

Aus der Med. Klinik m.S. Rheumatologie und Klinische Immunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Retrospektive Studie zu den potentiellen Risikofaktoren für
Frakturheilungsstörungen an der Charité - Universitätsmedizin
Berlin

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

vorgelegt von

Sarah Fügener

aus Erfurt

Datum der Promotion: 10.03.2017

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung: Retrospektive Studie zu den potentiellen Risikofaktoren für Frakturheilungsstörungen an der Charité - Universitätsmedizin Berlin	7
Summary: Retrospective study on potential risk factors for fracture-healing complications at the Charité Berlin	9
1. Einleitung.....	11
1.1. Frakturheilung.....	11
1.2. Frakturheilungsstörung	12
1.2.1. Alter und Geschlecht	13
1.2.2. Lebensstil	13
1.2.2.1. Rauchen	13
1.2.2.2. Weitere Lebensstilfaktoren	14
1.2.3. Medikamente	14
1.2.3.1. Glucocorticoide	14
1.2.3.2. Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR).....	15
1.2.4. Nebendiagnosen	15
1.2.4.1. Rheumatoide Arthritis	15
1.2.4.2. Arterielle Hypertonie	16
1.2.4.3. Diabetes mellitus Typ 2.....	16
1.2.4.4. Osteoporose	16
1.2.5. Lokale Faktoren.....	16
1.3. Zielstellung.....	17
2. Material und Methodik	19
2.1. Studiendesign	19
2.2. Ein-/Ausschlusskriterien für diese Studie.....	19
2.3. Patientensuche und Suchalgorithmus.....	21

2.4. Überprüfung der Daten	25
2.5. Kontrollgruppe.....	27
2.6. Erfassung der Patientendaten.....	31
2.6.1. Nebendiagnosen	32
2.6.2. Medikamenteneinnahmen	32
2.6.3. Lebensstil	33
2.6.4. Frakturhergang und weitere Informationen.....	33
2.6.4.1. Schmerz und Mobilität	34
2.7. Statistische Methodik zur Modellbildung	34
2.8. Aufbereitung der Ergebnisse und Zeitpunkt der Datenerhebung	35
3. Ergebnisse.....	37
3.1. SAP-Suchergebnisse	37
3.2. Generelle Faktoren	37
3.2.1. Alter und Geschlecht	37
3.2.2. Medikamente	38
3.2.3. Nebendiagnosen	39
3.2.4. Lebensstil	41
3.3. Statistische Modellbildung mit generellen Faktoren	42
3.3.1. Bestimmung der signifikanten Faktoren (univariable logistische Regression)	42
3.3.2. Multivariable logistische Regression.....	43
3.4. Lokale Faktoren	44
3.4.1. Seitenverteilung.....	44
3.4.2. Frakturlokalisierung	45
3.4.2.1. Frakturlokalisationen im Skelett	45
3.4.2.2. Frakturlokalisationen in den langen Röhrenknochen	46
3.4.2.3. Verteilung der Frakturhäufigkeiten in den jeweiligen Altersgruppen bei Frakturheilungsstörungen	46

3.4.3. Parameter des Frakturereignisses.....	47
3.4.3.1. Frakturzeitpunkt	47
3.4.3.2. Frakturhergang	48
3.4.4. Weichteilschaden	49
3.4.5. Schmerz und Mobilität	50
3.4.5.1. Schmerz.....	50
3.4.5.2. Mobilität	51
3.4.6. Verweildauer bei Frakturereignis	51
4. Diskussion	53
4.1. Diskussion genereller Faktoren.....	53
4.1.1. Alter und Geschlecht	53
4.1.2. Medikamente	54
4.1.2.1. Glucocorticoide	54
4.1.2.2. NSAR.....	56
4.1.3. Nebendiagnosen	57
4.1.3.1. Rheumatoide Arthritis	57
4.1.3.2. Arterielle Hypertonie	58
4.1.3.3. Diabetes mellitus Typ 2.....	59
4.1.3.4. Osteoporose	60
4.1.4. Lebensstil	61
4.1.4.1. Rauchen	61
4.1.4.2. Weitere Lebensstilfaktoren	61
4.2. Diskussion lokaler Faktoren	62
4.3. Mögliche Einschränkungen der Studie.....	65
Ausblick	67
Literaturverzeichnis	69
Eidesstattliche Versicherung	81

Lebenslauf.....	83
Publikationsliste.....	85
Danksagung	87

Zusammenfassung: Retrospektive Studie zu den potentiellen Risikofaktoren für Frakturheilungsstörungen an der Charité - Universitätsmedizin Berlin

Es wird vermutet, dass verschiedene Risikofaktoren wie Begleiterkrankungen und Medikamente den Knochenstoffwechsel und die Frakturheilung negativ beeinflussen. In Studien wurden bisher jedoch kaum Daten erhoben, die Frakturheilungsstörungen abhängig von Faktoren wie Begleiterkrankungen oder lokalen Gegebenheiten unabhängig von der Frakturlokalisation untersuchen. Das Ziel dieser Studie war es, die klinische Bedeutung von Begleiterkrankungen und weiterer Faktoren als Risikofaktoren für Frakturheilungsstörungen zu evaluieren.

Zur Analyse wurde eine monozentrische, retrospektive Studie in Form der Auswertung einer Datenbank des Zentrums für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Alle Patienten, die sich einer Operation an der Einrichtung zur Behandlung einer Frakturheilungsstörung im Jahr 2012 unterzogen, wurden eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Alter unter 18 Jahren bei der initialen Fraktur, offene Frakturen und Metastasen oder Tumore in der Nähe der Frakturlokalisation. Die Kontrollgruppe wurde alters- und fraktursprechend definiert. Es wurden 79 Patienten mit Frakturheilungskomplikationen und 187 ohne Probleme eingeschlossen.

In der statistischen Auswertung mit Hilfe der logistischen Regression wurde ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Frakturheilungsstörungen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis ($p = 0,028$ und Odds Ratio 12,1) und ein tendenziell erhöhtes Risiko bei Rauchern ($p = 0,075$ und Odds Ratio 1,7) nachgewiesen. Patienten mit Frakturheilungsstörungen nahmen häufiger Glucocorticoide und NSARs ein. Im Gegensatz zu Angaben aus der Literatur sind proximale Frakturen der langen Röhrenknochen bei Patienten mit Frakturheilungsstörungen in der vorliegenden Studie am häufigsten vertreten. Es zeigte sich weiter eine signifikant erhöhte Frakturlokalisation auf der rechten Seite (T-Test $p = 0,006$) (z. B. rechtes Bein) bei Patienten mit Frakturheilungsstörungen, wobei in der Kontrollgruppe und der Literatur die Frakturen häufiger auf der linken Seite entstehen.

Nach aktuellem Kenntnisstand ist dies die erste retrospektive Studie zu Risikofaktoren für Frakturheilungskomplikationen in Deutschland. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass die Erkrankung Rheumatoide Arthritis einen negativen Einfluss auf die Frakturheilung hat. [1]

Summary: Retrospective study on potential risk factors for fracture-healing complications at the Charité Berlin

Various risk factors, such as comorbidities and medications, might influence bone metabolism and fracture healing negatively. Yet, no current study has evaluated these risk factors for fracture healing complications independent of fracture location. The aim of this study was to identify potential risk factors for fracture healing complications.

This retrospective study is performed on the patient database of the Center for Musculoskeletal Surgery (Charité University Hospital Berlin). Patients undergoing a surgical treatment in 2012 regarding fracture healing complications were candidates for the study. Patients of an age below 18 by initial fracture, with open fractures, and with tumors or metastases closed to the fracture location were excluded. The study contains 79 patients with fracture healing complications and 187 age- and fracture-matched controls.

Statistical analysis was performed using the logistic regression. A significantly increased risk for the development of a fracture healing disorder is identified for patients with rheumatoid arthritis ($p = 0.028$, Odds Ratio 12.1). Smoking was identified to tend to result in fracture healing complications ($p = 0.075$, Odds Ratio 1.7). Furthermore, medication with glucocorticoids or NSAIDs was more often observed within the group of patients with fracture healing complications. In contrast to previous studies, proximal fractures of the long bones are most frequently associated with patients having fracture healing complications. Fracture locations at the right side (for example right leg) were significantly increased (t-test $p = 0.006$) in patients with fracture healing disorders with respect to patients without fracture healing disorders.

To our knowledge this is the first retrospective study focusing on risk factors for bone healing complications in Germany. Our results support the hypothesis that RA has a negative influence on the fracture healing process. [1]

1. Einleitung

Die Frakturheilung verläuft im Normalfall komplikationslos. Treten während des Heilungsvorganges eines Knochens Komplikationen auf, so spricht man von einer Frakturheilungsstörung.

Frakturen werden in Deutschland häufig beobachtet. So registrierte das statistische Bundesamt im Jahr 2013 171.470 Femurfrakturen (ICD-10 S72) [2]. Bei etwa 5-10% der Frakturen entstehen Heilungsstörungen. [3] Die retrospektive Analyse von Frakturheilungsstörungen kann einen Beitrag zur Ursachenfindung leisten und die Durchführung präventiver Maßnahmen ermöglichen.

1.1. Frakturheilung

Der Knochen hat wichtige Funktionen für die Stabilität des Körpers, die Hämatopoese und den Mineralstoffhaushalt. [4] Wirken zu starke Kräfte auf den Knochen oder ist der Knochen in seinem Aufbau gestört, kann eine Fraktur entstehen. [5] Bei Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis werden Frakturen häufiger beobachtet. [6] Die nach der Fraktur beginnende Heilung kann primär oder sekundär erfolgen. Bei der primären Knochenbruchheilung ist der Kontakt der Knochenfragmente vollständig erhalten. Die dabei erhaltene Durchblutung kann beispielsweise durch eine interfragmentäre Zugschraubenosteosynthese bei nicht dislozierten Frakturen stabilisiert werden. Im Frakturspalt wird direkt neuer Knochen gebildet. [7] Ein Großteil der Frakturen verheilt sekundär mit Bildung eines Kallus, da kein direkter Kontakt der Knochenfragmente besteht. Der Frakturspalt zwischen den Fraktarenden entsteht dabei durch eine Restbewegung bei der Ruhigstellung oder durch Dislokation der Knochenfragmente. [8]

Die Frakturheilung ist komplex reguliert und lässt sich in drei Phasen unterteilen. [9] Die Phasen der Entzündung, Reparatur und des Knochenumbaus verlaufen überlappend. [10] Zu Beginn entsteht durch den Knochenbruch an sich ein Frakturhämatom, welches Zellen vom peripheren und intramedullären Blut sowie Knochenmarkszellen enthält. [11] Das Frakturhämatom wird von Fibroblasten organisiert (weicher Kallus) und differenziert später zu Geflechtknochen (harter Kallus). Dieser wird im Zeitverlauf zu laminärem Knochen umgebaut, wobei das Gefäßsystem wieder hergestellt und der Kallus zurückgebildet wird. [12] [7]

Die Rolle des Immunsystems in der Frakturheilung ist noch nicht ausreichend verstanden. [5] Derzeitige Untersuchungen zeigen, dass durch das Einwandern von Immunzellen in das Frakturhämatom die inflammatorische Phase der Knochenheilung eingeleitet wird. Dabei kann die verlängerte oder chronische Produktion von Zytokinen schädlich für den Heilungsprozess sein. [13] In dieser initialen inflammatorischen Phase spielen die Sekretion von Tumornekrosefaktor alpha (TNF alpha), Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-11 und IL-18 eine wichtige Rolle für die weitere Rekrutierung von Immunzellen und die Induktion der Angiogenese. [13] [5] Hierbei ist ebenfalls das Vorhandensein von Hypoxie und von einem niedrigen pH-Wert wichtig. Nach dem Abschluss der Frakturheilung bleibt keine Narbe zurück, wobei die Stabilität und Belastbarkeit wiederhergestellt ist. [11]

1.2. Frakturheilungsstörung

Frakturheilungsstörungen beruhen auf einer komplexen Pathogenese mit vielen verschiedenen Einflussfaktoren. Für die verschiedenen Untergruppen der Frakturheilungsstörung gibt es keine einheitlichen Definitionen. [14] Um dennoch eine Vergleichbarkeit herzustellen, werden im Folgenden die im Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité verwendeten Definitionen der einzelnen Frakturheilungsstörungen vorgestellt. [15] Die klinischen und radiologischen Kriterien sind Grundlage für die Einteilung der Frakturheilungsstörungen.

Die Frakturheilung in Fehlstellung wird in langen Röhrenknochen mit mehr als 10° Angulation oder einer Verkürzung des Knochens in einer der Dimensionen um mehr als 10 mm analog zu in der Literatur vorhandenen Auswertungen verwendet. [16] Die Unterscheidung zwischen verzögerter Frakturheilung und Pseudoarthrose erfolgt anhand des zeitlichen Verlaufes. Als „verzögerte Frakturheilung“ wird im Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité eine Heilungszeit zwischen 4 bis 6 Monaten nach dem Frakturereignis definiert. [15] Die Pseudoarthrose grenzt sich von der verzögerten Frakturheilung als eine nicht vollständig verheilte Fraktur ab, die länger als 6 Monate nach dem Frakturereignis besteht. Als klinisches Kriterium für eine Frakturheilungsstörung werden die nach der Fraktur weiterhin bestehenden, vom Patienten und aus der ärztlichen Untersuchung beschriebenen funktionellen Defizite verwendet.

In den folgenden Kapiteln werden die derzeitigen Erkenntnisse zu einzelnen Risikofaktoren in der Frakturheilung anhand der Literatur erläutert.

1.2.1. Alter und Geschlecht

Im Rattenmodell konnte in der Studie von Aho et al. [17] gezeigt werden, dass die Formation von Knorpel und Knochen sowie die Knorpelresorption bei älteren Tieren verzögert ist. Meyer et al. fanden in ihren Studien [18] [8] [19] heraus, dass der Mineralienzuwachs im Kallus bei älteren Tieren vermindert ist. Außerdem wiesen Lu et al. [20] in ihrer Studie mit älteren Mäusen einen verspäteten Beginn der periostalen Reaktion, der Zelldifferenzierung, der Knochenformation, des Knochenumbaus sowie der Gefäßeinsprossung in den Knorpel nach. Östrogen spielt eine wichtige Rolle für die Steuerung des Knochenaufbaus. Es stimuliert die anabolen und reduziert die katabolen Knochenvorgänge. [21] Bei Frauen ist die Östrogenausschüttung nach der Menopause reduziert. Walsh et al. [22] wiesen in ihrem Rattenmodell vier Wochen nach dem Frakturereignis bei reduzierten Östrogenspiegeln einen schmaleren Knochen trabekel nach, wodurch es zu Instabilitäten der Knochenfragmente kam.

1.2.2. Lebensstil

1.2.2.1. Rauchen

In Deutschland rauchen, abhängig vom Bundesland, circa 27-35 % der Männer und 17-24 % der Frauen. [23] Der Anteil der täglich rauchenden Menschen nimmt mit dem Alter zu. [24] Robinson et al. [25] fanden ein gehäuftes Auftreten von Pseudoarthrosen bei Klavikulafrakturen im höheren Lebensalter, obwohl die Klavikulafrakturen vor allem bei jungen, männlichen Personen durch Sport- und Verkehrsunfälle auftreten. Als mögliche Ursache für die Pseudoarthrosen wurde neben dem erhöhten Alter auch der erhöhte tägliche Nikotinkonsum vermutet. [25]

Donigan et al. [26] und Zura et al. [27] fanden im Rattenmodell eine Korrelation zwischen Nikotin, verzögerter Frakturheilung und Pseudoarthrose sowie gehäuft auftretender Wundinfektion. Der negative Einfluss wurde mit der geringen Durchblutung aufgrund der vasokonstriktiven Effekte am Gefäßsystem, geringeren Oxygenierung und verzögerter Osteoblasten- und Osteoklastenaktivierung erklärt. [28]

1.2.2.2. Weitere Lebensstilfaktoren

Das Körpergewicht und der Alkoholkonsum sind zwei den Lebensstil stark beeinflussende Faktoren. In Bezug auf Alkoholkonsum und Frakturheilung wurden bisher wenige Daten veröffentlicht. Das Hauptaugenmerk lag bisher auf dem übermäßigen Alkoholkonsum. Ein exzessiver Alkoholkonsum hat einen osteopenen Effekt. [29] Als mögliche Ursache wird der dosisabhängige, negative Einfluss auf die Osteoblastenaktivität gesehen. [29] Eine reduzierte Knochenmasse, wie z. B. durch Osteopenie oder bei Osteoporose, gilt als ein weiterer möglicher Risikofaktor für Frakturen. [29]

Der Einfluss des Körpergewichtes auf die Frakturheilung wurde bisher kaum erforscht. Im Mausmodell konnten Histing et al. [30] keinen Zusammenhang zwischen Übergewichtigkeit und Entstehung einer Frakturheilungsstörung feststellen. Bei Untergewicht wurde eine geringere Knochenmasse beobachtet. [31] Ob das Körpergewicht einen möglichen Risikofaktor für die Entwicklung einer Frakturheilungsstörung darstellt, bleibt offen.

1.2.3. Medikamente

1.2.3.1. Glucocorticoide

Glucocorticoide sind Steroidhormone, die in der Nebennierenrinde (NNR) gebildet und über den Regelkreis Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-NNR gesteuert werden. [32] Im menschlichen Körper haben Steroidhormone vielfältige Wirkungen, z. B. auf den Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel sowie auf den Knochenstoffwechsel. Endogene Glucocorticoide haben durch sekundären Hyperparathyreodismus, verminderter Kalziumresorption im Darm und Sekretion von anabolen Hormonen einen Einfluss auf die Frakturheilung. [32] Unterschiedliche Studien zu exogenen Glucocorticoiden als Risikofaktor für Frakturheilungsstörungen sind in der Literatur vorhanden. [33] [34] [35] Dennoch unterscheiden sich die Studien stark in ihren Ergebnissen. Die retrospektive Datenanalyse von Hernandez et al. [33] anhand der Großbritannien-weiten Datenbank zeigte keinen Einfluss auf die Frakturheilung durch Glucocorticoideinnahme. Luppen et al. [35] vermuteten einen negativen Effekt von Glucocorticoiden auf die Frakturheilung anhand einer Studie im lapinen Frakturmodell. In dieser Studie wurden reduzierte Werte des Hormons Osteocalcin als möglicher Faktor identifiziert. Bei Osteocalcin handelt es sich um ein Peptidhormon, welches im Knochen von Osteoblasten freigesetzt wird und

Kalzium und Hydroxylapatit bindet. [36] Li et al. [34] wiesen hingegen in einem Rattenmodell negative Auswirkungen von Glucocorticoiden nach. Diese Studie zeigte eine verzögerte Differenzierung von Osteoprogenitorzellen und Osteoblasten, wobei eine reduzierte Kollagensynthese und eine Inhibierung der Osteogenese vermutet wurden. Hingegen zeigte der kurzzeitige perioperative Einsatz von Glucocorticoiden im Rattenmodell keinen negativen Einfluss auf die Frakturheilung. [34]

1.2.3.2. Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR werden häufig zur Behandlung von akuten Entzündungsgeschehen eingesetzt. Sie führen durch Hemmung der Cox-Enzymsynthese, beispielsweise nach einem Frakturereignis, zur Abschwellung und Schmerzreduktion. [37] Hernandez et al. [33] wiesen eine erhöhte Einnahme von NSAR bei Patienten mit Frakturheilungsstörungen nach. Hingegen zeigten Kurmis et al. [38], dass ein kurzzeitiger Einsatz von NSAR zu keinem signifikant erhöhten Risiko für Frakturheilungsstörungen führt. Ob die Einnahme von NSAR über einen längeren Zeitraum einen Einfluss auf den Frakturheilungsprozess haben kann, bleibt bisher ungeklärt.

1.2.4. Nebendiagnosen

In der Literatur sind verschiedene Begleiterkrankungen beschrieben, die negative Folgen für die Frakturheilung haben können. Im Folgenden werden die Rheumatoide Arthritis, die Arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus Typ 2 sowie die Osteoporose näher betrachtet.

1.2.4.1. Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis ist eine Erkrankung des rheumatischen Formenkreises und mit einer Prävalenz von 0,65% der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland auch die häufigste. [39] Die klinische Studie von Hernandez et al. zeigte einen negativen Einfluss der Rheumatoiden Arthritis auf die Frakturheilung. [33] Die häufig mit Rheumatoider Arthritis einhergehende Einnahme von NSAR wurde in dieser Studie berücksichtigt. Timmen et al. [40] untersuchten den Frakturheilungsprozess im Zusammenhang mit systematisch erhöhten Werten des Botenstoffs TNF alpha im Mausmodell. Es wurde beobachtet, dass systematisch erhöhte Werte von TNF alpha mit einer gestörten Frakturheilung in Verbindung stehen. TNF alpha ist ein Faktor, der zur Entstehung und zum Fortschreiten von chronisch entzündlichen Erkrankungen führt. [41]

1.2.4.2. Arterielle Hypertonie

Der Zusammenhang zwischen Frakturen, Frakturheilungsstörungen und arterieller Hypertonie ist bis zum jetzigen Zeitpunkt wenig untersucht. Yang et al. [42] konnten die Ergebnisse von Vestergaard et al. [43] bestätigen, dass die arterielle Hypertonie einen eigenständigen Risikofaktor für eine Fraktur bei Frauen darstellt. Es ist offen, ob arterielle Hypertonie einen Einfluss auf die Entstehung einer Frakturheilungsstörung hat.

1.2.4.3. Diabetes mellitus Typ 2

Diabetes mellitus Typ 2 wird ebenfalls mit Frakturheilungsstörungen in Verbindung gebracht. Perlman et al. [44] zeigten eine 28% Pseudoarthroserate bei Patienten mit diesem Diabetes nach Knöchelfusionen. Verschiedene klinische Studien [33] [45] [46] wiesen einen negativen Einfluss von Diabetes mellitus 2 auf die Frakturheilung nach, wobei diabetische Komplikationen sowie die adäquate Einstellung des Glucosespiegels im Blut eine entscheidende Rolle spielten.

1.2.4.4. Osteoporose

Bei Osteoporose handelt es sich um eine Erkrankung, die zu verringerter Knochendichte und zu gehäuften Frakturen führt. [47] Hadji et al. [48] untersuchten anhand einer retrospektiven Studie im Zeitraum 2006–2009 die Häufigkeit von Osteoporose-assoziierten Frakturen. Die Osteoporose-Prävalenz für 2009 lag in Deutschland bei 14% (Frauen 24%, Männer 6%). Mit der schlechteren Knochenstruktur gestaltet sich die Frakturversorgung schwieriger, da eingebrachte Materialien wie Schrauben und Platten nicht ausreichend fixiert werden können. [49] Diese schwierigeren Bedingungen könnten ein Grund sein für vermehrt auftretende Frakturheilungsstörungen bei Osteoporose.

1.2.5. Lokale Faktoren

Neben den generellen Faktoren untersuchten wir in der vorliegenden Studie auch lokale Faktoren, wie beispielsweise die Frakturlokalisierung. Nach Wissen der Autoren existieren keine Daten, die alle Knochen nach speziellen Fragestellungen untersuchten, wie z. B. Lokalisation „proximal oder diaphysär“. Karladani et al. [16] analysierten den Einfluss von lokalen Faktoren nur an Tibiaschaftfrakturen. Da die Frakturlokalisierung ein Auswahlkriterium für die Kontrollgruppe darstellt, werden die Ergebnisse mit Daten aus statistischen Erhebungen [50] sowie anderen Studien [51] [16] verglichen. Weitere

interessante Fragen befassen sich mit Frakturhergang, Frakturzeitpunkt und Seitenverteilung.

1.3. Zielstellung

Frakturheilungsstörungen treten bei 5-10% aller Frakturen auf [3] und haben ein Spektrum von verzögert heilenden, in Fehlstellung verheilenden oder nicht verheilenden Frakturen (Pseudoarthrosen). Die Krankheitsverläufe, die von vielen Behandlungen gekennzeichnet sind, können bei den Patienten zu Frustration und Entmutigung führen. Diese Menschen berichten von einem langen Leidensweg mit vielen Rückschlägen. Unfallchirurgen und Orthopäden berichten häufig von der schwierigen Aufgabe, diese langen Krankheitsverläufe der Frakturheilungsstörung zu einem positiven Resultat – einer erfolgreichen Frakturheilung – zu führen. Dem Gesundheitssystem entstehen durch den Arbeitsausfall und den erneut nötigen Behandlungen enorme Kosten.

Diese Arbeit hatte das Ziel, Risikofaktoren bei Patienten mit Frakturheilungsstörungen unabhängig von der Lokalisation zu erfassen und auszuwerten. In der Studie wurden Patienten erfasst, die im Kalenderjahr 2012 im Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité behandelt wurden. Diese klinische Arbeit sollte mögliche Zusammenhänge zwischen Frakturheilungsstörungen und patientenbezogenen Parametern ermitteln. Gegenstand dieser Arbeit war die Untersuchung von Faktoren wie Alter, Geschlecht, Erkrankungen, Lebensstil, Medikamente, die die beschriebenen Abläufe der Knochenheilung beeinflussen könnten. Diese Arbeit analysierte des Weiteren einen möglichen Einfluss von lokalen Faktoren wie Frakturlokalisierung, Frakturhergang, Seitenverteilung auf das Risiko für die Entstehung einer Frakturheilungsstörung. Die daraus hervorgehenden Ergebnisse haben das Potenzial in Zukunft einen neuen Blickwinkel auf Faktoren geben, die die Frakturheilung beeinflussen. Durch diese Untersuchung würde möglicherweise eine Prädisposition für die Entwicklung von Frakturheilungsstörungen vor ihrem Auftreten identifizieren. Die Berücksichtigung dieser Einflussfaktoren könnte für das Erkennen möglicher Risikopatienten von Vorteil sein. Die Erkenntnisse aus der Studie könnten zu einer Entlastung des Gesundheitssystems und zu einer Verbesserung der Situation für Patienten und Ärzte führen.

2. Material und Methodik

2.1. Studiendesign

Um die Risikofaktoren für Frakturheilungsstörungen zu objektivieren, wurde eine retrospektive Studie durchgeführt. Die Daten wurden dafür mit Hilfe eines für diese Studie entworfenen Suchalgorithmus und Auswertungsbogens erhoben. Eine Zustimmung der Ethikkommission der Charité (Aktenzeichen: EA1/349/13, vom 06.12.2013) lag vor. Allen Patienten wurde eine fortlaufende Identifikationsnummer (anonymisiert) vergeben, ausgehend vom Einschluss in die Studie.

Um die Patienten der Charité mit Frakturheilungsstörungen herauszufiltern, wurden die Frakturheilungsstörungen entsprechend der ICD-10-Kodierung (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) eingeteilt:

- M 84.0 – Frakturheilung in Fehlstellung
- M 84.1 – Nichtvereinigung von Fraktarenden (Pseudoarthrose)
- M 84.2 – Frakturheilung verzögert

Die Frakturheilungsstörungen wurde nach radiologischen und klinischen Kriterien eingeteilt (siehe 1.2. Frakturheilungsstörung) Bei fast allen Patienten waren die Röntgenaufnahmen verfügbar. Diese konnten zur radiologischen Validierung der Diagnose „Frakturheilungsstörung“ herangezogen werden. Es ermöglichte den Verlauf beim jeweiligen Patienten zu beurteilen und die dazugehörigen Kontrollpatienten festzulegen. Alle Röntgenbilder wurden in zwei Ebenen analysiert (anterior/posterior und seitlich). Für die Evaluation von radiologischen Aufnahmen wurden Kriterien in Rücksprache mit orthopädischen Fachärzten festgelegt, wie das Vorhandensein eines Frakturspalts oder von Knochenfragmenten, die Darstellung der Knochensubstanz sowie eine mögliche Achsenfehlstellung.

2.2. Ein-/Ausschlusskriterien für diese Studie

In diese Studie wurden Patienten eingeschlossen, die wegen einer Frakturheilungsstörung im Jahr 2012 im Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der

Charité behandelt wurden. Patienten mit den folgenden Ausschlusskriterien wurden von der Studie ausgeschlossen (Abbildung 1): Alter bei Frakturereignis unter dem 18. Lebensjahr, mit offener Fraktur, pathologische Fraktur und Tumoren oder Metastasen in der Lokalisation der Fraktur. Es wurden keine Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen es aufgrund von Implantat-/Materialversagen zur Frakturheilungsstörung kam. Ferner wurden alle Fälle ausgeschlossen, bei denen eine suboptimale Erstversorgung der initialen Fraktur als Grund für die Frakturheilungsstörung angesehen werden muss. Beispielsweise wurde ein Patient mit einer Radiusfraktur in Fehlstellung von der Studie ausgeschlossen, da die große Angulation nach der Frakturheilung durch die nicht ausreichend achsgerechte Reposition entstanden sein kann.

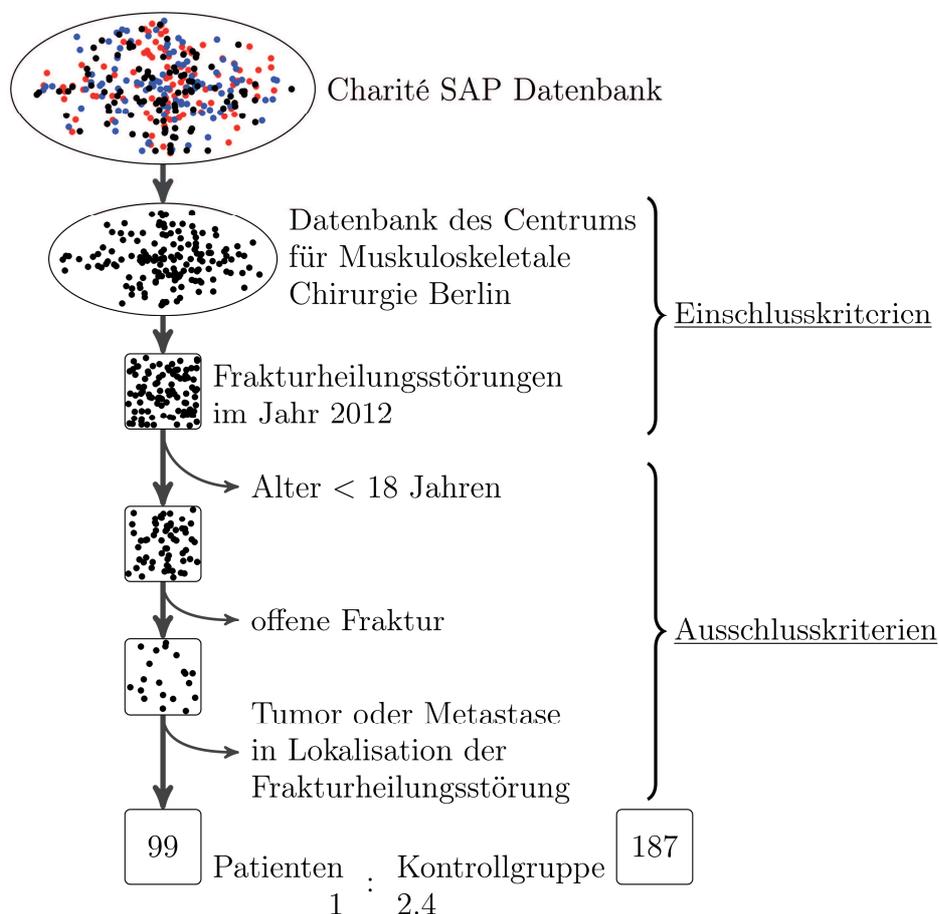


Abbildung 1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten dieser Studie

Bei stationären Aufenthalten zur Behandlung einer Fraktur oder Frakturheilungsstörung wurden im Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin umfassende Anamnesebögen erhoben, aus denen z. B. Medikamenteneinnahme und Nebendiagnosen hervorgehen. Nur anhand des ausführlich nachvollziehbaren

Krankheits- und Behandlungsverlaufes mit Hilfe der Akten und radiologischen Bilder konnte eine Evaluierung der Daten in Zusammenarbeit mit Fachärzten für Orthopädie und Unfallchirurgie stattfinden. Da diese Datenerhebung bei ausschließlich ambulant behandelten und dokumentierten Fällen nicht möglich ist, wurden solche Fälle von der Studie ausgeschlossen. Polytraumaereignisse als Frakturursache sind eingeschlossen worden. Für diese Patienten galten die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien. Da bei diesen Patienten häufig multiple Frakturen vorlagen, wurde das Ausschlusskriterium „offene Fraktur“ (Abbildung 1) auf den Knochen bezogen, an dem eine Frakturheilungsstörung entstand.

2.3. Patientensuche und Suchalgorithmus

Für die Patientensuche wurde das SAP-System der Charité genutzt. Da die Datenselektion mithilfe des SAP-System relativ komplex ist, wurde ein Fortbildungskurs zur SAP-Nutzung besucht und die hilfreiche Unterstützung durch das IT-Personal in Anspruch genommen. Um im SAP-System eine wissenschaftlich korrekte Suche nach Patienten mit Frakturheilungsstörungen durchzuführen, wurde eine Suchmaske eingerichtet. Diese Suchmaske ist unter den Menüpunkten SAP; Benutzermenü; Statistiken/Auswertung; Diagnosen (stationär) zu finden, siehe Abbildung 2 (Stand 20.05.2014).

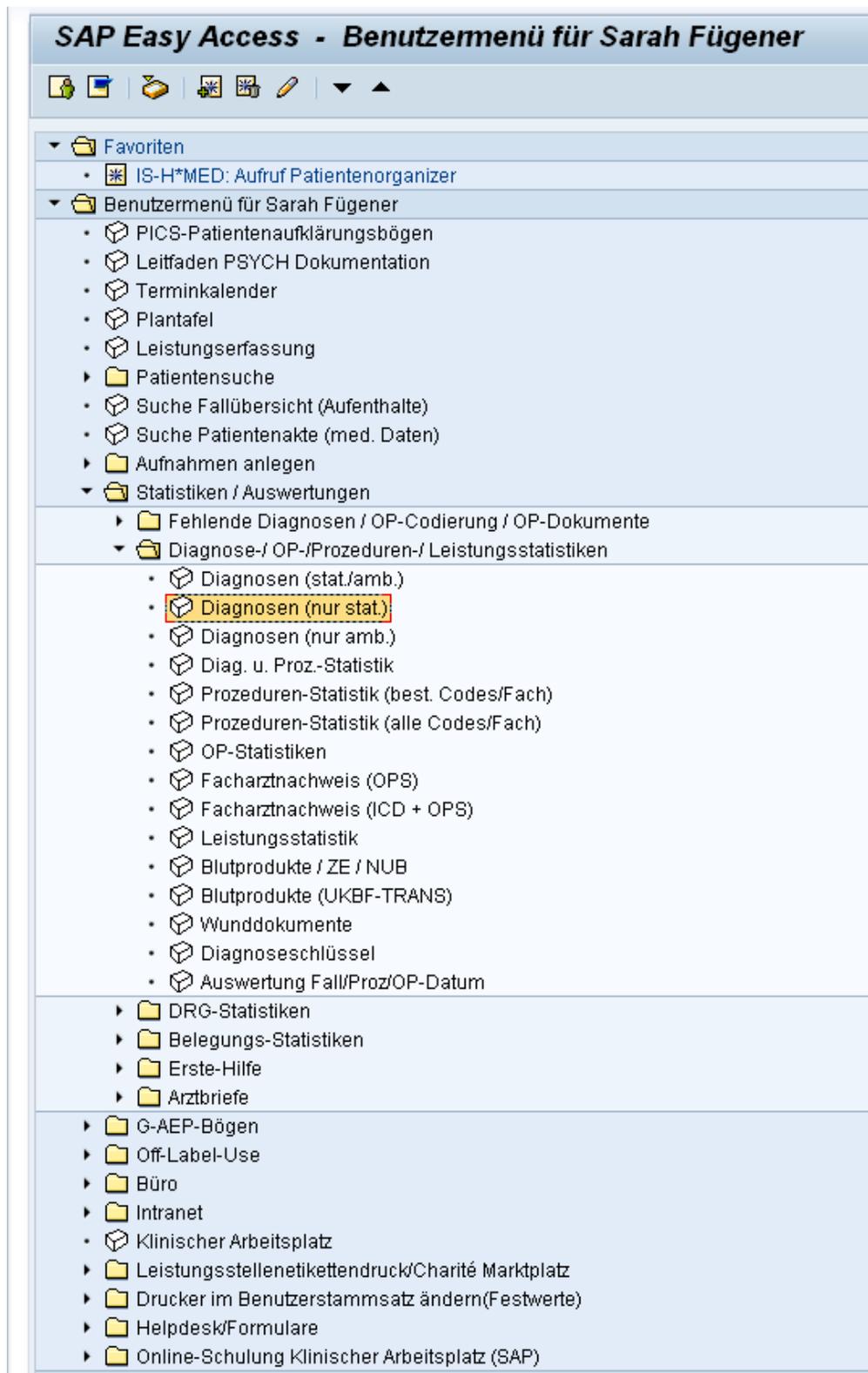


Abbildung 2: SAP-Benutzermenü zur Suche der Patienten mit Frakturheilungsstörung

Es wurden nur Patienten mit mindestens einem stationären Aufenthalt im Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité berücksichtigt. Diese Tatsache ist am

Menüpunkt „Diagnosen (nur stat.)“ zu erkennen. In Abbildung 3 ist ein SAP-Auswertungsreport für eine Abfrage mit nachfolgend beschriebenen Parametern zu sehen.

IS-H: Auswertungsreport für Diagnosen

Datenquelle...

Einrichtung CUB
 Auswertungszeitraum bis

Medizinische Daten

Katalog
 Diagnoseschlüssel bis 
 Anzahl der Operationen bis 

Diagnosearten

Alle Diagnosetypen Nur Einweisungsdiag. Nur Behandlungsdiag.

Weitere Klassifizierung für Behandlungsdiagnosen:

Aufnahmediagnosen Entlassungsdiagnosen Operationsdiagnosen
 Fachabteilungshauptd Krankenhaushauptdiag. DRG-Diagnosen

Administrative Daten

Fallselektion
 Fall bis 
 fachl. OrgEinheit  bis 
 pfleg. OrgEinheit bis 
 Bewegungstyp bis 
 Bewegungsart bis 
 Verweildauer bis 

Patientendaten

Geburtsdatum bis 

Geschlecht

männlich weiblich unbekannt

Listendarstellung

Layout Fälle aufreissen

Abbildung 3: SAP-Auswertungsreport zur Suche der Patienten mit Frakturheilungsstörung

Der Auswertungszeitraum wurde auf den Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2012 begrenzt. Damit wurde genau ein Kalenderjahr ausgewertet. Es konnten dadurch systematische Artefakte wie jahreszeitenbedingte oder mögliche patientenbezogene Präferenzen für eine Vorstellung im Jahresverlauf in der Klinik ausgeschlossen werden. Des Weiteren wurde die Auswertung auf das zurückliegende Jahr beschränkt, ausgehend vom ersten Auswertungszeitpunkt dieser Arbeit, dem 06.12.2013. Dadurch wurde sichergestellt, dass nicht mehr angewandte Therapieverfahren als potentielle Störfaktoren bestmöglich ausgeschlossen werden können. In der Auswertungsmaske des SAP-Programms musste auf die korrekte ICD-10-Kodierung geachtet werden. In dieser Studie wurden die im Auswertungszeitraum definierten ICD-Kodierungen verwendet und dadurch eine fehlerhafte Kategorisierungen verhindert. Die Frakturheilungsstörungen sind im ICD-10-System nach Diagnoseschlüsseln M 84.0*, M 84.1* und M 84.2* kodiert. Damit wird eine Erkrankung anhand eines Oberbegriffs (Buchstaben), eines Teilbereiches (zweistellige Zahl) eines Unterbereichs (zweistellige Zahl) sowie ggf. einer Spezialisierung/Lokalisation bezeichnet. Entsprechend ergibt sich für die Bezeichnung M 84.01 beispielsweise Frakturheilung in Fehlstellung: Schulterregion (Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk). Diese Kodierung wird im SAP-System hinterlegt und ist damit nachvollziehbar. Mit dem Anhang „*“ an die jeweiligen Diagnoseschlüssel in der Suchmaske wurde auf alle möglichen Werte an dieser Stelle erweitert. Dadurch wurden Frakturheilungsstörungen unabhängig ihrer Lokalisation eingeschlossen. Die Recherche wurde auf „nur Behandlungsdiagnosen“ eingegrenzt. Dadurch wurden „Verdachtsdiagnosen“ ausgeschlossen und sichergestellt, dass die Diagnose „Frakturheilungsstörung“ von einem Arzt im Zeitraum der Behandlung in der Charité kodiert wurde. Es wurden nur solche Fälle berücksichtigt, die im Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité stationär behandelt wurden. An den beiden Standorten „Mitte“ und „Virchow“ werden einheitliche Behandlungsstrategien („way to treat“) angewandt, womit ein einheitliches Vorgehen bei Frakturheilungsstörungen anzunehmen ist. Eine mögliche Beeinflussung der Frakturheilung durch unterschiedliche Behandlungsstrategien ist somit unwahrscheinlich.

Mit der so erstellten Suchmaske wurden im SAP-System Patienten herausgefiltert, die den gewünschten Kriterien entsprachen. Dabei ist anzumerken, dass Patienten fast immer mehrmals in der Liste erschienen. Bei einem neuen stationären Aufenthalt oder

einem neuen ambulanten Besuch in einem neuen Quartal desselben Jahres erhielt derselbe Patient eine neue Fallnummer und erschien damit als neuer Fall in der SAP-Recherche. Voraussetzung war die ICD-Kodierung für Frakturheilungsstörungen bei der erneuten Fallnummer. Entsprechend mussten derartige Dopplungen anschließend herausgefiltert werden. Die Ergebnisliste wurde in eine Excel-Liste exportiert. Dies war nötig, da die Suchergebnisse in SAP nur eine begrenzte Zeit gespeichert werden konnten. Auch wurden dadurch weitere Filterungen und zusätzliche Notizen zu den einzelnen Fällen ermöglicht. Nach der Sichtung der SAP-Suchergebnisse anhand der Daten aus dem SAP-Programm wurden die stationären Akten, falls vorhanden zum Zeitpunkt der Fraktur, immer jedoch auch zum Zeitpunkt der Behandlung der Frakturheilungsstörung in der Charité gesichtet. Weitere Daten wurden den Akten aus den Ambulanzen der Centren der Muskuloskeletalen Chirurgie der Charité (Mitte und Virchow) entnommen, sofern diese vorhanden waren.

Zum Einschluss des Patienten in die Studie wurden die Patientenakten standardisiert evaluiert. Eine Überprüfung der ICD-kodierten Diagnosen der Frakturheilungsstörung und Nebendiagnosen wie auch die Ein- und Ausschlusskriterien anhand der Beschreibung im Operationsbericht, den radiologischen Bildern und den Daten aus der Patientenakte, wie z. B. dem Aufnahmebogen, wurde durchgeführt. Auf diese Weise konnte eine hohe Datenqualität erreicht werden.

2.4. Überprüfung der Daten

Wie im vorigen Abschnitt beschrieben, konnten 99 Patienten mit Frakturheilungsstörungen aus der Datenrecherche identifiziert werden (Abbildung 1). Um die Fälle auf mögliche Fehleinschätzungen in der ersten Datenanalyse zu überprüfen, wurden in einem ersten Schritt alle Fälle mit Hilfe der radiologischen Bilder und erhobenen Daten erneut evaluiert und strukturiert kontrolliert. In sechs Fällen entstand die Frakturheilungsstörung möglicherweise aufgrund eines Materialversagens. Diese Fälle wurden von der Studie ausgeschlossen. Nach diesem Schritt verblieben 93 Patienten in der Studie.

Alle 93 Patienten wurden im zweiten Schritt von einem unabhängigen Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité begutachtet. Anhand des SAP-Systems und der radiologischen Bilder wurden alle Fälle überprüft. 62 Fälle erfüllten nach der ersten Sichtung die Ein- und

Ausschlusskriterien. Bei den verbleibenden 31 Fällen wurden dem unabhängigen Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie die Akten, die radiologischen Bilder und die strukturiert erhobenen Daten zur Analyse vorgelegt. Dabei half die orthopädisch-unfallchirurgische Kompetenz klinische Abläufe darzustellen und das Team hat aufgrund der Datenlage weitere 17 Patienten eingeschlossen. Letztendlich waren 79 Personen als Patienten mit einer Frakturheilungsstörung klassifiziert worden. Abbildung 4 veranschaulicht diesen Prozess.

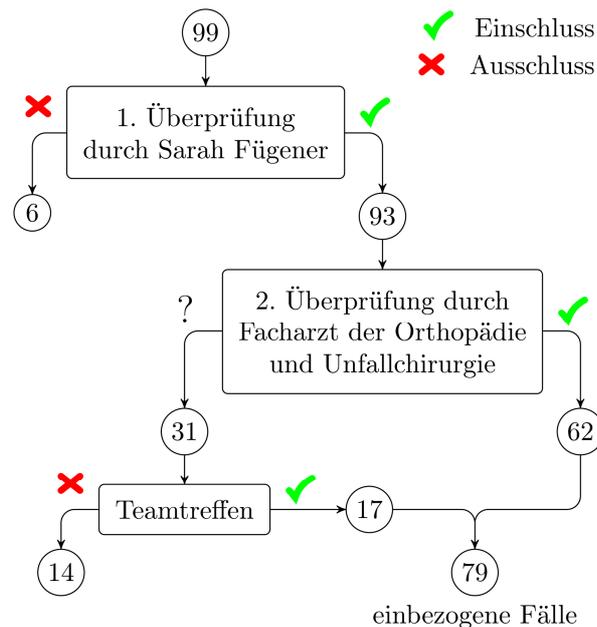


Abbildung 4: Überprüfung der Patienten mit Frakturheilungsstörung

Bei neun der 20 ausgeschlossenen Patienten wurde im Ergebnis der orthopädisch-unfallchirurgischen Einschätzung die initiale Frakturversorgung als wahrscheinliche Ursache für die Entstehung einer Frakturheilungsstörung vermutet. Bei sechs dieser Fälle wurde die Versorgung in anderen Krankenhäusern im In- oder Ausland durchgeführt. In acht Fällen handelte es sich bei der gestellten Diagnose „Frakturheilungsstörung“ um fehlerhaft bezeichnete Ereignisse. In all diesen Fällen zeigten sich nach eingehend fachlicher Betrachtung die eingebrachten Osteosynthesematerialien als Grund für ein Nichtverheilen der Frakturen. Drei andere Patienten mussten von der Studie ausgeschlossen werden, da das Vorgehen bei der Frakturversorgung aus orthopädisch-unfallchirurgischer Sicht nicht ausreichend nachvollziehbar war.

Zusammenfassend befanden sich 79 Patienten zur stationären Behandlung der Frakturheilungsstörung im Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité im Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2012. Die Kohorte umfasste alle Patienten mit Frakturheilungsstörungen, unabhängig davon, ob es sich um eine erste oder weitere Versorgung der Frakturheilungsstörung handelte.

2.5. Kontrollgruppe

Die Auswahl der Patienten der Kontrollgruppe wurde wie folgt durchgeführt: Die Kontrollgruppe definierten wir altersgruppen- und fraktursprechend in einem Verhältnis von 2:1. Da die Überprüfung der Frakturheilungsstörungspatienten etwas später durchgeführt wurde und sich die Zahl dieser Patienten dadurch verringerte, war das Verhältnis letztendlich mit 2,4:1 anzugeben. Mit einer höheren Kontrollpatientenanzahl ergibt sich eine statistisch steigende Signifikanz. [52] Patienten mit gleicher Altersgruppe und Frakturlokalisierung wurden weiterhin als Kontrollpatienten in der Studie behalten. Es wurden 187 Kontrollen eingeschlossen. Um die Kontrollgruppe zu ermitteln, wurde zuerst das Lebensalter zum Frakturzeitpunkt ermittelt. Bei 33 Patienten war der genaue Frakturzeitpunkt bekannt und mit der Formel $=DATEDIF(\text{Geburtsdatum};\text{Frakturdatum};\text{"Y"})$ konnte das Alter bei der Fraktur berechnet werden. Für die übrigen Patienten, bei denen das exakte Datum der Fraktur unbekannt war, wurde nach folgendem Schema ergänzt: Fehlte der Tag, wurde dieser auf den 30. oder 31. des Monats festgelegt, fehlte der Monat, wurde das Datum auf den 31.12. des jeweiligen Jahres ergänzt. War keine Datumsinformation über das Frakturereignis bekannt, wurde die erste Behandlung der Frakturheilungsstörung als Datum verwendet. Entsprechend dieser Vorschrift wurde das Alter beim Frakturzeitpunkt bei mangelnder Datenlage aufgerundet. Die Tabelle 1 veranschaulicht dieses Vorgehen.

Datenlage	Ersetzung	Beispiel		Lebensjahr	Altersgruppe
		Datenlage	Ersetzung		
Datum vollständig	—	06.10.2010	06.10.2010	60	3
Tag fehlt	30./31. des Monats	10/2010	<u>31</u> .10.2010	60	3
Monat fehlt	31.12. des Jahres	2010	<u>31.12</u> .2010	60	3
keine Information	1. Behandlung FHS	—	<u>12.06.2012</u>	62	3

Tabelle 1: Erläuterung der Ermittlung des Alters zum Frakturzeitpunkt

Danach wurde das Studienkollektiv in drei Altersgruppen, unabhängig vom Geschlecht, eingeteilt. Gruppe 1 umfasste die Altersgruppe vom 18 bis 40 Lebensjahren, Gruppe 2 von 41 bis 59 Lebensjahren, sowie die Gruppe 3 ab dem 60. Lebensjahr.

Im nächsten Schritt erfolgte eine ICD-10-basierte Kontrollpatientensuche. Alle Fälle mit Frakturheilungsstörung wurden nach folgendem Schema kodiert: Die ICD10-Kodierung Frakturheilungsstörung (M84*) beinhaltet Informationen über die primäre Frakturlokalisierung. Diese Information wurde für jeden Patienten mit Frakturheilungsstörung in die ICD-10-Kodierung für Frakturen (S*) mit gleicher Lokalisation übertragen. Entsprechend könnte die initiale Fraktur des Patienten mit Frakturheilungsstörung diese Frakturklassifikationsbezeichnung gehabt haben (diese Informationen lagen teilweise nicht vor, weswegen sie rekonstruiert werden mussten). Unterstützt wurde diese Übertragung durch radiologische Bilder und Informationen aus den Akten der Patienten. Anschließend wurden für die Patienten mit Frakturheilungsstörung entsprechend dieser übertragenen Frakturklassifikation Patienten aus demselben Zeitraum gesucht, die dieselbe Frakturklassifikation haben, mit der Genauigkeit ‚Fraktur-Knochen-Lokalisation‘, z. B. „S42.2*“ für Fraktur des proximalen Endes des Humerus. Eine genauere Lokalisationsspezifizierung ist mit der zugrundeliegenden Datenbasis des SAP-Systems im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Die Suchmaske des SAP-Systems für die Kontrollpatienten ist unter dem Menüpunkt (Statistiken/Auswertung; Leistungsstatistiken; Diagnoseschlüssel) zu finden, siehe Abbildung 5. Diese Abbildung zeigt, dass die Kontrollpatienten in der SAP-Suchmaske „Diagnoseschlüssel“ anhand der Fraktur im Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2012 gesucht wurden.

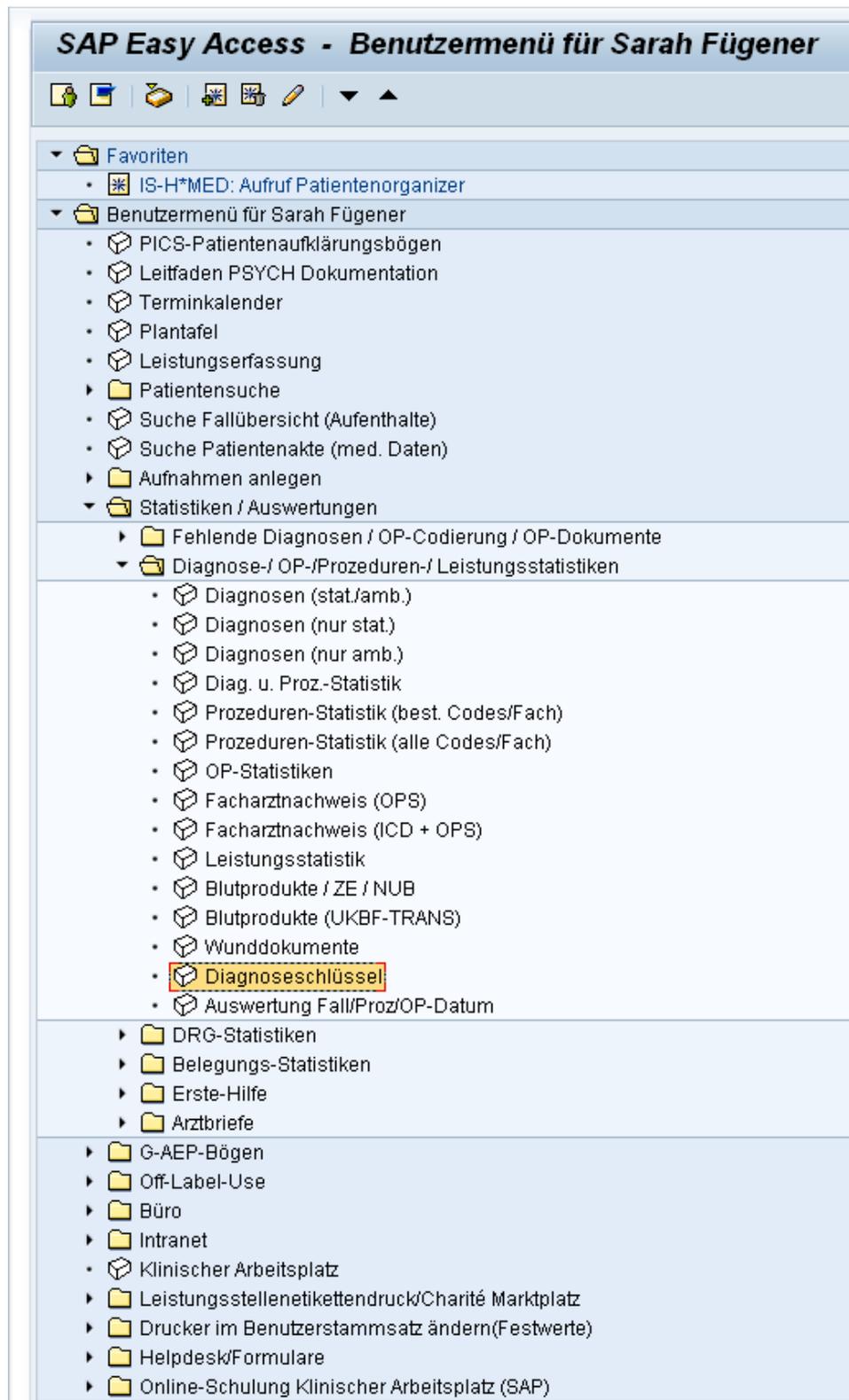


Abbildung 5: Benutzermenü zur Suche nach den Kontrollpatienten

Auswertung Diagnosen/Voreinstellung G93.2

🔄 📄

Programmabgrenzungen

Datum der Bewegung	<input type="text" value="01.01.2012"/>	bis	<input type="text" value="31.12.2014"/>	
Storno Bewegung	<input checked="" type="checkbox"/>	bis	<input type="text"/>	
Patient verstorben	<input checked="" type="checkbox"/>	bis	<input type="text"/>	
Schlüsselung Diagnose	<input checked="" type="checkbox"/> S42.2*	bis	<input type="text"/>	
Storno Diagnose	<input checked="" type="checkbox"/>	bis	<input type="text"/>	
Organisationseinheit	<input type="text" value="MORTHO"/>	bis	<input type="text"/>	
IS-H: Fallnummer	<input type="text"/>	bis	<input type="text"/>	
pfl. OE	<input type="text"/>	bis	<input type="text"/>	
Zimmer/Sprechstd.	<input type="text"/>	bis	<input type="text"/>	

Ausgabeform

SAP List Viewer

Abbildung 6: Auswertungsreport zur Suche nach den Kontrollpatienten

In den jeweiligen Suchergebnislisten (Abbildung 6) war häufig ein Vielfaches der benötigten Kontrollpatienten enthalten. Innerhalb der Listen sind die Patienten nach Fallnummern aufsteigend aufgeführt. Um eine ungewollte Selektion der Kontrollpatienten anhand der Fallnummern auszuschließen, wurde alternierend bei jeder neuen Fraktur von oben oder von unten beginnend ein Patient ausgewählt. Bei der Überprüfung, ob ein Patient als Kontrollfall für die jeweilige Fraktur in Frage kam, entschied das Alter beim Frakturereignis, entsprechend der Altersgruppen. Wenn die Altersgruppe passend war, wurde im SAP-System der frakturbezogene Krankenverlauf recherchiert. Ausgeschlossen wurden solche Fälle, bei denen die Lokalisation nicht zum Fall der Frakturheilungsstörung passte. Der Verlauf der Frakturheilung konnte anhand der Ambulanzakten und der Kontrollröntgenbilder nachvollzogen werden. Da es sich bei den Kontrollfällen um Patienten mit physiologisch verheilenden Frakturen handeln sollte, wurden alle Fälle auf Anzeichen für eine Frakturheilungsstörung (z. B. anhand des Behandlungsverlaufes laut Ambulanzakte) überprüft und gegebenenfalls von der Studie ausgeschlossen. Die Begründungen für den Ausschluss wurden patientenbezogen dokumentiert. Zusätzlich mussten die Kontrollpatienten auch die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie Patienten mit einer Frakturheilungsstörung erfüllen, siehe dazu Abbildung 1. Bei den Kontrollpatienten wurden die gleichen

Parameter wie bei Patienten mit Frakturheilungsstörung ermittelt und in der zuvor schon erwähnten Excel-Datenbank dokumentiert.

2.6. Erfassung der Patientendaten

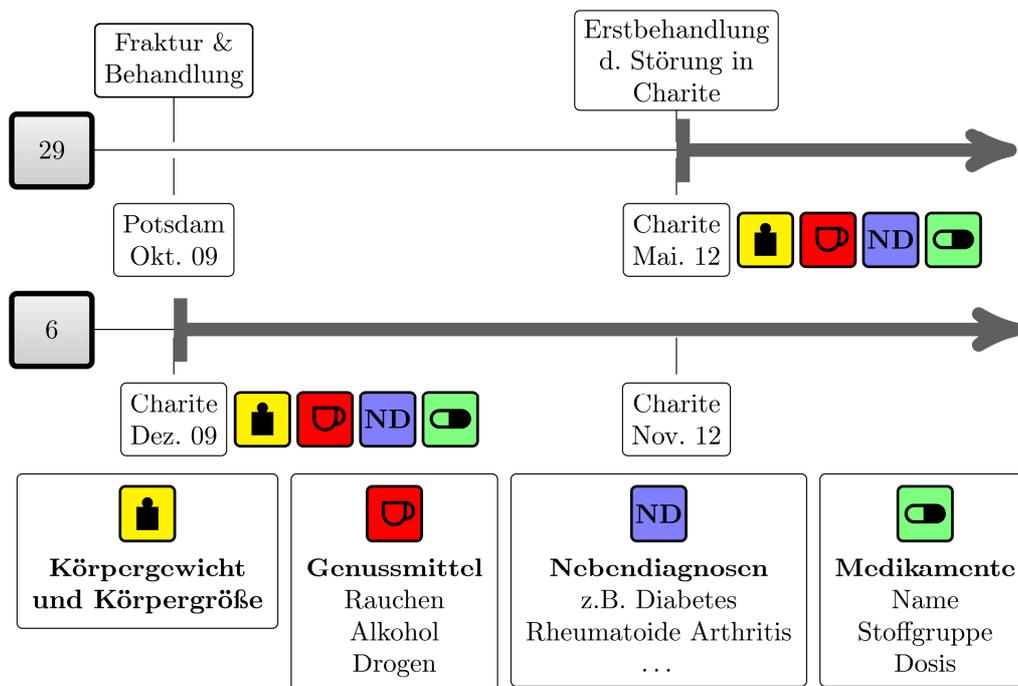


Abbildung 7: Zeitstrahl zur Verdeutlichung der Datenerhebung der zwei Beispielfälle 6 und 29

Alle Daten wurden schriftlich erfasst und in einer für diese Studie entworfenen Excel-Datenbank dokumentiert. Da im Patientenkollektiv sowohl Fälle mit initialer Frakturbehandlung an der Charité (Beispielfall 6) als auch mit initialer Frakturbehandlung außerhalb der Charité (Beispielfall 29) enthalten sind, wurden die Daten für die Auswertung in der Tabelle zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Fallverlauf erhoben. Abbildung 7 zeigt diese beiden Beispielfälle, um unser Vorgehen zu erläutern. Im Beispielfall 6 wurde die Fraktur in der Charité behandelt, und es waren zahlreiche Informationen bereits zu diesem Zeitpunkt in die Akte vorhanden. Im Gegensatz dazu ist der Beispielfall 29 erst zur Behandlung der Frakturheilungsstörung in der Charité aufgenommen worden. Daher konnten die Informationen zum Frakturereignis oder zum Frakturzeitpunkt nur rückblickend erhoben werden. In einigen Fällen wurden zum Behandlungszeitpunkt in der Charité Informationen aus Arztbriefen vorheriger

Behandlungen in die Akte aufgenommen und diese standen somit auch zur Auswertung in dieser Arbeit zur Verfügung. Es wurde dokumentiert, welche Daten zu welchem Zeitpunkt erhoben wurden.

In der Datenbank wurden Alter, Geschlecht, Geburtsdatum, Körpergröße und Gewicht erhoben. Aus der Körpergröße und dem Gewicht des Patienten wurde der BMI bestimmt (*Körpergewicht in kg/(Größe in cm)²*). Weiterhin wurden ausführliche, frakturbezogene Daten (z. B. Ursache, Behandlung, Frakturbeschreibung), der Verlauf der Frakturheilungsstörung (z. B. Behandlungen) sowie deren Komplikationen dokumentiert. Blutparameter wurden erfasst, jedoch nicht ausgewertet (siehe auch 4.3. Mögliche Einschränkungen der Studie). Es wurden nur solche berücksichtigt, die vor eventuellen Operationen erhoben wurden, um mögliche Verfälschungen durch Faktoren wie intraoperative Blutverluste oder Operation-induzierte CRP-Erhöhungen [53] [54] zu vermeiden. Des Weiteren wurden Informationen zum Genussmittelkonsum aufgenommen sowie strukturiert erhobene Informationen zu radiologischen Bildern.

2.6.1. Nebendiagnosen

Die Nebendiagnosen wurden anhand der Aktenlage und den Kodierungen im SAP-System erfasst. Eine einzelne Überprüfung der zum Teil außerhalb der Charité getroffenen Diagnosen war nicht möglich. Diese von externen Ärzten dokumentierten Diagnosen wurden auf Plausibilität überprüft und dann in die Studie aufgenommen. Unter dem Begriff „Nebendiagnosen“ wurden nachfolgend alle weiteren Erkrankungen verstanden, welche neben einer Fraktur oder Frakturheilungsstörung bestanden.

2.6.2. Medikamenteneinnahmen

Besonderes Augenmerk wurde auf Begleiterkrankungen und deren Medikation gelegt. Dauermedikationen sowie im Krankenhaus neu verordnete Medikamente wurden protokolliert. Bei der Medikation wurden Medikamentenname, Wirkstoff, Medikamentengruppe, Dosis, Applikationsform und Einnahmezeitpunkte aufgezeichnet. Die akute, postoperative Schmerzmedikation war von der Dokumentation ausgenommen, da in diesen Fällen der Einnahmezeitraum und die Einnahmedosis nach dem Krankenhausaufenthalt nicht zuverlässig nachvollziehbar waren. Aus diesem Grund wurden Einnahmen von NSARs nur für längere Einnahmezeiträume (länger als postoperative Schmerzmedikation) dokumentiert. Diese Einnahmen wurden in zwei Gruppen unterteilt: Einnahmen in antiphlogistischer oder schmerzhemmenden

Dosierung (im Folgenden bezeichnet mit „antiphlogistische Dosis“) sowie Einnahme in einer Dosis zur Behandlung oder Prophylaxe kardialer Ereignisse (im Folgenden bezeichnet mit „ASS-100mg“).

Die Einnahme von Glucocorticoiden wurde auch in zwei Gruppen unterteilt. Als „temporär“ bezeichnet wurde die Einnahme, wenn anhand der Arztbriefe ersichtlich war, dass ein Ende der Einnahme aufgrund einer behandelbaren Erkrankung (z. B. orthopädisch verschriebene Medikation bei entzündlicher Aktivität einer Arthrose) definiert wurde. Bei chronischen Erkrankungen, wo ein langanhaltend, wiederholt notwendiger Einsatz der Glucocorticoide (z. B. Rheumatoide Arthritis) in Arztbriefen dokumentiert war, wurde der Begriff „dauerhaft“ verwendet.

2.6.3. Lebensstil

Die Auswertung der Faktoren des Lebensstils beruhte auf Selbstangaben der Patienten. Alle Faktoren wurden als zutreffend („ja“) oder nicht zutreffend („nein“) gewertet. Alkoholkonsum wurde als zutreffend gewertet, wenn mindestens mehrmalig pro Woche Alkohol konsumiert wurde („regelmäßig“ oder „täglich“). Der Faktor „Rauchen“ wurde für die aktuell zum Zeitpunkt der Fraktur rauchenden Studienteilnehmer als zutreffend („ja“) erfasst. Einige Patientenakten enthielten Angaben zur Menge des Tabakkonsums. Diese Angaben wurden ebenfalls gesammelt. Im Hinblick auf die Entstehung von Erkrankungen wird einem erniedrigten BMI eine wichtige Rolle zugeteilt (z. B. Osteoporose). Ein erhöhtes Frakturrisiko beruht auf der bei Untergewicht auftretenden Knochendichteminderung. [55] Die BMI-Gruppen wurden eingeteilt in „Untergewicht“ (BMI unter 20), „Normalgewicht“ (BMI zwischen 20 und 25) und „Übergewicht“ (BMI über 25). Diese Einteilung deckt sich mit den neuen Leitlinien des Dachverbandes Osteologie (DVO).

2.6.4. Frakturhergang und weitere Informationen

Aus den Patientenakten und der ICD-10-Kodierung konnten häufig Informationen zum Frakturhergang erhoben werden, sowie Angaben zur betroffenen Seite und zu einem eventuellen Weichteilschaden. Die Informationen aus den Akten zum Frakturhergang wurden anhand der International Classification of External Causes of Injuries (ICECI) Kodierung eingeteilt. Die ICECI-Kodierung klassifiziert die Umstände, in welchen eine Verletzung auftritt. [56] Das ICECI-System ist spezialisiert auf äußere Einflüsse für

Verletzung. Es dient zur detailreicheren Komplementierung des ICD-10-Systems. [57]
Tabelle 2 zeigt die verwendeten Klassen anhand der ICECI-Kodierung.

englische Beschreibung	In Studie verwendete Kategorien	
	ICECI-Code	deutsche Übersetzung
from a height less than 1 m	C.2.1.5.4	Sturz auf gleicher Ebene
from a height 1 m or more	C.2.1.5.5	Sturz aus mind. 1 m Höhe
vehicle occupant	C.2.1.1.1	Verkehrsunfall
sport injury	C.5.4	schwere Lasten (z.B. Sportunfälle)
pedal cyclist	C.2.1.1.3	Fahrradsturz
others	alle übrigen Angaben	Sonstige (z.B. Stressfraktur)

Tabelle 2: Verwendete Klassen der ICECI-Kodierung und deren Bezeichnung in dieser Arbeit

2.6.4.1. Schmerz und Mobilität

Bei stationärer Aufnahme wird üblicherweise ein Schmerz- und Mobilitätsfragebogen ausgefüllt. Im Rahmen dieser Studie wurden die Daten aus diesen Fragebögen ausgewertet. Die Schmerzskala dient der Spezifizierung der Stärke eines Schmerzes, um eine Vergleichbarkeit mit anderen Frakturen herzustellen. Die Skala reicht von 0 (kein Schmerz) bis 10 (stärkster Schmerz). Ab einem Wert von 5 und darunter ist der Schmerz auszuhalten. [58] Beispielsweise kann man in diesem Fall noch die Zeitung lesen oder dem Fernsehprogramm folgen. Die Intensität 8 hingegen wird mit dem Empfinden von „sehr starken Schmerzen, Unruhe, verbunden mit dem unbändigen Wunsch nach Linderung der Schmerzen, evtl. auch Verwirrtheits- oder deliriumartige Zustände“ beschrieben. [58]

2.7. Statistische Methodik zur Modellbildung

Die in der Excel-Datenbank vorliegenden Daten wurden anschließend mit Hilfe von SPSS Version 22 ausgewertet. Die statistische Auswertung erfolgte in enger Zusammenarbeit und Rücksprache mit dem Statistiker Univ.-Prof. Dr. med. habil., MSc Applied Statistics P. Schlattmann. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Modell der logistischen Regression, dem T-Test sowie durch Berechnungen von Häufigkeiten, Mittelwerten und Verteilungen. Das Modell der logistischen Regression erlaubt das Identifizieren möglicher Einflussfaktoren auf die Frakturheilung. Die Bestimmung der Güte des Modells sowie der Parameter für das Modell werden in den folgenden Abschnitten dargelegt. Die logistische Regression bildet das beobachtete Verhalten (in einer Studie) in einem Modell ab. Dieses Modell beschreibt, wie groß die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses in Abhängigkeit von

beeinflussenden Faktoren ist. Der Prozess der Modellbildung ist ein iterativer Vorgang. Das gebildete Modell wird bei jeder Iteration um nicht signifikante Faktoren bereinigt. Dieser Prozess wird beendet, sobald nur noch signifikante Faktoren im Modell enthalten sind. Dabei werden in einem ersten Schritt, die ausgewählten Faktoren einzeln im Modell der logistischen Regression getestet. Die dadurch selektierten Faktoren werden anschließend in der multivariablen Regression weiter beurteilt. Mit dem Omnibus-Test der Modellkoeffizienten wird die Modellgüte beurteilt. Diese beschreibt, wie stark die gewählten Faktoren das Modell beeinflussen. Dafür wird das Signifikanzniveau des Omnibus-Tests herangezogen. Beinhaltet das Modell mehr als einen Faktor, reicht schon eine Variable mit signifikantem Einfluss aus, damit der Omnibus-Test im signifikanten Bereich liegt.

Das Ziel des Vorgehens ist die Identifikation von beeinflussenden Faktoren. Dabei achtet man wie bereits beschrieben im ersten Schritt darauf, ob eine Aussage mit dem Modell getroffen werden kann. Ersichtlich ist dies am Omnibustest. In der multivariablen Analyse wendet man das Signifikanzniveau $p < 0,05$ an. [59] Ist dieses Kriterium erfüllt, schaut man sich die Signifikanzen der einzelnen Variablen in der logistische Regressionsanalyse an. Fallen dabei Variablen über dem Signifikanzwert ($p < 0,05$) auf, wird der Ko-Faktor mit dem höchsten Wert aus dem Modell genommen. Anschließend führt man erneut eine logistische Regression mit den verbleibenden Variablen durch, bis ausschließlich Variablen mit Signifikanzniveau übrigbleiben. Im letzten Schritt wird die -2LogLikelihood Methode verwendet, um die Aussagekraft des Modells zu beurteilen. Der -2LogLikelihood-Wert eines Modells beschreibt die Genauigkeit, mit der ein Modell den Beobachtungen entspricht. Im Vergleich der zwei letzten Schritte der multivariablen logistischen Regression wird das letzte Modell als gut akzeptiert, wenn die -2LogLikelihood des reduzierten Modells höchstens um 4 größer ist als die des vorletzten Modells.

2.8. Aufbereitung der Ergebnisse und Zeitpunkt der Datenerhebung

Die Berechnung der Ergebnisse fand mit SPSS Version 22 statt. Die Darstellung der Ergebniswerte wurde mithilfe von LaTeX in Tabellen und Grafiken umgesetzt. Die finale Arbeit ist mit Microsoft Word unter Zuhilfenahme von Docear erstellt worden. Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Die Daten wurden anhand der zuvor definierten Parameter durch Aktenrecherche erhoben. Dabei wurde das SAP-

System, das radiologische System der Charité (Centricity Universal Viewer), Akten zu stationären Aufenthalten sowie Ambulanzakten im Zeitraum vom 06.12.2013 bis 03.09.2014 genutzt.

3. Ergebnisse

3.1. SAP-Suchergebnisse

Bei dieser Studie handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie im Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2012. Mit definierten Suchkriterien (siehe Abschnitt 2. Material und Methodik) wurden Patienten aus dem SAP-System der Charité Universitätsmedizin Berlin im Jahr 2012 gefiltert. Insgesamt wurden 79 Patienten mit einer sicher dokumentierten Frakturheilungsstörung in diese Studie eingeschlossen. Der größte Anteil der Patienten mit einer Frakturheilungsstörung hatte die Diagnose „Pseudoarthrose“ (77,2%, n=61), gefolgt von Frakturheilung in Fehlstellung (15,2%, n=12) und verzögerte Frakturheilung (7,6%, n=6). Von den 79 Patienten wurden 22 (27,8 %) initial mit ihrer Fraktur in der Charité versorgt. In der Kontrollgruppe wurden 187 Patienten eingeschlossen. Das gesamte Studienkollektiv besteht somit aus 266 Patienten.

3.2. Generelle Faktoren

3.2.1. Alter und Geschlecht

Es handelte sich bei den 266 Patienten insgesamt um 140 weibliche und 126 männliche Patienten. In der Gruppe mit Frakturheilungsstörung war der Anteil männlicher Patienten (53,2%, n=42) größer als in der Kontrollgruppe (44,9%, n=84), siehe Tabelle 3. Die Altersvarianz erstreckte sich im gesamten Patientenkollektiv von 18 bis 96 Lebensjahren. Das durchschnittliche Alter bei Eintritt der Fraktur lag bei 52,6 Lebensjahren. Tabelle 4 zeigt die Daten der Altersvarianz im Patientenkollektiv. Die Altersgruppen stellten ein Auswahlkriterium für die Kontrollgruppe dar. In der Tabelle 5 ist erkennbar, dass die Anteile der Patienten in der Kontrollgruppe nicht identisch mit denen der Gruppe der Frakturheilungsstörung sind. Wie bereits im Methodenteil erläutert (siehe Seite 19), wurden Patienten nach mehrfacher Evaluierung aus der Gruppe der Frakturheilungsstörung ausgeschlossen. Gleichzeitig verblieben aber die Kontrollpatienten in der Studie, wenn mit gleicher Frakturklassifikation und Altersgruppe ein weiterer Patient mit Frakturheilungsstörung existierte.

Zusammenfassend fielen ein höherer Anteil des männlichen Geschlechts in der Gruppe mit Frakturheilungsstörung und eine größere Zahl weiblicher Patienten in der Kontrollgruppe auf. Es bestand eine Gleichverteilung der Altersgruppen in der Gruppe

der Patienten mit Frakturheilungsstörung. Die Kontrollgruppe beinhaltet eine größere Zahl von Patienten in den beiden höheren Altersgruppen, wobei das Alter hier ein Auswahlkriterium darstellt.

	Häufigkeit	in Prozent
Gesamte Studie		
w	140	52.6
m	126	47.4
Σ	266	100
Frakturheilungsstörung		
w	37	46.8
m	42	53.2
Σ	79	100
Kontrollgruppe		
w	103	55.1
m	84	44.9
Σ	187	100

Tabelle 3: Geschlechterverhältnis (w=weiblich, m=männlich) in der Gruppe der Patienten mit Frakturheilungsstörungen, der Kontrollgruppe und insgesamt

	Gesamte Studie	Frakturheilungsstörung	Kontrollgruppe
Anzahl	266	79	178
Mittelwert	52.56	51.03	53.20
Minimum	18	18	18
Maximum	96	96	96

Tabelle 4: Altersvarianz

Altersgruppe	Gesamtstudie		Frakturheilungsstörung		Kontrollgruppe	
	Häufigkeit	in Prozent	Häufigkeit	in Prozent	Häufigkeit	in Prozent
18 – 39	73	27.4	24	30.4	49	26.2
40 – 59	96	36.1	27	34.2	69	36.9
> 60	97	36.5	28	35.4	69	36.9
Σ	266	100	79	100	178	100

Tabelle 5: Altersgruppen

3.2.2. Medikamente

Wie im Abschnitt Methodik erläutert (siehe Seite 32), wurde die Einnahme von Glucocorticoiden in „nein“ (keine Einnahme von Glucocorticoiden), „temporär“ (ein Ende der Einnahme aufgrund einer Erkrankung war definiert) und „dauerhaft“ (bei chronischen Erkrankungen) unterteilt. Bis auf einen Patienten (aufgrund fehlender Angaben) konnten alle eindeutig einer Gruppe zugeordnet werden.

Die Einnahme von NSARs wurde unterteilt in „nein“ (keine Einnahme von NSARs), „ASS-100mg“ (zur Prävention oder Behandlung kardialer Ereignisse, nicht zwangsläufig das Präparat „ASS“) sowie „antiphlogistische Dosis“ (zur antiphlogistischen und/oder schmerzlindernden Behandlung), wie im Abschnitt 2. Material und Methodik erläutert. Diese Einteilung konnte für alle Patienten vorgenommen werden.

	Gesamtstudie		Frakturheilungsstörung		Kontrollgruppe	
	Häufigkeit	in Prozent	Häufigkeit	in Prozent	Häufigkeit	in Prozent
Glucocorticoide						
nein	255	96.2	74	93.7	181	97.3
antiphlogistisch	8	3	5	6.3	3	1.6
temporär	2	0.8	0	0.0	2	1.1
Σ	265	100	79	100	186	100
NSAR						
nein	226	85.0	68	86.1	158	84.5
antiphlogistisch	11	4.1	6	7.6	5	2.7
ASS-100mg	29	10.9	5	6.3	24	12.8
Σ	266	100	79	100	187	100

Tabelle 6: Häufigkeiten der Medikamenteneinnahme

Tabelle 6 veranschaulicht die Auswertung der Medikamenteneinnahmen für Glucocorticoide und NSAR für beide Patientengruppen. In der Häufigkeitsverteilung zeigte sich eine häufigere Einnahme von Glucocorticoiden bei Patienten mit Frakturheilungsstörungen (6,3%, n=5) im Vergleich zur Kontrollgruppe (1,6%, n=3).

Auch bei der dauerhaften NSAR-Einnahmen fiel eine erhöhte Patientenzahl in der Gruppe der Patienten mit Frakturheilungsstörung (7,6%, n=6) im Vergleich zur Kontrollgruppe (2,7%, n=5) auf. Hingegen war die ASS-100mg-Verschreibung häufiger in der Kontrollgruppe zu finden (Kontrollgruppe 12,8%, n=24; Frakturheilungsstörung 6,3%, n=5).

Zusammenfassend war sowohl die Glucocorticoid-Einnahme als auch die dauerhafte NSAID-Einnahme häufiger in der Gruppe der Patienten mit Frakturheilungsstörungen als in der Kontrollgruppe vertreten.

3.2.3. Nebendiagnosen

Im Abschnitt Methodik auf Seite 32 wurde die Analyse der Nebendiagnosen ausführlich dargelegt. Bei 264 Patienten war die Erfassung von Nebendiagnosen möglich. In zwei

Fällen konnten keine eindeutigen Daten aus den Akten ermittelt werden. Tabelle 7 zeigt die Häufigkeit der Nebendiagnosen.

	Gesamtstudie		Frakturheilungsstörung		Kontrollgruppe	
	Häufigkeit	in Prozent	Häufigkeit	in Prozent	Häufigkeit	in Prozent
Rheumatoide Arthritis						
nein	258	97.7	74	93.7	184	99.5
ja	6	2.3	5	6.3	1	0.5
Σ	264	100	79	100	185	100
Arterielle Hypertonie						
nein	168	63.6	45	57.0	123	66.5
ja	96	36.4	34	43.0	62	33.5
Σ	264	100	79	100	185	100
Diabetes mellitus Typ 2						
nein	233	88.3	70	88.6	163	88.1
ja	31	11.7	9	11.4	22	11.9
Σ	264	100	79	100	185	100
Osteoporose						
nein	239	90.5	71	89.9	168	90.8
ja	25	9.5	8	10.1	17	9.5
Σ	264	100	79	100	185	100

Tabelle 7: Häufigkeiten von Nebendiagnosen

Für die Rheumatoide Arthritis fiel eine höhere Anzahl an Patienten in der Gruppe der Frakturheilungsstörung auf (6,3% n=5, Kontrollgruppe 0,5%, n=1) auf. Auch von der arteriellen Hypertonie waren im Vergleich zur Kontrollgruppe (33,5%, n=62) mehr Studienpatienten mit Frakturheilungsstörungen betroffen (43,0%, n=34). Bei der Grunderkrankung Diabetes Typ 2 zeigte sich eine Gleichverteilung innerhalb der Gruppen (Frakturheilungsstörung 11,4%, n=9, Kontrollgruppe 11,9%, n=22). Ebenfalls war die Erkrankung Osteoporose gleichermaßen in beiden Gruppen vertreten (Frakturheilungsstörung 10,1%, n=8, Kontrollgruppe 9,5%, n=17).

Insgesamt fielen bei den Ergebnissen die vermehrte Häufigkeit für die Diagnosen Rheumatoide Arthritis und arterielle Hypertonie in der Gruppe der Patienten mit Frakturheilungsstörungen auf. Die übrigen erhobenen Nebendiagnosen waren bei beiden Gruppen gleich häufig.

3.2.4. Lebensstil

Die Auswertung der lebensstilbestimmenden Faktoren wurde, wie im Abschnitt 2.6.3. Lebensstil (Seite 33) vorgestellt, durchgeführt: Alkoholkonsum („ja“ für mehrmaligen Konsum pro Woche), Rauchen (Raucher zum Zeitpunkt der Fraktur) sowie BMI (entsprechend Untergewicht / Normalgewicht / Übergewicht mit den Grenzen BMI=20 und BMI=25).

Für einen Großteil der Patienten waren Daten zu den Faktoren vorhanden: Rauchen bei 252 Patienten, Alkoholkonsum bei 255 Patienten und Body Mass Index bei 249 Patienten. Weiterhin gaben 20 von 28 der rauchenden Patienten mit Frakturheilungsstörung und 39 von 50 Kontrollpatienten ihren tägliche Tabakkonsum an. Tabelle 8 zeigt die Häufigkeiten der Faktoren zum Lebensstil, Tabelle 9 zeigt eine deskriptive Analyse der Faktoren Rauchen und BMI.

	Gesamtstudie		Frakturheilungsstörung		Kontrollgruppe	
	Häufigkeit	in Prozent	Häufigkeit	in Prozent	Häufigkeit	in Prozent
Alkoholkonsum (täglich oder regelmäßig)						
nein	227	85.3	73	97.3	154	85.6
ja	28	10.5	2	2.7	26	14.4
Σ	255	100	75	100	180	100
Body Mass Index [kg/m ²]						
< 20	22	8.8	5	6.5	17	9.9
20 – 25	102	41.0	32	41.6	70	40.7
> 25	125	50.2	40	51.9	85	49.4
Σ	249	100	77	100	172	100
Rauchen						
nein	174	69.0	46	62.2	128	71.9
ja	78	31.0	28	37.8	50	28.1
Σ	252	100	74	100	178	100

Tabelle 8: Häufigkeiten von Alkoholkonsum, Rauchen und BMI

Der regelmäßige Alkoholkonsum wurde häufiger von Patienten der Kontrollgruppe angegeben (14,4%, n=26, Frakturheilungsstörung 2,7%, n=2). Der BMI war in allen drei Unterteilungen innerhalb der Gruppen nahezu gleichverteilt. Der maximale BMI (49,4) war in der Gruppe der Frakturheilungsstörung verzeichnet. Der Tabakkonsum lag in der Gruppe der Frakturheilungsstörung deutlich über der Kontrollgruppe (37,8%, n=28, Kontrollgruppe 28,1%, n=50). Aus den erhaltenen Angaben zur Anzahl der täglich

gerauchten Zigaretten ging ein ungefähr gleicher Verbrauch hervor (Mittelwert: Frakturheilungsstörung 17,9, Kontrollgruppe 19,3).

	Frakturheilungsstörung	Kontrollgruppe
Rauchen [Zigaretten pro Tag]		
Patientenzahl	20	39
Mittelwert	17.9	19.3
Minimum	5	4
Maximum	40	40
Body Mass Index [kg/m ²]		
Patientenzahl	77	171
Mittelwert	27.0	26.0
Minimum	16.4	15.4
Maximum	49.4	41.8

Tabelle 9: Deskriptive Analyse der Faktoren Rauchen und BMI

Zusammenfassend zeigten die Daten, dass sich in der Gruppe der Patienten mit Frakturheilungsstörungen mehr Raucher, allerdings deutlich weniger Patienten mit Alkoholkonsum befinden. Der BMI war bei beiden Gruppen ähnlich.

3.3. Statistische Modellbildung mit generellen Faktoren

3.3.1. Bestimmung der signifikanten Faktoren (univariable logistische Regression)

Die Modellbildung wurde mit der logistischen Regression durchgeführt (siehe hierzu auch Abschnitt 2.7. Statistische Methodik zur Modellbildung, Seite 34). Im ersten Schritt wurde eine univariable Modellbildung angewandt, indem aus den Ko-Variablen die potenziell relevanten Faktoren selektiert wurden. Hierbei wird festgestellt, ob die abhängige Variable („Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Frakturheilungsstörung“) vom jeweilig betrachteten Faktor abhängt. Für die Präselektion wurde das Signifikanzniveau im Omnibustest auf kleiner oder gleich 15% ($p \leq 0,15$) festgelegt. [60] Das resultierende Signifikanzniveau der untersuchten Faktoren ist in Tabelle 10 zu sehen. Die signifikanten Parameter des Modells ($p \leq 0,15$) sind „fett“ dargestellt.

Aus Tabelle 10 wird ersichtlich, dass die Ko-Faktoren Rheumatoide Arthritis, Rauchen und arterielle Hypertonie eine ausreichende Signifikanz ($p \leq 0,15$) für die Verwendung in einer multivariablen Auswertung hatten. Aus Beobachtungsstudien ist bekannt, dass Störgrößen wie Alter und Geschlecht eine Rolle spielen. [60] Aus diesem Grund wurden

auch die Ko-Variablen Alter und Geschlecht in die multivariable Auswertung einbezogen, obwohl die Signifikanzniveaus nach der univariablen Analyse nicht ausreichend waren ($p > 0,15$).

Variable	Signifikanz des Omnibustests	Signifikanz p
Erkrankungen		
Rheumatoide Arthritis	0.006	0.022
Osteoporose	0.813	—
Arterielle Hypertonie	0.143	0.142
Diabetes Typ 2	0.908	—
Umweltfaktoren		
Rauchen	0.131	0.129
BMI	0.212	—
Alkohol	0.657	—
Alter	0.597	0.597
Geschlecht	0.219	0.219
Medikamente		
Glucocorticoide	0.725	—
NSAR	0.336	—

Tabelle 10: Übersicht über die möglichen Faktoren für die logistische Regression. Fett gesetzte Parameter haben eine ausreichende Signifikanz zur Modellbildung

3.3.2. Multivariable logistische Regression

In einem zweiten Schritt wurde ein zusammenfassendes Modell erstellt. Die 5 signifikanten Variablen aus der univariablen logistischen Regression wurden durch Rückwärtselimination in ein multivariables Modell überführt. Dieser Vorgang eliminiert die Faktoren ohne Signifikanzniveau ($p > 0,05$), solange bis nur noch Faktoren mit Signifikanzniveau verbleiben. Nach jeder Elimination einer Variablen wurden die logistische Regression und die Signifikanzniveaus erneut berechnet. Voraussetzung für diese Analyse ist, dass der Omnibustest für das Modell mindestens ein Signifikanzniveau von 0,05 ergibt.

In der Übersichtstabelle 11 wird anhand des Omnibustestes ersichtlich, dass im Modell aus der abhängigen Variable „Frakturheilungsstörung“ mit den fünf Ko-Variablen ein Zusammenhang bestand. Hierbei ist erneut zu betonen, dass eine Variable mit signifikantem Einfluss ausreicht, um einen signifikanten Omnibustest zu ergeben. Nach dem weiter oben beschriebenen Vorgehen, wurden in vier einzelnen Schritten die Faktoren „Geschlecht, Alter und arterielle Hypertonie“ eliminiert, siehe Tabelle 11.

Variablen	Omnibus-Test	Rh.Art.	Art. Hyp.	Rauchen	Alter	Geschlecht
5	0.012	0.057	0.085	0.065	0.118	<u>0.148</u>
4	0.013	0.047	0.058	0.063	<u>0.202</u>	—
3	0.012	0.040	<u>0.137</u>	0.048	—	—
2	0.013	0.028	—	0.075	—	—

Tabelle 11: Rückwärtselimination der Parameter ohne Signifikanzniveau aus der multivariablen logistischen Regression

Im Modell verbleiben die Parameter „Rheumatoide Arthritis“ und „Rauchen“ als Faktoren mit Signifikanzniveau. In diesem Modell wurde der -2LogLikelihood-Wert mit drei erklärenden Variablen (Rheumatoide Arthritis, Rauchen und arterielle Hypertonie, vorletztes Modell) mit 294,2 bestimmt und der -2LogLikelihood-Wert mit zwei Variablen (Rheumatoide Arthritis und Rauchen, letztes Modell) mit 296,4. Die Differenz ist 2,2 und somit ist das letzte Modell als das Bessere zu beurteilen. Die Modellbildung mit der multivariablen logistischen Regression mit den Parametern Rheumatoide Arthritis und Rauchen ergab ein aussagekräftiges Modell für die Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Frakturheilungsstörung.

Es lässt sich feststellen, dass die Rheumatoide Arthritis und das Rauchen Risikofaktoren für die Entstehung einer Frakturheilungsstörung waren. Die Rheumatoide Arthritis war stark signifikant ($p=0,028$ und Odds Ratio 12,1). Rauchen war tendenziell signifikant ($p= 0,075$ und Odds Ratio 1,7).

3.4. Lokale Faktoren

3.4.1. Seitenverteilung

Die Daten zur Seitenverteilung werden im SAP-System kodiert. Zur Analyse wurde bei der Seitenverteilung die Frakturlokalisierung (rechts, links, beidseits) verwendet. Mit der Bezeichnung „keine Seitenlokalisierung“ werden Frakturen in solchen Knochen bezeichnet, die nicht paarig angelegt sind (z. B. Wirbelsäule).

In der Seitenverteilung links oder rechts zeigten sich signifikante Unterschiede (T-Test $p = 0,006$) zwischen Patienten mit Frakturheilungsstörung und der Kontrollgruppe (Abbildung 8). Bei den Patienten mit einer Frakturheilungsstörung bestand ein Verhältnis von rechts zu links von 1,85, in der Kontrollgruppe hingegen von 0,78.

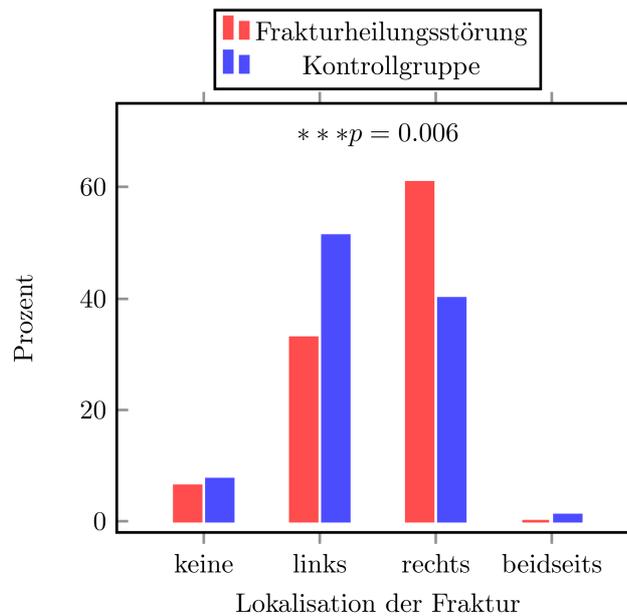


Abbildung 8: Häufigkeiten der Seitenverteilung

3.4.2. Frakturlokalisierung

Die Daten zur Frakturlokalisierung wurden im SAP-System zur Abrechnung von Ärzten kodiert und in diese Studie übernommen. In der Auswertung wurde lediglich die Gruppe der Patienten mit einer Frakturheilungsstörung untersucht, da die Frakturlokalisierung eines der Auswahlkriterien für die Kontrollgruppe darstellt.

3.4.2.1. Frakturlokalisationen im Skelett

Frakturen der Extremitäten hatten den größten Anteil an Frakturen in der Gruppe der Patienten mit Frakturheilungsstörung (73,4%, n=58). Die häufigsten Lokalisationen stellten der Femur (25,3%, n=20) und der Humerus (19,0%, n=15) dar. Abbildung 9 zeigt die Verteilung der Lokalisationen im Skelett.

Knochen	Häufigkeit	in Prozent	0	5	10	15	20
Humerus	15	19.0	[Horizontal bar extending to 15]				
Radius & Ulna	12	15.2	[Horizontal bar extending to 12]				
Femur	20	25.3	[Horizontal bar extending to 20]				
Tibia & Fibula	11	13.9	[Horizontal bar extending to 11]				
Klavikula	7	8.9	[Horizontal bar extending to 7]				
Scaphoid	5	6.3	[Horizontal bar extending to 5]				
BWK	1	1.3	[Horizontal bar extending to 1]				
LWK	3	3.8	[Horizontal bar extending to 3]				
Os sacrum	1	1.3	[Horizontal bar extending to 1]				
Patella	1	1.3	[Horizontal bar extending to 1]				
Metatarsale	3	3.8	[Horizontal bar extending to 3]				

Abbildung 9: Verteilung der Frakturlokalisationen in der Gruppe der Patienten mit Frakturheilungsstörung

3.4.2.2. Frakturlokalisationen in den langen Röhrenknochen

Die Frakturlokalisationen (proximal, diaphysär und distal) in den langen Röhrenknochen sind anteilig bezogen auf den jeweiligen Knochen und die Gesamtheit in Tabelle 12 dargestellt. Die proximale Fraktur war sowohl auf alle langen Röhrenknochen als auch auf die einzelnen Knochen bezogen, die mit 47,4% (n=27) die häufigste Frakturlokalisation. Humerus- und Unterarmfrakturen wiesen eine fast identische Verteilung der Frakturlokalisationen auf. In der oberen Extremität waren die diaphysären Frakturen nur sehr selten vertreten. Bei den Femurfrakturen hingegen zeigte sich eine Verteilung mit nur selten vertretenen distalen Frakturen. Unterschenkelfrakturen waren in den drei Gruppen nahezu gleichverteilt. Die Zahl der untersuchten Frakturen mit Frakturheilungsstörungen war in den jeweiligen Gruppen relativ klein.

Knochen	Lokalisation	Häufigkeit	in Prozent des Körperteils	in Prozent der Gesamtheit
Humerus	proximal	8	53.3	14.0
	diaphysär	2	13.3	3.5
	distal	5	33.3	8.8
	Σ	15	100	26.3
Radius & Ulna	proximal	6	50.0	10.5
	diaphysär	2	16.7	3.5
	distal	4	33.3	7.0
	Σ	12	100	21.1
Femur	proximal	9	45.0	15.8
	diaphysär	8	40.0	14.0
	distal	3	15.0	5.3
	Σ	20	100	35.1
Tibia & Fibula	proximal	4	40.0	7.0
	diaphysär	3	30.0	5.3
	distal	3	30.0	5.3
	Σ	10	100	17.5
Gesamt	proximal	27	47.4	
	diaphysär	15	26.3	
	distal	15	26.3	
	Σ	57	100	99.9

Tabelle 12: Frakturlokalisationen in Abhängigkeit der Lokalisation bei langen Röhrenknochen

3.4.2.3. Verteilung der Frakturhäufigkeiten in den jeweiligen Altersgruppen bei Frakturheilungsstörungen

Zur Betrachtung der Frakturhäufigkeiten in den jeweiligen Altersgruppen boten sich die vier häufigsten Frakturlokalisationen an. Die Gesamtbetrachtung der

Frakturheilungsstörung über der Altersgruppe ist im Abschnitt „Generelle Faktoren“ beschrieben. Tabelle 13 zeigt die auf die Frakturlokalisierung bezogene Verteilung der Frakturheilungsstörungen über den Altersgruppen. Auffällig war die Ähnlichkeit der Verteilung im Humerus und Unterarm über die Altersgruppen mit relativ geringer Häufigkeit in der Altersgruppe der 18- bis 39-Jährigen. Femurfrakturen waren vor allem in der Altersgruppe der über 60-Jährigen zu finden.

Knochen	Altersgruppe	Häufigkeit	in Prozent
Humerus	18 – 39	2	13.3
	40 – 59	7	46.7
	über 60	6	40.0
	Σ	15	100
Radius & Ulna	18 – 39	2	16.7
	40 – 59	6	50.0
	über 60	4	33.3
	Σ	12	100
Femur	18 – 39	4	20.0
	40 – 59	5	22.0
	über 60	11	55.0
	Σ	20	100
Tibia & Fibula	18 – 39	4	36.4
	40 – 59	5	45.5
	über 60	2	18.2
	Σ	11	100

Tabelle 13: Verteilung der vier häufigsten Frakturlokalisationen über den Altersgruppen bei Frakturheilungsstörungen

3.4.3. Parameter des Frakturereignisses

Aus den Akten der Patienten konnte der Zeitpunkt der Fraktur innerhalb des Jahres sowie wichtige Informationen über den Unfallhergang analysiert werden. Im Folgenden werden diese Parameter ausgewertet.

3.4.3.1. Frakturzeitpunkt

Bei 243 Patienten konnte der Monat des Frakturereignisses identifiziert werden. In der Kontrollgruppe war dies bei allen Patienten möglich, in der Gruppe der Patienten mit Frakturheilungsstörung nur bei 56 Patienten. In den 23 anderen Fällen wurden die Frakturen außerhalb der Charité behandelt. Daher konnte der Frakturzeitpunkt nicht genau bestimmt werden. Abbildung 10 zeigt die Verteilungen in der Kontrollgruppe und in der Gruppe der Patienten mit Frakturheilungsstörung mit definiertem Frakturzeitpunkt. Im Jahresverlauf waren die Frakturereignisse gering unterschiedlich

verteilt mit einem Maximum in den Monaten Oktober in der Gruppe der Frakturheilungsstörung und im Monat August in der Kontrollgruppe.

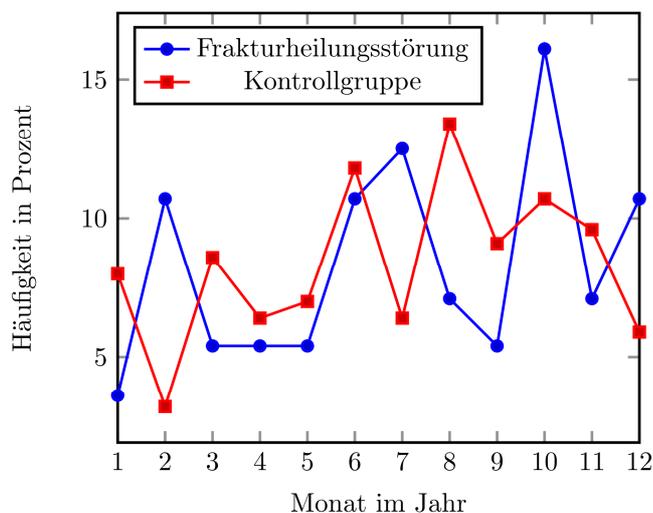


Abbildung 10: Verteilung der Frakturhäufigkeit über die Monate des Jahres

3.4.3.2. Frakturhergang

Frakturursache	Frakturheilungsstörung		Kontrollgruppe	
	Häufigkeit	in Prozent	Häufigkeit	in Prozent
Sturz auf gleicher Ebene	27	54.0	113	62.1
Sturz aus mind. 1 m Höhe	1	2.0	19	10.4
Verkehrsunfall	11	22.0	31	17.0
schwere Lasten (z.B. Sportunfälle)	4	8.0	8	4.4
Fahrradsturz	4	8.0	11	6.0
sonstige (z.B. Stressfraktur)	3	6.0	0	0
Σ	50	100.0	182	100

Tabelle 14: Häufigkeiten des Frakturhergangs nach der ICECI-Klassifizierung

Wie im Abschnitt 2.6.4. Frakturhergang und weitere Informationen, Seite 33, dargelegt wurde der Frakturhergang nach der International Classification of External Causes of Injury (ICECI) der World Health Organisation klassifiziert. [61] Bei 50 Patienten mit Frakturheilungsstörung und 182 Patienten der Kontrollgruppe ging aus den Akten der Frakturhergang hervor. Bei den verbleibenden 54 Patienten (49 Patienten mit Frakturheilungsstörung und 5 Patienten der Kontrollgruppe) bleibt der Unfallhergang für den Knochenbruch unklar. Eine pathologische Fraktur war anhand der Akten und radiologischen Bilder ausgeschlossen worden. Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der Auswertung des Frakturhergangs. Sowohl in der Gruppe der Patienten mit Frakturheilungsstörung als auch der Kontrollgruppe konzentrierte sich der

Unfallhergang in der Häufigkeit auf die Ursachen „Sturz auf gleicher Ebene“ und „Verkehrsunfälle“.

Eine genaue Analyse der einzelnen Frakturhergänge bezüglich der Lokalisation war nur in der Gruppe „Sturz auf gleicher Ebene“ möglich (Tabelle 15). Die Humerusfraktur dominiert die Lokalisation in der Gruppe der Patienten mit Frakturheilungsstörungen deutlich (40,7%, n=11). In der Kontrollgruppe hingegen war dieser Frakturhergang ähnlich häufig wie am Unterarm, Femur und Unterschenkel aufgetreten.

Knochen	Frakturheilungsstörung		Kontrollgruppe	
	Häufigkeit	in Prozent	Häufigkeit	in Prozent
Humerus	11	40.7	23	20.4
Radius & Ulna	3	11.1	21	18.6
Femur	5	18.5	21	18.6
Tibia & Fibula	1	3.7	19	16.8
Klavikula	4	14.8	8	7.1
Scaphoid	1	3.7	5	4.4
BWK	1	3.7	2	1.8
LWK	1	3.7	5	4.4
Os sacrum	0	0	1	0.9
Patella	0	0	2	1.8
Fußknochen	1	3.7	6	5.3
Σ	27	100	113	100

Tabelle 15: Frakturlokalisation für den Frakturhergang „Sturz auf gleicher Ebene“

3.4.4. Weichteilschaden

Grad	Frakturheilungsstörung		Kontrollgruppe	
	Häufigkeit	in Prozent	Häufigkeit	in Prozent
1	7	36.8	62	35.8
2	11	57.9	103	59.5
3	1	5.3	8	4.6
Σ	19	100	173	100

Tabelle 16: Verteilung des Grades des Weichteilschadens bei der Fraktur (p = 0,875)

Der Grad des Weichteilschadens gilt als ein Kriterium zur Abschätzung der Komplexität der Fraktur und wird für Abrechnungszwecke kodiert im SAP-System angegeben. In der Gruppe der Patienten mit Frakturheilungsstörung war bei 19 Patienten (24,1%) der Weichteilschaden dokumentiert, in der Kontrollgruppe bei 173 Patienten (92,5%). In beiden Gruppen waren die Verteilungen der verschiedenen Schweregrade bei Weichteilverletzungen fast identisch. Die Aussage bestätigte sich im T-Test (p = 0,875).

Den größten Anteil hatte die Weichteilverletzung 2. Grades mit 57,9% in der Gruppe der Patienten mit Frakturheilungsstörungen und mit 59,5% in der Kontrollgruppe (Tabelle 16).

3.4.5. Schmerz und Mobilität

Die Angaben zu Schmerzen und zur Mobilität wurden einem Fragebogen entnommen, den die Krankenschwestern zusammen mit dem Patienten bei der stationären Aufnahme ausfüllen.

3.4.5.1. Schmerz

Schmerzskala	Ruheschmerz		Belastungsschmerz	
	Häufigkeit	in Prozent	Häufigkeit	in Prozent
1	0	0	0	0
2	12	42.9	2	5.3
3	4	14.3	5	13.2
4	1	3.6	4	10.5
5	4	14.3	9	23.7
6	3	10.5	4	10.5
7	2	7.1	3	7.9
8	1	3.6	8	21.1
9	1	3.6	2	5.3
10	0	0	1	2.6
Σ	28	100	38	100

Tabelle 17: Häufigkeit der angegebenen Werte der Schmerzskala

Bei 66 Patienten lagen Angaben über den Schmerz zum Zeitpunkt der Frakturheilungsstörung vor. Zusätzliche Aussagen zum Ruhe- (28 Patienten) und Belastungsschmerz (38 Patienten) wurden nicht in allen Fällen protokolliert. In der vorliegenden Studie gaben 60,6% (n=40) der Patienten mit einer Frakturheilungsstörung an, dass sie an Schmerzen leiden. Des Weiteren litten 70% (n=28) der Patienten an Ruheschmerzen und fast alle Patienten (95%, n=38) an Belastungsschmerzen (bezogen auf solche Fälle, die darüber Angaben enthielten). Anhand der Angaben in der Schmerzskala (0-10) wurde deutlich, dass ca. 70% der Patienten mit Ruheschmerzen im beschriebenen Bereich lagen und 42,9% einen Wert von 2 angegeben hatten (Tabelle 17). Dies entspricht der Umschreibung „sehr geringe Schmerzen, die sich kaum bemerkbar machen“. [58] Bemerkenswert war, dass etwa 1/5 der Patienten (21,1%, n=8) bei Belastungsschmerzen starke Schmerzen (Intensität 8) mit dem Empfinden von „sehr starke Schmerzen, Unruhe, verbunden mit dem

unbändigen Wunsch nach Linderung der Schmerzen, evtl. auch Verwirrtheits- oder deliriumartige Zustände“ äußerten. [58]

3.4.5.2. Mobilität

Die Daten zur Mobilität wurden zum Zeitpunkt der Behandlung der Frakturheilungsstörung erhoben. Entsprechend liegen für die Kontrollgruppe keine Daten vor, da es keine in den Akten standardisiert dokumentierte Information nach Heilung einer Fraktur ohne Komplikationen gibt. Die Auswertung der Daten erfolgte in diesem Aspekt lediglich für die Gruppe der Patienten mit Frakturheilungsstörungen.

70 Patienten mit einer Frakturheilungsstörung teilten ihren Grad der Mobilität mit. Insgesamt wurde von 87,2% (n=61) der Patienten eine selbstständige oder mit Hilfsmitteln selbstständige mögliche Alltagsbewältigung angegeben. Bei der Betrachtung des altersgruppenbezogenen Mobilitätsgrades fiel auf, dass die Mobilität mit dem Alter abnahm. Trotz dieses Trends war selbst in der Altersgruppe der über 60-Jährigen mit 74% der Großteil der Patienten selbstständig oder selbstständig mit Hilfsmitteln (Tabelle 18 zeigt die Aufschlüsselung nach Altersstufen). Leider konnte in der Studie keine Aussage zum Mobilitätsgrad vor dem Frakturereignis und der Entwicklung einer Frakturheilungsstörung gefunden werden.

Mobilitätsangabe	Gesamt		Alter 18–39		Alter 40–59		Alter über 60	
	Häufigk.	[%]	Häufigk.	[%]	Häufigk.	[%]	Häufigk.	[%]
selbstständig	48	68.6	17	85.0	19	76.0	12	48.0
selbstständig mit Hilfsmitteln	13	18.6	2	10.0	2	8.0	9	36.0
benötigt Hilfe durch andere Personen	7	10.0	0	0	3	12.0	4	16.0
eingeschränkt	2	2.9	1	5.0	1	4.0	0	0
Σ	70	100	20	100	25	100	25	100

Tabelle 18: Verteilung des Grades der Mobilität nach Altersstufen aufgeschlüsselt

3.4.6. Verweildauer bei Frakturereignis

Bei nur 22 Patienten mit Frakturheilungsstörungen konnte die Verweildauer zur Behandlung der initialen Fraktur im Krankenhaus bestimmt werden, da nur diese zur Behandlung der initialen Fraktur in der Charité waren. In der Kontrollgruppe konnte diese Dauer in allen Fällen bestimmt werden.

Die Mittelwerte der Verweildauer lagen für beide Gruppen nah beieinander (Kontrollgruppe 11,9 Tage, Gruppe der Patienten mit Frakturheilungsstörung 10,2 Tage). In beiden Gruppen zeigte sich keine auffällige Konzentration auf eine bestimmte Tagesanzahl. Die Verweildauer zur Behandlung der initialen Fraktur ließ keinen Rückschluss für die Entwicklung einer Frakturheilungsstörung erkennen (T-Test: $p = 0,171$).

4. Diskussion

Die überwiegende Anzahl aller Frakturen verheilt komplikationslos. Jedoch in 10% der Frakturen treten Heilungsstörungen auf. [62] [33] Aus diesem Grund ist es von Interesse, die Faktoren zu verstehen, die zu einer Frakturheilungsstörung führen. Im vorigen Kapitel wurden die Ergebnisse dieser Arbeit dargestellt. Im Folgenden werden diese Ergebnisse mit Bezug auf die Literatur diskutiert.

Bisherige Studien untersuchten Frakturheilungsstörungen bei Patienten, die an einer bestimmten Grunderkrankung litten, [12] [63] oder beschränkten sich auf die Betrachtung einzelner Knochen. [16] [64] Im Gegensatz dazu war diese Studie so angelegt, dass alle Frakturheilungsstörungen in einem definierten Zeitraum erfasst und nach im Vorfeld festgelegten Kriterien hin überprüft wurden.

Per Suchmaske wurden alle infrage kommenden Fälle herausgefiltert, die jeweiligen Akten strukturiert analysiert, auf die entsprechende Kategorisierung fachlich überprüft und anhand einer anonymisierten Datenbank ausgewertet. Diese retrospektive Studie ist dem Wissen der Autorin nach deutschlandweit die erste Studie mit der beschriebenen Analysetiefe, vor allem in Bezug auf die Vielfalt an analysierten Faktoren auf unterschiedlichen Gebieten (Medikamente, Lebensstil, Nebenerkrankungen, frakturbezogene Faktoren). Ein Ziel dieser Studie ist es, einen Beitrag zur Verbesserung der medizinischen Versorgung der Frakturheilung zu leisten.

4.1. Diskussion genereller Faktoren

4.1.1. Alter und Geschlecht

In dieser Studie wurde die Geschlechts- sowie Altersverteilung bei Frakturheilungsstörungen untersucht. In der Gruppe der Patienten mit Frakturheilungsstörungen war der Anteil weiblicher Patienten kleiner als in der Kontrollgruppe. Die unterschiedliche Geschlechtsverteilung legt die Vermutung nahe, dass das Geschlecht bzw. geschlechtstypische Merkmale, wie beispielsweise der Hormonhaushalt, einen Einfluss auf die Entwicklung einer Frakturheilungsstörung haben könnten. In der derzeitigen Literatur findet sich bisher wenig zum Geschlecht als möglicher Risikofaktor für die Frakturheilung. Heppenstall et al. [65] erklärten sich das gehäufte Auftreten von Frakturheilungsstörungen bei Tibiafrakturen beim Mann durch die vermehrten Verkehrsunfälle mit komplexen Frakturen bei Männern. Es bleibt jedoch

zu berücksichtigen, dass das Geschlecht zumindest in der vorliegenden Studie keine ausreichende Signifikanz für eine zuverlässige Modellbildung gezeigt hat. Mit einer größeren Studienpopulation könnte sich dies verändern.

In dieser Studie wurden die Patienten der Kontrollgruppe altersgruppenentsprechend ausgewählt. Demnach kann kein Zusammenhang zwischen dem Alter eines Patienten und der Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Frakturheilungsstörung untersucht werden. Es bleibt offen, ob eine größere Studienkohorte und ein entsprechender Vergleich mit der Normalbevölkerung auch hier zu einer Aussage führen könnten. In der Literatur sind hierzu unterschiedliche Beobachtungen zu finden, so konnten Audige et al. [66] keinen signifikanten Nachweis über den Einfluss des Alters auf die Entwicklung einer Frakturheilungsstörung in Tibiaschaftfrakturen nachweisen. Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Street et al. [67], dass die Neubildung von Gefäßen und Ausschüttung von Wachstumsfaktoren auch im Alter vorhanden sind und somit eine Fraktur auch im Alter ausreichend verheilen kann. Gaston et al. [8] berichteten, dass die in ihrer Studie gefundenen Zusammenhänge zwischen dem Alter und der Entwicklung einer Frakturheilungsstörung auch dem altersabhängigen Risikofaktor Osteoporose zugeschrieben werden können. Es bleibt demnach zu vermuten, dass das Alter keinen Einfluss auf die Entwicklung einer Frakturheilungsstörung hat sondern vielmehr die zunehmenden Begleiterkrankungen mit steigendem Alter.

4.1.2. Medikamente

In dieser Studie wurden alle eingenommenen Medikamente zum Zeitpunkt der Frakturheilungsstörung und, wenn möglich, auch zum Zeitpunkt der Fraktur dokumentiert. Viele Patienten nahmen aufgrund ihrer Grunderkrankungen verschiedene und für diese Studie relevante Medikamente parallel ein. Im Folgenden werden die Glucocorticoideinnahme sowie die Einnahme von NSAR diskutiert.

4.1.2.1. Glucocorticoide

Die Gruppe mit Frakturheilungsstörungen enthielt mehr Patienten mit Glucocorticoideinnahme als die Kontrollgruppe. Eine statistische Auswertung anhand des logistischen Regressionsmodells war aufgrund der geringen Fallzahl für die Variable „Medikament Glucocorticoide“ nicht möglich. Hernandez et al. [33] analysierten retrospektiv Frakturheilungsstörungen differenziert in einzelne Knochen. Es zeigte sich keine Signifikanz für Frakturheilungsstörung und Glucocorticoideinnahme. Dabei

wurden die Daten für den Ko-Faktor „gleichzeitige Einnahme von NSAR“ adjustiert. Eine Unterscheidung zwischen temporärer und dauerhafter Einnahme von Glucocorticoiden wurde durch Hernandez et al. [33] nicht vorgenommen, obwohl die Dauer der Glucocorticoideinnahme ein wichtiger Faktor für die Entwicklung von Frakturheilungsstörungen ist. Dieser Zusammenhang wurde von Li et al. [34] gezeigt und wird in der vorliegenden Arbeit durch die erhöhte Anzahl von Patienten mit dauerhafter Glucocorticoideinnahme in der Gruppe der Patienten mit Frakturheilungsstörung bestätigt. In Tiermodellen wurde diese Vermutung bereits bestätigt. Waters et al. [68] wiesen einen negativen Einfluss von Glucocorticoiden im Kaninchenmodell auf die Knochendichte sowie die Frakturheilung nach. Kritisch zu hinterfragen ist jedoch, dass im Tiermodell teilweise sehr kurzzeitige aber sehr hoch dosierte Glucocorticoidinjektionen [69] verwendet wurden. Eine hochdosierte Gabe (z. B. 2 mg/kg/d, [69]) würde, auf den Menschen übertragen, einer kurzzeitigen Behandlung einer Nebenerkrankung (z. B. Rheumatoide Arthritis) durch eine Hochdosisanwendung entsprechen. Dadurch wäre diese Gabe zeitlich begrenzt und würde den Prozess der Frakturheilung nicht dauerhaft beeinflussen. Für eine konkretere Aussage wäre eine genaue Auswertung der Zeitpunkte von Glucocorticoideinnahme und Frakturereignis nötig.

Für den Frakturheilungsprozess ist ein adäquates Zusammenspiel verschiedener Hormone (u.a. Osteocalcin) unabdingbar. Eine Veränderung der Hormonspiegel unter Glucocorticoidtherapie würde folglich auch eine Veränderung des Frakturheilungsprozesses hervorrufen. Beispielsweise zeigten Luppen et al. [35] im Kaninchenmodell, dass ein reduzierter Osteocalcinerumspiegel unter Glucocorticoidtherapie einen negativen Einfluss auf die Frakturheilung hatte. In zukünftigen Studien könnte die Erfassung der knochenspezifischen Hormonlevel (z. B. Osteocalcin) miteinbezogen werden, was in der vorliegenden Studie aufgrund des retrospektiven Charakters nicht möglich war. Nach Wissen der Autorin wurde dies bisher noch in keiner klinischen Studie zur Frakturheilungsstörung erfasst und veröffentlicht.

Die vorliegende Arbeit lässt vermuten, dass die dauerhafte Einnahme von Glucocorticoiden den Frakturheilungsprozess beeinflussen kann, wobei die kurzzeitige Einnahme aber relativ wenig Einfluss hat. Für eine genauere Analyse dieses Zusammenhangs könnte z. B. die Kumulativdosis untersucht werden.

4.1.2.2. NSAR

Eine statistische Signifikanz des Faktors „NSAR Einnahme“ auf die Entwicklung einer Frakturheilungsstörung war in der vorliegenden Arbeit nicht vorhanden (Signifikanz $p = 0,336$). Dennoch konnte beobachtet werden, dass die Patientengruppe mit Frakturheilungsstörungen etwa dreimal häufiger eine dauerhafte NSAR-Dosis einnahmen als die Kontrollgruppe. Umgekehrt verhielt es sich mit der NSAR-Dosis „ASS-100mg“ (siehe hierzu auch den Abschnitt 2.6.2. Medikamenteneinnahmen): die Patientengruppe mit Frakturheilungsstörung wies halb so häufig die ASS-100mg Einnahme auf als die Kontrollgruppe. Offensichtlich ist diese Unterscheidung der einzelnen Medikamente und der Einnahmedosis von NSAR sinnvoll. In Tierversuchen mit der Maus konnte unter NSAR-Einnahme eine drastische Abnahme der Reparaturvorgänge bei langen Röhrenknochen beobachtet werden. [70] Gerstenfeld et al. [13] vertreten in ihrer Studie an Ratten jedoch die Meinung, dass NSARs keinen negativen Einfluss haben. Eine mögliche Erklärung für die verschiedenen Ergebnisse im Tiermodell könnte die schnelle Metabolisierung von NSAR in der Leber von kleinen Nagetieren (Ratte und Maus) sein. [71] [72] In der hier vorliegenden Arbeit wurde zwar kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen NSAR-Einnahme und Frakturheilungsprozess festgestellt, jedoch enthielt die Gruppe der Patienten mit Frakturheilungsstörung relativ mehr Fälle mit Einnahme von NSAR als die Kontrollgruppe. Dies steht im Gegensatz zu einigen Studien im Tier. Ein Grund für diesen möglichen Unterschied könnte die unterschiedliche Metabolisierung der NSAR bei Mensch und Tier sein.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit suggerieren, dass beim Menschen ein Zusammenhang zwischen Frakturheilungsprozess und Einnahme von höherer NSAR-Dosis bestehen könnte. Dies steht in Übereinstimmung mit der in Großbritannien durchgeführten Studie zu Risikofaktoren für Frakturheilungsstörungen beim Menschen. [33] Dabei zeigte sich ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Frakturheilungsstörung unter NSAR-Einnahme. Es bleibt jedoch unklar, ob die NSAR-Zufuhr dosisabhängig kategorisiert wurde. Eine genauere Analyse des Zusammenhangs von NSAR-Einnahme und der Entwicklung einer Frakturheilungsstörung beim Menschen sollte die Art und Dosis der NSAR-Einnahme berücksichtigen. Sowohl in unseren Daten als auch in Veröffentlichungen ist nicht ersichtlich, ob die Patienten bereits während der Fraktur oder erst durch die

entstandene Frakturheilungsstörung einen Analgetikabedarf hatten. Dies stellt einen interessanten Ansatz für zukünftige prospektive Studien dar.

4.1.3. Nebendiagnosen

In dieser Studie wurden alle Nebenerkrankungen aufgenommen. Die Ergebnisse zu den Nebenerkrankungen Rheumatoide Arthritis, arterielle Hypertonie, Diabetes Typ 2 und Osteoporose werden im Folgenden diskutiert.

4.1.3.1. Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis ist eine mit Frakturen stark assoziierte Krankheit. [6] Anhand der vorliegenden Daten wurde gezeigt, dass das auch für die Beziehung zu Frakturheilungsstörungen gilt. Unabhängig von anderen Faktoren wie Glucocorticoideinnahme oder reduzierter Knochendichte stellt die Rheumatoide Arthritis einen Risikofaktor für vertebrale Frakturen und Hüftfrakturen dar. [6] [73] Das erhöhte Frakturrisiko begründet sich u.a. durch eine reduzierte Knochendichte sowie eine veränderte Kollagenzusammensetzung. [74] Diese Veränderungen finden auf verschiedenen Ebenen statt, wie der fokale Knochenerosionen im Gelenk, der juxta-artikuläre Osteopenie am entzündeten Gelenk sowie der systemischen Osteoporose. [75] Unterschiedliche Forschergruppen haben sich mit den Zusammenhängen zwischen Rheumatoider Arthritis und frakturrelevanten Eigenschaften befasst, wie im Folgenden im Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie diskutiert wird.

Patienten mit Rheumatoider Arthritis weisen wegen der chronischen Entzündungsprozesse häufig systemisch erhöhte Entzündungswerte auf, wie z. B. CRP und TNF alpha. Ein Einfluss von TNF alpha auf den Frakturheilungsprozess könnte damit Grund für den in der vorliegenden Arbeit identifizierten Zusammenhang zwischen Frakturheilungsstörung und Rheumatoider Arthritis sein, wie es im Tiermodell schon nachgewiesen wurde. Timmen et al. [40] untersuchten im Mausmodell den Einfluss von systemisch erhöhten TNF alpha Spiegel auf die Stabilität und Zusammensetzung der Knochen. Hierzu untersuchten sie die Kallusformation im Knochenspalt. Unter TNF alpha Blockade durch Infliximab konnte der Frakturheilungsprozess positiv verändert werden. Ein zuvor gestörter Frakturheilungsprozess führte nach 28 Tagen zu ähnlich zusammengesetztem Frakturkallus, wie er im Maus-Wildtyp (ohne Frakturheilungsstörung) zu finden ist. TNF alpha sowie auch IL-1 und IL-17 sind

wichtige Stimulatoren der Osteoklastenaktivierung und beeinflussen damit negativ die Knochenheilung. [41]

Hernandez et al. [33] fanden einen Zusammenhang zwischen der Rheumatoiden Arthritis und dem Auftreten einer Frakturheilungsstörung. In Bezug auf alle Knochen lag die beobachtete Odds-Ratio bei 1,6. In der vorliegenden Arbeit ist diese Beobachtung ausgeprägter mit einer Odds-Ratio von 12,1. Als mögliche Ursachen für diesen Unterschied kommen mehrere Faktoren in Frage. Die untersuchte Population der Studie von Hernandez et al. [33] beinhaltete deutlich häufiger Patienten mit Rheumatoider Arthritis in der Kontrollgruppe (1,9%) als dies in der der Studie zugrundeliegenden Bevölkerung auftrat (Großbritannien, 0,44% männlich, 1,16% weiblich [76]). Die vorliegende Studie hingegen zeigte ähnliche Häufigkeiten von Patienten mit Rheumatoider Arthritis in der Kontrollgruppe (0,5%) wie in der deutschen Bevölkerung (0,65% [39]). Es wurde bereits nachgewiesen, dass die Rheumatoide Arthritis das Risiko für Frakturen erhöht. [77] Entsprechend sollten in der Kontrollgruppe mit physiologischer Frakturheilung häufiger Rheumatoide Arthritis auftreten als in der übrigen Bevölkerung. Häufig müssen zur Therapie der Rheumatoiden Arthritis Medikamente wie Glucocorticoide und NSAR eingesetzt werden. Als weitere mögliche Ursache für den Unterschied zwischen den Beobachtungen der vorliegenden Studie und der Studie von Hernandez et al. kommt die bei Hernandez et al. angewendete Korrektur der Faktoren um die NSAR-Einnahme infrage. In dieser Studie war aufgrund geringerer Patientenzahl eine Adjustierung der Faktoren für Medikamenteneinnahme nicht möglich. Der signifikant negative Einfluss der Rheumatoiden Arthritis auf den Verlauf einer Frakturheilung wurde in dieser Studie klar gezeigt. Ob die Rheumatoide Arthritis unabhängig von anderen Faktoren (z. B. Medikamenten) einen Risikofaktor zur Entstehung von Frakturheilungsstörungen darstellt, bleibt in der vorliegenden Studie offen.

4.1.3.2. Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie stellt den zweithäufigsten Grund zur Vorstellung in der Allgemeinarztpraxis dar. [78] Es gibt nur wenige Studien, die einen möglichen Einfluss der arteriellen Hypertonie auf die Entwicklung einer Frakturheilungsstörung untersucht haben. [79] In der vorliegenden Studie zeigte sich eine größere Anzahl an Patienten mit arterieller Hypertonie in der Gruppe mit Frakturheilungsstörungen als in der Kontrollgruppe. In der multivariablen logistischen Regression konnte jedoch keine

Signifikanz nachgewiesen werden. Ein weiterer möglicher Ansatzpunkt neben der arteriellen Hypertonie ist die Betrachtung der Behandlung dieser Erkrankung durch üblicherweise verwendete Medikamente. Die arterielle Hypertonie wird mit verschiedenen Substanzklassen behandelt. Diesbezüglich wiesen Bayar et al. [79] im Rattenmodell einen positiven Effekt von Losartan auf die Frakturheilung nach.

Hernandez et al. [33] untersuchten, in einer umfangreichen retrospektiven Analyse verschiedene Risikofaktoren und nahmen die arterielle Hypertonie nicht mit in die Nebendiagnosen auf. Die Auswahl der dargestellten Nebendiagnosen wird nicht erläutert. Bisher wurde vor allem die Frage eines Zusammenhangs zwischen arterieller Hypertonie und Frakturrisiko untersucht. Sennerby et al. [80] stellten ein erhöhtes Risiko für Frakturen bei arterieller Hypertonie fest, nachdem die Daten für andere Risikofaktoren wie Rauchen, weitere schwerwiegende Nebenerkrankungen, sportliche Aktivität und Gewicht adjustiert wurden. Im Rahmen von Blutdruckschwankungen kann benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPLS) auftreten. Ein erhöhtes Risiko für Frakturen konnte für BPLS nachgewiesen werden. [81] In der Studie wurde nicht weiter aufgeführt, ob vermehrte Sturzereignisse aufgrund einer Schwindelsymptomatik auftraten und dies eine erhöhte Frakturrate erklären könnte. In Tier- und Patientenstudien wurden die Zusammenhänge zwischen Frakturen, arterieller Hypertonie und Kalziumhaushalt analysiert. Die Veränderungen des Kalziumhaushalts aufgrund veränderten Blutdrucks in Bezug auf die Fraktur sind nicht eindeutig. [82] Yang et al. [42] wiesen einen Zusammenhang zwischen Frakturen und arterieller Hypertonie auch unabhängig von der Knochendichte nach. Hingegen hatte die Fraktur keinen Einfluss auf die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie. [83] Möglicherweise profitieren speziell Patienten mit Handgelenksfrakturen von einer guten Einstellung der Hypertonie ab Diagnosestellung. [83]

4.1.3.3. Diabetes mellitus Typ 2

In verschiedenen klinischen Studien [33] [45] [46] wurde ein negativer Einfluss eines Diabetes mellitus Typ 2 auf den Frakturheilungsprozess identifiziert. Dabei spielten diabetische Komplikationen sowie eine unzureichende Einstellung des Glucosespiegels im Blut eine entscheidende Rolle.

Pathophysiologische Mechanismen wurden bisher vor allem an Nagetieren untersucht. Im Tierexperiment zeigte sich, dass die reduzierte Zellzahl einer möglicherweise

verminderter Rekrutierung, Differenzierung und Proliferation der mesenchymalen Stammzellen (mesenchymal stem cell, MSC) zu Grunde liegt. [84]

Hernandez et al. [33] zeigten ein 2,3-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Frakturheilungsstörung bei Diabetes mellitus Typ 2 beim Menschen. Besonders fällt in den Daten das 5,8-fach erhöhte Risiko für verzögerte Heilung auf. Ein vermehrtes Auftreten von Frakturheilungsstörungen bei Patienten mit Diabetes lässt sich in den vorliegenden Daten nicht bestätigen (Diabetes in der Gruppe der Patienten mit Frakturheilungsstörung 11,4%, in der Kontrollgruppe 11,9%). Zum Thema Diabetes und Frakturheilungsstörung liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine Ergebnisse aus prospektiven Studien am Menschen vor.

4.1.3.4. Osteoporose

Für Osteoporose ist belegt, dass vermehrt Frakturen auftreten. [49] In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob es gehäuft zu Frakturheilungsstörungen bei Osteoporose kommt. Es gibt nur wenige Studien, aus denen man Daten zum Zusammenhang zwischen Osteoporose und Frakturheilungsstörungen ableiten kann. Das Hauptaugenmerk der bisherigen Forschung lag auf der Entstehung von Frakturen. In der vorliegenden Studie wurde eine Gleichverteilung der Diagnose Osteoporose in beiden Gruppen und damit kein Zusammenhang zwischen Frakturheilungsstörung und Osteoporose festgestellt.

Hadji et al. [48] gaben bei der Auswertung stationärer Daten zu bedenken, dass vor allem Osteoporose-assoziierte Frakturen stationär behandelt und kodiert werden. Die Kodierung der zusätzlichen Nebendiagnose „Osteoporose“ bei stationären Aufenthalten aufgrund anderer Ursache erbringt in der DRG-basierenden Leistungsabrechnung allgemein keine weiteren Erkenntnisse. Möglicherweise wurde in der Gruppe der Frakturheilungsstörungen die osteoporotische Fraktur weniger häufig kodiert, da zwischen dem Frakturereignis und der Vorstellung bei Frakturheilungsstörung ein zu großer zeitlicher Abstand lag und keine Assoziation geschlossen wurde. Entsprechend kann davon ausgegangen werden, dass die Kodierung der Nebendiagnose „Osteoporose“ nicht immer zuverlässig ist. Dies könnte mitunter ein Grund für das in der vorliegenden Studie unerwartete Ergebnis bezüglich Osteoporose sein. Der Einfluss von Osteoporose auf die Frakturheilung ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

4.1.4. Lebensstil

4.1.4.1. Rauchen

In Deutschland rauchten im Jahr 2012 24,5 % der Bevölkerung. [50] Für den Risikofaktor „Rauchen“ zeigte sich in dieser Studie eine tendenziell signifikant erhöhte Häufigkeit ($p = 0,075$) für Frakturheilungsstörungen. Scolaro et al. [28] analysierten retrospektiv verschiedene Studien bezüglich des Risikofaktors „Rauchen“ für Frakturheilungsstörungen und fanden ein signifikant erhöhtes Risiko für Pseudoarthrosen und verzögerte Frakturheilung. Donigan et al. [26] untersuchten explizit den Einfluss von Nikotin auf die Frakturheilung. Im Rattenmodell fand sich auch in niedriger Dosierung eine signifikante Hemmung der Frakturheilung. [26] Für Raucher könnte in Zukunft der Einsatz von Nikotinersatzstoffen während der Frakturheilung zur Verhinderung von Frakturheilungsstörungen beitragen. Gaspar et al. [85] stellten in den Raum, dass die elektive Frakturversorgung bei aktiven Rauchern verschoben werden sollten.

Der Risikofaktor Rauchen tritt gehäuft mit weiteren Faktoren wie Alkoholkonsum, nicht vollwertiger Ernährung und niedrigem sozioökonomischen Status auf. [8] Im Rahmen der vorliegenden Studie war eine unabhängige Betrachtung der Faktoren aufgrund der teilweise fehlenden Informationen und des kleinen Patientenkollektives nicht möglich. Das Rauchen stellt einen durch den Patienten veränderbaren Risikofaktor dar und sollte daher mit dem Patienten als solcher auch besprochen werden.

4.1.4.2. Weitere Lebensstilfaktoren

In der vorliegenden Studie zeigte sich kein erhöhtes Risiko für Frakturheilungsstörungen im Zusammenhang mit dem Körpergewicht oder Alkoholkonsum. Chakkalakal et al. [29] wiesen eine eingeschränkte Frakturheilung im Rattenmodell bei erhöhtem Alkoholkonsum nach, vor allem wenn die Exposition im Zeitraum nach der Fraktur auftrat. In Veröffentlichungen wurde vor allem der übermäßige Alkoholkonsum betrachtet und untersucht. Eine geringe Ethanolaufnahme hingegen zeigte keine bis geringe Effekte auf die Frakturheilung. [29] Auch in der vorliegenden Studie konzentrierten wir uns in der statistischen Auswertung auf den Alkoholkonsum „täglich und mehrmals pro Woche“. Ein übermäßiger, krankhafter Alkoholkonsum war nur in wenigen Fällen dokumentiert. In einer epidemiologischen Studie zeigten Nyquist et al. [86] eine verlängerte Frakturheilungszeit bei Alkoholikern

mit transversalen Frakturen, wenn während der Frakturheilung weiterhin übermäßig Alkohol konsumiert wurde. Häufige Stürze bei Alkoholikern könnten eine Erklärung für gehäuft auftretende Frakturheilungsstörungen sein. Eine weitere mögliche Überlegung ist, dass eine nicht sofort adäquate Frakturversorgung bei Alkoholikern erfolgt und dadurch die Wahrscheinlichkeit für eine Frakturheilungsstörung erhöht ist.

In der vorliegenden Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Frakturheilungsstörung. Es bestand eine Gleichverteilung sowohl für Über- wie auch Untergewicht zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe der Frakturheilungsstörungen. Histing et al. [30] wiesen ebenfalls im Mausmodell keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Frakturheilungsstörung bei Übergewicht nach. Die Auswirkung von Übergewicht auf die Knochenstabilität und -zusammensetzung ist ein kontrovers diskutiertes Thema. Als positiven Effekt des Übergewichts wird die Stimulation des Knochenaufbaus durch die mechanisch wirkende Kraft gesehen. [31] Im Gegensatz dazu zeigten Felson et al. [87], dass eine chronische Entzündung durch das vermehrte Fettgewebe bei Übergewicht entsteht. Diese wiederum schädigt die Knochenstruktur. Unabhängig von den bereits beschriebenen Effekten am Knochen vermuten Henriksen et al. [88] eine gewichtsunabhängige Regulation der Knochenmasse durch hormonelle Kreisläufe mit Insulinähnlichen Wachstumsfaktoren. Mit Übergewicht tritt aufgrund der hormonellen Wirkung der zusätzlichen Lipide ein Hypercortisolismus auf. [89] Dies stellt wieder den Bezug mit einem möglichen Risikofaktor „Glucocorticoide“ her. Eine weitere spannende Frage für die Zukunft ist, ob Untergewicht einen Risikofaktor für Frakturheilungsstörungen darstellt. Bisher gibt es hierzu keine veröffentlichten Daten.

4.2. Diskussion lokaler Faktoren

Lokale Faktoren haben neben generellen Faktoren möglicherweise ebenfalls Einfluss auf die Entstehung einer Frakturheilungsstörung. In diesem Abschnitt werden die untersuchten lokalen Faktoren diskutiert.

Nach Wissen der Autorin wurden im Zusammenhang mit Frakturheilungsstörungen noch keine Daten zu Seitenverteilung (z. B. rechtes oder linkes Bein) erhoben. Lediglich einen Vergleich zu den Daten von Meling et al. [51], welche die Seitenverteilungen bei Frakturen untersuchten, ist möglich. Aufgrund der großen Patientenzahl konnten sie eine differenzierte Aufschlüsselung der Seitenverteilungen in den einzelnen Knochen

durchführen. Insgesamt zeigte sich eine Dominanz für die linke Seite sowie die linken diaphysären und distalen Unterarmfrakturen. Hingegen ergab sich eine Häufung für Frakturen im rechten proximalen Humerus und rechten Sprunggelenk. [51] Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen ebenfalls einen höheren Anteil an Frakturen in der linken Seite in der Kontrollgruppe nach, was wiederum für die Qualität der vorliegenden Studie spricht. In der Gruppe der Frakturheilungsstörung zeigte sich jedoch ein höherer Anteil an der rechten Seite. Dieses Ergebnis ist hoch signifikant ($p = 0,006$) und lässt einige Rückschlüsse auf die Zusammenhänge von Frakturheilung und Seite zu. Obwohl Frakturen gehäuft linksseitig auftreten, befinden sich Frakturheilungsstörungen häufiger auf der rechten Seite. Eine mögliche Erklärung dieses Ergebnisses ließe sich aus der dominant verwendeten Körperseite ableiten. Aus den Patientendaten war nicht ersichtlich, welcher Arm oder welches Bein vom jeweiligen Patienten für Tätigkeiten bevorzugt wurde. Geht man jedoch davon aus, dass das Patientenkollektiv vor allem aus Rechtshändern besteht (entsprechend des Vorhandenseins in der Bevölkerung), so hat die „automatische“ Benutzung der Extremität der bevorzugten Seite auf den Heilungsprozess einen deutlichen, negativen Einfluss. Es bleibt offen, ob diese Beobachtung in einer Studie mit größerem Patientenkollektiv bestätigt werden kann. Sollte dies der Fall sein, könnte die stringenteren Ruhigstellung einer Fraktur als sehr wichtiger Faktor zur Vorbeugung einer Frakturheilungsstörung in der vorliegenden Studie identifiziert worden sein.

In dieser Studie wurden die Kontrollpatienten frakturlokalisationsentsprechend zu der Gruppe der Patienten mit Frakturheilungsstörung ausgewählt. Entsprechend ist ein direkter Vergleich beider Gruppen ohne Aussage. Nach Wissen der Autoren gibt es keine veröffentlichten Daten über die Lokalisationsverteilung von Frakturheilungsstörungen in allen Knochen. Ein Vergleich mit der Literatur gestaltet sich deswegen schwierig. In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Häufung für Frakturheilungsstörungen im proximalen Anteil der langen Röhrenknochen. Im Vergleich dazu waren bei Meling et al. [51] und Rosengren et al. [90] vor allem distale Frakturen der langen Röhrenknochen am häufigsten aufgetreten. Frakturen der proximale Röhrenknochen sind seltener, jedoch ist der Heilungsprozess einer solchen Fraktur komplizierter und führt häufiger zu einer Frakturheilungsstörung.

Neben der Untersuchung der einzelnen Knochen wurde auch der Frakturzeitpunkt innerhalb eines Jahres betrachtet. In der hier vorliegenden Studie wurde kein gehäuftes

Auftreten in bestimmten Monaten beobachtet. Bei Kindern hingegen ist ein genereller Anstieg von Frakturereignissen in den Sommermonaten zu beobachten, wobei dies mit vermehrter Aktivität begründet wird. [91] Für Erwachsene ließ sich dieser Effekt sowohl in der Literatur wie auch der vorliegenden Studie nicht nachweisen. [92]

Ein weiterer lokaler Faktor für die Entwicklung von Frakturheilungsstörungen ist der im Folgenden diskutierte Frakturhergang. Für die Entwicklung von Frakturheilungsstörungen wiesen Karladani et al. [16] ein erhöhtes Risiko (Tibiafraktur 2,9-fach) bei Hochenergie-Traumata (Verkehrsunfälle, Stürze ab einer Höhe von 3m) sowie bei offenen Frakturen nach. Ein 2,6-fach relativ erhöhtes Risiko besteht für die Entwicklung einer Frakturheilungsstörung bei Verkehrsunfällen. [33] In der vorliegenden Studie (Frakturheilungsstörung 22%, n=11, Kontrollgruppe 17%, n=17) ist der Anteil an Verkehrsunfällen im Vergleich zu Hernandez et al. [33] (Frakturheilungsstörung 2,1%, n=12, Kontrollgruppe 0,84%, n=19) deutlich höher. Die Daten der hier vorliegenden Untersuchung beruhen auf einem Patientenkollektiv aus einem Universitätsklinikum. In der zitierten Vergleichsstudie wurde eine landesweite allgemeinmedizinische Datenbank ausgewertet. Dies kann eventuell ein Hauptgrund für die beobachteten Unterschiede sein.

Innerhalb der vorliegenden Studie wurden weiterhin die Mobilitäts- und Schmerzangaben der Patienten zum Zeitpunkt der Frakturheilungsstörung erfasst. Da die Datenerhebung retrospektiv erfolgte, ist eine detaillierte Aussage zu Mobilität und Schmerz vor der Frakturheilungsstörung nicht möglich. Ein Vergleich von Angaben mit und ohne Vorliegen einer Frakturheilungsstörung (im Sinne einer Kontrollgruppe) ist nicht vorhanden. Für eine derartige Auswertung wäre die Befragung der Patienten beider Gruppen nach Auftreten der Fraktur und vor Diagnose einer Frakturheilungsstörung einheitlich nötig. Nach Wissen der Autoren ist bisher noch keine Studie mit dem Thema „Frakturheilungsstörungen und Mobilität beziehungsweise Schmerzen“ veröffentlicht worden. Von den Patienten, bei denen Angaben zu Schmerzen vorlagen, gaben 25% an „sehr starken Schmerz“ (ab Schmerzstufe 8 nach NAS) unter Belastung zu leiden. Daraus leitet sich ein enormer Leidensdruck ab und es bleibt zu vermuten, dass das Vorhandensein eines (starken) Belastungsschmerzes auf eine Frakturheilungsstörung hindeuten kann. Diese Aspekte könnten in zukünftigen Studien mit entsprechender Befragung beider Patientengruppen analysiert werden. Ob ähnliche Aspekte in Bezug auf Angaben von Mobilitätsfaktoren zutreffen, ist offen.

4.3. Mögliche Einschränkungen der Studie

Diese Studie ist nach Wissen der Autorin die erste Studie zu Risikofaktoren für Frakturheilungsstörungen in Deutschland. Vergleiche zu anderen Studien sind daher nur international möglich. Innerhalb der anderen Studien wurden unterschiedliche Definitionen für Frakturheilungsstörungen festgelegt. Dennoch erschien uns ein Vergleich mit internationalen Studien als sinnvoll, da innerhalb der jeweiligen Studien eine festgelegte Bezeichnung benutzt wurde. Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde auf Daten der Charité Universitätsmedizin Berlin zurückgegriffen. Daher war es aus datenschutzrechtlichen Bestimmungen nicht möglich, die vorhandenen, ggf. nicht vollständigen Daten durch weitere Informationen von Patienten und Hausärzten zu komplettieren. Dies schränkte die Datenerhebung ein, beispielsweise in Bezug auf die kumulative Dosis von Glucocorticoiden oder Blutparametern. Weiterhin waren in dieser retrospektiven Studie detailliertere Aussagen zu den Nebendiagnosen nicht möglich (z. B. HbA1c-Werte, Aktivitätsscore der Rheumatoiden Arthritis).

Die Patientensuche mit Hilfe des SAP-Systems führte zu Ungenauigkeiten. Wenn bei einem Patienten die Frakturheilungsstörung nicht korrekt nach ICD-10 kodiert wurde, erschien dieser Patient nicht in der Trefferliste und wurde folglich auch nicht in diese Studie aufgenommen. Dieses Problem wurde am Anfang dieser Arbeit ersichtlich und diskutiert. Grundsätzlich ist die SAP-Suche im Rahmen der Studie nur basierend auf der ICD-10-Kodierung möglich. Die ICD-10-Kodierung stellt die Grundlage für die Abrechnung aller Fälle der Krankenhäuser mit den Krankenkassen dar und hat damit entscheidende Bedeutung. In Rücksprache mit der IT-Technik wurde betont, dass die Fallkodierung eines Patienten von mehreren Stellen vorgenommen und kontrolliert wurde. Des Weiteren wurden die Patienten häufig in Ambulanzen und bei weiteren stationären Aufenthalten vorstellig. Hierbei wurden erneut unabhängig vom ersten stationären Fall die Diagnosen überprüft und mit ICD-10 kodiert. Vor diesem Hintergrund stellte die ausschließliche Suche anhand der ICD-10-Kodierung in der Datenerhebung einen vernachlässigbar geringen Störfaktor dar. Die AO-Klassifikation nach Müller [93] bildet gut den Schweregrad der Fraktur und die Lokalisation der Fraktur ab. Entsprechend gut eignet sie sich für die Auswahl der Kontrollpatienten. Im SAP-System ist jedoch nur eine ICD-10-kodierte Suche möglich und es musste auf eine Suche mit AO-Klassifikation verzichtet werden.

Durch die stufenweise Validierung der Daten wurden nicht-zutreffende ICD-10-Kodierungen aufgedeckt und Fälle entsprechend aus der Studie ausgeschlossen. Es ist dadurch weitgehend ausgeschlossen, dass ein Fall, der fälschlicherweise als Kandidat für diese Studie durch eine ICD-10-Kodierung identifiziert wurde, in der Studie berücksichtigt worden ist. Damit konnte eine weitere Erhöhung der Verlässlichkeit der Daten erreicht werden. Eine Herausforderung stellte die genaue Erfassung der Frakturlokalisierung in langen Röhrenknochen dar. Anhand von Röntgenbildern, Patientenakten und Rücksprache mit einem orthopädischen Facharzt wurden die Frakturen manuell durch die Autorin beurteilt und eine Einteilung der Frakturen in langen Röhrenknochen nach proximal, diaphysär und distal vorgenommen. Dadurch konnte die genaue Lokalisation auch für diese Knochen ausgewertet werden.

Nicht in allen Fällen waren sämtliche stationären und ambulanten Akten einsehbar. Teile der Akten waren (noch) nicht archiviert worden oder über längere Zeiträume ausgeliehen. In einem Großteil der Fälle war ein erneutes, späteres Abfragen der Akten erfolgreich. Um die Datenerhebung abzuschließen, wurden nur wenige Fälle, deren Daten ausschließlich aus der SAP-Recherche stammen, in die Studie aufgenommen.

Ausblick

Es wurden generelle und lokale Risikofaktoren für die Entstehung von Frakturheilungsstörungen in der vorliegenden Studie untersucht und diskutiert. Mit dieser retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass die Rheumatoide Arthritis mit einem 12,1-fach erhöhten Risiko für eine Frakturheilungsstörung assoziiert ist. In einer größeren Studienpopulation könnten möglicherweise weitere rheumatologische Erkrankungen identifiziert werden. Von besonderem Interesse wäre dabei vor allem die Krankheitsaktivität, die anhand evaluierter Scores in einer prospektiven Studie ermittelt werden könnte. Andere Erkrankungen, die in der Literatur als Risikofaktor beschrieben wurden, zeigten in dieser Studie kein erhöhtes Risiko für Frakturheilungsstörung (z. B. arterielle Hypertonie). Zukünftige größere, prospektive Studien sollten den Einfluss z. B. einer unzureichend eingestellten Hypertonie auf die Entwicklung einer Frakturheilungsstörung untersuchen. Bei den lokalen Risikofaktoren stehen aus orthopädischer Sicht dislozierte Frakturteile sowie eine nicht-achsengerechte Stellung der Fraktur nach der Operation im Vordergrund. In der vorliegenden Studie wurden nur ein Teil der Patienten mit ihrer Fraktur in der Charité behandelt. Für eine Beantwortung der obengenannten Fragen ist diese Kohorte zu klein. Die Weichteilverletzungen (Nerven und Gefäße) und die Luxationen bleiben Gegenstand zukünftiger Untersuchungen.

Um weitere offene Fragestellungen besser beleuchten zu können, bedarf es einer prospektiven Studie. Zur Umsetzung einer solchen Studie würde sich unserer Meinung nach eine Sprechstunde anbieten. An der Charité Universitätsmedizin Berlin gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keine Sprechstunde zu Frakturheilungsstörungen. Zurzeit werden die Frakturheilungsstörungen in den jeweiligen Spezialsprechstunden (z. B. Knie, Hüfte) behandelt. Aufgrund dessen ist eine Realisierung der Idee aktuell nicht möglich, würde sich aber zukünftig umsetzen lassen. Es ist zu hoffen, dass mit auf diesem Wege erhobenen Daten entsprechende Patienten rechtzeitig erkannt und behandelt werden können und so der teilweise schwerwiegende Verlauf einer Frakturheilungsstörung verhindert werden kann.

Literaturverzeichnis

- [1] A. Lang, S. Fuegener, P. Hoff, A. Rakow, M. Jakstadt, T. Gaber, G. Burmester, C. Perka and F. Buttgereit, "Impaired bone healing in patients suffering from rheumatoid arthritis- anti- inflammatory therapy as confounder," *Arthritis and Rheumatology, Supplement*, p. 13, October 2015.
- [2] Statistisches Bundesamt, "Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) 2013," Destatis, 2014.
- [3] A. Praemer, S. Furner and D. Rice, "Musculoskeletal injuries," *Musculoskeletal Condition in the United States*, pp. 85-124, 1992.
- [4] F. E. Mercier, C. Ragu and D. T. Scadden, "The bone marrow at the crossroads of blood and immunity," *Nature Reviews Immunology*, vol. 12, pp. 49-60, 2012.
- [5] P. Hoff, P. Maschmeyer, T. Gaber, T. Schütze, T. Raue, K. Schmidt-Bleek, R. Dziurla, S. Schellmann, F. L. Lohanatha, E. Röhner, A. Ode, G.-R. Burmester, G. N. Duda, C. Perka and F. Buttgereit, "Human immune cells' behavior and survival under bioenergetically restricted conditions in an in vitro fracture hematoma model," *Cellular & Molecular Immunology*, pp. 151-158, 2013.
- [6] T. P. v. Staa, P. Geusens, J. W. J. Bijlsma, H. G. M. Leufkens and C. Cooper, "Clinical Assessment of the Long-Term Risk of Fracture in Patients With Rheumatoid Arthritis," *Arthritis & Rheumatism*, vol. 54, no. 10, pp. 3104-3112, 2006.
- [7] B. McKibbin, "The Biology of Fracture Healing in long Bones," *J Bone and Joint Surgery*, Vols. 60-B, no. 2, pp. 150-162, 1978.
- [8] M. S. Gaston and A. H. R. W. Simpson, "Inhibition of fracture healing," *The Journal of Bone and Joint Surgery*, Vols. 89-B, no. 12, pp. 1553 - 1560, 2007.
- [9] A. Remedios, "Bone and bone healing," *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, vol. 29, no. 5, pp. 1029-1044, 1999.

- [10] P. J. Harwood, J. B. Newman and A. L. Michael, "An update on fracture," *MINI-SYMPOSIUM: BASIC SCIENCE OF TRAUMA*, pp. 9-23, 2010.
- [11] R. Marsell and T. A. Einhorn, "The biology of fracture healing," *Injury, Int. J. Care Injured*, vol. 42, pp. 551-555, 2011.
- [12] O. Bastian, J. Pillay, J. Alblas, L. Leenen, L. Koenderman and T. Blokhuis, "Systemic inflammation and fracture healing," *Journal of Leukocyte Biology*, p. 669, 2011.
- [13] L. C. Gerstenfeld, M. Thiede, K. Seibert, C. Mielke, D. Phippard, B. Svagr, D. Cullinane and T. A. Einhorn, "Differential inhibition of fracture healing by non-selective and cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs," *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 21, pp. 670 - 675, 2003.
- [14] V. Perumal and C. S. Roberts, "Factors contributing to non-union of fractures," *Current Orthopaedics*, vol. 21, no. 4, pp. 258-261, 2007.
- [15] Charité Berlin, [Online]. Available: http://cmsc.charite.de/fuer_patienten/unfallchirurgie/leistungsspektrum/pseudarthrosen/. [Accessed 18 07 2014].
- [16] A. H. Karladani, H. Granhed, J. Kärrholm and J. Styf, "The influence of fracture etiology and type on fracture healing: a review of 104 consecutive tibial shaft fractures," *Arch Orthop Trauma Surg*, vol. 121, pp. 325-328, 2001.
- [17] A. Aho, "Electron microscopic and histological observations on fracture repair in young and old rats," *Acta pathologica et microbiologica scandinavica*, p. 9, 1966.
- [18] R. A. Meyer, P. J. Tsahakis, D. F. Martin, D. M. Banks, M. E. Harrow and G. M. Kiebzak, "Age and ovariectomy impair both the normalization of mechanical properties and the accretion of mineral by the fracture callus in rats," *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 19, no. 3, pp. 428-435, 2001.
- [19] R. A. Meyer, M. H. Meyer, M. Tenholder, S. Wondracek, R. Wasserman and P. Garges, "Gene Expression in Older Rats with Delayed Union of Femoral

- Fractures," *J Bone Joint Surg Am*, vol. 85, no. 7, pp. 1243-1254, 2003.
- [20] C. Lu, T. Miclau, D. Hu, E. Hansen, K. Tsui, C. Puttlitz and R. S. Marcucio, "Cellular basis for age-related changes in fracture repair," *J Orthopedic Research*, vol. 23, no. 6, pp. 1300-1307, 2005.
- [21] J. Cauley, J. Robbins, Z. Chen, S. Cummings, R. Jackson, A. LaCroix, M. LeBoff, C. Lewis, J. McGowan, J. Neuner, M. Pettinger, M. Stefanick, J. Wactawski-Wende and N. Watts, "Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial," *JAMA*, pp. 1729-38, 2003.
- [22] W. Walsh, "Fracture healing in a rat osteopenia model," *Clin Orthop Relat Res*, pp. 342: 218-27, 1997.
- [23] Statistisches Bundesamt, "Rauchen," 2015.
- [24] Deutsche Krebsgesellschaft, "Rauchen - Zahlen und Fakten," 01 April 2016. [Online]. Available: <http://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/bewusst-leben/rauchen-zahlen-und-fakten.html>. [Accessed 01 04 2016].
- [25] C. M. Robinson, C. M. Court-Brown, M. M. McQueen and A. E. Wakefield, "Estimating the Risk of Nonunion following Nonoperative Treatment of a Clavicular Fracture," *Journal of Bone and Joint Surgery*, pp. 1359-1365, 2004.
- [26] J. A. Donigan, D. C. Fredericks, J. V. Nepola and J. D. Smucker, "The effect of transdermal nicotine on fracture healing in a rabbit model," *J Orthop Trauma*, vol. 26, pp. 724-727, 2012.
- [27] R. Zura, S. Mehta, G. Della Rocca and R. Steen, "Biological Risk Factors for Nonunion of Bone Fracture," *J BJS Rev.*, pp. 4-16, 2015.
- [28] J. A. Scolaro, M. L. Schenker, S. Yannascoli, K. Baldwin, S. Mehta and J. Ahn, "Cigarette Smoking Increases Complications Following Fracture," *J Bone Joint Surg Am*, vol. 96, no. 8, pp. 674-681, 2014.

- [29] D. A. Chakkalakal, J. R. Novak, E. D. Fritz, T. J. Mollner, D. L. McVicker, K. L. Garvin, M. H. McGuire and T. M. Donohue, "Inhibition of bone repair in a rat model for chronic and excessive alcohol consumption," *Alcohol*, vol. 36, pp. 201 - 214, 2005.
- [30] T. Histing, A. Andonyan, M. Klein, C. Scheuer, D. Stenger, J. Holstein, N. Veith, T. Pohlemann and M. D. Menger, "Obesity does not affect the healing of femur fractures in mice," *Injury*, vol. 47, pp. 1435-1444, 2016.
- [31] P. J. Ehrlich and L. E. Lanyon, "Mechanical Strain and Bone Cell Function: A Review," *Osteoporosis International*, vol. 13, no. 9, pp. 688-700, 2002.
- [32] M. Cutolo, C. M. Spies, F. Buttgereit, S. Paolino and C. Pizzorni, "The supplementary therapeutic DMARD role of low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis," *Arthritis Research and Therapy*, p. 16, 2014.
- [33] R. K. Hernandez, T. P. Do, C. W. Critchlow, R. E. Dent and S. S. Jick, "Patient-related risk factors for fracture-healing complications in the United Kingdom General Practice Research Database," *Acta Orthopaedica*, vol. 83, no. 6, pp. 653-660, 2012.
- [34] J. Li, X. Wang, C. Zhou, L. Liu, Y. Wua, D. Wanga and H. Jiang, "Perioperative glucocorticosteroid treatment delays early healing of a mandible wound by inhibiting osteogenic differentiation," *Injury, Int. J. Care Injured*, vol. 43, pp. 1284-1289, 2012.
- [35] C. A. Luppen, C. A. Blake, K. M. Ammirati, M. L. Stevens, H. J. Seeherman, J. M. Wozney and M. L. Bouxsein, "Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 Enhances Osteotomy Healing in Glucocorticoid-Treated Rabbits," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 17, no. 2, pp. 301-310, 2002.
- [36] Hauschka, "Direct identification of calcium-binding amino acid, gamma-carboxyglutamate, in mineralized tissue.," *Proc Natl Acad Sci* , pp. 3925-3929, 1975.
- [37] Beck, "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in perioperative phase in

- traumatology and orthopedics effects on bone healing," pp. 569-78, 2005.
- [38] A. P. Kurmis, T. P. Kurmis, J. X. O'Brien and T. Dalén, "The Effect of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Administration on Acute Phase Fracture-Healing: A Review," *J Bone Joint Surg Am*, vol. 94, pp. 815-823, 2012.
- [39] DGRh, "Zahlen in Rheuma," Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Berlin, 2008.
- [40] M. Timmen, H. Hidding, B. Wieskötter, W. Baum, T. Pap, M. J. Raschke, G. Schett, J. Zwerina and a. R. Stange, "Influence of antiTNF-alpha antibody treatment on fracture healing under chronic inflammation," *BMC Musculoskeletal Disorders*, vol. 15, p. 184, 2014.
- [41] G. Schett, "Effects of inflammatory and anti-inflammatory cytokines on the bone," *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 41, pp. 1361-1366, 2011.
- [42] S. Yang, N. D. Nguyen, J. R. Center, J. A. Eisman and T. V. Nguyen, "Association between hypertension and fragility fracture: a longitudinal study," *Osteoporos Int*, vol. 25, pp. 97-103, 2013.
- [43] P. Vestergaard, L. Rejnmark and L. Mosekilde, "Hypertension Is a Risk Factor for Fractures," *Calcif Tissue Int*, vol. 84, pp. 103-111, 2009.
- [44] M. H. Perlman and D. B. Thordarson, "Ankle Fusion in a High Risk Population: An Assessment of Nonunion Risk Factors," *Foot & Ankle International*, vol. 20, no. 8, pp. 491-496, 1999.
- [45] D. K. Wukich, J. Y. Shen, C. P. Ramirez and J. J. Irrgang, "Retrograde Ankle Arthrodesis Using an Intramedullary Nail: A Comparison of Patients with and without Diabetes Mellitus," *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, vol. 50, no. 3, pp. 299-306, 2011.
- [46] N. Shibuya, J. M. Humphers, B. L. Fluhman and D. C. Jupiter, "Factors Associated with Nonunion, Delayed Union, and Malunion in Foot and Ankle Surgery in Diabetic Patients," *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, vol. 52, no.

- 2, pp. 207-211, 2013.
- [47] P. Giannoudis, C. Tzioupis, T. Almalki and R. Buckley, "Fracture healing in osteoporotic fractures: Is it really different? A basic science perspective," *Injury, Int. J. Care Injured*, vol. 38, no. 1, pp. S90-S99, 2007.
- [48] P. Hadji, S. Klein, H. Gothe, B. Häussler, T. Kless, T. Schmidt, T. Steinle, F. Verheyen and R. Linder, "Epidemiologie der Osteoporose: Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data," *Dtsch Arztebl Int*, vol. 110, no. 4, pp. 52 - 57, 2013.
- [49] A. Syed, M. Agarwal, P. Giannoudis, S. Matthews and R. Smith, "Distal femoral fractures: long-term outcome following stabilisation with the LISS," *Injury, Int. J. Care Injured*, vol. 35, pp. 599-607, 2004.
- [50] Statistische Bundesamt, "Statistisches Bundesamt," 2013. [Online]. Available: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Rauchverhalten.html>. [Accessed 17 06 2016].
- [51] H. K. S. K. Meling T, "Incidence of traumatic long-bone fractures requiring in-hospital management: a prospective age- and gender-specific analysis of 4890 fractures," *Injury*, pp. 1212-9, 2009.
- [52] L. Freedman, "tables of the number of patients required in clinical trials using the logrank test," *Stat. Med.*, pp. 1:121-9, 1982.
- [53] Mokart, "Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory responsesyndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis afer major surgery," pp. 767-773, 2005.
- [54] T. Jukic, A. Ihan and D. Stubljär, "Dynamics of inflammation biomarkers C-reactive protein, leukocytes,neutrophils, and CD64 on neutrophils before and after major surgical procedures to recognize potential postoperative infection," *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, vol. 75, pp. 500-508, 2015.

- [55] C. De Laet, J. Kanis, A. Odén, H. Johanson, O. Johnell, P. Delmas, J. Eisman, H. Kroger, S. Fujiwara, P. Garnero, E. McCloskey, D. Mellstrom, L. 3. Melton, P. Meunier, H. Pols, J. Reeve, A. Silman and A. Tenenhouse, "Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis," *Osteoporos Int.*, pp. 1330-8, 2005.
- [56] National Institute for Public Health and the Environment, "WHO - FIC Homepage," 01 07 2010. [Online]. Available: <http://www.rivm.nl/who-fic/ICECleng.htm>. [Accessed 20 12 2012].
- [57] National Institute for Public Health and the Environment, "Realtionship between ICECI and ICD-10," 2004. [Online]. Available: <http://www.rivm.nl/who-fic/in/Relationship%20between%20ICECI%20and%20ICD-10.pdf>. [Accessed 12 06 2016].
- [58] "Pain scale," 2012. [Online]. Available: <http://www.pudendal.info/info/documents/ComparativePainScale.htm>.
- [59] J. Wood, N. Freemantle, M. King and I. Nazareth, "Trap of trends to statistical significance: likelihood of near significant P value becoming more significant with extra data," *BMJ*, p. g2215, 2014.
- [60] S. Greenland, "Randomization, statistics, and causal inference," *Epidemiology*, pp. 421-9, 1990.
- [61] World Health Organization, "International Classification of External Causes of Injury (ICECI)," [Online]. Available: <http://www.who.int/classifications/icd/adaptations/iceci/en/>. [Accessed 09 01 2015].
- [62] C. M. Court-Brown and B. Caesar, "Epidemiology of adult fractures: A review," *Injury*, vol. 37, no. 8, pp. 691-697, 2006.
- [63] K. Vuolteenaho, T. Moilanen and E. Moilanen, "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, Cyclooxygenase-2 and the Bone Healing Process," *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, vol. 102, no. 1, pp. 10-14, 2008.

- [64] K. M. Brown, M. M. Saunders, T. Kirsch, H. J. Donahue and J. S. Reid, "Effect of COX-2-Specific Inhibition on Fracture-Healing in the Rat Femur," *J Bone Joint Surg Am*, vol. 86, no. 1, pp. 116-123, 2004.
- [65] R. B. Heppenstall, C. T. Brighton, J. L. Esterhai and G. Muller, "Prognostic Factor in the Nonunion of the Tibia: An Evaluation of 185 Cases Treated with Constant Direct Current," *The Journal of Trauma*, vol. 24, no. 9, pp. 790-795, 1984.
- [66] L. Audigé, D. Griffin, M. Bhandari, J. Kellam and T. P. Rüedi, "Path Analysis of Factors for Delayed Healing and Nonunion in 416 Operatively Treated Tibial Shaft Fractures," *CLINICAL ORTHOPAEDICS AND RELATED RESEARCH*, no. 438, pp. 221 - 231, 2005.
- [67] J. Street, J. Wang, Q. Wu, A. Wakai, A. McGuinness and H. Redmond, "The angiogenic response to skeletal injury is preserved in the elderly," *J Orthop Res.*, pp. 1057-66, 2001.
- [68] R. V. Waters, S. C. Gamradt, P. Asnis, B. H. Vickery, Z. Avnur, E. Hill and M. Bostrom, "Systemic corticosteroids inhibit bone healing in a rabbit ulnar osteotomy model," *Acta Orthop Scand*, vol. 71, no. 3, pp. 316-321, 2000.
- [69] M. Aslan, G. Simsek and Ü. Yildirim, "Effects of short-term treatment with systemic prednisone on bone healing: an experimental study in rats," *Dental Traumatology*, pp. 222 - 225, 2005.
- [70] A. M. Simon, M. B. Manigrasso and J. P. O'Connor, "Cyclo-Oxygenase 2 Function Is Essential for Bone Fracture Healing," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 17, no. 6, pp. 963-972, 2002.
- [71] R. A. Halpin, L. A. Geer, K. E. Zhang¹, T. M. Marks, D. C. Dean, A. N. Jones, D. Melillo, G. Doss and K. P. Vyas, "The Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of Rofecoxib, a Potent and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor, in Rats and Dogs," *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 28, no. 10, pp. 1244-1254, 2000.

- [72] S. K. Paulson, J. Y. Zhang, A. P. Breau, J. D. Hribar, N. W. K. Liu, S. M. Jessen, Y. M. Lawal, J. N. Cogburn, C. J. Gresk, C. S. Markos, T. J. Maziasz, G. L. Schoenhard and E. G. Burton, "Pharmacokinetics, Tissue Distribution, Metabolism, and Excretion of Celecoxib in Rats," *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 28, no. 5, pp. 514-521, 2000.
- [73] R. E. Ørstavik, G. Haugeberg, P. Mowinckel, A. Høiseth, T. Uhlig, J. A. Falch, J. I. Halse, E. McCloskey and T. K. Kvien, "Vertebral Deformities in Rheumatoid Arthritis A Comparison With Population-Based Controls," *Arch Intern Med.*, vol. 164, no. 4, pp. 420-425, 2004.
- [74] S. Shimizu, S. Shiozawa, K. Shiozawa, S. Imura and a. Fujita, "Quantitative histologic studies on the pathogenesis of periarticular osteoporosis in rheumatoid arthritis," *Arthritis & Rheumatism*, vol. 28, no. 1, pp. 25-31, 1985.
- [75] B. Harrison, C. Hutchinson, J. Adams, I. Bruce and A. Herrick, "Assessing periarticular bone mineral density in patients with early psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis," *Ann Rheum Dis.*, pp. 1007-11, 2002.
- [76] D. Symmons, G. Turner, R. Webb, P. Asten, E. Barrett, M. Lunt, D. Scott and A. Silman, "The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century," *Rheumatology*, vol. 41, no. 7, pp. 793-800, 2002.
- [77] S. Abdulghani, J. Caetano-Lopes, H. Canhão and J. Fonseca, "Biomechanical effects of inflammatory diseases on bone-rheumatoid," *Autoimmunity Reviews*, pp. 668 - 671, 2009.
- [78] W. Fink and G. Haidinger, "Die Häufigkeit von Gesundheitsstörungen in 10 Jahren Allgemeinpraxis," *Z Allg Med*, vol. 83, pp. 102-108, 2007.
- [79] A. Bayar, A. Turan, K. Gülle, M. Akpolat, İ. Turan and E. Turhan, "The Effects of the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Enalapril and the Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker Losartan on Fracture Healing in Rats.," *Clin Invest Med.* , vol. 38, no. 4, pp. 164-72, 2015.
- [80] U. Sennerby, B. Farahmand, A. Ahlbom, S. Ljunghall and K. Michaëlsson,

- "Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women," *Osteoporos Int*, vol. 18, pp. 1355-1362, 2007.
- [81] C. T. Lioa WL, "benign paroxysmal positional vertigo is associated with an increased risk of fracture," *journal of orthopaedic and sports physical therapy*, pp. 406-412, 2015.
- [82] M. Gadallah, S. G. Massry, R. B. R. L. Horst, P. Eggena and V. M. Campese, "Intestinal Absorption of Calcium and Calcium Metabolism in Patients with Essential Hypertension and Normal Renal Function," *American Journal of Hyptertension*, vol. 4, pp. 404-409, 1991.
- [83] S. Yang, A. Chen and T. Wu, "Association of history of fracture with prehypertension and hypertension: a retrospective case–control study," *BMC Musculoskeletal Disorders*, vol. 16, p. 86, 2015.
- [84] A. D. Dede, S. Tournis, I. Dontas and G. Trovas, "Type 2 diabetes mellitus and fracture risk," *Metabolism Clinical and Experimental*, pp. 1480 - 1490, 2014.
- [85] M. Gaspar, P. Kane, R. Zohn, T. Buckley, S. Jacoby and E. Shin, "Variables Prognostic for Delayed Union and Nonunion Following Ulnar Shortening Fixed With a Dedicated Osteotomy Plate," *J Hand Surg Am.*, vol. 41, pp. 237-43, 2016.
- [86] F. Nyquist, M. Berglund, B. E. Nilsson and K. J. Obrant, "Nature and Healing of Tibial Shaft Fractures in Alcohol Abusers," *Alcohol & Alcoholism*, vol. 32, no. 1, pp. 91-95, 1997.
- [87] D. Felson, Y. Zhang, M. Hannan and J. Anderson, "Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study.," *J Bone Miner Res.*, vol. 8, no. 5, pp. 567-73, 1993.
- [88] D. B. Henriksen, P. Alexandersen, N. H. Bjarnason, T. Vilsboll, B. Hartmann, E. G. Henriksen, I. Byrjalsen, T. Krarup, J. J. Holst and C. Christiansen, "Role of Gastrointestinal Hormones in Postprandial Reduction of Bone Resorption," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 18, no. 12, pp. 2180-2189, 2003.

- [89] I. Odeniyi, O. Fasanmade, A. Ogbera and A. Ohwovorirole, "Body mass index and its effect on serum cortisol level," *Nigerian Journal of Clinical Practice*, vol. 18, no. 2, pp. 194-197, 2015.
- [90] B. Rosengren, M. Karlsson, I. Petersson and M. Englund, "The 21st-century landscape of adult fractures: cohort study of a complete adult regional population," *J Bone Miner Res.*, pp. 535-42, 2015.
- [91] O. Reinberg, A. Reinberg and M. Mechkouri, "24-hour, weekly, and annual patterns in traumatic and non-traumatic surgical pediatric emergencies," *Chronobiol Int.*, pp. 353-81, 2005.
- [92] W. Atherton, W. Harper and K. Abrams, "A year's traumas admissions and the effect of the weather," *Injury*, pp. 40-46, 2005.
- [93] AO Trauma, "AO/OTA Classification," [Online]. Available: <https://aotrauma.aofoundation.org/Structure/education/self-directed-learning/reference-materials/classifications/Pages/ao-ota-classification.aspx>. [Accessed 2016 06 18].
- [94] Z. A. Ralis, "Epidemic of fractures during period of snow and ice," *Br Med J (Clin Res Ed)*, vol. 282, p. 603, 1981.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sarah Fügner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Retrospektive Studie zu den potentiellen Risikofaktoren für Frakturheilungsstörungen an der Charité - Universitätsmedizin Berlin“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE – www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Sarah Fuegener, Paula Hoff, Annemarie Lang, Timo Gaber, Anastasia Rakow, Paul Simon, Gerd-Ruediger Burmester, Carsten Perka and Frank Buttgerit: **Analysis of potential risk factors for delayed fracture-healing**, Supplement Meeting Abstract, Eular congress 2014, 11.-14. June 2014

Sarah Fügenger, Annemarie Lang, Paula Hoff, Timo Gaber, Anastasia Rakow, Paul Simon, Gerd-Rüdiger Burmester, Carsten Perka and Frank Buttgerit: **Evaluation of potential risk factors for fracture healing complications in long bones** Document Type: Supplement, Meeting Abstract at 42. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, 28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie, 24. Wissenschaftliche Jahrestagung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, 17.-20. September 2014, Düsseldorf

Annemarie Lang, Sarah Fügenger, Paula Hoff, Anastasia Rakow, Manuela Jakstedt, Timo Gaber, Gerd-Rüdiger Burmester, Carsten Perka and Frank Buttgerit: **Impaired Bone Healing in Patients Suffering from Rheumatoid Arthritis - Anti-Inflammatory Therapy As Confounder**, Meeting Abstract, Arthritis & Rheumatology, Volume 66, Page 13, Supplement 10, Special Issue SI, WILEY-BLACKWELL

Lang, A; Fuegener, S; Hoff, P; Schmidt-Bleek, K; Gaber, T; Buttgerit, F: **Immunological Dysregulation and Inadequate Hypoxia Adaptation - HIF-Stabilization As Possible Prevention of Fracture Healing Disorders in RA or Immune-Suppressed Patients**, ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY, Volume: 67, Supplement: 10, Meeting Abstract: 2210, Published: OCT 2015

Lang, A; Fugener, S; Hoff, P; Schmidt-Bleek, K; Gaber, T; Buttgerit, F: **Fracture healing disorders as adverse effect of anti-inflammatory medications – How can HIF-stabilisation be used for prevention in OA or RA patients?**, OSTEOARTHRITIS AND CARTILAGE, Volume: 24, Pages: S53-S53 , Supplement: S, Meeting Abstract: 76, April 2016

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben. Im Einzelnen danke ich Herrn Prof. Dr. med. F. Buttgerit für das interessante Thema und seine hilfreiche Unterstützung und Förderung. Mein besonderer Dank gilt meinen beiden Betreuerinnen PD Dr. med. P. Hoff und Dr. med. vet. A. Lang. Beide leiteten mich in außergewöhnlichem Maße zum selbständigen wissenschaftlichen Arbeiten an. Vielen Dank für den festen Glauben an eine erfolgreiche Fertigstellung dieser Arbeit. Danken möchte ich auch den Mitarbeitern der AG Buttgerit für ihre Unterstützung und Hilfsbereitschaft. Ich schätze mich sehr glücklich, Teil eines so netten und freundlichen Teams sein zu dürfen.

Herrn Prof. Dr. med. C. Perka, Dr. med. P. Simon und Dr. med. A. Rakow danke ich für die Mitwirkung, Hilfestellungen und Überprüfung der Patientendaten. Herrn Prof. Dr. med., MSc Applied Statistics P. Schlattmann danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse. Auch den Mitarbeitern des Zentralarchivs und orthopädischen Fachambulanzen CCM und CVK möchte ich vielmals danken. Frau Nädler und Herrn Beßner danke ich für die IT-Unterstützung. Die nützlichen Ratschläge waren von unschätzbarem Wert.

Besonders herzlich möchte ich meinen Eltern danken, die mich stets unterstützt und motiviert haben. Meinen Freunden und Familie danke ich für ihr Verständnis und ihre Ermutigungen. Meinem Freund, Dr. Ing. C. Helfmeier, möchte ich ganz besonders danken. Sein Ansporn, seine Unterstützung und seine unendliche Geduld haben bedeutend dazu beigetragen, diese Arbeit abzuschließen.