

Aus der
Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
an der Universität Tübingen

**Retrospektive Analyse von Pseudarthrosen der oberen
Extremität**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Herbst, Philipp

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Döbele
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Kolbenschlag

Tag der Disputation: 08.04.2024

Widmung

Für Sarah

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	XI
Abkürzungsverzeichnis	XIII
1 Einleitung	1
1.1 Knochen	2
1.1.1 Makroskopische Anatomie	2
1.1.2 Histologie	3
1.2 Frakturen	6
1.2.1 Allgemeines	6
1.2.2 Klassifikationen	7
1.2.3 Frakturheilung	9
1.3 Pseudarthrosen	15
1.3.1 Definition	15
1.3.2 Epidemiologie	16
1.3.3 Risikofaktoren	20
1.3.4 Klassifikationen	25
1.3.5 Behandlung – Das Diamond Concept	32
1.4 Zielsetzung	39
2 Material und Methoden	40
2.1 Datenerhebung	40
2.1.1 Auswahl der Patienten	40
2.2 Non-Union Scoring System	44
2.2.1 Aufbau und Modifikationen des Non Union Scoring Systems	44
2.3 Befundung der Bildgebung	47
2.3.1 Weber/Cech-Klassifikation	48
2.4 Umwandlung in Statistiktabelle	49
2.5 Statische Auswertung	50
2.5.1 Gruppenbildung	50

2.5.2	Endpunkte	51
3	Ergebnisse	52
3.1	Deskriptive Analyse	52
3.1.1	Geschlecht und Alter	52
3.1.2	Lokalisation und Knochenabschnitt	53
3.1.3	Frakturtyp	54
3.1.4	Art der Pseudarthrose	54
3.1.5	Therapieform Art des operativen Verfahrens	56
3.1.6	Spongiosa-Therapie	56
3.1.7	Verteilung der Risikofaktoren über das Gesamtkollektiv	58
3.2	Auswertung nach Heilungserfolg	59
3.2.1	Geschlecht	59
3.2.2	Alter	59
3.2.3	Lokalisation	61
3.2.4	Knochenabschnitte	61
3.2.5	Frakturtyp	62
3.2.6	Art der Pseudarthrose	63
3.2.7	Therapieform	63
3.2.8	Spongiosa-Therapie	65
3.2.9	Risikofaktoren	67
3.3	Auswertung nach Heilungszeit	71
3.3.1	Geschlecht	72
3.3.2	Alter	72
3.3.3	Lokalisation	73
3.3.4	Knochenabschnitt	74
3.3.5	Frakturtyp	75
3.3.6	Art der Pseudarthrose	75
3.3.7	Therapieform	76
3.3.8	Spongiosa-Therapie	78
3.3.9	Risikofaktoren	79
3.4	Analyse des Non-Union Scoring Systems	83
3.4.1	Deskriptive Analyse	83

3.4.2	Auswertung nach Heilungserfolg _____	85
3.4.3	Auswertung nach Heilungszeit _____	87
3.4.4	Vergleich der Risikogruppen _____	89
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse _____	97
4	Diskussion _____	99
4.1	Fallzahl in der Analyse im Vergleich zur Literatur _____	100
4.2	Grenzen dieser Arbeit _____	101
4.3	Einflussvariablen auf den Heilungserfolg _____	102
4.4	Einflussvariablen auf die Heilungszeit _____	105
4.5	Validierung des Non-Union Scoring System _____	107
4.5.1	Heilungserfolg _____	108
4.5.2	Vergleich der Risikogruppen _____	109
4.6	Schlussfolgerung _____	112
4.6.1	Therapieempfehlung _____	112
4.6.2	Risikopatienten _____	112
4.6.3	Non-Union Scoring System _____	113
4.7	Ausblick _____	114
5	Zusammenfassung _____	116
6	Literaturverzeichnis _____	118
7	Anhang _____	132
7.1	Legende Pseudarthrosen Statistik-Tabelle _____	132
7.2	Legende Pseudarthrosen-Tabelle für das NUSS _____	139
7.3	Legende für die Erweiterung der Abkürzungen _____	141
8	Erklärung zum Eigenanteil _____	143

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Aufbau eines langen Röhrenknochens am Beispiel eines Femurs. _____	3
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Aufbaus eines Lamellenknochens.	4
Abbildung 3: Inzidenz von Frakturen aufgeteilt nach Geschlecht, Alter und Lokalisation aus einer großen schottischen Studie. _____	6
Abbildung 4: Aufbau der AO-Klassifikation. _____	7
Abbildung 5: Großbuchstaben für die Morphologie der Fraktur nach der AO-Klassifikation. _____	8
Abbildung 6: Veränderung des Blutflusses während einer Knochenbruchheilung ausgehend von dem Wert vor dem Trauma. _____	9
Abbildung 7: Die drei Phasen der Frakturheilung: Entzündung – Reparatur – Umbau. _____	10
Abbildung 8: Schematische Darstellung der in der Phase der Entzündung freigesetzten Mediatoren. _____	11
Abbildung 9: Primäre Ossifikation in der Diaphyse eines Os metatarsale eines Schafes. _____	12
Abbildung 10: Sekundäre Frakturheilung in einer Schafs-Tibia nach Osteotomie. _____	13
Abbildung 11: Graphisch Darstellung der Häufigkeiten verschiedener Pseudarthrosen. _____	17
Abbildung 12: Einfluss von Geschlecht und Alter auf Pseudarthrosen. _____	19
Abbildung 13: Darstellung über die Häufigkeit der Diagnose Pseudarthrose in Deutschland in den Jahren 2013 bis 2017 in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. _____	20
Abbildung 14: Schematische Abbildung der drei vitalen Pseudarthrosen nach Weber/Cech. _____	26
Abbildung 15: Schematische Darstellung der avitalen Pseudarthrosen nach Weber/Cech. _____	27
Abbildung 16: Das Diamond Concept der Frakturheilung. _____	32

Abbildung 17: Consort- Chart mit Ein- und Ausschlusskriterien der Patientenkohorte für diese Studie. _____	41
Abbildung 18: Beurteilungsschema für Pseudarthrosen nach der Weber und Cech-Klassifikation _____	48
Abbildung 19: Angepasstes Klassifikationssystem für Pseudarthrosen der Clavicula _____	49
Abbildung 20: Alterspyramide aufgetrennt nach Geschlecht _____	52
Abbildung 21: Boxplot des Alters bei Diagnosestellung in Abhängigkeit des Geschlechts _____	53
Abbildung 22: Anatomische Verteilung der Pseudarthrosen _____	53
Abbildung 23: Verteilung der Frakturtypen nach AO-Klassifikation in unterschiedlichen anatomischen Regionen _____	54
Abbildung 24: Anteil der verschiedenen Pseudarthrosen-Arten in unterschiedlichen Knochenabschnitten _____	55
Abbildung 25: Verteilung der Pseudarthrosen-Arten an den unterschiedlichen Lokalisationen _____	55
Abbildung 26: Verteilung der Pseudarthrose-Arten unter den verschiedenen Frakturtypen _____	56
Abbildung 27: Aufteilung der Therapie mit und ohne Spongiosatransplantation und deren Hebestelle _____	57
Abbildung 28: Verteilung der Patientenfälle nach dem Endpunkt Heilungserfolg _____	59
Abbildung 29: Prozentuale Verteilung des Heilungserfolges in den unterschiedlichen Altersgruppen _____	60
Abbildung 30: Heilungserfolg an den unterschiedlichen Knochen _____	61
Abbildung 31: Verteilung des Heilungserfolges bei den verschiedenen Lokalisationen der Knochen exklusive der Clavicula _____	62
Abbildung 32: Prozentuale Verteilung des Heilungserfolges in den verschiedenen Fraktur-Typen nach AO-Klassifikation _____	62
Abbildung 33: Prozentuale Verteilung des Heilungserfolges bei den unterschiedlichen Pseudarthrosen-Arten _____	63

Abbildung 34: Heilungserfolg bei einer Therapie mit Platte und ohne Plattenosteosynthese _____	64
Abbildung 35: Heilungserfolg in Abhängigkeit einer Plattenosteosynthese und einer Spongiosaplastik _____	64
Abbildung 36: Unterschiede im Heilungserfolg in Bezug auf eine durchgeführte Spongiosaplastik _____	65
Abbildung 37: Heilungsrate bei lokaler Spongiosaplastik und der Verwendung von Beckenkammpongiosa _____	66
Abbildung 38: Heilungserfolg abhängig von der verwendeten Spongiosa und der Pseudarthrosen-Art _____	66
Abbildung 39: Unterschiedlicher Heilungserfolg in den verschiedenen ASA-Klassifikationen _____	67
Abbildung 40: Verhältnis des Heilungserfolges bei Rauchern und Nichtrauchern _____	68
Abbildung 41: Vergleich des Heilungsergebnisses mit oder ohne NSAR-Einnahme _____	68
Abbildung 42: Heilungsergebnis in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen	69
Abbildung 43: Heilungsergebnis bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus	69
Abbildung 44: Boxplot des BMI in Abhängigkeit des Heilungsergebnisses _	70
Abbildung 45: Verteilung der Heilungszeiten in Monaten _____	71
Abbildung 46: Boxplot der Heilungszeit in Abhängigkeit des Geschlechts ____	72
Abbildung 47: Streudiagramm der Heilungszeit in Abhängigkeit des Alters bei Diagnosestellung _____	72
Abbildung 48: Vergleich der Heilungszeit zwischen der jüngeren und älteren Hälfte der Patienten _____	73
Abbildung 49: Boxplot über die Heilungszeit bei den verschiedenen Knochen	74
Abbildung 50: Boxplot der Heilungszeit an den unterschiedlichen Lokalisationen _____	74
Abbildung 51: Boxplot der Heilungszeit in den verschiedenen AO-Frakturtypen _____	75
Abbildung 52: Boxplot für die Heilungszeit der verschiedenen Pseudarthrosenarten _____	76

Abbildung 53: Boxplot der Heilungszeit bei verschiedenen Therapieformen	77
Abbildung 54: Boxplot der Heilungszeit, wenn zusätzlich zu einer Plattenosteosynthese eine Spongiosaplastik durchgeführt wird oder nicht	77
Abbildung 55: Boxplot der Heilungszeit in Abhängigkeit der Spongiosatherapie	78
Abbildung 56: Boxplot der Heilungszeit bei lokaler oder Beckenkammpongiosa	79
Abbildung 57: Boxplot der Heilungszeit der Raucher und Nichtraucher	80
Abbildung 58: Boxplot der Heilungszeit mit und ohne einem Diabetes mellitus	81
Abbildung 59: Streudiagramm der Heilungszeit in Abhängigkeit des BMI	81
Abbildung 60: Übersicht über die absolute Verteilung der Patienten in den NUSS und den Tübinger Risikogruppen.	90
Abbildung 61: Darstellung der prozentualen Verteilung der Differenz der Tübinger zur NUSS-Risikogruppe.	91
Abbildung 62: In dieser Abbildung wurden die Tübinger Risikogruppen direkt mit den NUSS-Risikogruppen verglichen.	91
Abbildung 63: Darstellung der Wanderung von Patienten aus den retrospektiven NUSS-Risikogruppen in die tatsächliche Tübinger Risikogruppe.	92
Abbildung 64: Übersicht über die Zusammensetzung der Tübinger Risikogruppen aus den verschiedenen theoretischen NUSS- Risikogruppen.	93
Abbildung 65: Patienten die in einer Tübinger Risikogruppe im Vergleich zur theoretischen NUSS-Risikogruppe geringer, gleich oder höher klassifiziert wurden zeigen einen hochsignifikanten Unterschied im Heilungserfolg.	94
Abbildung 66: Boxplot mit den Heilungszeiten der Vergleichsgruppen der Tübinger Risikogruppe in Bezug auf die NUSS-Risikogruppe.	95

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die verschiedenen Typen von offenen Frakturen nach der Gustilo-Anderson-Klassifikation. _____	8
Tabelle 2: Übersicht über die Heilungszeiten verschiedener anatomischer Regionen der oberen Extremität _____	14
Tabelle 3: Auflistung über die Häufigkeit von Pseudarthrosen an unterschiedlichen Lokalisationen. _____	18
Tabelle 4: Übersicht über die Verteilung und die Rate an Pseudarthrosen aufgeteilt nach Geschlecht. _____	19
Tabelle 5: Auflistung von anerkannten und relevanten Risikofaktoren für die Entstehung von Pseudarthrosen _____	21
Tabelle 6: Das Non-Union-Scoring-System (NUSS). _____	29
Tabelle 7: Risikogruppen des NUSS und die entsprechenden Therapieempfehlungen. _____	31
Tabelle 8: Übersicht über die Merkmale verschiedener Materialien zur biologischen Unterstützung. _____	37
Tabelle 9: Übersicht über die erhobenen Elemente und deren Gruppenzugehörigkeit in der Excel-Arbeitstabelle _____	43
Tabelle 10: Modifiziertes Non-Union Scoring System _____	45
Tabelle 11: Definitionen der modifizierten Therapieempfehlungen in Abhängigkeit der Risikogruppe des Non-Union Scoring Systems _	47
Tabelle 12: Auflistung der erhobenen Risikofaktoren und deren absolute und relative Häufigkeit _____	58
Tabelle 13: Absolute und relative Verteilung der Häufigkeiten einzelner Bestandteile des NUSS. _____	84
Tabelle 14: Absolute und relative Verteilung der Häufigkeiten der Risikogruppen für den NUSS und die Tübinger Risikogruppe. _____	85
Tabelle 15: Einteilung der verschiedenen Bestandteile des Non-Union Scoring Systems in geheilt und nicht geheilt mit den entsprechenden p-Werten. _____	86

Tabelle 16: Vergleich des Heilungserfolges in den verschiedenen Risikogruppen für das NUSS und die Tübinger-Risikogruppen. ____	87
Tabelle 17: Auflistung der medianen Heilungszeiten in Monaten und die p-Werte für den Kruskal-Wallis bzw. Mann-Whitney-U-Test für den Gruppenvergleich. _____	88
Tabelle 18: Vergleich der Heilungszeiten zwischen den unterschiedlichen Risikogruppen jeweils für das NUSS als auch für die Tübinger-Risikogruppe. _____	89

Abkürzungsverzeichnis

PSA	=	Pseudarthrose
NUSS	=	Non-Union Scoring System
AO	=	Arbeitsgemeinschaft Osteosynthese
OTA	=	Orthopaedic Trauma Association
MSCs	=	mesenchymale Stammzellen
RF	=	Risikofaktor
NSAR	=	Nicht steroidales Antirheumatikum
BG	=	Berufsgenossenschaftlich
TNF	=	Tumor Nekrose Faktor
µm	=	Mirkometer
COX	=	Cyclo-Oxygenase
FBC	=	Full blood count
WCC	=	White Blood Cell Count
ESR	=	Erythrocyte sedimentation rate
ASA	=	American Society of Anesthesiologists
LC-DCP	=	Low contact dynamic compression plate
LCP	=	Locking compression plate
DCP	=	Dynamic compression plate
DBM	=	demineralisierte Knochenmatrix
BMPs	=	Bone Morphogenic Proteins
BMAC	=	aspiriertes konzentriertes Knochenmark
RIA	=	Reamer-Irrigator-Aspirator-System

FGF2	=	Fibroblast growth factor 2
TGF β 1	=	Transforming Growth Factor beta 1
IGF1	=	Insulin-like growth factor 1
WT	=	Weichteil
Tsd	=	Tausend
Vgl.	=	Vergleiche

1 Einleitung

Finden Knochenenden nach einer Fraktur keine Heilung, spricht man von einer Pseudarthrose. International gibt es hierfür verschiedene Definitionen, welche parallel eingesetzt werden. So spricht man im deutschsprachigen Raum bei einer ausbleibenden Frakturheilung von über 6 Monaten von einer Pseudarthrose (Steinhausen *et al.*, 2013, p. 2). Die US-amerikanische Food and Drug Administration definiert eine Pseudarthrose jedoch als eine ausbleibende Frakturheilung nach neun Monaten, in denen seit drei Monaten keine radiologische Veränderung zu erkennen ist (Andrzejowski and Giannoudis, 2019, p. 1). In der Literatur setzt sich jedoch immer mehr eine Beschreibung durch, welche bewusst auf ein festes Zeitintervall verzichtet, sondern den Fokus auf das Heilungspotenzial legt (Johnson *et al.*, 2019, p. 1).

Auch das in der Klinik aktuell gebräuchliche Klassifikationssystem nach Weber und Cech, welches anhand eines zweidimensionalen Röntgenbildes auf die Biologie der Pseudarthrose schließt und aus dem Jahre 1973 stammt, ist nur mehr fraglich zeitgemäß (Weber and Cech, 1973). In der Praxis wird eine vereinfachte Version mit der Unterscheidung zwischen hypertropher und atropher Pseudarthrose verwendet (Schlickewei *et al.*, 2019, p. 1). Neuere Klassifikationssysteme wie das Non-Union Scoring System (NUSS) beziehen neben der radiologischen Morphologie auch den Patienten mit seinen individuellen Risikofaktoren und seiner Vorgeschichte mit ein (Calori *et al.*, 2008, p. 2). Zusätzlich werden hier auch Therapieempfehlungen abgeleitet (Calori *et al.*, 2014, p. 3). Dieser Score ist in der Literatur bereits für Pseudarthrosen generell validiert worden (van Basten Batenburg, Houben and Blokhuis, 2017, pp. 13–19). Eine spezifische Untersuchung für die Lokalisation an der oberen Extremität fehlt jedoch. In der vorliegenden Dissertation werden zusätzlich die empfohlenen Behandlungsstrategien des Non-Union Scoring Systems mit den tatsächlich durchgeführten Behandlungen an der BG Klinik Tübingen verglichen.

Die Ursachen, die zur Entstehung einer Pseudarthrose führen, sind vielschichtig und teilweise noch nicht mit letzter Gewissheit erforscht. Sie können in

patientenabhängige und patientenunabhängige Risikofaktoren unterschieden werden (Andrzejowski and Giannoudis, 2019, p. 2). Weniger gut untersucht sind Einflussfaktoren, die den Therapieerfolg nach Behandlung einer Pseudarthrose beeinflussen. In dieser Arbeit soll unter anderem ein Beitrag zur Klärung dieser Frage geleistet werden.

1.1 Knochen

1.1.1 Makroskopische Anatomie

Der Knochen erfüllt im menschlichen Körper eine Vielzahl an Aufgaben und Funktionen. Zusammen mit Knorpel, Sehnen und Bändern bildet er den passiven Bewegungsapparat und ist Ansatzpunkt für die Muskulatur. Durch seinen besonderen Aufbau aus organischen und anorganischen Bestandteilen besitzt er Härte und gleichzeitig geringe Elastizität (Christ, 2008, p. 133). Seine Funktionen sind zum einen Schutz für das zentrale Nervensystem und die Organe des Thorax und des Beckens, zum anderen hat er eine Stützfunktion und erlaubt die Bewegung des Körpers im dreidimensionalen Raum, ist der größte Kalziumspeicher und ab der Geburt das hauptsächlich blutbildende Organ. Der grundsätzliche Aufbau aller Arten von Knochen ist gleich. Im Folgenden soll auf den Aufbau eines typischen langen Röhrenknochens / Ossa longa näher eingegangen werden, da die meisten Knochen der oberen Extremität, die in dieser Arbeit näher behandelt werden, dieser Art zuzuordnen sind. Die verbreiterten Enden, die die Gelenke bilden und mit Knorpel überzogen sind, heißen **Epiphysen**. Der Übergangsbereich zum Schaft wird als **Metaphyse** bezeichnet und wird durch die Epiphysenfuge getrennt. Ebenso wie die Epiphyse besteht die Metaphyse vor allem aus einer Substantia corticalis (äußere Wand) und einer Substantia spongiosa (im Inneren). Der Schaft, die **Diaphyse**, gibt den Ossa longa ihre typische Form und ist aus einer Substantia compacta und einer Cavitas medullaris, der Markhöhle aufgebaut (Christ, 2008, pp. 133–134). Als Apophysen werden größere Knochenvorsprünge betitelt, die die Ansatzstellen für Sehnen und Bänder darstellen. In den gelenknahen Bereichen befindet sich rotes blutbildendes Knochenmark, wohingegen bei Erwachsenen in den

Diaphysen nur noch gelbes Knochenmark zu finden ist (s. Abbildung 1) (Aumüller *et al.*, 2017, pp. 223–224).

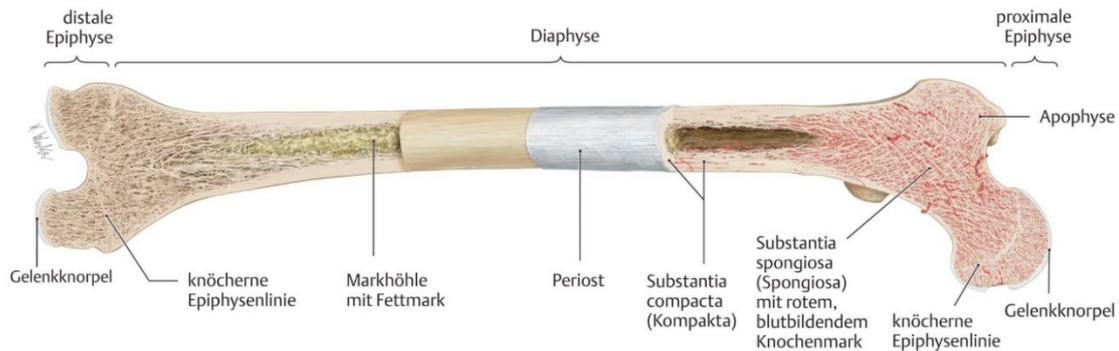


Abbildung 1: Schematischer Aufbau eines langen Röhrenknochens am Beispiel eines Femurs. Die im Gelenkbereich zu findende Substantia spongiosa mit dem blutbildenden roten Knochenmark und dem Überzug aus Knorpel bildet die Epiphyse. Im Bereich der Diaphyse dominiert die Substantia compacta mit der Markhöhle. An den Apophysen setzen die Muskeln und Sehnen an (Aumüller *et al.*, 2017)

Das Periost, die Knochenhaut, bedeckt den Knochen von außen und spart die mit Knorpel oder Synovialmembran überzogenen Gelenkanteile aus (Aumüller *et al.*, 2017, p. 221). Die innere Schicht enthält neben den Gefäßen und Nerven auch osteo- und chondrogene Vorläuferzellen. Diese differenzieren bei Frakturen zu Osteo-/ Chondroblasten aus und bilden zusammen mit dem Frakturhämatom den Kallus, der physiologisch wieder zu Knochen umgebaut wird.

1.1.2 Histologie

Auf der Ebene der Mikrostruktur unterscheidet man zwei Arten von Knochen. Während der Entwicklung und der sekundären Knochenbruchheilung entsteht **Geflechtknochen**. Die Kollagenfibrillen liegen hier wenig geordnet und bilden das namensgebende Geflecht, weswegen er auch Faserknochen genannt wird (Christ, 2008, p. 137). Bei Erwachsenen besteht die Knochensubstanz vor allem aus **Lamellenknochen**, welcher deutlich organisierter ist und zum einen in der Außenschicht der Knochen, der Corticalis und Compacta zum anderen in den Trabekeln der Spongiosa zu finden ist. Der strukturelle Aufbau von Lamellenknochen besteht aus Säulen, die einen zwiebelschaligen Aufbau besitzen und in denen die Kollagenfibrillen gleichsinnig angeordnet sind. In ihnen

verlaufen Kanäle, sowohl längs als auch in querrer Richtung, sog. Havers-Kanäle, welche die versorgenden Gefäße enthalten (Christ, 2008, pp. 135–136). In Abbildung 2 ist eine schematische Darstellung eines Lamellenknochens zu sehen.

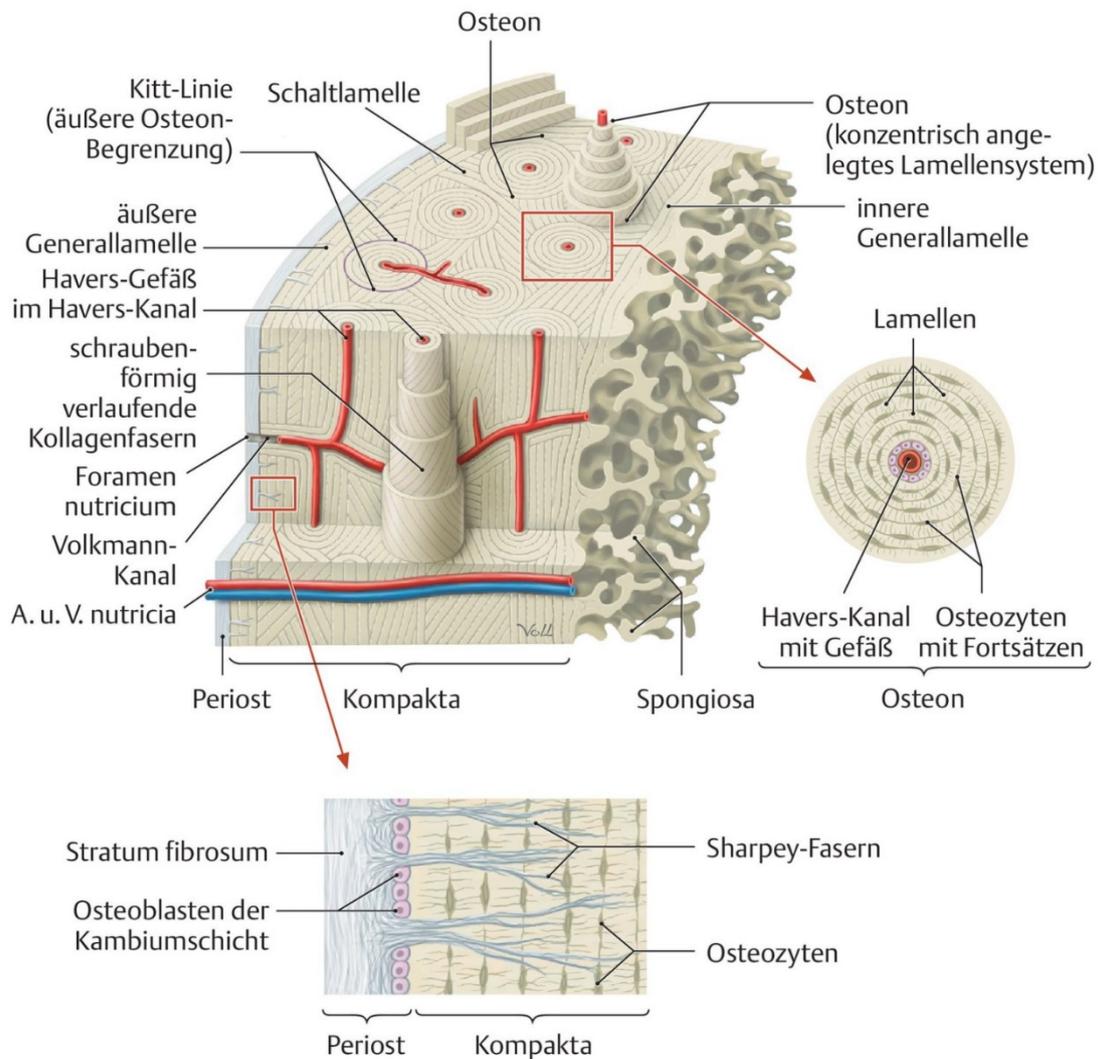


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Aufbaus eines Lamellenknochens. Zu sehen sind die zwiebelschalenartigen Säulen, welche von Gefäßkanälen in Längs- und Querrichtung durchzogen werden. Innerhalb der Säulen sind die Kollagenfasern parallel angeordnet. Zu finden sind die Säulen vor allem in der Kortikalis und Kompakta (Aumüller et al., 2017, p. 77)

1.1.2.1 Zellen

Knochengewebe besitzt spezifische Zellen, wie **Osteoblasten**, die für den Auf- und Umbau des Knochens verantwortlich sind, indem sie das organische Osteoid produzieren. Osteoblasten stammen aus der mesenchymalen Stammzellreihe ab. Diese unreife und nicht mineralisierte Knochengrundsubstanz lagert sich um die Zellen, wodurch diese zu Osteozyten differenzieren (Aumüller *et al.*, 2017, p. 75). **Osteozyten** sind inaktive, eingebaute Zellen, die den dominierenden Zelltyp ausmachen. Sie sind untereinander durch Zellfortsätze verbunden und koordinieren darüber ihre metabolische Aktivität (Christ, 2008, p. 139). Die Gegenspieler der Osteoblasten sind die **Osteoklasten**. Sie entstammen der hämatopoetischen Stammzellreihe und sind als vielkernige Riesenzellen für den Knochenabbau und Umbau verantwortlich, indem sie unter anderem saure Enzyme sezernieren, welche die Knochenmatrix abbauen (Aumüller *et al.*, 2017, p. 75).

1.1.2.2 Matrix und Mineralien

Das Knochengewebe kann weiterhin in eine **anorganische** (mineralische) und eine **organische Matrix** aufgeteilt werden. Die Mineralsubstanz macht etwa 70 % der wasserfreien Matrix aus und besteht überwiegend aus Hydroxylapatit, und geringe Mengen an Kalziumkarbonat und Kalziumhydrogenphosphat. Den größten Anteil der organischen Komponente macht Kollagen Typ 1 aus, sowie anderer Proteine. Das Kollagen bildet geordnete Fibrillen und ist für die Elastizität und Zugfestigkeit des Knochens verantwortlich (Christ, 2008, pp. 134–135).

1.2 Frakturen

1.2.1 Allgemeines

„Eine Fraktur ist die Unterbrechung des Knochens in zwei oder mehrere durch einen Frakturspalt getrennte Bruchstücke“ (Henne-Bruns, 2012, p. 651). Diese können nach dem Traumamechanismus, nach der Frakturform oder nach anderen Klassifikationen unterschieden und eingeteilt werden (Henne-Bruns, 2012, pp. 651–656). Die Inzidenz ist dabei abhängig vom Alter, dem Geschlecht und der anatomischen Lokalisation (s. Abbildung 3). Man nimmt an, dass mit der zunehmenden Alterung der Gesellschaft und der erhöhten Aktivität bis ins hohe Lebensalter die Inzidenz von Frakturen weiter zunehmen wird (Meesters *et al.*, 2018, p. 1).

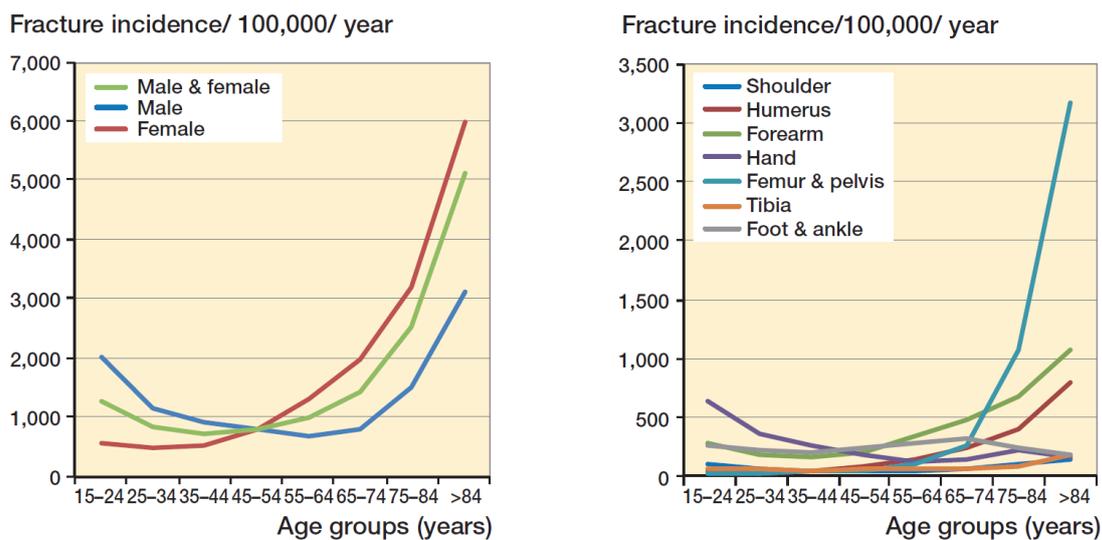


Abbildung 3: Inzidenz von Frakturen aufgeteilt nach Geschlecht, Alter und Lokalisation aus einer großen schottischen Studie. **Links:** Zu sehen ist die Inzidenz von Frakturen in Abhängigkeit vom Alter und aufgeteilt nach Geschlecht. Während Männer bis etwa 50 Jahre den größten Anteil an Frakturen ausmachen, ändert sich das Geschlechterverhältnis ab diesem Zeitpunkt zugunsten von weiblichen Personen. Die Inzidenz bei Frauen hat einen annähernd exponentiellen Verlauf. **Rechts:** Inzidenz in Abhängigkeit der Lokalisation und der Altersgruppe. Zu sehen ist eine Zunahme der Inzidenz vor allem von femoralen, Unterarm- und humeralen Fraktur mit steigendem Alter (Mills, Aitken and Simpson, 2017, p. 3)

1.2.2 Klassifikationen

1.2.2.1 AO-Klassifikation

Die weltweit benutzte Einteilung von Frakturen ist die der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese (AO) und der Orthopaedic Trauma Association (OTA). Das System besteht aus einem Buchstaben und Zahlencode, welcher den Knochen, die genaue Lokalisation, die Art der Fraktur, sowie weiter Spezifizierungen beschreibt (s. Abbildung 4).

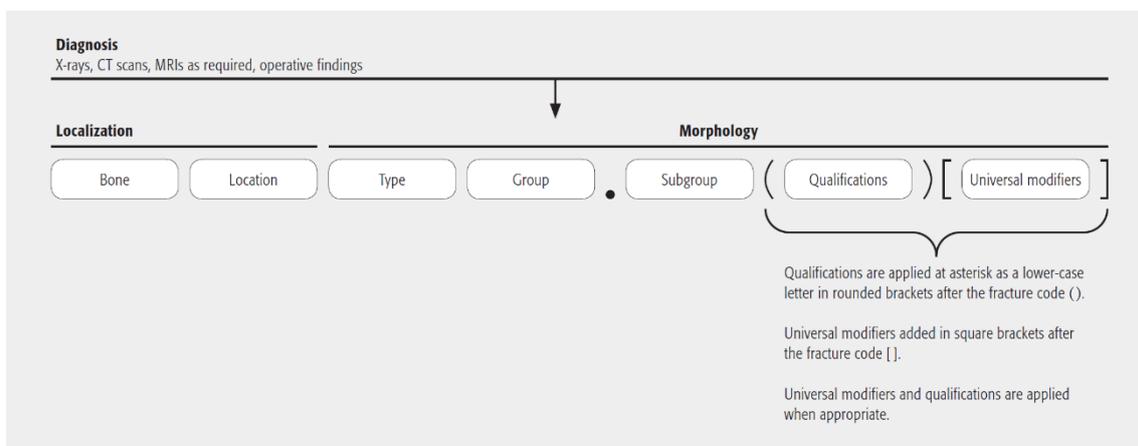


Abbildung 4: Aufbau der AO-Klassifikation. Beginnend mit dem Knochen und der Lokalisation an diesem baut die AO-Klassifikation Schritt für Schritt mit weiteren Spezifizierungen den Code auf. Dadurch sind eine Einteilung und Vergleichbarkeit zwischen Frakturen von verschiedenen Patienten möglich. Für gleich Klassifizierte Brüche können somit Therapieempfehlungen ausgesprochen werden (Meinberg et al., 2018)

Dabei wird jedem Knochen eine Zahl zugeordnet. Weiter werden die verschiedenen Abschnitte des Knochens unterschieden und an dritter Stelle die Morphologie der Fraktur verschlüsselt (s. Abbildung 5) (Meinberg et al., 2018).

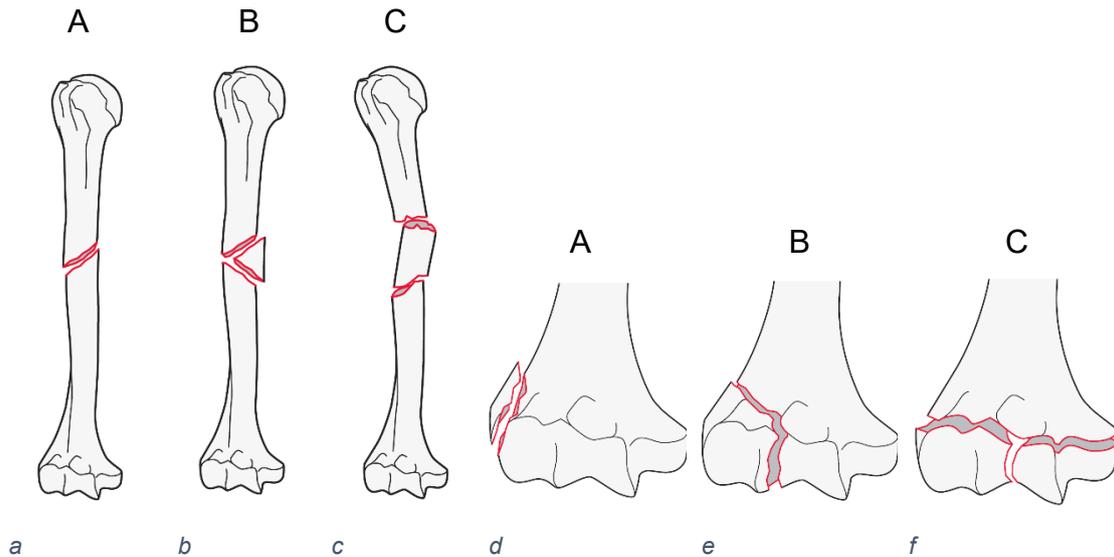


Abbildung 5: Großbuchstaben für die Morphologie der Fraktur nach der AO-Klassifikation. a-c zeigen Frakturen an der Diaphyse. a einfach b Biegungskeil c multifragmentär d-f zeigen Frakturen an den Gelenken. d extraartikulär e partiell intraartikulär f komplett intraartikulär (modifiziert nach Meinberg et al., 2018)

Diese Klassifizierung lässt sich mit immer detaillierterer Beschreibung des Knochenbruches fortführen. Dadurch ist es möglich, Therapieempfehlungen für einen bestimmten Frakturtypus auszusprechen und diese in der Literatur mit anderen identisch klassifizierten Fällen zu vergleichen.

1.2.2.2 Gustilo-Anderson-Klassifikation

Die Gustilo-Anderson-Klassifikation ist die am weitesten verbreitete Einteilung von offenen Frakturen. Diese teilt die Frakturen in 3 Gruppen ein, wobei die dritte wiederum ebenfalls in drei Untergruppen geteilt ist (Yim and Hardwicke, 2018, p. 2). Eine Übersicht gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht über die verschiedenen Typen von offenen Frakturen nach der Gustilo-Anderson-Klassifikation. Der Typ 1 beschreibt offene Frakturen mit Wunden von unter einem Zentimeter. Typ 2 umfasst Frakturen mit Wunden von über einem Zentimeter, jedoch ohne großen Weichteilschaden. Der Typ 3 wird weiter unterteilt in A: Frakturen mit ausgedehnten Weichteilschaden, der den Bruch jedoch noch bedeckt. B: Brüche mit abgelöstem Periost und freiliegendem Knochen. C: Frakturen mit therapiebedürftigen Gefäßverletzungen (Yim and Hardwicke, 2018, p. 2)

Typ 1	Typ 2	Typ 3
Wunde < 1 cm sauber	Wunde > 1 cm ohne großen Weichteilschaden	A: ausgedehnter Weichteilschaden der die Fraktur bedeckt
		B: abgelöstes Periost und freiliegender Knochen
		C: therapiebedürftige Gefäßverletzung

1.2.3 Frakturheilung

1.2.3.1 Allgemeines

Die postnatale Frakturheilung ist ein regenerativer Prozess, der große Ähnlichkeit mit der embryonalen Skelettentwicklung aufweist und bei dem in der Regel der Zustand vor der Verletzung, in Bezug auf die zelluläre Zusammensetzung, der Struktur und der Biomechanik, wiederhergestellt wird (vgl. Einhorn and Gerstenfeld, 2015, p. 1). Dabei findet ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Faktoren statt, wobei auch die genetische Prädisposition eines Patienten Einfluss auf die Knochenheilung hat (vgl. Manigrasso and O'Connor, 2008, pp. 4–6).

Als Reaktion auf ein Trauma kommt es zur Vasokonstriktion der periostalen und medullären Gefäße. Zusätzlich kommt es durch die Zerstörung von Blutgefäßen zu einer Verminderung des Blutflusses und damit zu einer Hypoxie an der betroffenen Fraktur. Wie man in Abbildung 6 sehen kann, kommt es im Laufe der Frakturheilung insgesamt jedoch zu einem überschießenden Anstieg der Blutversorgung, sowohl von intra- als auch extraossär (vgl. Claes, Recknagel and Ignatius, 2012, pp. 3–4).

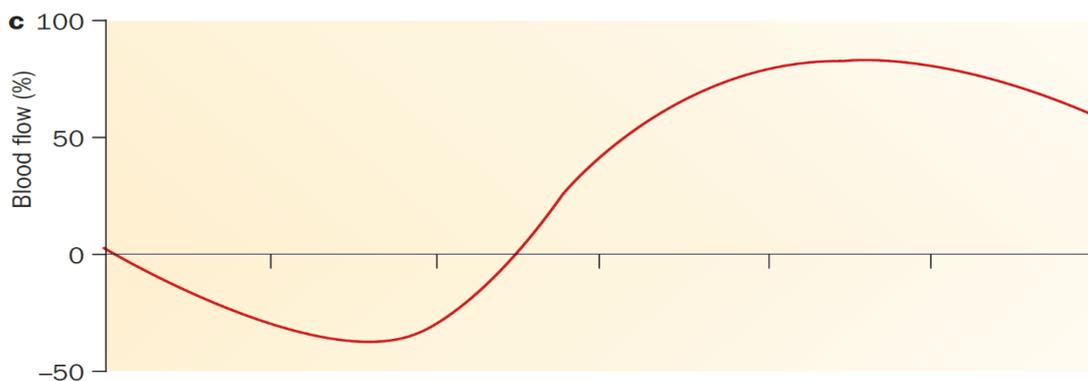


Abbildung 6: Veränderung des Blutflusses während einer Knochenbruchheilung ausgehend von dem Wert vor dem Trauma. Die initial verminderte Blutversorgung verändert sich im Verlauf hin zu einer gesteigerten Durchblutung. Diese kehrt nach Abschluss der Knochenbruchheilung in ihren ursprünglichen Zustand zurück (Claes, Recknagel and Ignatius, 2012, p. 6)

1.2.3.2 Phasen der Frakturheilung

Die Frakturheilung kann allgemein in drei sich überlappende Phasen eingeteilt werden (vgl. McKibbin, 1978). Diese Erkenntnisse beziehen sich auf Ratten, sind aber abgesehen von der Dauer der einzelnen Phasen, nach heutigem Wissensstand, auf den Menschen übertragbar (s. Abbildung 7).

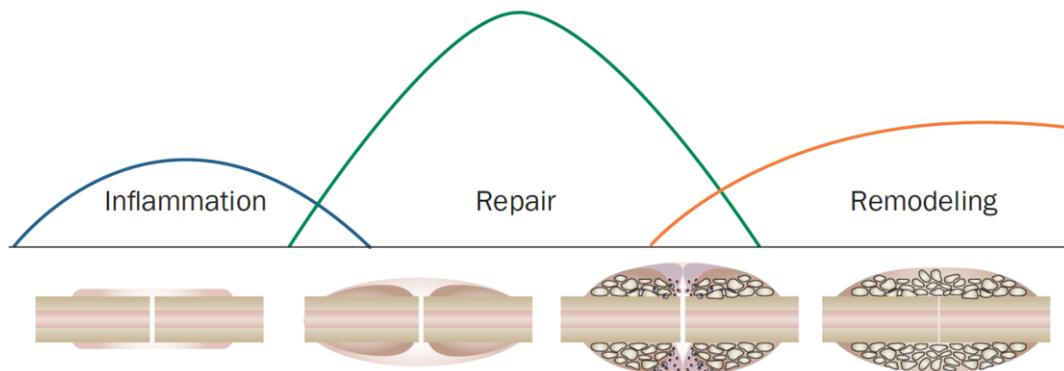


Abbildung 7: Die drei Phasen der Frakturheilung: Entzündung – Reparatur – Umbau. Die Reihenfolge dieser Phasen folgt im Gegensatz zur Dauer der einzelnen Abschnitte einem festen Schema. Die Zustände überlappen sich jedoch. (Claes, Recknagel and Ignatius, 2012, p. 6)

Phase der Entzündung

Durch die Gewalteinwirkung kommt es neben der Fraktur zur Zerstörung von Gefäßen und Weichteilgewebe. Aus dem austretenden Blut formt sich das Frakturhämatom, in dem die Gerinnungskaskade abläuft und sich ein Fibringerüst bildet. Durch den Zelltod und durch Sekretion der Zellen kommt es zur Freisetzung von verschiedenen Botenstoffen und damit zur Einwanderung von Vorläuferzellen aus dem Blut sowie dem Periost (vgl. Hankenson, Zimmerman and Marcucio, 2014, p. 2). Fibroblasten wandern ein und durchsetzen das Hämatom mit Kollagenfibrillen, wodurch Granulationsgewebe mit neuen Blutgefäßen und Zellen entsteht (s. Abbildung 8). Ein komplexes Zusammenspiel führt zur Neoangiogenese und lockt mesenchymale Stammzellen (MSCs) an, die sich weiter differenzieren und beginnen extrazelluläre Matrix zu synthetisieren (Claes, Recknagel and Ignatius, 2012, p. 5).

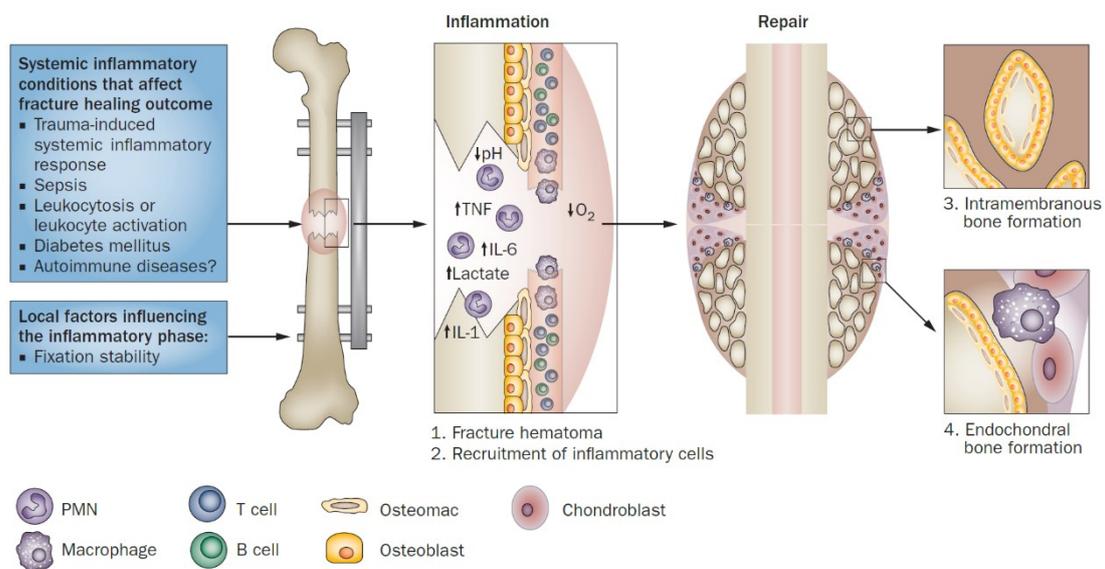


Abbildung 8: Schematische Darstellung der in der Phase der Entzündung freigesetzten Mediatoren. In der Phase der Entzündung werden unter anderem verschiedene Interleukine, TNF und Lactat sezerniert. Es kommt zu einem Abfall des pH-Wertes und der Reduzierung des Sauerstoffgehaltes. In der Phase der Reparatur kommt es durch enchondrale Ossifikation zur Neubildung von Knochengewebe (Claes, Recknagel and Ignatius, 2012, p. 7)

Phase der Reparatur

Die zweite Phase der Frakturheilung ist die der Reparatur und der Verknöcherung. Abhängig vom Grad der Stabilität und dem Abstand der Fragmente geschieht dies auf zwei unterschiedliche Arten. Ist der Frakturspalt kleiner als 200 µm und hat die Fraktur absolute Stabilität, können Osteoblasten den Spalt überbrücken und Osteoklasten einen Verbindungstunnel bohren. Diesem folgen wiederum Osteoblasten und verbinden die Havers-Kanäle wieder neu. Dadurch kommt es zur Revaskularisierung und direkter knöcherner Verbindung der Frakturenden (vgl. Nyary and Scammell, 2018, p. 2). Diesen Vorgang nennt man **direkte** oder **primäre Frakturheilung** und wird in der Regel nur durch eine operative Reposition und eine stabile Osteosynthese (mit Kompressionsplatten und Zugschrauben) erreicht (s. Abbildung 9).

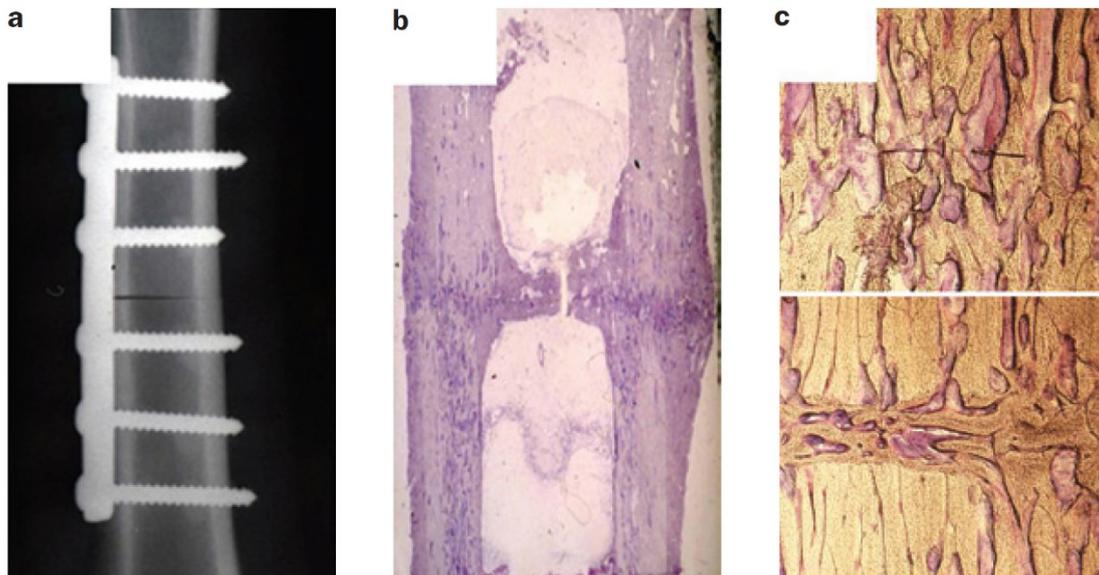


Abbildung 9: Primäre Ossifikation in der Diaphyse eines Os metatarsale eines Schafes. **a** Röntgenbild des Knochens nach Osteotomie und Kompressionsplatte. **b** In der Histologie 24 Wochen nach OP zeigt der Knochen unterschiedliche Reparaturvorgänge, rechts mit einem kleinen Spalt und links mit Kontakt der Knochenenden. **c** Auf dem oberen histologischen Bild sind die überbrückenden Osteone, im Sinne einer direkten Ossifikation, der linken Seite zu erkennen. Im unteren Bild ist der Geflechtknochen in dem kleinen Spalt der rechten Seite, als Ausdruck einer sekundären Frakturheilung, zu sehen (Claes, Recknagel and Ignatius, 2012, p. 5)

Wird die Fraktur jedoch nicht operativ versorgt und reponiert so nimmt sie den Weg der **sekundären** oder **indirekten Frakturheilung**. Ist der Frakturspalt größer als 200 μm und besitzt keine absolute Stabilität, so bewirkt die geringe interfragmentäre Beweglichkeit die Ausbildung eines zuerst weichen und später eines knöchernen Kallus (Harwood and Ferguson, 2015, p. 2). Ausgehend von dem unverletzten Bereich des Periosts entwickeln sich dort aus Vorläuferzellen Osteoblasten, welche in Richtung der Fraktur immigrieren und dabei neues Knochengewebe aufbauen (Einhorn and Gerstenfeld, 2015, p. 2). Zusätzlich beginnen Chondrozyten innerhalb weniger Tage eine knorpelige Manschette zu produzieren und das Frakturhämatom weiter zu organisieren (Claes, Recknagel and Ignatius, 2012, p. 6). Es wird Kollagen Typ 2 und später auch Typ 1 synthetisiert und in das vorhandene Gerüst des Kallus eingebaut (Nyary and Scammell, 2018, p. 9). Durch diesen Umbau sinkt die Bewegung der Bruchenden deutlich. Es entsteht langsam Geflechtknochen, der die Fraktur überbrückt und weiter die Stabilität erhöht (s. Abbildung 10). Dieser Prozess findet vor allem aus

dem Periost statt. Gleichzeitig dazu werden auch aus dem medullären Bereich des Knochens neue Strukturen gebildet (Claes, Recknagel and Ignatius, 2012, p. 6).

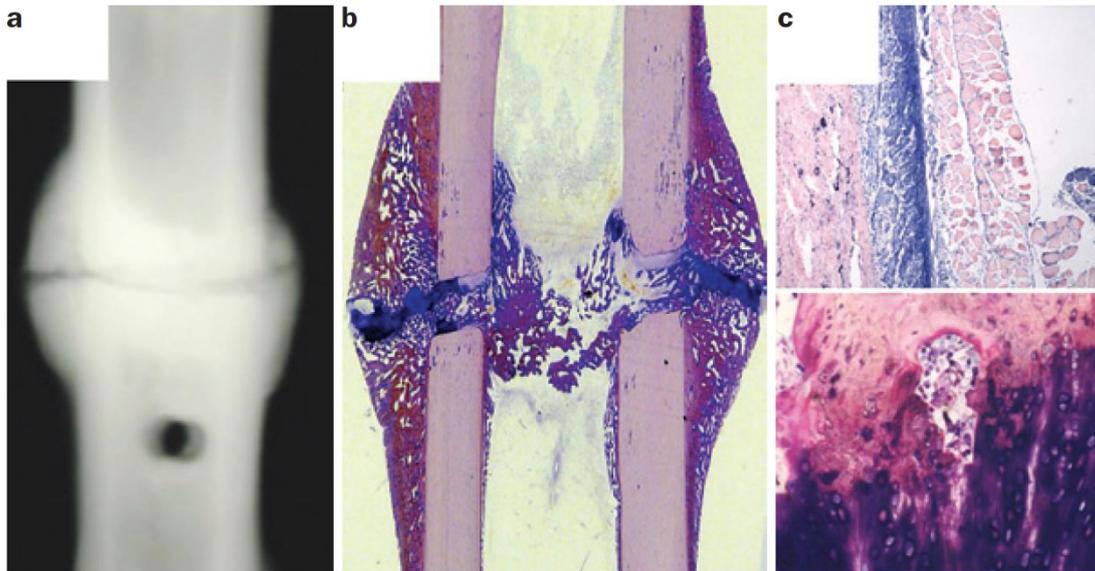


Abbildung 10: Sekundäre Frakturheilung in einer Schafs-Tibia nach Osteotomie. **a** Röntgenbild einer sekundären Frakturheilung nach Fixateur externe Behandlung. **b** Histologie 9 Wochen nach Osteotomie. Man erkennt kalzifiziertes Periost (rot) sowie Faserknorpel (blau) im Spalt mit geringem endostalen Kallus. **c** frühe intramembranöse Knochenbildung im Bereich des Periosts mit wenig interfragmentärer Bewegung (oben). Endochondrale Ossifikation im peripheren Kallus an der Grenze zwischen Faserknorpel (blau) und neuem Knochen (rot, unten) (Claes, Recknagel and Ignatius, 2012, p. 4)

Phase des Umbaus

Der physiologische Auf- und Abbau ist eine Besonderheit des Knochens. Nachdem der Frakturspalt mit neuem Knochen überbrückt wurde, setzt auch der Umbauvorgang, das Remodelling, wieder ein. Durch ein Zusammenspiel von Osteoblasten und Osteoklasten wird belastungsabhängig Lamellenknochen aufgebaut (Harwood and Ferguson, 2015, p. 3). Zusätzlich wird auch der Markraum und seine ursprüngliche Struktur wiederhergestellt (Einhorn and Gerstenfeld, 2015, p. 2). Innerhalb von Monaten bis Jahre kann der Knochen durch das Remodelling nach und nach seine vorherige Form wiedererlangen. Dabei wird der noch unorganisierte Knochen durch einen besser ausgerichteten und biomechanisch überlegenen Knochen ersetzt (O'Keefe, 2015, p. 1).

1.2.3.3 Heilungszeiten

In der Literatur werden teilweise sehr unterschiedliche Heilungszeiten für dieselben anatomischen Regionen angegeben. Aufgrund verschiedener Einflussfaktoren, Zusammensetzung der untersuchten Kohorten und teilweise geringer Fallzahlen ist die internationale und interliterarische Vergleichbarkeit eingeschränkt. In Tabelle 2 ist eine Übersicht über die unterschiedlichen Lokalisationen aufgeführt.

Tabelle 2: Übersicht über die Heilungszeiten verschiedener anatomischer Regionen der oberen Extremität (k = konservativ, o = operativ, u = unbekannt)

Lokalisation	Therapie	Zeit	Quelle
Clavicula	k	28,4 W	Canadian Orthopaedic Trauma Society, 2007, p. 7
	k	< 8 W	Ersen <i>et al.</i> , 2015, p. 3
	o	16,4 W	Canadian Orthopaedic Trauma Society, 2007, p. 7
	o	15,9-16,8 W	Andrade-Silva <i>et al.</i> , 2015, p. 3
	u	3-8 W	Biberthaler and van Griensven, 2017, p. 65
	u	3-6 W	Bohndorf, 2017, p. 58
Humerus	u	4-10 W	Biberthaler and van Griensven, 2017, p. 65
proximaler Humerus	k	13 W	Cadet <i>et al.</i> , 2013, p. 2
	k	14 W	Hanson <i>et al.</i> , 2009, p. 6
	g	3 M	Court-Brown and McQueen, 2008, p. 4
	g	100 T	Papakonstantinou <i>et al.</i> , 2017, p. 2
	u	3-6 W	Bohndorf, 2017, p. 58
Humerusschaft	k	10,7 W	Papasoulis <i>et al.</i> , 2010, 2
	k	16 W	van de Wall <i>et al.</i> , 2020, p. 6
	k	14,4 W	Harkin and Large, 2017, p. 3
	k	11,5 W	Sarmiento <i>et al.</i> , 2000, p. 4
	o	17 W	van de Wall <i>et al.</i> , 2020, p. 6
	o	< 3 M	Livani and Belangero, 2004, p. 6
	o	15 W	Harkin and Large, 2017, p. 3
	u	6-8 W	Bohndorf, 2017, p. 58
distaler Humerus	o	16 W	Patel <i>et al.</i> , 2017, p. 3
	o	11,6 W	Gupta, Gupta and Marak, 2013, p. 3
	o	< 3 M	Greiner, Haas and Bail, 2008, p. 3
	u	3-6 W	Bohndorf, 2017, p. 58
Olecranon	o	13 W	Larsen and Lyndrup, 1987
	u	3-6 W	Bohndorf, 2017, p. 58
Unterarmschaft	o	9.4-10,2 W	Al-Sadek, Niklev and Al-Sadek, 2016, p. 2
	o	17 W	Leung and Chow, 2003, p. 3
	u	6 W	Biberthaler and van Griensven, 2017, p. 65
	u	6-8 W	Bohndorf, 2017, p. 58
distaler Radius	o	< 3 M	Lizaur-Utrilla <i>et al.</i> , 2020, p. 2
	u	52 T	Rozental <i>et al.</i> , 2009, p. 5
	u	3-6 W	Bohndorf, 2017, p. 58

1.3 Pseudarthrosen

1.3.1 Definition

Eine schwerwiegende Komplikation in der Behandlung von Frakturen ist die Pseudarthrose, welche für das Versagen der biologischen Frakturheilung steht (Brinker and O'Connor, 2016, p. 1). Diese treten jedoch nicht nur nach Knochenbrüchen auf, sondern können auch angeboren sein, wobei im Weiteren nur auf die traumatisch bedingten Pseudarthrosen eingegangen wird. Das Krankheitsbild stellt eine große sozio-ökonomische Belastung dar, die sich aus direkten Kosten für die meist operative Behandlung und indirekten, wie den Arbeitsausfall, zusammensetzen (Rupp *et al.*, 2018, p. 2). Auch leiden Patienten mit einer Pseudarthrose an einem signifikant verminderten physischen und psychischen Status, verglichen mit einer normalen Population (Johnson *et al.*, 2019, p. 12). Des Weiteren stellen sie eine herausfordernde Situation für den Behandelnden dar und können mit einem langfristigen Therapieverlauf einhergehen (Harwood and Ferguson, 2015, p. 6).

Eine in den Niederlanden durchgeführte Studie bemängelt die uneinheitlichen Definitionen und die daraus resultierenden verschiedenen Behandlungsstrategien sowie die geringe wissenschaftliche Vergleichbarkeit (Özkan *et al.*, 2019, p. 2). Die US-amerikanische Federal Drug Administration definiert eine Pseudarthrose als eine ausbleibende Frakturheilung nach neun Monaten, in denen seit drei Monaten keine radiologische Veränderung zu erkennen ist (Andrzejowski and Giannoudis, 2019, p. 1). Die in Deutschland gebräuchliche Definition bezeichnet eine Fraktur als eine Pseudarthrose, die nach mindestens 6 Monaten keine knöcherne Durchbauung aufweist (Steinhausen *et al.*, 2013, p. 2). Eine andere Auslegung lässt bewusst die Verknüpfung mit einem bestimmten Zeitintervall außen vor und bezeichnet eine Pseudarthrose als eine symptomatische Fraktur ohne Potenzial zur Heilung, sollte keine intervenierende Therapie begonnen werden (Harwood and Ferguson, 2015, p. 6). Auch die European Society of Tissue Regeneration in Orthopedics and Traumatology definiert eine Pseudarthrose als eine Fraktur, die

ohne Behandlung nicht konsolidiert, unabhängig von der Länge der vorherigen Behandlung (Johnson *et al.*, 2019, p. 1).

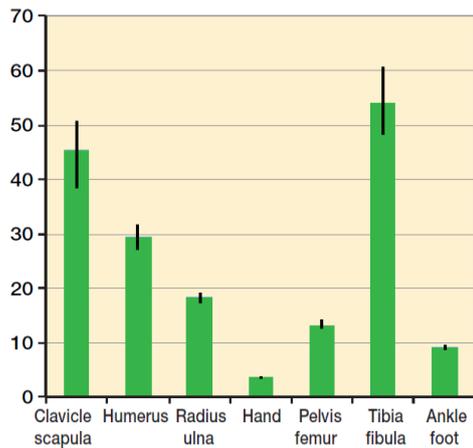
1.3.2 Epidemiologie

Die Rate an Pseudarthrosen variiert deutlich je nach anatomischer Lokalisation, dem Ausmaß der Weichteilverletzung, der operativen Methode und vielen weiteren Faktoren (Rupp *et al.*, 2018, p. 1). Die Häufigkeiten werden in der Literatur mit 5-10 % der Frakturen angegeben. Diese Zahlen wurden jedoch immer wieder aus der gleichen Quellen zitiert (Mills, Aitken and Simpson, 2017, p. 4). Gezielte Untersuchungen zeigen jedoch ein anderes Bild. In einer Kohorte von über 4 Millionen Schotten lag das Risiko eine Pseudarthrose nach einer Fraktur zu entwickeln bei 1,9 %. In der schottischen Untersuchung lag der Altersgipfel für das Risiko bei der Gruppe der 25- bis 44-Jährigen (Mills, Aitken and Simpson, 2017, p. 5). Andere Untersuchungen geben die Pseudarthrosenrate mit 2,5 % (Zura *et al.*, 2017, p. 4) oder mit 4,9 % (Zura and Xiong *et al.*, 2016, p. 3) an.

1.3.2.1 Anatomische Lokalisation

Pseudarthrosen der oberen Extremität nehmen etwa 60 % der Fälle ein (Mills and Simpson, 2013, p. 4). Eine Übersicht über die verschiedenen Häufigkeiten sind in Tabelle 3 aufgelistet. Zusätzlich ist in Abbildung 11 die Verteilung der verschiedenen Altersgruppen zu sehen. Anzumerken sind die unterschiedlichen Definitionen von Pseudarthrosen und die unterschiedlichen verwendeten Osteosyntheseverfahren.

Non-union/ 1,000 fractures



Non-union/ 1,000 fractures/ year

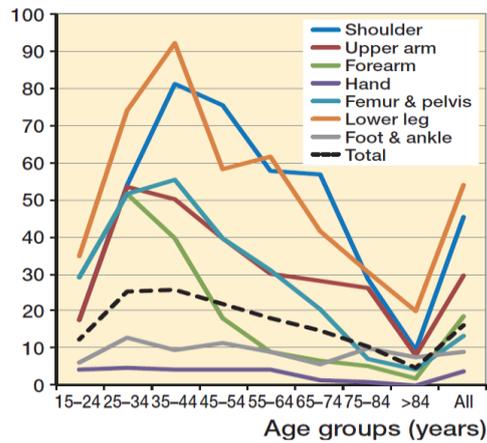


Abbildung 11: Graphisch Darstellung der Häufigkeiten verschiedener Pseudarthrosen. **Links:** Anzahl der Pseudarthrosen pro 1000 Frakturen in unterschiedlichen anatomischen Regionen. Zu sehen ist, dass für sich betrachtet die Tibia/Fibula die häufigste Lokalisation darstellt. Insgesamt ist jedoch die obere Extremität häufiger als die untere Extremität. **Rechts:** Verteilung der Pseudarthrosen nach Lokalisation und Alter. Nach einem Peak in der Altersgruppe von 25-44 sinkt die Inzidenz von Pseudarthrosen an allen Knochen und steigt erst bei den über 84-Jährigen wieder an (Mills, Aitken and Simpson, 2017, pp. 3–4)

Tabelle 3: Auflistung der Häufigkeit von Pseudarthrosen an unterschiedlichen Lokalisationen.
k = ausschließlich konservative Therapie

Lokalisation	Abschnitt	Pseudarthrosen/ Fraktur	Nachweis
Clavicula	allgemein	4,5-5,4 %	Mills, Aitken and Simpson, 2017, p. 4
		5 %	Nowak, Mallmin and Larsson, 2000
		3,9 %	Zura <i>et al.</i> , 2017, p. 4
		8,2 %	Zura and Xiong <i>et al.</i> , 2016, 8
		6,2 % (k)	Robinson <i>et al.</i> , 2004, p. 5
		5,9 % (k)	Martetschläger, Gaskill and Millett, 2013, p. 1
	medial	8,3 % (k)	Robinson <i>et al.</i> , 2004, p. 5
	Schaft	2,5 %	Nowak, Mallmin and Larsson, 2000
		13,3 %	Murray <i>et al.</i> , 2013, p. 3
		4,5 % (k)	Robinson <i>et al.</i> , 2004, p. 5
		2,2-15,1 %	Zlowodzki <i>et al.</i> , 2005
		8,1 %	Canadian Orthopaedic Trauma Society, 2007
	lateral	2,5 %	Nowak, Mallmin and Larsson, 2000
		11,5 % (k)	Robinson <i>et al.</i> , 2004, p. 5
Humerus	allgemein	2,9 %	Mills, Aitken and Simpson, 2017, p. 4
		4,2-11,6 %	Nandra, Grover and Porter, 2016, p. 2
		4,3 %	Zura <i>et al.</i> , 2017, p. 4
	proximal	2,3 %	Ekegren <i>et al.</i> , 2018, p. 5
		7 % (k)	Hanson <i>et al.</i> , 2009, p. 6
		1,1-10 %	Court-Brown and McQueen, 2008, pp. 4–5
		8,2 %	Papakonstantinou <i>et al.</i> , 2017, p. 4
	Schaft	7,8 %	Ekegren <i>et al.</i> , 2018, p. 5
		5,5 % (k)	Papasoulis <i>et al.</i> , 2010, 2
		15,3 % (k)	van de Wall <i>et al.</i> , 2020, p. 6
		6,4 %	van de Wall <i>et al.</i> , 2020, p. 6
		4,2-11,6 %	Nandra, Grover and Porter, 2016, p. 2
		0,3-13 %	Peters <i>et al.</i> , 2015, p. 2
	distal	2-10 %	Helfet <i>et al.</i> , 2003, p. 2
Radius	allgemein	1,1 %	Zura <i>et al.</i> , 2017, p. 4
		2,1 %	Zura and Xiong <i>et al.</i> , 2016, 3
	distal	1,1 %	Truntzer <i>et al.</i> , 2018, p. 3
Ulna	allgemein	3,8 %	Zura <i>et al.</i> , 2017, p. 4
	proximal	6 %	Niéto <i>et al.</i> , 2015
Unterarm	Schaft	2-10 %	Kloen, Wiggers and Buijze, 2010, p. 1
		<5 %	Ring <i>et al.</i> , 2004, p. 4
		1,8 %	Mills, Aitken and Simpson, 2017, p. 4

1.3.2.2 Geschlecht und Alter

Die Verteilung nach dem Geschlecht ergibt folgendes Bild (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Übersicht über die Verteilung und die Rate an Pseudarthrosen aufgeteilt nach Geschlecht. In der Literatur lässt sich kein festes Verhältnis finden.

Anteil m/w	Pseudarthrose-Rate m/w	Nachweis
57 % / 43 %	-	Mills and Simpson, 2013, p. 2
-	2,3 % / 1,5 %	Mills, Aitken and Simpson, 2017, p. 2
46 % / 54 %	5,4 % / 4,6 %	Zura and Xiong <i>et al.</i> , 2016, p. 3
70,2 % / 29,8 %	-	Ekegren <i>et al.</i> , 2018, p. 6

Bei den männlichen Patienten zeigt sich ein Peak in der Altersgruppe 25 - 34 Jahren. Bei den weiblichen Betroffenen steigt die Inzidenz mit dem Alter an und hat ihren Höhepunkt in der Gruppe der 65 - 74-Jährigen. Zusammengefasst ergibt sich ein Maximum in der Gruppe der 25 - 44-Jährigen (s. Abbildung 12) (Mills, Aitken and Simpson, 2017, p. 2). Auffällig sind die unterschiedlichen Schwerpunkte für unterschiedliche Altersgruppen und Geschlechter. So sind Unterarm-Pseudarthrosen zweieinhalbmal häufiger bei Männern, während bei Humerus-Pseudarthrosen Frauen überwiegen. Clavicula- Pseudarthrosen sind ebenfalls in der männlichen Gruppe häufiger (Mills and Simpson, 2013, p. 3).

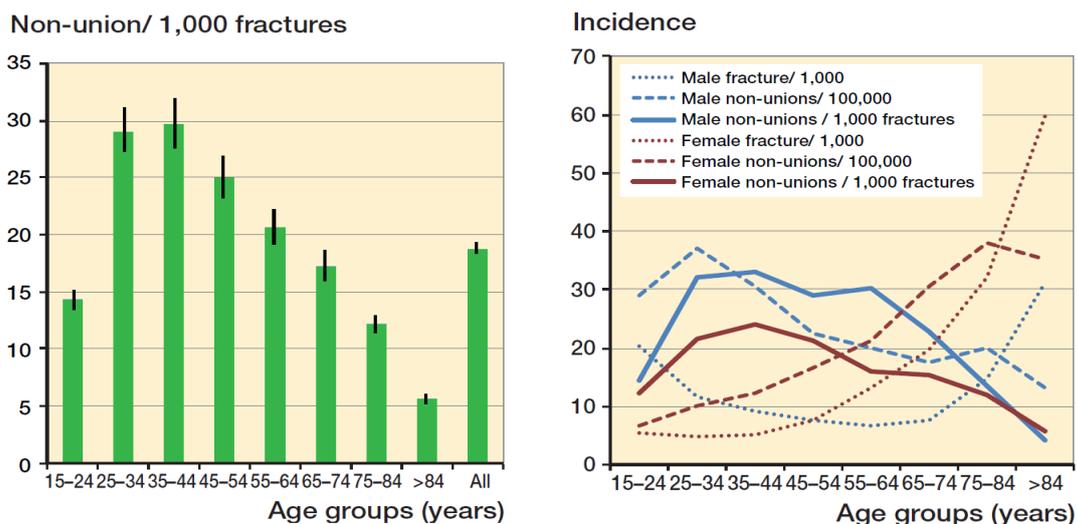


Abbildung 12: Einfluss von Geschlecht und Alter auf Pseudarthrosen. **Links:** Graphische Darstellung über die Altersverteilung von Pseudarthrosen pro 1000 Frakturen. Es zeigt sich ein Gipfel der Häufigkeit bei 25- bis 44-Jährigen. **Rechts:** Vergleich von Inzidenzen von Pseudarthrosen und Frakturen nach Geschlecht und Alter, sowie deren Verhältnis. Im direkten Vergleich ist die Pseudarthrose-Rate bei den weiblichen Patienten niedriger als bei Männern. (Mills, Aitken and Simpson, 2017, pp. 3-4)

Für Deutschland ergeben sich stabile Fallzahlen für die Diagnose Pseudarthrose über die letzten Jahre. Bei den Männern zeigt sich der bereits erwähnte Peak mit etwa 25 Jahren und ein zweiter bei ca. Mitte 50. Bei den Frauen findet sich der kontinuierliche Anstieg bis Ende 70 (s. Abbildung 13).

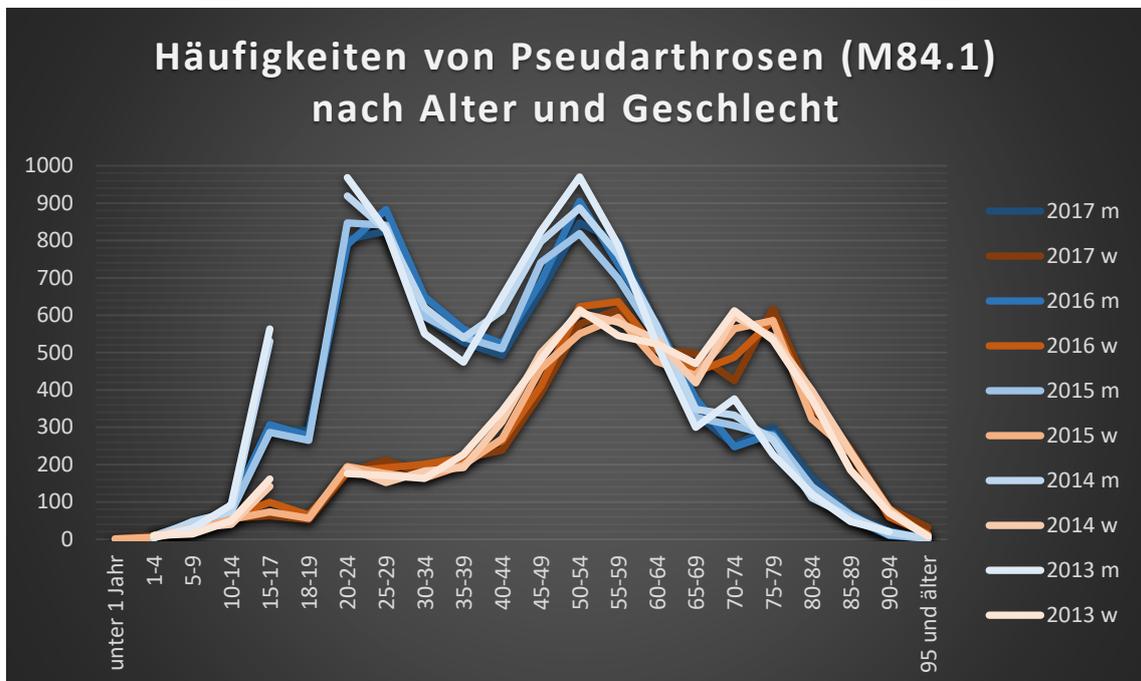


Abbildung 13: Darstellung über die Häufigkeit der Diagnose Pseudarthrose in Deutschland in den Jahren 2013 bis 2017 in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Zu sehen ist der zweigipflige Verlauf bei den männlichen Patienten um 25 und 55 Jahre. Bei den Frauen kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg bis etwa Ende 70. In höherem Alter kann ein Abfall der Häufigkeit bei beiden Geschlechtern beobachtet werden. (Quelle: Eigene Abbildung, nach DESTATIS 2017)

1.3.3 Risikofaktoren

Risikofaktoren sind dazu geeignet, das Risiko eines Patienten einzuschätzen eine Pseudarthrose zu entwickeln und diejenigen zu identifizieren, die von einer aggressiveren Therapie profitieren sowie eine spezifische Behandlungsstrategie für die Betroffenen zu entwerfen (Zura and Mehta *et al.*, 2016, p. 2). Die Literatur ist hierzu teilweise sehr heterogen. Da Risikofaktoren relativ zu sehen sind, sollte immer der individuelle Kontext mit einbezogen werden (Zura and Mehta *et al.*, 2016, p. 9). Eine Übersicht ist in Tabelle 5 zu sehen.

Tabelle 5: Auflistung von anerkannten und relevanten Risikofaktoren für die Entstehung von Pseudarthrosen(nach Andrzejowski and Giannoudis, 2019, p. 2)

modifizierbar	Patienten abhängig	
	nicht modifizierbar	Patienten unabhängig
Rauchen	Alter	offene Reposition
Alkohol	männliches Geschlecht	offene Frakturen
Nährstoffmangel	genetisch Prädisposition	Keil- und Trümmerfrakturen
hoher BMI	Diabetes mellitus	initiale Dislokation
	periphere Gefäßerkrankungen	Kompartmentsyndrom
	Osteoporose	Tibia betroffen
	chronisch entzündliche Erkrankungen	geringe mechanische Stabilität der primären Osteosynthese
	Niereninsuffizienz	postoperativer Frakturspalt
	Insulin	Vaskularisierung an der Fraktur
	Opiate	Infektionen
	NSAR	
	Steroide	
	Antibiotika	
	Antikoagulantien	
	Chemotherapeutika	

Rauchen ist mit einem drei- bis 18-fach erhöhtem Risiko, eine verzögerte Frakturheilung oder eine Pseudarthrose im Tibiaschaft zu entwickeln, vergesellschaftet (Moghaddam *et al.*, 2011, p. 3) und führt zu einer signifikant höheren Rate von Pseudarthrosen in vielen weiteren Knochen (Scolaro *et al.*, 2014, p. 4). Andererseits wurde in einer Übersichtsarbeit nur in 64 % der untersuchten Studien eine positive signifikante Beziehung von Rauchen und Pseudarthrosen gefunden (Zura and Mehta *et al.*, 2016, p. 5), wohingegen Santolini *et al.* das Rauchen zu den zehn wichtigsten Einflussfaktoren zählt (Santolini, West and Giannoudis, 2015, 11).

Übergewicht und Alter führt zur Akkumulation von Adipozyten im Knochenmark. Diese haben Einfluss auf die dort ansässigen Stammzellen und das Milieu, wodurch es zur Beeinträchtigung der Hämatopoese und der Regenerationsfähigkeit des Knochens kommt (Deb, 2019, p. 3); (Ambrosi *et al.*, 2017, p. 1). Auch ist der Knochenumbau reduziert und das Risiko eine schwere Fraktur der oberen Extremität zu erleiden erhöht (Shanbhogue *et al.*, 2016, pp. 5–6). Zura *et al.* merkten an, dass das Gewicht evtl. nur für die tragende untere Extremität einen Risikofaktor darstellt und konnten einen hochsignifikanten

Zusammenhang zu Pseudarthrosen im Allgemeinen zeigen (Zura and Mehta *et al.*, 2016, pp. 4–6).

Das **Alter** allein wird unterschiedlich gewertet. Für die Clavicula zeigte es sich als starker, aber für den Humerus als schwacher, bzw. als nicht signifikanter Risikofaktor (Zura and Mehta *et al.*, 2016, p. 4). Außerdem ist die Differenzierung zu anderen altersabhängigen Faktoren wie Nebenerkrankungen schwierig (Zura and Mehta *et al.*, 2016, p. 4). Auch für die untere Extremität gibt es Publikationen, die keinen Zusammenhang zwischen Alter und radiologischen bzw. klinischen Ergebnissen sahen (Tanner *et al.*, 2019, pp. 10–12). In einer Analyse von 47.437 Patienten konnte sogar gezeigt werden, dass diejenigen, welche eine Pseudarthrose nach einer Fraktur entwickelten, signifikant jünger waren als jene die konsolidierten (Zura *et al.*, 2017, p. 2).

Patienten, die an einem **Diabetes mellitus Typ 2** leiden, haben trotz normalen oder erhöhten Knochendichtewerten ein erhöhtes Risiko eine Fraktur zu erleiden (Shanbhogue *et al.*, 2016, p. 1). Es wird angenommen, dass unter anderem ein reduzierter Knochenmetabolismus (Shanbhogue *et al.*, 2016, pp. 4–5) und ein Einfluss auf die Signaltransduktion der Stammzellen (Tevlin *et al.*, 2017, pp. 7–8) eine Rolle spielt. Bei **Typ 1** Diabetikern ist das Frakturrisiko sogar noch höher, da diese einen fortschreitenden Substanzverlust des Knochens erleiden und eher in eine Osteoporose übergehen können (Henderson *et al.*, 2019, p. 2). Dadurch und durch weitere krankheitsspezifische Veränderungen führt ein Diabetes mellitus zu einem erhöhtem Risiko eine Pseudarthrose zu entwickeln (Henderson *et al.*, 2019, p. 6).

Osteoporose ist für die Frakturheilung im Vergleich zwischen Erkrankten und Gesunden kein Risikofaktor (Mathavan *et al.*, 2018, p. 6). Der Einfluss auf die Ausbildung einer Pseudarthrose ist jedoch noch nicht abschließend geklärt (Zura and Mehta *et al.*, 2016, p. 6).

NSARs (Nicht steroidale Anti-Rheumatica) hemmen je nach Wirkstoff mehr oder weniger selektiv die COX-1 und COX-2 (Marquez-Lara *et al.*, 2016, p. 2). Bezüglich des Effekts auf die Frakturheilung besteht kein wissenschaftlicher Konsens. Die Dauer, die Menge, der Typ, die Dosis und der Zeitpunkt scheinen

dabei den entscheidenden Unterschied auszumachen (Marquez-Lara *et al.*, 2016, p. 12). Eine kurze Einnahme und eine geringe Dosis erhöhen das Risiko nicht (Wheatley *et al.*, 2019, p. 5), wie auch eine Studie mit Ibuprofen bei Colles-Frakturen zeigen konnte (Aliuskevicius *et al.*, 2020, p. 5). Eine Einnahme in der aktiven Phase des Tages zeigte eine bessere Frakturheilung als in der Ruhephase (Al-Waeli *et al.*, 2020, pp. 5–7). COX-2 spezifische Inhibitoren scheinen einen größeren negativen Einfluss zu haben als klassische NSARs (Xian and Zhou, 2009, p. 2), wobei dieser Effekt nach dem Absetzen des Medikamentes reversibel zu sein scheint (Gerstenfeld *et al.*, 2007, p. 11).

Trauma

Zura *et al.* haben die **offene Fraktur** als einen der wichtigsten Risikofaktoren für Pseudarthrosen ermittelt (Zura *et al.*, 2017, p. 6). Weitere Autoren zählen diesen zu den einflussreichsten Risikofaktoren (Bhandari *et al.*, 2003, p. 5) mit hoher Evidenz (Santolini, West and Giannoudis, 2015, p. 8). Einen großen Anteil haben **Infektionen** (Brinker and O'Connor, 2016, p. 7), welche ebenfalls zu den stärksten Faktoren gezählt werden können (Zura and Mehta *et al.*, 2016, p. 4) und allgemein akzeptiert werden (Andrzejowski and Giannoudis, 2019, p. 2). Das Ausmaß der **Zerstörung des Weichteilgewebes** wirkt ebenfalls auf die Entstehung von Pseudarthrosen ein (Brinker and O'Connor, 2016, p. 7). Ein statistischer Zusammenhang mit steigendem Gustilo-Grad wurde gezeigt (Harley *et al.*, 2002, p. 7), welcher den Grad der Weichteilzerstörung bei offenen Frakturen angibt (Yim and Hardwicke, 2018, p. 2).

Chirurgie

Bhandari *et al.* haben drei hochsignifikante Marker für eine Reoperation bei Tibiaschaftfrakturen innerhalb des ersten Jahres erarbeitet: **offene Frakturen**, **transverse Frakturen** und die Präsenz eines **Frakturspaltes** nach der Osteosynthese (Bhandari *et al.*, 2003, p. 5). Andere konnten die Relevanz der **kortikalen Kontinuität** (Frakturspalt) auch für Pseudarthrosen bestätigen (Fong

et al., 2013, p. 3). Die **Größe des Frakturspaltes** ist ebenfalls für die Entstehung einer Pseudarthrose mitverantwortlich (Meeson *et al.*, 2019, p. 7). Bei einer Distanz von mehr als 5 mm im Modell ist laut machen Autoren nicht mehr mit einer Heilung zu rechnen (Biberthaler and van Griensven, 2017, p. 82) . Der **Frakturtyp** und **offene Frakturen** scheinen relativ einheitlich als starke Risikofaktoren angesehen (Zura and Mehta *et al.*, 2016, p. 4) und von Metaanalysen gestützt zu werden (Santolini, West and Giannoudis, 2015, p. 11). Auch die **Operationstechnik** und die verwendeten **Implantate** haben einen starken Einfluss auf die Entstehung von Pseudarthrosen (Zura and Mehta *et al.*, 2016, p. 7). Abgeleitet davon ist der Einflussfaktor mechanische Stabilität. Frakturheilung ist unter anderem mechanisch reguliert und höhere intrafragmentäre Kompression ist stärker assoziiert mit der Bildung von mineralisiertem Gewebe (Tourolle Né Betts *et al.*, 2020, p. 1). **Mechanische Instabilität** behindert hingegen die Frakturheilung an vielen verschiedenen Punkten (Brinker and O'Connor, 2016, p. 7). Die **Anzahl der Eingriffe** vor der Konsolidierung ist ebenfalls ein unabhängiger Prädiktor für die Ausbildung einer Pseudarthrose und hat am Humerusschaft Einfluss auf die Ausbildung von besonders schwer zu therapierenden Pseudarthrosen (Wiss and Garlich, 2020, p. 2). Ebenso ist mit einer **offenen Reposition** ein höheres Risiko verbunden als mit einer geschlossenen (Santolini, West and Giannoudis, 2020, p. 5).

1.3.4 Klassifikationen

Es bestehen mehrere verschiedene Klassifikationen parallel, wobei im Folgenden nur auf die klinisch relevanten und in der Literatur gebräuchlichen Bezug genommen werden soll. Grundsätzlich kann zwischen aseptischen und septischen / infizierten und zwischen posttraumatischen und kongenitalen Pseudarthrosen unterschieden werden.

1.3.4.1 Weber/Cech

Weber und Cech unterteilten 1973 die Pseudarthrosen allgemein in eine biologisch reaktive (vitale, hypervaskuläre) und eine biologisch reaktionsunfähige (avitale, avaskuläre) Gruppe (Weber and Cech, 1973, pp. 39–44). Zu den vitalen Pseudarthrosen zählen die **hypertrophen**, welche noch weiter, je nach Ausprägung des Kallus, unterteilt werden (s. Abbildung 14). Die kallusreiche Form, auch Elefantenfußpseudarthrose genannt, besitzt an den ehemaligen Frakturrenden breitbasige Knochenanbauten, die jedoch durch den Pseudarthrosenspalt voneinander getrennt sind. Der kallusarme Typ, Pferdefußpseudarthrose, ist die abgeschwächte Form der Erstgenannten. Hierbei sind die Frakturrenden weniger ausgeprägt verdickt. Als letzte ist die oligotrophe Pseudarthrose zu nennen. Laut den Autoren kommt es durch dislozierte oder unzureichend reponierte Frakturen zu dieser Unterform. Der oligotrophe Typ zeichnet sich zudem durch Resorption und Entkalkung der Enden aus. Aufgrund dessen werden sie zu den vitalen Pseudarthrosen gezählt, obwohl kein Kallus aufgebaut wird. Die drei reaktiven Formen verbindet ihre gemeinsame biologische Aktivität und ihre unzureichende mechanische Stabilität als Pathogenese (Weber and Cech, 1973, pp. 39–42).

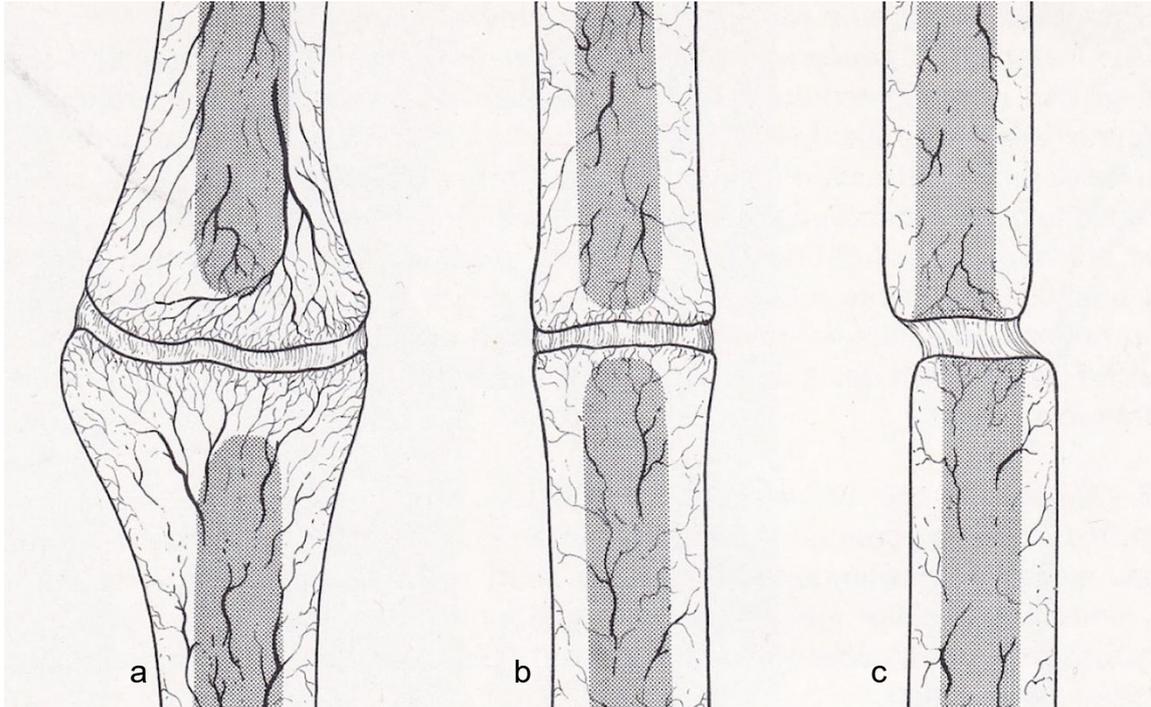


Abbildung 14: Schematische Abbildung der drei vitalen Pseudarthrosen nach Weber/Cech. *a* hypertrophe Elefantenfuß-Pseudarthrose mit breitbasigem kallusreichem Fuß. *b* hypertrophe Pferdefuß-Pseudarthrose mit nur noch wenig Kallus. *c* oligotrophe Pseudarthrose ohne Ausbildung eines kallushaltigem Fußes (Weber and Cech, 1973, p. 42)

Die **avitalen Pseudarthrosen** werden in vier verschiedene Typen unterteilt (s. Abbildung 15), die dystrophe oder Drehkeil-Pseudarthrose, die nekrotische oder Trümmerzonen-Pseudarthrose, die Defektpseudarthrose und die atrophische Pseudarthrose als das Endstadium der reaktionsunfähigen Typen. Gemeinsam sind diesen Vier die nekrotischen oder verlorenen Fragmente, wobei den Autoren nach nur die längerfristig bestehende Defekt-Pseudarthrose keine biologische Aktivität mehr zeigt. Durch die unzureichende oder fehlende Vaskularisierung muss bei der Therapie nicht nur ausreichende mechanischen Stabilität erreicht werden, sondern auch vitaler Knochen transplantiert werden, um die nekrotischen Anteile zu ersetzen (Weber and Cech, 1973, pp. 42–44).

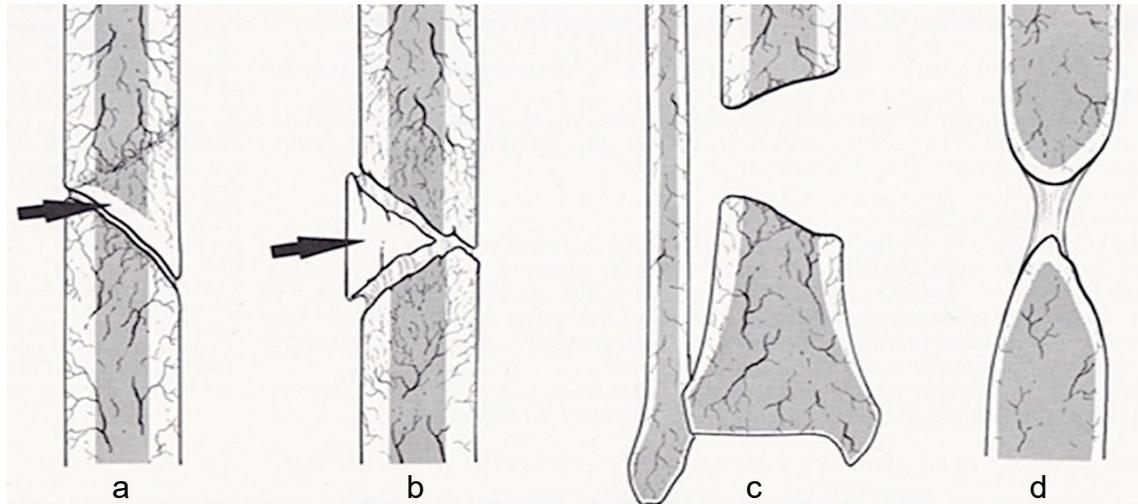


Abbildung 15: Schematische Darstellung der avitalen Pseudarthrosen nach Weber/Cech. **a** dystrophe/Drehkeil-Pseudarthrose. **b** nekrotische/ Trümmerzonen-Pseudarthrose mit avitalen Knochenkeil. **c** Defekt-Pseudarthrose mit knöchernem Substanzdefekt. **d** atrophische Pseudarthrose mit resorbierten stumpfen Knochenenden und dem völligen Fehlen von Kallus (Weber and Cech, 1973, p. 44)

Klinisch wird eine vereinfachte Version der oben beschriebenen Klassifikation verwendet. Diese richtet sich nach radiologischen Kriterien und unterscheidet oftmals nur zwischen **hypertroph** und **atroph** (Schlickewei *et al.*, 2019, p. 1), wobei unter den atropen alle avitalen Formen zusammengefasst werden (Steinhausen *et al.*, 2013).

Mehrere neue Publikationen zeichnen ein differenzierteres Bild des grundlegenden Verständnisses der verschiedenen Arten von Pseudarthrosen (Panteli *et al.*, 2015, pp. 13–24). So scheint die Dichte an Blutgefäßen sowohl in atropen als auch in hypertropen Pseudarthrosen bei Diagnosestellung keinen signifikanten Unterschied zu haben (Reed *et al.*, 2002, pp. 3–5). Jedoch konnte gezeigt werden, dass es bei einer atropen Pseudarthrose initial eine verminderte Vaskularisierung gibt, diese sich aber in der frühen Phase der Proliferation wieder der einer hypertropen angleicht (Reed *et al.*, 2003, pp. 6–7). Ebenso enthalten beide Arten potentiell aktive mesenchymale Stammzellen, wobei in atropen Pseudarthrosen jedoch generell eine geringere Zelldichte herrscht (Panteli *et al.*, 2015, p. 14).

1.3.4.2 Non-Union Scoring System

Das Non-Union Scoring System (NUSS) ist ein aktuelles Klassifikationssystem und soll auch in dieser Arbeit genauer untersucht werden. Es berücksichtigt die multifaktorielle Genese von Pseudarthrosen und bezieht neben radiologischen Kennzeichen auch den Status des Knochens und der Weichteile, die vorangegangenen operativen Therapien und patientenspezifische Charakteristika wie Vorerkrankungen, Laborwerte und Medikamente mit ein (Calori et al., 2008, p. 2). Eine Übersicht über die genauen Parameter sind in Tabelle 6 zu sehen.

Tabelle 6: Das Non-Union-Scoring-System (NUSS). Auflistung der verschiedenen Parameter, deren Unterteilung und der entsprechende Punktwert (modifiziert nach Calori et al., 2008, p. 3)

Item	Score	Beschreibung
Knochenqualität	0	gut
	1	moderat (leichte Osteoporose)
	2	schlecht (schwere Osteoporose)
	3	sehr schlecht (Nekrosen, avaskulär, septisch)
primäre Fraktur nach Gustilo-Anderson	0	geschlossen
	1	1° offen
	3	2° offen
	5	3° offen
Anzahl vorheriger Operationen	1	0
	2	1
	3	2-3
	4	4+...
Invasivität der vorherigen Operationen	0	minimalinvasiv
	1	intern intramedullär
	2	intern extramedullär
	3	Osteosynthese mit Knochenersatz
mechanische Stabilität der Primäroperation	0	inadäquate Stabilität
	1	adäquate Stabilität
Weber & Cech Klassifikation	1	hypertroph
	3	oligotroph
	5	atroph
Reposition	0	nicht anatomisch
	1	anatomisch
Defektgröße	2	0,5 – 1 cm
	3	1 – 3 cm
	5	> 3 cm
Weichteilstatus	0	intakt
	2	kleine Narben, Voroperation ohne Komplikation
	3	behandelte Weichteil-Defekte (Kompartment, lokale Lappenplastik)
	4	komplexe Behandlung (freier Lappen)
	5	schlechter Gefäßstatus (fehlen Pulse, venöse Insuffizienz)
	6	aktueller Weichteildefekt (Ulcus, Fistel, freiliegendes Material)
ASA Grad	0	1 + 2
	1	3 + 4
Diabetes	0	nein
	1	ja
Full blood count (FBC)	0	FBC: WCC ≤ 12
	1	FBC: WCC > 12
Erythrocyte sedimentation rate (ESR)	0	< 12 Tsd/µl
	1	≥ 12 Tsd/µl
CRP-Wert	0	≤ 20 mg/l
	1	> 20 mg/l
Infektionsstatus	0	aseptisch
	1	vorgehender / Verdacht auf Infektion
	4	septisch
NSAR-Einnahme	0	nein
	1	ja
Steroid-Einnahme	0	nein
	1	ja
Raucherstatus	0	nein
	5	ja

Diese Variablen werden bei Diagnosestellung der Pseudarthrose erhoben und fließen entsprechend ihrer Ausprägung mit einem Zahlenwert ein. Dadurch ergibt sich eine Punktzahl, die multipliziert mit zwei den Score-Wert ergibt. Dieser kann maximal 100 betragen. Anhand dessen wird der Patient einer von vier verschiedenen Risikogruppen zugeordnet. Ausgehend von diesen Gruppen werden die vermuteten Ursachen benannt und Therapieempfehlungen gegeben, wie in Tabelle 7 zu sehen ist (Calori *et al.*, 2014, p. 3).

Tabelle 7: Risikogruppen des Non-Union-Scoring-System (NUSS) und die entsprechenden Therapieempfehlungen. Es werden 4 Risikogruppen unterschieden und einem entsprechenden Score-Wert zugeordnet. Daraus ergibt sich die jeweils wahrscheinlichste Ursache und eine darauf ausgerichtete Therapieempfehlung (modifiziert nach Calori et al., 2014, p. 3)

Risikogruppe	Score-Wert	Ursachen	Therapieempfehlung
1	0-25	hauptsächlich mechanisch	Stabilität erhöhen
2	26-50	mechanisch und biologisch	Stabilisierung und biologische Stimulation
3	51-75	komplexes Zusammenspiel	polymodale Therapie mit Stabilisierung und biologischer Aktivierung
4	76-100	schwere Verläufe	Amputation, Prothese, Arthrodesse

Der größte Vorteil dieses Scores ist die breite und umfassende Beschreibung der Pseudarthrose und des Patienten mit seinen individuellen Risikofaktoren. Ebenso ist eine präzisere Einordnung von Pseudarthrosen möglich, was die Vergleichbarkeit über verschiedene Studien hinweg verbessert. Aber auch in einem klinischen Setting ist durch die Einordnung in eine Risikogruppe und die damit verbundene Therapieempfehlung ein Benefit für die Patienten zu sehen (Calori et al., 2008, pp. 4–5).

1.3.5 Behandlung – Das Diamond Concept

Lange wurden in der Literatur die Grundlagen für eine erfolgreiche Frakturheilung und Behandlung diskutiert. Dazu gehörten die osteogenen Zellen, die osteoinduktiven stimulierenden Mediatoren und das osteokonduktive Gerüst der lokalen Matrix. Als weiterer wichtiger Aspekt wurde später die mechanische Stabilität der Fraktur hinzugefügt (Giannoudis, Einhorn and Marsh, 2007, pp. 2–3). Daraus ergibt sich das heute anerkannte Diamond Concept, welches um zwei weitere Einflussfaktoren erweitert wurde (vgl. Calori and Giannoudis, 2011, p. 2) (s. Abbildung 16). Die lokale Vaskularisierung und der physiologische Status des Patienten sind ebenso entscheidende Mitspieler im Rahmen der Knochenbruchheilung. Diese sechs Einflussfaktoren sind für eine erfolgreiche Heilung einer Fraktur erforderlich und als gleichwertig anzusehen. Sie definieren eine biologisch aktive Umgebung, die durch den Chirurgen mit geeigneten Maßnahmen hergestellt werden sollte.

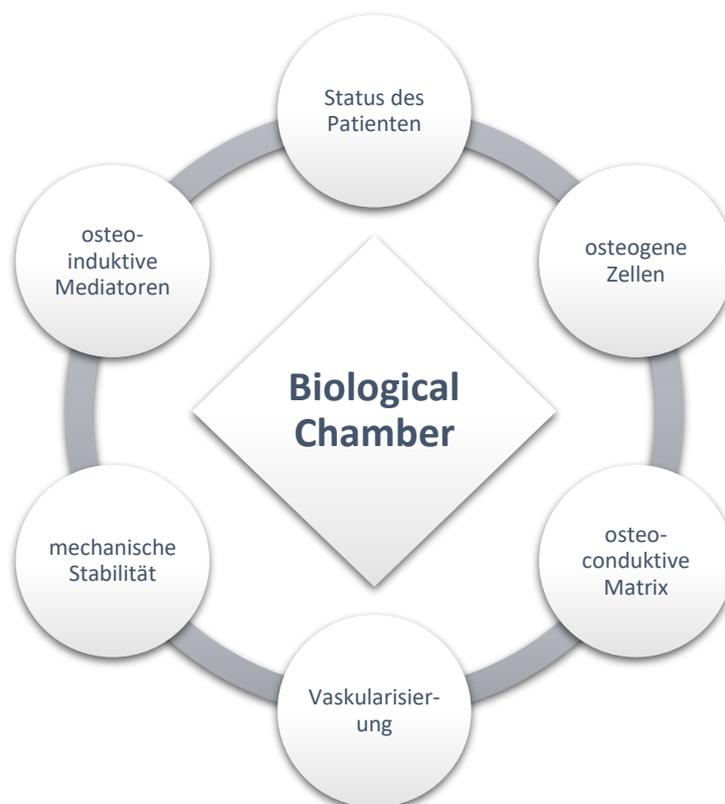


Abbildung 16: Das Diamond Concept der Frakturheilung. Zu einer erfolgreichen Behandlung von Frakturen gehören die osteogenen Zellen, die osteokonduktive Matrix, die Vaskularisierung, die mechanische Stabilität, die osteoinduktiven Mediatoren sowie der allgemeine Status des Patienten. Diese Faktoren bilden eine Umgebung, welche die Knochenbruchheilung ermöglichen (biological chamber) (modifiziert nach Andrzejowski and Giannoudis, 2019, p. 3)

Diese „biological chamber“ (Calori and Giannoudis, 2011, p. 1) sollte aktiv genug sein und hat zum Ziel, die Heilung zu unterstützen und ein erfolgreiches Endergebnis zu erreichen. Ist eine Komponente geschwächt oder gestört, kann dies zu einer verzögerten Frakturheilung oder einer Pseudarthrose führen (vgl. Andrzejowski and Giannoudis, 2019, p. 2). Studien zeigen eine hohe Rate an Konsolidierung bei der Anwendung dieses polymodalen Konzepts, sowohl für Pseudarthrosen der oberen als auch der unteren Extremität, von 89-100 % (Andrzejowski and Giannoudis, 2019, p. 5). Andere ergänzen dieses Konzept durch die Optimierung von modifizierbaren Risikofaktoren und frühe funktionelle Rehabilitation (Ferreira and Marais, 2015, p. 4). Miska *et al.* betonen die Wichtigkeit der individuellen Risikoabschätzung und Evaluation der Einflussfaktoren für eine erfolgreiche Behandlung (Miska *et al.*, 2016, p. 6).

1.3.5.1 Mechanische Stabilität – Osteosynthese

Das Ziel einer operativen Therapie ist die anatomische Reposition, die Schaffung einer zur Heilung nötigen Stabilität und die Sicherstellung der Blutversorgung zum Beispiel durch minimalinvasive Verfahren (Claes, Recknagel and Ignatius, 2012, p. 10). Die Technik und die Art des verwendeten Osteosynthesematerials bestimmen dabei den Grad der interfragmentären Bewegung und damit die Art der Ossifikation (vgl. Claes, Recknagel and Ignatius, 2012, pp. 2–3). Pseudarthrosen benötigen in der Regel eine Revisionsoperation, welche auf dem Diamond Concept beruht (Schlickewei *et al.*, 2019, p. 5). Aufgrund der unterschiedlichen Genese der verschiedenen Arten von Pseudarthrosen sollten diese unterschiedlich therapiert werden. Hypertrophe Pseudarthrosen sollten mit einer stabileren Osteosynthese versorgt werden, zum Beispiel indem man das primäre Implantat entfernt und wechselt oder nur additiv eine Stabilisierung durchführt (Neumann *et al.*, 2016, p. 3). Atrophe Pseudarthrosen sollten großzügig debridiert werden, auch wenn dadurch größere Defekte entstehen. Eine Rekonstruktion auf Basis des kompletten Registers des Diamond Concept, inklusiver biologischer Unterstützung, ist hierbei indiziert. Bei größeren Defekten ist ein zweizeitiges Vorgehen mit Implantation eines Zement-Spacers sinnvoll (Schlickewei *et al.*, 2019, pp. 6–7).

Clavicula

Das Mittel der Wahl bei Pseudarthrosen der Clavicula sind **anatomische winkelstabile Platten** (Locking compression plates, **LCP**). Diese erlauben eine biomechanische Stabilisierung mit einer hohen Ausheilungsrate und Patientenzufriedenheit. Die Verwendung von autologen Beckenkammtransplantaten zur Defektfüllung ist hierbei möglich (Beirer *et al.*, 2017, p. 7). Liegt nach dem Abtragen des sklerosierten Knochens ein Defekt kleiner als 2 cm vor, kann auf einen Knochenspan verzichtet werden und die damit einhergehenden Komplikationen vermieden werden (Chen *et al.*, 2018, pp. 4–5). In einer anderen Studie wurden bei atrophischen Pseudarthrosen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne autologem Knochenspan, zusammen mit einer Low-contact-dynamic-compression-plate LC-DCP, gefunden (Huang *et al.*, 2012). Andere zeigten eine signifikant verkürzte Heilungszeit und empfehlen die Benutzung von Beckenkammspan selbst bei hypertrophen Pseudarthrosen und bei verzögerter Frakturheilung (Schnetzke *et al.*, 2015, pp. 6–8). Die Behandlung mit einer **LC-DCP** scheint ebenfalls eine erfolgreiche Behandlung zu sein und ist einer reinen Dynamic-compression-plate DCP überlegen (Kabak *et al.*, 2004).

Proximaler Humerus

Die Verwendung von **Klingenplatten** oder **winkelstabilen Platten** wird aktuell als Standard angesehen und bieten biomechanische Stabilität, auch in osteoporotischen Knochen. Zur Unterstützung wird Auto- oder Allograft empfohlen und bietet Ausheilungsraten von mehr als 92 % (Cadet *et al.*, 2013, pp. 2–3). Mit einer kopferhaltenden Therapie durch eine Plattenosteosynthese und einem Knochenspan konnten auch andere Studien eine Konsolidierung in 93 % der Fälle erreichen (Aytac *et al.*, 2014, p. 4). **Intramedulläre verriegelte Nägel** führen ebenfalls zu einer hohen Heilungsrate von 94 % bei Pseudarthrosen des Collum chirurgicum (Lin and Hou, 2003, p. 3), bei anderen im proximalen Humerus bis zu 100 % (Yamane *et al.*, 2008, p. 3). Eine Zunahme der Pseudarthrosen-Rate wurde mit steigender Neer-Klassifikation beobachtet (Court-Brown and McQueen, 2008, p. 2). Der Zustand und die Funktion der

Weichteile spielen ebenfalls eine große Rolle und bestimmen das funktionelle und subjektive Endergebnis mit (Aytac *et al.*, 2014, p. 6). Die Implantation einer **Schultergelenksprothese** ist den schweren Fällen vorbehalten (Calori *et al.*, 2016, p. 4), wie Patienten mit Osteopenie, Kopfnekrosen oder schlechtem Zustand der Rotatorenmanschette (Cadet *et al.*, 2013, p. 4). Der Zeitpunkt für die Pseudarthrosenoperation wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert. Nach primär konservativer Frakturversorgung werden schon 6 - 8 Wochen genannt (Cadet *et al.*, 2013, p. 1) bzw. 3 Monate bei allen Versorgungsarten (Court-Brown and McQueen, 2008, p. 4). Andere weisen auf die fortschreitende Konsolidierung von einigen Frakturen auch nach über 3 Monaten hin (Papakonstantinou *et al.*, 2017, p. 5).

Humerusschaft

Für die operative Therapie einer Humerusschaft-Pseudarthrose wird eine breite **Platte** mit autologer Knochentransplantation empfohlen. Alternativ kann demineralisierte Knochenmatrix verwendet werden (Hierholzer *et al.*, 2006, p. 6). Hierbei wird eine Heilungsrate von 100 % berichtet (Cadet *et al.*, 2013, p. 7). Es konnte kein Unterschied zwischen Kompressions- und winkelstabilen Platten festgestellt werden (Wiss and Garlich, 2020, pp. 4–5). Auch andere empfehlen die Verwendung von Plattenosteosynthesen mit autologer Unterstützung (Peters *et al.*, 2015, p. 10) oder explizit die Verwendung von **winkelstabilen Kompressionsplatten** (Miska *et al.*, 2016, p. 6). Eine biomechanische Untersuchung zeigte eine signifikant stabilere Versorgung bei der Verwendung von zwei in 90° zueinanderstehenden Platten, aber keinen messbaren Unterschied in der klinischen Heilungsrate. Eine Doppelplattenosteosynthese ist bei schlechter Knochenqualität oder bei zu geringer Stabilität durch eine einzelne Platte sinnvoll (Rubel *et al.*, 2002, pp. 6–8). Die Verwendung eines intramedullären **Verriegelungsnagels** mit Knochentransplantation scheint eine gleichwertige Alternative darzustellen (Singh *et al.*, 2014, p. 4). Wurde die Fraktur primär mit einem Nagel versorgt, so ist ein Wechsel auf einen neuen nicht sinnvoll (Brinker and O'Connor, 2007, p. 10).

Distaler Humerus

Ein wichtiger Bestandteil der Behandlung von Pseudarthrosen des distalen Humerus ist die Arthrolyse und die Mobilisierung des Gelenks zur Reduzierung der einwirkenden Kräfte. Das Ziel ist eine stabile Osteosynthese, die mittels Platten und Schrauben sowie, wenn nötig, mit Autograft erreicht werden soll. Eine Ausheilung konnte in 98 % der Fälle erreicht werden (Helfet *et al.*, 2003, p. 1). Auch neuere Untersuchungen zeigen gute Ergebnisse mit anatomischen winkelstabilen Platten und der großzügigen Verwendung von Knochentransplantaten, mit Konsolidierungsraten von 98 % (Donders *et al.*, 2017, p. 9) bis 100 % (Allende and Allende, 2009, p. 4). Instabile Pseudarthrosen sind herausfordernd und benötigen oft mehr als eine Intervention (Ring, Gulotta and Jupiter, 2003, pp. 6–7). Sollte keine stabile Versorgung der Pseudarthrose möglich sein, so ist ein Ersatz des Gelenks mittels einer **Ellenbogenprothese** indiziert (Helfet *et al.*, 2003, p. 7).

Radius und Ulna

Häufig führen Pseudarthrosen am Unterarm zu Substanzdefekten. Deshalb muss die Therapie die korrekte anatomische Länge und die damit verbundene Funktion des Unterarms wiederherstellen. Die Verwendung von autologer Spongiosa, bei Defekten bis 6 cm, in Kombination mit einer stabilen **Plattenosteosynthese** hat sich für atrophe Pseudarthrosen bewährt (Ring *et al.*, 2004, pp. 1–2). Andere empfehlen die Implantation von **Kompressionsplatten** und Autograft und erzielten ebenfalls eine Konsolidierungsrate von 100 % (Kloen, Wiggers and Buijze, 2010, pp. 3–4). Insgesamt scheint die Verwendung von DCP bzw. LC-DCP Systemen mit Autograft valide zu sein (dos Reis *et al.*, 2009, pp. 3–4). Eine Behandlung im Sinne einer polymodalen Therapie nach dem Diamond concept konnte ein signifikant besseres Ergebnis in der Funktion und der Ausheilungsrate, im Vergleich zur Gruppe mit Monotherapie, erzielen (Calori *et al.*, 2013, p. 4). Die Autoren betonen die Wichtigkeit von interfragmentärer Kompression, Stabilität und anatomischer Reposition (Rüden *et al.*, 2016, pp. 4–5).

1.3.5.2 Biologische Aktivierung

Zusätzlich zur mechanischen Stabilisierung kann die Knochenheilung auch durch biologische Systeme moduliert werden. Diese können in drei Kategorien unterteilt werden: osteokonduktives Gerüst, osteoinduktive Wachstumsfaktoren und osteogene Zellen (Marongiu and Dolci *et al.*, 2020, p. 5). Eine Übersicht über die verschiedenen Eigenschaften der verwendeten Materialien gibt Tabelle 8. Es wird angenommen, dass eine optimale biologische Umgebung durch die Kombination dieser drei Faktoren erreicht werden kann (Giannoudis *et al.*, 2015, p. 5).

Tabelle 8: Übersicht über die Merkmale verschiedener Materialien zur biologischen Unterstützung. Goldstandard ist hierbei das Autograft mit ausgezeichneten Eigenschaften in allen drei Anforderungsprofilen (Marongiu and Contini et al., 2020, p. 2)

	Osteogenität	Osteokonduktivität	Osteoinduktivität
Autograft	++++	++++	++++
Allograft	-	+++	+
demineralisierte Knochenmatrix (DBM)	-	++	+
Kalziumphosphat/ Hydroxylapatit	-	+	-
Bone Morphogenic Proteins (BMPs)	-	-	+++
aspiriertes konzentriertes Knochenmark (BMAC)	+++	-	++

Die **autologe** Knochentransplantation (Autograft) verbindet alle Eigenschaften, die von einer Therapie erwartet werden, und wird als Goldstandard angesehen (Liu *et al.*, 2017, p. 1). Sie ist dem Allograft und BMP-2 in der Heilungszeit bei Revisionseingriffen und nach Infekten überlegen (Flierl *et al.*, 2013, p. 8). Konsolidierungsraten von 80-94 % werden beschrieben (Marongiu and Contini *et al.*, 2020, p. 4). Das limitierte Volumen und der Hebedefekt an der Entnahmestelle sind Einschränkungen, die zum Beispiel am **Beckenkamm** auftreten. Auch lässt die Qualität des Transplantates ab dem 55. Lebensjahr nach (Andrzejowski and Giannoudis, 2019, p. 12). Alternativ kann das Synthes

Reamer/Irrigator/Aspirator (**RIA**) System verwendet werden. Es zeigt einen gleichwertigen Effekt bei geringerer Komplikationsrate (Sagi *et al.*, 2012, p. 7).

Allogener Knochen (Allograft) wird von einer anderen Person entnommen und kann unterschiedlich aufbereitet werden. Es entsteht dadurch keine Hebedefekt, aber es kann infektiöses Material transplantiert werden (Zimmermann and Moghaddam, 2011, p. 2). Ein weiterer Nachteil ist der Verlust der osteogenen Eigenschaft durch das Entfernen der Zellen (Marongiu and Dolci *et al.*, 2020, p. 5). Eine besondere Form ist die Demineralisierte Knochen Matrix (**DBM**), bei der die anorganischen Bestandteile herausgelöst wurden und das Kollagengerüst und die Wachstumsfaktoren größtenteils erhalten bleiben (Marongiu and Contini *et al.*, 2020, p. 5).

Desweiteren gibt es auch **synthetische Knochenersatzmaterialien**, die die osteokonduktive Funktion nachahmen (Marongiu and Contini *et al.*, 2020, p. 5). Es besteht die Möglichkeit diese mit osteoinduktiven und osteogenen Materialien zu kombinieren (Marongiu and Dolci *et al.*, 2020, p. 6).

Früh-Phase-Kallus, das heißt der Kallus innerhalb der ersten drei Monate nach Fraktur, wird in der Regel bei der Operation oder Revision entfernt. Dieser bietet aber eine Möglichkeit zur autologen Knochentransplantation mit vielen Vorteilen. So kommt es zu keinen neuen Komplikationen an anderen Entnahmestellen, er beinhaltet zahlreiche Osteoblasten als osteogene Zellen, einen hohen Spiegel an vielen wichtigen osteoinduktiven Mediatoren (BMP2, FGF2, TGF β 1, IGF1) und besitzt eine osteokonduktive Struktur, die biomechanisch ähnlich stabil ist wie die von Beckenkamm-Spongiosa. Er besitzt eine höheres osteogenes Potenzial als diese und auch im Vergleich zu Kallus aus späteren Zeitpunkten. Die Anwendung bietet sich vor allem bei hypertrophen Pseudarthrosen an. Nachteilig ist die oftmals geringe Menge und das Zeitlimit, da Kallus aus späteren Phasen weniger leistungsfähig ist (Han *et al.*, 2016, pp. 2–6).

1.4 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es die schwerwiegende Erkrankung der Pseudarthrose weniger im Hinblick auf ihre Entstehung und die dafür verantwortlichen Risikofaktoren zu untersuchen, sondern viel mehr den Fokus auf die für den Therapieerfolg relevanten patientenabhängigen und patientenunabhängigen Einflussfaktoren zu legen. Diese sind in der aktuell publizierten Literatur deutlich unterrepräsentiert und weniger gut erforscht. Hierfür wurden retrospektiv Daten erhoben und die Patientenfälle unter verschiedenen Gesichtspunkten hin verglichen.

Als Unterscheidungsmerkmale hierfür wurden zwei Endpunkte definiert: zum einen der **Heilungserfolg**, das heißt ob eine knöcherne Konsolidierung nach operativer Therapie der Pseudarthrose erzielt wurde oder nicht. Fragen, die zur Operationalisierung der Variable Heilungserfolg untersucht wurden, sind:

1. Ist nach der durchgeführten Therapie eine Heilung im Sinne einer knöchernen Durchbauung eingetreten und damit die Pseudarthrose geheilt?
2. Welche Risikofaktoren haben hierbei einen Einfluss gespielt?
3. Wie unterscheiden sich die beiden Gruppen in ihrer Zusammensetzung.

Als zweiter Endpunkt wurde die **Heilungsdauer der Pseudarthrose** genauer beleuchtet. Betrachtet wurden dabei nur die zur Ausheilung gebrachten Pseudarthrosen und die dafür benötigte Zeit. Besonders die Risikofaktoren, die für die unterschiedliche Dauer verantwortlich sind, wurden genauer herausgearbeitet.

Zusätzlich wurde das **Non-Union Scoring System** und seine Therapieempfehlung für Pseudarthrosen an der oberen Extremität anhand einer Gegenüberstellung zur durchgeführten Therapie an der BG Klinik Tübingen verglichen und validiert. Für andere Lokalisationen konnte die Validität der Therapieempfehlung bereits gezeigt werden. Diese Arbeit versteht sich als Beitrag zur differenzierten Betrachtung und Einordnung der komplexen Therapie von Pseudarthrosen.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

2.1.1 Auswahl der Patienten

Auf Basis des Ethikantrags mit der Nummer 840/2019BO2 erfolgte die systematische Datenerhebung. Die Studie wurde auch im Research Registry unter der Nummer researchregistry8704 registriert. Anhand der Pseudarthrosen-Datenbank der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen wurden 1.146 Patienten, die im Zeitraum von 2009 bis 2016 behandelt wurden, identifiziert. Diese Datenbank enthält alle in diesem Zeitraum in der unfallchirurgischen Abteilung mit einer Pseudarthrose behandelten Personen, unabhängig welcher Lokalisation. Einschlusskriterien für diese Arbeit waren Patienten mit einer Pseudarthrose an den Knochen Clavicula, Humerus, Radius und Ulna, welche mindestens einem Abstand von 3 Monaten von der Fraktur bis zur ersten Pseudarthrosen-Operation hatten, die ein Alter von mehr als 18 Jahre aufwiesen und eine operative Therapie der Pseudarthrose erfahren hatten. Mithilfe der ICD-10-Codes, M84.11 bis M84.13 für Pseudarthrosen an den oben genannten Knochen sowie M84.21 bis M84.23 für eine verzögerte Frakturheilung, konnten aus diesem Datensatz 377 Fälle mit einer Pseudarthrose an der oberen Extremität extrahiert werden. Eine zusätzliche Abfrage im Archiv für den Zeitraum 2016 bis April 2019, unter Berücksichtigung der genannten Lokalisationen ergab weitere 240 Patientenfälle mit entsprechender Verschlüsselung. Nach der Überarbeitung dieser 617 Dateien wurden 305 ausgeschlossen. Gründe dafür waren falsche Codierungen, doppelte Fälle, keine operative Versorgung, seltene Lokalisationen wie Glenoid, Scaphoid und Acromion, Patienten unter 18 Jahre, Pseudarthrosen nach Olecranonosteotomie und eine Diagnosezeit unter 3 Monaten. Letztendlich wurden nach Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlusskriterien 312 Patienten mit einer Pseudarthrose an der oberen Extremität für diese Studie eingeschlossen, davon lag für 287 Fälle ein vollständiger NUSS-Score vor. (s. Abbildung 17).

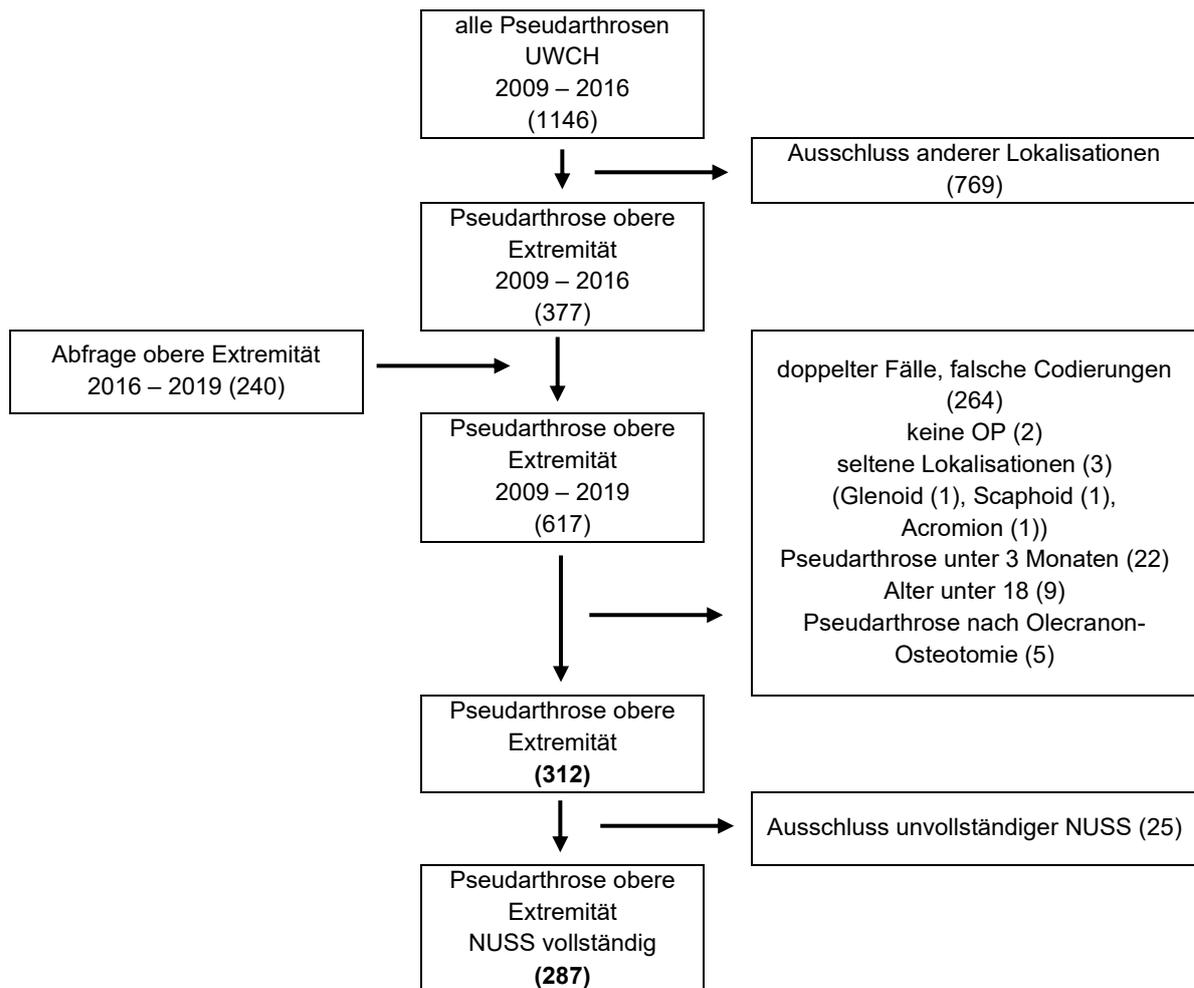


Abbildung 17: Consort-Chart mit Ein- und Ausschlusskriterien der Patientenkohorte für diese Studie. (Eigene Abbildung)

Für die Datenerhebung wurden alle relevanten Informationen aus dem Patienteninformationssystem Medico (CompuGroup Medical, Koblenz, Deutschland) mit der Fallnummer der Patienten recherchiert und in eine Microsoft Excel-Tabelle (Microsoft, Redmond, Washington, USA) eingetragen. Für ältere Fälle wurden zusätzlich die Akten aus dem Archiv angefordert und bearbeitet. Als Basisaufbau dieser Tabelle wurde die Vorlage der Arbeitsgruppe verwendet und um eigene Spalten ergänzt. Die Fälle wurden einer fortlaufenden Nummer zugeordnet, damit sie später pseudonymisiert nachverfolgt werden können. Zusätzlich wurden je nach Information das implementierte Laborprogramm, die Anästhesieprotokolle, die Prämedikationsprotokolle, der Aufnahmeberichte, die Arztbriefe, Gutachten und Operationsberichte verwendet. Die erhobenen Daten lassen sich verschiedenen Kategorien zuordnen. Dabei wurden alle Daten, die

für die Erhebung des Non-Union Scoring Systems nötig waren, berücksichtigt, sowie weitere Elemente, welche auf andere relevante Bereiche der Krankengeschichte abzielten. Diese umfassten die Gruppen der patientenbezogenen Daten, der Laborwerte und Medikamente, der Nebenerkrankungen, des Traumas, der Frakturversorgung, der Diagnosestellung Pseudarthrose, der Pseudarthrosen-Therapie, das Outcome und dem Non-Union Scoring System. Eine detailliertere Auflistung ist in Tabelle 9 dokumentiert.

Tabelle 9: Übersicht über die erhobenen Elemente und deren Gruppenzugehörigkeit in der Excel-Arbeitstabelle (Eigene Abbildung)

Gruppe	Element	Gruppe	Element	
patientenbezogene Daten	Geschlecht	Frakturversorgung	Art/ Datum der Primärversorgung	
	Geburtsdatum		Art/ Datum der Verlaufsoperationen	
	Größe		Anzahl der Knocheneingriffe	
	Gewicht		Invasivität nach NUSS	
	ASA		Anzahl der Weichteileingriffe	
Laborwerte & Medikamente	Raucherstatus	Diagnosestellung Pseudarthrose	Weichteilstatus nach NUSS	
	Hämoglobin-Wert		Diagnosedatum	
	Leukozyten-Wert		Alter bei Diagnose	
	CRP-Wert		Infektionsstatus	
	NSAR-Einnahme		Erregernachweis	
Nebenerkrankungen	Steroid-Einnahme	Diagnosestellung Pseudarthrose	Art der Pseudarthrose nach Weber & Cech	
	Diabetes mellitus		Dislokation	
	Herz-Kreislauf-Erkrankungen		Computertomographie	
	Lungenerkrankungen		verschiedene Zeitabstände	
	Nebenerkrankungen	Nierenerkrankungen	Pseudarthrose-Therapie	Risikogruppe nach Pseudarthrose-Operation
		Hypothyreose		Art/ Datum der Pseudarthrose-Therapie
		rheumatische Erkrankungen		Art/ Ort von Knochengewebe
		Malignome		Art/ Datum der Verlaufseingriffe
Trauma	Infektionskrankheiten	Outcome		Verwendung von autologem Knochen
	neurologische Erkrankungen			Ort der Entnahme
	Unfalldatum			biologische Stimulation
	Frakturtyp nach AO			allogener Knochen
	Trauma	Lokalisation	NUSS	Ausheilung
		lokale Klassifikation		Ausheilungsdatum
		Gustilo-Anderson-Klassifikation		Ausheilungszeit insgesamt
		Polytraumatisierung		Ausheilungszeit nach letztem Eingriff
Trauma	Schädel-Hirn-Trauma	Outcome	Metallentfernung	
	zusätzliche Verletzungen		Amputation / Therapieabbruch	
		NUSS	Score-Wert des NUSS	
		NUSS	NUSS-Risikogruppe	

2.2 Non-Union Scoring System

Wie oben bereits beschrieben, beinhaltet das Non-Union Scoring System Variablen, die den Knochenzustand, den Weichteilstatus und die klinischen Parameter des Patienten beschreiben (s. Tabelle 6).

2.2.1 Aufbau und Modifikationen des Non Union Scoring Systems

Im Vergleich zu der Originalpublikation von Calori *et al.* wurden Änderungen am Non Union Scoring System durchgeführt (Calori *et al.*, 2008, p. 2). Die Beurteilung des Weichteilstatus wurde auf vier Stufen begrenzt, wobei die höchsten drei zu einer Gruppe zusammengefasst wurden. Es wurde die Knochenqualität entfernt, da diese retrospektiv nicht mehr zu bestimmen war und nicht standardmäßig objektiv dokumentiert wurde. Auch die Qualität der primären Operation wurde nicht berücksichtigt, da keine Aussage über bestehende Kollegen und deren Arbeit vorgenommen werden konnte. Als Letztes wurde die Größe des Knochendefekts nicht mit aufgenommen, da auch sie retrospektiv nicht objektiv aus Röntgenbildern hätte befundet werden können. Eine Übersicht über die inkludierten Items und deren Gewichtung ist in Tabelle 10 nachzuvollziehen.

Des Weiteren wurden einige Bestandteile genauer definiert. Offene Frakturen des Grades 3A nach Gustilo-Anderson wurden zu drittgradig offenen Verletzungen hinzugezählt. Bei der Anzahl der vorherigen Operationen zählen alle knöchernen Eingriffe seit dem Trauma bis zur Diagnosestellung der Pseudarthrose an der entsprechenden Fraktur, inklusive Dynamisierungen und Metallentfernungen. Die Invasivität der Operationen bezieht sich auf die letzte operative Maßnahme vor Diagnosestellung. Als minimalinvasiv wurden hier Schraubenosteosynthese, Kirschner-Draht Fixierungen, ESIN (elastisch stabiler intramedullärer Nagel), Fixateur externe und Zuggurtung definiert. Intern intramedullär entspricht der Versorgung mit einem intramedullären Nagel und intern extramedullär einer Platten-Schrauben-Osteosynthese. Die Reposition bezieht sich auf die zur Diagnose führende Bildgebung und berücksichtigt auch relevante Pseudarthrosenspalte.

Tabelle 10: Modifiziertes Non-Union Scoring System (modifiziert nach Calori et al., 2008, p. 3)

Item	Score	Beschreibung		
primäre Fraktur nach Gustilo-Anderson	0	geschlossen		
	1	1° offen		
	3	2° offen		
	5	3° offen		
Anzahl vorheriger Operationen	1	0		
	2	1		
	3	2-3		
	4	4+...		
Invasivität der vorherigen Operationen	0	minimalinvasiv		
	1	intern intramedullär		
	2	intern extramedullär		
	3	Osteosynthese mit Knochenersatz		
Weber & Cech Klassifikation	1	hypertroph		
	3	oligotroph		
	5	atroph		
Reposition	0	nicht anatomisch		
	1	anatomisch		
Weichteilstatus	0	intakt		
	2	geringe Defekte/ viele Inzisionen		
	3	behandelte WT-Defekte		
	4	Komplexe Behandlung		
ASA Grad	0	1 + 2		
	1	3 + 4		
Diabetes	0	nein		
	1	ja		
Leukozyten	0	< 12 Tsd/ μ l		
	1	\geq 12 Tsd/ μ l		
Hämoglobin	0	> 10 g/dl		
	1	\leq 10 g/dl		
CRP-Wert	0	< 20 mg/l		
	1	\geq 20 mg/l		
Infektionsstatus	0	aseptisch		
	1	vorgehender/ Verdacht auf Infektion		
	4	septisch		
NSAR-Einnahme	0	nein		
	1	ja		
Steroid-Einnahme	0	nein		
	1	ja		
Raucherstatus	0	nein		
	5	ja		
Gruppe 1: 0 – 19		Gruppe 2: 20 – 38	Gruppe 3: 39 – 57	Gruppe 4: 58 - 76

Auf den Zustand der Weichteile wurde durch die Invasivität der vorangegangenen Eingriffe und auf das Vorhandensein von speziellen Weichteileingriffen, wie einer Vacuum-Therapie oder einer plastischen Deckung eines Defekts, rückgeschlossen. Als geringe Defekte wurden hier alle reinen

Osteosyntheseverfahren zusammengefasst. Unter behandelte Weichteildefekte fallen die Vacuum-Therapie mit einem Schwamm, Weichteil-Debridements, Kompartmentspaltungen, Therapien mit Kunsthaut oder Spalthaut sowie gestielte Lappenplastiken. Zusammengefasst wurden die höhergradigen Beeinträchtigungen. Da retrospektiv der Gefäßstatus nicht sicher zu evaluieren war, wurden alle freien Lappenplastiken, freiliegende Materialien und Knochenabschnitte sowie Ulcera und Fisteln als höchste Gruppe definiert. Der Infektionsstatus wurde an dem Tag der Erhebung des NUSS-Scores bestimmt. Unterschieden wurden hierbei eine aseptische Situation, ein vorheriger oder suspekter Infekt und ein manifester septischer Zustand. Die Laborwerte beziehen sich auf den Tag vor der ersten Pseudarthrosenoperation, ebenso wie die ASA-Klassifikation. Die Medikamente sowie der Raucher- und Diabetes-Status wurden hauptsächlich aus dem Anästhesie- und Prämedikationsprotokoll entnommen, die sich ebenfalls auf den ersten Pseudarthrosen-Eingriff beziehen.

Auch die Score-Werte wurden entsprechend der Änderungen der Parameter angepasst und die Grenzen für die Risikogruppen neu definiert.

Die Therapieempfehlungen, die das Non-Union Scoring System durch seine Risikogruppierung gibt, wurden genauer definiert. Unterscheidungsmerkmal war dabei vor allem die Art der biologischen Komponente der Operation, genauer des Knochenersatzes (s. Tabelle 11).

Tabelle 11: Definitionen der modifizierten Therapieempfehlungen in Abhängigkeit der Risikogruppe des Non-Union Scoring Systems (modifiziert nach Calori et al., 2014, p. 3)

Risikogruppe	Therapie
1	neue Osteosynthese ohne Spongiosaplastik
2	neue Osteosynthese mit lokaler Spongiosaplastik
3	neue Osteosynthese mit autologer Beckenkamm-Spongiosaplastik, allogener Knochentransplantation oder anderen Knochenersatzmaterialien
4	Amputation, Resektion, Prothese

2.3 Befundung der Bildgebung

Für die Befundung der Röntgen- und Computertomographiebilder wurde das Programm IMPAX PACS-Suite (Agfa HealthCare, Mortsel, Belgien) der BG Klinik Tübingen verwendet. In diesem konnten mithilfe der Fallnummern die relevanten radiologischen Bilder aufgerufen werden. Der Fokus lag dabei auf den Aufnahmen der initialen Fraktur, derer, die zur Diagnose führten, und denen, die eine knöcherne Konsolidierung (falls eingetreten) dokumentierten. Hierfür wurde die knöcherne Durchbauung von mindestens drei Kortices als Maßstab herangezogen. Zusätzlich wurden Informationen über die Lokalisation der Fraktur, dem Typus nach der AO-Klassifikation, die gebräuchlichen lokalen Klassifikationen, die Art der Pseudarthrose nach Weber und Cech (Weber and Cech, 1973, pp. 39–44) und eine eventuell vorhandene Dislokation dokumentiert. Die Begutachtung der Bildgebung erfolgte durch drei voneinander unabhängige Gutachter, einem Oberarzt, einem Assistenzarzt und einem dafür geschulten Doktoranden.

2.3.1 Weber/Cech-Klassifikation

Entsprechend der Klassifikation von Pseudarthrosen nach Weber und Cech (Weber and Cech, 1973, pp. 39–44) wurden alle radiologischen Bilder die zur Diagnosestellung führten, wie oben beschrieben, gesichtet und beurteilt. Dabei wurde zwischen hypertropher 1a (Elefantenfuß-Pseudarthrose), 1b (Pferdefuß-Pseudarthrose), 1c (oligotrophe Pseudarthrose) und atropher Pseudarthrose unterschieden. Ein Schema ist in Abbildung 18 zu sehen.

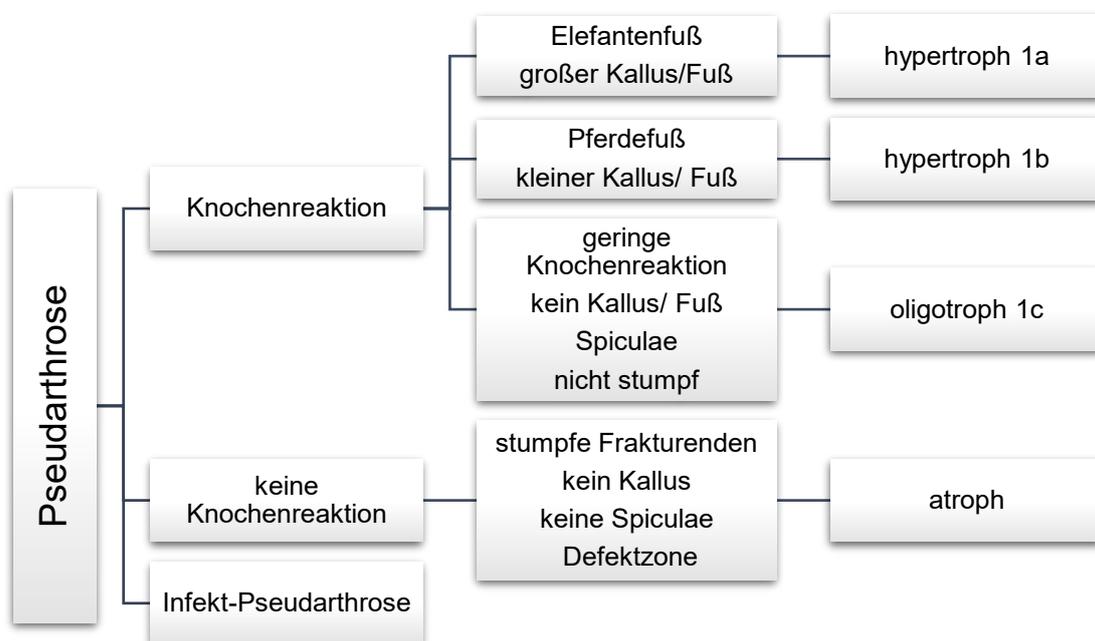


Abbildung 18: Beurteilungsschema für Pseudarthrosen nach der Weber und Cech-Klassifikation (Weber and Cech, 1973, pp. 39–44)

Für die Clavicula konnte das gezeigte System nur sinnvoll angewendet werden, wenn die Pseudarthrosenenden nicht disloziert waren. Bei dislozierten Pseudarthrosen kann sich keine typische Form im Sinne eines Elefanten- oder Pferdefußes bilden, obwohl sie eine eindeutige hypertrophe Kallusbildung zeigten. Für diesen Fall wurde ein selbst angepasstes System herangezogen (s. Abbildung 19).

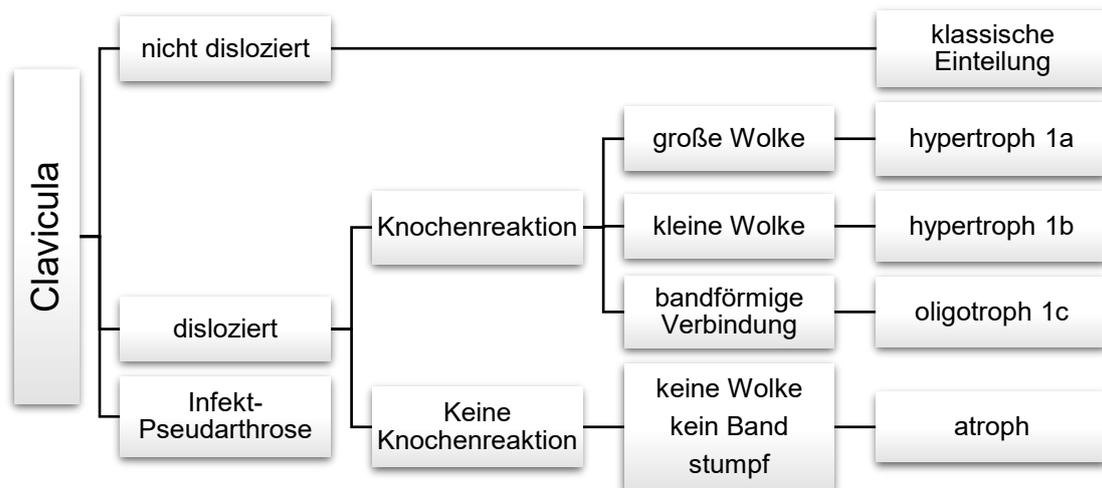


Abbildung 19: Angepasstes Klassifikationssystem für Pseudarthrosen der Clavicula (Eigene Abbildung)

2.4 Umwandlung in Statistiktabelle

Die Arbeitstabelle, die in Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, Washington, USA) erstellt wurde und alle aufgeführten Parameter enthält, wurde im nächsten Schritt in eine codierte Form überführt. Durch die Verwendung von Buchstabencodes sollte die statistische Auswertung mit der Software SPSS (IBM Corp., Armonk, New York, USA) ermöglicht werden. Diese Verschlüsselung wurde entweder händisch oder mit Hilfe der Sortierfunktion und dem Erstellen und Verwenden von Funktionen in Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, Washington, USA) durchgeführt. Hierfür wurden alle in Textform vorliegenden Inhalte nach dem Schema der Arbeitsgruppe codiert und zwei neue Tabellen erstellt. Davon beinhaltet eine nur Patienten, deren Score vollständig erhoben wurde. Diese enthält die jeweiligen Punktwerte, den Score-Wert, die NUSS-Risikogruppe, die retrospektive tatsächliche Risikogruppe, Patientendaten sowie die Ausheilung nach der ersten Pseudarthrosen-Operation. Die zweite Tabelle enthält alle recherchierten Items inklusive dem Non-Union Scoring System. Eine Erweiterung der Abkürzungen mit spezifischen Codes, welche für diese Arbeit benötigt worden sind, wurde hinzugefügt.

2.5 Statische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen (unterstützt durch Dr. Lina Maria Serna Higuera) durchgeführt. Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp) verwendet. Es wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ definiert. Die erhobenen Daten waren nicht normalverteilt. Es wurden der Chi-Quadrat-Test für dichotome unabhängige Variablen, der Mann-Whitney-U-Test für intervallverteilte Variablen ohne Normalverteilung und der Kruskal-Wallis-Test bei nicht normalverteilten unabhängigen Variablen in Kombination verwendet. Damit wurden jeweils, wie unten angegeben, die verschiedenen Ausprägungen innerhalb einer Gruppe verglichen.

2.5.1 Gruppenbildung

Für die statistische Auswertung wurden Gruppen definiert, die miteinander verglichen wurden. Dabei wurden bereits bekannte und relevante Unterscheidungsmerkmale sowie eigene Überlegungen herangezogen. Diese unterteilen sich in die Art der Pseudarthrose, verschiedene Patientendaten, die unterschiedlichen Lokalisationen, die Art und Klassifikation der Fraktur, die operative Versorgung der Fraktur, der Risikoeinschätzung und dem Therapieverschlagn, sowohl durch das Non-Union Scoring System als auch der tatsächlich durchgeführten Therapie, sowie dem klinischen Verlauf.

2.5.2 Endpunkte

2.5.2.1 Ausheilung

Einer der Endpunkte war die Ausheilung einer Pseudarthrose, die für verschiedene Gruppen verglichen wurde. Dabei wurde zwischen dem generellen Heilungserfolg, welcher beschreibt ob eine Heilung erreicht wurde, und der Heilungsdauer im Falle einer knöchernen Konsolidierung unterschieden. Der Einfluss von verschiedenen patientenspezifischen Eigenschaften, den Therapiestrategien und Risikofaktoren wurde analysiert.

2.5.2.2 Non-Union Scoring System

Durch die nachträgliche Bewertung der Pseudarthrosen und die Erhebung des Non-Union Scoring Systems können retrospektiv die verschiedenen Fälle mit der tatsächlich durchgeführten Therapiestrategie verglichen werden. Zum einen war eine Validierung des NUSS-Scores für Pseudarthrosen der oberen Extremität mit der Expertenmeinung aus der BG Klinik Tübingen möglich. Zum anderen konnten Unterschiede analysiert werden, für den Fall, dass die Einschätzung der Risikogruppe nicht übereinstimmte. Interessant war auch hierbei der Heilungserfolg/ -dauer, denn dadurch konnte eine Aussage über die Stärke der Empfehlung des Non-Union Scoring System vorgenommen werden.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analyse

3.1.1 Geschlecht und Alter

Von den 312 eingeschlossenen Patienten waren 116 (37,2 %) weiblich und 196 (62,8 %) männlich. Bei der Altersverteilung ergab sich folgendes Bild (vgl. Abbildung 20). Es zeigte sich eine Verteilung von 18,2 bis 87,3 Jahren.

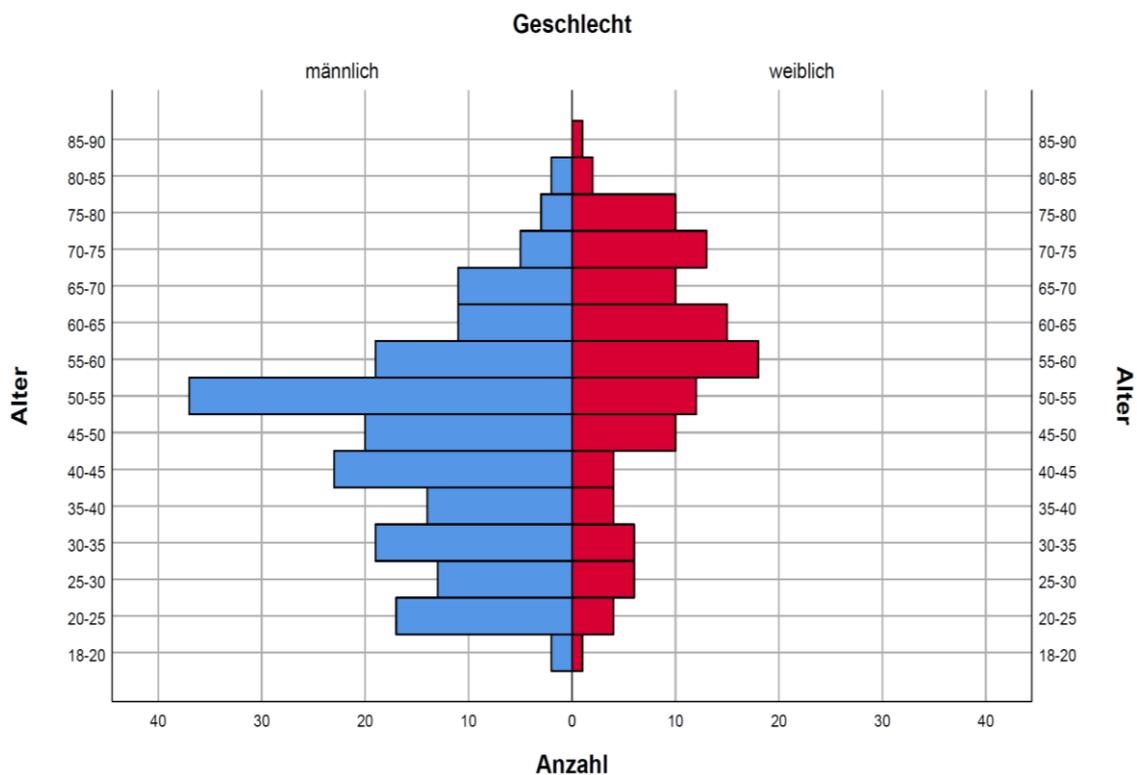


Abbildung 20: Alterspyramide aufgetrennt nach Geschlecht (Eigene Abbildung)

Es ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied für das Alter bei Diagnosestellung zwischen den Geschlechtern ($p < 0,001$, Mann-Whitney-U-Test). Der Median beträgt 58,2 Jahre bei den Frauen und 47,2 Jahre bei den Männern, für das gesamte Kollektiv lag er bei 51,88 Jahren (s. Abbildung 21).

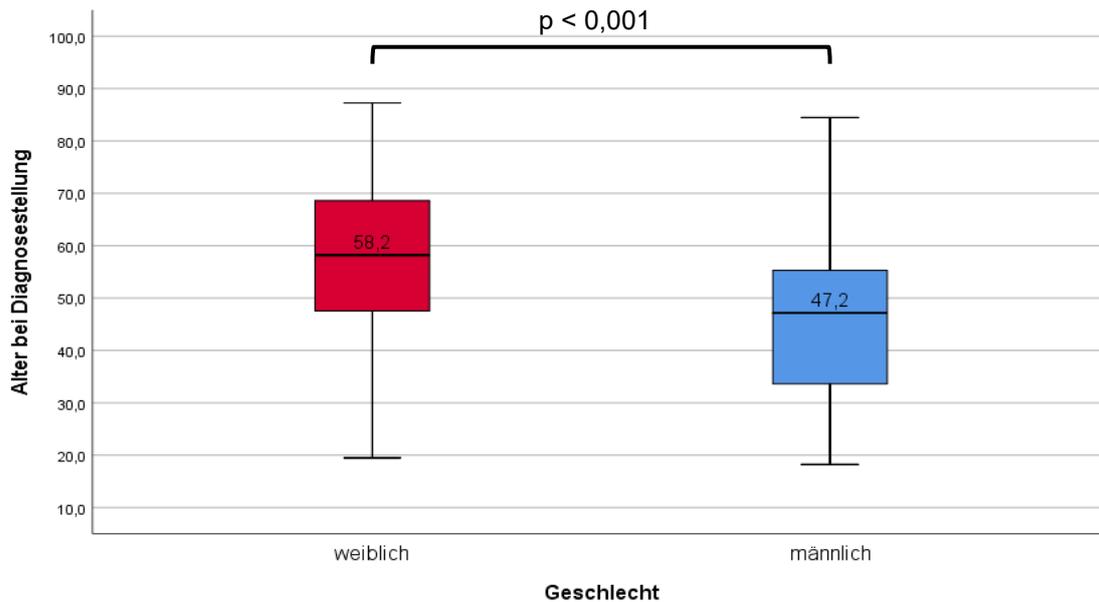


Abbildung 21: Boxplot des Alters bei Diagnosestellung in Abhängigkeit des Geschlechts (Eigene Abbildung)

3.1.2 Lokalisation und Knochenabschnitt

88 (28,2 %) Pseudarthrosen wurden an der Clavicula, 112 (35,9 %) am Humerus, 57 (18,3 %) am Radius und 55 (17,6 %) an der Ulna beobachtet. Insgesamt waren 137 (43,9 %) Pseudarthrosen an den gelenknahen Abschnitten der Knochen und 175 (56,1 %) im Schaftbereich (s. Abbildung 22).

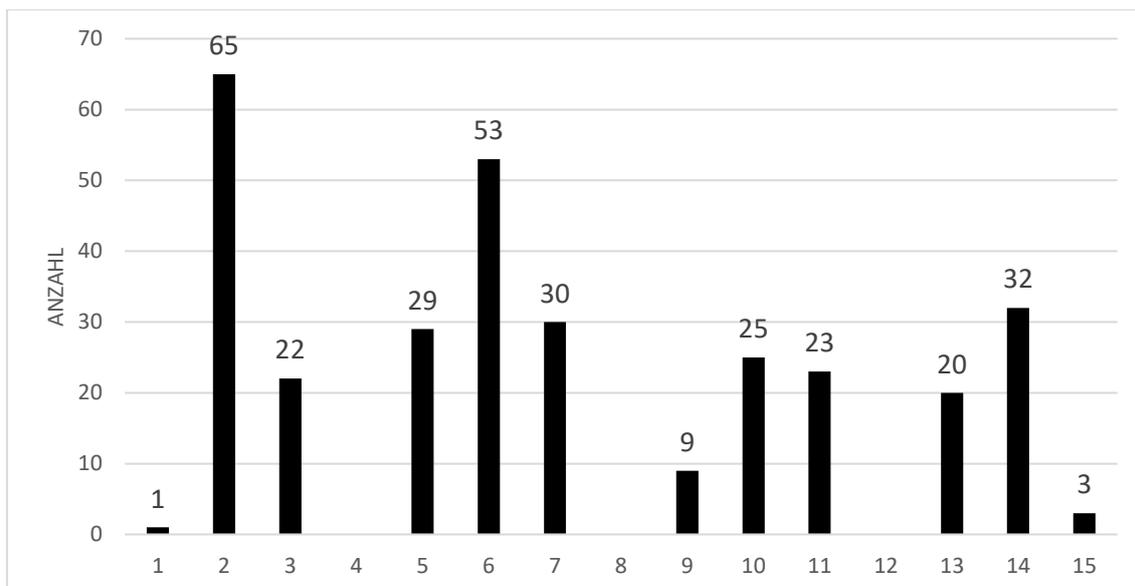


Abbildung 22: Anatomische Verteilung der Pseudarthrosen (Eigene Abbildung)

In den durchgeführten Analysen zeigte sich eine Sonderrolle der Clavicula im Vergleich zu den übrigen untersuchten Röhrenknochen (Humerus, Radius und Ulna). Aufgrund der sich unterscheidenden Anatomie wurde die Clavicula in den folgenden Abschnitten gesondert betrachtet.

3.1.3 Frakturtyp

Die Frakturtypen nach der AO-Klassifikation verteilten sich wie in Abbildung 23 zu sehen ist. Dabei waren 180 (57,7 %) der Pseudarthrosen auf eine Typ-A Fraktur nach AO zurückzuführen, 57 (18,3 %) auf eine Typ-B und 72 (23,1 %) auf eine Typ-C.

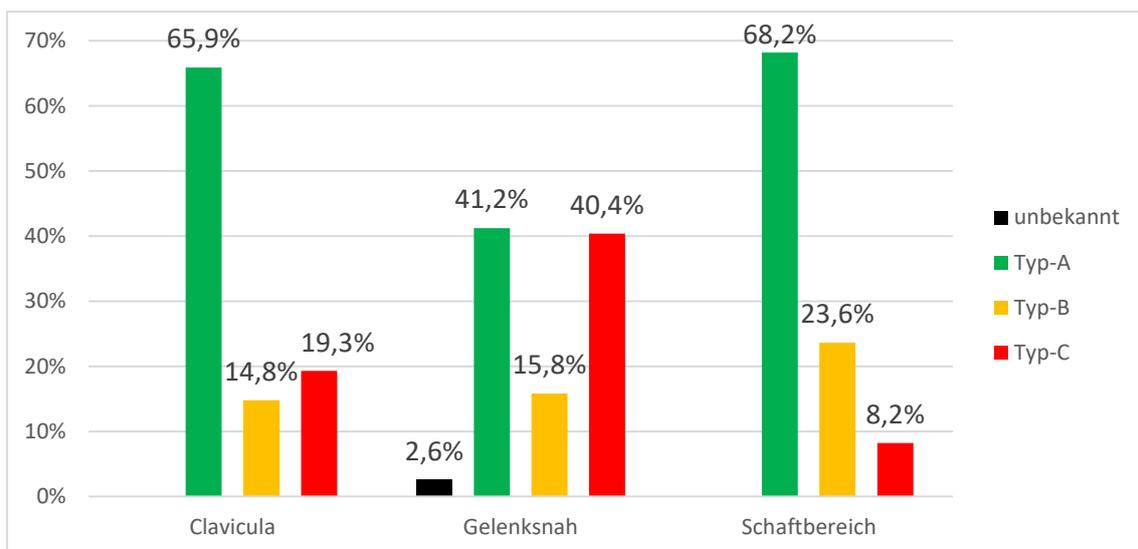


Abbildung 23: Verteilung der Frakturtypen nach AO-Klassifikation in unterschiedlichen anatomischen Regionen (Eigene Darstellung)

3.1.4 Art der Pseudarthrose

Es konnten 136 (43,6 %) atrophe, 93 (29,8 %) hypertrophe und 82 (26,3 %) oligotrophe Pseudarthrose nach Weber und Cech (Weber and Cech, 1973, pp. 39–44) klassifiziert werden. Bei einem Fall (0,3 %) konnte die Pseudarthrose aufgrund fehlender Bildgebung und Dokumentation nicht bestimmt werden. Differenzierte man die Art der Pseudarthrose zusätzlich an den unterschiedlichen

Knochenabschnitte, so ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test) mit einer Effektstärke von Phi gleich 0,328 (s. Abbildung 24).

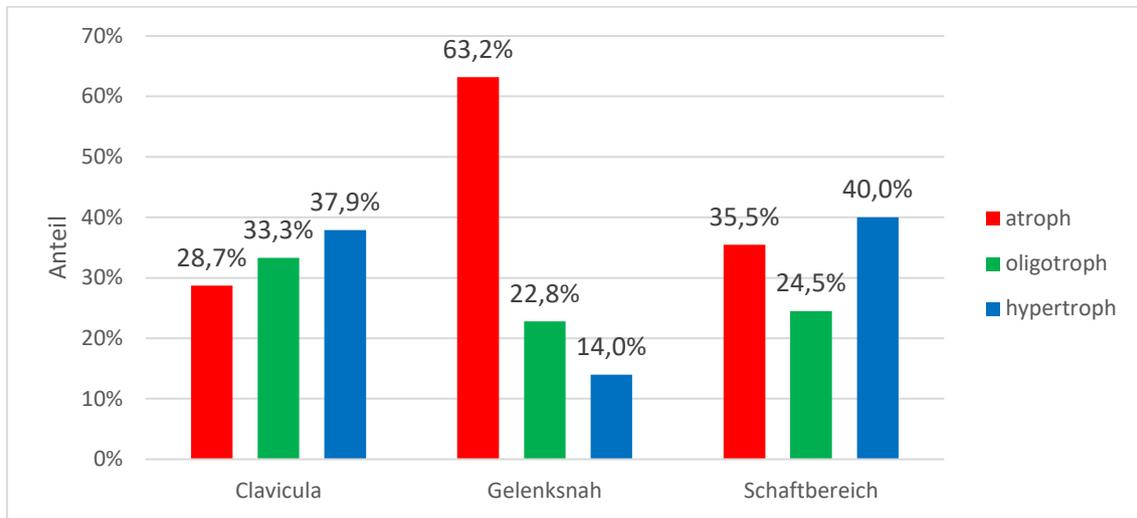


Abbildung 24: Anteil der verschiedenen Pseudarthrosen-Arten in unterschiedlichen Knochenabschnitten (Eigene Darstellung)

Ebenfalls hochsignifikant war der Unterschied bei der Verteilung der Pseudarthrosen-Art bezogen auf die vier verschiedenen Lokalisationen ($p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test) (s. Abbildung 25).

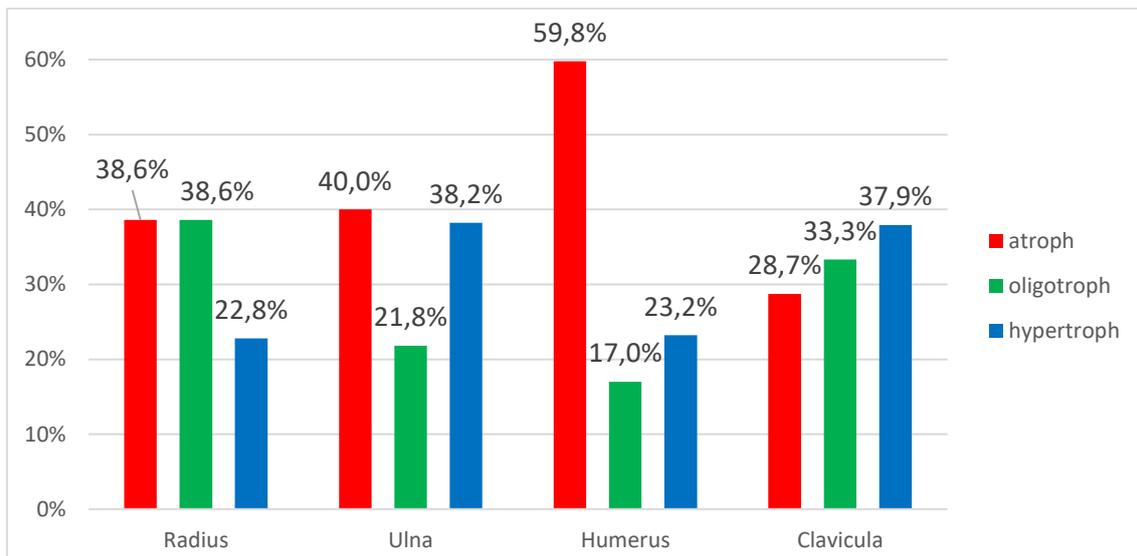


Abbildung 25: Verteilung der Pseudarthrosen-Arten an den unterschiedlichen Lokalisationen (Eigene Darstellung)

Auch die Unterschiede zwischen den Fraktur-Typen zeigten sich signifikant ($p = 0,005$, Chi-Quadrat-Test) mit einer Effektstärke von 0,220 (s. Abbildung 26).

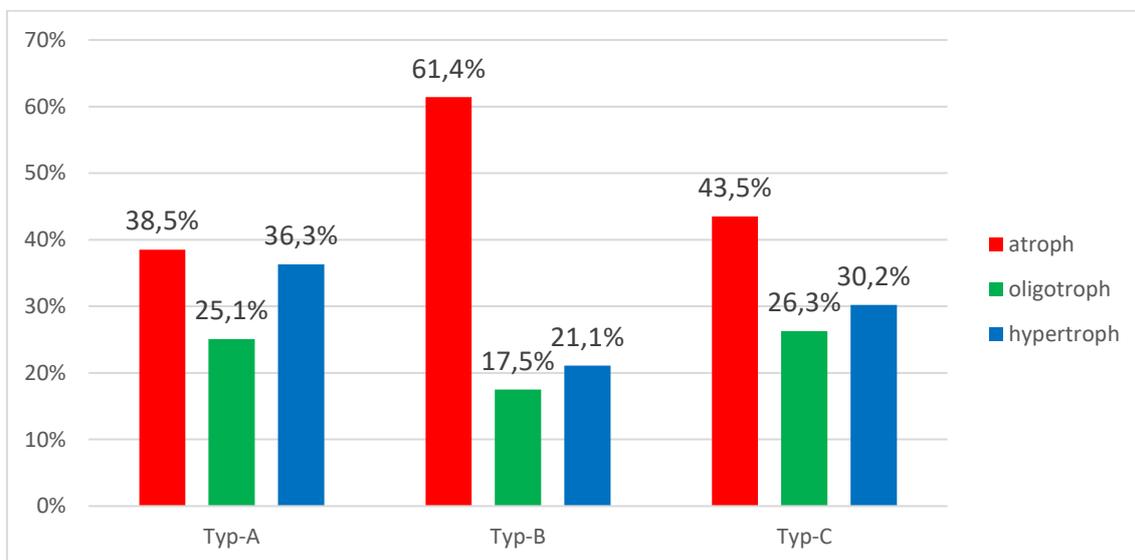


Abbildung 26: Verteilung der Pseudarthrose-Arten unter den verschiedenen Frakturtypen (Eigene Darstellung)

3.1.5 Therapieform Art des operativen Verfahrens

239 (76,6 %) Patienten wurden bei der ersten Pseudarthrosen-Operation mit einer Platte versorgt. 72 (23,1 %) wurden mit einer anderen Therapieart behandelt, davon 25 (34,7 %) durch Dekortikation ohne Verfahrenswechsel.

3.1.6 Spongiosa-Therapie

226 (72,4 %) Patienten erhielten bei der ersten Pseudarthrosen-Operation eine Spongiosa-Transplantation, 86 (27,6 %) erhielten keine Spongiosplastik. Erstgenannte unterteilen sich in 106 (34 %) Beckenkammspongiosa, 101 (32,4 %) lokale Spongiosa und 19 (6,1 %) Spongiosa von einer anderen Lokalisation auf (s. Abbildung 27).

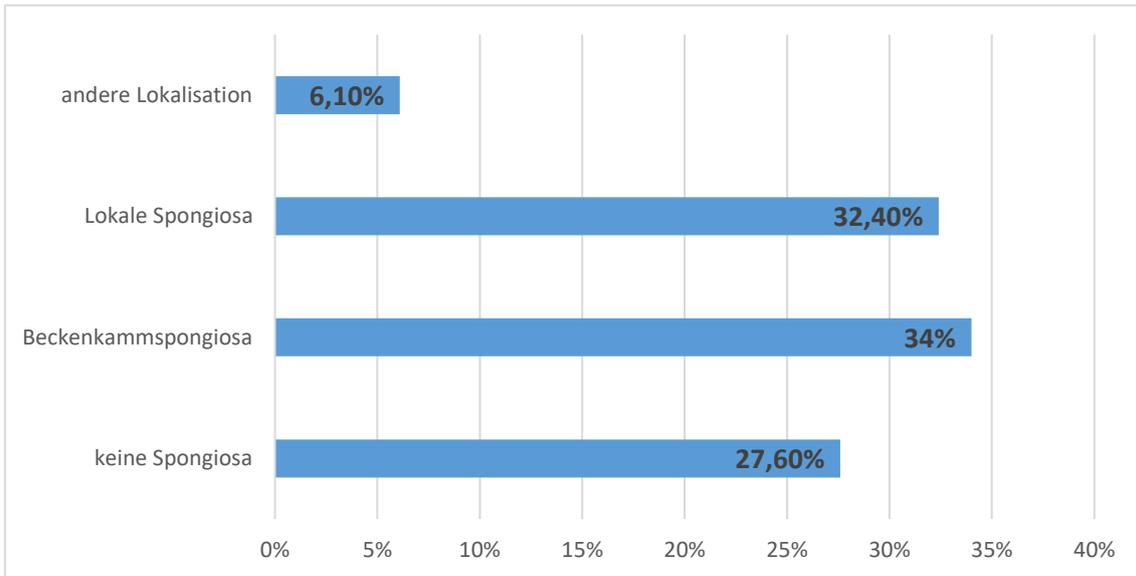


Abbildung 27: Aufteilung der Therapie mit und ohne Spongiosatransplantation und deren Hebestelle (Eigene Darstellung)

3.1.7 Verteilung der Risikofaktoren über das Gesamtkollektiv

Eine Übersicht über die erhobenen Risikofaktoren und deren Häufigkeiten sind in Tabelle 12 zu sehen. Die Daten beziehen sich auf das Gesamtkollektiv von 312 Patientenfällen.

Tabelle 12: Auflistung der erhobenen Risikofaktoren und deren absolute und relative Häufigkeit (Eigene Darstellung)

Risikofaktor	Absolute Häufigkeit (von 312)	Prozent
ASA 1	99	31,7 %
ASA 2	180	57,7 %
ASA 3	33	10,6 %
ASA 4	0	0 %
Raucher	97	31,1 %
Nichtraucher	215	68,9 %
NSAR	45	14,4 %
keine NSAR	267	85,6 %
kardiovaskuläre Erkrankung	95	30,4 %
keine kardiovaskuläre Erkrankung	217	69,6 %
Diabetes mellitus	35	11,2 %
keinen Diabetes mellitus	277	88,8 %
rheumatische Erkrankung	4	1,3 %
keine Rheumatische Erkrankung	308	98,7 %
neurologische Erkrankung	9	2,9 %
keine neurologische Erkrankung	303	97,1 %
Lungenerkrankung	26	8,3 %
keine Lungenerkrankung	286	91,7 %
Nierenerkrankung	3	1 %
keine Nierenerkrankung	309	99 %
Karzinom	15	4,8 %
kein Karzinom	297	95,2 %
Untergewicht (BMI < 18,5)	4	1,3 %
Normalgewicht (BMI 18,5 – 25)	118	37,8 %
Präadipositas (BMI 25 -30)	121	38,8 %
Adipositas (BMI > 30)	68	21,8 %

3.2 Auswertung nach Heilungserfolg

Insgesamt waren 224 (71,8 %) Patienten ausgeheilt, bei 29 (9,3 %) wurde keine Heilung erreicht und 59 (18,9 %) konnten nicht nachverfolgt werden (s. Abbildung 28). Letztere wurden, wenn nicht anders angegeben als Drop-out aus der Auswertung ausgeschlossen.

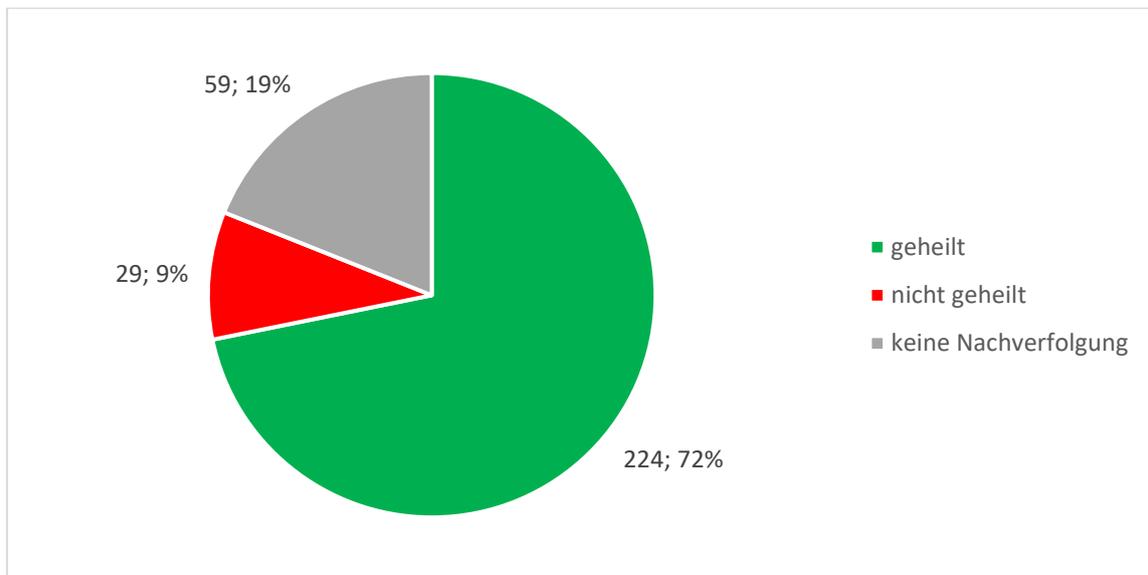


Abbildung 28: Verteilung der Patientenfälle nach dem Endpunkt Heilungserfolg(Eigene Darstellung)

3.2.1 Geschlecht

Von den 116 Frauen waren 73,3 % ausgeheilt, 10,3 % nicht verheilt und 16,4 % konnten nicht nachverfolgt werden. Bei den 196 Männern waren 70,9 % ausgeheilt, 8,7 % nicht ausgeheilt und 20,4 % nicht weiter nachverfolgt. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p = 0,637$, Chi-Quadrat-Test).

3.2.2 Alter

Das Alter der Patienten hatte einen signifikanten Einfluss auf den Heilungserfolg ($p = 0,026$, Mann-Whitney-U-Test), jedoch mit einer schwachen Effektstärke von 0,14 (s. Abbildung 29). Mit zunehmendem Alter war eine Abnahme der Heilungswahrscheinlichkeit zu beobachten.

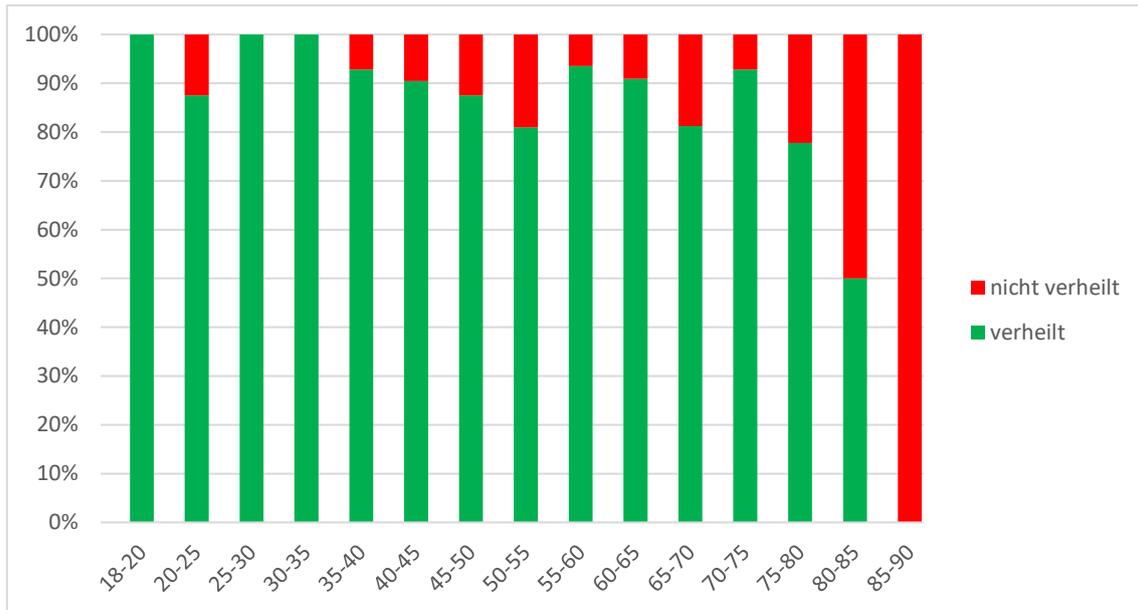


Abbildung 29: Prozentuale Verteilung des Heilungserfolges in den unterschiedlichen Altersgruppen (Eigene Darstellung)

Im Folgenden wurde die Kohorte anhand des medianen Alters an der nächsten Altersgrenze bei 55 Jahren in zwei Hälften aufgeteilt. Vergleicht man diese, so heilten bei den jüngeren Patienten (192 Fälle) 72,9 % aus, bei 8,3 % kam es zu keiner Heilung und bei 18,8 % konnte die Heilung nicht nachvollzogen werden. Bei den älteren Patienten (120 Fälle) konnte in 70 % der Fälle eine Heilung beobachtet werden, bei 10,8 % keine Heilung und bei 19,2 % keine Aussage getroffen werden. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den über und unter 55-jährigen ($p = 0,744$, Chi-Quadrat-Test).

Es wurde zusätzlich zu der Altersgrenze von 55 Jahren das Geschlecht hinzugezogen. Dies zeigte auch hier keinen signifikanten Unterschied in der Ausheilung ($p = 0,839$, Chi-Quadrat-Test).

3.2.3 Lokalisation

Die Analyse des Therapieerfolgs an den unterschiedlichen Knochen ergab einen signifikanten Unterschied mit einem $p = 0,006$ (Chi-Quadrat-Test) und einer schwachen Effektstärke von Phi gleich 0,222. Dabei heilte die Clavicula mit einer Wahrscheinlichkeit von 97,2 %, während der Humerus eine Erfolgswahrscheinlichkeit von 80,2 % aufwies (s. Abbildung 30). Eine detailliertere Unterscheidung in Teilbereiche der verschiedenen Knochen war aufgrund der teilweisen sehr geringen Fallzahlen in diesen Gruppen statistisch nicht sinnvoll.

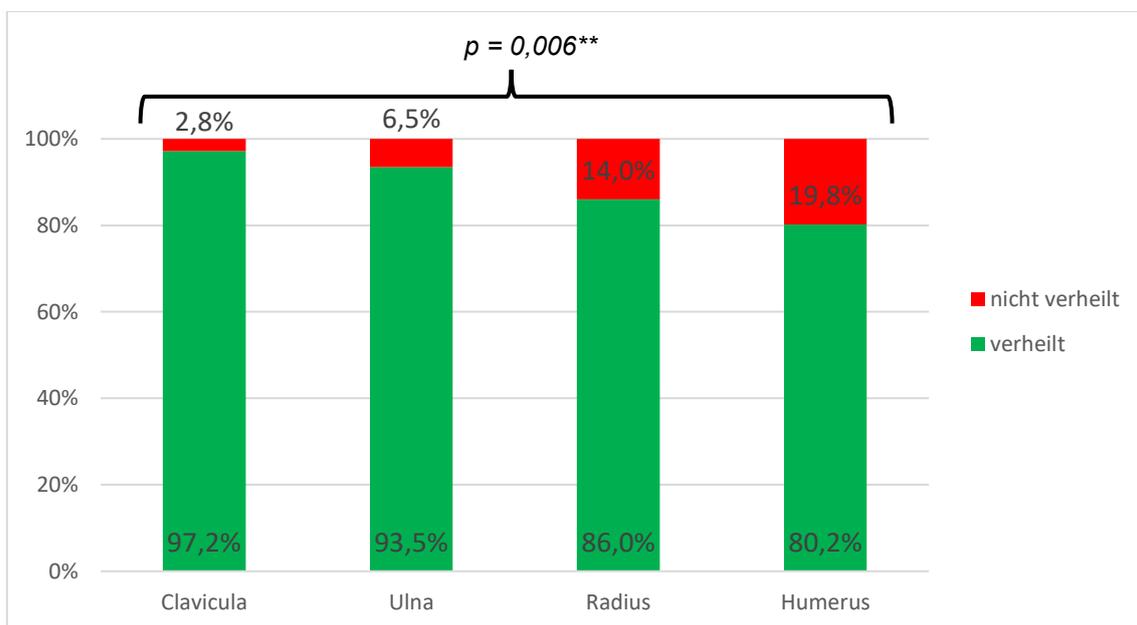


Abbildung 30: Heilungserfolg an den unterschiedlichen Knochen(Eigene Darstellung)

3.2.4 Knochenabschnitte

Unterschied man die gelenksnahen Pseudarthrose von denen im Schaftbereich und nahm die Clavicula als eigene Gruppe, so ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test) in Bezug auf den Heilungserfolg (s. Abbildung 31). Die gelenksnahen Pseudarthrosen heilten signifikant weniger wahrscheinlich. Die Effektstärke betrug 0,373.

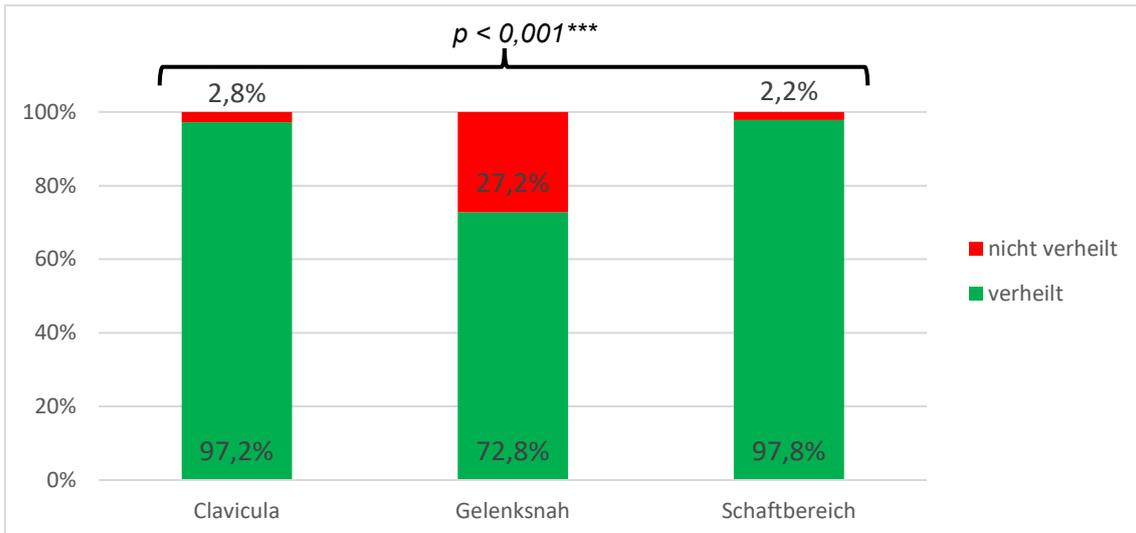


Abbildung 31: Verteilung des Heilungserfolges bei den verschiedenen Lokalisationen der Knochen exklusive der Clavicula (Eigene Darstellung)

3.2.5 Frakturtyp

In Abhängigkeit des Fraktur-Typs nach AO zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit einem $p = 0,034$ (Chi-Quadrat-Test) zwischen dem AO-Typen A und C (s. Abbildung 32). Wurde zusätzlich zum AO-Typ auch die AO-Gruppe analysiert, so erhöhte sich die Effektstärke auf einen mittelstarken Effekt mit einem Phi gleich 0,324 bei $p = 0,005$ (Chi-Quadrat-Test). Mit Zunahme des AO-Typs war eine Abnahme des Heilungserfolges zu beobachten.

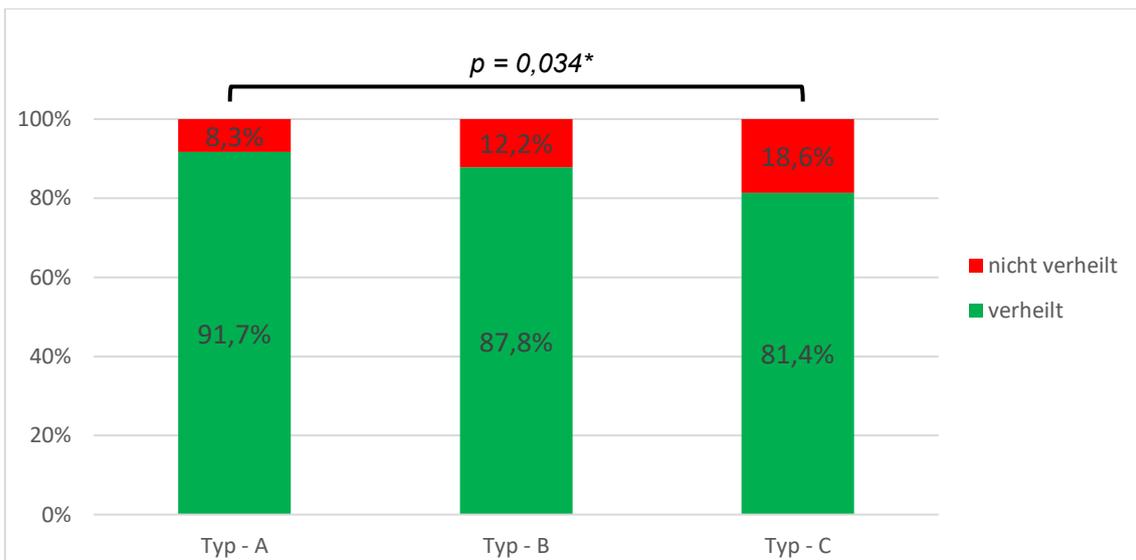


Abbildung 32: Prozentuale Verteilung des Heilungserfolges in den verschiedenen Fraktur-Typen nach AO-Klassifikation (Eigene Darstellung)

3.2.6 Art der Pseudarthrose

Untersuchte man den Unterschied des Heilungserfolges bei den verschiedenen Pseudarthrosen-Arten, so ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,038$, Chi-Quadrat-Test) mit einer schwachen Effektstärke Phi von 0,161 (s. Abbildung 33). Atrophe Pseudarthrosen zeigten hierbei die geringste Heilungstendenz.

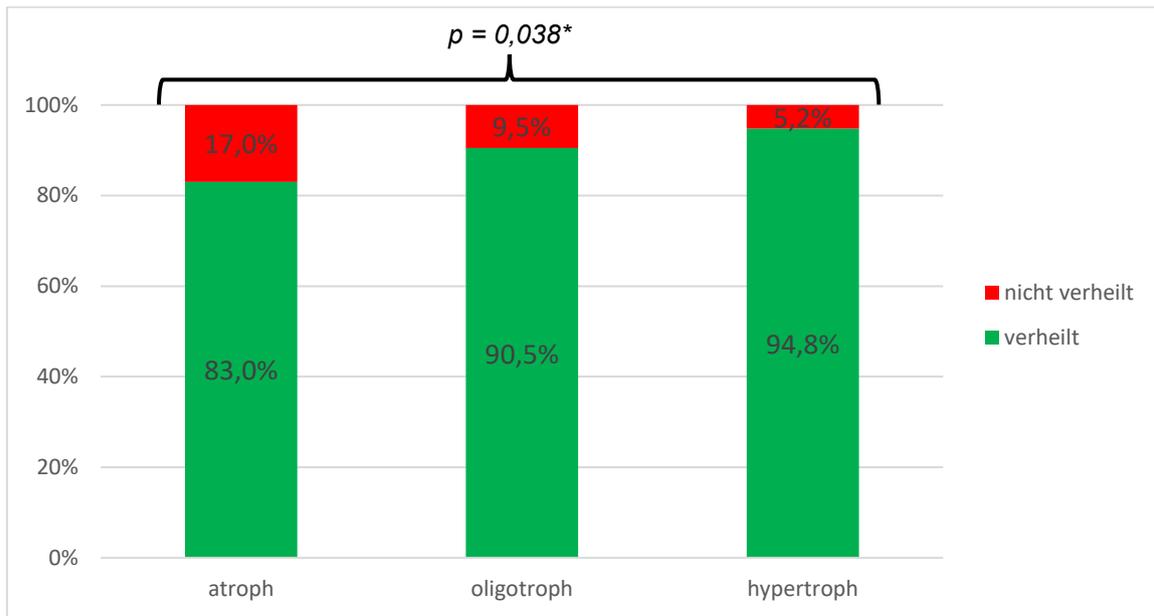


Abbildung 33: Prozentuale Verteilung des Heilungserfolges bei den unterschiedlichen Pseudarthrosen-Arten (Eigene Darstellung)

3.2.7 Therapieform

In 74,7 % der untersuchten Fälle wurde ein Plattenosteosynthese als osteosynthetisches Verfahren in der Pseudarthrosenbehandlung durchgeführt. Verglichen mit der heterogenen Gruppe aller, die nicht mit einer Platte versorgt wurden, ergibt sich ein hochsignifikanter Unterschied in Bezug auf den Therapieerfolg ($p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test). So heilten in der Gruppe mit einer Plattenosteosynthese 96,8 % der Patienten aus, während in der anderen Gruppe nur 65,1 % zur Ausheilung gebracht werden konnten (s. Abbildung 34). Dieser Effekt war mit einem Phi von 0,437 als mittelstark bewertet. Ein Vergleich der anderen Therapieformen war aufgrund der teilweise geringen Fallzahl statistisch nicht sinnvoll.

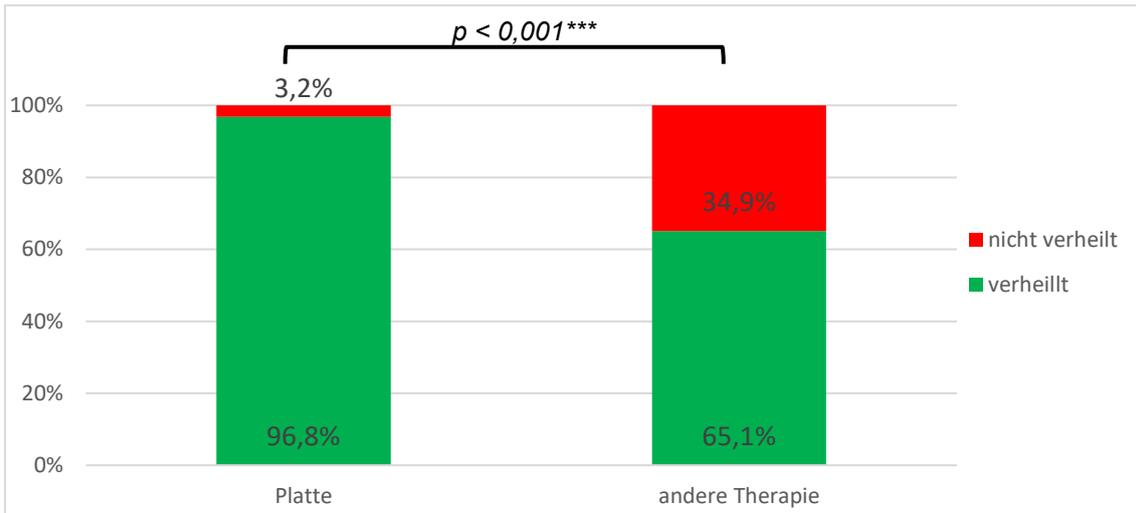


Abbildung 34: Heilungserfolg bei einer Therapie mit Platte und ohne Plattenosteosynthese (Eigene Darstellung)

Kombinierte man zusätzlich Plattenosteosynthese und Spongiosaplastik, so zeigte sich kein signifikanter Unterschied, ob man zusätzlich zu einer Plattenosteosynthese eine Spongiosaplastik durchführt oder nicht ($p = 0,458$, Chi-Quadrat-Test). Wurde keine Platte verwendet, zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen der Verwendung mit und ohne Spongiosa mit einem $p < 0,001$ und einem starken Effekt von $\Phi = 0,744$ (s. Abbildung 35).

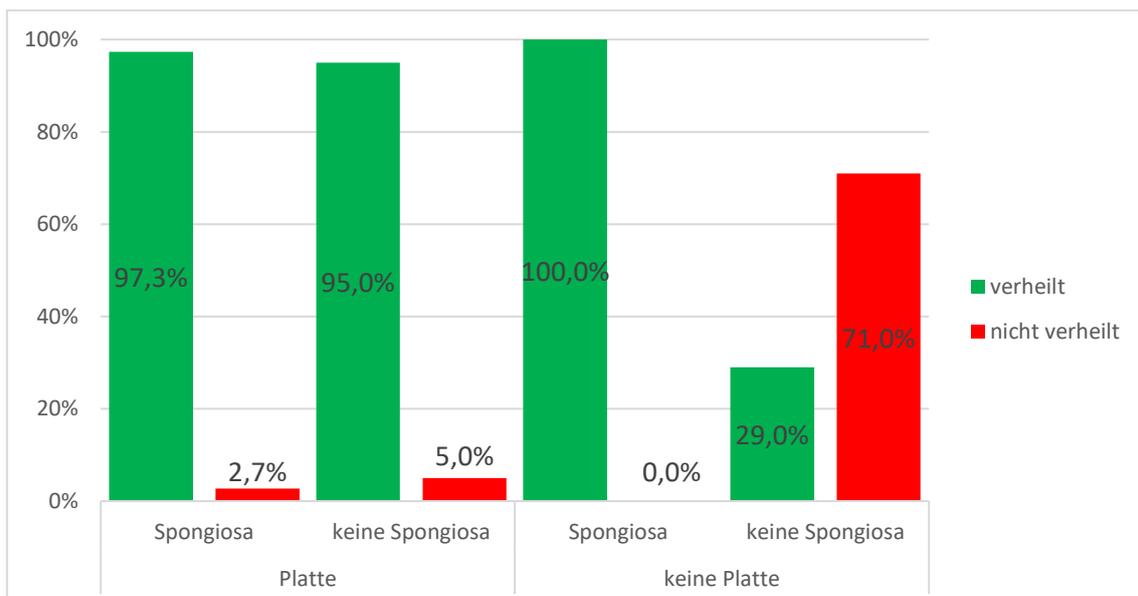


Abbildung 35: Heilungserfolg in Abhängigkeit einer Plattenosteosynthese und einer Spongiosaplastik (Eigene Darstellung)

3.2.8 Spongiosa-Therapie

Wurde die Therapie mit oder ohne Spongiosaplastik verglichen, so ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied in Bezug auf den Heilungserfolg ($p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test) mit einer Effektstärke von 0,461 (s. Abbildung 36). So konnten mit einer Spongiosaplastik 97,8 % der Patienten zur Ausheilung gebracht werden, während es ohne nur 65,3 % waren.

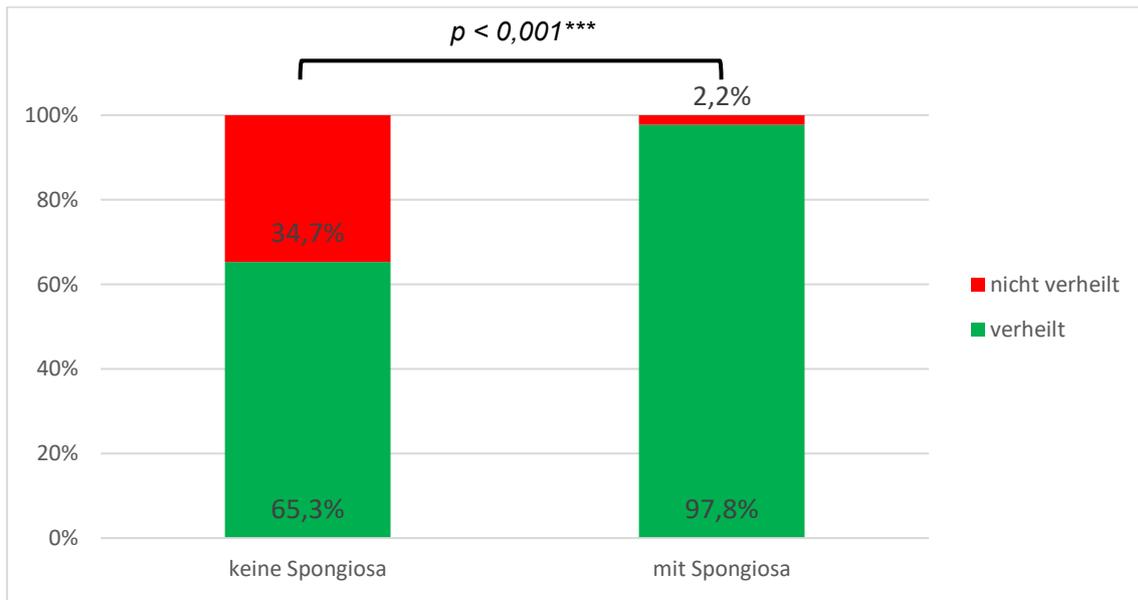


Abbildung 36: Unterschiede im Heilungserfolg in Bezug auf eine durchgeführte Spongiosaplastik (Eigene Darstellung)

Unterschied man weiter zwischen den verschiedenen Arten einer Spongiosaplastik, also zwischen einer lokalen und einem Beckenkammtransplantat, so ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,341$, Chi-Quadrat-Test) (s. Abbildung 37).

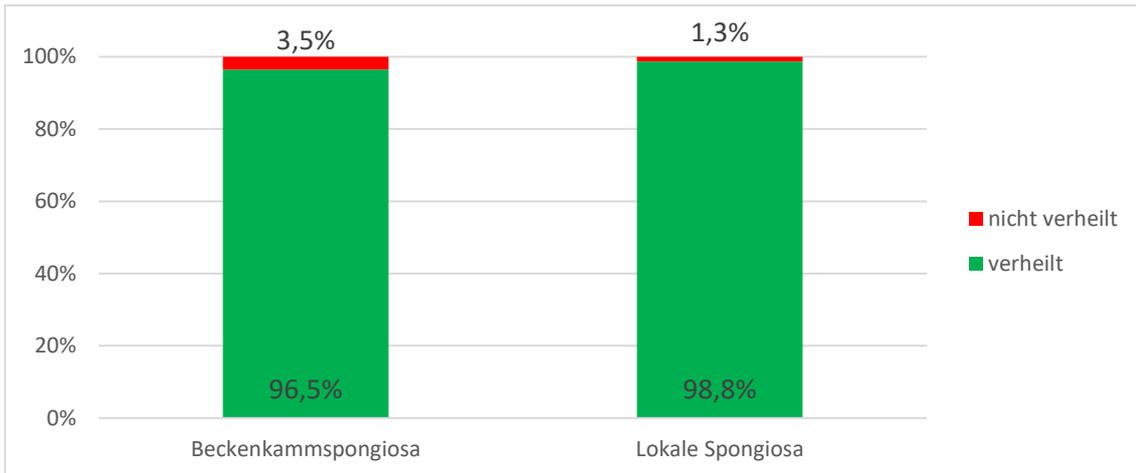


Abbildung 37: Heilungsrate bei lokaler Spongiosaplastik und der Verwendung von Beckenkammpongiosa (Eigene Darstellung)

Auch bei den unterschiedlichen Pseudarthrosen-Arten gab es keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$, Chi-Quadrat-Test) im Heilungserfolg in Abhängigkeit der Art der Spongiosaplastik (s. Abbildung 38).

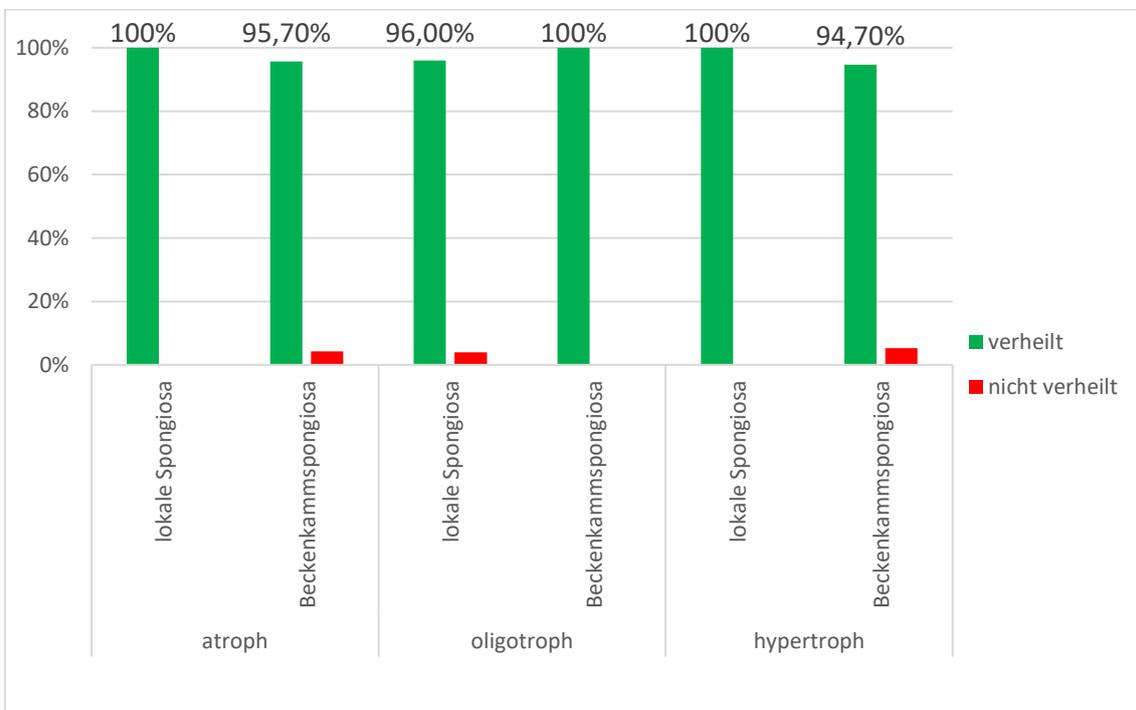


Abbildung 38: Heilungserfolg abhängig von der verwendeten Spongiosa und der Pseudarthrosen-Art (Eigene Darstellung)

3.2.9 Risikofaktoren

3.2.9.1 ASA-Klassifikation

Vergleich man die Gruppen eingeteilt nach der ASA-Klassifikationen, so ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,011$, Chi-Quadrat-Test) mit einer schwachen Effektstärke von $\Phi = 0,190$ (s. Abbildung 39). Mit zunehmender ASA-Klassifikation konnte eine Abnahme des Heilungserfolges festgestellt werden.

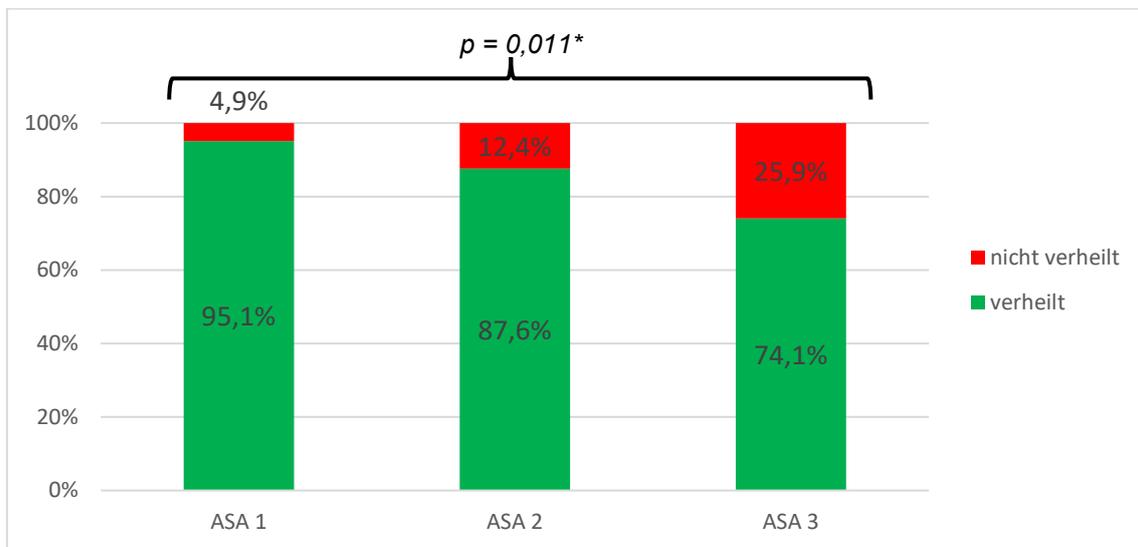


Abbildung 39: Unterschiedlicher Heilungserfolg in den verschiedenen ASA-Klassifikationen (Eigene Darstellung)

3.2.9.2 Nikotinkonsum

In der Auswertung des Heilungsergebnisses in Bezug auf das Rauchen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Raucher und Nichtraucher ($p = 0,651$, Chi-Quadrat-Test) (s. Abbildung 40).

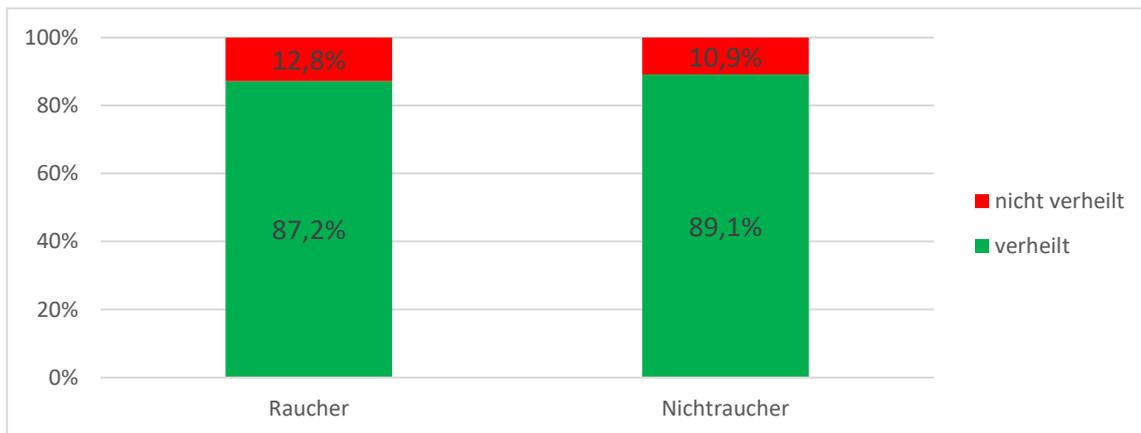


Abbildung 40: Verhältnis des Heilungserfolges bei Rauchern und Nichtrauchern (Eigene Darstellung)

3.2.9.3 Nicht steroidale Anti-Rheumatica

Diejenigen Patienten, die nicht-steroidale Anti-Rheumatica (NSAR) eingenommen hatten, heilten signifikant schlechter als diejenigen, die keine NSAR eingenommen hatten ($p = 0,036$, Chi-Quadrat-Test). Die Effektstärke Phi lag bei 0,132 (s. Abbildung 41).

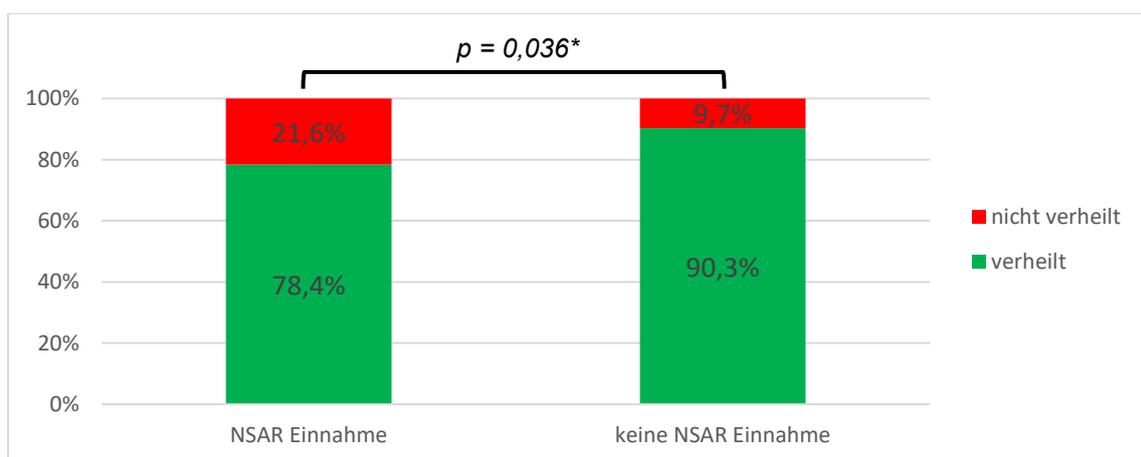


Abbildung 41: Vergleich des Heilungsergebnisses mit oder ohne NSAR-Einnahme (Eigene Darstellung)

3.2.9.4 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Die Analyse der Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Erkrankungen zeigte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Heilungsergebnis ($p = 0,725$, Chi-Quadrat-Test) (s. Abbildung 42).

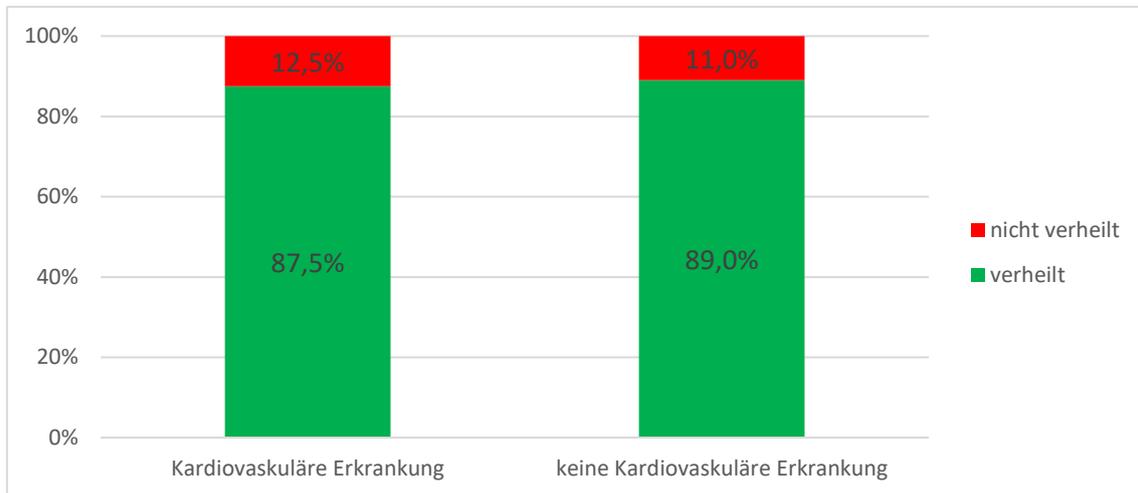


Abbildung 42: Heilungsergebnis in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen (Eigene Darstellung)

3.2.9.5 Diabetes mellitus

Auch in Hinblick auf eine Erkrankung mit einem Diabetes mellitus ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf eine generelle Ausheilung ($p = 0,732$, Chi-Quadrat-Test) (s. Abbildung 43).

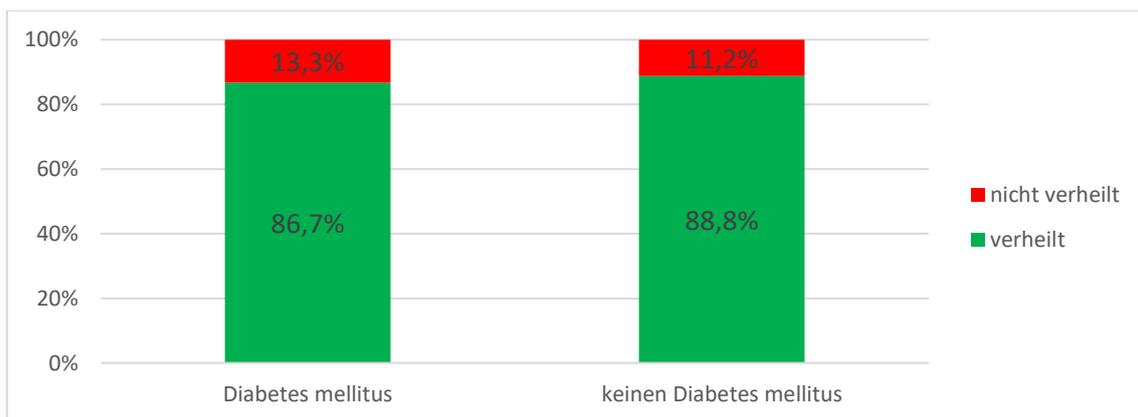


Abbildung 43: Heilungsergebnis bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus (Eigene Darstellung)

3.2.9.6 Body-Mass-Index

Vergleich man das Heilungsergebnis zwischen den verschiedenen BMI-Gruppen, so ergab sich weder im Chi-Quadrat-Test ($p = 0,326$) noch in der Kontrolle mit dem Mann-Whitney-U-Test ($p = 0,267$) signifikante Unterschiede (s. Abbildung 44).

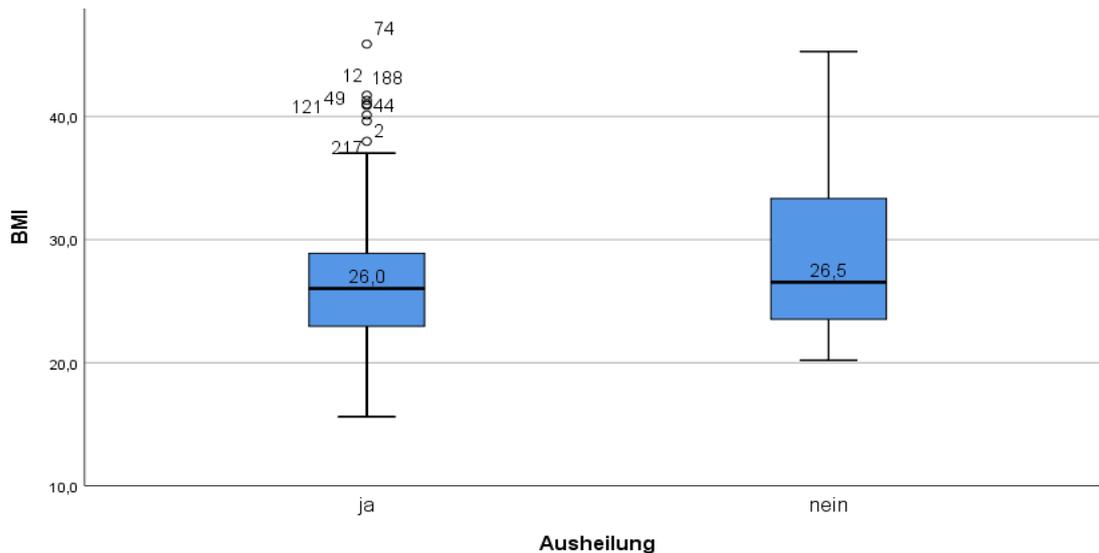


Abbildung 44: Boxplot des BMI in Abhängigkeit des Heilungsergebnisses (Eigene Darstellung)

3.2.9.7 Zusammenfassung

Zusammenfassend konnte aufgrund der durchgeführten Analysen ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Heilungserfolg mit verschiedenen Variablen gefunden werden. So zeigte sich das zunehmende Alter als Risikofaktor für einen schlechteren Therapieerfolg. Auch die anatomische Lokalisation, der Knochenabschnitt sowie der Frakturtyp zeigten entsprechende statistische Auffälligkeiten. Wie bereits zu vermuten war, hatte die Art der Pseudarthrose sowie die Art der durchgeführten Therapieform einen signifikanten Unterschied in der Ausheilung. Vor allem die Verwendung von Spongiosa resultierte in deutlich besseren Ergebnissen, unabhängig von der Entnahmestelle. Die ASA-Klassifikation zeigt als Überblick über die Nebenerkrankungen einen Rückgang im Heilungserfolg bei steigendem Wert.

3.3 Auswertung nach Heilungszeit

In diesem Kapitel werden die Einflüsse verschiedener Variablen auf die Heilungsdauer näher untersucht. Eine Übersicht zur Häufigkeitsverteilung der Heilungszeit ist in Abbildung 45 zu sehen. Die Berechnungen ergaben eine mediane Heilungszeit von 7 Monaten.

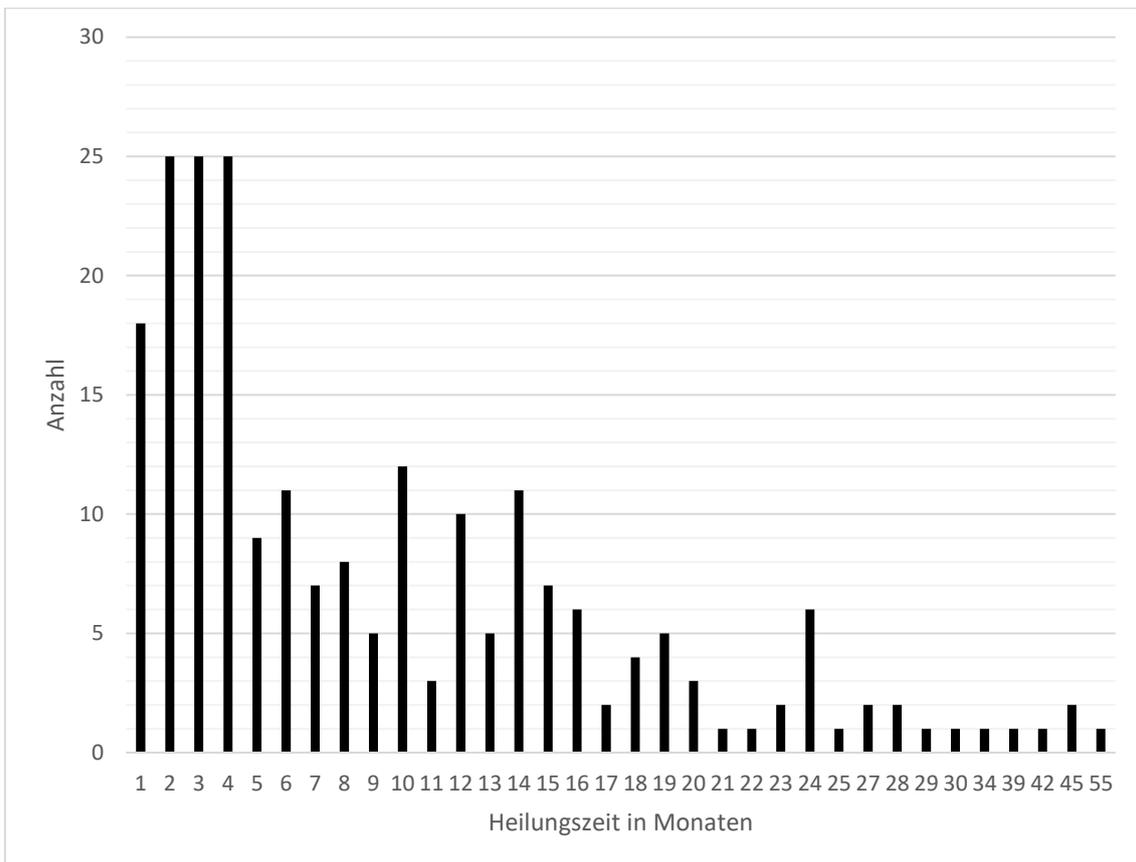


Abbildung 45: Verteilung der Heilungszeiten in Monaten (Eigene Darstellung)

3.3.1 Geschlecht

In der Analyse mit dem Mann-Whitney-U-Test ergab sich in Abhängigkeit des Geschlechts kein signifikanter Unterschied in der Heilungszeit zwischen Männern und Frauen ($p = 0,577$, Mann-Whitney-U-Test) (s. Abbildung 46).

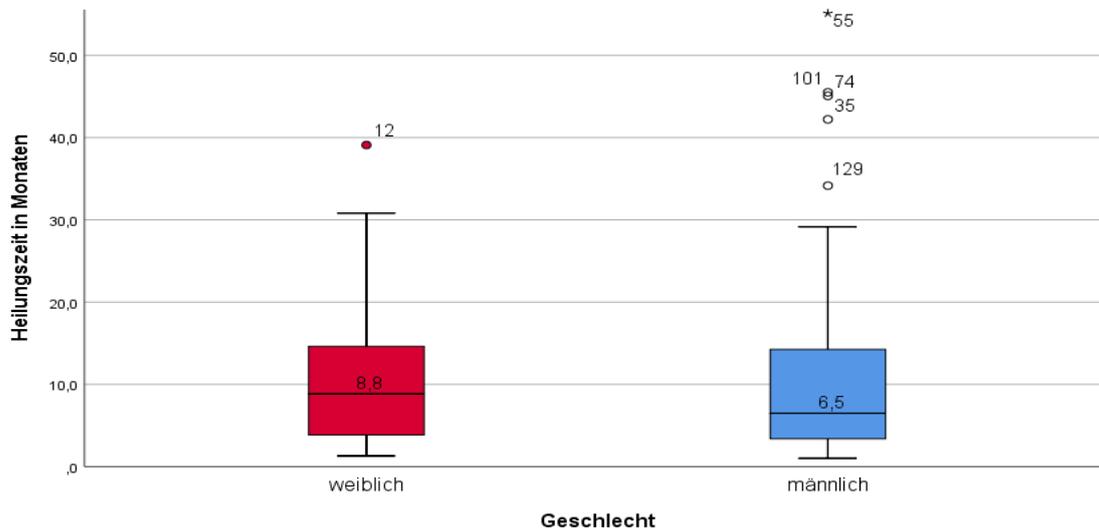


Abbildung 46: Boxplot der Heilungszeit in Abhängigkeit des Geschlechts (Eigene Darstellung)

3.3.2 Alter

In der Korrelationsanalyse nach Spearman zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Alter bei Diagnosestellung und der Heilungszeit ($r = 0,032$) (s. Abbildung 47).

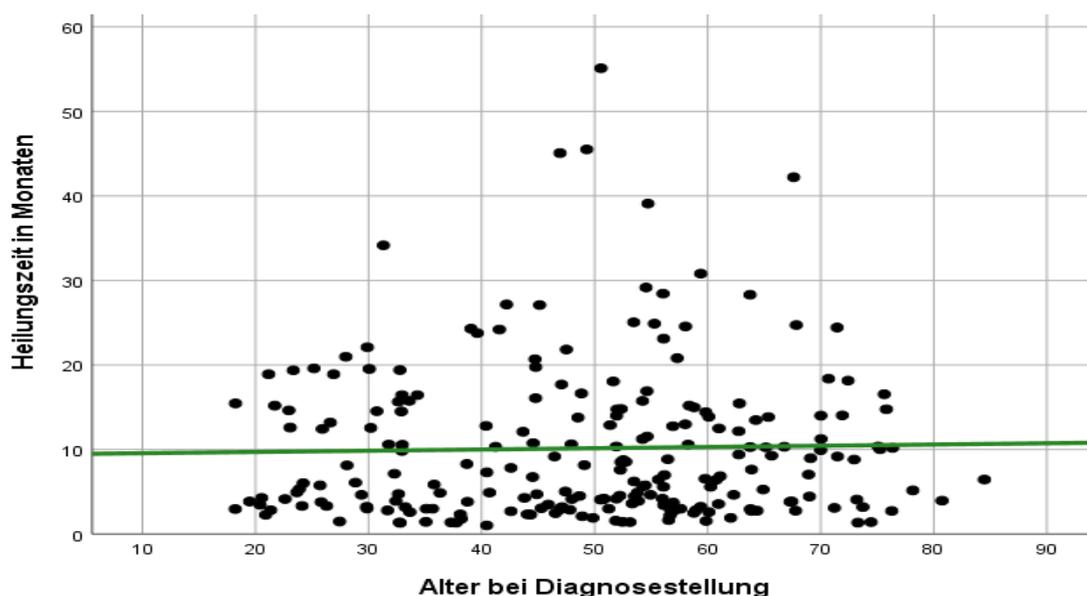


Abbildung 47: Streudiagramm der Heilungszeit in Abhängigkeit des Alters bei Diagnosestellung (Eigene Darstellung)

Verglich man die jüngere mit der älteren Hälfte der Patienten (Grenze am Median bei 51,88 Jahren) und stellte diese in Bezug zur Heilungszeit, so ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,679$, Mann-Whitney-U-Test) (s. Abbildung 48).

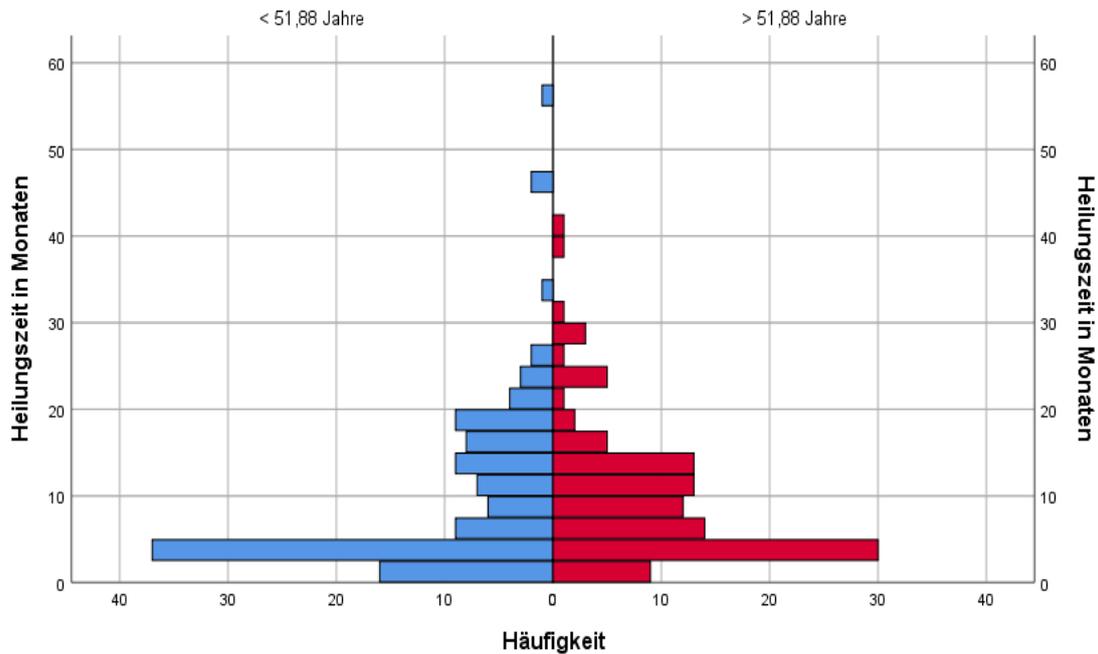


Abbildung 48: Vergleich der Heilungszeit zwischen der jüngeren und älteren Hälfte der Patienten (Eigene Darstellung)

Wurden die jeweils Jüngeren und Älteren der beiden Geschlechter, getrennt am Median der jeweiligen Gruppe, verglichen, so ergaben sich auch dort keine signifikanten Unterschiede (Frauen: $p = 0,671$; Männer: $p = 0,161$; Mann-Whitney-U-Test).

3.3.3 Lokalisation

Im Vergleich der unterschiedlichen anatomischen Lokalisationen der betroffenen Knochen ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Heilungszeit ($p = 0,798$, Kruskal-Wallis-Test) (s. Abbildung 49).

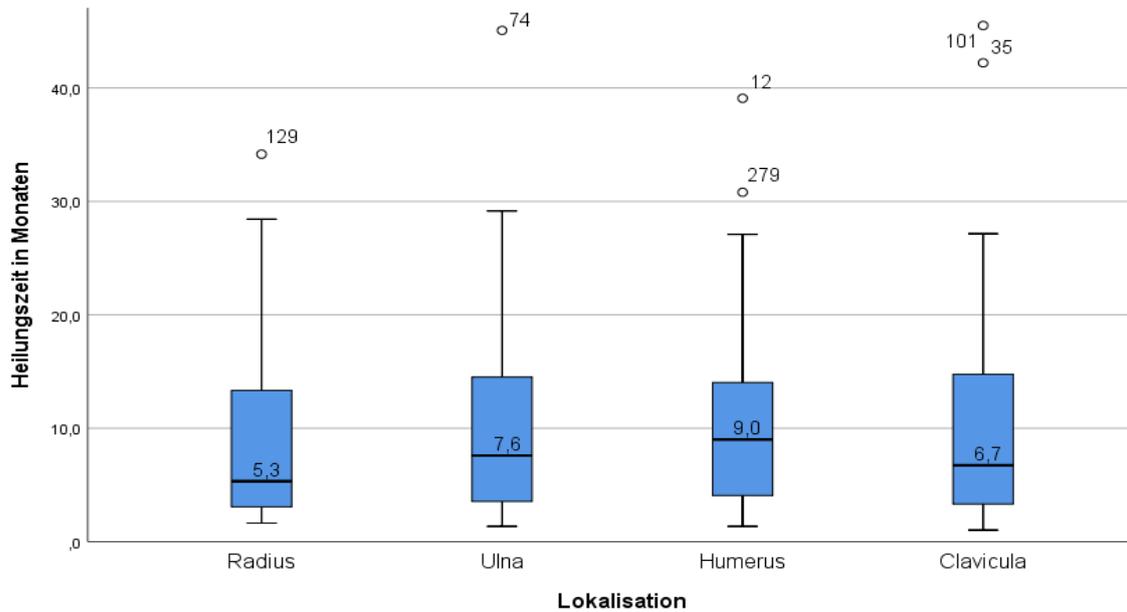


Abbildung 49: Boxplot über die Heilungszeit bei den verschiedenen Knochen (Eigene Darstellung)

3.3.4 Knochenabschnitt

Analysierte man die verschiedenen Knochenabschnitte und betrachtete die Clavicula separat, so ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Heilungszeit ($p = 0,410$; Kruskal-Wallis-Test) (s. Abbildung 50). Auch wenn Pseudarthrosen im Schaftbereich mit einem Median von 8,1 Monaten und gelenksnahe mit 5,7 Monaten eine entsprechende Differenz aufwiesen.

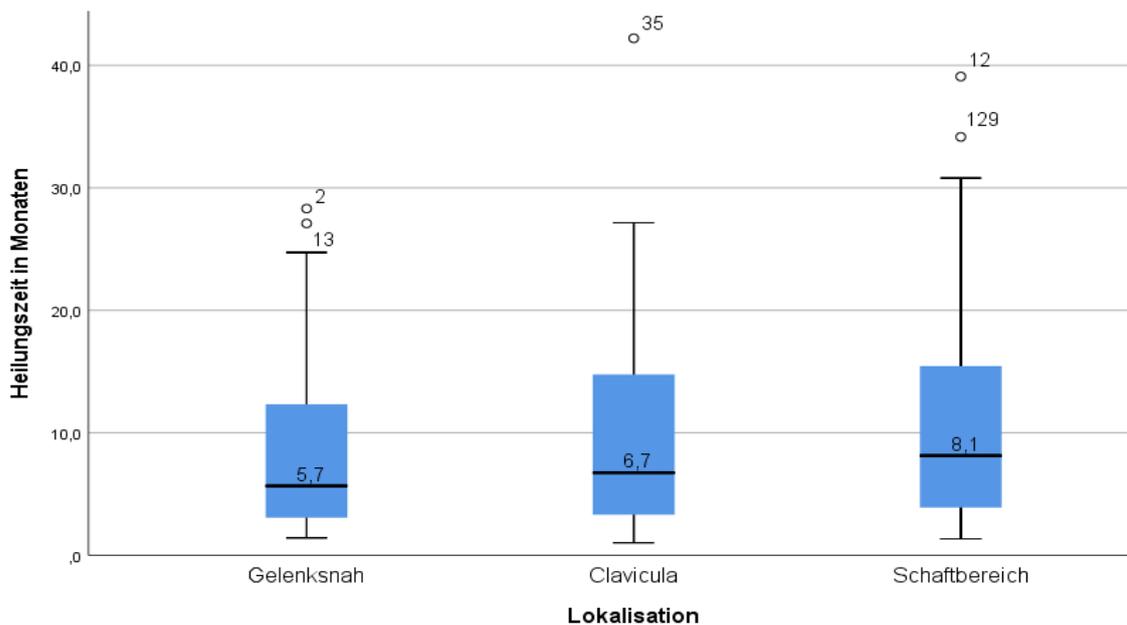


Abbildung 50: Boxplot der Heilungszeit an den unterschiedlichen Lokalisationen (Eigene Darstellung)

3.3.5 Frakturtyp

Zwischen den drei AO-Frakturtypen A, B und C bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied in Hinsicht auf die Heilungsdauer ($p = 0,741$, Kruskal-Wallis-Test) (s. Abbildung 51). Es ergaben sich hierbei mediane Heilungszeiten bei Typ A Frakturen von 7,1 Monaten, bei einer Typ B von 8,5 und bei Typ C von 5,2 Monaten.

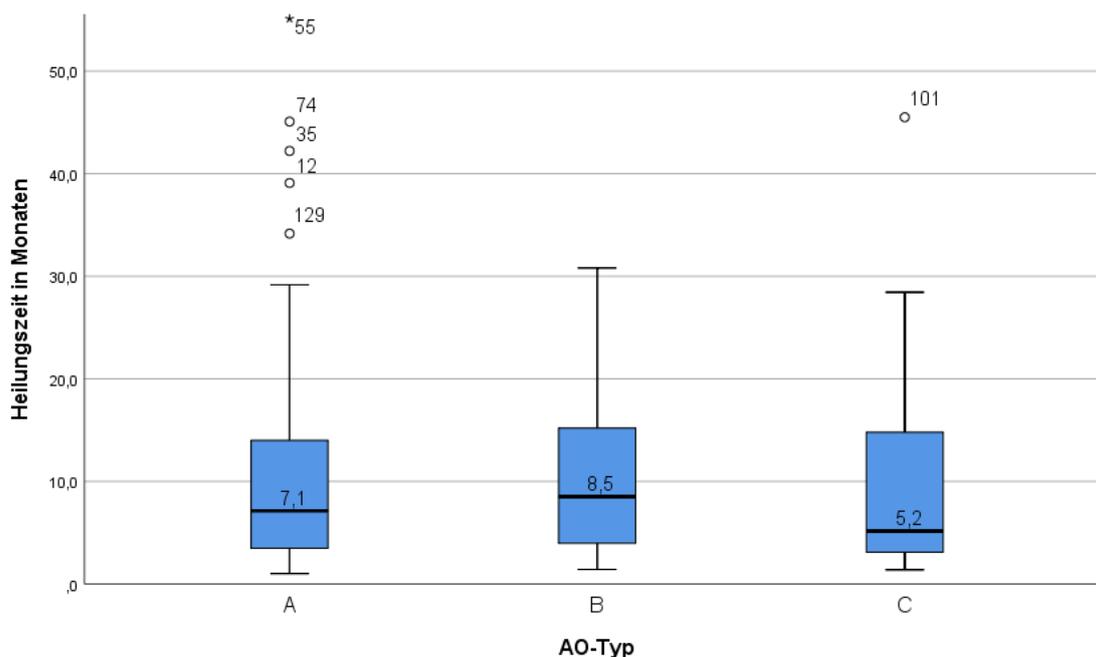


Abbildung 51: Boxplot der Heilungszeit in den verschiedenen AO-Frakturtypen (Eigene Darstellung)

3.3.6 Art der Pseudarthrose

Im Vergleich der verschiedenen Pseudarthrosen-Arten nach Weber und Cech (Weber and Cech, 1973, pp. 39–44) ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,047$, Kruskal-Wallis-Test). Dieser bezog sich bei dem paarweisen Vergleich jedoch nur auf die Paarung atroph gegen hypertroph ($p = 0,014$). Der Vergleich der anderen Gruppen gegeneinander ergab keinen signifikanten Unterschied oligotroph – atroph, $p = 0,209$; oligotroph – hypertroph, $p = 0,332$) (s. Abbildung 52).

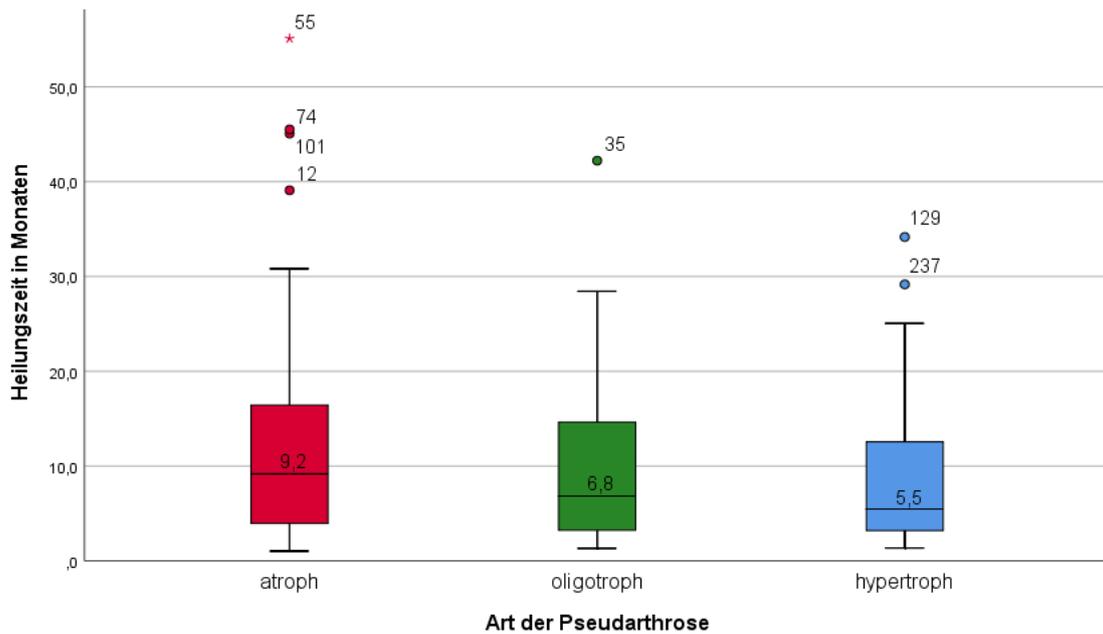


Abbildung 52: Boxplot für die Heilungszeit der verschiedenen Pseudarthrosenarten (Eigene Darstellung)

3.3.7 Therapieform

Vergleich man die Heilungszeit zwischen einer Plattenosteosynthese und einer anderen Therapieform bei der ersten Pseudarthrosen-Operation, so ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,831$, Mann-Whitney-U-Test). Die mediane Heilungszeit bei einer Plattenosteosynthese betrug 7,00 Monate und bei der Vergleichsgruppe mit einer anderen Therapie 7,82 Monate (s. Abbildung 53).

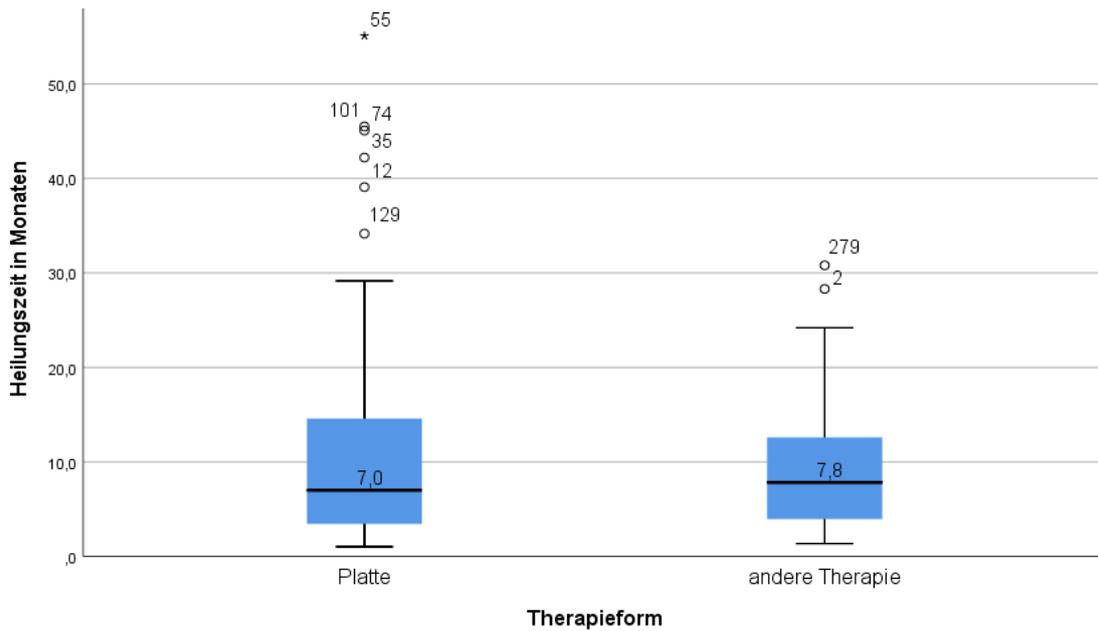


Abbildung 53: Boxplot der Heilungszeit bei verschiedenen Therapieformen (Eigene Darstellung)

Ebenso wie bei der Analyse des generellen Heilungserfolgs gab es keinen signifikanten Unterschied, ob zusätzlich zu einer Plattenosteosynthese eine Spongiosaplastik durchgeführt wurde ($p = 0,301$, Mann-Whitney-U-Test). Die medianen Heilungszeiten lagen bei 8,96 Monate bei einer Fallzahl von 36 (Platte ohne Spongiosa) und 5,33 Monate bei 135 Fällen (Platte mit Spongiosa). Die Abbildung 54 stellt diesen Sachverhalt graphisch dar.

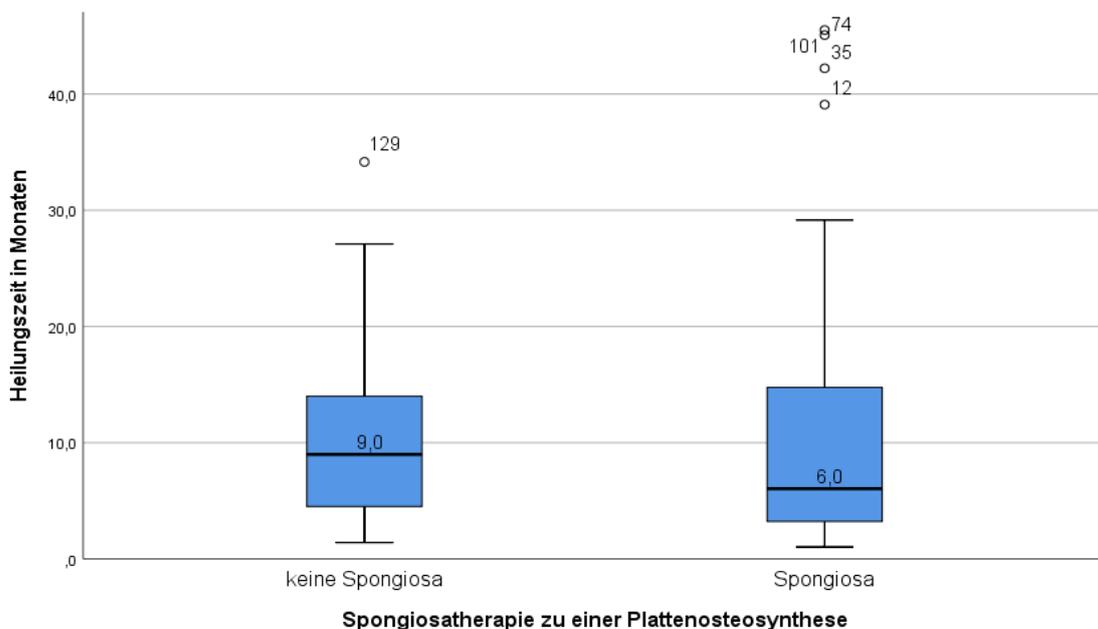


Abbildung 54: Boxplot der Heilungszeit, wenn zusätzlich zu einer Plattenosteosynthese eine Spongiosaplastik durchgeführt wird oder nicht (Eigene Darstellung)

In der Gruppe, die eine andere Therapie als eine Plattenosteosynthese bekommen hatte, gab es im Unterschied zum Heilungserfolg keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,107$, Mann-Whitney-U-Test). Die Fallzahlen waren in dieser Analyse mit 9 (keine Platte und keine Spongiosaplastik) und 29 (keine Platte jedoch mit Spongiosaplastik) jedoch sehr gering. Die Mediane der Heilungszeit betragen jeweils 3,95 Monate beziehungsweise 8,15 Monate.

3.3.8 Spongiosa-Therapie

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit oder ohne einer Spongiosatransplantation in Bezug auf die Heilungszeit ($p = 0,916$, Mann-Whitney-U-Test) (s. Abbildung 55). Hier zeigten sich mediane Zeiten von 8,5 Monaten ohne Spongiosa und 6,9 Monate bei Patienten bei denen eine Spongiosaplastik durchgeführt wurde.

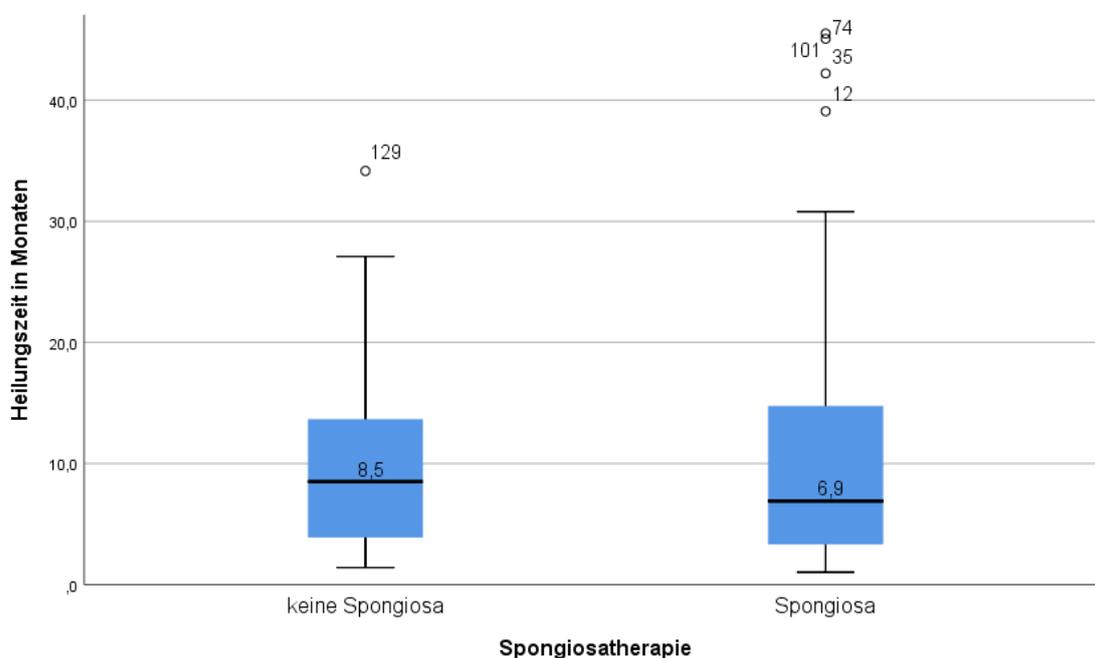


Abbildung 55: Boxplot der Heilungszeit in Abhängigkeit der Spongiosatherapie (Eigene Darstellung)

Vergleich man den Ort der Spongiosaentnahme, so ergab sich auch hier kein signifikanter Unterschied ($p = 0,984$, Mann-Whitney-U-Test) (s. Abbildung 56).

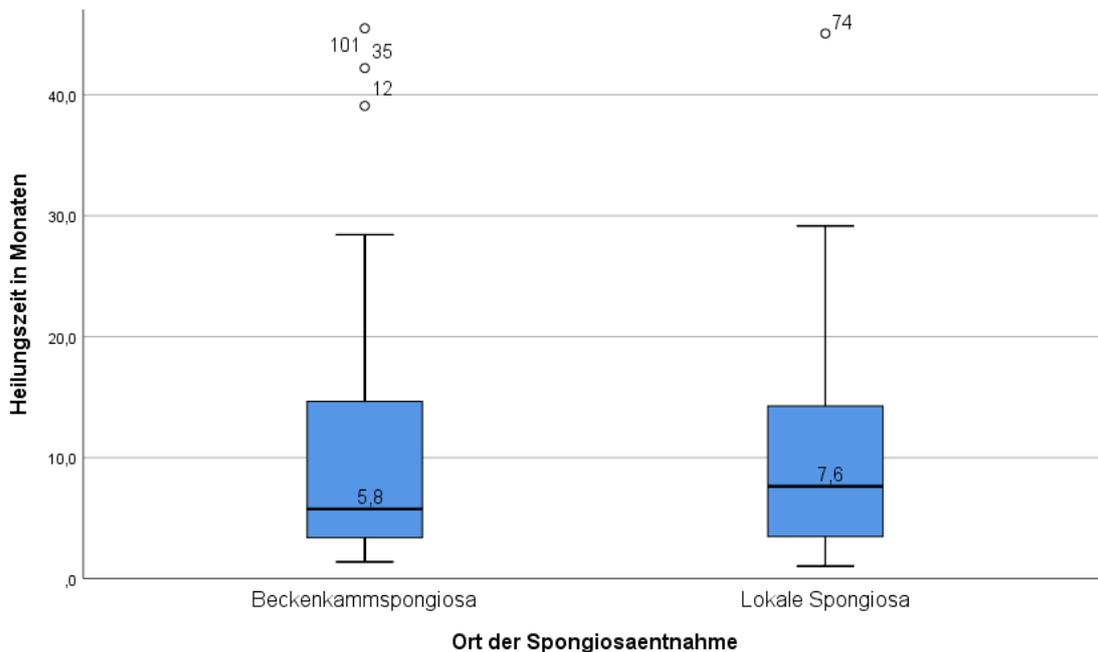


Abbildung 56: Boxplot der Heilungszeit bei lokaler oder Beckenkamm-spongiosa (Eigene Darstellung)

3.3.9 Risikofaktoren

3.3.9.1 ASA-Klassifikation

Die Unterschiede in der Heilungszeit waren zwischen den verschiedenen Einteilungen der ASA-Klassifikation nicht signifikant ($p = 0,954$, Kuskal-Wallis-Test).

3.3.9.2 Nikotinkonsum

Zwischen der Gruppe der Nichtraucher und der Raucher gab es keinen signifikanten Unterschied in der Heilungszeit ($p = 0,271$, Mann-Whitney-U-Test) (s. Abbildung 57). So heilten Raucher im Median nach 6,1 und Nichtraucher nach 8,4 Monaten.

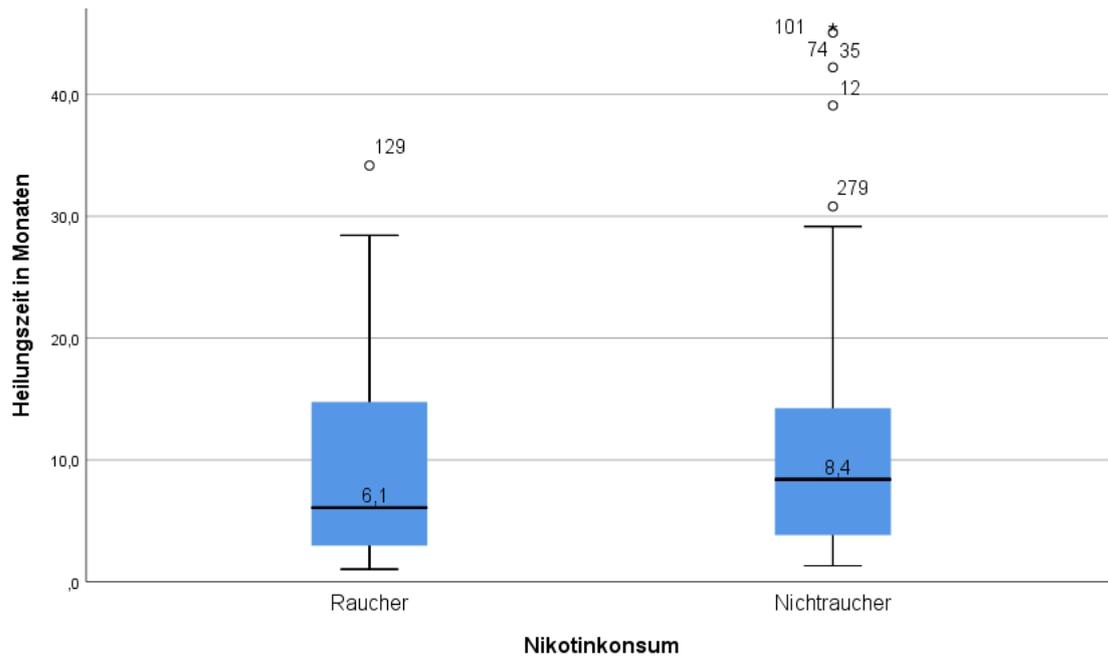


Abbildung 57: Boxplot der Heilungszeit der Raucher und Nichtraucher (Eigene Darstellung)

3.3.9.3 Nicht-Steroidale-Anti-Rheumatica

Im Vergleich der Patienten, die zur Analgesie ein NSAR bekommen hatten, gab es keinen signifikanten Unterschied in der Heilungszeit ($p = 0,688$, Mann-Whitney-U-Test).

3.3.9.4 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Erkrankungen ($p = 0,724$, Mann-Whitney-U-Test).

3.3.9.5 Diabetes Mellitus

Patienten mit und ohne einem Diabetes mellitus zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Heilungszeit ($p = 0,209$, Mann-Whitney-U-Test) (s. Abbildung 58). Es zeigten sich Medianwerte für die Heilungszeit bei Diabetikern von 9,1 und bei gesunden Patienten von 6,7 Monaten.

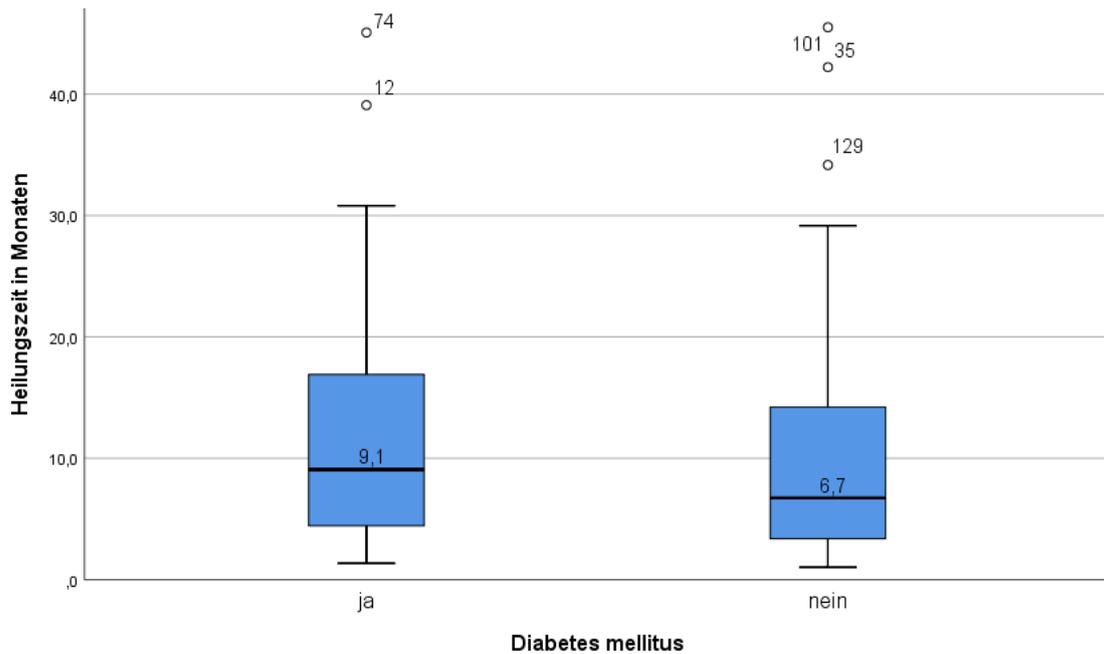


Abbildung 58: Boxplot der Heilungszeit mit und ohne einem Diabetes mellitus (Eigene Darstellung)

3.3.9.6 Body-Mass-Index

Zwischen den BMI-Gruppen und der Heilungszeit bestand kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,660$, Kruskal-Wallis-Test). Ebenfalls bestand keine Korrelation ($r = 0,047$) (s. Abbildung 59).

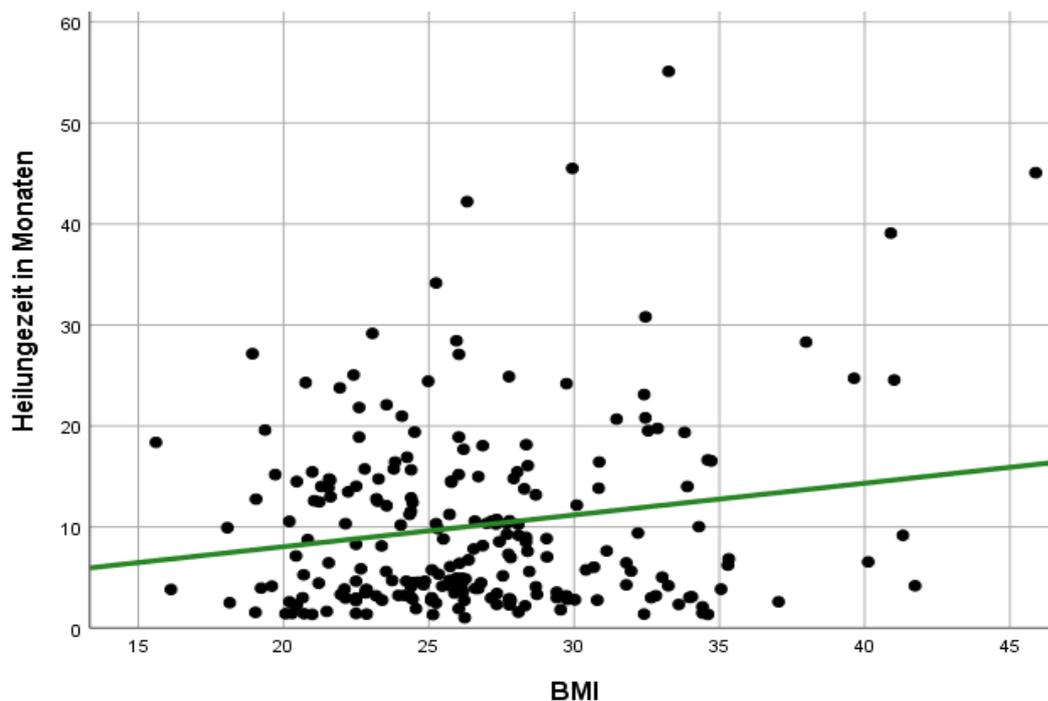


Abbildung 59: Streudiagramm der Heilungszeit in Abhängigkeit des BMI

3.3.9.7 Zusammenfassung

Zusammengefasst zeigten die erhobenen Patientendaten in der Auswertung lediglich für die Gegenüberstellung von atrophen zu hypertrophen Pseudarthrosen signifikante Unterschiede in der Heilungszeit. Anders als in der Analyse des generellen Heilungserfolges konnten ansonsten keine Unterschiede in den anderen Gruppen gefunden werden. Es zeigten sich also Unterschiede im Erfolg, jedoch nicht in der Heilungszeit.

3.4 Analyse des Non-Union Scoring Systems

Für die Analyse des Non-Union Scoring Systems wurde die modifizierte Arbeitstabelle verwendet. In dieser befanden sich nur Fälle, die einen vollständig erhobenen Score aufwiesen. Für die Berechnungen der Heilungsendpunkte wurden 56 Patienten, die nicht vollständig nachverfolgt werden konnten, ebenfalls ausgeschlossen.

3.4.1 Deskriptive Analyse

Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Häufigkeiten der einzelnen Bestandteile des modifizierten Non-Union Scoring Systems.

Tabelle 13: Absolute und relative Verteilung der Häufigkeiten einzelner Bestandteile des NUSS. (Eigene Darstellung)

Item	Score	Beschreibung	Häufigkeit von 287
primäre Fraktur nach Gustilo-Anderson	0	geschlossen	247 (86,1 %)
	1	1° offen	22 (7,7 %)
	3	2° offen	11 (3,8 %)
	5	3° offen	7 (2,4 %)
Anzahl vorheriger Operationen	1	0	78 (27,2 %)
	2	1	29 (10,1 %)
	3	2-3	180 (62,7 %)
	4	4+	0 (0 %)
Invasivität der vorherigen Operationen	0	minimalinvasiv	78 (27,2 %)
	1	intern intramedullär	29 (10,1 %)
	2	intern extramedullär	168 (58,5 %)
	3	Osteosynthese mit Knochenersatz	12 (4,2 %)
Weber & Cech Klassifikation	1	hypertroph	88 (30,7 %)
	3	oligotroph	76 (26,5 %)
	5	atroph	123 (42,9 %)
Reposition	0	nicht anatomisch	87 (30,3 %)
	1	anatomisch	200 (69,7 %)
Weichteilstatus	0	intakt	57 (19,9 %)
	2	geringe Defekte/ viele Inzisionen	201 (70,0 %)
	3	behandelte WT-Defekte	26 (9,1 %)
	4	komplexe Behandlung	3 (1,0 %)
ASA Grad	0	1 + 2	256 (89,2 %)
	1	3 + 4	31 (10,8 %)
Diabetes	0	nein	252 (87,8 %)
	1	ja	35 (12,2 %)
Leukozyten	0	< 12 Tsd/ μ l	278 (96,9 %)
	1	\geq 12 Tsd/ μ l	9 (3,1 %)
Hämoglobin	0	> 10 g/dl	287 (100 %)
	1	\leq 10 g/dl	0 (0 %)
CRP-Wert	0	< 20 mg/l	280 (97,6 %)
	1	\geq 20 mg/l	7 (2,4 %)
Infektionsstatus	0	aseptisch	261 (90,9 %)
	1	vorgehender/ Verdacht auf Infektion	7 (2,4 %)
	4	septisch	19 (6,6 %)
NSAR-Einnahme	0	nein	244 (85,0 %)
	1	ja	43 (15,0 %)
Steroid-Einnahme	0	jein	282 (98,3 %)
	1	ja	5 (1,7 %)
Raucherstatus	0	nein	198 (69,0 %)
	5	ja	89 (31,0 %)

In Tabelle 14 sind die Häufigkeiten der Risikogruppen des Non-Union Scoring Systems und der Tübinger Risikogruppen zu sehen. Zu erkennen ist, dass sich die Mehrzahl der Fälle in der NUSS-Risikogruppe 2, mit einer Häufigkeit von 65,9 %, befinden. Im Vergleich dazu ist in der Tübinger Risikogruppierung eine breitere Verteilung über die Gruppen 1, 2 und 3 zu sehen. Die Gruppe 3 ist die Stärkste mit 39,7 %.

Tabelle 14: Absolute und relative Verteilung der Häufigkeiten der Risikogruppen für den NUSS und die Tübinger Risikogruppe. In der NUSS-Risikogruppe 1 sind 85 Patienten, in der 2. 189, in der 3. 13 und keiner in der 4. Bei der Tübinger-Risikogruppe sind 72 Fälle in der 1., 92 in der 2., 114 in der 3. und 9 Fälle in der 4. (Eigene Darstellung)

Bestandteil	Beschreibung	Häufigkeit von 287
NUSS-Risikogruppe	1	85 (29,6 %)
	2	189 (65,9 %)
	3	13 (4,5 %)
	4	0 (0 %)
Tübinger Risikogruppe	1	72 (25,1 %)
	2	92 (32,1 %)
	3	114 (39,7 %)
	4	9 (3,1 %)

3.4.2 Auswertung nach Heilungserfolg

Im Folgenden sind die Heilungserfolge für die verschiedenen Bestandteile des Non-Union Scoring Systems und die entsprechenden p-Werte angegeben (Chi-Quadrat-Test) (s. Tabelle 15). Verglichen wurden hierbei die Gruppen der zur Ausheilung gebrachten Fälle, mit denen die trotz Therapie keine Heilung erfahren haben. Signifikante Unterschiede hierbei zeigten die Einflussfaktoren „Anzahl der vorherigen Operationen“, die Invasivität, die Klassifikation nach Weber und Cech, die ASA-Klassifikation, der Infektionsstatus und die Einnahme von NSARs.

Tabelle 15: Einteilung der verschiedenen Bestandteile des Non-Union Scoring Systems in geheilt und nicht geheilt mit den entsprechenden p-Werten. Statistisch signifikante Unterschiede sind in der Gruppe der Anzahl der vorherigen Operationen, der Invasivität der vorherigen Operationen, der Weber-Cech-Klassifikation, der ASA-Klassifikation, des Infektionsstatus und der Einnahme von NSAR. Grenzwertig signifikant sind die Gruppen des Weichteilstatus, des CRP-Wertes und der Steroideinnahme. (Eigene Darstellung)

Item	Beschreibung	geheilt	nicht geheilt	p-Wert
primäre Fraktur nach Gustilo-Anderson	geschlossen	171 (86,4 %)	27 (13,6 %)	0,488
	1° offen	16 (94,1 %)	1 (5,9 %)	
	2° offen	10 (100 %)	0 (0 %)	
	3° offen	5 (83,3 %)	1 (16,7 %)	
Anzahl vorheriger Operationen	0	55 (96,5 %)	2 (3,5 %)	0,017*
	1	20 (95,2 %)	1 (4,8 %)	
	2-3	127 (83,0 %)	26 (17,0 %)	
	4+	0 (0 %)	0 (0 %)	
Invasivität der vorherigen Operationen	minimalinvasiv	55 (96,5 %)	2 (3,5 %)	0,039*
	intern intramedullär	20 (95,2 %)	1 (4,8 %)	
	intern extramedullär	120 (83,3 %)	24 (16,7 %)	
	Osteosynthese mit Knochenersatz	7 (77,8 %)	2 (22,2 %)	
Weber & Cech Klassifikation	hypertroph	69 (94,5 %)	4 (5,5 %)	0,025*
	oligotroph	52 (89,7 %)	6 (10,3 %)	
	atroph	81 (81,0 %)	19 (19,0 %)	
Reposition	nicht anatomisch	58 (86,6 %)	9 (13,4 %)	0,797
	anatomisch	144 (87,8 %)	20 (12,2 %)	
Weichteilstatus	intakt	43 (97,7 %)	1 (2,3 %)	0,065*
	geringe Defekte/ viele Inzisionen	133 (83,6 %)	26 (16,4 %)	
	behandelte WT-Defekte	23 (92,0 %)	2 (8,0 %)	
	komplexe Behandlung	3 (100 %)	0 (0 %)	
ASA Grad	1 + 2	184 (89,3 %)	22 (10,7 %)	0,014*
	3 + 4	18 (72,0 %)	7 (28,0 %)	
Diabetes	nein	176 (87,6 %)	25 (12,4 %)	0,89
	ja	26 (86,7 %)	4 (13,3 %)	
Leukozyten	< 12 Tsd/µl	195 (87,4 %)	28 (12,6 %)	0,996
	≥ 12 Tsd/µl	7 (87,5 %)	1 (12,5 %)	
Hämoglobin	> 10 g/dl	202 (87,4 %)	29 (12,6 %)	-
	≤ 10 g/dl	0 (0 %)	0 (0 %)	
CRP-Wert	< 20 mg/l	199 (88,1 %)	27 (11,9 %)	0,061
	≥ 20 mg/l	3 (60,0 %)	2 (40,0 %)	
Infektionsstatus	aseptisch	186 (89,9 %)	21 (10,1 %)	< 0,001***
	vorgehender/ Verdacht auf Infektion	6 (100 %)	0 (0 %)	
	septisch	10 (55,6 %)	8 (44,4 %)	
NSAR-Einnahme	nein	175 (89,3 %)	21 (10,7 %)	0,046*
	ja	27 (77,1 %)	8 (22,9 %)	
Steroid-Einnahme	nein	199 (88,1 %)	27 (11,9 %)	0,061
	ja	3 (60,0 %)	2 (40,0 %)	
Raucherstatus	nein	141 (88,1 %)	19 (11,9 %)	0,64
	ja	61 (85,9%)	10 (14,1 %)	

Wurde der Score-Wert des Non-Union Scoring Systems in die entsprechende Risikogruppe eingeteilt sowie die Tübinger-Risikogruppe erhoben und mit dem Heilungserfolg verrechnet, ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Chi-Quadrat-Test), welche in Tabelle 16 zu sehen sind. So zeigten sich in der NUSS-Risikogruppe eine abnehmende Heilungstendenz mit aufsteigender Gruppennummer. Gegengleich verhielten sich die Chancen in der Gruppe der nicht geheilten.

Tabelle 16: Vergleich des Heilungserfolges in den verschiedenen Risikogruppen für das NUSS und die Tübinger-Risikogruppen. In beiden Einteilungen sind signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu finden. (Eigene Darstellung)

Bestandteil	Beschreibung	geheilt	nicht geheilt	p-Wert
NUSS- Risikogruppe	1	59 (95,2 %)	3 (4,8 %)	0,01**
	2	136 (86,1 %)	22 (13,9 %)	
	3	7 (63,6 %)	4 (36,4 %)	
	4	0 (0 %)	0 (0 %)	
Tübinger Risikogruppe	1	43 (71,7 %)	17 (28,3 %)	< 0,001***
	2	70 (98,6 %)	1 (1,4 %)	
	3	88 (96,7 %)	3 (3,3 %)	
	4	1 (11,1 %)	8 (88,9 %)	

3.4.3 Auswertung nach Heilungszeit

In diesem Kapitel werden die Heilungszeiten innerhalb der Bestandteile des Non-Union Scoring Systems verglichen (Kruskal-Wallis-Test, Mann-Whitney-U-Test). Angegeben werden zusätzlich die medianen Heilungszeiten in Monaten (s. Tabelle 17). Für keinen der Bestandteile des Scores fand sich ein signifikanter Unterschied in der Heilungszeit. Einzig die Heilungszeiten zwischen atrophen und hypertrophen Pseudarthrosen waren annähernd signifikant.

Tabelle 17: Auflistung der medianen Heilungszeiten in Monaten und die p-Werte für den Kruskal-Wallis bzw. Mann-Whitney-U-Test für den Gruppenvergleich. Einzig die Heilungszeiten zwischen atrophen und hypertrophen Pseudarthrosen sind annähernd signifikant. (Eigene Darstellung)

Bestandteil	Beschreibung	mediane Heilungszeit in Monaten	p-Wert
primäre Fraktur nach Gustilo-Anderson	geschlossen	6,74	0,337
	1° offen	7,79	
	2° offen	9,76	
	3° offen	2,99	
Anzahl vorheriger Operationen	0	6,02	0,340
	1	8,5	
	2-3	7,6	
	4+	-	
Invasivität der vorherigen Operationen	minimalinvasiv	6,02	0,503
	intern intramedullär	8,5	
	intern extramedullär	7,08	
	Osteosynthese mit Knochenersatz	9,4	
Weber & Cech Klassifikation	hypertroph	5,62	0,171
	oligotroph	6,48	
	atroph	8,98	
	hypertroph – atroph		
Reposition	nicht anatomisch	6,94	0,949
	anatomisch	6,62	
Weichteilstatus	intakt	6,74	0,305
	geringe Defekte/ viele Inzisionen	8,12	
	behandelte WT-Defekte	4,47	
	komplexe Behandlung	5,59	
ASA Grad	1 + 2	6,89	0,802
	3 + 4	5,46	
Diabetes	nein	6,43	0,164
	ja	9,07	
Leukozyten	< 12 Tsd/ μ l	6,54	0,091
	\geq 12 Tsd/ μ l	16,43	
Hämoglobin	> 10 g/dl	6,79	-
	\leq 10 g/dl	-	
CRP-Wert	< 20 mg/l	6,54	0,156
	\geq 20 mg/l	13,48	
Infektionsstatus	aseptisch	7,08	0,137
	vorgehender/ Verdacht auf Infektion	2,4	
	septisch	7,48	
NSAR-Einnahme	nein	7,13	0,573
	ja	5,59	
Steroid-Einnahme	nein	6,54	0,322
	ja	9,4	
Raucherstatus	nein	7,04	0,722
	ja	6,44	

In Tabelle 18 sind die medianen Heilungszeiten für die Risikogruppen aufgelistet (Kruskal-Wallis-Test). Auch in den verschiedenen Risikogruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 18: Vergleich der Heilungszeiten zwischen den unterschiedlichen Risikogruppen jeweils für das NUSS als auch für die Tübinger-Risikogruppe. In beiden Fällen ist kein signifikanter Unterschied festzustellen. (Eigene Darstellung)

Bestandteil	Beschreibung	mediane Heilungszeit in Monaten	p-Wert
NUSS-Risikogruppe	1	7,13	0,902
	2	6,69	
	3	5,58	
	4	-	
Tübinger Risikogruppe	1	8,52	0,363
	2	8,35	
	3	5,61	
	4	-	

3.4.4 Vergleich der Risikogruppen

In diesem Kapitel werden die retrospektiv erhobenen Risikogruppen des Non-Union Scoring Systems und die der in Tübingen durchgeführten Therapie, also der tatsächlichen Risikogruppe, verglichen.

3.4.4.1 Deskriptive Gegenüberstellung

Im Folgenden wurden die beiden Risikogruppen noch einmal deskriptiv einander gegenübergestellt. Diese beschreibt die Invasivität der durchgeführten Therapie zur Behandlung der Pseudarthrose. Mit aufsteigender Gruppennummer wurden die darin enthaltenen Fälle auch aufwändiger behandelt. Unterschieden wurde hierbei zum einen die tatsächlich durchgeführte Therapie, welche als Tübinger-Risikogruppe verschlüsselt wurde. Zum anderen die theoretische Risikogruppe die das Non-Union Scoring System anhand seiner Inhalte ergeben hätte. Dabei war zu beobachten, dass sich die meisten Patienten in der zweiten Risikogruppe des Non-Union Scoring Systems befanden, während bei der Tübinger Risikogruppe die Gruppe 3 überwog (s. Abbildung 60). Dieser Unterschied war mit einem $p = 0,001$ hochsignifikant (Chi-Quadrat-Test).

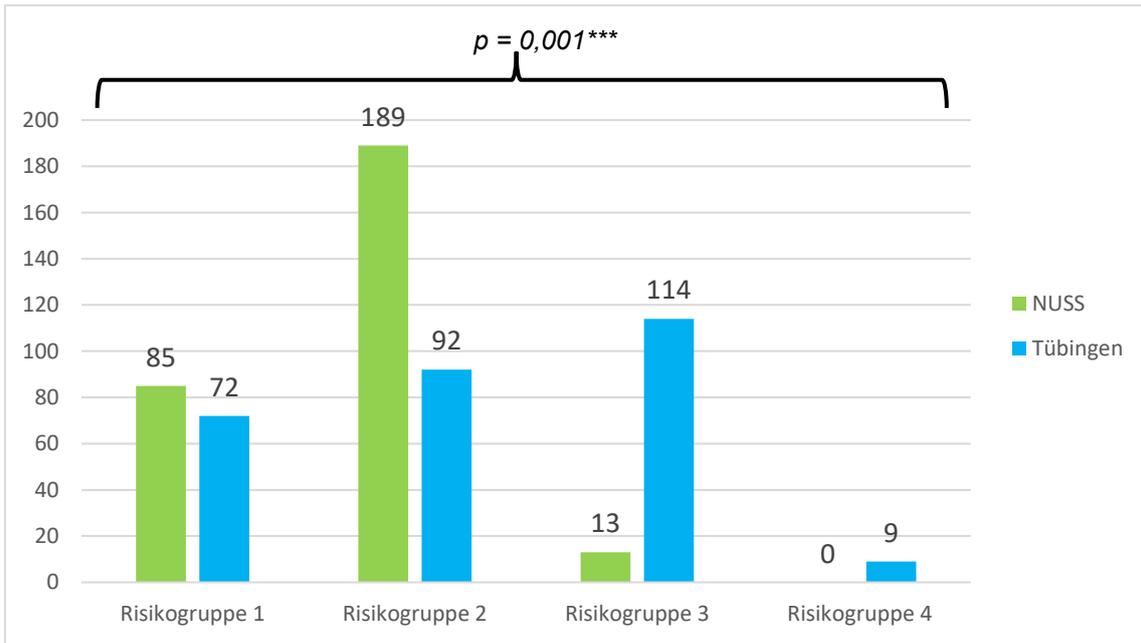


Abbildung 60: Übersicht über die absolute Verteilung der Patienten in den NUSS und den Tübinger Risikogruppen. Dabei ist zu sehen, dass sich die meisten Patienten in der zweiten Gruppe des NUSS befinden. In der Tübinger-Risikogruppe sind es die Gruppe 3 die die meisten Fälle beinhaltet. (Eigene Darstellung)

In Abbildung 61 ist zu sehen, dass 26,8 % der Fälle in der gleichen Risikogruppe (Tübingen) wie in der retrospektiv erhobene Risikogruppe des Non-Union Scoring Systems behandelt wurden, während 45,3 % eine Stufe höher eingruppiert wurden und weitere 9,8 % mehr als eine Gruppe höher klassifiziert wurden.

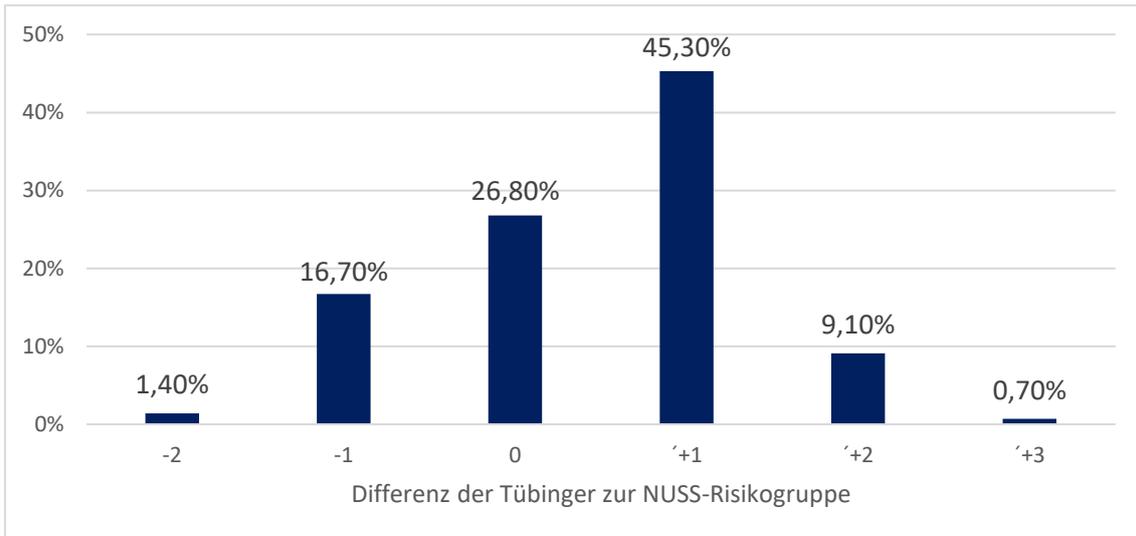


Abbildung 61: Darstellung der prozentualen Verteilung der Differenz der Tübinger zur NUSS-Risikogruppe. Es ist zu sehen, dass 45,3 % der Fälle in Tübingen um eine Stufe höher behandelt worden sind, Weitere 9,8 % wurden ebenfalls höher eingestuft. Währenddessen wurden nur 26,8 % gleich wie das NUSS eingestuft. (Eigene Darstellung)

Wurden die Differenzen zusammengefasst, so ergab sich die in Abbildung 62 dargestellte Verteilung. Mehr als die Hälfte der Fälle wurden in Tübingen höher eingestuft und behandelt als es das Non-Union Scoring System vorgeschlagen hätte.

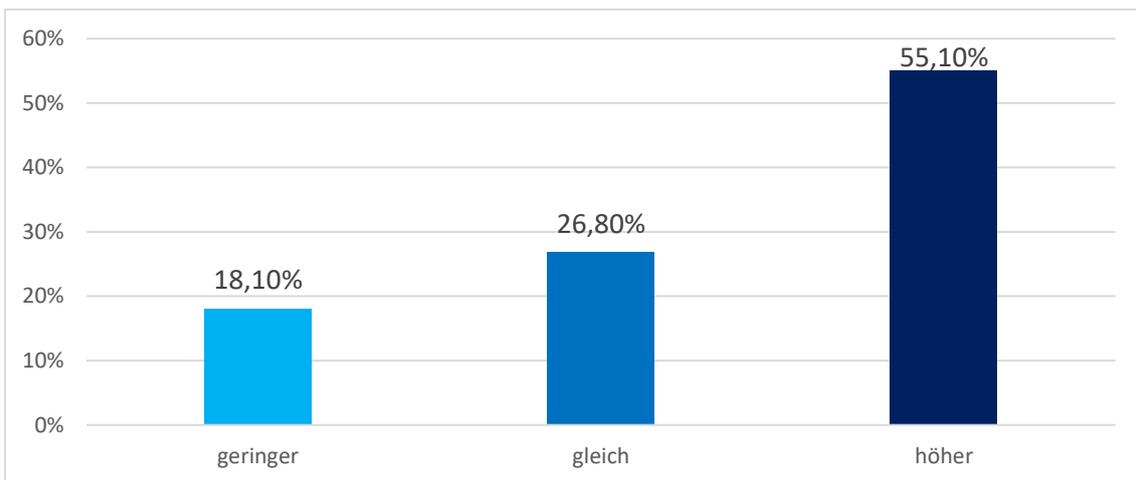


Abbildung 62: In dieser Abbildung wurden die Tübinger Risikogruppen direkt mit den NUSS-Risikogruppen verglichen. Insgesamt wurden in Tübingen dabei 55,1 % (158 Patienten) der Fälle höher als die entsprechende NUSS-Gruppe eingestuft und behandelt. 26,8 % (77 Patienten) wurden gleich klassifiziert und 18,1 % (52 Patienten) geringer eingestuft. (Eigene Darstellung)

3.4.4.2 Wanderung – Vergleich der Verteilung zwischen den Risikogruppen

In diesem Kapitel werden die Unterschiede zwischen dem Non-Union Scoring System und den Tübinger Risikogruppen genauer differenziert. Vor allem in den NUSS-Risikogruppen 1 und 2 fiel auf, dass die größte Wanderung jeweils in die höher gelegene Tübinger Risikogruppe ging, jedoch auch zu ähnlichen Teilen Ströme in die anderen Gruppen flossen. Eine Ausnahme war hierbei die Tübinger Risikogruppe 4, in der sich eine deutlich geringere Anzahl befand (s. Abbildung 63).

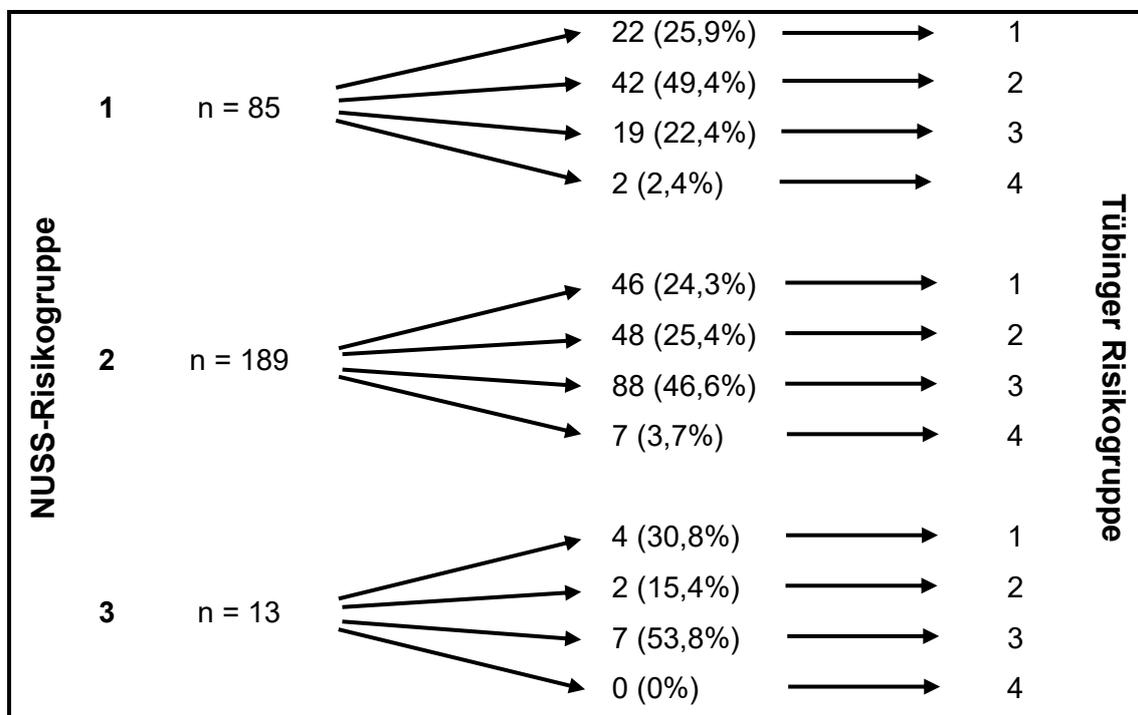


Abbildung 63: Darstellung der Wanderung von Patienten aus den retrospektiven NUSS-Risikogruppen in die tatsächliche Tübinger Risikogruppe. Zu sehen ist, dass aus der NUSS-Gruppe eins und zwei die größte Anzahl, in die jeweils um einen Punkt höher gelegene Tübinger Gruppe wandert. Mit Ausnahme der Tübinger Gruppe 4 bekommen die anderen prozentual jeweils ähnliche Zuströme aus den NUSS-Gruppen. (Eigene Darstellung)

In Abbildung 64 sind im Vergleich zu Abbildung 63 die Zusammensetzung der Tübinger Risikogruppe zu sehen. In den Gruppen 3 und 4 dominieren die Patienten aus der zweiten Risikogruppe. Das bedeutet, dass in der tatsächlich durchgeführten Therapie in Tübingen oft rigider therapiert wurde als es das Non-Union Scoring System empfohlen hätte.

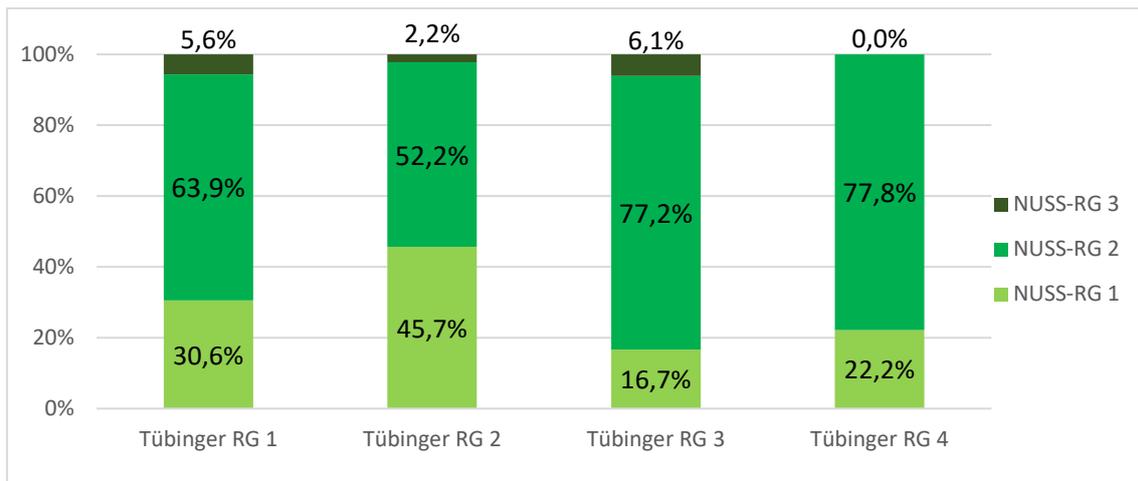


Abbildung 64: Übersicht über die Zusammensetzung der Tübinger Risikogruppen aus den verschiedenen theoretischen NUSS-Risikogruppen. Dabei ist keine eindeutige Tendenz erkennbar, jedoch dominieren in den Tübinger Gruppen drei und vier Patienten, die in die zweiten NUSS-Gruppe klassifiziert wurden. (Eigene Darstellung)

3.4.4.3 Vergleich der Heilung

Im folgenden Kapitel wurden der Heilungserfolg und die Heilungsdauer für die Gruppen verglichen, die im Vergleich zur Risikogruppe des Non-Union Scoring Systems in Tübingen niedriger, gleich oder höher eingestuft wurden. Es zeigten sich über alle drei Vergleiche ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit einem $p < 0,001$ (Chi-Quadrat-Test). Der Unterschied zwischen denen, die gleich und denen die in Tübingen invasiver therapiert wurden, war mit einem $p = 0,074$ nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test; s. Abbildung 65).

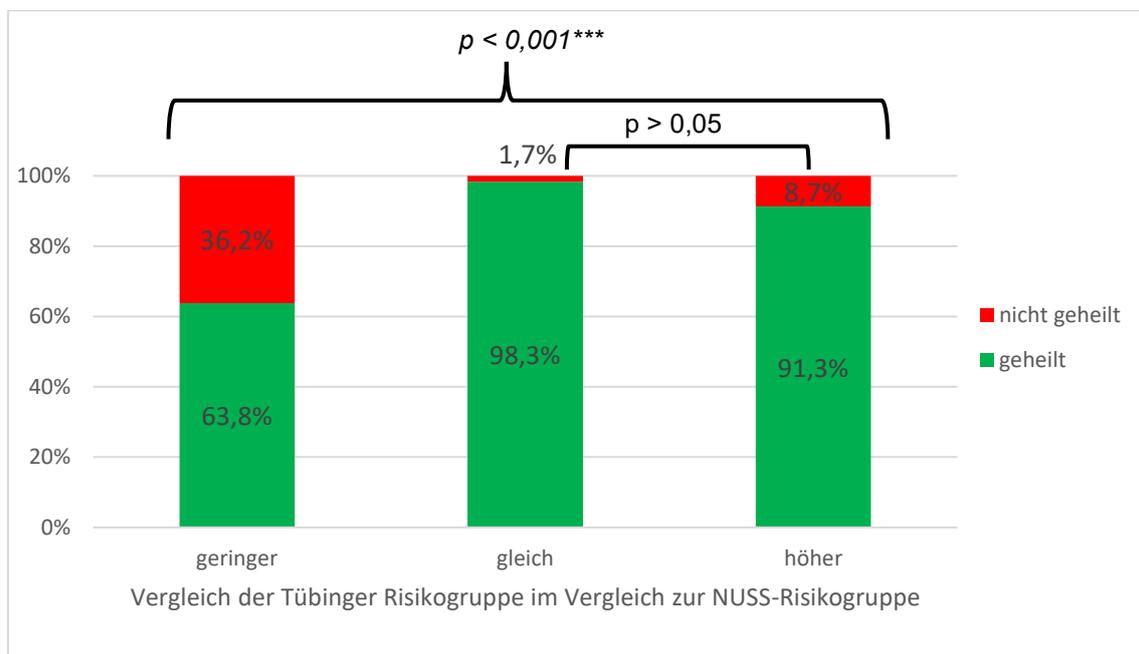


Abbildung 65: Patienten die in einer Tübinger Risikogruppe im Vergleich zur theoretischen NUSS-Risikogruppe geringer, gleich oder höher klassifiziert wurden zeigen einen hochsignifikanten Unterschied im Heilungserfolg. Dabei heilen Patienten die geringer therapiert wurden als der NUSS vorgeschlagen hätte das schlechteste Ergebnis. (Eigene Darstellung)

Wurden die medianen Heilungszeiten der drei verschiedenen Gruppen miteinander verglichen, so ergab sich für die Gruppe derjenige, welche gleich klassifiziert wurden die längste Heilungszeit mit 9,2 Monaten und für die, die höher therapiert wurden, mit 5,6 Monaten, also die kürzeste Heilungszeit (s. Abbildung 66). In einem Mann-Whitney-U-Test zwischen diesen beiden Gruppen ergab sich jedoch mit einem $p = 0,137$ kein signifikanter Unterschied.

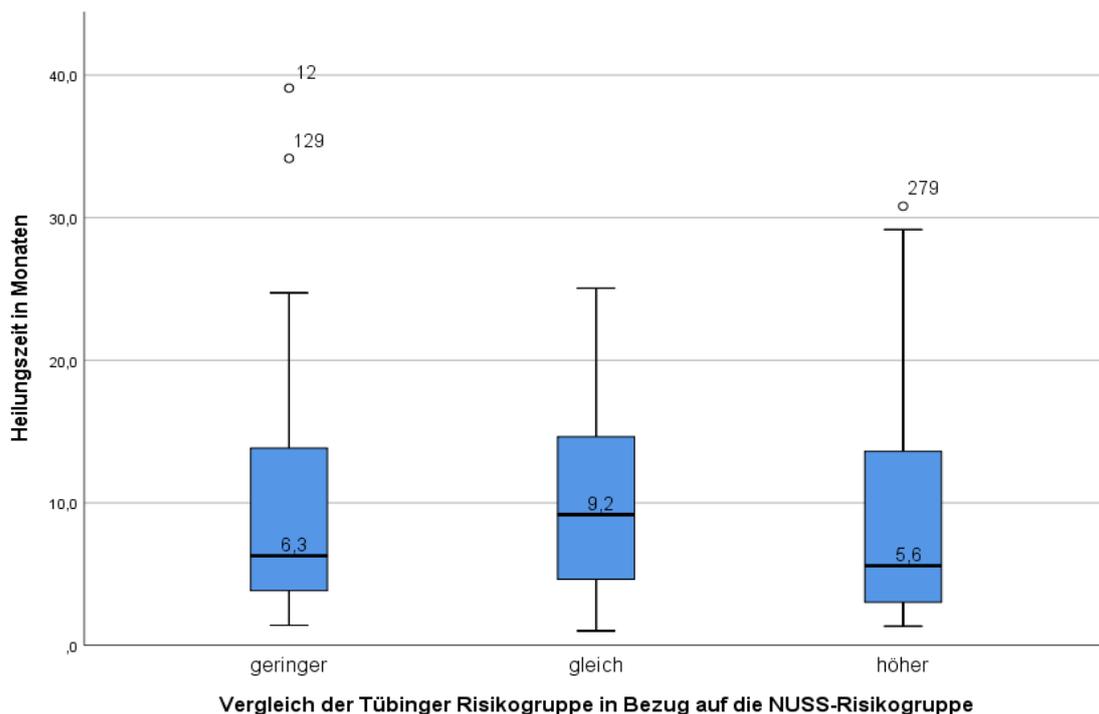


Abbildung 66: Boxplot mit den Heilungszeiten der Vergleichsgruppen der Tübinger Risikogruppe in Bezug auf die NUSS-Risikogruppe. Die längste Heilungszeit mit 9,2 Monaten findet sich in der Gruppe der gleich klassifizierten, die kürzeste mit 5,6 Monaten in der, die höher therapiert wurden als es das NUSS vorgeschlagen hätte. (Eigene Darstellung)

3.4.4.4 Zusammenfassung

Zusammenfassend konnten die Analysen der Non-Union Scoring System Tabelle einige signifikante Unterschiede in Bezug auf den Heilungserfolg nachweisen. So zeigten die Anzahl der vorherigen Operationen, deren Invasivität und die ursprüngliche Pseudarthrosenart auffällige Unterschiede in der Ausheilung. Wie weiter oben bereits beschrieben konnte auch für eine steigende ASA-Klassifikation ein Rückgang des Therapieerfolges nachgewiesen werden. Der Infektionsstatus bei Diagnosestellung, sowie die Einnahme von NSAR, zeigten ebenfalls entsprechende Signifikanzen. In Bezug auf die Heilungszeit konnten keine Nachgewiesen werden.

Der Vergleich der Risikogruppen des Non-Union Scoring Systems mit der in Tübingen durchgeführten Therapie zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede. Insgesamt wurden 55,1 % der Patienten rigider therapiert als es das Scoring System mit den erhobenen Parametern vorgeschlagen hätte. Am ehesten konnten die Pseudarthrosen von Patienten zur Ausheilung gebracht werden, welche entsprechend der Therapieempfehlung des Non-Union Scoring Systems therapiert wurden.

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Dieses Kapitel soll einen kurzen Überblick über die relevanten Ergebnisse dieser Arbeit liefern.

In den Analysen mit dem Endpunkt Heilungserfolg, also ob eine Pseudarthrose zur Ausheilung gebracht werden konnte oder nicht, zeigten sich für die erhobenen Variablen signifikante Unterschiede. Wenn auch für das Geschlecht keine Signifikanz gefunden werden konnte, zeigte sich für ein zunehmendes Alter ein nachweisbarer Unterschied mit abnehmendem Erfolg durch die Therapie. Auch die Lokalisation der Pseudarthrose spielte hierbei eine Rolle. Nach Unterteilung der Knochen in gelenksnahe Bereiche und Schaftbereiche konnten auch hier signifikante Unterschiede gefunden werden. Gelenksnahe Abschnitte zeigten hierbei eine bessere Chance auf Heilung. Auch der Ursprüngliche Frakturtyp zeigte mit steigendem Schweregrad nach der AO-Klassifikation eine abnehmende Heilungstendenz. Maßgeblich für den Erfolg der Therapie zeigte sich die Durchführung einer Osteosynthese mit einer Platte und zusätzlich die Durchführung einer Spongiosaplastik. Der Ort der Entnahme spielte hierbei keine Rolle. Zuletzt zeigte die ASA-Klassifikation, als übersichtliche Erfassung von relevanten Nebenerkrankungen, mit steigendem Grad eine signifikante Abnahme des Heilungserfolges.

Von den in Kapitel 3.3 untersuchten Einflussfaktoren zeigte nur die Heilungszeit zwischen atrophen und hypertrophen Pseudarthrosen einen signifikanten Unterschied. Für alle anderen konnte dieser nicht festgestellt werden. Anders als in Bezug auf den generellen Heilungserfolg scheinen die Variablen keinen statistisch nachweisbaren Unterschied in der Zeit bis zur Heilung zu bewirken.

In Kapitel 3.4 wurde der Non-Union Scoring Systems und seine Bestandteile näher betrachtet. Auch hier wurden die Endpunkte genereller Heilungserfolg und Heilungszeit in Abhängigkeit der verschiedenen Variablen untersucht.

Für den Erfolg der durchgeführten Therapie zeigten die Anzahl der vorherigen operativen Eingriffe und deren Invasivität mit steigendem Score-Wert eine Abnahme des Heilungserfolges. Wie bereits weiter oben beschrieben, war auch in dieser Analyse die Art der Pseudarthrose relevant. So zeigten hypertrophe Pseudarthrosen die schnellste Heilungszeit und atrophe die längste. Ebenso wie weiter oben beschrieben konnte die statistische Relevanz für die ASA-Klassifikation nachgewiesen werden. Als besonders starker Einflussfaktor zeigte sich der Infektionsstatus bei Diagnoseerhebung. Die Einnahme von NSAR zeigte sich als ein negativer Einflussfaktor für die Heilung.

In der Untersuchung der Heilungszeit konnten keine signifikanten Unterschiede herausgearbeitet werden. Selbst im Vergleich von hypertrophen zu atropen Pseudarthrosen konnte lediglich ein grenzwertiger p-Wert von 0,067 gefunden werden. In der Analyse der vollständigen Statistiktabelle wie im Kapitel 3.3 waren die Unterschiede als signifikant zu werten. Ein Grund hierfür könnten die verschieden großen Fallzahlen eine Rolle spielen.

Im Vergleich der Risikogruppen des Non-Union Scoring Systems und der in Tübingen durchgeführten Therapie zeigten sich signifikante Unterschiede in der Verteilung der Fälle ($p = 0,001$). Dabei wurden in Tübingen 55,1 % der Patienten intensiver therapiert, als es das Non-Union Scoring System vorgeschlagen hätte. In Bezug auf den Heilungserfolg gab es einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Gruppen, wenn in Tübingen geringer, gleich oder höher, als das Non-Union Scoring System vorgeschlagen hätte, therapiert wurde. Am wahrscheinlichsten heilten die Pseudarthrosen, welche entsprechend der Therapieempfehlung des Non-Union Scoring Systems therapiert wurden, gefolgt von denen, die in Tübingen intensiver behandelt wurden.

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurden zum einen unterschiedliche Einflussfaktoren auf die Heilung von Patienten mit einer Pseudarthrose an der oberen Extremität untersucht. Dabei wurden die Endpunkte des Heilungserfolges und der Heilungszeit unterschieden. Zum anderen wurde das Non-Union Scoring System mit den in der BG Klinik Tübingen durchgeführten Therapien verglichen. Es erfolgte die Validierung des Scores in Hinblick auf die tatsächlich relevanten Bestandteile und die Stärke seiner Therapieempfehlung für ein erfolgreiches Outcome.

Hierfür wurden retrospektiv Daten von Patienten mit einer Pseudarthrose, die in der BG Klinik Tübingen behandelt wurden, recherchiert und ausgewertet. In einem Zeitraum von 2009 bis 2019 ergab sich für die obere Extremität (Humerus, Clavicula, Radius und Ulna) eine Stichprobengröße von 312 Patienten. Von diesen konnten für 287 Patienten ein vollständiger Score erhoben werden. Es wurden patientenbezogene Daten, Laborwerte und Medikamente, Nebenerkrankungen, Informationen zum Trauma, zur Frakturversorgung, zur Diagnosestellung der Pseudarthrose, zur durchgeführten Therapie, zum Outcome und die Bestandteile des Scores recherchiert. Für das Non-Union Scoring System wurde eine modifizierte Version verwendet, da einige Inhalte retrospektiv nicht oder nur unzuverlässig zu erheben gewesen wären. So kann retrospektiv zum Beispiel die Knochenqualität nicht bestimmt werden. Auch die Qualität der operativen Versorgung ist schwer zu bestimmen und es sollte keine Aussage über die entsprechenden Operateure getroffen werden.

Im Anschluss erfolgte die statistische Auswertung mit SPSS. Zum einen wurden die Einflussfaktoren auf eine Heilung untersucht. Als Endpunkte hierfür wurden dabei der Heilungserfolg und die Heilungszeit definiert. Im zweiten Schritt wurden die Bestandteile des Scores ebenfalls auf diese Endpunkte analysiert. Zusätzlich wurde die theoretische Therapieempfehlung des Non-Union Scoring Systems mit der tatsächlich durchgeführten Therapie in Tübingen verglichen.

4.1 Fallzahl in der Analyse im Vergleich zur Literatur

Anhand der ICD-10 Codes wurden aus dem Archiv der BG Klinik Tübingen innerhalb eines Zeitraums von 2009 bis 2016 1.146 Patienten mit einer Pseudarthrose (ICD-Code: M84) identifiziert. Nach Durchsicht anhand der Einschlusskriterien ließen sich für diese Untersuchung 377 Fälle von Patienten mit Pseudarthrose der oberen Extremität identifizieren. Zusätzlich wurden in einem zweiten Schritt 240 Fälle aus den Jahren 2016 bis 2019 ergänzt. Nach Überarbeitung konnten 312 Pseudarthrosenfälle an der oberen Extremität und davon 287 Fälle mit vollständig erhobenen Non-Union Scoring System eingeschlossen werden. Das ist, nach unserem Kenntnisstand, das größte Patientenkollektiv, das mit einer Pseudarthrose dieser anatomischen Lokalisationen bis dato erhoben und publiziert wurde. So zeigten Calori *et al.* 2014 anhand von 300 Fällen mit Pseudarthrosen an den langen Röhrenknochen, dass deren eigener Score eine valide Behandlungsstrategie aufzeigte (Calori *et al.*, 2014, p. 3). Eine Unterscheidung zwischen oberer und unterer Extremität hat hierbei keine Rolle gespielt. Insgesamt wurden in deren Studie nur 63 Patienten mit einer entsprechenden Diagnose an Humerus, Radius oder Ulna eingeschlossen. Auch van Basten Batenburg *et al.* validierte das Non-Union Scoring System 2017 nur anhand von 44 Patienten mit einer Pseudarthrose an der Tibia (van Basten Batenburg, Houben and Blokhuis, 2017, p. 2). Zwar konnten auch diese eine valide Aussage bezüglich der Therapieempfehlung feststellen, jedoch eben nur für Pseudarthrosen an der Tibia. Vergleichbare Arbeiten zu der in dieser Arbeit untersuchten obere Extremität fehlen nach unserem Kenntnisstand. Die Unterschiede von Pseudarthrosen an den entsprechenden Knochen kann mit dieser Arbeit getragen werden und führt zu einem schärferen Ergebnis im Vergleich zu anderen, welche alle Lokalisationen gleichstellen. Im Vergleich zur Altersverteilung, die sich aus den Daten des statistischen Bundesamtes ergeben (Quelle: Statistisches Bundesamt: <https://www.destatis.de>), zeigte das untersuchte Patientenkollektive eine vergleichbare Verteilung. Auch andere Studien berichteten von einer nahezu identischen Altersverteilung wie in unserem Kollektiv (Mills and Simpson, 2013, p. 3). Das spricht für eine repräsentative Stichprobe unseres Kollektivs.

Die Entscheidung zum Einschluss von Pseudarthrosen, die drei Monate nach der Fraktur nicht knöchern konsolidiert waren, ist eine wissenschaftlich aktualisierte Herangehensweise an diese komplexe Erkrankung. Vor allem an der oberen Extremität ist das starre Gerüst der Definition, die aktuell noch weitläufig eingesetzt wird, nicht sinnvoll. Diese Methodik wird durch die erhobenen Daten gestützt, da viele Pseudarthrosen an der oberen Extremität bereits nach wenigen Monaten entsprechend diagnostiziert und therapiert wurden. Ein weiteres Argument sind die zum Teil deutlich kürzeren Heilungszeiten für Frakturen in diesem Bereich, welche zu Beginn dieser Arbeit bereits aufgezeigt wurden (Biberthaler and van Griensven, 2017; Bohndorf, 2017).

4.2 Grenzen dieser Arbeit

Die wahrscheinlich größte Limitierung dieser Arbeit beruht auf dem Studiendesign. Als retrospektive Arbeit konnten die Informationen nur rückblickend erhoben werden und somit entspricht die Qualität der Daten nur der, der dokumentierten Akten. Dadurch konnten keine weiteren Nachfragen oder Präzisierungen erfolgen. Es fehlt eine standardisierte Erhebung der relevanten Variablen, die im Vorfeld bestimmt wurden. So werden eventuelle Störvariablen nicht oder schlechter erkannt. Eine gezielte Abfrage von z.B. relevanten Nebenerkrankungen ist im Nachhinein nicht mehr möglich.

Anstelle einer multizentrischen Recherche ist diese Arbeit einzig auf Basis der Daten der BG Klinik Tübingen erstellt und ausgewertet worden. Da es für Pseudarthrosen keine nationale Leitlinie für die Behandlung gibt, wäre der Einschluss verschiedener Zentren mit hoher Expertise und unterschiedlichen Konzepten zukünftig sinnvoll.

Trotz der im Vergleich zur aktuellen Literatur großen Fallzahl von 312 Patientenfällen für die obere Extremität, bzw. von 287 Fällen mit komplettem Score, ergeben sich in den Untergruppen, die miteinander verglichen wurden, teilweise kleine Stichprobengrößen. So konnten zum Beispiel nur 25 Fälle mit Pseudarthrosen am Radiuschaft oder 29 für den proximalen Humerus eingeschlossen werden. Die statistische Aussagekraft sinkt deshalb entsprechend.

4.3 Einflussvariablen auf den Heilungserfolg

In der Literatur sind die Einflussvariablen, welche die Entstehung einer Pseudarthrose nach Fraktur beeinflussen, gut untersucht. Wenig gut sind die Einflussfaktoren bekannt, die den Heilungserfolg nach durchgeführter Therapie, als nach Diagnose einer Pseudarthrose, beeinflussen. Als Risikofaktor wird das Alter kontrovers diskutiert. So wurde in einer Arbeit ein hohes Alter als Risikofaktor für die Entstehung einer Pseudarthrose an der Clavicula beschrieben (Zura and Mehta *et al.*, 2016, p. 4). Eine andere Studie zeigte jedoch, dass gerade jüngere Patienten mit Frakturen eine Pseudarthrose entwickelten (Zura *et al.*, 2017, p. 2). In unseren Analysen konnten wir darlegen, dass mit zunehmendem Alter das Risiko stieg, keine Konsolidierung nach der Pseudarthrosentherapie zu erreichen. Eine mögliche Erklärung könnte der Einfluss einer veränderten Stoffwechsellage von älteren Patienten oder eine sich manifestierende Osteoporose sein. Auch eine Zunahme von relevanten Nebenerkrankungen im Alter und eine daraus abgeleitete Polypharmazie könnten indirekt über die Variable Alter Einfluss auf den Heilungserfolg nehmen.

Auch die verschiedenen Knochen an der oberen Extremität zeigten unterschiedliche Ergebnisse in der Heilungsrate. So konsolidierten Pseudarthrosen am Humerus am seltensten (80,2 %), wohingegen die an der Clavicula die höchste Rate aufwiesen (97,2 %). Eine mögliche Erklärung könnte die Anatomie mit der komplexen Blutversorgung, insbesondere am proximalen Humerus, liefern. So ist ein Weichteiltrauma und eine entsprechend geminderte Durchblutung als Risikofaktor zumindest in der Entstehung von Pseudarthrosen anerkannt (Brinker and O'Connor, 2016, p. 7). In der Literatur finden sich vor allem für den proximalen Humerus (Cadet *et al.*, 2013, pp. 2–3; Aytac *et al.*, 2014, p. 4) und Frakturen mit einem höheren Werten in der Neer-Klassifikation (Court-Brown and McQueen, 2008, p. 2) schlechtere Heilungsraten im Vergleich zu anderen Lokalisationen.

In Übereinstimmung dazu zeigte sich in den hier analysierten Daten, dass Pseudarthrosen in den gelenksnahen Abschnitten des Knochens im Vergleich zu denen im Schaftbereich eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit zeigten nicht zu konsolidieren (72,8 % im Gelenkbereich zu 97,8 % im Schaftbereich).

Gelenksnahe Frakturen müssen oft in einer offenen Technik reponiert werden und weisen durch die verminderte Durchblutung ein erhöhtes Risiko auf nicht zu konsolidieren. Als Faktoren, die zur Entstehung von Pseudarthrosen führen, ist die offene Reposition und die verminderte Durchblutung anerkannt (Andrzejowski and Giannoudis, 2019, p. 2).

Mit steigender AO-Klassifikation wurde eine Abnahme des Heilungserfolgs gefunden. So zeigten Pseudarthrosen die aus einer einfachen Typ-A Fraktur entstanden eine Heilungswahrscheinlichkeit von 91,7 %. Typ-C Frakturen zeigten jedoch nur noch eine Heilungswahrscheinlichkeit von 81,4 %. Andere konnten bereits zeigen, dass der Frakturtyp auch als starker Einflussparameter bei der Entstehung eine Rolle spielte (Santolini, West and Giannoudis, 2015, p. 8). Die Schwere der initialen Fraktur ist damit zum einen ein Risikofaktor für die Entstehung einer Pseudarthrose (Andrzejowski and Giannoudis, 2019, p. 9, Santolini, West and Giannoudis, 2015, p. 11) sowie für ein schlechteres Outcome nach der Therapie. Als ein möglicher Mechanismus könnte die gleichzeitig größere Zerstörung von Weichteilgewebe angesehen werden (Brinker and O'Connor, 2016, p. 7, Harley *et al.*, 2002, p. 7).

Im Vergleich der Pseudarthrosenarten nach Weber und Cech (Weber and Cech, 1973, pp. 39–44) untereinander zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied. Konnten bei hypertrophen Pseudarthrosen 94,8 % der Patienten zur Ausheilung gebracht werden, so gelang dies bei atrophen Pseudarthrosen nur bei 83,0 %. Es konnte gezeigt werden, dass in Gewebeproben aus atrophen Pseudarthrosen eine geringere Dichte an Zellen herrscht (Panteli *et al.*, 2015, p. 14). Auch die Vaskularisierung scheint vor allem in den frühen Phasen der Proliferation im Vergleich vermindert zu sein (Reed *et al.*, 2003, pp. 6–7). Entsprechend dem Diamond-Concept und der „Biological Chamber“ (Andrzejowski and Giannoudis, 2019, p. 3) sind damit bei atrophen Pseudarthrosen elementare Bestandteile nicht ausreichend vorhanden.

Im Sinne des Diamond-Concepts (Andrzejowski and Giannoudis, 2019, p. 3) ist die biologische Unterstützung, zusätzlich zur mechanischen, mittels einer Spongiosaplastik indiziert (Schlickewei *et al.*, 2019, pp. 5–7). Eine Diskrepanz zur aktuellen Lehrmeinung bei der Behandlung von Pseudarthrosen zeigte sich bezüglich des Orts der Spongiosaentnahme. So gilt die Beckenkammpongiosa als Goldstandard (Liu *et al.*, 2017, p. 1). Zwar bestätigten unsere Daten, dass nach Durchführung einer Spongiosaplastik eine deutlich höhere Erfolgsrate (97,8 % zu 65,3 %) erreicht werden konnte. Der Ort der Entnahme war für dieses Ergebnis jedoch nicht von Bedeutung. Im Vergleich von Beckenkamm und lokal gewonnener Spongiosa zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Heilungsrate. Auch unter Berücksichtigung der verschiedenen Pseudarthrosenarten zeigte sich kein statistischer Unterschied. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die frühzeitige Therapie darstellen. Han *et al.* konnten im sogenannten Früh-Phase-Kallus eine hohe Dichte an osteogenen Zellen und eine gute osteokonduktive Struktur nachweisen. Auch wenn die Qualität mit zunehmender Zeit abnahm, so wies lokal gewonnene Knochenmasse ähnliche Eigenschaften und Qualität auf wie die von Beckenkammpongiosa (Han *et al.*, 2016, pp. 2–6). Der Vorteil lokale Spongiosa zu gewinnen, liegt daran, dass der Hebedefekt an der Entnahmestelle ausbleibt und dadurch die Komplikationen reduziert werden. Weitere Analysen, sowohl klinischer Studien als auch molekularbiologischer Natur, sollten diese These weiter untersuchen. In Zukunft könnte diese Art der schonenden Spongiosagewinnung eine regelhafte Alternative für die biologische Stimulierung im Sinne eines polymodalen Konzepts darstellen.

Mit steigender ASA-Klassifikation konnte ein signifikanter Abfall der Heilungsrate beobachtet werden. Verschiedenste Erkrankungen werden als Risikofaktor für die Entstehung von Pseudarthrosen diskutiert (Andrzejowski and Giannoudis, 2019, p. 2, Henderson *et al.*, 2019, p. 6) und scheinen, subsumiert unter der ASA-Klassifikation, auch einen Effekt auf den Therapieerfolg zu haben.

4.4 Einflussvariablen auf die Heilungszeit

Das Patientenkollektiv wurde nicht nur in Hinblick auf den Heilungserfolg, sondern auch auf die Heilungszeit untersucht. Eine Schwäche dieser Auswertung ist, dass die exakte Bestimmung des Heilungszeitpunkts nicht festgelegt werden konnte. So werden im klinischen Alltag radiologische Kontrollen im Abstand von mehreren Wochen durchgeführt. Der genaue Zeitpunkt der knöchernen Heilung könnte also schon vor der radiologischen Darstellung erfolgt sein und ist damit nicht immer genau bestimmbar. Einen gewissen Ausgleich schafft die große Anzahl der Patienten des Kollektivs, wodurch sich die Werte über das Kollektiv hinweg zu einem gewissen Grad ausgleichen und mitteln. Eine Lösung zur genaueren Bestimmung des Heilungszeitpunktes ohne ein engeres Intervall an Bildgebung ist aktueller Bestandteil der Forschung und könnte in Zukunft einen entscheidenden Beitrag gerade bei der Nachsorge von Pseudarthrosen liefern.

In unserer Analyse zeigte sich bei den Patienten, die zur Ausheilung gebracht werden konnten, dass nach 7 Monaten die Hälfte der Pseudarthrosen in der Bildgebung eine knöcherne Konsolidierung auswies. Miska *et al.* zeigten in ihrer Arbeit ähnliche Ergebnisse. Bei 50 Pseudarthrosen am Humerusschaft wurde eine mediane Heilungszeit von 6 Monaten nachgewiesen (Miska *et al.*, 2016, p. 5). Andere zeigten ähnliche Werte für den distalen Humerus. Hier ergab sich eine mediane Heilungszeit von 6,8 Monaten, bei einer Studiengröße von 62 Patienten (Donders *et al.*, 2017, p. 5). Vergleichbare Werte mit 7 Monaten medianer Heilungszeit wurden für 47 Pseudarthrosen am Unterarm publiziert (Kloen, Wiggers and Buijze, 2010, p. 3). Calori *et al.* konnten in einer Publikation mediane Heilungszeiten bei 52 Unterarmpseudarthrosen von 6,16 und 8,43 Monaten, je nach Behandlungskonzept, nachweisen (Calori *et al.*, 2013, p. 4). Werden die publizierten Werte mit unseren verglichen, so zeigten sich über die verschiedenen Lokalisationen hinweg ein deckungsgleiches Ergebnis und bestätigen den Therapieerfolg in der BG Klinik Tübingen im internationalen Vergleich.

In dieser Arbeit wurden auch die bereits beim Heilungserfolg untersuchten Einflussfaktoren, auf ihre Auswirkung auf die Heilungszeit hin, untersucht. Hier konnte jedoch bei dem Großteil der Variablen kein statistisch signifikanter

Unterschied gefunden werden. Lediglich im Vergleich von atrophen zu hypertrophen Pseudarthrosen zeigte sich eine erwartbare Signifikanz ($p = 0,0014$), mit Heilungszeiten von medianen 9,2 Monaten (atroph) zu 5,5 Monaten (hypertroph).

Anders als zum Heilungserfolg präsentierte sich die Auswertung der Heilungszeit in Bezug auf den Ort der Spongiosaentnahme. Hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Beckenkamm und lokaler Spongiosa gefunden werden. Trotzdem zeigte sich hier eine Tendenz bezüglich der Heilungszeiten. So konsolidierten Pseudarthrosen, die mit Spongiosa aus dem Beckenkamm zur Ausheilung gebracht wurden, im Median nach 5,8 Monaten. Im Vergleich benötigten Patienten mit lokaler Spongiosaplastik 7,6 Monate. Auch wenn sich hier statistisch kein signifikantes Ergebnis berechnen ließ, so ist es klinisch für den Patienten und den beratenden Arzt doch relevant. Eine Verkürzung der Heilungszeit bei annähernd gleicher Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie muss hierbei ins Verhältnis mit dem Hebedefekt und den daraus vermehrt auftretenden Komplikationen gesetzt werden. Die Informierung des Patienten zur selbstbestimmten Entscheidungsfindung ist wesentlicher Teil des Aufklärungsgespräches.

4.5 Validierung des Non-Union Scoring System

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Analyse des Non-Union Scoring Systems diskutiert. Wichtig zu unterscheiden ist die Risikogruppe des Non-Union Scoring System, welche retrospektiv erhoben wurde, und die Tübinger Risikogruppe, also die tatsächlich durchgeführte Therapie nach der identischen Definition der Gruppen.

Der große Vorteil des Non-Union Scoring System sind seine breit angelegten und vielfältigen Bestandteile. So werden neben radiologischen Gesichtspunkten auch Parameter aus den Bereichen Knochen- und Weichteilstatus, Laborwerten, vorangegangene Therapien und patientenspezifische Informationen wie Vorerkrankungen und Noxen berücksichtigt (Calori *et al.*, 2008, p. 2). Auf Basis dieses objektiven und reproduzierbaren Scores wird eine individuelle Therapieempfehlung gegeben.

Einer der Nachteile ist die aufwändige und im klinischen Alltag zeitintensive Erhebung. Auch sind einige Parameter retrospektiv kaum zu evaluieren, wie zum Beispiel die Knochenqualität. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass nicht alle Variablen, die der Score enthält, einen Einfluss auf die Heilung haben. Eine entsprechende Reduzierung der Bestandteile und die damit einhergehende Zeit- und Aufwandsersparnis machen den Score im klinischen Setting anwendbarer.

Eine breite Validierung hat aktuell nur zum Teil stattgefunden und wurde teilweise durch die Autoren selbst durchgeführt (Calori *et al.*, 2014). Andere haben keine genaue Differenzierung zwischen den unterschiedlichen Lokalisationen vorgenommen (van Basten Batenburg, Houben and Blokhuis, 2017, pp. 13–19). Diese Arbeit konnte die Validität der Therapieempfehlung für die obere Extremität aufzeigen und ist als weiterer Baustein zur Etablierung des Scores zu werten.

4.5.1 Heilungserfolg

In dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass mit zunehmender Anzahl der operativen Eingriffe vor der Diagnosestellung eine Reduzierung des Heilungserfolges einherging. So konnten vormals konservativ behandelte Frakturen, die sich zur Pseudarthrose ausgebildet haben, in 96,5 % der Fälle zur Konsolidierung gebracht werden. Bei zwei oder mehr Eingriffen in der Vergangenheit wurde das nur bei 83 % erreicht. Andere konnten zeigen, dass die Anzahl von operativen Eingriffen an der Fraktur nicht nur das Risiko eine Pseudarthrose zu entwickeln erhöhte, sondern auch, dass diese besonders schwer zu therapieren waren (Wiss and Garlich, 2020, p. 2).

Ebenso spielt die Invasivität der vorherigen Operationen eine Rolle in der Entstehung (Santolini, West and Giannoudis, 2020, p. 5) und dem Therapieansprechen. So stieg mit zunehmender Invasivität der Traumatherapie signifikant das Risiko keine Heilung der Pseudarthrose zu erreichen. Nach minimalinvasiven Eingriffen konnte eine Heilungschance von 96,5 % nachgewiesen werden. Bei extramedullären Therapieformen oder nach Verwendung von Knochenersatz reduzierte sich diese auf 83,3 % bzw. 77,8 %.

Der Zustand des Weichteilmantels ist für die Ausbildung einer Pseudarthrose ein relevanter Risikofaktor (Brinker and O'Connor, 2016, p. 7). Für die Heilung konnte mit einem grenzwertigem $p = 0,065$ kein signifikanter Unterschied berechnet werden. Ein Grund hierfür könnte in den zu geringen Fallzahlen in den Subgruppen liegen. Klinisch betrachtet ist bei steigender Invasivität und Zunahme der operativen Eingriffe ebenfalls mit einer Zunahme der Weichteilzerstörung, bzw. mit der Reduzierung der Qualität, zu rechnen. Dafür konnte, wie oben diskutiert, ein signifikanter Unterschied gefunden werden.

Wie andere bereits beschrieben haben, gehören Infektionen im Bereich der Fraktur mit zu den stärksten Risikofaktoren für den Übergang in ein Pseudarthrose (Zura and Mehta *et al.*, 2016, p. 4, Andrzejowski and Giannoudis, 2019, p. 2). Auch in Hinblick auf die Heilung haben aseptische Fälle die beste Heilungswahrscheinlichkeit. Eine standardisierte Abnahme von mikrobiellen und histologischen Proben sollte Teil einer Pseudarthrosen-Operation sein

(Biberthaler and van Griensven, 2017, p. 106), damit Infekt-pseudarthrosen früh erkannt und zielgerichtet therapiert werden können. Laborwerte, wie der CRP-Wert, können ein Hinweis für eine vorliegende Infektion sein, waren in dieser hier vorliegenden Analyse jedoch grenzwertig nicht signifikant. Auch hier liegt eine mögliche Erklärung in der geringen Fallzahl und an einer inadäquaten Korrespondenz von Low-grade Infekten in den laborchemischen Standardanalysen.

Medikamente wie NSAR und Steroide werden in der Literatur kontrovers in ihrem Einfluss auf die Frakturheilung diskutiert (Marquez-Lara *et al.*, 2016, p. 12, Al-Waeli *et al.*, 2020, pp. 5–7). In den vorliegenden Daten zeigten die NSAR-Einnahme einen signifikanten Einfluss auf die Heilungswahrscheinlichkeit, die Steroide grenzwertig keinen Einfluss. Retrospektiv kann jedoch keine Differenzierung bezüglich Zeitpunkt, Dauer und Dosierung der Medikamente getroffen werden, weshalb diese Ergebnisse mit Vorbehalt betrachtet werden sollten.

4.5.2 Vergleich der Risikogruppen

In dieser Arbeit wurde das Non-Union Scoring System anhand der retrospektiven Daten mit seiner Risikogruppe und Therapieempfehlung erhoben und mit der tatsächlich durchgeführten Therapie verglichen. So ergaben sich die Risikogruppe des Scores und die Tübinger Risikogruppe. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns war ein entsprechender Vergleich möglich.

4.5.2.1 Deskriptiver Vergleich

Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Häufigkeiten innerhalb der Risikogruppe des Non-Union Scoring Systems und der Tübinger Risikogruppen. So kumulierten 65,9 % der Fälle in der NUSS-Risikogruppe 2, während sich in Tübingen eine homogenere Verteilung zwischen den Gruppen darstellt, mit Ausnahme der vierten Risikogruppe. Der Score diversifiziert also bei den Fällen im mittelschweren Bereich weniger, als bei den Patienten in den Tübinger Risikogruppen.

Insgesamt wurden 55,10 % der Patienten in Tübingen intensiver therapiert als es das Non-Union Scoring System vorgeschlagen hätte. Daraus lässt sich schließen, dass, nach Erfahrung der behandelnden Ärzte in der BG Klinik Tübingen, die Therapieempfehlung des Non-Union Scoring Systems in den meisten Fällen als zu schwach angesehen worden wäre. Eine andere Erklärung ist, dass in Tübingen für einen Teil der Fälle ein weniger intensives und invasives Therapieregime ausgereicht hätte. Eine genaue Aussage hierrüber lässt sich anhand des retrospektiven Designs dieser Arbeit und ohne Kontrollgruppe nicht abschließend treffen.

4.5.2.2 Verteilung und Wanderung

Aus den Score-Risikogruppen 1 und 2 wanderte der Großteil der Fälle in die nächst höher gelegene Tübinger Risikogruppe. Auch dieser Abfluss weist auf ein intensiviertes Therapiekonzept in Tübingen hin. Wird jedoch die Zusammensetzung der Tübinger Gruppen aufgeschlüsselt, so sind in allen vier Gruppen die Patienten mit einem Score-Wert aus der zweiten Gruppe am stärksten vertreten. Das widerspricht wiederum einer pauschal höheren Therapieempfehlung. Eine Erklärung hierfür ist die große Anzahl (65,9 % der Fälle) von Patienten in der zweiten Risikogruppe des Non-Union Scoring Systems, wodurch sich allein dadurch eine Akkumulierung ergibt. Insgesamt scheint die Einteilung in Tübingen breiter diversifiziert zu sein und den großen Block der zweiten NUSS-Risikogruppe mehr zu verteilen.

4.5.2.3 Vergleich der Heilung

Besonders relevant ist jedoch der Vergleich der unterschiedlichen Therapieempfehlungen und deren Heilungserfolg. Hier zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied, wenn in Tübingen mehr, gleich oder geringer therapiert wurde als es das Non-Union Scoring System für diese Patienten vorgeschlagen hätte. Eine weniger invasive Behandlung im Vergleich zum Score zeigte eine drastisch verringerte Wahrscheinlichkeit eine Heilung zu erreichen. Wurden die Fälle verglichen, die von beiden Systemen gleich eingeteilt wurden, mit denen die in Tübingen intensiver therapiert wurden, so zeigte sich, dass die Empfehlung des Non-Union Scoring Systems mit einem höheren Heilungserfolg

vergesellschaftet ist. Dieser Unterschied ist mit einem $p = 0,074$ zwar nicht signifikant, kann jedoch als Tendenz interpretiert werden. Bei einer größeren Stichprobe für beide Varianten könnte sich dieser Unterschied als signifikant erweisen. Zusätzlich müssen die höheren Risiken und die Zunahme der Komplikationen einer intensiveren chirurgischen Therapie, wie zum Beispiel der entstehende Hebedefekt am Beckenkamm und die damit verbunden potenziellen lokalen Komplikationen, berücksichtigt werden.

Auf Grundlage dieser Daten liegt für den Patienten kein signifikanter Vorteil in einer intensiveren Therapie, im Vergleich zur Empfehlung des Non-Union Scoring Systems, vor. Gleichzeitig besteht jedoch ein höheres operatives und anästhesiologisches Risiko. Es deutet sich sogar ein Vorteil im Heilungserfolg an, wenn Patienten entsprechend ihrer NUSS-Risikogruppe behandelt werden.

Ein zweites Merkmal ist die Heilungszeit. Hier zeigten sich für die Gruppe der Patienten, die in Tübingen intensiver behandelt wurden, ein Vorteil mit einer medianen Heilungszeit von 5,6 Monaten. Wurden diese gleichwertig zum Non-Union Scoring System therapiert wurde die Heilung im Median mit 9,2 Monaten erreicht. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,137$) und sollte deshalb mit entsprechender Zurückhaltung betrachtet werden.

Es zeigte sich also in unseren Analysen, dass das Non-Union Scoring System als ein valides Klassifikationssystem angesehen werden kann und dessen Therapieempfehlungen zu einem hohen Grad an Therapieerfolg führte. Diese Schlussfolgerung wurde bereits von den Publizierenden selbst (Calori *et al.*, 2014) sowie von anderen bestätigt (van Basten Batenburg, Houben and Blokhuis, 2017, pp. 13–19).

4.6 Schlussfolgerung

4.6.1 Therapieempfehlung

Nach Erhebung des Non-Union Scoring System wird jeder Patient mit einer Pseudarthrose entsprechend seiner Risikogruppe und der damit resultierenden Therapieempfehlung therapiert. Eine intensivere Behandlung führt voraussichtlich nicht zu einem positiveren Outcome, bei potenziell gleichzeitig erhöhter Morbidität. Nur in begründeten, individuellen Ausnahmefällen sollte von der Empfehlung des Scores abgewichen werden. Allgemein ist eine Plattenosteosynthese mit Spongiosaplastik, entweder lokal oder vom Beckenkamm, zu diskutieren.

4.6.2 Risikopatienten

Anhand der in dieser Arbeit vorgestellten Daten können zwei Archetypen von Patienten unterschieden werden. Patient A ist jung und hat eine hypertrophe Pseudarthrose am Clavicula-Schaft, die aus einer Typ-A Fraktur nach AO hervorgegangen ist. Er ist in der ASA-Gruppe 1, nimmt keine Medikamente, zeigt keine Infektzeichen und wurde in der Vorgeschichte nur mit einer einzigen und wenig invasiven Operation therapiert. Diese Person hat eine sehr gute Chance auf einen Heilungserfolg. Das Geschlecht spielt hierbei keine Rolle.

Patient B ist dagegen im fortgeschrittenen Alter mit einer atrophen Pseudarthrose an einem gelenksnahen Bereich des Humerus, auch bei dieser Person spielt das Geschlecht keine Rolle. Initial war eine Typ-C Fraktur Nach AO diagnostiziert worden und der Patient besitzt eine hohe ASA-Klasse. Zusätzlich gab es bereits aufgrund der Schwere des initialen Traumas mehrere zum Teil invasive Voroperationen mit einem entsprechend hohem Weichteiltrauma. Außerdem zeigen sich Zeichen einer Infektion und die Person nimmt aufgrund von Vorerkrankung diverse Medikament wie NSAR und Steroide. In diesem Szenario muss von einem deutlich reduzierten Heilungserfolg ausgegangen werden und die Therapie sowie die postinterventionelle Kontrolle intensiviert werden.

4.6.3 Non-Union Scoring System

Das Non-Union Scoring System und seine Therapieempfehlungen haben sich als ein valides und modernes Scoring-System präsentiert. Jedoch zeigten nicht alle Bestandteile einen signifikanten Einfluss auf die Heilung. Auch ist er zeitintensiv in der Erhebung und durch seine Ausführlichkeit im klinischen Alltag nur schwer umzusetzen. Durch eine Reduzierung der Inhalte auf die tatsächlich relevanten Faktoren würde sich sowohl seine Aussagekraft als auch seine Anwendbarkeit verbessern.

Daher empfehlen wir bei Anwendung des Non-Union Scoring Systems für Pseudarthrosen an der oberen Extremität die Reduzierung der zu erhebenden Parameter; zum einen derer, die retrospektiv nicht sicher oder nur schwer zu erheben sind: Darunter fällt die Knochenqualität, die Beurteilung der Qualität der initialen Stabilisierung und die genaue Größe des Knochendefekts. Diese Bestandteile wurden in unserer Arbeit bereits ausgespart. Zusätzlich zeigte die Unterscheidung der Gustilo-Anderson-Klassifikation keinen nachweisbaren Einfluss auf den Outcome, ebenso die Bestimmung der anatomischen Reposition, der Leukozyten, des Hämoglobinwertes und des Raucherstatus. Auch das Vorhandensein eines Diabetes mellitus ist unserer Meinung nach zur Bestimmung des Therapiekonzeptes nicht erforderlich. Wichtig nach Anpassung des ursprünglichen Scores hin zu einem modifizierten System ist die entsprechende Änderung der Punktegrenzen der vier Risikogruppen. Dadurch ergibt sich auf die wesentlichen Bestandteile und schnell im klinischen Alltag zu erhebender Score der einen valide Therapieempfehlung geben kann.

4.7 Ausblick

Abschließend kann diese Arbeit nur als ein kleiner Baustein innerhalb des großen und in Teilen noch nicht vollständig verstandenen Problems von Pseudarthrosen gesehen werden. Weiterführende Studien sind notwendig. Diese sollten multizentrisch und prospektiv designt sein. Zusätzlich sollten für die Evaluation von Risikofaktoren, die für die Entstehung einer Pseudarthrose eine Rolle spielen, eine gematchte Kontrollgruppe aus geheilten Frakturen ohne Pseudarthrose gebildet werden. Für die weitere Untersuchung zu Risikofaktoren, die eine Heilung negativ beeinflussen, sollte ein standardisierter Erhebungsbogen zu den relevanten Informationen und die Zusammenfassung in einem einheitlichen Pseudarthrosenregister erfolgen. Dadurch ist eine höhere Qualität der Daten und damit ein größerer Nutzen zu erwarten. Ebenso empfehlen wir die Ausarbeitung einer einheitlichen Behandlungsleitlinie auf Grundlage der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse und den Daten dieses Registers.

Weitere sinnvolle Studien sind die genauere Analyse des Non-Union Scoring Systems in Hinblick auf seine einzelnen Bestandteile und deren Relevanz für eine erfolgreiche Therapieempfehlung. Eine Reduzierung auf wenige Faktoren und spezifischer für unterschiedliche anatomische Lokalisationen erhöht die klinische Anwendbarkeit und Akzeptanz im anwendungsorientierten Alltag. Sollte dies gelingen, so haben Ärztinnen und Ärzte zukünftig ein Werkzeug, das ihnen eine valide und starke Therapieempfehlung aufzeigt, welche trotzdem unter individuellen Gesichtspunkten auf den jeweiligen Patienten abgestimmt sein sollte.

Als einer der größten Einflussfaktoren, für die Entstehung von Pseudarthrosen und als Risikofaktor für einen schwerwiegenden Therapieverlauf, ist der Infektionsstatus des Patienten und seiner Pseudarthrose ein weiterer Bestandteil, der zukünftig gezielter untersucht werden sollte. So könnten bei allen Pseudarthrosen-Operationen Proben entnommen werden und mikrobiologisch untersucht werden. Die Inzidenz von Low-grade Infekten und die daraus resultierenden Erkenntnisse können ein weiterer Baustein in der Behandlung von

Pseudarthrosen sein. Je nach Ergebnis könnte zukünftig eine lokale, mit der Spongiosa eingebrachte antibiotische Therapie untersucht werden.

Zuletzt sollte die Verwendung von lokal gewonnener Spongiosa, anstelle von Knochenmaterial aus dem Beckenkamm, vor allem bei frühzeitiger Behandlung einer Pseudarthrose, genauer untersucht werden. Sollte sich hier, auch in experimentellen Studien, ein ähnlicher Effekt wie bei der Verwendung von Beckenkamm-Spongiosa zeigen, könnte in Zukunft bei ausgewählten Patienten auf die Entnahme und die damit verbundenen Risiken verzichtet werden.

5 Zusammenfassung

Im klinischen Alltag ist die Einschätzung der Pseudarthrose und des Patienten in seiner Gesamtheit von besonderer Bedeutung. Das Non-Union Scoring System kann hierfür als valides Mittel eingesetzt werden und dient dem behandelnden Arzt als Grundlage für die Therapieempfehlung. Gleichzeitig kann der Schweregrad der vorliegenden Erkrankung über die Höhe der Risikogruppe abgeschätzt werden. Wir plädieren auf Grundlage unsere Daten für eine Reduzierung der Inhalte des Non-Union Scoring Systems. Zum einen soll hierdurch die Praktikabilität und die Anwenderfreundlichkeit gesteigert und zum anderen unrelevante Bestandteile exkludiert werden. Mit der Therapieempfehlung, welche der Score anhand der Risikogruppe des Patienten empfiehlt, kann eine hohe Heilungswahrscheinlichkeit erreicht werden. Gleichzeitig werden Risiken durch eine Übertherapie vermieden. Besonders die Plattenosteosynthese mit additiver Spongiosaplastik, unabhängig des Entnahmeortes, erwies sich als besonders zielführend.

Junge, gesunde Patienten mit einer hypertrophen Pseudarthrose am Claviculaschaft, welche aus einer unkomplizierten Typ-A Fraktur nach AO hervorging, haben eine hohe Wahrscheinlichkeit nach entsprechender Therapie anhand des Non-Union Scoring System und seiner Therapieempfehlung eine knöcherne Konsolidierung zu erreichen. Zusätzliche begünstigende Voraussetzungen sind das Fehlen von lokalen und systemischen Infektzeichen, ein guter Weichteilstatus und ein initial wenig invasives Verfahren zur Behandlung der ursprünglichen Fraktur.

Risikopatienten, die einer sorgfältigen und gesamtheitlichen Abklärung bedürfen, zeichnen sich durch folgende Risikofaktoren für einen prolongierten Verlauf und einer reduzierten Wahrscheinlichkeit auf eine Heilung aus: Sie sind im Vergleich älter und besitzen bereits relevante Nebenerkrankungen, welche in einer erhöhten ASA-Klassifikation resultieren. Auch weist der Patient eine Polypharmazie, mit der Einnahme von NSAR und Steroiden auf. Die initiale Typ-C Fraktur nach AO war im gelenksnahen Bereich des Humerus und wurde mehrfach mit hoher Invasivität behandelt. Ein möglicherweise hieraus

resultierende Weichteilschaden führte zu einer atrophischen Pseudarthrose. Im ungünstigsten Falle präsentiert sich der Patient mit Zeichen eines Infektes.

Zusammenfassend bildet diese Arbeit einen weiteren Baustein für die zukünftige Entwicklung von Behandlungsstrategien für Pseudarthrosen an der oberen Extremität. Sie bietet eine Übersicht über erfolgsbestimmende Variablen, welche einen Einfluss auf die Heilung für die schwerwiegende Erkrankung haben. Trotzdem sind weiterführende Studien nötig, um der Komplexität von Entstehung und Behandlung von Pseudarthrosen Rechnung zu tragen.

6 Literaturverzeichnis

- Aliuskevicius, M. *et al.* (2020) 'Influence of Ibuprofen on Bone Healing After Colles' Fracture: A Randomized Controlled Clinical Trial', *Journal of Orthopaedic Research : Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, 38(3), pp. 545–554. doi: 10.1002/jor.24498
- Allende, C. and Allende, B.T. (2009) 'Post-traumatic distal humerus non-union : Open reduction and internal fixation: long-term results', *International Orthopaedics*, 33(5), pp. 1289–1294. doi: 10.1007/s00264-008-0650-8
- Al-Sadek, T.A., Niklev, D. and Al-Sadek, A. (2016) 'Diaphyseal Fractures of the Forearm in Adults, Plating Or Intramedullary Nailing Is a Better Option for the Treatment?' *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 4(4), pp. 670–673. doi: 10.3889/oamjms.2016.138
- Al-Waeli, H. *et al.* (2020) 'Chronotherapy of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs May Enhance Postoperative Recovery', *Scientific Reports*, 10(1), p. 468. doi: 10.1038/s41598-019-57215-y
- Ambrosi, T.H. *et al.* (2017) 'Adipocyte Accumulation in the Bone Marrow during Obesity and Aging Impairs Stem Cell-Based Hematopoietic and Bone Regeneration', *Cell Stem Cell*, 20(6), 771-784.e6. doi: 10.1016/j.stem.2017.02.009
- Andrade-Silva, F.B. *et al.* (2015) 'Single, superiorly placed reconstruction plate compared with flexible intramedullary nailing for midshaft clavicular fractures: a prospective, randomized controlled trial', *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 97(8), pp. 620–626. doi: 10.2106/JBJS.N.00497
- Andrzejowski, P. and Giannoudis, P.V. (2019) 'The 'diamond concept' for long bone non-union management', *Journal of Orthopaedics and Traumatology : Official Journal of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology*, 20(1), p. 21. doi: 10.1186/s10195-019-0528-0
- Aumüller, G. *et al.* (2017) *Anatomie*. 4th edn. (Thieme Electronic Book Library). Stuttgart: Georg Thieme Verlag. Available at: <http://dx.doi.org/10.1055/b-005-143674>.

- Aytac, S.D. *et al.* (2014) 'Hohe knöcherner Ausheilungsraten nach kopferhaltender Revision von proximalen Humeruspseudarthrosen', *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*, 152(6), pp. 596–602. doi: 10.1055/s-0034-1383208
- Beirer, M. *et al.* (2017) 'Mid-term outcome following revision surgery of clavicular non- and malunion using anatomic locking compression plate and iliac crest bone graft', *BMC Musculoskeletal Disorders*, 18(1), p. 129. doi: 10.1186/s12891-017-1488-2
- Bhandari, M. *et al.* (2003) 'Predictors of reoperation following operative management of fractures of the tibial shaft', *Journal of Orthopaedic Trauma*, 17(5), pp. 353–361. doi: 10.1097/00005131-200305000-00006
- Biberthaler, P. and van Griensven, M. (2017) *Knochendefekte und Pseudarthrosen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Bohndorf, K. (ed.) (2017) *Radiologische Diagnostik der Knochen und Gelenke*. 4th edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Brinker, M.R. and O'Connor, D.P. (2007) 'Exchange nailing of ununited fractures', *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 89(1), pp. 177–188. doi: 10.2106/JBJS.F.00742
- Brinker, M.R. and O'Connor, D.P. (2016) 'The Biological Basis for Nonunions', *JBJS Reviews*, 4(6) (9pp). doi: 10.2106/JBJS.RVW.15.00078
- Cadet, E.R. *et al.* (2013) 'Proximal humerus and humeral shaft nonunions', *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 21(9), pp. 538–547. doi: 10.5435/JAAOS-21-09-538
- Calori, G.M. *et al.* (2008) 'Classification of non-union: Need for a new scoring system?' *Injury*, 39, S59-S63. doi: 10.1016/S0020-1383(08)70016-0
- Calori, G.M. *et al.* (2013) 'Monotherapy vs. polytherapy in the treatment of forearm non-unions and bone defects', *Injury*, 44, S63-S69. doi: 10.1016/S0020-1383(13)70015-9

- Calori, G.M. *et al.* (2014) 'Validation of the Non-Union Scoring System in 300 long bone non-unions', *Injury*, 45 Suppl 6, S93-7.
doi: 10.1016/j.injury.2014.10.030
- Calori, G.M. *et al.* (2016) 'Complications in proximal humeral fractures', *Injury*, 47, S54-S58. doi: 10.1016/j.injury.2016.07.039
- Calori, G.M. and Giannoudis, P.V. (2011) 'Enhancement of fracture healing with the diamond concept: the role of the biological chamber', *Injury*, 42(11), pp. 1191–1193. doi: 10.1016/j.injury.2011.04.016
- Canadian Orthopaedic Trauma Society (2007) 'Nonoperative treatment compared with plate fixation of displaced midshaft clavicular fractures. A multicenter, randomized clinical trial', *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 89(1), pp. 1–10. doi: 10.2106/JBJS.F.00020
- Chen, W. *et al.* (2018) 'Clavicular non-union treated with fixation using locking compression plate without bone graft', *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 13(1), p. 317. doi: 10.1186/s13018-018-1015-7
- Christ, B. (2008) *Zellen- und Gewebelehre, Entwicklungslehre, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem*. Edited by Detlev Drenckhahn. 17th edn. München: Elsevier, Urban & Fischer (Anatomie, 1).
- Claes, L., Recknagel, S. and Ignatius, A. (2012) 'Fracture healing under healthy and inflammatory conditions', *Nature Reviews. Rheumatology*, 8(3), pp. 133–143. doi: 10.1038/nrrheum.2012.1
- Court-Brown, C.M. and McQueen, M.M. (2008) 'Nonunions of the proximal humerus: their prevalence and functional outcome', *The Journal of Trauma*, 64(6), pp. 1517–1521. doi: 10.1097/TA.0b013e3181469840
- Deb, A. (2019) 'How Stem Cells Turn into Bone and Fat', *The New England Journal of Medicine*, 380(23), pp. 2268–2270. doi: 10.1056/NEJMcibr1905165
- Donders, J.C.E. *et al.* (2017) 'Surgical Technique: Treatment of Distal Humerus Nonunions', *HSS Journal : the Musculoskeletal Journal of Hospital for Special Surgery*, 13(3), pp. 282–291. doi: 10.1007/s11420-017-9551-y

- dos Reis, F.B. *et al.* (2009) 'Outcome of diaphyseal forearm fracture-nonunions treated by autologous bone grafting and compression plating', *Annals of Surgical Innovation and Research*, 3, p. 5. doi: 10.1186/1750-1164-3-5
- Einhorn, T.A. and Gerstenfeld, L.C. (2015) 'Fracture healing: mechanisms and interventions', *Nature Reviews. Rheumatology*, 11(1), pp. 45–54.
doi: 10.1038/nrrheum.2014.164
- Ekegren, C.L. *et al.* (2018) 'Incidence, Costs and Predictors of Non-Union, Delayed Union and Mal-Union Following Long Bone Fracture', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(12) (11pp).
doi: 10.3390/ijerph15122845
- Ersen, A. *et al.* (2015) 'Comparison of simple arm sling and figure of eight clavicular bandage for midshaft clavicular fractures: a randomised controlled study', *The Bone & Joint Journal*, 97-B(11), pp. 1562–1565. doi: 10.1302/0301-620X.97B11.35588
- Ferreira, N. and Marais, L.C. (2015) 'Management of tibial non-unions according to a novel treatment algorithm', *Injury*, 46(12), pp. 2422–2427.
doi: 10.1016/j.injury.2015.09.040
- Flierl, M.A. *et al.* (2013) 'Outcomes and complication rates of different bone grafting modalities in long bone fracture nonunions: a retrospective cohort study in 182 patients', *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 8, p. 33.
doi: 10.1186/1749-799X-8-33
- Fong, K. *et al.* (2013) 'Predictors of nonunion and reoperation in patients with fractures of the tibia: an observational study', *BMC Musculoskeletal Disorders*, 14, p. 103. doi: 10.1186/1471-2474-14-103
- Gerstenfeld, L.C. *et al.* (2007) 'Selective and nonselective cyclooxygenase-2 inhibitors and experimental fracture-healing. Reversibility of effects after short-term treatment', *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 89(1), pp. 114–125.
doi: 10.2106/JBJS.F.00495

Giannoudis, P.V. *et al.* (2015) 'Long bone non-unions treated with the diamond concept: a case series of 64 patients', *Injury*, 46, S48-S54. doi: 10.1016/S0020-1383(15)30055-3

Giannoudis, P.V., Einhorn, T.A. and Marsh, D. (2007) 'Fracture healing: The diamond concept', *Injury*, 38, S3-S6. doi: 10.1016/S0020-1383(08)70003-2

Greiner, S., Haas, N.P. and Bail, H.J. (2008) 'Outcome after open reduction and angular stable internal fixation for supra-intercondylar fractures of the distal humerus: preliminary results with the LCP distal humerus system', *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 128(7), pp. 723–729. doi: 10.1007/s00402-007-0428-2

Gupta, R.K., Gupta, V. and Marak, D.R. (2013) 'Locking plates in distal humerus fractures: study of 43 patients', *Chinese Journal of Traumatology = Zhonghua Chuang Shang Za Zhi*, 16(4), pp. 207–211.

Han, W. *et al.* (2016) 'The osteogenic potential of human bone callus', *Scientific Reports*, 6, p. 36330. doi: 10.1038/srep36330

Hankenson, K.D., Zimmerman, G. and Marcucio, R. (2014) 'Biological perspectives of delayed fracture healing', *Injury*, 45 Suppl 2, S8-S15. doi: 10.1016/j.injury.2014.04.003

Hanson, B. *et al.* (2009) 'Functional outcomes after nonoperative management of fractures of the proximal humerus', *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 18(4), pp. 612–621. doi: 10.1016/j.jse.2009.03.024

Harkin, F.E. and Large, R.J. (2017) 'Humeral shaft fractures: union outcomes in a large cohort', *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 26(11), pp. 1881–1888. doi: 10.1016/j.jse.2017.07.001

Harley, B.J. *et al.* (2002) 'The effect of time to definitive treatment on the rate of nonunion and infection in open fractures', *Journal of Orthopaedic Trauma*, 16(7), pp. 484–490. doi: 10.1097/00005131-200208000-00006

Harwood, P.J. and Ferguson, D.O. (2015) '(ii) An update on fracture healing and non-union', *Orthopaedics and Trauma*, 29(4), pp. 228–242. doi: 10.1016/j.mporth.2015.07.004

- Helfet, D.L. *et al.* (2003) 'Open reduction and internal fixation of delayed unions and nonunions of fractures of the distal part of the humerus', *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 85(1), pp. 33–40. doi: 10.2106/00004623-200301000-00006
- Henderson, S. *et al.* (2019) 'Bone Quality and Fracture-Healing in Type-1 and Type-2 Diabetes Mellitus', *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 101(15), pp. 1399–1410. doi: 10.2106/JBJS.18.01297
- Henne-Bruns, D. (ed.) (2012) *Duale Reihe Chirurgie*. 4th edn. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).
- Hierholzer, C. *et al.* (2006) 'Plate fixation of ununited humeral shaft fractures: effect of type of bone graft on healing', *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 88(7), pp. 1442–1447. doi: 10.2106/JBJS.E.00332
- Huang, H.-K. *et al.* (2012) 'Role of autologous bone graft in the surgical treatment of atrophic nonunion of midshaft clavicular fractures', *Orthopedics*, 35(2), e197-201. doi: 10.3928/01477447-20120123-16
- Johnson, L. *et al.* (2019) 'Physical Health and Psychological Outcomes in Adult Patients with Long-bone Fracture Non-unions: Evidence Today', *Journal of Clinical Medicine*, 8(11) (15pp). doi: 10.3390/jcm8111998
- Kabak, S. *et al.* (2004) 'Treatment of midclavicular nonunion: comparison of dynamic compression plating and low-contact dynamic compression plating techniques', *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 13(4), pp. 396–403. doi: 10.1016/j.jse.2004.01.033
- Kloen, P., Wiggers, J.K. and Buijze, G.A. (2010) 'Treatment of diaphyseal non-unions of the ulna and radius', *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 130(12), pp. 1439–1445. doi: 10.1007/s00402-010-1071-x
- Larsen, E. and Lyndrup, P. (1987) 'Netz or Kirschner pins in the treatment of olecranon fractures?' *The Journal of Trauma*, 27(6), pp. 664–666. doi: 10.1097/00005373-198706000-00011
- Leung, F. and Chow, S.-P. (2003) 'A prospective, randomized trial comparing the limited contact dynamic compression plate with the point contact fixator for

forearm fractures', *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 85(12), pp. 2343–2348. doi: 10.2106/00004623-200312000-00011

Lin, J. and Hou, S.-M. (2003) 'Locked-nail treatment of humeral surgical neck nonunions', *The Journal of Trauma*, 54(3), pp. 530–535. doi: 10.1097/01.TA.0000034588.37392.C2

Liu, T. *et al.* (2017) 'BMP2-coprecipitated calcium phosphate granules enhance osteoinductivity of deproteinized bovine bone, and bone formation during critical-sized bone defect healing', *Scientific Reports*, 7, p. 41800. doi: 10.1038/srep41800

Livani, B. and Belangero, W.D. (2004) 'Bridging plate osteosynthesis of humeral shaft fractures', *Injury*, 35(6), pp. 587–595. doi: 10.1016/j.injury.2003.12.003

Lizaur-Utrilla, A. *et al.* (2020) 'Volar plate for intra-articular distal radius fracture. A prospective comparative study between elderly and young patients', *Orthopaedics & Traumatology, Surgery & Research : OTSR*, 106(2), pp. 319–323. doi: 10.1016/j.otsr.2019.12.008

Manigrasso, M.B. and O'Connor, J.P. (2008) 'Comparison of fracture healing among different inbred mouse strains', *Calcified Tissue International*, 82(6), pp. 465–474. doi: 10.1007/s00223-008-9144-3

Marongiu, G. *et al.* (2020) 'The biology and treatment of acute long-bones diaphyseal fractures: Overview of the current options for bone healing enhancement', *Bone Reports*, 12, p. 100249. doi: 10.1016/j.bonr.2020.100249

Marongiu, G. *et al.* (2020) 'The Treatment of Acute Diaphyseal Long-bones Fractures with Orthobiologics and Pharmacological Interventions for Bone Healing Enhancement: A Systematic Review of Clinical Evidence', *Bioengineering (Basel, Switzerland)*, 7(1) (16pp). doi: 10.3390/bioengineering7010022

Marquez-Lara, A. *et al.* (2016) 'Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Bone-Healing: A Systematic Review of Research Quality', *JBJS Reviews*, 4(3) (14pp). doi: 10.2106/JBJS.RVW.O.00055

- Martetschläger, F., Gaskill, T.R. and Millett, P.J. (2013) 'Management of clavicle nonunion and malunion', *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 22(6), pp. 862–868. doi: 10.1016/j.jse.2013.01.022
- Mathavan, N. *et al.* (2018) 'The compositional and nano-structural basis of fracture healing in healthy and osteoporotic bone', *Scientific Reports*, 8(1), p. 1591. doi: 10.1038/s41598-018-19296-z
- McKibbin, B. (1978) 'The biology of fracture healing in long bones', *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 60-B(2), pp. 150–162. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/350882>.
- Meeson, R. *et al.* (2019) 'The influence of gap size on the development of fracture union with a micro external fixator', *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 99, pp. 161–168. doi: 10.1016/j.jmbbm.2019.07.015
- Meesters, D.M. *et al.* (2018) 'Malnutrition and Fracture Healing: Are Specific Deficiencies in Amino Acids Important in Nonunion Development?' *Nutrients*, 10(11) (12pp). doi: 10.3390/nu10111597
- Meinberg, E.G. *et al.* (2018) 'Fracture and Dislocation Classification Compendium-2018', *Journal of Orthopaedic Trauma*, 32 Suppl 1, S1-S170. doi: 10.1097/BOT.0000000000001063
- Mills, L.A., Aitken, S.A. and Simpson, A.H.R.W. (2017) 'The risk of non-union per fracture: current myths and revised figures from a population of over 4 million adults', *Acta Orthopaedica*, 88(4), pp. 434–439. doi: 10.1080/17453674.2017.1321351
- Mills, L.A. and Simpson, A.H.R.W. (2013) 'The relative incidence of fracture non-union in the Scottish population (5.17 million): a 5-year epidemiological study', *BMJ Open*, 3(2) (6pp). doi: 10.1136/bmjopen-2012-002276
- Miska, M. *et al.* (2016) 'Treatment of nonunions in fractures of the humeral shaft according to the Diamond Concept', *The Bone & Joint Journal*, 98-B(1), pp. 81–87. doi: 10.1302/0301-620X.98B1.35682

- Moghaddam, A. *et al.* (2011) 'Cigarette smoking influences the clinical and occupational outcome of patients with tibial shaft fractures', *Injury*, 42(12), pp. 1435–1442. doi: 10.1016/j.injury.2011.05.011
- Murray, I.R. *et al.* (2013) 'Risk factors for nonunion after nonoperative treatment of displaced midshaft fractures of the clavicle', *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 95(13), pp. 1153–1158. doi: 10.2106/JBJS.K.01275
- Nandra, R., Grover, L. and Porter, K. (2016) 'Fracture non-union epidemiology and treatment', *Trauma*, 18(1), pp. 3–11. doi: 10.1177/1460408615591625
- Neumann, M.V. *et al.* (2016) 'Paklouby u zlomenin horní končetiny – klinické zhodnocení a možnosti léčby', *Acta Chirurgiae Orthopaedicae Et Traumatologiae Cechoslovaca*, 83(4), pp. 223–230.
- Niéto, H. *et al.* (2015) 'Proximal ulnar fractures in adults: a review of 163 cases', *Injury*, 46, S18-S23. doi: 10.1016/S0020-1383(15)70006-9
- Nowak, J., Mallmin, H. and Larsson, S. (2000) 'The aetiology and epidemiology of clavicular fractures', *Injury*, 31(5), pp. 353–358. doi: 10.1016/s0020-1383(99)00312-5
- Nyary, T. and Scammell, B.E. (2018) 'Principles of bone and joint injuries and their healing', *Surgery (Oxford)*, 36(1), pp. 7–14.
doi: 10.1016/j.mpsur.2017.10.005
- O'Keefe, R.J. (2015) 'Fibrinolysis as a Target to Enhance Fracture Healing', *The New England Journal of Medicine*, 373(18), pp. 1776–1778.
doi: 10.1056/NEJMcibr1510090
- Özkan, S. *et al.* (2019) 'Diagnosis and management of long-bone nonunions: a nationwide survey', *European Journal of Trauma and Emergency Surgery : Official Publication of the European Trauma Society*, 45(1), pp. 3–11.
doi: 10.1007/s00068-018-0905-z
- Panteli, M. *et al.* (2015) 'Biological and molecular profile of fracture non-union tissue: current insights', *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 19(4), pp. 685–713. doi: 10.1111/jcmm.12532

Papakonstantinou, M.K. *et al.* (2017) 'Prevalence of non-union and delayed union in proximal humeral fractures', *ANZ Journal of Surgery*, 87(1-2), pp. 55–59. doi: 10.1111/ans.13756

Papasoulis, E. *et al.* (2010) 'Functional bracing of humeral shaft fractures. A review of clinical studies', *Injury*, 41(7), e21-27.
doi: 10.1016/j.injury.2009.05.004

Patel, J. *et al.* (2017) 'Outcome after internal fixation of intraarticular distal humerus (AO type B & C) fractures: Preliminary results with anatomical distal humerus LCP system', *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 8(1), pp. 63–67. doi: 10.1016/j.jcot.2017.02.004

Peters, R.M. *et al.* (2015) 'Union rate after operative treatment of humeral shaft nonunion--A systematic review', *Injury*, 46(12), pp. 2314–2324.
doi: 10.1016/j.injury.2015.09.041

Reed, A.A.C. *et al.* (2002) 'Human atrophic fracture non-unions are not avascular', *Journal of Orthopaedic Research*, 20(3), pp. 593–599.
doi: 10.1016/S0736-0266(01)00142-5

Reed, A.A.C. *et al.* (2003) 'Vascularity in a new model of atrophic nonunion', *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 85(4), pp. 604–610.
doi: 10.1302/0301-620x.85b4.12944

Ring, D. *et al.* (2004) 'Ununited diaphyseal forearm fractures with segmental defects: plate fixation and autogenous cancellous bone-grafting', *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 86(11), pp. 2440–2445.

Ring, D., Gulotta, L. and Jupiter, J.B. (2003) 'Unstable nonunions of the distal part of the humerus', *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 85(6), pp. 1040–1046. doi: 10.2106/00004623-200306000-00008

Robinson, C.M. *et al.* (2004) 'Estimating the risk of nonunion following nonoperative treatment of a clavicular fracture', *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 86(7), pp. 1359–1365. doi: 10.2106/00004623-200407000-00002

- Rozental, T.D. *et al.* (2009) 'Comparison of radiographic fracture healing in the distal radius for patients on and off bisphosphonate therapy', *The Journal of Hand Surgery*, 34(4), pp. 595–602. doi: 10.1016/j.jhsa.2008.12.011
- Rubel, I.F. *et al.* (2002) 'Open reduction and internal fixation of humeral nonunions : a biomechanical and clinical study', *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 84(8), pp. 1315–1322. doi: 10.2106/00004623-200208000-00004
- Rüden, C. von *et al.* (2016) 'The missing effect of human recombinant Bone Morphogenetic Proteins BMP-2 and BMP-7 in surgical treatment of aseptic forearm nonunion', *Injury*, 47(4), pp. 919–924. doi: 10.1016/j.injury.2015.11.038
- Rupp, M. *et al.* (2018) 'Diaphyseal long bone nonunions - types, aetiology, economics, and treatment recommendations', *International Orthopaedics*, 42(2), pp. 247–258. doi: 10.1007/s00264-017-3734-5
- Sagi, H.C. *et al.* (2012) 'Qualitative and quantitative differences between bone graft obtained from the medullary canal (with a Reamer/Irrigator/Aspirator) and the iliac crest of the same patient', *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 94(23), pp. 2128–2135. doi: 10.2106/JBJS.L.00159
- Santolini, E., West, R. and Giannoudis, P.V. (2015) 'Risk factors for long bone fracture non-union: a stratification approach based on the level of the existing scientific evidence', *Injury*, 46, S8-S19. doi: 10.1016/S0020-1383(15)30049-8
- Santolini, E., West, R.M. and Giannoudis, P.V. (2020) 'Leeds-Genoa Non-Union Index: a clinical tool for assessing the need for early intervention after long bone fracture fixation', *International Orthopaedics*, 44(1), pp. 161–172. doi: 10.1007/s00264-019-04376-0
- Sarmiento, A. *et al.* (2000) 'Functional bracing for the treatment of fractures of the humeral diaphysis', *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 82(4), pp. 478–486. doi: 10.2106/00004623-200004000-00003
- Schlickewei, C.W. *et al.* (2019) 'Current and Future Concepts for the Treatment of Impaired Fracture Healing', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(22) (26pp). doi: 10.3390/ijms20225805

Schnetzke, M. *et al.* (2015) 'Additional bone graft accelerates healing of clavicle non-unions and improves long-term results after 8.9 years: a retrospective study', *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 10, p. 2.

doi: 10.1186/s13018-014-0143-y

Scolaro, J.A. *et al.* (2014) 'Cigarette smoking increases complications following fracture: a systematic review', *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 96(8), pp. 674–681. doi: 10.2106/JBJS.M.00081

Shanbhogue, V.V. *et al.* (2016) 'Type 2 diabetes and the skeleton: new insights into sweet bones', *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4(2), pp. 159–173.

doi: 10.1016/S2213-8587(15)00283-1

Singh, A.K. *et al.* (2014) 'Treatment of non-union of humerus diaphyseal fractures: a prospective study comparing interlocking nail and locking compression plate', *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 134(7), pp. 947–953. doi: 10.1007/s00402-014-1973-0

Steinhausen, E. *et al.* (2013) 'Pseudarthrosen. Von der Diagnose bis zur Ausheilung', *Der Unfallchirurg*, 116(7), 633-47; quiz 648-9.

doi: 10.1007/s00113-013-2413-2

Tanner, M. *et al.* (2019) 'Does Age Influence the Outcome of Lower Limb Non-Union Treatment? A Matched Pair Analysis', *Journal of Clinical Medicine*, 8(9) (14pp). doi: 10.3390/jcm8091276

Tevlin, R. *et al.* (2017) 'Pharmacological rescue of diabetic skeletal stem cell niches', *Science Translational Medicine*, 9(372).

doi: 10.1126/scitranslmed.aag2809

Tourolle Né Betts, D.C. *et al.* (2020) 'The association between mineralised tissue formation and the mechanical local in vivo environment: Time-lapsed quantification of a mouse defect healing model', *Scientific Reports*, 10(1), p. 1100. doi: 10.1038/s41598-020-57461-5

Truntzer, J. *et al.* (2018) 'Complication rates by surgeon type after open treatment of distal radius fractures', *European Journal of Orthopaedic Surgery &*

Traumatology : Orthopedie Traumatologie, 28(8), pp. 1543–1547.

doi: 10.1007/s00590-018-2236-5

van Basten Batenburg, M., Houben, I.B. and Blokhuis, T.J. (2017) 'The Non-Union Scoring System: an interobserver reliability study', *European Journal of Trauma and Emergency Surgery : Official Publication of the European Trauma Society* (7pp). doi: 10.1007/s00068-017-0796-4

van de Wall, B.J.M. *et al.* (2020) 'Conservative vs. operative treatment for humeral shaft fractures: a meta-analysis and systematic review of randomized clinical trials and observational studies', *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* (12pp). doi: 10.1016/j.jse.2020.01.072

Weber, B.G. and Cech, O. (1973) *Pseudarthrosen: Pathophysiologie, Biomechanik, Therapie, Ergebnisse*. Bern: Hans Huber.

Wheatley, B.M. *et al.* (2019) 'Effect of NSAIDs on Bone Healing Rates: A Meta-analysis', *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 27(7), e330-e336. doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00727

Wiss, D.A. and Garlich, J.M. (2020) 'Healing the Index Humeral Shaft Nonunion: Risk Factors for Development of a Recalcitrant Nonunion in 125 Patients', *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 102(5), pp. 375–380. doi: 10.2106/JBJS.19.01115

Xian, C.J. and Zhou, X.-F. (2009) 'Treating skeletal pain: limitations of conventional anti-inflammatory drugs, and anti-neurotrophic factor as a possible alternative', *Nature Clinical Practice. Rheumatology*, 5(2), pp. 92–98. doi: 10.1038/ncprheum0982

Yamane, S. *et al.* (2008) 'Interlocking intramedullary nailing for nonunion of the proximal humerus with the Straight Nail System', *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 17(5), pp. 755–759. doi: 10.1016/j.jse.2008.02.006

Yim, G.H. and Hardwicke, J.T. (2018) 'The Evolution and Interpretation of the Gustilo and Anderson Classification', *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 100(24), e152. doi: 10.2106/JBJS.18.00342

Zimmermann, G. and Moghaddam, A. (2011) 'Allograft bone matrix versus synthetic bone graft substitutes', *Injury*, 42 Suppl 2, S16-21.

doi: 10.1016/j.injury.2011.06.199

Zlowodzki, M. *et al.* (2005) 'Treatment of acute midshaft clavicle fractures: systematic review of 2144 fractures: on behalf of the Evidence-Based Orthopaedic Trauma Working Group', *Journal of Orthopaedic Trauma*, 19(7), pp. 504–507. doi: 10.1097/01.bot.0000172287.44278.ef

Zura, R. *et al.* (2016) 'Biological Risk Factors for Nonunion of Bone Fracture', *JBJS Reviews*, 4(1) (12pp). doi: 10.2106/JBJS.RVW.O.00008

Zura, R. *et al.* (2016) 'Epidemiology of Fracture Nonunion in 18 Human Bones', *JAMA Surgery*, 151(11), e162775. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2775

Zura, R. *et al.* (2017) 'Bone fracture nonunion rate decreases with increasing age: A prospective inception cohort study', *Bone*, 95, pp. 26–32.

doi: 10.1016/j.bone.2016.11.006

7 Anhang

7.1 Legende Pseudarthrosen Statistik-Tabelle

Kürzel	Klartext	Wertebereich
G_Num	Gesamte Nummerierung	1-999
Dr	Doktorand	HH= Hauke Hillrichs TV=Tobias Vogel LH=Leonie Haegele PH=Philipp Herbst
Lok	Pseudarthrose Lokalisation	FP=Femur proximal FS=Femurschaft FD=Femurdiastal TF=Tibia+Fibula C=Clavicular H=Humerus UA=Unterarm
Dr_Nr	Nummerierung in Doktorandenarbeit	1-999
Aufnahm	Aufnahmenummer	Laufende Nummer
Geburtsdat	Geburtsdatum	
Geschl	Geschlecht	m =männlich w= weiblich
Gustil	Gustilon Einteilung	0= geschlossen 1=offen, Wunde <1cm 2=Wunde 1-10cm 3=>10cm, 3a-3c
Unfalldat	Unfalldatum	01.01.1900- 12.12.2019
AO	AO-Klassifikation	Nur 31A1 Keine detaillierter Schweregrad
2.AO	2. AO Klassifikation bei kombinierten Frakturen	n=keine zweite AO-Klassifikation Nur 31A1 Keine detaillierter Schweregrad
Seite	Frakturseite	l=links r=rechts
Poly	Initiale Fraktur im Rahmen eines Polytrauma	j=ja n=nein
SHT	Schädel-Hirn-Trauma im Rahmen der initialen Verletzung	j=ja n=nein
1Primär_Th	Primärversorgung	im=intramedullär e= Nagel p=Platte dhs=Dynamische Hüftschraube k=Kondylenplatte s=isolierte Schraubenosteosynthese fix.ex.=Fixatuer externe zg=Zuggurtung kon=konservativ dyn=Dynamisierung me=Metallentfernung spa=spacer

1+Primär_Th	Zusatz bei Primärversorgung	ap=additive Platte c=cerclage zg=Zuggurtung fix.ex.=Fixatuer externe n= nicht stattgefunden
Dat_1Primär	Datum Primärversorgung	01.01.1900- 12.12.2019
CCD_geg	CCD-Winkel der Gegenseite (nur relevant für proximalen Femur)	0-180
CCD_Primär	CCD-Winkel nach Primärversorgung (nur relevant für proximalen Femur)	0-180
Align	Anatomische Rekonstruktion vor der 1.Pseudarthrose-Op	j=ja, anatomisch n=nein, nicht anatomisch
2Primär_Th	2 OP der Primärversorgung	im=intramedulläre Nagel p=Platte dhs=Dynamische Hüftschraube k=Kondylenplatte s=isolierte Schraubenosteosynthese fix.ex.=Fixatuer externe zg=Zuggurtung kon=konservativ dyn=Dynamisierung me=Metallentfernung
2+Primär_Th	Zusatz bei 2.Primärversorgung	ap=additive Platte c=cerclage zg=Zuggurtung fix.ex.=Fixatuer externe n= nicht stattgefunden
Dat_2Primär	Datum 2.Primärversorgung	01.01.1900- 12.12.2019
3Primär_Th	3 OP der Primärversorgung	im=intramedulläre Nagel p=Platte dhs=Dynamische Hüftschraube k=Kondylenplatte s=isolierte Schraubenosteosynthese fix.ex.=Fixatuer externe zg=Zuggurtung kon=konservativ dyn=Dynamisierung me=Metallentfernung
3+Primär_Th	Zusatz bei 3 OP der Primärversorgung	ap=additive Platte c=cerclage zg=Zuggurtung fix.ex.=Fixatuer externe n= nicht stattgefunden
Dat_3Primär	Datum Primärversorgung	01.01.1900- 12.12.2019

4Primär_Th	4 OP der Primärversorgung	im=intramedulläre Nagel p=Platte dhs=Dynamische Hüftschraube k=Kondylenplatte s=isolierte Schraubenosteosynthese fix.ex.=Fixateur externe zg=Zuggurtung kon=konservativ dyn=Dynamisierung me=Metallentfernung
4+Primär_Th	Zusatz bei 4OP der Primärversorgung	ap=additive Platte c=cerclage zg=Zuggurtung fix.ex.=Fixateur externe n= nicht stattgefunden
Dat_4Primär	Datum Primärversorgung	01.01.1900-12.12.2019
Knochenop	Anzahl Knochenops im Rahmen der Primärversorgung	0-10
Weichteilop	Anzahl der Weichteileingriffe im Rahmen der Primärversorgung	0-20
Pseudarthrose_Diag	Erstdiagnosedatum Pseudarthrose	01.01.1900-12.12.2019
Pseudarthrose_Art	Pseudarthrose Art nach Weber und Cech	h=hypertroph o=oligotroph a=atroph
Sep	Septische Pseudarthrose	j=ja n=nein
Erreg	Erreger in Pseudarthrose	n=nein erreger normieren?
1PSA_Op	1PSA Op= erste Op nach 4 Monaten nach Fraktur, auch ex domo	im=intramedullär e=Nagel p=Platte ap=additive platte dhs=Dynamische Hüftschraube k=Kondylenplatte s=isolierte Schraubenosteosynthese fix.ex.=Fixateur externe zg=Zuggurtung kon=konservativ dyn=Dynamisierung me=Metallentfernung spa=spacer dek=dekortikation
1+Pseudarthrose_Op	Zusatz Verfahren bei 1 Pseudarthrose-OP	n=kein Zusatz ap=additive Platte c=cerclage zg=Zuggurtung fix.ex.=Fixateur externe
Datum_PSA1	Datum der 1. Pseudarthrose-Op	01.01.1900- 12.12.2019
Op_Ort1	1PSA OP in der BG Tübingen	j=ja, 1 Pseudarthrose Op in domo n=nein, ex domo oder Folge Pseudarthrose OP in BG Tü
Operat1	Operateur 1 Pseudarthrose-OP	1=andere 2=Bahrs

		3=Rether 4=Höntzsch 5= Stuby
CCD_Pseudarthrose	CCD-Winkel der nach 1PSA OP (nur relevant für proximalen Femur)	0-180
CCD_Pseudarthrose_zen	ist die erste Pseudarthrose OP auch in der BG Tübingen? Wenn nicht bezieht sich dieser CCD auf die erste Pseudarthrose Op in der BG-	0= bezieht sich auf 1.Pseudarthrose-op, heißt diese war in der BG-Tü 1= bezieht sich auf 2-x Pseudarthrose OP, da erste Pseudarthrose-OP nicht in der Bg Tü, die erste in domo
Op_Zeit1	OP-Zeit 1PSA-Op	0-500
Alt_Pseudarthrose	Alter bei erster Pseudarthrose- OP	18-99
Spong	Spongiosa	n=nein l=lokale Spongiosa e=eigene Spongiosa von anderem Entnahmeort f=Fremdspongiosa
Spong_Ort	Spongiosaentnahmeort	n=keine b=Beckenkamm
Pseudarthrose_Diag_Zeit	Zeit bis Pseudarthrose Therapie (Frakturdatum-1PSA-Op Datum)	0,3-999
zensiert- _Pseudarthrose_Diag_Zeit	Hier ist das genaue Datum nicht bekannt, aber Monat und Jahr	0= Datum genau bekannt 1= genaues Datum ist nicht bekannt, aber Monat und Jahr
Heil_PSA1	Ausheilung nach 1PSA-Op	j=ja n=nein
2PSA_Op	2PSA Op= auch ex domo	im=intramedullär e=Nagel p=Platte ap=additive platte dhs=Dynamische Hüftschraube k=Kondylenplatte s=isolierte Schraubenosteosynthese fix.ex.=Fixatuer externe zg=Zuggurtung kon=konservativ dyn=Dynamisierung me=Metallentfernung spa=spacer dek=dekortikation
2+Pseudarthrose_Op	Zusatz Verfahren bei 2PSA-OP	ap=additive Platte c=cerclage zg=Zuggurtung fix.ex.=Fixatuer externe n=nicht stattgefunden
Datum_PSA2	Datum der 2. Pseudarthrose-Op	01.01.1900- 12.12.2019
Op_Ort2	1PSA OP in der BG Tübingen	j=ja, 1 Pseudarthrose Op in domo n=nein, ex domo oder Folge Pseudarthrose OP in BG Tübingen
Operat2	Operateur 2 Pseudarthrose-OP	1=andere 2=Bahrs

		3=Rether 4=Höntzsch 5= Stuby
Op_Zeit2	OP-Zeit 2PSA-Op	0-500
Heil_PSA2	Ausheilung nach 2PSA-Op	j=ja n=nein
3PSA_Op	3PSA Op= auch ex domo	im=intramedullär e=Nagel p=Platte ap=additive platte dhs=Dynamische Hüftschraube k=Kondylenplatte s=isolierte Schraubenosteosynthese fix.ex.=Fixatuer externe zg=Zuggurtung kon=konservativ dyn=Dynamisierung me=Metallentfernung spa=spacer dek=dekortikation
3+Pseudarthrose_Op	Zusatz Verfahren bei 3PSA-OP	ap=additive Platte c=cerclage zg=Zuggurtung fix.ex.=Fixatuer externe n= nicht stattgefunden
Datum_PSA3	Datum der 3. Pseudarthrose-Op	01.01.1900- 12.12.2019
Op_Ort3	1PSA OP in der BG Tübingen	j=ja, 1 Pseudarthrose Op in domo n=nein, ex domo oder Folge Pseudarthrose OP in BG Tübingen
Operat3	Operateur 3 Pseudarthrose-OP	1=andere 2=Bahrs 3=Rether 4=Höntzsch 5= Stuby
Op_Zeit3	OP-Zeit 3PSA-Op	0-500
Heil_PSA3	Ausheilung nach 3PSA-Op	j=ja n=nein
4PSA_Op	4PSA Op= auch ex domo	im=intramedullär e=Nagel p=Platte ap=additive platte dhs=Dynamische Hüftschraube k=Kondylenplatte s=isolierte Schraubenosteosynthese fix.ex.=Fixatuer externe zg=Zuggurtung kon=konservativ dyn=Dynamisierung me=Metallentfernung spa=spacer dek=dekortikation
4+Pseudarthrose_Op	Zusatz Verfahren bei 4PSA-OP	ap=additive Platte c=cerclage zg=Zuggurtung

		fix.ex.=Fixatuer externe n= nicht stattgefunden
Datum_PSA4	Datum der 4. Pseudarthrose-Op	01.01.1900- 12.12.2019
Op_Ort4	1PSA OP in der BG Tübingen	j=ja, 1 Pseudarthrose Op in domo n=nein, ex domo oder Folge Pseudarthrose OP in BG Tübingen
Operat4	Operateur 4 Pseudarthrose-OP	1=andere 2=Bahrs 3=Rether 4=Höntzsch 5= Stuby
Op_Zeit4	OP-Zeit 4PSA-Op	0-500
Heil_PSA4	Ausheilung nach 4PSA-Op	j=ja n=nein
Ausheil_grunds ätzlich	kommt es grundsätzlich zur Ausheilung?	j=ja n=nein
Heil_dat	Ausheilungsdatum	01.01.1900- 12.12.2019
Heil_Zeit	Heilungszeit 1.Pseudarthrose-Op bis Heilung	0-99
Heil_Zeit_last_ Op	Heilungszeit seit letzter Pseudarthrose OP	
ME	Metallentfernung	j=ja n=nein
HTP	Hüfttotalendoprothese	j=ja n=nein
Amp	Amputation?	j=ja n=nein
ASA	ASA-Score bei 1.Pseudarthrose- OP in domo	1-6
Smok	Raucherstatus bei 1.PSAOP in domo	j=ja n=nein
Grö	Körpergröße bei 1.PSAOP in domo	0-3
Gew	Körpergewicht bei 1.PSAOP in domo	0-200
BMI	Body-Maß-Index bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	10-50
Stati_M	Statineinnahme bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	j=ja n=nein
Hep	Heparine bei 1.Pseudarthrose- OP in domo	j=ja n=nein
Mac	Macumar bei 1.Pseudarthrose- OP in domo	j=ja n=nein
X_Inhib	Faktor X Hemmer (Xarelto) bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	j=ja n=nein
ASS	ASS bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	j=ja n=nein
Thromb_Inhib	Thrombozytenaggregatio nshemmer (Plavix, Clopidogrel) bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	j=ja n=nein
RR_M	Blutdruckmedikamente ja	j=ja n=nein

	oder nein, bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	
Steroid_M	Steroideinnahme bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	j=ja n=nein
Diuretika_M	Diuretikaennahme bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	j=ja n=nein
NSAR_M	NSAR-Einnahme bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	j=ja n=nein
PPI_M	Protonenpumpenhemmer Einnahme bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	j=ja n=nein
Osteo_M	Osteoperosemedikament e bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	j=ja n=nein
bek_Pseudarthrose	Pseudarthrose in der Vorgeschichte an anderer Lokalisation	j=ja n=nein
KVE	Kardivaskuläre Erkrankung (Art. Hypertonie, KHK, HI, Vitien) bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	j=ja n=nein
DM	Diabetes mellitus Erkrankung bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	j=ja n=nein
Rheuma	Rheumatische Erkrankung bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	j=ja n=nein
Psych	Psychologische Erkrankungen bei 1.PSAOP in domo	j=ja n=nein
Neuro	Neurologische Erkrankungen bei 1.PSAOP in domo	j=ja n=nein
Lung	Lungenerkrankungen bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	j=ja n=nein
Niere	Nierenerkrankung bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	j=ja n=nein
Carci	ist eine Carcinomerkrankung bekannt, auch z.N. bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	j=ja n=nein
Hb	Hämoglobinwert bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	0-20
Erys	Erythrozyten bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	0-20
Leukos	Leukozyten bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	0-100
Quick	Quick-Wert bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	0-200
INR	Internation normed Ratio bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	0-5
PTT	partielle Thromboplastinzeit bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	0-300
CRP	C-reaktives Protein bei 1.Pseudarthrose-OP in domo	neg=kleiner 5(nicht pathologisch) 5-999

7.2 Legende Pseudarthrosen-Tabelle für das NUSS

Kürzel	Klartext	Wertebereich
G_Nr	Gesamt Nummerierung	1-999
Dr	Doktorand	HH= Hauke Hillrichs TV=Tobias Vogel LH=Leonie Haegele PH=Philipp Herbst
Lok	Pseudarthrose Lokalisation	FP=Femur proximal FS=Femurschaft FD=Femurdiastal TF=Tibia+Fibula C=Clavicular H=Humerus UA=Unterarm
Dr_Nr	Nummerierung in Doktorandenarbeit	1-999
Aufnahm	Aufnahmenummer	Laufende Nummer
Geschl	Geschlecht	m=männlich w= weiblich
Geburtsdat	Geburtsdatum	
Gustil_NUSS	NUSS_Gustilon Einteilung	
NUSS_Invasiv	Invasivität	
NUSS_Knoch_Op	NUSS Anzahl vorherige Knochenops	
NUSS_Weich_Ops	NUSS_ Anzahl vorheriger Weichteileingriffe	

NUSS_Aling	NUSS anatomische Rekonstruktion vor der 1.Pseudarthrose-Op	
NUSS_Infec	NUSS Infektion	
NUSS_WebCe	NUSS-Weber/Cech	
NUSS_ASA	NUSS ASA	
NUSS_Diabetes	NUSS Diabetes	
NUSS_Leuko	NUSS Leukozyten	
NUSS_Hb	NUSS Hämoglobin	
NUSS_CRP	NUSS CRP	
NUSS_NSAR	NUSS NSAR Einnahme	
NUSS_Steroide	NUSS Steroide Einnahme	
NUSS_smoki	NUSS smoking	
NUSS_Score	NUSS Score	1-76
RG_NUSS_Grup	Risk Group NUSS Gruppe	1-4
RG_Th_Tü	Risk Group anhand der 1. Pseudarthrose OP in der BG Tü	1-4
Ausheil	Ausheilung nach 1. Pseudarthrose OP in der BG Tü	j=ja n=nein

7.3 Legende für die Erweiterung der Abkürzungen

Kürzel	Abkürzung	Bedeutung
1Primär_Th (Generell für alle Eingriffe)	<ul style="list-style-type: none"> • Im • wt • sp • pro • r • dk 	<ul style="list-style-type: none"> • ESIN, K-Drähte • Weichteileingriff • Spongiosa-Anlagerung • Prothese • Resektion • Dekortikation
Lok	<ul style="list-style-type: none"> • Cm • Cs • Cl • Hp • Hs • Hd • Rp • Rs • Rd • Up • Us • Ud 	<ul style="list-style-type: none"> • Clavicula medial • Clavicula Schaft • Clavicula lateral • Humerus proximal • Humerus Schaft • Humerus distal • Radius proximal • Radius Schaft • Radius distal • Ulna proximal • Ulna Schaft • Ulna distal
Spong_Ort	<ul style="list-style-type: none"> • l • f • h • t • ua 	<ul style="list-style-type: none"> • lokal • fremd • Humerus • Tibia • Unterarm
Heil (Generell für alle Heilungen)	<ul style="list-style-type: none"> • j • n • u 	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein • Unklar
Pseudarthrose_Art	<ul style="list-style-type: none"> • h1a • h1b • o • a 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertroph 1a • Hypertroph 1b • Oligotroph • Atroph
AO_Typ	<ul style="list-style-type: none"> • A • B • C 	Frakturtyp nach AO
AO_Gruppe	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 	Frakturgruppe nach AO
AO-Typ_Gruppe	<ul style="list-style-type: none"> • A1-3 • B1-3 • C1-3 	Zusammenfassung der AO Frakturtyp und Gruppe
Lok_Grup	<ul style="list-style-type: none"> • s • g • Cl 	S=Schaftbereich g=Gelenksnah Cl= Clavicula
Pseudarthrose_Art2	<ul style="list-style-type: none"> • h • a • o 	Unterscheidung nur nach den 3 Pseudarthrose-Typen: h=hypertrophe Pseudarthrose a=atrophe Pseudarthrose o=oligotrophe Pseudarthrose

Alt_Pseudarthrose_Grup		Gruppierung des Alters bei Diagnosestellung
------------------------	--	--

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn PD Dr. med. S. Döbele durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. M. Reumann (Betreuerin).

Sämtliche Bestandteile dieser Arbeit wurden nach Einarbeitung durch Frau Dr. med. M. Reumann von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie (Lina Maria Serna Higueta) durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 26.09.2023