation zwischen Blutzufuhr und Knochenbildung, wobei größere Frakturspalte signifikant zu weniger Knochen und zu weniger neugebildeten Blutgefäßen in der Heilungszone des Frakturspaltes führten [49]. Allgemein heilen große Frakturspalten schlechter als kleine, welches in der begrenzten Kapazität der Knochenneubildung zur Überbrückung der Fragmentenden liegt [48]. Bei zu großer interfragmentärer Bewegung (Instabilität) und zu großen Frakturspalten drohte die Gefahr einer Pseudarthrose [54].

Eine direkte Übertragung der aus den Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse der Frakturspaltbreite auf den Menschen ist kritisch zu sehen, da bei den Tierversuchen „glatte“ Osteotomien erzeugt werden, während bei klinisch auftretenden Pseudarthrosen wesentlich kompliziertere Frakturspalte vorliegen und somit unterschiedliche mechanische Voraussetzungen vorliegen können.

Chen et al. [45] führten eine Simulation mit mathematischen Modellen für Angiogenese und Nährstoffversorgung, die in einen bestehenden Algorithmus für Frakturheilung integriert wurde, durch, die aus Stressanalyse, Angiogenese, Nährstoffversorgung und Gewebedifferenzierung bestand. Diese Ergebnisse wurden mit Ergebnissen aus Tierversuchen verglichen (Schaf-Metatarsi). Die Simulation ergab, dass für einen kleinen (1 mm) und mittelgroßen Frakturspalt (2 mm) die Nährstoffversorgung für die Knochenheilung ausreichend war, für einen großen Frakturspalt (6 mm) eine Pseudarthrose entweder auf fehlender Nährstoffversorgung oder inadäquater mechanischen Verhältnisse beruhte [45]. Der angenommene Algorithmus hatte dahingehend Begrenzun-



gen, dass die Analyse der Angiogenese vereinfacht wurde, indem nicht auf die Interaktionen zwischen Gefäßzellen und anderen Zellen eingegangen wurde [79].

Klinische Studien zur Frakturspaltbreite sind rar in der Literatur. Lin et al. [125] untersuchten in ihrer retrospektiven Studie die Wirkung der fragmentären Verschiebung und Morphologie an 48 mit einem Verriegelungsnagel versorgten Femurschafttrümmerfrakturen, wobei die Patienten je nach Verschiebung der Fragmente in zwei Gruppen eingeteilt wurden, und zwar zwischen dem Butterfly-Fragment und dem reduzierten Schaft gemessenen Werten  $\leq 1$  cm und  $> 1$  cm. Ziel der Studie war, zu bestimmen, ob die verbliebene Dislokation die Heilungsergebnisse nach geschlossener Reposition und interner Fixierung mit einem Verriegelungsnagel beeinflusst [125]. Die Heilungsrate der Gruppe mit geringer Frakturspaltgröße betrug nach 12 Monaten 75,9 % und die der Gruppe  $> 1$  cm 21,1 %, was statistisch signifikant war ( $p < 0,0001$ ). Die durchschnittliche Heilungszeit war 7,8 Monate in der Gruppe  $\leq 1$  cm und 13 Monate in der Gruppe  $> 1$  cm ( $p < 0,0001$ ).

Eine weitere klinische Studie von Lee et al. [123] mit 64 Fällen von Femurschaftfrakturen befaßt sich mit den Auswirkungen eines dritten Fragments (third fragment size) und der Fragmentverschiebung von Femurschaftfrakturen nach Verriegelungsnagelung, um herauszufinden, ob der Grad der Fragmentverschiebung ein Einflussfaktor für eine Pseudarthrosenentwicklung bei Femurschaftfrakturen ist. In der Gruppe  $\geq 20$  mm Fragmentverschiebung sowohl des proximalen wie des distalen Fragmentteils war die Heilungsrate signifikant geringer ( $p = 0,001$ ) und die durchschnittliche Heilungszeit länger ( $p = 0,012$ ) als in der Gruppe  $< 20$  mm. Lee et al. schlußfolgerten, dass sich Pseudarthrosen signifikant häufiger in Femurschaftfrakturen entwickeln bei Fragmenten, die länger als 8 cm sind oder wenn die Verschiebung in der proximalen Bereich 20 mm oder größer und im distalen Bereich 10 mm oder größer während der Verriegelungsnagelung. In Bezug auf die Heilungsrate hat der Grad der Fragmentverschiebung einen größeren Einfluss als das Vorliegen eines dritten Fragments [123].

Sowohl die aus der Literatur entnommenen Erkenntnisse der tierexperimentellen Untersuchungen als auch aus den beiden klinischen Studien mit Verriegelungsnägeln zeigen einen Zusammenhang zwischen Größe des Frakturspalts auf den Heilungsverlauf. Dieses spiegelt sich in unserer Untersuchung wider.

Diese Ergebnisse bestätigen die klinische Vorgehensweise, Frakturspalte operativ möglichst zu minimieren, um größere Heilungschancen zu erhalten [132].

## 4.6 Einflussfaktoren/Risikofaktoren

Im hiesigen Patientenkollektiv wurden die Faktoren maximale elastische Nachgiebigkeit, Frakturspaltbreite, verwendetes Implantat, Lokalisation, Verletzungsausmaß, Art der Pseudarthrose, Keimbelastung, Rauchen, Alter, Geschlecht, vorherige Behandlungsdauer, Voroperationen und Body-Mass-Index im Hinblick ihres Einflusses auf den Pseudarthrosenheilungsverlauf untersucht und im einzelnen mit den Literaturdaten diskutiert.

Vorab ist zu bemerken, dass im allgemeinen die Risikofaktoren für die Ausbildung einer Pseudarthrose in zwei Kategorien eingeteilt werden können, und zwar in allgemeine Risikofaktoren wie Geschlecht, Alter, Ernährungsweise, Diabetes, Osteoporose, Muskelmasse, Rauchen, chronischer Alkoholkonsum, Medikamente wie nichtsteroidale anti-inflammatorische Agenzien und in lokale Risikofaktoren wie Pseudarthrosenart, postoperativer Frakturspalt, Verletzungsausmass, Lokalisation, Voroperation, Infektion [41,56,90,132,182,197].

Ein von Santolini et al. [182] im Jahre 2015 durchgeführtes systematisches evidenzbasierendes Literaturreview bezüglich Tibia- und Femurfrakturen hatte das Ziel, die häufigsten und bedeutendsten Risikofaktoren zur Entwicklung einer Pseudarthrose zu identifizieren. Um die wichtigsten Parameter zu ermitteln, wurden folgende Parameter in dem Literaturreview untersucht: Alter, Alkoholkonsum, Kompartmentsyndrom, Diabetes, Frakturdislokation, Medikamente (Antibiotika, Antikoagulationen, Chemotherapeutika, NSAIDs, Steroide), Frakturspalt, Infektion, Grad der mechanischen Stabilität, offene Frakturposition, offene Fraktur, Osteoporose, periphere arterielle Verschlusskrankheit, chronische entzündliche Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, chronische obstruktive Lungenerkrankung, systemische Lupus erythematosus, Rauchen, Frakturtyp, Frakturlokalisierung gemäß des Vaskularisationsgrades des betroffenen Knochens [41,56,182]. Entsprechend wurde eine Stratifizierungsskala erstellt, die 10 Risikofaktoren hervorhebt: offene Frakturposition (engl. open method of fracture reduction), offene Fraktur, Vorhandensein eines postoperativen Frakturspaltes, Rauchen, Infektion, Typen von Keil- oder Trümmerfrakturen, hochgradige initiale Frakturdislokation, einen Mangel von adäquater mechanischer Stabilität des verwendeten Implantats, Frakturlokalisierung in einer gefäßarmen Zone des betroffenen Knochens und Lokalisation der Fraktur in der Tibia [182].

#### **4.6.1 Einfluss des zuletzt vor der Anwendung des instrumentierten Implantats verwendeten Implantates auf den Heilungsverlauf**

Für die Pseudarthrosenbehandlung wurden alle Patienten des Kollektivs mit einer instrumentierten Wellenplatte und autologer Spongiosa versorgt. In 94,7 % der Fälle heilten die Patienten ohne weiteren operativen Eingriff, bei 2 Patienten war ein erneuter operativer Eingriff notwendig, bevor eine Heilung erreicht wurde. Diese sehr gute Heilungsrate zeigt, dass die Verwendung einer instrumentierten Wellenplatte in Kombination mit autologer Spongiosa in schwierigen Fällen bei Pseudarthrosen eine sehr gute Wahl darstellt.

Das letzte Implantat in unserem Kollektiv vor der Versorgung mit dem instrumentierten Implantat war in 79 % der Fälle ein Nagel (in 47 % unaufgebohrter Marknagel, 16 % retrograder Nagel, 13 % Gammanagel und 3 % aufgebohrter Nagel) und in 21 % der Fälle winkelstabile Platten. Dass in den meisten Fällen Nägel vor der Versorgung mit dem instrumentierten Implantat verwendet wurde, lässt sich dadurch erklären, dass die Marknagelung bei Femurfrakturen als Verfahren der Wahl gilt [127,128,161] und die Plattenosteosynthese speziellen Indikationen vorbehalten ist [104,128,170]. Letztlich ergab sich im untersuchten Kollektiv kein Einfluß des Vor-Implantates auf den Heilungsverlauf nach der Revision.

In der Literatur findet sich ein Hinweis auf den Einfluss des Implantatmaterials auf den Heilungsverlauf.

Rodriguez et al. [172] untersuchten in 283 suprakondylären Femurfrakturen bei 278 Patienten die prädiktiven Faktoren nach interner Plattenfixierung (LLP lateral locked plating) und fanden, dass der Gebrauch von Stahlplatten gegenüber Titanplatten einen statistisch signifikanten Risikofaktor zur Entwicklung einer Pseudarthrose darstellt ( $p < 0,01$ ). Ein prädiktiver Algorithmus zeigte, dass wenn keine der Variablen (starkes Übergewicht, offene Fraktur, Auftreten einer Infektion, Stahlplatte) präsent war (Titan anstatt Stahl), das Risiko einer Pseudarthrose bei 4 % lag, aber auf 96 % stieg, wenn alle Faktoren vorlagen [172]. Wenn eine Stahlplatte benutzt wurde, erhöhte als weiterer Risikofaktor starkes Übergewicht das Risiko einer Pseudarthrose auf 44 %, während eine Infektion als alleiniger Risikofaktor bei einer Stahlplatte ein Risiko von 66 % zeigte [172].

#### **4.6.2 Einfluss der Lokalisation auf den Heilungsverlauf**

In unserem Patientenkollektiv befanden sich die meisten Pseudarthrosen im mittleren Schaftbereich (60,5 %), gefolgt vom proximalen Schaftbereich mit 23,7 % und proximal gelenknah mit 5,3 %, während im distalen Schaftbereich 10,5 % der Pseudarthrosen versorgt wurden.

Auch in der Literatur wurden die meisten Pseudarthrosen im mittleren Schaftbereich (50 % [46], 54 % [101], 53,1 % [173]) beobachtet, während im proximalen Schaftbereich (15 % [46], 18 % [101], 25 % [173]) und distalen Schaftbereich (35 % [46], 28 % [101], 21,9 % [173]) weniger Pseudarthrosen versorgt wurden.

Die Blutzufuhr von langen Röhrenknochen ist ausgestattet durch das metaphysäre-epiphysäre und das periostale System [110]. Santolini et al. [181] untersuchten in einem Literaturreview die Fragen, ob ein Einfluss der Topographie der femoralen oder tibialen Fraktur auf die zugrundeliegende Vaskularität des Knochens existiert, ob es Zonen innerhalb des Knochens gibt, die weniger durchblutet sind als andere und ob diese Zonen assoziiert sind mit einem steigenden Risiko zur Ausbildung einer Pseudarthrose, wobei der Fokus auf die Nährstoffe und die periostalen vaskulären Systeme vom Schaft der beiden Knochen gelegt wurde. Es stellte sich heraus, dass der Femurknochen spezifische Zonen einer beeinträchtigten Durchblutung aufweist, wobei drei Zonen unterschiedlicher Grade von Vaskularisierung unterschieden werden können, und zwar im oberen Drittel einen moderaten Grad der Durchblutung, im mittleren Drittel einen hohen Grad und im unteren Drittel einen schwachen Grad der Durchblutung [181]. Basierend auf diesen Resultaten nehmen Santolini et al. an, dass diese Zonen einen großen Anteil in der Ausbildung von Pseudarthrosen nach einer Frakturfixation haben und dass klinische Studien notwendig sind, um zu bestätigen, dass wenn Frakturen in diesen weniger vaskularisierten Zonen liegen und direkte chirurgische Zugänge (potentielle Schädigung des existierenden vaskulären Baums) verwandt wurden, es möglicherweise eher zur Ausbildung einer Pseudarthrose kommt [181].

Die Lokalisation der Pseudarthrose zeigte in diesem Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf den Heilungsverlauf ( $p=0,6769$ ) und bestätigt daher nicht die Annahme von Santolini et al.

#### **4.6.3 Einfluss des Verletzungsausmaßes auf den Heilungsverlauf**

Bei den meisten Patienten unseres Kollektivs traten im Rahmen des initialen Unfallereignisses Mehrfachverletzungen ohne vitale Bedrohung in 42,1 % der Fälle und in 26,3 % mit vitaler Lebensbedrohung (Polytrauma) auf, während isolierte Verletzungen zu 31,6 % vorlagen. Hauptsächlich handelte es sich um Hochrasanztraumen nach Automobilunfällen in 57,9 %, Motorradunfällen in 26,3 % und Stürze unterschiedlicher Genese in 15,8 % der Fälle.

In der Literatur zu Femurfrakturen fanden sich in einer Studie 68 % polytraumatisierte und 32 % monotraumatisierte Patienten (ohne Angaben von Verletzungsursachen) [101]. In einer anderen Studie hatten 34,4 % der Patienten ein Polytrauma (ohne Angaben von Verletzungsursachen), 34,4 % Stürze unterschiedlicher Genese (keine Angabe über Verletzungsmuster), 9,4 % eine isolierte Verletzung durch Verkehrsunfall und 21,9 % mit sonstigen Ursachen (ohne Angaben über Verletzungsmuster) erlitten [173].

Eine weitere Studie berichtete über 46 % Motorradunfälle und 30 % Kraftfahrzeugunfälle als Hauptursache von Femurfrakturen, gefolgt von Stürzen mit 7 %, Fußgänger versus Fahrzeug-Unfällen mit 5 % und anderen Ursachen mit 11 %, wobei 95 % zusätzliche systemische Verletzungen aufwiesen (ohne Angaben über Details zum Verletzungsausmass) [7].

Sadic et al. [179] fanden in ihrer Studie mit 52 Fällen, dass Verkehrsunfälle (Hochrasanztraumen) der Hauptgrund für das Auftreten von Femurschaftfrakturen bei jüngeren Erwachsenen ist, während Niedrigenergie-Traumafrakturen häufiger bei älteren Erwachsenen aufzutreten scheinen. Eine Femurschaftfraktur tritt meistens als ein Ergebnis nach Hochrasanztraumen mit Kraftfahrzeugen, Automobil-Fußgänger-Unfällen, Fallen aus großer Höhe auf und kann auch mit multiplen Verletzungen verbunden sein [179]. Da der Femur der größte Knochen des Körpers ist und einer der hauptsächlichen lasttragenden Knochen der unteren Extremität, sind Femurschaftfrakturen mit erheblicher Sterblichkeit und Erkrankungsrate verbunden, unabhängig davon, ob sie durch ein Hochrasanztrauma oder Niedrigenergie-Trauma hervorgerufen wurden [64].

Der Literatur ist zu entnehmen, dass bei polytraumatisierten Patienten eine erhöhte Gefahr für die Ausbildung einer Pseudarthrose besteht, welches möglicherweise durch die langandauernde Immobilisierung und fehlender Belastung der verletzten Extremität verursacht wird [178]. Wenn die Verletzung aufgrund eines Hochrasanztraumas her-

rührt, werden Knochen, vaskuläres System und das umgebende Weichteilgewebe offensichtlich in größere Mitleidenschaft gezogen, so dass die Knochenheilung ausbleibt oder verzögert wird [41,56].

Metsmakers et al. [135] untersuchten in einer retrospektiven Studie die Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pseudarthrose nach Marknagelung von 248 Femurschaftfrakturen bei 230 Patienten, von denen 147 (63,9 %) Polytraumapatienten waren und kamen zu dem Ergebnis, dass es scheint, dass Polytraumapatienten kein höheres Risiko für die Entwicklung einer Pseudarthrose haben ( $p=0,073$ ).

Hingegen lag bei einer retrospektiven Studie von 104 Tibiaschaftfrakturen der positive Vorhersagewert über die Entwicklung von Pseudarthrosen nach Hochrasanztraumen bei 26 % und Karladani et al. [117] schlussfolgerten, dass Frakturen, die durch Hochrasanztraumen entstanden sind, ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Pseudarthrose haben.

Die Auswirkung des Verletzungsausmaßes auf den Heilungsverlauf war in unserem Patientenkollektiv auf dem Testniveau von  $\alpha=0,05$  statistisch signifikant ( $p=0,0493$ ).

Eine Studie hinsichtlich eines Patientenkollektivs, welches nur aus Pseudarthrosen besteht und die Auswirkung des Verletzungsausmaßes auf den Heilungsverlauf zeigt, war in der Literatur nicht zu finden.

#### **4.6.4 Einfluss der Art der Pseudarthrose auf den Heilungsverlauf**

In unserem Patientenkollektiv fanden sich 50 % atrophe Pseudarthrosen, 31,6 % hypertrophe und 18,4 % oligotrophe Femurpseudarthrosen (nach Weber und Čech klassifiziert [211]).

Ein ähnliches Verhältnis (50 % atroph, 23,7 % hypertroph und 26,3 % avaskulär, Judet-Klassifikation [75]) fand sich auch in der Literatur bei einer Studie über Pseudarthrosen, die nach Nagelung plattenosteosynthetisch versorgt wurden [46]. In einer weiteren ebenfalls nach Weber und Čech klassifizierten Studie wurden 60 % atrophe, 30 % hypertrophe und 10 % oligotrophe Pseudarthrosen identifiziert [89].

In anderen Studien, wie z. B. zum Nagelwechsel bei aseptischen Pseudarthrosen [18], wurden die AO-Klassifikation [145] und die Winqvist und Hansen Klassifikation [218]

verwendet. Es existieren noch die Klassifikation nach McKee im AO-Manual [132] mit spezieller Aufmerksamkeit auf die diaphysären und metaphysären Pseudarthrosen. Paley et al. haben 1989 eine Klassifikation der Pseudarthrose speziell für die Tibia beschrieben, wobei dieses Prinzip auf andere lange Röhrenknochen übertragen werden kann [149]. Dabei werden Pseudarthrosen klinisch und röntgenologisch in zwei Hauptgruppen eingeteilt, abhängig von der Größe des Knochenverlustes und dem Grad der aufgetretenen mobilen Beweglichkeit (degree of mobile deformity). Laut Frölke et al. [75] kann diese Klassifikation als eine Interpretation des Weberschen Prinzips der hypervaskulären und avaskulären Pseudarthrosen angesehen werden.

In anderen Studien über Nagelwechsel mit Verriegelungsnägeln überwiegen die hypertrophen Pseudarthrosen deutlich. Diese Studien lassen sich nicht zum Vergleich heranziehen, zum Beispiel handelte es sich in 90 % der Fälle um hypertrophe Pseudarthrosen und in 10 % der Fälle um atrophe bzw. oligotrophe Fälle [101].

Bei unseren Untersuchungen zeigte sich das statistisch signifikante Ergebnis, dass hypertrophe Pseudarthrosen ein besseres Ergebnis bezüglich des Heilungsverlaufs aufweisen als atrophe Pseudarthrosen ( $p=0,0166$ ). Dieses Ergebnis findet sich ebenfalls in der Literatur [134]. Bei kleiner Anzahl wurde kein signifikanter Unterschied zwischen oligotrophen und atropen ( $p=0,2392$  sowie zwischen oligotrophen und hypertrophen ( $p=0,1440$ ) Pseudarthrosen gefunden. Oligotrophe Pseudarthrosen stellen eine Übergangsgruppe zwischen hypertrophen und atropen Pseudarthrosen dar. Nach Megas [134] werden Pseudarthrosen generell in 3 Typen klassifiziert, beruhend auf den gefundenen radiologischen und histologischen Kriterien. Hypertrophe Pseudarthrosen sind oft verbunden mit einer unzureichenden Frakturstabilität und haben eine adäquate Blut-, Sauerstoff- und Nährstoffversorgung. Deswegen bieten sie eine bessere Heilungs-Antwort als atrophe Pseudarthrosen, die generell schlecht vaskularisiert sind [134]. In Defektpseudarthrosen ist die Frakturheilung durch einen Mangel an Kontakt zwischen den Frakturfragmenten gekennzeichnet. Verschiedene Kombinationen von diesen pathologischen Faktoren, Stoffwechselerkrankungen und lokalen Infektionen müssen ebenso in die klinische Situation miteinbezogen werden [106].

Die Einschätzung der biologischen Aktivität von Pseudarthrosen erfolgt in erster Linie über Röntgenbilder. Pseudarthrosen werden routinemäßig in zwei Gruppen entweder in hypertrophe oder atrophe aufgrund ihres radiologischen Erscheinungsbildes eingeteilt [165]. Oligotrophe Pseudarthrosen werden als ein Übergangsstadium zwischen einer hypertrophen und einer atropen Pseudarthrose betrachtet und zeigen keinen

Hinweis auf Kallusbildung. Allgemein wird angenommen, dass Pseudarthrosen mit einer hypertrophen Erscheinung im Röntgenbild biologisch aktiv und vaskular sind mit einem gegebenen Heilungspotential bei einer korrekten stabilen Umgebung, während atrophe Pseudarthrosen als avasular und inaktiv angenommen werden und auch unter stabilen Verhältnissen nicht heilen würden [165]. Reed et al. [165] untersuchten daher die Hypothese, ob aseptische atrophe Pseudarthrosen weniger vaskulär sind als aseptische hypertrophe Pseudarthrosen, indem sie Biopsien aus dem Frakturspalt von Patienten mit heilenden Frakturen sowie von atrophen und hypertrophen Pseudarthrosen entnahmen und sie mittels der Dual labeling Technik mit Antikörper gegen CD31 und Collagen IV untersuchten und die Blutgefäße mit dem Chalkley-Raster quantifizieren. Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der mittleren Gefäßanzahl zwischen den drei Fraktur-Gruppen. Diese Ergebnisse unterstützen daher nicht die etablierte Ansicht, dass atrophe Pseudarthrosen weniger vaskularisiert sind als hypertrophe Pseudarthrosen oder heilende Frakturen.

Im Gegensatz zu der allgemein bestehenden Meinung, daß atrophe Pseudarthrosen relativ avaskulär und reaktionsträge sind, bestätigten einige Autoren die normale Vaskularität des atrophen Pseudarthrosengewebes [106,165]. In einer Pilotstudie untersuchten Schwabe et al. [189] die Histologie und den Wachstumsfaktorgehalt von humanem Pseudarthrosengewebe, um Informationen bezüglich der Bildung von atrophen Pseudarthrosen zu erhalten, da der genaue Grund für die Bildung einer atrophen Pseudarthrose nicht geklärt und sowohl eine veränderte Vaskularisation als auch eine Deregulation von endogenen Wachstumsfaktoren vermutet wurde. Sie untersuchten deshalb die Gewebe von 44 Patienten mit einer atrophen Pseudarthrose und verglichen diese mit Gewebe von 13 Patienten mit geheilten Frakturen. Gefäße waren in allen Gewebeproben vorhanden, d.h. es gab kein Unterschied zwischen der Pseudarthrosengruppe und der Kontrollgruppe. Bei den Wachstumsfaktoren zeigte sich folgendes Bild: BMP-2 war unterhalb der Erfassungsgrenze in allen Proben, IL-6 und IGF-I waren nur in einigen Proben in beiden Gruppen messbar, TGF- $\beta$ , VEGF-A und BMP-4 waren in der Mehrzahl der Proben beider Gruppen mit einer hohen Variabilität in der Menge, aber nicht als Differenz zwischen den Gruppen, messbar, die Quantität von BMP-7 und PDGF-AB war signifikant geringer in den Proben der Pseudarthrosengruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit den geheilten Frakturen [189]. Schwabe et al. kamen zu dem Schluss, dass die reduzierte Menge von BMP-7 und PDGF-AB für die gestörte Heilung verantwortlich sein könnte und dass dieses durch weitere Studien bestätigt werden sollte [189]. Bei der Untersuchung des Polymorphismus von Patienten



mit Pseudarthrosen wurde eine signifikante Assoziation von einem PDGF Haplotyp mit Pseudarthrosen beobachtet [222], was die Wichtigkeit von PDGF während der Heilung unterstreicht.

Panteli et al. [150] kamen in ihrem Literaturreview aus dem Jahr 2015 zu dem Schluss, dass das histopathologische Erscheinungsbild von Pseudarthrosengewebe zwischen atrophen und hypertropen Pseudarthrosen darauf hinweist, dass beide Typen von Pseudarthrosen nicht avaskulär sind und eine potentiell aktive Population von mesenchymalen Stammzellen aufweisen. Signalwege, von denen angenommen wird, dass sie in die Pathogenese involviert sind, beinhalten ein Ungleichgewicht in der Expression von BMP's und deren Inhibitoren und eine hochregulierte Expression von verschiedenen Substanzen wie die der MMP's (Matrix Metalloproteinasen) und Dkk-1 (Dickkopf-1) [17], die den BMP und Wnt-Pfad entsprechend behindern können [150]. Der Wnt-Signalpfad ist dafür bekannt, dass er wichtige Funktionen in der skeletalen Entwicklung und Homöostase inne hat, wobei in gewissen Aspekten die Frakturheilung den Prozess der embryonalen Knochenentwicklung nachahmt [221]. Generell ist die Aktivierung von Wnt-Signalisierung hilfreich, um Knochenheilung zu beschleunigen, während Mutationen bei  $\beta$ -Catenin oder LRP5/6 die Knochenheilung senken [221]. Darüber hinaus kann die Hemmung von negativen Regulatoren im Wnt-Signalweg wie GSK-3 $\beta$  und Sost Knochenbildung an den Frakturstellen verbessern [221]. Der schlechtere Heilungsverlauf von atrophen Pseudarthrosen ist somit aufgrund neuerer Erkenntnisse nicht nur auf die Avaskularität zurückzuführen, sondern von zusätzlichen Komorbiditäten abhängig und wie unsere Ergebnisse zeigten, insbesondere auch von der primären elastischen Nachgiebigkeit, das heißt der Stabilitätssituation abhängig.

#### ***4.6.5 Einfluss der Keimbelastung auf den Heilungsverlauf***

Im hiesigen Patientenkollektiv fand sich in 28,95 % der Fälle ein intraoperativer Keimnachweis, wobei überwiegend Keime aus der Familie der Staphylococcen (81,8 %) auftraten, in 9,1 % der Fälle eine Kombination von Staphylococcen und Pseudomonas-Bakterien und in 9,1 % multisensible Serratia marcescens Bakterien. Alle Patienten, bei denen Keime intraoperativ auftraten, heilten erfolgreich. Bei den beiden als Nicht-heiler deklarierten Fällen fanden sich keine intraoperativen Keime. In unserem Kollektiv zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Keimbelastung und Heilungsverlauf ( $p=0,2922$ ).

In der Literatur findet sich in der Studie von Ring et al. [170], dass von 42 Patienten mit Pseudarthrosen des Femurschaftes in 30,95 % der Fälle eine Infektion entweder nach der initialen Operation oder einer zweiten Prozedur auftrat, wobei in 76,9 % der Fälle Keime aus der Familie der Staphylococcen auftraten, in 7,7 % der Fälle vergesellschaftet mit *Klebsiella pneumoniae*, in 7,7 % war *Klebsiella pneumoniae* alleiniger Keim wie auch *Pseudomonas aeruginosa* in 7,7 % alleiniger Keim war. Bei zwei Patienten kam es zu einer Wiederholung der Infektion und bei einem Patienten kam es zu einer persistierenden Pseudarthrose, alle anderen heilten [170]. Das Auftreten von hauptsächlich Staphylococcen erklärt sich durch eine Affinität der Keime zu Knochen und Gelenken [103].

Hak et al. [91] berichteten über die latente Infektion bei 23 Pseudarthrosen, wonach in 21,7 % der Fälle Keime festgestellt wurden (wie *Staphylococcus aureus*, coagulase-negativer *Staphylococcus*, *Agrobacterium radiobacter*, *Pseudomonas*) und alle 5 Patienten erfolgreich heilten.

Rodriguez et al. [172] untersuchten in ihrer retrospektiven Multizenter-Fallstudie von 283 Femurfrakturen die prädiktiven Faktoren zur Ausbildung einer Pseudarthrose und fanden, dass Infektion einen statistisch signifikanten Risikofaktor auf die Entwicklung einer Pseudarthrose hatten ( $p=0,004$ ), wobei keine Angaben zur Keimart in dem Artikel vorlagen.

In der Studie von Mills et al. [138] wurden 100 konsekutive Fälle von Patienten mit Pseudarthrosenbehandlungen (53 Tibia, 20 Femur, 16 Humerus, 7 Fibula, 3 Ulna, 1 Radius) untersucht mit dem Ziel, die Verteilung und Häufigkeit von ursächlichen Faktoren zu erhalten. Es fand sich in 38 % der Fälle eine Infektion, die in 7 % der Fälle der alleinige Grund zur Ausprägung einer Pseudarthrose darstellte. In 94 % der Fälle fanden sich Keime aus der Familie der Staphylococcen.

Es zeigt sich eine gute Übereinstimmung des untersuchten Patientenkollektivs mit den Angaben über Keimnachweise aus der Literatur.

Bezüglich Keimbelastung und Entstehung von Pseudarthrosen wird angenommen, dass latente Infektionen durch Störung des physiologischen Heilungsablaufs Einfluss auf die Knochenheilung nehmen können, indem bakterielle Enzymausscheidungen zu einer zunehmenden Sequestrierung am Ort mit schlechter Durchblutung führen kann [103].

Es ist somit überraschend, dass kein Einfluß der bakteriellen Besiedlung auf den Heilungsverlauf messbar war. Es ist zu schließen, dass das stabile Implantat in Kombinationen mit einer großen Menge an biologischen Faktoren (Spongiosaplastik) und der routinemäßig eingesetzten Antibiotikakette die negativen Einflüsse der Infektion kompensieren können.

#### **4.6.6 Einfluss des Rauchens auf den Heilungsverlauf**

Das hiesige Patientenkollektiv bestand vor der Versorgung mit dem instrumentierten Fixateur interne aus 47 % Rauchern und 53 % Nichtraucher. Durch umfassende Gespräche und Informationen beendeten von den ehemals 18 Rauchern 16 das Rauchen und 2 Raucher reduzierten ihren Konsum von 1 Schachtel pro Tag auf 4-5 Zigaretten pro Tag. Bei den Auswertungen zeigte sich ein signifikanter Einfluss von Rauchen bei der Patientengruppe mit einer maximalen elastischen Nachgiebigkeit zwischen 3 Ncm/N und 7 Ncm/N ( $p=0,0482$ ). Die Auswirkungen vom Rauchverhalten des Gesamtkollektivs ( $n=36$ ) auf das Erreichen des 10 % Wertes der elastischen Nachgiebigkeit ergab hingegen keinen Unterschied ( $p=0,3048$ ). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass alle Raucher mehrmals über die negativen Auswirkungen des Rauchens auf die Knochenheilung aufgeklärt wurden und bis auf zwei Patienten alle das Rauchen komplett einstellten. Auch die besagten zwei Patienten hatten das Rauchen drastisch reduziert, bis auf 4 Zigaretten pro Tag.

Die Tatsache, dass eine Beendigung des Rauchens bzw. eine drastische Reduktion des Konsums sich positiv auf die Knochenheilung auswirken kann, wird auch durch eine Meta-Analyse untermauert, die sich mit der Wirkung der Beendigung des Rauchens vor Operation auf die postoperativen Komplikationen beschäftigt und ergeben hat, dass die Patienten eine relative Risikoreduktion von 41 % in vielen verschiedenen operativen Maßnahmen aufwiesen [137].

In der Literatur wird das Vorkommen von Rauchern in Frakturheilungsstudien mit 55 % [18], 35 % [100], 36,5 % [135], 24 % [167] und 25 % Raucher angegeben [173]. Auch ist der Hinweis zu finden, dass Rauchen von Zigaretten, der Gebrauch von Tabak oder die Inhalation von Rauch einen negativen Effekt auf die Knochenheilung haben kann erklärt durch Vasokonstriktion, zellulärer Hypoxie, Demineralisierung des Knochens sowie verzögerter Revaskularisation [10,108,124,152,194].

In Tierversuchen konnte Daftari [61] nachweisen, dass Nikotin das Einwachsen von Gefäßen in die Spongiosaplastik bei Kaninchen beeinträchtigt. Zusätzlich kann sich das Kohlenmonoxid (CO) an Hämoglobin binden, wobei diese Verbindung die Sauerstofftransportkapazität des Blutes reduziert und somit eine verminderte Sauerstoffversorgung der Körpergewebe verursacht, was zu einer beeinträchtigten Knochenheilung führen kann [108]. Ebenso verursacht Nikotin Vasokonstriktion, was zu einer Änderung der Gewebedurchblutung und so ebenfalls zu einer verminderten Sauerstoffversorgung und Blutleere führt [41]. Eine verlangsamte Revaskularisation der Knochentransplantate durch Rauchen zeigten auch Versuche von Riebel im distalen Femur von Kaninchen [169], bei denen sich aber auch zeigte, dass bei gleicher Menge verabreichter Nikotinmenge interindividuelle Unterschiede bestanden.

In einer prospektiven klinischen Kohortenstudie untersuchten Moghaddam et al. [139] den Einfluss von Rauchen bei Tibiaschaftfrakturen und fanden, dass Rauchen signifikant das Risiko einer gestörten Frakturheilung beeinflusst, und zwar hatten Raucher ein 3-18mal höheres Risiko für eine verzögerte Frakturheilung oder Pseudarthrose als Nichtraucher.

Ziran et al. [226] untersuchten die Wirksamkeit von zwei verschiedenen demineralisierten allogenen Knochenmatrix-Transplantaten (demineralized bone matrix DBM allografts) bei 25 Rauchern (mehr als ½ Schachtel Zigaretten pro Tag) auf die Knochenheilung langer Röhrenknochen, wobei sich zeigte, dass die Erfolgsquote des Grafton-Transplantat bei 52 % und die von Orthoblast bei 85 % lag. Ziran et al. kommen zu dem Schluss, dass Knochenmarkkomposite mit Vorsicht bei starken Rauchern angewendet werden sollten, und dass es Unterschiede in der Wirkungsweise der unterschiedlichen Produkte gibt [226].

In einer Level-III-Studie führten Scolaro et al. [190] ein systematisches Review hinsichtlich der Fragestellung, ob das Rauchen von Zigaretten die Komplikationen nach Frakturen der Röhrenknochen erhöhen durch und kamen zu dem Ergebnis, dass Rauchen signifikant das Risiko zur Ausbildung von Pseudarthrosen aller Frakturarten erhöht.

Hernigou et al. [100] untersuchten den Einfluß von Rauchen auf die Konsolidation von 38 diaphysären Pseudarthrosen (10 Femur, 16 Tibia, 12 Humerus) im Vergleich zu 76 Kontrollpatienten, wobei jede Pseudarthrose mit zwei geheilten Frakturen aus der Kontrollgruppe bezüglich Alter, Geschlecht und Lokalisation gepaart wurde. Ihre Untersu-

chung zeigte, dass Raucher nach einer diaphysären Fraktur des Humerus, Femurs oder Tibia ein höheres Risiko hatten, eine Pseudarthrose zu entwickeln ( $p < 0,01$ ) [100].

Giannoudis et al. [82] hingegen fanden in ihrer Untersuchung von 32 Patienten mit Pseudarthrosen des Femurschaftes im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit 67 vergleichbaren Patienten, deren Frakturen heilten, keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Rauchen und Ausbildung einer Pseudarthrose.

Auch Rodriguez et al. [172] fanden in 283 distalen Femurfrakturen mit 41 Pseudarthrosen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Rauchen und dem Auftreten von Pseudarthrosen ( $p = 0,30$ ).

Thorud et al. [202] fanden ebenfalls in ihrer retrospektiven Untersuchung an 1391 Patienten keinen statistisch signifikanten Einfluss ( $p = 0,36$ ) von Rauchen auf die Ausbildung von Pseudarthrosen bei Frakturen der oberen und unteren Extremitäten.

Metsmakers et al. [135] kamen ebenfalls in einer retrospektiven Untersuchung an 248 Femurschaftpseudarthrosen zu dem Ergebnis, dass Rauchen keinen signifikanten Einfluss auf die Ausbildung einer Pseudarthrose ( $p = 0,2373$ ) zeigte, räumten jedoch ein, dass eine relativ junge Studienpopulation (Durchschnittsalter 34,6 Jahre) vorlag und dieses bei einer älteren Population anders aussehen könnte.

Die Datenlage zum Effekt des Rauchens ist somit uneinheitlich. Das Ergebnis unserer Untersuchung, dass im Bereich der mittleren Stabilität der Osteosynthese ein Effekt des Rauchens nachgewiesen wurde, ist möglicherweise ein Hinweis, dass bei extremen lokalen Parametern diese den Effekt des Rauchens in den Hintergrund drängen, im Sinne eines multifaktoriellen Einflusses.

#### ***4.6.7 Einfluss des Alters auf den Heilungsverlauf***

In der Literatur wird das durchschnittliche Alter der Patienten mit Femurpseudarthrosen ebenfalls im mittleren Lebensalter angegeben (38,2 Jahre [18], 39,2 Jahre [46], 35 Jahre [66], 34,6 Jahre [135], 35 Jahre [170], 42 Jahre [173]). Dieses spiegelt sich auch in unserem Patientenkollektiv mit einem durchschnittlichen Alter von 36,2 Jahren (Median 34,5, Minimum 16, Maximum 60 Jahre) wider. Es ließ sich kein Einfluß des Alters auf die Pseudarthrosenheilung nachweisen ( $p = 0,7317$ ).

In der Literatur sind Hinweise zu finden, dass Alter ein entscheidender Faktor in der Knochenheilung ist [126]. Ein wahrscheinlicher Grund für das reduzierte Heilungspotential ist nach Veronesi et al. [209] die Reduktion der Anzahl von mesenchymalen Stammzellen im Knochengewebe mit steigendem Alter. Das regenerative Potential des menschlichen Körpers beruht auf spezialisierten Stammzellen, die durch ihre Funktionen charakterisiert sind, sich in verschiedene Zelllinien zu differenzieren und für den Erhalt des Stammzellpools sich selbst zu erneuern [209]. Knochenmark beherbergt zwei Sorten von Stammzellen, die hämatopoetischen Stammzellen, die für die Rekonstruktion von Blutzelllinien dienen, und die mesenchymalen Stammzellen, die die Fähigkeit besitzen, sich in verschiedene mesodermale Gewebe wie zum Beispiel Knochen zu differenzieren [209]. Mesenchymale Stammzellen haben eine unmittelbare Aufgabe bei der Aufrechterhaltung der Balance im Knochen [209]. Sie agieren als eine Quelle von Progenitorzellen für Osteoblasten und als Regulatoren für die Osteoklastengenese [209].

Obgleich in der Literatur [90,126] auf eine Auswirkung des steigenden Alters bezüglich Pseudarthrosen hingewiesen wird, gibt es über den Zusammenhang zwischen Alter und Pseudarthrosen nur wenige systematische Untersuchungen.

Eine 2014 veröffentlichte retrospektive Analyse durch Taormina et al. [200] mit 272 Patienten (Spannweite Alter 18-91 Jahre) untersuchte den Effekt des Patientenalters auf das klinische und funktionelle Ergebnis der Behandlung von Pseudarthrosen langer Röhrenknochen, indem zwei Gruppen gebildet wurden, Patienten  $\geq 65$  Jahre ( $n=48$ ) und  $<65$  Jahre ( $n=224$ ). Es wurde untersucht, ob steigendes Alter ein unabhängiger Risikofaktor für eine Heilung nach operativer Versorgung von etablierten Pseudarthrosen langer Röhrenknochen darstellt und, ob die ältere Patientengruppe mit etablierter operativ versorgter Pseudarthrose ein anderes Ergebnis bezüglich der nach 1 Jahr erhobenen funktionellen Outcome-Scores im Vergleich zu der jüngeren Patientengruppe zeigten mit dem Ergebnis, dass sich kein signifikanter Einfluss von Alter auf die letztendliche Heilung oder die Zeit bis zur Heilung zeigte [200]. Taormina et al. [200] schlussfolgerten, dass fortgeschrittenes Alter nicht als alleiniger Risikofaktor für den Erfolg einer operativen Pseudarthrosenbehandlung gesehen werden kann. Dabei hatten die älteren Patienten mehr als doppelt so viele medizinische Komorbiditäten.

In unserem Patientengut waren keine Patienten über 60 Jahre alt. Innerhalb der Spanne von 16 bis 60 Jahren ließ sich kein Zusammenhang von Alter auf Heilungszeit

nachweisen. Trotzdem könnte im Einzelfall bei gegebenenfalls vorliegenden Komorbiditäten das Alter indirekt einen Einfluss auf Heilungsschwierigkeiten haben [32,200].

#### ***4.6.8 Einfluss des Geschlechts auf den Heilungsverlauf***

Auch die Geschlechtsverteilung mit überwiegend männlichen Patienten mit Femurpseudarthrosen in unserem Patientenkollektiv (81,6 %) zeigt eine gute Übereinstimmung mit der in der Literatur erwähnten Verteilung (92,85 % [22], 80 % [64], 88 % [66], 69 % [170], 62,6 % [173]). Es fand sich kein Einfluss des Geschlechts auf den Heilungsverlauf ( $p=0,3966$ ).

#### ***4.6.9 Einfluss der vorherigen Behandlungsdauer auf den Heilungsverlauf***

Die durchschnittliche Zeit von der Verletzung bis zur Versorgung mit dem instrumentierten Implantat betrug im hiesigen Patientenkollektiv 24,4 Monate. In der Literatur werden folgende Zeiten von der Verletzung bis zur Pseudarthrosenversorgung angegeben: 40 Monate [18], 16,2 Monate [46], 17 Monate [170], 11 Monate [173]. Der Vergleich mit der Literatur zeigt, dass sich die Zeit von der Verletzung bis zur Versorgung mit dem instrumentierten Implantat innerhalb von den in der Literatur genannten Zeiträumen befindet. In unserem Patientengut zeigte sich kein Einfluss der vorherigen Behandlungsdauer auf den Heilungsverlauf ( $p=0,7898$ ).

#### ***4.6.10 Einfluss der Voroperationen auf den Heilungsverlauf***

Im hiesigen Patientenkollektiv erfolgten im Median 2 Voroperationen vor Versorgung mit dem instrumentierten Implantat. Auch in der Literatur werden 2 Voroperationen [170] angegeben. Chen et al. [46] geben in ihrer Studie in 73,7 % eine und in 26,3 % mehr als eine Voroperation an. Auch hier ist zu sehen, dass sich die Zahl der Voroperationen des hiesigen Kollektivs nicht von der in der Literatur erwähnten unterscheidet. Es zeigte sich in unserem Patientengut keine Auswirkung der Anzahl an Voroperationen auf den Heilungsverlauf ( $p=0,6632$ ).

#### **4.6.11 Einfluss von Adipositas (Body-Mass-Index) auf den Heilungsverlauf**

Im hiesigen Patientenkollektiv waren insgesamt 73,3 % der Fälle übergewichtig, davon 39,5 % stark übergewichtig, während lediglich 26,3 % normalgewichtig waren (Mittelwert 28,9 kg/m<sup>2</sup>). Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Body-Mass-Index und dessen Auswirkung auf den Heilungsverlauf ( $p=0,1302$ ).

Das Statistische Bundesamt gibt für das Jahr 2013 an, dass insgesamt 52 % (62 % der Männer und 43 % der Frauen) der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland übergewichtig waren (BMI über 25); stark übergewichtig (BMI $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>) waren in Deutschland insgesamt 16 % (17 % der Männer und 14 % der Frauen) [196]. In der Literatur bezüglich der Outcomes von distalen Femurfrakturen werden 34,2 % der Patienten als stark übergewichtig angegeben [105], in einer anderen Studie 10 % stark übergewichtige Patienten bei Femurschaftfrakturen (Mittelwert 24,2 kg/m<sup>2</sup>) [135], in einer anderen Studie über distale Femurfrakturen 34 % [167] und mit 38,9 % in einer Multicenterstudie über distale Femurfrakturen [172].

Es zeigte sich somit, dass die in dieser Untersuchung ermittelte Häufigkeit für stark übergewichtige Patienten zu denen in der Literatur erwähnten Werten paßt und deutlich über der Häufigkeit in der Normalbevölkerung liegt.

In der Literatur sind Hinweise zu finden, dass starkes Übergewicht einen Effekt auf die Gesundheit und Kondition sowie auch ein Grund für die gestörte Frakturheilung sein kann (132,151). Ricci et al. [167] fanden in ihrer retrospektiven Analyse bei 335 distalen Femurfrakturen einen signifikanten Zusammenhang von starkem Übergewicht (hier: BMI $>$ 30 kg/m<sup>2</sup>) und Auftreten von Pseudarthrosen ( $n=64$ ) ( $p=0,011$ ). Auch Rodriguez et al. [172] fanden in ihrer retrospektiven Multicenterstudie mit 283 distalen Femurfrakturen einen signifikanten Zusammenhang zwischen starkem Übergewicht (BMI $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>) und Auftreten von Pseudarthrosen ( $n=41$ ) ( $p=0,005$ ).

Thorud et al. [202] untersuchten die Assoziation von starkem Übergewicht (BMI $\geq$ 30) und Pseudarthrosen bei Frakturen der oberen und unteren Extremitäten bei 1391 Patienten und fanden keinen signifikanten Zusammenhang ( $p=0,72$ ).

Metsmakers et al. [135] fanden in ihrer retrospektiven Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen starkem Übergewicht (BMI $\geq$ 30) auf die Entwicklung einer Femurschaftpseudarthrose ( $p=0,9033$ ).



Somit gibt es in der Literatur sowohl Hinweise auf einen Zusammenhang als auch Hinweise, dass kein Zusammenhang zwischen starkem Übergewicht und Auftreten von Pseudarthrosen besteht. Bei unserem Kollektiv handelte es sich um ein reines Pseudarthrosenkollektiv und nicht, wie in den obengenannten Literaturzitate, um eine Vergleichsstudie von normal geheilten Patienten mit Femurfrakturen versus Patienten mit Ausprägung einer Pseudarthrose.

Studien, in der die Wirkung vom Body-Mass-Index auf die Heilungszeit aufgezeigt wird, wurden in der Literaturrecherche nicht gefunden.

#### **4.6.12 Multifaktorielle Einflussfaktoren**

In unserem Patientenkollektiv zeigten sich statistisch gesehen keine allgemeinen patientenabhängigen Einflüsse (Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Body-Mass-Index, Keimnachweis) auf den Heilungsverlauf. Dennoch können im Einzelfall dementsprechende Zusammenhänge bestehen, da die Re-Pseudarthrose ein multifaktorielles Geschehen darstellt. Von den lokalen Einflüssen waren auf dem Testniveau von  $\alpha=0,05$  das Verletzungsausmaß ( $p=0,0493$ ), die Art der Pseudarthrose ( $p=0,0166$ ), die plattennahe Frakturspaltbreite ( $p=0,0003$ ) sowie die maximale elastische Nachgiebigkeit bei axial stehender Belastung ( $p=0,0235$ ) statistisch signifikant. Die maximale elastische Nachgiebigkeit bei der axial liegenden Belastung ( $p=0,0730$ ) lag knapp über dem Testniveau von  $\alpha=0,05$ .

In der kürzlich von Mills et al. [138] publizierten Studie wurden 100 konsekutive Fälle von Patienten mit Pseudarthrosenbehandlungen (53 Tibia, 20 Femur, 16 Humerus, 7 Fibula, 3 Ulna, 1 Radius) untersucht mit dem Ziel, die Verteilung und Häufigkeit von ursächlichen Faktoren zu erhalten, um die Behandlungsstrategie für den einzelnen Patienten mit Pseudarthrose zu optimieren. Zwei Drittel der Patienten hatten mehrere Einflussfaktoren und 5 % eine unerwartete Infektion. Mills et al. [138] entwickelten ein System, um die Ursachen der Pseudarthrosen einzuordnen, und zwar in mechanische, „toter Knochen“ (im Röntgenbild atroph), Infektion und allgemeinen Faktoren. 31 % der Patienten zeigten eine einzige zurechenbare Ursache, 55 % hatten 2 Ursachen, 14 % drei Ursachen und 1 % alle vier. Mechanische Ursachen wurden in 59 % aller Patienten entdeckt, bei 47 % war „toter Knochen“, in 43 % patientenabhängige Faktoren und in 38 % der Fälle eine Infektion der Grund für das Versagen der Behandlung.

## 4.7 Limitierungen der Studie

Generell werden zur Berechnung der Kallussteifigkeit Messungen zur Deformation unter einer definierten Last benötigt. Die exakt messbaren aufgebrachten externen Lasten (z.B. unter dem Fuß des Patienten) werden jedoch durch interne Lasten, die zum Beispiel auftreten, wenn sich die Muskeln kontrahieren, überlagert. Dieses ist daher eine Quelle von Messungenauigkeiten.

Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung von Messungen und Daten im Rahmen der klinischen Behandlung und nicht um eine systematische Studie mit prospektiver Fragestellung. Ein Vergleichskollektiv in Form einer Kontrollgruppe ist daher nicht gegeben.

Eine generelle Begrenzung der Anzahl von Patienten für das Monitoring der Frakturheilung mittels instrumentierten Implantaten ist, dass dafür eine aufwendige Messtechnik notwendig ist.

Da es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt und im Patientenkollektiv dementsprechend viele Risikofaktoren vorhanden sind, müssten im Rahmen einer Studie anhand eines größeren Kollektivs die hier ermittelten Ergebnisse verifiziert werden.

## 4.8 Schlussfolgerungen

Die Arbeit zeigt, dass die Heilungsverläufe bei Pseudarthrosen sich in kontinuierlichen Kurven für die mechanische Stabilität äußern. Die Verläufe sind individuell sehr unterschiedlich. Anhand der mit dem telemetrisch instrumentierten Implantat ermittelten Messungen kann in der postoperativen Frühphase anhand der Messwerte (Verlaufskurven, prozentuale Abnahme der relativen elastischen Nachgiebigkeit) eine Aussage über die unterschiedlichen Verläufe getroffen werden. Mit dem Messverfahren kann zwischen schnellen und langsamen Heilungsverläufen unterschieden werden.

Es konnte ein „Prognosefaktor“  $P$  ermittelt werden, der die Gesamtzeit bis zur klinischen Heilung, im Rahmen einer gewissen statistischen Ungenauigkeit, vorhersagt, wobei der in dieser Arbeit errechnete Faktor allgemein für Patienten gilt, bei denen die gleichen mechanischen und klinischen Bedingungen wie in dieser Arbeit vorliegen. Entsprechend wäre es interessant, weitere Prognosefaktoren bezüglich anderer Lokalisationen wie z.B. Humerus und Tibia mittels telemetrisch instrumentierten Implantaten zu erhalten.

Für die Zukunft wäre darüberhinaus eine kombinierte Studie wünschenswert, in der der Zusammenhang zwischen messtechnisch-biomechanischen sowie biochemischen, radiologischen und klinischen Parametern ermittelt wird.

## 5. Zusammenfassung

Die radiologische Beurteilung der Heilung von Pseudarthrosen ist schwierig und strahlenintensiv. Das Fortschreiten der Fraktur-/Pseudarthrosenheilung steht in direkter Beziehung zur ansteigenden Steifigkeit und Festigkeit des heilenden Knochens, so dass die Bewertung des Fortschreitens der Heilung auf dem Messen der mechanischen Stabilität der heilenden Fraktur/Pseudarthrose basieren kann. Mittels eines telemetrisch instrumentierten internen Fixateurs wird das quantitative Monitoring der mechanischen Konsolidierung ermöglicht.

Es erfolgte die retrospektive Analyse der Daten von 36 Patienten mit 38 Pseudarthrosen des Oberschenkels bezüglich Alter, Geschlecht, Art der Pseudarthrose, Lokalisation, Vorbehandlungszeit, Voroperationen, letztem Implantat, Verletzungsausmaß, Keimnachweis, BMI, Raucher, Frakturspaltbreiten, Stabilität der Osteosynthese und Messungen der elastischen Nachgiebigkeit der Osteosynthese im Heilungsverlauf. Die elastische Nachgiebigkeit wird berechnet aus der auf die Extremität applizierten Last und der gleichzeitig bestimmten Messung der Biegebelastung des instrumentierten internen Fixateurs.

Einen statistisch signifikanten Einfluss ( $P < 0,05$ ) auf die Heilungsdauer (die gemessene Zeit zum Erreichen des 10%-Messwertes der elastischen Nachgiebigkeit) zeigten bei der einfaktoriellen Varianzanalyse das Verletzungsausmaß ( $p=0,0493$ ), die Art der Pseudarthrose (hypertroph versus atroph;  $p=0,0166$ ), in der Regressionsanalyse die plattennahe Frakturspaltbreite ( $p=0,0003$ ) sowie die maximale elastische Nachgiebigkeit bei axial stehender Belastung ( $p=0,0235$ ).

Die mit dem instrumentierten Fixateur interne bestimmten Heilungsverläufe zeigten kontinuierliche Kurven bezüglich der mechanischen Stabilität, wobei die Verläufe interindividuell sehr unterschiedlich waren. Bereits in der Frühphase der postoperativen Behandlung konnte anhand der ermittelten Verlaufskurven der prozentualen Abnahme der relativen elastischen Nachgiebigkeit eine Aussage über die unterschiedlichen Verläufe, dass heißt eine Unterscheidung zwischen schnellen und langsamen Heilungsverläufen, getroffen werden. Es konnte darüberhinaus ein „Prognosefaktor“  $P$  ermittelt werden, der die Gesamtzeit bis zur klinischen Heilung, im Rahmen einer gewissen statistischen Ungenauigkeit, aus einem aktuellen Wert der relativen elastischen Nachgiebigkeit vorhersagt.

Schlußfolgernd ergab sich, dass das instrumentierte Implantat eine quantitative Beurteilung der postoperativen Stabilität und eine Vorhersage des Heilungsverlaufes ermöglicht. Hierdurch ergibt sich eine zusätzliche Option zur Optimierung der Behandlung bei Patienten mit schwierigen Knochenheilungssituationen. Künftig wären kombinierte Studien zum Zusammenhang zwischen messtechnisch-biomechanischen, radiologischen, klinischen Parametern und biochemischen Markern interessant.

## 6. Literatur

1. Aaron RK, Ciombor DM, Simon BJ (2004) Treatment of nonunions with electric and electromagnetic fields. *Clin Orthop Relat Res.* Feb;(419):21-9. Review.
2. Abou-Khalil R, Colnot C (2014) Cellular and molecular bases of skeletal regeneration: what can we learn from genetic mouse models? *Bone.* Jul;64:211-21.
3. Abumunaser LA, Al-Sayyad MJ (2011) Evaluation of the Calori et al nonunion scoring system in a retrospective case series. *Orthopedics.* May 18;34(5):359.
4. Al-Aql ZS, Alagl AS, Grafes DT, Gerstenfeld LC, Einhorn TA (2008) Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis. *J Dent Rest;* 87(2):197-118.
5. Alierta JA, Pérez MA, García-Aznar JM (2014) An interface finite element model can be used to predict healing outcome of bone fractures. *J Mech Behav Biomed Mater.* Jan;29:328-38.
6. Ambikaipalan A, Wong JM, Khan WS (2013) Preclinical and clinical studies on the use of stem cells for bone repair: a systematic review. *Curr Stem Cell Res Ther.* May;8(3):210-6. Review.
7. Angelini AJ, Livani B, Flierl MA, Morgan SJ, Belangero WD (2010) Less invasive percutaneous wave plating of simple femur shaft fractures: A prospective series. *Injury;*41(6):624-8.
8. Apivatthakakul T, Chiewcharntanakit S (2009) Minimally invasive plate osteosynthesis (MIPO) in the treatment of the femoral shaft fracture where intramedullary nailing is not indicated. *Int Orthop.* Aug;33(4):1119-26.
9. Arand M (2014) Stoßwellen und Ultraschall bei verzögerter Knochenbruchheilung. *Trauma Berufskrankh,* 16 [Suppl.]:254-258.
10. Argintar E, Triantafillou K, Delahay J, Wiesel B (2012) The musculoskeletal effects of perioperative smoking. *J Am Acad Orthop Surg.* Jun;20(6):359-63.
11. Ashman O, Phillips AM (2013) Treatment of non-unions with bone defects: which option and why? *Injury.* Jan;44 Suppl 1:S43-5.
12. Aspenberg P (2013) Annotation: parathyroid hormone and fracture healing *Acta Orthop.* Feb;84(1):4-6.
13. Augat P, Faschingbauer M, Seide K, Tobita K, Callary SA, Solomon LB, Holstein JH (2014) Biomechanical methods for the assessment of fracture repair. *Injury* 45S:S32-S38.

14. Augat P, Margevicius K, Simon J, Wolf S, Suger G, Claes L (1998) Local tissue properties in bone healing: Influence of size and stability of the osteotomy gap. *J Orthop Res* 16, 475-481.
15. Augat P, Simon u, Liedert A, Claes L (2005) Mechanics and mechano-biology of fracture healing in normal and osteoporotic bone. *Osteoporos Int* 16:S36-S43
16. Axelrad TW, Einhorn TA. Use of clinical assessment tools in the evaluation of fracture healing (2011) *Injury*;42(3):301-5.doi:10.1016/j.injury.2010.11.043. Epub 2010 Dec 9. Review. PubMed PMID: 21145548.
17. Bajada S, Marshall MJ, Wright KT, Richardson JB, Johnson WE (2009) Decreased osteogenesis, increased cell senescence and elevated Dickkopf-1 secretion in human fracture non union stromal cells. *Bone*; 45(4):726-735
18. Banaszkiwicz PA, Sabboubbeh A, McLeod I, Maffulli N (2003) Femoral exchange nailing for aseptic non-union: not the end to all problems. *Injury*. May;34(5):349-56.
19. Bara T, Synder M (2007) Nine-years experience with the use of shock waves for treatment of bone union disturbances. *Ortop Traumatol Rehabil*. May-Jun;9(3):254-8.
20. Bhandari M, Fong K, Sprague S, Williams D, Petrisor B (2012) Variability in the definition and perceived causes of delayed unions and nonunions: a cross-sectional, multinational survey of orthopaedic surgeons. *J Bone Joint Surg Am* 1;94(15):e1091-6.
21. Bhandari M, Guyatt GH, Swiontkowski MF, Tornetta P 3rd, Sprague S, Schemitsch EH (2002) A lack of consensus in the assessment of fracture healing among orthopaedic surgeons. *J Orthop Trauma*. Sep;16(8):562-6.
22. Bhattacharjya B, Ghosh B, Mukhopadhyay K, Hossain ME (2012) Evaluation of results of interlocking nail in the treatment of open fracture shaft femur due to high energy trauma. *J Indian Med Assoc*. Nov;110(11):821-2, 828.
23. Biasibetti A, Aloj D, Di Gregorio G, Massè A, Salomone C (2005) Mechanical and biological treatment of long bone non-unions. *Injury*. Nov;36 Suppl 4:S45-50.
24. Bielecki T, Gazdzik TS, Szczepanski T (2008) Benefit of percutaneous injection of autologous platelet-leukocyte-rich gel in patients with delayed union and nonunion. *Eur Surg Res*.;40(3):289-96.

25. Biglari B, Yildirim TM, Swing T, Bruckner T, Danner W, Moghaddam A (2016) Failed treatment of long bone nonunions with low intensity pulsed ultrasound. *Arch orthop Trauma Surg* 136:1121-1134
26. Birnbaum K, Wirtz DC, Siebert CH, Heller KD (2002) Use of extracorporeal shock-wave therapy (ESWT) in the treatment of non-unions. A review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg.* Jul;122(6):324-30.
27. Bishop GB, Einhorn TA (2007) Current and future clinical applications of bone morphogenetic proteins in orthopaedic trauma surgery. *Int Orthop.* 31(6):721-7.
28. Blatter G, Weber BG (1990) Wave plate osteosynthesis as a salvage procedure. *Arch Orthop Trauma Surg*;109:330-3.
29. Blokhuis TJ, Calori GM, Schmidmaier G (2013) Autograft versus BMPs for the treatment of non-unions: what is the evidence? *Injury.* Jan;44 Suppl 1:S40-2.
30. Boszczyk AM, Zakrzewski P, Pomianowski S (2013) Vitamin D concentration in patients with normal and impaired bone union. *Pol Orthop Traumatol.* 2013 Jan 2;78:1-3. PubMed PMID: 23306314.
31. Boyette MY, Herrera-Soto JA (2012) Treatment of delayed and nonunited fractures and osteotomies with pulsed electromagnetic field in children and adolescents. *Orthopedics.* Jul 1;35(7):e1051-5.
32. Brinker MR, O'Connor DP (2007) Outcomes of tibial nonunion in older adults following treatment using the Ilizarov method. *J. Orthop Trauma*;21(9):634-642
33. Brinker MR, O'Connor DP (2009) Nonunions: Evaluation and Treatment. In *Skeletal Trauma: basic science, management, and reconstruction* Ed. by Bruce D. Browner, Alan M. Levine, Jesse B. Jupiter, Saunders Elsevier:615-708
34. Brinker MR, O'Connor DP, Monla YT, Earthman TP (2007) Metabolic and endocrine abnormalities in patients with nonunions. *J Orthop Trauma* Vol. 21, No. 8:557-570.
35. Burny F (1970) Methods of evaluation of fracture consolidation. *Acta Chir Belg*, 69(8):658-81.
36. Burny F, Moulart F, Bourgois R (1976) Determination of the deformation of in vivo implants. Results of a study of 10 patients treated with a nail-plate. *Acta Orthop Belg.*; 42[1]:52.
37. Burny F, Donkerwolcke M, Bourgois R, Domb M, Saric O (1984) Twenty years experience in fracture healing measurement with strain gauges. *Orthopaedics* 7, 1823-1826.



38. Burny F, Donkerwolcke M, Moulart F, Bourgois R, Puers R, Van Schuylenbergh K, Barbosa M, Paiva O, Rodes F, Begueret JB, Lawes P (2000) Concept, design and fabrication of smart orthopedic implants. *Med Eng Phys* 22(7), 469-479.
39. Burny F, Moulart F, Bourgois R (1976) Determination of the deformation of in vivo implants. Results of a study of 10 patients treated with a nail-plate. *Acta Orthop Belg* 42(1), 52.
40. Burny F (1968) Study of consolidation of fractures by deformation gauges in clinical medicine. *Acta Orthop Belg* 34(6), 917-927.
41. Calori GM, Albisetti W, Agus A, Iori S, Tagliabue (2007) Risk factors contributing to fracture non-unions; *Injury, Int. J. Care Injured*; 38S:11-18.
42. Calori GM, Colombo M, Mazza EL, Mazzola S, Malagoli E, Marelli N, Corradi A (2014) Validation of the Non-Union Scoring System in 300 long bone non-unions. *Injury* 2014 Dec, 45 Suppl 6:S93-7.
43. Calori GM, Giannoudis PV (2011) Enhancement of fracture healing with the diamond concept: the role of the biological chamber. *Injury*. Nov;42(11):1191-3.
44. Calori GM, Phillips M, Jeetle S, Tagliabue L, Giannoudis PV (2008) Classification of non-union: need for a new scoring system? *Injury*. Sep;39 Suppl 2:S59-63.
45. Chen G, Niemeyer F, Wehner T, Simon U, Schuetz MA, Percy MJ, Claes LE (2009) Simulation of the nutrient supply in fracture healing. *J Biomech*. Nov 13;42(15):2575-83.
46. Chen SB, Zhang CQ, Jin DX, Cheng XG, Sheng JG, Zeng BF (2009) Treatment of aseptic nonunion after intramedullary nailing fixation with locking plate. *Orthop Surg*. Nov;1(4):258-63.
47. Choi YS, Kim KS (2005) Plate augmentation leaving the nail in situ and bone grafting for non-union of femoral shaft fractures. *Int Orthop*. Oct;29(5):287-90.
48. Claes L (2006) Biologie und Biomechanik der Osteosynthese und Frakturheilung. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date* 1(4): 329-341 DOI: 10.1055/s-2006-944574.
49. Claes L, Eckert-Hübner K, Augat P (2002) The effect of mechanical stability on local vascularization and tissue differentiation in callus healing. *J Orthop Res*. 20(5):1099-105.
50. Claes L, Augat P, Suger G, Wilke HJ (1997) Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing. *J Orthop Res* 15, 577-584.

51. Claes LE, Cunningham JL (2009) Monitoring the mechanical properties of healing bone. *Clin Orthop Relat Res*; 467:1964-1971.
52. Claes LE, Grass R, Schmickal T, Kisse B, Eggers C, Gerngross H, Mutschler W, Arand M, Wintermeyer T, Wentzensen A (2002) Monitoring and healing analysis of 100 tibial shaft fractures. *Langenbecks Arch Surg*.;387(3-4) 146-52.
53. Claes LE, Heigele CA (1999) Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing. *Journal of biomechanics* 32:255-266
54. Claes L, Wolf S, Augat P (2000) Mechanische Einflüsse auf die Callusheilung. *Chirurg*; 71:989-994.
55. Claes L (1991) Die Messung der Knochenheilung bei Fixateur-externe-Osteosynthesen mit dem Fraktometer FM 100. *Chirurg* 62, 354-355.
56. Copuroglu C, Calori GM, Giannoudis PV (2013) Fracture non-union: who is at risk? *Injury*. Nov;44(11):1379-82.
57. Corrales L.A, Morshed S, Bhandari M, Miclau T (2008) Trauma studies variability in the assessment of fracture-healing in orthopaedic trauma studies; *J. Bone Joint Surg. Am.*; 90:1862-1868.
58. Crowley DJ, Kanakaris NK, Giannoudis PV (2007) Femoral diaphyseal aseptic non-unions: is there an ideal method of treatment? *Injury*. May;38 Suppl 2:S55-63. Review. Erratum in: *Injury*. 2007 Oct;38(10):1224.
59. Cunningham BP, Brazina S, Morshed S, Miclau T (2017) Fracture healing: A review of clinical, imaging and laboratory diagnostic options. *Injury*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2017.04.020>.
60. Cunningham JL, Evans M, Harris JD, Kenwright J (1987) The measurement of stiffness of fractures treated with external fixation. *Engineering in Medicine* 16, 229-232.
61. Daftari TK, Whitesides TE Jr, Heller JG, Goodrich AC, McCarey BE, Hutton WC (1994) Nicotine on the revascularization of bone graft. An experimental study in rabbits. *Spine* 19(8):904-11.
62. Das S, Ghosh S, Pal K, Chaudhuri A, Datta S (2015) Changes in biochemical markers in blood and urine in case of malunion and nonunion after fracture of long bones. *Saudi Journal of Sports Medicine* 15.3:269-275.
63. Davis BJ, Roberts PJ, Moorcroft CI, Brown MF, Thomas PB, Wade RH (2004) Reliability of radiographs in defining union in intramedullary fixation. *Injury*;35:557-561.

64. Deepak MK, Jain K, Rajamanya KA, Gandhi PR, Rupakumar CS, Ravishankar R (2012) Functional outcome of diaphyseal fractures of femur managed by closed intramedullary interlocking nailing in adults. *Ann Afr Med.* Jan-Mar;11(1):52-7.
65. de Seny D, Cobravill G, Leprince P, Fillet M, Collin C, Mathieu M, Hauzeur JP, Gangji V, Malaise MG (2016) Biomarkers of inflammation and innate immunity in atrophic nonunion fracture. *J Transl. Med.*14:258 DOI10.1186/s12967-016-1019-1
66. Devnani AS (2001) Simple approach to the management of aseptic non-union of the shaft of long bones. *Singapore Med J.* Jan;42(1):20-5. Review.
67. Dijkman BG, Sprague S, Schemitsch EH, Bhandari M (2010) When is a fracture healed? Radiographic and clinical criteria revisited. *J Orthop Trauma, Vol.24* (3):S76-S80.
68. Ebrahim S, Mollon B, Bance S, Busse JW, Bhandari M (2014) Low-intensity pulsed ultrasonography versus electrical stimulation for fracture healing: a systematic review and network meta-analysis. *Can J Surg.* Jun;57(3):E105-18. Review.
69. Einhorn TA (1998) The cell and molecular biology of fracture healing. *Clinical Orthopaedics and Related Research No. 355S:S7-S21*
70. Faschingbauer M (2009) Telemetrisch instrumentierter Fixateur interne für die Osteosynthese, Biokompatibilitätsnachweis und Entwicklung des klinischen Anwendungs Verfahrens, Habilitationsschrift Universität zu Lübeck.
71. Faschingbauer M, Seide K, Aljudaibi M, Kowald B, Münch M, Weinrich N, Jürgens C, Moss C, Kirchner R (2013). Intelligente Implantate für das Monitoring der Knochenheilung. *Trauma und Berufskrankheit* 15:240-248
72. Fisher DM, Wong JM, Crowley C, Khan WS (2013) Preclinical and clinical studies on the use of growth factors for bone repair: a systematic review. *Curr Stem Cell Res Ther.* May;8(3):260-8.
73. Florio M, Gunasekaran K, Stolina M, Li X, Liu L, Tipton B, Salimi-Moosavi H, Asuncion FJ, Li C, Sun B, Tan HL, Zhang L, Han CY, Case R, Duguay AN, Grisanti M, Stevens J, Pretorius JK, Pacheco E, Jones H, Chen Q, Soriano BD, Wen J, Heron B, Jacobsen FW, Brisan E, Richards WG, Ke HZ, Ominsky MS (2016) A bespecific antibody targeting sclerostin and DKK-1 promotes bone mass accrual and fracture repair. *Nat Commun.* 2016 May 27;7:11505. doi: 10.1038/ncomms11505.

74. Frankel VH, Mizuno K (2002) Management of non-union with pulsed low-intensity ultrasound therapy--international results. *Surg Technol Int.* Sep;10:195-200. Review.
75. Frölke JPM, Patka P (2007) Definition and classification of fracture non unions; *Injury, Int. J. Care Injured*; 38S: 19-22
76. Fuechtmeier B, Hente R, Perren SM Nerlich M (2000) Callusstimulation by controlled interfragmentary micromotion - Poster Presentation. *Hefte Unfallchirurg* 282:400-401
77. Furlong AJ, Giannoudis PV, DeBoer P, Matthews SJ, MacDonald DA, Smith RM (1999) Exchange nailing for femoral shaft aseptic non-union. *Injury, Int. J. Care Injured*; 30:245-9.
78. Gaston MS, Simpson AH (2007) Inhibition of fracture healing. *J Bone Joint Surg* 89-B:1553-1560.
79. Geris L, Reed AA, Vander Sloten J, Simpson AH, Van Oosterwyck H (2010) Occurrence and treatment of bone atrophic non-unions investigated by an integrative approach. *PLoS Comput Biol.* Sep 2;6(9):e1000915.
80. Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL, et al. (2003) Fracture healing as a post-natal developmental process: Molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *J Cell Biochem* 88: 873-84.
81. Giannoudis PV, Einhorn TA, Marsh D (2007) Fracture Healing: The diamond concept; *Injury, Int. J. Care Injured*; 38 S4: 53-56.
82. Giannoudis PV, MacDonald DA, Matthews SJ, Smith RM, Furlong AJ, De Boer P (2000) Nonunion of the femoral diaphysis. The influence of reaming and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bone Joint Surg Br.* Jul;82(5):655-8.
83. Giannoudis PV, Einhorn TA, Schmidmeier G, Marsh D. (2008) The diamond concept - open questions; *Injury, Int. J. Care Injured*; 39 S2:5-8.
84. Gollwitzer H (2008) Extrakorporale Stoßwellentherapie - Was ist die Evidenz? *Trauma Berufskrankh.*; 10 Suppl 2:215-218.
85. Grigoryan M, Lynch JA, Fierlinger AL, Guermaz A, Fan B, MacLean DB, MacLean A, Genat HK. Quantitative and Qualitative assessment of closed fracture healing using computed tomography and conventional radiography. *Academic Radiology*, Vol. 10, No 11 (2003)
86. Griffin XL, Costa ML, Parsons N, Smith N (2011) Electromagnetic field stimulation for treating delayed union or non-union of long bone fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* Apr 13;(4):CD008471.

87. Gross JB, Diligent J, Bensoussan D, Galois L, Stoltz JF, Mainard D (2015) Percutaneous autologous bone marrow injection for treatment of delayed and non-union of long bone: A retrospective study of 45 cases. *Bio-Medical Materials and Engineering* 25:S187-197.
88. Grosser V, Wenzl M, Bohn B, Jürgens Ch, Erhard H, Plinske W. Ökonomische Auswirkungen einer erfolgreichen sekundären Rekonstruktion im Bereich der unteren Extremität. *Trauma Berufskrankh*; 5 Suppl. 1:102-107 (2003)
89. Guyver P, Wakeling C, Naik K, Norton M (2012) Judet osteoperiosteal decortication for treatment of non-union: the Cornwall experience. *Injury*. Jul;43(7):1187-92.
90. Hak DJ, Fitzpatrick D, Bishop JA, Marsh JL, Tilp S, Schnettler R, Simpson H, Alt V (2014) Delayed union and nonunions: epidemiology, clinical issues, and financial aspects. *Injury*. Jun;45 Suppl 2:S3-7.
91. Hak DJ, Lee SS, Goulet JA (2000) Success of exchange reamed intramedullary nailing for femoral shaft nonunion or delayed union. *J Orthop Trauma*;14[3]:178-82.
92. Hakimi M, Jungbluth P, Thelen S, Betsch M, Linhart W, Flohé S, Windolf J, Wild M (2011) Platelet-rich plasma combined with autologous cancellous bone : An alternative therapy for persistent non-union? *Unfallchirurg*. Nov;114(11):998-1006.
93. Hammer RRR, Hammerby S, Lindholm B (1985) Accuracy of radiologic assessment of tibial shaft fracture union in humans. *Clin Orthop*;199:233-8.
94. Hankenson KD, Zimmerman G, Marcucio R (2014) Biological perspectives of delayed fracture healing. *Injury*. Jun;45 Suppl 2:S8-S15.
95. Hemery X, Ohl X, Saddiki R, Barresi L, Dehoux E (2011) Low-intensity pulsed ultrasound for non-union treatment: a 14-case series evaluation. *Orthop Traumatol Surg Res*. Feb;97(1):51-7.
96. Henderson CE, Kuhl LL, Fitzpatrick DC, Marsh JL (2011) Locking plates for distal femur fractures: is there a problem with fracture healing? *J Orthop Trauma*. Feb;25 Suppl 1:S8-14.
97. Henle P, Zimmermann G, Weiss S (2005) Matrix metalloproteinases and failed fracture healing. *Bone* 37:791-798.
98. Hente R, Cordey J, Perren SM (2003) In vivo measurement of bending stiffness in fracture healing. *Biomed Eng Online* 2(1), 8.

99. Hente R, Lechner J, Fuechtmeier B, Schlegel U, Perren SM (2001) Der Einfluss einer zeitlich limitierten kontrollierten Bewegung auf die Frakturheilung. *Hefte Unfallchirurg*;283:23-24.
100. Hernigou J, Schuind F (2013) Smoking as a predictor of negative outcome in diaphyseal fracture healing. *International Orthopaedics (SICOT)* 37:883-887.
101. Hierholzer C, Glowalla C, Herrler M, von Rueden C, Hungerer S, Bühren V, Friederichs J (2014) Reamed intramedullary exchange nailing: treatment of choice of aseptic femoral shaft nonunion. *J Orthop Surg Res*. Oct 10;9(1):88.
102. Higgins A, Glover M, Yang Y, Bayliss S, Meads C, Lord J (2014) EXOGEN ultrasound bone healing system for long bone fractures with non-union or delayed healing: a NICE medical technology guidance. *Appl Health Econ Health Policy*. Oct;12(5):477-84.
103. Hirner A, Weise K (2004) *Chirurgie - Schnitt für Schnitt*. Thieme Verlag.
104. Hochstein P, Heppert V, Grütznier PA, Matschke S, Wentzensen A (2003) Rekonstruktion und Stabilisierung nach fehlverheilten Frakturen und Pseudarthrosen im Femurbereich mit Marknagel und anderen Osteosyntheseverfahren (LISS-System). *Trauma Berufskrankh* 5 [Suppl1]:S56-S61.
105. Hoffmann MF, Jones CB, Sietsema DL, Tornella P, Koenig SJ (2013) Clinical outcomes of locked plating of distal femoral fractures in a retrospective cohort. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 8:43 <http://josr-online.com/content/8/1/43> (Stand: 14.11.2016 11:02).
106. Hofmann A, Ritz U, Hessmann MH, Schmid C, Tresch A, Rompe JD, Meurer A, Rommens PM (2008) Cell viability, osteoblast differentiation, and gene expression are altered in human osteoblasts from hypertrophic fracture non-unions. *Bone*. May;42(5):894-906.
107. Homma Y, Zimmermann G, Hernigou P (2013) Cellular therapies for the treatment of non-union: the past, present and future. *Injury*. Jan;44 Suppl 1:S46-9.
108. Hoogendoorn JM, Simmermacher RK, Schellekens PP, van der Werken C (2002) [Adverse effects if smoking on healing of bones and soft tissues]. *Unfallchirurg*. Jan;105(1):76-81. Review.
109. Huang KC, Tong KM, Lin YM, Loh el-W, Hsu CE (2012) Evaluation of methods and timing in nail dynamisation for treating delayed healing femoral shaft fractures. *Injury*. Oct;43(10):1747-52.

110. Imre N, Battal B, Acikel CH, Akgun V, Comert A, Yazar F (2012) The demonstration of the number, course, and the location of nutrient artery canals of the femur by multidetector computed tomography. *Surg Radiol Anat*;34:427-32.
111. Jacobs C, Moghaddam A, Wöfl C, von der Linden P, Wentzensen A, Zimmermann G (2008) Wachstumshormone und BMP. *Trauma Berufskrankh* 10 [Suppl 2]:226-229.
112. Jagodzinski M, Krettek C (2007) Effect of mechanical stability on fracture healing - an update. *Injury*;38(Suppl1):S3-10.
113. Jernberger A (1970) Measurement of stability of tibial fracture. *Acta Orthop Scand* 135, 4-88.
114. Jiang L, Pan Z, Zheng Q (2014) Augmentation plating in hypertrophic non-union after nail fixation of femoral shaft fracture compared with exchange plating. *Chin Med J (Engl)*.;127(16):2900-5.
115. Kanakaris NK, Giannoudis PV (2007) The health economics of the treatment of long-bone non-unions; *Injury, Int. J. Care Injured*; 38S: 77-84.
116. Karamitros AE, Kalentzos VN, Soucacos PN (2006) Electric stimulation and hyperbaric oxygen therapy in the treatment of nonunions. *Injury. Apr*;37 Suppl 1:S63-73. Epub 2006 Apr 11. Review.
117. Karladani AH, Granhed H, Kärrholm J, Styf J (2001) The influence of fracture etiology and type on fracture healing: a review of 104 consecutive tibial shaft fractures. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2001 Jun;121(6):325-8.
118. Kenwright J, Richardson JB, Cunningham JL, White SH, Goodship AE, Adams MA, Magnussen PA, Newman JH (1991) Axial movement and tibial fractures. A controlled randomized trial of treatment. *J Bone Joint Surg*;73B:654-659
119. Kesemenli C, Subasi M, Necmioglu S, Kapukaya A (2002) Treatment of multifragmentary fractures of the femur by indirect reduction (biological) and plate fixation. *Injury. Oct*;33(8):691-9.
120. Khan Y, Laurencin CT (2008) Fracture repair with ultrasound: clinical and cell-based evaluation. *J Bone Joint Surg Am.* Feb;90 Suppl 1:138-44.
121. Khanfour AA, Zakzouk SA (2012) Distal femur non-union after interlocked intramedullary nailing. Successful augmentation with wave plate and strut graft. *Acta Orthop Belg.* Aug;78(4):492-9.
122. Lambiris E, Panagopoulos A, Zouboulis P, Sourgiadaki E (2007) Current Concepts: Aseptic Nonunion of Femoral Shaft Diaphysis. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*;33 [2]:120-134.

123. Lee JR, Kim HJ, Lee KB (2016) Effects of third fragment size and displacement on non-union of femoral shaft fractures after locking for intramedullary nailing. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* Vol. 102;2:175-181.
124. Lee JJ, Patel R, Biermann JS, Dougherty PJ (2013) The musculoskeletal effects of cigarette smoking. *J Bone Joint Surg Am.* 1;95(9):850-859.
125. Lin SJ, Chen CL, Peng KT, Hsu WH (2014) Effect of fragmentary displacement and morphology in the treatment of comminuted femoral shaft fractures with an intramedullary nail. *Injury, Int. J. Care Injured* 45:752-756.
126. Lind M, Bunger C (2001) Factors stimulating bone formation. *Eur Spine J* 10:S201-109.
127. Longo UG, Trovato U, Loppini M, Rizzello G, Khan WS, Maffulli N, Denaro V (2012) Tissue engineered strategies for pseudoarthrosis. *Open Orthop J.*;6:564-70.
128. Lynch JR, Taitzman LA, Barei DP, Nork SE (2008) Femoral nonunion: risk factors and treatment options. *J Am Acad Orthop Surg* 16:88-97.
129. Mahendra A, Maclean AD (2007) Available biological treatments for complex non-unions. *Injury. Sep*;38 Suppl 4:S7-12. Review.
130. Mayr E (2008) Sonographische Beeinflussung der Frakturheilung. *Trauma Berufskh* 10 [Suppl 2]:212-214.
131. McClelland D, Thomas PB, Bancroft G, Moorcraft CI (2007) Fracture healing assessment comparing stiffness measurements using radiographs. *Clin Orthop Relat Res*; 457:214-219.
132. McKee MD (2000). Aseptic non-union. In: *AO Principles of Fracture Management*. Stuttgart/New York: Thieme:749-54.
133. McKibbin B (1978) The biology of fracture healing in long bones. *Journal of Bone and Joint Surgery* 60B, 150-162.
134. Megas P (2005) Classification of non-union. *Injury. Nov*;36 Suppl 4:S30-7. Review. Erratum in: *Injury. 2006 Sep*;37(9):927. Panagiotis, Megas [corrected to Megas, Panagiotis].
135. Metsemakers WJ, Roels N, Belmans A, Reynders P, Nijs S (2015) Risks factors for nonunion after intramedullary nailing of femoral shaft fractures: remaining controversies. *Injury, Int. J. Care Injured* 46:1601-1607.
136. Meyer RW, Plaxton NA, Postak PD, Gilmore A, Froimson M, Greenwald AS (2000) Mechanical Comparison of a Distal Femoral Side Plate and a Retrograde Intramedullary Nail. *Journal of Orthopaedic Trauma*;14:398-404.



137. Mills E, Eyawo O, Lockhart I, Kelly S, Wu P, Ebbert JO (2011) Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 124(2):144-154.
138. Mills L, Tsang J, Hopper G, Keenan G, Simpson AH (2016) The multifactorial aetiology of fracture nonunion of searching for latent infection. *Bone Joint Res* 5:512–519 doi: 10.1302/2046-3758.510.BJR-2016-0138.
139. Moghaddam A, Zimmermann G, Hammer K, Bruckner T, Grützner PA, von Re-cum J (2011) Cigarette smoking influences the clinical and occupational outcome of patients with tibial shaft fractures. *Injury.* Dec;42(12):1435-42.
140. Mollon B et al. (2008) Electrical Stimulation for long-bone fracture-healing: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials; *J Bone Joint Surg Am.*; 90: 2322-30.
141. Morshed S, Corrales L, Genant H, Miclau T (2008) 3rd. Outcome assessment in clinical trials of fracture-healing. *J Bone Joint Surg Am*;90 Suppl 1:62-7.
142. Moss C (2012) Nahfeld-Telemetriesystem für die Instrumentierung passiver Implantate. Dissertation Technische Universität Hamburg Harburg.
143. Mukhopadhyay S, Sinha R, Pal M, Bhattacharyya S, Dan A, Roy MM (2011) Role of common biochemical markers for the assessment of fracture union. *Ind J Clin Biochem* 26 (3):274-278.
144. Murnaghan M, Li G, Marsh DR (2006) Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced fracture nonunion: an inhibition of angiogenesis? *J Bone Joint Surg Am.* Nov;88 Suppl 3:140-7.
145. Murphy WM, Leu D (2000) Fracture classification: biological significance. In: *AO Principles of Fracture Management.* Stuttgart/New York: Thieme:45-57.
146. Mutschler W (2010) Prinzipien der Frakturheilung und Frakturbehandlung [[http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-fuer-Allgemeine-Unfall-Hand-und-Plastische-Chirurgie/download/inhalt/fortbildung/Mutschler\\_Frakturbehandlung.pdf](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-fuer-Allgemeine-Unfall-Hand-und-Plastische-Chirurgie/download/inhalt/fortbildung/Mutschler_Frakturbehandlung.pdf)] (Stand: 14/07/2016 15:48).
147. Nicolls PJ, Berg E, Bliven FE jr., Kling JM (1979) X-ray diagnosis of healing fractures in rabbits. *Clin Orthop Rel Res.*;142:234-236.
148. Obert L, Deschaseaux F, Garbuio P (2005) Critical analysis and efficacy of BMPs in long bones non-union. *Injury.* Nov;36 Suppl 3:S38-42. Review.
149. Paley D, Catagni MA, Argnani F, Villa A, Benetti GB, Cattaneo R (1989) Ilizarov treatment of tibial non-union with bone loss. *Clin Orthop* 241:146-65.

150. Panteli M, Pountos I, Jones E, Giannoudis PV (2015) Biological and molecular profile of fracture non-union tissue: current insights. *J. Cell. Mol. Med.* Vol 19, No4:685-713.
151. Parratte S, Pesentib S, Argensona JN (2014) Obesity in orthopedics and trauma surgery. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 100 (2014) S91–S97.
152. Patel RA, Wilson RF, Patel PA, Palmer RM (2013) The effect of smoking on bone healing: A systematic review. *Bone Joint Res.* Jun 14;2(6):102-11.
153. Perren SM (1992) Biomechanische Grundlagen der Frakturbehandlung. *Orthopäde* 21:3-10.
154. Perren SM (2002) Evolution of the internal fixation of long bone fractures. *J Bone Joint Surg Br.* 84(8):1093-110. Review.
155. Perren SM (1979) Physical and biological aspects of fracture healing with special reference to internal fixation. *Clin Orthop*: 175-96.
156. Perren SM (2010) Optimierung der Stabilität flexibler Osteosynthesen mit Hilfe der Dehnungstheorie. *Orthopaede* 39(2):132-8.
157. Perren SM, Claes L (2000) Biology and biomechanics in fracture management. In: *AO Principles of Fracture Management*. Stuttgart/New York: Thieme:7-30.
158. Perumal V, Roberts CS (2007) Factors contributing to non-union of fractures; *Current Orthopaedics*; 21: 258-261.
159. Petrisor B, Lisson S, Sprague S (2009) Extracorporeal shockwave therapy: A systematic review of its use in fracture management. *Indian J Orthop.* Apr;43(2):161-7.
160. Pietrogrande L, Raimondo E (2013) Teriparatide in the treatment of non-unions: scientific and clinical evidences. *Injury.* Jan;44 Suppl 1:S54-7.
161. Pihlajamaki HK, Salminen ST, Bostman OM (2002) The treatment of nonunions following intramedullary nailing of femoral shaft fractures. *J Orthop Trauma*;16[6]:394-402.
162. Pneumaticos SG, Panteli M, Triantafyllopoulos GK, Papakostidis C, Giannoudis PV (2014) Management and outcome of diaphyseal aseptic non-unions of the lower limb: a systematic review. *Surgeon.* Jun;12(3):166-75.
163. Pountos I, Georgouli T, Pneumaticos S, Giannoudis PV (2013) Fracture non-union: Can biomarkers predict outcome? *Injury.* Dec;44(12):1725-32.
164. Putineanu D (2012) Surgical treatment for distal femoral fractures – a 2 year retrospective study. *Acta Medica Transilvanica*; Vol 17 (3):224–229.

165. Reed AA, Joyner CJ, Brownlow HC, Simpson AH (2002) Human atrophic fracture non-unions are not avascular. *J Orthop Res.* May;20(3):593-9.
166. Reinke S, Geissler S, Taylor WR, Schmidt-Bleek K, Juelke K, Schwachmeyer V, Dahne M, hartwig T, Akyüz L, Meisel C, Unterwalder N, Singh NB, Reinke P, Haas NP, Volk HD, Duda GN (2013) Terminally Differentiated CD8<sup>+</sup> T Cells negatively affect bone regeneration in humans. *Science Translational Medicine* Vol. 5, Issue 177, pp. 177ra36 DOI: 10.1126/scitranslmed.3004754.
167. Ricci WM, Streubel PN, Morshed S, Collinge CA, Nork SE, Gardner MJ (2014) Risk factors for failure of locked plate fixation of distal femur fractures: an analysis of 335 cases. *J Orthop Trauma*;28(2):83-98.
168. Richardson JB, Cunningham JL, Goodship AE, O'Connor BT, Kenwright J. (1994) Measuring stiffness can define healing of tibial fractures. *J Bone Joint Surg* 76B, 389-394.
169. Riebel GD, Boden SD, Whitesides TE, Hutton WC (1995) The effect of nicotine on incorporation of cancellous bone graft in an animal model. *Spine* 20(20):2198-202.
170. Ring D, Jupiter JB, Sanders RA et al. (1997) Complex nonunion of fractures of the femoral shaft treated by wave plate osteosynthesis. *J. Bone Joint Surg.*;79–B:289–294.
171. Roberts TT, Rosenbaum AJ (2012) Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics. *Organogenesis*;8(4):114-124.
172. Rodriguez EK, Boulton C, Weaver JM, Herder LM, Morgan JH, Chacko AT, Appleton PT, Zurakowski D, Vrahas MS (2014) Predictive factors of distal femoral fracture nonunion after lateral locking plating. *Injury*, 45(3):554-559.
173. Roetman B, Scholz N, Muhr G, Möllenhoff G (2008) Die additive Plattenosteosynthese bei Femurpseudarthrosen nach intramedullärer Stabilisierung. Strategie nach gescheiterter Marknagelung am Femur. *Z Orthop Unfall.*;146(5):586-590.
174. Rohlmann A, Graichen F, Weber U, Bergmann G (2000) 2000 Volvo Award winner in biomechanical studies: Monitoring in vivo implant loads with a telemeterized internal spinal fixation device. *Spine* 25(23), 2981-2986.
175. Rompe JD, Schöllner C, Heine J (2004) Operative und nichtoperative Behandlung bei Pseudarthrosen. *Hochenergetische Stoßwellentherapie. Trauma Berufskrankh* 6 [Suppl. 3]:S357-S367.

176. Ronga M, Fagetti A, Canton G, Paiusco E, Surace MF, Cherubino P (2013) Clinical applications of growth factors in bone injuries: experience with BMPs. *Injury*. Jan;44 Suppl 1:S34-9.
177. Roussignol X, Currey C, Duparc F, Dujardin F (2012) Indications and results for the Exogen™ ultrasound system in the management of non-union: a 59-case pilot study. *Orthop Traumatol Surg Res*. Apr;98(2):206-13.
178. Runkel M, Rommens PM (2000) Pseudarthrosen. *Unfallchirurg* 103:51-63
179. Sadic S, Custovic S, Smajic N, Fazlic M, Vujadinovic A, Hrustic A, Jasarevic M (2014) Complications and functional recovery in treatment of femoral shaft fractures with undreamed intramedullary nailing. *Med Arh*. Feb;68(1):30-33  
doi:10.5455/medarh.2014.68.30-33.
180. Sanchez M, Anitua E, Cugat R, Azofra J, Guadilla J, Seijas R, Andia I (2009) Nonunions treated with autologous preparation rich in growth factors. *J Orthop-Trauma*. Jan;23(1):52-9.
181. Santolini E, Goumenos SD, Giannoudi M, Sanguineti F, Stella M, Giannoudis PV (2014) Femoral and tibial blood supply: A trigger for non-union? *Injury*. Nov;45(11):1665-1673.
182. Santolini E, West R, Giannoudis PV (2015) Risk factors for long bone fracture non-union: a stratification approach based on the level of the existing scientific evidence. *Injury*. 2015 Dec;46 Suppl 8:S8-S19. doi: 10.1016/S0020-1383(15)30049-8. Review.
183. Schmidmaier G, Schwabe P, Wildemann B, Haas NP (2007) Use of bone morphogenetic proteins for treatment of non-unions and future perspectives. *Injury*. Sep;38 Suppl 4:S35-41. Review.
184. Schneider E, Michel MC, Genge M, Zuber K, Ganz R, Perren SM (2001) Loads acting in an intramedullary nail during fracture healing in the human femur. *Journal of Biomechanics* 34:849-857
185. Schoierer O, Bloess K, Bender D, Burkholder I, Kauczor HU, Schmidmaier G, Weber MA (2014) Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging can assess vascularity within fracture non-unions and predicts good outcome. *Eur Radiol*. Feb;24(2):449-59.
186. Schottel PC, O'Connor DP, Brinker MR (2015) Time trade-off as a measure of health-related quality of life: long bone nonunions have a devastating impact. *J Bone Joint Surg Am*;97:1406-1410

187. Schneider E, Michel MC, Genge M, Zuber K, Ganz R, Perren SM (2001) Loads acting in an intramedullary nail during fracture healing in the human femur. *J Biomech* 34(7), 849-857.
188. Schulz AP, Faschingbauer M, Seide K, Schuemann U, Mayer M, Jürgens C (2009) Is the Wave Plate Still a Salvage Procedure for Femoral Non-union? Results of 75 Cases Treated with a Locked Wave Plate. *Eur J Trauma Emerg Surg.*;35[2]:127-31.
189. Schwabe P, Simon P, Kronbach Z, Schmidmaier G, Wildemann B (2014) A pilot study investigating the histology and growth factor content of human non-union tissue. *Int Orthop.* Dec;38(12):2623-9.
190. Scolaro JA, Schenker ML, Yannascoli S, Baldwin K, Mehta S, Ahn J (2014) Cigarette smoking increases complications following fracture: a systematic review. *J Bone Joint Surg Am.* Apr 16;96(8):674-81.
191. Seide K, Aljudaibi M, Weinrich N, Kowald B, Jürgens C, Müller J, Faschingbauer M (2012) Telemetric assessment of bone healing with an instrumented internal fixator. *J. of Bone Joint Trauma Surg* 94-B:398-404.
192. Seide K, Weinrich N, Wenzl ME, Wolter D, Jürgens C (2004) Three-dimensional load measurements in an external fixator. *J. Biomech* 37, 1361-1369.
193. Singh A, Yadav M, Ali S, Mahdi AA (2016) Hydroxyproline for the assessment of fracture union. *EC Orthopaedics* 3.4 :368-376.
194. Sloan A, Hussain I, Maqsood M, Eremin O, El-Sheemy M (2010) The effects of smoking on fracture healing. *Surgeon.* Apr;8(2):111-6.
195. Sommelet J, Hummer J, Ory JM (1976) Méthode objective d'appréciation des déformations du complexe os-implant « in vivo » par télémessure. *Acta Orthopaedica Belgica*, 42(1).
196. Statistisches Bundesamt (2014) Pressemitteilung vom 05. November 2014 - 386/14. Jeder zweite Erwachsene in Deutschland hat Übergewicht. [https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2014/11/PD14\\_386\\_239.html](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2014/11/PD14_386_239.html).
197. Steinhausen E, Glombitza M, Böhm HJ, Hax PM, Rixen D (2013) Pseudarthrosen - Von der Diagnose bis zur Ausheilung. *Unfallchirurg.* Jul;116(7):633-47; quiz 648-9.
198. Stojadinovic A, Kyle Potter B, Eberhardt J, Shawen SB, Andersen RC, Forsberg JA, Shwery C, Ester EA, Schaden W (2011) Development of a prognostic naïve

- bayesian classifier for successful treatment of nonunions. *J Bone Joint Surg Am.* Jan 19;93(2):187-94.
199. Stürmer KM (1996) Pathophysiologie der gestörten Knochenheilung. *Orthopäde* 25:386-393.
  200. Taormina DP, Shulman BS, Karia R, Spitzer AB, Konder SR, Egol KA (2014) Older age does not affect healing time and functional outcome after fracture nonunion surgery. *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation* Vol 5(3):116-121.
  201. Tay WH, de Steiger R, Richardson M, Gruen R, Balogh ZJ (2014) Health outcomes of delayed union and nonunion of femoral and tibial shaft fractures. *Injury.* Oct;45(10):1653-8.
  202. Thorud JC, Thorud JL, Shibuya N, Jupiter DC (2013) Association of Obesity and Nonunion in Fractures of Upper and Lower Extremities [http://www.podiatry.com/images/desertfoot/abstract/13/Thorud\\_Asso\\_Obesity\\_Nonunion\\_Fractures.pdf](http://www.podiatry.com/images/desertfoot/abstract/13/Thorud_Asso_Obesity_Nonunion_Fractures.pdf) (Stand: 14.11.2016 11:25).
  203. Torrance GW (1987) Utility approach to measuring health-related quality of life. *J. Chronic Dis.*; 40(6):593-603.
  204. Tsiridis E, Upadhyay N, Giannoudis P (2007) Molecular aspects of fracture healing: Which are the important molecules? *Injury, Int. J. Care Injured*; 38 S1: 11-2.
  205. Ueng SW, Chao EK, Lee SS, Shih CH (1997) Augmentative plate fixation for the management of femoral non-union after intramedullary nailing. *J. Trauma.* 43[4]:640-644.
  206. Undale A, Fraser D, Hefferan T, Kopher RA, Herrick J, Evans GL, Li X, Kakar S, Hayes M, Atkinson E, Yaszemski MJ, Kaufman DS, Westendorf JJ, Khosla S (2011) Induction of fracture repair by mesenchymal cells derived from human embryonic stem cells or bone marrow. *J Orthop Res.* Dec;29(12):1804-1811.
  207. Vaishya R, Agarwal AK, Gupta N, Vijay V (2016) Plate augmentation with retention of intramedullary nail is effective for resistant shaft non-union. *Journal of Orthopaedics*;13(4):242-245.
  208. Van Baardewijk LJ, van der Ende J, Lissenberg-Thunnissen S, Romijn LM, Hawinkels LJ, Sier CF, Schipper IB (2013) Circulating bone morphogenetic protein levels and delayed fracture healing. *Int Orthop.* Mar;37(3):523-7.

209. Veronesi F, Torricelli P, Barsari V, Tschon M, Romondi L, Fini M (2011) Mesenchymal stem cells in the aging and osteoporotic population. *Eukaryotic Gene Expression* 21(4):363-377.
210. Watanabe Y, Arai Y, Takenaka N, Kobayashi M, Matsushita T (2013) Three key factors affecting treatment results of low-intensity pulsed ultrasound for delayed unions and nonunions: instability, gap size, and atrophic nonunion. *J Orthop Sci. Sep*;18(5):803-10.
211. Weber BG, Čech O (1973) Pseudarthrosen. Allgemeiner Teil; Verlag Hans Huber, Bern; 39-45.
212. Weber BG, Čech O (1973) Taktik und Behandlungsrichtlinien bei aseptischen Pseudarthrosen, aus: Pseudarthrosen; Verlag Hans Huber, Bern; 46-52.
213. Weinrich N (2008) Telemetrisch instrumentierte Implantate für die Osteosynthese. Dissertation Technische Universität Hamburg Harburg.
214. Weinrich N, Seide K, Jürgens Ch, Müller J. Transponder with Sensor-Interface for In Vivo Load Measurements on Internal Fixator Systems. In: Proc. Sensor 2003, Band 2, 461-465 (2003)
215. Weinrich N, Seide K, Wendlandt R, Schümann U, Faschingbauer M, Wolter D, Jürgens Ch, Müller J (2005) A System for Wireless Monitoring of Loads Acting on Internal Fixators In Vivo. *Biomed Technik* 50(1): 1535-1536.
216. Weresh MJ, Hakanson R, Stover MD, Sims SH, Kellam JF, Bosse MJ (2000) Failure of exchange reamed intramedullary nails for ununited femoral shaft fractures. *J Orthop Trauma. Jun-Jul*;14(5):335-8.
217. Wigner NA, Kulkarni N, Yakavonis M, Young M, Tisley B, Meeks B, Einhorn TA, Gestenfeld LC (2012) Urine Matrix Metalloproteinases (MMPs) as biomarkers for the progression of fracture healing. *Injury* 43(3):274-278.
218. Winqvist RA, Hansen Jr ST (1980) Comminuted fractures of the femoral shaft treated by intramedullary nailing. *Orthop Clin North. Am*; 11 (3):633-48.
219. Witt F, Schell H, Heller M, Duda GN (2001) Die Bedeutung der Biomechanik bei der physiologischen Frakturheilung. *Osteologie* 20:17-22.
220. Wolter D (2007) „Intelligentes Implantat“. Konzeption, gegenwärtige Realisation und zukünftiges Entwicklungspotential, *Trauma und Berufskrankheit* 9:74-76.
221. Xu H, Duan J, Ning D, Li J, Liu R, Yang R, Jiang JX, Shang P (2014) Role of Wnt signaling in fracture healing. *BMB Rep*;47(12):666-672.
222. Zeckey C, Hildebrand F, Glaubitz LM, Jürgens S, Ludwig T, Andruszkow H, Hüfner T, Krettek C, Stuhmann M (2011) Are polymorphisms of molecules in-

- volved in bone healing correlated to aseptic femoral and tibial shaft non-unions? J Orthop Res. Nov;29(11):1724-31.
223. Zeckey C, Mommsen P, Andruszkow H, Macke C, Frink M, Stübig T, Hübner T, Krettek C, Hildebrand F (2011) The aseptic femoral and tibial shaft non-union in healthy patients - an analysis of the health-related quality of life and the socio-economic outcome. Open Orthop J.;5:193-7.
224. Zimmermann G, Henle P, Küsswetter M, Moghaddam A, Wentzensen A, Richter W, Weiss S (2005) TGF-beta1 as a marker of delayed fracture healing. Bone. 2005 May;36(5):779-85.
225. Zimmermann G, Müller U, Wentzensen A (2007) The value of laboratory and imaging studies in the evaluation of long-bone non-unions. Injury. May;38 Suppl 2:S33-7. Review. Erratum in: Injury. 2007 Oct;38(10):1224.
226. Ziran B, Cheung S, Smith W, Westerheide K (2005) Comparative efficiency of 2 different demineralized bone matrix allografts in treating long-bone nonunions in heavy tobacco smokers; Am. J. Orthop.; 34: 329-332.
227. [https://jwi.charite.de/institut/julius\\_wolff/](https://jwi.charite.de/institut/julius_wolff/) (Stand: 19.10.2016 10:54).



## 7. Anhang

### 7.1 Tabellen Patientendaten

Fall-Nr.	Alter	Geschlecht	Vorherige Behand- lungs- dauer	Anzahl Vorope- rationen	Letztes Implantat vor dem instrumentierten Implantat	Lokali- sation	Art der Pseud- arthrose	Mikrobiologie
	Jahre		Monate					
001	46	m	17	2	Unaufgebohrter Nagel	3	hypertroph	neg.
002	55	m	13	3	Winkelstabile Platte	1	atroph	neg.
003	43	m	19	3	Retrograder Nagel	4	atroph	neg.
004	22	m	9	3	Unaufgebohrter Nagel	4	atroph	neg.
005	41	m	69	4	Winkelstabile Platte	3	hypertroph	neg.
006	45	f	40	5	Unaufgebohrter Nagel	3	atroph	MRSA *1
007	30	m	10	3	Gammanagel	3	oligotroph	Staph. aur. *4
008	20	f	7	2	Retrograder Nagel	3	oligotroph	neg.
009	31	m	15	2	Unaufgebohrter Nagel	2	atroph	neg.
010	19	m	7	1	Unaufgebohrter Nagel	3	atroph	neg.
011	35	m	5	1	Unaufgebohrter Nagel	2	atroph	neg.
012	23	m	14	3	Unaufgebohrter Nagel	3	hypertroph	neg.
013	31	m	14	2	Unaufgebohrter Nagel	2	atroph	neg.
014	39	m	25	4	Unaufgebohrter Nagel	3	hypertroph	Serratia mar. m. *3
015	19	m	7	2	Gammanagel	2	atroph	neg.
016	40	m	9	2	Winkelstabile Platte	4	atroph	neg.
017	19	m	11	1	Winkelstabile Platte	3	hypertroph	koag.neg.Staph.*8
018	51	m	11	1	Gammanagel	3	oligotroph	neg.
019	37	m	28	2	Winkelstabile Platte	1	atroph	Staph. epi. m. *6
020	49	m	27	4	Unaufgebohrter Nagel	3	hypertroph	neg.
021	22	f	29	2	Aufgebohrter Nagel	3	oligotroph	neg.
022	44	m	12	2	Gammanagel	2	oligotroph	neg.
023	47	m	6	2	Unaufgebohrter Nagel	2	hypertroph	Staph. epi. *5
024	24	m	16	2	Winkelstabile Platte	2	oligotroph	neg.
025	30	m	13	3	Winkelstabile Platte	2	hypertroph	Staph. aur. *4
026	28	m	17	1	Unaufgebohrter Nagel	3	hypertroph	koag.neg.Staph.*8
027	19	f	10	3	Retrograder Nagel	3	hypertroph	koag.neg.Staph.*8
028	34	m	15	2	Unaufgebohrter Nagel	3	oligotroph	neg.
029	29	m	7	2	Unaufgebohrter Nagel	3	atroph	neg.
030	48	m	134	5	Winkelstabile Platte	3	hypertroph	neg.
031	32	m	8	1	Unaufgebohrter Nagel	3	atroph	Staph. spp. *7
032	16	f	13	2	Retrograder Nagel	4	atroph	neg.
033	50	f	8	2	Retrograder Nagel	3	atroph	neg.
034	58	m	219	1	Unaufgebohrter Nagel	3	hypertroph	neg.
035	52	f	17	2	Retrograder Nagel	3	atroph	neg.
036	54	m	21	2	Unaufgebohrter Nagel	3	atroph	Pseudomonas*2
037	32	m	10	1	Gammanagel	3	atroph	neg.
038	60	m	15	2	Unaufgebohrter Nagel	2	atroph	neg.

\*1 MRSA: nach Anreicherung Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus

\*2 Pseudomonas: Pseudomonas, Staphylococcus aureus , Staphylococcus epidermidis

\*3 Serratia mar. ,m.: Serratia marcescens, multisensibel

\*4 Staph. aur.: nach Anreicherung Staphylococcus aureus

\*5 Staph. epi: Staphylococcus epidermidis \*6 Staph. epi. m.: Staphylococcus epidermidis multiresistent

\*7 Staph. spp.: Staphylococcus ssp.

\*8 koag. neg. Staph.=Koagulase-negative Staphylococci

Fall-Nr.	Raucher	BMI	Verletzungsausmass	Zeit bis klinische Heilung	Zeit bis 75 %	Zeit bis 50 %	Zeit bis 25 %	Zeit bis 10 %	Wert bei 12 Wochen
		kg/m <sup>2</sup>		Wochen	Wochen	Wochen	Wochen	Wochen	%
001	nein	34	Mehrfachverletzung	19	2,5	3,5	5,2	12,5	11
002	ja	20	isoliert	37	3,8	9,0	19,0	37	36
003	nein	26	Mehrfachverletzung	22	2,5	9,5	14,9	21	38
004	nein	28	Mehrfachverletzung	17	3	7,0	12,3	18	30
005	nein	29	Mehrfachverletzung	14	4,8	5,3	9,5	13	15
006	ja	33	Mehrfachverletzung	23	9	12,0	18,5	27	51
007	nein	42	Mehrfachverletzung	24	9,5	13,0	18,5	22	36
008	ja	21	isoliert	17	6	7,0	8,5	11,5	9
009	ja	31	Mehrfachverletzung	18	6,5	10	15	18,5	55
010	ja	28	Polytrauma	15	8	9,5	11,5	15,9	21
011	nein	29	Polytrauma	69	5	9,0	55	63	40
012	nein	26	isoliert	23	8,5	12,5	18,5	24,5	56
013	nein	30	isoliert	16	4,8	5,5	6,2	9,5	2
014	nein	37	isoliert	30	5	6,1	13,7	17,7	18
015	ja	24	Polytrauma	47	20,5	22,5	32,2	41	75
016	ja	26	Mehrfachverletzung	27	8,5	9	12	17,5	25
017	ja	24	Polytrauma	16	3,9	4,8	7,3	8,7	5
018	ja	26	Mehrfachverletzung	24	12,7	16	18	24	93
019	nein	29	Polytrauma	51	26	32	39,5	44	100
020	nein	38	Mehrfachverletzung	30	10,5	17	22	26,5	60
021	ja	31	Polytrauma	19	10,5	11	12,5	14,3	39
022	ja	24	Mehrfachverletzung	38	16	18	30	38	52
023	nein	26	isoliert	13	4,3	5,1	7	10,1	5
024	nein	24	Mehrfachverletzung	23	5,9	11,5	15,5	19	47
025	ja	46	isoliert	22	8,1	10,3	14	18,5	15
026	nein	27	Mehrfachverletzung	19	6,5	8,6	13,1	15	35
027	nein	37	Polytrauma	18	6,5	8	11,5	13,2	19,8
028	ja	26	isoliert	28	9,8	14,2	25	31	62
029	ja	21	Polytrauma	115	34	40	64	115	94
030	ja	28	isoliert	28	14,6	17	21,5	28	89
031	ja	32	isoliert	28	7	11,2	16	18	46
032	nein	21	Mehrfachverletzung	31	10	13,8	19,8	30,2	65
033	nein	30	Polytrauma						
034	ja	34	isoliert	22	6	13,5	21	26,5	53
035	nein	30,1	Polytrauma						
036	nein	23,8	Mehrfachverletzung	18	3,5	4,5	6	9	4
037	ja	22	Polytrauma	45	13,5	20	39	43	90
038	nein	33,1	isoliert	47	9	16	29	43	60

Fall-Nr.	Frakturspalt- breite plat- tennah	Frakturspalt- breite plat- tenfern	Maximale elastische Nachgiebigkeit (Frühphase der Behandlung)				u-Faktor	Heiler
	mm	mm	axial st* <sup>1</sup> Ncm/N	axial lie* <sup>2</sup> Ncm/N	varus Ncm/N	valgus Ncm/N		
001	2,8	15,5	1,48	2,95	7,21	-2,75	0,0513	Schnellheiler
002	2,3	2,3	4,32	3,11	4,37	-3,16	0,0467	* <sup>2</sup> Langsamheiler ohne Plateau
003	8,8	4,7	6,55	5,2	7,48	-6,99	0,0811	* <sup>2</sup> Langsamheiler ohne Plateau
004	17,7	6	2,38	2,12	9,03	-4,45	0,0904	* <sup>2</sup> Langsamheiler ohne Plateau
005	1,3	3,7	4,3	3,45	5,99	-4,36	0,0957	Schnellheiler
006	7,1	2,3	3,51	3,85	6,8	-4,56	0,0978	* <sup>2</sup> Langsamheiler ohne Plateau
007	2,4	4,1	5,47	3,99	13,11	-12,24	0,0987	* <sup>2</sup> Langsamheiler ohne Plateau
008	10,4	5,7	1,43	1,43	3,84	-1,58	0,1001	Schnellheiler
009	47,9	3,1	5,22	2,71	8,76	-6,45	0,1004	* <sup>2</sup> Langsamheiler ohne Plateau
010	3,8	5,2	8,02	4,29	10,56	-8,46	0,1006	Schnellheiler
011	1,5	3,9	8,37	4,59	10,25	-8,58	0,0965	* <sup>2</sup> Langsamheiler ohne Plateau
012	1,8	12,7	5,86	4,64	5,36	-3,91	0,0964	* <sup>2</sup> Langsamheiler ohne Plateau
013	1	1,6	1,62	1,32	1,92	-0,88	0,0947	Schnellheiler
014	1,7	6,9	6,48	2,91	5,33	-3,36	0,1027	* <sup>2</sup> Langsamheiler ohne Plateau
015	3,9	7,3	8,8	4,91	6,07	-4,26	0,0137	* <sup>1</sup> Langsamheiler mit Plateau
016	2,1	5	5,33	1,75	7,24	-7,46	0,0135	* <sup>2</sup> Langsamheiler ohne Plateau
017	2,2	9,5	1,56	0,43	1,56	-1,11	0,0133	Schnellheiler
018	2,2	7,1	6,76	4,26	7,49	-5,04	0,0127	* <sup>1</sup> Langsamheiler mit Plateau
019	1,3	2,8	1,05	0,52	0,37	-0,47	0,0133	* <sup>1</sup> Langsamheiler mit Plateau
020	3,8	6,7	5,92	3,68	6,5	-4,22	0,0134	* <sup>2</sup> Langsamheiler ohne Plateau
021	1,9	1,2	0,36	0,36	0,09	-4,19	0,0133	Schnellheiler
022	1,2	3,3	4,11	1,78	2,89	-1,26	0,0151	* <sup>1</sup> Langsamheiler mit Plateau
023	2,3	2,9	4,66	2,22	5,39	-2,84	0,0134	Schnellheiler
024	0,5	2,1	2,88	2,16	2,32	-1,38	0,0151	* <sup>2</sup> Langsamheiler ohne Plateau
025	1,7	3,9	4,21	2,12	5,1	-2,07	0,0149	* <sup>2</sup> Langsamheiler ohne Plateau
026	1,1	2	5,24	3,48	7,46	-4,04	0,0142	Schnellheiler
027	5,3	6	4,65	2,57	5,37	-3,48	0,0139	Schnellheiler
028	1,4	2,4	6,77	3,8	9,16	-4,75	0,0138	* <sup>2</sup> Langsamheiler ohne Plateau
029	64,5	5	7,78	4,04	9,92	-7,09	0,0150	* <sup>1</sup> Langsamheiler mit Plateau
030	0,9	2	3,93	2,91	4,88	-4,57	0,0131	* <sup>1</sup> Langsamheiler mit Plateau
031	2,4	3,3	7,06	2,81	8,72	-7,00	0,0128	* <sup>2</sup> Langsamheiler ohne Plateau
032	6,6	38,5	4,51	4,29	15,24	-14,3	0,0129	* <sup>2</sup> Langsamheiler ohne Plateau
033	7,1	20,6	9,45	4,8	8,73	-6,59	0,0126	Nichtheiler
034	0,7	1,2	4,27	1,89	3,53	-2,98	0,0122	* <sup>2</sup> Langsamheiler ohne Plateau
035	10,3	0,9	4,94	5,23	6,87	-9,91	0,0124	Nichtheiler
036	1,6	2,7	7,07	2,67	1,89	-4,6	0,0118	Schnellheiler
037	1,1	16,4	7,67	3,08	7,05	-6,12	0,0128	* <sup>1</sup> Langsamheiler mit Plateau
038	38	1,8	3,51	2,31	2,52	-1,72	0,0119	* <sup>2</sup> Langsamheiler ohne Plateau

axial st\*<sup>1</sup>: axial stehend  
axial lie\*<sup>2</sup>: axial liegend

\*<sup>1</sup>Langsamheiler mit Plateau : Langsamheiler mit Plateauphase  
\*<sup>2</sup>Langsamheiler ohne Plateau : Langsamheiler ohne Plateauphase

## 7.2 Fallbeschreibungen

### 7.2.1 Fallbeschreibung Schnellheiler

Der 47 Jahre alte Patient, Fall-Nr. 023, war vom Dach gestürzt und hatte sich dabei eine Oberschenkelschaftfraktur zugezogen, die mittels unaufgebohrten Marknagel in einem Krankenhaus nahe des Unfallortes operativ versorgt wurde. Nach knapp 4 Monaten postop erfolgte die Dynamisierung des Nagels. Daraufhin entwickelte sich eine zunehmende Achs- und Rotationsfehlstellung.

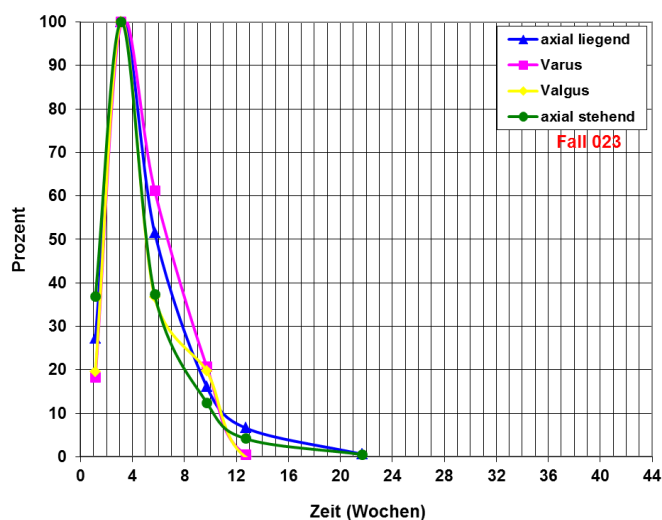
Knapp 6 Monate nach dem Unfall wurde der Patient bei weiterhin ausbleibender Heilung im BG Klinikum Hamburg vorstellig, wo die Indikation nach Anfertigung einer Computertomographie zur Versorgung mit einem winkelstabilen, elektronisch instrumentierten Implantat gestellt wurde. Es handelte sich um eine hypertrophe Pseudarthrose des rechten Femurschaftes nach mittels Nagel versorgter Schafffraktur mit verbliebener Instabilität und Varusfehlstellung sowie dislocatio ad latus von  $\frac{1}{2}$  Schaffbreite.

Eine Woche später erfolgte die Korrektur der Fehlstellung und der Verfahrenswechsel mit Entfernung des Marknagels und Pseudarthrosenrevision sowie die Re-Stabilisierung mittels instrumentierten Implantat, einer autologen Spongiosaplastik nach Entnahme vom vorderen rechten Beckenkamm mit GPS- und Septocoll E-Zugabe. Die Reposition wird mit einer von dorsal distal eingebrachten Zugschraube gehalten.

Im intraoperativ entnommenen Abstrich fand sich sowohl am entfernten Nagel als auch an der Pseudarthrosenstelle ein Nachweis von *Staphylococcus epidermidis*, woraufhin eine postoperative Antibiose erfolgte. Der Patient wurde mit 10 kg Teilbelastung an Unterarmgehstützen mobilisiert. Nach 10 Tagen erfolgte die Entlassung aus der stationären Behandlung.

Die regelmäßig durchgeführten telemetrischen Messungen zeigten nach dem Erreichen der maximalen elastischen Nachgiebigkeit eine kontinuierliche schnelle Abnahme der relativen elastischen Nachgiebigkeit über alle vier Belastungsarten (Abb. 60). Nach 5 Wochen war bereits ein Abfall der Belastung im Implantat auf 50 % des Ausgangswertes zu verzeichnen (Abb. 60), obwohl auf den Röntgenbildern keinerlei Durchbauvorgänge festzustellen waren (Abb. 61). Nach 6 Wochen wurde eine Teilbelastung von 25 kg, erlaubt, da die Werte weiterhin rückläufig waren. Nach 9 Wochen erfolgte eine Belastungssteigerung auf 50 kg, da unter 20 % des Ausgangswertes bei Belastung

im Implantat zu messen war. Die Vollbelastung wurde nach 12 Wochen erlaubt, da alle Werte unter 10 % des Ausgangswertes lagen.



**Abb. 60: Patient Fall-Nr. 023: Elastische Nachgiebigkeiten der vier Belastungsarten**

Im weiteren Verlauf zeigten die Röntgenaufnahmen (Abb. 61) und die nach 12 Wochen angefertigte Computertomographie (Abb. 62) eine deutliche Zunahme der knöchernen Konsolidierung mit fortschreitender endostaler und periostaler Kallusbildung. Gut zwei Jahre postop fand nach vollständiger Konsolidierung die Metallentfernung statt. Nativröntgenbilder wurden 2 Tage später angefertigt (Abb. 61).



a)

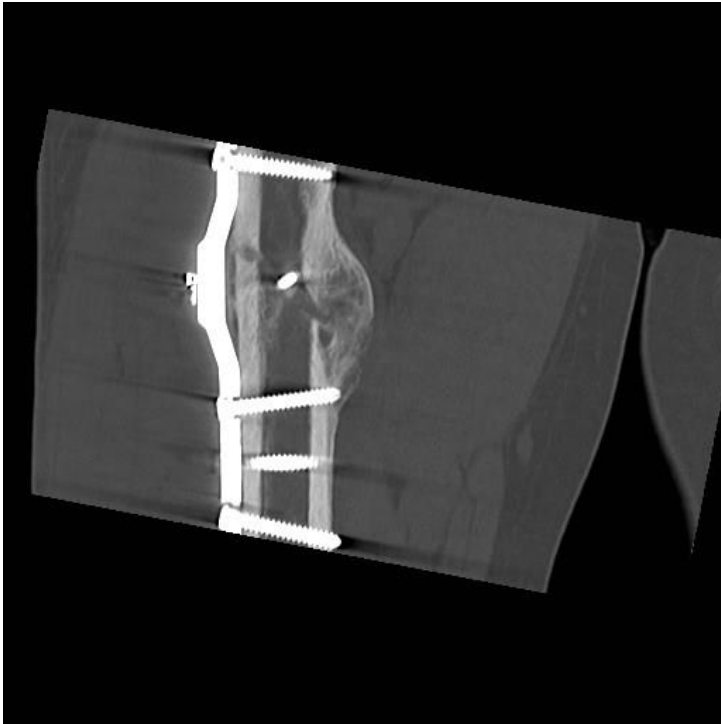
b)

c)

d)

e)

**Abb. 61: Anteroposteriore (obere Zeile) und seitliche (untere Zeile) Röntgenbilder zu Fallbeispiel 1 (Fall-Nr. 023) im Verlauf: praeoperativ (a), postoperativ nach 1 Woche (b), nach 6 Wochen (c) nach 9 Wochen (d) und nach Metallentfernung (e).**



**Abb. 62: Coronale CT-Rekonstruktion nach 12 Wochen, Fallbeispiel 1 (Fall-Nr. 023)**

### **7.2.2 Fallbeschreibung Langsamheiler ohne Plateauphase**

1995 verunfallte der damals 40jährige Patient Fall-Nr. 034, als er beim Verlassen eines aufgebockten Bootes von einer Sprossenleiter abrutschte und mit dem linken Oberschenkel auf den Boden prallte und sich so eine Oberschenkeltrümmerfraktur links zuzog, die nach 7 Tagen endgültig mit einer statischen Verriegelungsnagelung versorgt wurde. Im weiteren Verlauf kam es zu einer tiefen Beinvenenthrombose, woraufhin der Patient ein Jahr mit Markumar behandelt wurde. Der Marknagel wurde Mitte 1997 entfernt.

3 Monate später wurde der Patient wegen ständiger Beschwerden und Schmerzen im linken Bein zur Begutachtung vorstellig. Die Röntgenaufnahmen wurden befundet als knöchern verheilte Mehrfragmentfraktur am Übergang vom mittleren zum distalen Drittel mit zum Teil jedoch nicht einsehbaren ehemaligen Frakturspalten. Es wurde eine Funktionsbeeinträchtigung des linken Beines festgestellt.

Anfang 2007 wurde der Patient zwecks Rentenbegutachtung im BG Klinikum Hamburg vorstellig. Es wurde eine unter Einstauchung und Beinverkürzung von 2 cm bestehende straffe Pseudarthrose im Bereich des mittleren Schaftdrittels des linken Oberschenkels nach Oberschenkelmehrstückbruch nach stattgehabter Marknagelung festgestellt.

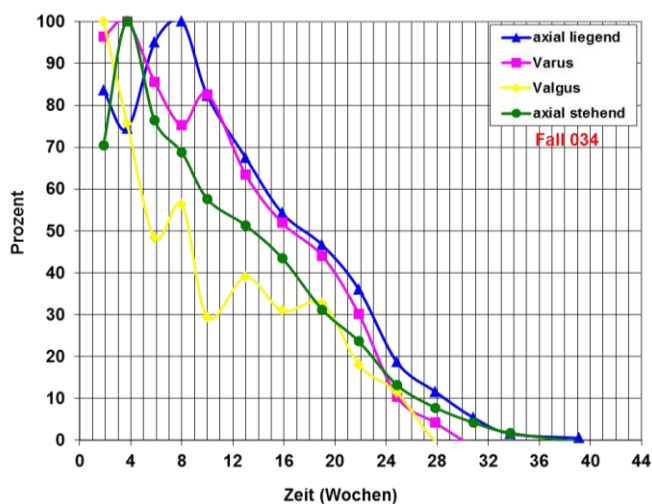
Im Frühjahr 2013 fand die Aufnahme zur Pseudarthrosenrevision im BK Klinikum Hamburg statt, es handelte sich um eine in Varusfehlstellung und Rekurvation stehende Oberschenkelpseudarthrose mit 5 cm Beinverkürzung links. Bei der vormals begutachteten Pseudarthrose des linken Oberschenkels stand der Schaft noch gerade. Der Patient erschien mit einer rechtsgeführten Unterarmgehstütze. Bei einer Größe von 1,80 m wog er 110 kg.

Ein Computertomogramm vom Oberschenkel links vom Frühjahr 2013 (Abb. 65a) ergab die Ausbildung einer hypertrophen Pseudarthrose mit einer Antekurvation von ca. 6° und Varusfehlstellung von ca. 10°. Der Zeitraum vom stattgehabten Unfall bis zur Versorgung mit dem instrumentierten Implantat betrug 219 Monate.

Sodann erfolgte die Operation mit Pseudarthrosenrevision linker Oberschenkel, Débridement, Sequestrektomie, Einlage Gentacoll als Markraumspacer, Markraumdébridement, Stabilisierung mit instrumentiertem Implantat, nachdem die Reposition über eine Stellschraube von leicht dorsolateral nach ventromedial implantiert wurde, Spongiosaplastik nach Entnahme vom linken Tibiakopf und Anlage einer 20er Maxi-Septopalkette in das Plattenlager.



Die postoperative Mobilisation erfolgte an Unterarmgehstützen zunächst unter 10 kg Teilbelastung. 2 Wochen postoperativ wurde der Patient aus der stationären Behandlung entlassen. Die regelmäßigen telemetrischen Messungen wurden im biomechanischen Labor vorgenommen (Abb. 63), Röntgenkontrollen erfolgten im Verlauf (Abb. 64).



**Abb. 63: Patient Fall 034: Elastische Nachgiebigkeiten der vier Belastungsarten**

8 Wochen postop, befand sich nach langsamer kontinuierlicher Abnahme die relative elastische Nachgiebigkeit auf 70 %, die Teilbelastung wurde auf 30 kg gesteigert. Nach 13 Wochen postop zeigte das angefertigte Computertomogramm eine plattennahe partielle Durchbauung (Abb. 65b), wo hingegen zentral und plattenfern noch keine suffiziente knöcherne enostale oder periostale Durchbauung zu sehen war. Die telemetrische Messung ergab einen Wert von 53 %, so dass aufgrund des radiologischen Befundes und der Messung die Teilbelastung sukzessive auf 50 kg gesteigert wurde.

Nach 19 Wochen ergab die telemetrische Messung einen Wert von 30 %, so dass die Freigabe zur Vollbelastung gegeben wurde. Nach 25 Wochen ergab die telemetrische Messung einen Wert von 13 % relativer elastischer Nachgiebigkeit, das angefertigte Computertomogramm (Abb. 65c) zeigte eine unveränderte plattennahe Teilkonsolidierung, wobei zentral und apikomedial der ehemalige Pseudarthrosenspalt tiefreichend frei einsehbar und keine Zunahme der knöchernen Konsolidierung vom Radiologen festzustellen war. Nach 31 Wochen wurden 4 % relative elastische Nachgiebigkeit gemessen, die Röntgenaufnahmen (Abb. 64) zeigten eine weiterhin zunehmende zentrale Unschärfe der ehemals schräg verlaufenden Pseudarthrosenregion mit einer breitbasigen periostalen überbrückenden Kallusbildung medial, dorsal und in geringfügiger

Ausbildung ventral sowie insgesamt zwischenzeitlich deutlich zunehmender endostaler Konsolidierung der ehemaligen Frakturzone. Es verblieb eine Beinverkürzung von 1 cm.

2 Jahre postop fand nach vollständiger Konsolidierung die Metallentfernung statt (Abb. 66).



a)

b)

c)

d)

**Abb. 64: Anteroposteriore (obere Zeile) und seitliche (untere Zeile) Röntgenbilder zu Fallbeispiel 2 (Patient Fall-Nr. 034) im Verlauf: praeoperativ (a), postoperativ nach 2 Wochen (b), nach 31 Wochen (c) und nach 2 Jahren (d)**



a)

b)

c)

Abb. 65: Coronale CT-Rekonstruktion praeoperativ (a), nach 13 Wochen (b) und 25 Wochen postoperativ (c). Patient Fall-Nr. 034.



Abb. 66: Intraoperatives Röntgenbild nach der Metallentfernung am 16.03.2015. Patient Fall-Nr. 034.

### **7.2.3 Fallbeschreibung Langsamheiler mit Plateauphase**

Es handelt sich um die Folgen eines Verkehrsunfalls, bei dem der damals 28 Jahre alte Patient, Fall-Nr. 029, als Mopedfahrer von einem Auto angefahren wurde und ein Polytrauma erlitt. Er zog sich eine zweitgradig offene nicht dislozierte Femurschaftfraktur rechts (offener Mehretagenbruch), bimalleoläre OSG-Fraktur rechts, Navicularfrakturen beidseits, Schädel-Hirn-Trauma I. Grades sowie eine Risswunde Unterlippe zu. Am Unfalltag wurde in einem Krankenhaus nahe dem Unfallort die geschlossene Reposition mit Marknagelosteosynthese des Femur versucht. Während der Operation kam es jedoch zu einer proximalen Femurschaftsprengung. Es wurde ein Fixateur externe und ein Vakuumverband angelegt.

Eine Woche später wurde der Fixateur entfernt und ein Marknagel (D2-Strykernagel) sowie Cerclagen eingebracht. Es entwickelte sich eine langstreckige Pseudarthrose am rechten Oberschenkel bei einliegendem Nagel mit Verriegelungsschrauben und Cerclagen sowie Pseudarthrose Kahnbein beidseits. Bei einem weiteren Krankenhausaufenthalt wurden die erst später entdeckten Navicularfrakturen beidseits operativ versorgt. 4 Monate nach dem Unfall wurde eine Arthroskopie aufgrund von Knie-schmerzen durchgeführt, wobei hypertrophe Plicae medio- und infrapatellar mit Impingement entfernt wurden.

7 Monate nach dem Unfall stellte sich der Patient am BG Klinikum Hamburg mit Schmerzen bei Bewegung lateral über der Hüfte, einer Schwäche im rechten Knie nach der Arthroskopie und einem Fremdkörpergefühl im rechten Knie vor, wobei er sich an zwei Oberarmstützen bewegte. Eine Woche später erfolgte am BG Klinikum Hamburg nach Metallentfernung eine Pseudarthrosenrevision des Femurs mit Débridement, Sequestrektomie, Einlage von Spongiosa nach Entnahme vom rechten Tibiakopf mit 12 Pellets per Ossal in Vacomycin getränkt vermengt, Markraumrekonstruktion mit Gentacoll und Anlage einer Maxiseptopalkette sowie Re-Osteosynthese mit langer winkelstabiler Platte (instrumentiertes Implantat, 25 cm). Die Pseudarthrosenrevision der Kahnbeine der rechten und linken Hand sollten erst nach Konsolidierung des Oberschenkels geplant werden. Als Vorerkrankung ist eine posttraumatische Depression bekannt.

Die postoperative Röntgen-Verlaufskontrolle zeigte eine korrekte Reposition und Implantatlage ohne Zeichen von Materiallockerung oder Materialbruch. Der postoperative stationäre Aufenthalt gestaltete sich bei reizlosen Wundverhältnissen und nur mäßigen Wundschmerzen unkompliziert. Es erfolgte ein intensives Mobilisationsprogramm mit

einer Teilbelastung von 10 kg unter krankengymnastischer Anleitung und Gehtraining am Gehwagen. Die regelmäßigen Messungen des instrumentierten Implantates erfolgten im biomechanischen Labor (Abb. 67). 3 Wochen postoperativ erfolgte die Entlassung aus der stationären Behandlung.

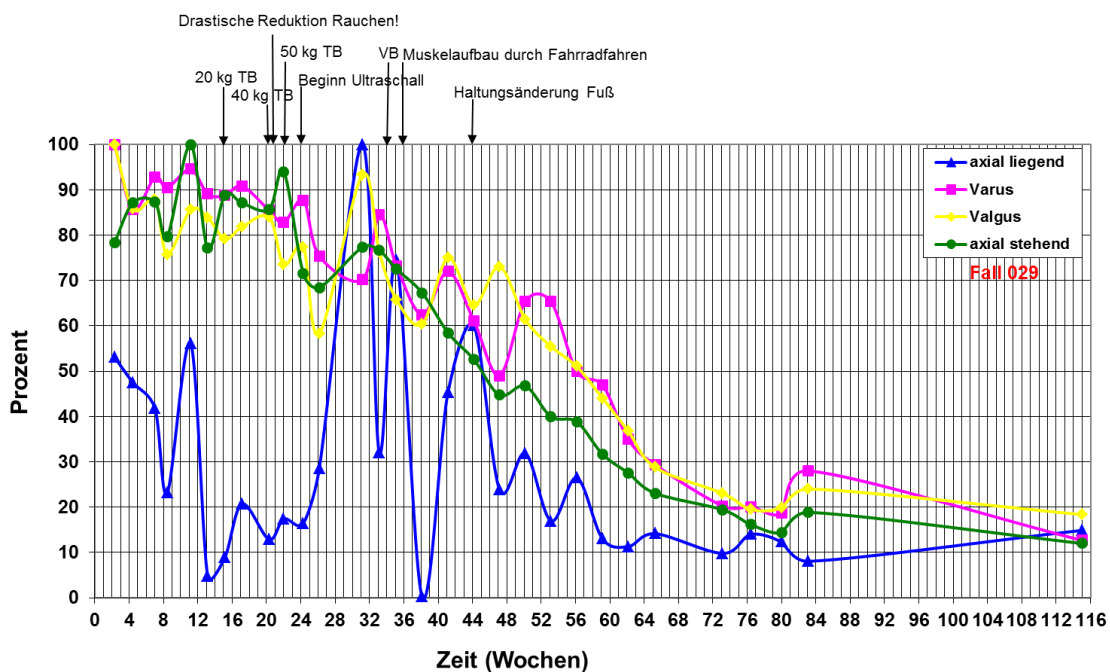


Abb. 67: Patient Fall 029: Elastische Nachgiebigkeiten der vier Belastungsarten

Bei den telemetrischen Messungen fielen die Muskelspannungsverhältnisse auf, deren Herkunft relativ unklar waren. Der rechte Fuß fiel nach außen, das Geraderichten konnte mit relativ großer Kraft erfolgen, so dass die Messungen der Belastungsarten axial liegend, varus und valgus dadurch beeinflusst wurden. Besonders deutlich wurde dies bei der Belastungsart axial liegend.

Nach 15 Wochen erfolgte eine Teilbelastung von 20 kg, nach 20 Wochen Steigerung dann auf 40 kg. Ebenso wurde der Zigarettenkonsum drastisch reduziert. Nach 22 Wochen fand eine Steigerung auf 50 kg statt und nach 24 Wochen der Beginn einer Ultraschallbehandlung. Nach 34 Wochen wurde dann Vollbelastung angeordnet. Nach 36 Wochen fing der Patient Muskelaufbau durch Fahrradtraining an und nach 43 Wochen erfolgte das Training einer Haltungsänderung des Fußes. Seitdem hat der Patient keine Beschwerden mehr beim Laufen und keine Schmerzen mehr im Kniebereich. Wie auf Abbildung 68 zu sehen ist, kam es zu einer Rotationsfehlstellung. Dem nach 41

Wochen durchgeführten Computertomogramm war eine plattennahe, schmale Überbrückung zu entnehmen. Eine leichte Verbiefung der Platte wurde nach 47 Wochen im Röntgenbild beobachtet (Abb. 69). In der 59. Woche postop betrug die Plattenverbiefung 8°.



**Abb. 68: Patient Fall-Nr. 029: Rotationsfehlstellung**

Der beginnende kontinuierliche langsame Abfall der Kurve unter axial stehender Belastung wurde erst nach 40 Wochen sichtbar. Die telemetrischen Messungen der Belastungsarten axial stehend, varus und valgus zeigten eine kontinuierliche, sehr langsame Abnahme der relativen elastischen Nachgiebigkeit, so dass ein Fortschreiten der Heilung anzunehmen war. Der 50 %-Wert der relativen elastischen Nachgiebigkeit wurde nach 40 Wochen, der 25 %-Wert nach 64 Wochen erreicht. Die Messungen unterstützten wesentlich die klinische Entscheidung, auf eine weitere Revision zu verzichten.

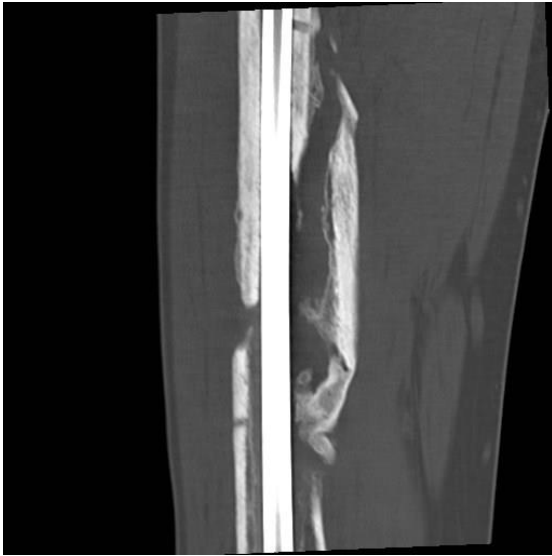
68 Wochen postop wurde die Kahnbeinpseudarthrose links nach Pseudarthrosenrevision mit einer Matti-Russe-Plastik operativ versorgt. 93 Wochen postop wurde die Kahnbeinpseudarthrose rechts mittels Osteosynthese durchgeführt.

41 Wochen postoperativ konnte die erste Durchbauung in der Computertomografie nachgewiesen werden. Das letztmalig erstellte Computertomogramm 83 Wochen postop zeigte die fortgeschrittene Überbrückung ventromedial bis ventrolateral (Abb. 70). Letztendlich wurde nach 115 Wochen anhand der Messungen, des klinischen Bildes und der Röntgenbilder die Durchbauung festgestellt. Klinisch zeigte sich Schmerzfreiheit bei dem Patienten.

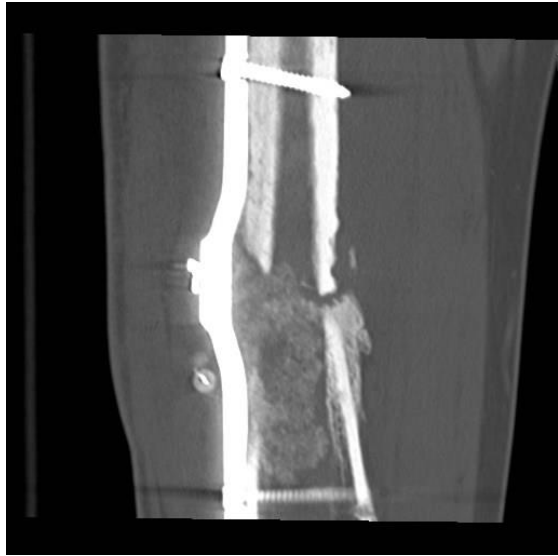
2,4 Jahre (203 Wochen) postop wurde der Patient aufgrund seiner Gangbildstörung erneut vorstellig. Das Mess-CT zeigte keine relevante, korrekturbedürftige Fehlstellung bei 10° Außenrotationsfehler und kumulativer Beinlängerdifferenz rechts von -1,2 cm. Geplant wurde die stationäre Übernahme in BGSW zur Gangbildanalyse und Gangschule und neurologischer/psychologischer Mitbeurteilung und Behandlung. Ebenso wurde die Versorgung mit Einlagen zum Beinlängenausgleich geplant. Abb. 69 zeigt den Zustand nach 184 Wochen postoperativ.



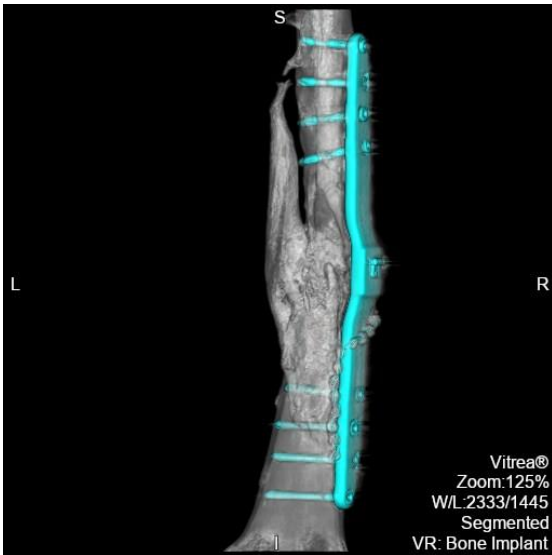
**Abb. 69: Anteroposteriore (obere Zeile) und seitliche (untere Zeile) Röntgenbilder zu Fallbeispiel 3 (Patient Fall-Nr. 029) im Verlauf praeoperativ (a), postoperativ nach 2 Wochen (b), nach 47 Wochen (c), nach 115 Wochen (d) und nach 184 Wochen (e).**



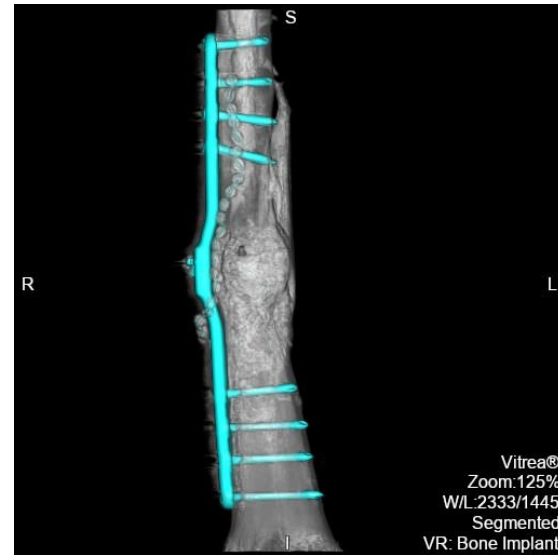
a)



b)



c)



d)

Abb. 70: Coronale CT- und 3D-CT-Rekonstruktionen zu Fallbeispiel 3 (Patient Fall-Nr. 029) praeoperativ (a), postoperativ nach 13 Wochen (b) und nach 83 Wochen (c,d)



#### **7.2.4 Fallbeschreibung Nichtheiler Fall Nr. 033**

Bei einem PKW-Frontalzusammenstoß wurde die 50jährige Patientin, Fall-Nr. 033, aus dem Auto katapultiert und erlitt ein Polytrauma. Dabei wurden folgende Verletzungen im behandelnden Erstkrankenhaus nachgewiesen: stumpfes Thoraxtrauma mit Rippenfrakturen der 4. Bis 7. Rippe rechts ventral, stumpfes Bauchtrauma mit Lacerationen und Rissen in sämtlichen Lebersegmenten und subkapsulärem Hämatom, offene Mehrfragmentfraktur des linken Oberschenkels, Weichteilwunde des linken Unterarmes, Fußwurzelfraktur rechts mit Fraktur des II. Mittelfußknochens basisnah, nicht dislozierte Os cuneiforme I- und II sowie Os cuboideum und Os naviculare-Fraktur und Fraktur der Basis des Großzehengrundgelenkes rechts. In der Folgezeit entwickelte sich eine tiefe Venenthrombose der Vena femoralis links, woraufhin die Unfallverletzte markumariert wurde. Im Rahmen des 4wöchigen stationären Aufenthaltes wurden eine konservative Behandlung des rechten Fußes und eine geschlossene Reposition des Oberschenkelbruches mittels Marknagelosteosynthese durchgeführt. In einem weiteren Klinikaufenthalt, 15 Wochen nach dem Unfall, wurde eine Änderung des Verriegelungbolzens durchgeführt.

7,3 Monate nach dem Unfall wurde die Patientin im BG Klinikum Hamburg vorstellig, bei dem eine Pseudarthrose des Femurs bei einliegendem Marknagel gesehen wurde (Abb. 72a). Während des 5wöchigen stationären Aufenthaltes wurde eine Pseudarthrosenrevision des Femurschaftes links, Materialentfernung des retrograden Marknagels und Reosteosynthese mit einem instrumentierten Implantat mit Spongiosaplastik nach Entnahme von linken vorderen Beckenkamm und Schienbeinkopf links durchgeführt (Abb. 72b). Als Komplikationen traten 4 Tage postop nach in deutlich gebesserem Zustand eine tiefe Phlebothrombose der Vena femoralis links und eine tiefe Phlebothrombose der Vena iliaca externa links ein. Es wurde auf eine volltherapeutische Heparinisierung umgestellt. Radiologisch wurden Osteoporose-Zeichen festgestellt. 2 Tage vor Entlassung wurde bei einem nitrit-positiven Harnwegsinfekt eine Antibiotikatherapie initiiert. Zum Entlassungszeitpunkt war die Patientin sicher an Unterarmgehstützen mit 10 kg teilmobilisiert.

Die regelmäßigen Messungen (Abb. 71) wurden im biomechanischen Labor vorgenommen.

Es wurde die Verlaufskontrolle nach 3 Monaten mittels Computertomogramm durchgeführt (Abb. 73b). Die eingebrachte Spongiosa in den frakturbedingten Defektbereich zeigte eine sowohl proximal als auch distal fortgeschrittene plattennahe zarte Anbin-

dung. Am Übergang von zentral nach dorsal bei hier nach dorsal verlagertem Korticalisfragment gab es keine sichere Bindung desselben durch Spongiosa. Letzteres war über eine auf Korticalisniveau befindliche Kallusbrücke an das distale Fragment gebunden. Nun wurde eine Teilbelastung von 20 kg erlaubt.

Zwischen der 19. und 23. Woche postop wurde die Beinmuskulatur des linken Oberschenkels mit Elektrostimulation behandelt.

In der 35. Woche postop gab die Patientin an, dass sie immer noch Schmerzmittel einnahm (Ibuprofen 400 2x täglich). In der darauffolgenden Woche bekam die Patientin ein Morphin-Pflaster, womit subjektiv kein „Brennen“ mehr im OP-Gebiet wahrnehmbar war. Ab der 39. Woche postop Steigerung auf 30 kg Teilbelastung, ab 47. Woche Steigerung auf 40 kg Teilbelastung, wobei Schmerzen auftraten.

In der 55. und 56. Woche postop erhielt die Patientin eine Behandlung mit Stoßwellen.

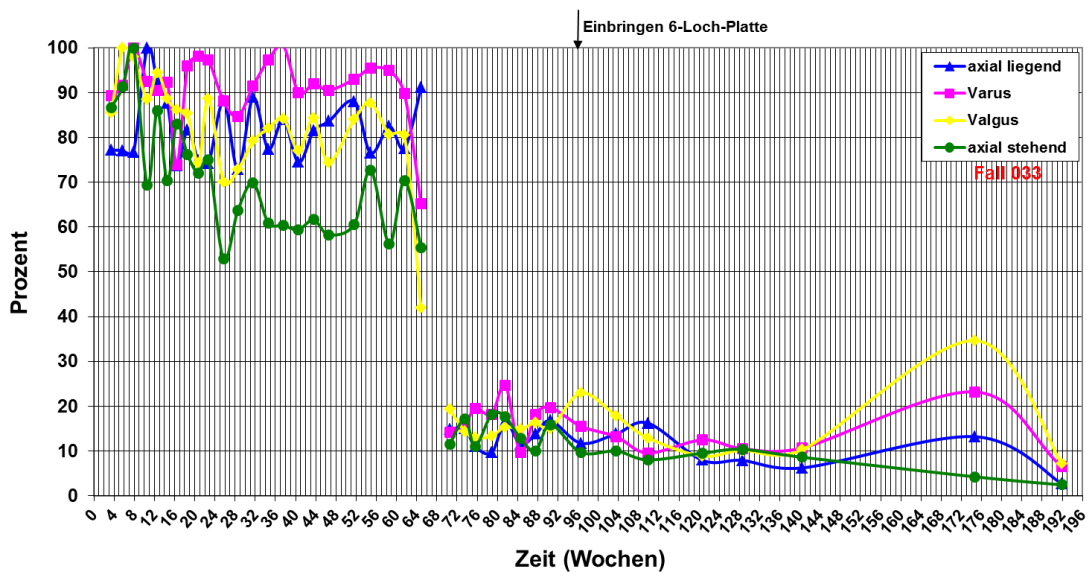


Abb. 71: Patient Fall-Nr. 033: Elastische Nachgiebigkeiten der vier Belastungsarten

Im Computertomogramm 52 Wochen postoperativ gab es keinen Anhalt für eine fortschreitende Konsolidierung der Pseudarthrose, und die der Fraktur zugewandten Knochenabschnitte zeigten sich vermehrt abgerundet und sklerosiert.

Nach 64 Wochen wurde aufgrund der Röntgenbilder (Abb. 72c) und Messwerte die Indikation zur Einbringung einer zusätzlichen Platte zur Stabilisierung gestellt und eine zusätzliche ventrale 6-Loch-Platte zur Stabilisierung eingebracht (Abb. 72d). Die ma-

ximale elastische Nachgiebigkeit betrug von Einbringung der zusätzlichen Platte unter axial stehender Belastung 9,45 Ncm/N mit einer Schwankungsbreite  $\pm 0,9394$ , nach Einbringung der 6-Loch-Platte reduzierte sich die maximale elastische Nachgiebigkeit auf 1,72 Ncm/N Schwankungsbreite von  $\pm 0,2652$ , d.h. es lag eine für die Heilung günstigere Stabilität vor.

Im Computertomogramm 85 Wochen nach Einbringung des instrumentierten Implantates (Abb. 73c) ist eine zunehmende Einheilung der Spongiosa sowohl distal als auch proximal zu erkennen, allerdings noch nicht sicher stabilitätsgebend bei dem langstreckigen femoralen Defekt. Im Computertomogramm 97 Wochen nach Einbringung des instrumentierten Implantates (Abb. 73d) zeigte sich eine deutlich zunehmende Einheilung der Spongiosa.

103 Wochen nach Einbringung des instrumentierten Implantates zunehmende Vollbelastung, gelegentlich schmerzhaft. Die Röntgenkontrolle des linken Oberschenkels Mitte zentriert zeigte 138 Wochen, also  $2 \frac{3}{4}$  Jahre nach Einbringen des instrumentierten Implantates, dass die ehemalige Pseudarthrose mittlerweile komplett stabil durchgeheilt war und keine weiteren Maßnahmen erforderlich waren (Abb. 72 e). Nach 140 Wochen war die Patientin bei Vollbelastung schmerzfrei, sie lief viel.

3 Jahre nach Einbringung des instrumentierten Implantates wurde eine Arthrodesen MT I/II / cuneiforme med und intermed mit closed wedge Korrektur MT I Basis, autologer Spongiosaplastik aus dem rechten Tibiakopf, Schmetterlings-Plattenosteosynthese TiFix Fuß, Weichteilrelease Dig.ped. I und temp Arthrodesen Großzehen-Grundgelenk mit K-Drähten durchgeführt. Die im Rahmen der Heilverfahrenskontrolle nach 3 Monaten durchgeführte CT-Diagnostik zeigte eine fortgeschrittene knöchernerne Konsolidierung des rechten Fußes.

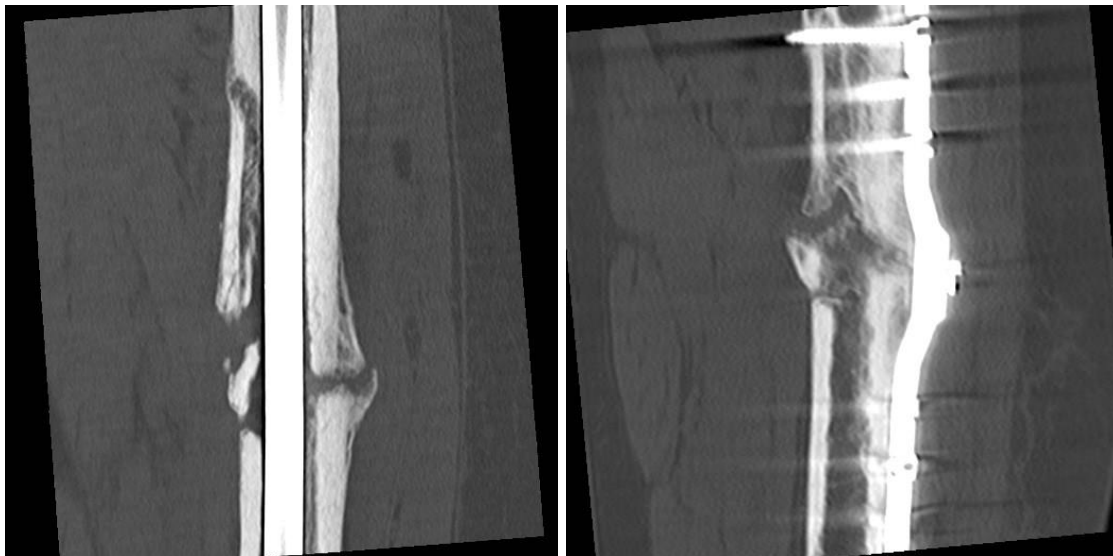


a)                      b)                      c)                      d)                      e)

**Abb. 72: Anteroposteriore (obere Zeile) und seitliche (untere Zeile) Röntgenbilder zu Fallbeispiel 4 (Patient Fall-Nr. 033) im Verlauf praeoperativ (a), postoperativ (b), nach 64 Wochen (c), 3 Tage nach Einbringung 6-Loch-Platte (d) und Ausheilungsbild 2 3/4 Jahren nach Versorgung mit instrumentiertem Implantat (e).**

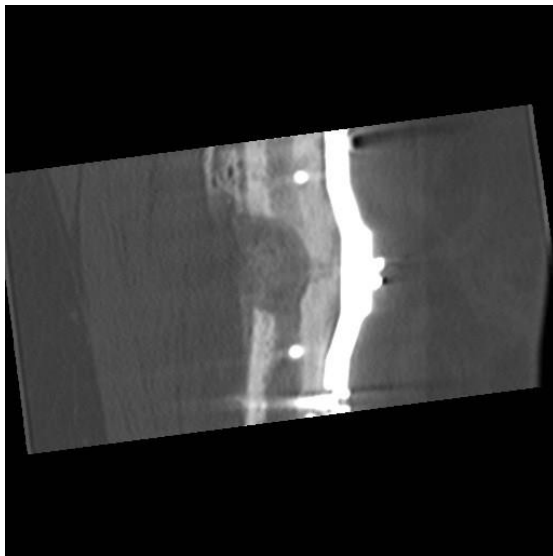
An diesem Fallbeispiel zeigte sich, dass besonders bei Patienten, bei denen ein kontinuierlicher Kurvenabfall über einen längeren Zeitraum nicht (Langsamheiler mit Plateauphase) besteht und die gemessene maximale elastische Nachgiebigkeit im höheren Wertebereich liegt (bei der Patientin Fall 033 lag eine relative hohe Instabilität vor (8-12 Ncm/N)), die telemetrische Messung eine Ergänzung der klinischen und radiologischen Befundung sein kann. Durch Anbringung einer zusätzlichen Platte und der

dadurch entstehenden Stabilisierung konnte letztendlich die Heilung abgeschlossen werden.



a)

b)



c)

d)



**Abb. 73: Coronale CT- und 3D-CT-Rekonstruktion zu Fallbeispiel 4 (Patient Fall-Nr. 033) praeoperativ (a), postoperativ nach 12 Wochen (b), nach 85 Wochen, 17 Wochen nach Einbringung der zusätzlichen Platte (c) und nach 97 Wochen (29 Wochen nach Einbringung der zusätzlichen Platte).**

### **7.2.5 Fallbeschreibung Nichtheiler Fall Nr. 035**

Die 52jährige Patientin, Fall-Nr. 035, verunfallte als Beifahrerin eines PKWs. Die Erstversorgung des Polytraumas erfolgte in einem Krankenhaus nahe dem Unfallort. Sie erlitt einen Brustbeinbruch, Rippenserienbruch, stumpfes Thoraxtrauma, Unterarmfraktur mit Luxation des Radiusköpfchens, stumpfes Beckentrauma mit Beckenringfraktur beidseits, stumpfes Bauchtrauma mit Läsion der Leber und Nebennieren, Unterschenkelmehrstückbruch rechts mit zweitgradigem Weichteilschaden, Weichteilverletzung im Bereich des linken Schienbeinkopfes, Knieinstabilität rechts bei Luxation des Fibulaköpfchens sowie Läsion des Nervus fibularis, hintere Kreuzbandruptur des linken Kniegelenkes und eine Oberschenkelschaftfraktur rechts. Letzere wurde zunächst mit einem Fixateur externe versorgt. 9 Tage später erfolgte dann eine Marknagelosteosynthese des rechten Femur inklusive Pollerschraube distal der Fraktur.

Im Rahmen einer zweiten ärztlichen Meinung stellte sich die Patientin 16 Monate nach Unfall am BG Klinikum Hamburg vor. Sie trug eine Orthese im Bereich des rechten Kniegelenkes, ohne die sie gar nicht laufen konnte. Auffällig bei der Untersuchung war die erhebliche Instabilität beider Kniegelenke. Die an dem Tage angefertigten Röntgenaufnahmen offenbarten einen distal gelockerten einliegenden retrograden Marknagel im rechten Oberschenkel mit deutlichem Lockerungssaum, keine Durchbauung der Fraktur und deutliche Pseudarthrosenzeichen (Abb. 75a). Ein angefertigtes Computertomogramm ließ eine komplette atrophe Pseudarthrose des distalen Femurschaftes bei einliegendem Marknagel erkennen (Abb. 76a) ebenso wie eine anhaltende Kalksalzminderung.

Es erfolgte 17 Monate nach Unfall die Pseudarthrosenrevision Oberschenkelschaft mit Entfernung des retrograden Marknagels, Débridement, Sequestrektomie, Markraumkürettage und –rekonstruktion, Einlage Refocoll-Vlies, Stabilisierung über ein instrumentiertes Oberschenkel-Tifix-Implantat sowie Spongiosaplastik von beiden vorderen Beckenkämmen. Es wurde eine Teilbelastung von 10 kg erlaubt.

Die regelmäßigen telemetrischen Messungen fanden im biomechanischen Labor statt (Abb. 74). Die Patientin hatte keine Schmerzen oder subjektive Beschwerden. Die Teilbelastung wurde auf 20 kg gesetzt, nach 12 Wochen auf 40 kg und nach 19 Wochen auf 60 kg Teilbelastung. Die Messkurven der vier Belastungsarten zeigten keinen kontinuierlichen Abfall der relativen elastischen Nachgiebigkeiten, sie blieben innerhalb

der Schwankungsbreite, so dass von einer Plateauphase ausgegangen wurde (Abb. 74).

Im Zeitraum zwischen der 22. und 25. Woche postoperativ war die Patientin 3x zur Stoßwellentherapie. 31 Wochen postoperativ wurde aufgrund des röntgenologischen Befundes und der telemetrischen Messungen die Indikation zur Spongiosaplastik gestellt. Das zu dem Zeitpunkt angefertigte Computertomogramm (Abb. 76c) zeigte allenfalls fragliche, plattennahe punktuelle knöchernen Konsolidierung, wobei die in den Pseudarthrosenspalt eingebrachte Spongiosa partiell eingeheilt und partiell resorbiert war. Es war kein Nachweis einer fortschreitenden knöchernen Konsolidierung vorhanden. Die Nativröntgenbilder in Abbildung 75c zeigen den Zustand einen Tag vor der Spongiosaplastik, 33 Wochen postoperativ.

Nach dem schrittweisen Belastungsaufbau, ohne dass die CT-Kontrollen eine hinreichende Durchbauung zeigten, kam es deshalb zum Entschluss zur erneuten stationären Behandlung von der 33. bis 35. Woche postoperativ mit Revision, bei der eine Teildurchbauung sichtbar wurde. Eine Pseudarthrosenrevision wurde vorgenommen sowie eine autologe Spongiosaplastik nach Entnahme vom rechten hinteren Beckenkamm samt Einlage von Refocoll-Vlies.

Ab der 50. Woche nach Einbringung des instrumentierten Implantates erfolgte die regelmäßige Einnahme von Vitamin D.

21 Wochen nach Einbringung der Spongiosaplastik zeigte die Röntgenkontrolle (Abb. 75e) die plattennah beginnende Durchbauung, plattenfern noch keine hinreichende Festigkeit. Mit der Patientin wurde besprochen, die Teilbelastung auf Vollbelastung zu steigern und für Strecken außerhalb des Hauses die Stützen im sogenannten Vierpunktegang mit Vollbelastung mitzuführen, um die Unsicherheit der Kniegelenke auszugleichen.

Das Computertomogramm 27 Wochen nach erfolgter Spongplastik und 60 Wochen nach Versorgung mit dem instrumentierten Implantat, zeigte keinerlei Zunahme des Durchbaus (Abb. 76c). Plattennah zeigte sich zwar Durchbauung, aber in den letzten Monaten keine nennenswerte Zunahme der Stabilität. Dieses spiegelte sich auch in den telemetrischen Messkurven wider.

In der 73. Woche nach Versorgung mit dem instrumentierten Implantat (40 Wochen nach Spongplastik) nach dreimaligem deutlichen kontinuierlichem Abfall der Messkur-

ven war Heilungsfortschritt zu erkennen (axial stehend bei 60 %), während sich röntgenologisch kein Heilungsfortschritt anzeigte.

Die Patientin war in der 80. Woche postop zu einem 2tägigen stationären Aufenthalt im BG Klinikum Hamburg zwecks weiterführender Diagnostik und Planung des weiteren Prozederes. Da eine deutliche Erhöhung der Entzündungswerte im Blut (CRP) festgestellt wurde und eine bisher nicht beherrschte rezidivierende Blasenentzündung vorlag, wurde von der Durchführung einer operativen Maßnahme aufgrund des deutlich erhöhten Infektrisikos abgesehen.

Auch das 93 Wochen nach Einbringung des instrumentierten Implantates gefertigte Computertomogramm zeigte keine Anzeichen einer endostalen oder zunehmenden periostalen knöchernen Konsolidierung, während die telemetrischen Messungen einen kontinuierlichen Abfall der Kurven offenbarten und unter 30 % der relativen elastischen Nachgiebigkeit lagen.

Im Computertomogramm 143 Wochen postop, also nach fast 3 Jahren, war zu sehen, dass die ehemalige Pseudarthrose zwischenzeitlich und im Vergleich zur Voraufnahme (Abb. 76d) vollständig mittels endostaler und periostaler Kallusbildung stabilitätsgebend überbaut war und sich in achsengerechter Stellung befand (Abb. 76e,f). Die elastische Nachgiebigkeit aller vier Belastungsarten lag um den 10 %-Wert und zeigte damit ebenfalls die Heilung an.

Auch in diesem Fallbeispiel zeigte sich, dass bei Patienten, bei denen die Frage einer erneuten Revision besteht und die radiologischen Befunde keine Zeichen der beginnenden oder fortschreitenden Heilung ergeben, die telemetrische Messung eine entscheidende Ergänzung für das weitere Behandlungsprozedere sein kann. In diesem Fall wurde auf einen anstehenden weiteren Revisionseingriff verzichtet, da aufgrund des rezidivierenden Harnwegsinfekts die Entzündungswerte erhöht waren. Die telemetrischen Messungen zeigten einen deutlichen Kurvenfall und trugen zur psychischen Stabilisierung der Patientin bei, die anhand ihrer Messkurven sehen konnte, dass die Heilung nicht mehr aufzuhalten war, zwar deutlich verlangsamt, aber stetig weiter der Heilung entgegen.



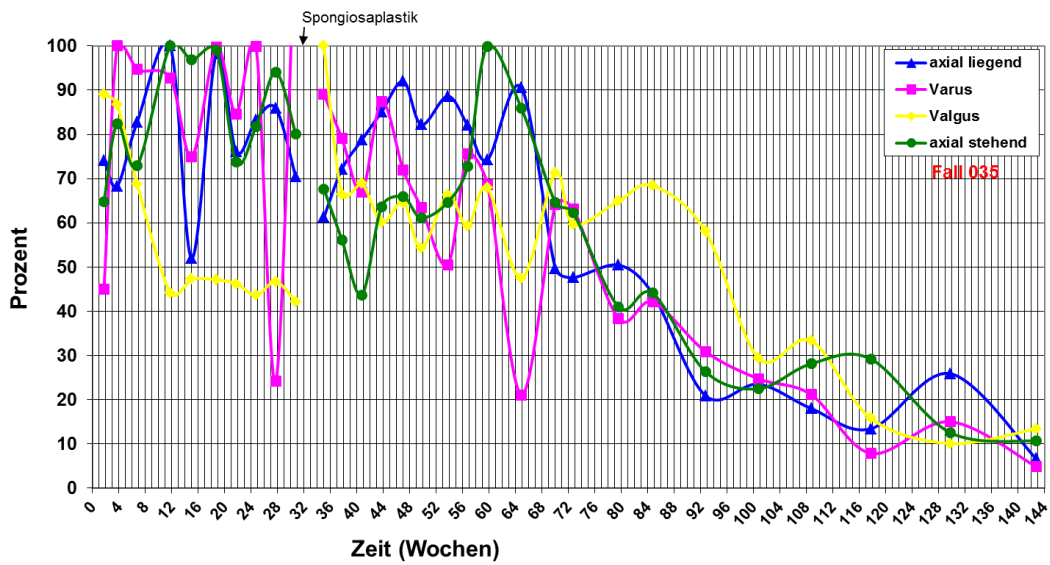
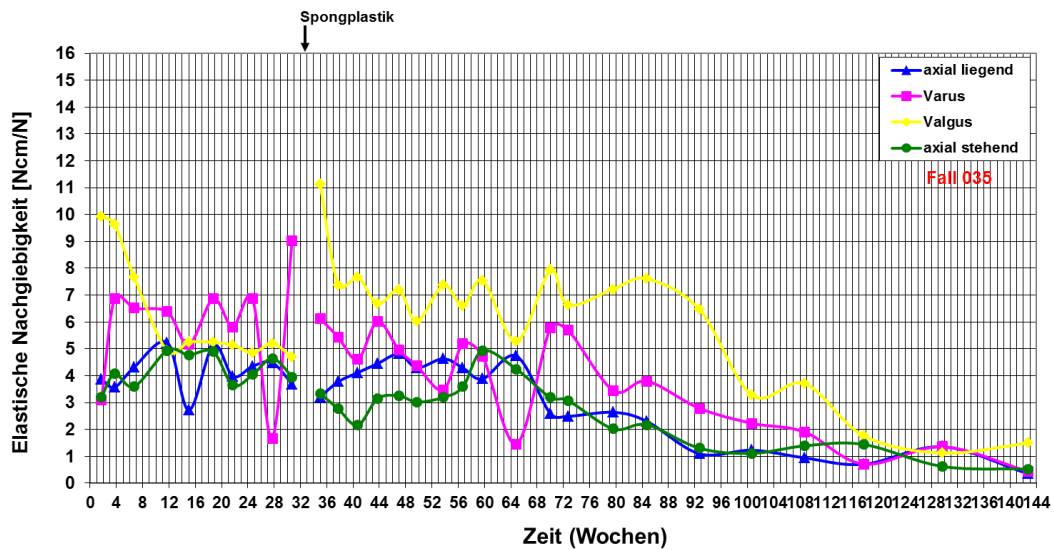


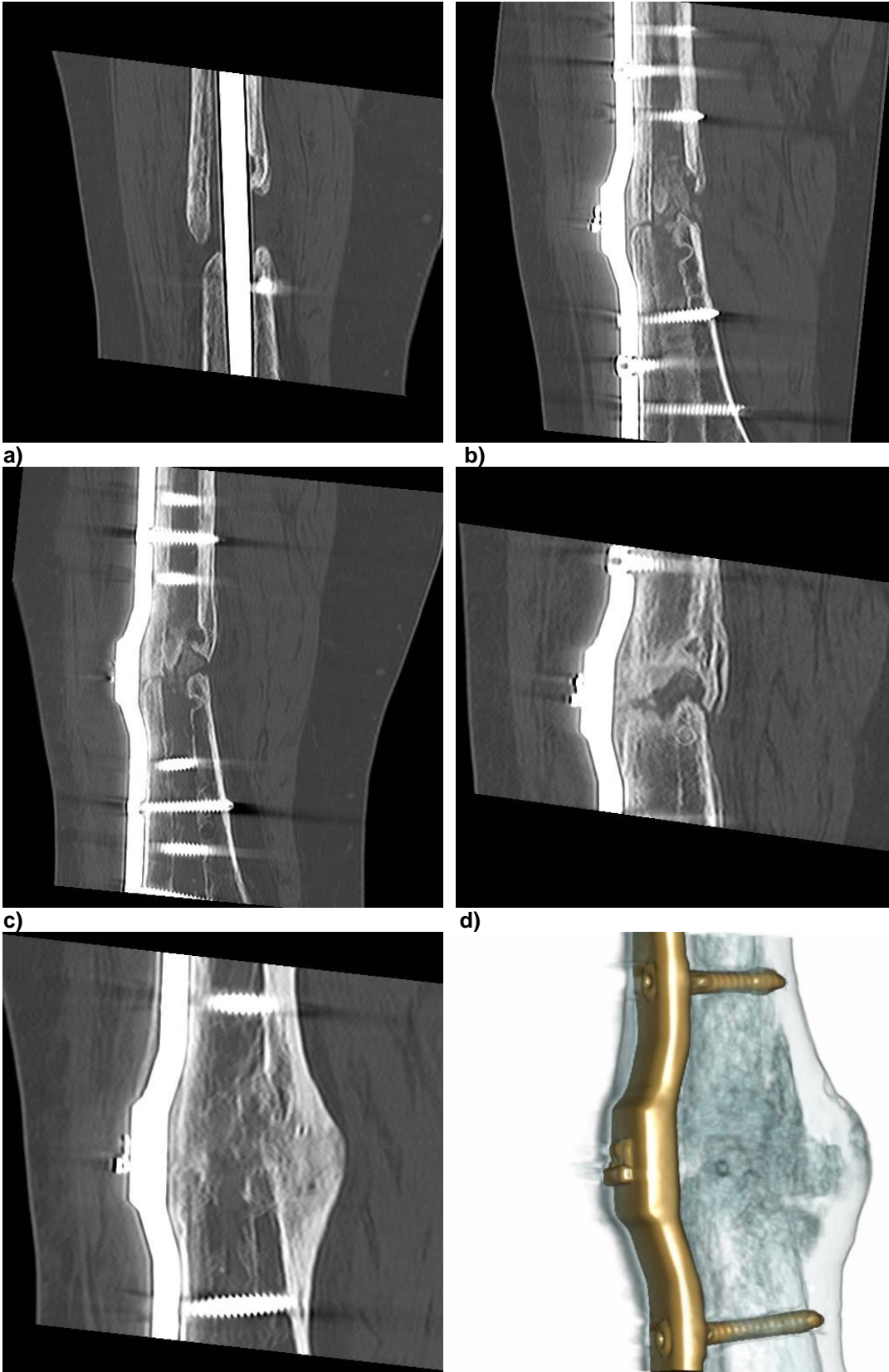
Abb. 74: Patient Fall-Nr. 035: Elastische Nachgiebigkeiten der vier Belastungsarten





a) b) c) d) e) f)

**Abb. 75: Anteroposteriore (obere Zeile) und seitliche (untere Zeile) Röntgenbilder zu Fallbeispiel 5 (Patientin Fall-Nr. 035) im Verlauf praeoperativ (a), postoperativ (b), nach 33 Wochen (c), 5 Tage nach Einbringung Spongplastik (d) 21 Wochen nach Einbringung Spongplastik (e) und 32 Wochen nach Einbringung Spongiosaplastik - 65 Wochen nach Versorgung mit instrumentiertem Implantat (f).**

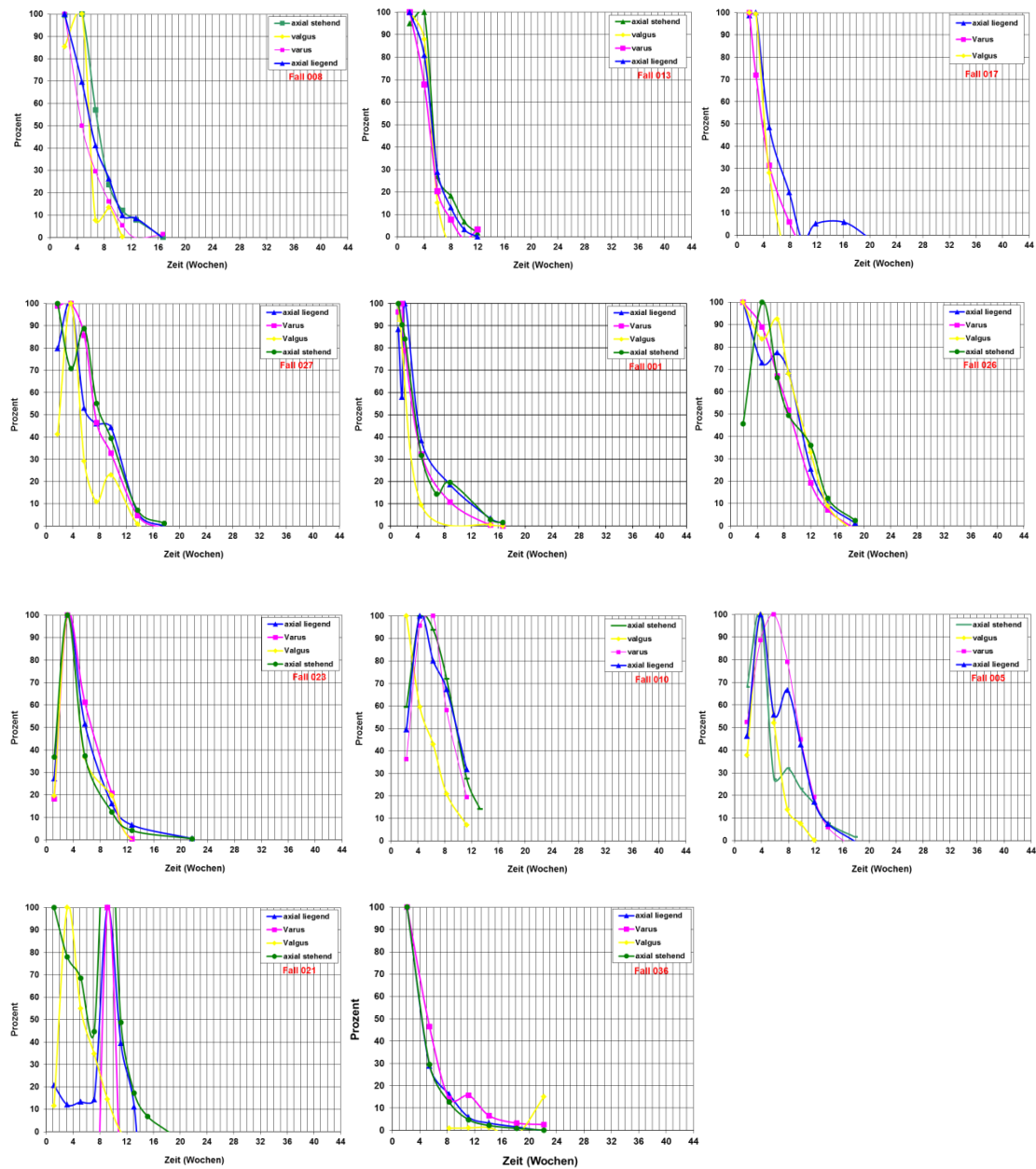


**Abb. 76: Coronale CT- und 3D-CT-Rekonstruktion zu Fallbeispiel 5 (Patientin Fall-Nr. 035) praeoperativ (a), postoperativ nach 12 Wochen (b), nach 31 Wochen (c), 60 Wochen bzw. 27 Wochen nach Spongiosaplastik (d) und Ausheilung nach 3 Jahren (e,f).**

## 7.3 Messkurven, elastische Nachgiebigkeit, Relativwerte (100% Darstellung)

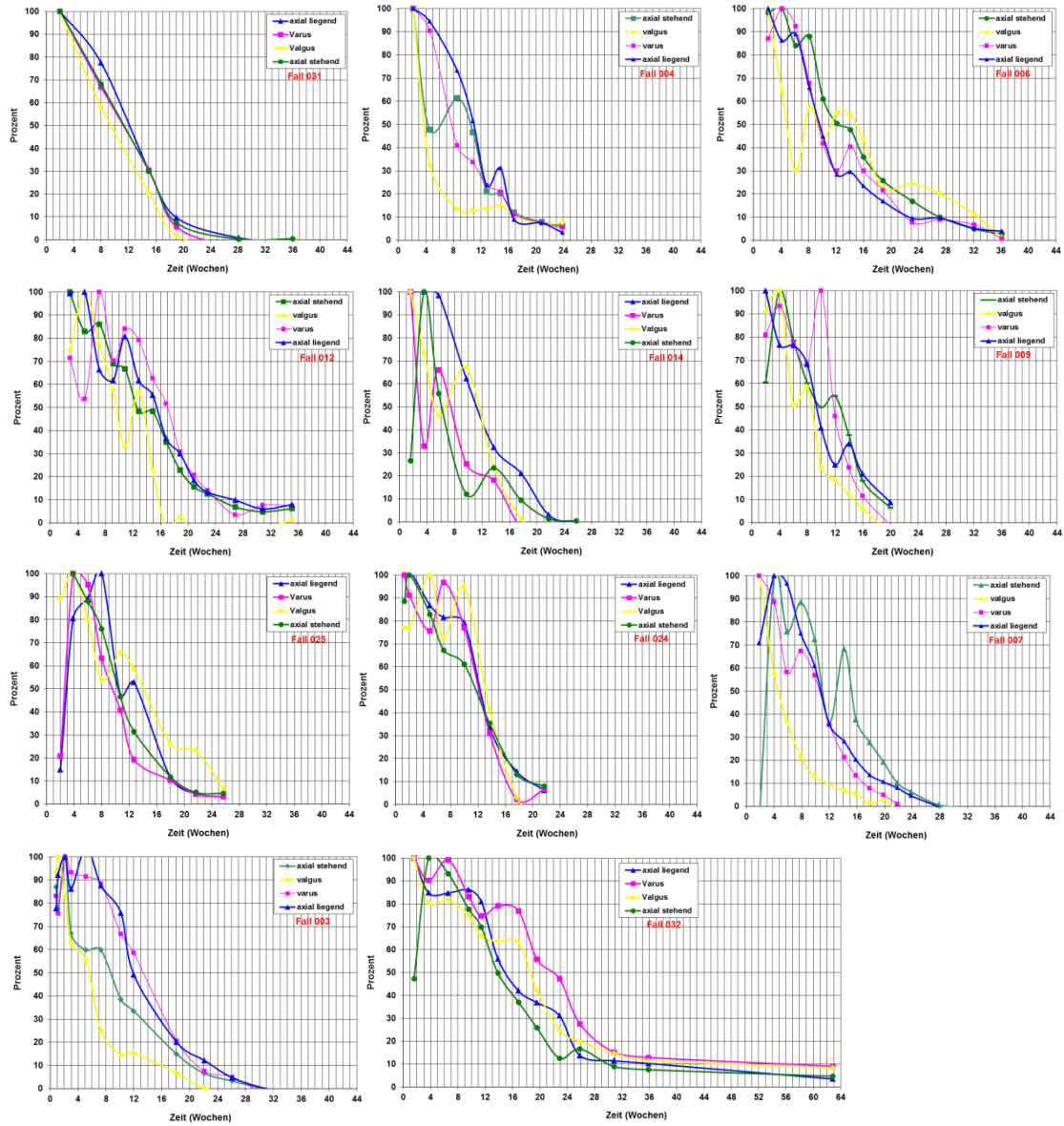
### 7.3.1 Messkurven Schnellheiler (n=11)

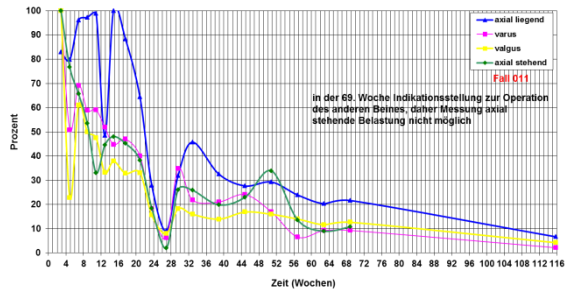
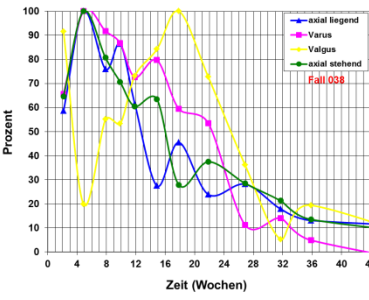
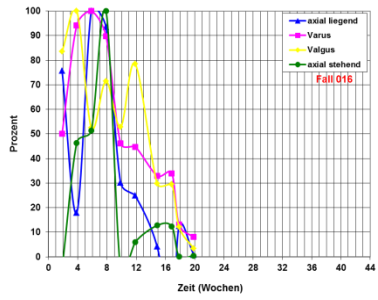
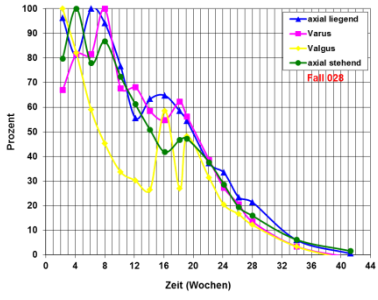
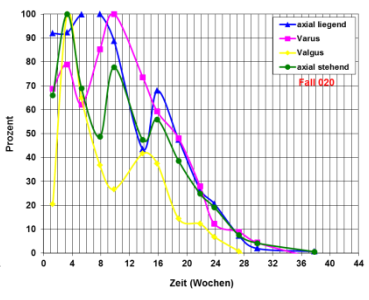
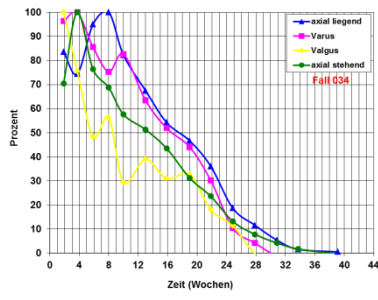
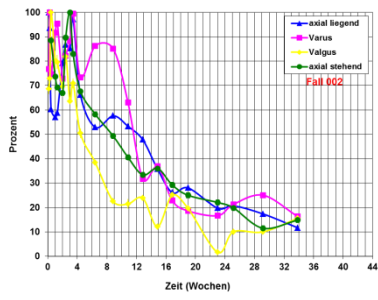
Nachfolgend sind die Messkurven der 11 Patienten dargestellt, die als „Schnellheiler“ definiert wurden.



### 7.3.2 Messkurven Langsamheiler ohne Plateauphase (n=18)

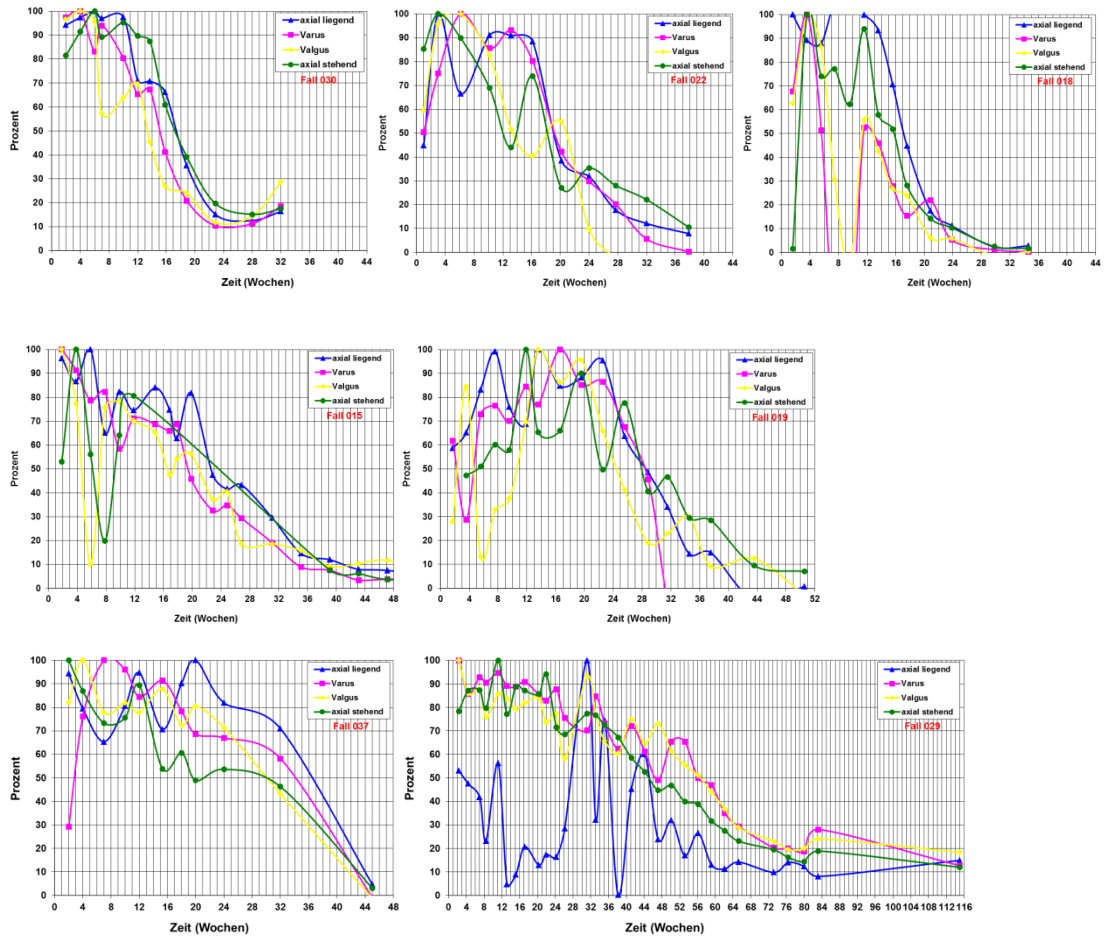
Nachfolgend sind die Messkurven der 18 Patienten dargestellt, die als „Langsamheiler ohne Plateauphase“ definiert wurden.





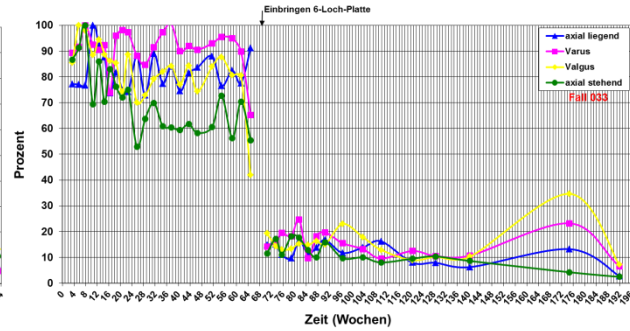
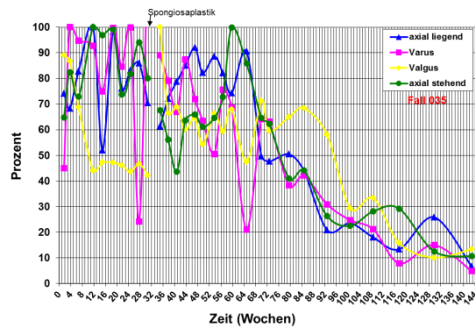
### 7.3.3 Messkurven Langsamheiler mit Plateauphase (n=7)

Nachfolgend sind die Messkurven der 7 Patienten dargestellt, die als „Langsamheiler mit Plateauphase“ definiert wurden.



### 7.3.4 Messkurven Nichttheiler (n=2)

Nachfolgend sind die Messkurven der 2 Patienten dargestellt, die als „Nichttheiler“ definiert wurden.

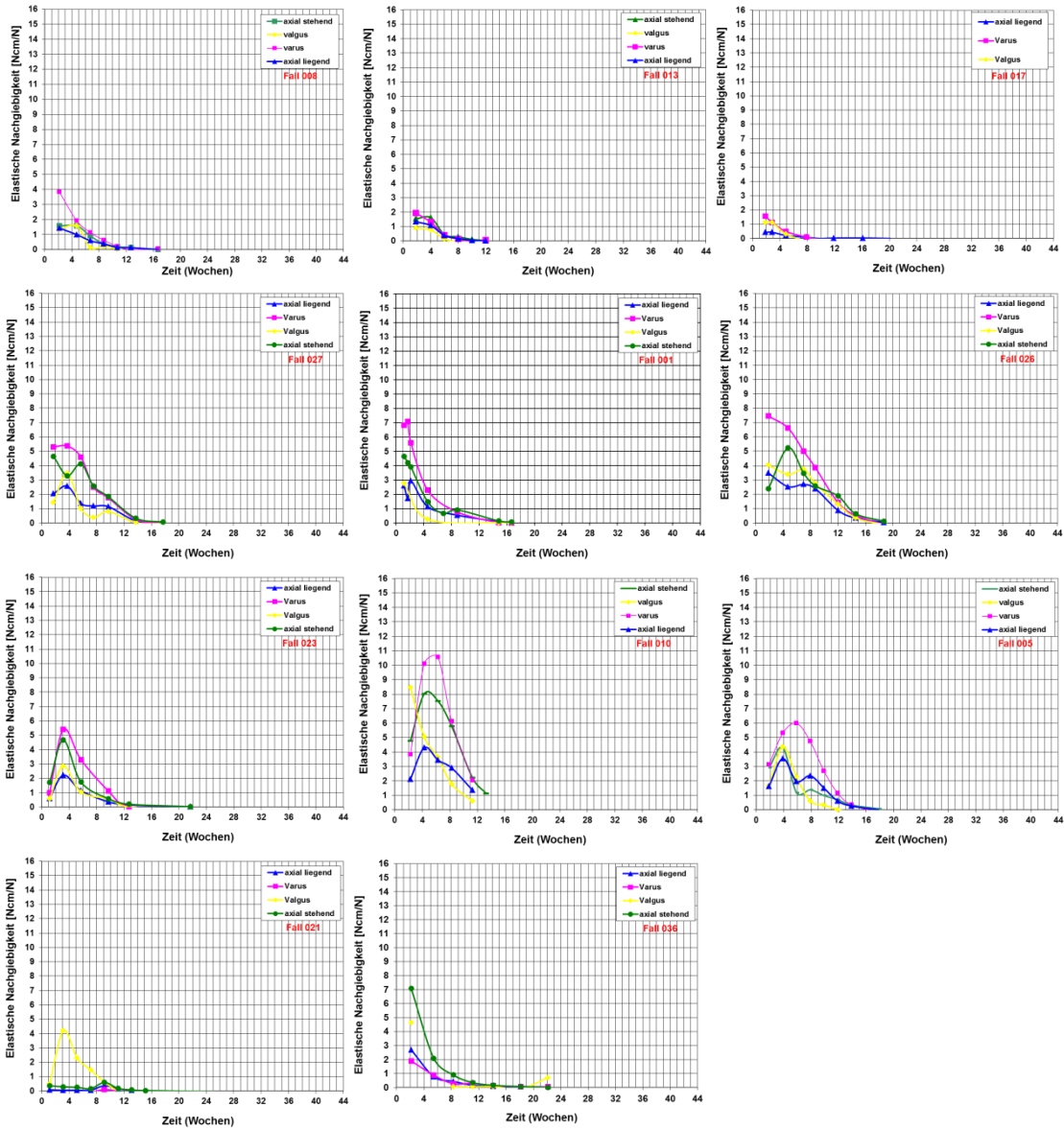




## 7.4 Messkurven, elastische Nachgiebigkeit, Absolutwerte

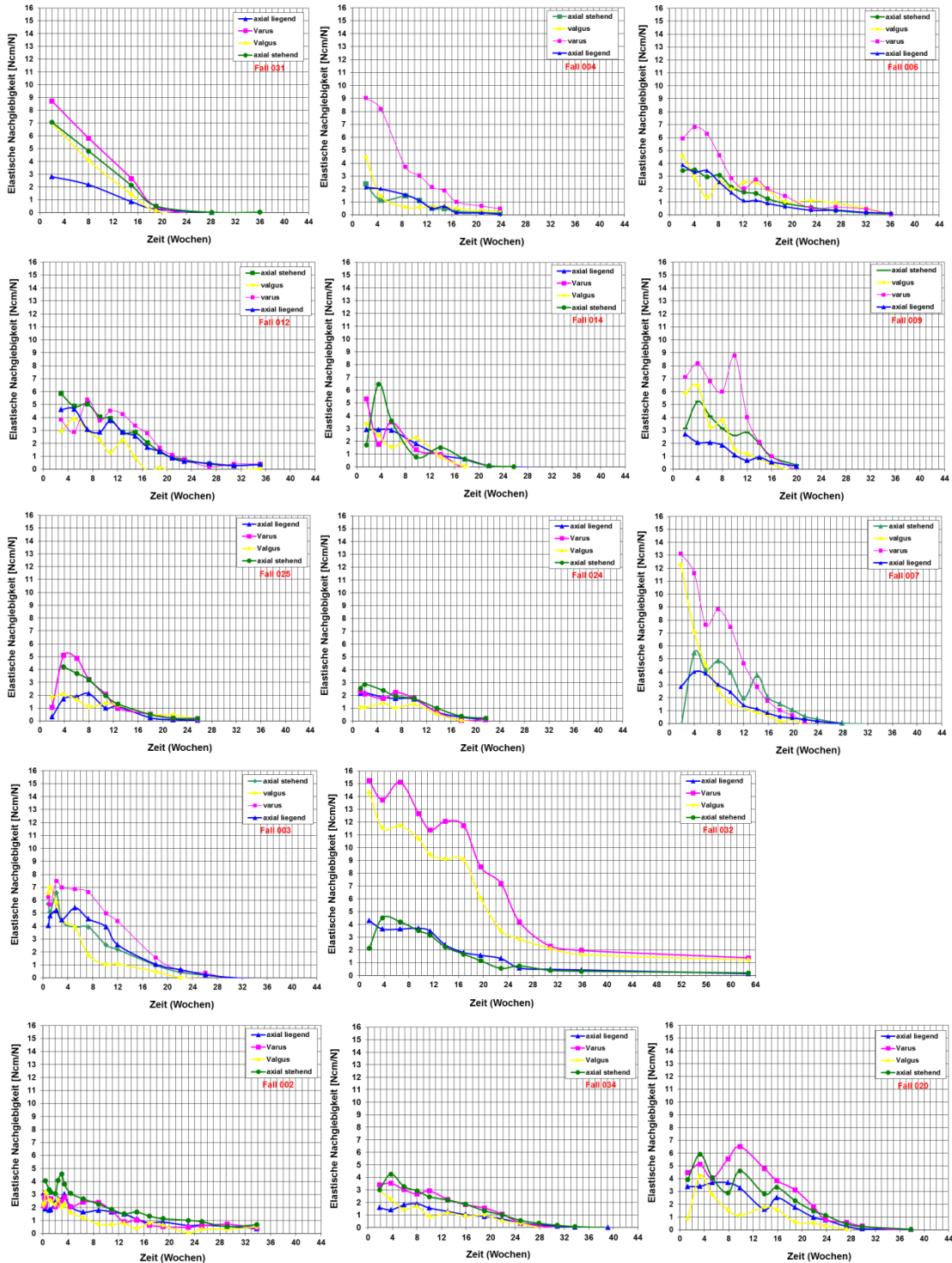
### 7.4.1 Messkurven Schnellheiler (n=11)

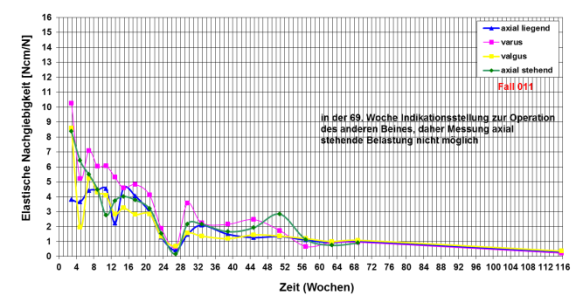
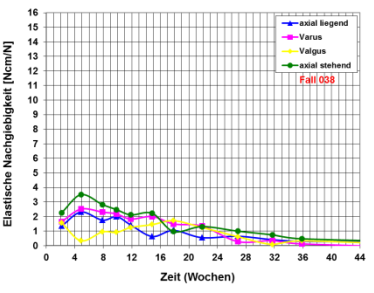
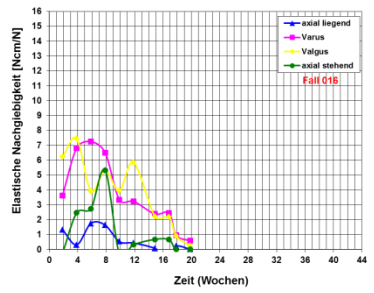
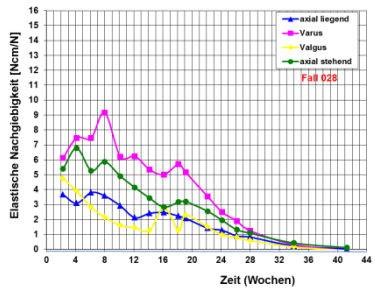
Nachfolgend sind die Messkurven der elastischen Nachgiebigkeiten der vier Belastungsarten der 11 Patienten dargestellt, die als „Schnellheiler“ definiert wurden.



### 7.4.2 Messkurven Langsamheiler ohne Plateauphase (n=18)

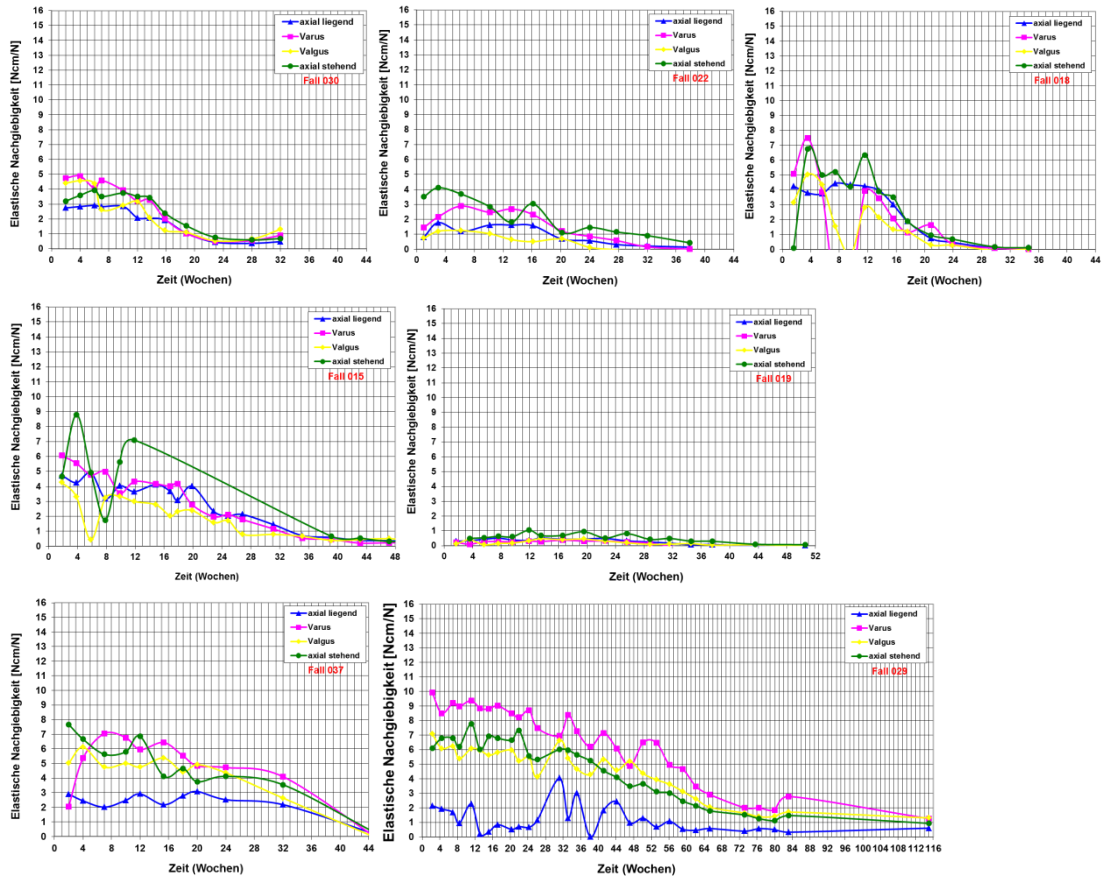
Nachfolgend sind die Messkurven der elastischen Nachgiebigkeiten der vier Belastungsarten der 18 Patienten dargestellt, die als „Langsamheiler ohne Plateauphase“ definiert wurden.





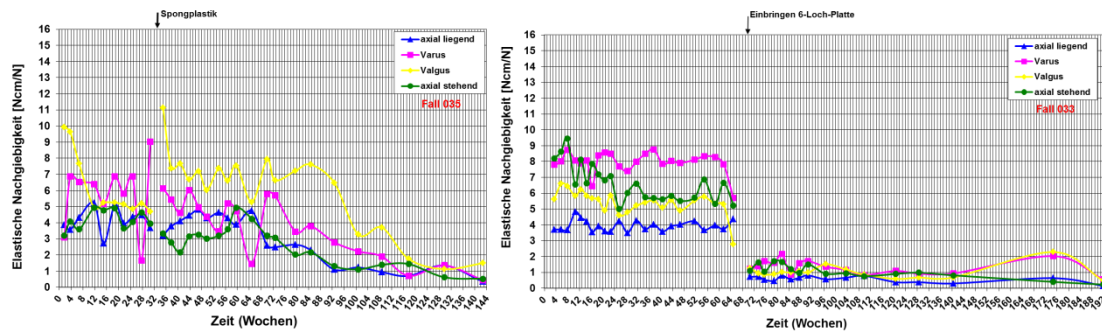
### 7.4.3 Messkurven Langsamheiler mit Plateauphase (n=7)

Nachfolgend sind die Messkurven der elastischen Nachgiebigkeiten der vier Belastungsarten der 7 Patienten dargestellt, die als „Langsamheiler mit Plateauphase“ definiert wurden.



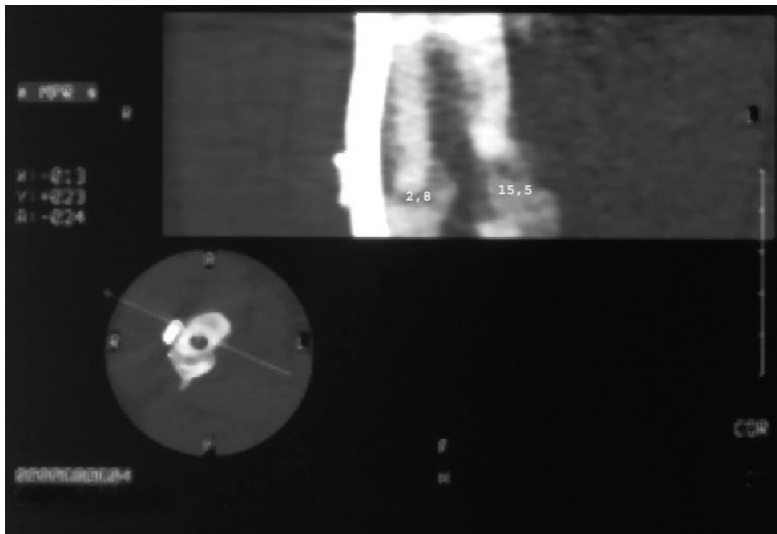
#### 7.4.4 Messkurven Nichttheiler (n=2)

Nachfolgend sind die Messkurven der elastischen Nachgiebigkeiten der vier Belastungsarten der beiden Patienten dargestellt, die als „Nichttheiler“ definiert wurden.

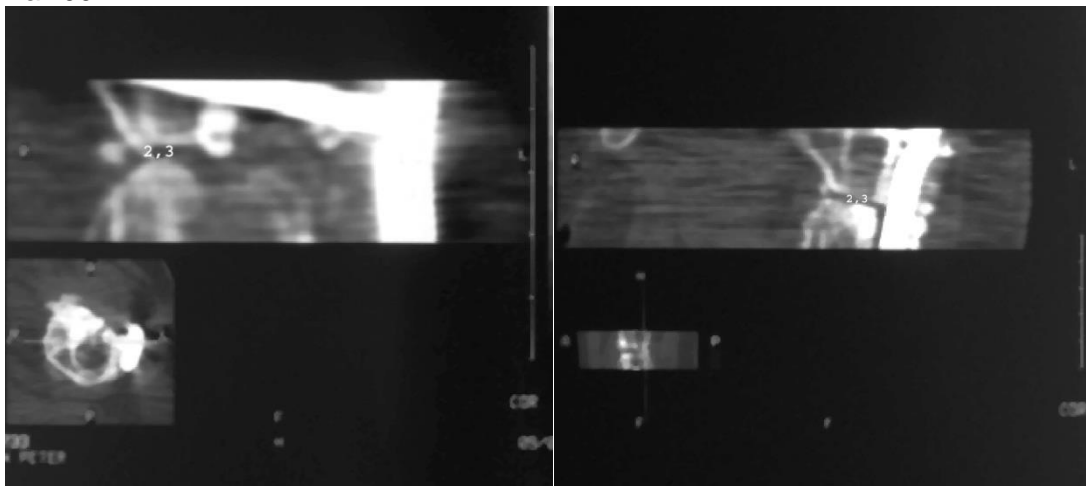


## 7.5 Röntgenbilder mit gemessenen Frakturspaltbreiten

Fall 001



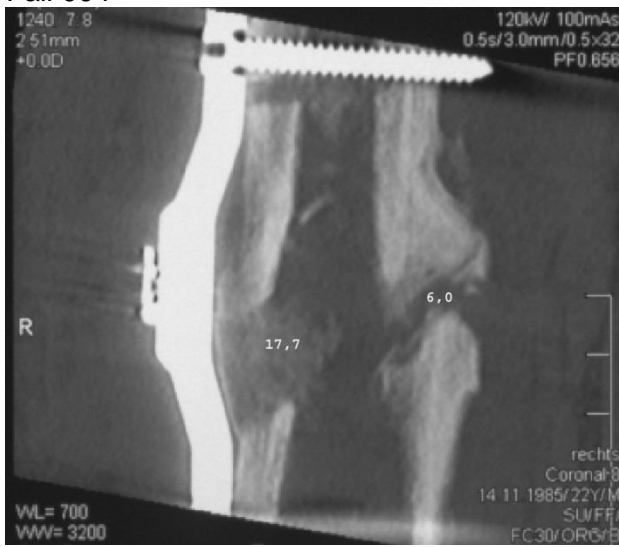
Fall 002



Fall 003



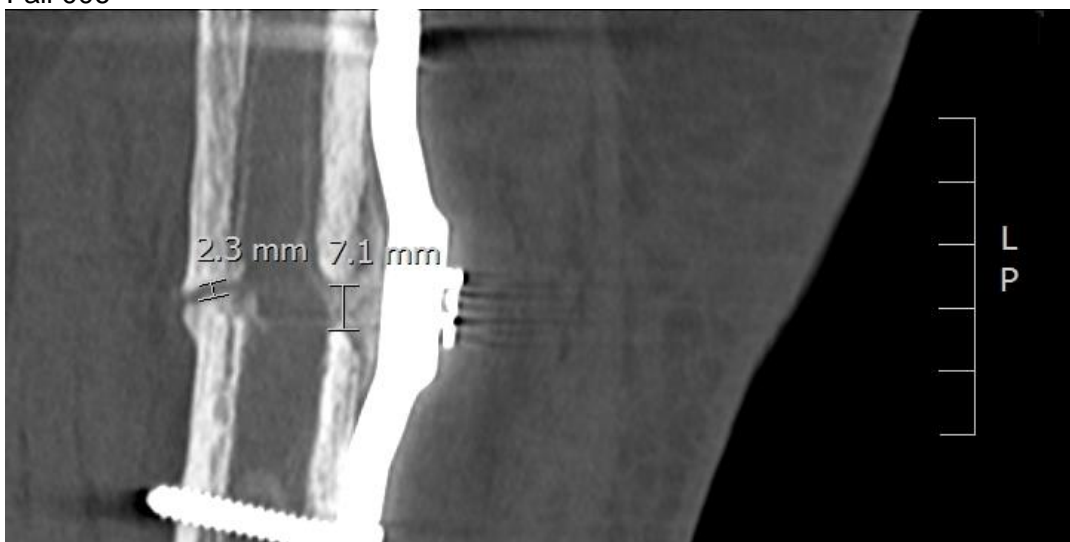
Fall 004



Fall 005



Fall 006



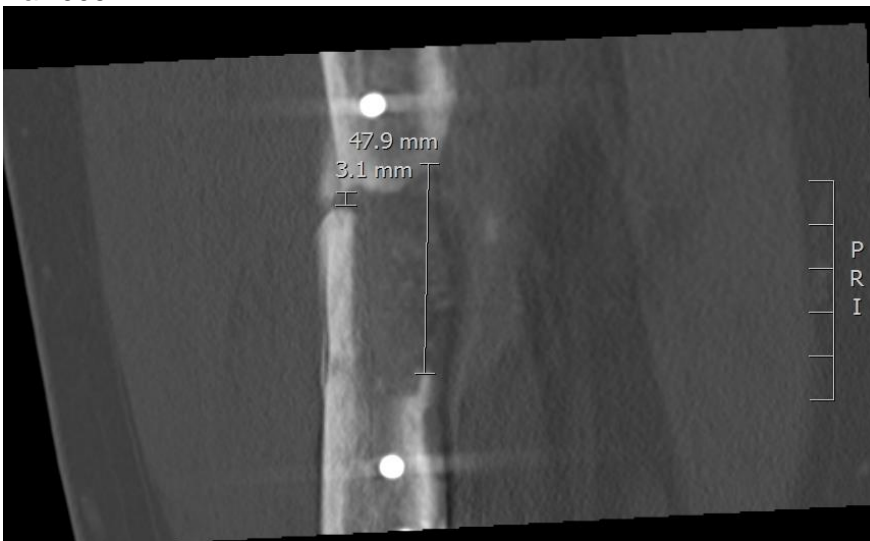
Fall 007



Fall 008



Fall 009





Fall 010



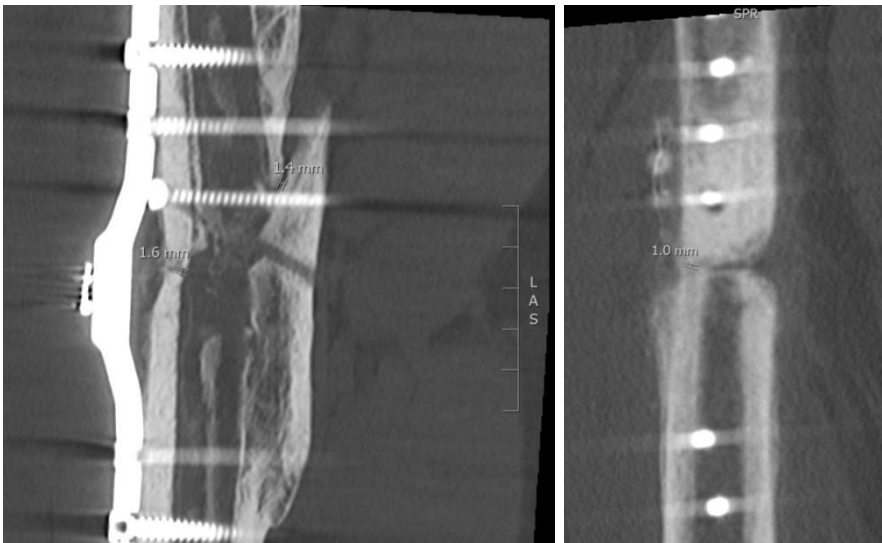
Fall 011



Fall 012



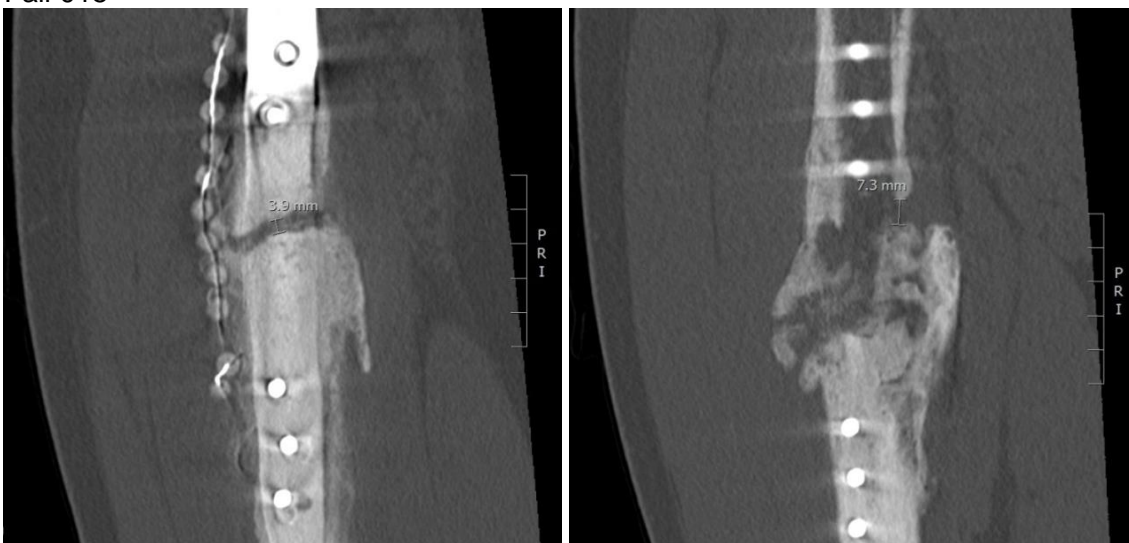
Fall 013



Fall 014



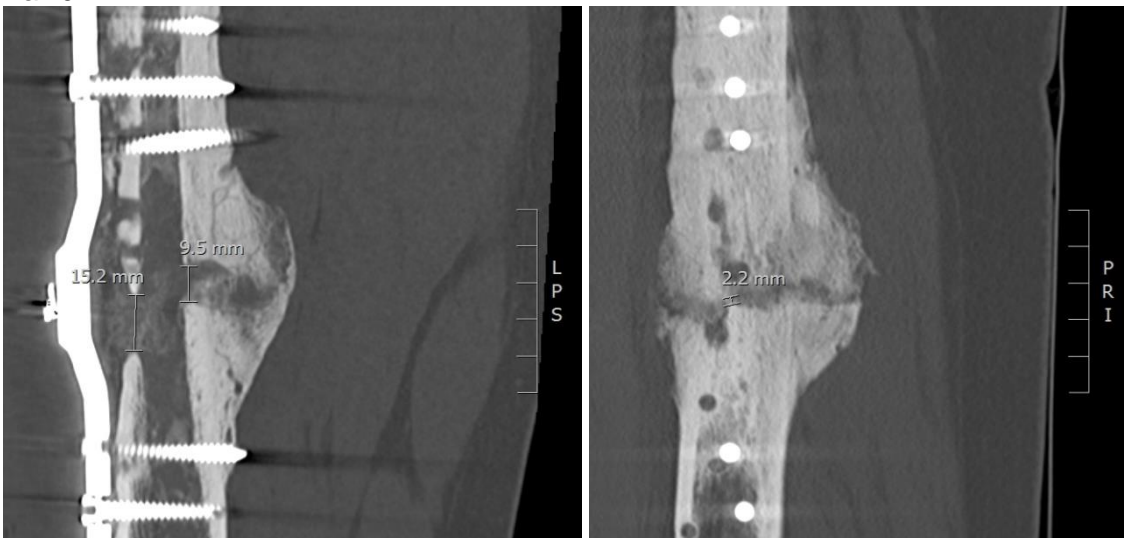
Fall 015



Fall 016



Fall 017



Fall 018



Fall 019



Fall 020



Fall 021



Fall 022



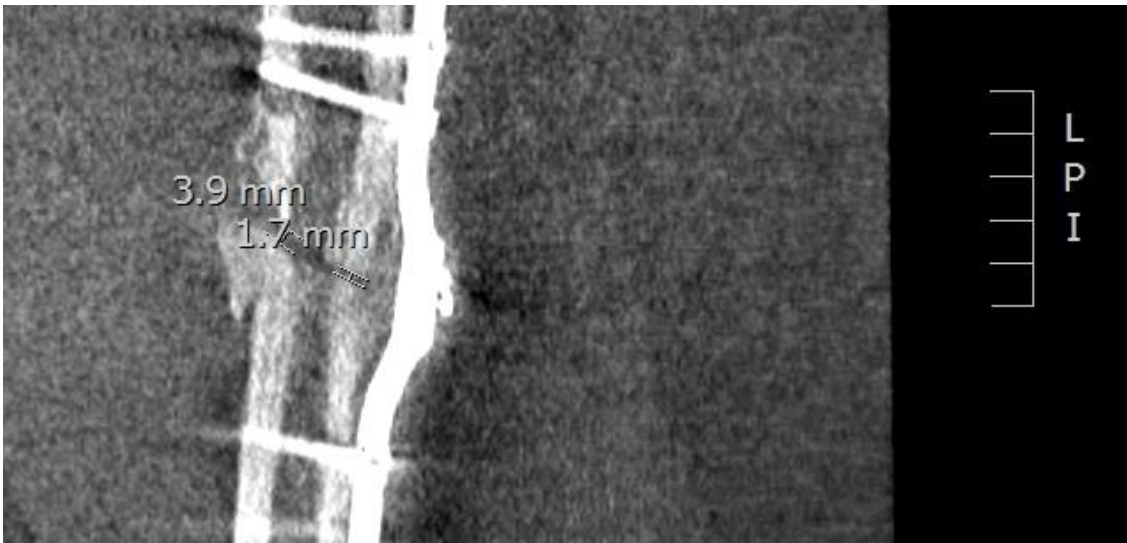
Fall 023



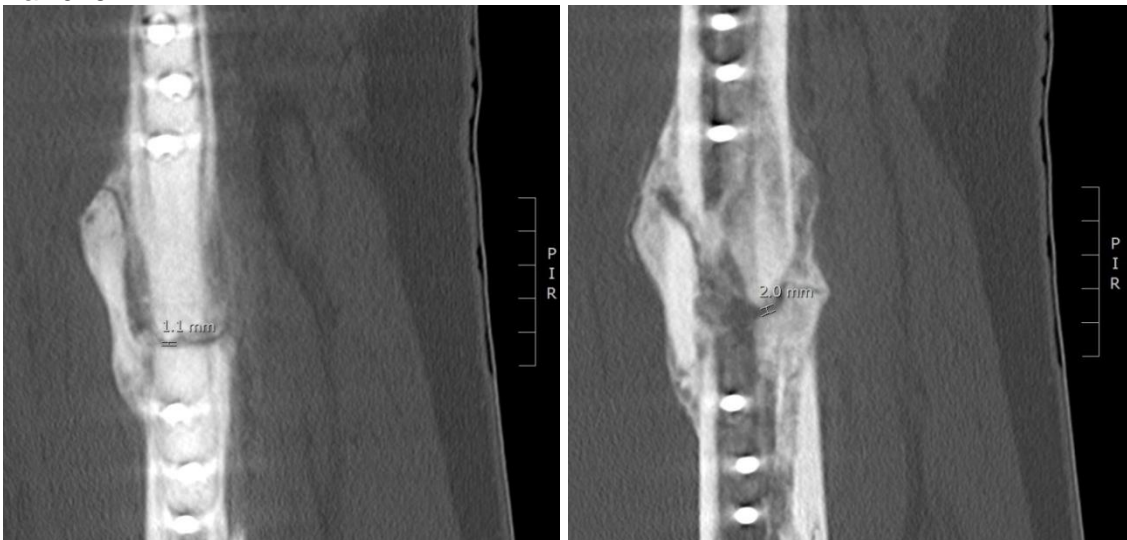
Fall 024



Fall 025



Fall 026



Fall 027



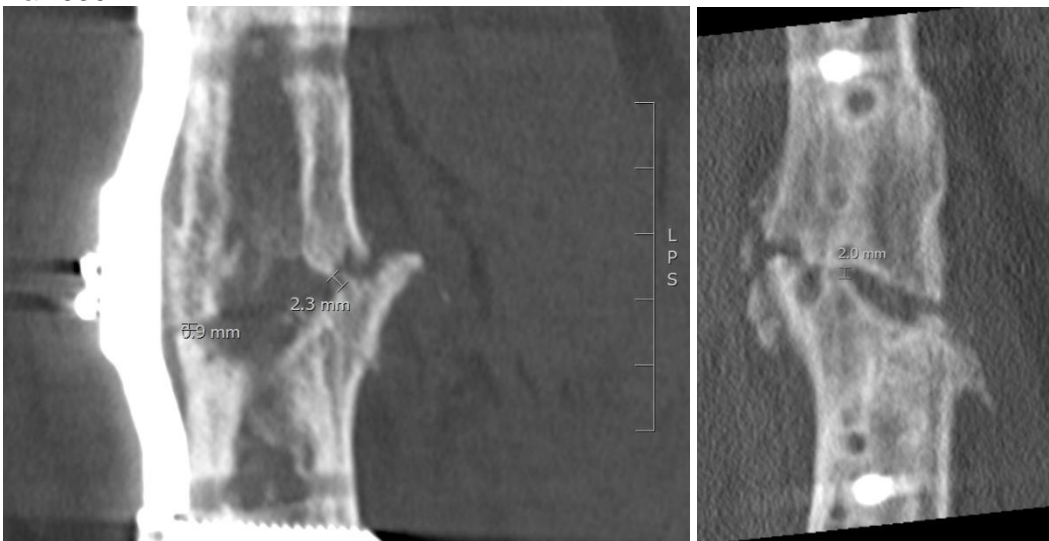
Fall 028



Fall 029



Fall 030



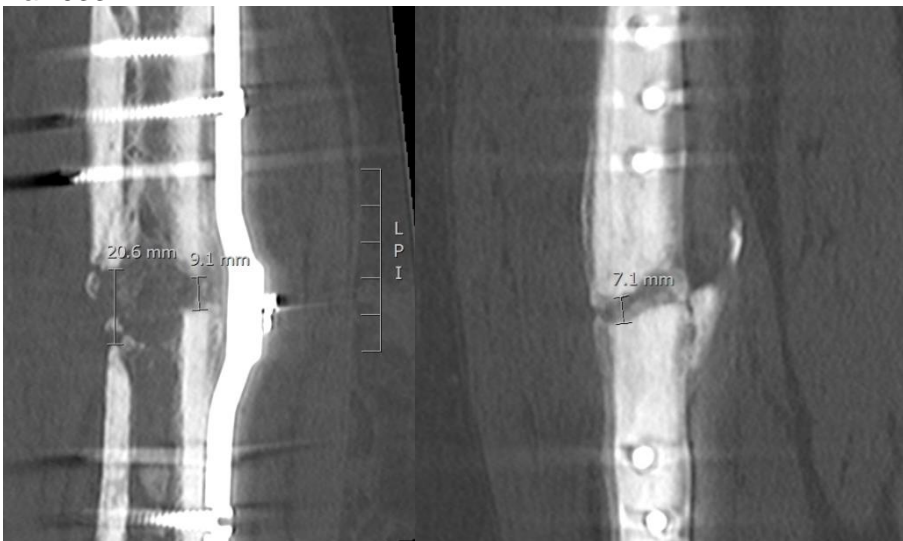
Fall 031



Fall 032



Fall 033





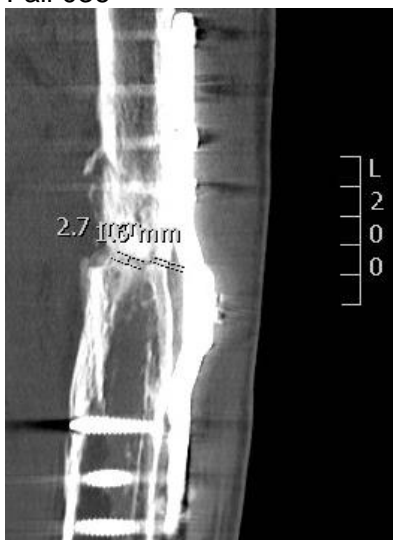
Fall 034



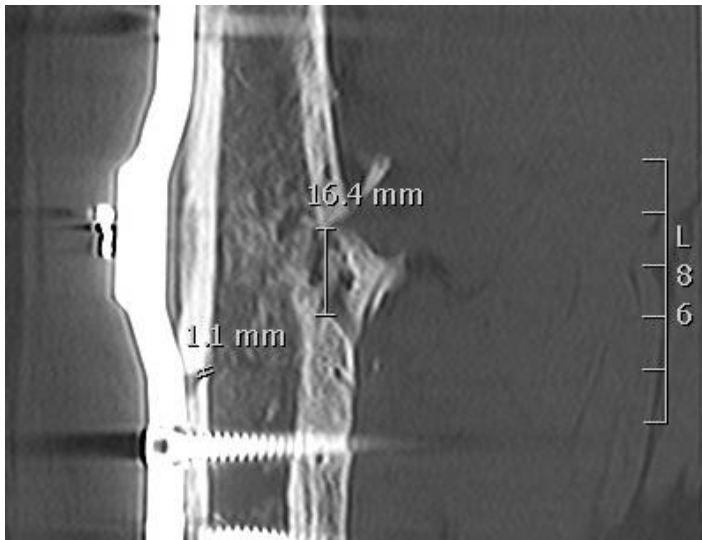
Fall 035



Fall 036



Fall 037



Fall 038



## 8. Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Ch. Jürgens, Ärztlicher Direktor am BG-Klinikum Hamburg und Direktor der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, für die Überlassung des Themas, die Unterstützung und den Freiraum, den ich bei der Bearbeitung hatte.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Benjamin Kienast, Oberarzt am BG-Klinikum Hamburg, für die umfassende Betreuung sowie für die wegweisenden und kreativen Ideen, die wesentlich zum Erstellen der Arbeit beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Klaus Seide, wissenschaftlicher Leiter des Labors für Biomechanik am BG-Klinikum Hamburg, der durch sein Vertrauen sowie seine stets große Unterstützung entscheidend zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen und mich in meiner wissenschaftlichen Entwicklung immer unterstützt und gefördert hat.

Mein ganz herzlicher Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. M. Faschingbauer, Chefarzt am BG-Klinikum Hamburg, für die Erteilung vieler wertvoller Ratschläge aus der Sicht eines erfahrenen Kliniklers.

Für die kompetente Unterstützung bei technischen Problemen bedanke ich mich ganz herzlich bei Herrn Dipl. Ing. Matthias Münch, Leiter des Labors für Biomechanik am BG-Klinikum Hamburg.

Mein Dank gilt auch den vielen hier nicht explizit genannten Kollegen für die nette und gute Zusammenarbeit.

Mein Dank gilt allen, denen ich im Laufe meines Lebens begegnen durfte. Mögen alle genannten und nicht genannten mit Gesundheit gesegnet sein.

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Angaben:

Name: Birgitt Kowald  
Alter: 58  
Nationalität: Deutsch



### Promotion:

2014 - 2017 Klinik für Chirurgie des Stütz- und Bewegungsapparates der Universität zu Lübeck und BG-Klinikum Hamburg  
Thema: Quantitative Messung des Verlaufs der Heilung von Pseudarthrosen des Oberschenkels mit einem instrumentierten Plattenfixateur interne - Monitoring, Prognose, Einflussfaktoren.

### Beruflicher Werdegang:

2010 – jetzt wissenschaftliche Mitarbeiterin am BG-Klinikum Hamburg  
1992-2010 Mitarbeiterin im Labor für Biomechanik am BG-Klinikum Hamburg  
1991-1992 Berufliche Weiterbildung für Akademiker, Ihler Data in Bremen  
erfolgreicher Abschluss EDV-Fachfrau Naturwissenschaften  
1989-1990 MTA/L im Gewebetypisierungslabor des Bluttransfusionsdienstes  
Zentralkrankenhaus St.-Jürgenstr., Bremen  
1980-1981 Bremer Landesbank Staatl. Kreditanstalt Oldenburg-Bremen, Bremen

### Studium:

1981-1988 Biologiestudium an der Universität Bremen, Abschluss mit Diplom  
Thema Diplomarbeit: Untersuchungen zur Populationsgenetik des HLA-Polymorphismus. Phänotypen- und Haplotypfrequenzen der Loci HLA-A, HLA-B, HLA-C und HLA-DR bei Bremer Blutspendern.

### Schul- und Berufsausbildung:

1978-1980 Ausbildung Rechtsanwalt- und Notargehilfin, Abschluss Gehilfenbrief  
1978 Gymnasium Blumenthal, Abschluss Allgemeine Hochschulreife

## Publikationen:

### *Publikationen zum Inhalt der Arbeit:*

*Ergebnisse der Arbeit sind in den Zeitschriften Bone & Joint Research (Impactfaktor 2,4), The Journal of Bone and Joint Surgery (Impactfaktor 2,5) sowie Trauma und Berufskrankheit veröffentlicht und auf Kongressen präsentiert worden:*

Kienast B, Kowald B, Seide K, Aljudaibi M, Muench M, Faschingbauer M, Juergens C, Gille J

An electronically instrumented internal fixator for the assessment of bone healing  
Bone Joint Res 2016;5:191–197. DOI: 10.1302/2046-3758.55.2000611 URN:  
urn:nbn:de:0183-14dkou4802.

Riha T, Kowald B, Münch M, Seide K, Jürgens C

Analyse der Heilungsverläufe bei Femurpseudarthrosen mit einem instrumentierten Implantat  
DKOU 2014, Berlin. DOI: 10.3205/14dkou480.

Faschingbauer M, Seide K, Aljudaibi M, Kowald B, Münch M, Weinrich N, Jürgens C, Moss C, Kirchner R

Intelligente Implantate für das Monitoring der Knochenheilung.  
Trauma und Berufskrankheit 2013;15:240-248.

Seide K, Aljudaibi M, Weinrich N, Kowald B, Jürgens Ch, Müller J, Faschingbauer M:

Telemetric assessment of bone healing with an internal fixator.  
The Journal of Bone and Joint Surgery 2012 Vol. 94-B, No. 3:398-404.

Seide K, Aljudaibi M, Weinrich N, Kowald B, Jürgens Ch, Müller J, Faschingbauer M:  
Telemetric monitoring of bone healing in femoral nonunions treated by an internal fixator.

Poster No 0441. ORS 2012 Annual Meeting, San Francisco CA.

### *Weitere Publikationen mit Bezug zum Thema der Arbeit:*

Faschingbauer M, Karakaya K, Kowald B, Münch M, Seide K, Glaesener JJ, Jürgens C  
Telemetrische Lastmessungen bei Physiotherapie mittels Osteosynthese versorgte Femurpseudarthrosen

Trauma Berufskrankh 2014; 16:129-139.

Aljudaibi M, Seide K, Kowald B, Karakaya K, Weinrich N, Jürgens Ch, Faschingbauer M

Telemetrische Messung der Knochenheilung mit instrumentierten Implantaten – Vergleich mit CT-Untersuchungen  
DKOU 2012, Berlin. DOI: 10.3205/12dkou444 URN: urn:nbn:de:0183-12dkou4441.

Karakaya K, Seide K, Kowald B, Aljudaibi M, Weinrich N, Jürgens Ch, Faschingbauer M:

Telemetrische Messungen an instrumentierten Fixateur interne-Systemen bei der Behandlung von Femurpseudarthrosen – Belastungen im Rahmen der Physiotherapie  
DKOU 2012, Berlin. DOI: 10.3205/12dkou537, URN: urn:nbn:de:0183-12dkou5373

*Andere Publikationen:*

Dethleff D, Weinrich N, Kowald B, Hory D, Franz R, Nielsen MV, Seide K, Jürgens C, Stuhr M

Air medical evacuations from the German North Sea wind farm Bard Offshore 1: traumatic injuries, acute diseases, and rescue process times (2011-2013)

Air Medical Journal 2016;35:216-226

Stuhr M, Østerås Ø, Dethleff D, Kowald B, Hory D, Heltne J-K, Weinrich N, Jürgens C, Brattebø G

Comparison of medical evacuations from Norwegian offshore oil & gas installations and German offshore wind structures.

13th International Symposium on Maritime Health, 23.-26. June 2015; Bergen, Norway

Stuhr M, Dethleff D, Weinrich N, Nielsen M, Hory D, Kowald B, Seide K, Kerner T, Nau C, Jürgens C

Notfallmedizinische Versorgung in Offshore-Windparks Neue Herausforderungen in der deutschen Nord- und Ostsee

Anaesthetist DOI 10.1007/s00101-016-0154-7, Springer-Verlag Berlin Heidelberg

2016

Stuhr M, Weinrich N, Dethleff D, Kowald B, Nielsen M, Seide K, Kerner T, Jürgens C. Medizinische Ereignisse in Offshore-Windparks.

Wissenschaftliche Arbeitstage Notfallmedizin (WATN) 2015, 08.-09. Februar 2015, Kiel, erschienen in: Anästh Intensivmed 2015;56:S47-S48

Gerlach UJ, Muench M, Seide K, Kowald B, Schoop R. Poster:

Electronic Controlled Segmental Bone Transport.

34th Annual Meeting of the European Bone and Joint Infection Society Estoril, 10. - 12.09.2015

Muench M, Seide K, Kowald B, Gerlach UJ.

Electronic Distraction Force Measurements to Optimize Segmental Transport in an Ilizarov Fixator

Poster: 2015 Annual Meeting Orthopedic Research Society Las Vegas, 24.- 28.03.2015

Münch M, Kowald B, Wendlandt R, Seide K, Gerlach UJ, Jürgens C

Elektronisches Messsystem zur Analyse der Zugkräfte beim Segmenttransport im Ilizarovfixateur externe

DKOU 2014, Berlin.

Thietje R, Kowald B, Hirschfeld S

Woran sterben Querschnittgelähmte heute? - Eine Nachuntersuchung von 102 Fällen.

Rehabilitation (Stuttg). 2011 Aug;50(4):251-4. doi: 10.1055/s-0031-1273774. Epub

2011 Jun 6. German.

Thietje R, Kienast B, Kowald B, Schulz AP, Hirschfeld S

Problematik der DRG-Abrechnung bei Querschnittlähmung. Einführung eines fallbezogenen Entgeltsystems (DRG) kontra umfassende Behandlung.

Trauma Berufskrankh 2010, 12:203-207

V. Grosser, K. Seide, B. Kowald, D. Wolter  
Computerunterstützte Begutachtung zur Berufskrankheit der Lendenwirbelsäule (BK  
2108)  
Trauma und Berufskrankheit November 1998, Volume 1, Issue 1, pp 57-60

Kowald B, Kühn M, Walter H, Diekamp U, Stangel W, Erichsen K.  
Untersuchungen zur Populationsgenetik des HLA-Polymorphismus bei Blutspendern  
aus Bremen und Hannover  
Anthropol Anz. 1990 Mar;48(1):37-63. German.