

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

**Analyse von proximalen Femurpseudarthrosen  
und Korrelation mit einem modifizierten  
Non Union Scoring System**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Hillrichs, Hauke Jelsche Jan**

**2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. F. M. Stuby

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Nieß

Tag der Disputation: 18.07.2023

Diese Arbeit widme ich

**dem kleinen und dem großen Bären**

Marie Reumann, Michael Müller, Larissa Schulz, Leslie Kuhlmann,  
Gesa Zollinger Hannah Krämer, Martin, Laura Brinkmöller, Carina  
Finklenburg, (Jo)Hanna Bachmeier, Luis Haberstock, Annette Kiss,  
Stefan Sellhorst-Kiss, Eike Hillrichs, Nico Kiss, Lilli Kiss, „Leo“  
Carlotta Wörner, Natascha Herold, Julia Greipel, Fabian Facklam,  
Frère Roger, Frère Benoit, Frère Francis

## Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	V
TABELLENVERZEICHNIS .....	XI
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	XIV
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 FRAGESTELLUNG .....	1
1.2 DAS ORGAN KNOCHEN.....	2
1.2.1 <i>Funktion und Zusammensetzung</i> .....	2
1.2.2 <i>Zellen des Knochens</i> .....	3
1.2.3 <i>Umbau des Knochens</i> .....	4
1.2.4 <i>Knochenarten</i> .....	5
1.3 FRAKTUR.....	6
1.3.1 <i>Knochenheilung</i> .....	6
<i>Primäre Knochenheilung</i> .....	7
<i>Sekundäre Knochenheilung</i> .....	7
1.3.2 <i>Einflüsse auf die Knochenheilung: Diamond Concept</i> .....	11
1.3.3 <i>Spezifische Einflussfaktoren auf die Knochenheilung</i> .....	12
1.4 PSEUDARTHROSEN .....	14
1.4.1 <i>Inzidenz und Kosten</i> .....	14
1.4.2 <i>Definition und Einteilung</i> .....	14
1.5 PSEUDARTHROSEN THERAPIE.....	16
1.5.1 <i>Therapieplanung</i> .....	16
1.5.2 <i>Non Union Scoring System</i> .....	17
1.5.3 <i>Spezifische Pseudarthrosentherapie am proximalen Femur</i> .....	21
1.6 ZIELSETZUNG DER DOKTORARBEIT .....	25
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>27</b>
2.1 STUDIENDESIGN .....	27
2.2 PATIENTENKOHORTE .....	27
2.3 RETROSPEKTIVE KLINISCHE DATENANALYSE.....	28
2.4 ADAPTATION UND ERHEBUNG DES NUSS FÜR DAS RETROSPEKTIVE STUDIENDESIGN UND ZUR SPEZIFIZIERUNG FÜR PROXIMALE FEMURPSEUDARTHROSEN .....	35
2.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG UND PROGRAMME.....	41
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>43</b>

<b>3.1</b>	<b>FALLBEISPIELE</b> .....	44
<b>3.1.1</b>	<b>Fallbeispiel einer erfolgreich therapierten Pseudarthrose</b> .....	44
<b>3.1.2</b>	<b>Fallbeispiel einer ausbleibenden Heilung einer proximalen Femurpseudarthrose</b> .....	46
<b>3.2</b>	<b>CHARAKTERISIERUNG UND AUSWERTUNG DES GESAMTKOLLEKTIVES</b> .....	50
<b>3.2.1</b>	<b>Generelle Ausheilung der Pseudarthrosen</b> .....	50
<b>3.2.2</b>	<b>Auswertung von Parametern zu den allgemeinen Patientencharakteristika</b> 51	
	Auswertung zur Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs .....	51
	Auswertung zu Körpergröße, Gewicht und BMI im Gesamtkollektiv.....	57
	Zusammenfassung der Ergebnisse zur Charakterisierung des Gesamtkollektivs .....	60
<b>3.2.3</b>	<b>Auswertung von Parametern zum Zeitpunkt des initialen Traumas</b> .....	60
	Einfluss der AO-Frakturklassifikation auf die Pseudarthrosenausheilung und.....	60
	Einfluss der Gustilo-Anderson-Klassifikation auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit.....	61
	Einfluss von Polytraumatisierung und Schädel-Hirn-Trauma auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit.....	62
	Einfluss der initialen Frakturtherapie auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit....	62
	Zusammenfassung der Ergebnisse zum initialen Trauma .....	62
<b>3.2.4</b>	<b>Auswertung von Parametern der Pseudarthrose</b> .....	63
	Einfluss der Pseudarthrosendiagnosezeit auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit .....	63
	Einfluss der Pseudarthrosenart nach Weber und Cech auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit.....	64
	Einfluss eines Keimnachweises im Bereich der Pseudarthrose auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit.....	65
	Zusammenfassung der Ergebnisse von Parametern zum Zeitpunkt der Pseudarthrosendiagnose .....	67
<b>3.2.5</b>	<b>Auswertung von Parametern zum Gesundheitszustand der Patienten zum Zeitpunkt der Pseudarthrosendiagnose</b> .....	68
	Einfluss von den Vorerkrankungen zum Zeitpunkt der Diagnose der Pseudarthrose auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit .....	68
	Einfluss der Medikation zum Zeitpunkt der Pseudarthrosendiagnose auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit .....	70
	Einfluss des ASA-Scores zum Zeitpunkt der Pseudarthrosentherapie auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit .....	70
	Einfluss des Raucherstatus zum Zeitpunkt der Pseudarthrosendiagnose auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit .....	72
	Einfluss der Laborwerte der Patienten zum Zeitpunkt der Pseudarthrosendiagnose auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit .....	72
	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Gesundheitszustand des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der Pseudarthrosen .....	73
<b>3.2.6</b>	<b>Auswertung von Parametern zur Therapie der Pseudarthrose</b> .....	74

Einfluss des ersten operativen Therapieverfahren und eines Verfahrenswechsels auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit .....	75
Einfluss der Operationszeit der ersten Pseudarthrosenoperation auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit.....	77
Einfluss der Verwendung von Spongiosa in den Pseudarthrosenoperationen auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit .....	78
Einfluss des Repositionsergebnisses der Pseudarthrosenoperation bezüglich des CCD-Winkels auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit.....	80
Zusammenfassung der Ergebnisse von Parametern der Pseudarthrosentherapie .....	83
<b>3.3 AUSWERTUNG DES MODIFIZIERTEN NUSS UND DER ENTSPRECHENDEN THERAPIEEMPFEHLUNG .....</b>	<b>84</b>
<b>3.3.1 Vergleich der Therapieempfehlung des modifizierten NUSS mit der erfolgten Tübinger Therapie der BG Unfallklinik Tübingen.....</b>	<b>84</b>
<b>3.3.2 Einfluss des modifizierten NUSS und des Tübinger Therapieregimes auf die Pseudarthrosenausheilung.....</b>	<b>85</b>
<b>3.3.3 Einfluss der einzelnen NUSS-Kriterien auf die Pseudarthrosenausheilung... 89</b>	<b>89</b>
<b>3.3.4 Einfluss des modifizierten NUSS und des Tübinger Therapieregimes auf die Pseudarthrosenausheilungszeit.....</b>	<b>91</b>
<b>3.3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der NUSS Analyse .....</b>	<b>92</b>
<b>4 DISKUSSION .....</b>	<b>94</b>
<b>4.1 ALLGEMEINER VERGLEICH VON FEMURPSEUDARTHROSEN MIT DER AKTUELLEN LITERATUR</b>	<b>95</b>
<b>4.2 RETROSPEKTIVE DATENANALYSE .....</b>	<b>96</b>
<b>4.2.1 Risikofaktoren für Pseudarthrosen .....</b>	<b>96</b>
<b>4.2.2 Einflussfaktoren für Pseudarthrosenausheilung .....</b>	<b>97</b>
<b>4.2.3 Pseudarthrosentherapie .....</b>	<b>100</b>
<b>4.2.4 Operatives Repositionsziel.....</b>	<b>102</b>
<b>4.3 VALIDIERUNG DES NUSS ANHAND DER AKTUELLEN LITERATUR .....</b>	<b>104</b>
<b>4.4 EIGENE VALIDIERUNG DES NUSS .....</b>	<b>106</b>
<b>4.4.1 Modifikation des NUSS .....</b>	<b>106</b>
<b>4.4.2 Evaluation der einzelnen NUSS-Kriterien .....</b>	<b>107</b>
<b>4.4.3 Vergleich Tübinger Therapie mit dem modifiziertem NUSS .....</b>	<b>108</b>
<b>4.5 LIMITIERUNGEN DER STUDIE .....</b>	<b>109</b>
<b>4.6 AUSBLICK.....</b>	<b>111</b>
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>114</b>
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>116</b>
<b>7 ANHANG .....</b>	<b>120</b>
<b>7.1 TABELLEN.....</b>	<b>120</b>

<b>8</b>	<b>ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....</b>	<b>129</b>
<b>8.1</b>	<b>VERÖFFENTLICHUNGEN.....</b>	<b>130</b>
<b>8.2</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>131</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Hierarchischer Knochenaufbau beschrieben von Sadat-Shojai <i>et al.</i> [12] mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags. ....	3
<b>Abbildung 2:</b> Darstellung der Knochenheilung anhand eines Rippenfrakturmodells in der Maus. B-O: Histologische und Immunhistologische Analyse der Knochenbruchheilung über den zeitlichen Verlauf von Postfracture Day 1 (PFD) bis PFD 21 dargestellt von Reumann <i>et al.</i> [34] .....	10
<b>Abbildung 3:</b> Erweitertes Diamond Concept von Giannoudis <i>et al.</i> 2008 [38] mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags.....	12
<b>Abbildung 4:</b> NUSS nach Calori <i>et al.</i> 2008 [5] mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags.....	19
<b>Abbildung 5:</b> Ladder Strategy des NUSS nach Calori <i>et al.</i> 2014 [6] mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags.....	21
<b>Abbildung 6:</b> Ladder Strategy des NUSS nach Calori <i>et al.</i> 2014 [6] spezifiziert für das proximale Femur .....	25
<b>Abbildung 7:</b> Flussdiagramm der Erfassung und Selektion des untersuchten Patientenkollektivs.....	28
<b>Abbildung 8:</b> Flussdiagramm der Entstehung der zwei Risikogruppen pro Patient .....	41
<b>Abbildung 9:</b> Initiale Stabilisierung der medialen Schenkelhalsfraktur im März (1a: Lauenstein-Aufnahme, 1b: ap-Aufnahme). Postoperative Röntgenkontrolle nach der Materialentfernung im folgenden Januar (2a: Lauenstein-Aufnahme, 2b: ap-Aufnahme). Beckenübersichtsaufnahme mit der Diagnose der subtrochantären Femurfraktur rechts am ersten postoperativem Tag (3: Beckenübersichtsaufnahme). ....	44
<b>Abbildung 10:</b> Röntgenbilder zum Zeitpunkt der Pseudarthrosendiagnose am proximalen Femur rechts mit einem CCD-Winkel von ca. 120° (1a: ap-Aufnahme, 1b: Lauenstein-Aufnahme). Bild der knöchern konsolidierten proximalen Femurpseudarthrose mit einliegender Winkelplatte, ca. 8 Wochen postoperativ (2a: ap-Aufnahme, 2b: Lauenstein-Aufnahme). ....	46
<b>Abbildung 11:</b> Beckenübersichtsaufnahme der pertrochantären Femurfraktur (1) und der Primärosteosynthese (2a: ap-Aufnahme, 2b: Lauenstein-Aufnahme). 47	



<b>Abbildung 12:</b> Diagnose der Pseudarthrose am 6 Monate nach der Primärosteosynthese in der BG Tübingen ( <b>1a:</b> ap-Aufnahme, <b>1b:</b> Lauenstein-Aufnahme). Bei der erneuten Wiedervorstellung nach einem Monat zeigt sich der Bruch des einliegenden Marknagels ( <b>2a:</b> ap-Aufnahme, <b>2b:</b> Lauenstein-Aufnahme).....	47
<b>Abbildung 13:</b> Postoperative Röntgenkontrolle nach der ersten Pseudarthrosenoperation ( <b>1a:</b> ap-Aufnahme, <b>1b:</b> Lauenstein-Aufnahme). Verlaufskontrolle 6 Wochen postoperativ ohne knöcherne Konsolidierung ( <b>2a:</b> ap-Aufnahme, <b>2b:</b> Lauenstein-Aufnahme). .....	49
<b>Abbildung 14:</b> Bruch der einliegenden Winkelplatte 7 Monate nach der Pseudarthrosenrevision ( <b>1a:</b> ap-Aufnahme, <b>1b:</b> Lauenstein-Aufnahme). Postoperative Röntgenkontrolle nach Materialentfernung ( <b>2:</b> ap-Aufnahme) und Kontrolle implantierten Hüftgelenktotalendoprothese ( <b>3a:</b> ap-Aufnahme, <b>3b:</b> Lauenstein-Aufnahme). .....	49
<b>Abbildung 15:</b> Prozentuale Verteilung der erfolgreichen und nicht erfolgreichen Pseudarthrosentherapie. Die Anzahl der Patienten mit erfolgreicher Therapie, bei der eine Ausheilung der Pseudarthrose am proximalen Femur erreicht werden konnte, ist blau dargestellt. Die Anzahl der Patienten, bei denen die Ausheilung ausblieb, ist rot dargestellt.....	50
<b>Abbildung 16:</b> Durchschnittliche Ausheilungszeit der proximalen Femurpseudarthrosen. Die y-Achse zeigt die Heilungszeit der Pseudarthrosen des proximalen Femurs in Jahren. Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer. ....	51
<b>Abbildung 17:</b> Prozentuale Geschlechterverteilung der Patienten mit proximalen Femurpseudarthrosen. Rot dargestellt sind die weiblichen und blau dargestellt sind die männlichen Patienten.....	51
<b>Abbildung 18:</b> Balkendiagramm der Altersverteilung dargestellt in Altersgruppen. Die x-Achse zeigt die jeweiligen Altersgruppen, die y-Achse den absoluten Anteil der Altersgruppe am Gesamtkollektiv. ....	52
<b>Abbildung 19:</b> Darstellung des Durchschnittsalters für das männliche und weibliche Geschlecht (x-Achse). Die y-Achse zeigt das Alter der Patienten zum	

Zeitpunkt der ersten Pseudarthrosenoperation in Jahren. Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer. Zusätzliche Ausreißer werden als Kreise dargestellt. Der mit \*\* dargestellte p- Wert zeigt eine hohe Signifikanz von  $< 0,01$ . ..... 53

**Abbildung 20:** Altersverteilung nach Geschlecht in Altersgruppierungen: die x-Achse zeigt das Geschlecht, die y-Achse den absoluten Anteil der Altersgruppe für das jeweilige Geschlecht: Weibliche Patienten sind rot, männliche Patienten sind blau dargestellt. Die Beschriftung zeigt den entsprechenden Prozentsatz der Altersgruppen innerhalb des Geschlechts. .... 54

**Abbildung 21:** Prozentuale Ausheilung nach Geschlecht. Die x-Achse zeigt das Geschlecht, die y-Achse den prozentualen Anteil für das jeweilige Geschlecht. Ausgeheilte Pseudarthrosen sind blau, nicht ausgeheilte Pseudarthrosen sind rot dargestellt. .... 55

**Abbildung 22:** Darstellung des Durchschnittsalters für die ausgeheilten und nicht ausgeheilten Patienten (x-Achse). Die y-Achse zeigt das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Pseudarthrosenoperation in Jahren Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer. .... 56

**Abbildung 23:** Darstellung der durchschnittlichen Pseudarthrosenausheilungszeit für das männliche und weibliche Geschlecht (x-Achse). Die y-Achse zeigt die Pseudarthrosenausheilungszeit in Jahren. Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer. Zusätzliche Ausreißer werden als Kreise dargestellt. .... 57

**Abbildung 24:** Darstellung des BMI. Auf der y-Achse zeigt sich der BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer. Zusätzliche Ausreißer werden als Kreise und extreme Ausreißer als Sternchen dargestellt. .... 58

**Abbildung 25:** Darstellung der durchschnittliche Pseudarthrosenausheilungszeit für normalgewichtige und übergewichtige Patienten (x-Achse). Die y-Achse zeigt

die Pseudarthrosenausheilungszeit in Jahren. Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer. Zusätzliche Ausreißer werden als Kreise dargestellt. .... 59

**Abbildung 26:** Prozentuale Verteilung der AO-Klassifikation der initialen Fraktur: **rot:** AO 31A; **hellblau:** AO31B; **grün:** AO32A; **rosa:** AO32B; **lila:** AO32C..... 61

**Abbildung 27:** Darstellung der Pseudarthrosendiagnosezeit. Auf der y-Achse die Zeit in Jahren. Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer. Zusätzliche Ausreißer werden als Kreise dargestellt. Der Einzelwert der Diagnosezeit von 34 Jahren ist zur besseren Darstellung der Ergebnisse nicht dargestellt. .... 63

**Abbildung 28:** Prozentuale Verteilung der Pseudarthrosenart nach Weber und Cech [4]: **rot:** atrophe Pseud-arthrosen; **hellblau:** oligotrophe Pseudarthrosen; **grün:** hypertrophe Pseudarthrosen. .... 64

**Abbildung 29:** Absolute Verteilung der Ausheilung eingeteilt nach der Pseudarthrosenarten nach Weber und Cech [4]. Die x-Achse zeigt die Art der Pseudarthrose, die y-Achse die Anzahl für die jeweilige Art der Pseudarthrose. Ausgeheilte Pseudarthrosen sind rot, nicht ausgeheilten Pseudarthrosen sind blau dargestellt. Die Beschriftung zeigt den entsprechenden Prozentsatz der erfolgreich behandelten Pseudarthrosen in der Gruppe. .... 65

**Abbildung 30:** Prozentuale Verteilung der Pseudarthrosen mit positivem Keimnachweis: **rot:** negativer Keim-nachweis. **blau:** positiver Keimnachweis. 66

**Abbildung 31:** Darstellung der durchschnittliche Pseudarthrosenausheilungszeit abhängig vom mikrobiologischen Befund (x-Achse). Die y-Achse zeigt die Pseudarthrosenausheilungszeit in Jahren. Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer. Zusätzliche Ausreißer werden als Kreise dargestellt. .... 67

**Abbildung 32:** Prozentuale Verteilung der Anzahl der bekannten Vordiagnosen: **rot:** keine bekannte Vorerkrankung; **hellblau:** eine bekannte Vorerkrankung;

<b>grün:</b> zwei bekannte Vorerkrankungen; <b>rosa:</b> drei bekannte Vorerkrankungen;	
<b>lila:</b> fünf bekannte Vorerkrankungen .....	68
<b>Abbildung 33:</b> Verteilung der bekannten Vordiagnosen. Die x-Achse zeigt die Vordiagnosen, die y-Achse die Anzahl der Patienten mit der entsprechenden Diagnose. <b>KVE:</b> Kardiovaskuläre Erkrankungen; <b>R:</b> rheumatologische Erkrankung; <b>DM:</b> Diabetes mellitus; <b>O:</b> Osteoporose; <b>P:</b> pulmonale Erkrankung; <b>Ca:</b> Carcinomerkrankung; <b>PSA:</b> Pseudarthrose in der Vorgeschichte; <b>Psy:</b> psychiatrische Erkrankung; <b>N:</b> neurologische Erkrankung .....	69
<b>Abbildung 34:</b> Prozentuale Verteilung der ASA-Klassifikation: <b>rot:</b> ASA I; <b>hellblau:</b> ASA II; <b>grün:</b> ASA III; <b>rosa:</b> ASA IV.....	71
<b>Abbildung 35:</b> Prozentuale Verteilung der Raucherverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Pseudarthrosendiagnose: <b>Rot</b> dargestellt sind die rauchenden und <b>hellblau</b> die nicht rauchenden Patienten. ....	72
<b>Abbildung 36:</b> Darstellung der durchschnittlichen Pseudarthrosenausheilungszeit für die Operationsverfahren der ersten Pseudarthrosenoperation (x-Achse). Die y-Achse zeigt die Pseudarthrosenausheilungszeit in Jahren. Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer.....	76
<b>Abbildung 37:</b> Darstellung der Durchschnittsdauer der ersten Pseudarthrosenoperation. Die y-Achse zeigt die Dauer der Operation in Minuten. Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer. Zusätzliche Ausreißer werden als Kreise dargestellt. ....	77
<b>Abbildung 38:</b> Prozentuale Verteilung der Arten der Spongiosaplastiken: <b>rot:</b> Eigenspongiosa; <b>hellblau:</b> lokale Spongiosa; <b>grün:</b> Fremdspongiosa; <b>rosa:</b> keine Spongiosaplastik.....	78
<b>Abbildung 39:</b> Darstellung des durchschnittlichen CCD-Winkels für die Primärosteosynthese und die 1. Pseudarthrosenosteosynthese (x-Achse). Die y-Achse zeigt den CCD-Winkel (°). Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des	

Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer. Zusätzliche Ausreißer werden als Kreise dargestellt.....	81
<b>Abbildung 40:</b> Darstellung des durchschnittlichen CCD-Winkels nach der 1. Pseudarthrosenoperation. Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer. Zusätzliche Ausreißer werden als Kreise und extreme Ausreißer als Stern dargestellt. ....	82
<b>Abbildung 41:</b> Prozentuale Verteilung der Risikogruppen nach <b>A:</b> dem modifizierten NUSS und <b>B:</b> der Tübinger Therapie: <b>rot:</b> Risikogruppe 1; <b>hellblau:</b> Risikogruppe 2; <b>grün:</b> Risikogruppe 3; <b>rosa:</b> Risiko- gruppe 4. ....	85
<b>Abbildung 42:</b> <i>Prozentuale Verteilung des Vergleichs der Risikogruppen nach NUSS mit den Risikogruppen der Tübinger Therapie: <b>Rot:</b> Tübinger Therapie invasiver als Risikogruppe des NUSS; <b>Hellblau:</b> Tübinger Therapie entspricht der Risikogruppe des NUSS; <b>Grün:</b> Tübinger Therapie weniger invasiv als die Risikogruppe des NUSS.</i> .....	85
<b>Abbildung 43:</b> Darstellung des durchschnittlichen NUSS für die Pseudarthrosenausheilung (x-Achse). Die y-Achse zeigt den NUSS-Score (Punkte) vor der ersten Pseudarthrosenoperation. Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer. ....	86
<b>Abbildung 44:</b> Verteilung der Pseudarthrosenausheilung abhängig von den Risikogruppen, die y-Achse zeigt die absolute Anzahl, dabei sind ausgeheilte Pseudarthrosen <b>blau</b> und nicht ausgeheilten Pseudarthrosen <b>rot</b> dargestellt. 88	
<b>Abbildung 45:</b> Quantitative Verteilung der Ausheilung nach Übereinstimmung der Risikogruppe des modifizierten NUSS und dem Tübinger Therapieregime. Die x-Achse zeigt die Art der Übereinstimmung zwischen der Risikogruppe des modifizierten NUSS und dem Tübinger Therapieregime, die y-Achse zeigt die Anzahl für die jeweilige Gruppe. Ausgeheilte Pseudarthrosen sind <b>blau</b> , nicht ausgeheilten Pseudarthrosen sind <b>rot</b> dargestellt. ....	89

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Negative Einflüsse auf die Knochenheilung .....	13
<b>Tabelle 2:</b> Darstellung der retrospektiv erhobenen Patientendaten .....	30
<b>Tabelle 3:</b> NUSS nach Calori et al. 2008 [5] und modifizierter und spezifizierter NUSS für das proximale Femur.....	38
<b>Tabelle 4:</b> Ausheilung in Abhängigkeit von den verschiedenen Spongiosaplastiken der ersten Pseudarthrosenoperation bezogen auf die erfolgreiche bzw. nicht erfolgreiche Ausheilung. Die obere Zeile zeigt den Vergleich zu Fällen ohne die Verwendung einer Spongiosaplastik. Die untere Zeile zeigt den Vergleich der verschiedenen Spongiosaarten untereinander. Dargestellt sind die absoluten und relativen Werte und der p-Wert berechnet mit dem Exakte Fischer Test.....	79
<b>Tabelle 5:</b> Einfluss der verschiedenen Spongiosaplastiken der ersten Pseudarthrosenoperation auf die Ausheilungsdauer mit Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert in der ANOVA. Die obere Zeile zeigt den Vergleich zu Fällen ohne die Verwendung einer Spongiosaplastik. Die untere Zeile zeigt nur den Vergleich der verschiedenen Spongiosaarten. Eine nicht angegebene Standardabweichung (/) bedeutet: es gab nur einen zutreffenden Fall und damit keine Standardabweichung.....	80
<b>Tabelle 6:</b> Einfluss des CCD- Winkels auf die Ausheilungsdauer, für sich, im Vergleich mit der kontralateralen Seite und im Vergleich mit der Primärosteosynthese mit p-Wert und Korrelationskoeffizient im Spearman-Test. ....	83
<b>Tabelle 7:</b> Ausheilung in Abhängigkeit von den modifizierten NUSS-Kriterien bezogen auf die erfolgreiche bzw. nicht erfolgreiche Ausheilung. Dargestellt sind die absoluten und relativen Mengen, der p-Wert und die Testart. Chi = Chi-Quadrat-Test, Fischer = Exakter Fischer Test.....	90
<b>Tabelle 8:</b> Femurfrakturen im Jahre 2020 in Deutschland aufgeteilt nach Geschlecht und Alter erhoben vom statistischen Bundesamt [66].....	97
<b>Tabelle 9:</b> Modifizierter NUSS spezifiziert für proximale Femurpseudarthrosen .....	112

**Tabelle A 1:** Ausheilung in Abhängigkeit von der Gustilo-Anderson-Klassifikation, Polytraumatisierung und SHT im Rahmen des initialen Traumas zum Zeitpunkt der ersten Pseudarthrosenoperation bezogen auf die erfolgreiche bzw. nicht erfolgreiche Ausheilung. Dargestellt sind die absoluten und relativen Mengen und der p-Wert berechnet mit dem Exakte Fischer Test. .... 120

**Tabelle A 2:** Einfluss der Anzahl der Gustilo-Anderson-Klassifikation, Polytraumatisierung und SHT im Rahmen des initialen Traumas auf die Ausheilungsdauer mit Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert im t-Test für unabhängige Stichproben. Eine nicht angegebene Standardabweichung (/) bedeutet: es gab nur einen zutreffenden Fall und damit keine Standardabweichung. t-Test = t-Test für unabhängige Stichproben; ANOVA = Analysis of Variance ..... 120

**Tabelle A 3:** Ausheilung in Abhängigkeit der Einfluss der Anzahl der Knochen- und Weichteiloperationen zum Zeitpunkt der ersten Pseudarthrosenoperation bezogen auf die erfolgreiche bzw. nicht erfolgreiche Ausheilung. Dargestellt sind die absoluten und relativen Mengen und der p-Wert berechnet mit dem Exakte Fischer Test..... 121

**Tabelle A 4:** Einfluss der Anzahl der Knochen- und Weichteiloperationen auf die Ausheilungsdauer mit Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert im t-Test für unabhängige Stichproben. Eine nicht angegebene Standardabweichung (/) bedeutet: es gab nur einen zutreffenden Fall und damit keine Standardabweichung. t-Test = t-Test für unabhängige Stichproben; ANOVA = Analysis of Variance ..... 121

**Tabelle A 5:** Einfluss der verschiedenen Vordiagnosen zum Zeitpunkt der ersten Pseudarthrosenoperation bezogen auf die erfolgreiche bzw. nicht erfolgreiche Ausheilung. Dargestellt sind die absoluten und relativen Mengen und der p-Wert berechnet mit dem Exakte Fischer Test. .... 122

**Tabelle A 6:** Einfluss der verschiedenen Vordiagnosen auf die Ausheilungsdauer mit Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert im t-Test für unabhängige Stichproben. Eine nicht angegebene Standardabweichung (/) bedeutet: es gab nur einen zutreffenden Fall und damit keine Standardabweichung. .... 123

<b>Tabelle A 7:</b> Einfluss der verschiedenen Medikamentengruppen zum Zeitpunkt der ersten Pseudarthrosen-operation bezogen auf die erfolgreiche bzw. nicht erfolgreiche Ausheilung. Dargestellt sind die absoluten und relativen Mengen und der p-Wert berechnet mit dem exakte Fischer Test.....	124
<b>Tabelle A 8:</b> Einfluss der verschiedenen Medikamentengruppen auf die Ausheilungsdauer mit Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert im t-Test für unabhängige Stichproben. Eine nicht angegebene Standardabweichung (/) bedeutet: es gab nur einen zutreffenden Fall und damit keine Standardabweichung.....	125
<b>Tabelle A 9:</b> Ausheilung in Abhängigkeit von den erfassten Laborparametern zum Zeitpunkt der ersten Pseudarthrosenoperation bezogen auf die erfolgreiche bzw. nicht erfolgreiche Ausheilung. Dargestellt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und der p-Wert berechnet mit dem t-Test für unabhängige Stichproben. ....	126
<b>Tabelle A 10:</b> Einfluss erfassten Laborparametern zum Zeitpunkt der ersten Pseudarthrosenoperation auf die Ausheilungsdauer mit p-Wert und Korrelationskoeffizient im Spearman-Test.....	126
<b>Tabelle A 11:</b> Einfluss der Art der Pseudarthrosentherapie, dem Verfahrenswechsel und dem Verfahrenswechsel auf die Winkelplatte auf die Ausheilungsdauer mit Mittelwert, Standardabweichung und Testart. t-Test = t-Test für unabhängige Stichproben; ANOVA = Analysis of Variance .....	127
<b>Tabelle A 12:</b> Einfluss der modifizierten NUSS-Kriterien auf die Ausheilungsdauer mit Mittelwert, Standardabweichung, p-Wert und Testart. Eine nicht angegebene Standardabweichung (/) bedeutet: es gab nur einen zutreffenden Fall und damit keine Standardabweichung. t-Test = t-Test für unabhängige Stichproben; ANOVA = Analysis of Variance.....	127



## Abkürzungsverzeichnis

µl	<b>Mikroliter</b>
ANOVA	<b>Analyse of Variance</b>
AO	<b>Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen</b>
ASA	<b>American Society of Anesthesiologists</b>
ASS	<b>Acetylsalicylsäure</b>
BG	<b>Berufsgenossenschaft</b>
BM	<b>Bone Marrow</b>
BMI	<b>Body-Mass-Index</b>
BMP	<b>Bone Morphogenetic Proteins</b>
CB	<b>Cortical Bone</b>
CCD	<b>Collum-Caput-Diaphysen Winkel</b>
Ch	<b>Chondrozyten</b>
CSF-1	<b>Colony-Stimulating Factor 1</b>
CRP	<b>C-reaktives Protein</b>
dl	<b>Deziliter</b>
FDA	<b>US Food and Drug Administration</b>
g	<b>Gramm</b>
HE	<b>Hämatoxylin and Eosin</b>
IT	<b>Informationstechnologie</b>
M	<b>Muskulatur</b>
Mio	<b>Millionen</b>
MRT	<b>Magnetresonanztomographie</b>
NSAR	<b>Nicht steroidale Antirheumatika</b>
NUSS	<b>Non Union Scoring System</b>
OPG	<b>Osteoprotegerin</b>
pAVK	<b>Periphere Arterielle Verschlusskrankheit</b>
PDGF	<b>Platelet Derived Growth Factors</b>
PFD	<b>postfracture day</b>
RANKLs	<b>Receptor Activator of NF-κB Ligand</b>
TGF-β	<b>Transforming growth factor β</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Fragestellung

Pseudarthrosen sind eine der häufigsten Komplikationen nach Knochenbrüchen. Am proximalen Femur ist eine Inzidenz von 1-5 % beschrieben [1]. Sie sind oft mit einem komplexen Verlauf und vielen operativen Eingriffen verbunden, wobei aus einer Vielzahl an Therapieoptionen gewählt werden kann, sodass ein erfahrener Behandler notwendig ist [2]. Somit haben Pseudarthrosen eine große sozioökonomische Relevanz mit erheblichen Einfluss auf die Gesellschaft und das Gesundheitssystem [3], aber auch für den betroffenen Patienten, da Pseudarthrosen oft mit einer erheblichen Funktionseinschränkung, bis hin zur Amputation einhergehen können [2].

Insgesamt fehlen Klassifikationen für Pseudarthrosen. Etablierte Einteilungen wie die Klassifikation nach Weber und Cech [4] sind sehr allgemein. Neuere, wie das Non-Union-Scoring System (NUSS) [5, 6] sind möglicherweise zu komplex. Bei keiner Einteilung wird die spezifische Pseudarthrosenlokalisierung und die damit einhergehenden Therapiemöglichkeiten berücksichtigt.

Für die spezielle Therapie von proximalen Femurpseudarthrosen gibt es wenig publizierte Literatur. In den veröffentlichten Daten werden in der Regel maximal zwei Therapieverfahren an kleinen Fallzahlen verglichen [7]. Darüber hinaus werden keine objektiven und standardisierten Therapieempfehlungen gegeben, noch werden patienten- und pseudarthrosenindividuelle Risikofaktoren berücksichtigt [8].

Ziel der vorliegenden Studie ist die retrospektive Analyse von proximalen Femurpseudarthrosen. Dabei werden im ersten Teil bekannte und neue Risikofaktoren herausgefiltert. Des Weiteren wird die erfolgte Pseudarthrosentherapie analysiert. Gibt es Prädiktoren für eine erfolgreiche bzw. fehlschlagende Pseudarthrosentherapie? Ein besonderer Schwerpunkt wird auf das Osteosyntheseverfahren gelegt.

Im zweiten Teil wird das NUSS für proximale Femurpseudarthrosen spezifiziert und anschließend anhand der erhobenen Daten validiert. Dafür wird das

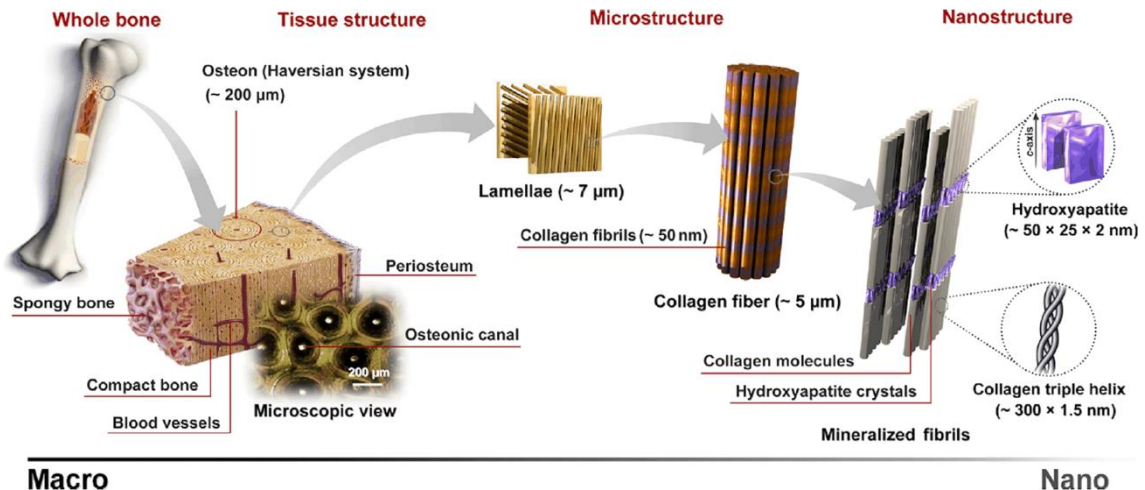
modifizierte NUSS für jeden einzelnen Patienten retrospektiv erhoben und mit der tatsächlich erfolgte Therapie an der BG Unfallklinik Tübingen verglichen.

## **1.2 Das Organ Knochen**

### **1.2.1 Funktion und Zusammensetzung**

Als ein hochspezialisiertes Organ sind die Knochen ein Bestandteil des passiven Bewegungsapparats und erfüllen eine Reihe von Aufgaben. Der Knochen ist die stützende Struktur des menschlichen Körpers, weiterhin schützt er innere Organe, z.B. das zentrale Nervensystem, die thorakalen Organe und die Organe des kleinen Beckens. Darüber hinaus dient der Knochen als Reservoir für Mineralien, insbesondere bei der Regulierung der Kalziumhomöostase spielt er eine wichtige Rolle. Des Weiteren bietet der Knochen dem Knochenmark ein optimales Milieu zur Blutbildung und als Fettspeicher [2, 9-11].

Die Knochen zählen zu den Bindegeweben, welche von den verschiedenen Knochenzellen gebildet, aufrechterhalten und abgebaut werden. Dabei machen die drei Zellarten (Osteoklasten, Osteoblasten und Osteozyten) nur rund 2 Prozent des Knochens aus [2]. Der Großteil des Knochens ist die Interzellulärsubstanz, welche eine komplexe extrazelluläre Matrix bildet. Diese Matrix besteht aus einem organischen Teil (35 %), welche zu 90 % aus Kollagen Typ 1 besteht, darüber hinaus vor allem aus Proteoglykanen und adhäsiven Glykoproteinen [9]. Die übrigen 35 % sind eine anorganische Matrix, welche hauptsächlich aus dem alkalischen Mineral Hydroxylapatit besteht. Dieses bildet Kristalle, welche die organische Matrix einschließt. Durch diese komplexe Struktur erhält der Knochen seine spezifischen Eigenschaften, z.B. Festigkeit, Flexibilität und Stärke [2], wobei der organische Anteil für Elastizität und Biegsamkeit sorgt, der anorganische für Rigidität und Stabilität [10] (Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Hierarchischer Knochenaufbau beschrieben von Sadat-Shojai et al. [12] mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags.

### 1.2.2 Zellen des Knochens

Die drei verschiedenen Zellarten Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten sind für die Knochenbildung, -modulierung und den Knochenabbau verantwortlich. Dabei entstammen die Osteoblasten und -zyten aus der mesenchymalen Zelllinie und die Osteoklasten aus der hämatopoetischen Zelllinie [9].

Die Osteoblasten sind knochenbildende Zellen. Sie entstehen aus verschiedenen Stamm- und Progenitorzellen - wenig differenzierten mesenchymalen Zellen - welche sich zeitlebens im Periost und Endost finden. Bei Bedarf können sie sich mit hoher Proliferationsrate differenzieren. Nachdem sich die Osteoblasten vollständig mit mineralisiertem Knochen ummauert haben, sterben sie durch Apoptose ab oder differenzieren zu Osteozyten [10].

Diese Osteozyten sind über ein komplexes Netzwerk aus Zellausläufern und Gap-Junctions, bestehend aus dem Connexin 43, untereinander verbunden. Neben einer geringen Synthese von Matrixproteinen dienen sie hauptsächlich als Mechanorezeptoren [13].

Osteoblasten sind eine heterogene Zellgruppe mit unterschiedlicher Genexpression und differenziertem Ansprechen auf Hormone, Zytokine und andere Signale. Dies erklärt die unterschiedlichen Trabekelstrukturen verschiedener Knochen und Knochenregionen [10].

Osteoklasten sind die Antagonisten der Osteoblasten. Sie sind die einzig bekannten Zellen, die Knochen abbauen können. Sie entstammen der Monozytenlinie, bei Bedarf werden die mononukleare Vorläuferzellen aus dem Blut rekrutiert, diese fusionieren und differenzieren zu multinuklearen Präosteoklasten [14].

### 1.2.3 Umbau des Knochens

Der Knochen wird zeitlebens umgebaut. Dies dient der biomechanischen Anpassung an Belastungen, der Reparatur von Mikrotraumata und dem Ersatz alten geschwächten Knochens. Auf diese Weise kann stets eine optimale Knochenfunktionalität und -stabilität gewährleistet werden [10].

Der Knochenumbau erfolgt durch ein enges Zusammenspiel von Osteoklasten und Osteoblasten und besteht aus vier Phasen (Aktivierung, Resorption, Reversal, Formation). Zuerst kommt es zu einer Aktivierung der Osteoklasten. Diese binden anschließend über membranöse Interleukine an die Proteinmatrix des Knochens [15]. Dort senken sie mittels der H<sup>+</sup>-ATPase-Protonenpumpe den pH-Wert des Knochenmilieus auf bis zu pH 4,5, wodurch die Mineralisierung des Knochens aufgehoben wird [16]. Anschließend wird die mobilisierte organische Matrix über Lysosomen aufgelöst, wodurch Knochenlakunen entstehen. Die Osteoklastenaktivierung und -rekrutierung erfolgt durch eine Vielzahl von Rezeptoren und Faktoren [17]. Dazu gehören z.B. Osteoprotegerin (OPG) und Colony-Stimulating Factor 1 (CSF-1). Darüber hinaus stimulieren die Osteoblasten und deren Vorläuferzellen die Osteoklasten über die membranöse Präsentation und Freisetzung von verschiedenen RANKLs (**R**eceptor **A**ctivator of **NF-κB** Liganden).

Über ein noch nicht abschließend erforschtes Zusammenspiel biomechanischer Belastung, verschiedener Zellen, Zytokinen, Rezeptoren und Hormonen kommt es zu einem Übergang vom Knochenabbau zur Knochenneusynthese [10]. Die Osteoblasten beginnen mit der Neogenese und Freisetzung der kollagenösen Matrix und induzieren dessen Mineralisierung durch die Anreicherung von Calcium, gebunden als Hydroxyapatit, und kleineren Mengen von Phosphat, Kohlenstoff und Magnesium [2].

Der Ablauf dieses komplexen und noch nicht vollständig geklärten Prozesses der Knochenmodulierung führt zur Bildung eines neuen Osteons. Pro Jahr werden in einem Erwachsenen auf diese Art 2-3 % des Knochenskelettes umgebaut und erneuert. Dabei scheint die Lokalität des Umbaus einerseits zufällig, andererseits aber auch gezielt an jenen Orten zu entstehen, die eine Erneuerung und Reparatur des Knochens benötigen [16, 18]. Auf diese Weise wird eine Akkumulation der Folgen von Mikrotraumen des Knochens verhindert [15].

#### **1.2.4 Knochenarten**

Es gibt zwei Arten von Knochengewebe: Geflecht- und Lamellenknochen.

Der Geflechtknochen, welcher auch ‚primärer Knochen‘ genannt wird, ist ein unreifes verknöcherndes Bindegewebe, überwiegend bestehend aus ungeordneten kollagenen Fibrillen. Dieses zufällige Geflecht weist eine geringe Stabilität auf und existiert hauptsächlich während der Knochenentwicklung, der Knochenmodulierung und später bei der Frakturheilung [19].

Durch eine funktionelle Belastung wird aus dem Geflechtknochen der Lamellenknochen, welcher eine durch die Knochenmodulierung entstehende, spezifische gegenläufige, parallele und lamelläre Schichtung der interzellularen Substanz aufweist [15].

Außerdem besteht der Lamellenknochen aus einer stabilen Außenhülle, der dichten Kompakta und der inneren wabenartigen Spongiosa [9].

In der Kompakta entstehen durch das konzentrische Anordnen der Osteoblasten die typischen Osteone um ein zentrales Gefäßnervenbündel im sogenannten Havers-Kanal. Es resultieren konzentrisch um den Gefäßkanal angeordnete Lamellen. Die Havers-Kanäle sind über die Volkmannkanäle quervernetzt und kommunizieren mit den Blutgefäßen des Periosts und der Markhöhle [15]. Das Äußere der Kortikalis und damit des Knochens ist typischerweise vom Periost überzogen. Dieses straffe Bindegewebe ist wichtig für die vaskuläre Versorgung und Innervation des Knochens, darüber hinaus ist dies die Verbindung zwischen dem Knochen und den Sehnen und Bändern [9].

Das Innere des Knochens bildet die Spongiosa, ein schwammartiges Trabekelnetzwerk, welches nach biomechanischer Belastung ausgerichtet ist [2, 9-11]. Die von den Osteoblasten gebildeten Knochenlamellen sind parallel

zu der Trabekeloberfläche ausgerichtet. Diese Bauweise ermöglicht eine Optimierung der Stabilität bei möglichst geringem Materialeinsatz und damit eine Gewichtsreduzierung des Knochens. Die Spongiosaoberfläche ist vom Endost überzogen. Diese besteht aus unmineralisierten Kollagenfibrillen und Deckzellen, welche den mesenchymalen Stammzellen des Knochens entsprechen. In den Zwischenräumen der Spongiosa findet sich das Knochenmark und somit Raum für die Hämatopoese und Fettspeicherung.

Im Durchschnitt weist der menschlichen Körper ein Verhältnis von 80 % kortikalem Knochen und 20 % spongiösem Knochen auf, wobei dieses Verteilungsmuster für verschieden Knochen und Knochenabschnitte sehr unterschiedlich ausfallen kann [10].

### **1.3 Fraktur**

Eine Konturunterbrechung des Knochens wird als Fraktur bezeichnet. In Deutschland lag die Inzidenz für Frakturen 2019 bei 1014 / 100.000. Im Vergleich zu 2009 ist dies eine Zunahme von 14 % und entspricht insgesamt 688.403 Frakturen. Dabei gehörte die perthrochantäre Fraktur mit einer Inzidenz von 109 / 100.000 zu den häufigsten Varianten [20].

Besonders jene Frakturen im Rahmen einer Osteoporose sind zunehmend. So waren es im Jahr 2000 9.104 Fälle in Deutschland, die aufgrund einer M80 Diagnose nach ICD-10-Katalog (Osteoporose mit pathologischer Fraktur) behandelt wurden. Diese Anzahl hat sich seitdem stetig vergrößert und mit 35.330 Fällen in Deutschland bis zum Jahr 2017 nahezu vervierfacht [1]. Insgesamt beträgt die Lebenszeitprävalenz für Frakturen in der Altersgruppe über 55 Jahren 44 % [20].

#### **1.3.1 Knochenheilung**

Die Knochenheilung endet im Gegensatz zur Heilung in allen anderen Geweben ohne die Ausbildung von wenig differenzierten mechanisch instabilerem Narbengewebe. Beim Knochen kann man von Regeneration sprechen, in der wieder originäres Knochengewebe entsteht [21-23]. Dadurch kommt es zu dem Erhalt und der Wiederherstellung der ursprünglichen Eigenschaften und Funktionen des Knochens. Der Prozess der Knochenregeneration entspricht

dabei überwiegend den Vorgängen, die während der Knochenentwicklung und des Knochenwachstums stattfinden [8, 21].

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen primärer und sekundärer Knochenheilung.

### Primäre Knochenheilung

Die primäre Knochenheilung tritt nur bei optimaler anatomischer Rekonstruktion und Fixation mit minimaler interfragmentärer Beweglichkeit [23] und bei Kompression der Fragmente auf [24]. Unter solchen Umständen kommt es durch Osteoklasten zu einer direkten Ausbildung von Havers-Kanälen mit einwachsenden Gefäßnervenbündeln und Osteoblasten von einem Knochenfragment zum anderen, entsprechend dem Vorgang des physiologischen Knochenumbaus [23]. Diese Art der Knochenheilung wird nur selten erreicht, ist jedoch unter der Verwendung von dynamischen Kompressionsplatten und Zugschrauben möglich [25].

### Sekundäre Knochenheilung

Die sekundäre Knochenheilung ist eine Kombination von intermembranöser und endochondraler Ossifikation und wird auch oft als Wiederholung der embryonalen Knochenentwicklung beschrieben. Die beteiligten Zellen, mesenchymale Stammzellen verschiedener Differenzierungsgrade, Osteoblasten, Osteoklasten und verschiedene Zellen des Immunsystems, werden dabei aus der Blutbahn oder am Periost rekrutiert und im Knochenmark aktiviert [26].

Generell kann dieser komplexe Mechanismus der sekundären Knochenheilung in verschiedene, sich überschneidende Phasen unterteilt werden [21, 22].

Initial entscheidend ist die Hypoxie und Hämatombildung mit lokaler und systemischer Entzündungsreaktion. Diese Trigger setzen den Transkriptionsfaktor HIF1alpha frei, welche wiederum eine komplexe Signalkaskade zur Aktivierung der zellulären Vorgänge der Knochenheilung auslöst [8, 27, 28]. Ein umfassendes Zusammenspiel des zellulären und humoralen Immunsystems sowie der Makrophagen schafft eine optimale Umgebung zur Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten und Osteoblasten [29]. Besonders die von den



Entzündungszellen sezernierten Interleukine 1 und 6 sowie aus dem Knochenmark freigesetzte Fettsäuren scheinen eine besondere Rolle zu spielen [29-31]. Darüber hinaus üben die Thrombozyten im Hämatom über verschiedene Botenstoffe, z.B. Transforming Growth Factor  $\beta$ , Bone Morphogenetic Proteins und Platelet Derived Growth Factors, einen regulierenden Einfluss auf die Proliferation und Differenzierung der mesenchymaler Stammzellen aus [21, 27, 32, 33]. In dieser Phase zeigt sich eine reduzierte Perfusion der Frakturregion. Anschließend beginnt neben der Knochenneubildung direkt das Einwachsen neuer Gefäße, wodurch es zu einer vermehrten Perfusion des neugebildeten Kallus kommt [22].

In der räumlichen Unterscheidung zeigt sich, dass die endochondrale Ossifikation in unmittelbarer Nähe zum Frakturspalt stattfindet, die intermembranöse Ossifikation dagegen eher in den frakturfernen Arealen [21, 23].

Vom Periost ausgehend und dabei unabhängig von dem umgebenden Weichteilmantel kommt es zur intermembranösen Ossifikation. Dabei wird direkt Knochen in Form des sogenannten harten Kallus gebildet, ohne den Zwischenschritt der Knorpelbildung [21]. Ein Defekt von bis zu der Hälfte des Knochendurchmessers kann auf diese Art und Weise überbrückt werden [21].

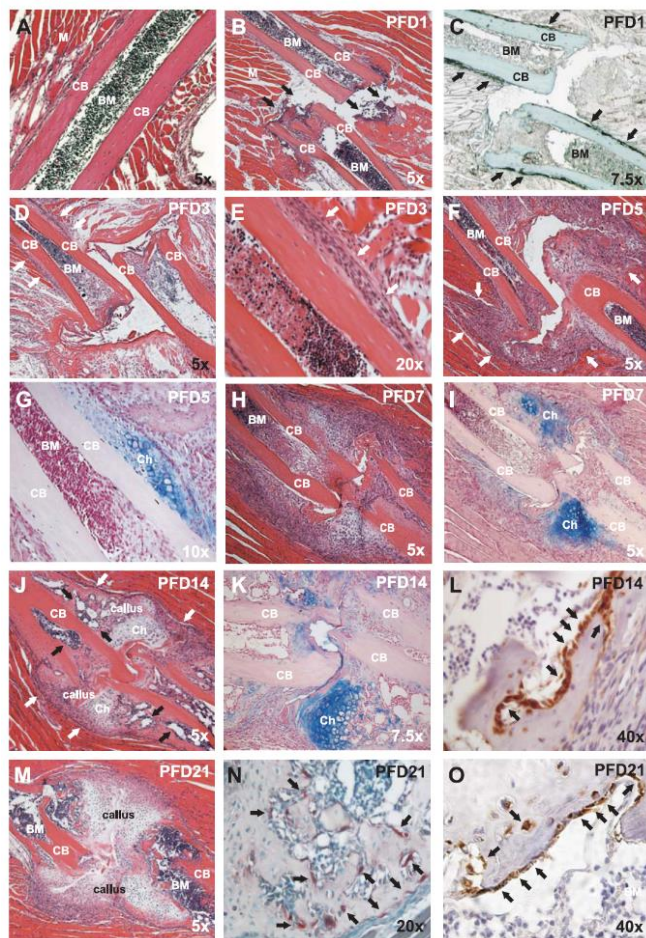
Bei der endochondralen Ossifikation immigrieren undifferenzierte mesenchymale Stammzellen in das Frakturareal. Nach einer Differenzierung und Proliferation zu hypertrophen Chondroblasten wird der frühe weiche Knochenkallus, ein fibrokartilaginäres Gewebe gebildet und damit der Frakturspalt überbrückt und vorläufig stabilisiert [9, 21, 22].

Der Ablauf der Frakturheilung ist besonders bei Kleinsäugetieren wie Mäusen und Ratten genau untersucht. Die folgende Darstellung bezieht sich auf den zeitlichen Ablauf bei solchen Kleinsäugetieren [34] (Abbildung 2). Bei einem Menschen wird derselbe Ablauf angenommen, allerdings mit einem etwas verlängerten Heilungsgeschehen.

Die Bildung des Kallus erfolgt in den ersten vier Wochen der Frakturheilung. Es bildet sich ein Komplex aus weichem und hartem Kallus. Etwa in der Mitte der zweiten Woche nimmt die Zellproliferationsrate im Frakturareal ab [35] und es

beginnt der nächste Schritt der endochondralen Ossifikation: der Prozess der Kalzifikation im Bereich des weichen Kallus [21]. Diese entspricht dabei nahezu identisch der Kalzifikation im Bereich der Epiphysenfuge während des Knochenwachstums [21, 22]. Von den jetzt hypertrophen Chondrozyten werden Vesikel in die interzelluläre Knorpelmatrix freigesetzt, bevor sie durch Apoptose untergehen. Aus den Vesikeln werden Enzyme und Proteasen zur Matrixdegeneration und Phosphatdiester und Calcium zur Kalzifikation freigesetzt [21].

Der Kallus reduziert die Belastung des Gewebes durch die Stabilisierung der Frakturfragmente. Dies ermöglicht die Angiogenese in den mineralisierten Knorpel [36], wobei Osteoklasten den mineralisierten Knorpel wieder abbauen. Die dann einsprießenden Gefäße werden von den Vorläuferzellen der Osteoblasten begleitet. Diese bilden dann Geflechtknochen um die neugebildeten Gefäße aus [21, 22].



**Abbildung 2:** Darstellung der Knochenheilung anhand eines Rippenfrakturmodells in der Maus. B-O: Histologische und Immunhistologische Analyse der Knochenbruchheilung über den zeitlichen Verlauf von Postfracture Day 1 (PFD) bis PFD 21 dargestellt von Reumann et al. [34]

**A:** Hämatoxylin-und-Eosin (HE)- Färbung einer intakten Mäuserippe: erkennbar ist die Kortikalis (CB: Cortical Bone), das intramedulläre Knochenmark (BM: Bone Marrow) und die umgebende quergestreifte Muskulatur (M). **B:** HE-Färbung nach Osteotomie (PFD 1): die schwarzen Pfeile zeigen die getrennten Knochenfragmente und den Frakturspalt. **C:** Vergrößerung, Färbung Alkalische Phosphatase an PFD 1: hier zeigt sich eine ausgeprägte Osteoblastenaktivität im Periost, etwas entfernt vom Frakturareal (schwarze Pfeile). **D:** HE-Färbung an

PFD 3. Die Verdickung des Periostes entlang der Kompakte (CB) ist sichtbar (weiße Pfeile). **E:** Vergrößerung dieses Areals lässt erkennen, dass die Reaktion des Periostes von der vitalen Kompakta bis zur nicht vitalen Kompakta (CB) reicht. **F:** HE-Färbung an PFD 5 zeigt eine Einwanderung von hauptsächlich Fibroblasten-ähnlichen Zellen in das Frakturareal aus dem umgebenden Gewebe (weiße Pfeile) **G:** Vergrößerung einer Alcianblau-Färbung an PFD 5 macht Chondrozyten in der Nähe des verdickten Periosts erkennbar. HE- (**H**) und Alcianblau-Färbung (**I**) benachbarter Regionen an PFD 7 zeigt eine zunehmende Organisation der Zellen um die Frakturregion mit eingewanderten Chondrozyten (Ch). **J:** HE-Färbung an PFD 14 lässt erkennen, dass der Knorpel beginnt die Knochenfragmente an dem verdickten Kallus zu verbinden. Die weißen Pfeile machen den Durchmesser des Kallus kenntlich. Die schwarzen Pfeile markieren mononukleare Zellen der hämatopoetischen Zellreihe im Kallus und eine Einsprossung neuer Gefäße. **K:** Eine stärkere Vergrößerung in Alcianblau-Färbung. **L:** Vergrößerung einer immunhistochemischen Färbung für Pro-Kollagen Typ I an PFD 14 weist auf die Knochenneubildung im Kallus nahe der Frakturrenden hin. **M:** HE-Färbung des verbliebenen Kallus an PFD 21. **N** und **O:** Hochauflösende Darstellung des neu gebildeten Knochens im Bereich des Kallus mit Beginn des Knochenumbaus durch Osteoklasten (N: schwarze Pfeile, tartratresistente saure Phosphatase-Färbung) und Osteoblasten (O: schwarze Pfeile, Pro-Kollagen Typ I- Färbung).

Mit freundlicher Genehmigung des Journal of Applied Physiology.

Die intermembranöse und endochondrale Ossifikationen enden etwa zeitgleich mit der Überbrückung des Frakturspaltes durch Geflechtknochen. Anschließend kommt es zu einem langwierigen Knochenremodelling mit der Ausbildung von biomechanisch kompetentem Lammellenknochen [21] und der Gliederung von Kompakta und Spongiosa [22].

Der Knochen wird als geheilt betrachtet, wenn er seine tragende und stützende Funktion wiedererhalten hat [22]. Ein Hinweis darauf ist die erfolgreiche Überbrückung des Frakturspaltes mit der Wiederherstellung der Kompakta. Dies kann in der Regel je nach Frakturart, Therapieverfahren und Patient nach 8 - 16 Wochen erreicht werden [24].

### **1.3.2 Einflüsse auf die Knochenheilung: Diamond Concept**

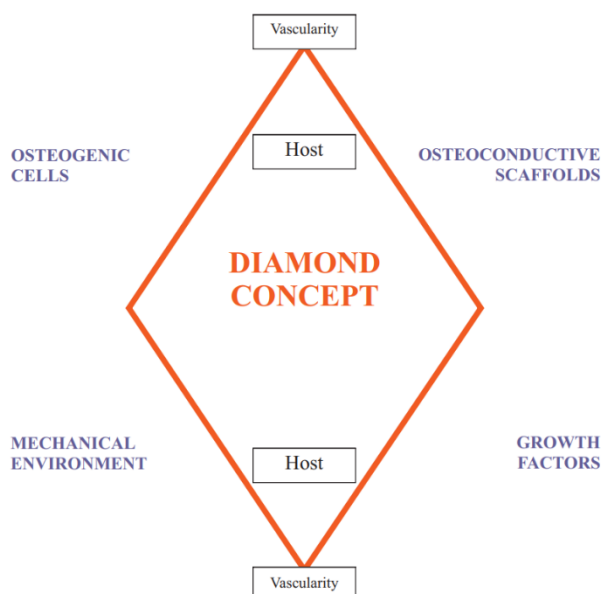
Es gibt zahlreiche Einflüsse auf die Knochenheilung. Zur Übersicht und Therapieplanung haben Giannoudis *et al.* 2007 unter Berücksichtigung vieler Studien das „Diamond Concept“ vorgeschlagen [8]. Giannoudis *et al.* benennen vier Grundsäulen, die gleichwertig berücksichtigt werden sollen. Die vier Gruppen bilden Knochenzellen, Wachstumsfaktoren, extrazelluläre Matrix als Knochengerst und mechanische Stabilität (Abbildung 3). Die Knochenzellen sind osteogenetisch: die multipotenten Stammzellen und Osteoprogenitorzellen [37] sind in der Lage neue Knochensubstanz zu bilden [2].

Die Wachstumsfaktoren sind dabei osteoinduktiv, sie regen die Zellimmigration und Knochenneubildung über Aktivierung einer Signalkaskade an [2, 37].

Die extrazelluläre Matrix ist ostekonduktiv, d.h. sie dient als Gerüst und Leitstruktur für die Knochenneubildung [2, 37].

Ein Jahr später erweiterten dieselben Autoren dieses Modell um nicht direkt den Knochen betreffende Aspekte der vaskulären Versorgung und individueller Patientenfaktoren (Abbildung 3), wie genetische Einflüsse, aber auch

Systemerkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus, rheumatologische Erkrankungen und Osteoporose [38].



**Abbildung 3:** Erweitertes Diamond Concept von Giannoudis et al. 2008 [38] mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags.

Veränderungen in diesen Gruppen können die Frakturheilung zum Positiven wie zum Negativen beeinflussen. Ebenso ergeben sich daraus viele Risikofaktoren für Komplikationen während der Knochenheilung, wie zum Beispiel Pseudarthrosen.

### 1.3.3 Spezifische Einflussfaktoren auf die Knochenheilung

Diese Risikofaktoren lassen sich auch in Gruppen einteilen. So gibt es jene, die mit dem ursprünglichen Trauma und der Frakturversorgung zusammenhängen. Dazu gehören der Unfallmechanismus, eine Fraktur im Rahmen eines Polytraumas, der Schweregrad einer offenen Fraktur, die Komplexität der Fraktur, die Art der Osteosynthese und eventuelle Knochendefekte. Ebenso bringt der Patient viele Faktoren mit: Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und dazugehörige Medikamente; außerdem hat seine Lebensweise einen großen Einfluss auf die Knochenheilung.

Vor allem systemische Erkrankungen haben einen bekannten negativen Einfluss auf die Fähigkeit des Knochens sich zu regenerieren. Zu diesen gehören zum Beispiel Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, rheumatische Erkrankungen, periphere Arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Osteoporose

und Unterernährung. Auch viele Medikamente beeinflussen den Knochen und seine Heilung, unter anderem Steroide, nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), Antibiotika, Antikoagulanzen und Statine (Siehe Tabelle 1).

Letztendlich kann der Patient mit seiner Lebensweise einen großen Einfluss auf seine Knochenregeneration selbst ausüben. Negativ beeinflusst wird diese durch eine schlechte Compliance und Alkoholkonsum. Den größten Einzeleinfluss hat aber das Rauchen, wodurch der Patient sein Risiko für eine Komplikation drastisch erhöht [24, 39]. Eine Übersicht der verschiedenen Einflussfaktoren auf die Frakturheilung bietet Tabelle 1.

**Tabelle 1:** Negative Einflüsse auf die Knochenheilung

Mechanik	zu rigide Osteosynthese [23, 32, 40] instabile Osteosynthese [23, 32, 40]
Stoffwechsel	Vitamin D-Mangel [10, 41] Störung des Parathormonhaushalts [42]
Frakturmechanismus	lokale Entzündung [24, 43-46] systemische Entzündung [24, 43-46] offene Fraktur [2, 47] große Weichteilverletzung [47, 48] Komplexität der Fraktur [2] Polytrauma [9]
Systemische Erkrankungen [49]	Diabetes mellitus [24] Systemischer Lupus erythematodes [24] Schilddrüsenerkrankungen [24, 39] rheumatische Erkrankungen [24, 39] pAVK [24, 39] Osteoporose [24, 39] Unterernährung [24, 39]
Medikamente	Steroide [24, 39] NSAR [24, 39] Antibiotika [24, 39] Statine [24, 39] Antikoagulanzen [24, 39]
Sonstige	gestörte Angiogenese [40] schlechte Compliance [24, 39] Alkoholkonsum [24, 39] Rauchen [24, 39]

Eine ideale Frakturheilung findet nur statt, wenn diese nicht durch die vielen Einflussfaktoren kompromittiert wird. Dabei sind die genauen Zusammenhänge und Mechanismen der Knochenheilung und die Art und Weise der Wirkung der verschiedenen Einflussfaktoren in ihrer Gesamtheit noch nicht abschließend geklärt. So kommt es immer wieder zu Störungen und damit Komplikationen bei der Frakturheilung. Eine der häufigsten Komplikationen, die medizinisch sowie ökonomisch relevant ist, stellt dabei die Pseudarthrose dar.

## **1.4 Pseudarthrosen**

### **1.4.1 Inzidenz und Kosten**

In der Regel wird davon ausgegangen, dass es bei 3 - 10 % aller Frakturen im Verlauf zu einer Pseudarthrose kommt [2, 3]. Dabei ist die genaue Inzidenz der Pseudarthrosen sehr lokalitätsabhängig. Im Bereich des femoralen Trochanter ist eine Inzidenz von 1 - 5 % beschrieben [50].

Pseudarthrosen sind die häufigste Ursache für eine erneute stationäre Aufnahme bei Frakturen der langen Röhrenknochen. So wurden in Australien zwischen 2007 und 2011 3.889 Patienten mit einer Humerus-, Femur- oder Tibiafraktur stationär behandelt. In 8,1 % der Fälle kam es zu einem erneuten Krankenhausaufenthalt, dabei war in 83,8 % eine Pseudarthrose die Aufnahme-diagnose. Dies entspricht einer Inzidenz von 6,8 %. Bei subtrochantären Femurfrakturen lag die Wiederaufnahmekostenquote bei 4,2 % [3].

Auch die mit einer entstehenden Pseudarthrose verbundenen Kosten sind erheblich, so werden die Therapiekosten in England pro Pseudarthrose mit £ 7.000 bis £ 79.000 (ca. 6.000 € - 69.000 €), in Australien mit durchschnittlich 14.957 AUD (ca. 9.500 €) angegeben [3]. Der größte Teil der sozioökonomischen Kosten entsteht aber durch die wirtschaftlichen Ausfälle, d.h. durch die verminderte Arbeitsfähigkeit der Patienten [51].

### **1.4.2 Definition und Einteilung**

Die Knochenheilung ist bereits im oben beschriebenen physiologischen Verlauf ein langwieriger Prozess, der bei einem Erwachsenen mindestens 12 Wochen bis 6 Monate dauert. Dabei wird der Zeitpunkt der Heilung mit der knöchernen Durchbauung der Frakturzone und der Möglichkeit der schmerzfreien



Vollbelastung definiert. Der Prozess des weiteren Knochenumbaus und damit der Wiederherstellung der vollständigen Stabilität nimmt einen noch wesentlich längeren Zeitraum ein. Auch ist der zeitliche Rahmen sehr lokalisationsabhängig [2].

Erfolgt die knöchernen Durchbauung von mindestens drei der vier Cortices nicht innerhalb der zu erwartenden Zeit, ist von einer gestörten Frakturheilung auszugehen [47].

Klassisch wird von einer verzögerten Frakturheilung gesprochen, wenn die Knochenheilung länger als vier Monate dauert. Ist die knöchernen Durchbauung des Frakturareals auch nach sechs Monaten nicht erfolgt, entspricht dies der klassischen Definition einer Pseudarthrose [2, 3, 52]. Klinisch bestehen persistierende Schmerzen und eine ausbleibende Belastbarkeit im Bereich der Fraktur [47].

Die amerikanische FDA (Food and Drug Administration) definiert eine Pseudarthrose erst nach neun Monaten und mindestens drei Monaten ohne Zunahme der knöchernen Konsolidierung in der radiologischen Diagnostik [53]. Eine Definition der Pseudarthrose ohne Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs wird von der AO (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen) vorgeschlagen. Nach der AO liegt eine Pseudarthrose vor, wenn vom erfahrenen behandelnden Arzt keine Heilungschance ohne Intervention gesehen wird [53].

Es besteht eine Vielzahl an Klassifikationen für Pseudarthrosen [2, 3, 52]. In der Regel handelt es sich dabei um radiologisch basierte Einteilungen. Eine der gebräuchlichsten wurde 1976 von Weber und Cech vorgestellt [4]. Jene unterscheiden anhand der radiologischen Morphologie drei Arten der Pseudarthrose und führen diese auf die biologische und mechanische Situation zurück. Es werden atrophe, hypertrophe und oligotrophe Pseudarthrosen unterschieden [4].

Bei der atropen Pseudarthrose zeigt sich keine Kallusbildung um den Frakturspalt. Dies wird auf eine unzureichende biologische Aktivität oder auch auf einen Infekt der Pseudarthrose zurückgeführt [2].

Die hypertrophe Pseudarthrose zeigt eine oft ausgeprägte Kallusbildung im Bereich der Fraktur, ohne jedoch eine knöchernen Durchbauung zu erreichen.



Dies wird mit einer mechanischen Instabilität des ehemaligen Knochenbruchs assoziiert [2].

Ein Mischbild der hyper- und atrophen Pseudarthrose stellt die oligotrophe Pseudarthrose dar. In einem Bereich zeigt sich eine überschießende Kallusformation und im anderen bleibt diese aus [4].

Ein Limit dieser bis heute häufig verwendeten Klassifikation ist, dass sie von einem zweidimensionalen Röntgenbild auf die biologische Situation des Knochens zurückschließt, ohne hierbei weitere Parameter oder Einflussfaktoren zu berücksichtigen.

Eine wesentlich neuere und komplexere Klassifikationen von Pseudarthrosen wurde 2008 von Calori *et al.* vorgeschlagen: das Non Union Scoring System (NUSS) [5]. Dieses berücksichtigt über ein vielseitiges Punktesystem patienten- und pseudarthrosenindividuelle Parameter. Anschließend erfolgt über die Einteilung bereits ein individualisierter Vorschlag zum Therapievorgehen. Eine genauere Beschreibung des NUSS erfolgt im folgenden Kapitel zur Pseudarthrosentherapie.

## **1.5 Pseudarthrosentherapie**

### **1.5.1 Therapieplanung**

Eine Pseudarthrosentherapie sollte alle wesentlichen Einflussfaktoren berücksichtigen, um möglichst optimale Voraussetzungen für die Pseudarthrosenheilung zu schaffen. Zur Planung der Therapie kann das bereits oben beschriebene Modell des „Diamond Concept“ von Giannoudis *et al.* [8] angewendet werden, um zu analysieren, in welchen Bereichen die Therapie ansetzen muss. Dafür sind eine ausführliche Anamnese, die klinische Untersuchung und apparative Diagnostik notwendig. Die Anamnese umfasst Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, Osteoporose und maligne Erkrankungen. Auch Gewohnheiten des Patienten wie Rauchen und Alkoholkonsum müssen erhoben werden.

In der klinischen Untersuchung ist vor allem auf Entzündungszeichen wie Rötung, Überwärmung, Schwellung und Schmerzen zu achten.

Eine adäquate radiologische Diagnostik mit Röntgenaufnahme in zwei Ebenen und eine Computertomographie zur Beurteilung der knöchernen Durchbauung und gegebenenfalls einer bestehenden Fehlstellung ist anzustreben [47, 53]. Anhand der Kallusbildung im Bereich der Pseudarthrose kann die Einteilung nach Weber und Cech erfolgen [4]. Zur genaueren Analyse von möglichen Fehlstellungen sollte eine Ganzbeinaufnahme, eine Beckenübersichtsaufnahme und eine Rotations-Computertomographie, im Vergleich zur gesunden Gegenseite, erfolgen [47]. So können die Beinachse, Beinrotation sowie der Collum-Caput-Diaphysen Winkel (CCD-Winkel) suffizient beurteilt werden.

Eine laborchemische Untersuchung kann Hinweise auf eine infektiöse Genese der Pseudarthrose geben; ein erhöhtes C-reaktives Protein, erhöhte Leukozyten oder Procalcitonin können hier wegweisend sein. Weitere Werte wie Hämoglobin, HbA1c oder Vitamin-D-Spiegel können Hinweise auf metabolische Probleme des Patienten liefern [2, 47, 53].

In Zusammenschau all dieser Befunde sollte anschließend die Therapieplanung erfolgen, sprich die Notwendigkeit einer biologischen und/oder biomechanischen Therapie in einer patienten- bzw. pseudarthrosenindividuelle Variante sollte beurteilt werden.

### **1.5.2 Non Union Scoring System**

Um in dieser komplexen Situation eine objektive, vereinfachte, standardisierte und vergleichbare Therapieentscheidung zu treffen, wurde von Calori *et al.* 2008 das Non Union Scoring System vorgeschlagen [5]. Auch diese Autoren greifen auf das vorgeschlagene „Diamond Concept“ [8, 38] und die radiologische Klassifikation nach Weber und Cech [4] zurück.

Es ist ein Versuch, möglichst viele Aspekte bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen. Dabei werden die drei Kriterien „Knochen“, „Weichteilgewebe“ und „Patient“ anhand verschiedener Faktoren analysiert. Jede dieser Gruppen berücksichtigt verschiedene Unterpunkte, denen je nach Ausprägung ein spezifischer Punktwert zugeordnet ist. So werden beim „Knochen“ die Knochenqualität, die Art und Qualität der Primärstabilisierung, der

Kontaminationsgrad der ursprünglichen Fraktur und der Knochendefekt berücksichtigt.

Unter „Weichteil“ wird die Weichteilsituation mit Vernarbungen oder offenen Wunden, sowie der Gefäßstatus beurteilt.

Beim „Patienten“ werden Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus und der ASA-Score berücksichtigt. Laborchemisch sind die Leukozytenzahl, die Blutsenkgeschwindigkeit und das C-reaktive Protein einbezogen. Auch die Anamnese einer Infektion im Bereich der Pseudarthrose wird hier eingeschlossen sowie die Einnahme bestimmter Medikamentengruppen und der Raucherstatus des Patienten (Abbildung 4).

Table 1  
Non-Union Scoring System

		Score <sup>a</sup>	Max. score
<b>The bone</b>			
Quality of the bone	Good	0	
	Moderate (e.g. mildly osteoporotic)	1	
	Poor (e.g. severe porosis or bone loss)	2	
	Very poor (Necrotic, appears avascular or septic)	3	3
Primary injury - open or closed fracture	Closed	0	
	Open 1° grade	1	
	Open 2-3° A grade	3	
	Open 3° B-C grade	5	5
Number of previous interventions on this bone to procure healing	None	1	
	<2	2	
	<4	3	
	>4	4	4
Invasiveness of previous interventions	Minimally-invasive: Closed surgery (screws, k wires, . . .)	0	
	Internal intra-medullary (nailing)	1	
	Internal extra-medullary	2	
	Any osteosynthesis which includes bone grafting	3	3
Adequacy of primary surgery	Inadequate stability	0	
	Adequate stability	1	1
Weber & Cech group	Hypertrophic	1	
	Oligotrophic	3	
	Atrophic	5	5
Bone alignment	Non-anatomic alignment	0	
	Anatomic alignment	1	1
Bone defect - Gap	0.5-1 cm	2	
	1-3 cm	3	
	>3 cm	5	5
<b>Soft tissues</b>			
Status	Intact	0	
	Previous uneventful surgery, minor scarring	2	
	Previous treatment of soft tissue defect (e.g. skin loss, local flap cover, multiple incisions, compartment syndrome, old sinuses)	3	
	Previous complex treatment of soft tissue defect (e.g. free flap)	4	
	Poor vascularity: absence of distal pulses, poor capillary refill, venous insufficiency	5	
	Presence of actual skin lesion/defect (e.g. ulcer, sinus, exposed bone or plate)	6	6
<b>The patient</b>			
ASA Grade	1 or 2	0	
	3 or 4	1	1
Diabetes	No	0	
	Yes - well controlled (HbA1c <10)	1	
	Yes - poorly controlled (HbA1c >10)	2	2
Blood tests: FBC, ESR, CRP	FBC: WCC >12	1	
	ESR >20	1	
	CRP >20	1	3
Clinical infection status	Clean	0	
	Previously infected or suspicion of infection	1	
	Septic	4	4
Drugs	Steroids	1	
	NSAIDs	1	2
Smoking status	No	0	
	Yes	5	5

<sup>a</sup> Higher score implies more difficult to procure union.

Abbildung 4: NUSS nach Calori et al. 2008 [5] mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags

Anhand des Punktsystems werden die Pseudarthrosen anschließend einer von vier möglichen Therapiegruppen zugeteilt (Abbildung 5). Diese sind eine Empfehlung für das Therapievorgehen und geben darüber hinaus Rückschlüsse auf die zu erwartenden Schwierigkeiten bei der Therapie [5, 6]:

- In **Risikogruppe 1** (0-25 Punkte) werden die Pseudarthrosen als unkompliziert gewertet. Die Standardtherapie mit einer Verbesserung der mechanischen Situation sollte demnach für eine knöcherne Konsolidierung ausreichen.
- In **Risikogruppe 2** (26-50 Punkte) liegt bereits ein mechanisches und biologisches Problem vor. Durch eine Reosteosynthese mit Verbesserung der Biologie im Bereich der Pseudarthrose sollte die Ausheilung eintreten.
- In **Risikogruppe 3** (51-75 Punkte) liegt ein größeres Problem vor. Dabei liegt oft die Kombination einer Fehlstellung und einer nicht ausreichenden biologischen Aktivität. Eine spezifische Therapie mit meist offener chirurgischer Reposition, Reosteosynthese und Spongiosaanlagerung ist notwendig.
- In **Risikogruppe 4** (76-100 Punkte) ist eine Ausheilung der Pseudarthrose nicht mehr zu erwarten. In Abhängigkeit der Gesamtsituation des Patienten und der Lokalisation der Pseudarthrose ist eine Endoprothese, Arthrodesse, Resektion oder Amputation notwendig.

# THE LADDER STRATEGY

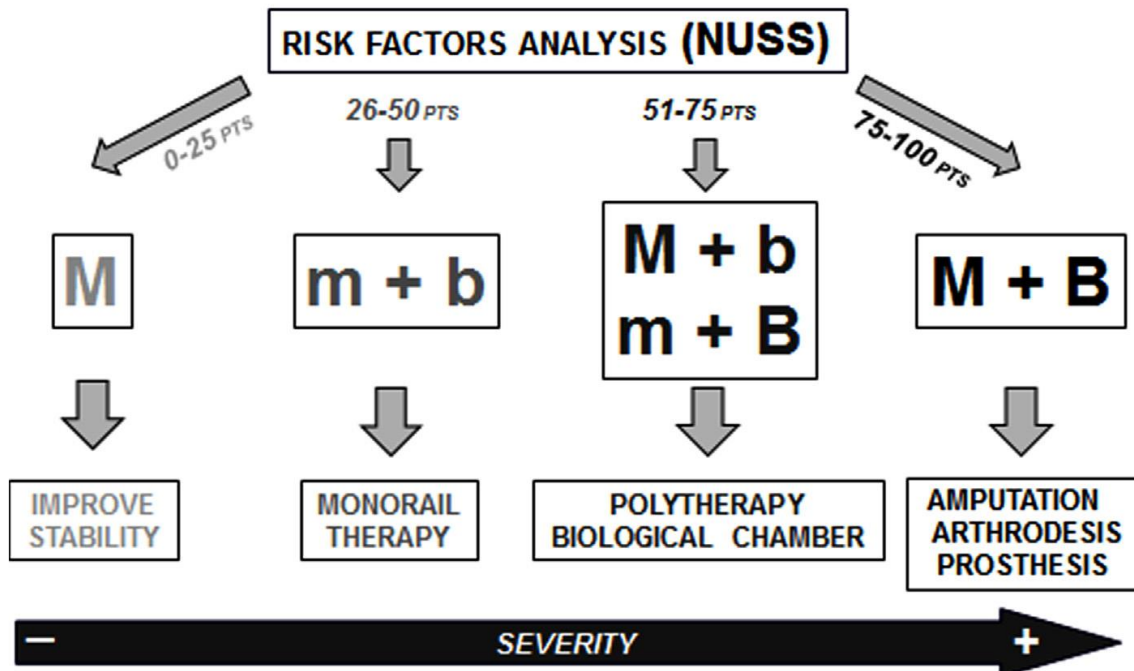


Abbildung 5: Ladder Strategy des NUSS nach Calori et al. 2014 [6] mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags

## 1.5.3 Spezifische Pseudarthrosentherapie am proximalen Femur

Anhand der vier verschiedenen im NUSS definierten Risikogruppen wird im Folgenden die spezifische Pseudarthrosentherapie am proximalen Femur erläutert (Abbildung 6).

In Risikogruppe 1 nach dem NUSS wird die Standardtherapie zur mechanischen Verbesserung empfohlen. Am proximalen Femur wird in der Primärstabilisierung häufig eine intramedulläre Nagelung verwendet, welche meist statisch verriegelt wird. Die Standardtherapie bei einer unkomplizierten Pseudarthrose ist die Dynamisierung des Nagels durch operative Entfernung der distalen statischen Verriegelungsschraube. In der Metaanalyse von Vaughn *et al.* [54] zeigt sich nach durchschnittlich ca. 4,8 Monaten in etwa 66 % der Fälle eine knöcherne Konsolidierung nach Dynamisierung. Dabei allerdings ohne vorherige Risikoeinteilung in das NUSS und auf das gesamte Femur bezogen [54]. Zwei Schwachstellen bestehen bei der Therapieempfehlung dieser ersten Risikogruppe. Erstens kann die empfohlene Dynamisierung nur bei intakt einliegendem Osteosynthesematerial, aber zum Beispiel nicht bei einem

Nagelbruch, angewendet werden. Zweitens spielt beim proximalen Femur die anatomische Reposition eine überaus entscheidende Rolle. Insbesondere ein unphysiologischer CCD-Winkel würde durch eine Dynamisierung unverändert bleiben. In diesen beiden Fällen wäre, auch bei einem niedrigen NUSS-Score, eine invasivere Therapie notwendig [47].

In Risikogruppe 2 und 3 nach dem NUSS wird die Indikation zur Reosteosynthese der Pseudarthrose mit biologischer Anregung gestellt. Eine Reosteosynthese bei Pseudarthrose besteht aus mindestens zwei Schritten [7, 47, 55]. Als erstes sollte ein Debridement, bzw. die Resektion der Pseudarthrose erfolgen. Oft ist dazu zunächst eine Materialentfernung des noch einliegenden Osteosynthesematerials notwendig. Als zweites erfolgte dann die Reosteosynthese der Pseudarthrose mit demselben oder einem anderen Osteosyntheseverfahren [2, 47].

Bei Verdacht auf eine bakterielle Besiedlung der Pseudarthrose ist ein zweizeitiges Vorgehen mit Materialentfernung und mikrobiologischer Probengewinnung anzustreben. Gegebenenfalls ist eine Sonikation des entfernten Osteosynthesematerials und Einlage von lokalen Antibiotikaträgern durchzuführen. Außerdem ist eine systemische initial breite, dann testgerechte Antibiotikagabe empfohlen. Die Durchführung der Reosteosynthese erfolgt erst nach Erhalt der mikrobiologischen Befunde [2, 49, 56].

Das Debridement der Pseudarthrose soll einen neuen biologischen Heilungsreiz für den Knochen setzen. Im Bereich des proximalen Femurs stehen dafür zwei grundsätzliche Möglichkeiten zur Verfügung, die auch in Abhängigkeit des primär gewählten operativen Verfahrens und Zugangs verwendet werden. Bei der Plattenosteosynthese erfolgt das Debridement von außen am Knochen, bei einer intramedullären Nagelosteosynthese erfolgt ein intramedulläres Debridement über das Aufbohren des Markraums [7, 54].

Die Therapie der Risikogruppe 2 nach dem NUSS am proximalen Femur entspricht einem Marknagelwechsel mit Debridement des Markraums durch intramedulläre Überbohrung. Dadurch erfolgt insbesondere das Debridement der Pseudarthrose. Der neu implantierte Nagel sollte dabei einen um mindestens 2 mm größeren Durchmesser im Vergleich zur Primärosteosynthese besitzen [47,

56]. Dann kann dieser in Abhängigkeit der Stabilität der Pseudarthrose unterschiedlich verriegelt werden. Bei der statischen Verriegelung werden die distalen Verriegelungsschrauben so platziert, dass die Frakturfragmente keinen Bewegungsspielraum haben. Bei der dynamischen Verriegelung ist durch Belastung eine Stauchung der Fraktur entlang der Längsachse und somit eine dynamische Kompression der Fraktur möglich [54]. Einige Implantate bieten auch die Möglichkeit einer Kompression über den Nagel [57]. Die Reosteosynthese mit Nagel am proximalen Femur schließt allerdings eine Korrektur des CCD-Winkels aus [2].

Für Risikogruppe 3 nach dem NUSS entspricht die Therapieempfehlung einem offenen Debridement der Pseudarthrose, ggf. mit Resektion eben dieser und anschließender Reosteosynthese mit zusätzlicher Verbesserung der biologischen Situation. Bei der Reosteosynthese gibt es in diesem Fall verschiedene Möglichkeiten. Auch hier ist eine erneute Marknagelung möglich, welche aber durch eine additive Plattenosteosynthese ergänzt wird [47, 58]. Eine weitere Möglichkeit bietet die Winkelplatte mit dem Vorteil der besseren Reposition im Vergleich zur Primärosteosynthese. Das operative Vorgehen benötigt dabei eine genaue und ausführliche präoperative Planung. Dabei sollte vor allem die Korrekturosteotomie am Röntgenbild präzise vorbereitet werden. Intraoperativ wird zuerst das einliegende Osteosynthesematerial entfernt. Dies ist häufig ein intramedullärer Nagel. Anschließend sollte das Plattensitzinstrument der Winkelplatte eingebracht werden. Im nächsten Schritt wird die Korrekturosteotomie mit Keilentnahme zur Valgisierung entsprechend der Planung durchgeführt. Nun wird die Winkelplatte eingebracht und mit einer Schraube proximal der Osteotomie fixiert. Dann wird durch Verwendung des Plattenspanners Kompression auf die Osteotomie ausgeübt. Anschließend wird die Platte an ihren distalen Plattenlöchern unter Anwendung der dynamischen Kompression durch dezentrales Besetzen der Plattenlöcher fixiert. Schlussendlich kann der Plattenspanner wieder entfernt werden [59].

Durch sorgfältiges Durchführen dieses Operationsverfahrens können so Fehlstellungen im Bereich der Pseudarthrose in allen drei Ebenen behoben werden [54]. Zur optimalen Knochenheilung empfiehlt die Operations-Anleitung



der Winkelplatte mit Hinweis auf die AO-Prinzipien das Anstreben einer anatomische Reposition, entsprechend der Gegenseite [25, 59]. Auch andere Autoren favorisieren eine Planung der Osteosynthese anhand der Anatomie der kontralateralen Seite [54, 60]. Weitere Quellen empfehlen insbesondere eine Varusstellung, wie auch bei der Primärosteosynthese, zu vermeiden, beziehungsweise zu beheben [61]. Manche Autoren gehen sogar soweit eine Valgisierung der Pseudarthrose anzustreben [47, 56].

Ergänzend zu dieser offenen, oft komplexen chirurgischen Reosteosynthese für Risikogruppe 3 ist die Verbesserung der biologischen Situation ein Therapieziel. Diese gelingt einerseits durch das Debridement des narbigen Gewebes, andererseits durch das Einbringen osteoinduktiven Materials in Form einer Spongiosaplastik. Dafür kann lokale Spongiosa aus dem Areal der Pseudarthrose verwendet werden. Bei größeren Knochendefekten ist die Entnahme von autologer Spongiosa in der Regel des Beckenkamms oder der proximalen Tibia notwendig.

Eine weitere Möglichkeit der Spongiosagewinnung ist das „Reamer-Irrigator-Aspirator“-System zur Gewinnung großer Volumina (20 - 75 ml) qualitativ hochwertiger autologer Knochenspongiosa, dazu ist allerdings ein intramedullärer Zugang notwendig [7].

Auch Fremdspongiosa kann als osteokonduktives Gerüst für die Knochenheilung verwendet werden [2, 47]. Eine weitere nur selten angewandte Möglichkeit zur Verbesserung der biologischen Situation ist die Verwendung von osteoinduktiven Knochenwachstumsfaktoren, wie Bone Morphogenetic Proteins 2, 7 oder Parathormon. Diese sind aber bei der Therapie der proximalen Femurpseudarthrosen nicht standardmäßig etabliert und die Medikamente teilweise schon nicht mehr auf dem Markt [7, 8, 22].

In Risikogruppe 4 nach dem NUSS ist eine Ausheilung der Pseudarthrose nicht mehr zu erwarten. Dementsprechend ist die am häufigste genutzte weitere Therapiemöglichkeit am proximalen Femur die Implantation einer Hüftgelenktotalendoprothese.

Andere, heute aber sehr selten genutzte und nicht erstrebenswerte Möglichkeiten sind die Arthrodesse und auch die Schaffung einer Girdlestone-Situation.

Andere Möglichkeiten vor allem nach einem langwierigem Infektverlauf sind die Schaffung einer Girdlestone-Situation oder eine heute aber sehr selten genutzte und nicht erstrebenswerte Möglichkeit ist die Arthrodesse [5, 6].

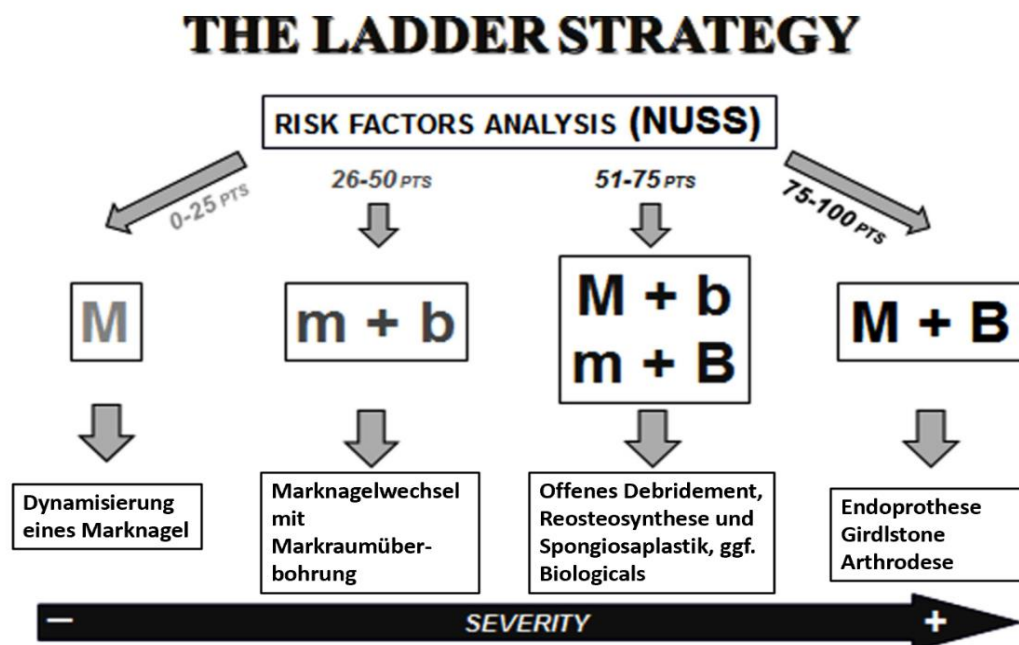


Abbildung 6: Ladder Strategy des NUSS nach Calori et al. 2014 [6] spezifiziert für das proximale Femur

## 1.6 Zielsetzung der Doktorarbeit

In Zeiten einer alternden Gesellschaft, in welcher zum einen die Anzahl an Grunderkrankungen und zum anderen die Anzahl an Hochrasanztraumen durch die zunehmende Ausübung von Hochrisikosportarten steigen, zeigen sich Pseudarthrosen, trotz des zunehmenden Verständnisses der Knochenheilung und verbesserten Osteosynthesemöglichkeiten, weiterhin als eine medizinisch und ökonomisch relevante Komplikation [2, 3].

Einteilungen nach Weber und Cech [4] und Übersichten wie das „Diamond Concept“ [8, 38] bieten zwar Anhaltspunkte für die einzuschlagende Therapie, aber bisherige Therapieverfahren sind therapeutenindividuell, wenig objektiv und kaum standardisiert [4, 8, 37].

Das von Calori *et al.* vorgeschlagene NUSS versucht eine objektive pseudarthrosen- und patientenindividuelle Therapiestandardisierung unter Berücksichtigung des Knochens, des Weichteilgewebes sowie patientenindividueller Faktoren wie Vorerkrankungen, Medikamente und Laborparameter zu etablieren [5, 6]. Aber auch hier werden verschiedene

Pseudarthrosenlokalisationen und daraus resultierende, spezifische Probleme und Therapiemöglichkeiten nicht berücksichtigt.

Die Ziele der vorliegenden Arbeit sind:

1. Retrospektive Analyse des gesamten Krankheitsverlaufs der Patienten mit Pseudarthrosen am proximalen Femur an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen im Zeitraum vom 1.1.2007 bis zum 31.12.2019. Erfasst wurde für jeden Patienten der Verlauf von der initialen Verletzung und Primärtherapie über die Diagnose und Therapie der Pseudarthrose sowie dem gesamten Follow-up-Zeitraum bis zur Ausheilung der Pseudarthrose bzw. zum Abschluss der Behandlung. Erfasst wurden hierbei weitere Parameter wie Laborwerte oder Medikamente und Nebenerkrankungen, die zum Diagnosezeitpunkt der Pseudarthrose bestanden.
2. Evaluation des klinischen Behandlungsverlaufs und entsprechender Therapiemethoden bei o.g. Patienten mit proximalen Femurpseudarthrose bis zum Abschluss der Behandlung
3. Erhebung des modifizierten NUSS-Scores zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Pseudarthrosen an der BG Unfallklinik Tübingen und Vergleich der anhand des NUSS empfohlenen Therapie mit der (anhand der vorhandenen retrospektiven Daten) tatsächlich in Tübingen durchgeführten operativen Therapie im Rahmen der ersten Pseudarthrosen- Revisionsoperation.
4. Evaluation der besten operativen Therapieoption für proximale Femurpseudarthrosen anhand der vorliegenden Daten mit Vorschlag eines Algorithmus in Form eines modifizierten NUSS für die proximale Femurpseudarthrose zur individuellen risikostatifizierten Therapieplanung.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Doktorarbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Therapie von proximalen Femurpseudarthrosen. Die Arbeit ist in zwei Teile unterteilt: im ersten Teil wird die Therapie vom Patienten mit proximaler Femurpseudarthrose anhand vieler einzelnen aufgelistete Falldaten dargestellt und analysiert.

Im zweiten Teil wird das von Calori *et al.* [5, 6] publizierte NUSS zur Therapie von Pseudarthrosen für die Lokalisation der proximalen Femurpseudarthrose spezifiziert, modifiziert und anschließend an den im ersten Teil erfassten Daten evaluiert.

### 2.2 Patientenkohorte

Zur Identifizierung von Patienten mit einer verzögerten Knochenheilung oder Pseudarthrose erfolgte zunächst eine ICD-Abfrage über das hausinterne IT-System für den Zeitraum von 2009 - 2016 in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen. Im Anschluss wurden daraus fehldiagnostizierte oder -kodierte sowie doppelt registrierte Patienten extrahiert. Es erfolgte der Ausschluss der Patienten mit einer Pseudarthrose an einer nichtzutreffenden Körperregion. Es fanden sich 73 Patienten mit einer verzögerten Frakturheilung oder Pseudarthrose am proximalen Femur.

Es erfolgte ein weiterer Ausschluss von 23 Patienten, bei denen im Verlauf keine osteosynthetische Therapie der Pseudarthrose erfolgte. Diese Patienten wurden konservativ behandelt, bekamen eine Hüftgelenktotalendoprothese implantiert oder es wurde eine Girdlestone-Situation geschaffen.

Ergänzt wurde das Patientenkollektiv durch den Einschluss von 9 Patienten, die in den Zeiträumen vom 1.1.2007 bis zum 31.12.2008 und vom 1.1.2017 bis zum 31.12.2019 an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen behandelt wurden. Die Erfassung dieser Patienten erfolgte durch manuelles Recherchieren der archivierten Operationsberichte.

Für die Arbeit wurde ein Ethikantrag gestellt und durch die Ethikkommission der Universität Tübingen unter der Nummer 840/2019B02 positiv bewertet.

Es ergab sich somit ein Gesamtkollektiv von 59 Patienten mit einer verzögerten Frakturheilung oder einer Pseudarthrose am proximalen Femur mit anschließender Reosteosynthese (Abbildung 7). In einzelnen Fällen zeigte sich eine fehlende Anamnese, bzw. unvollständige Dokumentation im klinischen Informationssystem, so dass nicht alle Parameter für alle eingeschlossenen Patienten erfasst werden konnten.

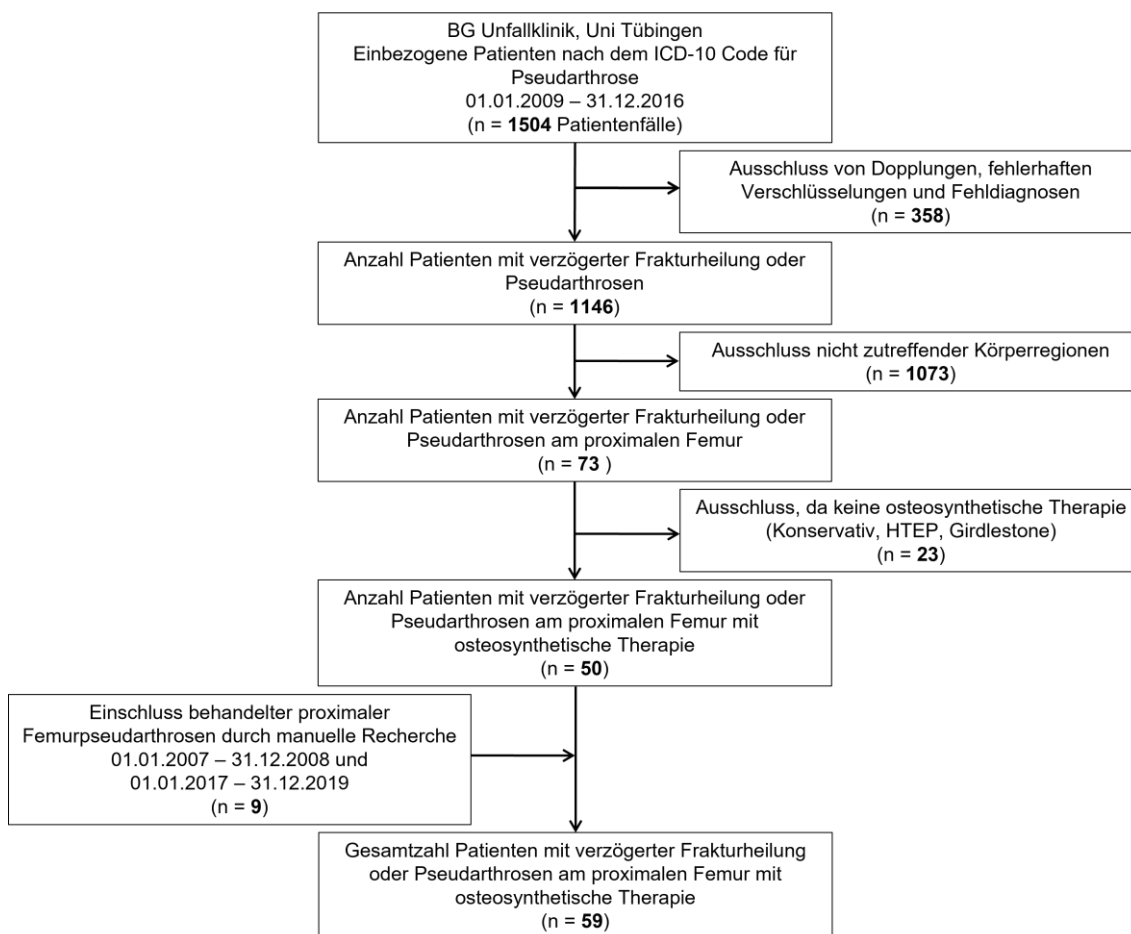


Abbildung 7: Flussdiagramm der Erfassung und Selektion des untersuchten Patientenkollektivs

### 2.3 Retrospektive klinische Datenanalyse

Die umfassende Datensammlung wurde in einer Excel-Tabelle unter Pseudonymisierung der Patientenklardaten zusammengeführt. Erfasst wurden Daten, die im Zusammenhang mit dem initialen Trauma standen, wie ein begleitendes Schädel-Hirn- oder Polytrauma, die Frakturklassifikation nach der AO, sämtliche operative Therapien bis zur Diagnosestellung der Pseudarthrose und mikrobiologische Ergebnisse. Darüber hinaus erfolgte die Dokumentation

allgemeiner Patientendaten wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Körpergröße und Begleiterkrankungen wie z.B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, kardiologische Vorerkrankungen, Asthma bronchiale und rheumatische Erkrankungen.

Zur Analyse der Altersverteilung wurden die Patienten aufgrund der geringen Fallzahl nicht nach Dekaden aufgeteilt, sondern in vier Gruppen eingeteilt. Dabei wurde der Altersabstand des jüngsten und des ältesten Patienten gleichmäßig aufgeteilt. Es ergaben sich die Gruppen, vom Alter 18 - 35 Jahren, 36 - 53 Jahren, 54 – 71 Jahren und 72 – 89 Jahren. Bei der Auswertung des Gewichts wurden die Patienten entsprechend der WHO in Übergewichtig und Normalgewichtig mit der Grenze des BMI bei  $25 \text{ kg/cm}^2$  eingeteilt.

Erfasst wurde der Verlauf der Pseudarthrosentherapie mit Operationstechnik, -zeit, -ort, -datum und dem Operateur. Dokumentiert wurde die Durchführung einer Spongiosaplastik mit Eigen- oder Fremdspongiosa. Bei Verwendung von Eigenspongiosa wurden die unterschiedlichen Entnahmeorte erfasst.

Zum Zeitpunkt der ersten Pseudarthrosenoperation wurden darüber hinaus einige Laborparameter festgehalten, wie Hämoglobinwert, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl und der Wert des C-reaktiven Proteins. Auch die zu diesem Zeitpunkt bestehenden Diagnosen, eingenommene Medikation, der Raucherstatus und die ASA-Klassifikation wurden miterfasst.

Außerdem erfolgte die Bestimmung des CCD-Winkels im Vergleich zu der gesunden Gegenseite nach der Primärosteosynthese sowie nach der ersten Pseudarthrosenrevisionsosteosynthese.

Die AO-Klassifikation und die CCD-Winkel wurden bei Vorlage in Arztbriefen oder radiologischen Befunden übernommen. Fehlten diese Angaben wurden sie anhand digitaler Röntgenaufnahmen oder bei älteren Fällen anhand der archivierten analogen Röntgen- und Computertomographie-Bilder in Zusammenarbeit mit Dr. Marie Reumann gesichtet, ausgemessen und klassifiziert.

Eine vollständige Darstellung sämtlicher erhobener Parameter findet sich in Tabelle 2.

**Tabelle 2:** Darstellung der retrospektiv erhobenen Patientendaten

<b>Parameter</b>	<b>Werte (Einheit)</b>
pseudonymisierte Patienten - ID	
Geburtsdatum	01.01.1900-31.12.2019
Geschlecht	weiblich männlich
Gustilo-Anderson-Klassifikation	0 1 2 3
Unfalldatum	01.01.1900-31.12.2019
AO-Klassifikation	AO31A AO31B AO32A AO32B AO32C
Körperseite	links rechts
Polytrauma	ja nein
Schädelhirntrauma	ja nein
Primärtherapie	intramedulläre Nagelung Winkelplatte dynamische Hüftschraube Dynamisierung Fixateur externe Materialentfernung Andere
Datum Primärtherapie	01.01.1900-31.12.2019
CCD-Winkel der Gegenseite	(°)
CCD-Winkel der Primärosteosynthese	(°)
Anatomisches Alignment	ja nein
2. Primärtherapie	intramedulläre Nagelung Winkelplatte dynamische Hüftschraube Dynamisierung

	Fixateur externe Materialentfernung Andere
Datum 2. Primärtherapie	01.01.1900-31.12.2019
3. Primärtherapie	intramedulläre Nagelung Winkelplatte dynamische Hüftschraube Dynamisierung Fixateur externe Materialentfernung andere
Datum 3. Primärtherapie	01.01.1900-31.12.2019
Anzahl Knochenoperationen	N
Anzahl Weichteiloperationen	N
Pseuarthrosediagnosedatum	01.01.1900-31.12.2019
Pseudarthrosenart nach Weber und Cech [4]	hypertroph oligotroph atroph
Septisch	ja nein
1. Pseudarthrosentherapie	intramedulläre Nagelung Winkelplatte dynamische Hüftschraube Dynamisierung Fixateur externe Materialentfernung Andere
Datum 1. Pseudarthrosentherapie	01.01.2007-31.12.2019
Behandelnder Standort 1. Pseudarthrosentherapie	BG Tübingen andere
Operateur 1. Pseudarthrosentherapie	Operateur 1 Operateur 2 Operateur 3 Operateur 4 andere
CCD-Winkel nach der 1. Pseudarthrosentherapie	(°)



CCD-Winkelanatomie nach der 1. Pseudarthrosentherapie	physiologisch Coxa valga Coxa vara
CCD-Winkelanatomie nach der 1. Pseudarthrosentherapie	physiologisch unphysiologisch
Differenz CCD-Winkel nach der PSA-Therapie zur Gegenseite	(°)
Differenz CCD-Winkel nach der PSA-Therapie zu der Primärtherapie	(°)
Operationszeit 1. Pseudarthrosentherapie	Minuten
Alter des Patienten bei der PSA-Diagnose	Jahre
Spongiosaplastik	ja nein
Spongiosaentnahmeort	nein lokale Spongiosa anderer Entnahmeort Fremdspongiosa
Zeit zwischen Fraktur und PSA-Diagnose	Jahre
Ausheilung der Pseudarthrose nach 1. Pseudarthrosentherapie	ja nein
2. Pseudarthrosentherapie	Intramedulläre Nagelung Winkelplatte Dynamische Hüftschraube Dynamisierung Fixateur externe Materialentfernung andere
Datum 2. Pseudarthrosentherapie	01.01.2007-31.12.2019
Behandelnder Standort 2. Pseudarthrosentherapie	BG Tübingen andere
Operateur 2. Pseudarthrosentherapie	Operateur 1 Operateur 2 Operateur 3 Operateur 4 andere

Operationszeit 2. Pseudarthrosentherapie	Minuten
Ausheilung der Pseudarthrose nach 2. Pseudarthrosentherapie	ja nein
3. Pseudarthrosentherapie	intramedulläre Nagelung Winkelplatte dynamische Hüftschraube Dynamisierung Fixateur externe Materialentfernung andere
Datum 3. Pseudarthrosentherapie	01.01.2007-31.12.2019
Behandelnder Standort 2. Pseudarthrosentherapie	BG Tübingen andere
Operateur 3. Pseudarthrosentherapie	Operateur 1 Operateur 2 Operateur 3 Operateur 4 andere
Operationszeit 3. Pseudarthrosentherapie	Minuten
Ausheilung der Pseudarthrose nach 3. Pseudarthrosentherapie	ja nein
Ausheilung grundsätzlich	ja nein
Ausheildatum	01.01.2007-31.12.2019
Ausheilzeit vom Zeitpunkt der Pseudarthrosendiagnose	Jahre
Ausheilzeit vom Zeitpunkt der letzten Operation	Jahre
ASA-Einteilung	I II III IV
Raucher	ja nein
Körpergröße	cm
Gewicht	kg

BMI	kg/cm <sup>2</sup>
Statintherapie	ja nein
Heparintherapie	ja nein
Marcumartherapie	ja nein
Faktor-X-Inhibitoren	ja nein
ASS- Therapie	ja nein
Thrombin-Inhibitoren	ja nein
Blutdruckmedikation	ja nein
Steroid-Therapie	ja nein
Diuretika	ja nein
nicht-steroidale Antirheumatika	ja nein
Osteoporosemedikation	ja nein
Pseudarthrosendiagnose in der Vorgeschichte	ja nein
kardiovaskuläre Diagnose	ja nein
Diabetes mellitus Diagnose	ja nein
rheumatologische Erkrankungen	ja nein
psychiatrische Erkrankungen	ja nein
neurologische Erkrankungen	ja nein
Lungenerkrankung	ja nein
Nierenerkrankung	ja

	nein
Carcinomerkrankung	ja nein
Hämoglobin	g/dl
Erythrozyten	T/l
Leukozyten	1.000 Zellen/ $\mu$ l
Quick-Wert	%
INR-Wert	
PTT-Wert	s
CRP- Wert	mg/l

## 2.4 Adaptation und Erhebung des NUSS für das retrospektive Studiendesign und zur Spezifizierung für proximale Femurpseudarthrosen

Im zweiten Teil der Arbeit wird anhand der retrospektiven Daten ein Score zur Vereinfachung der Festlegung des Therapieregimes bei proximalen Femurpseudarthrosen erstellt und evaluiert. Dazu erfolgt eine Anpassung des NUSS von Calori *et al.* [5, 6]. Im Rahmen der Überarbeitung des Scores erfolgt die Anpassung an die retrospektive Datenerhebung sowie eine Spezifizierung auf die proximale Femurpseudarthrosen. Eine Adaptation des NUSS wurde bereits durch andere Studiengruppen vorgeschlagen [62, 63].

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Arbeit wird auf den Einschluss der Knochenqualität, wie von Calori *et al.* [5] vorgeschlagen, vollständig verzichtet, da dieser Parameter in der Regel nicht vorliegt. Außerdem wird dieser Parameter als ungeeignet für die Planung des Therapieregimes angesehen, da dieser erst intraoperativ erhoben werden kann und somit nicht zur präoperativen Planung zur Verfügung steht. Des Weiteren ist die von Calori *et al.* [5] vorgeschlagene Art der Erhebung der Knochenqualität rein subjektiv und basiert nicht auf der Erhebung von einem bestimmten Wert oder Parameter, so dass das Potenzial besteht, dass die Einteilung von Anwender zu Anwender sehr unterschiedlich ausfallen könnte.

Zusätzlich wird die Blutsenkungsgeschwindigkeit ausgeschlossen, weil diese im uns vorliegenden Patientenkollektiv ebenfalls nicht erfasst worden ist. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit wird seit Jahren an der BG Unfallklinik Tübingen

nicht mehr verwendet, sondern ist durch den CRP-Wert ersetzt worden. Dieser wurde bei allen Patienten des Kollektivs gemessen und konnte in den NUSS-Score mit einfließen.

Als neuer Marker wird der Hämoglobinwert eingeführt, wobei hier ein Risikopunkt für einen Hämoglobinwert unter 10 mg/dl vergeben wird. Bei einem Hämoglobinwert höher als 10 mg/dl erfolgt keine Risikopunktvergabe. Laborchemisch werden außerdem eingeschlossen die Leukozytenzahl (1000 Zellen / $\mu$ l) sowie das C-reaktive Protein (mg/l) entsprechend dem von Calori *et al.* [5] vorgeschlagenen Schema mit einem Punkt für Leukozyten größer 12.000 Zellen / $\mu$ l bzw. einem CRP größer 20 mg/l.

Ebenfalls von Calori *et al.* [5] übernommen wurde die Einteilung des Weichteilschadens der initialen Fraktur nach Gustilo und Anderson.

Wichtige weitere Aspekte sind der bisherige Therapieverlauf, hierbei wurde die Anzahl der bisher erfolgten Knochenoperationen und deren Invasivität berücksichtigt. Diese werden mit der bereits erfolgten Osteosynthese korreliert, z.B. gilt eine Schraubenosteosynthese als wenig invasiv, eine Osteosynthese mit Knochen- oder Spongiosaplastik als maximal invasiv.

Auf die Einschätzung der Adäquatheit der Primärtherapie wird aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie verzichtet, da nicht immer eine Röntgendiagnostik der vorbehandelnden Klinik zum Zeitpunkt der Primärversorgung zur Verfügung stand.

Weiterhin eingeschlossene Parameter sind zum Zeitpunkt der Pseudarthrosendiagnose die Pseudarthrosenart nach Weber und Cech [4], die ASA-Einteilung des Patienten, der Nachweis einer Infektpseudarthrose, der Raucherstatus des Patienten, das Vorhandensein einer Diabetes mellitus Erkrankung sowie die Einnahme von Steroiden oder nicht steroidalen Antirheumatika.

Die Maximalpunkte für einen schlecht eingestellten Diabetes mellitus werden gestrichen, da aufgrund des retrospektiven Studiendesigns die Qualität der therapeutischen Einstellung des Diabetes mellitus mittels HbA1C als Laborwert nicht vorhanden ist. Die Erkrankung an sich wird aber anhand der

medikamentösen Therapie erfasst, diese lag in dem Prämedikationsprotokoll der Anästhesie und Arztbriefen vor.

Es erfolgt eine Anpassung der Einteilung des Weichteilgewebestatus. Die maximale Punktzahl wird auf 4 gesenkt, da der Gefäßstatus der Patienten nicht erfasst ist und ein akuter Gewebedefekt eher eine Rarität aufgrund der Lokalisation am proximalen Femur ist.

Auch der Knochendefekt wird aufgrund der Lokalisation am proximalen Femur aus dem Score gestrichen, da hier größere Knochendefekte in der Regel nicht vorliegen.

Übernommen wird darüber hinaus das anatomische Alignment der Fraktur, wobei als anatomisch ein CCD-Winkel der Primärtherapie mit einer Differenz kleiner als 15 Grad zur Gegenseite festgelegt wurde. Bei einer größeren Differenz erfolgte die Vergabe eines Risikopunktes. Diese Festlegung der 15 Grad Differenz erfolgt eminenzbasiert, da es nach unserem Kenntnisstand dazu keine passenden Literaturangaben gibt.

Die Anpassung des NUSS sowie die vergebenen Risikopunkte jeder Kategorie zeigen sich in Tabelle 3.

Nach Abschluss dieser Anpassung der Risikopunktvergabe an die proximale Femurpseudarthrose erfolgt die Errechnung des modifizierten NUSS durch die Verdopplung der erreichten Risikopunkte. Es ergibt sich nur noch eine maximale Punktzahl von 76 Punkten. Calori *et al.* [6] folgend erfolgt eine gleichmäßige Aufteilung in 4 Risikogruppen, jeder Gruppe wird eine Punktespanne von 19 Punkten zugeteilt.

**Tabelle 3:** NUSS nach Calori et al. 2008 [5] und modifizierter und spezifizierter NUSS für das proximale Femur

Parameter	Original NUSS	Modifizierter NUSS	Punkte	Punkte
<b>der Knochen</b>				
Knochenqualität	gut		0	/
	moderat		1	/
	schlecht		2	/
	sehr schlecht		3	/
offene Verletzung	geschlossen	geschlossen	0	0
	1° offen	1° offen	1	1
	2°-3a° offen	2°-3a° offen	3	3
	3b-c° offen	3b-c° offen	5	5
vorherige Knochenoperationen	keine	keine	1	1
	<2	<2	2	2
	2 - 4	2 - 4	3	3
	>4	>4	4	4
Invasivität der vorherigen Operationen	minimal (Schraube, K-Draht)	minimal (Schraube, K-Draht)	0	0
	intramedulläre Osteosynthese (Nagel)	intramedulläre Osteosynthese (Nagel)	1	1
	extramedulläre Osteosynthese (Platte)	extramedulläre Osteosynthese (Platte)	2	2
	Osteosynthese mit Spongiosa-/Knochenplastik	Osteosynthese mit Spongiosa-/Knochenplastik	3	3
Qualität der Primäroperation	inadäquat		0	/
	adäquat		1	/
Weber Cech Klassifikation [4]	hypertroph	hypertroph	1	1
	oligotroph	oligotroph	3	3
	atroph	atroph	5	5
Knochenausrichtung	anatomisch	CCD-Differenz <15° zur Gegenseite	0	0
	nicht anatomisch	CCD-Differenz >15° zur Gegenseite	1	1
Knochendefekt	0,5 - 1 cm		2	/
	1 - 3 cm		3	/
	> 3 cm		5	/
<b>Weichteilgewebe</b>				
Weichteilgewebestatus	intakt	intakt reizlose Operationsnarbe	0	0

	reizlose Operationsnarbe	Z.n. Weichteildefekt	2	2
	Z.n. Weichteildefekt	Z.n. komplexem Weichteildefekt (freier Lappen)	3	3
	Z.n. komplexem Weichteildefekt (freier Lappen)		4	4
	eingeschränkter Gefäßstatus (fehlende Pulse)		5	/
	akuter Gewebedefekt		6	/
<b>Patient</b>				
ASA-Klassifikation	I-II	I-II	0	0
	III-IV	III-IV	1	1
Diabetes mellitus	nein	nein	0	0
	ja	ja		1
	adäquat eingestellt (HbA1c < 10)		1	
	inadäquat eingestellt (HbA1c > 10)		2	
Leukozyten	< 12.000 Zellen/µl	< 12.000 Zellen /µl	0	0
	> 12.000 Zellen /µl	> 12.000 Zellen /µl	1	1
C-reaktives Protein	< 20 mg/l	< 20 mg/l	0	0
	> 20 mg/l	> 20 mg/l	1	1
Blutsenkgeschwindigkeit	< 20 s		0	/
	> 20 s		1	/
Hämoglobin		< 10 g/dl	/	0
		> 10 g/dl	/	1
Infektstatus der Pseudarthrose	aseptisch	aseptisch	0	0
	Z.n. septischem Verlauf	Z.n. septischem Verlauf	1	1
	akut septischer Verlauf	akut septischer Verlauf	4	4
Steroidtherapie	nein	nein	0	0
	ja	ja	1	1
NSAR-Therapie	nein	nein	0	0
	ja	ja	1	1
Raucherstatus	nein	nein	0	0
	ja	ja	1	1
<b>Maximalpunktzahl</b>			50	38
<b>NUSS-Score (Maximalpunktzahl x2)</b>			100	76



Die Berechnung des modifizierten NUSS erfolgt für alle Patienten des Kollektivs, bei denen alle notwendigen Werte vorliegen. Dadurch ergibt sich ein Patientenkollektiv von  $n = 40$ . Entsprechend des errechneten NUSS-Scores erfolgt die Einteilung in die 4 Therapieschemata der Risikobewertung abgeleitet von Calori *et al.* [5].

**Risikogruppe 1: NUSS 1 - 19 Punkte**

**Risikogruppe 2: NUSS 20 - 38 Punkte**

**Risikogruppe 3: NUSS 39 - 57 Punkte**

**Risikogruppe 4: NUSS 58 - 76 Punkte**

Parallel erfolgt die Erfassung der tatsächlich an der BG Unfallklinik Tübingen durchgeführten Pseudarthrosentherapie entsprechend der Expertise des behandelnden Arztes. Diese wird ebenfalls anhand der von Calori *et al.* [6] vorgegebenen Ladder Strategie (Abbildung 6) der Risikogruppeneinteilung bewertet.

So ergibt sich für die Auswertung, dass jeder Patient zwei Risikogruppeneinteilungen erhält: eine nach dem retrospektiv errechneten modifizierten NUSS-Score und eine nach der tatsächlich an der BG Unfallklinik Tübingen erfolgten Therapie (Abbildung 8). Dies erlaubt in der Folge die Möglichkeit, die beiden NUSS-Risikogruppeneinteilungen miteinander zu vergleichen.

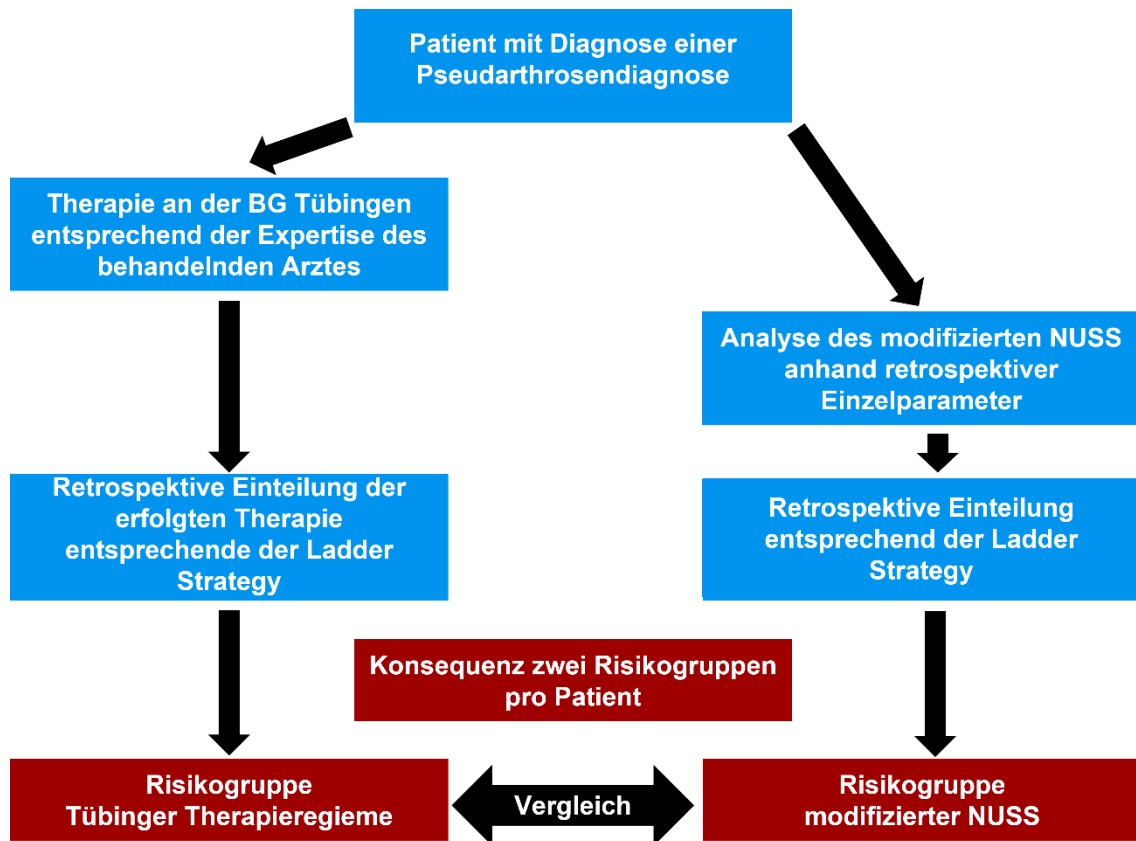


Abbildung 8: Flussdiagramm der Entstehung der zwei Risikogruppen pro Patient

## 2.5 Statistische Auswertung und Programme

Die Datenerfassung erfolgte in Windows Excel Version 2010. Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universitätsklinik Tübingen in Person von Dr. Lina Maria Serna Higuera durchgeführt. Die Auswertung erfolgte unter Verwendung von IBM SPSS Statistik 27. Dabei wurden die folgenden statistischen Methoden angewendet:

- Für ordinal und nominal skalierte Größen wurden absolute und prozentuale Häufigkeiten angegeben.
- Zur Analyse von 2 unabhängigen Stichproben wurde der t Test verwendet, der die Mittelwerte zwischen den unabhängigen Variablen vergleicht. Dabei wurde analysiert, ob ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte vorlag [64].

- Die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) wurde zur statistischen Auswertung der Mittelwerte von drei oder mehr Gruppen auf Differenzen angewendet [65].
- Der Chi-Quadrat-Test wurde zur Überprüfung eines Zusammenhanges zwischen zwei Datengruppen verwendet. Voraussetzung hierfür war, dass die Datengruppen Mindestmengen aufwiesen [65].
- Wurde diese Mindestmenge der Häufigkeiten nicht erreicht, wurde der Zusammenhang mit dem Exakte Fisher-Test überprüft [64].
- Bei original skalierten Werten erfolgte der Vergleich der signifikanten Unterscheidung zweier Gruppen mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test [65].
- Zur Analyse der Zusammenhänge von quantitativen Parametern erfolgte eine Rang-Korrelationsanalyse nach Spearman [64].

Es erfolgte eine zweiseitige Testung, ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant definiert, und mit \* gekennzeichnet. Ein p-Wert  $< 0,01$  wurde bei den statistischen Tests als statistisch hoch signifikant definiert und mit \*\* gekennzeichnet.

### 3 Ergebnisse

Im Folgenden wird die Veranschaulichung der Ergebnisse der Datenerhebung des Patientenkollektives, die im Zeitraum vom 01.01.2007 bis zum 31.12.2019 an der BG Unfallklinik Tübingen operativ behandelt wurden, dargestellt. Insgesamt wurde die klinischen Daten von 59 Patienten mit proximaler Femurpseudarthrose analysiert.

Der Ergebnisteil gliedert sich in mehrere Passagen:

1. Zunächst wird ein Überblick über die generelle Ausheilung der proximalen Femurpseudarthrosen und die benötigte Ausheilungszeit gegeben.
2. Anschließend wird der Einfluss von allgemeinen Patientencharakteristika, des initialen Traumas, der Primärtherapie und der medizinischen Vorgeschichte auf die knöcherne Konsolidierung und die benötigte Zeit bis zur Ausheilung analysiert.
3. Im Folgenden wird die Art und Weise der Pseudarthrosentherapie evaluiert.
4. Zum Schluss wird das modifizierte NUSS ausgewertet und mit der tatsächlich durchgeführten Therapie verglichen.

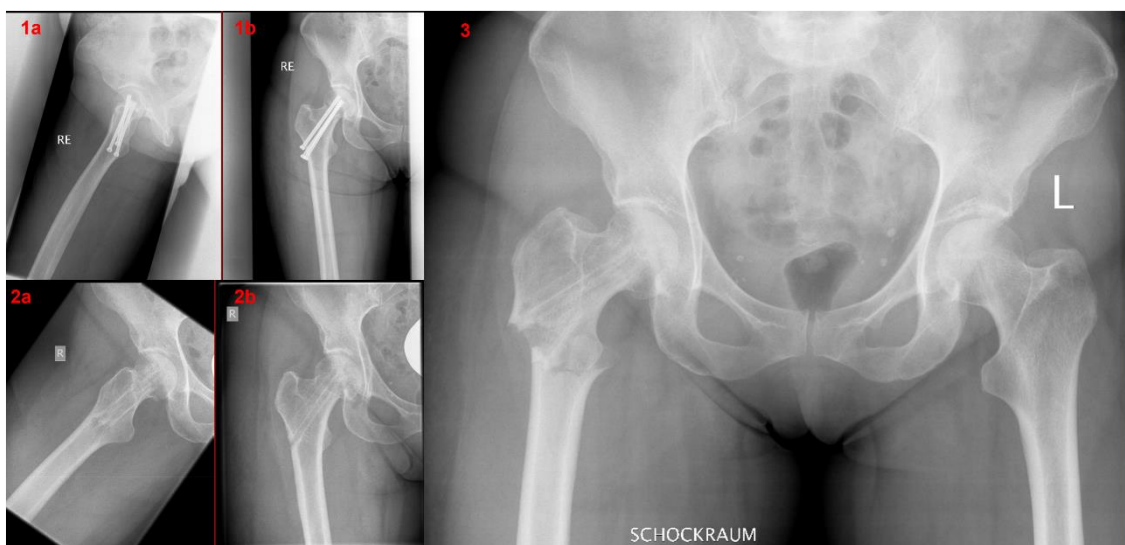
Zunächst erfolgt nun die Vorstellung von zwei Fallbeispielen aus dem Patientenkollektiv zur Darstellung der Komplexität und Vielfältigkeit des Krankheitsbildes der proximalen Femurpseudarthrosen.

### 3.1 Fallbeispiele

Zum besseren Verständnis werden zwei Fälle dargestellt: im ersten Fall konnte die Pseudarthrose erfolgreich therapiert werden. Im zweiten Fall blieb die Therapie ohne knöcherner Konsolidierung der Pseudarthrose. Beide Patientinnen haben schriftlich Einwilligung zur Veröffentlichung ihrer Geschichte gegeben.

#### 3.1.1 Fallbeispiel einer erfolgreich therapierten Pseudarthrose

Es handelt sich um eine 54-jährige Patientin, die im März eine mediale Schenkelhalsfraktur erlitten hatte, die in Österreich mittels Schraubenosteosynthese stabilisiert worden war (Abbildung 9.1 a + b). Nach 10 Monaten erfolgte in Deutschland bei knöcherner Konsolidierung der Fraktur eine Materialentfernung (Abbildung 9.2 a + b). Am ersten postoperativen Tag kam es ohne adäquates Trauma zu einer ipsilateralen subtrochantären Femurfraktur; anhand AO-Klassifikation entsprach dies einer AO 31A Fraktur (Abbildung 9.3).



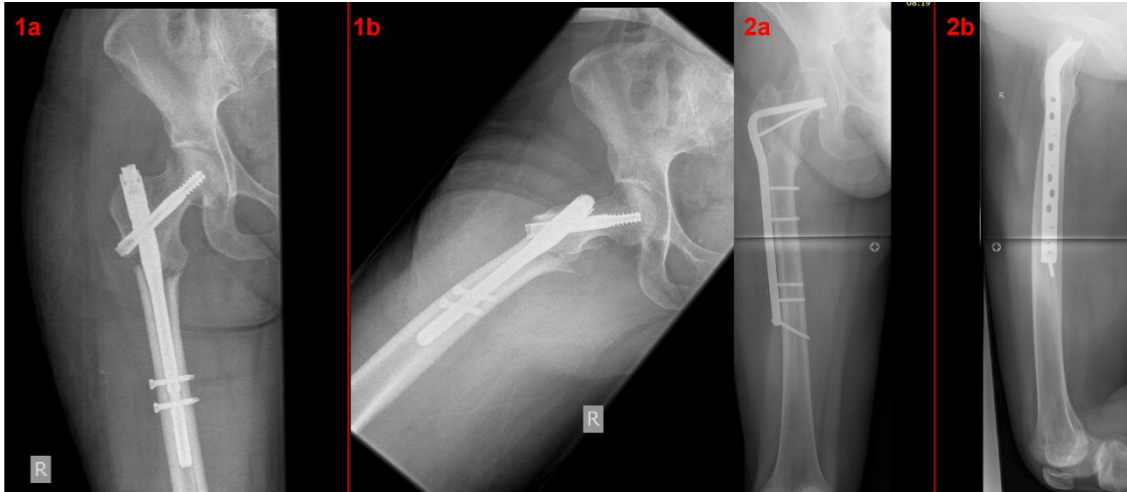
**Abbildung 9:** Initiale Stabilisierung der medialen Schenkelhalsfraktur im März (**1a:** Lauenstein-Aufnahme, **1b:** ap-Aufnahme). Postoperative Röntgenkontrolle nach der Materialentfernung im folgenden Januar (**2a:** Lauenstein-Aufnahme, **2b:** ap-Aufnahme). Beckenübersichtsaufnahme mit der Diagnose der subtrochantären Femurfraktur rechts am ersten postoperativem Tag (**3:** Beckenübersichtsaufnahme).

Es erfolgte direkt am Diagnosetag der Fraktur die osteosynthetische Stabilisierung mittels proximalen Femurnagels (Fa. Zimmer) im selben Krankenhaus. Im weiteren Verlauf bestanden dauerhafte Beschwerden im Bereich des rechten Oberschenkels, vor allem mit Belastungsschmerzen bei bereits kurzen Gehstrecken.

Nach einem weiteren Jahr erfolgte die erstmalige Vorstellung in der BG Unfallklinik Tübingen. Bei der nun 57-jährigen Patientin wurde eine Pseudarthrose (Abbildung 10.1 a + b) mit einem CCD-Winkel von ca. 122° diagnostiziert. Sie war Nichtraucherin, hatte keine relevanten Nebenerkrankungen, hatte einen ASA-Score von I und einen BMI von 25,46 kg/cm<sup>2</sup>. Die im Rahmen dieser Arbeit erfassten Laborparameter zeigten im präoperativem Labor vor der Pseudarthrosenoperation keine Abweichungen von der Norm (Hämoglobin: 14,4 g/dl, Erythrozyten 4,9 Mio. Zellen / $\mu$ l, Leukozyten 5.300 Zellen / $\mu$ l, Quick-Wert 115, INR 0,91, PTT 28 s, C-reaktives Protein < 0,05 mg/l). Retrospektiv ergab sich ein NUSS-Score von 12 Punkten. Somit wäre die Patientin der Risikogruppe 1 nach dem NUSS zugeordnet worden. Entsprechend des NUSS wäre eine Dynamisierung empfohlen.

Drei Monate nach Vorstellung an der BG Unfallklinik Tübingen, ca. 2,5 Jahre nach dem initialen Trauma, erfolgte die Revisionsoperation mit der Entfernung des einliegenden Marknagels und Osteosynthese der Pseudarthrose mittels 95°-Winkelplatte sowie eine Anlagerung lokaler Spongiosa. Die Operationszeit betrug 107 Minuten. Das therapeutische Vorgehen entspricht dem empfohlenen Vorgehen für die Risikogruppe 3 des NUSS nach Calori *et al.* [5, 6].

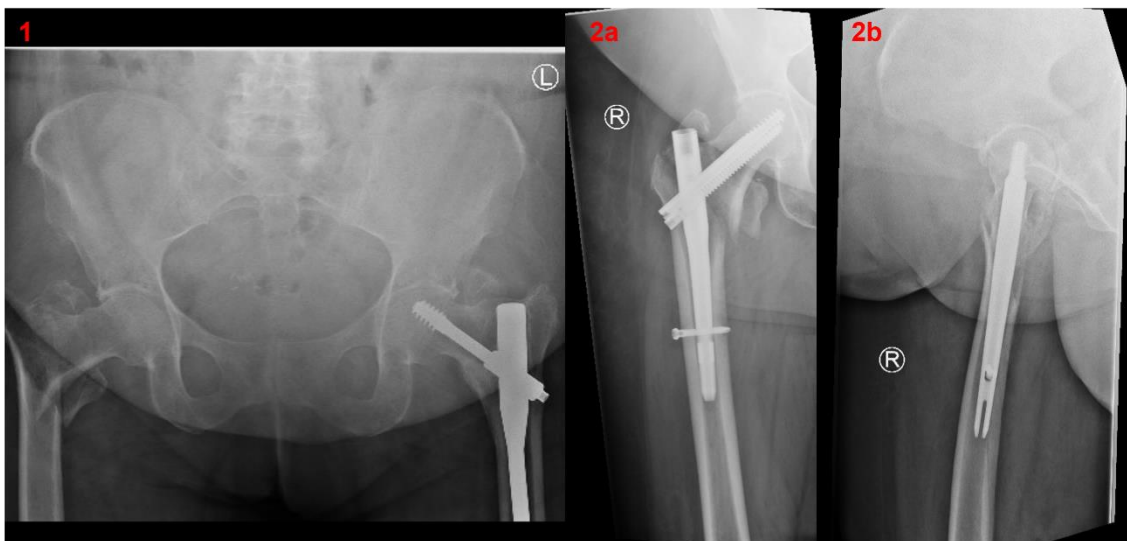
Postoperativ zeigte sich ein CCD-Winkel von ca. 120°, im Vergleich zur Gegenseite mit 125° also leicht varisch. Bereits nach ca. 8 Wochen konnte in der Röntgenkontrolle eine knöcherne Durchbauung der Pseudarthrose nachgewiesen werden (Abbildung 10.2 a + b).



**Abbildung 10:** Röntgenbilder zum Zeitpunkt der Pseudarthrosendiagnose am proximalen Femur rechts mit einem CCD-Winkel von ca. 120° (**1a:** ap-Aufnahme, **1b:** Lauenstein-Aufnahme). Bild der knöchern konsolidierten proximalen Femurpseudarthrose mit einliegender Winkelplatte, ca. 8 Wochen postoperativ (**2a:** ap-Aufnahme, **2b:** Lauenstein-Aufnahme).

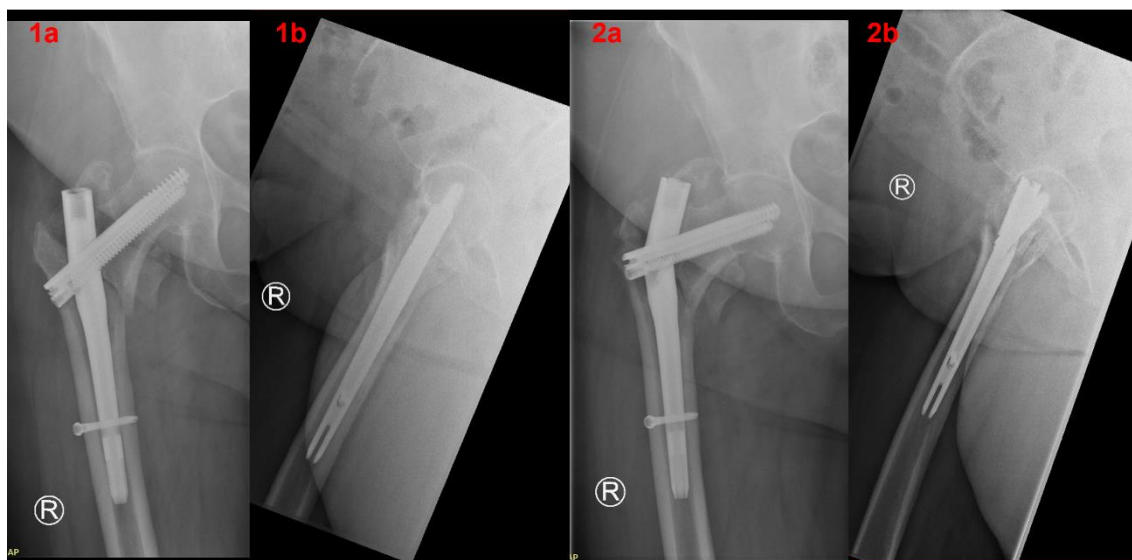
### 3.1.2 Fallbeispiel einer ausbleibenden Heilung einer proximalen Femurpseudarthrose

Die zweite Patientin, war 66 Jahre alt, als sie im September einen berufsgenossenschaftlich versicherten Unfall in der Landwirtschaft erlitt. Dabei zog sie sich eine pertrochantäre Femurfraktur AO31 A2.1 auf der rechten Seite zu (Abbildung 11.1). Noch am Unfalltag erfolgte die osteosynthetische Stabilisierung mittels proximalen Femurnagels in einem Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung mit Zulassung zum Verletztenartenverfahren. Bei der Reposition wurde ein CCD-Winkel von 124° erreicht (Abbildung 11.2 a + b).



**Abbildung 11:** Beckenübersichtsaufnahme der peritrochantären Femurfraktur (1) und der Primärosteosynthese (2a: ap-Aufnahme, 2b: Lauenstein-Aufnahme).

Bei persistierenden Schmerzen im Bereich der Hüfte sowie fehlender relevanter knöcherner Heilungstendenz in wiederholten Röntgenkontrollen erfolgte 6 Monate nach der Primärosteosynthese die Verweisung an die BG Tübingen. Hier wird erstmals von einer Pseudarthrose gesprochen (Abbildung 12.1 a + b). Nach weiteren 4 Wochen kommt es zur Wiedervorstellung bei Materialbruch (Abbildung 12.2 a + b).



**Abbildung 12:** Diagnose der Pseudarthrose am 6 Monate nach der Primärosteosynthese in der BG Tübingen (1a: ap-Aufnahme, 1b: Lauenstein-Aufnahme). Bei der erneuten Wiedervorstellung nach einem Monat zeigt sich der Bruch des einliegenden Marknagels (2a: ap-Aufnahme, 2b: Lauenstein-Aufnahme).

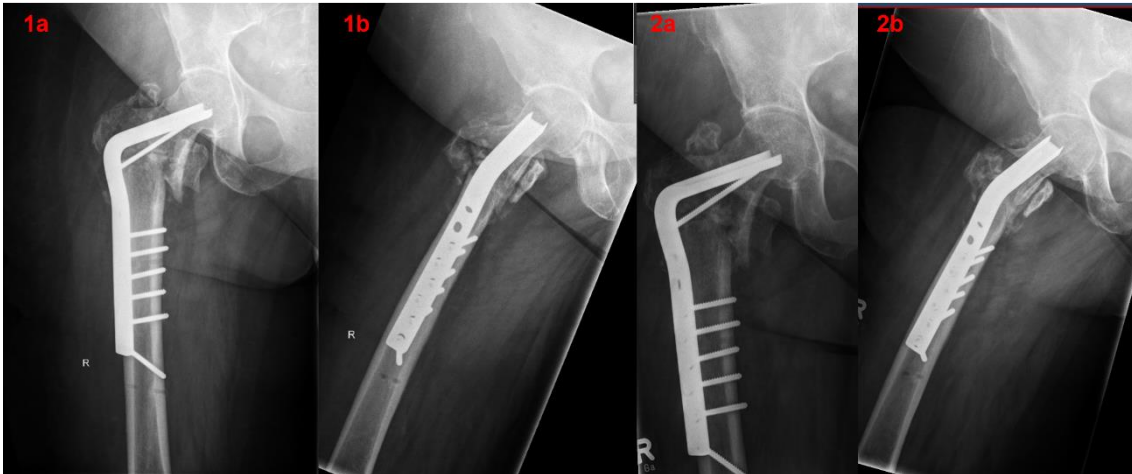


Zeitnah erfolgte die erste Pseudarthrosenoperation mit offenem Debridement, Anlagerung lokaler Spongiosa und Reosteosynthese mit Winkelplatte (Abbildung 13.1 a + b), dabei wurde in einer Operationszeit von 177 Minuten ein CCD-Winkel von 125° erreicht. Damit wurde die Patienten im Tübinger Therapieregime entsprechend der dritten Gruppe behandelt.

Zu diesem Zeitpunkt ist die Patientin 67,08 Jahre alt, ist 1,62 m groß, wiegt 90 kg entsprechend einen BMI von 34,29 kg/cm<sup>2</sup>. Es waren kardiovaskuläre Erkrankungen und eine Osteoporose bekannt, dementsprechend wurden Blutdruckmedikamente, Diuretika, NSAR und Osteoporosemedikamente eingenommen. In der Labordiagnostik zeigte sich ein mäßiger CRP-Anstieg auf 8,1 mg/l, am ehesten aufgrund des akuten Ereignisses des Materialbruchs, die übrigen Laborparameter waren normwertig (Hämoglobin: 14,4 g/dl, Erythrozyten 4,1 Mio. Zellen / $\mu$ l, Leukozyten 6.200 Zellen / $\mu$ l, Quick-Wert 100, INR 1,00, PTT 27s). Einen klinischen Hinweis für ein Infektgeschehen gab es nicht und die intraoperativ gewonnenen mikrobiologischen Proben ergaben keinen Keimnachweis.

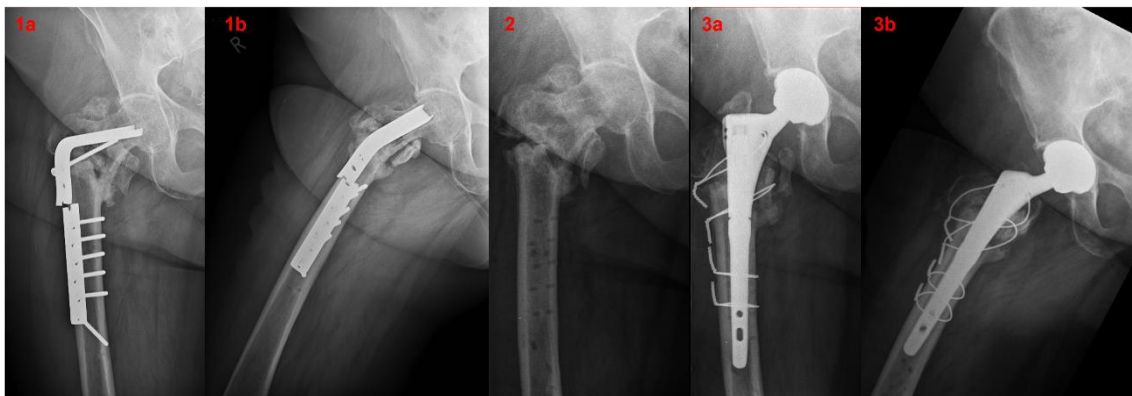
Der vollständige NUSS-Score konnte für diese Patientin leider nicht erhoben werden, da ein Vergleich des CCD-Winkels mit der Gegenseite bei Z.n. Femurfraktur links nicht erfolgen konnte. Da aber alle anderen Parameter erfasst waren, kann man sagen, dass die Patientin unabhängig vom CCD-Winkel in die Gruppe 2 des modifizierten NUSS fällt. Diese Einteilung wurde aber in der statistischen Auswertung unserer Arbeit bei fehlendem Parameter nicht berücksichtigt. Dementsprechend wäre eine Wiederherstellung der mechanischen Stabilität durch Reosteosynthese empfohlen gewesen. Die in Tübingen erfolgte Therapie entspricht der empfohlenen Therapie für Risikogruppe 3.

In den Verlaufskontrollen zeigte sich weiterhin keine knöcherne Heilungstendenz (Abbildung 13.2 a + b).



**Abbildung 13:** Postoperative Röntgenkontrolle nach der ersten Pseudarthrosenoperation (**1a:** ap-Aufnahme, **1b:** Lauenstein-Aufnahme). Verlaufskontrolle 6 Wochen postoperativ ohne knöcherne Konsolidierung (**2a:** ap-Aufnahme, **2b:** Lauenstein-Aufnahme).

Sieben Monate nach der ersten Pseudarthrosenoperation erfolgte die erneute Vorstellung der Patientin mit Bruch der Winkelplatte bei persistierender Pseudarthrose (Abbildung 14.1 a + b). Zwei Tage später wurde die operative Materialentfernung durchgeführt (Abbildung 14.2). Die erneute mikrobiologische Diagnostik blieb negativ, sodass eine Hüftgelenktotalendoprothese implantiert wurde (Abbildung 14.3 a + b).



**Abbildung 14:** Bruch der einliegenden Winkelplatte 7 Monate nach der Pseudarthrosenrevision (**1a:** ap-Aufnahme, **1b:** Lauenstein-Aufnahme). Postoperative Röntgenkontrolle nach Materialentfernung (**2:** ap-Aufnahme) und Kontrolle implantierten Hüftgelenktotalendoprothese (**3a:** ap-Aufnahme, **3b:** Lauenstein-Aufnahme).

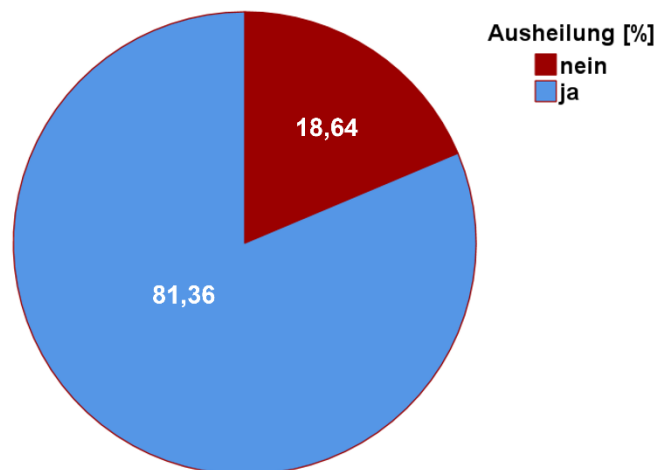
## 3.2 Charakterisierung und Auswertung des Gesamtkollektives

### 3.2.1 Generelle Ausheilung der Pseudarthrosen

Im Folgenden wird zunächst die generelle Ausheilung und die Ausheilungszeit der Pseudarthrosen analysiert. Anschließend wird die Körpergröße, das Körpergewicht und der BMI des Kollektivs und deren Einfluss auf die Ausheilungsrate und Ausheilungszeit analysiert.

#### Ausheilungsrate

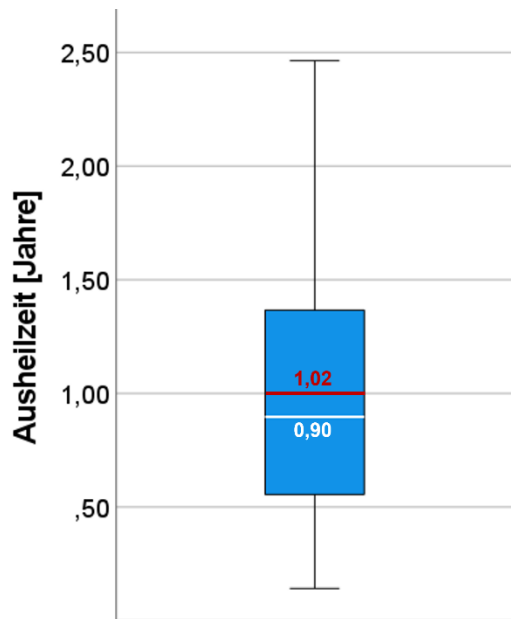
Im Gesamtkollektiv konnte bei 48 der 59 Patienten die Pseudarthrose erfolgreich therapiert werden; dies entspricht einem prozentualen Anteil von 81,36 %. Dementsprechend konnte bei 18,64 % (n = 11) keine knöcherne Konsolidierung erreicht werden (Abbildung 15).



**Abbildung 15:** Prozentuale Verteilung der erfolgreichen und nicht erfolgreichen Pseudarthrosentherapie. Die Anzahl der Patienten mit erfolgreicher Therapie, bei der eine Ausheilung der Pseudarthrose am proximalen Femur erreicht werden konnte, ist blau dargestellt. Die Anzahl der Patienten, bei denen die Ausheilung ausblieb, ist rot dargestellt.

#### Ausheilungszeit

Bei diesen erfolgreich behandelten Patienten gelang im Durchschnitt nach 1,02 Jahren (12,24 Monaten) eine knöcherne Konsolidierung der Pseudarthrose. Es zeigte sich eine Standardabweichung von +/- 0,60 Jahren (7,20 Monaten) (Abbildung 16).

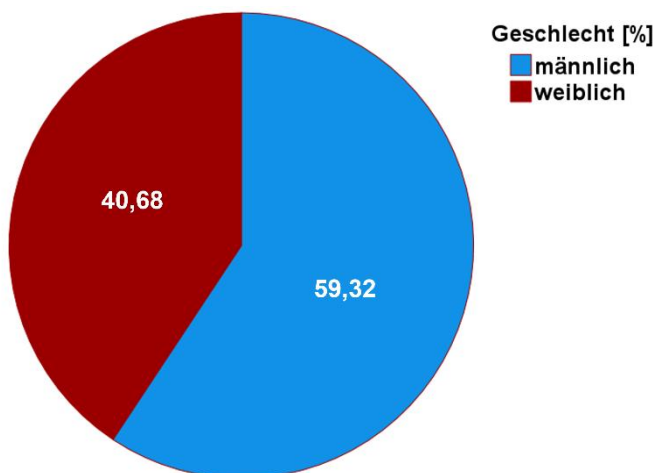


**Abbildung 16:** Durchschnittliche Ausheilungszeit der proximalen Femurpseudarthrosen. Die y-Achse zeigt die Heilungszeit der Pseudarthrosen des proximalen Femurs in Jahren. Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer.

### 3.2.2 Auswertung von Parametern zu den allgemeinen Patientencharakteristika

#### Auswertung zur Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs

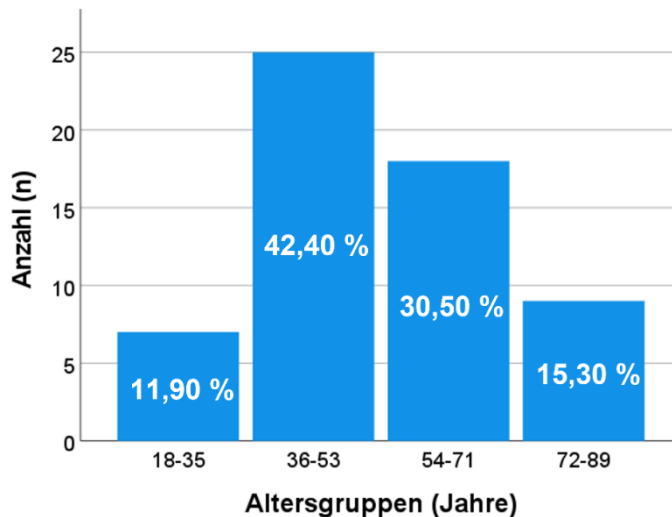
Das Gesamtkollektiv setzte sich aus 35 Männern (59,32 %) und 24 Frauen (40,68 %) zusammen (Abbildung 17). Insgesamt zeigte sich also ca. drei Fünftel des Kollektivs männlich und ca. zwei Fünftel weiblich.



**Abbildung 17:** Prozentuale Geschlechterverteilung der Patienten mit proximalen Femurpseudarthrosen. Rot dargestellt sind die weiblichen und blau dargestellt sind die männlichen Patienten.

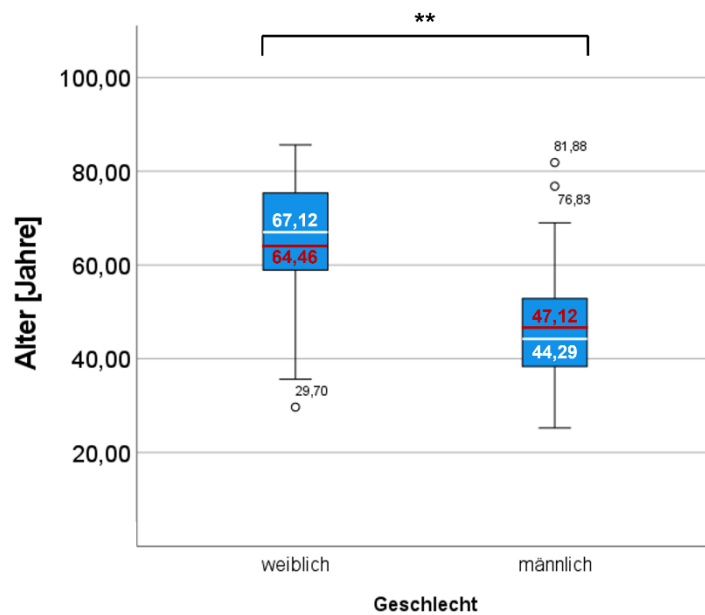
### Altersverteilung und Alter in der Abhängigkeit vom Geschlecht

Im gesamten Kollektiv zeigte sich ein Durchschnittsalter von 53,97 Jahren mit einer Standardabweichung von +/- 16,26 Jahren. Der Großteil der Patienten (72,9 %) fällt dabei in die zwei mittleren Altersgruppen (Abbildung 18).



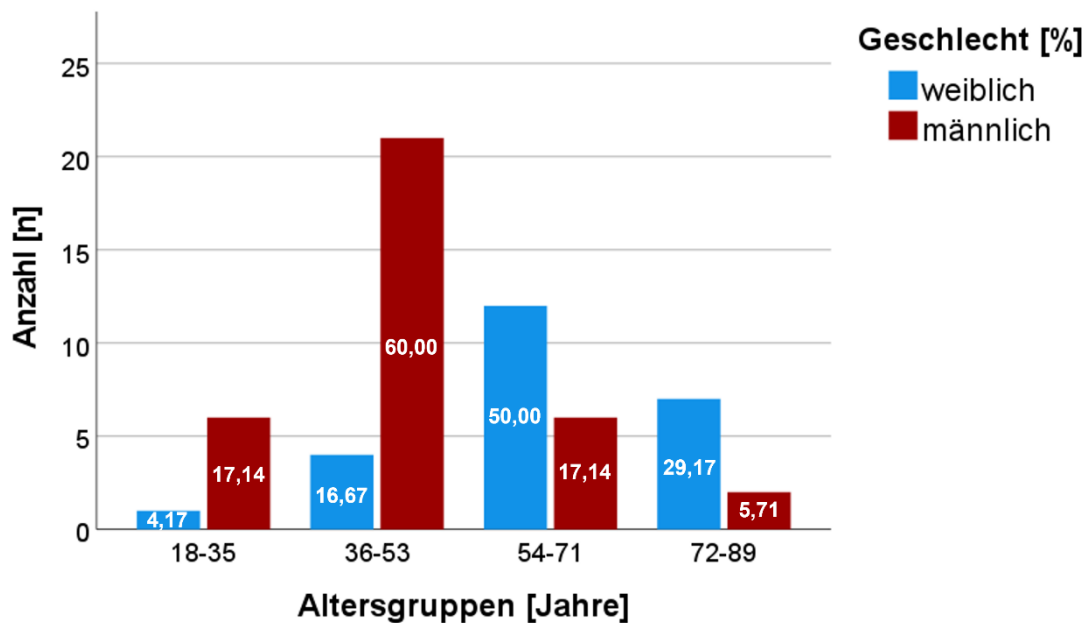
**Abbildung 18:** Balkendiagramm der Altersverteilung dargestellt in Altersgruppen. Die x-Achse zeigt die jeweiligen Altersgruppen, die y-Achse den absoluten Anteil der Altersgruppe am Gesamtkollektiv.

Die Altersverteilung ist für beide Geschlechter unterschiedlich. Das männliche Kollektiv war durchschnittlich 46,77 Jahre alt mit einer Standardabweichung von +/- 13,55 Jahren. Hingegen war das weibliche Kollektiv durchschnittlich 64,46 Jahre alt mit einer Standardabweichung von +/- 14,19 Jahren (Abbildung 19). Somit waren die männlichen Patienten durchschnittlich deutlich jünger als die weiblichen Patienten. Diese Verteilung zeigte sich im t-Test für unabhängige Stichproben mit einem  $p < 0,01$  als hoch signifikant.



**Abbildung 19:** Darstellung des Durchschnittsalters für das männliche und weibliche Geschlecht (x-Achse). Die y-Achse zeigt das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Pseudarthrosenoperation in Jahren. Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer. Zusätzliche Ausreißer werden als Kreise dargestellt. Der mit \*\* dargestellte p- Wert zeigt eine hohe Signifikanz von  $< 0,01$ .

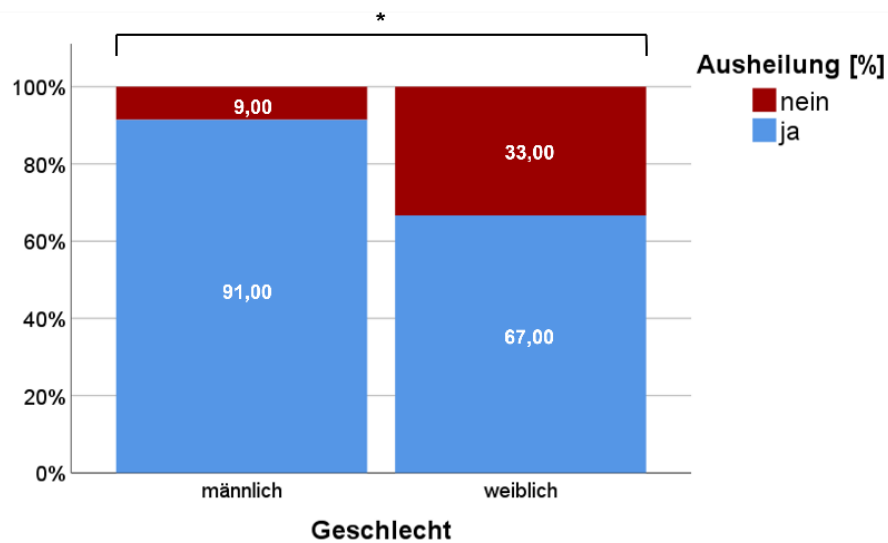
Insgesamt zeigte sich der größte Anteil der Patienten in der Altersgruppe zwischen 36 - 53 Jahren. Dabei waren 60 % der Männer zwischen 36 und 53 Jahren alt und 50 % der Frauen zwischen 54 und 71 Jahren alt (Abbildung 20).



**Abbildung 20:** Altersverteilung nach Geschlecht in Altersgruppierungen: die x-Achse zeigt das Geschlecht, die y-Achse den absoluten Anteil der Altersgruppe für das jeweilige Geschlecht: Weibliche Patienten sind rot, männliche Patienten sind blau dargestellt. Die Beschriftung zeigt den entsprechenden Prozentsatz der Altersgruppen innerhalb des Geschlechts.

### Einfluss des Geschlechts auf die Pseudarthrosenausheilung

Bei 32 der behandelten Männer (91,4 %) konnte die Pseudarthrose zur Ausheilung gebracht werden, nur in 3 Fällen (8,6 %) wurde die knöchernerne Konsolidierung der Pseudarthrose nicht erreicht. Im Gegensatz dazu erfolgte die Ausheilung der Pseudarthrose nur bei 16 Frauen (66,6 %), bei 8 Frauen (33,3 %) konnte keine Ausheilung erreicht werden (Abbildung 21). Die statistische Analyse mittels des Exakte Fisher-Tests ergab für diesen Unterschied einen p- Wert von 0,04 und somit eine Signifikanz.

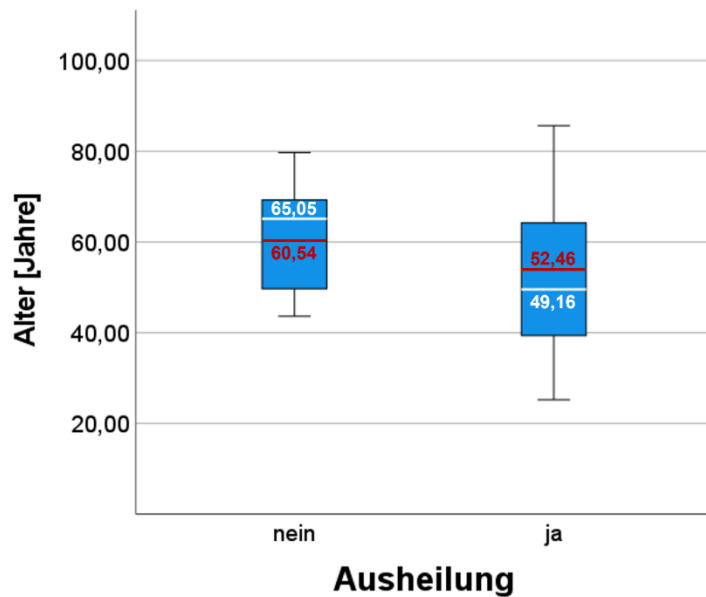


**Abbildung 21:** Prozentuale Ausheilung nach Geschlecht. Die x-Achse zeigt das Geschlecht, die y-Achse den prozentualen Anteil für das jeweilige Geschlecht. Ausgeheilte Pseudarthrosen sind blau, nicht ausgeheilte Pseudarthrosen sind rot dargestellt.

#### Einfluss des Alters auf die Pseudarthrosenausheilung

Die Patienten, bei denen eine knöcherne Konsolidierung erreicht werden konnte, waren im Durchschnitt 52,46 Jahre alt mit einer Standardabweichung von +/- 16,69 Jahren. Im Gegensatz dazu erwiesen sich die Patienten ohne Ausheilung mit im Durchschnitt 60,54 Jahren und einer Standardabweichung von +/- 12,84 Jahren deutlich älter (Abbildung 22). Dieser Unterschied zeigte sich mit einem p-Wert von 0,07 nahe an der Signifikanz.

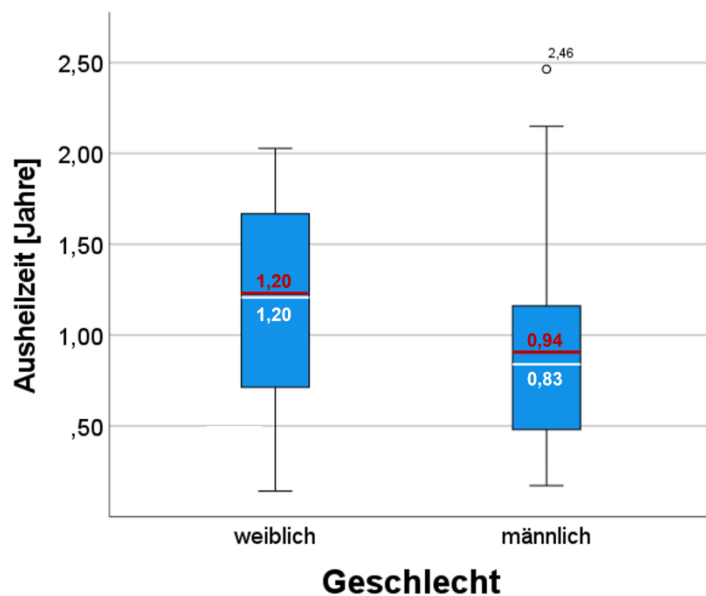




**Abbildung 22:** Darstellung des Durchschnittsalters für die ausgeheilten und nicht ausgeheilten Patienten (x-Achse). Die y-Achse zeigt das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Pseudarthrosenoperation in Jahren. Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer.

### Einfluss des Geschlechts auf die Pseudarthrosenausheilungsdauer

Im Mittel konnte die Pseudarthrosenausheilung bei den weiblichen Patienten nach 1,20 Jahren (14,40 Monaten) mit einer Standardabweichung von  $\pm 0,58$  Jahren (6,96 Monaten) erreicht werden. Im Gegensatz dazu gelang die knöchernerne Durchbauung der Pseudarthrose bei der männlichen Gruppe nach 0,94 Jahren (11,28 Monaten) mit einer Standardabweichung von  $\pm 0,60$  (7,20 Monaten) (Abbildung 23). Dieser Unterschied zeigte sich im t-Test für unabhängige Stichproben mit einem p-Wert von  $p = 0,17$  nicht signifikant.



**Abbildung 23:** Darstellung der durchschnittlichen Pseudarthrosenausheilungszeit für das männliche und weibliche Geschlecht (x-Achse). Die y-Achse zeigt die Pseudarthrosenausheilungszeit in Jahren. Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer. Zusätzliche Ausreißer werden als Kreise dargestellt.

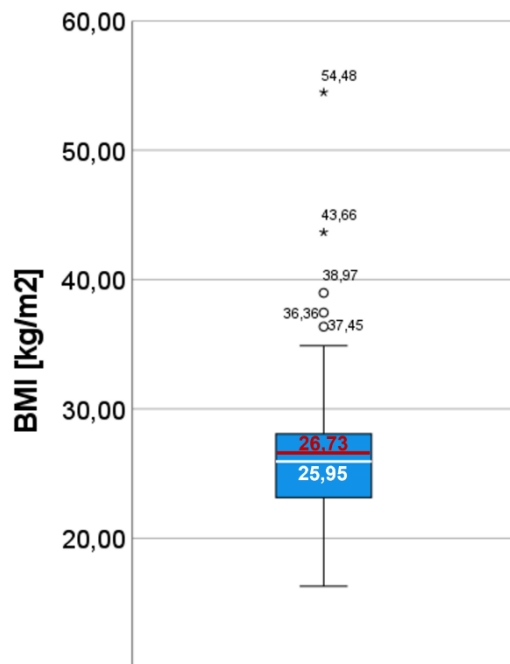
### Einfluss des Alters auf die Pseudarthrosenausheilungsdauer

Für die Analyse des Alters als Einflussfaktor auf die Ausheilungszeit der Pseudarthrose mit der Spearman-Korrelation zeigt sich eine positive Korrelation mit einem R- Wert von  $R = 0,17$ , jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,43$ ).

### Auswertung zu Körpergröße, Gewicht und BMI im Gesamtkollektiv

Im Durchschnitt lag die Körpergröße bei 1,74 m und einer Standardabweichung von  $\pm 0,10$  m für das Gesamtkollektiv, bei einem Gewicht von durchschnittlich 80,56 kg (Standardabweichung  $\pm 17,56$  kg). Damit ergibt sich ein mittlerer BMI von  $26,73 \text{ kg/m}^2$ , bei einer Standardabweichung von  $\pm 6,56 \text{ kg/m}^2$  (Abbildung 24).

Bei 57 der 59 Patienten lagen diese Daten vor und konnten entsprechend erhoben und analysiert werden.



**Abbildung 24:** Darstellung des BMI. Auf der y-Achse zeigt sich der BMI (kg/m<sup>2</sup>), Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer. Zusätzliche Ausreißer werden als Kreise und extreme Ausreißer als Sternchen dargestellt.

### Einfluss der Körpergröße, des Gewichts und des BMIs auf die Pseudarthrosenausheilung

Patienten, bei denen die Pseudarthrose erfolgreich therapiert werden konnte, waren im Mittel 1,74 m groß (Standardabweichung +/- 0,10 m) und 80,98 kg schwer (Standardabweichung +/- 16,95 kg), und hatten demnach einen durchschnittlichen BMI von 26,65 kg/m<sup>2</sup> (Standardabweichung +/- 6,42 kg/m<sup>2</sup>). Bei Patienten mit persistierender Pseudarthrose zeigte sich eine Durchschnittsgröße von 1,71 m (Standardabweichung +/- 0,10 m) und Durchschnittsgewicht von 78,82 kg (Standardabweichung +/- 20,72 kg) und somit ein mittlerer BMI von 27,06 kg/m<sup>2</sup> (Standardabweichung +/- 7,41 kg/m<sup>2</sup>). Diese Unterschiede zeigten sich im t-Test bei unabhängigen Stichproben weder für die Körpergröße (p = 0,31) noch für das Gewicht (p = 0,71) oder den BMI (p = 0,85) als statistisch signifikant.

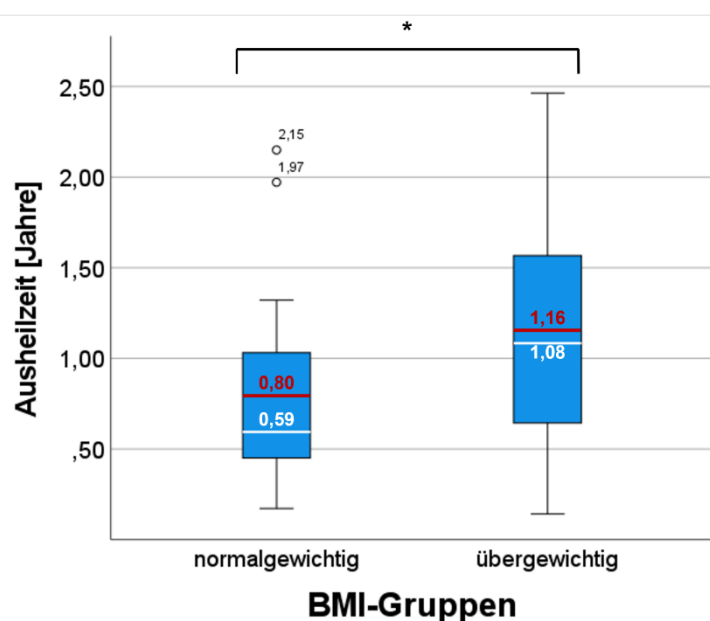
Zur weiteren Analyse des Einflusses des Gewichts, der Körpergröße und des BMIs auf die Ausheilung und die Ausheilungszeit wurden die Patienten in normalgewichtig und übergewichtig gruppiert. Der Einteilung der WHO folgend

galten Patienten mit einem BMI < 25 als normalgewichtig und Patienten mit einem BMI > 25 als übergewichtig.

Bezogen auf die Ausheilung zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Exakte Fischer Test zwischen normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten ( $p = 0,58$ ).

### Einfluss der Körpergröße, des Gewichts und des BMIs auf die Pseudarthrosenausheilungsdauer

Bei der Analyse innerhalb dieser Gruppen zeigte sich für die normalgewichtigen Patienten eine durchschnittliche Ausheilungszeit von 0,80 Jahren (9,6 Monaten) mit einer Standardabweichung von +/- 0,55 Jahren (6,6 Monaten). Die Übergewichtigen hatten eine Pseudarthrosenausheilungszeit von 1,16 Jahren (13,92 Monaten) mit einer Standardabweichung von +/- 0,60 Jahren (7,2 Monaten) (Abbildung 25). Im t-Test für unabhängige Stichproben zeigte sich diese Differenz mit einem p-Wert = 0,05 signifikant.



**Abbildung 25:** Darstellung der durchschnittliche Pseudarthrosenausheilungszeit für normalgewichtige und übergewichtige Patienten (x-Achse). Die y-Achse zeigt die Pseudarthrosenausheilungszeit in Jahren. Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer. Zusätzliche Ausreißer werden als Kreise dargestellt.

### Zusammenfassung der Ergebnisse zur Charakterisierung des Gesamtkollektivs

Zusammengefasst zeigte die Analyse zur Charakterisierung des vorliegenden Patientenkollektivs mit Pseudarthrose am proximalen Femur, dass bei über vier Fünftel der Patienten die Pseudarthrose erfolgreich therapiert werden konnte.

Das Patientenkollektiv bestand zu etwa zwei Dritteln aus Männern. Diese waren mit durchschnittlich 46 Jahren hochsignifikant jünger als die weiblichen Patienten mit durchschnittlich 64 Jahren ( $p = 0,01$ ).

Die männlichen Patienten konnten signifikant ( $p = 0,04$ ) erfolgreicher behandelt werden. In 90 % des männlichen Subkollektivs konnte eine knöcherne Konsolidierung der Pseudarthrose erreicht werden. Bei den Frauen gelang dies nur bei 66 %. Dabei zeigten sich erfolgreich behandelte Patienten durchschnittlich jünger (52 Jahre) als die Patienten, bei denen keine Ausheilung erreicht werden konnte (60 Jahre). Dieses Ergebnis lag mit  $p = 0,07$  nahe an der Signifikanz. Bei den weiblichen Patienten zeigte sich eine etwas längere Ausheilungszeit, statistisch blieb dies jedoch auch ohne Signifikanz.

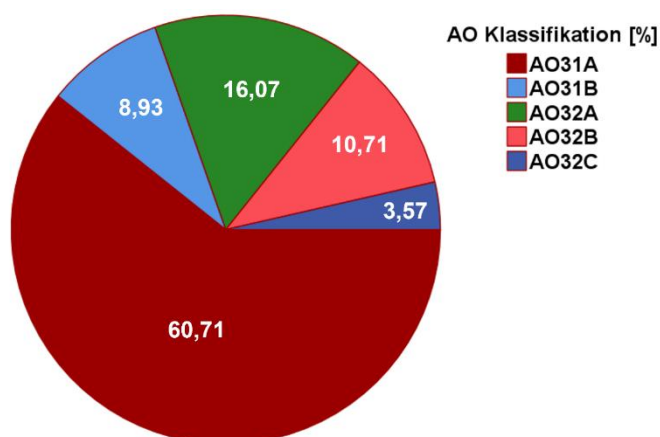
Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Körpergröße und dem Körpergewicht bezogen auf die Ausheilungsrate und die Ausheilungszeit der Pseudarthrosen gezeigt werden. Allerdings zeigten Patienten, die laut ihrem BMI übergewichtig waren, eine signifikant ( $p = 0,05$ ) verlängerte Ausheilungszeit (1,16 Jahre / 13,92 Monate) verglichen mit den normalgewichtigen Patienten (0,80 Jahre / 9,6 Monate). Ein Einfluss des BMIs auf die generelle Ausheilung konnte statistisch nicht nachgewiesen werden.

### 3.2.3 Auswertung von Parametern zum Zeitpunkt des initialen Traumas

#### Einfluss der AO-Frakturklassifikation auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit

Von den 59 Frakturen waren 26 (44,1 %) auf der rechten und 33 (55,9 %) auf der linken Körperseite zu finden. 34 Patienten erlitten eine 31A Fraktur nach der AO-Klassifikation. Dies entspricht 60,7 %. Die zweithäufigste Frakturart war als 32A Fraktur nach AO zu klassifizieren, mit 9 Fällen (16,1 %). Für die Verteilung der initialen Frakturen nach der AO-Klassifikation siehe Abbildung 26.

Für drei der Frakturen konnte die initiale Klassifikation nicht erhoben werden, da keine Röntgenbilder des initialen Traumas vorlagen und auch keine entsprechende Dokumentation hinterlegt war.



*Abbildung 26: Prozentuale Verteilung der AO-Klassifikation der initialen Fraktur: rot: AO 31A; hellblau: AO31B; grün: AO32A; rosa: AO32B; lila: AO32C.*

Im t-Test für unabhängige Stichproben konnte bezüglich des Zusammenhangs zwischen der AO-Klassifikation der initialen Fraktur und der späteren Pseudarthrosenausheilung bei einem p-Wert von 0,68 keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Die Analyse des Einflusses der AO-Klassifikation auf die Pseudarthrosenausheilungszeit erfolgte mit der ANOVA. Es konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden ( $p = 0,99$ ).

#### Einfluss der Gustilo-Anderson-Klassifikation auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit

54 Frakturen (93,2 %) waren nach Gustilo-Anderson klassifiziert als geschlossene Frakturen. Des Weiteren lagen jeweils zwei Frakturen des Grad 2 und 3 der Gustilo-Anderson-Klassifikation vor. Für eine Fraktur lagen hierzu keine Daten vor.

Ein statistischer Zusammenhang zwischen der Gustilo-Anderson-Klassifikation und der späteren Pseudarthrosenausheilung oder der Ausheilungszeit konnte nicht nachgewiesen werden (Tabelle A 1 und Tabelle A 2 im Anhang).

### Einfluss von Polytraumatisierung und Schädel-Hirn-Trauma auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit

17 Patienten (29,3 %) zogen sich die initiale Fraktur im Rahmen eines Polytraumas zu. Bei einer Patientin konnte dieser Datenpunkt nicht erhoben werden. Neun der behandelten Patienten erlitten im Rahmen des Unfalls ein Schädel-Hirn-Trauma (15,8 %). Diese Daten lagen nur für 57 der 59 Patienten vor.

Weder konnte für einen dieser Faktoren im Exakte Fisher-Test ein signifikanter Einfluss auf die Pseudarthrosenausheilung festgestellt werden, noch konnte im t-Test für unabhängige Stichproben eine Beeinflussung der Konsolidierungszeit nachgewiesen werden (Tabelle A 1 und Tabelle A 2 im Anhang).

### Einfluss der initialen Frakturtherapie auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit

Die initiale Therapie erfolgte in 44 Fällen (73,3 %) mit einem intramedullärem Nagel. Alle anderen Verfahren wurden in nur kleinen Fallzahlen ( $n < 5$ ) angewendet. Einen statistisch Relevanz auf die Pseudarthrosenausheilung oder -ausheilungszeit konnte nicht nachgewiesen werden.

### Zusammenfassung der Ergebnisse zum initialen Trauma

Das initiale Trauma und die ursprüngliche Fraktur zeigte keinen Einfluss auf die spätere Ausheilung oder Konsolidierungszeit der Pseudarthrose. Weder die AO-Klassifikation, die Gustilo-Anderson-Klassifikation, eine Polytraumatisierung, ein Schädelhirntrauma, noch eine Kombination aus Polytrauma und Schädel-Hirn-Trauma hatten eine statistische Relevanz.

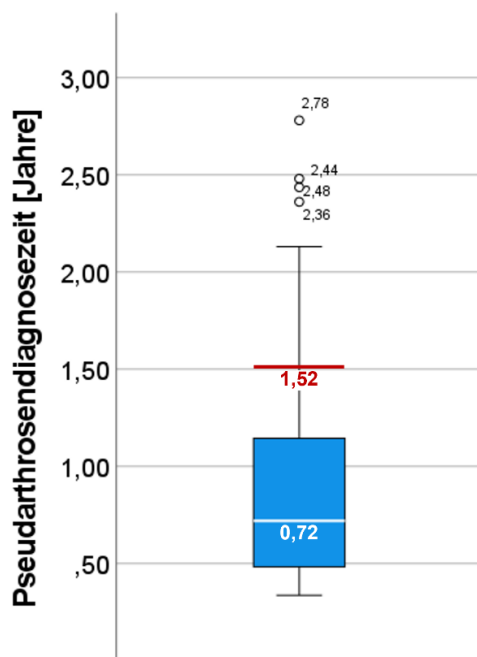
Die Primärosteosynthese erfolgt mehrheitlich durch einen intramedullären Nagel (75 %). Nur in einem Fall wurde initial eine Winkelplatte verwendet. Generell zeigte die Art der ersten Osteosynthese keinen statistischen Zusammenhang mit der Pseudarthrosenausheilung oder Ausheilungszeit für Pseudarthrosen am proximalen Femur.

Es zeigte sich ein Trend, dass mit zunehmender Anzahl der ossären Voroperationen die Ausheilungsrate der Pseudarthrosen sinkt und sich die Ausheilungszeit verlängert. Dies zeigte jedoch keine statistische Signifikanz.

### 3.2.4 Auswertung von Parametern der Pseudarthrose

#### Einfluss der Pseudarthrosendiagnosezeit auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit

Im Durchschnitt erfolgte die Diagnose der Pseudarthrosen nach 1,52 Jahren (18,24 Monaten) mit einer Standardabweichung von +/- 4,63 Jahren (55,56 Monaten) (Abbildung 27). Dabei muss erwähnt werden, dass in einem Fall die Diagnose der Pseudarthrose erst nach 34 Jahren erfolgte.



**Abbildung 27:** Darstellung der Pseudarthrosendiagnosezeit. Auf der y-Achse die Zeit in Jahren. Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer. Zusätzliche Ausreißer werden als Kreise dargestellt. Der Einzelwert der Diagnosezeit von 34 Jahren ist zur besseren Darstellung der Ergebnisse nicht dargestellt.

Die im Verlauf ausgeheilten Pseudarthrosen wurden im Durchschnitt nach 0,91 Jahren (10,92 Monaten) diagnostiziert mit einer Standardabweichung von +/-0,62 Jahren (7,44 Monaten). Die nicht erfolgreich therapierten Pseudarthrosen wurden durchschnittlich nach 4,16 Jahren (49,92 Monaten) erkannt, mit einer Standardabweichung von +/- 10,63 Jahren (127,56 Monaten).

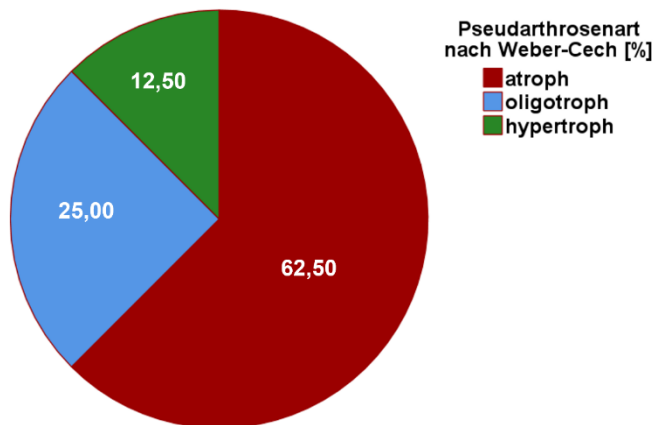
Diese Differenz zeigte sich im t-Test für unabhängige Stichproben als nicht signifikant (p-Wert = 0,33).



Die Dauer der Pseudarthrosenausheilung zeigte sich in Bezug auf die Pseudarthrosendiagnosezeit in der Spearman-Korrelation mit einem R-Wert von  $R= 1,00$  und einem p-Wert von  $p = 0,99$  ohne Korrelation und Signifikanz.

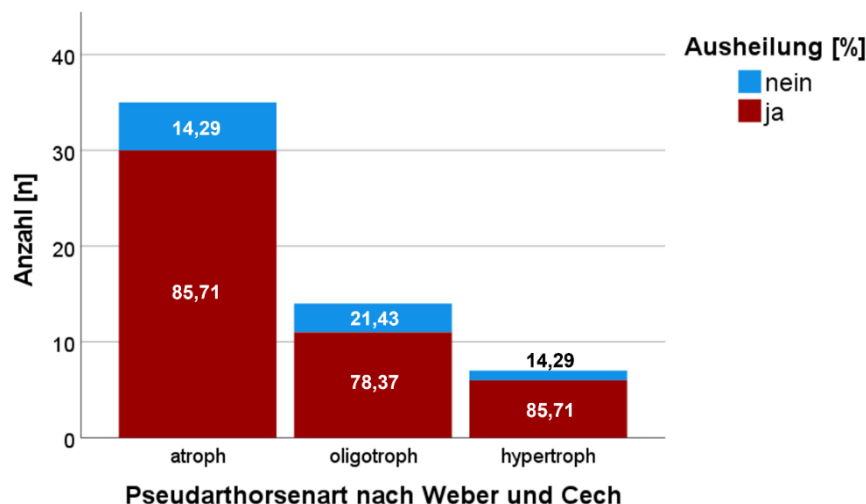
#### Einfluss der Pseudarthrosenart nach Weber und Cech auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit

Die Pseudarthrosen wurden nach der Klassifikation nach Weber und Cech [4] klassifiziert. Dabei lag in 35 Fällen (62,5 %) eine atrophe Pseudarthrose vor, in 14 Fällen (25 %) eine oligotrophe und in 7 Fällen (12,5 %) eine hypertrophe Pseudarthrose (Abbildung 28).



**Abbildung 28:** Prozentuale Verteilung der Pseudarthrosenart nach Weber und Cech [4]: **rot:** atrophe Pseudarthrosen; **hellblau:** oligotrophe Pseudarthrosen; **grün:** hypertrophe Pseudarthrosen.

Jeweils die atropen und die hypertropen Pseudarthrosen konnte in 85,7 % der Fälle zur Ausheilung gebracht werden. Bei den oligotropen Pseudarthrosen gelang dies in 78,6 % der Fälle (Abbildung 29). Im Exakte Fischer-Test zeigt sich diese Verteilung mit einem p-Wert von  $p = 0,86$  als nicht signifikant.



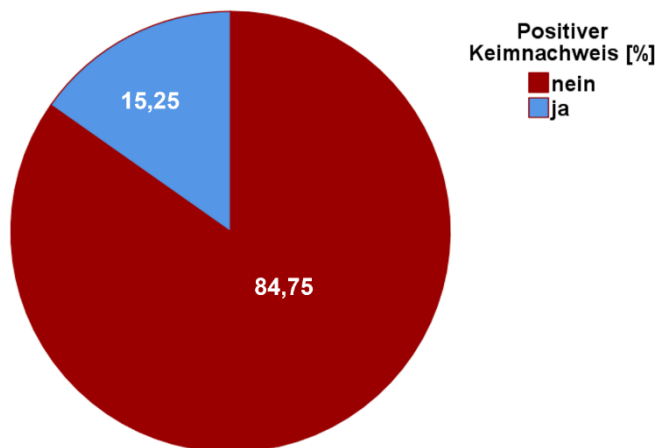
**Abbildung 29:** Absolute Verteilung der Ausheilung eingeteilt nach der Pseudarthrosenarten nach Weber und Cech [4]. Die x-Achse zeigt die Art der Pseudarthrose, die y-Achse die Anzahl für die jeweilige Art der Pseudarthrose. Ausgeheilte Pseudarthrosen sind rot, nicht ausgeheilten Pseudarthrosen sind blau dargestellt. Die Beschriftung zeigt den entsprechenden Prozentsatz der erfolgreich behandelten Pseudarthrosen in der Gruppe.

Im Falle einer erfolgreichen Therapie gelang die Heilung bei den atrophen Pseudarthrosen im Durchschnitt nach 1,09 Jahren (13,08 Monaten) mit einer Standardabweichung von +/- 0,65 Jahren (7,80 Monaten). Die oligotrophen Pseudarthrosen waren im Mittel nach 0,87 Jahren (10,44 Monaten) ausgeheilt mit einer Standardabweichung von +/- 0,41 Jahren (4,92 Monaten). Die hypertrophen Pseudarthrosen konnten durchschnittlich innerhalb von 0,99 Jahren (11,88 Monaten) mit einer Standardabweichung von +/- 0,75 Jahren (9,00 Monaten) erfolgreich therapiert werden.

In der ANOVA-Analyse zeigte sich dieser Zusammenhang mit einem p-Wert von  $p = 0,61$  als nicht signifikant.

#### Einfluss eines Keimnachweises im Bereich der Pseudarthrose auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit

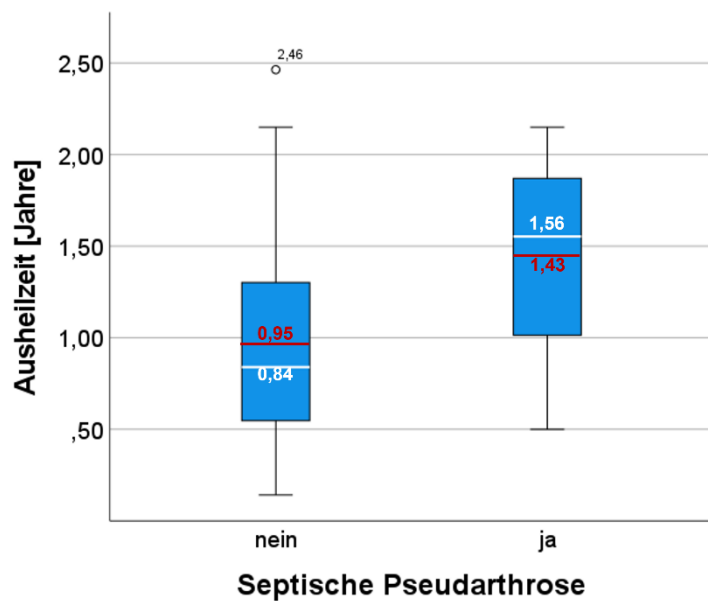
In 9 Fällen (15,3 %) handelte es sich um eine septische Pseudarthrose mit einem positiven Keimnachweis. Somit lag bei einem Großteil der Patienten (84,75 %) eine aseptische Pseudarthrose vor (Abbildung 30).



**Abbildung 30:** Prozentuale Verteilung der Pseudarthrosen mit positivem Keimnachweis: **rot:** negativer Keim-nachweis. **blau:** positiver Keimnachweis.

42 der Pseudarthrosen (82 %) ohne Keimnachweis konnten im Verlauf zur Ausheilung gebracht werden, in 9 Fällen (18 %) zeigte sich die Therapie nicht erfolgreich. Bei den Pseudarthrosen mit positivem mikrobiologischem Befund konnte die knöcherne Konsolidierung in 7 Fällen (77,8 %) erreicht werden. In zwei Fällen (22,2 %) zeigte sich keine knöcherne Durchbauung der Pseudarthrose. Dieser Zusammenhang zeigte sich im Exakte Fischer Test als nicht signifikant ( $p = 0,67$ ).

Die aseptischen Pseudarthrosen zeigten im Durchschnitt nach 0,95 Jahren (11,40 Monaten) mit einer Standardabweichung von +/- 0,58 Jahren (6,96 Monaten) eine knöcherne Durchbauung. Bei den septischen Pseudarthrosen zeigte sich diese Konsolidierung im Mittel nach 1,43 Jahren (17,16 Monaten) mit einer Standardabweichung von +/- 0,60 Jahren (7,20 Monaten) (Abbildung 31). Diese Verteilung zeigte sich im t-Test für unabhängige Stichproben mit einem p-Wert von  $p = 0,06$  nahe an der Signifikanz.



**Abbildung 31:** Darstellung der durchschnittlichen Pseudarthrosenausheilungszeit abhängig vom mikrobiologischen Befund (x-Achse). Die y-Achse zeigt die Pseudarthrosenausheilungszeit in Jahren. Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer. Zusätzliche Ausreißer werden als Kreise dargestellt.

### Zusammenfassung der Ergebnisse von Parametern zum Zeitpunkt der Pseudarthrosendiagnose

Die Diagnose der Pseudarthrosen wurde im Schnitt nach 1,52 Jahren (18,24 Monaten) gestellt. Dabei konnte kein statistischer Einfluss auf die Ausheilung oder Ausheilungszeit nachgewiesen werden.

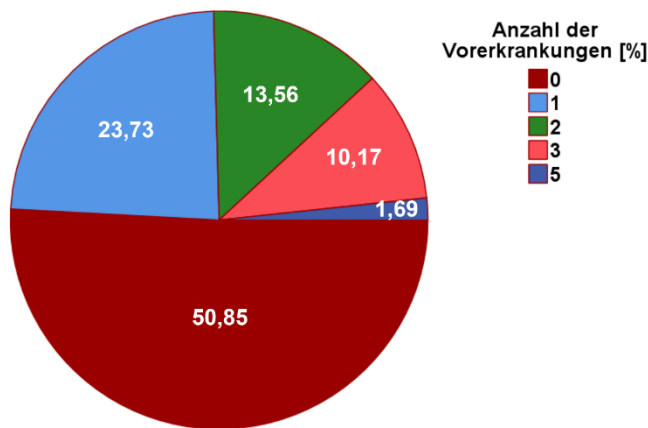
Zwei Drittel der Pseudarthrosen waren atroph, in einem Viertel der Fälle lag eine hypertrophe Pseudarthrose vor. Bezogen auf die Ausheilung konnte kein wesentlicher Unterschied nachgewiesen werden. Die atrophen Pseudarthrosen benötigten im Durchschnitt über ein Jahr und damit am längsten bis zur knöchernen Konsolidierung. Dies zeigte jedoch keine statistische Signifikanz.

In ca. 15 % der Fälle lag eine septische Pseudarthrose vor, dies hatte keine statistische Signifikanz auf die Erfolgsrate der Therapie. Allerdings benötigten die septischen Pseudarthrosen durchschnittlich 1,43 Jahre (17,16 Monate) bis zur Ausheilung und damit deutlich länger als die aseptischen Pseudarthrosen mit 0,95 Jahre (11,40 Monate). Diese Verteilung zeigte sich mit einem p-Wert von  $p = 0,06$  nahe an der Signifikanz.

### 3.2.5 Auswertung von Parametern zum Gesundheitszustand der Patienten zum Zeitpunkt der Pseudarthrosendiagnose

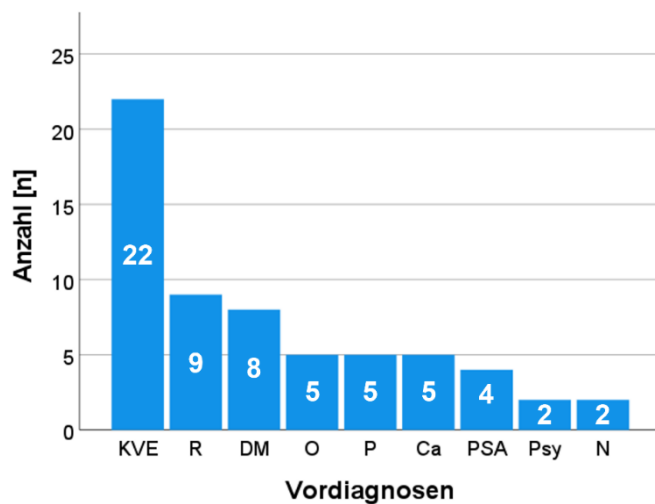
Einfluss von den Vorerkrankungen zum Zeitpunkt der Diagnose der Pseudarthrose auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit

Zum Zeitpunkt der Pseudarthrose hatten 50,85 % der Patienten (n = 30) keine bekannten Vordiagnosen. 23,7 % der Patienten (n = 14) hatten genau eine Vordiagnose, 25,5 % der Patienten (n = 15) hatten mehr als zwei bekannte Vordiagnosen. Für die genaue Darstellung siehe Abbildung 32.



**Abbildung 32:** Prozentuale Verteilung der Anzahl der bekannten Vordiagnosen: **rot:** keine bekannte Vorerkrankung; **hellblau:** eine bekannte Vorerkrankung; **grün:** zwei bekannte Vorerkrankungen; **rosa:** drei bekannte Vorerkrankungen; **lila:** fünf bekannte Vorerkrankungen

Hierbei waren kardiovaskulären Erkrankungen bei 37,3 % der Patienten (n = 22) bekannt und somit am häufigsten vertreten. Am zweithäufigsten waren rheumatologische Diagnosen mit 15,3 % Fällen (n = 9), gefolgt vom Diabetes mellitus in 13,6 % Fällen (n = 8). Die genaue Verteilung der Vordiagnosen können Abbildung 33 entnommen werden.



**Abbildung 33:** Verteilung der bekannten Vordiagnosen. Die x-Achse zeigt die Vordiagnosen, die y-Achse die Anzahl der Patienten mit der entsprechenden Diagnose. **KVE:** Kardiovaskuläre Erkrankungen; **R:** rheumatologische Erkrankung; **DM:** Diabetes mellitus; **O:** Osteoporose; **P:** pulmonale Erkrankung; **Ca:** Carcinomerkrankung; **PSA:** Pseudarthrose in der Vorgeschichte; **Psy:** psychiatrische Erkrankung; **N:** neurologische Erkrankung

Bei Patienten ohne Vordiagnosen in der Anamnese zeigte sich eine Ausheilungsrate von 86,7 % (n = 26). Bei Patienten mit einer bekannten Vorerkrankung gelang die Pseudarthrosenkonsolidierung in 78,6 % der Fälle (n = 11). Bei zwei Vordiagnosen gelang die knöchernen Durchbauung noch in 62,5 % der Fälle (n = 5). Mit steigender Zahl an Nebenerkrankungen zeigte sich also eine geringere Ausheilungsrate. Allerdings zeigte sich diese Verteilung im Exakte Fischer Test mit  $p = 0,54$  als nicht signifikant.

Die Ausheilungszeit stieg mit Anzahl der Vorerkrankungen. Patienten ohne bekannte Vordiagnose heilten durchschnittlich nach 0,89 Jahren (10,68 Monaten) mit einer Standardabweichung von  $\pm 0,58$  Jahren (6,96 Monaten) aus. Patienten mit zwei bekannten Vordiagnosen benötigten dagegen im Mittel 1,33 Jahre (15,96 Monate) mit einer Standardabweichung von  $\pm 0,58$  Jahren (6,96 Monaten) bis zur knöchernen Konsolidierung.

Mit einem p-Wert von 0,43 in der ANOVA zeigt sich dieser Zusammenhang als nicht signifikant.

Es wurde für die verschiedenen Vordiagnosen der jeweilige Einfluss auf die Ausheilung mit dem Exakte Fischer Test und auf die Ausheilungszeit mit dem t-Test für unabhängige Stichproben analysiert. Keine einzelne Diagnose zeigte

dabei eine statistische Signifikanz, weder für die Ausheilung noch für die Ausheilungszeit (Tabelle A 5 und Tabelle A 6 im Anhang).

Jedoch zeigte sich für eine verlängerte Heilungsdauer bei bestehender kardiovaskulärer Diagnose oder eine Carcinomdiagnose eine grenzwertige Signifikanz mit  $p = 0,06$  bei kardiologischen Erkrankungen und  $p = 0,05$  bei einer Carcinomanamnese.

#### Einfluss der Medikation zum Zeitpunkt der Pseudarthrosendiagnose auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit

Neben den Vordiagnosen erfolgte außerdem die Erfassung der eingenommenen Dauermedikation zum Zeitpunkt der Pseudarthrosendiagnose. Hierbei waren am häufigsten Heparin bei 21 der Patienten (35,6 %) und die Einnahme von Blutdruckmedikamenten in 18 Fällen (30,5 %) vertreten. Protonenpumpeninhibitoren und NSAR waren jeweils an 23 Patienten (39 %) verordnet worden. Diuretika wurden von 13,7 % der Patienten ( $n = 8$ ) eingenommen. Außerdem standen fünf Patienten (8,5 %) unter einer dauerhaften Steroidtherapie.

Bei Patienten, die Diuretika einnahmen, konnte ein signifikanter Einfluss auf die Ausheilung dargestellt werden. Nur in 8 der Fälle ( $n = 4$ ) konnten Patienten unter Diuretikatherapie erfolgreich therapiert werden. Im Exakte Fischer Test zeigte sich dieser Zusammenhang mit einem p-Wert von  $p = 0,03$  als signifikant.

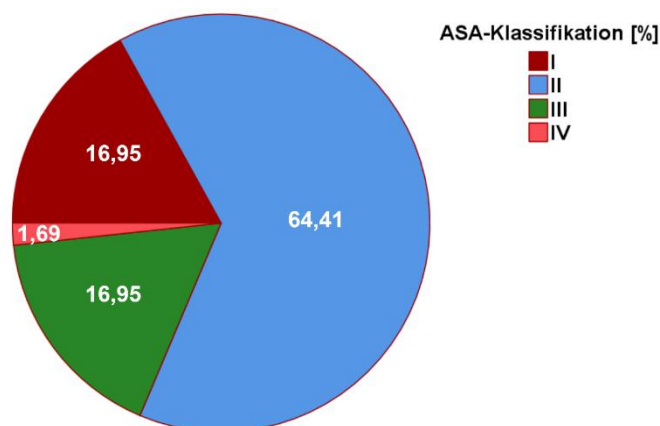
Für alle anderen Medikamentengruppen konnte kein signifikanter Zusammenhang bezogen auf die Ausheilung der Pseudarthrosen nachgewiesen werden (Tabelle A 7 im Anhang).

Es wurde außerdem geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der eingenommenen Medikation und der Ausheilungszeit bestand. In den t-Tests für unabhängige Stichproben konnte für kein Medikament ein solcher Zusammenhang signifikant nachgewiesen werden (Tabelle A 8 im Anhang).

#### Einfluss des ASA-Scores zum Zeitpunkt der Pseudarthrosentherapie auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit

Zur weiteren Erfassung des Gesundheitsstatus der Patienten wurde der ASA-Score aus dem Anästhesieprotokoll erhoben. Hier lag bei 38 der

Patienten (64,4 %) ein ASA-Score von II vor. Jeweils 10 der Patienten (16,9 %) hatten einen Score von I oder III (Abbildung 34).



**Abbildung 34:** Prozentuale Verteilung der ASA-Klassifikation: **rot:** ASA I; **hellblau:** ASA II; **grün:** ASA III; **rosa:** ASA IV.

Patienten mit einem ASA-Score von I konnten in 90 % der Fälle (n = 9) erfolgreich therapiert werden. Lag ein ASA-Score von II vor, betrug die Erfolgsquote 84,2 % (n = 32). Bei Pseudarthrosenpatienten mit einem ASA-Score von III gelang die Therapie noch in 60% der Fälle (n = 6). Ein Patient wies einen ASA-Score von IV auf; er konnte ebenfalls erfolgreich behandelt werden.

Mit steigendem ASA-Score zeigte sich die Tendenz der geringeren Ausheilungsrate der Pseudarthrosen.

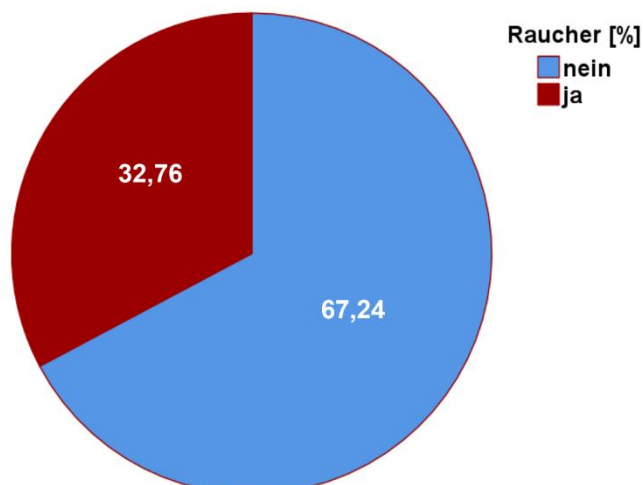
In der Analyse des Zusammenhangs von ASA-Score und erfolgreicher Pseudarthrosentherapie konnte mit einem p-Wert von  $p = 0,20$  im Exakte Fischer Test keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Bezogen auf die Ausheilungsdauer in Abhängigkeit vom ASA-Score zeigte sich eine Zunahme der benötigten Zeit mit steigendem ASA-Score. Bei Patienten mit einem ASA-Score von I zeigte sich die Pseudarthrose im Mittel nach 0,83 Jahren (9,96 Monaten) mit einer Standardabweichung von  $\pm 0,52$  Jahren (6,24 Monaten) knöchern durchbaut. Mit einem ASA-Score von II betrug die durchschnittliche Ausheilungszeit 1,03 Jahre (12,36 Monate) (Standardabweichung  $\pm 0,58$  Jahre / 6,96 Monate). Bei einem ASA-Score von III gelang die Konsolidierung im Durchschnitt nach 1,40 Jahren mit einer Standardabweichung von  $\pm 0,84$  Jahren (10,08 Monaten). In der ANOVA zeigte sich ein p-Wert von  $p = 0,36$  und somit kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem ASA-Score und der Pseudarthrosenausheilungsdauer.



## Einfluss des Raucherstatus zum Zeitpunkt der Pseudarthrosendiagnose auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit

Es erfolgte außerdem die Erfassung des Raucherstatus der Patienten zum Zeitpunkt der Pseudarthrosendiagnose. Hier zeigten sich 19 der Patienten (32,76 %) als Raucher (Abbildung 35).



**Abbildung 35:** Prozentuale Verteilung der Raucherverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Pseudarthrosendiagnose: **Rot** dargestellt sind die rauchenden und **hellblau** die nichtrauchenden Patienten.

In der Analyse der Pseudarthrosenausheilung in Abhängigkeit des Raucherstatus zeigte sich bei den Nichtrauchern die Therapie in 31 Fällen (79,5 %) erfolgreich. Von den Rauchern konnten 16 (84,2 %) erfolgreich behandelt werden.

Mit einem p-Wert von  $p = 0,99$  zeigte sich im Exakte Fischer Test keine Signifikanz für diesen Zusammenhang.

Bei Nichtrauchern konnten im Durchschnitt nach 1,05 Jahren (12,60 Monaten) mit einer Standardabweichung von  $\pm 0,63$  Jahren (7,56 Monaten) die Therapie erfolgreich beendet werden. Bei Rauchern gelang dies im Mittel nach 0,99 Jahren (11,88 Monaten) mit einer Standardabweichung von  $\pm 0,58$  Jahren (6,96 Monaten). In der Analyse dieser Abhängigkeit zeigte sich im t-Test für unabhängige Stichproben keine Signifikanz ( $p = 0,77$ ).

## Einfluss der Laborwerte der Patienten zum Zeitpunkt der Pseudarthrosendiagnose auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit

Es erfolgte die Erfassung einer Vielzahl von Laborparametern. Hier zeigte sich z.B. im Durchschnitt ein Hämoglobinwert von 13,98 g/dl mit einer

Standardabweichung von +/- 1,74 g/dl. Korrespondierend damit zeigten sich insgesamt eine Erythrozytenzahl von 4,66 Mio. Zellen / $\mu$ l mit einer Standardabweichung von +/- 0,62 Mio. Zellen / $\mu$ l.

In der Analyse des Einflusses der Laborparameter auf die Ausheilung zeigte sich bei den erfolgreich behandelten Pseudarthrosen ein Hämoglobinwert von 14,24 g/dl mit einer Standardabweichung von +/- 1,62 g/dl, außerdem zeigte sich im Durchschnitt eine Erythrozytenzahl von 4,75 Mio. Zellen / $\mu$ l mit einer Standardabweichung von +/- 0,59 Mio. Zellen / $\mu$ l. Die nicht erfolgreich behandelten Pseudarthrosen zeigten einen Hämoglobinwert von 12,87 g/dl mit einer Standardabweichung von +/- 1,89 g/dl, sowie eine Erythrozytenzahl von 4,237 Mio. Zellen / $\mu$ l mit einer Standardabweichung von +/- 0,61 Mio. Zellen / $\mu$ l. Patienten mit ausgeheilter Pseudarthrose wiesen einen höheren Hämoglobinwert und höhere Erythrozytenzahl gegenüber den Patienten mit nicht geheilten Pseudarthrosen auf.

Dieser Zusammenhang zeigte sich im t-Test für unabhängige Stichproben statistisch signifikant mit einem p-Wert von  $p = 0,02$  für die Erythrozytenzahl und ebenfalls für den Hämoglobinwert bei einem p-Wert von  $p = 0,02$ .

Für alle anderen erfassten Laborparameter zeigte sich in den t-Tests für unabhängige Stichproben keine statistische Signifikanz bezogen auf die Ausheilung. Die Analyse der Korrelation der Laborparameter und der Ausheilungszeit erfolgte mit dem Spearman-Test. Hier zeigte sich für keinen der erfassten Laborwerte eine signifikante Korrelation (Tabelle A 9 und Tabelle A 10 im Anhang).

#### Zusammenfassung der Ergebnisse zum Gesundheitszustand des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der Pseudarthrosen

Die Hälfte der behandelten Patienten hatte zum Zeitpunkt der Pseudarthrosendiagnose keine bekannten Vorerkrankungen. Ein Viertel der Patienten hatte mehr als zwei Vordiagnosen. Dabei waren kardiovaskulären Krankheitsbilder bei 37 % der Patienten diagnostiziert worden und damit am häufigsten vertreten. Ein Diabetes mellitus war in ca. 13 % der Fälle bekannt.

Mit steigender Anzahl der Vordiagnosen zeigte sich eine schlechtere Ausheilungsrate der Pseudarthrosen sowie eine verlängerte Konsolidierungszeit.

Ohne bekannte Vorerkrankung gelang die Ausheilung in 86,7 % der Fälle nach durchschnittlich 0,90 Jahren (10,80 Monaten). Bei zwei bekannten Vordiagnosen war die Therapie in 62,5 % der Fälle erfolgreich und benötigte im Schnitt 1,30 Jahre (15,60 Monate).

Auch die spezifischen Diagnosen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Ausheilungsrate. Bei der Ausheilungsdauer zeigten eine kardiovaskuläre Diagnose oder eine Carcinomdiagnose in der Vorgeschichte eine verlängerte Konsolidierungszeit nahe an der Signifikanz.

Bei der Analyse der eingenommenen Medikamente ergab sich bei einer laufenden Diuretikatherapie nur in 50 % der Fälle eine erfolgreiche Therapie. Dieser Zusammenhang zeigte sich mit  $p = 0,04$  signifikant. Alle anderen Medikamente zeigten keinen Einfluss auf die Ausheilungsrate oder -zeit.

64 % der Patienten hatten bei der ersten Pseudarthrosenoperation einen ASA-Score von II. Mit steigendem ASA-Score zeigte sich eine schlechtere Ausheilungsrate und verlängerte Konsolidierungszeit.

Ca. 33 % der Patienten waren zum Zeitpunkt der Pseudarthrosendiagnose aktive Raucher. Es zeigten sich keine signifikanten Auswirkungen auf die Erfolgsrate oder Dauer der Therapie.

Bei der Analyse der Laborparameter zeigte die Erythrozytenzahl und der Hämoglobinwert mit jeweils einem p-Wert von  $p = 0,02$  einen signifikanten Einfluss auf die Ausheilungsrate der Pseudarthrosen. Bei erfolgreicher Therapie lag die Erythrozytenzahl durchschnittlich bei 4,75 Mio. Zellen / $\mu$ l und der Hämoglobinwert bei 14,24 g/dl. Bei fehlgeschlagener Therapie lagen die Werte bei 4,24 Mio. Zellen / $\mu$ l und 12,84 g/dl. Kein weiterer Wert zeigte einen Einfluss auf die Erfolgsquote der Therapie. Für die Ausheilungszeit zeigte keiner der analysierten Laborwerte einen relevanten Einfluss.

### **3.2.6 Auswertung von Parametern zur Therapie der Pseudarthrose**

Der Fokus der bisherigen Analyse war auf den Effekt der erfassten Variablen bezüglich der generellen Ausheilung der Pseudarthrose. Im Folgenden wird die Auswertung der Ergebnisse zur eigentlichen Pseudarthrosentherapie dargestellt. Dabei wurde immer das Ergebnis der ersten Pseudarthrosenoperation ausgewertet.

## Einfluss des ersten operativen Therapieverfahrens und eines Verfahrenswechsels auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit

Die erste operative Therapie der Pseudarthrosen erfolgte in 42 Fällen (71,2 %) und damit am häufigsten mittels einer Winkelplatte. In 6 Fällen (10,2 %) erfolgte die Verwendung eines intramedullären Nagels und bei zwei Patienten (3,4 %) die Dynamisierung eines einliegenden intramedullären Nagels. Es erfolgte bei 49 Fällen dieser Operationen (83,05 %) ein Verfahrenswechsel im Vergleich zur vorangegangenen Operation. Dabei wurde in 39 Fällen (66,1 %) das Osteosyntheseverfahren zur Winkelplatte gewechselt.

Das erfolgreichste Ergebnis zeigte die Dynamisierung eines einliegenden Marknagels. Hier wurde bei den betroffenen zwei Fällen in beiden Fällen eine knöcherne Durchbauung nach der Operation erreicht.

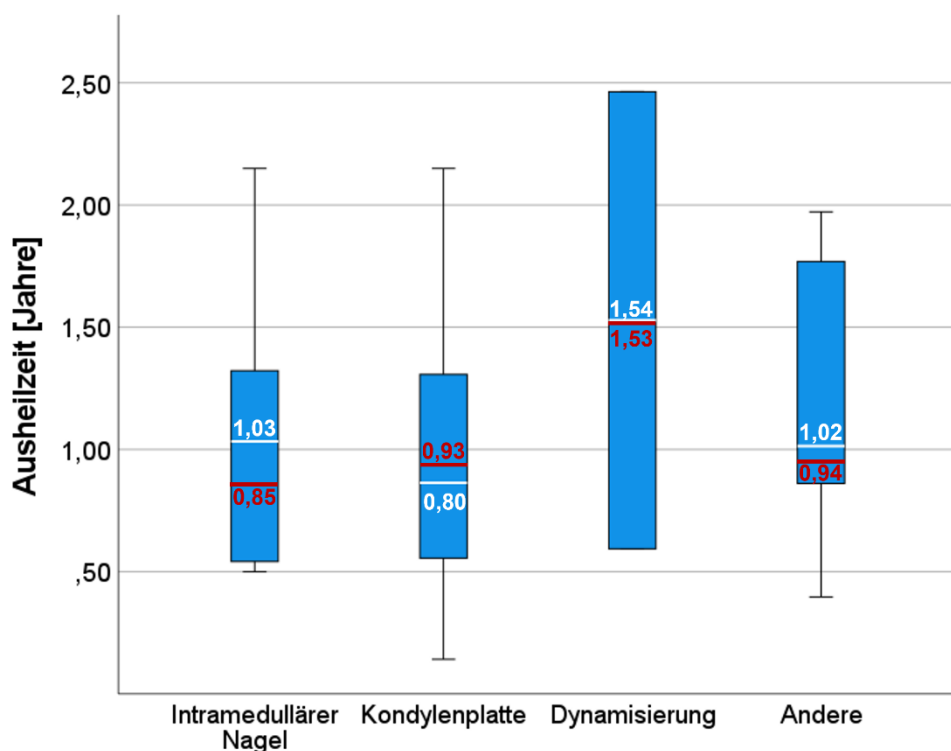
Beim Einbringen eines Marknagels im Rahmen der ersten Pseudarthrosenoperation zeigte sich in fünf Fällen eine knöcherne Konsolidierung. In einem Fall blieb diese Operation erfolglos. Die Winkelplatte konnte in 28 Fällen (66,7 %) erfolgreich angewendet werden. In 14 Fällen (33,3 %) zeigte diese erste Pseudarthrosenoperation mit einer Winkelplatte keine knöcherne Durchbauung.

In keinem Fall erfolgreich, aber auch nur in Einzelfällen angewendet, zeigte sich als erste Pseudarthrosenoperation die dynamische Hüftschraube ( $n = 1$ ), der Fixateur externe ( $n = 1$ ) und die vorübergehende alleinige Materialentfernung ( $n = 4$ ) aufgrund eines zweizeitigen Vorgehens bei septischen Pseudarthrosen oder Infektverdacht. Andere Verfahren zeigten in zwei Fällen eine knöcherne Konsolidierung und benötigte in einem Fall eine weitere Therapie. Diese Verteilung der Ausheilung der unterschiedlichen operativen Therapieverfahren zeigte sich im Exakte Fischer-Test mit einem p-Wert von  $p = 0,20$  signifikant.

Durch einen Verfahrenswechsel konnte in 30 Fällen (61,2 %) eine erfolgreiche Therapie mit der ersten Pseudarthrosenoperation durchgeführt werden. Erfolgte kein Verfahrenswechsel gelang die Therapie in 19 Fällen (38,8 %) nicht. Erfolgte der Verfahrenswechsel auf eine Osteosynthese mit Winkelplatte zeigte sich diese Operation in 66,7 % ( $n = 26$ ) erfolgreich.

Für keine Art des Verfahrenswechsels zeigte sich eine Signifikanz. Beim allgemeinen Verfahrenswechsel ergab sich im Exakte Fischer Test ein p-Wert von  $p = 0,73$  und beim Verfahrenswechsel auf die Winkelplatte im Chi-Quadrat-Test ein p-Wert von  $p = 0,38$ .

Pseudarthrose, welche mit einer Winkelplatte behandelt wurden, brauchten im Durchschnitt 0,93 Jahre (11,16 Monate) zur Ausheilung mit einer Standardabweichung von  $\pm 0,61$  Jahren (7,32 Monaten). Die Ausheilung mit einem intramedullärem Nagel benötigte durchschnittlich 0,85 Jahre (10,20 Monate) mit einer Standardabweichung von  $\pm 0,40$  Jahren (4,80 Monaten). Die Marknägel, die erfolgreich dynamisiert wurden, führten nach 1,53 Jahren (18,36 Monaten) (Standardabweichung  $\pm 1,32$  Jahre (15,84 Monate) zur Ausheilung und die anderen Verfahren benötigten durchschnittlich 0,94 Jahre (11,28 Monate) (Standardabweichung  $\pm 0,11$  Jahre / 1,32 Monate) In der ANOVA zeigte sich ein p-Wert von  $p = 0,60$  und damit keine Signifikanz (Abbildung 36).



## 1. Pseudarthrosenoperation

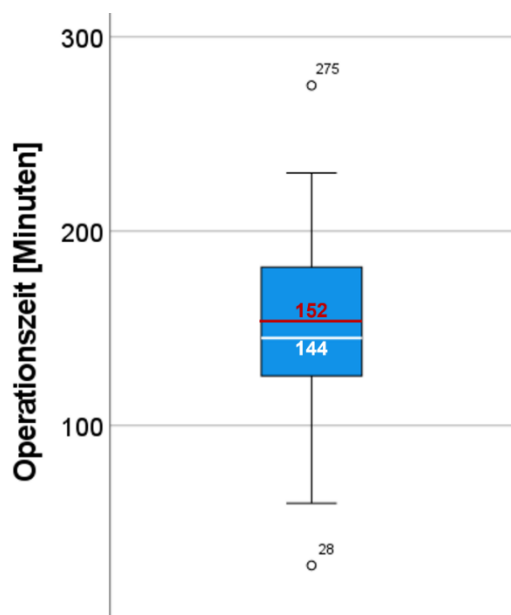
**Abbildung 36:** Darstellung der durchschnittlichen Pseudarthrosenausheilungszeit für die Operationsverfahren der ersten Pseudarthrosenoperation (x-Achse). Die y-Achse zeigt die Pseudarthrosenausheilungszeit in Jahren. Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer.

Erfolgte ein Verfahrenswechsel gelang die erfolgreiche Therapie im Durchschnitt in 1,0 Jahren (12,00 Monaten) mit einer Standardabweichung von +/- 0,64 Jahren (7,68 Monaten). Ohne Verfahrenswechsel dauerte es durchschnittlich 0,76 Jahre (9,12 Monate) mit einer Standardabweichung von +/- 0,40 Jahren (4,80 Monaten). Dieser Zusammenhang zeigte im t-Test für unabhängige Stichproben mit einem p-Wert von  $p = 0,38$  keine Signifikanz.

Beim Verfahrenswechsel zur Winkelplatte dauerte die Therapie im Durchschnitt 0,96 Jahre (11,52 Monate) mit einer Standardabweichung von +/- 0,61 Jahren (7,32 Monaten). Ohne Wechsel auf die Winkelplatte dauerte die Heilung durchschnittlich 0,95 Jahre (11,40 Monate) (Standardabweichung +/- 0,62 Jahre / 7,44 Monate). Auch dieser Zusammenhang zeigte im t-Test für unabhängige Stichproben keine Signifikanz ( $p = 0,96$ ) (Tabelle A 11 im Anhang).

#### Einfluss der Operationszeit der ersten Pseudarthrosenoperation auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit

Im Mittel dauerte die initiale Pseudarthrosenoperation 152,18 Minuten mit einer Standardabweichung von +/- 44,84 Minuten (Abbildung 37).

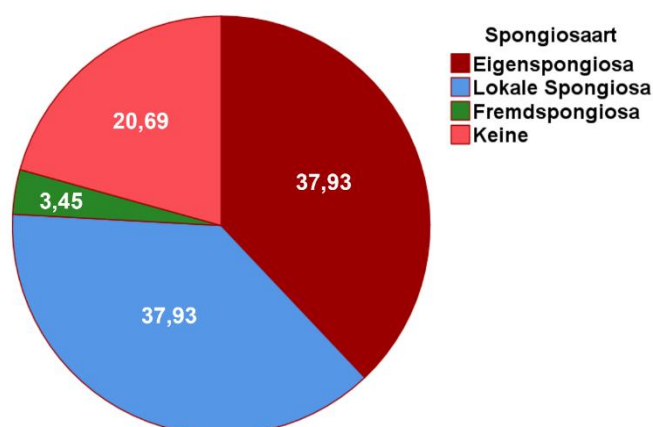


**Abbildung 37:** Darstellung der Durchschnittsdauer der ersten Pseudarthrosenoperation. Die y-Achse zeigt die Dauer der Operation in Minuten. Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer. Zusätzliche Ausreißer werden als Kreise dargestellt.

Bei ausgeheilten Pseudarthrosen dauerte die erste Pseudarthrosenoperation im Mittel 152,35 Minuten mit einer Standardabweichung von +/- 45,27 Minuten. Bei ausbleibendem Therapieerfolg dauerte diese Operation durchschnittlich 151,83 Minuten (Standardabweichung +/- 45,23 Minuten). Im t-Test für unabhängige Stichproben konnte hier mit einem p-Wert von  $p = 0,97$  keine Signifikanz nachgewiesen werden.

### Einfluss der Verwendung von Spongiosa in den Pseudarthrosenoperationen auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit

Bei der ersten Pseudarthrosenoperation erfolgte bei 12 Patienten (20,7 %) keine Spongiosaanlagerung. Bei den übrigen 46 Patienten (79,3%) erfolgte eine Spongiosaplastik. Dabei erfolgte in jeweils 22 Fällen (37,9 %) die Verwendung von lokaler Spongiosa aus der Pseudarthrosenregion bzw. aus einem Beckenspantransplantat, welches in derselben Operation entnommen wurde. In 2 Fällen (3,4 %) erfolgte die Verwendung von Fremdspongiosa (Abbildung 38).



**Abbildung 38:** Prozentuale Verteilung der Arten der Spongiosaplastiken: **rot:** Eigenspongiosa; **hellblau:** lokale Spongiosa; **grün:** Fremdspongiosa; **rosa:** keine Spongiosaplastik.

Bezüglich der Analyse der Erfolgsrate der Therapie mit oder ohne Spongiosaplastik zeigt sich keine signifikante Differenz. In 65,2 % der Fälle ( $n = 30$ ) mit Spongiosaplastik gab es einen Heilungserfolg. Ohne Anwendung einer Spongiosaplastik war das in 58,3 % der Fälle ( $n = 7$ ) gegeben. Im Exakte Fisher-Test war keine Signifikanz nachweisbar ( $p = 0,74$ ). Auch der Vergleich der einzelnen Spongiosaentnahmeorte gegeneinander und im Vergleich zu keiner Spongiosaanlagerung zeigten jeweils keine Signifikanz im Exakte Fischer-Test (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Ausheilung in Abhängigkeit von den verschiedenen Spongiosaplastiken der ersten Pseudarthrosenoperation bezogen auf die erfolgreiche bzw. nicht erfolgreiche Ausheilung. Die obere Zeile zeigt den Vergleich zu Fällen ohne die Verwendung einer Spongiosaplastik. Die untere Zeile zeigt den Vergleich der verschiedenen Spongiosaarten untereinander. Dargestellt sind die absoluten und relativen Werte und der p-Wert berechnet mit dem Exakten Fischer Test.

	n	vorhanden	keine Heilung	Heilung	p - Wert	
Spongiosaarten versus keine Spongiosa	58	eigene lokal fremd keine	22 (37,9 %) 22 (37,9 %) 2 (3,4 %) 12 (20,7 %)	9 (40,9 %) 5 (22,7 %) 2 (100 %) 5 (41,7 %)	13 (59,1 %) 17 (77,3 %) 0 ( 0,0 %) 7 (58,3 %)	0,14
Spongiosaarten	46	eigene lokale fremd	22 (47,8 %) 22 (47,8 %) 2 (4,3 %)	9 (40,9 %) 5 (22,7 %) 2 (100 %)	13 (59,1 %) 17 (77,3 %) 0 ( 0,0 %)	0,08

Bezogen auf die Pseudarthrosenausheilungszeit zeigte sich für Patienten ohne Verwendung einer Spongiosaplastik in der Therapie eine durchschnittliche Dauer von 1,04 Jahren (12,48 Monaten) (Standardabweichung +/- 0,66 Jahre / 7,92 Monate) bis zur knöchernen Konsolidierung. Wurde eine Spongiosaplastik durchgeführt dauerte die knöcherne Heilung durchschnittlich 0,94 Jahre (11,28 Monate) (Standardabweichung +/- 0,60 Jahre / 7,20 Monate). Somit zeigte sich eine leicht kürzere Heilzeit bei Verwendung einer Spongiosaplastik. Es konnte im t-Test für unabhängige Stichproben mit einem p-Wert von  $p = 0,73$  keine Signifikanz gezeigt werden.

Auch im Vergleich der unterschiedlichen Spongiosaarten untereinander und im Vergleich zu Therapie ohne Spongiosaplastik zeigten sich in der ANOVA keine statistisch relevanten Ergebnisse (Tabelle 5).



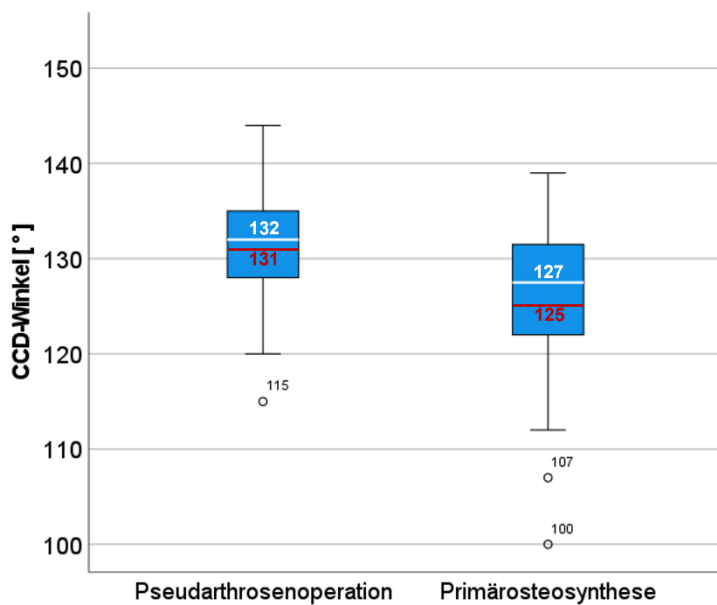
**Tabelle 5:** Einfluss der verschiedenen Spongiosaplastiken der ersten Pseudarthrosenoperation auf die Ausheilungsdauer mit Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert in der ANOVA. Die obere Zeile zeigt den Vergleich zu Fällen ohne die Verwendung einer Spongiosaplastik. Die untere Zeile zeigt nur den Vergleich der verschiedenen Spongiosaarten. Eine nicht angegebene Standardabweichung (/) bedeutet: es gab nur einen zutreffenden Fall und damit keine Standardabweichung.

	n	vorhanden	Mittelwert	Standardabweichung	p - Wert
Spongiosaarten und keine	47	eigene	1,02	0,73	0,78
		lokale	0,88	0,50	
		fremd	/	/	
		keine	1,04	0,66	
Spongiosaarten	38	eigene	1,02	0,73	0,67
		lokale	0,88	0,50	
		fremd	/	/	

### Einfluss des Repositionsergebnisses der Pseudarthrosenoperation bezüglich des CCD-Winkels auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit

Zur objektiven Evaluierung der intraoperativ gelungenen Reposition erfolgte die Erfassung des CCD - Winkels sowohl für die initiale Frakturosteosynthese als auch für die erste Pseudarthrosenoperation. Für die primäre Osteosynthese der initialen Fraktur ergab sich hier ein Durchschnittswert von 125,70° mit einer Standardabweichung von +/- 8,38°.

Nach der ersten Pseudarthrosenoperation zeigte sich ein durchschnittlicher CCD-Winkel von 131,05° mit einer Standardabweichung von +/- 7,71° (Abbildung 39).

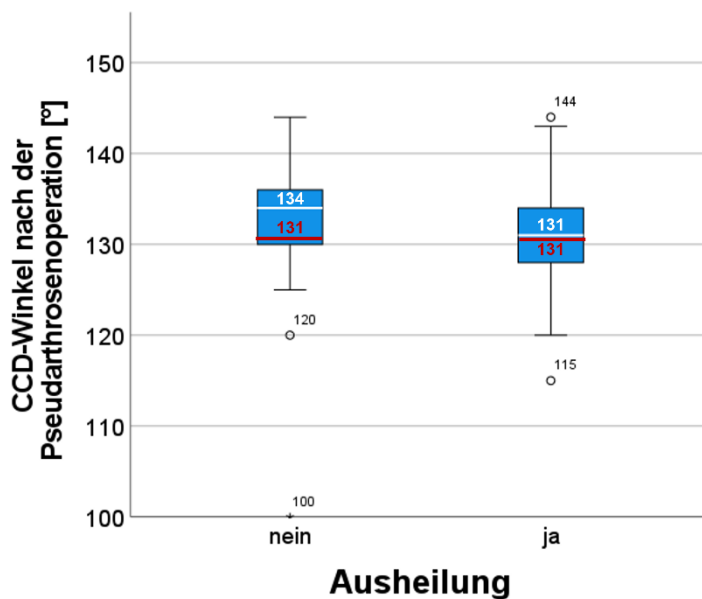


**Abbildung 39:** Darstellung des durchschnittlichen CCD-Winkels für die Primärosteosynthese und die 1. Pseudarthrosenosteosynthese (x-Achse). Die y-Achse zeigt den CCD-Winkel (°). Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer. Zusätzliche Ausreißer werden als Kreise dargestellt.

Außerdem wurde die Differenz des CCD-Winkels der Pseudarthrosenoperation mit dem CCD-Winkel der Primärosteosynthese berechnet. Dies war in 52 Fällen möglich. Es zeigte sich eine durchschnittliche Differenz von  $5,54^\circ$  mit einer Standardabweichung von  $\pm 8,39^\circ$ .

In der gleichen Art und Weise wurde der CCD-Winkel der Pseudarthrosenoperation mit dem CCD-Winkel der Gegenseite verglichen. Dieser konnte in 27 Fällen erfasst werden. Es zeigte sich keine Differenz mit einem Mittelwert von  $0,00^\circ$  und einer Standardabweichung von  $\pm 10,25^\circ$ .

Bezogen auf die Pseudarthrosenausheilung zeigte sich bei den erfolgreich behandelten Fällen nach der Pseudarthrosenoperation ein CCD-Winkel von  $131,17^\circ$  (Standardabweichung  $\pm 9,61^\circ$ ). Bei den nicht erfolgreich behandelten Pseudarthrosen zeigte sich ein CCD-Winkel von  $131,00^\circ$  (Standardabweichung  $\pm 6,75^\circ$ ) (Abbildung 40). Im t-Test für unabhängige Stichproben zeigte sich hierfür keine Signifikanz ( $p = 0,94$ ).



**Abbildung 40:** Darstellung des durchschnittlichen CCD-Winkels nach der 1. Pseudarthroplasty. Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer. Zusätzliche Ausreißer werden als Kreise und extreme Ausreißer als Stern dargestellt.

Die Analyse der Differenzen des intraoperativ erreichten CCD-Winkels mit der kontralateralen Seite zeigte, dass die nicht ausgeheilten Pseudarthrosen nach der Operation im Durchschnitt  $1,44^\circ$  valgischer standen als die Gegenseite (Standardabweichung  $\pm 10,06^\circ$ ). Knöchern konsolidierte Pseudarthrosen zeigten sich postoperativ  $0,72^\circ$  (Standardabweichung  $\pm 10,55^\circ$ ) varischer im Vergleich zur Gegenseite. Im t-Test für unabhängige Stichproben zeigte sich mit einem p-Wert von  $p = 0,61$  keine Signifikanz.

Im Vergleich der Differenz zwischen erreichtem CCD-Winkel und dem CCD-Winkel der Primärosteosynthese zeigte sich bei den nicht ausgeheilten Pseudarthrosen eine erreichte Valgisierung von  $5,19^\circ$  (Standardabweichung  $\pm 5,31^\circ$ ). Bei den ausgeheilten Pseudarthrosen zeigte sich im Mittel eine Valgisierung von  $5,69^\circ$  (Standardabweichung  $\pm 9,51^\circ$ ). Mit einem p-Wert von  $p = 0,84$  zeigte sich im t-Test für unabhängige Stichproben keine Signifikanz.

Es wurde mit Hilfe der Spearman Korrelation analysiert, ob der in der ersten Pseudarthroplasty erreichte CCD-Winkel oder eine der beiden CCD-Differenzen eine Korrelation mit der Ausheilungszeit zeigen. Es zeigte sich

für keinen der Werte eine Korrelation und auch keine Signifikanz für das Ergebnis (Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Einfluss des CCD- Winkels auf die Ausheilungsdauer, für sich, im Vergleich mit der kontralateralen Seite und im Vergleich mit der Primärosteosynthese mit p-Wert und Korrelationskoeffizient im Spearman-Test.

Variable	Korrelationsquotient	p - Wert
CCD-Winkel nach der 1. Pseudarthrosenoperation	R= -0,23	0,18
Differenz der CCD-Winkel nach der 1. Pseudarthrosenoperation und der kontralateralen Seite	R= -0,19	0,46
Differenz der CCD-Winkel nach der 1. Pseudarthrosenoperation und der Primärosteosynthese	R= -0,13	0,45

### Zusammenfassung der Ergebnisse von Parametern der Pseudarthrosentherapie

Im Rahmen der ersten Pseudarthrosenoperation wurde am häufigsten die Winkelplatte verwendet (71 %), gefolgt vom intramedullärem Nagel, der in 10 % der Fälle verwendet wurde.

Bei der Ausheilung zeigte sich der Nagel mit einer Konsolidierungsrate von ca. 83 % am erfolgreichsten, gefolgt von der Winkelplatte, welche in zwei Drittel der Fälle eine knöcherne Durchbauung erzielte. Diese Verteilung zeigte sich mit p-Wert von  $p = 0,02$  signifikant. Einen signifikanten Unterschied bezogen auf die Ausheilungszeit gab es zwischen den unterschiedlichen Osteosyntheseverfahren nicht.

In ca. 83 % der Fälle erfolgte ein Verfahrenswechsel. Dies hatte jedoch keinen statistischen Einfluss auf die Ausheilung oder Ausheilungszeit. Im Mittel dauerten die Pseudarthrosenoperationen 152,18 Minuten. Auch hier zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den ausgeheilten und nicht ausgeheilten Pseudarthrosen oder bezogen auf die Ausheilungszeit.

Wurde eine Spongiosaplastik durchgeführt, zeigte sich eine Tendenz für eine kürzere Zeit bis zur Ausheilung. Dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch Signifikant.

Der CCD-Winkel der Primärosteosynthese lag durchschnittlich bei ca. 125°, der CCD-Winkel der Pseudarthrosenoperation im Mittel bei ca. 131°, was eine

Valgisierung durch die Pseudarthrosenoperation zeigt. Im Vergleich mit der Gegenseite zeigte sich nach der Pseudarthrosenoperation im rechnerischen Mittel keine Differenz. Eine statistische Signifikanz für die Ausheilungsrate bzw. Ausheilungszeit zeigte sich nicht. Eine Valgisierung der Primärosteosynthese zur Wiederherstellung der Anatomie im Vergleich mit der Gegenseite zeigte im Trend die erfolgreichste Ausheilungsrate, allerdings ist hierbei keine Signifikanz nachweisbar.

### **3.3 Auswertung des modifizierten NUSS und der entsprechenden Therapieempfehlung**

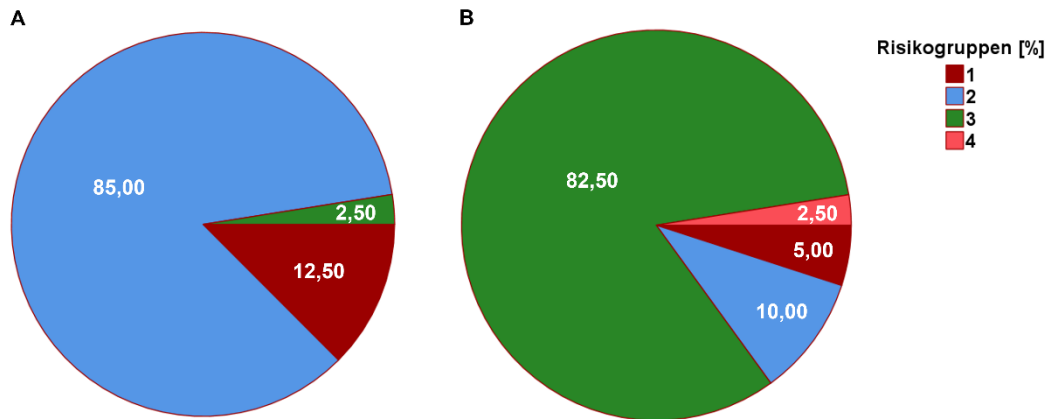
#### **3.3.1 Vergleich der Therapieempfehlung des modifizierten NUSS mit der erfolgten Tübinger Therapie der BG Unfallklinik Tübingen**

Das adaptierte NUSS wurde so erstellt und erfasst, wie es bereits im Kapitel 2.4, Material und Methoden beschrieben wurde. Dies war konträr zum ursprünglichen NUSS nach Calori *et al.* [4] eine retrospektive Score-Erhebung, nachdem bereits mit der Pseudarthrosentherapie begonnen wurde und mindestens die erste Pseudarthrosenoperation durchgeführt worden war.

Für 40 der 59 Patienten konnte der modifizierte NUSS-Score retrospektiv vollständig erhoben werden und damit eine Zuteilung in die vier Risiko- und Therapiegruppen nach Calori *et al.* [6] erfolgen.

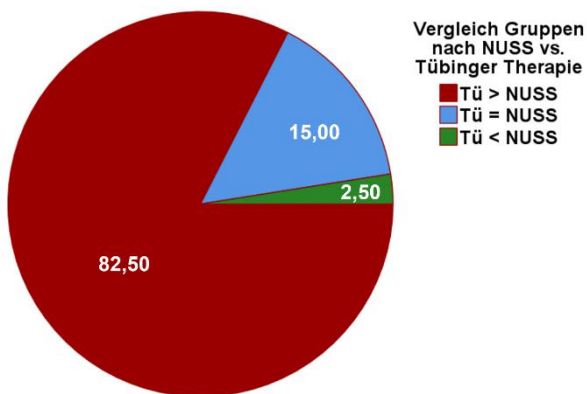
Anschließend wurden die Daten der Patienten der Tübinger Therapiegruppe erhoben. Dazu wurde analysiert, welche Art der Therapie an der BG Unfallklinik Tübingen in der ersten Pseudarthrosenoperation durchgeführt wurde und es erfolgte die entsprechende Risikogruppe. So ergaben sich für jeden behandelten Patienten zwei Einteilungen, welche miteinander verglichen werden konnten.

Es zeigte sich, dass nach dem adaptierten NUSS 34 der Patienten (85,0 %) in die zweite Risikogruppe fallen und kein Patient in die vierte Risikogruppe fällt. Im Tübinger Therapieregime wurden aber mehr Patienten entsprechend der dritten Risikogruppe behandelt (n = 33, 82,50 %). Hier wurde ein Patient der Gruppe vier zugeteilt (Abbildung 41).



**Abbildung 41:** Prozentuale Verteilung der Risikogruppen nach **A:** dem modifizierten NUSS und **B:** der Tübinger Therapie: **rot:** Risikogruppe 1; **hellblau:** Risikogruppe 2; **grün:** Risikogruppe 3; **rosa:** Risikogruppe 4.

Insgesamt zeigte sich, dass die Mehrheit der Patienten in Tübingen nach einer höheren als der vom NUSS vorgeschlagenen Risikogruppe therapiert wurden. In 33 Fällen (82,50 %) wurde invasiver behandelt als vom NUSS vorgeschlagen. Bei sechs Patienten (15,00 %) wurden entsprechend dem NUSS behandelt und in nur einem Fall (2,50 %) zeigte sich eine weniger invasive Therapie als vom NUSS empfohlen (Abbildung 42).



**Abbildung 42:** Prozentuale Verteilung des Vergleichs der Risikogruppen nach NUSS mit den Risikogruppen der Tübinger Therapie: **Rot:** Tübinger Therapie invasiver als Risikogruppe des NUSS; **Hellblau:** Tübinger Therapie entspricht der Risikogruppe des NUSS; **Grün:** Tübinger Therapie weniger invasiv als die Risikogruppe des NUSS.

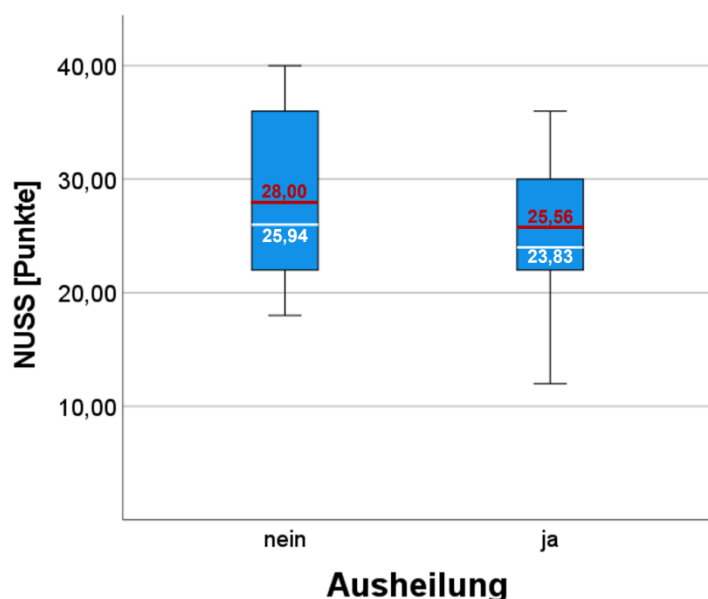
### 3.3.2 Einfluss des modifizierten NUSS und des Tübinger Therapieregimes auf die Pseudarthrosenausheilung

Wie in Material und Methoden beschrieben (Kapitel 2.4) erhielt jeder Patient zwei retrospektiv erhobene NUSS-Einteilungen: einmal anhand des modifizierten NUSS und einmal anhand der Einteilung gemäß des Tübinger Therapieregimes.

Das folgende Kapitel analysiert den Vergleich dieser beiden NUSS-Risikogruppen.

Das NUSS und das Tübinger Therapieregime wurden mit der Ausheilung nach der ersten Pseudarthrosenoperation verglichen. Es konnten 27 Patienten (67,50 %) erfolgreich mit der ersten Pseudarthrosenintervention behandelt werden. In 13 Fällen (32,50 %) gelang dieser erste Therapieversuch nicht.

In der Analyse der Ausheilungsrate zeigte sich eine Tendenz für ein schlechteres Ergebnis bei steigendem NUSS-Score. Patienten, die erfolgreich behandelt wurden, hatten einen NUSS-Score von durchschnittlich 25,56 Punkten (Standardabweichung +/- 6,80 Punkten). Patienten, ohne knöcherne Konsolidierung nach der ersten Pseudarthrosenoperation, hatten im Mittel einen NUSS-Score von 28,00 Punkten (Standardabweichung +/- 7,02 Punkte) (Abbildung 43). Dieser Trend zeigte im t-Test für unabhängige Stichproben jedoch keine Signifikanz ( $p = 0,30$ ).



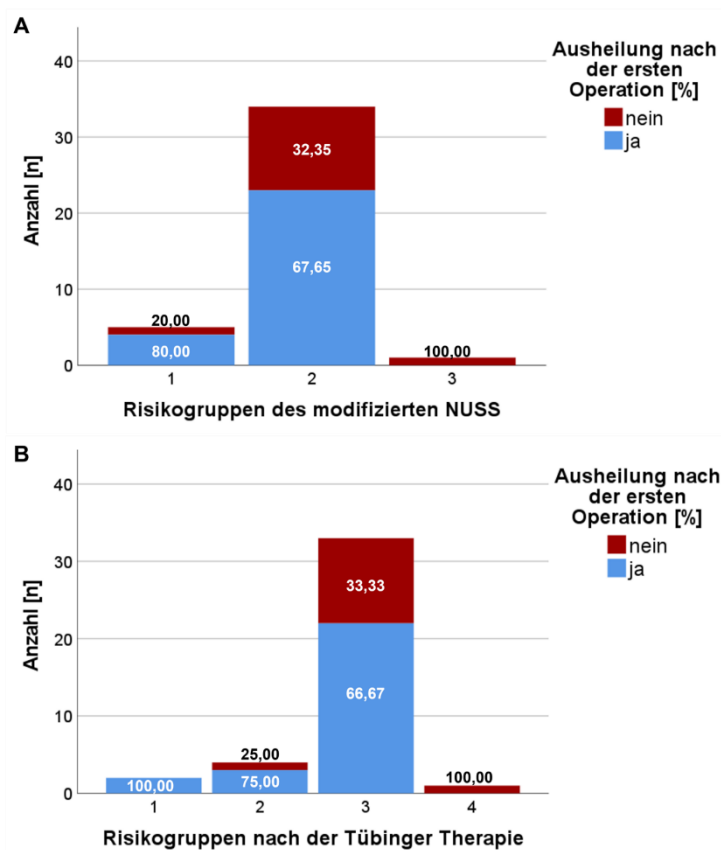
**Abbildung 43:** Darstellung des durchschnittlichen NUSS für die Pseudarthrosenausheilung (x-Achse). Die y-Achse zeigt den NUSS-Score (Punkte) vor der ersten Pseudarthrosenoperation. Die Box zeigt die mittleren 50 % der Patienten mit Median (weiß) und Mittelwert (rot). Die Whiskers zeigen die außerhalb des Bereichs liegenden Werte ohne Ausreißer.

Auch in den Risikogruppen nach dem NUSS sowie nach dem Tübinger Therapieregime zeigte sich eine schlechteres Operationsoutcome mit steigender Risikogruppenzugehörigkeit.

In der 1. Risikogruppe nach dem NUSS konnten vier Patienten erfolgreich und nur ein Patient nicht erfolgreich behandelt werden. Im Tübinger Therapieregime zeigten alle Patienten (n = 2), die entsprechend der erste Risikogruppe behandelt wurden, nach der ersten Pseudarthrosenoperation eine knöchernen Konsolidierung.

In der 2. Risikogruppe nach dem NUSS gelang nur noch bei 67,65 % der Fälle (n = 23) eine knöchernen Konsolidierung und in 32,35 % der Fälle (n = 11) war dies nicht möglich. Die Patienten, die in Tübingen entsprechend der 2. Risikogruppe behandelt wurden, konnten in drei der Fällen mit der ersten Operation erfolgreich behandelt werden. Bei nur einem Fall gelang dies nicht. Nur ein Patient war in der 3. Risikogruppe nach dem NUSS eingestuft. Dieser konnte mit der ersten Pseudarthrosenoperation nicht erfolgreich behandelt werden. Von den nach der 3. Risikogruppe therapierten Pseudarthrosen in Tübingen zeigten 66,67 % der Fälle (n = 22) nach der ersten Operation eine knöchernen Durchbauung. Bei 33,33 % der Fälle (n = 11) der Pseudarthrosen blieb diese Durchbauung nach der ersten Pseudarthrosenintervention aus (Abbildung 44).





**Abbildung 44:** Verteilung der Pseudarthrosenausheilung abhängig von den Risikogruppen, die y-Achse zeigt die absolute Anzahl, dabei sind ausgeheilte Pseudarthrosen **blau** und nicht ausgeheilten Pseudarthrosen **rot** dargestellt.

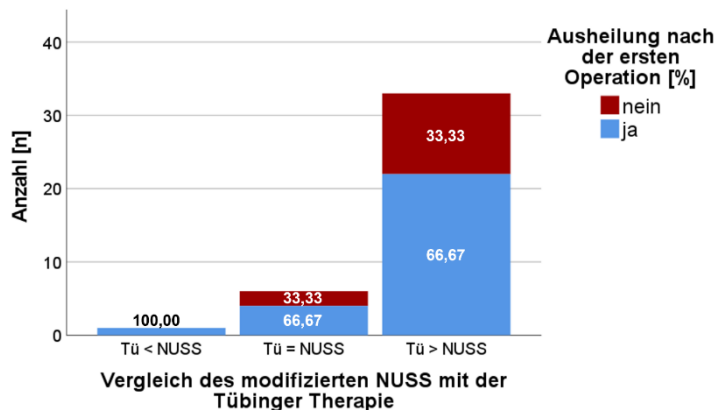
**A:** Eingeteilt nach den Risikogruppen des modifizierten NUSS: Die x-Achse zeigt die Risikogruppen nach dem modifizierten NUSS,

**B:** Eingeteilt nach der in Tübingen erfolgten Therapie: Die x-Achse zeigt die Therapiegruppen nach dem Tübinger Therapieregime.

Im Exakte Fischer Test zeigt sich weder für die Risikogruppen nach dem adaptierten NUSS ( $p = 0,54$ ) noch nach dem Tübinger Therapieregime ( $p = 0,57$ ) eine Signifikanz für den Trend der schlechteren Ausheilung mit steigender Risikogruppe.

Der eine Patient, der in Tübingen weniger invasiv als vom NUSS empfohlen operiert wurde, konnte erfolgreich behandelt werden. Bei den Gruppen, die in Tübingen entsprechend oder invasiver als vom NUSS vorgeschlagen therapiert wurden, zeigte sich in jeweils 66,67 % der Fälle eine knöcherne Konsolidierung, in jeweils 33,33 % der Fälle gelang dies nicht mit der ersten

Pseudarthrosenintervention (Abbildung 45). Im Exakte Fischer Test zeigte sich mit einem p-Wert von  $p = 1,00$  keine Signifikanz.



**Abbildung 45:** Quantitative Verteilung der Ausheilung nach Übereinstimmung der Risikogruppe des modifizierten NUSS und dem Tübinger Therapieregime. Die x-Achse zeigt die Art der Übereinstimmung zwischen der Risikogruppe des modifizierten NUSS und dem Tübinger Therapieregime, die y-Achse zeigt die Anzahl für die jeweilige Gruppe. Ausgeheilte Pseudarthrosen sind **blau**, nicht ausgeheilten Pseudarthrosen sind **rot** dargestellt.

### 3.3.3 Einfluss der einzelnen NUSS-Kriterien auf die Pseudarthrosenausheilung

Insgesamt wurde jedes Einzelkriterium in der Einteilung des NUSS auf seine Korrelation mit der Ausheilungszeit getestet (Tabelle 7). Hier zeigt sich für zwei Kriterien ein statistischer signifikanter Zusammenhang: der Weichteilstatus und der ASA-Score.

Der Exakte Fischer Test zeigte, dass der Weichteilstatus gemäß der Einteilung nach dem NUSS einen signifikanten Einfluss auf die Pseudarthrosenausheilung hat ( $p = 0,05$ ). Patienten, welchen der Weichteilstatus „reizlose Operationsnarbe“ mit dem Wert 2 zugeordnet bekamen, konnten in 67,4 % der Fälle ( $n=23$ ) mit der ersten Intervention erfolgreich behandelt werden. Patienten mit der Einordnung „Z.n. Weichteildefekt“ mit entsprechendem Wert 3 konnten in keinem Fall ( $n = 3$ ) mit der ersten Pseudarthrosenoperation erfolgreich behandelt werden.

Außerdem zeigte sich der ASA-Score nach dem NUSS im Exakte Fischer Test als ein signifikanter Parameter für die Ausheilung ( $p = 0,04$ ). Patienten, die keinen NUSS-Punkt für den ASA-Score bekamen (ASA-Klassifikation I – II), konnten in 27 Fällen (71,1 %) erfolgreich behandelt werden. Bei Patienten, die einen

NUSS-Punkt für den ASA-Score erhalten (ASA-Klassifikation III - IV), war die erste Therapie nur in 2 der 8 Fälle erfolgreich.

Die übrigen Parameter zeigten keine statistische Signifikanz im Chi-Quadrat oder Exakte Fischer Test.

**Table 7:** Ausheilung in Abhängigkeit von den modifizierten NUSS-Kriterien bezogen auf die erfolgreiche bzw. nicht erfolgreiche Ausheilung. Dargestellt sind die absoluten und relativen Mengen, der p-Wert und die Testart. Chi = Chi-Quadrat-Test, Fischer = Exakter Fischer Test

Variable	n	Heilung nein (n=13)32,5%	Heilung ja (n=27)67,5%	p-Wert	Testart
<b>Nuss-Gustilion</b> 0 = 36 (90,0 %) 3 = 4 (10,0 %)	40	12 (33,3 %) 1 (25,0 %)	24 (66,7 %) 3 (75,0 %)	0,61	Fischer
<b>NUSS-Invasivität</b> 1 = 32 (69,6 %) 2 = 13 (28,3 %) 3 = 1 (2,2 %)	40	10 (31,3 %) 7 (53,8 %) 0	22 (68,8 %) 6 (46,2 %) 1 (100,0 %)	0,30	Fischer
<b>NUSS-Knochenoperationen</b> 2 = 36 (78,3 %) 3 = 10 (21,7 %)	40	13 (36,1 %) 4 (40,0 %)	23 (63,8 %) 6 (60,0 %)	0,55	Fischer
<b>NUSS-Weichteilstatus:</b> 2 = 43 (93,5 %) 3 = 3 (6,5 %)	40	14 (32,6 %) 3 (100 %)	29 (67,4 %) 0 ( 0,0 %)	0,05*	Fischer
<b>NUSS-Weber-Cech</b> Hypertroph 7 (15,2 %) Oligotroph 10 (21,7 %) Atroph 29 (63,0 %)	40	2 (28,6 %) 4 (40 %) 11 (37,9 %)	5 (71,4 %) 6 (60,0 %) 18 (62,1 %)	0,99	Fischer
<b>NUSS-Infektstatus</b> 0 = 38 (82,6 %) 1 = 6 (13 %) 4 = 2 (4,3 %)	40	12 (31,6 %) 3 (50,0 %) 2 (100,0 %)	26 (68,4 %) 3 (50,0 %) 0 ( 0,0 %)	0,11	Fischer
<b>Nuss-Alignment</b> 0 (<15°) = 39 (84,8 %) 1 (>15°) = 7 (15,2 %)	40	16 (41,0 %) 1 (14,3 %)	23 (59,0 %) 6 (85,7 %)	0,23	Fischer
<b>NUSS-ASA</b> 1-2 = 38 (82,6 %) 3-4 = 8 (17,4 %)	40	11 (28,9 %) 6 (75,0 %)	27 (71,1 %) 2 (25,0 %)	0,04*	Fischer

<b>NUSS-Raucherstatus</b> Nein = 32 (69,6 %) Ja = 14 (30,4 %)	40	14 (43,8 %) 3 (21,4 %)	18 (56,3 %) 11 (78,6 %)	0,13	Fischer
<b>NUSS-Steroide</b> Nein = 43 (93,5 %) Ja = 3 (6,5 %)	40	16 (37,2 %) 1 (33,3 %)	27 (62,8 %) 2 (66,7 %)	0,70	Fischer
<b>NUSS-NSAR</b> Nein = 26 (65,0 %) Ja = 14 (35,0 %)	40	6 (23,1 %) 7 (50,0 %)	20 (76,9 %) 7 (50,0 %)	0,09	Chi
<b>NUSS-Diabetes mellitus</b> Nein = 41 (89,1%) Ja = 5 (10,9%)	40	13 (31,7 %) 4 (80,0 %)	28 (68,3%) 1 (20,0%)	0,06	Fischer
<b>NUSS-Hämoglobin</b> > 10 g/dl = 44 (95,7 %) < 10 g/dl = 2 (4,3 %)	40	16 (36,4 %) 1 (50,0 %)	28 (63,6 %) 1 (50,0 %)	0,61	Fischer
<b>NUSS-Leukozyten</b> < 12 = 43 (93,5 %) > 12 = 3 (6,5 %)	40	17 (39,5 %) 0 ( 0,0%)	26 (60,5 %) 3 (100 %)	0,24	Fischer
<b>NUSS-CRP</b> < 20 = 40(87,0 %) > 20 = 6(13,0 %)	40	13 (32,5 %) 4 (66,7 %)	27 (67,5 %) 2 (33,3 %)	0,12	Fischer

### 3.3.4 Einfluss des modifizierten NUSS und des Tübinger Therapieregimes auf die Pseudarthrosenausheilungszeit

Die erfolgreich behandelten Patienten, bei denen der adaptierte NUSS-Score erhoben wurde, benötigten im Durchschnitt 0,97 Jahre (11,64 Monate) bis zur knöchernen Konsolidierung mit einer Standardabweichung von +/- 0,65 Jahren (7,80 Monaten).

Dabei zeigte sich im Spearman-Test keine Korrelation ( $R = 0,33$ ) zwischen dem NUSS und der benötigten Pseudarthrosenheilungsdauer. Dieses Ergebnis zeigt sich als nicht signifikant ( $p = 0,10$ ).

Für die erste Risikogruppen des adaptierten NUSS zeigt sich eine durchschnittliche Heilungszeit von 0,57 Jahren (6,84 Monaten) mit einer Standardabweichung von +/- 0,55 Jahren (6,6 Monaten). In der zweiten Risikogruppe dauerte die Konsolidierung durchschnittlich 1,05 Jahre (12,60 Monate) mit einer Standardabweichung von +/- 0,65 Jahren

(7,80 Monaten). Die höheren Risikogruppen waren nicht vertreten und damit nicht analysierbar. Mit steigender Risikogruppe war tendenziell die Zeit bis zur Ausheilung verlängert. Im t-Test für unabhängige Stichproben mit  $p = 0,18$  zeigte sich jedoch keine Signifikanz.

Patienten in der Tübinger Gruppe 1 benötigten im Mittel 1,17 Jahre (14,04 Monate) (Standardabweichung  $\pm 0,22$  Jahre / 2,64 Monate) bis zur knöchernen Durchbauung. In der zweiten Gruppe dauerte die Pseudarthrosenausheilung durchschnittlich 0,77 Jahre (9,24 Monate) (Standardabweichung  $\pm 0,38$  Jahre / 4,56 Monate). Pseudarthrosen, die in der dritten Gruppe des Tübinger Regimes behandelt wurden, zeigten im Durchschnitt nach 0,97 Jahren (11,64 Monaten) (Standardabweichung  $\pm 0,70$  Jahre / 8,40 Monate) eine knöchernen Durchbauung.

Der Patient, der in Tübingen invasiver behandelt wurde, zeigte nach 1,01 Jahren (12,12 Monaten) eine Pseudarthrosenausheilung. In der Gruppe, die in Tübingen entsprechend der NUSS-Empfehlung behandelt wurden, kam es durchschnittlich nach 0,95 Jahren (11,40 Monaten) (Standardabweichung  $\pm 0,42$  Jahre / 5,04 Monate) zur knöchernen Durchbauung. Bei den Patienten, die intensiver therapiert wurden, dauerte die Heilung im Mittel 0,97 Jahre (11,64 Monate) (Standardabweichung  $\pm 0,70$  Jahre / 8,40 Monate). Mit einem p-Wert von  $p = 0,99$  zeigte sich keine Signifikanz in der ANOVA.

Des Weiteren wurde auch jeder einzelne Parameter auf seinen Einfluss auf die Ausheilungszeit geprüft. Hierbei zeigte sich für keine Variable im t-Test für unabhängige Stichproben bzw. in der ANOVA eine Signifikanz (Tabelle A 12 im Anhang).

### **3.3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der NUSS Analyse**

Für 40 Patienten lagen alle Werte vor, um den adaptierten NUSS-Score zu berechnen. Dabei lag die Mehrzahl der Patienten (85 %) in der zweiten Risikogruppe. Die Patienten wurden außerdem nach der tatsächlich in Tübingen durchgeführten Therapie in die entsprechenden Risikogruppen eingeteilt. Hier zeigte sich der größte Anteil in der dritten Gruppe (82 %). Insgesamt wurden 82 % der Patienten in Tübingen invasiver behandelt, als es ihr NUSS-Score vorgeschlagen hätte. Nur ein Patient wurde weniger invasiv therapiert als der

NUSS-Score empfohlen hätte. Insgesamt zeigte sich mit steigender Risikogruppe eine schlechtere Ausheilungsrate, wobei der Unterschied allerdings nicht statistisch signifikant ist.

Ein Unterschied in der Ausheilungsrate, zwischen den in Tübingen invasiver und den entsprechend des NUSS operierten Patienten, konnte nicht gezeigt werden. Beide Gruppen konnten jeweils in ca. 67 % der Fälle erfolgreich behandelt werden.

Bei den Untergruppen des NUSS zeigte die Einteilung des Weichteilstatus und des ASA-Scores eine signifikant schlechtere Ausheilung mit steigendem Punktwert. Es zeigt sich der Trend, dass eine steigende Gruppeneinteilung nach dem NUSS eine längere Ausheilungszeit zur Folge hat. Außerdem zeigten Pseudarthrosen, die entsprechend der NUSS-Empfehlung operiert wurden, eine kürzere Heilzeit. Dieser Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant.

## 4 Diskussion

Trotz der großen Fortschritte in der Medizin hinsichtlich des Verständnisses der biologischen Vorgänge rund um die Knochenheilung und der Therapie von Frakturen sind Pseudarthrosen eine weiterhin wenig verstandene, komplexe und häufige Komplikation bei Frakturen, vor allem der unteren Extremität.

Die klinisch relevanteste Klassifikation nach Weber und Cech beruht ausschließlich auf zweidimensionaler Röntgendiagnostik [4]. Nicht berücksichtigt werden dabei die inzwischen vielen anderen bekannten Risikofaktoren für Pseudarthrosen, wie eine komplexe und infizierte Fraktur [2, 47], eine suboptimale primäre osteosynthetische Versorgung der Fraktur [23, 32, 40], Alkohol- und Nikotinabusus [24, 39], Medikamenteneinnahme [24, 39] oder systemische Vorerkrankungen [38], wie z. B. Diabetes mellitus [24].

Das Non Union Scoring System (NUSS) versucht möglichst viele dieser Faktoren zu berücksichtigen und über eine reine Klassifikation hinaus auch eine spezifische Therapieempfehlung zu geben [5, 6]. Aber auch hier werden unterschiedliche Lokalisationen der Pseudarthrose, z.B. des betroffenen Knochens, und daraus resultierende unterschiedliche Therapiemöglichkeiten nicht berücksichtigt.

Zielsetzung dieser Arbeit war es, spezifisch für das proximale Femur, Einflussfaktoren auf die Pseudarthrosenausheilung zu verifizieren und zu identifizieren, und außerdem durch Vergleich der unterschiedlichen Osteosyntheseverfahren und deren Outcome die beste Therapie herauszuarbeiten. Darüber hinaus war es Ziel, eine für den klinischen Alltag anwendbare und für das proximale Femur spezifische und patientenindividualisierte Therapieempfehlung anhand eines modifizierten NUSS zu erarbeiten.

#### 4.1 Allgemeiner Vergleich von Femurpseudarthrosen mit der aktuellen Literatur

Initial wurden in unserer Studiengruppe 1.140 Patienten mit Pseudarthrose, die zwischen 2009 und 2016 an der BG Unfallklinik Tübingen behandelt wurden, in die Datenanalyse eingeschlossen. Um eine detaillierte Analyse zu gewährleisten, wurden diese anhand der verschiedenen anatomischen Lokalisationen der Knochen aufgeteilt.

Bisherige Studien konnte diese Gesamtzahl an eingeschlossenen Pseudarthrose-Fällen nicht erreichen. 2011 analysierten Abumunaser *et al.* [62] 40 Pseudarthrosen ohne weitere Berücksichtigung der spezifischen Lokalität.

Das NUSS wurde bereits von Calori *et al.* [6] selbst an 300 Pseudarthrosen validiert; dabei wurden 51 Femurpseudarthrosen berücksichtigt.

Am besten vergleichbar mit der hier vorliegenden Arbeit ist die Studie von Amorosa *et al.* [7] aus dem Jahre 2013. Sie basiert auf einer Analyse von 78 Femurpseudarthrosen; dabei waren 46 Pseudarthrosen am proximalen Femur und 32 Pseudarthrosen am distalen Femur verortet. Eine genaue Unterscheidung dieser unterschiedlichen Lokalitäten fand nicht statt. Außerdem wurden nur Pseudarthrosen eingeschlossen, welche mit einer 95° - Winkelplatte behandelt wurden. Ein Vergleich verschiedener Operationstechniken fand demnach nicht statt.

Ebenfalls nicht genauer analysiert wurden die ca. 25 erfassten Einflussfaktoren, wie z.B. Nikotinabusus und die Anzahl der Voroperationen.

In der vorliegenden Studie wurden verschiedenen Operationstechniken verglichen. Dabei wurden vor allem die Winkelplatte und der intramedulläre Nagel bzw. dessen Dynamisierung verwendet. Darüber hinaus wurde der genau Entstehungs- und Therapieverlauf anhand über 80 verschiedener Einzelfaktoren bei insgesamt 59 proximalen Femurpseudarthrosen analysiert.

Somit untersucht unserer Arbeit die uns bekannt bisher größte Gruppe an proximalen Femurpseudarthrosen. Die Wahrscheinlichkeit statistisch signifikanter Aussagen zu den unterschiedlichen Gruppen, Therapiemöglichkeiten und Risikofaktoren zu identifizieren wird mit steigender



Patientenzahl größer. Auch die Streubreite einzelner Werte wie Alter und CCD-Winkel reduziert sich bei Analyse eines größeren Kollektivs.

## **4.2 Retrospektive Datenanalyse**

### **4.2.1 Risikofaktoren für Pseudarthrosen**

Die Analyse von Risikofaktoren für Pseudarthrosen gestaltete sich aufgrund des retrospektiven Studiendesigns erschwert. Da keine Vergleichsgruppe ohne Pseudarthrose nach proximaler Femurfraktur vorlag, ist ein Vergleich der erhobenen Daten mit dem Gesamtkollektiv der proximalen Femurfrakturen nicht möglich.

Eine entscheidende Besonderheit in den erhobenen Daten ist, dass im Kollektiv etwa zwei Drittel der Patienten weiblich war und nur ein Drittel der erfassten Pseudarthrosen bei Männern auftraten. Die männlichen Patienten waren dabei mit durchschnittlich 46,77 Jahren deutlich jünger als die weiblichen Patienten, welche im Schnitt 64,46 Jahren alt waren. Dieser Unterschied ist statistisch hoch signifikant ( $p < 0,01$ ).

Es fehlt jedoch ein Vergleich mit dem Gesamtkollektiv der proximalen Femurfrakturen. Möglicherweise tritt auch schon die proximale Femurfraktur bei älteren weiblichen Patienten statistisch signifikant häufiger auf. Entsprechend wäre das Geschlecht und Alter keine Risikofaktoren für die Entstehung von Pseudarthrosen am proximalen Femur.

Über das statistische Bundesamt wurde die Anzahl und Altersverteilung aller Femurfrakturen in Deutschland für das Jahr 2020 abgefragt [66] (Tabelle 8). Eine Spezifizierung für proximale Femurfrakturen ist dabei leider nicht möglich. Hier zeigt sich, dass Femurfrakturen bei Frauen ca. doppelt so häufig auftreten wie bei Männern. Dieser Unterschied manifestiert sich vollständig in der Altersgruppe der über 65-Jährigen. Demnach scheint die Alters- und Geschlechtsverteilung der Pseudarthrosen eher von der Verteilung der Femurfrakturen abhängig zu sein. Zur genaueren Analyse und Beurteilung dieses Sachverhaltes ist ein Vergleich mit dem Gesamtkollektiv der proximalen Femurfrakturen in zukünftigen prospektiven Studien anzustreben.

**Tabelle 8:** Femurfrakturen im Jahre 2020 in Deutschland aufgeteilt nach Geschlecht und Alter erhoben vom statistischen Bundesamt [66]

Altersgruppe	weiblich	männlich
unter 20 Jahre	951 Femurfrakturen	2.212 Femurfrakturen
20-65 Jahre	9.855 Femurfrakturen	12.261 Femurfrakturen
über 65 Jahre	121.768 Femurfrakturen	48.739 Femurfrakturen
Gesamt	132.574 Femurfrakturen	63.212 Femurfrakturen

Eine ähnliche geschlechtsabhängige Altersverteilung veröffentlichten Mills *et al.* [67] 2017 in einer Studie mit 4.715 Pseudarthrosen. Sie konnten eine erhöhte Inzidenz von Pseudarthrosen bei Männern im Alter von 25 – 34 Jahren und bei Frauen im Alter von 65 -74 Jahren nachweisen. Ähnlich wie in unserer Arbeit am proximalen Femur nachgewiesen werden konnte, zeigten Mills *et al.* eine Abnahme der Pseudarthroseninzidenz im hohen Alter [67]. Eine unterschiedliche Pseudarthroseninzidenz abhängig vom Geschlecht wurde von Mills *et al.* jedoch nicht nachgewiesen [67].

Zura *et al.* [68] analysierten 54.269 Patienten mit Frakturen im Jahre 2011 mit einer Pseudarthroseninzidenz von nur 2,5 %. Auch hier zeigten sich im Durchschnitt Patienten mit Ausbildung einer Pseudarthrose signifikant jünger als die Patienten, die keine Pseudarthrose entwickelten. Darüber hinaus waren Pseudarthrosen bei weiblichen Patienten häufiger. Eine statistische Signifikanz konnte aber von Zura *et al.* nicht nachgewiesen werden [68].

Generell wäre zur weiteren Analyse von Risikofaktoren zur Pseudarthrosenausheilung eine prospektives Langzeit-Studiendesign unter Einschluss aller Frakturen und Analyse der im Verlauf entstehenden Pseudarthrosen anzustreben.

#### 4.2.2 Einflussfaktoren für Pseudarthrosenausheilung

Unsere Untersuchungen analysieren den Einfluss bestimmter erhobener Faktoren auf die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit, spezifisch für das proximale Femur. Da alle zwischen 2009 und 2019 in Tübingen behandelten proximalen Femurpseudarthrosen eingeschlossen wurden, ist ein Bias durch das retrospektive Studiendesign durch das eventuell nicht-Erfassen einzelner Faktoren zu erwarten. Diese Gefahr besteht vor allem bei der Raucher- und

Medikamentenanamnese sowie den Vorerkrankungen, da diese nur passiv aus dem Prämedikationsbogen der Anästhesie erhoben werden konnten und nicht prospektiv über Angabe des Patienten selbst erfolgen konnten.

In der bisherigen Literatur gibt es keine Analyse von Einflussfaktoren für die Pseudarthrosenausheilung spezifisch für das proximale Femur. Allerdings sind viele der hier nachgewiesenen Einflussfaktoren in der Literatur als Risikofaktoren für die Entstehung von Pseudarthrosen allgemein bekannt [2, 10, 23, 24, 32, 40-47].

Statistisch signifikante Einflussfaktoren für eine schlechtere Ausheilung einer Pseudarthrose in der vorliegenden Studie waren dabei das weibliche Geschlecht, eine niedrige Erythrozytenzahl sowie ein verminderter Hämoglobinwert. Nahe an der Signifikanz war der Einfluss des Alters.

Der in der Literatur beschriebene Zusammenhang von Geschlecht und Alter bezogen auf eine Pseudarthrosenausbildung wurde bereits im vorausgehenden Kapitel ausführlich dargestellt.

Ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Pseudarthrosenrisiko bzw. einer schlechteren Pseudarthrosenausheilung und der Erythrozytenzahl oder dem Hämoglobinwert ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Chuang *et al.* [69] konnten bereits an 662 männlichen Patienten zeigen, dass ein erniedrigter Hämoglobinwert mit einer geringeren Knochenmineraldichte und einem höheren Risiko für Hüftfrakturen korreliert. Von den Autoren wurde auch vorgeschlagen, den Hämoglobinwert als Prädiktor für Osteoporose oder osteoporoseassoziierte Frakturen zu verwenden. Da die Erythrozytenzahl und der Hämoglobinwert i.d.R. miteinander korrelieren, ist es naheliegend, dass dieser Wert ebenfalls dafür verwendet werden kann. In der Zusammenschau der Daten von Chuang *et al.* und unserer Arbeit ist es demnach naheliegend, dass der Hämoglobinwert und die Erythrozytenzahl einen relevanten Einfluss auf die Pseudarthrosenausheilung nehmen können.

Eine Diuretikatherapie war in unserer Arbeit mit einer signifikant schlechteren Ausheilung verbunden. Bisher gibt es sehr wenig Literatur über den Einfluss von Diuretika auf den Knochen. Allerdings wurde 1983 von Wasnich *et al.* [70] an 1.368 Männern gezeigt, dass eine Einnahme von Thiaziddiuretika mit einer

signifikant höheren Knochendichte assoziiert ist. Dies stellt eigentlich ein Indiz für eine bessere Knochenqualität dar, und steht damit eher im Widerspruch zu den Ergebnissen dieser Studie. Weitere Studien zum Einfluss von Diuretika auf den Knochen sollten deswegen angestrebt werden.

Unsere Daten zeigen, dass eine signifikant längere Ausheilungszeit bei einem BMI > 25 auftrat und somit ein erhöhter BMI Einfluss auf die Ausheilung von Pseudarthrosen am Femur nimmt. In der Literatur zeigt sich ein komplexer Zusammenhang zwischen Übergewicht und der Knochenqualität sowie der Frakturrate. Proietto *et al.* [71] stellen in ihrer Übersichtsarbeit im Jahre 2000 dar, dass Übergewicht mit einem Körperfettanteil von über 33 % zu einer schlechteren Knochenqualität und einer höheren Frakturrate führt.

Darüber hinaus ist Übergewicht oft mit einem metabolischen Syndrom und damit mit einem Diabetes, bzw. Prädiabetes assoziiert. Diabetes mellitus ist ein bekannter Risikofaktor für Pseudarthrosen [24]. Somit könnte auch hier eine Ursache für die längere Pseudarthrosenausheilungszeit bei übergewichtigen Patienten liegen. Für Patienten mit Diabetes mellitus zeigte sich dies allerdings anhand unserer Daten nicht. Dies könnte an der zu niedrigen Patientenzahl liegen.

Bei septischen Pseudarthrosen sowie kardiovaskulären und malignen Vorerkrankungen zeigten sich statistisch nahe an der Signifikanz liegende Ergebnisse für eine verlängerte Ausheilungszeit.

Des Weiteren war eine zunehmende Anzahl der Vordiagnosen mit dem Trend der schlechteren Ausheilung und verlängerten Ausheilungszeit darstellbar, in der statistischen Analyse aber ohne Signifikanz.

Zura *et al.* [68] konnten bereits nachweisen, dass Pseudarthrosen häufiger bei Patienten mit mehreren Vordiagnosen auftraten. Weitere statistisch signifikante Risikofaktoren in deren Studie waren Übergewicht, Rauchen, rheumatoide Vorerkrankungen und Diabetes mellitus. Kein erhöhtes Risiko konnte für kardiovaskuläre Erkrankungen oder Nierenerkrankungen nachgewiesen werden. Übergewicht, Rauchen und rheumatoide Vorerkrankungen sind häufige, in der Literatur beschriebene Risikofaktoren für Pseudarthrosen [8, 24, 52].

Es finden sich in der Literatur und der vorliegenden Arbeit viele Übereinstimmungen bei den nachgewiesenen Risikofaktoren wie Übergewicht, Anzahl an Vorerkrankungen und Geschlecht, aber es gibt auch Unterschiede. So sind Diabetes mellitus, Rauchen und rheumatoide Erkrankungen in der vorliegenden Analyse der proximalen Femurpseudarthrosen ohne nachweisbaren Einfluss auf die Pseudarthrosenausheilung. Dagegen haben Patienten mit einer malignen oder kardiovaskulären Vorerkrankung die Tendenz für eine verlängerte Ausheilungszeit. Dieser Zusammenhang wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Gründe für diese Differenzen liegen möglicherweise in der spezifischen Analyse der Lokalität des proximalen Femurs, wogegen in der Literatur in der Regel generell Pseudarthrosen analysiert werden, um eine möglichst große Fallzahl zu erreichen. Außerdem werden in der Literatur Risikofaktoren für Pseudarthrosen analysiert. In dieser Studie ist der Schwerpunkt aufgrund des retrospektiven Studiendesigns aber auf Prädiktoren für die Pseudarthrosenausheilung und -ausheilungszeit gelegt. Aufgrund der spezifischen Analyse des proximalen Femurs wurden außerdem nur 59 Pseudarthrosen untersucht. Dies stellt zwar für diese Lokalisation die bisher größte uns bekannte Fallzahl dar. Für die statistische Auswertung eines solch komplexen Krankheits- und Therapieverlaufs und für die Beantwortung vieler Fragstellungen ist aber auch diese Fallzahl als noch zu gering anzusehen.

#### **4.2.3 Pseudarthrosentherapie**

Bezogen auf die Pseudarthrosentherapie gibt es für proximale Femurpseudarthrosen keine vergleichbare Literatur. Bisher wurde immer das Outcome einer spezifischen Therapie analysiert bzw. nur zwei spezifische Osteosyntheseverfahren verglichen. Außerdem wurde dabei in der Regel das gesamte Femur zusammengefasst und nicht zwischen proximal, distal und Femurschaft unterschieden [7, 47, 54, 55, 60].

So zeigten in der retrospektiven Vergleichsstudie von Amorosa *et al.* [7] bei der Anwendung der 95°-Winkelplatte am Femur generell in 71 Fällen eine Ausheilung von 77,5 % mit einer durchschnittlichen Heilzeit von 0,59 Jahren (7,10 Monaten). Am proximalen Femur lag die Ausheilungsrate bei 71,7 %.

In der vorliegenden Studie konnte in der ersten Operation therapieübergreifend in 62,71 % der Fälle eine knöcherne Konsolidierung spezifisch für das proximale Femur erreicht werden. Bei der Anwendung der Winkelplatte in 42 Fällen lag die Ausheilungsrate bei 66,7 % mit einer durchschnittlichen Heilungszeit von 0,93 Jahren (11,16 Monaten). Die Winkelplatte und der intramedulläre Nagel waren hinsichtlich der Ausheilungsrate verglichen mit den anderen Operationsverfahren statistisch signifikant besser. Insgesamt waren aber die Fallzahlen in den Vergleichsgruppen sehr klein. Deshalb sollte hier ebenfalls eine weitere Analyse in zukünftigen Studien mit größerem Kollektiv erfolgen.

Lotzien *et al.* [60] veröffentlichten 2018 eine Analyse von 40 proximalen Femurpseudarthrosen, die alle mit einer Klingenplatte therapiert wurden. Sie erreichten eine Heilungsrate von 92,5 % in durchschnittlich 11,63 Monaten. Dabei benötigten 32,5 % der Patienten mindestens eine weitere Revisionsoperation im Verlauf. Ein Vergleich mit anderen Operationsverfahren erfolgte nicht.

Auffällig im Vergleich der vorliegenden Studie mit Amorosa *et al.* [7] ist ein deutlich geringerer Anteil an infizierten Pseudarthrosen am proximalen Femur. In unserer Studie waren 15,3 % der Pseudarthrosen infiziert und bei 77,8 % dieser infizierten Pseudarthrosen konnte eine knöcherne Konsolidierung erreicht werden. Bei Amorosa *et al.* zeigten 28,2 % der Femurpseudarthrosen einen positiven Keimnachweis und es konnten davon nur 47,6 % der Fälle zur Ausheilung gebracht werden. Bei Lotzien *et al.* [60] waren nur 7,5 % der Pseudarthrosen infiziert. Eine Ausheilungsrate für die infizierten Pseudarthrosen wird nicht angegeben. Lotzien *et al.* beschreiben aber die Schaffung einer Girdlstonesituation bei infizierter Pseudarthrose im Verlauf [60].

Ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit analysierten Lotzien *et al.* [60] verschiedenste Einflussfaktoren auf die Pseudarthrosenausheilung, konnten aber für keinen Parameter eine statistische Signifikanz nachweisen. Bei der Pseudarthrosenklassifikation unterschieden sie nur die hyper- und atrophe Pseudarthrose nach Weber und Cech.

Amorosa *et al.* [7] erfassten zwar viele weitere Faktoren, wie z.B. die Anzahl der vorherigen Operationen und die intraoperative Spongiosaanwendung. Eine

Analyse auf den Einfluss der Pseudarthrosenausheilung veröffentlichen sie, anders als in der vorliegenden Studie, nicht.

Vaughn *et al.* [54] führten 2018 eine Metaanalyse von 31 Studien mit insgesamt 775 eingeschlossenen Femurpseudarthrosen durch. Sie verglichen dabei den Wechsel des intramedullären Nagels mit der Dynamisierung. Beim Nagelwechsel konnte eine knöcherne Konsolidierung in 84,79 % der Fälle erreicht werden, bei der Dynamisierung gelang dies nur in 66,41 % der Fälle. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

In der vorliegenden Studie konnte durch die Dynamisierung eine 100 %-ige Ausheilrate erreicht werden. Durch den Nagelwechsel gelang die Ausheilung in 83,3 % der Fälle. Beide Verfahren wurden jedoch nur bei einer jeweils sehr kleinen Fallzahl angewendet.

#### **4.2.4 Operatives Repositionsziel**

Eine häufige Ursache der Pseudarthrosenentstehung ist eine Fehlstellung der Achse. So empfiehlt die AO-Gesellschaft eine anatomische Reposition entsprechend der kontralateralen Seite [25]. Dementsprechend haben Amorosa *et al.* [7] in ihrer Studie eine operative Reposition mit maximaler Abweichung von 5° zur Gegenseite angestrebt. Andere Autoren empfehlen eine Valgisierung der Pseudarthrose [47, 56]. Eine statistische Auswertung der Ausheilungsrate in Abhängigkeit von dem operativen Repositionsergebnis gibt keiner der Autoren an. So zeigten Lotzien *et al.* [60] eine Valgisierung des CCD-Winkels um durchschnittlich 10°. Ein Vergleich mit der kontralateralen Anatomie oder Analyse der Ausheilungsrate in Abhängigkeit des erreichten CCD-Winkels erfolgte jedoch nicht.

Eine weitere Arbeit befasst sich mit der Korrektur des CCD Winkels am proximalen Femur, allerdings bei Schenkelhalsfrakturen Typ Garden III. Hackl *et al.* konnten hier eine bessere Ausheilungsrate und –zeit bei einer anatomischer Reposition im Vergleich zu einer valgisierender Reposition zeigen [72].

In der hier vorliegenden Analyse wurde der in der Pseudarthrosenoperation erreichte CCD-Winkel mit der kontralateralen Seite und dem CCD-Winkel der Primärosteosynthese verglichen. Eine statistische Signifikanz konnte aufgrund der geringen Fallzahl und der großen Streubreite nicht erreicht werden. Es lassen

sich aber verschiedene Trends erkennen. Eine Valgisierung der Pseudarthrose im Vergleich zum CCD-Winkel der primären Frakturosteosynthese scheint mit einer besseren Ausheilungsrate assoziiert zu sein. Laut unserer Daten sollte aber nur die Anatomie im Vergleich mit der Gegenseite wiederhergestellt werden. Eine vermehrte Valgisierung im Vergleich zur kontralateralen Seite, in Sinne einer Überkorrektur, hatte eine Tendenz zur schlechteren Ausheilung. Meist war eine Valgisierung der Pseudarthrose zur Wiederherstellung der Anatomie notwendig. Dies entspricht den Ergebnissen von Hackl et al. bei Schenkelhalsfrakturen Typ Garden III [72].

Jedoch zeigte sich in unseren Daten isoliert beim CCD-Winkel, ohne Vergleich mit der Primärosteosynthese oder der Gegenseite, kein Unterschied in der Ausheilungsrate. Ausgeheilte und nicht geheilte Pseudarthrosen hatten im Durchschnitt einen CCD-Winkel von 131°.

Insgesamt zeigten sich nur sehr geringe Differenzen zwischen den verschiedenen Gruppen, so dass keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte. Die erfassten CCD-Werte sind auch kritisch zu betrachten, da in der Kohorte oft keine Ganzbeinstandaufnahme vorlagen. Auch eine Rotationsfehlstellung in den Röntgenbildern und damit ein verfälschter CCD-Winkel kann nicht sicher ausgeschlossen werden. In einzelnen Fällen lagen insbesondere von der Primärosteosynthese nur eingescannte Papierausdrücke vor. Damit verbunden sind schlechte Messmöglichkeiten und mögliche Messungenauigkeiten.

Außerdem wurde in unserer Analyse ein CCD-Winkel mit einer Differenz kleiner 15 Grad zur Gegenseite als anatomisch gewertet. Diese Abweichung ist in der Literatur bisher nicht diskutiert und ist daher eine willkürlich festgelegte Grenze, welche eine relativ große Abweichung erlaubt. In zukünftigen Studien ist gegebenenfalls eine engere Grenze mit einer Abweichung von 5 Grad oder 10 Grad anzustreben. Dabei sollte auch das spezifische Osteosyntheseverfahren mit einbezogen werden.

Das für die Pseudarthrosenoperation gewählte operative Verfahren hängt auch vom CCD-Winkel der Pseudarthrose ab. Durch einen Nagelwechsel kann in der Regel keine Verbesserung des CCD-Winkels erreicht werden. Daher sollte



dieses Verfahren nur bei einem normwertigen CCD-Winkel angewendet werden. Die Winkelplatte dagegen bietet die Möglichkeit der Korrektur des CCD-Winkels und sollte deswegen bei Korrekturbedarf des CCD-Winkels gewählt werden. Dabei besteht natürlich immer das Risiko der unzureichenden oder überschießenden Korrektur. Durch unsere Analyse des CCD-Winkels über alle Osteosyntheseverfahren hinweg sind unsere Ergebnisse gegebenenfalls etwas unscharf. Dies sollte durch zukünftige Studien untersucht werden.

Insgesamt sind weitere vor allem prospektive Studien mit größeren Patientenkohorten und genauerer und standardisierter präoperativer Diagnostik notwendig, um die Bedeutung eines anatomischen, valgischen oder varischen CCD-Winkels sowohl im Rahmen der Primärosteosynthese als auch für die Pseudarthrosenentstehung, -therapie, -ausheilung und -ausheilungszeit zu evaluieren.

#### **4.3 Validierung des NUSS anhand der aktuellen Literatur**

Das NUSS wurde 2008 von Calori *et al.* [5] vorgestellt. Selbstkritisch geben sie zu, dass viele in der Literatur bekannte Einflussfaktoren für Pseudarthrosen eingeschlossen wurden, aber auch Faktoren, die auf der Erfahrung der Autoren ‚eminenzbasiert‘ zurückgeführt werden und die bisher nicht als Risikofaktoren nachgewiesen sind, z.B. der ASA-Score und der umgebende Weichteilstatus der Pseudarthrose. Eine breite Anwendung mit Validierung des NUSS wird durch die Autoren explizit gewünscht.

Die erste veröffentlichte Validierung des NUSS erfolgte 2011 durch Abumunasaer *et al.* [62]. In einer retrospektiven Studie wurden 40 Pseudarthrosen der unteren Extremität aus dem Zeitraum von 2002 bis 2009 analysiert. Die Autoren geben an, dass bei 17 Femur- und 23 Tibia-pseudarthrosen ihre Therapie der retrospektiv erhobenen NUSS-Therapieempfehlung entsprochen habe. Diese Aussage ist unserer Meinung nach bei einer retrospektiven Studie ohne Anpassung des NUSS kritisch zu sehen, da Werte, wie z. B. die Knochenqualität im retrospektiven Setting erschwert zu erheben sind.

2014 veröffentlichten Calori *et al.* [6] eine eigene Evaluation des NUSS unter Einschluss von 300 Pseudarthrosen an Röhrenknochen. Davon waren 51 am Femur lokalisiert. Trotz eines retrospektiven Studiendesigns konnten nach

Angaben der Autoren alle Werte des NUSS erhoben werden. Da Calori *et al.* [5] bereits 2008 das NUSS selbst veröffentlicht hatten, ist diese Angabe nachvollziehbar. Sie berichten von einer signifikanten Ausheilungsrate in allen vier Therapiegruppen, allerdings ohne Kontrollgruppen. Erneut wird eine weitere möglichst multizentrische Evaluation des NUSS von den Autoren gewünscht.

Die neueste Evaluation des NUSS wurde 2019 von van Basten Batenburg *et al.* [63] publiziert. 37 Tibiapseudarthrosen wurden eingeschlossen. Dabei konnte bei ca. 45 % der Fälle im Rahmen der ersten Pseudarthrosenoperation eine knöcherne Konsolidierung erreicht werden. Im Verlauf wurden insgesamt 73 % der Pseudarthrosen zur Ausheilung gebracht. Retrospektiv hätte, laut den Autoren, der Großteil der eingeschlossenen Patienten nach dem NUSS invasiver therapiert werden sollen als es tatsächlich erfolgt war. Ca. 57 % der Patienten wurde weniger invasiv therapiert als es das NUSS vorgeschlagen hätte. Ob eine bessere Ausheilungsrate daraus resultiert hätte, bleibt in der Studie hypothetisch. In ihrer Arbeit werden erstmals Limitierungen des NUSS aufgezeigt. Einige der Parameter sind im NUSS unklar definiert und lassen viel Raum für subjektive Interpretationen. Andere Werte, wie z.B. die Blutsenkungsgeschwindigkeit, waren für die meisten Patienten aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht erhebbar. Eine Spezifizierung des NUSS wurde somit auch von van Basten Batenburg empfohlen [63].

Alle drei bisher veröffentlichten Studien zur Evaluationen des NUSS weisen das NUSS als eine valide, objektive und verlässliche Methode der Klassifikation von Pseudarthrosen aus. Schwächen sind die bisher nur retrospektiv erfolgten Analysen. Außerdem wurde von Abumunasaer *et al.* [62] und Calori *et al.* [6] die Pseudarthrosenlokalisierung nicht berücksichtigt. Bei van Basten Batenburg *et al.* [63] findet sich die erste Evaluation für eine spezifische Lokalisation, in deren Fall für die Tibia. Außerdem erfolgte erstmals der Vergleich zwischen der erfolgten Therapie und der mit dem NUSS vorgeschlagenen Therapie. Zudem wurden erstmals Schwächen des NUSS aufgezeigt. Eine Anpassung des NUSS wurde jedoch nicht durchgeführt.

## 4.4 Eigene Validierung des NUSS

### 4.4.1 Modifikation des NUSS

In der vorliegenden Arbeit konnte der NUSS-Score für 40 proximale Femurpseudarthrosen erhoben werden. Eine Analyse des NUSS ist bisher für eine spezifische Lokalisation mit dieser Fallzahl nicht publiziert. Initial erfolgte, wie bereits im Material und Methoden ausführlich dargestellt, die Modifikation des NUSS. Berücksichtigt wurden dabei auch die Kritikpunkte von van Basten Batenburg *et al.* [63]. Ausgeschlossen wurden dabei die Knochenqualität, die Blutsenkungsgeschwindigkeit und der HbA1c.

Die Knochenqualität ist wie im ursprünglichen NUSS erfasst ein subjektiver Wert, welcher darüber hinaus nicht vorlag. Erhoben werden konnte der Wert nicht, da die Primäroperation oft *ex domo* erfolgt war und der Patient nach Diagnosestellung der Pseudarthrose zu uns verwiesen wurden. Selbst bei erfolgter Therapie in der BG Unfallklinik Tübingen war die Qualität des Knochens in der Regel nicht dokumentiert. Außerdem gibt es keine Standards, die die Knochenqualität festlegen oder die Notwendigkeit verlangen, dies zum Beispiel im Operationsbericht zu dokumentieren.

Im modifizierten NUSS wurde außerdem auf die Blutsenkungsgeschwindigkeit verzichtet, da bei dem eingeschlossenen Patientengut die Blutsenkungsgeschwindigkeit nicht untersucht worden war.

Durch Calori *et al.* wurden zwei Parameter zur Erfassung eines entzündlichen Geschehens im ursprünglichen NUSS etabliert. Durch das Ersetzen der Blutsenkungsgeschwindigkeit durch den CRP-Wert und das Beibehalten der Leukozytenzahl sind weiterhin zwei objektive und vergleichbare Verlaufsparemeter im modifizierten NUSS berücksichtigt.

Ergänzt wurde das modifizierte NUSS um den Hämoglobinwert. In unseren eigenen Ergebnissen konnten wir nachweisen, dass ein erniedrigter Hb-Wert mit einer signifikant schlechteren Ausheilungsrate assoziiert ist. Dadurch konnte diese vorgenommene Modifikation des NUSS direkt validiert werden.

Der HbA1c konnte im von uns modifizierten NUSS nicht berücksichtigt werden. Dieser Umstand ist dem retrospektiven Studiendesign geschuldet. Der HbA1c wird bei unseren Patienten nicht standardisiert untersucht und konnte deshalb

nicht eingeschlossen werden. In zukünftigen prospektiven Studien sollte dieser Wert zur weiteren Unterteilung des Diabetes mellitus dringend erfasst und eingeschlossen werden. Hier ist aber auch ein ökonomischer Faktor zu berücksichtigen, da die Bestimmung des HbA1c deutlich teurer ist als die Bestimmung des Glukosewert und deshalb im Rahmen einer Fraktur- oder Pseudarthrosentherapie nur in Einzelfällen bei Verdacht auf Diabetes oder entgleisten Blutzuckerwerten diese spezifische Laborwertbestimmung durchgeführt wird.

#### **4.4.2 Evaluation der einzelnen NUSS-Kriterien**

Alle erfassten NUSS-Kriterien wurde als Einzelprädiktoren hinsichtlich der Pseudarthrosenausheilungsrate getestet. Dabei konnte für den ASA-Score und den Weichteilstatus eine signifikant schlechtere Ausheilung mit steigender Punktzahl nachgewiesen werden.

In der Literatur ist ein hoher ASA-Score ein nachgewiesener Marker für Komplikationen nach Operationen an Knochen. Blanco *et al.* (83) zeigten 2019 dass Patienten mit einem ASA-Score größer III ein signifikant höheres Risiko für einen Infektverlauf nach Knie totalprothesenimplantation aufweisen.

Auch bei Operationen im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich war ein höherer ASA-Score signifikant mit einem längeren Krankenhausaufenthalt und mehrfachem Auftreten von Komplikationen assoziiert [73].

Anhand unserer Daten zeigt sich, dass ein höherer ASA-Score auch bei Knochenoperationen als ein Parameter für ein höheres Komplikationsrisiko dienen könnte.

Calori *et al.* [5] haben diese Merkmale basierend auf ihren Erfahrungen in das NUSS aufgenommen. In ihrer ursprünglichen Veröffentlichung 2008 wiesen sie daraufhin, dass für diese Kriterien bisher keine Evidenz hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die Pseudarthrosenheilung besteht. Durch den signifikanten Nachweis in unserer Arbeit können Calori *et al.* in ihrer Erfahrung und Einschätzung bestätigt werden.

#### 4.4.3 Vergleich Tübinger Therapie mit dem modifiziertem NUSS

Die in Tübingen erfolgte Pseudarthrosenoperation wurde ohne Berücksichtigung des NUSS geplant und durchgeführt. Die Möglichkeit, die retrospektiv errechneten Empfehlungen des modifizierten NUSS mit der tatsächlich in Tübingen erfolgten Therapie zu vergleichen, ist ein Vorteil des retrospektiven Studiendesigns. Es ergeben sich drei verschiedene Risikogruppen, die miteinander verglichen werden. Risikogruppe 1 wurde in Tübingen invasiver therapiert, als es das NUSS vorgeschlagen hätte. Risikogruppe 2 wurde in Tübingen so behandelt, wie es das NUSS empfohlen hätte und in Risikogruppe 3 war die Tübinger Therapie weniger invasiv, als vom modifiziertem NUSS angeraten worden wäre.

Denselben Vergleich machten bereits van Basten Batenburg *et al.* [63] im Rahmen der Analyse ihrer Tibiapseudarthrosen. Besonders bei fehlender Ausheilung war oft eine weniger invasive Therapie erfolgt, als vom NUSS empfohlen worden wäre.

In der vorliegenden Arbeit waren 82 % der Operationen am proximalen Femur invasiver, als das NUSS empfohlen hätte. Ein Unterschied in der Ausheilungsrate zeigte sich zwischen den invasiver und den nach dem NUSS behandelten Patienten nicht. Allerdings war ein Trend zur kürzeren Ausheilungszeit nachweisbar, wenn die erfolgte Therapie dem modifizierten NUSS entsprach. Dies ließ sich jedoch nur anhand einer kleinen Patientenkohorte mit 6 Pseudarthrosen zeigen. Dieses Ergebnis bekräftigt jedoch die Aussagekraft des NUSS, da bei gleicher Ausheilungsrate eine kürzere Heilungszeit erreicht wurde, wenn die Therapie entsprechend dem NUSS erfolgt war.

Der Unterschied, dass bei van Basten Batenburg *et al.* [63] mehr Pseudarthrosen weniger invasiv und in unsere Studie die meisten Pseudarthrosen invasiver behandelt wurden, als vom NUSS empfohlen worden wäre, lässt zwei mögliche Rückschlüsse zu:

Erstens erfolgte die Behandlung an zwei unterschiedlichen Lokalisationen: unsere Studie fokussiert auf das proximale Femur, die Kollegen analysierten Pseudarthrosen der Tibia. Ggf. wird bei proximalen Femurpseudarthrosen generell schneller invasiver therapiert als bei Tibiapseudarthrosen. Dies würde

für eine Berücksichtigung der anatomischen Pseudarthrosenlokalisierung im modifizierten NUSS sprechen, mit ggf. einer Spezifizierung für jede Lokalität. Zweitens erfolgte die Therapie in den beiden Studien durch unterschiedliche Behandlungsteams, welche ggf. eher zu invasiveren bzw. weniger invasiven Therapien tendieren. Hier zeigt sich der subjektive Ansatz der Wahl eines Therapieverfahren durch den chirurgischen Experten. Diese Erklärung wäre ein Zeichen für die Notwendigkeit eines Scores wie dem NUSS, um eine vergleichbare, objektive und standardisierte Pseudarthrosentherapie zu ermöglichen.

In der weiteren Analyse lag insgesamt mit steigender Punktzahl im modifiziertem NUSS eine schlechtere Ausheilungsrate vor. Dies bestätigt das modifizierten NUSS als Prädiktor für komplexere Pseudarthrosen mit schlechterer Heilungstendenz.

### Zusammenfassung

Schlussendlich zeigt sich anhand der Daten unserer Studie, wie bereits in den drei bisher erfolgten Evaluationen des NUSS, dass das NUSS als ein sehr guter und klinisch praktikabler Score für eine objektivere und standardisiertere Therapieplanung des komplexen Krankheitsbildes der proximalen Femurpseudarthrose und Pseudarthrosen allgemein dienen kann.

Wie bereits von van Basten Batenburg *et al.* [63] vorgeschlagen, empfehlen wir die Modifizierung des NUSS wie oben beschrieben. Dadurch ergibt sich ein für den klinischen Alltag gut anwendbares Werkzeug zur Planung einer Pseudarthrosentherapie.

### 4.5 Limitierungen der Studie

Die zwei größten Schwächen dieser Arbeit sind das retrospektive Studiendesign und die kleine Fallzahl. Beide Punkte wurden bereits an entsprechenden Stellen mehrfach diskutiert. Ein prospektives Studiendesign ist für die Aussagekraft einer Arbeit stets valider und erhöht das Evidenzlevel. Ein Vorteil des retrospektiven Designs in der vorliegenden Arbeit war allerdings die Möglichkeit der Auswertung von Kontrollgruppen bei der Evaluation des NUSS. Dies wäre in einer prospektiven Studie nur mittels Verblindung möglich gewesen. Die Umsetzung

eines verblindeten prospektiven Designs wäre mit der Notwendigkeit einer hohen Fallzahl nur multizentrisch und mit hohem Aufwand möglich gewesen.

Insgesamt konnten in dieser Arbeit 59 proximale Femurpseudarthrosen eingeschlossen werden. Dies ist eine kleine Anzahl, um das komplexe Krankheitsbild mit dem vielschichtigen Therapieverlauf zu analysieren. Im Vergleich mit der aktuellen Literatur zu Pseudarthrosen ist dies aber insbesondere für die spezifische Lokalisation einer Pseudarthrose am proximalen Femur eine vergleichsweise große und in einer solchen Studie bisher nicht beschriebene Fallzahl.

Bzgl. der Evaluation des NUSS stellt der initiale Ausschluss von Patienten, deren Pseudarthrose direkt mit einer Hüftgelenksendototalprothese behandelt wurde, eine Limitierung dar. Der Ausschluss erfolgte, da die Ausheilung von Pseudarthrosen analysiert werden sollte. Nach der primären Resektion der Pseudarthrose im Rahmen einer Implantation einer Hüfttotalendoprothese ist dies nicht mehr nötig, bzw. möglich. Bei der Analyse des NUSS kann so die nicht vorhandene Risikogruppe 4 im Tübinger Therapieregime erklärt werden. Die Aussagekraft des NUSS bezüglich der Risikogruppe 4 sollte deshalb in weiteren Studien evaluiert werden. Auf die Evaluation der Risikogruppen 1 bis 3 hat diese Limitierung jedoch keinen Effekt.

Eine weitere Limitierung dieser Arbeit ist die Auswertung der radiologischen Diagnostik und damit unter anderem die Beurteilung der Reposition der Primärosteosynthese und des CCD-Winkels. Eine standardisierte radiologische Diagnostik erfolgte bei den eingeschlossenen Patienten nicht. So waren Ganzbeinstandaufnahmen und Rotations-Computertomographien nur selten erfolgt.

Insbesondere die Bestimmung der CCD-Winkel kann durch Rotationsfehler fehlerhaft beeinflusst sein. Eine standardisierte radiologische Diagnostik mit beidseitigen Ganzbeinstandaufnahmen und bei Hinweis auf Rotationsfehler einer Rotations- Computertomographie würde eine ganzheitlichere und objektivere Interpretation und damit weitere Therapieplanung ermöglichen.

Zur weiteren Fehlervermeidung und Gewinnung weiterer Aussagekraft sollte ggf. zusätzlich zum CCD-Winkel eine Erfassung des medialen und lateralen

proximalen Femurwinkels erfolgen. Diese beziehen vor allem die Lage des Trochanters am Femur ein, welcher evtl. durch die ursprüngliche Fraktur verändert sein könnte.

Des Weiteren ist eine vollständige Erfassung aller Vorerkrankungen und eine standardisierte laborchemische Diagnostik aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht immer vollständig gegeben.

Eine weitere Limitierung ist, wie in vielen Studien, die unklare Patientencompliance. Insbesondere die postoperative Teil- und Aufbelastung der operierten Extremität konnte nicht kontrolliert und analysiert werden. Eine fehlgeschlagene Therapie aufgrund dieser fehlenden Compliance kann nicht erkannt werden und das Studienergebnis verfälschen.

#### **4.6 Ausblick**

Insgesamt sind weitere Studien zur Verbesserung des Verständnisses und der Therapie von Pseudarthrosen notwendig. Die Studien sollten prospektiv und multizentrisch sein. Eine standardisierte, radiologische und laborchemische Diagnostik sowie Anamnese sind anzustreben. Dadurch sollten bereits bewiesene Risikofaktoren berücksichtigt werden, aber auch Risikofaktoren eingeschlossen, die wie bisher eminenzbasiert einfließen, und dann im Verlauf validiert werden. In unserer Arbeit konnten wir den Einfluss des ASA-Score, der Erythrozytenzahl und des Hämoglobinwerts als Risikofaktoren validieren. Dieses sollte in prospektiven Studien bestätigt werden.

Bei der Anzahl der Vorerkrankungen, dem Einfluss des Alters und bei einer Diuretikatherapie zeigte sich ein mutmaßlicher Einfluss auf die Ausheilung einer Pseudarthrose am proximalen Femur, der ebenfalls weiter untersucht werden sollte.

Eine weitere spezifische Analyse der unterschiedlichen anatomischen Pseudarthrosenlokalisierung sollte bei zukünftigen Studien berücksichtigt werden, sodass evtl. spezifische Risikofaktoren für unterschiedliche anatomische Lokalisationen herausgearbeitet werden können. Insbesondere die Art der



chirurgischen Therapie und die notwendige Art und Weise, sowie die Qualität der Reposition sollte dabei beachtet werden.

In unserer Arbeit zeigte sich eine anatomische Reposition der Pseudarthrose am proximalen Femur entsprechend der kontralateralen Seite mit dem besten Ausheilungsergebnis. Dies war jedoch nicht statistisch signifikant und erfordert tiefergehende Analysen, ggf. unter Ergänzung weiterer anatomischer Parameter, wie dem medialen und lateralen proximalen Femurwinkel. Außerdem kann die benötigte Reposition von der Lokalisation der Pseudarthrose abhängen. Dies sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

In unserer Arbeit, wie auch in anderen Studien [6, 62, 63], konnte das NUSS als ein praxisorientiertes handliches Werkzeug für die Einschätzung und Therapieplanung von Pseudarthrosen validiert werden. In unserer Arbeit erfolgte eine der ersten Modifizierungen des NUSS zur Anwendung im klinischen Alltag, welche schon von anderen Autoren gefordert wurde [63]. Außerdem wurde das NUSS für das proximale Femur spezifiziert. Diese Anwendungen konnten wir bereits validieren, dies sollte ebenfalls in prospektiven Studien fortgeführt werden.

Deshalb empfehlen wir für die Therapie proximaler Femurpseudarthrosen unseren modifizierten NUSS (Tabelle 9) und plädieren für weitere Evaluationen sowie Anpassungen für andere Lokalitäten durch zukünftige Arbeiten.

**Tabelle 9:** Modifizierter NUSS spezifiziert für proximale Femurpseudarthrosen

Parameter	modifizierter NUSS	Punkte
<b>Knochen</b>		
offene Verletzung	geschlossen	0
	1° offen	1
	2°-3°a offen	3
	3°b-c offen	5
vorherige Knochenoperationen	keine	1
	< 2	2
	2 - 4	3
	> 4	4
Invasivität der vorherigen Operationen	minimal (Schraube, K-Draht)	0
	intramedulläre Osteosynthese (Nagel)	1
	extramedulläre Osteosynthese (Platte)	2

	Osteosynthese mit Spongiosa-/ Knochenplastik	3
Weber-Cech Klassifikation	hypertroph	1
	oligotroph	3
	atroph	5
Knochenausrichtung	CCD-Differenz <15° zur Gegenseite	0
	CCD-Differenz >15° zur Gegenseite	1
<b>Weichteilgewebe</b>		
Weichteilgewebe - Status	intakt	0
	reizlose Operationsnarbe	2
	Z.n. Weichteildefekt	3
	Z.n. komplexem Weichteildefekt (freier Lappen)	4
<b>Patient</b>		
ASA-Klassifikation	I-II	0
	III-IV	1
Diabetes mellitus	nein	0
	ja	1
Leukozyten	< 12.000 Zellen / $\mu$ l	0
	> 12.000 Zellen / $\mu$ l	1
C-reaktives Protein	< 20mg/l	0
	> 20mg/l	1
Hämoglobin	< 10g/dl	0
	> 10g/dl	1
Infektstatus der Pseudarthrose	aseptisch	0
	Z.n. septischem Verlauf	1
	akut septischer Verlauf	4
Steroidtherapie	nein	0
	ja	1
NSAR-Therapie	nein	0
	ja	1
Raucherstatus	nein	0
	ja	1
<b>Maximalpunktzahl</b>		38
<b>NUSS-Score (Maximalpunktzahl x2)</b>		76

## 5 Zusammenfassung

Zielsetzung unserer Arbeit war die vollständige Analyse der Therapie und des Outcomes von proximalen Femurpseudarthrosen, beginnend vom initialen Trauma, über die Primärosteosynthese und mögliche Folgeoperationen bis hin zur spezifischen Pseudarthrosentherapie. Dabei wurden Risikofaktoren für eine schlechtere Pseudarthrosenausheilung und verlängerte Ausheilungszeit analysiert.

Spezifisch analysiert wurde die operative Pseudarthrosentherapie mit besonderem Fokus auf das Osteosyntheseverfahren und das Repositionsergebnis.

Darüber hinaus sollte das von Calori *et al.* [5, 6] vorgeschlagene NUSS evaluiert werden. Dafür wurde der Score für die klinische Anwendung und spezifisch für proximale Femurpseudarthrosen modifiziert und dessen Therapieempfehlung mit der tatsächlich durchgeführten Therapie verglichen. Somit wurde der Vorschlag des modifizierten NUSS zur individuellen risikostratifizierten Therapieplanung bei proximalen Femurpseudarthrosen erarbeitet.

Als signifikante Risikofaktoren für eine schlechtere Pseudarthrosenausheilung konnte das weibliche Geschlecht, ein hohes Alter, eine Diuretikatherapie, ein niedriger Hämoglobinwert sowie eine niedrige Erythrozytenzahl nachgewiesen werden. Die signifikant beste Ausheilungsrate im Vergleich der Osteosyntheseverfahren wurde mit dem intramedullärem Nagel erreicht.

Einen signifikanten Einfluss auf die Ausheilungszeit hatte nur der BMI. So war bei einem BMI über 25 kg/cm<sup>2</sup> die Ausheilungszeit verlängert.

Für einige Parameter ließ sich ein Einfluss auf die Ausheilungsrate und -zeit erkennen. Dies blieb aber ohne statistische Signifikanz. So waren bei einer geringeren Anzahl an Vorerkrankungen, einem niedrigen ASA-Score, weniger knöchernen Voroperationen und einer Valgisierung des CCD-Winkels zur Wiederherstellung der Anatomie der Trend zur besseren Ausheilung zu erkennen. Ebenso waren viele knöchernen Voroperationen, viele Vorerkrankungen, ein hoher ASA-Score, atrophe und septische Pseudarthrosen und das nicht Anwenden einer Spongiosaplastik tendenziell mit einer längeren Ausheilungszeit assoziiert. Da hier eine statistische Signifikanz bei der kleinen

Fallzahl nicht nachgewiesen werden konnte, ist eine weitere Analyse in zukünftigen Studien erforderlich.

Das von Calori *et al.* vorgeschlagene NUSS wurde modifiziert. In der Analyse zeigte sich mit steigender Punktzahl und höherer Risikogruppe eine tendenziell schlechtere Ausheilungsrate, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Bei den einzelnen NUSS-Parametern war eine höhere Punktzahl beim ASA-Score und dem Weichteilstatus mit einer signifikant verlängerten Ausheilungszeit verbunden.

Im Vergleich der Empfehlung des modifizierten NUSS und der erfolgten Tübinger Therapie zeigte sich kein Unterschied in der Ausheilungsrate, jedoch der Trend zu einer verlängerten Ausheilungszeit, wenn invasiver therapiert wurde als das NUSS vorgeschlagen hätte. Auch hier konnten bei der geringen Fallzahl nur wenige statistische Signifikanzen erreicht werden. Das von uns vorgestellte modifizierte NUSS für das proximale Femur sollte in zukünftigen Studien weiter evaluiert werden, z.B. auch auf die verwendete Gradzahl der Valgisierung.

Zusammenfassend konnte das NUSS als gutes Klassifikationstool für Pseudarthrosen bestätigt werden. Jedoch zeigte sich auch die Notwendigkeit einer Modifikation für den klinischen Alltag. Des Weiteren scheint es sinnvoll, das NUSS für spezifische Pseudarthrosenlokalisationen bei den erhobenen Parametern und der Therapieempfehlung zu spezifizieren. Für proximale Femurpseudarthrosen schlagen wir das hier beschriebene modifizierte NUSS vor.

Damit lassen sich typische Risikopatienten bei der Therapie von proximalen Femurpseudarthrosen identifizieren. In unserer Arbeit präsentiert sich dieser typische Risikopatient als ältere, adipöse Frau mit einer leichten Anämie, die Diuretika einnimmt.

Weitere möglichst prospektive und multizentrische Studien zur Evaluation und ggf. weiteren Modifikation des NUSS wären wünschenswert.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Gesundheit, S., Gesundheitsberichterstattung des Bundes. *Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen)*. Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10. 07.09.2022; Available from: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=31062943&p\\_sprache=D&p\\_help=3&p\\_indnr=550&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=31062943&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=550&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=).
2. Biberthaler, P. and M. van Griensven, *Knochendefekte und Pseudarthrosen*. 1st ed. 2017: Springer.
3. Ekegren, C.L., et al., *Incidence, Costs and Predictors of Non-Union, Delayed Union and Mal-Union Following Long Bone Fracture*. *Int J Environ Res Public Health*, 2018. **15**(12).
4. Weber B and C. O., *Pathophysiology, biomechanics, therapy, results*. 1976: Hans Huber Publishers, Bern.
5. Calori, G.M., et al., *Classification of non-union: need for a new scoring system?* *Injury*, 2008. **39 Suppl 2**: p. S59-63.
6. Calori, G.M., et al., *Validation of the Non-Union Scoring System in 300 long bone non-unions*. *Injury*, 2014. **45 Suppl 6**: p. S93-7.
7. Amorosa, L.F., et al., *The use of the 95-degree-angled blade plate in femoral nonunion surgery*. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2014. **24**(6): p. 953-60.
8. Giannoudis, P.V., T.A. Einhorn, and D. Marsh, *Fracture healing: the diamond concept*. *Injury*, 2007. **38 Suppl 4**: p. S3-6.
9. Aumüller, G., et al., *Duale Reihe Anatomie*. 2nd ed. 2010: Springer.
10. Clarke, B., *Normal bone anatomy and physiology*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. **3 Suppl 3**: p. S131-9.
11. Platzer, W., *Taschenatlas Anatomie: Bewegungsapparat*. 11th ed. Vol. 1. 2013: Springer.
12. Sadat-Shojai, M., et al., *Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures*. *Acta Biomater*, 2013. **9**(8): p. 7591-621.
13. Rubin, C.T. and L.E. Lanyon, *Kappa Delta Award paper. Osteoregulatory nature of mechanical stimuli: function as a determinant for adaptive remodeling in bone*. *J Orthop Res*, 1987. **5**(2): p. 300-10.
14. Roodmann, G., *Cell biology of the osteoclast*. *Experimental Hematology*, 1999. **27**: p. 1229-1241.
15. Eriksen, E.F., D.W. Axelrod, and F. Melsen, *Bone Histomorphometry*. 1994: Raven Press.
16. AM, P., *Targeted and Nontargeted Bone Remodeling: Relationship to Basic Multicellular Unit Origination and Progression*. *Bone*, 2002. **30**(1): p. 5-7.
17. Delaisse, J.M., et al., *Matrix metalloproteinases (MMP) and cathepsin K contribute differently to osteoclastic activities*. *Microsc Res Tech*, 2003. **61**(6): p. 504-13.
18. Burr, D.B., *Targeted and nontargeted remodeling*. *Bone*, 2002. **30**(1): p. 2-4.
19. Kini, U. and B.N. Nandeesh, *Physiology of Bone Formation, Remodeling, and Metabolism*, in *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging*. 2012. p. 29-57.

20. Rupp, M., et al., *The Incidence of Fractures Among the Adult Population of Germany-an Analysis From 2009 through 2019*. Dtsch Arztebl Int, 2021. **118**(40): p. 665-669.
21. Einhorn, T.A., *The cell and molecular biology of fracture healing*. Clin Orthop Relat Res, 1998(355 Suppl): p. S7-21.
22. Einhorn, T.A. and L.C. Gerstenfeld, *Fracture healing: mechanisms and interventions*. Nat Rev Rheumatol, 2015. **11**(1): p. 45-54.
23. McKibbin, B., *The biology of fracture healing in long bones*. J Bone Joint Surg Br, 1978. **60-B**(2): p. 150-62.
24. Claes, L., S. Recknagel, and A. Ignatius, *Fracture healing under healthy and inflammatory conditions*. Nat Rev Rheumatol, 2012. **8**(3): p. 133-43.
25. Rüedi, T.P., R. Buckley, and C.G. Moran, *AO Principles of Fracture Management*. 2007: Thieme (Stuttgart).
26. Colnot, C., *Skeletal cell fate decisions within periosteum and bone marrow during bone regeneration*. J Bone Miner Res, 2009. **24**(2): p. 274-82.
27. Bolander, M.E., *Regulation of fracture repair by growth factors*. Proc Soc Exp Biol Med, 1992. **200**(2): p. 165-70.
28. Kolar, P., et al., *The early fracture hematoma and its potential role in fracture healing*. Tissue Eng Part B Rev, 2010. **16**(4): p. 427-34.
29. Balogh, Z.J., et al., *Advances and future directions for management of trauma patients with musculoskeletal injuries*. Lancet, 2012. **380**(9847): p. 1109-19.
30. Andrew, J.G., et al., *Inflammatory cells in normal human fracture healing*. Acta Orthop Scand, 1994. **65**(4): p. 462-6.
31. Einhorn, T.A., et al., *The expression of cytokine activity by fracture callus*. J Bone Miner Res, 1995. **10**(8): p. 1272-81.
32. Axelrad, T.W. and T.A. Einhorn, *Bone morphogenetic proteins in orthopaedic surgery*. Cytokine Growth Factor Rev, 2009. **20**(5-6): p. 481-8.
33. Khosla, S., J.J. Westendorf, and M.J. Oursler, *Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures*. J Clin Invest, 2008. **118**(2): p. 421-8.
34. Reumann, M.K., et al., *Production of VEGF receptor 1 and 2 mRNA and protein during endochondral bone repair is differential and healing phase specific*. J Appl Physiol (1985), 2010. **109**(6): p. 1930-8.
35. Iwaki, A., et al., *Localization and quantification of proliferating cells during rat fracture repair: detection of proliferating cell nuclear antigen by immunohistochemistry*. J Bone Miner Res, 1997. **12**(1): p. 96-102.
36. Claes, L., et al., *Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing*. J Orthop Res, 1997. **15**(4): p. 577-84.
37. Andrzejowski, P. and P.V. Giannoudis, *The 'diamond concept' for long bone non-union management*. J Orthop Traumatol, 2019. **20**(1): p. 21.
38. Giannoudis, P.V., et al., *The diamond concept - open questions*. Injury-International Journal of the Care of the Injured, 2008. **39**: p. S5-S8.
39. Gaston, M.S. and A.H. Simpson, *Inhibition of fracture healing*. J Bone Joint Surg Br, 2007. **89**(12): p. 1553-60.
40. Utvag, S.E., et al., *Influence of extensive muscle injury on fracture healing in rat tibia*. J Orthop Trauma, 2003. **17**(6): p. 430-5.

41. Brinker, M.R., et al., *Metabolic and endocrine abnormalities in patients with nonunions*. J Orthop Trauma, 2007. **21**(8): p. 557-70.
42. Brinker, M.R. and D.P. O'Connor, *Exchange nailing of ununited fractures*. J Bone Joint Surg Am, 2007. **89**(1): p. 177-88.
43. Recknagel, S., et al., *C5aR-antagonist significantly reduces the deleterious effect of a blunt chest trauma on fracture healing*. J Orthop Res, 2012. **30**(4): p. 581-6.
44. Groggaard, B., B. Gerdin, and O. Reikeras, *The polymorphonuclear leukocyte: has it a role in fracture healing?* Arch Orthop Trauma Surg, 1990. **109**(5): p. 268-71.
45. Recknagel, S., et al., *Experimental blunt chest trauma impairs fracture healing in rats*. J Orthop Res, 2011. **29**(5): p. 734-9.
46. Toben, D., et al., *Fracture healing is accelerated in the absence of the adaptive immune system*. J Bone Miner Res, 2011. **26**(1): p. 113-24.
47. Reumann, M.K., et al., *Pseudarthrosen am Femur inklusive Korrekturosteotomien*. Op-Journal, 2019. **35**(03): p. 310-317.
48. Platzer, W., *Taschenatlas Anatomie*. 11th ed. Vol. 1. 2013: Springer.
49. Cattaneo, R., M. Catagni, and E.E. Johnson, *The treatment of infected non-unions and segmental defects of the tibia by the methods of Ilizarov*. Clin Orthop, 1992. **280**: p. 143-152.
50. Rollo, G., et al., *The challenge of non-union in subtrochanteric fractures with breakage of intramedullary nail: evaluation of outcomes in surgery revision with angled blade plate and allograft bone strut*. Eur J Trauma Emerg Surg, 2017. **43**(6): p. 853-861.
51. Hak, D.J., et al., *Delayed union and nonunions: epidemiology, clinical issues, and financial aspects*. Injury, 2014. **45 Suppl 2**: p. S3-7.
52. Ruchholtz, S. and D.C. Wirtz, *Orthopädie und Unfallchirurgie essentials*. 3 ed. 2019: Georg Thieme Verlag KG
53. Everding, J., S. Rosslenbroich, and M.J. Raschke, *Pseudarthrosen der langen Röhrenknochen*. Chirurg, 2018. **89**(1): p. 73-88.
54. Vaughn, J.E., et al., *Systematic review of dynamization vs exchange nailing for delayed/non-union femoral fractures*. World J Orthop, 2018. **9**(7): p. 92-99.
55. Gonschorek, O., et al., *Pseudarthrosen an Femur und Tibia*. Trauma und Berufskrankheit, 2005. **7**(4): p. 258-265.
56. Benz, D., S.M. Tarrant, and Z.J. Balogh, *Proximal femur fracture non-union with or without implant failure: A revision technique with clinical outcomes*. Injury, 2020. **51**(8): p. 1925-1930.
57. Papagiannopoulos, G., H.D. Stewart, and P.G. Lunn, *Treatment of subtrochanteric fractures of the femur: a study of intramedullary compression nailing*. Injury, 1989. **20**(2): p. 106-10.
58. Chiang, J.C., et al., *Plate augmentation for femoral nonunion: more than just a salvage tool?* Arch Orthop Trauma Surg, 2016. **136**(2): p. 149-56.
59. Müller, M.E., et al., *Manual of Internal Fixation*. 3 ed. 1991.
60. Lotzien, S., et al., *"Revision of subtrochanteric femoral nonunions after intramedullary nailing with dynamic condylar screw"*. BMC Musculoskelet Disord, 2018. **19**(1): p. 448.

61. Giannoudis, P.V., et al., *Subtrochanteric fracture non-unions with implant failure managed with the "Diamond" concept*. Injury-International Journal of the Care of the Injured, 2013. **44**: p. S76-S81.
62. Abumunaser, L.A. and M.J. Al-Sayyad, *Evaluation of the calori et Al nonunion scoring system in a retrospective case series*. Orthopedics, 2011. **34**(5): p. 359.
63. van Basten Batenburg, M., I.B. Houben, and T.J. Blokhuis, *The Non-Union Scoring System: an interobserver reliability study*. Eur J Trauma Emerg Surg, 2019. **45**(1): p. 13-19.
64. Bortz, J., *Statistik: Für Human- und Sozialwissenschaftle*. 6 ed. 2005: Springer-Lehrbuch.
65. Rinne, H., *Taschenbuch der Statistik*. 3 ed. 2003: Wissenschaftlicher Verlag Harri Deutsch.
66. 2022 01.11.2022; Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1667311586344&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=23131-0002&auswahltext=&nummer=3&variable=3&name=GES025&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
67. Mills, L.A., S.A. Aitken, and A. Simpson, *The risk of non-union per fracture: current myths and revised figures from a population of over 4 million adults*. Acta Orthop, 2017. **88**(4): p. 434-439.
68. Zura, R., et al., *Bone fracture nonunion rate decreases with increasing age: A prospective inception cohort study*. Bone, 2017. **95**: p. 26-32.
69. Chuang, M.H., et al., *Low Hemoglobin Is Associated With Low Bone Mineral Density and High Risk of Bone Fracture in Male Adults: A Retrospective Medical Record Review Study*. Am J Mens Health, 2019. **13**(3): p. 1557988319850378.
70. Wasnich, R.D., et al., *Thiazide effect on the mineral content of bone*. N Engl J Med, 1983. **309**(6): p. 344-7.
71. Proietto, J., *Obesity and Bone*. F1000Res, 2020. **9**.
72. Hackl, S., et al., *Internal Fixation of Garden Type III Femoral Neck Fractures with Sliding Hip Screw and Anti-Rotation Screw: Does Increased Valgus Improve Healing?* Medicina (Kaunas), 2022. **58**(11).
73. Mehra, T., et al., *ASA score and procedure type predict complications and costs in maxillofacial reconstructive surgery: a retrospective study using a hospital administrative database*. Swiss Med Wkly, 2021. **151**: p. w20497.



## 7 Anhang

### 7.1 Tabellen

**Tabelle A 1:** Ausheilung in Abhängigkeit von der Gustilo-Anderson-Klassifikation, Polytraumatisierung und SHT im Rahmen des initialen Traumas zum Zeitpunkt der ersten Pseudarthrosenoperation bezogen auf die erfolgreiche bzw. nicht erfolgreiche Ausheilung. Dargestellt sind die absoluten und relativen Mengen und der p-Wert berechnet mit dem Exakten Fischer Test.

Variable	n	vorhanden	keine Heilung	Heilung	p - Wert	
Gustilo-Anderson-Klassifikation	58	0	54 (93,1 %)	11 (20,4 %)	43 (79,6%)	0,99
		2	2 ( 3,4 %)	0 ( 0,0 %)	2 (100,0 %)	
		3	2 ( 3,4 %)	0 ( 0,0 %)	2 (100,0 %)	
Polytraumatisierung	58	Nein	41 (70,7 %)	9 (22,0 %)	32 (78,0 %)	0,48
		Ja	17 (29,3 %)	2 (11,8 %)	15 (88,2 %)	
SHT	57	Nein	48 (84,2 %)	8 (16,7 %)	40 (83,3 %)	0,35
		Ja	9 (15,8 %)	3 (33,3 %)	6 (66,7 %)	
Polytraumatisierung und SHT	57	Nein	50 (87,7 %)	9 (18,0 %)	41 (82,0 %)	0,61
		Ja	7 (12,3 %)	2 (28,6 %)	5 (71,9 %)	

**Tabelle A 2:** Einfluss der Anzahl der Gustilo-Anderson-Klassifikation, Polytraumatisierung und SHT im Rahmen des initialen Traumas auf die Ausheilungsdauer mit Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert im t-Test für unabhängige Stichproben. Eine nicht angegebene Standardabweichung (/) bedeutet: es gab nur einen zutreffenden Fall und damit keine Standardabweichung. t-Test = t-Test für unabhängige Stichproben; ANOVA = Analysis of Variance

Variable	n	Ausprägung	Mittelwert	SD	p-Wert	TEST
Gustilo-Anderson-Klassifikation	46	0	1,05	0,09	0,25	ANOVA
		2	0,93	0,39		
		3	0,76	0,52		
Polytraumatisierung	46	Nein			0,97	t-Test
		Ja	1,03	0,61		
			1,04	0,60		
SHT	45	Nein			0,19	t- Test
		Ja	1,01	0,61		
			0,76	0,38		
Polytraumatisierung und SHT	45	Nein	1,08	0,62	0,36	t- Test
		Ja	0,82	0,39		

**Tabelle A 3:** Ausheilung in Abhängigkeit der Einfluss der Anzahl der Knochen- und Weichteiloperationen zum Zeitpunkt der ersten Pseudarthrosenoperation bezogen auf die erfolgreiche bzw. nicht erfolgreiche Ausheilung. Dargestellt sind die absoluten und relativen Mengen und der p-Wert berechnet mit dem Exakte Fischer Test.

Variable	n	vorhanden	Keine Heilung	Heilung	p - Wert
Knochenoperationen	59	0 1 ( 1,7 %)	1 (100,0 %)	0 ( 0,0 %)	0,27
		1 44 (74,6 %)	6 (13,6 %)	38 (86,4 %)	
		2 11 (18,6 %)	2 (18,2 %)	9 (81,8 %)	
		3 3 ( 5,1 %)	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)	
Weichteiloperationen	59	0 55 (93,2 %)	9 (16,4 %)	46 (83,6%)	0,15
		1 2 ( 3,4 %)	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)	
		4 2 ( 3,4 %)	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)	

**Tabelle A 4:** Einfluss der Anzahl der Knochen- und Weichteiloperationen auf die Ausheilungsdauer mit Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert im t-Test für unabhängige Stichproben. Eine nicht angegebene Standardabweichung (/) bedeutet: es gab nur einen zutreffenden Fall und damit keine Standardabweichung. t-Test = t-Test für unabhängige Stichproben; ANOVA = Analysis of Variance

Variable	n	Ausprägung	Mittelwert	SD	p-Wert	TEST
Knochenoperationen	47	0	0	/	0,25	ANOVA
		1	0,99	0,60		
		2	1,22	0,60		
		3	0,24	0		
Weichteiloperationen	45	0	0,99	0,59	0,16	ANOVA
		1	1,13	/		
		4	2,15	/		

**Tabelle A 5:** Einfluss der verschiedenen Vordiagnosen zum Zeitpunkt der ersten Pseudarthrosenoperation bezogen auf die erfolgreiche bzw. nicht erfolgreiche Ausheilung. Dargestellt sind die absoluten und relativen Mengen und der p-Wert berechnet mit dem Exakte Fischer Test.

Vorerkrankung	n	vorhanden	Keine Heilung	Heilung	p - Wert
Kardiovaskuläre Diagnose	59	Nein 37 (62,7 %) Ja 22 (37,3 %)	6 (16,2 %) 5 (22,7 %)	31 (83,8 %) 17 (77,3 %)	0,73 (3)
Diabetes mellitus	59	Nein 51 (86,4 %) Ja 8 (13,6 %)	9 (17,6 %) 2 (25,0 %)	42 (82,4 %) 6 (75,0 %)	0,64
Rheumatische Diagnose	59	Nein 50 (84,7 %) Ja 9 (15,3 %)	9 (18,0 %) 2 (22,2 %)	41 (82,0 %) 7 (77,8 %)	0,77
Psychiatrische Diagnose	59	Nein 57 (96,6 %) Ja 2 (3,4 %)	10 (17,5 %) 1 (50,0 %)	47 (82,5 %) 1 (50,0 %)	0,34
Pulmologische Diagnose	59	Nein 54 (91,5 %) Ja 5 (8,5 %)	10 (18,5 %) 1 (20,0 %)	44 (81,5 %) 4 (80,0 %)	0,99
Renale Erkrankungen	59	Nein 57 (96,6 %) Ja 2 (3,4 %)	11 (19,4 %) 0 (0,0 %)	46 (80,7 %) 2 (100,0 %)	0,99
Carcinomdiagnose	59	Nein 54 (91,5 %) Ja 5 (8,5 %)	10 (18,5 %) 1 (20 %)	44 (81,5 %) 4 (80,0 %)	0,99

**Tabelle A 6:** Einfluss der verschiedenen Vordiagnosen auf die Ausheilungsdauer mit Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert im t-Test für unabhängige Stichproben. Eine nicht angegebene Standardabweichung (/) bedeutet: es gab nur einen zutreffenden Fall und damit keine Standardabweichung.

<b>Vorerkrankung</b>	<b>n</b>	<b>vorhanden</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>p - Wert</b>
Kardiovaskuläre Diagnose	47	Nein	0,91	0,56	0,06
		Ja	1,25	0,64	
Diabetes mellitus	47	Nein	0,99	0,60	0,36
		Ja	1,23	0,61	
Rheumatische Diagnose	47	Nein	1,02	0,60	0,94
		Ja	1,04	0,66	
Psychiatrische Diagnose	47	Nein	1,03	0,60	0,39
		Ja	0,50	/	
Pulmologische Diagnose	47	Nein	1,03	0,63	0,74
		Ja	0,92	0,29	
Renale Erkrankungen	47	Nein	1,04	0,61	0,41
		Ja	0,68	0,07	
Carcinomdiagnose	47	Nein	0,97	0,59	0,05
		Ja	1,58	0,41	

**Tabelle A 7:** Einfluss der verschiedenen Medikamentengruppen zum Zeitpunkt der ersten Pseudarthrosenoperation bezogen auf die erfolgreiche bzw. nicht erfolgreiche Ausheilung. Dargestellt sind die absoluten und relativen Mengen und der p-Wert berechnet mit dem exakten Fischer Test.

Dauermedikation	n	Einnahme		Keine Heilung	Heilung	p - Wert
Statine	59	Nein	54 (91,5 %)	11 (20,4 %)	43 (79,6 %)	0,57
		Ja	5 ( 8,5 %)	0 ( 0,0 %)	5 (100,0 %)	
Heparine	59	Nein	38 (64,4 %)	6 (15,8 %)	32 (84,2 %)	0,45
		Ja	21 (35,6 %)	5 (23,8 %)	16 (76,2 %)	
Marcumar	59	Nein	55 (93,2 %)	11 (20,0 %)	44 (80,0 %)	0,99
		Ja	4 ( 8,3 %)	0 ( 0,0 %)	4 (100,0 %)	
ASS	59	Nein	56 (94,9 %)	11 (19,6 %)	45 (80,4 %)	0,99
		Ja	3 ( 5,1 %)	0 ( 0,0 %)	3 (100,0 %)	
Thrombin-Inhibitor	59	Nein	58 (98,3 %)	11 (19,0 %)	47 (81,0 %)	0,99
		Ja	1 ( 1,7 %)	0 ( 0,0 %)	1 (100,0 %)	
Blutdrucksenker	59	Nein	41 (69,5 %)	7 (17,1 %)	34 (82,9 %)	0,72
		Ja	18 (30,5 %)	4 (22,2 %)	14 (29,2 %)	
Steroide	59	Nein	54 (91,4 %)	10 (18,5 %)	44 (81,5 %)	0,99
		Ja	5 ( 8,5 %)	1 (20,0 %)	4 (80,0 %)	
Diuretika	59	Nein	51 (86,4 %)	7 (13,7 %)	44 (86,3 %)	0,03*
		Ja	8 (13,6 %)	4 (50,0 %)	4 (50,0 %)	
NSAR	59	Nein	36 (61,0 %)	5 (13,9 %)	31 (86,1 %)	0,31
		Ja	23 (39,0 %)	6 (26,1 %)	17 (73,9 %)	
PPI	59	Nein	36 (61,0 %)	6 (16,7 %)	30 (83,3 %)	0,74
		Ja	23 (39,0 %)	5 (21,7 %)	18 (78,3 %)	
Osteoporose- medikamente	59	Nein	54 (91,5 %)	9 (16,7 %)	45 (83,3 %)	0,23
		Ja	5 ( 8,5 %)	2 (40,0 %)	3 (60,0 %)	

**Tabelle A 8:** Einfluss der verschiedenen Medikamentengruppen auf die Ausheilungsdauer mit Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert im t-Test für unabhängige Stichproben. Eine nicht angegebene Standardabweichung (/) bedeutet: es gab nur einen zutreffenden Fall und damit keine Standardabweichung.

<b>Medikamente</b>	<b>n</b>	<b>Einnahme</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>p - Wert</b>
Statine	47	Nein	1,03	0,62	0,71
		Ja	0,92	0,43	
Heparine	47	Nein	0,95	0,59	0,25
		Ja	1,17	0,61	
Marcumar	47	Nein	1,04	0,62	0,58
		Ja	0,86	0,36	
ASS	47	Nein	1,03	0,61	0,80
		Ja	0,92	0,41	
Thrombin-Inhibitor	47	Nein	1,03	0,61	0,63
		Ja	0,73	/	
Blutdrucksenker	47	Nein	0,96	0,60	0,25
		Ja	1,19	0,60	
Steroide	47	Nein	1,01	0,58	0,51
		Ja	1,22	0,87	
Diuretika	47	Nein	1,01	0,58	0,61
		Ja	1,17	0,87	
NSAR	47	Nein	0,97	0,62	0,44
		Ja	1,12	0,58	
PPI	47	Nein	0,96	0,56	0,36
		Ja	1,13	0,67	
Osteoporose-medikamente	47	Nein	1,00	0,60	0,34
		Ja	1,35	0,57	

**Tabelle A 9:** Ausheilung in Abhängigkeit von den erfassten Laborparametern zum Zeitpunkt der ersten Pseudarthrosenoperation bezogen auf die erfolgreiche bzw. nicht erfolgreiche Ausheilung. Dargestellt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und der p-Wert berechnet mit dem t-Test für unabhängige Stichproben.

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>Ausheilung nein (Mittelwert/ Standardabweichung)</b>	<b>Ausheilung ja (Mittelwert/ Standardabweichung)</b>	<b>p- Wert</b>
Hämoglobinwert (g/dl)	59	12,87 (1,89)	14,24 (1,62)	0,02*
Erythrozytenzahl (Mio. Zellen / $\mu$ l)	59	4,27 (0,61)	4,75 (0,59)	0,02*
Leukozytenzahl (Zellen / $\mu$ l)	59	7,86 (2,40)	8,19 (2,90)	0,72
Quick-Wert	59	106,27 (11,54)	108,23 (12,51)	0,69
INR-Wert	59	0,98 (0,055)	0,97 (0,80)	0,63
PTT-Wert (s)	59	28,18 (2,04)	30,63 (5,74)	0,22
CRP-Wert (mg/l)	59	15,71 (23,58)	9,97 (25,66)	0,52

**Tabelle A 10:** Einfluss erfassten Laborparametern zum Zeitpunkt der ersten Pseudarthrosenoperation auf die Ausheilungsdauer mit p-Wert und Korrelationskoeffizient im Spearman-Test.

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Korrelatinskoeffizient</b>
Hämoglobinwert (g/dl)	47	0,15	R = -0,21
Erythrozytenzahl (Mio. Zellen / $\mu$ l)	47	0,40	R = -0,13
Leukozytenzahl (1000 Zellen / $\mu$ l)	47	0,97	R = -0,01
Quick-Wert	47	0,84	R = 0,03
INR-Wert	47	0,99	R = 0,00
PTT-Wert (s)	47	0,60	R = -0,08
CRP-Wert (mg/l)	47	0,52	R = 0,10

**Tabelle A 11:** Einfluss der Art der Pseudarthrosentherapie, dem Verfahrenswechsel und dem Verfahrenswechsel auf die Winkelplatte auf die Ausheilungsdauer mit Mittelwert, Standardabweichung und Testart. t-Test = t-Test für unabhängige Stichproben; ANOVA = Analysis of Variance

	n	Mittelwert	Standardabweichung	p - Wert	Testart
<b>Art der Pseudarthrosentherapie</b>					
Intramed. Nagel	36	0,85	0,40	0,60	ANOVA
Winkelplatte		0,93	0,61		
Dynamisierung		1,53	1,32		
Andere		0,94	0,11		
<b>Verfahrenswechsel</b>					
Nein	36	0,76	0,40	0,38	t-Test
Ja		1,00	0,64		
<b>Verfahrenswechsel auf Winkelplatte</b>					
Nein	36	0,95	0,62	0,96	t-Test
Ja		0,96	0,61		

**Tabelle A 12:** Einfluss der modifizierten NUSS-Kriterien auf die Ausheilungsdauer mit Mittelwert, Standardabweichung, p-Wert und Testart. Eine nicht angegebene Standardabweichung (/) bedeutet: es gab nur einen zutreffenden Fall und damit keine Standardabweichung. t-Test = t-Test für unabhängige Stichproben; ANOVA = Analysis of Variance

Variable	n	Mittelwert	SD	p-Wert	TEST
<b>Nuss-Gustilo</b>	35			0,43	t-Test
0		1,00	0,61		
3		0,70	0,56		
<b>NUSS-Invasivnes</b>	26			0,81	ANOVA
1		0,99	0,65		
2		0,95	0,74		
3		0,55	0,55		
<b>NUSS-Knochen Op</b>	36			0,90	t-Test
2		0,95	0,62		
3		0,98	0,60		
<b>NUSS-Weichteil:</b>	36			/	/
2		0,96	0,61		
3		/	/		



<b>NUSS-WeCe</b> Hypertroph Oligo Atroph	35	0,84 0,78 1,06	0,32 0,13 0,67	0,47	ANOVA
<b>NUSS-Infec</b> 0 1	36	0,95 0,98	0,62 0,53	0,94	t-Test
<b>Nuss-Align</b> 0 (< 15°) 1 (> 15°)	32	0,99 1,18	0,55 0,83	0,32	t-Test
<b>NUSS-ASA</b> 1-2 3-4	36	0,92 1,35	0,57 0,97	0,24	t-Test
<b>NUSS-Smoke</b> Nein Ja	36	0,92 1,01	0,62 0,59	0,66	t-Test
<b>NUSS-Steroide</b> Nein Ja	36	0,93 1,25	0,57 1,06	0,40	t-Test
<b>NUSS-NSAR</b> Nein Ja	36	0,94 1,00	0,65 0,54	0,79	t-Test
<b>NUSS-DM</b> Nein = 41 (89,1%) Ja = 5 (10,9%)	26	0,94 1,12	0,62 0,50	0,58	t-Test
<b>NUSS-HB</b> > 10 g/dl = 44 (95,7 %) < 10 g/dl = 2 (4,3 %)	26	0,94 1,55	0,61 /	0,32	t-Test
<b>NUSS-Leukos</b> < 12 = 43 (93,5 %) > 12 = 3 (6,5 %)	26	0,99 0,72	0,63 0,24	0,41	t-Test
<b>NUSS-CRP</b> < 20 = 40(87,0 %) > 20 = 6(13,0 %)	26	0,98 0,57	0,63 0,47	0,38	t-Test

## 8 Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die eingereichte Dissertation eigenständig verfasst, die für die Arbeit benutzten Hilfsmittel und Quellen genannt und die Ergebnisse beteiligter Mitarbeiter sowie anderer Autoren klar gekennzeichnet habe.

Die Arbeit wurde an der BG Unfallklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Fabian Stuby durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Andreas K. Nüssler, Herrn Prof. Dr. Fabian Stuby und Frau Dr. Marie Reumann.

Alle Daten wurden mittels des hauseigenen klinischen Informationssystems der Berufsgenossenschaftlichen Klinik Tübingen durch mich erhoben und ausgewertet.

Ich versichere, die Richtlinien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten an der Eberhard-Karls-Universität beachtet zu haben.

Ich habe weder die Dissertation oder Teile der Dissertation als Prüfungsarbeit bei einem anderen Fachbereich eingereicht noch ein Promotionsverfahren bei einer anderen Hochschule beantragt.

Ich versichere, dass alle von mir gemachten Angaben wahrheitsgemäß und vollständig sind.

Murnau und 18.11.2022, Hauke Hillrichs

## 8.1 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

H. Hillrich, A. Meder, L. Hägele, E. Wintermeyer, A.K. Nüssler, U. Stöckle, F. Stuby, M.K. Reumann - **Versorgung der Pseudarthrosen am proximalen Femur mittels Kondylenplatte** – Vortrag auf dem Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie (DKOU) Berlin 2018

## 8.2 Danksagung

Ich möchte mich bedanken bei

Herrn Prof. Dr. Fabian Stuby für das Ermöglichen dieser Arbeit sowie seine Unterstützung bei ihrer Umsetzung und darüber hinaus für die Geduld und die aufmunternden Worte zwischendurch.

Herrn Prof. Dr. Andreas K. Nüssler für seine kontinuierliche Unterstützung und Rückmeldung sowie die zur Verfügung gestellten Materialien und Geräte.

Frau Dr. Marie Reumann für die anhaltende, geduldige und unermüdliche Unterstützung und Motivation während der Arbeit. Das unerlässliche Lösen kleiner wie großer Probleme, das offene Ohr, die Denkanstöße und konstruktiven Diskussionen.

Einen besonderen Dank an die zwei Patientinnen aus den Fallbeispielen, die mit der Veröffentlichung ihrer Geschichten und ihrer Röntgenbilder einverstanden sind.

Allen Mitarbeitern des Siegfried Weller Instituts, die mit ihrer Hilfe und ihrem Engagement einen großen Teil zum Zustandekommen dieser Arbeit beigetragen haben.