

Einfluss des Thoraxtraumas auf die Frakturheilung langer
Röhrenknochen – eine klinische Fallanalyse

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Timm, Karsten
aus Brunsbüttel

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie des
Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christian Heiß

Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Fölsch

Tag der Disputation: 30.10.2024

Meiner Familie in Dankbarkeit

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Aktueller Stand der Forschung	1
1.2	Das Thoraxtrauma	2
1.2.1	Verletzungen der Brustwand	4
1.2.2	Verletzungen der Pleura	6
1.2.3	Verletzungen des Lungenparenchyms	7
1.2.4	Verletzungen des Zwerchfells.....	8
1.2.5	Verletzungen des Mediastinums.....	8
1.3	Die Fraktur	10
1.3.1	Frakturformen und Einteilung	10
1.3.2	Die Frakturheilung	11
1.3.2.1	Primäre Frakturheilung	12
1.3.2.2	Sekundäre Frakturheilung	13
1.3.3	Einflüsse auf die Frakturheilung	15
1.3.4	Die Pseudarthrose	18
1.4	Wissenschaftliche Fragestellung und Zielsetzung	21
2	Patienten und Methoden.....	23
2.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	23
2.2	Klinische Parameter und erhobene Daten	24
2.3	Erfassung der Frakturheilung.....	26
2.3.1	The radiographic union scale in tibial fractures (RUST)	26
2.3.2	Definition von Frakturkonsolidierung	27
2.4	Erfassung von Frakturlokalisierung und Traumamechanismus	28
2.4.1	AO/OTA-Klassifikation	28
2.5	Erfassung des Traumas.....	29
2.5.1	Globale Traumascores	29
2.5.1.1	ASA-Klassifikation	30
2.5.1.2	Abbreviated Injury Scale.....	30
2.5.1.3	Injury Severity Score	31
2.5.2	Thoraxspezifische Traumascores.....	32
2.5.2.1	Abbreviated Injury Scale Thorax	32
2.5.2.2	Pulmonary Contusion Score.....	33
2.5.2.3	Thoracic Trauma Severity Score	34
2.5.3	Neurologische Scoring-Systeme - Glasgow Coma Scale.....	35

2.6	Statistische Auswertung.....	36
3	Ergebnisse	38
3.1	Studienkollektiv und Gruppenzuordnung.....	38
3.2	Komorbiditäten des Studienkollektivs	38
3.3	Globale und neurologische Traumascores	40
3.3.1	Glasgow Coma Scale	40
3.3.2	ASA-Klassifikation	41
3.3.3	Injury Severity Scale	42
3.4	Traumamechanismus und Hospitalisierungsdauer.....	43
3.5	Frakturcharakteristika	44
3.6	Operationscharakteristika	47
3.7	Frakturversorgung.....	47
3.8	Thoraxtrauma.....	50
3.9	RUST und Frakturkonsolidierung.....	51
3.9.1	Verteilung der konsolidierten und nicht konsolidierten Frakturen	55
3.9.2	Frakturlokalisierung und Frakturkonsolidierung	55
3.10	Thoraxtraumascores und Frakturkonsolidierung	57
3.11	Zusammenfassung der Ergebnisse	58
4	Diskussion	60
4.1	Studiendesign – experimentell vs. klinisch retrospektiv.....	60
4.2	Studienkollektiv und Komorbiditäten.....	61
4.3	Globale und neurologische Traumascores	64
4.4	Traumamechanismus und Hospitalisierungsdauer.....	64
4.5	Frakturcharakteristika und Frakturversorgung	65
4.6	Thoraxtrauma und Frakturkonsolidierung	68
4.7	RUST und Frakturkonsolidierung.....	69
4.8	Thoraxtraumascores und Frakturkonsolidierung	71
4.9	Limitationen und Fazit.....	71
5	Zusammenfassung.....	74
6	Summary	76
7	Abbildungsverzeichnis	78
8	Tabellenverzeichnis	79

9	Abkürzungsverzeichnis	80
10	Publikationsverzeichnis	82
11	Literaturverzeichnis	83
	Anhang.....	103
	Ehrenwörtliche Erklärung	107
	Danksagung.....	108
	Tabellarischer Lebenslauf.....	109

1 Einleitung

1.1 Aktueller Stand der Forschung

Trotz enormer Forschungsanstrengungen und Investitionen sowie der ausgiebigen Beobachtung im klinischen Alltag ist die Knochenheilung bis heute nicht vollumfänglich verstanden. Vielmehr zeigt sich, dass die Knochenheilung ein sehr komplexer Prozess ist, der von vielen verschiedenen Faktoren abhängt [Pape et al. 2010, Rupp et al. 2018]. Neben dem Knochen an sich und seinem Stoffwechsel spielen der Traumamechanismus, die begleitende Weichteilverletzung, die Frakturversorgung sowie weitere Vorerkrankungen eine entscheidende Rolle bei der Frakturheilung [Giannoudis et al. 2007, Claes et al. 2012]. Weiterhin beeinflussen Verletzungen von anderen Organen und die damit freigesetzten Entzündungsmediatoren, wie Zytokine, die Frakturheilung [Claes et al. 2012]. Dies ist bereits für das Schädelhirntrauma (SHT) experimentell sowie klinisch hinreichend dargelegt. So ist die Heilung von Frakturen bei einem gleichzeitigen SHT beschleunigt und die Kallusbildung gesteigert [Spencer 1987, Giannoudis et al. 2006, Yang et al. 2012, Tsitsilonis et al. 2015]. Diese Wirkung ist jedoch lediglich für ein schweres SHT belegt [Newman et al. 1987, Spencer 1987, Cadosch et al. 2009, Gautschi et al. 2009, Cadosch et al. 2010]. Für ein leichtes SHT ist dieser Umstand bisher nicht ausreichend nachgewiesen [Yang et al. 2012]. Eine belastbare Erklärung der zellulären und molekularen Mechanismen, die den Effekt der beschleunigten Frakturheilung bei einem gleichzeitigen SHT illustriert, existiert bisher ebenfalls nicht [Yang et al. 2012]. Jedoch stellen einige Autoren die Hypothese auf, dass eine Assoziation zwischen einer beschleunigten Frakturkonsolidierung und einer posttraumatischen Alkalose [Newman et al. 1987] sowie humoralen Faktoren, wie Kathepsin K oder der alkalischen Phosphatase, vorliegen könnte [Cadosch et al. 2009, Gautschi et al. 2009, Cadosch et al. 2010]. Für ein die Fraktur begleitendes Thoraxtrauma hingegen, wurde ein umgekehrter Effekt, entsprechend einer verminderten Frakturheilung, bisher nur in experimentellen Studien beschrieben. So konnte die Arbeitsgruppe um Claes und Recknagel im Rattenmodell zeigen, dass bei einer Fraktur eines langen Röhrenknochens, die von einem Thoraxtrauma begleitet wird, das Kallusvolumen sowie die biomechanische Stabilität des langen Röhrenknochens abnehmen, die Konzentration von Interleukin-6 (IL-6), einem proinflammatorischen Zytokin, aber zunimmt [Claes et al. 2011, Recknagel et al. 2011]. Dieser Effekt wurde durch ein zusätzliches Weichteiltrauma noch gesteigert [Claes et al. 2011, Claes et al. 2017]. Auch die Kombination aus Thoraxtrauma und Verbrennungsverletzung verzögerte die Frakturkonsolidierung [Mangum et al. 2019]. Recknagel et al. fanden ebenfalls heraus, dass ein Thoraxtrauma eine posttraumatische systemische

Inflammation auslöst und damit die Kallusformation sowie -zusammensetzung ändert [Recknagel et al. 2013]. Eine zweimalige dreistündige Gabe von 100 % Sauerstoff direkt nach der Operation konnte diese Effekte im Rattenmodell jedoch aufheben. Demzufolge sank nach der Sauerstoffgabe sowohl die systemische als auch pulmonale Konzentration von proinflammatorischen Zytokinen. Weiterhin normalisierten sich das Kallusvolumen sowie die biomechanische Stabilität und nahmen ähnliche Werte an, die denen einer isolierten Fraktur entsprechen [Kemmler et al. 2015]. Auch die Applikation eines C5a-Rezeptor-Antagonisten verbesserte die Biegesteifigkeit des Frakturkallus sowie die knöcherne Überbrückung des Frakturspalts [Recknagel et al. 2012]. C5a ist ein Teil des Komplementsystems. Dieses wiederum ist ein Teil des unspezifischen humoralen Immunsystems und dient der Opsonierung, Chemotaxis und Lyse. Diese Proteine des Komplementsystems werden mit einem C und einer nachfolgenden Nummer entsprechend ihres Entdeckungszeitpunktes nummeriert. Die Kleinbuchstaben stehen für Spaltprodukte des Komplement-Proteins [Lubbers et al. 2017]. Dabei nimmt C5a im Rahmen der Komplementkaskade, die posttraumatisch die systemische Inflammation mit induziert, eine zentrale Rolle ein [Flierl et al. 2008, Recknagel et al. 2012].

1.2 Das Thoraxtrauma

Bei einem Thoraxtrauma handelt es sich um eine oder mehrere Verletzungen des Brustkorbs und/oder der thorakalen Binnenstrukturen. Dabei tritt das Thoraxtrauma zu 37 %–63 % im Rahmen eines Polytraumas auf [Ruchholtz et al. 1996, Lefering und Höfer 2019]. Hierbei ist das Thoraxtrauma in ca. 40 % der Fälle mit Frakturen der Extremitäten assoziiert [Shorr et al. 1987]. In ca. 25 % der Fälle kommt das Thoraxtrauma isoliert vor [Pinilla 1982, Jauch et al. 2005]. Abhängig von der Ätiologie des Traumas können stumpfe (z.B. Lenkradanprall) und penetrierende (z.B. Schuss- oder Stichverletzung) Thoraxverletzungen unterschieden werden [Dogrul et al. 2020]. In Westeuropa dominieren mit bis zu über 90–95 % vorwiegend stumpfe Traumata, vor allem durch Stürze und Verkehrsunfälle. Penetrierende Thoraxtraumata sind mit ca. 5–10 % nur selten zu finden [Müller und Hatz 2005, Dongel et al. 2013, Hildebrand et al. 2017]. Das Thoraxtrauma ist für ca. 25 % aller traumatischen Todesfälle verantwortlich [Khandhar et al. 2007]. Dabei ist es, noch vor dem Schädelhirntrauma und dem Extremitätentrauma, in der Gruppe der 16- bis 59-Jährigen die häufigste Verletzung [Bardenheuer et al. 2000]. In ca. 75 % der Fälle ist das männliche Geschlecht betroffen [Huber et al. 2014].

Aufgrund der eventuell fehlenden sichtbaren äußeren Verletzungszeichen und der Oligosymptomatik wird das Thoraxtrauma primär häufig unterschätzt bzw.

fehleingeschätzt [Bardenheuer et al. 2000, Jauch et al. 2005]. Dabei wird die Mortalität des Patienten vor allem durch die Anzahl der Rippenfrakturen, pulmonale Komplikationen und das Vorhandensein eines hämorrhagischen Schocks bestimmt [Battle et al. 2012, Dongel et al. 2013, Huber et al. 2014]. Dementsprechend weisen Patienten mit Thoraxtrauma eine erhöhte Inzidenz *des Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)* und Infektionen (Pneumonien und Sepsis) gegenüber Patienten ohne Thoraxtrauma auf [Trupka et al. 1998, Majercik und Pieracci 2017].

Thoraxverletzungen können sowohl den knöchernen Thorax (z.B. Rippen und Sternum) als auch die intrathorakalen Organe (z.B. Lunge, Pleura, Zwerchfell, Mediastinum und thorakale Blutgefäße) betreffen. Der Schweregrad der Läsion kann von geringer Ausprägung, wie beispielsweise einer einzelnen Rippenfraktur bis hin zu schwersten Verletzungen im Sinne von Rippenserienfrakturen, Lungenkontusionen, Spannungspneumothoraces oder Läsionen des Herzens sowie der Trachea differieren. Zusätzlich kann es zu akzessorischen Verletzungen der anliegenden Strukturen (Leber, Milz und Niere) kommen [Lomoschitz et al. 2003, Hildebrand et al. 2017].

In Tabelle 1.1 ist eine weitere Unterteilung in typisch unerkannte und zum Tod führende thorakale Verletzungen (*the deadly dozen*) dargestellt. Dabei stellen die *lethal six* eine akut lebensbedrohliche Situation dar [Yamamoto et al. 2005]. Die *hidden six* sind potenziell lebensbedrohlich und sollten beim *Secondary Survey* erkannt werden [Yamamoto et al. 2005].

Tabelle 1.1 Deadly dozen nach Yamamoto et al.

<i>lethal six</i>	<i>hidden six</i>
Atemwegsverlegung	Thorakale Aortenruptur
Spannungspneumothorax	Tracheobronchiale Ruptur
Offener Pneumothorax	Herzkontusion
Massiver Hämatothorax	Zwerchfellruptur
Perikardtamponade	Ösophagusruptur
Instabiler Thorax	Lungenkontusion

lethal six – akut lebensbedrohliche Situationen, *hidden six* – potenziell lebensbedrohliche Situationen, die häufig beim *Primary Survey* übersehen werden, Quelle: [Yamamoto et al. 2005]

1.2.1 Verletzungen der Brustwand

Die häufigsten Verletzungen beim Thoraxtrauma sind mit ca. 50% Rippenfrakturen [Shorr et al. 1987, Trupka et al. 1998, Hildebrand et al. 2017]. Dabei sind typischerweise die Rippen IV–X betroffen [Hildebrand et al. 2017]. Oft gehen Rippenfrakturen mit Begleitverletzungen wie Lungenkontusion/-lazeration, Hämatothorax oder Pneumothorax einher [Hildebrand et al. 2017]. Verletzungen der ersten beiden Rippen deuten, aufgrund ihrer geschützten Lage, auf eine schwere Gewalteinwirkung hin und können mit Läsionen des *Plexus brachialis* sowie intrathorakaler Gefäße assoziiert sein [Fermanis et al. 1985, Lomoschitz et al. 2003, Hildebrand et al. 2017]. Frakturen der unteren Rippen können auf intraabdominelle Verletzungen von Leber, Niere und Milz hindeuten [Lomoschitz et al. 2003, Hildebrand et al. 2017]. Weiterhin führen Rippenfrakturen aufgrund der schmerzbedingten Hypoventilation und der damit einhergehenden pulmonalen Flüssigkeitsretention sekundär vielfach zu Komplikationen wie Pneumonien und Atelektasen [Hildebrand et al. 2017]. Dabei sind mit 38% bzw. 7% die Pneumonie und das ARDS die häufigsten Komplikationen [Segers et al. 2001, Majercik und Pieracci 2017]. Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) steigt mit jeder zusätzlichen Rippenfraktur die Mortalität um 19%, und das Risiko eine Pneumonie zu entwickeln um 27% [Bulger et al. 2000].

Bei Rippenserienfrakturen sind mindestens drei benachbarte Rippen betroffen [Hildebrand et al. 2017]. Hier kommt es durch die erhöhte Anzahl frakturierter Rippen zu einer Instabilität der Brustwand, die letztlich zu einem instabilen Thorax führen kann [Hildebrand et al. 2017]. Therapeutisch steht bei einfachen Frakturen die Analgesie sowie die Oxygenierung im Vordergrund [de Jong et al. 2014]. Bei multiplen Frakturen oder älteren Patienten kann eine osteosynthetische Versorgung in Betracht gezogen werden [de Jong et al. 2014].

Ein instabiler Thorax (*flail chest*) ist definiert als segmentale Fraktur von drei oder mehr Rippen [Association for the Advancement of Automotive Medicine 2012] und tritt bei 5–22% aller Thoraxverletzungen auf [Richardson et al. 1982, LoCicero und Mattox 1989]. Durch die Separation eines Thoraxwandsegments kann es zu paradoxen Atemexkursionen kommen, die schlussendlich mit einer reduzierten Vitalkapazität und insuffizienter Atmung einhergehen [Trupka et al. 1998, Schelzig et al. 2006, Getz et al. 2019]. Dabei liegt die Mortalität zwischen 10% und 40% [Shackford et al. 1976, Clark et al. 1988, Freedland et al. 1990, Cannon et al. 2012]. Jedoch ist zu beachten, dass die Mortalität beim instabilen Thorax vornehmlich durch die fast immer begleitenden Lungenkontusionen und nicht durch die paradoxe Atemmechanik bestimmt ist

[Hildebrand et al. 2017, Getz et al. 2019]. Die Abbildung 1.1 zeigt exemplarisch eine axiale CT-Aufnahme einer Rippenserienfraktur rechts mit begleitender Lungenkontusion.

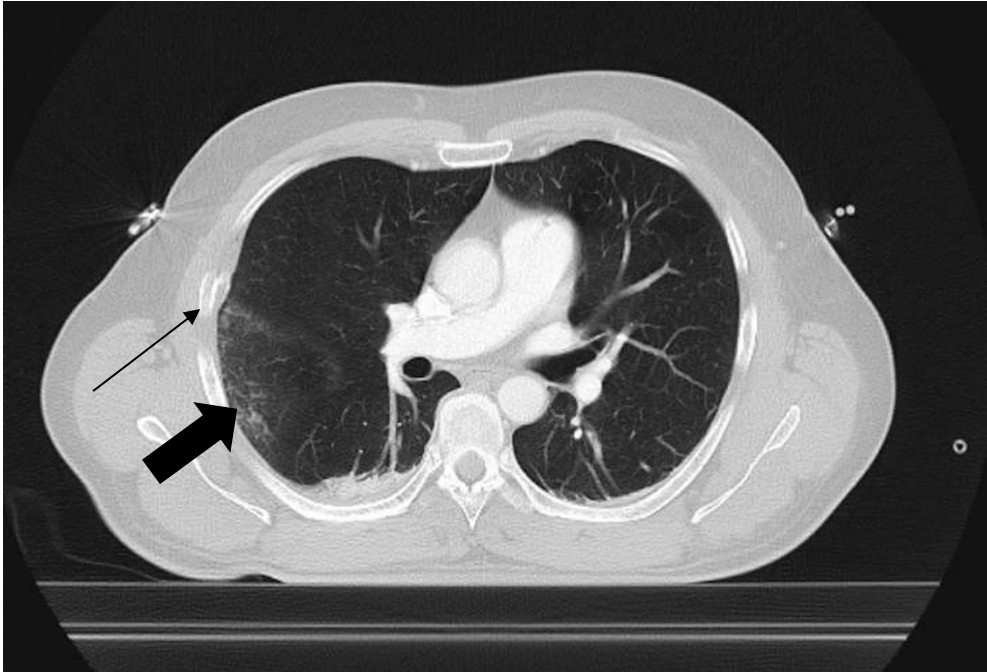


Abbildung 1.1 Axiale CT-Aufnahme einer Rippenserienfraktur rechts mit begleitender Lungenkontusion

Schmaler Pfeil: Anschnitt Rippenserienfraktur. Dicker Pfeil: Lungenkontusion.

Quelle: Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie des Universitätsklinikums Gießen GmbH

Skapulafrakturen finden sich in der Regel nur bei hochenergetischen Traumata, da die Schultergürtelmuskulatur einen kräftigen Schutzmantel darstellt [Lomoschitz et al. 2003, Schelzig et al. 2006]. Dabei zeigen sich bei Patienten mit Skapulafrakturen häufig zusätzliche intrathorakale Verletzungen wie Lungenkontusionen, Pneumothoraces und Hämato-pneumothoraces [Schelzig et al. 2006]. Die Maximalvariante der Schultergürtelverletzung ist die scapulothorakale Dissoziation, die einer geschlossenen Amputation der oberen Extremität entspricht [Lomoschitz et al. 2003]. Folglich können bei einer derartigen Verletzung gravierende neurovaskuläre sowie ossäre Läsionen entstehen [Lomoschitz et al. 2003].

Frakturen der Clavicula treten im Vergleich zu Frakturen des Sternums sehr oft auf [Hildebrand et al. 2017]. Sternale und claviculäre Frakturen sind häufig mit kardialen oder pulmonalen Kontusionen sowie thorakalen Wirbelsäulenverletzungen assoziiert [Lomoschitz et al. 2003, Hildebrand et al. 2017].

Verletzungen der Brustwirbelsäule finden sich in 2–6 % der Patienten mit Thoraxtrauma, von denen wiederum bis zu 50 % neurologische Defizite aufweisen [Hsu et al. 2003, Schelzig et al. 2006]. Dies könnte laut Schelzig et al. durch den engeren thorakalen Rückenmarkskanal in Relation zum Durchmesser des thorakalen Rückenmarks bedingt sein [Schelzig et al. 2006]. Dabei entstehen die Verletzungen meist durch Stürze aus großer Höhe oder Verkehrsunfälle [Hsu et al. 2003, Zreik et al. 2016]. So können vor allem Letztere durch einen Flexions-Distraktions-Mechanismus und die limitierte thorakale Rotation zu einer sogenannten Chance-Fraktur (*seatbelt-fracture*) führen [Lomoschitz et al. 2003, Schelzig et al. 2006, Zreik et al. 2016]. Diese meist instabile Fraktur sollte osteosynthetisch stabilisiert werden [Zreik et al. 2016]. Stabile Frakturen können hingegen konservativ mittels Analgesie und Mobilisation therapiert werden [Zreik et al. 2016].

1.2.2 Verletzungen der Pleura

Der Pneumothorax gehört mit 30–40 % zu den häufigsten Verletzungen beim Thoraxtrauma [Tocino et al. 1985, Miller 2006]. Dabei handelt es sich um eine Ansammlung von Luft im Pleuraspalt [Hildebrand et al. 2017]. Dies geschieht im Rahmen eines Traumas durch Läsionen des Lungenparenchyms (z.B. Lungenlazeration oder penetrierende Rippenfrakturen) [Schelzig et al. 2006]. Die Komplikationen des Pneumothorax reichen vom Weichteilemphysem bis hin zum häufig auftretenden akut lebensbedrohlichen Spannungspneumothorax [Schreiner et al. 2018]. Hierbei strömt während der Inspiration Luft in den Pleuraspalt, die jedoch bei der Expiration nicht mehr entweichen kann [Hildebrand et al. 2017]. Dieser Ventilmechanismus führt anschließend zu einem intrapleuralem Druckanstieg mit konsekutivem ipsilateralen Lungenkollaps sowie einer Mediastinalverlagerung des Herzens und der kontralateralen Lunge zur Gegenseite [Schelzig et al. 2006, Hildebrand et al. 2017, Schreiner et al. 2018]. Weiterhin wird der venöse Rückstrom der oberen und unteren Hohlvene zum Herzen erschwert, wodurch eine Kreislaufdepression resultiert [Bardenheuer et al. 1999, Schelzig et al. 2006, Schreiner et al. 2018]. Dabei präsentieren sich die Patienten häufig mit typischen klinischen Symptomen wie Dyspnoe, peripherer Zyanose, gestauten Jugularvenen, einem auskultatorisch fehlenden Atemgeräusch, hypersonorem Klopschall, Hypotonie und Tachykardie [Hildebrand et al. 2017, Schreiner et al. 2018]. Daher ist beim Spannungspneumothorax, als einzige lebensrettende Sofortmaßnahme, die schnelle Anlage einer Thoraxdrainage von elementarer Bedeutung [Schelzig et al. 2006].

Ein Hämatothorax findet sich in 20–40 % der Patienten mit stumpfen Thoraxtrauma [Hildebrand et al. 2017]. Dabei können Blutungen aus dem großen und kleinen Kreislauf einen Hämatothorax bedingen [Schelzig et al. 2006]. Hämorrhagien aus dem Lungenparenchym verlaufen aufgrund des niedrigen Blutdrucks in diesem System häufig selbstlimitierend [Lomoschitz et al. 2003, Schelzig et al. 2006]. Blutungen aus dem arteriellen Hochdrucksystem (Interkostalarterien, Arteria thoracica interna, Aorta, Subklavia) hingegen persistieren häufig und können innerhalb von Stunden zu einem Hämatothorax führen [Lomoschitz et al. 2003, Schelzig et al. 2006]. Therapeutisch findet ebenfalls die Thoraxdrainage Verwendung [Hildebrand et al. 2017].

Ein Chylothorax ist ein seltenes Krankheitsbild und wird als eine Ansammlung von Lymphflüssigkeit im Pleuraspalt definiert [Sendama und Shipley 2015]. Dabei lassen sich ätiologisch traumatische von atraumatischen Chylothoraces unterscheiden. Ein atraumatischer Chylothorax wird meist durch maligne Grunderkrankungen wie beispielsweise Lymphome verursacht [Sendama und Shipley 2015]. Ein traumatischer Chylothorax hat in 80 % der Fälle eine iatrogene Ursache [McGrath et al. 2010]. Die Inzidenz eines nicht iatrogenen Chylothorax beim Thoraxtrauma liegt zwischen 0,2 % und 3 % [Shah et al. 2012]. Hier rupturiert der Ductus thoracicus durch eine Verletzung angrenzender Strukturen wie beispielsweise der Wirbelkörper [Sendama und Shipley 2015].

1.2.3 Verletzungen des Lungenparenchyms

Zu den Verletzungen des Lungenparenchyms werden zum einen die Lungenkontusion und zum anderen die Lungenlazeration gezählt [Hildebrand et al. 2017].

Die Lungenkontusion ist nach Läsionen des knöchernen Thorax die häufigste Verletzung beim Thoraxtrauma und findet sich bei 30–60 % der polytraumatisierten Patienten [Trupka et al. 1998]. Sie ist einer der wesentlichen Faktoren, die die Morbidität und posttraumatische Mortalität der Patienten determinieren [Gavelli et al. 2002]. Dabei werden die pulmonalen Kontusionen zum einen durch direkte Druckeinwirkungen auf das Lungengewebe und zum anderen auch indirekt durch Dezelerations- und Scherkräfte im Pleuraraum mit wechselnden Drücken sowie unterschiedlicher Beschleunigung der mobilen und fixierten Lungenstrukturen verursacht [Trupka et al. 1998, Schelzig et al. 2006]. Die Läsionen sind vor allem in den Bereichen lokalisiert, die an solide Gebilde (Rippen, Wirbelkörper, Leber, Herz) angrenzen [Gavelli et al. 2002]. Radiografisch präsentieren sie sich in der Regel drei bis sechs Stunden (spätestens innerhalb 24 Stunden) nach dem Trauma und bilden sich nach ein bis zwei Wochen vollständig zurück [Gavelli et al. 2002, Schelzig et al. 2006, Ho und Gutierrez 2009].

Histopathologisch zeigen sich oberflächliche bis parenchymatöse Hämorrhagien sowie interstitielle und alveoläre Ödembildung, mit darauf folgender perifokaler Inflammation und kompromittiertem alveolären Gasaustausch, woraus sich final ein ARDS mit respiratorischem Lungenversagen entwickeln kann [Trupka et al. 1998, Hildebrand et al. 2017, Schreiner et al. 2018].

Bei der Lungenlazeration handelt es sich um eine Parenchymruptur der Lunge [Schelzig et al. 2006]. Durch die Zerreißung von Lungengewebe (z.B. durch Rippenfrakturen oder Druckanstiege) kann es zu intrapleuralem Blutungen sowie Hämatothoraces kommen [Gavelli et al. 2002, Schelzig et al. 2006, Niethard et al. 2009]. Daher ist die Anlage einer Thoraxdrainage in der Regel obligat [Schelzig et al. 2006]. Im Falle einer massiven Blutung kann eine operative Übernähung indiziert sein [Schelzig et al. 2006].

1.2.4 Verletzungen des Zwerchfells

Verletzungen des Zwerchfells können in Form einer Zwerchfellrelaxation, einer traumatischen Zwerchfellhernie oder einer Zwerchfellruptur auftreten. Dabei entsteht die *relaxatio diaphragmatica* durch eine Läsion des *Nervus phrenicus* [Di Buono et al. 2020]. Bei der *hernia diaphragmatica* handelt es sich um eine inkomplette Zwerchfellruptur mit intakten pleuroperitonealen Membranen [Schreiner et al. 2018]. Im Gegensatz dazu sind bei der kompletten Zwerchfellruptur alle Gewebsschichten durchtrennt [Schreiner et al. 2018]. Die Diaphragmaruptur ist vor allem durch einen plötzlichen und starken intraabdominellen Druckanstieg induziert [Shorr et al. 1987, Schreiner et al. 2018]. Die Inzidenz einer Diaphragmaruptur beim stumpfen Thoraxtrauma liegt bei ca. 3–8% [Lomoschitz et al. 2003]. Die linke Zwerchfellseite ist in zwei Drittel der traumaassoziierten Fälle betroffen [Shorr et al. 1987, Mueller und Pendarvis 1994]. Dies wird vor allem der protektiven Wirkung der Leber zugeschrieben [Trupka et al. 1998, Schreiner et al. 2018]. In ca. 5% der Fälle wird eine beidseitige Zwerchfellruptur beobachtet [Mueller und Pendarvis 1994].

1.2.5 Verletzungen des Mediastinums

Die Verletzungen des Mediastinums setzen sich aus Läsionen des Herzens sowie der thorakalen Aorta (und anderer Gefäße), der Trachea sowie des Bronchialsystems und des Ösophagus zusammen.

Das kardiale Trauma entsteht durch stumpfe oder penetrierende Gewalteinwirkung [Olsovsky et al. 1997]. Somit kann diese Art von Trauma zu Myokardkontusionen, -lazerationen, -rupturen sowie Verletzungen des Perikards und der Herzklappen führen [Olsovsky et al. 1997]. Dabei ist aufgrund seiner Lage der rechte

Ventrikel häufiger betroffen als der linke [Lomoschitz et al. 2003, Schelzig et al. 2006]. Je nach Schweregrad präsentiert sich der Patient mit Arrhythmien, Überleitungsstörungen, Zeichen einer dekompensierten Herzinsuffizienz oder eines Myokardinfarkts [Trupka et al. 1998, Schelzig et al. 2006]. Folglich stellt die hämodynamische Stabilität den integralen Anteil für das Gesamtergebnis (synonym Outcome) der Patienten dar [Olsovsky et al. 1997]. Eine (intensiv-)stationäre Überwachung (RR-Messung, 12-Kanal-EKG, Troponine, Echokardiografie und ggf. ZVD und Swan-Ganz-Katheter) zur Erkennung und Therapie der genannten Komplikationen ist essentiell [Trupka et al. 1998, Schelzig et al. 2006].

Die traumatische Aortenruptur verläuft häufig letal und ist aufgrund der relativen Fixation durch das Ligamentum arteriosum meist distal des Isthmus lokalisiert [Trupka et al. 1998, Gavelli et al. 2002, Schelzig et al. 2006, Mouawad et al. 2020]. Dabei wird die Aortenruptur durch Dezelerationstraumata wie beispielsweise Verkehrsunfälle oder Stürze aus großer Höhe hervorgerufen [Trupka et al. 1998, Gavelli et al. 2002, Schelzig et al. 2006, Mouawad et al. 2020]. Der Schweregrad der Blutung ist abhängig von der Art und Anzahl der betroffenen aortalen Wandschichten [Trupka et al. 1998, Mouawad et al. 2020]. Die Aortenruptur stellt in jedem Fall eine akut lebensbedrohliche Situation dar [Nast-Kolb et al. 2006, Mouawad et al. 2020]. Als therapeutische Optionen stehen ein endovaskuläres Vorgehen oder die offene operative Versorgung zur Verfügung [Mouawad et al. 2020].

Verletzungen des tracheobronchialen Systems können Atemwegobstruktionen aber auch manifeste Rupturen sein. Letztere treten lediglich in 0,3–1,5% aller Thoraxtraumata auf und betreffen in 80% der Fälle die großen Bronchien in einem Umkreis von 2,5 cm um die *Carina tracheae* [Trupka et al. 1998, Lomoschitz et al. 2003]. In Abhängigkeit von den Begleitverletzungen präsentieren sich die Patienten häufig mit Pneumothorax, Mediastinalemphysem oder Pneumoperikard [Trupka et al. 1998]. Plötzlich auftretende, starke intraabdominale Druckerhöhungen, bei denen der Mageninhalt in den Ösophagus gepresst wird, können longitudinale Ösophagusrupturen verursachen [Trupka et al. 1998]. Diese Rarität führt konsekutiv zu einer Mediastinitis und ist in unerkannten Fällen mit einer sehr hohen Letalität verbunden [Trupka et al. 1998, Nast-Kolb et al. 2006].

Die Tabelle 1.2 gibt einen beispielhaften Überblick über die Häufigkeitsverteilung von Organverletzungen beim Thoraxtrauma. Die prozentualen Häufigkeiten unterscheiden

sich je nach Literatur [Kulshrestha et al. 2004, Huber et al. 2014, Narayanan et al. 2018, Ferrah et al. 2019, Zhang et al. 2019].

Tabelle 1.2 Prävalenz der häufigsten thorakalen Verletzungsarten beim Thoraxtrauma

Thorakale Verletzungsart	Häufigkeit in % *
Lungenkontusion	48
Pneumothorax	39
Rippenfrakturen	35
Hämatothorax	28
Instabiler Thorax	16
Lungenlazeration	12
Sternumfraktur	8
Verletzung thorakale Gefäße	3
Kardiale Verletzung	0,8

*bezogen auf die Studienpopulation von 22613 Patienten, Quelle: [Huber et al. 2014]

1.3 Die Fraktur

Als Fraktur wird eine durch direkte oder indirekte Krafteinwirkung verursachte Kontinuitätsunterbrechung des Knochens unter Bildung von mindestens zwei Fragmenten bezeichnet [Adler 1989, Grifka und Krämer 2013]. Zum Beispiel entsteht die akut traumatische Radiusfraktur klassischerweise durch einen Sturz auf die abstützende Hand. Hier übersteigt die äußere Gewalteinwirkung die Festigkeit des gesunden Knochens [Grifka und Krämer 2013].

1.3.1 Frakturformen und Einteilung

Frakturen können in einfache Frakturen (z.B. Spiral-, Schräg- und Querfraktur), Keilfrakturen und multifragmentäre Frakturen eingeteilt werden [Meinberg et al. 2018]. Weiterhin erfolgt eine Unterscheidung in intra- und extraartikulären Frakturen [Meinberg et al. 2018]. Überdies kann eine Einteilung hinsichtlich der Lage der Fraktur zum Knochenabschnitt (proximal–distal; epiphysär–metaphysär–diaphysär) vorgenommen werden. Diese Aspekte finden neben anderen Eingang in der Klassifikation der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO-Klassifikation) [Müller et al. 1990].

Überdies können Frakturen in offene und geschlossene Frakturen unterteilt werden. Hier ist insbesondere die Klassifikation nach Tschernie und Oestern hervorzuheben, die den Schweregrad der begleitenden Weichteilverletzung wiedergibt [Tschernie und Oestern

1982]. Dabei erfolgt die Einteilung von Weichteilschäden bei offenen und geschlossenen Frakturen nach Tscherne und Oestern in vier Schweregrade. Die geschlossene Fraktur ist als eine von unverletzter Haut bedeckte Fraktur definiert und wird in die Schweregrade 0–III eingeteilt. Die Einteilung der offenen Fraktur geschieht hingegen von I–IV, wobei eine Eröffnung der Haut oberhalb der Fraktur zwingend vorliegen muss [Oestern und Tscherne 1984]. Einen Überblick zur Graduierung von offenen und geschlossenen Frakturen liefern Tabelle 1.3 und Tabelle 1.4.

Tabelle 1.3 Klassifikation geschlossener Frakturen nach Oestern und Tscherne

Gradeinteilung	Definition
0	Einfache Frakturform, keine Weichteilverletzung
I	Einfache bis mittelschwere Frakturform, Schürfung oder indirekte Gewebekontusion durch Fragmentdruck von innen
II	Mittelschwere bis schwere Frakturform, kontaminierte Abschürfung oder direkte Gewebekontusion von außen
III	Schwere Frakturform, ausgedehnte Weichteilverletzung, ggf. Décollement, ggf. Kompartmentsyndrom

Quelle: [Oestern und Tscherne 1984]

Tabelle 1.4 Klassifikation offener Frakturen nach nach Oestern und Tscherne

Gradeinteilung	Definition
I	Durchspießung der Haut, geringe Kontamination, einfache Fraktur
II	Umschriebene Weichteilkontusion, verstärkte Kontamination, komplexere Fraktur
III	Massive Weichteilzerstörung, starke Kontamination, ggf. Gefäß- und Nervenläsion, Trümmerfrakturen
IV	Subtotale oder totale Amputation, Durchtrennungen von Nerven und Blutgefäßen

Quelle: [Oestern und Tscherne 1984]

1.3.2 Die Frakturheilung

Der physiologische Endpunkt der Frakturheilung ist die Wiederherstellung der Funktion und Struktur des Knochens [Einhorn und Gerstenfeld 2015, Rausch et al. 2017]. So

findet beim Knochen, im Unterschied zu anderen Geweben, die durch Reparatur mit Ausbildung von Narbengewebe heilen, eine Regeneration des Gewebes statt [Marsell und Einhorn 2011, Rausch et al. 2017]. Das heißt, es kommt nicht zu einer Defektheilung, sondern zu einer Wiederherstellung des initialen unversehrten Zustandes (*Restitutio ad integrum*) mit Bildung eines Ersatzknochens, der durch dieselben biomechanischen Eigenschaften und dieselbe biologische Struktur charakterisiert ist, wie derjenige vor der Fraktur [Marsell und Einhorn 2011, Rausch et al. 2017]. Es werden zwei unterschiedliche Regenerationsmechanismen unterschieden: die primäre (direkte) Frakturheilung und die sekundäre (indirekte) Frakturheilung (vgl. Abbildung 1.2) [Dimitriou et al. 2005, Marsell und Einhorn 2011]. Es hängt stark von der Biomechanik im Frakturspalt ab, ob eine primäre oder sekundäre Knochenbruchheilung stattfindet [Cornell und Lane 1992, Carter et al. 1998, Gerstenfeld et al. 2003]. Trotz der Differenzierung dieser beiden Mechanismen, finden diese unter physiologischen Bedingungen meist parallel statt [Rausch et al. 2017]. Dabei dominiert in der Regel einer der beiden Mechanismen [Rausch et al. 2017]. Obwohl dieser Regenerationsprozess von der Natur biologisch optimiert und perfektioniert wurde und ärztlicherseits in den letzten Jahrzehnten die konservativen sowie operativen Therapieverfahren verbessert und weiterentwickelt wurden, gelten eine verzögerte Frakturheilung und Pseudarthrosen (ausbleibende Frakturheilung) weiterhin als Komplikationen, die in 1,9% [Mills et al. 2017] bis 10% [Fischer 2020] aller Frakturen auftreten.

1.3.2.1 Primäre Frakturheilung

Die primäre Frakturheilung tritt nur auf, wenn die richtigen Voraussetzungen (korrekte anatomische Reposition mit geringer Spaltbildung, hohe mechanische Stabilität mit geringer interfragmentärer Bewegung und adäquate Blutversorgung) gegeben sind [Rhineland 1974, Phillips 2005, Marsell und Einhorn 2011]. Diese Bedingungen, vor allem die geringe Spaltbildung sowie die hohe mechanische Stabilität, können sehr gut durch eine operative Versorgung im Rahmen einer offenen Reposition mit interner Fixation (ORIF) (z.B. Druckplattenosteosynthese) erreicht werden [Rhineland 1974, Marsell und Einhorn 2011]. Die primäre Frakturheilung kann in die Kontaktheilung und die Spaltheilung unterteilt werden [Shapiro 2008, Marsell und Einhorn 2011].

Bei der Kontaktheilung wachsen die Osteone (synonym Havers-System) des einen Fragments direkt longitudinal über die Frakturlinie in das andere Knochenfragment [McKibbin 1978, Shapiro 2008, Marsell und Einhorn 2011]. An den Enden dieser Osteone entstehen sogenannte *cutting cones*, die Osteoklasten enthalten und einen axialen Kanal im Sinne von Resorptionslakunen bilden [Olerud und Danckwardt-

Lillieström 1971, Shapiro 2008] diesen entstandenen Hohlraum wachsen kleine Blutgefäße ein, die die Einwanderung von Osteoblasten ermöglichen [Shapiro 2008, Sathyendra und Darowish 2013]. Diese Osteoblasten füllen in der Folge den Hohlraum mit lamellärem Knochengewebe, sodass die Konnektivität der Frakturrenden wiederhergestellt wird [McKibbin 1978, Shapiro 2008, Sathyendra und Darowish 2013]. Bei der Spaltheilung hingegen wird zunächst das Wachstum von Geflecht- und Lamellenknochen orthogonal zur Knochenachse induziert, der den Frakturspalt überbrückt [Shapiro 2008, Marsell und Einhorn 2011]. Der Geflechtknochen wird in der Folge in lamellären Knochen umgewandelt (vgl. Abbildung 1.2) [McKibbin 1978, Perren 2002, Marsell und Einhorn 2011]. Zuletzt erfolgt durch strukturelle Knochenumbau- und Redmodellierungsprozesse (*Remodeling*) entsprechend des Wolffschen Transformationsgesetzes eine Rekonvaleszenz der achskonformen ossären Struktur [Regling 1992, Wolff 2010, Marsell und Einhorn 2011]. In beiden Fällen der primären Frakturheilung findet also keine periostale Kallusbildung statt [Shapiro 2008, Marsell und Einhorn 2011, Sathyendra und Darowish 2013].

1.3.2.2 Sekundäre Frakturheilung

Die sekundäre Frakturheilung erfolgt, wenn ein größerer Frakturspalt und damit eine erhöhte interfragmentäre Beweglichkeit gegeben ist [McKibbin 1978, Phillips 2005, Shapiro 2008]. Die kritische Bruchspaltgröße liegt laut Claes et al. bei 2 mm [Claes et al. 1997]. Diese interfragmentäre Mobilität ist bei den meisten Osteosyntheseverfahren (z.B. Marknagelung oder Fixateur externe), aber auch bei der konservativen Therapie vorhanden [Rhineland 1974]. Im Rahmen der sekundären Frakturheilung findet eine periostale Kallusbildung per desmaler sowie enchondraler Ossifikation statt [Einhorn 1998, Claes et al. 2012]. Die desmale Ossifikation wird dabei eher in den frakturfernen Bereichen, also proximal und distal der Fraktur, mit Ausbildung eines knöchernen Kallus beobachtet [Dimitriou et al. 2005]. Die enchondrale Ossifikation findet man in frakturnahen Arealen unter Ausbildung eines kartilaginären Kallus [Dimitriou et al. 2005, Shapiro 2008]. Beide Ossifikationsformen laufen während der Frakturheilung parallel ab [Einhorn 1998, Marsell und Einhorn 2011]. Auf histologischer und molekulargenetischer Ebene lässt sich die sekundäre Frakturheilung in vier überlappende Phasen einteilen (Abbildung 1.2) [Einhorn 1998, Claes 2006, Loi et al. 2016]:

1. Inflammation
2. Bildung des knorpeligen/fibrokartilaginären („weichen“) Kallus
3. Bildung des knöchernen („harten“) Kallus
4. *Remodeling*

Die Phase der Inflammation beginnt unmittelbar nach der Fraktur mit der Bildung eines Hämatoms, das durch abgerissene Gefäße generiert wird, die in den Frakturspalt einbluten [Bastian et al. 2011, Marsell und Einhorn 2011]. Die daraufhin initiierte Immunantwort sorgt für die Ausschüttung diverser Signalmoleküle wie Zytokinen (u.a. IL-1, IL-6), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), *platelet-derived growth factor* (PDGF), *Transforming growth factor beta* (TGF- β) und *bone morphogenetic proteins* (BMPs) [Dimitriou et al. 2005, Pape et al. 2010, Baht et al. 2018]. Zudem enthält das Hämatom Zellen aus dem peripheren und intramedullären Blut, wie beispielsweise Thrombozyten, Makrophagen und mesenchymale Stammzellen (MSCs) [Dimitriou et al. 2005, Claes 2006]. Diese MSCs differenzieren sich in der Folge entsprechend der osteogenen Zelllinie [Shea et al. 2003]. Weiterhin findet, induziert und reguliert durch den *Fibroblast Growth Factor* (FGF), den *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) und Angiopoetin 1 und 2, eine Angiogenese mit vaskulärer Einsprossung in das Frakturgebiet statt [Lieberman et al. 2002, Gerstenfeld et al. 2003, Claes 2006]. Parallel wird nekrotisches Gewebe abgebaut und das Hämatom über die Vernetzung mit Fibrin und kollagenen Fasern in ein Granulationsgewebe umgebaut [Claes 2006]. Dieses Granulationsgewebe wird im weiteren Verlauf durch ein straffes Bindegewebe aus Fibrin und Kollagenfasern ersetzt [Claes 2006]. Einwandernde Chondrozyten bilden im Rahmen der enchondralen und perichondralen Ossifikation Knorpelgewebe [Claes 2006]. So findet sich einerseits im Bereich des Frakturspalts ein fibrocartilaginärer Kallus, andererseits wächst dieser aber auch periostal von beiden Fraktarenden aufeinander zu [Claes 2006]. Überdies generiert die subperiostale desmale Ossifikation lokal proximal und distal vom Frakturspalt eine Knochenneubildung [Dimitriou et al. 2005].

Die Phase des knöchernen Kallus beginnt mit dem Umbau des fibrocartilaginären Kallus. Dieser Prozess wird vor allem von dem *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF), dem *receptor activator of nuclear factor kappa B ligand* (RANKL), dem Osteoprotegerin (OPG) und TNF- α stimuliert [Gerstenfeld et al. 2003, Pape et al. 2010]. Dabei bauen Chondroklasten und Osteoklasten die von Chondrozyten gebildete Verkalkungszone ab, woraufhin durch Osteoblasten ein ossärer Aufbau mit Geflechtknochen erfolgt [Claes 2006]. Dieser Prozess findet zunächst in den aufeinander zuwachsenden Kallusspangen statt [Claes 2006]. Die daraus entstehende diaphysäre Knochenmanschette stabilisiert den Frakturbereich mechanisch [Claes 2006]. Dadurch werden interfragmentäre Bewegungen reduziert, sodass der Kallus im Frakturspalt ossifizieren kann [Claes 2017].

Die Phase des *Remodelings* ist der abschließende Abschnitt der sekundären Frakturheilung [Claes 2006, Mountziaris und Mikos 2008]. Hier wird, induziert von TNF- α

und Interleukin-1 (IL-1), durch Resorptionsprozesse der Geflechtknochen zu Lamellenknochen umgebaut und der periostale Kallus abgebaut (vgl. Abbildung 1.2) [Mountziaris und Mikos 2008]. Entsprechend der Belastungsanforderungen im Sinne der Hauptkraftlinien (nach Wolff) erfolgt eine Stabilisierung oder ein Abbau der Knochen trabekel mit Wiederherstellung der ursprünglichen anatomischen Knochenstruktur [Wolff 2010, Marsell und Einhorn 2011].

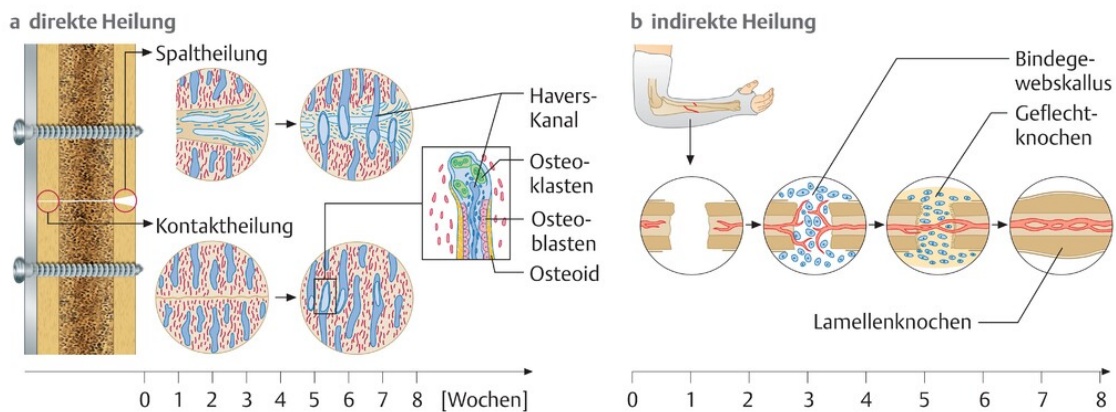


Abbildung 1.2 Direkte und indirekte Frakturheilung

a. Bei der direkten Frakturheilung werden Kontakt- und Spaltheilung unterschieden. Die interfragmentäre Kompression ermöglicht eine Kontaktheilung, d. h. der Frakturspalt wird durch sog. Osteone überbrückt und verzahnt: Nach der Latenzphase mit Aktivierung der Heilungsvorgänge erfolgt durch Osteoklasten die Resorption von Knochensubstanz mit Bildung breiter Kanäle, worauf Osteoblasten die Kanäle mit neuer Knochensubstanz auskleiden. Spaltheilung findet in solchen Fällen statt, wo zwischen stabil fixierten Fragmenten ein Spalt verbleibt, also kein direkter Knochenkontakt besteht. Der nach dem Einsprossen endostaler Gefäße gebildete Geflechtknochen wird allmählich in Lamellenknochen umgewandelt.

b. V.l.n.r.: 1. Phase der Inflammation mit Ausbildung eines Hämatoms, 2. Phase des knorpeligen („weichen“) Kallus, 3. Phase des knöchernen („harten“) Kallus, 4. Phase des Remodellings. Nach Resorption an den Fragmentenden bildet sich bei indirekter Frakturheilung ein Bindegewebskallus, der dann in Geflecht- und später in Lamellenknochen umgebaut wird.

Quelle: [Weise 2008], mit Genehmigung durch Thieme. Jede weitere Nutzung durch Dritte bedarf einer eigenen Lizenzgenehmigung durch Thieme. © Thieme

1.3.3 Einflüsse auf die Frakturheilung

Giannoudis et al. beschreiben vier maßgebliche Einflussfaktoren, die die Frakturheilung beeinflussen [Giannoudis et al. 2007]. Sie führten daher 2007 das *diamond concept* für die Knochenbruchheilung ein (vgl. Abbildung 1.3) [Giannoudis et al. 2007]. Nach diesem Konzept wird die erfolgreiche ossäre Konsolidierung von den folgenden vier Faktoren (entsprechend der vier Ecken eines Diamanten) bestimmt: Wachstumsfaktoren, osteogenen Zellen, mechanische Bedingungen und osteokonduktives Gerüst [Giannoudis et al. 2007]. Giannoudis und seine Kollegen ergänzten dieses Konzept in der Folge durch zwei weitere Grundvoraussetzungen, die gegeben sein müssen beziehungsweise beachtet werden müssen, zum einen die Vaskularisierung des Frakturgebiets und zum anderen die physiologische Konstitution des Patienten mit all seinen Komorbiditäten [Calori und Giannoudis 2011, Andrzejowski und Giannoudis

2019]. Hierdurch verschieben sich die initial benannten Faktoren an die Seiten des Diamanten. Weiterhin beschreiben sie das Innere des Diamanten, entsprechend dem Frakturbereich, als eine Art „biologische Kammer“ oder „Bioreaktor“, der lokal gegenüber dem übrigen Umfeld abgegrenzt ist und somit ein Kompartiment bildet [Calori und Giannoudis 2011, Andrzejowski und Giannoudis 2019]. Dieses Kompartiment kann, je nach Interaktionspartner, als ein geschlossenes, offenes oder teilweise offenes System agieren [Calori und Giannoudis 2011, Andrzejowski und Giannoudis 2019]. Dadurch kann der Zufluss von biologischen Aktivitäten im Frakturbereich zeitlich gesteuert werden [Andrzejowski und Giannoudis 2019].

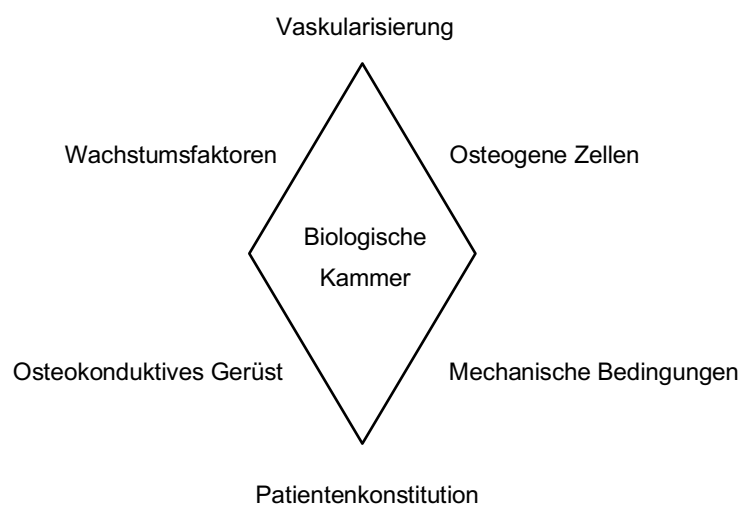


Abbildung 1.3 Diamond concept nach Giannoudis et al.

Quelle: modifiziert nach [Giannoudis et al. 2007, Andrzejowski und Giannoudis 2019]

Folglich können schwere ossäre Läsionen, wie ausgedehnte Knochendefekte sowie lokale aber auch systemische Infektionen, die Frakturheilung negativ beeinflussen [Rupp et al. 2018, Schneider et al. 2018, Rupp et al. 2019]. Insbesondere auf zellulärer Ebene spielt die Ausprägung und damit die Inhibierung oder Aktivierung der Inflammation eine entscheidende Rolle [Xing et al. 2010, Baht et al. 2018]. Demzufolge haben die unterschiedlichsten (Immun-)Zellen, von Thrombozyten, neutrophilen Granulozyten und Makrophagen über T-Zellen und B-Zellen einen entscheidenden Einfluss auf die Frakturheilung [Könnecke et al. 2014, Baht et al. 2018].

Thrombozyten und neutrophile Granulozyten gehören zu den ersten Zellen, die in den Frakturbereich einwandern [Baht et al. 2018]. Diese sezernieren Zytokine wie IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α , PDGF und TGF- β , die wiederum weitere Immunzellen wie Monozyten und Makrophagen aber auch mesenchymale Progenitorzellen rekrutieren [Dimitriou et al.

2005, Baht et al. 2018]. Kovtun et al. konnten zeigen, dass dieser Prozess ungestört ablaufen muss, um eine adäquate Frakturheilung zu gewährleisten [Kovtun et al. 2016]. So führt eine verminderte Anzahl an neutrophilen Granulozyten im Bereich des Hämatoms zu einem Anstieg der Konzentration von proinflammatorischen Mediatoren [Kovtun et al. 2016]. Dies erschwert in der Folge die Knochenheilung [Kovtun et al. 2016].

Raggatt et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass Makrophagen einen anabolen Effekt auf die Kallusformation in der frühen Phase der enchondralen Frakturheilung ausüben [Raggatt et al. 2014]. In diesem Mausmodell erfolgte eine Entfernung der Makrophagen aus dem System, was zu einer verminderten Kallusbildung führte [Raggatt et al. 2014]. Dabei kann zwischen gewebsständigen oder auch residenten Makrophagen (*osteal macrophages – osteomacs*) und inflammatorischen aus Monozyten differenzierten oder auch rekrutierten Makrophagen (*monocyte-derived macrophages – MDMs*) unterschieden werden [Raggatt et al. 2014, Batoon et al. 2017]. Welcher der beiden Subtypen eine größere Bedeutung während der Frakturheilung hat, ist bis jetzt jedoch noch ungeklärt [Baht et al. 2018].

Weiterhin zeigt sich in jüngeren Studien, dass auch die T- und B-Lymphozyten eine wichtigere Rolle während der Frakturheilung einnehmen, als zunächst angenommen. Es konnte nachgewiesen werden, dass T-Zellen über IL-17 die Ausreifung der Osteoblasten fördern [Nam et al. 2012]. Konträr zu dieser Entdeckung demonstrierten Toben et al., dass bei Entfernung des adaptiven Immunsystems die Frakturheilung dennoch beschleunigt ist [Toben et al. 2011]. Könnecke et al. gelangen in ihrer Arbeit zu dem Schluss, dass T- und B-Zellen zudem den Kallus während der Knochenmineralisation infiltrieren [Könnecke et al. 2014]. Dabei beeinflussen insbesondere die T-Lymphozyten die Knochenmineralisation positiv [El Khassawna et al. 2017]. Jedoch zeigt sich auch, dass IL-10 ausschüttende B-Zellen im Regelfall sechs Wochen nach der Operation erhöht sind [Sun et al. 2017]. Dieser Anstieg bleibt hingegen bei Patienten aus, die eine verzögerte Frakturheilung oder eine Pseudarthrose aufweisen [Sun et al. 2017].

Erkrankungen, die mit einer chronischen oder akuten Inflammation einhergehen, wie zum Beispiel Diabetes mellitus, COPD, rheumatische Erkrankungen, Sepsis oder das Polytrauma, können dementsprechend die Frakturkonsolidierung negativ beeinflussen [Claes et al. 2012, Jha et al. 2016, Schneider et al. 2018]. Dies beruht beispielsweise beim Diabetes mellitus auf einem erhöhten TNF- α -Spiegel, der zu einer verstärkten Apoptose von Chondrozyten und einer verfrühten Resorption des knorpeligen Kallus führt [Kayal et al. 2007, Kayal et al. 2010]. Es existieren jedoch noch weitere sekundäre

Faktoren, die die Frakturheilung negativ beeinflussen und damit die Ausbildung von Pseudarthrosen begünstigen. Zu diesen zählen u.a. ein höheres Alter, das männliche Geschlecht, ein erhöhter BMI, Adipositas, Osteoporose, Vitamin-D-Mangel, Rauchen, arterielle Verschlusskrankheit, Niereninsuffizienz, Brandverletzungen und Alkoholismus [Jha et al. 2016, Zura et al. 2016, Schneider et al. 2018, Hofman et al. 2021, Shapiro et al. 2022, Sleiman et al. 2023]. Weiterhin können auch Medikamente wie Steroide, Benzodiazepine, nichtsteroidale Antirheumatika, Antibiotika, Zytostatika, Antikoagulation, Diuretika und Opioide, aber auch Röntgenbestrahlung die Frakturheilung kompromittieren [Zura et al. 2016, Schneider et al. 2018]. Auch weitere die Fraktur begleitende Traumata haben einen Einfluss auf die Knochenheilung. So führt beispielsweise ein hämorrhagischer Schock zu einer beschleunigten Frakturkonsolidierung [Bumann et al. 2003]. Derselbe Effekt wird in der Literatur ebenfalls für ein begleitendes SHT beschrieben [Spencer 1987, Giannoudis et al. 2006, Yang et al. 2012]. Ein begleitendes Thoraxtrauma hingegen zeigte in experimentellen Studien die Prolongation der Frakturheilung und die Reduktion der Kallusbildung [Claes et al. 2011, Recknagel et al. 2011, Recknagel et al. 2012, Recknagel et al. 2013, Kemmler et al. 2015, Claes et al. 2017, Mangum et al. 2019].

1.3.4 Die Pseudarthrose

Wenn die Frakturkonsolidierung beeinträchtigt ist, kann es entweder zu einer verzögerten Frakturheilung (*delayed union*) oder zu keiner Frakturheilung im Sinne einer Pseudarthrose (*non-union*) kommen.

Von einer verzögerten Frakturheilung wird bei einer ausbleibenden Konsolidierung im Zeitraum von vier bis sechs Monaten nach einer Fraktur gesprochen [Runkel und Rommens 2000, Raschke et al. 2017]. Dabei kann der Knochen jedoch noch ohne chirurgische Maßnahmen konsolidieren [Rupp et al. 2018]. Bei einer Pseudarthrose (oder auch Falschgelenk, Scheingelenk) bleibt die Knochenbruchheilung sechs bis acht Monate nach Fraktur aus [Grechenig et al. 2015, Raschke et al. 2017, Marzi 2019]. Moghaddam et al. definieren die Pseudarthrose als eine Fraktur, die ohne weitere Interventionen unabhängig von der bisherigen Therapiedauer nicht mehr konsolidieren wird [Moghaddam et al. 2016]. In der Literatur wird eine Pseudarthrosenrate von 1,9% [Mills et al. 2017] bis 10% [Fischer 2020] aller Frakturen beschrieben. Bei offenen Frakturen kann die Pseudarthrosenrate sogar bis auf 40% steigen [Hofman et al. 2021].

Klinisch präsentiert sich der Patient häufig mit belastungsabhängigen Schmerzen sowie Schwellungen im Frakturbereich. Zudem muss auf möglicherweise bestehende Achs- oder Rotationsabweichungen, Bewegungseinschränkungen und auf

Infektzeichen, wie *Rubor*, *Calor*, *Dolor*, *Tumor* und *Functio laesa* geachtet werden. Des Weiteren sollte laborchemisch eine Kontrolle der Entzündungsparameter stattfinden [Grechenig et al. 2015].

Morphologisch und ätiopathogenetisch lassen sich nach Weber und Cech zwei Arten von Pseudarthrosen unterscheiden (vgl. Abbildung 1.4) [Weber und Čech 1973]. Zum einen die vitalen (hypertrophen) von den avitalen (atropen) und zum anderen die septisch-infizierten von den aseptischen Pseudarthrosen. Vitale Pseudarthrosen bilden sich, wenn eine erhöhte interfragmentäre Mobilität gegeben ist [Grechenig et al. 2015, Elliott et al. 2016]. Dies ist beispielsweise bei einer konservativen Behandlung mit insuffizienter Immobilisation, übermäßiger Belastung nach operativer Intervention oder Versorgung mit einer instabilen Osteosynthese der Fall [Grechenig et al. 2015]. Die biologischen Heilungsprozesse sind aber grundsätzlich noch intakt [Grechenig et al. 2015]. Bei den avitalen Pseudarthrosen hingegen ist die biologische Aktivität vermindert [Elliott et al. 2016]. Hier ist aufgrund einer eingeschränkten periostalen Vaskularisierung und daraus resultierend verminderter osteogener Aktivität die Kallusbildung reduziert [Grechenig et al. 2015]. Dies kann in der Folge zur Resorption des Knochens und/oder avaskulären Nekrosen führen [Grechenig et al. 2015]. Die atrophe Pseudarthrose tritt folglich vor allem bei dislozierten Frakturen, einem begleitenden Kompartmentsyndrom sowie Frakturen mit kompromittierten Weichteilverhältnissen auf [Grechenig et al. 2015].

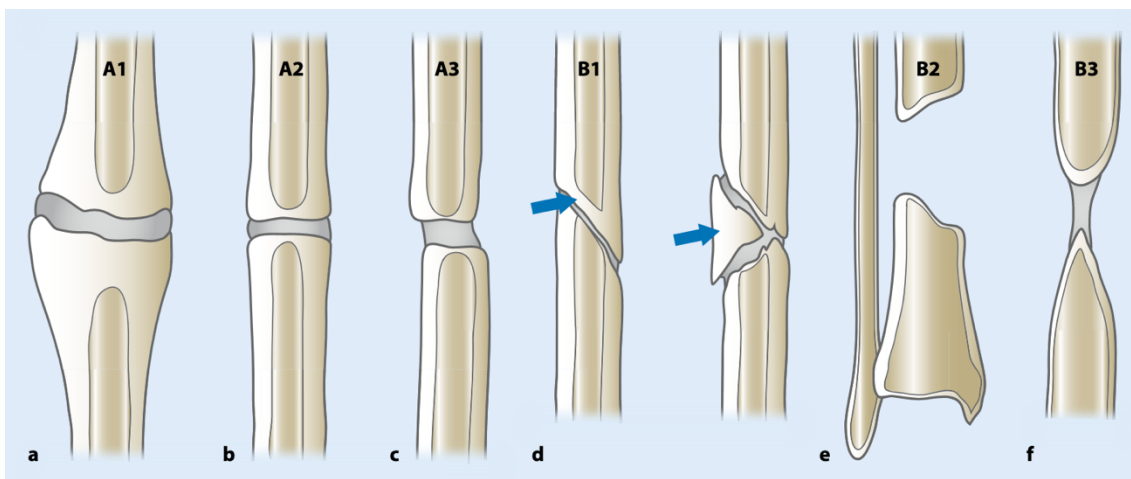


Abbildung 1.4 Weber/Czech Klassifikation der Pseudarthrosen adaptiert nach Everding et al.

Vitale Pseudarthrosen A1–A3: a) reaktiv hypertroph b) kallusarm c) kalluslos
Avitale Pseudarthrosen B1–B3: d) Drehkeilpseudarthrose (Der Pfeil zeigt den Keil an.)
e) Defektpseudarthrose f) atroph

Quelle: [Everding et al. 2018], Pseudarthrosen der langen Röhrenknochen. Mit Genehmigung durch Springer Nature (SNCSC). Jede weitere Nutzung durch Dritte bedarf einer eigenen Lizenzgenehmigung durch Springer Nature. © Springer Nature

Infekt-pseudarthrosen treten in bis zu 15% aller Pseudarthrosen auf [Grechenig et al. 2015]. Sie lassen sich insbesondere bei beeinträchtiger Differenzierung von Granulations- und Bindegewebe zu Faserknochen vorfinden [Runkel und Rommens 2000]. Dies ist vor allem bei offenen Frakturen, langer Operationsdauer, herabgesetzter Immunkompetenz und schlechten Durchblutungsverhältnissen gegeben [Runkel und Rommens 2000]. Es liegt neben der ausbleibenden Frakturkonsolidierung eine bakterielle Infektion vor [Grechenig et al. 2015]. Dementsprechend kann die infizierte Pseudarthrose auch als chronische *Fracture-related Infection* (FRI) tituliert werden. Dabei lassen sich nach Metsemakers et. al verschiedene Kriterien für eine FRI definieren. Es wird zwischen Bestätigungskriterien (Fistel, Wundversagen, Eiter, positive Kultur aus zwei tiefen Wundbereichen, histopathologisch bestätigtes Vorhandensein von Mikroorganismen) und suggestiven Kriterien (klinische, laborchemische und radiologische Entzündungszeichen, neu aufgetretener Gelenkerguss, persistierende oder neu aufgetretene Drainage von Wundflüssigkeit, positive Kultur aus einem tiefen Wundbereich) unterschieden (vgl. Tabelle 1.5) [Metsemakers et al. 2018]. Bei positiven Bestätigungskriterien kann definitiv von einer Infektion ausgegangen werden, im Falle von positiven Suggestivkriterien ist eine Infektion zumindest sehr wahrscheinlich [Metsemakers et al. 2018].

Tabelle 1.5 Kriterien für eine Fracture-related Infection

Bestätigungskriterien	Suggestivkriterien
Fistel, Wundversagen, Eiter	Klinische Zeichen: z.B. Rötung, Fieber
Positive mikrobiologische Kulturen aus mindestens zwei tiefen Wundproben	Radiologische Zeichen Neu aufgetretener Gelenkerguss
Histopathologisch bestätigtes Vorhandensein von Mikroorganismen	Erhöhte Laborparameter (Leukozyten, CRP, BSG) Positive mikrobiologische Kultur aus einer tiefen Wundprobe

CRP C-reaktives Protein, BSG Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Quelle: [Metsemakers et al. 2018]

Die Pseudarthrose stellt ein chronisches und damit meist langjähriges Leiden dar, das sowohl die physische als auch die psychische Gesundheit und damit die gesundheitsbezogene Lebensqualität nachteilig beeinflusst [Brinker et al. 2013]. Brinker et al. konnten zeigen, dass eine Tibiaschaftpseudarthrose einen ähnlich verheerenden Einfluss auf die physische Gesundheit hat, wie eine endgradige Coxarthrose [Brinker et

al. 2013]. Im Vergleich zu einer Herzinsuffizienz ist die negative Wirkung sogar wesentlich größer [Brinker et al. 2013]. Zuletzt gilt es zu betonen, dass im Falle von Patienten mit Pseudarthrose dem Gesundheitssystem durch die lange Erkrankungsdauer und damit einhergehende mehrfache Operationen sehr hohe Kosten entstehen [Heckman und Sarasohn-Kahn 1997, Antonova et al. 2013, Mills et al. 2017]. Es ist daher therapeutisch unabdingbar, die Pseudarthrose zur Ausheilung zu bringen, belastungsfähigen Knochen zu erhalten und die Beschwerden der Patienten zu reduzieren [Grechenig et al. 2015].

Die Therapie kann zum einen konservativ, mittels extrakorporaler Stoßwellentherapie, erfolgen [Alkhashki 2015, Grechenig et al. 2015]. Voraussetzung dafür ist, dass keine ausgedehnten Defektzonen, Infekte, Instabilität im Frakturbereich oder eine gestörte Gefäßversorgung vorliegen [Alkhashki 2015]. Zum anderen kann eine operative Therapie erfolgen. Hierfür wird bei hypertrophen Pseudarthrosen die Osteosynthese stabilisiert und bei atrophischen Pseudarthrosen die Knochenneubildung stimuliert [Grechenig et al. 2015]. Dies erfolgt entweder durch eine Dynamisierung des Marknagels bei intramedullärer Osteosynthese oder durch das operative Débridement und die Anfrischung des Frakturgebiets sowie eine Auffüllung des Frakturspalts mit autologem Knochenmaterial [Grechenig et al. 2015, Rupp et al. 2018]. Bei Bedarf erfolgt eine ergänzende Reosteosynthese [Grechenig et al. 2015, Rupp et al. 2018]. Infektpseudarthrosen können nach einem Stufenkonzept behandelt werden, das aus Infektanierung, Stabilisierung, Weichteildeckung und Knochenrekonstruktion besteht [Runkel und Rommens 2000, Grechenig et al. 2015]. Neuere Studien deuten jedoch darauf hin, dass ein einzeitiges Vorgehen mit einem resorbierbaren antibiotikumbeladenen Biokomposit ebenfalls sehr gute Ergebnisse zeigt und den Vorteil eines patientenfreundlicheren Verfahrens sowie eines verkürzten Krankenhausaufenthalts mit sich bringt [McNally et al. 2016, McNally et al. 2018, Ferguson et al. 2019].

1.4 Wissenschaftliche Fragestellung und Zielsetzung

Trotz der experimentellen Hinweise darauf, dass ein begleitendes Thoraxtrauma die Frakturkonsolidierung langer Röhrenknochen negativ beeinflusst, existieren bis dato keine klinischen Studien zum Einfluss eines Thoraxtraumas auf die Frakturkonsolidierung und -heilung bei Patienten. Dementsprechend ist es das Ziel dieser klinisch-retrospektiven Arbeit, folgende Fragen zu beantworten:

1. Zeigen Patienten mit einem begleitenden Thoraxtrauma eine verzögerte Frakturheilung bzw. erhöhte Raten nicht konsolidierter Frakturen langer Röhrenknochen im Vergleich zu Patienten mit einer isolierten Fraktur oder Frakturen zweier langer Röhrenknochen?
2. Finden sich Unterschiede in der Frakturkonsolidierung bzw. -heilung zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten zwischen den Patienten mit begleitendem Thoraxtrauma, Patienten mit einer isolierten Fraktur und Patienten mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen?
3. Wie verhält sich die anatomische Verteilung der Extremitätenfrakturen und nicht konsolidierten Frakturen bei Patienten mit begleitendem Thoraxtrauma im Vergleich zu Patienten mit isolierter Fraktur oder Patienten mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen?
4. Wie korrelieren Thoraxtraumascoring mit der Frakturkonsolidierung langer Röhrenknochen bei Patienten mit begleitendem Thoraxtrauma?
5. Existieren demografische Unterschiede zwischen den Patienten mit begleitendem Thoraxtrauma, Patienten mit isolierter Fraktur und Patienten mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen und haben diese möglicherweise einen Einfluss auf die Frakturheilung?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinische retrospektive Studie. Es wurden Patientendaten der Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie des Universitätsklinikums Gießen GmbH, zwischen Januar 2008 und Dezember 2017 erhoben. Die Datenauswertung erfolgte anonymisiert. Die Erlaubnis der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Durchführung dieser Arbeit wurde am 16. April 2018 ausgesprochen (AZ 67/18).

Es wurden drei Patientengruppen untersucht und miteinander verglichen (vgl. Tabelle 2.1). Die erste Gruppe (Gruppe I) ist die Referenzgruppe und setzt sich aus Patienten zusammen, die ein Thoraxtrauma [TXT] und zugleich eine Fraktur [FX] eines langen Röhrenknochens erlitten [TXT+FX]. Weiterhin wurden zwei Kontrollgruppen gebildet. Die erste Kontrollgruppe (Gruppe II) besteht aus Patienten mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen [FX+FX]. Diese zwei Frakturen wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung nochmals zufällig in zwei Frakturgruppen (Fraktur 1 & Fraktur 2) unterteilt. In der zweiten Kontrollgruppe (Gruppe III) wurden Patienten mit einer isolierten Fraktur eines langen Röhrenknochens untersucht [FX]. Dabei wurden alle Patienten \geq 18 Jahre in die Studie eingeschlossen, bei denen Röntgenbilder der Fraktur zwei bis vier, fünf bis sieben, elf bis 13 Wochen und sechs bis acht Monate nach definitiver Frakturversorgung (Plattenosteosynthese, intramedulläre Nagelung, Fixateur externe, Schraubenosteosynthese, Kombination aus Cerclage und K-Drahtosteosynthese und konservative Therapie) vorlagen. Als Einschlusskriterium wurde das Vorhandensein von Röntgenbildern der Fraktur sechs bis acht Monate nach definitiver Frakturversorgung festgelegt. Bei den Patienten in Gruppe I mussten zur Bewertung des thorakalen Traumas zusätzlich ein thorakales Röntgen oder eine thorakale Computertomographie (CT) zum Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten vorliegen. Ausschlusskriterien waren für alle drei Gruppen ein Alter von unter 18 Jahren sowie ein letal verlaufener Krankenhausaufenthalt der Patienten. Weiterhin wurde mittels *Glasgow Coma Scale* (GCS 3–12, falls nicht durch eine prähospitalen Narkose bedingt) ein begleitendes moderates oder schweres Schädelhirntrauma ausgeschlossen, um eine Verfälschung hinsichtlich beschleunigter Frakturkonsolidierung zu vermeiden. Weitere begleitende Verletzungen, wie faziale, abdominelle oder Weichteilverletzungen wurden hingegen nicht ausgeschlossen. Während des stationären Aufenthalts applizierte Medikamente wurden ebenfalls nicht analysiert.

Tabelle 2.1 Übersicht der Patientengruppen

Gruppen- Nummer	Gruppen- Bezeichnung	Gruppen- Merkmal
I	[TXT+FX]	Thoraxtrauma & singuläre Fraktur eines langen Röhrenknochens
II	[FX+FX]	Fraktur langer Röhrenknochen & Fraktur langer Röhrenknochen (= Vergleichsgruppe)
III	[FX]	Singuläre Fraktur langer Röhrenknochen (= Vergleichsgruppe)

2.2 Klinische Parameter und erhobene Daten

Das systematische Zusammentragen von relevanten klinischen und operativen Daten sowie von Verletzungsmustern erfolgte mittels der digital archivierten Patientenakten. Vorerkrankungen und Abschlussdiagnosen konnten dem intensivstationären und stationären Entlassungsbrief entnommen werden. Folgende Daten und Parameter wurden retrospektiv erhoben:

Demografische Daten

- Alter
- Geschlecht
- Größe
- *Body-Mass-Index* (BMI)
- Vorerkrankungen/Nebendiagnosen (anamnestisch und/oder radiologisch)

Klinische Verlaufsdaten

- Dauer des gesamten stationären Aufenthalts
- Dauer vom Unfallzeitpunkt bis zum Zeitpunkt der definitiven Frakturversorgung

Verletzungsgrad neurologisch

- *Glasgow Coma Scale* (GCS)

Verletzungsgrad allgemein

- ASA-Klassifikation
- *Abbreviated Injury Scale* (AIS)

- *Injury Severity Score (ISS)*

Verletzungsgrad thorakal

- Verteilung thorakaler Verletzungen
- *Abbreviated Injury Scale (AIS_{Thorax})*
- *Pulmonary Contusion Score (PCS)*
- *Thoracic Trauma Severity Score (TTS)*

Radiologische Diagnostik

- Radiologische Untersuchungen der Frakturen zwei bis vier, fünf bis sieben, elf bis 13 Wochen und sechs bis acht Monate nach definitiver Operation
- *The Radiographic Union Scale in Tibial Fractures (RUST)*
- Thorakales Röntgen oder thorakale Computertomographie (CT) zum Zeitpunkt der Patientenaufnahme

Knöcherner Verletzungen

- Traumaursache (Hochenergietrauma/Sturz ≥ 3 m vs. Niedrigenergietrauma/Sturz < 3 m)
- Körperseite der Fraktur
- Frakturlokalisierung und Frakturtyp gemäß der Klassifikation der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO-Klassifikation)
- Verteilung der offenen und geschlossenen Frakturen nach Tscherny und Oestern

Frakturversorgung

- Einzeitig/mehrzeitig
- Art der Frakturversorgung (Plattenosteosynthese, intramedulläre Nagelung, Fixateur externe, Schraubenosteosynthese, Kombination aus Cerclage und K-Drahtosteosynthese und konservative Therapie)
- Blutverlust bei definitiver operativer Versorgung
- OP-Dauer der definitiven operativen Versorgung
- Gesamtzahl der Operationen

2.3 Erfassung der Frakturheilung

2.3.1 The radiographic union scale in tibial fractures (RUST)

Zur Erfassung der Frakturheilung wurde in der vorliegenden Arbeit *The Radiographic Union Scale in Tibial Fractures* (RUST) verwendet. Der RUST ist ein radiologisches Scoring-System, um die Frakturheilung respektive die Kallusbildung standardisiert auf konventionellen Röntgenbildern bewerten zu können [Whelan et al. 2010, Leow et al. 2016]. Dabei erfolgte die retrospektive Untersuchung dieser bildgebenden Aufnahmen im digitalen Röntgenarchiv (INFINITT PACS, INFINITT Europe GmbH, Frankfurt am Main). Es wurden die Röntgenbilder der jeweiligen Fraktur zwei bis vier (Zeitpunkt t_1), fünf bis sieben (Zeitpunkt t_2), elf bis 13 Wochen (Zeitpunkt t_3) und sechs bis acht Monate (Zeitpunkt t_4) nach definitiver Operation untersucht, um den Frakturheilungsverlauf zu beurteilen. Zunächst wurde der RUST nur für Tibiafrakturen verwendet [Whelan et al. 2010]. Er ist jedoch auf alle Frakturen langer Röhrenknochen übertragbar [Whelan et al. 2010, Perlepe et al. 2013, Litrenta et al. 2015]. In diesem Fall kann der RUST auch als *Radiographic Union Scale* (RUS) betitelt werden [Perlepe et al. 2013].

Für die Berechnung des RUST werden die Kortikalices jeweils in der anterior-posterioren Ansicht sowie in der lateralen Ansicht im konventionellen Röntgenbild betrachtet [Whelan et al. 2010]. Hier wird maßgeblich auf die Kallusbildung sowie eine ggf. vorhandene Frakturlinie geachtet [Whelan et al. 2010]. Jeder Kortikalis wird, entsprechend der Frakturheilung in der radiologischen Darstellung, ein Wert von eins bis drei zugeschrieben [Whelan et al. 2010]. Die Summe aller Einzelwerte ergibt den Gesamtwert des RUST [Whelan et al. 2010]. Bei vier analysierten Kortikalices resultiert daraus ein minimaler Gesamtwert von vier bei ausbleibender Frakturheilung und ein Maximum von zwölf Punkten bei vollständiger Frakturheilung (vgl. Tabelle 2.2) [Whelan et al. 2010].

Tabelle 2.2 Frakturbewertung nach RUST

Wert für Kortikalis	Kallusbildung	Frakturlinie
1	abwesend	sichtbar
2	anwesend	sichtbar
3	anwesend	nicht sichtbar

Quelle: [Leow et al. 2016]

In der Abbildung 2.1 ist beispielhaft die konventionell radiologische anterior-posteriore sowie laterale Ansicht des rechten Femur zur Berechnung des RUST dargestellt. Den

Bildern ist zu entnehmen, dass die operative Versorgung der mehfragmentären Femurschaftfraktur mittels intramedullärer Marknagelosteosynthese erfolgte. In der anterior-posterioren Projektion beläuft sich der Wert für die laterale Kortikalis bei nicht mehr sichtbarer Frakturlinie sowie anwesendem Kallus auf drei, der Wert für die mediale Kortikalis bei noch sichtbarer Frakturlinie und anwesendem Kallus auf zwei. In der lateralen Projektion ist der Wert sowohl für die anteriore Kortikalis als auch für die posteriore Kortikalis zwei, da in beiden Fällen die Frakturlinie noch sichtbar ist und Kallus anwesend ist. Daraus ergibt sich ein RUST von neun.



Abbildung 2.1 Beispiel zur Berechnung des RUST

a. konventionelle Röntgenaufnahme des rechten Femur in anterior-posterioren Projektion; Wert für laterale Kortikalis: 3, Wert für mediale Kortikalis: 2. **b.** konventionelle Röntgenaufnahme des rechten Femur in lateraler Projektion; Wert für anteriore Kortikalis: 2, Wert für posteriore Kortikalis: 2. Hieraus ergibt sich ein RUST von neun. Die osteosynthetische Versorgung erfolgte mittels intramedullärer Nagelung mit proximaler und distaler Verriegelung.

Quelle: Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie des Universitätsklinikums Gießen GmbH

2.3.2 Definition von Frakturkonsolidierung

Die Frakturheilung respektive die Frakturkonsolidierung der Patienten wurde anhand des RUST evaluiert. Dabei konnten Litrenta et al. zeigen, dass ein RUST ≥ 10 von über 90 %

der untersuchenden Unfallchirurgen als konsolidierte Fraktur gewertet wird [Litrenta et al. 2015, Cooke et al. 2018]. Cooke et al. bestätigten dieses Ergebnis. In ihrer Arbeit zeigten sie, dass ein RUST ≥ 10 einer ausgezeichneten strukturellen und biomechanischen Stabilität entspricht [Cooke et al. 2018]. Folglich wurde in dieser Arbeit ein RUST < 10 als eine nicht konsolidierte Fraktur gewertet. Entsprechend wurden Frakturen mit einem RUST ≥ 10 als konsolidiert angesehen.

2.4 Erfassung von Frakturlokalisierung und Traumamechanismus

Die Erfassung der Frakturlokalisierung erfolgte nach Körperseite (links/rechts) und AO/OTA-Klassifikation. Weiterhin fand eine Einteilung der Patienten hinsichtlich des Traumamechanismus in die Kategorien Hochenergietrauma/Sturz ≥ 3 m und Niedrienergietrauma/Sturz < 3 m statt. Hinweise auf ein Hochenergietrauma sind dabei eine Fahrzeuggeschwindigkeit > 60 km/h, eine große Deformation des Fahrzeugs, das Eindringen von > 30 cm in die Passagierkabine, eine Bergungsdauer aus dem Fahrzeug > 20 min, ein Sturz > 6 m, ein Überrolltrauma, eine Fußgänger- oder Motorradkollision mit > 30 km/h oder die Trennung des Fahrers vom Motorrad [Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie e.V. 2023].

2.4.1 AO/OTA-Klassifikation

Die Fraktуреinteilung wurde in die vier Lokalisationen Humerus, Radius/Ulna (Unterarm), Femur und Tibia/Fibula (Unterschenkel) vorgenommen. Dazu wurde die von Müller erstmals beschriebenen AO/OTA-Klassifikation verwendet (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen/Orthopaedic Trauma Association) [Müller et al. 1990; Meinberg et al. 2018]. Es wird dabei die Frakturmorphologie vornehmlich langer Röhrenknochen mittels eines vierstelligen alphanumerischen Codes wiedergegeben. Die erste Ziffer steht für die Körperregion (Humerus=1, Radius und Ulna=2, Femur=3, Tibia und Fibula=4) und die zweite Ziffer für die Position innerhalb dieser Körperregion (1=proximal, 2=diaphysär, 3=distal) [Müller et al. 1990; Meinberg et al. 2018]. Die erste Ziffer (wenn 2 oder 4) wird seit der 2018 aktualisierten Klassifikation nochmals um ein R, U oder F (für Radius, Ulna oder Fibula) ergänzt [Meinberg et al. 2018]. Die dritte Stelle wird mit einem Buchstaben besetzt (A, B, C), der die Komplexität und Prognose der Fraktur beschreibt [Müller et al. 1990]. Hierbei wird zwischen Frakturen im Schaftbereich (einfache, Keil- oder komplexe Fraktur) und Gelenkfrakturen (extraartikulär, partiell artikulär und vollständig intraartikulär) unterschieden [Müller et al. 1990]. Die vierte Stelle subspezifiziert nochmals den Schweregrad der Fraktur nach leicht (1), mittel (2) oder schwer (3) [Müller et al. 1990]. Für spezielle Körperregionen wie beispielsweise die Hand oder den Fuß werden abgewandelte Codes verwendet [Meinberg et al. 2018]. Folglich

würde sich für eine einfache diaphysäre Keilfraktur des Femur die AO/OTA-Klassifikation 32 B1 ergeben (vgl. Abbildung 2.2).

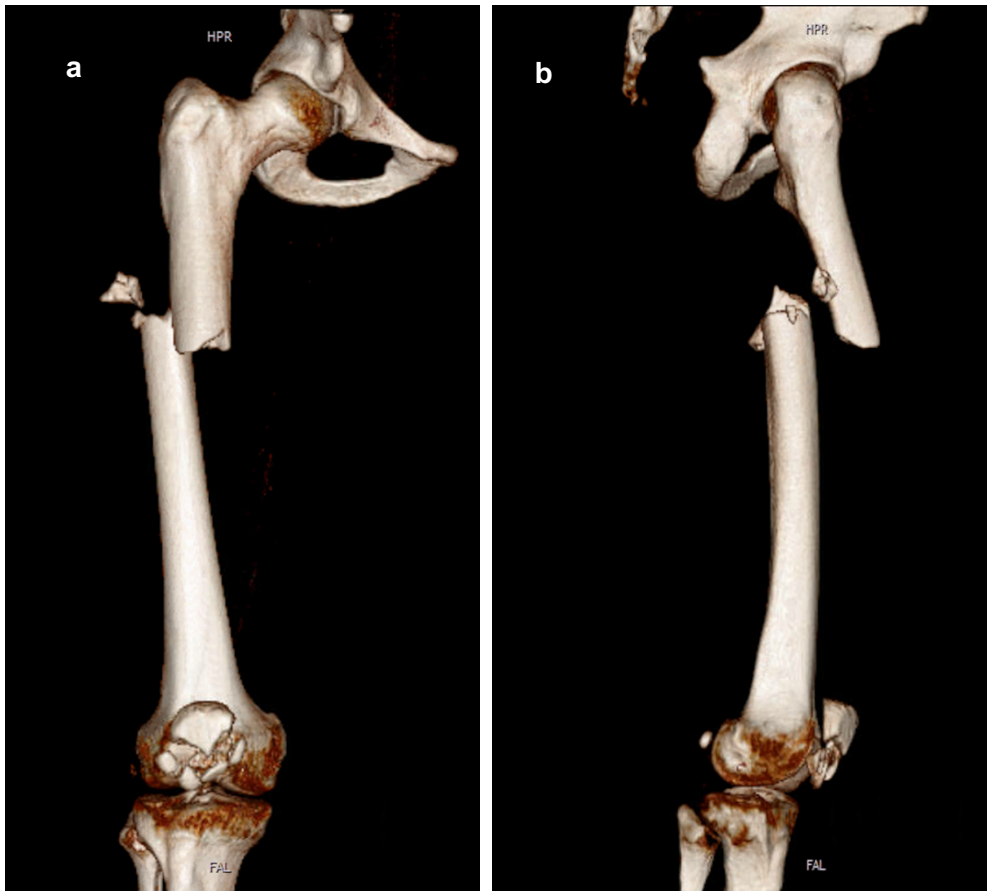


Abbildung 2.2 Beispiel für AO/OTA-Klassifikation

3D-Rekonstruktion einer CT-morphologischen Darstellung einer nach ventral dislozierten einfachen diaphysären Keilfraktur des rechten Femur. Dies entspricht einer 32 B1 Fraktur gemäß der AO/OTA-Klassifikation. a. Ansicht von ventral, b. Ansicht von lateral. Zusätzlich zeigt sich eine Trümmerfraktur der Patella.

Quelle: Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie des Universitätsklinikums Gießen GmbH

2.5 Erfassung des Traumas

Zur Beurteilung des Schweregrades eines Traumas lassen sich Skalenwertsysteme (sogenannte Scoring-Systeme) heranziehen. Diese basieren je nach Skalenwert (Score) auf anatomischen oder physiologischen Veränderungen. Somit kann eine Unterscheidung in globale, thoraxspezifische und neurologische Trauma-Scoring-Systeme erfolgen.

2.5.1 Globale Traumascores

In der vorliegenden Arbeit wurden zur Beurteilung des globalen Traumas die ASA-Klassifikation und der *Injury Severity Score*, der auf der *Abbreviated Injury Scale* beruht, ausgewählt.

2.5.1.1 ASA–Klassifikation

Das *American Society of Anesthesiologists' Physical Status Classification System* (oder kurz ASA[PS]-Klassifikation) dient der Bewertung des physischen Status der Patienten. Dabei findet eine Einteilung in sechs Kategorien von ASA I (normale, gesunde Patienten) bis ASA VI (erklärte hirntote Patienten, deren Organe zur Organspende entnommen werden) statt (vgl. Tabelle 2.3) [Hurwitz et al. 2017]. Da die ASA-Klassifikation ein Prädiktor für das postoperative Outcome sowie die Morbidität und Mortalität der Patienten ist, wurde sie in dieser Arbeit zur Graduierung des physischen Status der Patienten herangezogen [Wolters et al. 1996; Hackett et al. 2015].

Tabelle 2.3 ASA–Klassifikation

ASA–Klasse	Einteilungskriterium
I	Normale, gesunde Patienten
II	Patienten mit leichter Allgemeinerkrankung
III	Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung
IV	Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine konstante Bedrohung für das Leben darstellt
V	Moribunde Patienten, die ohne Operation voraussichtlich nicht überleben werden
VI	Hirntot erklärte Patienten, deren Organe zur Organspende entnommen werden

Quelle: [Hurwitz et al. 2017]

2.5.1.2 Abbreviated Injury Scale

Die *Abbreviated Injury Scale* (AIS), die erstmals von John D. States 1969 [States 1969] publiziert und im Folgenden von der *Association for the Assessment for Automotive Medicine* (AAAM) weiterentwickelt und optimiert wurde, ist ein globales anatomisches Scoring-System zur Beurteilung der Verletzungen, Prognose sowie Mortalität der Patienten [Association for the Advancement of Automotive Medicine 2020; Timmons et al. 2011]. Hierbei werden neun unterschiedliche Körperregionen unterschieden: Kopf, Gesicht, Hals, Thorax, Abdomen, Wirbelsäule, obere Extremitäten, untere Extremitäten und Sonstiges [Loftis et al. 2018]. Die Einteilung des Verletzungsgrads der einzelnen Körperregionen erfolgt auf einer ordinalen Skala von null bis sechs (leicht bis tödlich) (vgl. Tabelle 2.4) [Rau et al. 2017]. Ein hoher Score spiegelt demzufolge einen schwereren Verletzungsgrad und somit eine geringere Überlebenschance.

wieder [Timmons et al. 2011]. Die AAAM gibt regelmäßig revidierte sowie definierte AIS-Code-Listen heraus, anhand derer der Verletzungsgrad sowie die Score-Werte bestimmt werden können (vgl. Tabelle 2.5 für die Region Thorax). Es konnte gezeigt werden, dass der AIS mit der Mortalität positiv korreliert [Rau et al. 2017].

Tabelle 2.4 Abbreviated Injury Scale (AIS)

AIS-Code	Verletzungsgrad
1	Gering
2	Mäßig
3	Schwer, nicht lebensbedrohlich
4	Schwer, lebensbedrohlich
5	Kritisch, Überleben fraglich
6	Tödlich

Quelle: [Rau et al. 2017]

2.5.1.3 Injury Severity Score

Der *Injury Severity Score* (ISS) ist ein durch Baker 1974 konstruierter rein anatomischer Score, der auf Basis des AIS den Schweregrad aller Verletzungen der Patienten subsumiert und beurteilt [Baker et al. 1974]. Es werden die drei am schwersten verletzten Körperregionen (A,B,C) identifiziert, deren Punktwert quadriert und anschließend addiert wird [Baker et al. 1974]. Folglich gilt:

$$ISS = (AIS_{\text{Körperregion A}})^2 + (AIS_{\text{Körperregion B}})^2 + (AIS_{\text{Körperregion C}})^2$$

Ab einem ISS von ≥ 16 spricht man von einem Polytrauma [Javali et al. 2019]. Der ISS wird automatisch mit dem Maximalwert von 75 Punkten ($AIS_{\text{Körperregion A-C}} = 5$) beziffert, wenn für eine Körperregion ein AIS von sechs, sprich eine mit dem Leben nicht zu vereinbare Verletzung (z.B. Dekapitation), vorliegt [Javali et al. 2019]. Ein hoher ISS spricht für schwerere anatomische Verletzungen und korreliert mit einer schlechteren Prognose [Baker et al. 1974]. Ebenso steht der ISS in Zusammenhang mit einer verlängerten stationären Liegezeit [Athaniassidi et al. 2004] sowie Beatmungsdauer [Grubmüller et al. 2018]. Ebenfalls besteht eine positive Korrelation mit einer erhöhten Mortalität [Cevik und Abu-Zidan 2017; Eid et al. 2008].

2.5.2 Thoraxspezifische Traumascores

Thoraxspezifische Traumascores sind wichtig für die frühzeitige und adäquate Klassifizierung des Schweregrades von Thoraxverletzungen [Mommensen et al. 2012]. Die initiale Bewertung der thorakalen Verletzungsschwere ist die dominierende Determinante für den Ablauf der klinischen Versorgung sowie für den Zeitpunkt von chirurgischen Interventionen bei gleichzeitigen Frakturen [Pape et al. 2002; Pape 2008; Pape et al. 1993]. Durch entsprechend rechtzeitig eingeleitete therapeutische Maßnahmen, kann das Auftreten posttraumatischer Komplikationen verringert werden [Trupka et al. 1998; Stellin 1991]. Zur Beurteilung des Schweregrades des Thoraxtraumas wurden die *Abbreviated Injury Scale Thorax*, der *Pulmonray Contusion Score* und der *Thoracic Trauma Severity Score* verwendet.

2.5.2.1 Abbreviated Injury Scale Thorax

Die *Abbreviated Injury Scale Thorax* (AIS_{Thorax}) beschreibt die Teilregion Thorax im AIS. Wie bei allen Kategorien im AIS, erfolgt die Zuordnung des Schweregrades der Verletzung auf einer ordinalen Skala von 0 bis 6 (leicht bis tödlich) (vgl. Tabelle 2.5).

Tabelle 2.5 Abbreviated Injury Scale Thorax (AISThorax)

Punkte	Verletzung Thorax
1	Thoraxprellung
2	Einfache Rippen- oder Sternumfraktur
2	Größere Kontusion des Thorax, ohne Hämatothorax, Pneumothorax oder respiratorischer Einschränkung
3	Multiple Rippenfrakturen ohne respiratorische Einschränkung
3	Hämatothorax
3	Pneumothorax
3	Diaphragmaruptur
3	Lungenkontusion
4	Offene Wunden am Thorax
4	Instabiler Thorax
4	Pneumomediastinum
4	Myokardiale Kontusion ohne zirkulatorische Einschränkungen
4	Verletzungen des Perikards
5	Thoraxverletzungen mit größeren respiratorischen Einschränkungen (z.B. Lazeration der Trachea, Hämomediastinum)
5	Lazeration der Aorta
5	Myokardiale Ruptur oder Kontusion mit zirkulatorischen Einschränkungen

Quelle: [Committee on Medical Aspects of Automotive Safety 1971]

Neuere Untersuchungen konnten zeigen, dass der AIS_{Thorax} nicht mit einer verlängerten Hospitalisierungsdauer, intensivstationären Dauer sowie längeren Beatmungszeit einhergeht. Zudem korreliert der AIS_{Thorax} nicht mit der Komplikations- und Sterblichkeitsrate [Chrysou et al. 2017]. In der vorliegenden Arbeit wurden zur besseren Erfassung des Thoraxtraumas die AIS_{Thorax} Werte aller thorakalen Verletzungen addiert und zu einem Gesamtwert zusammengefasst.

2.5.2.2 Pulmonary Contusion Score

Aufgrund der Tatsache, dass Lungenkontusionen nach Läsionen des knöchernen Thorax die häufigste Verletzung bei einem Thoraxtrauma darstellen und sich bei 30 %–60 % der polytraumatisierten Patienten finden lassen, wurde in dieser Arbeit mit dem *Pulmonary Contusion Score* (PCS) ein Scoring-System gewählt, das den isolierten Schweregrad einer Lungenkontusion widerspiegelt [Trupka et al. 1998; Mommsen et al. 2012]. Der PCS wurde im Jahre 1999 von Tyburski et al. vorgeschlagen und gibt kontusionsbedingte Lungenveränderungen an, die in konventionellen Thorax-Röntgenaufnahmen dargestellt sind [Tyburski et al. 1999; Bryant 1999]. Im Rahmen dessen werden die beiden Lungenhälften in ein oberes, mittleres und unteres Drittel unterteilt [Mommsen et al. 2012]. Die Graduierung der kontusionellen Pathologien in jedem pulmonalen Drittel erfolgt in Abhängigkeit von ihrem Schweregrad mit einem Punktwert von eins bis drei [Mommsen et al. 2012]. Folglich können maximal 18 Punkte, also neun Punkte pro Lungenflügel erreicht werden. Ein PCS von ein bis zwei gilt dabei als milde, ein PCS von drei bis neun als mäßige und ein PCS von zehn bis 18 als starke Lungenkontusion (vgl. Tabelle 2.6) [Mommsen et al. 2012]. Für die Befundung von Thorax-CT-Bildern, wurde in der vorliegenden Arbeit dasselbe Prinzip zur Berechnung des PCS angewandt wie bei konventionellen Thorax-Röntgenaufnahmen. Die Abbildung 2.3 zeigt beispielhaft eine axiale CT-Aufnahme des Thorax in arterieller Phase im Rahmen einer Schockraumspirale. Es sind bilaterale Hyperdensitäten im Bereich des Lungenparenchyms im Sinne ausgeprägter Lungenkontusionen zu erkennen.

Tabelle 2.6 Pulmonary Contusion Score (PCS)

PCS	Schweregrad der Lungenkontusion
1–2	mild
3–9	mäßig
10–18	stark

Quelle: [Mommsen et al. 2012]

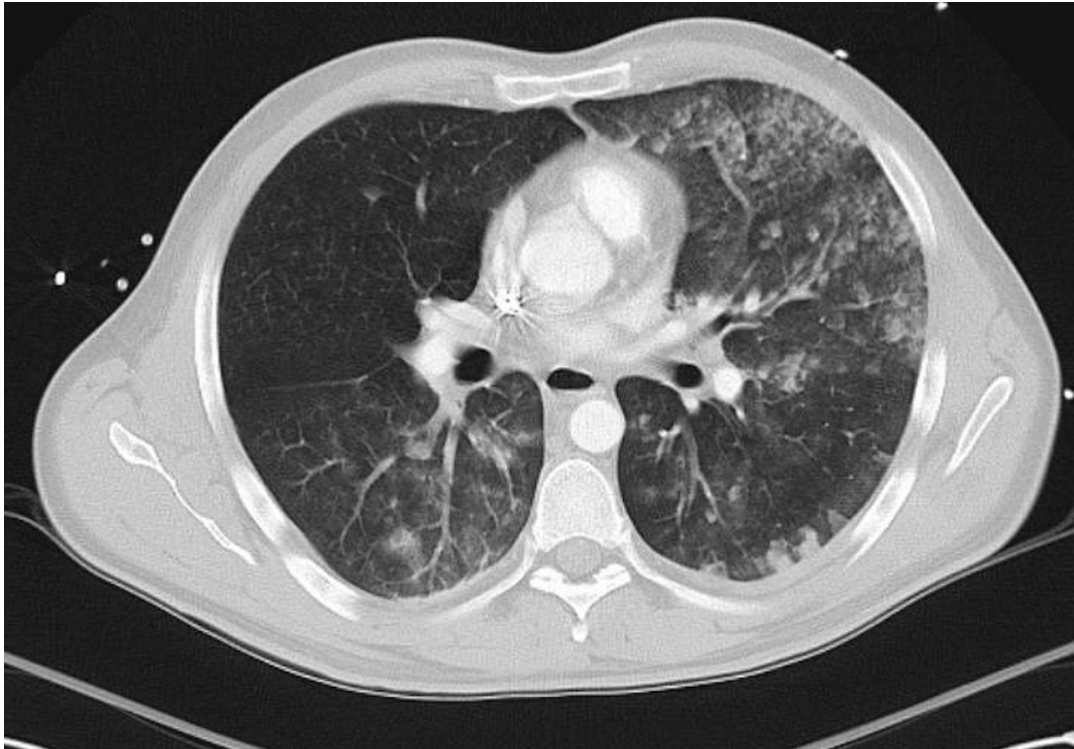


Abbildung 2.3 Axiale CT-Aufnahme des Thorax mit Kontrastmittel in arterieller Phase im Rahmen einer Schockraumspirale

Es zeigen sich bilaterale Hyperdensitäten im Bereich des Lungenparenchyms im Sinne ausgeprägter Lungenkontusionen mit Fokus auf die linke Lunge. Die rechte Lunge bzw. der rechte Oberlappen präsentieren sich weniger kompensiert.

Quelle: Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie des Universitätsklinikums Gießen GmbH

2.5.2.3 Thoracic Trauma Severity Score

Der von Pape et al. entwickelte *Thoracic Trauma Severity Score* (TTS) beruht im Unterschied zu dem zuvor genannten Score auf fünf anatomischen und physiologischen Parametern, die zum Zeitpunkt der Patientenaufnahme evaluiert werden [Pape et al. 2000]. Damit bildet der TTS den Schweregrad eines Thoraxtraumas im Vergleich zum PCS umfassender ab. Zu den Parametern zählen zum einen der Oxygenierungsindex nach Horowitz (P_aO_2/F_iO_2), der das Verhältnis des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks zur inspiratorischen Sauerstoffkonzentration angibt [Pape et al. 2000]. Zum anderen werden die Anzahl der Rippenfrakturen, die Ausdehnung der Lungenkontusionen, die Pleurabeteiligung im Rahmen von Pneumo- und Hämatothoraces, und das Alter der Patienten betrachtet [Pape et al. 2000]. Diesen Kenngrößen werden jeweils Punkte von null, eins, zwei, drei oder fünf zugeordnet und im Anschluss addiert, wodurch ein Maximalwert von 25 Punkten erreicht werden kann (vgl. Tabelle 2.7) [Pape et al. 2000]. Jedoch wurde seitens Pape et al. kein definierter Grenzwert für ein schweres Thoraxtrauma angegeben. Dennoch kann bei einem höheren Score-Wert von einem gravierenderem Thoraxtrauma ausgegangen werden [Pape et al. 2000].

Da in dem vorliegenden Datensatz der Oxygenierungsindex der Patienten nicht dokumentiert beziehungsweise einzusehen war, wurde behelfsmäßig für die Bestimmung des TTS jeweils von dem minimalen ($TTS_{\min.}$) sowie maximalen ($TTS_{\max.}$) Punktwert des Horowitz-Quotienten ausgegangen. Daraus ergibt sich approximativ ein Gesamtpunktebereich, in dem mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit der reale TTS liegt.

Tabelle 2.7 Thoracic Trauma Severity Score (TTS)

Punkte	PaO_2/F_iO_2 [mmHg]	Rippenfraktur	Kontusion	Pleurabeteiligung	Alter [Jahre]
0	> 400	0	Keine	Keine	< 30
1	300–400	1–3	1 Lappen einseitig	Pneumothorax	30–41
2	200–300	3–6	1-2 Lappen einseitig	Hämatothorax/ Hämatopneumothorax einseitig	42–54
3	150–200	> 3	< 2 Lappen beidseitig	Hämatothorax/ Hämatopneumothorax beidseitig	55–70
5	< 150	Instabiler Thorax	≥ 2 Lappen beidseitig	Spannungspneumothorax	> 70

P_aO_2 arterieller Sauerstoffpartialdruck, F_iO_2 inspiratorische Sauerstoffkonzentration
Quelle: [Pape et al. 2000]

2.5.3 Neurologische Scoring-Systeme - Glasgow Coma Scale

Die *Glasgow Coma Scale* (GCS), die erstmals 1974 von Graham Teasdale und Bryan Jennett beschrieben wurde, ist ein präklinisches sowie klinisches Hilfsinstrument um den Bewusstseinszustand von Patienten und damit sekundär deren Schädel-Hirn-Trauma (SHT) zu bemessen [Teasdale und Jennett 1974]. Der Score setzt sich aus der Summe der Werte für das Öffnen der Augen (ein bis maximal vier Punkte), der bestmöglichen verbalen Antwort (ein bis maximal fünf Punkte) und der besten motorischen Antwort (ein bis maximal sechs Punkte) zusammen (vgl. Tabelle 2.8) [Oestern und Kabus 1997; Teasdale und Jennett 1974]. Somit rangiert der Gesamtwert je nach Bewusstseinszustand zwischen drei und 15 Punkten. Im Falle eines intubierten und beatmeteten Patienten resultiert ein GCS von drei. Für einen Patienten, der lediglich auf Ansprache erweckbar ist, als beste verbale Reaktion einzelne Worte von sich gibt und dessen beste motorische Reaktion eine ungezielte Bewegung auf einen Schmerzreiz ist, ergibt sich folglich ein GCS von zehn.

Tabelle 2.8 Glasgow Coma Scale (GCS)

Punkte	Augen öffnen	Beste verbale Reaktion	Beste motorische Reaktion
6	—	—	Bei Aufforderung
5	—	Orientiert	Gezielte Bewegung bei Schmerzreiz
4	Spontan	Desorientiert	Ungezielte Bewegung bei Schmerzreiz
3	Bei Ansprache	Einzelne Worte	Beugesynergismen
2	Auf Schmerzreiz	Sinnlose Worte	Streckesynergismen
1	Kein	Keine	Keine

Quelle: [Oestern und Kabus 1997; Teasdale und Jennett 1974]

Das SHT kann anhand der GCS in ein leichtes SHT (Grad 1, GCS 13–15) mittleres SHT (Grad 2, GCS 9–12) und schweres SHT (Grad 3, GCS 3–8) eingeteilt werden [Aschenbrenner und Biberthaler 2020]. In der vorliegenden Arbeit wurde die GCS dazu verwendet, ein mittleres und schweres SHT (soweit ein GCS von drei nicht narkosebedingt war) der Patienten auszuschliessen.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit freundlicher Unterstützung von Herrn Prof. Dr. rer. nat. Thaqif El Khassawna, wissenschaftlicher Mitarbeiter des Labors für experimentelle Unfallchirurgie im medizinischen Forschungszentrum Seltersberg der Justus-Liebig-Universität Gießen, Frau Nike Walter, wissenschaftliche Mitarbeiterin der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie am Universitätsklinikum Regensburg und Frau Dr. biol. hom. Stefanie Kern, wissenschaftliche Mitarbeiterin des Labors für experimentelle Unfallchirurgie im medizinischen Forschungszentrum Seltersberg der Justus-Liebig-Universität Gießen sowie im Institut für physikalische Festkörperchemie der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Die biometrische statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel Version 1809 (Microsoft Corporation, Microsoft Excel, Richmond, WA, USA) sowie mit dem Statistikprogramm SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) Version 24.0 (IBM, SPSS Inc., Armonk, NY, USA). Für alle Variablen wurden eine deskriptive Statistik berechnet. Stetige Variablen wurden durch den Mittelwert und die Standardabweichung ausgedrückt. Um festzustellen, ob die Verteilung für parametrische Tests geeignet ist,

wurden der Shapiro-Wilk-Test und der Levene-Test verwendet. Für Vergleiche zwischen den stetigen Variablen wurde eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) mit einem Tukey-Post-Hoc-Test durchgeführt. Beim Vergleich der Traumascores zwischen den Gruppen konnte nicht von einer Normalverteilung und Varianzhomogenität ausgegangen werden (Levene-Test $p < 0,05$, Shapiro-Wilk-Test $p < 0,05$). Daher wurde zum Vergleich der Kruskal-Wallis-Test herangezogen. Der Chi-Quadrat-Test wurde zum Vergleich kategorialer Variablen verwendet. Die Korrelationen wurden unter Verwendung des Pearson-Korrelationskoeffizienten r berechnet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,01$ festgesetzt.

Zur Berechnung der Stichprobengröße wurde G*power Software Version 3.1.9.7 (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland) verwendet [Faul et al. 2007]. Die Effektgröße wurde mit der nichtparametrischen Effektgrößenberechnungsmethode [McGraw und Wong 1992] berechnet und auf 0,5 festgelegt, die Signifikanzgrenze wurde auf einen p-Wert von 0,05 und die Analysestärke auf 0,80 festgesetzt. Unter Berücksichtigung von drei verschiedenen Patientengruppen mit zehn Variablen wurde eine Gesamtstichprobengröße von 74 Patienten berechnet, mit gleichmäßiger Verteilung auf drei Gruppen. Die Anzahl der Variablen wurde so festgelegt, dass sie mindestens die demografischen Daten und Traumascores der Probanden abdeckt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv und Gruppenzuordnung

Insgesamt wurden 762 Patientenfälle aus der Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie des Universitätsklinikums Gießen GmbH, zwischen Januar 2008 und Dezember 2017 untersucht. Von diesen Patienten konnten 113 das Einschlusskriterium - Vorhandensein von Röntgenbildern der Fraktur sechs bis acht Monate nach definitiver Frakturversorgung (Osteosynthese oder konservative Therapie) - erfüllen und aufgeteilt in drei Gruppen in die Studie eingeschlossen werden. Darunter entfielen 44 Patienten auf die erste Gruppe [TXT+FX], die sich aus zwölf (27,3%) weiblichen und 32 (72,7%) männlichen Teilnehmern zusammensetzte. Bei der zweiten Gruppe [FX+FX] bestand das Kollektiv aus insgesamt 31 Patienten, wobei sechs (19,4%) weibliche und 25 (80,6%) männliche Probanden gezählt wurden. Die dritte Gruppe [FX] umfasste 38 Personen. Darunter 14 (36,8%) weibliche und 24 (63,2%) männliche Patienten. Das Alter betrug im arithmetischen Mittel in Gruppe I $46,1 \pm 19,1$ Jahre, in Gruppe II $48,8 \pm 12,7$ Jahre und in Gruppe III $41,4 \pm 20,5$ Jahre. Der BMI belief sich in der Kohorte I durchschnittlich auf $26,5 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$. In der Kohorte II bezifferte sich der mittlere BMI auf $27,8 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$ und in der Kohorte III ergab der durchschnittliche BMI $27,6 \pm 7,1 \text{ kg/m}^2$. Dabei zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich Alter ($p=0,22$), Geschlecht ($p=0,28$) und BMI ($p=0,72$). Einen Überblick liefert Tabelle 3.1.

Tabelle 3.1 Demografische und anthropometrische Daten des Studienkollektivs

	[TXT+FX]	[FX+FX]	[FX]
Patienten n [-]	44	31	38
Alter M \pm SD [Jahre]	$46,1 \pm 19,1$	$48,8 \pm 12,7$	$41,4 \pm 20,5$
BMI M \pm SD [kg/m^2]	$26,5 \pm 4,7$	$27,8 \pm 4,6$	$27,6 \pm 7,1$
Frauen n [-] (Anteil in %)	12 (27,3)	6 (19,4)	14 (36,8)
Männer n [-] (Anteil in %)	32 (72,7)	25 (80,6)	24 (63,2)

Die Tabelle gibt die demografischen und anthropometrischen Daten der Patienten in absoluten Zahlen an (n). In Klammern befindet sich der relative Anteil der Patienten. Das Alter und den BMI betreffend, sind Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) dargestellt. Es zeigt sich, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen in Bezug auf Alter ($p=0,22$), Geschlecht ($p=0,28$) und BMI ($p=0,72$) bestanden.

3.2 Komorbiditäten des Studienkollektivs

Zur Beurteilung des Einflusses weiterer Faktoren auf die Frakturheilung, wurden die Komorbiditäten des Studienkollektivs erhoben. Hierbei wurde der Fokus auf kardiale,

endokrinologische, infektiöse, rheumatische und neurologische Erkrankungen gerichtet, die die Frakturheilung negativ beeinflussen können. Die drei häufigsten Komorbiditäten in Gruppe I waren dabei die arterielle Hypertonie (25,0%), die Hypothyreose (15,9%) und der Nikotinabusus (15,9%). In Gruppe II waren die Patienten am häufigsten zusätzlich an der arteriellen Hypertonie (35,5%), dem Nikotinabusus (22,6%) und dem Alkoholabusus (12,9%) erkrankt. Die Arterielle Hypertonie (23,7%), die Adipositas (10,5%) und der Diabetes mellitus (10,5%) waren in Gruppe III die häufigsten Nebendiagnosen. Eine vollständige Übersicht zu den Nebenerkrankungen der untersuchten Patienten gibt Tabelle 3.2. Es zeigte sich, dass die Komorbiditäten keinen signifikanten Einfluss auf die Konsolidierungsrate der Frakturen ausübten ($r=0,03$, $p=0,75$).

Tabelle 3.2 Komorbiditäten des Studienkollektivs

	[TXT+FX]	[FX+FX]	[FX]
Koronare Herzkrankheit n [-] (Anteil in %)	3 (6,8)	1 (2,2)	4 (10,5)
Kardiale Arrhythmie n [-] (Anteil in %)	2 (4,6)	2 (6,5)	2 (5,3)
Herzinsuffizienz n [-] (Anteil in %)	2 (4,6)	2 (6,5)	2 (5,3)
Arterielle Hypertonie n [-] (Anteil in %)	11 (25,0)	11 (35,5)	9 (23,7)
Arterielle Verschlusskrankheit n [-] (Anteil in %)	2 (4,6)	0 (0)	0 (0)
Diabetes mellitus n [-] (Anteil in %)	2 (4,6)	2 (6,5)	4 (10,5)
Osteoporose n [-] (Anteil in %)	2 (4,6)	3 (9,7)	0 (0)
Hypothyreose n [-] (Anteil in %)	7 (15,9)	1 (2,2)	3 (7,9)
Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises n [-] (Anteil in %)	1 (2,3)	0 (0)	2 (5,3)
Niereninsuffizienz n [-] (Anteil in %)	0 (0)	0 (0)	1 (2,6)
Zerebraler Insult n [-] (Anteil in %)	1 (2,3)	1 (2,2)	2 (5,3)
Depression n [-] (Anteil in %)	4 (9,1)	0 (0)	0 (0)
Epilepsie n [-] (Anteil in %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alkoholabusus n [-] (Anteil in %)	4 (9,1)	4 (12,9)	0 (0)
Hyperparathyreodismus n [-] (Anteil in %)	0 (0)	0 (0)	1 (2,6)
Hypoparathyreodismus n [-] (Anteil in %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nikotinabusus n [-] (Anteil in %)	7 (15,9)	7 (22,6)	0 (0)
Tumorerkrankung n [-] (Anteil in %)	1 (2,3)	0 (0)	0 (0)
Lungenerkrankung n [-] (Anteil in %)	3 (6,8)	0 (0)	3 (7,9)
Hyperthyreose n [-] (Anteil in %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Adipositas n [-] (Anteil in %)	3 (6,8)	3 (9,7)	4 (10,5)
HIV-Infektion n [-] (Anteil in %)	2 (4,6)	0 (0)	0 (0)
Erkrankung des Nervensystems n [-] (Anteil in %)	1 (2,3)	0 (0)	1 (2,6)
Drogenabusus n [-] (Anteil in %)	2 (4,6)	1 (2,2)	0 (0)
Lebererkrankung n [-] (Anteil in %)	1 (2,3)	1 (2,2)	0 (0)

Die Tabelle listet die erhobenen Nebendiagnosen der untersuchten Patienten auf. Angegeben sind die Anzahl der Patienten (n). In Klammern befindet sich der relative Anteil der Patienten. Die Komorbiditäten zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Konsolidierungsrate der Frakturen ($r=0,03$, $p=0,75$). *HIV* Humanes Immundefizienz Virus.

3.3 Globale und neurologische Traumascores

In allen drei untersuchten Gruppen wurden die globalen und neurologischen Traumascores ASA-Klassifikation, ISS und GCS erhoben. Die GCS belief sich im arithmetischen Mittel in der Kohorte mit Thoraxtrauma und Fraktur eines langen Röhrenknochens auf $12 \pm 5,1$, in der Kohorte mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen auf $13,4 \pm 3,8$ und in der Kohorte mit singulärer Fraktur auf $13,4 \pm 3,8$. Die ASA-Klassifikation war im Durchschnitt in der ersten Gruppe $2,5 \pm 0,8$, in der zweiten Gruppe $2,3 \pm 0,7$ und in der dritten Gruppe $2,4 \pm 0,9$. Der ISS betrug $24,9 \pm 9,1$ in [TXT+FX], $3,7 \pm 3,6$ in [TXT+FX] und $11,9 \pm 10,6$ in [FX]. Eine Übersicht über die Mittelwerte und Standardabweichungen der drei globalen Traumascores ist der Tabelle 3.3 zu entnehmen.

Tabelle 3.3 Globale Traumascores

	[TXT+FX]	[FX+FX]	[FX]
GCS M \pm SD [-]	12 \pm 5,1	13,4 \pm 3,8	13,4 \pm 3,8
ASA M \pm SD [-]	2,5 \pm 0,8	2,3 \pm 0,7	2,4 \pm 0,9
ISS M \pm SD [-]	24,9 \pm 9,1	13,7 \pm 3,6	11,9 \pm 10,6

Die Tabelle fasst die ermittelten globalen Traumascores in den drei untersuchten Gruppen mit Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) zusammen. ISS - Injury Severity Scale. GCS - Glasgow Coma Scale. ASA - American Society of Anesthesiologists.

3.3.1 Glasgow Coma Scale

In der Abbildung 3.1 ist der GCS der drei Gruppen mittels Boxplot dargestellt. Die Boxen enthalten den Median als horizontalen Strich und werden begrenzt durch das obere und untere Quartil. Die Spannweite erfasst den gesamten Umfang des GCS in der jeweiligen Gruppe. Die Punkte spiegeln statistische Ausreißer wider. Der mediane GCS in der Kohorte mit Thoraxtrauma und Fraktur eines langen Röhrenknochens belief sich auf 15 mit einem Interquartilabstand von 4,5 und einer Spannweite von zwölf. Der Median des GCS in der Kohorte mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen war 15 mit einem Interquartilabstand von null und einer Spannweite von zwölf. In der Kohorte mit singulärer Fraktur bezifferte sich der mediane GCS auf 15 mit einem Interquartilabstand von eins und einer Spannweite von zwölf. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen GCS und Frakturkonsolidierung in Gruppe I und II ($r = -0,20$, $p = 0,20$) sowie Gruppe III ($r = 0,23$, $p = 0,18$).

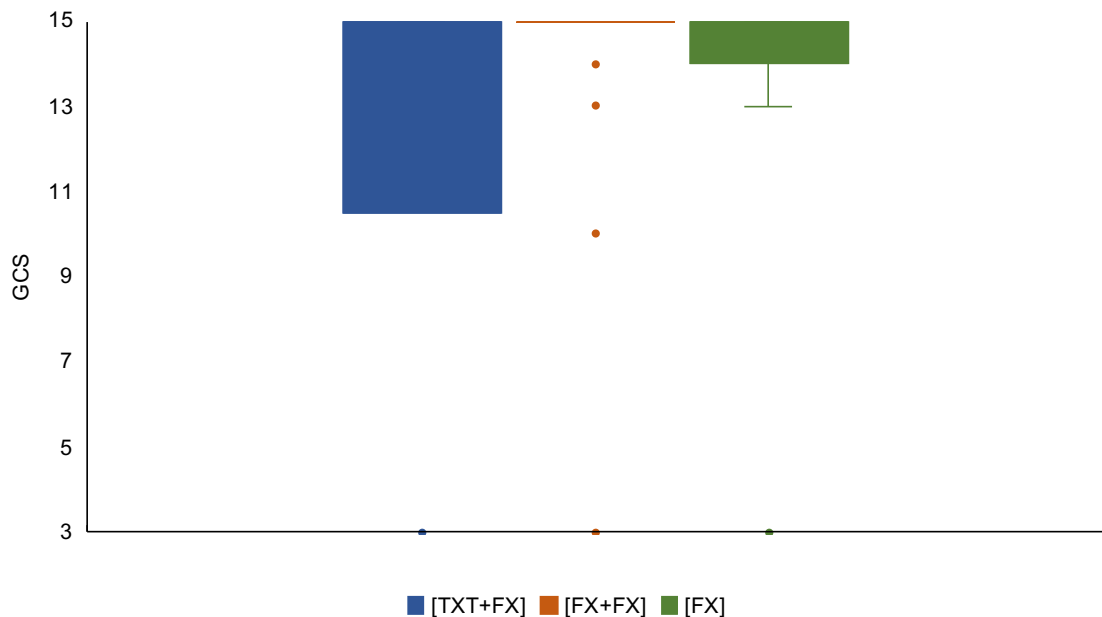


Abbildung 3.1 Boxplot-Darstellung des GCS

Die Boxen enthalten den Median als horizontalen Strich und werden begrenzt durch das obere und untere Quartil. Die Spannweite erfasst den gesamten Umfang des GCS in der jeweiligen Gruppe. Die Punkte spiegeln statistische Ausreißer wider. Es fand sich keine Korrelation zwischen GCS und Frakturkonsolidierung in Gruppe I und II ($r=-0,20$, $p=0,20$) sowie Gruppe III ($r=0,23$, $p=0,18$). [TXT+FX]: Median 15; Interquartilabstand 4,5; Spannweite 12. [FX+FX]: Median 15; Interquartilabstand 0; Spannweite 12. [FX]: Median 15; Interquartilabstand 1; Spannweite 12. GCS - Glasgow Coma Scale.

3.3.2 ASA-Klassifikation

In der Abbildung 3.2 ist die ASA-Klassifikation der drei Gruppen mittels Boxplot dargestellt. Die Boxen enthalten den Median als horizontalen Strich und werden begrenzt durch das obere und untere Quartil. Die Spannweite erfasst den gesamten Umfang der ASA-Klassifikation in der jeweiligen Gruppe. Die Punkte spiegeln statistische Ausreißer wider. Die mediane ASA-Klassifikation in der Gruppe mit Thoraxtrauma und Fraktur eines langen Röhrenknochens belief sich auf zwei mit einem Interquartilabstand von eins und einer Spannweite von vier. Der Median der ASA-Klassifikation in der Gruppe mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen war zwei mit einem Interquartilabstand von eins und einer Spannweite von drei. In der Gruppe mit singulärer Fraktur bezifferte sich die mediane ASA-Klassifikation auf zwei mit einem Interquartilabstand von eins und einer Spannweite von drei. In der statistischen Auswertung bestand keine Korrelation zwischen ASA-Einteilung und Frakturkonsolidierung ($r=0,14$, $p=0,22$).

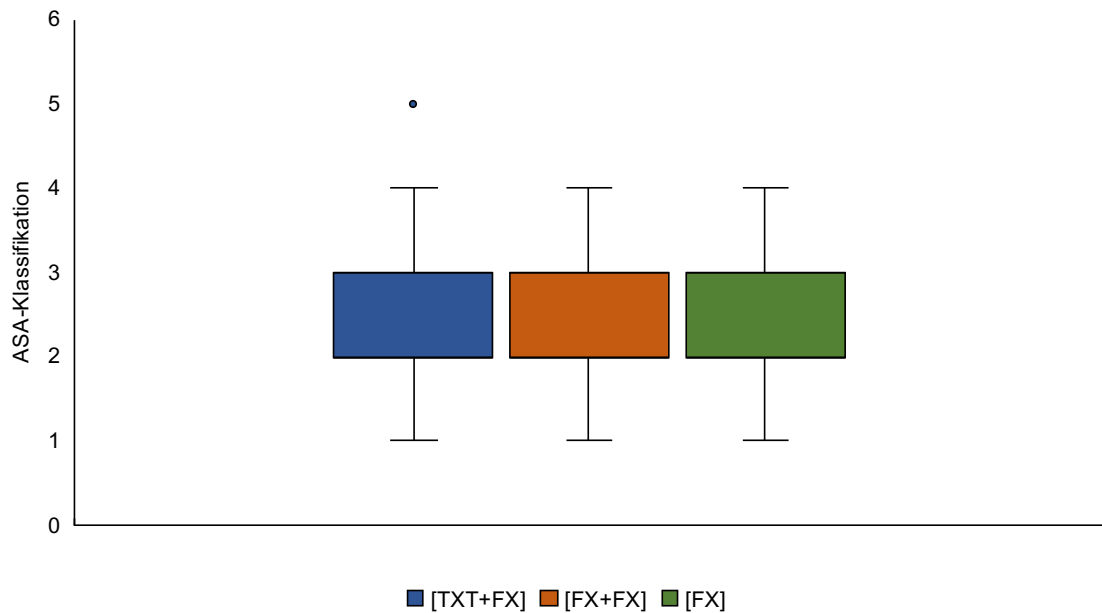


Abbildung 3.2 Boxplot-Darstellung der ASA-Klassifikation

Die Boxen enthalten den Median als horizontalen Strich und werden begrenzt durch das obere und untere Quartil. Die Spannweite erfasst den gesamten Umfang der ASA-Klassifikation in der jeweiligen Gruppe. Die Punkte spiegeln statistische Ausreißer wider. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen ASA-Klassifikation und Frakturkonsolidierung ($r=0,14$, $p=0,22$). [TXT+FX]: Median 2; Interquartilabstand 1; Spannweite 4. [FX+FX]: Median 2; Interquartilabstand 1; Spannweite 3. [FX]: Median 2; Interquartilabstand 1; Spannweite 3. ASA - American Society of Anesthesiologists.

3.3.3 Injury Severity Scale

In der Abbildung 3.3 ist der ISS der drei Gruppen mittels Boxplot dargestellt. Die Boxen enthalten den Median als horizontalen Strich und werden begrenzt durch das obere und untere Quartil. Die Spannweite erfasst den gesamten Umfang des ISS in der jeweiligen Gruppe. Die Punkte spiegeln statistische Ausreißer wider. Der mediane ISS in der Kohorte mit Thoraxtrauma und Fraktur eines langen Röhrenknochens belief sich auf 22 mit einem Interquartilabstand von 10,25 und einer Spannweite von 50. Der Median des ISS in der Kohorte mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen war 14 mit einem Interquartilabstand von fünf und einer Spannweite von 17. In der Kohorte mit singulärer Fraktur bezifferte sich der mediane ISS auf 8,5 mit einem Interquartilabstand von 9,25 und einer Spannweite von 46. Der ISS war in Gruppe I signifikant höher als in Gruppe II ($p<0,001$) und Gruppe III ($p<0,001$). Der ISS der Gruppen II und III unterschied sich nicht ($p=0,66$). Die Korrelation zwischen ISS und Frakturkonsolidierung war nicht signifikant ($r=0,17$, $p=0,07$).

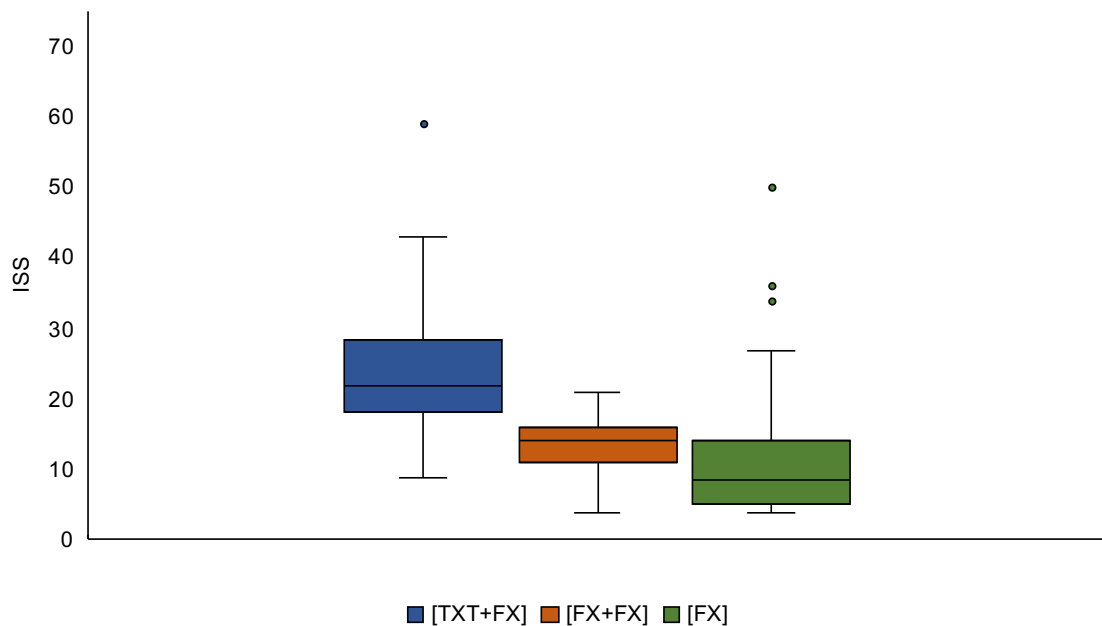


Abbildung 3.3 Boxplot-Darstellung des ISS

Die Boxen enthalten den Median als horizontalen Strich und werden begrenzt durch das obere und untere Quartil. Die Spannweite erfasst den gesamten Umfang des ISS in der jeweiligen Gruppe. Die Punkte spiegeln statistische Ausreißer wider. Der ISS war in Gruppe I signifikant höher als in Gruppe II ($p < 0,001$) und Gruppe III ($p < 0,001$). Der ISS der Gruppen II und III unterschied sich nicht ($p = 0,66$). Die Korrelation zwischen ISS und Frakturkonsolidierung war nicht signifikant ($r = 0,17$, $p = 0,07$). [TXT+FX]: Median 22; Interquartilabstand 10,25; Spannweite 50. [FX+FX]: Median 14; Interquartilabstand 5; Spannweite 17. [FX]: Median 8,5; Interquartilabstand 9,25; Spannweite 46. ISS - Injury Severity Scale.

3.4 Traumamechanismus und Hospitalisierungsdauer

Die Traumamechanismus der Patienten wurde nach Hochenergietrauma/Sturz ≥ 3 m und Niedrigenergietrauma/Sturz < 3 m unterschieden. Es erlitten in Gruppe I 37 (84,1%), in Gruppe II 20 (64,5%) und in Gruppe III 23 (60,5%) Studienteilnehmer ein Hochenergietrauma beziehungsweise einen Sturz aus ≥ 3 m Höhe. Ein Niedrigenergietrauma beziehungsweise einen Sturz < 3 m zogen sich in der ersten Kohorte sieben (15,9%), in der zweiten Kohorte elf (35,5%) und in der dritten Kohorte 15 (39,5%) Probanden zu. In [TXT+FX] waren die Patienten, die ein Hochenergietrauma/Sturz ≥ 3 m erlitten, im arithmetischen Mittel $42,51 \pm 17,36$ Jahre alt und die Patienten, die ein Niedrigenergietrauma/Sturz < 3 m erlitten, $65,14 \pm 17,29$ Jahre alt. Das mittlere Alter der Patienten in [FX+FX], bei denen ein Hochenergietrauma beziehungsweise einen Sturz aus ≥ 3 m Höhe das Trauma bedingte, war $46,05 \pm 11,18$ Jahre. Bei den Patienten, bei denen ein Niedrigenergietrauma beziehungsweise einen Sturz < 3 m ursächlich für das Trauma war, lag das Durchschnittsalter bei $53,82 \pm 14,23$ Jahren. In [FX] belief sich das mittlere Alter der Patienten, die sich ein Hochenergietrauma beziehungsweise einen Sturz aus ≥ 3 m Höhe zuzogen, auf $33,74 \pm 16,95$ Jahre und das mittlere Alter der Patienten, die sich ein

Niedrigenergietrauma respektive einen Sturz < 3 m zuzogen, auf $53,07 \pm 20,41$ Jahre. Die gesamtstationäre Aufenthaltsdauer belief sich auf $21,6 \pm 12,1$ Tage für [TXT+FX], $16,8 \pm 7,9$ Tage für [FX+FX] und $14,4 \pm 11,1$ Tage für [FX] (vgl. Tabelle 3.4). Dabei zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Traumamechanismus ($p=0,04$). Der Tukey-Post-Hoc-Test ergab jedoch einen signifikanten Unterschied ($p=0,009$) zwischen Gruppe I und Gruppe III in Bezug auf die gesamtstationäre Aufenthaltsdauer (7,87; 99 %-CI [0,08; 14,38]).

Tabelle 3.4 Traumamechanismus und Hospitalisierungsdauer innerhalb der Patientengruppen

	[TXT+FX]	[FX+FX]	[FX]
Hochenergietrauma/Sturz ≥ 3 m n [-] (Anteil in %)	37 (84,1)	20 (64,5)	23 (60,5)
Niedrigenergietrauma/Sturz < 3 m n [-] (Anteil in %)	7 (15,9)	11 (35,5)	15 (39,5)
Gesamtstationäre Aufenthaltsdauer M \pm SD [Tage]	21,6 \pm 12,1	16,8 \pm 7,9	14,4 \pm 11,1

Die Tabelle zeigt die absolute Anzahl der Patienten (n) nach Traumaursache (Hochenergietrauma/Sturz ≥ 3 m und Niedrigenergietrauma/Sturz < 3 m). In Klammern befindet sich der relative Anteil der Patienten. Die gesamtstationäre Aufenthaltsdauer wurde durch Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) ausgedrückt. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Traumaursache ($p=0,04$). Die gesamtstationäre Aufenthaltsdauer unterschied sich signifikant zwischen Gruppe I und Gruppe III ($p=0,009$; 7,87; 99 %-CI [0,08; 14,38]).

3.5 Frakturcharakteristika

Die Unterscheidung der Frakturcharakteristika erfolgte nach AO-Klassifikation sowie nach offener bzw. geschlossener Fraktur gemäß der Klassifikation nach Tscherny und Oestern. In Gruppe I entfielen die meisten Frakturen auf den distalen Radius ($n=9$, 20,45%) und diaphysären Femur ($n=9$, 20,45%), gefolgt von der diaphysären Tibia ($n=7$, 15,91%). In Gruppe II Fraktur 1 waren am häufigsten die diaphysäre Tibia ($n=6$, 19,35%), das diaphysäre Femur und das distale Femur sowie der distale Radius frakturiert (je Frakturlokalisierung $n=4$, 12,90%). Die diaphysäre Tibia war in Gruppe II Fraktur 2 ebenfalls der am häufigsten frakturierte Knochen ($n=10$, 32,26%). Die proximale Tibia und der distale Radius waren die zweithäufigste Frakturlokalisierung (je Frakturlokalisierung $n=5$, 16,13%). In Gruppe III traten die meisten Frakturen im Bereich des diaphysären Femur ($n=8$, 21,05%), des distalen Radius ($n=7$, 18,42%) und der proximalen Tibia ($n=5$, 13,16%) auf. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der der Lokalisation der Frakturen nach AO-Klassifikation

($p=0,05$). Die vollständige absolute und prozentuale Verteilung der Frakturen nach AO-Klassifikation zeigt Tabelle 3.5.

Tabelle 3.5 Aufteilung der Frakturen nach AO-Klassifikation (vereinfacht)

AO-Klassifikation (vereinfacht)	[TXT+FX]	[FX+FX]		[FX]
		Fraktur 1	Fraktur 2	
11 n [-] (Anteil in %)	3 (6,82)	3 (9,68)	0 (0)	1 (2,63)
12 n [-] (Anteil in %)	3 (6,82)	1 (3,23)	0 (0)	2 (5,26)
13 n [-] (Anteil in %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,63)
21 n [-] (Anteil in %)	2 (4,55)	0 (0)	2 (6,45)	4 (10,53)
22 n [-] (Anteil in %)	1 (2,27)	3 (9,68)	4 (12,90)	3 (7,90)
23 n [-] (Anteil in %)	9 (20,45)	4 (12,90)	5 (16,13)	7 (18,42)
31 n [-] (Anteil in %)	0 (0)	2 (6,45)	0 (0)	1 (2,63)
32 n [-] (Anteil in %)	9 (20,45)	4 (12,90)	2 (6,45)	8 (21,05)
33 n [-] (Anteil in %)	4 (9,10)	4 (12,90)	0 (0)	2 (5,26)
41 n [-] (Anteil in %)	5 (11,36)	1 (3,23)	5 (16,13)	5 (13,16)
42 n [-] (Anteil in %)	7 (15,91)	6 (19,35)	10 (32,26)	1 (2,63)
43 n [-] (Anteil in %)	1 (2,27)	1 (3,23)	1 (3,23)	2 (5,26)
44 n [-] (Anteil in %)	0 (0)	2 (6,45)	2 (6,45)	1 (2,63)
Σ n [-] (Anteil in %)	44 (100)	31 (100)	31 (100)	38 (100)

Die Tabelle zeigt die absolute Anzahl der Frakturen (n) nach vereinfachter AO-Klassifikation. In Klammern befindet sich der relative Anteil der Frakturen in Prozent bezogen auf die Gesamtzahl der Frakturen in der jeweiligen Gruppe. Σ - Summe.

Weiterhin erfolgte eine Unterscheidung der Frakturcharakteristika nach offener bzw. geschlossener Fraktur gemäß der Klassifikation nach Tscherne und Oestern. Von den geschlossenen Frakturen in [TXT+FX] konnten zehn (26,32 %) dem Grad 0, 21 (55,26 %) dem Grad I, sechs (15,79 %) dem Grad II und eine (2,63 %) dem Grad III zugeteilt werden. In [FX+FX] Fraktur 1 zeigten sieben Frakturen (29,17 %) den Grad 0, 14 Frakturen (58,33 %) den Grad I, drei Frakturen (12,50 %) den Grad II und null Frakturen den Grad III. In [FX+FX] Fraktur 2 erfüllten acht Frakturen (36,36 %) die Bedingungen für Grad 0, zwölf Frakturen (54,55 %) die Bedingungen für Grad I, zwei Frakturen (9,09 %) die Bedingungen für Grad II und null Frakturen die Bedingungen für Grad III. Die geschlossenen Frakturen in [FX] verteilten sich wie folgt: 13 Frakturen (39,39 %) mit Grad 0, 16 Frakturen (48,49 %) mit Grad 1, drei Frakturen (9,09 %) mit Grad II und eine Fraktur (3,03 %) mit Grad III (vgl. Tabelle 3.6).

Tabelle 3.6 Verteilung der geschlossenen Frakturen nach Tscherne und Oestern

	[TXT+FX]	[FX+FX]		[FX]
		Fraktur 1	Fraktur 2	
0 n [-] (Anteil in %)	10 (26,32)	7 (29,17)	8 (36,36)	13 (39,39)
I n [-] (Anteil in %)	21 (55,26)	14 (58,33)	12 (54,55)	16 (48,49)
II n [-] (Anteil in %)	6 (15,79)	3 (12,50)	2 (9,09)	3 (9,09)
III n [-] (Anteil in %)	1 (2,63)	0 (0)	0 (0)	1 (3,03)
Σ n [-] (Anteil in %)	38 (100)	24 (100)	22 (100)	33 (100)

Die Tabelle zeigt die absolute Verteilung (n) der geschlossenen Frakturen nach Tscherne und Oestern. In Klammern befindet sich der relative Anteil der geschlossenen Frakturen in Prozent bezogen auf die Gesamtzahl der geschlossenen Frakturen in der jeweiligen Gruppe. Σ - Summe.

Gemäß der Graduierung nach Tscherne und Oestern konnten von den offenen Frakturen in [TXT+FX] drei Frakturen (50,00 %) dem Grad I, eine Fraktur (16,67 %) dem Grad II, zwei Frakturen (33,33 %) dem Grad III und keine Fraktur dem Grad IV zugeordnet werden. In [FX+FX] Fraktur 1 entfielen eine Fraktur (14,29 %) auf Grad I, vier Frakturen (57,14 %) auf Grad II, zwei Frakturen (28,57 %) auf Grad III und keine Fraktur auf Grad IV. In [FX+FX] Fraktur 2 präsentierten sich vier Frakturen (44,44 %) erstgradig offen, drei Frakturen (33,33 %) zweitgradig offen, zwei Frakturen (22,22 %) drittgradig offen und keine Fraktur viertgradig offen. In [FX] zeigten sich lediglich zwei Frakturen (40,00 %) erstgradig offen und drei Frakturen (60,00 %) zweitgradig offen. Offene Frakturen mit einem Weichteilschaden III. und IV. Grades nach Tscherne und Oestern waren nicht vertreten (vgl. Tabelle 3.7).

Tabelle 3.7 Verteilung der offenen Frakturen nach Tscherne und Oestern

	[TXT+FX]	[FX+FX]		[FX]
		Fraktur 1	Fraktur 2	
I n [-] (Anteil in %)	3 (50,00)	1 (14,29)	4 (44,44)	2 (40,00)
II n [-] (Anteil in %)	1 (16,67)	4 (57,14)	3 (33,33)	3 (60,00)
III n [-] (Anteil in %)	2 (33,33)	2 (28,57)	2 (22,22)	0 (0)
IV n [-] (Anteil in %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Σ n [-] (Anteil in %)	6 (100)	7 (100)	9 (100)	5 (100)

Die Tabelle zeigt die absolute Verteilung (n) der offenen Frakturen nach Tscherne und Oestern. In Klammern befindet sich der relative Anteil der offenen Frakturen in Prozent bezogen auf die Gesamtzahl der offenen Frakturen in der jeweiligen Gruppe. Σ - Summe.

3.6 Operationscharakteristika

Es wurden die Operationscharakteristika Zeitdauer zwischen Unfall und definitiver operativer Versorgung, Gesamtzahl der OPs, OP-Dauer und intraoperativer Blutverlust erhoben. Die mittlere Zeitdauer zwischen Unfall und definitiver operativer Versorgung betrug für [TXT+FX] $7,3 \pm 6,1$ Tage, für Fraktur 1 aus [FX+FX] $4,3 \pm 5,8$ Tage sowie Fraktur 2 aus [FX+FX] $6,2 \pm 7,1$ Tage und für [FX] ebenfalls $6,2 \pm 7,9$ Tage. Im arithmetischen Mittel unterzogen sich die Patienten in [TXT+FX] und [FX+FX] insgesamt $2,3 \pm 1,6$ bzw. $2,3 \pm 1,0$ Operationen. Die Patienten in [FX] unterzogen sich im Durchschnitt insgesamt $1,9 \pm 1,2$ Operationen. Die OP-Dauer belief sich im arithmetischen Mittel in Gruppe I auf 149 ± 134 Minuten in Gruppe II auf 128 ± 45 bzw. 132 ± 39 Minuten und in Gruppe III auf 125 ± 52 Minuten. Der Blutverlust in [TXT+FX] waren 289 ± 426 ml, in [FX+FX] 216 ± 286 ml bzw. 105 ± 175 ml und in [FX] 261 ± 347 ml. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen hinsichtlich der Zeit vom Unfall bis zur definitiven operativen Versorgung ($p=7,11$), der Gesamtzahl der Operationen ($p=0,38$), der Operationsdauer ($p=0,66$), der Gesamtzahl der Operationen ($p=0,38$) sowie des Blutverlusts ($p=0,45$). Die Mittelwerte mit Standardabweichung der einzelnen untersuchten Charakteristika können der Tabelle 3.8 entnommen werden.

Tabelle 3.8 Operationscharakteristika

	[TXT+FX]	[FX+FX]		[FX]
		Fraktur 1	Fraktur 2	
Zeitdauer zwischen Unfall und definitiver operativer Versorgung M \pm SD [Tage]	7,3 \pm 6,1	4,3 \pm 5,8	6,2 \pm 7,1	6,2 \pm 7,9
OPs gesamt n M \pm SD [-]	2,3 \pm 1,6	2,3 \pm 1,0		1,9 \pm 1,2
OP-Dauer M \pm SD [min]	149 \pm 134	128 \pm 45	132 \pm 39	125 \pm 52
Blutverlust M \pm SD [ml]	289 \pm 426	216 \pm 286	105 \pm 175	261 \pm 347

Die Tabelle stellt die unterschiedlichen Operationscharakteristika dar. Angegeben sind Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen hinsichtlich der Zeit von Unfall bis zur definitiven operativen Versorgung ($p=7,11$), der OP-Gesamtzahl ($p=0,38$), der OP-Dauer ($p=0,66$) und des Blutverlusts ($p=0,45$).

3.7 Frakturversorgung

Die Unterteilung der definitiven Frakturversorgung erfolgte nach einzeitiger und mehrzeitiger Versorgung. In Gruppe I erfolgte in 29 Fällen (65,9%), in Gruppe II in 19 (61,3%) bzw. in 18 Fällen (58,1%) und in Gruppe III in 28 Fällen (73,7%) die einzeitige

Frakturversorgung. Eine mehrzeitige Versorgung erhielten in Gruppe I 15 Patienten (34,1%), in Gruppe II zwölf (38,7%) bzw. 13 Patienten (41,9%) und in Gruppe III zehn Patienten (26,3%). Es zeigten sich keine statistischen Unterschiede in der Art der Frakturversorgung (ein-/mehrzeitig) ($p=0,54$). Einen Überblick über die Verteilung der einzeitig und mehrzeitig versorgten Frakturen gibt Tabelle 3.9.

Tabelle 3.9 Verteilung einzeitige / mehrzeitige Frakturversorgung

	[TXT+FX]	[FX+FX]		[FX]
		Fraktur 1	Fraktur 2	
Einzeitige Versorgung n [-] (Anteil in %)	29 (65,9)	19 (61,3)	18 (58,1)	28 (73,7)
Mehrzeitige Versorgung n [-] (Anteil in %)	15 (34,1)	12 (38,7)	13 (41,9)	10 (26,3)

Die Tabelle stellt die unterschiedlichen Charakteristika der Frakturversorgung dar. Angegeben sind die Anzahl der Patienten (n). In Klammern befindet sich der relative Anteil der Patienten. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen hinsichtlich der Art der Versorgung ($p=0,54$).

Zudem erfolgte eine Unterteilung nach Frakturversorgungsarten. Möglichkeiten der definitiven Frakturversorgung waren dabei die Plattenosteosynthese, die intramedulläre Nagelung, der Fixateur externe, die Schraubenosteosynthese, die Kombination aus Cerclage und K-Drahtosteosynthese sowie das konservative Vorgehen (Ruhigstellung mittels Schiene, Cast oder Weißgips). Bei den Patienten, die eine einzeitige Frakturversorgung erhielten, wurde in der Gruppe mit Thoraxtrauma und Fraktur eines langen Röhrenknochens in 19 Fällen (65,5%) eine Plattenosteosynthese, in acht Fällen (27,5%) eine intramedulläre Nagelung und in je einem Fall (3,5%) eine Schraubenosteosynthese beziehungsweise eine Kombination aus Cerclage und K-Drahtosteosynthese durchgeführt. In der Gruppe mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen (Fraktur 1) erhielten neun Patienten (47,4%) eine Plattenosteosynthese, ebenfalls neun Patienten (47,4%) eine intramedulläre Nagelung und ein Patient (5,2%) erhielt eine Schraubenosteosynthese. In der Gruppe mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen (Fraktur 2) wurden neun Patienten (50%) mit einer Plattenosteosynthese, vier Patienten (22,2%) mit einer intramedullären Nagelung, zwei Patienten (11,1%) mittels Fixateur externe, ein Patient (5,6%) mit einer Schraubenosteosynthese und zwei Patienten (11,1%) konservativ versorgt. In der Gruppe mit singulärer Fraktur wurde in 13 Fällen (46,4%) eine Plattenosteosynthese, in neun Fällen (32,2%) eine intramedulläre Nagelung, in drei Fällen (10,7%) eine Cerclage

kombiniert mit K-Drahtosteosynthese und in weiteren drei Fällen (10,7%) eine Schraubenosteosynthese angewandt (siehe Tabelle 3.10).

Tabelle 3.10 Verteilung der Frakturversorgungsarten bei einzeitiger Frakturversorgung

	[TXT+FX]	[FX+FX]		[FX]
		Fraktur 1	Fraktur 2	
Plattenosteosynthese n [-] (Anteil in %)	19 (65,5)	9 (47,4)	9 (50)	13 (46,4)
Intramedulläre Nagelung n [-] (Anteil in %)	8 (27,5)	9 (47,4)	4 (22,2)	9 (32,2)
Fixateur externe n [-] (Anteil in %)	0 (0)	0 (0)	2 (11,1)	0 (0)
Schraubenosteosynthese n [-] (Anteil in %)	1 (3,5)	1 (5,2)	1 (5,6)	3 (10,7)
Cerclage und K-Drahtosteosynthese n [-] (Anteil in %)	1 (3,5)	0 (0)	0 (0)	3 (10,7)
Konservativ n [-] (Anteil in %)	0 (0)	0 (0)	2 (11,1)	0 (0)
Σ n [-] (Anteil in %)	29 (100)	19 (100)	18 (100)	28 (100)

Die Tabelle zeigt die absolute Anzahl der Patienten (n), bei denen eine einzeitige Frakturversorgung durchgeführt wurde. In Klammern befindet sich der relative Anteil der Patienten bezogen auf die Zahl der Patienten, die in der jeweiligen Gruppe eine einzeitige Frakturversorgung erhielten. Σ - Summe.

Bei den Patienten, die eine mehrzeitige Frakturversorgung erhielten, wurden in der Kohorte mit Thoraxtrauma und Fraktur eines langen Röhrenknochens zur endgültigen Frakturversorgung in vier Fällen (26,7%) eine Plattenosteosynthese und in elf Fällen (73,3%) eine intramedulläre Nagelung durchgeführt. In der Kohorte mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen (Fraktur 1) erhielten vier Patienten (33,3%) eine Plattenosteosynthese, sieben Patienten (58,3%) eine intramedulläre Nagelung und ein Patient (8,4%) eine Schraubenosteosynthese zur definitiven Ausversorgung der Fraktur. In der Kohorte mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen (Fraktur 2) wurden neun Patienten (69,2%) mit einer Plattenosteosynthese, zwei Patienten (15,4%) mit einer intramedullären Nagelung und je ein Patient (7,7%) mit einer Schraubenosteosynthese beziehungsweise mittels konservativer Therapie behandelt. In der Kohorte mit singulärer Fraktur erfolgte in sechs Fällen (60%) eine Plattenosteosynthese, in drei Fällen (30%) eine intramedulläre Nagelung und in einem Fall (10%) eine Cerclage kombiniert mit einer K-Drahtosteosynthese. Tabelle 3.11 gibt eine Übersicht zu den angewandten definitiven Frakturversorgungsarten bei den mehrzeitig versorgten Frakturen.

Tabelle 3.11 Verteilung der Frakturversorgungsarten bei mehrzeitiger Frakturversorgung

	[TXT+FX]	[FX+FX]		[FX]
		Fraktur 1	Fraktur 2	
Plattenosteosynthese n [-] (Anteil in %)	4 (26,7)	4 (33,3)	9 (69,2)	6 (60)
Intramedulläre Nagelung n [-] (Anteil in %)	11 (73,3)	7 (58,3)	2 (15,4)	3 (30)
Fixateur externe n [-] (Anteil in %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schraubenosteosynthese n [-] (Anteil in %)	0 (0)	1 (8,4)	1 (7,7)	0 (0)
Cerclage und K-Drahtosteosynthese n [-] (Anteil in %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10)
Konservativ n [-] (Anteil in %)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)
Σ n [-] (Anteil in %)	15 (100)	12 (100)	13 (100)	10 (100)

Die Tabelle zeigt die absolute Anzahl der Patienten (n), bei denen eine mehrzeitige Frakturversorgung durchgeführt wurde. In Klammern befindet sich der relative Anteil der Patienten bezogen auf die Zahl der Patienten, die in der jeweiligen Gruppe eine mehrzeitige Frakturversorgung erhielten. Σ - Summe.

3.8 Thoraxtrauma

Das Thoraxtrauma wurde in Hämothorax, Pneumothorax, Pleuraerguss, Rippenfraktur (einzeln oder mehrfach), Contusio cordis, Sternumfraktur, Lungenkontusion, Thoraxprellung und Lungenlazeration unterteilt. Dabei waren in der Kohorte mit Thoraxtrauma und Fraktur eines langen Röhrenknochens einfache oder mehrfache Rippenfrakturen die häufigsten Verletzungen (n=32), gefolgt von Lungenkontusionen (n=19) und Pneumothoraces (n=14). Eine Thoraxprellung wurde in acht Fällen diagnostiziert. Ein Hämatothorax, ein Pleuraerguss, eine Sternumfraktur und eine Lungenlazeration konnten jeweils in vier Fällen nachgewiesen werden. Eine Contusio cordis trat in einem Fall auf. Tabelle 3.12 zeigt die vollständige absolute Verteilung der Thoraxverletzungen in Gruppe 1. Die untersuchten Patienten hatten dabei entweder ein einzelnes Thoraxtrauma oder eine Kombination von Thoraxverletzungen. Dabei wiesen 23 Patienten eine einzelne Thoraxverletzung auf, neun Patienten wiesen zwei Thoraxverletzungen auf, sechs Patienten zeigten drei Thoraxverletzungen und drei Patienten erlitten vier Thoraxverletzungen. Fünf, sechs und acht Thoraxverletzungen lagen bei einem Patienten vor. Es gab keinen Patienten mit sieben oder einer Kombination aller Thoraxverletzungen. Es zeigte sich kein Einfluss der Anzahl thorakaler Verletzungen auf die Frakturkonsolidierung ($\chi^2(6)=7,785$, $p=0,249$, $\phi=0,42$).

Tabelle 3.12 Verteilung der thorakalen Verletzungen in Gruppe 1

Thoraxtrauma	Anzahl der Patienten
Hämatothorax n [-]	4
Pneumothorax n [-]	14
Pleuraerguss n [-]	4
Rippenfraktur (einfach oder mehrfach) n [-]	32
Contusio cordis n [-]	1
Sternumfraktur n [-]	4
Lungenkontusion n [-]	19
Thoraxprellung n [-]	8
Lungenlazeration n [-]	4

Die Tabelle zeigt die absolute Verteilung (n) der thorakalen Verletzungen in [TXT+FX].

3.9 RUST und Frakturkonsolidierung

Der RUST zum Zeitpunkt t_1 belief sich im arithmetischen Mittel in der Gruppe mit Thoraxtrauma und Fraktur eines langen Röhrenknochens auf $4,7 \pm 1,4$, in der Gruppe mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen für Fraktur 1 auf $4,4 \pm 0,6$ bzw. für Fraktur 2 auf $4,2 \pm 0,6$ und in der Gruppe mit singulärer Fraktur auf $4,7 \pm 0,9$. Zum Zeitpunkt t_2 betrug der RUST in Gruppe eins $6,3 \pm 1,4$, in Gruppe zwei $5,6 \pm 1,2$ bzw. $5,5 \pm 1,1$ und in Gruppe drei $6,0 \pm 1,3$. Der RUST zum Zeitpunkt t_3 lag in [TXT+FX] bei $8,1 \pm 1,4$ in [FX+FX] bei $7,9 \pm 1,7$ bzw. $7,5 \pm 1,6$ und in [FX] bei $8,1 \pm 1,3$. Auf $9,9 \pm 1,9$ in Gruppe I, $9,6 \pm 2,4$ bzw. $9,7 \pm 2,3$ in Gruppe II und $10,3 \pm 2,1$ in Gruppe III bezifferte sich der RUST zum Zeitpunkt t_4 . Die Mittelwerte mit Standardabweichung der einzelnen RUST-Werte sind der Tabelle 3.13 zu entnehmen.

Tabelle 3.13 RUST zu den Zeitpunkten t_1 bis t_4

	[TXT+FX]	[FX+FX]		[FX]
		Fraktur 1	Fraktur 2	
RUST t_1 M \pm SD [-]	4,7 \pm 1,4	4,4 \pm 0,6	4,2 \pm 0,6	4,7 \pm 0,9
RUST t_2 M \pm SD [-]	6,3 \pm 1,4	5,6 \pm 1,2	5,5 \pm 1,1	6,0 \pm 1,3
RUST t_3 M \pm SD [-]	8,1 \pm 1,4	7,9 \pm 1,7	7,5 \pm 1,6	8,1 \pm 1,3
RUST t_4 M \pm SD [-]	9,9 \pm 1,9	9,6 \pm 2,4	9,7 \pm 2,3	10,3 \pm 2,1

Die Tabelle zeigt den RUST der drei untersuchten Gruppen zu den Zeitpunkten t_1 bis t_4 . Der RUST wurde durch Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) ausgedrückt.

In der Abbildung 3.4 sind die Boxplot-Darstellungen des RUST der drei untersuchten Gruppen zu den Zeitpunkten t_1 bis t_4 abgebildet. Die Boxen enthalten den Median als horizontalen Strich und werden begrenzt durch das obere und untere Quartil. Die Spannweite erfasst den gesamten Umfang des jeweils ermittelten RUST. Die Punkte spiegeln statistische Ausreißer wider. Für den RUST zum Zeitpunkt t_1 lag der Median in der Kohorte mit Thoraxtrauma und Fraktur eines langen Röhrenknochens bei vier mit einem Interquartilabstand von eins und einer Spannweite von sechs, in der Kohorte mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen (Fraktur 1) bei vier mit einem Interquartilabstand von eins und einer Spannweite von zwei, in der Kohorte mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen (Fraktur 2) bei vier mit einem Interquartilabstand von null und einer Spannweite von zwei und in der Kohorte mit singulärer Fraktur ebenfalls bei vier mit einem Interquartilabstand von eins und einer Spannweite von drei. Zum Zeitpunkt t_2 belief sich der RUST im Median in dem Kollektiv mit Thoraxtrauma und Fraktur eines langen Röhrenknochens auf sechs mit einem Interquartilabstand von zwei und einer Spannweite von sieben, in dem Kollektiv mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen (Fraktur 1) auf sechs mit einem Interquartilabstand von 1,5 und einer Spannweite von vier, in dem Kollektiv mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen (Fraktur 2) auf fünf mit einem Interquartilabstand von eins und einer Spannweite von vier und in dem Kollektiv mit singulärer Fraktur auf sechs mit einem Interquartilabstand von zwei und einer Spannweite von vier. Der RUST zum Zeitpunkt t_3 bezifferte sich im Median in Gruppe I auf acht mit einem Interquartilabstand von zwei und einer Spannweite von fünf, in Gruppe II Fraktur 1 auf acht mit einem Interquartilabstand von 2,25 und einer Spannweite von sieben, in Gruppe II Fraktur 2 auf sieben mit einem Interquartilabstand von zwei und einer Spannweite von sieben und in Gruppe III auf acht mit einem Interquartilabstand von zwei und einer Spannweite von fünf. Der RUST zum Zeitpunkt t_4 summierte sich im Median in der Kohorte mit Thoraxtrauma und Fraktur eines langen Röhrenknochens auf zehn mit einem Interquartilabstand von vier und einer Spannweite von 5, in der Kohorte mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen (Fraktur 1) auf zehn mit einem Interquartilabstand von vier und einer Spannweite von acht, in der Kohorte mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen (Fraktur 2) auf zehn mit einem Interquartilabstand von vier und einer Spannweite von sieben und in der Kohorte mit singulärer Fraktur auf elf mit einem Interquartilabstand von drei und einer Spannweite von acht. Dabei ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen hinsichtlich des RUST zum Zeitpunkt t_1 ($p=0,09$), t_2 ($p=0,07$), t_3 ($p=0,28$) und t_4 ($p=0,49$) sowie der Konsolidierung der Frakturen ($p=0,84$).

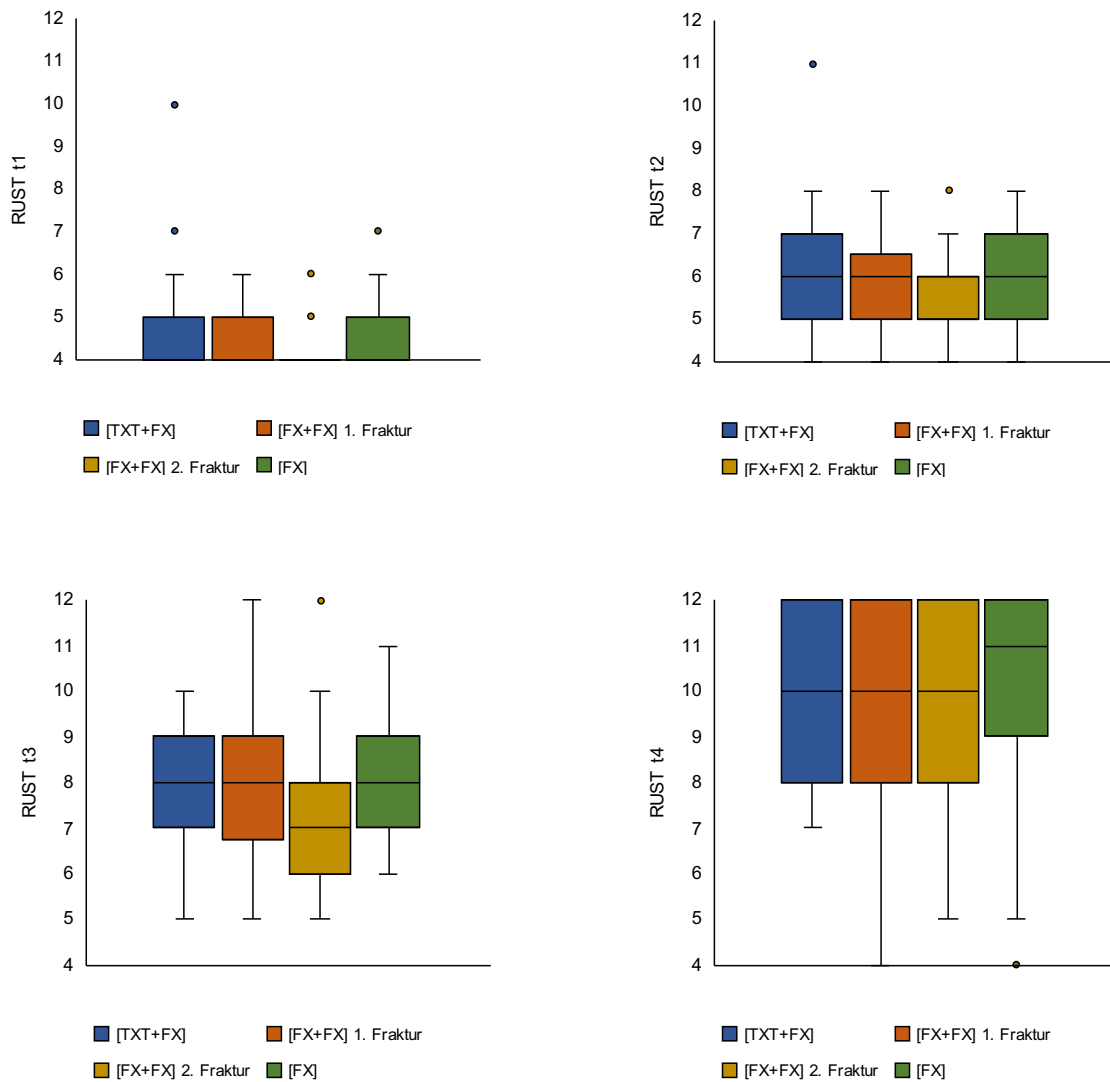


Abbildung 3.4 RUST zu den Zeitpunkten t_1 bis t_4

In der Grafik sind die Boxplots des RUST der drei untersuchten Gruppen zu den Zeitpunkten t_1 bis t_4 abgebildet. Die Boxen enthalten den Median als horizontalen Strich und werden begrenzt durch das obere und untere Quartil. Die Spannweite erfasst den gesamten Umfang des jeweils ermittelten RUST. Die Punkte spiegeln statistische Ausreißer wider. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen hinsichtlich des RUST zum Zeitpunkt t_1 ($p=0,09$), t_2 ($p=0,07$), t_3 ($p=0,28$) und t_4 ($p=0,49$).

Die Abbildung 3.5 zeigt exemplarisch den Heilungsverlauf einer rechtsseitigen diaphysären Femurfraktur zu den Zeitpunkten t_1 bis t_4 anhand konventioneller Röntgenbilder in anterior-posteriorer Ansicht (Bilder A-D) und in lateraler Ansicht (Bilder a-d). Die Fraktur wurde mittels proximal und distal verriegelter intramedullärer Nagelosteosynthese versorgt. Im zeitlichen Verlauf zeigt sich eine zunehmende Kallusbildung und abnehmende Sichtbarkeit der Frakturlinie im Sinne einer Frakturkonsolidierung. Der RUST beläuft sich zum Zeitpunkt t_1 auf fünf, zum Zeitpunkt t_2 auf sieben, zum Zeitpunkt t_3 auf acht und zum Zeitpunkt t_4 auf zehn.



Abbildung 3.5 Beispiel für einen Frakturheilungsverlauf zu den Zeitpunkten t1 bis t4 anhand konventioneller Röntgenbilder

Die Versorgung der diaphysären Femurfraktur erfolgte mittels proximal und distal verriegelter Marknagelosteosynthese. A-D: konventionell radiologische a.p.-Serie. a-d: konventionell radiologische Serie in lateraler Ansicht. RUST t₁: 5, RUST t₂: 7, RUST t₃: 8, RUST t₄: 10. Es zeigt sich die zunehmende Kallusbildung und abnehmende Sichtbarkeit der Frakturlinie im zeitlichen Verlauf.

Quelle: Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie des Universitätsklinikums Gießen GmbH

3.9.1 Verteilung der konsolidierten und nicht konsolidierten Frakturen

Der Anteil der konsolidierten Frakturen in Gruppe I belief sich auf 56,8 % (n=25) und der Anteil der nicht konsolidierten Frakturen auf 43,2 % (n=19). In der Gruppe II betrug der Anteil der konsolidierten Frakturen 54,8 % (n=17) bzw. 58,1 % (n=18) und der Anteil der nicht konsolidierten Frakturen 45,2 % (n=14) bzw. 41,9 % (n=13). Der Anteil der konsolidierten Frakturen in Gruppe III bezifferte sich auf 63,2 % (n=24) und der Anteil der nicht konsolidierten Frakturen auf 36,8 % (n=14). Dabei war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei untersuchten Gruppen in Bezug auf die Konsolidierung der Frakturen ersichtlich (p=0,84). Einen Überblick hierzu liefert Abbildung 3.6.

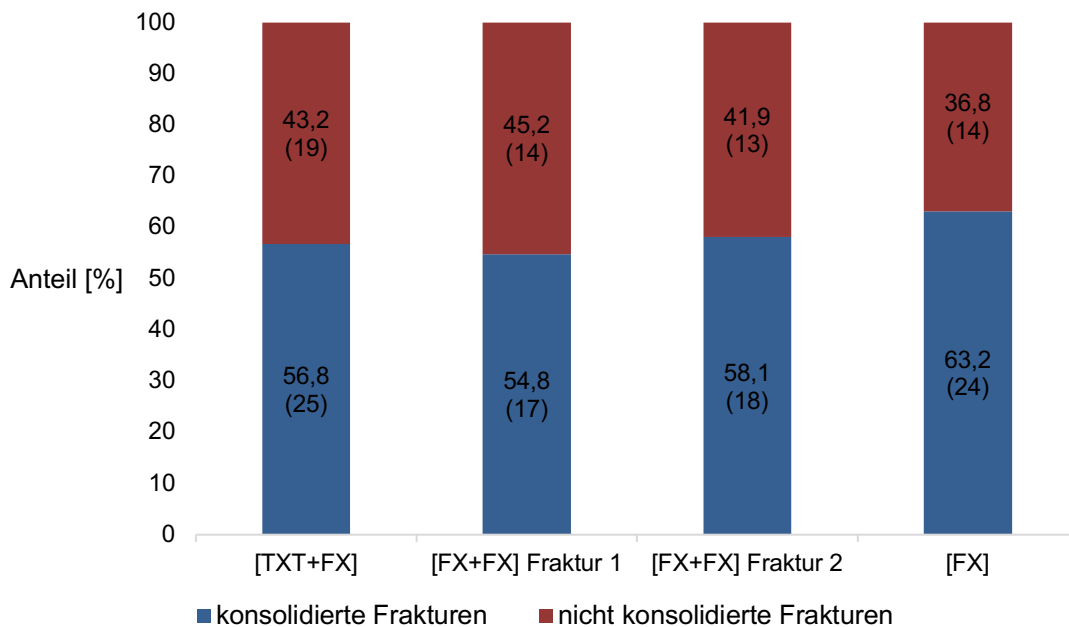


Abbildung 3.6 Relativer Anteil der konsolidierten und nicht konsolidierten Frakturen

Im Balkendiagramm wurden die konsolidierten Frakturen blau und die nicht konsolidierten Frakturen rot dargestellt. Der Wert in Klammern stellt den absoluten Anteil dar. Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei untersuchten Gruppen in Bezug auf die Konsolidierung der Frakturen (p=0,84) ersichtlich.

3.9.2 Frakturlokalisierung und Frakturkonsolidierung

Die Einteilung der nicht konsolidierten Frakturen erfolgte nach Körperseite und nach vereinfachter AO-Klassifikation. Dabei entfielen in [TXT+FX] neun nicht konsolidierte Frakturen (47,4 %) auf die rechte Körperseite und zehn nicht konsolidierte Frakturen (52,6 %) auf die linke Körperseite. Die Verteilung der nicht konsolidierten Frakturen in [FX+FX] belief sich auf sechs (42,9 %) auf der rechten Körperseite und acht (57,1 %) auf der linken Körperseite bzw. fünf (38,5 %) auf der rechten Körperseite und acht (61,5 %)

auf der linken Körperseite. In [FX] befanden sich neun (64,3 %) der nicht konsolidierten Frakturen auf der rechten Körperseite und fünf (35,7 %) auf der linken Körperseite (siehe Abbildung 3.7). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Konsolidierung zwischen den Gruppen hinsichtlich der Frakturseite (rechts/links) ($p = 0,95$).

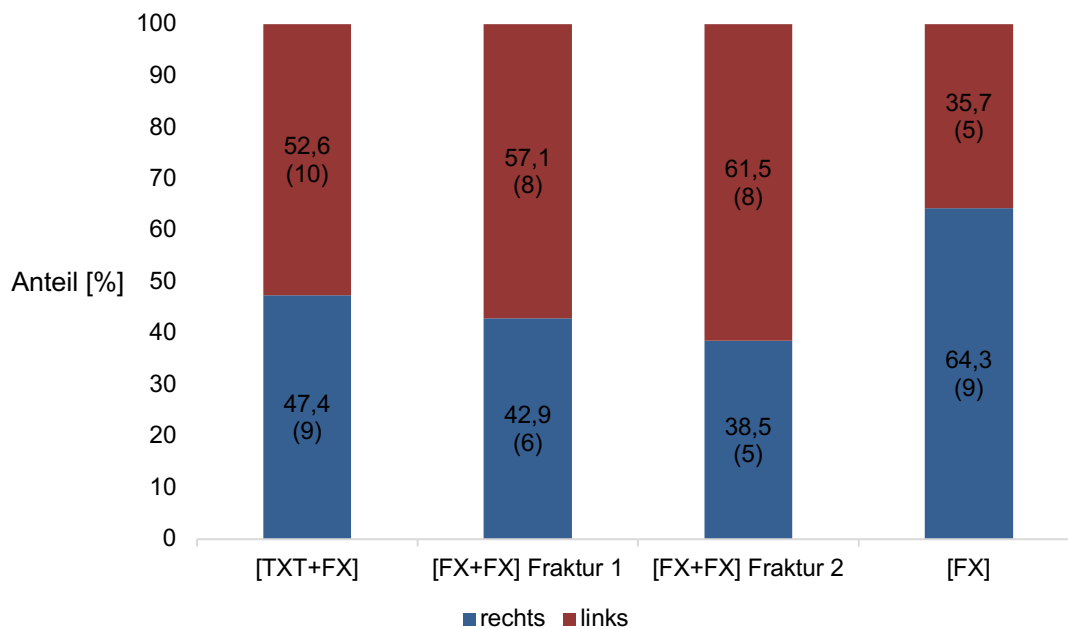


Abbildung 3.7 Relative Verteilung der nicht konsolidierten Frakturen nach Körperseite

Im Balkendiagramm wird der relative Anteil der nicht konsolidierten Frakturen auf der rechten Körperseite blau und der nicht konsolidierten Frakturen auf der linken Seite rot dargestellt. Der Wert in Klammern stellt den absoluten Anteil dar. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen hinsichtlich der Frakturkonsolidierung in Bezug auf die Frakturseite ($p = 0,95$).

Dabei zeigten sich die nicht konsolidierten Frakturen in [TXT+FX] am häufigsten im Bereich der diaphysären Tibia ($n = 5$, 26,32 %), gefolgt vom diaphysären ($n = 4$, 21,05 %) und distalen ($n = 3$, 15,79 %) Femur. In [FX+FX] Fraktur 1 waren die nicht konsolidierten Frakturen am häufigsten im Bereich der diaphysären Tibia lokalisiert ($n = 4$, 28,57 %). Der diaphysäre Radius sowie das diaphysäre und distale Femur folgten zu gleichen Teilen ($n = 2$, 14,29 %). Die diaphysäre Tibia war mit sechs (46,15 %) nicht konsolidierten Frakturen die häufigste Position der nicht konsolidierten Frakturen in [FX+FX] Fraktur 2. Daran schlossen sich der diaphysäre Radius ($n = 3$, 23,08 %) sowie der distale Radius, das diaphysäre Femur und die distale Tibia bzw. Fibula mit je einer nicht konsolidierten Fraktur an (7,69 %). Im Bereich des diaphysären Femur zeigte sich in [FX] am häufigsten eine nicht konsolidierte Fraktur ($n = 5$, 35,71 %). Die übrigen nicht konsolidierten Frakturen verteilten mit je einer nicht konsolidierten Fraktur (7,14 %) auf den proximalen und diaphysären Humerus, den proximalen, diaphysären und distalen Radius, das distale Femur sowie die proximalen, diaphysäre und distale Tibia. Es zeigten sich keine

statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der der Lokalisation der nicht konsolidierten Frakturen nach AO-Klassifikation ($p=0,05$). Eine vollständige Übersicht über die Verteilung der nicht konsolidierten Frakturen nach vereinfachter AO-Klassifikation gibt Tabelle 3.14.

Tabelle 3.14 Aufteilung der nicht konsolidierten Frakturen nach AO-Klassifikation (vereinfacht)

AO-Klassifikation (vereinfacht)	[TXT+FX]	[FX+FX]		[FX]
		Fraktur 1	Fraktur 2	
11 n [-] (Anteil in %)	1 (5,26)	0 (0)	0 (0)	1 (7,14)
12 n [-] (Anteil in %)	2 (10,53)	1 (7,14)	0 (0)	1 (7,14)
13 n [-] (Anteil in %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
21 n [-] (Anteil in %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7,14)
22 n [-] (Anteil in %)	1 (5,26)	2 (14,29)	3 (23,08)	1 (7,14)
23 n [-] (Anteil in %)	0 (0)	1 (7,14)	1 (7,69)	1 (7,14)
31 n [-] (Anteil in %)	0 (0)	1 (7,14)	0 (0)	0 (0)
32 n [-] (Anteil in %)	4 (21,05)	2 (14,29)	1 (7,69)	5 (35,71)
33 n [-] (Anteil in %)	3 (15,79)	2 (14,29)	0 (0)	1 (7,14)
41 n [-] (Anteil in %)	2 (10,53)	0 (0)	0 (0)	1 (7,14)
42 n [-] (Anteil in %)	5 (26,32)	4 (28,57)	6 (46,15)	1 (7,14)
43 n [-] (Anteil in %)	1 (5,26)	0 (0)	1 (7,69)	1 (7,14)
44 n [-] (Anteil in %)	0 (0)	1 (7,14)	1 (7,69)	0 (0)
Σ n [-] (Anteil in %)	19 (100)	14 (100)	13 (100)	14 (100)

Die Tabelle zeigt die absolute Anzahl der nicht konsolidierten Frakturen (n) nach vereinfachter AO-Klassifikation. In Klammern befindet sich der relative Anteil der nicht konsolidierten Frakturen in Prozent bezogen auf die Gesamtzahl der nicht konsolidierten Frakturen in der jeweiligen Gruppe. Σ - Summe.

3.10 Thoraxtraumascores und Frakturkonsolidierung

In Gruppe I wurden die Thoraxtraumascores AIS_{Thorax} , PCS sowie $TTS_{max.}$ und $TTS_{min.}$ erhoben. Der AIS_{Thorax} belief sich im arithmetischen Mittel auf $5,6 \pm 4,3$, der PCS auf $2,8 \pm 4,4$, der $TTS_{max.}$ auf $10,4 \pm 3,4$ und der $TTS_{min.}$ auf $5,4 \pm 3,4$. Laut Korrelation nach Pearson fand sich eine positive Korrelation zwischen dem AIS_{Thorax} und der Konsolidierungsrate in Gruppe I. Diese war allerdings statistisch nicht signifikant ($r=0,15$, $p=0,34$). Der PCS zeigte auf einem 0,05 Signifikanzniveau eine positive Korrelation mit der Konsolidierungsrate ($r=0,33$, $p=0,03$). Der $TTS_{min.}$ ($r=0,18$, $p=0,25$) und der $TTS_{max.}$ ($r=0,18$, $p=0,25$) wiesen hingegen keine Korrelation mit der Konsolidierungsrate auf (siehe Tabelle 3.15).

Tabelle 3.15 Thoraxtraumascores und Frakturkonsolidierung

	[TXT+FX]	p-Wert	Pearsons Korrelationskoeffizient (r)
AIS_{Thorax} M ± SD [-]	5,6 ± 4,3	0,34	0,15
PCS M ± SD [-]	2,8 ± 4,4	0,03*	0,33
TTS_{max.} M ± SD [-]	10,4 ± 3,4	0,25	0,18
TTS_{min.} M ± SD [-]	5,4 ± 3,4	0,25	0,18

Die Tabelle fasst die ermittelten Thoraxtraumascores in Gruppe I mit Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) zusammen. Zusätzlich sind der p-Wert und Pearsons Korrelationskoeffizient r bezüglich der Korrelation der Thoraxtraumascores und der Frakturkonsolidierung angegeben. Statistisch signifikante Werte sind mittels Stern markiert. Es fand sich eine positive, jedoch statistisch nicht signifikante, Korrelation zwischen dem AIS_{Thorax} und der Konsolidierungsrate in Gruppe 1 (r=0,15, p=0,34). Der PCS zeigte auf einem 0,05 Signifikanzniveau eine positive Korrelation mit der Konsolidierungsrate (r=0,33, p=0,03). AIS_{Thorax} - Abbreviated Injury Scale Thorax, PCS - Pulmonary Contusion Score, TTS - Thoracic Trauma Severity Score.

3.11 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die unter Kapitel 1.4 (S. 22) formulierten Fragen und damit die Hauptergebnisse der vorliegenden klinisch retrospektiven Arbeit lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der mittels RUST erhobenen Frakturkonsolidierung zwischen den drei untersuchten Gruppen zum Untersuchungszeitpunkt t_4 . Dementsprechend zeigten Patienten mit einem begleitenden Thoraxtrauma keine verminderte Frakturkonsolidierung beziehungsweise keine erhöhte Rate nicht konsolidierter Frakturen im Vergleich zu Patienten mit singulärer Fraktur oder Frakturen zweier langer Röhrenknochen. Insgesamt lag in der vorliegenden Arbeit der Anteil der nicht konsolidierten Frakturen mit in Gruppe I 43,2 %, in Gruppe II 45,2 % sowie 41,9 % und in Gruppe III 36,8 % jedoch deutlich höher als in der Literatur beschrieben.
2. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Frakturkonsolidierung zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten t_1 bis t_4 zwischen den Patienten mit begleitendem Thoraxtrauma, Patienten mit isolierter Fraktur und Patienten mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen.
3. Es fanden sich keine Unterschiede in der anatomischen Verteilung der nicht konsolidierten Frakturen bei Patienten mit begleitendem Thoraxtrauma im Vergleich zu Patienten mit singulärer Fraktur oder Patienten mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen.

4. Es lag eine positive Korrelation zwischen dem AIS_{Thorax} und der Konsolidierungsrate in Gruppe I vor. Diese war allerdings statistisch nicht signifikant. Zudem wies der PCS auf einem 0,05 Signifikanzniveau eine positive Korrelation mit der Konsolidierungsrate in Gruppe I auf. Der ISS zeigte signifikante Unterschiede zwischen Gruppe I (ISS_{median} 22) und Gruppe II (ISS_{median} 14) sowie zwischen Gruppe I und Gruppe III (ISS_{median} 8,5). Jedoch zeigte sich keine Korrelation zwischen ISS und Frakturkonsolidierung.
5. Es konnten keine demografischen Unterschiede zwischen den Patienten mit begleitendem Thoraxtrauma, Patienten mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen und Patienten mit isolierter Fraktur nachgewiesen werden. Es fand sich lediglich ein signifikanter Unterschied der gesamtstationären Aufenthaltsdauer im Vergleich von Gruppe I (22 Tage) und Gruppe III (14 Tage).

4 Diskussion

Die Knochenheilung ist ein bis heute nicht vollständig verstandener sehr komplexer Prozess, der von vielen verschiedenen Faktoren abhängt [Pape et al. 2010, Rupp et al. 2018]. Insbesondere das Fehlschlagen der Knochenheilung, im Sinne einer nicht konsolidierten Fraktur bzw. einer Pseudarthrose, die mit einer Auftretensrate von 1,9% bis 40% beschrieben wird [Mills et al. 2017, Fischer 2020, Hofman et al. 2021], stellt ein chronisches und damit meist langjähriges Leiden dar, das sowohl die physische als auch die psychische Gesundheit und damit die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten nachteilig beeinflusst [Brinker et al. 2013]. Ebenso wird das Gesundheitssystem durch die lange Erkrankungsdauer und damit einhergehende mehrfache Operationen mit sehr hohen Kosten belastet [Heckman und Sarasohn-Kahn 1997, Antonova et al. 2013, Mills et al. 2017]. Daher richten sich aktuelle Forschungsbemühungen auf die Analyse und Modulation der Faktoren, die die Knochenheilung beeinflussen. Als einer dieser Einflussfaktoren wird in der Literatur das begleitende Thoraxtrauma beschrieben, das in ca. 40% der Fälle mit Frakturen der Extremitäten assoziiert ist [Shorr et al. 1987]. Dabei deuten aktuelle experimentelle *in vivo* und *in vitro* Studien darauf hin, dass ein die Fraktur begleitendes Thoraxtrauma zu einer verminderten Frakturheilung respektive Frakturkonsolidierung im Bereich langer Röhrenknochen führt [Claes et al. 2011, Recknagel et al. 2011, Kemmler et al. 2015, Claes et al. 2017, Mangum et al. 2019]. Die vorliegende klinische retrospektive Arbeit konnte die Hypothese, dass Patienten mit einem begleitenden Thoraxtrauma eine verzögerte Frakturheilung beziehungsweise eine erhöhte Rate nicht konsolidierter Frakturen langer Röhrenknochen im Vergleich zu Patienten mit singulärer Fraktur oder Patienten mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen aufweisen, jedoch nicht bestätigen. Zudem konnte in allen drei untersuchten Gruppen im Vergleich zur vorliegenden Literatur erstaunlicherweise eine erhöhte Rate an nicht konsolidierten Frakturen festgestellt werden.

4.1 Studiendesign – experimentell vs. klinisch retrospektiv

Die Ursachen für die Diskrepanz zwischen den hier vorliegenden klinischen Ergebnissen und den zuvor in experimentellen Untersuchungen nachgewiesenen Einflüssen eines Thoraxtraumas auf die Frakturheilung sind mannigfaltig. Primär lassen sich als mögliche Ursache für diese Diskrepanz die, trotz einer starken physiologischen Ähnlichkeit, bestehenden Unterschiede zwischen Mensch und Ratte bzw. Maus anführen. Dementsprechend können Tiermodelle nicht mit absoluter Sicherheit die Reaktionen und Mechanismen im Menschen vorhersagen [van der Worp et al. 2010]. Seok et al. konnten

zeigen, dass dieser Umstand insbesondere auf inflammatorische Prozesse zutrifft [Seok et al. 2013]. Gerade diese inflammatorischen Prozesse scheinen eine entscheidende Rolle bei der Frakturheilung zu spielen [Nam et al. 2012, Recknagel et al. 2013, El Khassawna et al. 2017, Baht et al. 2018]. Auch die Translation medikamentöser Therapien vom Maus- bzw. Rattenmodell zum Menschen, im Rahmen klinischer Studien, findet nur in einem Drittel der Fälle statt [Hackam und Redelmeier 2006]. Überdies zeigen die Labortiere in Tierstudien eine starke Ähnlichkeit im Erbgut [Strobel et al. 2015]. So wurden in den experimentellen Studien Sprague-Dawley Ratten [Mangum et al. 2019], Wistar Ratten [Claes et al. 2011, Recknagel et al. 2011, Claes et al. 2012, Recknagel et al. 2013, Claes et al. 2017] und C57BL/6 Mäuse [Kemmler et al. 2015] verwendet. Menschen hingegen zeichnen sich durch eine höhere genetische Vielfalt aus, was sich nicht zuletzt in den Komorbiditäten der Patienten widerspiegelt [Hindorff et al. 2018]. Des Weiteren gilt es als Unterschied zwischen den experimentellen Studien und der vorliegenden Arbeit die Versuchsbedingungen zu nennen. Experimentelle Studien mit Ratten bzw. Mäusen sind standardisiert [Röhrig et al. 2009, Döring et al. 2016]. Die vorliegende Arbeit hingegen geht, wie die meisten klinischen retrospektiven Studien, mit einer Heterogenität der Studienpopulation einher. Demzufolge hält mit dem Menschen ein hohes Maß an Individualität Einzug in die Untersuchung [Döring et al. 2016]. Neben den individuellen Patientenmerkmalen, den Komorbiditäten der Patienten und den Traumamechanismen tragen nicht nur die Frakturlokalisation und das Frakturmuster, sondern auch Art und Ausmaß des Thoraxtraumas zur Heterogenität der Patientengruppen bei.

4.2 Studienkollektiv und Komorbiditäten

In der vorliegenden Arbeit entfielen 44 Patienten auf die erste Gruppe [TXT+FX], die sich aus zwölf (27,3%) weiblichen und 32 (72,7%) männlichen Teilnehmern zusammensetzte. Bei der zweiten Gruppe [FX+FX] bestand das Kollektiv aus insgesamt 31 Patienten, wobei sechs (19,4%) weibliche und 25 (80,6%) männliche Probanden gezählt wurden. Die dritte Gruppe [FX] umfasste 38 Personen. Darunter 14 (36,8%) weibliche und 24 (63,2%) männliche Patienten. Dieses Geschlechterverhältnis von in etwa zwei Drittel männlichen Patienten und einem Drittel weiblicher Patienten spiegelt gängige Studiendaten wider, dass Männer häufiger (Mehrfach-)Traumata erleiden [Joestl et al. 2019, Hofman et al. 2020, Hofman et al. 2021, Lundin et al. 2022]. Das Alter betrug im arithmetischen Mittel in Gruppe I 46,1 Jahre, in Gruppe II 48,8 Jahre und in Gruppe III 41,4 Jahre. Auch dies entspricht der Spannweite des erwarteten Alters von 30 bis 50 Jahren [Joestl et al. 2019, Hofman et al. 2020, Hofman et al. 2021, Lundin et al. 2022]. Der BMI belief sich in der Kohorte I durchschnittlich auf 26,5 kg/m². In der

Kohorte II bezifferte sich der mittlere BMI auf $27,8 \text{ kg/m}^2$ und in der Kohorte III ergab der durchschnittliche BMI $27,6 \text{ kg/m}^2$. Somit zeigte sich gemäß der Definition der WHO, nach der ab einem BMI von 25 kg/m^2 Übergewicht vorliegt, in allen drei untersuchten Gruppen ein übergewichtiges Patientengut. Dies steht im Einklang mit aktuellen Untersuchungen, dass 53% der deutschen Bevölkerung übergewichtig sind [Schienkiewitz et al. 2022]. Letztlich zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht und BMI. Somit war eine Vergleichbarkeit der drei untersuchten Gruppen gegeben.

Auch hinsichtlich der Komorbiditäten konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen festgestellt werden. Die drei häufigsten Komorbiditäten in Gruppe I waren dabei die arterielle Hypertonie (25,0%), die Hypothyreose (15,9%) und der Nikotinabusus (15,9%). In Gruppe II waren die Patienten am häufigsten zusätzlich an der arteriellen Hypertonie (35,5%), dem Nikotinabusus (22,6%) und dem Alkoholabusus (12,9%) erkrankt. Die Arterielle Hypertonie (23,7%), die Adipositas (10,5%) und der Diabetes mellitus (10,5%) waren in Gruppe III die häufigsten Nebendiagnosen. Auch diese Ergebnisse sind vereinbar mit anderen statistischen Erhebungen. So beliefen sich der prozentuale Anteil der arteriellen Hypertonie (45,5%) und des Diabetes mellitus (19,2%) in der Studie von Shapiro et al., in der die Begleiterkrankungen von Patienten mit Pseudarthrosen untersucht wurden, auf ähnliche Werte wie in der vorliegenden Arbeit. Der prozentuale Anteil des Nikotinabusus lag in der Studie von Shapiro et al. mit 35,6% jedoch deutlich höher [Shapiro et al. 2022]. Ursächlich hierfür könnte die Tatsache sein, dass in der Arbeit von Shapiro et al. nur Patienten mit einer Pseudarthrose eingeschlossen wurden und diese häufiger als die Normalbevölkerung metabolische Erkrankungen und Suchtgewohnheiten aufweisen [Sleiman et al. 2023]. Im Vergleich zu der Rate der Raucher in Deutschland gemäß statistischem Bundesamt (18,9%), zeigt sich in der vorliegenden Arbeit hingegen ein ähnlicher Anteil des Nikotinabusus [Statistisches Bundesamt 2021]. Hinsichtlich des Alkoholabusus konnten Shapiro et al. ebenfalls ähnliche prozentuale Anteile (12,2%) feststellen [Shapiro et al. 2022]. Warum in Gruppe I mit 15,9% die zweithäufigste Nebendiagnose Hypothyreose lautete ist unklar. Der prozentuale Anteil in der Bevölkerung liegt mit vier bis zehn Prozent etwas niedriger [Udovicic et al. 2017]. Entgegen vorangegangener Untersuchungen konnte die vorliegende Arbeit keinen signifikanten Einfluss der Komorbiditäten auf die Konsolidierungsrate der Frakturen feststellen [Claes et al. 2012, Jha et al. 2016, Schneider et al. 2018, Shapiro et al. 2022]. Weiterhin gilt es zu betonen, dass die Medikamenteneinnahme der Patienten und der entsprechende Einfluss auf die Frakturheilung nicht untersucht

wurden. Letztlich war die Heterogenität der untersuchten Gruppen mit entsprechend verschiedenen Komorbiditäten und Medikamenten zu hoch, als dass mittels dieser Studie einzelne Effekte dieser Parameter beurteilt werden können.

Ferner ist an dieser Stelle hinzuzufügen, dass in der vorliegenden Arbeit der sozioökonomische Status sowie der Lebensstil (Ernährung, physische Aktivität) der Patienten nicht näher berücksichtigt wurden. So kann je nach Situation ein höherer sozioökonomischer Status eine verstärkte oder verminderte Stressreaktion auslösen [Sapolsky 2005]. Jedoch konnte gezeigt werden, dass ein niedrigerer sozioökonomischer Status mit einer proinflammatorischen Immunantwort [Sapolsky 2016, Snyder-Mackler et al. 2016] sowie einer erhöhten Rate an depressiven Symptomen und daraus konsekutiv resultierendem erhöhten chronischen psychosozialen Stress assoziiert ist [Peplinski et al. 2018]. Anhand der experimentellen Untersuchungen im Mausmodell von Haffner-Luntzer et al. konnte nachgewiesen werden, dass ebendieser chronische psychosoziale Stress die enchondrale Ossifikation während der Frakturheilung kompromittiert [Haffner-Luntzer et al. 2019]. In der klinischen Studie von Calarge et al. konnte bei jungen Patienten mit Depressionen sogar eine reduzierte Knochendichte nachgewiesen werden [Calarge et al. 2014]. Jedoch stehen klinische Belege hinsichtlich einer beeinträchtigten Frakturheilung bei Patienten, die chronischen psychosozialen Stress erfahren, noch aus. Ebenso übt der Lebensstil einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf den Knochen aus. In der Literatur finden sich deutliche Hinweise darauf, dass kontinuierliche körperliche Aktivität beziehungsweise Training einen positiven Effekt auf den Knochenstoffwechsel haben. Die Knochenmasse sowie -struktur werden verbessert und das Frakturrisiko gesenkt [Banfi et al. 2010, Troy et al. 2018, Lombardi et al. 2019]. Dies führt zu der Frage, ob eine, der Fraktur vorhergehende, kontinuierliche physische Aktivität die Frakturheilung ebenfalls positiv beeinflusst. Diese Thematik ist in der Literatur jedoch bisher unbeantwortet. Zusätzlich sollte die Ernährung der Patienten betrachtet werden. Diese spielt im Rahmen des Knochenstoffwechsels eine entscheidende Rolle [Karpouzou et al. 2017]. Es sollte auf eine an das Individuum angepasste und ausgeglichene Diät mit den entsprechenden Makro- und Mikronährstoffen geachtet werden [Karpouzou et al. 2017]. Weiterhin gilt es zu erwähnen, dass Patienten mit speziellen Ernährungsformen, wie zum Beispiel Vegetarismus oder Veganismus, in einigen Studien eine verminderte Knochendichte aufweisen [Tucker 2014]. Ebendiese reduzierte Knochendichte im Sinne einer Osteoporose wird als Risikofaktor für eine ausbleibende Frakturheilung angesehen [Gorter et al. 2021]. Diese möglichen Confounder (Störvariablen) wurden in der vorliegenden Arbeit ebenfalls nicht näher beleuchtet.

4.3 Globale und neurologische Traumascores

In allen drei untersuchten Gruppen belief sich der mediane GCS auf 15. Dies kann durch den Ausschluss von schweren und mittleren Schädelhirntraumen aus der vorliegenden Arbeit begründet werden. Dementsprechend zeigte sich kein Einfluss des GCS auf die Frakturkonsolidierung. Die mediane ASA-Klassifikation bezifferte sich in allen drei untersuchten Kohorten auf zwei. Somit war diesbezüglich ebenfalls eine Vergleichbarkeit der drei untersuchten Gruppen gegeben. Es zeigte sich somit auch keine Korrelation zwischen der ASA-Einteilung und der Frakturkonsolidierung. Der mediane ISS in der Kohorte mit Thoraxtrauma und Fraktur eines langen Röhrenknochens belief sich auf 22, in der Kohorte mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen auf 14 und in der Kohorte mit singulärer Fraktur auf 8,5. Der ISS war in [TXT+FX] signifikant höher als in [FX+FX] und [FX]. Der ISS der Gruppen II und III unterschied sich nicht. Da in [TXT+FX] zusätzlich zu der Fraktur eines langen Röhrenknochens eine oder mehrere thorakale Verletzungen im Sinne eines Thoraxtraumas vorlagen und diese über den AIS_{Thorax} Eingang in den ISS erhalten, war dieses Ergebnis zu erwarten. Zusätzlich bestätigt dieses Ergebnis vorherige Untersuchungen, die zeigen, dass der ISS mit schwereren anatomischen Verletzungen [Baker et al. 1974] und einer verlängerten stationären Liegezeit korreliert [Athanasadi et al. 2004]. Somit war eine Vergleichbarkeit der drei untersuchten Gruppen gegeben.

4.4 Traumamechanismus und Hospitalisierungsdauer

Die Traumamechanismen wurden gemäß der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie in Hochenergietrauma/Sturz ≥ 3 m und Niedrigenergietrauma/Sturz < 3 m unterteilt. Dabei zogen sich in allen drei untersuchten Gruppen deutlich mehr Patienten ein Hochenergietrauma/Sturz ≥ 3 m zu. In Gruppe I erlitten 84,1 %, in Gruppe II 64,5 % und in Gruppe III 60,5 % der Studienteilnehmer ein Hochenergietrauma beziehungsweise einen Sturz aus ≥ 3 m Höhe. Dabei zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten hinsichtlich des Traumamechanismus. Jedoch zeigte sich der Trend, dass in [TXT+FX] mehr Patienten ein Hochenergietrauma/Sturz ≥ 3 m erlitten als in [FX+FX] und [FX]. Dieser Trend kann darauf zurückgeführt werden, dass das Thoraxtrauma zu 37 %–63 % im Rahmen eines Polytraumas auftritt, welches wiederum häufig durch entsprechende Hochenergietraumen wie zum Beispiel Verkehrsunfälle verursacht wird [Ruchholtz et al. 1996, Lefering und Höfer 2019]. Weiterhin stellt das Hochenergietrauma/Sturz ≥ 3 m einen Risikofaktor für eine reduzierte Frakturkonsolidierung im Sinne einer Pseudarthrose dar [Tian et al. 2020], wohingegen ein Niedrigenergietrauma/Sturz < 3 m ein Prädiktor für eine suffiziente Frakturkonsolidierung ist [O'Halloran et al. 2016]. Somit kann der hohe Anteil an

Patienten mit Hochenergietrauma/Sturz ≥ 3 m zur erhöhten Rate an nicht konsolidierten Frakturen (ca. 40 %) in der vorliegenden Arbeit beigetragen haben. Demgegenüber steht das Alter der Patienten. So ist ein höheres Alter, mit konsekutiv verlangsamt oder verändert ablaufenden zellulären Prozessen, mit einer reduzierten Frakturheilung assoziiert [Clark et al. 2017, Saul und Khosla 2022]. Jedoch waren die Patienten, die ein Hochenergietrauma/Sturz ≥ 3 m erlitten, im Durchschnitt ca. 10-20 Jahre jünger als die Patienten, die sich ein Niedrigenergietrauma/Sturz < 3 m zuzogen. In [TXT+FX] waren die Patienten, die ein Hochenergietrauma/Sturz ≥ 3 m erlitten, im arithmetischen Mittel 43 Jahre alt und die Patienten, die ein Niedrigenergietrauma/Sturz < 3 m erlitten, 65 Jahre alt. Das mittlere Alter der Patienten in [FX+FX], bei denen ein Hochenergietrauma beziehungsweise einen Sturz aus ≥ 3 m Höhe das Trauma bedingte, war 46 Jahre. Bei den Patienten, bei denen ein Niedrigenergietrauma beziehungsweise einen Sturz < 3 m ursächlich für das Trauma war, lag das Durchschnittsalter bei 54 Jahren. In [FX] belief sich das mittlere Alter der Patienten, die sich ein Hochenergietrauma beziehungsweise einen Sturz aus ≥ 3 m Höhe zuzogen, auf 34 Jahre und das mittlere Alter der Patienten, die sich ein Niedrigenergietrauma respektive einen Sturz < 3 m zuzogen, auf 53 Jahre. Zudem konnte auch hier in allen drei untersuchten Gruppen kein statistisch signifikanter Einfluss des Alters sowie des Traumamechanismus auf die Rate an nicht konsolidierten Frakturen festgestellt werden.

Die gesamtstationäre Aufenthaltsdauer belief sich auf 22 Tage für [TXT+FX], 17 Tage für [FX+FX] und 14 Tage für [FX]. Es war lediglich ein signifikanter Unterschied der gesamtstationären Aufenthaltsdauer im Vergleich von Gruppe I zu Gruppe III zu finden. Dies ist am ehesten durch die höhere Gesamtanzahl der Verletzungen sowie durch den Schweregrad der Verletzung in Gruppe I zu begründen. So war der ISS in [TXT+FX] signifikant höher als in [FX+FX] und [FX]. Der erhöhte ISS aber auch ein schweres thorakales Trauma wiederum korrelieren mit einer verlängerten stationären Liegezeit [Athanasadi et al. 2004] respektive mit einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation [Pape et al. 2022]. Letzterer Parameter wurde in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht erhoben.

4.5 Frakturcharakteristika und Frakturversorgung

In den Tiermodellen der experimentellen Arbeiten werden die Frakturen durch eine Osteotomie an einem Knochen erzeugt [Claes et al. 2011, Recknagel et al. 2011, Recknagel et al. 2012, Recknagel et al. 2013, Kemmler et al. 2015, Claes et al. 2017, Mangum et al. 2019]. Dies führt zu einem standardisierten und damit homogenen Muster der Frakturen. Am Patienten finden sich hingegen traumatisch bedingte Frakturen. Diese

unterscheiden sich im Traumamechanismus, im Schweregrad der Frakturen sowie in der Verteilung der Frakturen. Dementsprechend zeigen die Patienten wesentlich komplexere Frakturmuster an den unterschiedlichsten anatomischen Lokalisationen.

Die Unterscheidung der Frakturcharakteristika in der vorliegenden Arbeit erfolgte nach AO-Klassifikation sowie nach offener bzw. geschlossener Fraktur gemäß der Klassifikation nach Tscherne und Oestern. In allen drei untersuchten Gruppen entfielen die meisten Frakturen auf den distalen Radius, das diaphysäre Femur und die proximale sowie diaphysäre Tibia. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den drei untersuchten Gruppen bezüglich der Lokalisation der Frakturen nach AO-Klassifikation. Dabei entspricht die Häufigkeitsverteilung der Frakturen weitgehend den Ergebnissen vorheriger Erhebungen [Court-Brown und Caesar 2006, Tovell et al. 2012]. Weiterhin erfolgte eine Unterscheidung der Frakturcharakteristika nach offener bzw. geschlossener Fraktur gemäß der Klassifikation nach Tscherne und Oestern. In allen Gruppen war der Anteil der geschlossenen Frakturen am größten. So belief sich der prozentuale Anteil der geschlossenen Frakturen in [TXT+FX] auf 86,4 %, in [FX+FX] auf 77,4 % bzw. 71,0 % und in [FX] auf 86,8 %. Auch hier stimmt die Verteilung weitgehend mit der vorliegenden Literatur überein. So konnten Weiss et al. zeigen, dass ca. 12 % aller Frakturen offene Frakturen sind [Weiss et al. 2008]. Jedoch kann der Anteil der offenen Frakturen mit dem Schweregrad des Traumas bis auf ca. 60 % steigen. So verursachen Hochenergietraumata oder Stürze aus größerer Höhe gerade bei jüngeren männlichen Patienten eher eine offene Fraktur [Court-Brown et al. 2012, Weber et al. 2019]. Bei älteren, vor allem weiblichen, Patienten hingegen nimmt die Zahl der offenen Frakturen im Alter zwischen 70 und 80 Jahren zu. Die Ursache dafür ist nicht abschließend geklärt, jedoch werden die postmenopausale Osteoporose sowie die Altersgebrechlichkeit (*Frailty*) als mögliche Gründe angeführt [Court-Brown et al. 2012]. Ob eine Fraktur offen oder geschlossen ist, hat ebenfalls einen Einfluss auf die Pseudarthrosenrate. So steigt mit Zunahme des Weichteilschadens auch die Wahrscheinlichkeit eine Pseudarthrose zu entwickeln. Dabei beträgt der Anteil an nicht konsolidierten Frakturen bezogen auf alle Frakturen 1,9-10 % bis zu 80 % in hochgradig offenen Tibiafrakturen [Sanders et al. 1994, Zimmermann und Moghaddam 2010, Rupp et al. 2018]. In der vorliegenden Arbeit waren jedoch in allen drei untersuchten Gruppen die offenen Frakturen zu je zwei Drittel erst- oder zweitgradig offen. Ein ähnliches Bild zeigte sich auch bei den geschlossenen Frakturen. Hier waren in allen drei untersuchten Gruppen in über 80 % der Fälle die Frakturen dem Grad null oder eins zuzuordnen. Demnach konnte in der vorliegenden Arbeit dahingehend auch kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Frakturkonsolidierung festgestellt werden. Vielmehr zeigte sich in

vorherigen Studien die Strategie der Frakturversorgung als unabhängiger Prädiktor für die Bildung einer Pseudarthrose [Hofman et al. 2021]. So zeigten Patienten, die nach dem Prinzip der *Damage Control Surgery* im Sinne einer primären Frakturruhigstellung (mittels Fixateur externe) mit sich im Intervall anschließender definitiver Frakturversorgung behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die eine frühe definitive Frakturversorgung (*early total care*) erhielten, eine höhere Rate an Pseudarthrosen [Hofman et al. 2021]. In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Unterteilung der definitiven Frakturversorgung nach einzeitiger und mehrzeitiger Versorgung. Dabei erhielten Gruppe I und II circa zwei Drittel der Patienten eine einzeitige Versorgung, in Gruppe III sogar in etwa drei Viertel der Patienten. Es zeigten sich jedoch keine statistischen Unterschiede in der Art der Frakturversorgung (ein-/mehrzeitig). Hierbei gilt es jedoch zu betonen, dass in der vorliegenden Studie keine klare Differenzierung von *Damage Control Surgery* und *early total care* erfolgte. Vielmehr umfasste die Einteilung der mehrzeitigen Versorgung z.B. auch Revisionsoperationen, die noch im primären stationären Aufenthalt durchgeführt wurden, und damit nicht definitionsgemäß der *Damage Control Surgery* im Sinne einer zweizeitigen Frakturversorgung entsprechen. Dies erschwert die Vergleichbarkeit mit anderen Studien.

Weiterhin erfolgte eine Unterteilung nach Frakturversorgungsarten. Möglichkeiten der definitiven Frakturversorgung in der vorliegenden Arbeit waren dabei die Plattenosteosynthese, die intramedulläre Nagelung, der Fixateur externe, die Schraubenosteosynthese, die Kombination aus Cerclage und K-Drahtosteosynthese sowie das konservative Vorgehen (Ruhigstellung mittels Schiene, Cast oder Weißgips). Dabei waren in allen untersuchten Gruppen bei der einzeitigen sowie mehrzeitigen Versorgung die Plattenosteosynthese sowie die intramedulläre Nagelung in 70-100% der Fälle die am häufigsten angewandten Frakturversorgungsarten. Dies bestätigt den Trend zur operativen osteosynthetischen Versorgung von Frakturen. So konnten Garcia et al. demonstrieren, dass sich, bezogen auf alle durchgeführten Osteosynthesen in Deutschland von 2005 bis 2013, eine Zunahme der osteosynthetisch versorgten Frakturen um 21% zeigte [Garcia et al. 2018]. Überdies wurden die Operationscharakteristika Zeitdauer zwischen Unfall und definitiver operativer Versorgung, Gesamtzahl der OPs, OP-Dauer und intraoperativer Blutverlust erhoben. Die mittlere Zeitdauer zwischen Unfall und definitiver operativer Versorgung betrug für [TXT+FX] 7,3 Tage, für Fraktur 1 aus [FX+FX] 4,3 Tage sowie Fraktur 2 aus [FX+FX] 6,2 Tage und für [FX] ebenfalls 6,2 Tage. Im arithmetischen Mittel unterzogen sich die Patienten in [TXT+FX] und [FX+FX] insgesamt 2,3 Operationen. Die Patienten in [FX] unterzogen sich im Durchschnitt insgesamt 1,9 Operationen. Die OP-Dauer belief sich im

arithmetischen Mittel in Gruppe I auf 149 Minuten in Gruppe II auf 128 bzw. 132 Minuten und in Gruppe III auf 125 Minuten. Der Blutverlust in [TXT+FX] waren 289 ml, in [FX+FX] 216 ml bzw. 105 ml und in [FX] 261 ml. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen hinsichtlich der Zeit vom Unfall bis zur definitiven operativen Versorgung, der Gesamtzahl der Operationen, der Operationsdauer, der Gesamtzahl der Operationen sowie des Blutverlusts. Somit war auch hier eine Vergleichbarkeit der untersuchten Gruppen gegeben.

Zusammenfassend gilt es jedoch zu betonen, dass in der vorliegenden Arbeit eine hohe Heterogenität der Frakturlokalisationen, Frakturcharakteristika sowie Frakturversorgungsarten vorlag, was zu Verzerrungseffekten führen kann. Dementsprechend sollte eine dezidierte Untersuchung in Bezug auf eine einzelne Frakturlokalisation und Frakturversorgungsarten (z.B. einzeitige Versorgung einer diaphysären AO 42-B-Tibiafraktur mittels intramedullärer Nagelung) erwogen werden, da vorherige Arbeiten belegen, dass die Konsolidierungs- bzw. Pseudarthrosenraten je nach Knochen unterschiedlich stark variieren [Tzioupis und Giannoudis 2007, Mills et al. 2017]. Hiernach zeigen isolierte Frakturen der Tibia höhere Pseudarthrosenraten im Vergleich zum Humerus [Tzioupis und Giannoudis 2007, Mills et al. 2017]. Die Limitierung auf eine einzelne Frakturlokalisation, Frakturcharakteristika und Frakturversorgungsarten kann sich jedoch in der Akquise der Patienten als Hindernis darstellen und zu einem in der Anzahl sehr begrenzten Patientengut führen. So wurden in der vorliegenden Arbeit bereits insgesamt 762 Patienten in Betracht gezogen. Von diesen Patienten wiesen jedoch nur 113 die erforderlichen Einschlusskriterien auf.

4.6 Thoraxtrauma und Frakturkonsolidierung

In den experimentellen Arbeiten wurde das Thoraxtrauma künstlich mittels Druckwellengenerator [Claes et al. 2011, Recknagel et al. 2011, Recknagel et al. 2012, Recknagel et al. 2013, Kemmler et al. 2015, Claes et al. 2017] oder eines herabfallenden Gewichts herbeigeführt [Mangum et al. 2019]. Dies führt zu einem standardisierten und damit homogenen Muster des Thoraxtraumas. Im Gegensatz dazu unterscheiden sich die Patienten in der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf den Traumamechanismus. So weisen die Patienten ein heterogenes Bild an thorakalen Verletzungen auf. Dieses umfasst ossäre, pleurale, pulmonale, tracheobronchiale, muskuläre und kardiale Läsionen. In der vorliegenden Arbeit wurde das Thoraxtrauma in Hämothorax, Pneumothorax, Pleuraerguss, Rippenfraktur (einzeln oder mehrfach), Contusio cordis, Stenumfraktur, Lungenkontusion, Thoraxprellung und Lungenlazeration unterteilt. Dabei waren in [TXT+FX] einfache oder mehrfache Rippenfrakturen die häufigsten

Verletzungen (n=32), gefolgt von Lungenkontusionen (n=19) und Pneumothoraces (n=14). Dies bestätigt vorangegangene Untersuchungen, die diese Erkrankungsbilder ebenfalls als die häufigsten Entitäten des Thoraxtraumas beschreiben [Trupka et al. 1998, Miller 2006, Lundin et al. 2022]. Von den 44 Patienten in [TXT+FX] präsentierten sich 23 Patienten mit einer einzelnen Thoraxverletzung. 21 Patienten zeigten zwei oder mehr thorakale Verletzungen. Auch dieses Ergebnis spiegelt sich in der Literatur wider. Thorakale Verletzungen treten häufig kombiniert auf. Beispielhaft sei hier die Lungenkontusionen zu nennen, die häufig mit Rippenfrakturen vergesellschaftet ist [Dehghan et al. 2014, Schulz-Drost et al. 2016, Hildebrand et al. 2017, Getz et al. 2019]. Entgegen der experimentellen Ergebnisse [Claes et al. 2011, Recknagel et al. 2011, Recknagel et al. 2012, Recknagel et al. 2013, Kemmler et al. 2015, Claes et al. 2017], dass ein die Fraktur begleitendes Thoraxtrauma die Frakturkonsolidierung reduziert, konnte im Rahmen dieser Arbeit ein Einfluss der thorakalen Verletzungen auf die Frakturkonsolidierung nicht nachgewiesen werden. Die Ursache für diese Diskrepanz ist nicht sicher zu eruieren. Ein Grund könnte ebenjene Heterogenität der thorakalen Verletzungen sein. Die Studie von Hofman et al. bei der Risikofaktoren für eine ausbleibende Frakturheilung in diaphysären Frakturen langer Röhrenknochen, welche eine Versorgung mittels intramedullärer Marknagelung erhielten, untersucht wurden, konnte ebenfalls keinen Einfluss des Thoraxtraumas auf die Rate an Pseudarthrosen feststellen [Hofman et al. 2021]. Vielmehr zeigte sich die Strategie der Frakturversorgung als unabhängiger Prädiktor für die Bildung einer Pseudarthrose [Hofman et al. 2021].

4.7 RUST und Frakturkonsolidierung

In der vorliegenden Arbeit fanden sich keine Unterschiede in der Frakturkonsolidierung zwischen den drei untersuchten Gruppen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten t_1 bis t_4 . Somit lässt sich als weiteren Grund für die Diskrepanz zwischen den experimentellen und klinischen Ergebnissen, neben der Beurteilung der Konsolidierung mittels RUST, die Definition des Konsolidierungszeitpunkts vorbringen. Es wurde bis heute keine einheitliche Definition entwickelt, die diesen Zeitpunkt festlegt [Bhandari et al. 2012, Simpson et al. 2019]. So definieren einige Autoren eine Fraktur als nicht konsolidiert, wenn diese nicht innerhalb von mindestens sechs Monaten geheilt ist [Gómez-Barrena et al. 2015, Raschke et al. 2017, Marzi 2019, Özkan et al. 2019]. Andere Autoren sowie die amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel sprechen erst nach neun Monaten von einer nicht konsolidierten Fraktur [Calori et al. 2017, Özkan et al. 2019]. Die Autoren der klinischen Studien, die den Einfluss eines SHT auf die Frakturheilung untersuchten, legten den Zeitpunkt der abschließenden Frakturbewertung sogar auf zwölf Monate fest [Cadosch

et al. 2009, Gautschi et al. 2009, Cadosch et al. 2010, Yang et al. 2012]. Die Frakturkonsolidierung in dieser Arbeit wurde anhand von Röntgenbildern sechs bis acht Monate nach definitiver Frakturversorgung bewertet. Somit lassen sich die Ergebnisse der Studien zum Einfluss eines SHT auf die Frakturkonsolidierung nur bedingt mit der vorliegenden Arbeit vergleichen. Außerdem können diese widersprüchlichen Definitionen ebenfalls ein Grund dafür sein, dass die Rate an nicht konsolidierten Frakturen in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu der übrigen Literatur höher ausfällt. So werden in der Literatur auch Pseudarthrosenraten von bis zu 38 % angegeben, jedoch liegt die Rate meist im Bereich von 1,9 %–10 % [Tzioupis und Giannoudis 2007, Mills et al. 2017, Fischer 2020]. In der vorliegenden Arbeit lag der Anteil der nicht konsolidierten Frakturen in Gruppe I bei 43,2 %, in Gruppe II bei 45,2 % sowie 41,9 % und in Gruppe III bei 36,8 %. Diese vergleichsweise hohen Raten nicht konsolidierter Frakturen stimmen jedoch mit einigen Studien überein, in denen ein RUST-Grenzwert ≥ 10 für geheilte Frakturen verwendet wurde. In der Arbeit von Mehta et al., die die Knochenheilung in offenen Tibiafrakturen (Gustilo IIIB) untersucht hat, konnten nach sechs Monaten 91 % ungeheilte Frakturen in der Gruppe, die mit einer fasziokutanen Lappenplastik versorgt wurde, festgestellt werden. Die Gruppe, die einen Muskellappen erhielt, zeigte eine Rate nicht konsolidierter Frakturen von 67 % [Mehta et al. 2018]. In einer weiteren Studie betrug die Rate nicht geheilte Tibiafrakturen 34 % über einen mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 26 Monaten, wenn ein RUST-Grenzwert ≥ 10 angewendet wurde [Cekiç et al. 2014]. Im Gegensatz dazu sprechen einige Autoren schon ab einem RUST ≥ 7 von einer konsolidierten Fraktur [Macri et al. 2012, Azevedo Filho et al. 2017]. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass ein RUST ≥ 7 einer kallusreichen Überbrückung von drei Kortikalices entspricht und damit als radiologisch konsolidiert angesehen werden kann [Jones et al. 2006]. Demzufolge finden sich in diesen Studien im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit geringere Raten nicht konsolidierter Frakturen. Ob der RUST jedoch generell höhere Raten nicht geheilte Frakturen anzeigt wurde bisher nicht untersucht. Nichtsdestotrotz stellt der RUST sicher, dass die Beurteilung der Frakturen im Röntgenbild, die sich häufig intra- und interindividuell unterscheidet und zu unterschiedlichen Definitionen nicht konsolidierter Frakturen führt, standardisiert wird [Bhandari et al. 2002, Davis et al. 2004, Özkan et al. 2019]. Folglich zeigt der RUST aufgrund einer strukturierten Röntgenbewertung sowie einer hohen Korrelation mit den biomechanischen und strukturellen Eigenschaften des Knochens eine hervorragende Intra- und Interobserver-Reliabilität [Litrenta et al. 2015, Azevedo Filho et al. 2017, Cooke et al. 2018]. Darüber hinaus korreliert ein RUST ≥ 10 , entsprechend der Verwendung in der vorliegenden Arbeit, suffizienter mit einer konsolidierten Fraktur [Litrenta et al. 2015, Cooke et al. 2018]. Dennoch sind weitere

Forschungen auf diesem Gebiet erforderlich, um den idealen Grenzwert für den RUST zu bestimmen. Darüber hinaus ist es wichtig zu betonen, dass die Frakturkonsolidierung aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nur radiologisch und nicht klinisch bewertet werden konnte. Dies ist von Bedeutung, da klinisch funktionelle Ergebnisse ebenfalls für die Evaluierung der Frakturheilung relevant sind [Cook et al. 2015]. Cekiç et al. fanden jedoch heraus, dass der RUST ein zuverlässiges Instrument ist, das direkt dem klinischen Zustand der Patienten entspricht [Cekiç et al. 2014].

4.8 Thoraxtraumascores und Frakturkonsolidierung

Darüber hinaus bestand ein weiteres Ziel dieser Studie darin, den prädiktiven Wert der Thoraxtraumascores für die Frakturkonsolidierung zu bewerten. Eine positive Korrelation zwischen einem dieser Scores und einer verringerten Frakturheilung hätte eine direkte klinische Relevanz im Hinblick auf die Risikostratifizierung einer verminderten Frakturheilung. Die statistischen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass eine positive Korrelation zwischen dem kumulativen AIS_{Thorax} sowie dem PCS und der Rate der geheilten Frakturen in Gruppe I besteht. Dies steht im Einklang mit der bisherigen Literatur, dass der AIS_{Thorax} nicht mit negativen Entwicklungen wie einer verlängerten Hospitalisierungsdauer, protrahierten intensivstationärem Dauer, längeren Beatmungszeit, Komplikationen und Sterblichkeitsraten einhergeht [Chrysou et al. 2017]. Im Gegensatz dazu korreliert der PCS mit einer höheren Sterblichkeitsrate, einer häufigeren Beatmung, einem niedrigeren Horowitz-Quotienten und einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer [Tyburski et al. 1999]. Der Grund für diese Diskrepanz ist unklar. Daher sind weitere Untersuchungen erforderlich, um diese Ergebnisse in zukünftigen Untersuchungen zu verifizieren und zu spezifizieren.

4.9 Limitationen und Fazit

Das retrospektive Monocenterdesign ist eine der Limitationen dieser Studie. So konnte die Frakturkonsolidierung aufgrund des retrospektiven Designs nur radiologisch und nicht klinisch bewertet werden. Überdies handelt es sich in der vorliegenden Arbeit um eine heterogene Studienpopulation. So wurden weitere Faktoren wie der Aufenthalt auf der Intensivstation oder chirurgische Behandlungsstrategien nicht evaluiert. Zudem wurden Patienten mit weiteren zusätzlichen Verletzungen, wie fazialen, abdominalen, Weichteil- oder spinalen Verletzungen nicht ausgeschlossen. Insbesondere die spinalen Verletzungen scheinen einen Einfluss auf die Frakturheilung auszuüben [Ding et al. 2011, Sakitani et al. 2017]. Außerdem gilt es als weitere Limitation dieser Arbeit anzuführen, dass Patienten mit einem SHT ersten Grades bzw. einem GCS von 13 bis 15 nicht explizit aus der Studie ausgeschlossen wurden, obwohl ein SHT eine

beschleunigte Frakturkonsolidierung und damit gesteigerte Kallusbildung bewirkt [Cadosch et al. 2009, Yang et al. 2012]. Dies ist jedoch nur für ein schweres SHT belegt [Newman et al. 1987, Spencer 1987, Cadosch et al. 2009, Cadosch et al. 2010]. Für ein leichtes SHT ist dieser Umstand bisher nicht ausreichend nachgewiesen [Yang et al. 2012].

Weiterhin gilt es zu betonen, dass der Terminus Thoraxtrauma ein sehr heterogenes Feld an Erkrankungen umfasst. Es können unter diesem Begriff ossäre, pleurale, pulmonale, tracheobronchiale, muskuläre, aber auch kardiale Läsionen subsumiert werden. Folglich benötigen Patienten mit einem Thoraxtrauma häufig eine intensivmedizinische Betreuung, endotracheale oder nicht-invasive Beatmung, hohe Dosen von Schmerzmitteln oder zusätzliche Operationen. Darüber hinaus entwickeln diese Patienten häufiger Komplikationen wie eine Lungenentzündung oder ein akutes Atemnotsyndrom [Majercik und Pieracci 2017]. In dieser Arbeit wurde zur Quantifizierung des Thoraxtraumas der TTS, PCS und kumulierte AIS_{Thorax} verwendet. Jedoch zeigte sich bei der Erhebung des TTS das Problem, dass in dem vorliegenden Datensatz der Oxygenierungsindex (Horowitz-Quotient) der Patienten nicht dokumentiert respektive einzusehen war. Daher wurde behelfsmäßig für die Bestimmung des TTS jeweils von dem minimalen (TTS_{min.}) sowie dem maximalen (TTS_{max.}) Punktwert des Horowitz-Quotienten ausgegangen. Daraus ergibt sich annäherungsweise ein Gesamtpunktebereich, in dem mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit der reale TTS liegt. Dies führt dazu, dass die Genauigkeit der Aussagekraft des Scores eingeschränkt ist. Hinsichtlich des PCS gilt es zu betonen, dass nur potenzielle Lungenkontusionen miteinbezogen und beurteilt werden. In der vorliegenden Arbeit wiesen jedoch nicht alle Patienten mit Thoraxtrauma auch eine Lungenkontusion auf, sodass hier ebenfalls die Aussagekraft des Scores eingeschränkt ist. Daher wäre eine weiterführende Untersuchung hinsichtlich des Einflusses einzelner thorakaler Läsionen auf die Frakturheilung von Bedeutung. Jedoch stellen sich bei der Erhebung geeigneter Patienten wiederum Probleme, da einige thorakale Läsionen selten isoliert anzutreffen sind. So sind zum Beispiel Lungenkontusionen häufig mit Rippenfrakturen assoziiert bzw. durch diese bedingt [Dehghan et al. 2014, Schulz-Drost et al. 2016, Hildebrand et al. 2017, Getz et al. 2019].

Ein weiterer wichtiger Punkt, der, im Vergleich zu den experimentellen Arbeiten, in dieser Untersuchung aufgrund des retrospektiven Studiencharakters nicht berücksichtigt wurde, befindet sich auf zellulärer Ebene. So spielen proinflammatorische Zytokine sowie Immunzellen eine zentrale Rolle im Rahmen der Frakturheilung [Yang et al. 2007,

Claes et al. 2011, Recknagel et al. 2013, El Khassawna et al. 2017, Prystaz et al. 2018]. Insbesondere die Wechselwirkung zwischen einem begleitenden Thoraxtrauma und der Frakturkonsolidierung sind weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung [Claes et al. 2011, Recknagel et al. 2011, Recknagel et al. 2013]. Folglich könnten weiterführende klinischen Arbeiten mit Messung der Zytokin-Level (insbesondere IL-1, IL-6, IL-10 und TNF- α) und der Freisetzung von Immunzellen bei Patienten mit Fraktur und begleitendem Thoraxtrauma, in Zukunft einen Beitrag dazu leisten, die genauen Pathomechanismen und daraus resultierende Therapiemöglichkeiten zu verstehen.

Abschließend gilt es zu betonen, dass die Fallzahl von 44 Patienten in Gruppe I im Rahmen einer univariaten Analyse nur erste Hinweise auf eine mögliche Korrelation von Thoraxtrauma und verminderter Frakturkonsolidierung liefern kann. Für eine aussagekräftigere Analyse mit einer multivariaten Betrachtung und höherer Reliabilität sowie Validität wäre daher eine prospektive, multizentrische Studie oder Registerstudie mit einer erheblich größeren Fallzahl erforderlich.

5 Zusammenfassung

In der Literatur finden sich mehrere Hinweise darauf, dass die Frakturheilung durch das jeweilige begleitende Trauma beeinflusst wird. Experimentelle Studien deuten darauf hin, dass ein begleitendes Thoraxtrauma die Frakturheilung langer Röhrenknochen prolongiert und die Kallusbildung reduziert. Jedoch existieren bis dato keine klinischen Studien, die diese Ergebnisse bestätigen. Daher war es das primäre Ziel dieser Studie zu untersuchen, ob Patienten mit einem begleitenden Thoraxtrauma eine verminderte Frakturkonsolidierung langer Röhrenknochen im Vergleich zu Patienten mit isolierter Fraktur oder Patienten mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen aufweisen. Zudem sollte analysiert werden, ob sich Unterschiede hinsichtlich der Frakturkonsolidierung im zeitlichen Verlauf sowie in der anatomischen Verteilung zeigen. Zuletzt galt es demografische Unterschiede zwischen den Patienten mit begleitendem Thoraxtrauma, Patienten mit isolierter Fraktur und Patienten mit Frakturen zweier langer Röhrenknochen sowie eine Korrelation von Thoraxtraumascores mit der Frakturkonsolidierung zu evaluieren.

Diese klinisch retrospektive Studie umfasst 113 Patienten eines Level I Traumacenters, aufgeteilt in drei Gruppen. Die erste Gruppe ist die Referenzgruppe mit 44 Patienten ($\text{♂} = 32$; $\text{♀} = 12$), die ein Thoraxtrauma und eine Fraktur eines langen Röhrenknochens erlitten, die zweite Gruppe ist eine Vergleichsgruppe aus 31 Patienten ($\text{♂} = 25$; $\text{♀} = 6$), die Frakturen zweier langer Röhrenknochen erlitten und nochmals zufällig auf zwei Untergruppen (Fraktur 1 und 2) aufgeteilt wurden. Die dritte Gruppe ist eine weitere Vergleichsgruppe aus 38 Patienten ($\text{♂} = 24$; $\text{♀} = 14$), die eine isolierte Fraktur eines langen Röhrenknochens erlitten. Die Einschlusskriterien für alle drei Gruppen waren ein Alter ≥ 18 Jahre und Röntgenbilder der Fraktur sechs bis acht Monate (Zeitpunkt t_4) nach definitiver operativer Versorgung. Für die erste Gruppe musste weiterhin ein CT-Thorax oder Röntgen-Thorax bei der Patientenaufnahme vorliegen. Ausschlusskriterien waren für alle drei Gruppen ein Alter von < 18 Jahren, ein letal verlaufener Krankenhausaufenthalt sowie ein mittelschweres und schweres Schädelhirntrauma (*Glasgow Coma Scale* 3–12). Die Frakturkonsolidierung wurde anhand des RUST (*Radiographic Union Scale in Tibial Fractures*) definiert. Ein Wert von ≥ 10 nach sechs bis acht Monaten stellte dabei eine vollständige Frakturkonsolidierung dar, ein Wert von < 10 zeigte eine nicht konsolidierte Fraktur an. Der Schweregrad des Thoraxtraumas wurde mittels des *Thoracic Trauma Severity Score* (TTS), der *Abbreviated Injury Scale Thorax* ($\text{AIS}_{\text{Thorax}}$) und des *Pulmonary Contusion Score* (PCS) evaluiert.

In der ersten Gruppe fanden sich nach sechs bis acht Monaten 19 (43,2%) nicht konsolidierte Frakturen, in der zweiten Gruppe 14 (45,2%) bzw. 13 (41,9%) und in der dritten Gruppe 14 (36,8%). Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich Konsolidierung der Frakturen ($p=0,84$) sowie dem RUST zum Zeitpunkt t_1 ($p=0,09$), t_2 ($p=0,07$), t_3 ($p=0,28$) und t_4 ($p=0,49$). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Konsolidierung zwischen den Gruppen hinsichtlich der Frakturseite ($p=0,95$) und der anatomischen Lokalisation ($p=0,05$). Außerdem ergaben sich keine demografischen Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen. Es zeigte sich lediglich ein signifikanter Unterschied ($p=0,009$) zwischen Gruppe I und Gruppe III in Bezug auf die gesamtstationäre Aufenthaltsdauer. Zudem war der ISS in Gruppe I signifikant höher als in Gruppe II ($p<0,001$) und Gruppe III ($p<0,001$). Der ISS der Gruppen II und III unterschied sich nicht ($p=0,66$). Zuletzt fand sich bei den Thoraxtraumascoring eine positive Korrelation zwischen dem AIS_{Thorax} und der Konsolidierungsrate in Gruppe I. Diese war allerdings statistisch nicht signifikant ($r=0,15$, $p=0,34$). Der PCS zeigte auf einem 0,05 Signifikanzniveau eine positive Korrelation mit der Konsolidierungsrate ($r=0,33$, $p=0,03$). Der $TTS_{\text{min.}}$ ($r=0,18$, $p=0,25$) und der $TTS_{\text{max.}}$ ($r=0,18$, $p=0,25$) wiesen hingegen keine Korrelation mit der Konsolidierungsrate auf.

Die Ergebnisse, dass ein Thoraxtrauma die Frakturkonsolidierung langer Röhrenknochen vermindert, konnten in dieser klinischen Studie nicht bestätigt werden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass gleichzeitige Frakturen zweier langer Röhrenknochen ebenfalls nicht negativ auf die Frakturkonsolidierung auswirken.

6 Summary

Prior experimental studies indicate that concomitant thoracic trauma impairs fracture healing of long bones and reduces callus formation. However, to the authors knowledge there is no research with clinical data about this described phenomenon available. Therefore, the primary aim of this study was to fill this gap by investigating, whether patients with an accompanying chest trauma suffer from delayed fracture healing respectively higher rates of non-consolidated fractures in long bones in comparison to patients with isolated fractures or fractures of two long bones through an experimental study based on clinical data. In addition, differences in fracture consolidation over time and in anatomical localization were analyzed. Last, demographic differences between patients with accompanying chest trauma, patients with isolated fractures or fractures of two long bones as well as a correlation of chest trauma scores with fracture consolidation were evaluated.

This clinical retrospective study included a total of 113 patients from a level I trauma center. The patients were divided into three groups. The first group is the reference group counting 44 patients (♂ = 32; ♀ = 12), who suffered from a thoracic trauma and a fracture of a long bone. The second group is a control group including 31 patients (♂ = 25; ♀ = 6), who suffered from fractures of two long bones. These fractures were randomly divided into two subgroups (fracture 1 & 2). The third group was an additional control group of 38 patients (♂ = 24; ♀ = 14) who suffered from an isolated fracture of a long bone. The inclusion criteria for all three groups were age ≥ 18 years and X-ray images of the fracture six to eight months (point in time t_4) after definitive operative intervention. For the first group, a thoracic CT or thoracic X-ray had to be performed upon admission. Exclusion criteria for all three groups included an age of < 18 years, a lethal hospital stay of the patient and a moderate or severe traumatic brain injury (*Glasgow Coma Scale* 3–12). The fracture consolidation was defined using the RUST (*Radiographic Union Scale in Tibial Fractures*). A value of ≥ 10 after six to eight months represented complete fracture healing, whereas a value of < 10 indicated non-union. Thoracic trauma severity was assessed using the *Thoracic Trauma Severity Score* (TTS), the *Abbreviated Injury Scale Thorax* (AIS_{Thorax}) and the *Pulmonary Contusion Score* (PCS).

In the first group there were 19 (43.2%) non-consolidated fractures, in the second group 14 (45.2%) and 13 (41.9%) and in the third group 14 (36.8%) after six to eight months. The analysis revealed no statistically significant differences between the groups regarding consolidation of the fractures ($p=0.84$) or the RUST at point of time t_4 .

($p = 0.09$), t_2 ($p = 0.07$), t_3 ($p = 0.28$) and t_4 ($p = 0.49$). There were no statistically significant differences in consolidation between the groups with regard to the fracture side ($p = 0.95$) and the anatomical location ($p = 0.05$). In addition, there were no demographic differences between the examined groups. Only a significant difference ($p = 0.009$) between group I and group III with regard to the total length of hospital stay was found. In addition, the ISS in group I was significantly higher in relation to group II ($p < 0.001$) and group III ($p < 0.001$). The ISS of group II and III did not differ ($p = 0.66$). Furthermore, a positive correlation between the AIS_{Thorax} and the consolidation rate in group I was found. However, this correlation was not statistically significant ($r = 0.15$, $p = 0.34$). The PCS showed a positive correlation with the consolidation rate at a significance level of 0.05 ($r = 0.33$, $p = 0.03$). The TTS_{min.} ($r = 0.18$, $p = 0.25$) and the TTS_{max.} ($r = 0.18$, $p = 0.25$), however, did not correlate with the consolidation rate.

The results based on this clinical trial could not confirm that an accompanying thoracic trauma reduces the fracture consolidation. Furthermore, the results demonstrate that fractures of two long bones do not have a negative effect on fracture consolidation.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Axiale CT-Aufnahme einer Rippenserienfraktur rechts mit begleitender Lungenkontusion	5
Abbildung 1.2 Direkte und indirekte Frakturheilung	15
Abbildung 1.3 Diamond concept nach Giannoudis et al.	16
Abbildung 1.4 Weber/Czech Klassifikation der Pseudarthrosen adaptiert nach Everding et al.....	19
Abbildung 2.1 Beispiel zur Berechnung des RUST.....	27
Abbildung 2.2 Beispiel für AO/OTA-Klassifikation.....	29
Abbildung 2.3 Axiale CT-Aufnahme des Thorax mit Kontrastmittel in arterieller Phase im Rahmen einer Schockraumspirale	34
Abbildung 3.1 Boxplot-Darstellung des GCS	41
Abbildung 3.2 Boxplot-Darstellung der ASA-Klassifikation	42
Abbildung 3.3 Boxplot-Darstellung des ISS	43
Abbildung 3.4 RUST zu den Zeitpunkten t1 bis t4	53
Abbildung 3.5 Beispiel für einen Frakturheilungsverlauf zu den Zeitpunkten t1 bis t4 anhand konventioneller Röntgenbilder.....	54
Abbildung 3.6 Relativer Anteil der konsolidierten und nicht konsolidierten Frakturen ..	55
Abbildung 3.7 Relative Verteilung der nicht konsolidierten Frakturen nach Körperseite	56

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 Deadly dozen nach Yamamoto et al.....	3
Tabelle 1.2 Prävalenz der häufigsten thorakalen Verletzungsarten beim Thoraxtrauma	10
Tabelle 1.3 Klassifikation geschlossener Frakturen nach Oestern und Tscherne	11
Tabelle 1.4 Klassifikation offener Frakturen nach nach Oestern und Tscherne	11
Tabelle 1.5 Kriterien für eine Fracture-related Infection	20
Tabelle 2.1 Übersicht der Patientengruppen.....	24
Tabelle 2.2 Frakturbewertung nach RUST.....	26
Tabelle 2.3 ASA–Klassifikation	30
Tabelle 2.4 Abbreviated Injury Scale (AIS)	31
Tabelle 2.5 Abbreviated Injury Scale Thorax (AISThorax).....	32
Tabelle 2.6 Pulmonary Contusion Score (PCS).....	33
Tabelle 2.7 Thoracic Trauma Severity Score (TTS).....	35
Tabelle 2.8 Glasgow Coma Scale (GCS).....	36
Tabelle 3.1 Demografische und anthropometrische Daten des Studienkollektivs	38
Tabelle 3.2 Komorbiditäten des Studienkollektivs.....	39
Tabelle 3.3 Globale Traumascores	40
Tabelle 3.4 Traumamechanismus und Hospitalisierungsdauer innerhalb der Patientengruppen.....	44
Tabelle 3.5 Aufteilung der Frakturen nach AO-Klassifikation (vereinfacht).....	45
Tabelle 3.6 Verteilung der geschlossenen Frakturen nach Tscherne und Oestern	46
Tabelle 3.7 Verteilung der offenen Frakturen nach Tscherne und Oestern	46
Tabelle 3.8 Operationscharakteristika.....	47
Tabelle 3.9 Verteilung einzeitige/mehrzeitige Frakturversorgung	48
Tabelle 3.10 Verteilung der Frakturversorgungsarten bei einzeitiger Frakturversorgung	49
Tabelle 3.11 Verteilung der Frakturversorgungsarten bei mehrzeitiger Frakturversorgung.....	50
Tabelle 3.12 Verteilung der thorakalen Verletzungen in Gruppe 1	51
Tabelle 3.13 RUST zu den Zeitpunkten t_1 bis t_4	51
Tabelle 3.14 Aufteilung der nicht konsolidierten Frakturen nach AO-Klassifikation (vereinfacht)	57
Tabelle 3.15 Thoraxtraumascores und Frakturkonsolidierung.....	58

9 Abkürzungsverzeichnis

a.p.	anterior-posterior
AAAM	Association for the Assessment for Automotive Medicine
Abb.	Abbildung
AIS	Abbreviated Injury Scale
ANOVA	analysis of variance
AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
BMP	bone morphogenetic protein
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
C5a	Komplementfragment des Komplementfaktors C5 des Komplementsystems
ca.	circa
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
F	Fibula (AO-Klassifikation)
FGF	Fibroblast Growth Factor
F _i O ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FRI	Fracture-related Infection
FX	Fraktur
GCS	Glasgow Coma Scale
ggf.	gegebenenfalls
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
IL-1	Interleukin-1
IL-10	Interleukin-10
IL-6	Interleukin-6
ISS	Injury Severity Score
kg	Kilogramm
M	Mittelwert
M-CSF	macrophage colony-stimulating factor
MDM	monocyte-derived macrophage
min	Minuten

ml	Milliliter
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
MSC	mesenchymal stem cell
OP	Operation
OPG	Osteoprotegerin
ORIF	offene Reposition und interne Fixation
OTA	Orthopaedic Trauma Association
PACS	Picture Archiving and Communication System
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCS	Pulmonary Contusion Score
PDGF	platelet-derived growth factor
R	Radius (AO-Klassifikation)
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa B ligand
RR	Blutdruck
RUS	Radiographic Union Scale
RUST	Radiographic Union Scale in Tibial fractures
SD	Standard Deviation/Standardabweichung
SHT	Schädelhirntrauma
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
Tab.	Tabelle
TGF-beta	transforming growth factor alpha
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TTS	Thoracic Trauma Severity Score
TXT	Thoraxtrauma
U	Ulna (AO-Klassifikation)
u.a.	unter anderem
v.l.n.r.	von links nach rechts
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vgl.	vergleiche
vs.	versus
ZVD	Zentraler Venendruck

10 Publikationsverzeichnis

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht unter:

Timm, K.; Walter, N.; Heinrich, M.; Knapp, G.; Thormann, U.; El Khassawna, T.; Alt, V.; Heiss, C.; Rupp, M. Influence of Thoracic Trauma on Fracture Healing in Long Bones — A Retrospective Analysis. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 717.

<https://doi.org/10.3390/jcm11030717>

11 Literaturverzeichnis

- Adler, C.P. (1989). Pathologische Knochenfrakturen: Definition und Klassifikation. *Langenbecks Arch. Chir. Suppl. II Verh. Dtsch. Ges. Chir.*, 479-486.
- Alkhwashki, H.M. (2015). Shock wave therapy of fracture nonunion. *Injury*, 46, 2248-2252. 10.1016/j.injury.2015.06.035.
- Andrzejowski, P.; Giannoudis, P.V. (2019). The 'diamond concept' for long bone non-union management. *J. Orthop. Traumatol.*, 20, 21. 10.1186/s10195-019-0528-0.
- Antonova, E.; Le, T.K.; Burge, R.; Mershon, J. (2013). Tibia shaft fractures: costly burden of nonunions. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 14, 42. 10.1186/1471-2474-14-42.
- Association for the Advancement of Automotive Medicine. (2012). *AIS clarification documents* [Online]. Verfügbar unter: https://www.aaam.org/wp-content/uploads/2017/02/2012-2013CombinedClarificationDoc_051214-rmb.pdf. Abgerufen am 09.06.2023.
- Athanassiadi, K.; Gerazounis, M.; Theakos, N. (2004). Management of 150 flail chest injuries: analysis of risk factors affecting outcome. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 26, 373-376. 10.1016/j.ejcts.2004.04.011.
- Azevedo Filho, F.A.; Cotias, R.B.; Azi, M.L.; Teixeira, A.A. (2017). Reliability of the radiographic union scale in tibial fractures (RUST). *Rev Bras Ortop*, 52, 35-39. 10.1016/j.rboe.2016.05.006.
- Baht, G.S.; Vi, L.; Alman, B.A. (2018). The role of the immune cells in fracture healing. *Curr Osteoporos Rep*, 16, 138-145. 10.1007/s11914-018-0423-2.
- Baker, S.P.; O'Neill, B.; Haddon, W., Jr.; Long, W.B. (1974). The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J. Trauma*, 14, 187-196.
- Banfi, G.; Lombardi, G.; Colombini, A.; Lippi, G. (2010). Bone metabolism markers in sports medicine. *Sports Med.*, 40, 697-714. 10.2165/11533090-000000000-00000.
- Bardenheuer, M.; Carlsson, J.; Tebbe, U.; Sturm, J. (1999). Das stumpfe Thoraxtrauma. *Notf Rett Med.*, 2, 117-131. 10.1007/s100490050112.

- Bardenheuer, M.; Obertacke, U.; Waydhas, C.; Nast-Kolb, D. (2000). Epidemiologie des Schwerverletzten. Eine prospektive Erfassung der präklinischen und klinischen Versorgung. *Unfallchirurg*, 103, 355-363. 10.1007/s001130050550.
- Bastian, O.; Pillay, J.; Alblas, J.; Leenen, L.; Koenderman, L.; Blokhuis, T. (2011). Systemic inflammation and fracture healing. *J. Leukoc. Biol.*, 89, 669-673. 10.1189/jlb.0810446.
- Batoon, L.; Millard, S.M.; Raggatt, L.J.; Pettit, A.R. (2017). Osteomacs and bone regeneration. *Curr Osteoporos Rep*, 15, 385-395. 10.1007/s11914-017-0384-x.
- Battle, C.E.; Hutchings, H.; Evans, P.A. (2012). Risk factors that predict mortality in patients with blunt chest wall trauma: a systematic review and meta-analysis. *Injury*, 43, 8-17. 10.1016/j.injury.2011.01.004.
- Bhandari, M.; Guyatt, G.H.; Swiontkowski, M.F.; Tornetta, P., 3rd; Sprague, S.; Schemitsch, E.H. (2002). A lack of consensus in the assessment of fracture healing among orthopaedic surgeons. *J. Orthop. Trauma*, 16, 562-566. 10.1097/00005131-200209000-00004.
- Bhandari, M.; Fong, K.; Sprague, S.; Williams, D.; Petrisor, B. (2012). Variability in the definition and perceived causes of delayed unions and nonunions: a cross-sectional, multinational survey of orthopaedic surgeons. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 94, e1091-1096. 10.2106/jbjs.K.01344.
- Brinker, M.R.; Hanus, B.D.; Sen, M.; O'Connor, D.P. (2013). The devastating effects of tibial nonunion on health-related quality of life. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 95, 2170-2176. 10.2106/jbjs.L.00803.
- Bulger, E.M.; Arneson, M.A.; Mock, C.N.; Jurkovich, G.J. (2000). Rib fractures in the elderly. *J. Trauma*, 48, 1040-1046. 10.1097/00005373-200006000-00007.
- Bumann, M.; Henke, T.; Gerngross, H.; Claes, L.; Augat, P. (2003). Influence of haemorrhagic shock on fracture healing. *Langenbecks Arch. Surg.*, 388, 331-338. 10.1007/s00423-003-0405-3.
- Cadosch, D.; Gautschi, O.P.; Thyer, M.; Song, S.; Skirving, A.P.; Filgueira, L.; Zellweger, R. (2009). Humoral factors enhance fracture-healing and callus formation in patients with traumatic brain injury. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 91, 282-288. 10.2106/jbjs.G.01613.
- Cadosch, D.; Toffoli, A.M.; Gautschi, O.P.; Frey, S.P.; Zellweger, R.; Skirving, A.P.; Filgueira, L. (2010). Serum after traumatic brain injury increases proliferation and supports expression of osteoblast markers in muscle cells. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 92, 645-653. 10.2106/jbjs.I.00097.

- Calarge, C.A.; Butcher, B.D.; Burns, T.L.; Coryell, W.H.; Schlechte, J.A.; Zemel, B.S. (2014). Major depressive disorder and bone mass in adolescents and young adults. *J. Bone Miner. Res.*, 29, 2230-2237. 10.1002/jbmr.2249.
- Calori, G.M.; Giannoudis, P.V. (2011). Enhancement of fracture healing with the diamond concept: the role of the biological chamber. *Injury*, 42, 1191-1193. 10.1016/j.injury.2011.04.016.
- Calori, G.M.; Mazza, E.L.; Mazzola, S.; Colombo, A.; Giardina, F.; Romanò, F.; Colombo, M. (2017). Non-unions. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 14, 186-188. 10.11138/ccmbm/2017.14.1.186.
- Cannon, R.M.; Smith, J.W.; Franklin, G.A.; Harbrecht, B.G.; Miller, F.B.; Richardson, J.D. (2012). Flail chest injury: are we making any progress? *Am. Surg.*, 78, 398-402.
- Carter, D.R.; Beaupré, G.S.; Giori, N.J.; Helms, J.A. (1998). Mechanobiology of skeletal regeneration. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, S41-55. 10.1097/00003086-199810001-00006.
- Cekiç, E.; Alici, E.; Yeşil, M. (2014). Reliability of the radiographic union score for tibial fractures. *Acta Orthop. Traumatol. Turc.*, 48, 533-540. 10.3944/AOTT.2014.14.0026.
- Chrysou, K.; Halat, G.; Hokschi, B.; Schmid, R.A.; Kocher, G.J. (2017). Lessons from a large trauma center: impact of blunt chest trauma in polytrauma patients-still a relevant problem? *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.*, 25, 42. 10.1186/s13049-017-0384-y.
- Claes, L.; Augat, P.; Suger, G.; Wilke, H.J. (1997). Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing. *J. Orthop. Res.*, 15, 577-584. 10.1002/jor.1100150414.
- Claes, L. (2006). Biologie und Biomechanik der Osteosynthese und Frakturheilung. *Orthop Unf up2date*, 1. 10.1055/s-2006-944574.
- Claes, L.; Ignatius, A.; Lechner, R.; Gebhard, F.; Kraus, M.; Baumgärtel, S.; Recknagel, S.; Krischak, G.D. (2011). The effect of both a thoracic trauma and a soft-tissue trauma on fracture healing in a rat model. *Acta Orthop.*, 82, 223-227. 10.3109/17453674.2011.570677.
- Claes, L.; Recknagel, S.; Ignatius, A. (2012). Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nat Rev Rheumatol*, 8, 133-143. 10.1038/nrrheum.2012.1.

- Claes, L.; Gebhard, F.; Ignatius, A.; Lechner, R.; Baumgärtel, S.; Kraus, M.; Krischak, G.D. (2017). The effect of a combined thoracic and soft-tissue trauma on blood flow and tissue formation in fracture healing in rats. *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 137, 945-952. 10.1007/s00402-017-2695-x.
- Claes, L. (2017). Mechanobiologie der Frakturheilung Teil 1. *Unfallchirurg*, 120, 14-22. 10.1007/s00113-016-0280-3.
- Clark, D.; Nakamura, M.; Miclau, T.; Marcucio, R. (2017). Effects of Aging on Fracture Healing. *Curr Osteoporos Rep*, 15, 601-608. 10.1007/s11914-017-0413-9.
- Clark, G.C.; Schecter, W.P.; Trunkey, D.D. (1988). Variables affecting outcome in blunt chest trauma: flail chest vs. pulmonary contusion. *J. Trauma*, 28, 298-304. 10.1097/00005373-198803000-00004.
- Cook, G.E.; Bates, B.D.; Tornetta, P.; McKee, M.D.; Morshed, S.; Slobogean, G.P.; Schemitsch, E.H. (2015). Assessment of fracture repair. *J. Orthop. Trauma*, 29 Suppl 12, S57-61. 10.1097/bot.0000000000000470.
- Cooke, M.E.; Hussein, A.I.; Lybrand, K.E.; Wulff, A.; Simmons, E.; Choi, J.H.; Litrenta, J.; Ricci, W.M.; Nascone, J.W.; O'Toole, R.V.; Morgan, E.F.; Gerstenfeld, L.C.; Tornetta, P., 3rd (2018). Correlation between RUST assessments of fracture healing to structural and biomechanical properties. *J. Orthop. Res.*, 36, 945-953. 10.1002/jor.23710.
- Cornell, C.N.; Lane, J.M. (1992). Newest factors in fracture healing. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 297-311.
- Court-Brown, C.M.; Caesar, B. (2006). Epidemiology of adult fractures: A review. *Injury*, 37, 691-697. 10.1016/j.injury.2006.04.130.
- Court-Brown, C.M.; Bugler, K.E.; Clement, N.D.; Duckworth, A.D.; McQueen, M.M. (2012). The epidemiology of open fractures in adults. A 15-year review. *Injury*, 43, 891-897. 10.1016/j.injury.2011.12.007.
- Davis, B.J.; Roberts, P.J.; Moorcroft, C.I.; Brown, M.F.; Thomas, P.B.; Wade, R.H. (2004). Reliability of radiographs in defining union of internally fixed fractures. *Injury*, 35, 557-561. 10.1016/s0020-1383(03)00262-6.
- de Jong, M.B.; Kokke, M.C.; Hietbrink, F.; Leenen, L.P. (2014). Surgical management of rib fractures: strategies and literature review. *Scand. J. Surg.*, 103, 120-125. 10.1177/1457496914531928.
- Dehghan, N.; de Mestral, C.; McKee, M.D.; Schemitsch, E.H.; Nathens, A. (2014). Flail chest injuries: a review of outcomes and treatment practices from the National

- Trauma Data Bank. *J Trauma Acute Care Surg*, 76, 462-468. 10.1097/ta.000000000000086.
- Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie e.V. (2023). *S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletztenbehandlung* [Online]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/187-023l_S3_Polytrauma-Schwerverletzten-Behandlung_2023-02.pdf. Abgerufen am 08.06.2023.
- Di Buono, G.; Bonventre, G.; Amato, G.; Ricupati, F.; Romano, G.; Agrusa, A. (2020). Successful laparoscopic management of congenital diaphragmatic relaxation: A case report. *Int. J. Surg. Case Rep.*, 77s, S25-s28. 10.1016/j.ijscr.2020.09.055.
- Dimitriou, R.; Tsiridis, E.; Giannoudis, P.V. (2005). Current concepts of molecular aspects of bone healing. *Injury*, 36, 1392-1404. 10.1016/j.injury.2005.07.019.
- Ding, W.G.; Jiang, S.D.; Zhang, Y.H.; Jiang, L.S.; Dai, L.Y. (2011). Bone loss and impaired fracture healing in spinal cord injured mice. *Osteoporos. Int.*, 22, 507-515. 10.1007/s00198-010-1256-8.
- Dogrul, B.N.; Kiliccalan, I.; Asci, E.S.; Peker, S.C. (2020). Blunt trauma related chest wall and pulmonary injuries: an overview. *Chin. J. Traumatol.*, 23, 125-138. 10.1016/j.cjtee.2020.04.003.
- Dongel, I.; Coskun, A.; Ozbay, S.; Bayram, M.; Atli, B. (2013). Management of thoracic trauma in emergency service: analysis of 1139 cases. *Pak J Med Sci*, 29, 58-63. 10.12669/pjms.291.2704.
- Döring, N.; Bortz, J.; Poeschl-Guenther, S. (2016). *Untersuchungsdesign. Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Einhorn, T.A. (1998). The cell and molecular biology of fracture healing. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, S7-21. 10.1097/00003086-199810001-00003.
- Einhorn, T.A.; Gerstenfeld, L.C. (2015). Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nat Rev Rheumatol*, 11, 45-54. 10.1038/nrrheum.2014.164.
- El Khassawna, T.; Serra, A.; Bucher, C.H.; Petersen, A.; Schlundt, C.; Könnecke, I.; Malhan, D.; Wendler, S.; Schell, H.; Volk, H.D.; Schmidt-Bleek, K.; Duda, G.N. (2017). T lymphocytes influence the mineralization process of bone. *Front. Immunol.*, 8, 562. 10.3389/fimmu.2017.00562.
- Elliott, D.S.; Newman, K.J.; Forward, D.P.; Hahn, D.M.; Ollivere, B.; Kojima, K.; Handley, R.; Rossiter, N.D.; Wixted, J.J.; Smith, R.M.; Moran, C.G. (2016). A unified theory of bone healing and nonunion: BHN theory. *Bone Joint J*, 98-b, 884-891. 10.1302/0301-620x.98b7.36061.

- Everding, J.; Roßlenbroich, S.; Raschke, M.J. (2018). Pseudarthrosen der langen Röhrenknochen. *Chirurg*, 89, 73-88. 10.1007/s00104-017-0547-4.
- Faul, F.; Erdfelder, E.; Lang, A.G.; Buchner, A. (2007). G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav. Res. Methods*, 39, 175-191. 10.3758/bf03193146.
- Ferguson, J.; Athanasou, N.; Diefenbeck, M.; McNally, M. (2019). Radiographic and histological analysis of a synthetic bone graft substitute eluting gentamicin in the treatment of chronic osteomyelitis. *J Bone Jt Infect*, 4, 76-84. 10.7150/jbji.31592.
- Fermanis, G.G.; Deane, S.A.; Fitzgerald, P.M. (1985). The significance of first and second rib fractures. *Aust. N. Z. J. Surg.*, 55, 383-386. 10.1111/j.1445-2197.1985.tb00905.x.
- Ferrah, N.; Cameron, P.; Gabbe, B.; Fitzgerald, M.; Judson, R.; Marasco, S.; Kowalski, T.; Beck, B. (2019). Ageing population has changed the nature of major thoracic injury. *Emerg. Med. J.*, 36, 340-345. 10.1136/emered-2018-207943.
- Fischer, C. (2020). Diagnostik und Klassifikation von Pseudarthrosen. *Unfallchirurg*, 123, 671-678. 10.1007/s00113-020-00844-0.
- Flierl, M.A.; Perl, M.; Rittirsch, D.; Bartl, C.; Schreiber, H.; Fleig, V.; Schlaf, G.; Liener, U.; Brueckner, U.B.; Gebhard, F.; Huber-Lang, M.S. (2008). The role of C5a in the innate immune response after experimental blunt chest trauma. *Shock*, 29, 25-31. 10.1097/shk.0b013e3180556a0b.
- Freedland, M.; Wilson, R.F.; Bender, J.S.; Levison, M.A. (1990). The management of flail chest injury: factors affecting outcome. *J. Trauma*, 30, 1460-1468. 10.1097/00005373-199012000-00004.
- Garcia, P.; Domnick, C.; Lodde, G.; Raschke, M.J. (2018). Operative treatment in orthopedics and trauma surgery : Are more operations carried out in Germany? *Unfallchirurg*, 121, 20-29. 10.1007/s00113-016-0275-0.
- Gautschi, O.P.; Cadosch, D.; Frey, S.P.; Skirving, A.P.; Filgueira, L.; Zellweger, R. (2009). Serum-mediated osteogenic effect in traumatic brain-injured patients. *ANZ J. Surg.*, 79, 449-455. 10.1111/j.1445-2197.2008.04803.x.
- Gavelli, G.; Canini, R.; Bertaccini, P.; Battista, G.; Bnà, C.; Fattori, R. (2002). Traumatic injuries: imaging of thoracic injuries. *Eur. Radiol.*, 12, 1273-1294. 10.1007/s00330-002-1439-6.

- Gerstenfeld, L.C.; Cullinane, D.M.; Barnes, G.L.; Graves, D.T.; Einhorn, T.A. (2003). Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *J. Cell. Biochem.*, 88, 873-884. 10.1002/jcb.10435.
- Getz, P.; Mommsen, P.; Clausen, J.D.; Winkelmann, M. (2019). Limited influence of flail chest in patients with blunt thoracic trauma - a matched-pair analysis. *In Vivo*, 33, 133-139. 10.21873/invivo.11449.
- Giannoudis, P.V.; Mushtaq, S.; Harwood, P.; Kambhampati, S.; Dimoutsos, M.; Stavrou, Z.; Pape, H.C. (2006). Accelerated bone healing and excessive callus formation in patients with femoral fracture and head injury. *Injury*, 37 Suppl 3, S18-24. 10.1016/j.injury.2006.08.020.
- Giannoudis, P.V.; Einhorn, T.A.; Marsh, D. (2007). Fracture healing: the diamond concept. *Injury*, 38 Suppl 4, S3-6. 10.1016/s0020-1383(08)70003-2.
- Gómez-Barrena, E.; Rosset, P.; Lozano, D.; Stanovici, J.; Ermthaller, C.; Gerbhard, F. (2015). Bone fracture healing: cell therapy in delayed unions and nonunions. *Bone*, 70, 93-101. 10.1016/j.bone.2014.07.033.
- Gorter, E.A.; Reinders, C.R.; Krijnen, P.; Appelman-Dijkstra, N.M.; Schipper, I.B. (2021). The effect of osteoporosis and its treatment on fracture healing a systematic review of animal and clinical studies. *Bone Rep*, 15, 101117. 10.1016/j.bonr.2021.101117.
- Grechenig, S.; Pfeifer, C.; Krutsch, W.; Hilber, F.; Nerlich, M.; Berner, A. (2015). Komplikationsmanagement bei fehlender Knochenbruchheilung. *Chirurg*, 86. 10.1007/s00104-015-0050-8.
- Grifka, J.; Krämer, J. (2013). Einführung, Anatomie, Biomechanik und Pathophysiologie. *Orthopädie Unfallchirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Hackam, D.G.; Redelmeier, D.A. (2006). Translation of research evidence from animals to humans. *JAMA*, 296, 1731-1732. 10.1001/jama.296.14.1731.
- Haffner-Luntzer, M.; Foertsch, S.; Fischer, V.; Prystaz, K.; Tschaffon, M.; Mödinger, Y.; Bahney, C.S.; Marcucio, R.S.; Miclau, T.; Ignatius, A.; Reber, S.O. (2019). Chronic psychosocial stress compromises the immune response and endochondral ossification during bone fracture healing via β -AR signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 116, 8615-8622. 10.1073/pnas.1819218116.
- Heckman, J.D.; Sarasohn-Kahn, J. (1997). The economics of treating tibia fractures. The cost of delayed unions. *Bull. Hosp. Jt. Dis.*, 56, 63-72.

- Hildebrand, F.; Andruszkow, H.; Pape, H.C. (2017). Chest trauma: classification and influence on the general management. *In: Pape, H.C., Peitzman, A., Rotondo, M. & Giannoudis, P.V. (eds.) Damage control management in the polytrauma patient.* Springer International.
- Hindorff, L.A.; Bonham, V.L.; Brody, L.C.; Ginoza, M.E.C.; Hutter, C.M.; Manolio, T.A.; Green, E.D. (2018). Prioritizing diversity in human genomics research. *Nat Rev Genet*, 19, 175-185. 10.1038/nrg.2017.89.
- Ho, M.L.; Gutierrez, F.R. (2009). Chest radiography in thoracic polytrauma. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 192, 599-612. 10.2214/ajr.07.3324.
- Hofman, M.; Andruszkow, H.; Kobbe, P.; Poeze, M.; Hildebrand, F. (2020). Incidence of post-traumatic pneumonia in poly-traumatized patients: identifying the role of traumatic brain injury and chest trauma. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.*, 46, 11-19. 10.1007/s00068-019-01179-1.
- Hofman, M.; Andruszkow, H.; Heyer, F.L.; Kobbe, P.; Hildebrand, F.; Poeze, M. (2021). Risk factors of non-union in intramedullary stabilized diaphyseal long bone fractures: identifying the role of fracture stabilization strategies and concomitant injuries. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.*, 47, 1903-1910. 10.1007/s00068-020-01335-y.
- Hsu, J.M.; Joseph, T.; Ellis, A.M. (2003). Thoracolumbar fracture in blunt trauma patients: guidelines for diagnosis and imaging. *Injury*, 34, 426-433. 10.1016/s0020-1383(02)00368-6.
- Huber, S.; Biberthaler, P.; Delhey, P.; Trentzsch, H.; Winter, H.; van Griensven, M.; Lefering, R.; Huber-Wagner, S. (2014). Predictors of poor outcomes after significant chest trauma in multiply injured patients: a retrospective analysis from the German Trauma Registry (Trauma Register DGU®). *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.*, 22, 52. 10.1186/s13049-014-0052-4.
- Jauch, K.W.; Winter, H.; Müller, C. (2005). Thoraxverletzungen. *In: Madler, C., Jauch, K.-W., Werdan, K., Siegrist, J. & Pajonk, F.-G. (eds.) Das NAW-Buch.* München: Urban & Fischer.
- Jha, S.; Blau, J.E.; Bhattacharyya, T. (2016). Normal and delayed fracture healing: symphony and cacophony. *Horm. Metab. Res.*, 48, 779-784. 10.1055/s-0042-117636.
- Joestl, J.; Lang, N.W.; Kleiner, A.; Platzer, P.; Aldrian, S. (2019). The Importance of Sex Differences on Outcome after Major Trauma: Clinical Outcome in Women Versus Men. *J Clin Med*, 8. 10.3390/jcm8081263.
- Jones, A.L.; Bucholz, R.W.; Bosse, M.J.; Mirza, S.K.; Lyon, T.R.; Webb, L.X.; Pollak, A.N.; Golden, J.D.; Valentin-Opran, A. (2006). Recombinant human BMP-2 and

- allograft compared with autogenous bone graft for reconstruction of diaphyseal tibial fractures with cortical defects. A randomized, controlled trial. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 88, 1431-1441. 10.2106/jbjs.E.00381.
- Karpouzos, A.; Diamantis, E.; Farmaki, P.; Savvanis, S.; Troupis, T. (2017). Nutritional aspects of bone health and fracture healing. *J Osteoporos*, 2017, 4218472. 10.1155/2017/4218472.
- Kayal, R.A.; Tsatsas, D.; Bauer, M.A.; Allen, B.; Al-Sebaei, M.O.; Kakar, S.; Leone, C.W.; Morgan, E.F.; Gerstenfeld, L.C.; Einhorn, T.A.; Graves, D.T. (2007). Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilage associated with increased osteoclast activity. *J. Bone Miner. Res.*, 22, 560-568. 10.1359/jbmr.070115.
- Kayal, R.A.; Siqueira, M.; Alblowi, J.; McLean, J.; Krothapalli, N.; Faibish, D.; Einhorn, T.A.; Gerstenfeld, L.C.; Graves, D.T. (2010). TNF-alpha mediates diabetes-enhanced chondrocyte apoptosis during fracture healing and stimulates chondrocyte apoptosis through FOXO1. *J. Bone Miner. Res.*, 25, 1604-1615. 10.1002/jbmr.59.
- Kemmler, J.; Bindl, R.; McCook, O.; Wagner, F.; Gröger, M.; Wagner, K.; Scheuerle, A.; Radermacher, P.; Ignatius, A. (2015). Exposure to 100% oxygen abolishes the impairment of fracture healing after thoracic trauma. *PLoS One*, 10, e0131194. 10.1371/journal.pone.0131194.
- Khandhar, S.J.; Johnson, S.B.; Calhoun, J.H. (2007). Overview of thoracic trauma in the United States. *Thorac. Surg. Clin.*, 17, 1-9. 10.1016/j.thorsurg.2007.02.004.
- Könnecke, I.; Serra, A.; El Khassawna, T.; Schlundt, C.; Schell, H.; Hauser, A.; Ellinghaus, A.; Volk, H.D.; Radbruch, A.; Duda, G.N.; Schmidt-Bleek, K. (2014). T and B cells participate in bone repair by infiltrating the fracture callus in a two-wave fashion. *Bone*, 64, 155-165. 10.1016/j.bone.2014.03.052.
- Kovtun, A.; Bergdolt, S.; Wiegner, R.; Radermacher, P.; Huber-Lang, M.; Ignatius, A. (2016). The crucial role of neutrophil granulocytes in bone fracture healing. *Eur Cell Mater*, 32, 152-162. 10.22203/ecm.v032a10.
- Kulshrestha, P.; Munshi, I.; Wait, R. (2004). Profile of chest trauma in a level I trauma center. *J. Trauma*, 57, 576-581. 10.1097/01.ta.0000091107.00699.c7.
- Lefering, R.; Höfer, C. (2019). *Traumaregister-DGU Jahresbericht 2019* [Online]. Verfügbar unter: https://www.traumaregister-dgu.de/fileadmin/user_upload/TR-DGU_Jahresbericht_2019.pdf. Abgerufen am 09.06.2023.
- Leow, J.M.; Clement, N.D.; Tawonsawatruk, T.; Simpson, C.J.; Simpson, A.H. (2016). The radiographic union scale in tibial (RUST) fractures: Reliability of the

- outcome measure at an independent centre. *Bone Joint Res*, 5, 116-121. 10.1302/2046-3758.54.2000628.
- Lieberman, J.R.; Daluiski, A.; Einhorn, T.A. (2002). The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 84, 1032-1044. 10.2106/00004623-200206000-00022.
- Litrenta, J.; Tornetta, P., 3rd; Mehta, S.; Jones, C.; O'Toole, R.V.; Bhandari, M.; Kottmeier, S.; Ostrum, R.; Egol, K.; Ricci, W.; Schemitsch, E.; Horwitz, D. (2015). Determination of radiographic healing: an assessment of consistency using RUST and modified RUST in metadiaphyseal fractures. *J. Orthop. Trauma*, 29, 516-520. 10.1097/bot.0000000000000390.
- LoCicero, J., 3rd; Mattox, K.L. (1989). Epidemiology of chest trauma. *Surg. Clin. North Am.*, 69, 15-19. 10.1016/s0039-6109(16)44730-4.
- Loi, F.; Córdova, L.A.; Pajarinen, J.; Lin, T.H.; Yao, Z.; Goodman, S.B. (2016). Inflammation, fracture and bone repair. *Bone*, 86, 119-130. 10.1016/j.bone.2016.02.020.
- Lombardi, G.; Ziemann, E.; Banfi, G. (2019). Physical activity and bone Health: what is the role of immune system? A narrative review of the third way. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 10, 60. 10.3389/fendo.2019.00060.
- Lomoschitz, F.M.; Eisenhuber, E.; Linnau, K.F.; Peloschek, P.; Schoder, M.; Bankier, A.A. (2003). Imaging of chest trauma: radiological patterns of injury and diagnostic algorithms. *Eur. J. Radiol.*, 48, 61-70. 10.1016/s0720-048x(03)00202-x.
- Lubbers, R.; van Essen, M.F.; van Kooten, C.; Trouw, L.A. (2017). Production of complement components by cells of the immune system. *Clin. Exp. Immunol.*, 188, 183-194. <https://doi.org/10.1111/cei.12952>.
- Lundin, A.; Akram, S.K.; Berg, L.; Göransson, K.E.; Enocson, A. (2022). Thoracic injuries in trauma patients: epidemiology and its influence on mortality. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.*, 30, 69. 10.1186/s13049-022-01058-6.
- Macri, F.; Marques, L.F.; Backer, R.C.; Santos, M.J.; Belangero, W.D. (2012). Validation of a standardised gait score to predict the healing of tibial fractures. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 94, 544-548. 10.1302/0301-620x.94b4.27927.
- Majercik, S.; Pieracci, F.M. (2017). Chest Wall Trauma. *Thorac. Surg. Clin.*, 27, 113-121. 10.1016/j.thorsurg.2017.01.004.
- Mangum, L.H.; Avila, J.J.; Hurtgen, B.J.; Lofgren, A.L.; Wenke, J.C. (2019). Burn and thoracic trauma alters fracture healing, systemic inflammation, and leukocyte

- kinetics in a rat model of polytrauma. *J. Orthop. Surg. Res.*, 14, 58. 10.1186/s13018-019-1082-4.
- Marsell, R.; Einhorn, T.A. (2011). The biology of fracture healing. *Injury*, 42, 551-555. 10.1016/j.injury.2011.03.031.
- Marzi, I. (2019). Focus on non-union of fractures. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.*, 45, 1-2. 10.1007/s00068-019-01079-4.
- McGrath, E.E.; Blades, Z.; Anderson, P.B. (2010). Chylothorax: Aetiology, diagnosis and therapeutic options. *Respir. Med.*, 104, 1-8. 10.1016/j.rmed.2009.08.010.
- McGraw, K.O.; Wong, S.P. (1992). A common language effect size statistic. *Psychol. Bull.*, 111, 361-365. 10.1037/0033-2909.111.2.361.
- McKibbin, B. (1978). The biology of fracture healing in long bones. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 60-b, 150-162. 10.1302/0301-620x.60b2.350882.
- McNally, M.A.; Ferguson, J.Y.; Lau, A.C.; Diefenbeck, M.; Scarborough, M.; Ramsden, A.J.; Atkins, B.L. (2016). Single-stage treatment of chronic osteomyelitis with a new absorbable, gentamicin-loaded, calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite: a prospective series of 100 cases. *Bone Joint J*, 98-b, 1289-1296. 10.1302/0301-620x.98b9.38057.
- McNally, M.A.; Ferguson, J.; Mifsud, M.; Stubbs, D. (2018). Internal fixation and local antibiotics for infected nonunions: technique and outcome at over one year. *Orthop Proc.*
- Mehta, D.; Abdou, S.; Stranix, J.T.; Levine, J.P.; McLaurin, T.; Tejwani, N.; Thanik, V.; Leucht, P. (2018). Comparing radiographic progression of bone healing in Gustilo IIIB open tibia fractures treated with muscle versus fasciocutaneous flaps. *J. Orthop. Trauma*, 32, 381-385. 10.1097/bot.0000000000001190.
- Meinberg, E.G.; Agel, J.; Roberts, C.S.; Karam, M.D.; Kellam, J.F. (2018). Fracture and dislocation classification compendium-2018. *J. Orthop. Trauma*, 32 Suppl 1, S1-s170. 10.1097/bot.0000000000001063.
- Metsemakers, W.J.; Morgenstern, M.; McNally, M.A.; Moriarty, T.F.; McFadyen, I.; Scarborough, M.; Athanasou, N.A.; Ochsner, P.E.; Kuehl, R.; Raschke, M.; Borens, O.; Xie, Z.; Velkes, S.; Hungerer, S.; Kates, S.L.; Zalavras, C.; Giannoudis, P.V.; Richards, R.G.; Verhofstad, M.H.J. (2018). Fracture-related infection: a consensus on definition from an international expert group. *Injury*, 49, 505-510. 10.1016/j.injury.2017.08.040.
- Miller, L.A. (2006). Chest wall, lung, and pleural space trauma. *Radiol. Clin. North Am.*, 44, 213-224, viii. 10.1016/j.rcl.2005.10.006.

- Mills, L.A.; Aitken, S.A.; Simpson, A. (2017). The risk of non-union per fracture: current myths and revised figures from a population of over 4 million adults. *Acta Orthop.*, 88, 434-439. 10.1080/17453674.2017.1321351.
- Moghaddam, A.; Ermisch, C.; Schmidmaier, G. (2016). Non-union current treatment concept. *Shafa Ortho J*, In Press. 10.17795/soj-4546.
- Mouawad, N.J.; Paulisin, J.; Hofmeister, S.; Thomas, M.B. (2020). Blunt thoracic aortic injury – concepts and management. *J. Cardiothorac. Surg.*, 15, 62. 10.1186/s13019-020-01101-6.
- Mountziaris, P.M.; Mikos, A.G. (2008). Modulation of the inflammatory response for enhanced bone tissue regeneration. *Tissue Eng Part B Rev*, 14, 179-186. 10.1089/ten.teb.2008.0038.
- Mueller, C.F.; Pendarvis, R.W. (1994). Traumatic injury of the diaphragm: Report of seven cases and extensive literature review. *Emerg Radiol*, 1, 118-132. 10.1007/BF02614912.
- Müller, C.; Hatz, R. (2005). Strategien in Diagnostik und Therapie des Thoraxtraumas. *Viszeralchirurgie*, 40, 368-373.
- Müller, M.E.; Koch, P.; Nazarian, S.; Schatzker, J. The comprehensive classification of fractures of long bones. Springer Berlin Heidelberg, 1990.
- Nam, D.; Mau, E.; Wang, Y.; Wright, D.; Silkstone, D.; Whetstone, H.; Whyne, C.; Alman, B. (2012). T-lymphocytes enable osteoblast maturation via IL-17F during the early phase of fracture repair. *PLoS One*, 7, e40044. 10.1371/journal.pone.0040044.
- Narayanan, R.; Kumar, S.; Gupta, A.; Bansal, V.K.; Sagar, S.; Singhal, M.; Mishra, B.; Bhoi, S.; Gupta, B.; Gamangatti, S.; Kumar, A.; Misra, M.C. (2018). An analysis of presentation, pattern and outcome of chest trauma patients at an urban level 1 trauma center. *Indian J. Surg.*, 80, 36-41. 10.1007/s12262-016-1554-2.
- Nast-Kolb, D.; Ruchholtz, S.; Waydhas, C.; Taeger, G. (2006). Management des Polytraumas. *Chirurg*, 77, 861-872; quiz 873. 10.1007/s00104-006-1231-2.
- Newman, R.J.; Stone, M.H.; Mukherjee, S.K. (1987). Accelerated fracture union in association with severe head injury. *Injury*, 18, 241-246. 10.1016/0020-1383(87)90006-4.
- Niethard, F.U.; Pfeil, J.; Biberthaler, P. (2009). Thoraxtrauma. *Duale Reihe - Orthopädie und Unfallchirurgie*. Stuttgart: Thieme.

- O'Halloran, K.; Coale, M.; Costales, T.; Zerhusen, T., Jr.; Castillo, R.C.; Nascone, J.W.; O'Toole, R.V. (2016). Will My Tibial Fracture Heal? Predicting Nonunion at the Time of Definitive Fixation Based on Commonly Available Variables. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 474, 1385-1395. 10.1007/s11999-016-4821-4.
- Oestern, H.J.; Tschernke, H. (1984). Pathophysiology and Classification of Soft Tissue Injuries Associated with Fractures. In: Tschernke, H. & Gotzen, L. (eds.) *Fractures with Soft Tissue Injuries*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Olerud, S.; Danckwardt-Lillieström, G. (1971). Fracture healing in compression osteosynthesis. An experimental study in dogs with an avascular, diaphyseal, intermediate fragment. *Acta Orthop. Scand. Suppl.*, 137, 1-44. 10.3109/ort.1971.42.suppl-137.01.
- Olsovsky, M.R.; Wechsler, A.S.; Topaz, O. (1997). Cardiac trauma. Diagnosis, management, and current therapy. *Angiology*, 48, 423-432. 10.1177/000331979704800506.
- Özkan, S.; Nolte, P.A.; van den Bekerom, M.P.J.; Bloemers, F.W. (2019). Diagnosis and management of long-bone nonunions: a nationwide survey. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.*, 45, 3-11. 10.1007/s00068-018-0905-z.
- Pape, H.C.; Marcucio, R.; Humphrey, C.; Colnot, C.; Knobe, M.; Harvey, E.J. (2010). Trauma-induced inflammation and fracture healing. *J. Orthop. Trauma*, 24, 522-525. 10.1097/BOT.0b013e3181ed1361.
- Pape, H.C.; Moore, E.E.; McKinley, T.; Sauaia, A. (2022). Pathophysiology in patients with polytrauma. *Injury*, 53, 2400-2412. 10.1016/j.injury.2022.04.009.
- Peplinski, B.; McClelland, R.; Szklo, M. (2018). Associations between socioeconomic status markers and depressive symptoms by race and gender: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Ann. Epidemiol.*, 28, 535-542.e531. 10.1016/j.annepidem.2018.05.005.
- Perlepe, V.; Omoumi, P.; Lecouvet, F.; Vande Berg, B. (2013). A radiographic and CT scoring system for quantification of the healing process in delayed-unions of long bone fractures: a feasibility study. *EPOS*.
- Perren, S.M. (2002). Evolution of the internal fixation of long bone fractures. The scientific basis of biological internal fixation: choosing a new balance between stability and biology. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 84, 1093-1110. 10.1302/0301-620x.84b8.13752.
- Phillips, A.M. (2005). Overview of the fracture healing cascade. *Injury*, 36 Suppl 3, S5-7. 10.1016/j.injury.2005.07.027.

- Pinilla, J.C. (1982). Acute respiratory failure in severe blunt chest trauma. *J. Trauma*, 22, 221-226. 10.1097/00005373-198203000-00008.
- Prystaz, K.; Kaiser, K.; Kovtun, A.; Haffner-Luntzer, M.; Fischer, V.; Rapp, A.E.; Liedert, A.; Strauss, G.; Waetzig, G.H.; Rose-John, S.; Ignatius, A. (2018). Distinct effects of IL-6 classic and trans-signaling in bone fracture healing. *Am. J. Pathol.*, 188, 474-490. 10.1016/j.ajpath.2017.10.011.
- Raggatt, L.J.; Wullschleger, M.E.; Alexander, K.A.; Wu, A.C.; Millard, S.M.; Kaur, S.; Maughan, M.L.; Gregory, L.S.; Steck, R.; Pettit, A.R. (2014). Fracture healing via periosteal callus formation requires macrophages for both initiation and progression of early endochondral ossification. *Am. J. Pathol.*, 184, 3192-3204. 10.1016/j.ajpath.2014.08.017.
- Raschke, M.J.; Roßlenbroich, S.; Everding, J. (2017). Pseudarthrosen. *Trauma und Berufskrankheit*, 19, 255-259. 10.1007/s10039-017-0312-4.
- Rausch, V.; Seybold, D.; Königshausen, M.; Köller, M.; Schildhauer, T.; Gessmann, J. (2017). Grundlagen der Knochenbruchheilung. *Orthopade*, 46, 640-647.
- Recknagel, S.; Bindl, R.; Kurz, J.; Wehner, T.; Ehrnthaller, C.; Knöferl, M.W.; Gebhard, F.; Huber-Lang, M.; Claes, L.; Ignatius, A. (2011). Experimental blunt chest trauma impairs fracture healing in rats. *J. Orthop. Res.*, 29, 734-739. 10.1002/jor.21299.
- Recknagel, S.; Bindl, R.; Kurz, J.; Wehner, T.; Schoengraf, P.; Ehrnthaller, C.; Qu, H.; Gebhard, F.; Huber-Lang, M.; Lambris, J.; Claes, L.; Ignatius, A. (2012). C5aR-antagonist significantly reduces the deleterious effect of a blunt chest trauma on fracture healing. *J. Orthop. Res.*, 30, 581-586. 10.1002/jor.21561.
- Recknagel, S.; Bindl, R.; Brochhausen, C.; Göckelmann, M.; Wehner, T.; Schoengraf, P.; Huber-Lang, M.; Claes, L.; Ignatius, A. (2013). Systemic inflammation induced by a thoracic trauma alters the cellular composition of the early fracture callus. *J Trauma Acute Care Surg*, 74, 531-537. 10.1097/TA.0b013e318278956d.
- Regling, G. (1992). *Wolff's law and connective tissue regulation. Modern interdisciplinary comments on Wolff's law of connective tissue regulation and rational understanding of common clinical problems*, Berlin, New York, De Gruyter.
- Rhineland, F.W. (1974). Tibial blood supply in relation to fracture healing. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 34-81.

- Richardson, J.D.; Adams, L.; Flint, L.M. (1982). Selective management of flail chest and pulmonary contusion. *Ann. Surg.*, 196, 481-487. 10.1097/00000658-198210000-00012.
- Röhrig, B.; du Prel, J.B.; Wachtlin, D.; Blettner, M. (2009). Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*, 106, 262-268. 10.3238/arztebl.2009.0262.
- Ruchholtz, S.; Nast-Kolb, D.; Waydhas, C.; Schweiberer, L. (1996). Das Verletzungsmuster beim Polytrauma Stellenwert der Information über den Unfallhergang bei der klinischen Akutversorgung. *Unfallchirurg*, 99, 633-641. 10.1007/s001130050036.
- Runkel, M.; Rommens, P.M. (2000). Pseudarthrosen. *Unfallchirurg*, 103, 51-63; quiz 63. 10.1007/s001130050008.
- Rupp, M.; Biehl, C.; Budak, M.; Thormann, U.; Heiss, C.; Alt, V. (2018). Diaphyseal long bone nonunions - types, aetiology, economics, and treatment recommendations. *Int. Orthop.*, 42, 247-258. 10.1007/s00264-017-3734-5.
- Rupp, M.; Kern, S.; El Khassawna, T.; Ismat, A.; Malhan, D.; Alt, V.; Heiss, C.; Raschke, M.J. (2019). Do systemic factors influence the fate of nonunions to become atrophic? A retrospective analysis of 162 cases. *Biomed Res Int*, 2019, 6407098. 10.1155/2019/6407098.
- Sakitani, N.; Iwasawa, H.; Nomura, M.; Miura, Y.; Kuroki, H.; Ozawa, J.; Moriyama, H. (2017). Mechanical stress by spasticity accelerates fracture healing after spinal cord injury. *Calcif. Tissue Int.*, 101, 384-395. 10.1007/s00223-017-0293-0.
- Sanders, R.; Jersinovich, I.; Anglen, J.; DiPasquale, T.; Herscovici, D., Jr. (1994). The treatment of open tibial shaft fractures using an interlocked intramedullary nail without reaming. *J. Orthop. Trauma*, 8, 504-510.
- Sapolsky, R.M. (2005). The influence of social hierarchy on primate health. *Science*, 308, 648-652. 10.1126/science.1106477.
- Sapolsky, R.M. (2016). Proinflammatory primates. *Science*, 354, 967-968. 10.1126/science.aal3170.
- Sathyendra, V.; Darowish, M. (2013). Basic science of bone healing. *Hand Clin.*, 29, 473-481. 10.1016/j.hcl.2013.08.002.
- Saul, D.; Khosla, S. (2022). Fracture Healing in the Setting of Endocrine Diseases, Aging, and Cellular Senescence. *Endocr. Rev.*, 43, 984-1002. 10.1210/endrev/bnac008.

- Schelzig, H.; Kick, J.; Orend, K.H.; Sunder-Plassmann, L. (2006). Thoraxverletzungen. *Chirurg*, 77, 281-298. 10.1007/s00104-005-1146-3.
- Schienkiewitz, A.; Kuhnert, R.; Blume, M.; Mensink, G.B.M. (2022). Overweight and obesity among adults in Germany - Results from GEDA 2019/2020-EHIS. *J Health Monit*, 7, 21-28. 10.25646/10293.
- Schneider, P.S.; Sandman, E.; Martineau, P.A. (2018). Osteoimmunology: effects of standard orthopaedic interventions on inflammatory response and early fracture healing. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 26, 343-352. 10.5435/jaaos-d-16-00646.
- Schreiner, W.; Castellanos, I.; Dudek, W.; Sirbu, H. (2018). Organverletzungen im Rahmen des Thoraxtraumas: Diagnostik, klinischer Stellenwert und therapeutische Prinzipien. *Unfallchirurg*, 121. 10.1007/s00113-018-0525-4.
- Schulz-Drost, S.; Oppel, P.; Grupp, S.; Krinner, S.; Langenbach, A.; Lefering, R.; Mauerer, A. (2016). Knöcherner Verletzung der Brustwand beim Polytrauma. *Unfallchirurg*, 119, 1023-1030. 10.1007/s00113-015-0026-7.
- Segers, P.; Van Schil, P.; Jorens, P.; Van Den Brande, F. (2001). Thoracic trauma: an analysis of 187 patients. *Acta Chir. Belg.*, 101, 277-282.
- Sendama, W.; Shipley, M. (2015). Traumatic chylothorax: A case report and review. *Respir Med Case Rep*, 14, 47-48. 10.1016/j.rmcr.2015.01.001.
- Seok, J.; Warren, H.S.; Cuenca, A.G.; Mindrinos, M.N.; Baker, H.V.; Xu, W.; Richards, D.R.; McDonald-Smith, G.P.; Gao, H.; Hennessy, L.; Finnerty, C.C.; López, C.M.; Honari, S.; Moore, E.E.; Minei, J.P.; Cuschieri, J.; Bankey, P.E.; Johnson, J.L.; Sperry, J.; Nathens, A.B.; Billiar, T.R.; West, M.A.; Jeschke, M.G.; Klein, M.B.; Gamelli, R.L.; Gibran, N.S.; Brownstein, B.H.; Miller-Graziano, C.; Calvano, S.E.; Mason, P.H.; Cobb, J.P.; Rahme, L.G.; Lowry, S.F.; Maier, R.V.; Moldawer, L.L.; Herndon, D.N.; Davis, R.W.; Xiao, W.; Tompkins, R.G. (2013). Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110, 3507-3512. 10.1073/pnas.1222878110.
- Shackford, S.R.; Smith, D.E.; Zarins, C.K.; Rice, C.L.; Virgilio, R.W. (1976). The management of flail chest: A comparison of ventilatory and nonventilatory treatment. *Am. J. Surg.*, 132, 759-762. 10.1016/0002-9610(76)90453-0.
- Shah, P.P.; Deshmukh, S.; Tulshibagwala; Kharat, R. (2012). Chylothorax : a case report. *Int J Pharmacol Clin Sci*, 1.
- Shapiro, F. (2008). Bone development and its relation to fracture repair. The role of mesenchymal osteoblasts and surface osteoblasts. *Eur Cell Mater*, 15, 53-76. 10.22203/ecm.v015a05.

- Shapiro, J.A.; Stillwagon, M.R.; Tornetta, P., 3rd; Seaver, T.M.; Gage, M.; O'Donnell, J.; Whitlock, K.; Yarboro, S.R.; Jeray, K.J.; Obrebsky, W.T.; Rodriguez-Buitrago, A.; Matuszewski, P.; Lin, F.C.; Ostrum, R.F. (2022). Serology and Comorbidities in Patients With Fracture Nonunion: A Multicenter Evaluation of 640 Patients. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 30, e1179-e1187. 10.5435/jaaos-d-21-00366.
- Shea, C.M.; Edgar, C.M.; Einhorn, T.A.; Gerstenfeld, L.C. (2003). BMP treatment of C3H10T1/2 mesenchymal stem cells induces both chondrogenesis and osteogenesis. *J. Cell. Biochem.*, 90, 1112-1127. 10.1002/jcb.10734.
- Shorr, R.M.; Crittenden, M.; Indeck, M.; Hartunian, S.L.; Rodriguez, A. (1987). Blunt thoracic trauma. Analysis of 515 patients. *Ann. Surg.*, 206, 200-205. 10.1097/00000658-198708000-00013.
- Simpson, A.; Robiati, L.; Jalal, M.M.K.; Tsang, S.T.J. (2019). Non-union: Indications for external fixation. *Injury*, 50 Suppl 1, S73-s78. 10.1016/j.injury.2019.03.053.
- Sleiman, A.; Revelt, N.; Thuppal, S.; Bejcek, C.; Beason, A.; Besserman, K.; Delfino, K.; Gardner, M.P. (2023). Metabolic abnormalities underlying nonunion in the adult fracture patient. *Journal of Orthopaedics, Trauma and Rehabilitation*, 22104917231191801. 10.1177/22104917231191801.
- Snyder-Mackler, N.; Sanz, J.; Kohn, J.N.; Brinkworth, J.F.; Morrow, S.; Shaver, A.O.; Grenier, J.C.; Pique-Regi, R.; Johnson, Z.P.; Wilson, M.E.; Barreiro, L.B.; Tung, J. (2016). Social status alters immune regulation and response to infection in macaques. *Science*, 354, 1041-1045. 10.1126/science.aah3580.
- Spencer, R.F. (1987). The effect of head injury on fracture healing. A quantitative assessment. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 69, 525-528. 10.1302/0301-620x.69b4.3611151.
- Statistisches Bundesamt. (2021). *Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten. Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen*. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/rauchverhalten-insgesamt.html>. Abgerufen am 26.10 2023.
- Strobel, M.; Reinholdt, L.; Malcolm, R.; Pritchett-Corning, K. (2015). Genetic monitoring of laboratory mice and rats. *Laboratory animal medicine*.
- Sun, G.; Wang, Y.; Ti, Y.; Wang, J.; Zhao, J.; Qian, H. (2017). Regulatory B cell is critical in bone union process through suppressing proinflammatory cytokines and stimulating Foxp3 in Treg cells. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 44, 455-462. 10.1111/1440-1681.12719.

- Tian, R.; Zheng, F.; Zhao, W.; Zhang, Y.; Yuan, J.; Zhang, B.; Li, L. (2020). Prevalence and influencing factors of nonunion in patients with tibial fracture: systematic review and meta-analysis. *J. Orthop. Surg. Res.*, 15, 377. 10.1186/s13018-020-01904-2.
- Toben, D.; Schroeder, I.; El Khassawna, T.; Mehta, M.; Hoffmann, J.E.; Frisch, J.T.; Schell, H.; Lienau, J.; Serra, A.; Radbruch, A.; Duda, G.N. (2011). Fracture healing is accelerated in the absence of the adaptive immune system. *J. Bone Miner. Res.*, 26, 113-124. 10.1002/jbmr.185.
- Tocino, I.M.; Miller, M.H.; Fairfax, W.R. (1985). Distribution of pneumothorax in the supine and semirecumbent critically ill adult. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 144, 901-905. 10.2214/ajr.144.5.901.
- Tovell, A.; McKenna, K.; Bradley, C.; Pointer, S. (2012). Hospital separations due to injury and poisoning, Australia. *Canberra: Australian Institute of Health and Welfare*.
- Troy, K.L.; Mancuso, M.E.; Butler, T.A.; Johnson, J.E. (2018). Exercise early and often: effects of physical activity and exercise on women's bone health. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 15. 10.3390/ijerph15050878.
- Trupka, A.; Nast-Kolb, D.; Schweiberer, L. (1998). Blunt chest trauma. *Unfallchirurg*, 101, 244-258. 10.1007/s001130050265.
- Tscherne, H.; Oestern, H.J. (1982). Die Klassifizierung des Weichteilschadens bei offenen und geschlossenen Frakturen. *Unfallheilkunde*, 85, 111-115.
- Tsitsilonis, S.; Seemann, R.; Misch, M.; Wichlas, F.; Haas, N.P.; Schmidt-Bleek, K.; Kleber, C.; Schaser, K.D. (2015). The effect of traumatic brain injury on bone healing: an experimental study in a novel in vivo animal model. *Injury*, 46, 661-665. 10.1016/j.injury.2015.01.044.
- Tucker, K.L. (2014). Vegetarian diets and bone status. *Am. J. Clin. Nutr.*, 100 Suppl 1, 329s-335s. 10.3945/ajcn.113.071621.
- Tyburski, J.G.; Collinge, J.D.; Wilson, R.F.; Eachempati, S.R. (1999). Pulmonary contusions: quantifying the lesions on chest X-ray films and the factors affecting prognosis. *J. Trauma*, 46, 833-838. 10.1097/00005373-199905000-00011.
- Tzioupis, C.; Giannoudis, P.V. (2007). Prevalence of long-bone non-unions. *Injury*, 38 Suppl 2, S3-9. 10.1016/s0020-1383(07)80003-9.
- Udovcic, M.; Pena, R.H.; Patham, B.; Tabatabai, L.; Kansara, A. (2017). Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Debakey Cardiovasc. J.*, 13, 55-59. 10.14797/mdcj-13-2-55.

- van der Worp, H.B.; Howells, D.W.; Sena, E.S.; Porritt, M.J.; Rewell, S.; O'Collins, V.; Macleod, M.R. (2010). Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS Med.*, 7, e1000245. 10.1371/journal.pmed.1000245.
- Weber, B.G.; Čech, O. (1973). *Pseudarthrosen*, Bern, Huber.
- Weber, C.D.; Hildebrand, F.; Kobbe, P.; Lefering, R.; Sellei, R.M.; Pape, H.C. (2019). Epidemiology of open tibia fractures in a population-based database: update on current risk factors and clinical implications. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.*, 45, 445-453. 10.1007/s00068-018-0916-9.
- Weise, K. (2008). Formen der Frakturheilung. In: Hirner, A. & Weise, K. (eds.) *Chirurgie. 2., überarbeitete Auflage* ed.: Georg Thieme Verlag KG.
- Weiss, R.J.; Montgomery, S.M.; Ehlin, A.; Al Dabbagh, Z.; Stark, A.; Jansson, K.A. (2008). Decreasing incidence of tibial shaft fractures between 1998 and 2004: information based on 10,627 Swedish inpatients. *Acta Orthop.*, 79, 526-533. 10.1080/17453670710015535.
- Whelan, D.B.; Bhandari, M.; Stephen, D.; Kreder, H.; McKee, M.D.; Zdero, R.; Schemitsch, E.H. (2010). Development of the radiographic union score for tibial fractures for the assessment of tibial fracture healing after intramedullary fixation. *J. Trauma*, 68, 629-632. 10.1097/TA.0b013e3181a7c16d.
- Wolff, J. (2010). The classic: on the inner architecture of bones and its importance for bone growth. 1870. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 468, 1056-1065. 10.1007/s11999-010-1239-2.
- Xing, Z.; Lu, C.; Hu, D.; Miclau, T., 3rd; Marcucio, R.S. (2010). Rejuvenation of the inflammatory system stimulates fracture repair in aged mice. *J. Orthop. Res.*, 28, 1000-1006. 10.1002/jor.21087.
- Yamamoto, L.; Schroeder, C.; Morley, D.; Beliveau, C. (2005). Thoracic trauma: the deadly dozen. *Crit. Care Nurs. Q.*, 28, 22-40. 10.1097/00002727-200501000-00004.
- Yang, T.Y.; Wang, T.C.; Tsai, Y.H.; Huang, K.C. (2012). The effects of an injury to the brain on bone healing and callus formation in young adults with fractures of the femoral shaft. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 94, 227-230. 10.1302/0301-620x.94b2.28193.
- Yang, X.; Ricciardi, B.F.; Hernandez-Soria, A.; Shi, Y.; Pleshko Camacho, N.; Bostrom, M.P. (2007). Callus mineralization and maturation are delayed during fracture healing in interleukin-6 knockout mice. *Bone*, 41, 928-936. 10.1016/j.bone.2007.07.022.

- Zhang, S.; Tang, M.; Ma, J.; Yang, J.; Qin, X.; Jin, W.; Qian, J.; Li, F.; Cheng, Y.; Chen, H. (2019). Thoracic trauma: a descriptive review of 4168 consecutive cases in East China. *Medicine (Baltimore)*, 98, e14993. 10.1097/md.00000000000014993.
- Zimmermann, G.; Moghaddam, A. (2010). Trauma: Non-Union: New Trends. In: Bentley, G. (ed.) *European Instructional Lectures: Volume 10, 2010; 11th EFORT Congress, Madrid, Spain*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Zreik, N.H.; Francis, I.; Ray, A.; Rogers, B.A.; Ricketts, D.M. (2016). Blunt chest trauma: bony injury in the thorax. *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)*, 77, 72-77. 10.12968/hmed.2016.77.2.72.
- Zura, R.; Xiong, Z.; Einhorn, T.; Watson, J.T.; Ostrum, R.F.; Prayson, M.J.; Della Rocca, G.J.; Mehta, S.; McKinley, T.; Wang, Z.; Steen, R.G. (2016). Epidemiology of fracture nonunion in 18 human bones. *JAMA Surg*, 151, e162775. 10.1001/jamasurg.2016.2775.

Anhang

Genehmigung für die Verwendung von Abbildung 1.2 Direkte und indirekte Frakturheilung.

Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
USt-ID: DE147638607
Verkehrsnr.: 16427
Amtsgericht Stuttgart HRA 3499
Internet: www.thieme.de

BW-Bank BIC: SOLADEST600
IBAN: DE03 6005 0101 0002 0557 23
Tel.: +49 (0)711 89 31-0



Georg Thieme Verlag KG, Finanzen, Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart

Karsten Timm
Paul-Ehrlich-Str. 6
60596 Frankfurt

Rechnung		
Bitte bei Zahlung und Schriftverkehr angeben		
Kundennummer 7390197	Belegnummer 125596	Belegdatum 22.06.2023
Ihre USt-ID-Nummer		
Unsere USt-ID-Nummer DE147638607		

Das Lieferungs- bzw. Leistungsdatum entspricht, falls nicht anders angegeben, dem Rechnungsdatum.

Pos.	Menge	ISBN/ Artikel-Nr.	Auftragsdatum / Bestellzeichen Produkt / Hinweise	Einzelpreis	Rabatt in %	Rabattierter Einzelpreis	Gesamt	USt- Kz.
1	1	0034169	Hirner/Weise, Chirurgie, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008: Abb. 9.4 21.06.2023 / Sammelkostentr., Lizenz 7% MWST Die Lizenzgenehmigung für den o.g. Zweck wird automatisch erworben mit Bezahlung dieser Rechnung. Die vollständige Quellenangabe wird vorausgesetzt. Für Folgeauflagen und andere Verwendungszwecke und Medien muss erneut angefragt werden. Veröffentlichung dieser Abbildung in der über die Universität Gießen online frei zugänglichen Version Ihrer Dissertation. Die vollständige Quellenangabe inkl. „© Thieme“ muss jeweils unmittelbar an der Abbildung vermerkt werden.	112,35	0,00%	112,35	112,35	1
Menge		Fälligkeitsdatum	Steuerl. Entgelt	USt-Satz	USt-Betrag	Zwischensumme	112,35	
1		22.07.2023	1 = 105,00	1 = 7,00 %	1 = 7,35	Steuerl. Entgelt	105,00	
						USt-Betrag	7,35	
						Endbetrag in € (D)	112,35	
Steuerhinweise				Zahlungsbedingung Zahlbar bis 22.07.2023 ohne Abzug				
Die Lieferung und Leistung erfolgt auf Grundlage unserer AGBs siehe www.thieme.de/lieferbedingungen .								

Genehmigung für die Verwendung von Abbildung 1.4 Weber/Czech Klassifikation der Pseudarthrosen adaptiert nach Everding et al.

DocuSign Envelope ID: AE90763D-6744-4B70-9964-FE74B67DC88E

SPRINGER NATURE

PERMISSION LICENCE - GENERAL

LICENCE COVER SHEET

Licence Date: 15 June 2023
Licence Reference: RP2023218

PARTIES

1. **SPRINGER NATURE CUSTOMER SERVICE CENTER GmbH ("SN CSC")** whose registered office is at **Tiergartenstraße 15-17, 69121, Heidelberg, Germany** (the "Licensor"); and
2. **Karsten Timm of Paul-Ehrlich-Strasse 6, 60596 Frankfurt am Main, Germany** (the "Licensee")

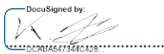

BACKGROUND

This Licence Cover Sheet sets out the principal commercial terms under which the Licensor has agreed to license the Licensed Material (as defined below) to the Licensee for use in the Licensee's Publication. The terms of this Licence Cover Sheet are to be read in conjunction with the General Terms and Conditions, which together with this Licence Cover Sheet constitute the licence agreement (the "Permission Licence") between the Licensor and the Licensee as regards the Licensed Material. The terms set out in this Licence Cover Sheet take precedence over any conflicting provision in the General Terms and Conditions. For the avoidance of doubt, derivative rights are excluded from this Permission Licence.

LICENSED MATERIAL

- **Title:** Pseudarthrosen der langen Röhrenknochen
- **ISBN/ISSN:** 2731-6971
- **Amount used:** One figure
- **Format Rights:** Print and electronic
- **Licensee's Publication:** Reuse in a thesis
- **Languages:** Original language
- **Adaptation rights:** minor editing privileges (stylistic alterations only)
- **Term:** Lifetime of thesis
- **Territory:** worldwide
- **Non-exclusive copyright licence:** this is a non-exclusive copyright licence
- **Licence Fee:** gratis
- **Licence Fee Payment Term:** Payment will be DUE WITHIN 30 DAYS of the date of the invoice

I have read and agree to the Licence Cover Sheet and the General Terms and Conditions of this Permission Licence.

SIGNED		SIGNED	
Name	Karsten Timm	Representative SN CSC	Katja Eichhorn
Date	15. Juni 2023	Date	15. Juni 2023

DocuSign Envelope ID: AE90763D-6744-4B70-9964-FE74B67DC88E

GENERAL TERMS AND CONDITIONS

1. Grant of Rights

- 1.1. Subject to payment by the Licensee of the Licence Fee (where applicable), the Licensor grants to the Licensee the non-exclusive right to use the Licensed Material.
- 1.2. The rights granted under this Permission Licence are non-transferable and do not include the right to print, sub-license, copy, distribute and/or make available the Licensed Material by any means other than as expressly provided under this Permission Licence.
- 1.3. Subject to clause 3 below, where electronic files are provided by the Licensor to the Licensee, the rights granted under this Permission Licence do not include the right to store and upload the Licensed Material onto any other Website, Intranet or Database not specifically mentioned in the Licence Cover Sheet.
- 1.4. The rights granted under this Permission Licence do not include the right to use any third party copyright material incorporated in the Licensed Material. Licensee undertakes to check the Licensed Material carefully and seek permission for use of any such third party copyright material from the relevant copyright owner(s).
- 1.5. Where the Licensed Material includes videos or audios, the Licensee shall be responsible for payment of all mechanical, synchronisation, communication to the public, public performance and other related fees, royalties and/or other amounts payable to any individual, union, guild, collecting society or similar in the Territory arising in respect of its use of the Licensed Material.
- 1.6. No changes or adaptations may be made to the Licensed Material without the prior written consent of the Licensor.
- 1.7. Where the Licensee is permitted to translate the Licensed Material in any language other than English, and as specified in the Licence Cover Sheet, the Licensee shall ensure that any translation of the Licensed Material for the purposes of inclusion in the Licensee's Publication is appropriate for the Territory and is a faithful and accurate translation of the original text. The Licensor accepts no responsibility for any inaccurate translations of the Licensed Material.

- 1.8. Where the Licensee's publication type is a dissertation, examination paper or photocopy, or where the Licensee is a school, institution or university and is provided with electronic files for the purposes of uploading the Licensed Material on the Licensee's database, interactive white board, website or Intranet, the Licensee's Publication shall not be distributed, stored or sold for any commercial purpose and shall be used solely for the purposes of academic study.
- 1.9. The Licensed Material shall not appear in the Licensee's Publication in any derogatory context.

2. Copyright Notice and Acknowledgment

- 2.1. The following acknowledgment shall appear in a sufficiently prominent place on the Licensee's Publication:

Material from: 'AUTHOR, TITLE, published [YEAR] [publisher - as it appears on our copyright page] reproduced with permission of SNCSC'.
- 2.2. Failure to include the acknowledgment as provided above shall result in termination of this Permission Licence.

3. Provision of Electronic Files

- 3.1. Where the Licensor provides electronic files of the Licensed Material to the Licensee, the Licensee acknowledges that the Licensor has the exclusive publishing rights in the Licensed Material and the copyright in the design, layout and typography. By taking receipt of the electronic files, the Licensee agrees to take all reasonable measures to protect the electronic files, that they are stored in a secure location, access to which is restricted only to persons permitted under this Permission Licence ("Authorised Users") to use the electronic files and the Licensee shall promptly notify the Licensor if there is any breach of the Licensor's exclusive rights in the Licensed Material including piracy or other infringing acts.
- 3.2. Without limiting the generality of the foregoing, the Licensee will not use and will not permit the use of the electronic files for any purpose other than as expressly provided in this Licence, and not directly or indirectly to procure commercial advantage over the Licensor. The restrictions contained in this clause shall not apply to:

DocuSign Envelope ID: AE90763D-6744-4B70-9964-FE74B67DC88E

- 3.2.1. Any disclosure or use authorised by the Licensor in writing or as required by a court of competent jurisdiction or tribunal or as required by an appropriate regulatory authority or otherwise required by law; or
- 3.2.2. Any information which is in the public domain otherwise than as a result of a breach of this Permission Licence.
- 3.3. Upon expiry or earlier termination of this Permission Licence (for whatever cause) the Licensee shall at the Licensee's cost arrange for any electronic files supplied pursuant to this Permission Licence either to be returned to the Licensor or destroyed and a proper certificate of destruction furnished to the Licensor, whichever the Licensor shall so elect.
- 4. Reversion of Rights**
- 4.1. The rights granted under this Permission Licence will terminate immediately and automatically upon the earliest of the following events to occur:
- 4.1.1. Where applicable, the Licence Fee not being received by the Licensor in full by the payment date specified in the relevant invoice;
- 4.1.2. The Licensed Material not being used by the Licensee within 18 months of the Licence Date;
- 4.1.3. Expiry of the Term as specified in the Licence Cover Sheet;
- 4.1.4. The exceeding of the Maximum Print Run or the Maximum Number of Users, as applicable; or
- 4.1.5. Breach by the Licensee of any of the terms included in this Permission Licence.
- 5. Miscellaneous**
- 5.1. This Permission Licence constitutes the entire agreement between the Licensor and the Licensee and supersedes all communications, negotiations, arrangements and agreements, whether oral or written, between the Licensor and the Licensee with respect to the subject matter of this Permission Licence.
- 5.2. We do not routinely require a complimentary copy of your product on publication; however, we reserve the right to receive a free copy on request at a later stage.
- 5.3. If this Permission Licence is for 'reuse in a thesis', electronic rights are granted for use only on a personal website or institutional repository as defined by the Sherpa guideline (www.sherpa.ac.uk/romeo)
- 5.4. If this Permission Licence is granted under the STM Permissions Guidelines, refer to <http://www.stm-assoc.org/intellectual-property/permissions/permissions-guidelines/> (accessed on Jan 01, 2021) on applicable restrictions.
- 5.5. **Payment is DUE WITHIN 30 DAYS of the date of the invoice.** Please note that when an invoice has been paid, all payments received are non-refundable and a cancellation fee of £50 or 10% of the value (whichever is the higher amount) will be charged if the invoice is cancelled after it has been issued.
- 5.6. All amounts payable by the Licensee under this Permission Licence are exclusive of any sales, use, withholding, value added or similar taxes or duty which shall be payable by the Licensee in addition to the principal amounts, where applicable, at the prevailing rate. If, based on applicable law, any withholding or similar taxes are or become chargeable, Licensee is not entitled to deduct these taxes from the principal amounts. Licensee shall remit these to the competent tax authority and shall provide Licensor with appropriate evidence of the remittance.
- 5.7. This Permission Licence shall be governed by, and shall be construed in accordance with, the laws of the State of New York.
- 5.8. Accessing and using the Licensed Material or any data therein is deemed to be acknowledgment and acceptance in full by the Licensee of the Licence Cover Sheet and these General Terms and Conditions.

Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus- Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Frankfurt am Main, 07.11.2024

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Zunächst bedanke ich mich bei allen, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christian Heiß danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Begutachtung dieser Arbeit. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Markus Rupp danke ich vielmals für die sehr gute Betreuung, seine Hilfsbereitschaft, seine stetige Unterstützung, auch bei Dingen neben der Dissertation, für das kritische Lesen dieser Arbeit und die daraus resultierenden Korrekturvorschläge.

Herrn Dr. med. Martin Heinrich danke ich für seine Unterstützung und die Hilfe bei der Akquise der Patientendaten.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Thaqif El Khassawna, Frau MSc Nike Walter und Frau MSc Stefanie Kern danke ich recht herzlich für die freundliche Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Zuletzt danke ich meinen Eltern Gisela und Helge, meinem Bruder Florian sowie meiner Freundin Sofia für die wunderbare Unterstützung während des Studiums und der Erstellung dieser Dissertation, dafür, dass Ihr mir immer mit Rat und Tat zur Seite steht.

Tabellarischer Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.