Aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau

Direktor: PD Dr. med. Fabian Stuby

Der intraoperative Keimnachweis bei der Revisionsoperation von primär als aseptisch eingestuften Pseudarthrosen an Femur und Tibia

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Ulm

vorgelegt von

Lena C. Hellinger

aus Bad Mergentheim

2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. T. Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Perl

2. Berichterstatter: PD Dr. M. Wittau

Tag der Promotion: 08.11.2019

Für meine Familie

Finis coronat opus.

Ovid

I Inhaltsverzeichnis

I Inhaltsverzeichnis……..I

II Abkürzungsverzeichnis…….....III

1 Einführung in die Thematik 1

1.1 Definition der Pseudarthrosen 2

1.2 Risikofaktoren für die Ausbildung einer Pseudarthrose 3

1.3 Diagnostik von Pseudarthrosen 5

1.4 Leitliniengerechte Therapie von Pseudarthrosen 7

1.5 Problematik und Fragestellung 8

2 Material und Methoden 10

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien 10

2.2 Das Patientenkollektiv 12

2.3 Datenanalyse 13

2.4 Mikrobiologische Diagnostik 15

2.4.1 Aufarbeitung Wundabstrich und Kurzzeitbebrütung 15

2.4.2 Aufarbeitung Gewebeprobe und Langzeitbebrütung 16

2.5 Fragebogengestützte Beurteilung des Outcomes 18

2.5.1 Lower extremity functional scale 19

2.5.2 Short Form-12 19

2.6 Statistik 21

3 Ergebnisse 22

3.1 Epidemiologische Beurteilung des Patientenkollektivs 22

3.2 Risikofaktoren 25

3.3 Prävalenz der Pseudarthrose mit Keimnachweis 30

3.3.1 Risikofaktoren für einen Keimnachweis 31

3.3.1.1 Lokalisation und AO-Klassifikation 31

3.3.1.2 Weichteilverletzung 32

3.3.1.3 NSAR, Diabetes mellitus und Nikotinabusus 33

3.3.1.4 Art der Pseudarthrose 35

3.4 Einfluss der Bebrütungsdauer auf die Prävalenz eines Keimnachweises ... 36

3.4.1 Keimspektrum und Resistogramm ... 36

3.4.1.1 Keimspektrum ... 37

3.4.1.2 Resistogramm der isolierten Erreger ... 37

3.4.2 Präoperative Bestimmung der systemischen Entzündungsparameter ... 39

3.4.2.1 CRP-Wert ... 39

3.4.2.2 Leukozytenzahl ... 44

3.5 Langzeitergebnisse nach Behandlung der Pseudarthrose ... 47

3.5.1 Dauer bis zur knöchernen Konsolidierung ... 47

3.5.2 Anzahl der notwendigen Revisionsoperationen bis zur knöchernen Konsolidierung ... 49

3.5.3 Fragebogengestützte Beurteilung des Outcomes ... 50

3.5.3.1 Funktionelles Outcome- LEFS ... 50

3.5.3.2 Subjektives Outcome- SF-12 ... 52

3.5.4 Subgruppenanalyse ... 54

4 Diskussion ... 62

4.1 Prävalenz des Keimnachweises bei initial aseptisch eingestuften Femur- und Tibiapseudarthrosen ... 62

4.2 Einfluss der mikrobiologischen Diagnostik auf die Prävalenz des Keimnachweises ... 64

4.3 Keimspektrum und Resistenzlage ... 67

4.4 Präoperative Laborparameter als Prädiktoren für einen Keimnachweis ... 69

4.5 Einfluss des Keimnachweises auf die Anzahl der notwendigen Revisionsoperationen und die Heilungsdauer ... 70

4.6 Einfluss des Keimnachweises auf das funktionelle und subjektive Langzeitergebnis ... 72

4.7 Stärken und Limitationen der Studie ... 73

4.8 Schlussfolgerung und Ausblick ... 74

5 Zusammenfassung ... 75

6 Literaturverzeichnis ... 77

7 Appendix ... 90

II Abkürzungsverzeichnis

AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen
AUC	Area Under the Curve
BMP	Bone Morphogenetic Protein
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
°C	Grad Celsius
ca.	Circa
CoNS	Koagulasenegative Staphylokokken
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DM	Diabetes mellitus
ESWT	Extrakorporale Stoßwellen-Therapie
g, mg, µg	Gramm, Milligramm, Mikrogramm
IL-6	Interleukin-6
i.v.	Intravenös
KBE	Koloniebildende Einheiten
Kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l, ml, µl, nl	Liter, Milliliter, Mikroliter, Nanoliter
LEFS	Lower extremity functional scale
MCS	Mental Health Composite Score
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit

PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PCS	Physical Health Composite Score
PCT	Procalcitonin
PET	Positronenemissionstomographie
RNA	Ribonukleinsäure
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standard Deviation
SEM	Standard Error of the Mean
SF-12	Short Form-12
Spp.	Species pluralis
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TGF-β	Transforming growth factor β
THIO	Thioglycolat-Bouillon

1 Einführung in die Thematik

Eine schwere Komplikation bei der Behandlung von Frakturen ist die Ausbildung einer Pseudarthrose. Ihre Behandlung ist oftmals komplex und langwierig.

Laut eines Gesundheitsberichts des Bundes wurden im Jahr 2016 insgesamt 23732 Patienten aufgrund einer Pseudarthrose durchschnittlich 8,5 Tage stationär behandelt [135]. Durch das Vorliegen einer Pseudarthrose folgen ein prolongierter Krankheitsverlauf mit zum Teil multiplen Revisionsoperationen sowie eine deutliche psychische und physische Belastung des Patienten, welche nicht selten zu Einschränkungen im Alltag und besonders im Berufsleben führen kann [90]. Dadurch entstehen dem Gesundheitssystem nicht nur direkte Kosten durch die Behandlung der Pseudarthrose, sondern auch immense indirekte Kosten durch den Arbeitsausfall des Patienten [56, 58, 120].

Je nach Risikoprofil der Patienten kommt es in bis zu 10 % aller Frakturen der langen Röhrenknochen zur Ausbildung einer Pseudarthrose. Die Pathogenese einer Pseudarthrose ist multifaktoriell und Gegenstand der aktuellen Forschung [19]. Neben einer Vielzahl von pathobiologischen und pathomechanischen Faktoren begünstigen auch lokale Infektionen die Entstehung einer Pseudarthrose [15]. Grundlage für eine erfolgreiche Therapie ist es, die Ursache der Pseudarthrosenbildung zu diagnostizieren und diese durch geeignete Therapiemaßnahmen zu beheben [55].

Die Einteilung in septische und aseptische Pseudarthrosen war bisher von großer Bedeutung, um den Patienten der richtigen Therapie zuführen zu können und scheint somit essentiell für eine erfolgreiche Therapie zu sein [108]. Problematisch ist allerdings, dass sich septische Pseudarthrosen präoperativ oftmals auch als aseptisch darstellen und erst intraoperativ den Verdacht auf eine Keimbesiedelung wecken. In vielen Fällen zeigt sich der Keimnachweis erst anhand der intraoperativen mikrobiologischen Routinediagnostik. Unklar ist zum aktuellen Zeitpunkt, wie ein intraoperativ erbrachter Keimnachweis bei primär als aseptisch eingestuften Pseudarthrosen zu werten und wie die weitere Therapie zu gestalten ist.

1.1 Definition der Pseudarthrosen

Bisher findet sich trotz der Häufigkeit und der hohen klinischen Relevanz keine einheitliche Definition von Pseudarthrosen in der Literatur [7, 20].

Als verzögerte Frakturheilung werden im Allgemeinen Frakturen bezeichnet, die nach vier bis sechs Monaten nicht knöchern konsolidiert sind. Stellt sich nach sechs bis neun Monaten weiterhin eine ungenügende oder gänzlich ausbleibende Heilung der Fraktur dar, spricht man von einer Pseudarthrose. Unterschiedliche Diagnostik- und Therapieansätze sowie das Fehlen einer exakten Definition führen zu großen Schwankungen in der Prävalenz der Pseudarthrosen [6, 90, 121].

Bisher gab es mehrere Systeme zur Definition und Klassifikation der Pseudarthrosen [16, 87, 102]. Die am häufigsten verwendete Einteilung ist die Definition nach *Weber und Cech* von 1973, bei der das Regenerationspotential einer Pseudarthrose berücksichtigt wird [129]. Hierbei werden vitale (biologisch reaktive) von avitalen (biologisch nicht reaktionsfähige) Formen unterschieden [103]. Biologisch reaktive Pseudarthrosen können sich als hypertroph, mäßig hypertroph und oligotroph präsentieren. Dem gegenüber stehen avitale Pseudarthrosen mit Defekt- und atrophen Pseudarthrosen.

Atrophe Pseudarthrosen beruhen vor allem auf der ungenügenden Versorgung des Defektareals mit Blut. Dies ist oftmals direkte Ursache des Traumas oder der Osteosynthese [53]. Nekrotische Areale verhindern dabei die suffiziente Versorgung des Frakturspalts mit Blut und Nährstoffen und somit die Frakturheilung [99].

Die hypertrophe Pseudarthrose zeigt im Gegensatz dazu eine gute Vaskularisierung und entsteht meist aufgrund einer ungenügenden (primären) Stabilität der Osteosynthese [111].

Infektpseudarthrosen liegt eine lokale Infektion im Bereich der Frakturzone zugrunde. Ihre Inzidenz an langen Röhrenknochen beträgt ca. 15 % und kann je nach Ausprägung von Risikofaktoren, wie zum Beispiel nach einer offenen Fraktur oder Immunschwäche, auf bis zu 30 % ansteigen [75]. Die Infektion kann sowohl durch Kontamination durch das Trauma selbst, als auch sekundär durch eine Keimbesiedlung des Osteosynthesematerials entstehen [61]. Infektpseudarthrosen können sich sowohl hypertroph als auch atroph darstellen [102].

1.2 Risikofaktoren für die Ausbildung einer Pseudarthrose

Die Entstehung von Pseudarthrosen beruht auf einer Vielzahl von systemischen und lokalen Faktoren.

Systemische Faktoren, welche die Ausbildung einer Pseudarthrose begünstigen, sind unter anderem ein hohes Patientenalter sowie ein schlechter Allgemeinzustand, Mangelernährung und Vitaminmangel [29, 45, 53, 71]. Weibliche Geschlechtshormone, die Östrogene, haben eine entscheidende Rolle bei der Induktion der Knochenbruchheilung [18]. Ältere postmenopausale Frauen leiden deshalb häufiger an Pseudarthrosen als gleichaltrige Männer [70]. Des Weiteren scheinen chronischer Alkoholabusus sowie Nikotinkonsum das Risiko für eine Pseudarthrose zu erhöhen [31, 66, 68, 95]. Chronische Erkrankungen, wie die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und Diabetes mellitus (DM), begünstigen durch eine mangelnde Immunkompetenz die Entstehung einer Pseudarthrose [10, 26, 128]. Auch die Einnahme von Medikamenten, wie zum Beispiel nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Kortikosteroide und Biguanide, wirkt sich negativ auf die Knochenbruchheilung aus [35, 38, 81, 105].

Lokale Risikofaktoren, wie eine mangelhafte Gefäßversorgung, biomechanische Instabilität sowie mangelnder Kontakt der Frakturenden, gelten darüber hinaus als grundlegende Ursachen für eine ausbleibende Knochenbruchheilung [32, 69, 111]. Neben diesen Faktoren spielen auch anatomische Gegebenheiten eine wichtige Rolle. Generell ist die Durchblutung an der Diaphyse schlechter als an der Metaphyse, weshalb es vor allem dort häufiger zu Pseudarthrosen kommt [15, 60]. Aufgrund der höheren mechanischen Belastung der unteren Extremität treten dort insgesamt häufiger Pseudarthrosen auf [76]. Es wird davon ausgegangen, dass es besonders bei paarigen Knochen, wie Radius und Ulna sowie Tibia und Fibula, zu ungünstigen Scher- und Biegekräften kommt [96]. Weitere begünstigende Faktoren in der Pathogenese einer Pseudarthrose stellen Schweregrad und Anzahl der Frakturfragmente, Hochrasanztraumata sowie ein Weichteilschaden über der Fraktur dar [48, 59, 77].

Neben diesen Faktoren kann auch eine lokale Infektion im Frakturbereich die Knochenbruchheilung stören oder sogar zum Stillstand bringen [99]. Durch körperei-

gene Abwehrvorgänge kommt es zu einer Immunreaktion und dadurch zu Osteolysen und zum Stillstand der Knochenbruchheilung. Man geht davon aus, dass ungefähr 70 % der offenen Frakturen primär kontaminiert sind und es zu einer exogenen Infektion kommt [51]. Je schwerwiegender der Weichteilschaden, desto häufiger sind auch gramnegative Bakterien vorhanden [40]. Allerdings kann eine Infektion auch durch sekundäre Keimbesiedelung der Osteosynthesematerialien auftreten. Dies wird im Englischen als „race for the surface“ beschrieben [3]. Hierbei kommt es nach dem Einbringen eines Implantats zu einem Wettstreit zwischen körpereigenen Zellen und potentiell pathogenen Bakterien um die Besiedelung des Fremdmaterials. Überwiegen die Bakterien, kommt es zur Ausbildung eines Biofilms. Dieser Biofilm besteht aus einer extrazellulären Polysacharid-Glycocalix. Oftmals befinden sich diese Bakterien in einem inaktiven Zwischenstadium und sind so nur schwer einer antibiotischen Therapie zugänglich [43, 119]. Beim Spätinfekt an Osteosynthesen treten vor allem niedrig-virulente Pathogene auf, im Gegensatz zum Frühinfekt, welcher sich durch aggressivere Erreger präsentiert. Der Biofilm im Spätinfekt gilt als hochstabil und damit nur schwer zu therapieren. Innerhalb eines Biofilmes ist eine bis zu 1000fach erhöhte Antibiotikadosis notwendig, verglichen mit einer Nicht-Biofilm-Umgebung [109]. Meist kann der Biofilm nur supprimiert werden, da die vorhandenen Mikroorganismen an Osteosynthesen, Sequestern und Knochennekrosen persistieren [12, 61]. Nach Beendigung der antimikrobiellen Therapie kann es dann zum Infektrezidiv kommen [119]. Als klassische Erreger einer Infektpseudarthrose gelten grampositive Bakterien wie Staphylokokken und Enterokokken [79].

Auch klinisch inapparente, schwelende Infekte, sogenannte „Low-Grade“-Infekte, spielen bei der Entstehung der Pseudarthrose eine wichtige Rolle und führen zu Problemen in der Diagnostik und Therapie [49, 79].

1.3 Diagnostik von Pseudarthrosen

Die Diagnostik von Pseudarthrosen ist aufgrund der oftmals unklaren klinischen, laborchemischen und röntgenologischen Gestalt komplex.

Eine Anamnese mit Schmerzen und Schwellung der betroffenen Extremität bei Belastung und einem Instabilitätsgefühl sowie die Erhebung des klinischen Status mit Angabe von Druckschmerzen können erster Hinweis für eine Pseudarthrose sein. Klassische systemische und lokale Entzündungszeichen (rubor, calor, dolor, tumor, functio laesa) in der Untersuchung können Hinweise auf ein mögliches Infektgeschehen liefern. Neben der körperlichen Untersuchung zur ersten Einordung der Klinik gilt die konventionelle Röntgenuntersuchung als Basis der bildgebenden Diagnostik. Frakturdislokation, Lockerung oder Bruch des Osteosynthesematerials sowie ein Ausbleiben der knöchernen Durchbauung können hier auf eine Pseudarthrose hindeuten [20]. Oftmals ist allerdings die alleinige Röntgenuntersuchung nicht aussagekräftig, da sich eine Durchbauung der Cortices nicht immer sicher abbilden lässt [8]. Des Weiteren kann der Frakturspalt auch durch überschießende Kallusbildung verdeckt sein. Zur weiteren bildgebenden Diagnostik bieten sich als Schnittbildgebung die Computertomographie (CT), vor allem bei der Suche nach Knochensequestern und zur besseren Abgrenzung von verheilten und nicht verheilten Abschnitten, die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positronenemissionstomographie (PET) bei Verdacht auf einen Infekt an.

Neben der bildgebenden Diagnostik sollte auch eine Labordiagnostik durchgeführt werden, um serologische Infektparameter wie das C-reaktive Protein (CRP) oder die Leukozytenzahl zu analysieren. Diese Parameter gelten als sensitive, aber auch unspezifische Marker einer Entzündungsreaktion [5, 125]. Sie sind vor allem zur Verlaufskontrolle sinnvoll. Gerade „Low-Grade“- und chronische Infektionen imponieren allerdings oftmals als aseptische Pseudarthrose und erschweren somit nicht nur die Diagnostik, sondern auch die Therapieplanung [49]. Zur Verbesserung der Infektdiagnostik, zum Beispiel nach offenen Frakturen als auch bei prothetischem Gelenkersatz, werden zunehmend andere Marker wie Interleukin-6 (IL-6) und Procalcitonin (PCT) bestimmt [13, 28].

Zum Keimnachweis bei Verdacht auf Infektion in der Pseudarthrose stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Als Goldstandard gilt weiterhin die mikrobiologische Untersuchung von Pseudarthrosengewebe. Allerdings ist die Sensitivität und Spezifität von diesem Verfahren nicht vollständig geklärt [67]. Aufgrund fehlender Leitlinien zur routinemäßigen Aufarbeitung mikrobiologischer Proben bei Infektpseudarthrosen wurden die Empfehlungen aus Studien zu implantatassoziierten und periprothetischen Infekten übernommen [55, 134]. In diesen sind die Entnahme von drei bis sechs Gewebeproben und die Bebrütung für zehn bis 14 Tage empfohlen. Neben der Entnahme von Gewebeproben wird auch der Wundabstrich aus der Pseudarthrosenzone als einfaches und probates Mittel zum Keimnachweis innerhalb weniger Stunden verwendet. Allerdings zeigten Studien, dass beim Wundabstrich mit einer höheren Rate an falsch-negativen und falsch-positiven Ergebnissen als bei der Entnahme von Gewebeproben zu rechnen ist [2]. Auch die Histologie gilt als wichtiger Pfeiler in der Diagnostik der Infektpseudarthrose [104]. Mit der intraoperativen Entnahme einer histologischen Gewebeprobe können Entzündungszellen nachgewiesen werden. Die Histologie zum Nachweis einer Infektpseudarthrose kann eine Sensitivität von 87 % erreichen [104].

In der Diagnostik von Infektpseudarthrosen spielen, nicht zuletzt auch wegen der unklaren Sensitivität und Spezifität der oben genannten Verfahren, auch neuere Nachweismethoden eine zunehmend wichtigere Rolle.

Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) von entnommenem Material dient zum Nachweis bakterieller Ribonukleinsäure (RNA) und potentieller okkulter Infektionen in der Pseudarthrose. Allerdings liefert diese Art des Nachweises eine hohe Rate falsch-negativer Ergebnisse und ist aufgrund hoher Kosten aktuell noch nicht flächendeckend verfügbar [89]. Mittels der Sonikation (Eintauchen einer Osteosynthese in eine Flüssigkeit und Lösen von angehafteten Zellen mittels Ultraschall, sogenanntes Sonikat) können adhärente Keime im Biofilm einer Osteosynthese gelöst werden, wodurch bis zu 1000-mal mehr Bakterien als beispielsweise mit der alleinigen Bebrütung von Gewebeproben detektiert werden können [33, 117]. Des Weiteren werden in der Sonikation häufiger Mischinfektionen nachgewiesen als in der konventionellen Gewebeprobe.

1.4 Leitliniengerechte Therapie von Pseudarthrosen

Grundlage für die Therapie atropher und hypertropher Pseudarthrosen ist die direkte Adressierung ihrer Genese. Anhand der bereits genannten Parameter für die Entstehung einer Pseudarthrose lassen sich Faktoren erheben, welche die Grundlage für eine erfolgreiche Therapie der gestörten Knochenbruchheilung bilden können. *Giannoudis et al.* haben diese fünf Faktoren im „Diamond concept“ zusammengefasst. Hierzu zählen Vaskularität, mechanische Stabilität, osteogene Zellen, osteokonduktive Scaffolds sowie Wachstumsfaktoren [39].

Die initial fehlende Stabilität, als potentielle Ursache einer hypertrophen Pseudarthrose, lässt sich in der Revisionsoperation durch eine neue und stabile Osteosynthese erreichen. Hiermit kann auch eine mögliche Frakturdehiszenz durch interfragmentäre Kompression direkt adressiert werden. Im Sinne eines Verfahrenswechsels kann durch das großzügige Aufbohren beim Einbringen eines Marknagels ein Débridement und eine Anfrischung gelingen und so Reparaturmechanismen im Sinne einer „inneren Spongiosaplastik“ in Gang setzen [123]. Neben diesen Möglichkeiten zeigen auch eine Steigerung der Belastung sowie die Dynamisierung der Osteosynthese, durch selektive Entfernung der statischen Verriegelung der intramedullären Osteosynthese, einen stimulierenden Effekt auf die Knochenbruchheilung [100].

Bei atrophen Pseudarthrosen ist es wichtig, die zum Erliegen gekommene Osteogenese wieder zu stimulieren und die Durchblutung der Frakturzone zu verbessern, um somit die Osteogenese zu aktivieren [103]. Ein gründliches chirurgisches Débridement mit radikaler Resektion des avitalen Gewebes ist essentiell. Bei möglichen resultierenden Knochendefekten ist neben der externen Fixierung und des Segmenttransports durch die Iliziarov-Methode auch das Einbringen von autologer Spongiosa zur Defektauffüllung von maximal zwei Zentimeter Größe möglich [73]. Für eine zufriedenstellende Ausheilung ist weiterhin eine ausreichende Stabilität der Osteosynthese wichtig.

Adjuvante Therapieformen, wie der Einsatz von Bone Morphogenetic Proteins (BMP) sowie auch die Behandlung mit extrakorporalen Stoßwellen (ESWT), haben einen Stellenwert in der Behandlung von (therapierefraktären) Pseudarthrosen und

begünstigen die Ausheilung [42, 52, 130, 131]. Aufgrund neuerer Studien wird der klinische Einsatz der BMP allerdings kritisch betrachtet [101].

Bei septischen Pseudarthrosen gelten andere Therapieprinzipien. Hier steht zunächst die Infektsanierung im Vordergrund, um den Zustand einer aseptischen Pseudarthrose herzustellen [78]. Erst nach Therapie des Infekts kann die Ausheilung der Pseudarthrose angestrebt werden.

1.5 Problematik und Fragestellung

Die Therapie der Pseudarthrosen ist aufgrund der vielfältigen Pathogenese komplex, folgt allerdings pragmatischen Therapieansätzen.

Anhand der zur Verfügung stehenden diagnostischen Möglichkeiten ist es oftmals präoperativ nicht möglich auf die Genese der Pseudarthrose zu schließen, da sich gerade latente Infektionen sehr oft klinisch und laborchemisch inapparent zeigen. Die Tatsache, ob es sich um eine infizierte oder nicht-infizierte Pseudarthrose handelt, bestimmt allerdings maßgeblich das Therapieregime und ist grundlegend für eine erfolgreiche Ausheilung.

Besonders der Stellenwert des schwelenden oder sogenannten „Low-Grade“-Infekts ist aktuell unklar. Neuere Studien zeigen, dass weitaus mehr Pseudarthrosen auf dem Vorhandensein sogenannter „Low-Grade“-Infekte beruhen als bisher angenommen [22, 107].

Ziel dieser Arbeit war es daher, den Stellenwert und den Einfluss eines intraoperativen Keimnachweises auf das therapeutische Vorgehen bei initial aseptisch eingestuften Pseudarthrosen an Femur und Tibia zu bestimmen.

Im Einzelnen sollten die folgenden Hypothesen überprüft werden:

1. Bei einem erheblichen Anteil initial aseptisch eingestufter Pseudarthrosen an Femur und Tibia ist in der Revisionsoperation mit geeigneten Methoden ein Keimnachweis zu erbringen. Bei Patienten mit einschlägigen Risikofaktoren ist dieser Keimnachweis häufiger zu erbringen.
2. Verschiedene mikrobiologische Methoden zur Keimdetektion und die damit verbundene Dauer der Kultivierung haben einen unterschiedlichen Einfluss auf die Diagnosesicherung.

3. Die präoperativen Laborparameter (CRP und Leukozytenzahl) lassen keinen Schluss auf einen möglichen Keimnachweis zu.
4. Der Keimnachweis führt zu einer erhöhten Anzahl an Revisionsoperationen sowie einer verlängerten Zeit bis zur knöchernen Konsolidierung und wirkt sich auf das subjektive und objektive Behandlungsergebnis der Patienten aus.

2 Material und Methoden

Die Datenerhebung für die Studie erfolgte anhand einer retrospektiven Datenanalyse von Patienten mit primär als aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen von Femur und Tibia, welche in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau im Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2013 operativ revidiert wurden. Grundlage der retrospektiven Datenanalyse waren die digitalisierten Patientenakten im Klinikinformationssystem, die neben den Diagnosen alle für diese Studie benötigten weiteren Dokumente enthielten (siehe Appendix 7.3). Dadurch konnten die Studienpatienten umfassend beurteilt und für die Forschungsarbeit retrospektiv pseudonymisiert evaluiert werden. Im Zeitraum von Oktober 2015 bis April 2016 wurde des Weiteren das subjektive und objektive Wohlbefinden der Patienten mittels verschiedener Fragebogen erfasst.

Eine Genehmigung zur Durchführung der Studie wurde bei der Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer eingeholt (Nr. 2017-162).

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte für den Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2013. Eingeschlossen wurden alle volljährigen Patienten mit einer posttraumatischen, präoperativ aseptisch eingestuften Pseudarthrose an Femur und Tibia, welche eine operative Revision mit Austausch des einliegenden Osteosynthesematerials erhalten haben. Die operative Revision wurde unter Supervision von drei erfahrenen Chirurgen durchgeführt, die ähnliche Konzepte für die Behandlung von Pseudarthrosen verfolgten. Die Einstufung als aseptisch erfolgte aufgrund fehlender lokaler und systemischer Entzündungszeichen wie zum Beispiel Rötung, Überwärmung und Fistelbildung. Als klinische Zeichen einer Pseudarthrose galten Schmerzen, Funktionseinschränkungen, knöcherne Deformität und Lockerung des Osteosynthesematerials. Als radiologische Kriterien einer Pseudarthrose galt eine fehlende knöcherne Konsolidierung an mindestens drei von vier Cortices in einem antero-posterioren und lateralen konventionellen Röntgenbild. Bei nicht eindeutigen Befunden wurde eine CT-Untersuchung mit den gleichen Zielparametern durchgeführt [54].

Bei ausbleibender knöcherner Konsolidierung länger als sechs Monate nach der initialen Frakturstabilisierung wurde das Vorliegen einer Pseudarthrose definiert [114]. Eine drohende Pseudarthrose wurde in einigen Fällen bereits nach einem kürzeren Intervall (3-4 Monate nach Trauma) bei klinisch und radiologisch eindeutig fehlender knöcherner Durchbauung und ausbleibendem Fortschritt der Knochenbruchheilung diagnostiziert. In diesen Fällen erfolgte die Revisionsoperation zu einem vorgezogenen Zeitpunkt.

Zur Vergleichbarkeit verschiedener mikrobiologischer Verfahren zur Detektion eines Keimes wurden weiterhin nur Patienten eingeschlossen, bei denen intraoperativ sowohl ein Wundabstrich zur Kurzzeitbebrütung als auch die Langzeitkultivierung einer Gewebeprobe in Thioglycolat-Bouillon gewonnen wurde.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit angeborener Pseudarthrose, und Patienten, die als Revisionsoperation die alleinige Dynamisierung einer Marknagelosteosynthese erhalten haben. Auch Patienten mit Pseudarthrose aufgrund einer pathologischen Fraktur bei Knochenmetastasen und Tumoren sowie Patienten mit bereits diagnostizierter Infektpseudarthrose wurden ausgeschlossen.

2.2 Das Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 181 Patienten der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau mit Pseudarthrosen, bzw. drohender Pseudarthrose, an Femur oder Tibia (Femur: n=93; Tibia: n=88) in die Studie eingeschlossen (Abbildung 1).

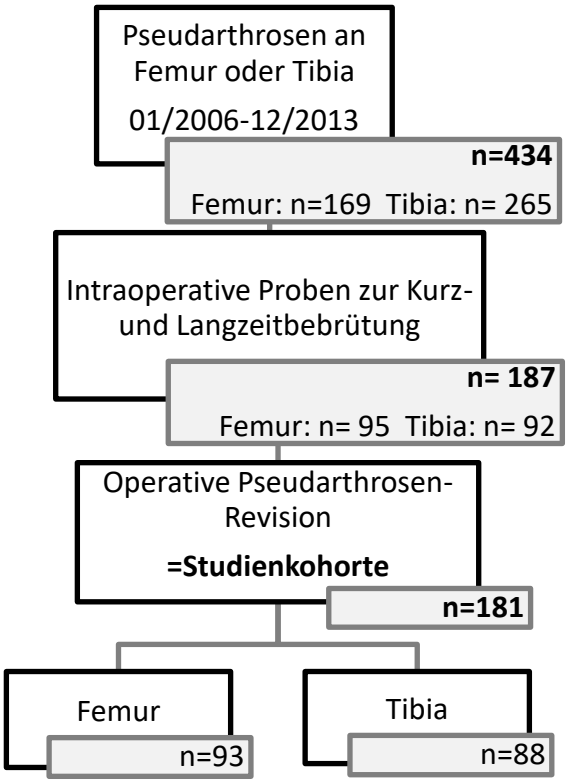


Abbildung 1: Übersicht Patientenkollektiv und Studienkohorten (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau).

Anhand der Ergebnisse der intraoperativ entnommenen Proben für Kurz- und Langzeitbebrütung erfolgte postoperativ die Einteilung in septisch und aseptisch (Abbildung 2).

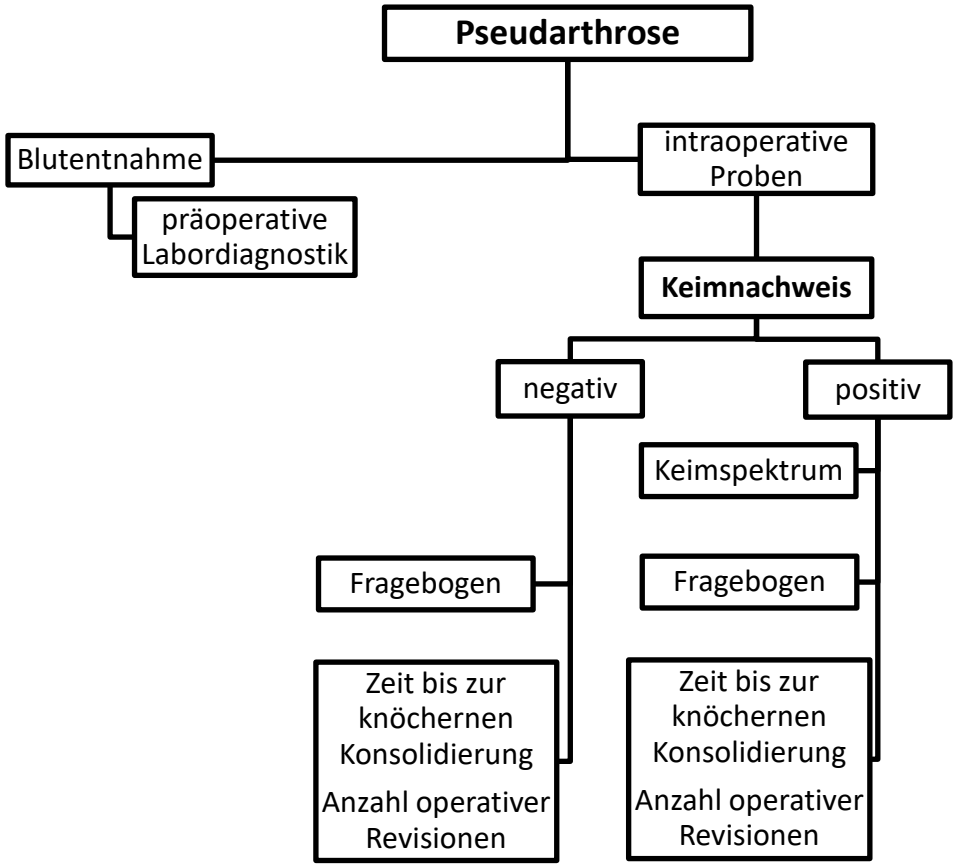


Abbildung 2: Algorithmus zur postoperativen Eingruppierung der Patienten mit initial aseptisch eingestufter posttraumatischer Pseudarthrose in septisch und aseptisch (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau 01.01.2006-31.12.2013).

2.3 Datenanalyse

Die erhobenen Daten stammten aus den Dokumenten des Klinikinformationssystems SAP (SAP AG, Walldorf, Deutschland) der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau. In die Datenerhebung gingen Operationsberichte, ambulante und stationäre Arztbriefe, Pflegestammblatt, anästhesiologischer Prämedikationsbogen sowie auch Laborbefunde und die Ergebnisse der Mikrobiologie ein (für die genaue Auflistung der erhobenen Parameter und genutzten Dokumente siehe 7.3). Diese Daten wurden retrospektiv erfasst und pseudonymisiert ausgewertet.

Anhand des Pflegestammblatts konnten Vorerkrankungen erhoben werden. Diese wurden bei der Datenauswertung anhand des Charlson-Komorbiditätsindex festgehalten. Der Index dient zur Abschätzung der 10-Jahres Morbidität und Mortalität von

Patienten. Hierbei wurde 19 definierten Erkrankungen wie Herzinfarkt, Demenz oder Tumorerkrankungen ein standardisierter Punktewert zugeordnet und die Summe dieser Werte gebildet (siehe 7.3) [17]. Aus dieser kann die 10-Jahres Mortalität und Morbidität abgeleitet werden.

Die Befunde der bildgebenden Diagnostik wurden aus dem Picture Archiving and Communication System (IMPAX PACS, AGFA Healthcare, Mortsel, Belgien) übernommen. Die Einteilung der zugrundeliegenden Fraktur anhand der AO-Klassifikation (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen) sowie die Art der Pseudarthrose (atroph/hypertroph) wurde anhand der erfolgten konventionellen Röntgen- und/oder CT-Bilder ermittelt.

Die Patienten erhielten bei Aufnahme und vor Entlassung aus der stationären Behandlung entsprechend der Klinikstandards eine periphere Blutentnahme. Hier wurden die Entzündungsparameter, wie C-reaktives Protein (CRP) und Leukozytenzahl, bestimmt. Für das CRP galt ein Normwert ≤0,3 mg/dl. Ein CRP-Wert ≤0,3 mg/dl wurde in der Datenerhebung mit 0 angegeben. Der Referenzbereich für die Leukozytenzahl lag bei 4,3-10,8/nl.

Nach der Entlassung aus der stationären Behandlung wurden alle Patienten zu regelmäßigen ambulanten Wiedervorstellungen eingeladen. Die klinische Untersuchung beinhaltete unter anderem die Inspektion der betroffenen Extremität sowie die Evaluation von Belastungsschmerzen und Stabilität. Abhängig vom klinischen Bild des Patienten erfolgte in bestimmten zeitlichen Abständen eine bildgebende Diagnostik, um den Fortschritt der knöchernen Konsolidierung zu überprüfen. Hierbei wurde besonders auf eine zunehmende Kallusbildung an allen vier Cortices sowie die Eliminierung von Frakturlinien geachtet [54]. Eine Pseudarthrose galt anhand radiologischer Kriterien als konsolidiert, wenn alle vier Cortices eine knöcherne Durchbauung aufwiesen. Die letzte Nachuntersuchung fand mindestens zwölf Monate nach der letzten operativen Revision statt.

Die Zeit bis zur knöchernen Konsolidierung wurde als Zeit in Monaten ab der ersten operativen Revision der Pseudarthrose an der Unfallklinik Murnau gewertet. Die Anzahl an operativen Revisionen bezog sich in der Forschungsarbeit auf die Anzahl der folgenden Revisionseingriffe inklusive der ersten operativen Revision.

2.4 Mikrobiologische Diagnostik

Bei allen Patienten wurden intraoperativ Wundabstriche (Kurzzeitbebrütung) und Gewebeproben (Langzeitbebrütung) entnommen.

2.4.1 Aufarbeitung Wundabstrich und Kurzzeitbebrütung

Intraoperativ wurden mindestens zwei sterile Watteträger (Mastaswab, Mast Group, Liverpool, England) an verschiedenen Orten der Pseudarthrosenzone mehrmals abgestrichen. Anschließend wurde der Watteträger direkt in das mit Amies Medium gefüllte Transportröhrchen gegeben und dieses verschlossen. Die Beschriftung erfolgte mit Angabe der Körperseite und genauer Lokalisation der Entnahmestelle. Zur Aufarbeitung wurden die Proben an die mikrobiologische Abteilung der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau übergeben.

Mit dem Abstrichtupfer und einer 10 µl Öse wurden zunächst die Nährbodenplatten mittels 3-Phasenausstrich beimpft (Tabelle 1). Im Anschluss wurde der Abstrichtupfer in eine Thioglycolat-Bouillon (Tabelle 2, Flüssigmedium, bioMérieux, Marcy-l´Etoile, Frankreich) eingebracht und diese verschlossen. Die beimpften Platten wurden für insgesamt zwei Tage bei 37 °C in 5 % CO_2 Atmosphäre inkubiert. Die Bouillon wurde verschlossen bei 37 °C inkubiert. Die Platten und das Flüssigmedium wurden jeweils nach 24 und 48 Stunden auf Trübung (Bouillon) und Keimwachstum (Platte) beurteilt. Sofern nach 24 Stunden kein Bakterienwachstum nachzuweisen war, erfolgte die Inkubation für weitere 24 Stunden. Bei spezifischen Fragestellungen erfolgte nach Ausstrich auf Agar-Platten auch die Inkubation unter anaerober Atmosphäre.

Bei Keimwachstum auf den Platten wurden die Keime mittels Massenspektrometrie (Matrix-assisted laser desorption time-of-flight-Massenspektrometrie= Maldi-Tof) identifiziert und maschinell mittels Mikrodilution auf Resistenzen getestet (Vitek Analyser, bioMérieux). Sofern auf den Platten kein Keim nachzuweisen, aber im Flüssigmedium eine Trübung erkennbar war, wurde dieses auf eine Platte mittels 3-Phasenausstrich ausgestrichen, erneut inkubiert, und wie oben beschrieben, analysiert.

Pro nachgewiesenem Keim erfolgte die semiquantitative Mengenangabe in wenig (≤10^2 Koloniebildende Einheiten (KBE)), mäßig (>10^2-10^4 KBE) und viel (>10^4 KBE). Für jeden Keimnachweis wurde ein separates Antibiogramm erstellt.

Tabelle 1: Übersicht der genutzten Nährböden beim Wundabstrich. *Oxoid, Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA, **bioMérieux, Marcy-l´Etoile, Frankreich, ***Graso Biotech, Jablowo, Polen, ****MastGroup, Liverpool, England.

Columbia Agar mit Schafblut (Oxoid*/ bioMérieux**)
Mac Conkey Agar (Oxoid/ bioMérieux)
Chocolat PolyViteX Agar (bioMérieux) oder Chocolate Agar mit Vitox (Oxoid)
Thioglycollate Broth (Graso Biotech***/ Mast Group****)

2.4.2 Aufarbeitung Gewebeprobe und Langzeitbebrütung

Intraoperativ wurde auch mindestens eine Gewebeprobe für die Langzeitbebrütung aus der Pseudarthrosenzone entnommen. Hierbei wurde Gewebe mit einem geeigneten Instrument entnommen und direkt in eine Thioglycolat-Bouillon mit Resazurin (Tabelle 2, bioMérieux) gegeben und diese verschlossen. Auch diese Probe wurde detailliert beschriftet und an die mikrobiologische Abteilung der Unfallklinik Murnau übergeben.

Die Bouillon wird zum Nachweis von aeroben und anaeroben Mikroorganismen genutzt und enthält eine Mischung aus Peptonen, welche das Wachstum von Mikroorganismen fördert. Die Reduktionsmittel L-Cystein und Natriumthioglykolat sowie Hefeextrakt begünstigen das Wachstum anaerober Bakterien. Resazurin gilt sowohl als Redox- als auch pH-Indikator. Er dient zur Messung der Zellviabilität und der Zytotoxizität. Bei Wachstum von Mikroorganismen ist eine Trübung sichtbar. Je nach biochemischen Eigenschaften einzelner Mikroorganismen lassen sie sich durch dieses Medium kultivieren.

Tabelle 2: Inhaltsstoffe der Thioglycolat-Bouillon (bioMérieux, Marcy-l´Etoile, Frankreich), Gesamtvolumen 9 ml.

Pankreatisch abgebautes Casein (Rind)	15 g
L-Cystein	0,5 g
Monohydratisierte / wasserfreie Dextrose	5,5 g / 5,0 g
Hefeextrakt	5,0 g
Natriumchlorid	2,5 g
Natriumthioglykolat	0,5 g
Gold Thioglykolsäure	0,3 ml
Resazurin	0,001 g
Agar	0,75 g
Gereinigtes Wasser	1 l
gepuffert auf pH 7,1	

Die Vorinkubation der Bouillon erfolgte für zwei Tage bei 37 °C. Danach erfolgte die Subkultivierung anhand des 3-Phasenausstrichs mit einer 10 µl Öse auf spezifische Nährböden (Tabelle 3). Die Bouillon wurde weiter bei 37 °C inkubiert. Die Platten wurden für einen Tag bei 37 °C und 5 % CO_2 Atmosphäre bebrütet. Nach der Bebrütung erfolgte das Ablesen und ggf. die Identifizierung der Bakterien und die Resistenztestung wie oben beschrieben. Die bewachsenen Platten wurden weiter unter den genannten Bedingungen bebrütet und sowohl am 8. und 10. Tag nochmals auf Keimwachstum geprüft.

Sofern die Platten zunächst nicht bewachsen waren, wurde die Bouillon bis zum 8. Tag weiter bei 37 °C inkubiert und dann erneut, wie bereits beschrieben, auf Platten subkultiviert. Die Platten wurden dabei sowohl unter aerober als auch anaerober Atmosphäre weiter bis zum 10. Tag bebrütet. Sofern auch am 10. Tag kein Keim nachzuweisen war, erfolgte der Endbefund. Bei Keimwachstum erfolgte die Identifizierung mit semiquantitativer Mengenangabe und Resistenztestung wie bereits beschrieben. Bei bestimmten Fragestellungen erfolgte die Inkubation der Bouillon für insgesamt 14 Tage.

Tabelle 3: Übersicht aerober und anaerober Ansatz der Thioglycolat-Bouillon, *Oxoid, Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA, **bioMérieux, Marcy-l´Etoile, Frankreich.

Aerober Ansatz:
Columbia Agar mit Schafblut (Oxoid*/ bioMérieux**)
Thioglycolat Bouillon mit Resazurin (bioMérieux)
Bebrütung bei 37 °C (additiv 5 % CO_2 Atmosphäre für Nährböden)
Anaerober Ansatz:
Columbia Agar mit Schafblut (Oxoid / bioMérieux)
Thioglycolat Bouillon mit Resazurin (bioMérieux)
Bebrütung unter anaerober Atmosphäre

2.5 Fragebogengestützte Beurteilung des Outcomes

Zur Erfassung des Verlaufs nach der letzten Vorstellung an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau und der Erhebung von Langzeitergebnissen, wurden die Patienten ein Jahr nach der letzten operativen Pseudarthrosen-Revision über den Postweg kontaktiert. Die Patienten erhielten die Lower extremity functional scale (LEFS) sowie den Short Form-12 Fragebogen (SF-12) (siehe 7.3).

Patienten, welche die Fragebogen nicht zurückgeschickt hatten, wurden in einem Telefoninterview nochmals kontaktiert und dabei zu etwaigen Problemen und Unklarheiten bei der Beantwortung befragt und bei Bedarf unterstützt.

Insgesamt haben 102 Patienten die LEFS beantwortet (Femur: n=50; Tibia: n=52). Der SF-12 wurde von 101 Patienten beantwortet (Femur: n=49; Tibia: n=52). Die übrigen Patienten (LEFS: n=79; SF-12: n=80) konnten weder postalisch noch telefonisch kontaktiert werden.

2.5.1 Lower extremity functional scale

Für die Beurteilung der Funktionalität der unteren Extremität der Patienten wurde die LEFS genutzt (siehe 7.3.). Dieser Fragebogen besteht aus 20 single-choice Fragen, welche die täglichen Aktivitäten aus verschiedenen Bereichen des Lebens, wie zum Beispiel Hausarbeit, Hobbies sowie das An- und Ausziehen, betreffen. Der Patient soll bei der LEFS anhand von 5er Skalen seine derzeitigen Fähigkeiten/ Einschränkungen einschätzen (0= Tätigkeit extrem schwierig/ unmöglich, 4= einfach). Die Auswertung erfolgte durch Addition der einzelnen Punktewerte. Je niedriger der Score, desto höher sind die Einschränkungen des jeweiligen Patienten. Die bei Beschwerdefreiheit zu erreichende Punktzahl beträgt 80. Um ein valides Ergebnis zu erzielen, dürfen maximal vier Fragen unbeantwortet bleiben [82]. Ein Wert von 52 Punkten beispielweise spiegelt bei Patienten zwischen 68 und 80 Jahren einen guten Aktivitätsstatus wider. Ergebnisse <20 Punkten weisen auf eine grundlegende Hilfsbedürftigkeit hin [24, 106].

Die LEFS gibt nicht nur Aufschluss über den derzeitigen Gesundheitszustand, sie kann auch zur Darstellung von Fortschritt beispielsweise durch physiotherapeutische Beübung genutzt werden und erscheint deshalb als wichtiges Tool in der Beurteilung von Patienten [82]. Zum Nachweis einer Veränderung des Gesundheitszustands ist eine Differenz von mindestens neun Skalenpunkten notwendig. Der minimal klinisch wichtige Unterschied beträgt ebenfalls neun Skalenpunkte [9].

2.5.2 Short Form-12

Alle Patienten erhielten zusätzlich zum spezifischen Fragebogen zur Funktionalität der unteren Extremität den Short Form-12 (SF-12) (siehe 7.3.). Der zugrundeliegende Short Form-36 (SF-36) ist eines der international gebräuchlichsten generischen Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und bildet acht Dimensionen ab. Der Patient gibt bei der Beantwortung des Fragebogens Einblick in seine körperliche und psychische Gesundheit, die in Fragen zu (1) körperlicher Funktionsfähigkeit und zur (2) Rollenfunktion, (3) körperlichen Schmerzen sowie zur (4) allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, (5) Vitalität, (6) sozialen Funktionsfähigkeit, (7) emotionalen Rollenfunktion und zum (8) psychischem Wohlbefinden dargestellt werden.

Der SF-12 stellt eine Kurzform dieses etablierten und validen Testverfahrens dar, ohne wesentlichen Verlust von Informationen zum Gesundheitszustand des Patienten [56, 127]. Bei diesem Fragebogen wird besonders auf die aktuelle Lebensqualität eingegangen. Durch zwölf Fragen bekommt der Untersucher Aufschluss über das subjektive psychische als auch physische Befinden des Probanden. Weiterhin werden Sozialverhalten und Leistungsfähigkeit der Patienten untersucht.

Die Angaben werden transformiert und gewichtet, sodass die Angaben in zwei Scores, dem Physical und Mental Health Composite Score (PCS und MCS), dargestellt werden können. Dabei gehen die Angaben zu Fragen bezüglich der körperlichen Funktionsfähigkeit und Rollenfunktion, körperlichen Schmerzen und allgemeinen Gesundheitswahrnehmung in den PCS ein. Angaben zur Vitalität, sozialer Funktionsfähigkeit, emotionaler Rollenfunktion und zum psychischem Wohlbefinden bilden den MCS [30]. Durch diese Scores können Aussagen über die körperliche und psychische Gesundheit der Patienten und deren Einschränkungen getroffen werden.

Hierbei können Werte von 0 bis 100 erreicht werden. Je höher der Wert, desto „gesünder“ ist der Patient [65, 124]. Beide Skalen sind so transformiert, dass der Mittelwert 50 Punkte und die Standardabweichung zehn Punkte beträgt. Dieser Mittelwert ist auf eine Normstichprobe bezogen. Somit ist eine einfache Interpretation der Werte möglich. Ein Wert >50 liegt über dem Mittelwert, ein Wert <50 liegt unter dem Mittelwert der jeweiligen Normstichprobe. Die Auswertung erfolgte online mittels einer Eingabemaske [136]. Diese generierte nach Eingabe der Daten den PCS und MCS.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte nach Erstellen einer Access Datenbank (Microsoft Corporation, Version 10, Redmond, USA) mit der Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Version 24, IBM, Armonk, USA).

Die deskriptive Statistik enthält Minima, Maxima, Mittelwerte und den Median der einzelnen Parameter sowie den Standardfehler des Mittelwerts (Standard Error of the Mean, SEM). Die Zusammenhänge von kategorialen Variablen bei unabhängigen Stichproben wurden durch den *Chi-Quadrat-Test* dargestellt.

Nach Prüfung der Normalverteilung mittels *Kolmogorov-Smirnov-Test* erfolgte die Darstellung von Mittelwerten bei normalverteilten Stichproben durch den *t-Test*. Zur Analyse von Mittelwerten bei nicht-normalverteilten Stichproben wurde der *Mann-Whitney-U-Test* verwendet. Bei ordinalskalierten Variablen wurde der *Kruskal-Wallis-Test* genutzt.

Statistisch signifikante Unterschiede wurden bei $p<0,05$ angenommen. Zur Kennzeichnung statistisch signifikanter Unterschiede wurden in den Abbildungen Sterne vergeben (*= $p<0,05$; **= $p\leq0,01$; ***= $p\leq0,001$).

Korrelationen wurden anhand des *Spearman-Korrelationskoeffizienten* (*r*) berechnet. Signifikante Korrelationen wurden bei $r\geq 0,3$ und $r\leq -0,3$ angenommen und mit * gekennzeichnet.

Für die graphische Darstellung wurden Balkendiagramme mit Darstellung der SEM, und Boxplots, mit Darstellung von Minimum, Maximum, Median, unteres und oberes Quartil sowie der Standard Abweichung (Standard Deviation, SD) genutzt. Zur besseren Darstellbarkeit der Grenzwerte für ein positives Ereignis erfolgte die Darstellung als *Receiver Operating Characteristic* (ROC) und anhand der *Area Under the Curve* (AUC) mit Angabe des Konfidenzintervalls (KI). Der *Youden-Index* wurde anhand der Formel *Sensitivität + Spezifität-1* berechnet.

3 Ergebnisse

Bei insgesamt 181 Patienten wurde eine operative Revision der Pseudarthrose durchgeführt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt getrennt nach Femur- und Tibia-Kohorte.

3.1 Epidemiologische Beurteilung des Patientenkollektivs

Beide Kohorten hatten einen vergleichbaren Anteil an der Studiengruppe (Abbildung 3).

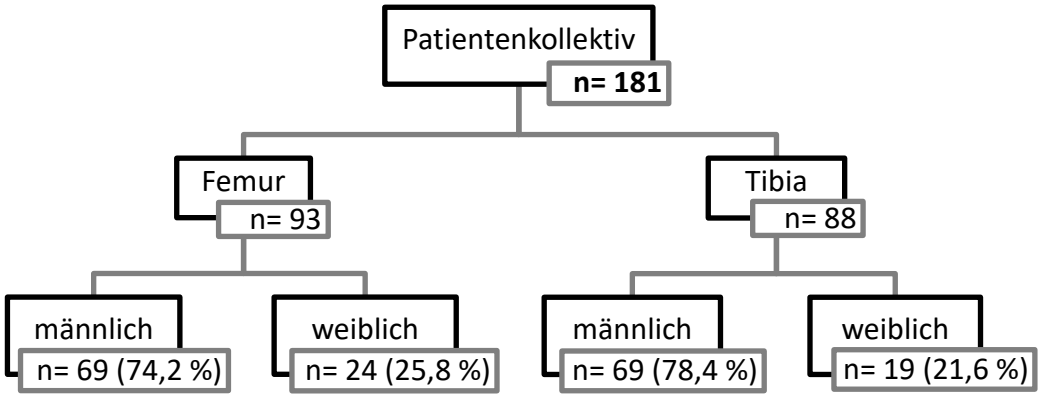


Abbildung 3: Patientenkollektiv und Kohorten der Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. In beiden Kohorten waren statistisch signifikant mehr Männer als Frauen vertreten, p≤ 0,001; Chi-Quadrat-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013).

Alter des Patientenkollektivs

Die Altersverteilung des Patientenkollektivs ist in Abbildung 4 dargestellt. Es zeigte sich eine ähnliche Altersverteilung bei Femur- und Tibiapseudarthrosen.

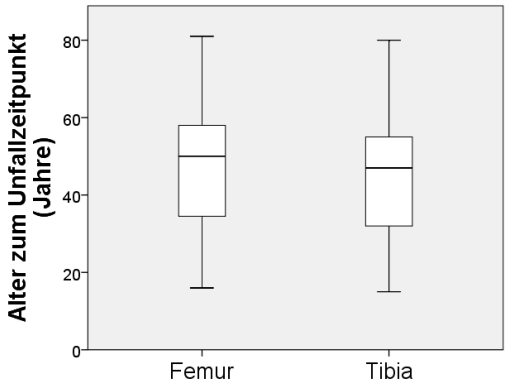


Abbildung 4: Boxplot zur Altersverteilung der Kohorten bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Mittleres Alter bei Patienten mit Femurpseudarthrose zum Unfallzeitpunkt: 47 Jahre (Minimum: 16, Maximum: 81, Median: 50 Jahre, SEM:1,7 Jahre). Mittleres Alter bei Patienten mit Tibiapseudarthrose: 44,8 Jahre (Minimum: 15, Maximum: 80, Median: 47 Jahre, SEM: 1,6 Jahre). Im Kohortenvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied, p= 0,36; U-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), SEM: Standard Error of the Mean.

Bezüglich der Abhängigkeit des Alters vom Geschlecht zeigten sich in beiden Kohorten statistisch signifikante Unterschiede (Abbildung 5). Frauen waren in beiden Kohorten zum Unfallzeitpunkt statistisch signifikant älter als die Männer.

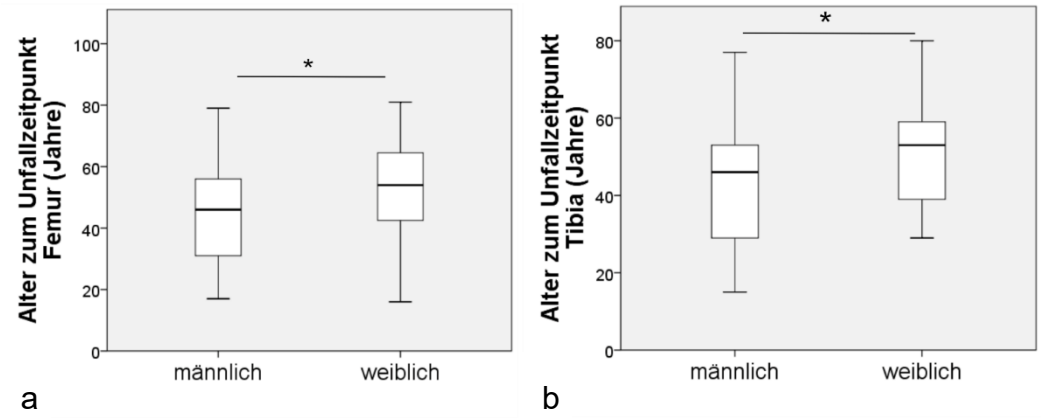


Abbildung 5: Boxplot zur Altersverteilung in den Kohorten bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen abhängig vom Geschlecht (Femur a; Tibia b). Femur: Mittleres Alter zum Unfallzeitpunkt bei männlichen Patienten: 45 Jahre (Median: 46 Jahre, SEM: 1,9 Jahre), mittleres Alter bei weiblichen Patienten: 53 Jahre (Median: 54 Jahre, SEM: 3,3 Jahre), p= 0,04; U-Test. Tibia: Mittleres Alter zum Unfallzeitpunkt bei männlichen Patienten: 43,2 Jahre (Median: 46 Jahre, SEM: 1,7 Jahre), mittleres Alter bei weiblichen Patienten: 50,9 Jahre (Median: 53 Jahre, SEM: 3,4 Jahre), p= 0,049; U-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), SEM: Standard Error of the Mean.

Zeitspanne bis zur ersten operativen Revision

Die Zeit vom Unfall bis zur ersten operativen Revision war in der Femur- und Tibia-Kohorte im Vergleich nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Abbildung 6).

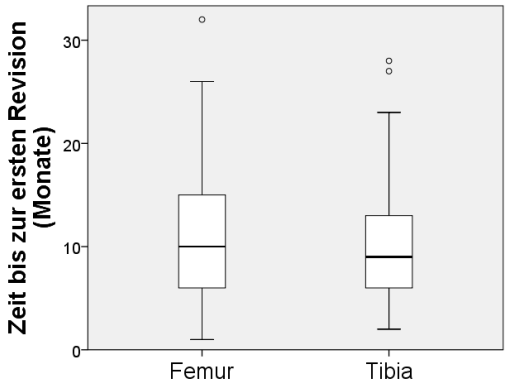


Abbildung 6: Zeit bis zur ersten Revisionsoperation bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Femur-Kohorte Mittelwert: 20,4 Monate (Median: 10 Monate, SEM: 5,4 Monate). Tibia-Kohorte Mittelwert: 12,7 Monate (Median: 9 Monate, SEM: 2,9 Monate), p= 0,28; U-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), SEM: Standard Error of the Mean.

3.2 Risikofaktoren

Frakturlokalisation

Hinsichtlich der Frakturlokalisation wurden sowohl Femur als auch Tibia in Drittel unterteilt.

In der Femur-Kohorte zeigte sich eine ähnliche Verteilung in der Lokalisation der Pseudarthrose zugrundeliegenden Fraktur. Am häufigsten kam es zu Frakturen des mittleren Drittels (Abbildung 7 a). In der Tibia-Kohorte kam es vor allem zu Frakturen im distalen Bereich (Abbildung 7 b).

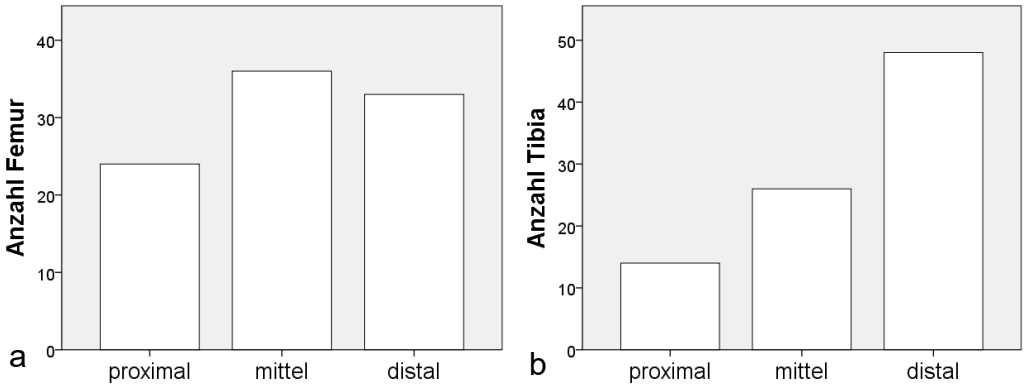


Abbildung 7: Frakturlokalisation an Femur (a) und Tibia (b) bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. In der Femur-Kohorte zeigte sich eine ähnliche Verteilung in der Lokalisation der Pseudarthrose zugrundeliegenden Fraktur (proximal: n= 24 (25,8 %), mittel: n= 36 (38,7 %), distal: n= 33 (35,5 %)). An der Tibia enthält das untersuchte Kollektiv vor allem Frakturen des distalen Anteils (proximal: n= 14 (15,9 %); mittel: n= 26 (n=29,5 %); distal n= 48 (54,6 %)) (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013).

AO-Klassifikation der zugrundeliegenden Fraktur

Die initiale Frakturschwere wurde anhand der AO-Klassifikation eingeteilt. In beiden Kohorten lagen initial vor allem Typ „A“-Frakturen vor (Abbildung 8).

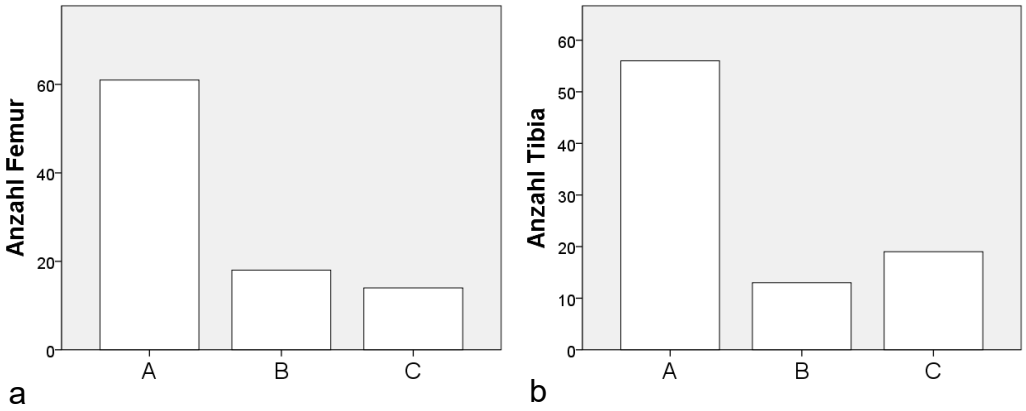


Abbildung 8: AO-Klassifikation der zugrundeliegenden Fraktur (Femur: a; Tibia: b) bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. In beiden Kohorten kam es vor allem zu Typ „A"-Frakturen. Femur: A: n= 61 (65,6 %), B: n= 18 (19,4 %), C: n= 14 (15 %); Tibia: A: n= 56 (63,6 %), B: n= 13 (14,8 %), C: n= 19 (21,6 %) (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), AO: Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen.

Weichteilschaden der zugrundeliegenden Fraktur

Die initiale Fraktur wurde anhand des Weichteilschadens in „offen“ und „geschlossen“ unterteilt. Bei insgesamt 56 Patienten (30,9 %) bestand initial eine offene Fraktur (Abbildung 9). Bei Patienten mit Tibiapseudarthrose war der Anteil initial offener Frakturen statistisch signifikant höher als bei Patienten mit Femurpseudarthrose.

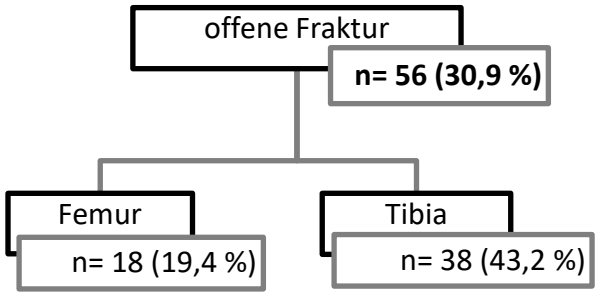


Abbildung 9: Anteil offener Frakturen in beiden Kohorten bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. An der Tibia kam es signifikant häufiger zu einer initial offenen Fraktur als bei Femurpseudarthrosen, p= 0,001; Chi-Quadrat-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013).

NSAR-Einnahme, Diabetes mellitus, Nikotinabusus

Bezüglich weiterer Risikofaktoren wie Nikotinabusus, dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus und der Dauermedikation mit NSAR zeigten sich in beiden Kohorten Unterschiede im Vorhandensein und der Verteilung (Abbildung 10).

Kein Patient aus der Studiengruppe wies gleichzeitig alle drei Risikofaktoren auf.

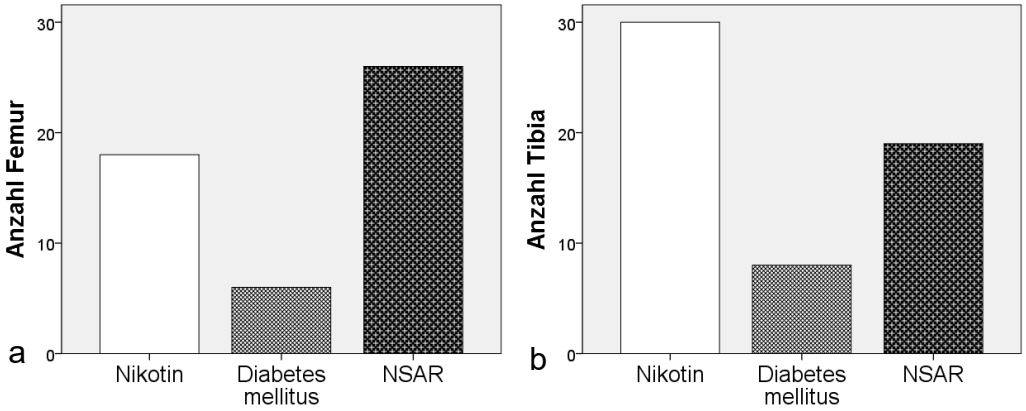


Abbildung 10: Nikotinabusus, Diabetes mellitus und NSAR-Einnahme in den Kohorten (Femur: a; Tibia: b) bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Diese Risikofaktoren waren in beiden Kohorten unterschiedlich verteilt. Femur: Nikotin: n= 18 (19,4 %), Diabetes mellitus: n= 6 (6,4 %), NSAR: n= 26 (28 %). Tibia: Nikotin: n= 30 (34,1 %), Diabetes mellitus: n= 8 (9,1 %), NSAR: n= 19 (21,6 %) (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika.

Charlson-Komorbiditätsindex

Die Morbidität des Patienten wurde mit dem Charlson-Komorbiditätsindex erfasst. Hierbei wurde festgestellt, dass die Mehrheit der Patienten keine relevanten Nebenerkrankungen aufwies (Tabelle 4).

Tabelle 4: Verteilung Charlson-Index bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen an Femur und Tibia. 75 Patienten in der Femur-Kohorte (80,6 %) und 71 Patienten der Tibia-Kohorte (80,7 %) zeigten einen Charlson-Index von 0 Punkten. Der Maximalwert betrug in beiden Kohorten 3 Punkte (n= 4). Im Kohortenvergleich waren keine statistisch signifikanten Unterschiede nachweisbar, p=0,54; Chi-Quadrat-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013).

Charlson-Index	n in Femurpseudarthrosen	n in Tibiapseudarthrosen
0 Punkte	75 (80,6 %)	71 (80,7 %)
1 Punkt	12 (12,9 %)	10 (11,4 %)
2 Punkte	3 (3,3 %)	6 (6,8 %)
3 Punkte	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)

Pseudarthrosen-Typ

Hinsichtlich der Art der vorhandenen Pseudarthrose wurde diese in atroph und hypertroph unterteilt. In beiden Kohorten zeigten sich vor allem atrophe Pseudarthrosen (Abbildung 11).

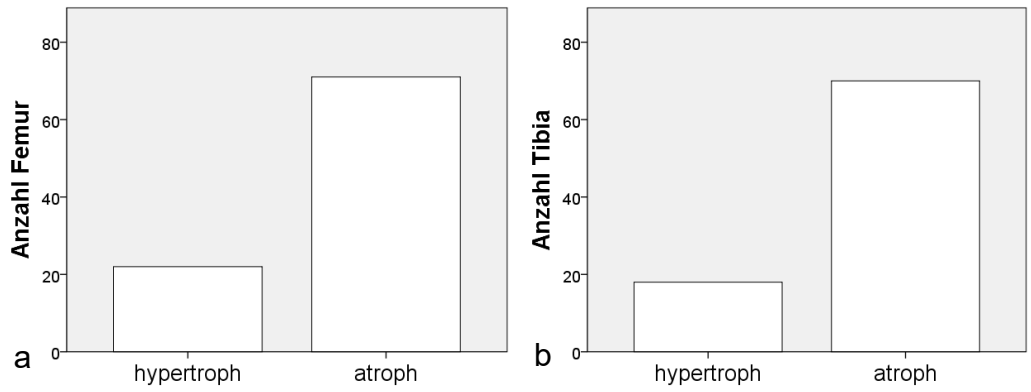


Abbildung 11: Art der Pseudarthrose in beiden Kohorten (Femur: a; Tibia: b) bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Femur; atroph: n= 71 (76,3 %); hypertroph: n= 22 (23,7 %). Tibia: atroph: n= 70 (79,5 %); hypertroph: n= 18 (20,4 %). Im Kohortenvergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, p=0,6; Chi-Quadrat-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013).

Operative Pseudarthrosenrevision

Der Marknagelwechsel war in beiden Kohorten die häufigste Revisionsoperation (Abbildung 12). Es zeigte sich, dass in der Femur-Kohorte überwiegend der Marknagelwechsel stattfand (Abbildung 12 a). Die übrigen Osteosyntheseverfahren wurden nur zu einem geringen Anteil durchgeführt. Im Vergleich dazu zeigte sich in der Tibia-Kohorte neben dem Marknagelwechsel auch ein hoher Anteil an Patienten, die einen Plattenwechsel in der operativen Revision erhalten haben (Abbildung 12 b).

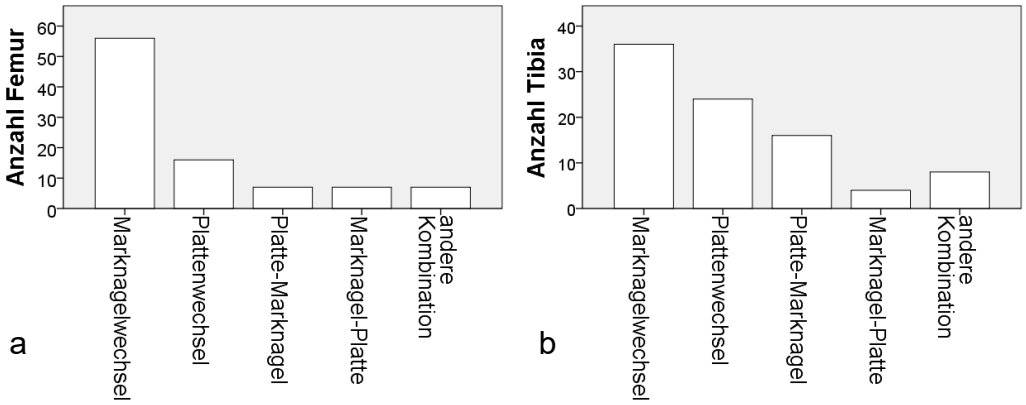


Abbildung 12: Übersicht Osteosynthesewechsel bei der Revisionsoperation (Femur: a; Tibia: b) von Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Am häufigsten erfolgte in beiden Kohorten der Marknagelwechsel. Femur: Marknagelwechsel n= 56 (60 %), Plattenwechsel n= 16 (17,2 %), Platte-Marknagel n= 7 (7,6 %), Marknagel-Platte n= 7 (7,6 %), andere Kombinationen n= 7 (7,6 %). Tibia: Marknagelwechsel n= 36 (40,9 %), Plattenwechsel n= 24 (27,3 %), Platte-Marknagel n= 16 (18,2 %), Marknagel-Platte n= 4 (4,5 %), andere Kombinationen n= 8 (9,1 %) (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013).

3.3 Prävalenz der Pseudarthrose mit Keimnachweis

Bei 65 Patienten (35,9 %; Femur: n= 34, Tibia: n= 31) der Studiengruppe wurde in der Revisionsoperation ein Keim detektiert. 116 Patienten (64,1 %) galten auch nach der Revisionsoperation als aseptisch. Der Keimnachweis wurde in beiden Kohorten ähnlich häufig erbracht (Abbildung 13).

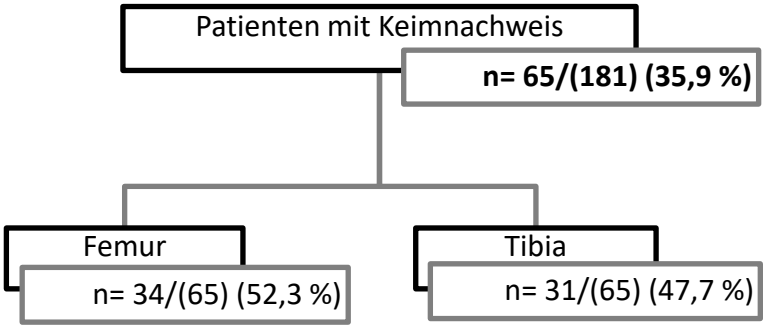


Abbildung 13: Flowchart zur Verteilung des Keimnachweises bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Im Kohortenvergleich kam es bei Femur- und Tibiapseudarthrosen ähnlich häufig zu einem Keimnachweis, p= 0,9; Chi-Quadrat-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013).

3.3.1 Risikofaktoren für einen Keimnachweis

3.3.1.1 Lokalisation und AO-Klassifikation

Die initiale Lokalisation und der Schweregrad der zugrundeliegenden Fraktur hatte in beiden Kohorten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Vorhandensein eines Keimnachweises (Abbildungen 14 und 15).

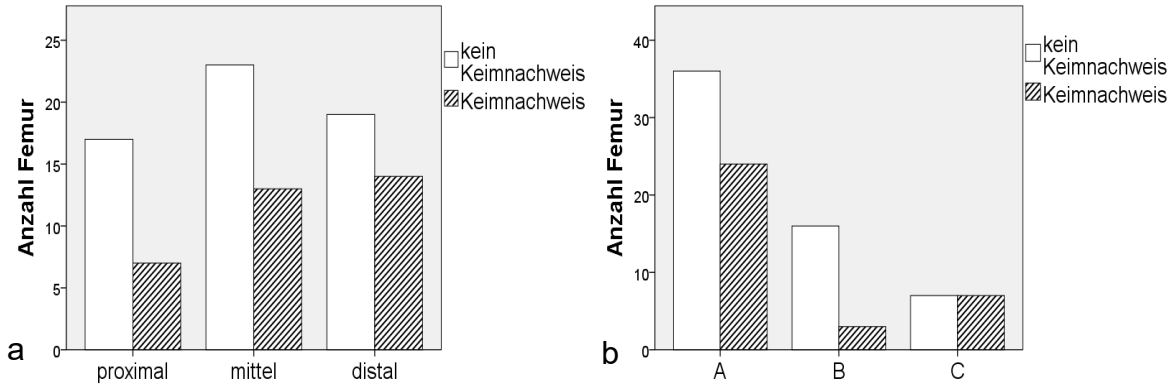


Abbildung 14: Frakturlokalisation in der Femur-Kohorte bei Patienten mit und ohne Keimnachweis (a) bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. proximal n= 24 (25,8 %), kein Keimnachweis: n= 17 (70,8 %), Keimnachweis n= 7 (29,2 %), mittel n= 36 (38,7 %), kein Keimnachweis n= 23 (63,9 %), Keimnachweis n= 13 (56,6 %), distal n= 33 (35,5 %), kein Keimnachweis n= 19 (57,6 %), Keimnachweis n= 14 (73,7 %); p= 0,59; Chi-Quadrat-Test. AO-Klassifikation in der Femur-Kohorte bei Patienten mit und ohne Keimnachweis (b). A-Frakturen n= 60 (65,5 %), kein Keimnachweis n= 36 (38,7 %), Keimnachweis n= 24 (25,8 %), B-Frakturen n= 19 (20,4 %, kein Keimnachweis n= 16 (84,2 %, Keimnachweis n= 3 (15,8 %), C-Frakturen n= 14 (15,1 %), kein Keimnachweis n= 7 (50 %), Keimnachweis n= 7 (50 %), p= 0,11; Chi-Quadrat-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), AO: Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen.

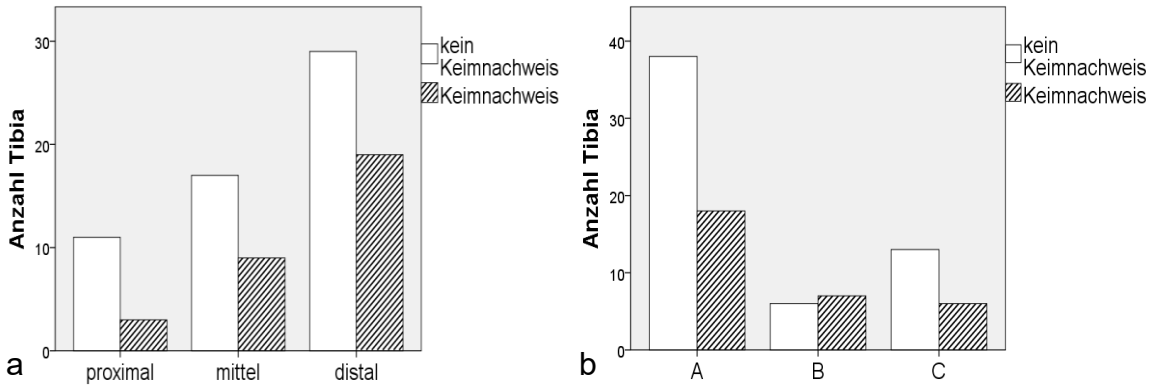


Abbildung 15: Frakturlokalisation in der Tibia-Kohorte bei Patienten mit und ohne Keimnachweis (a) bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. proximal n= 14 (15,9 %), kein Keimnachweis: n= 11 (78,6 %), Keimnachweis n= 3 (21,4 %), mittel n= 26 (29,5 %), kein Keimnachweis n= 17 (65,4 %), Keimnachweis n= 9 (34,6 %), distal n= 48 (54,5 %) kein Keimnachweis n= 29 (60,4 %), Keimnachweis n= 19 (39,6 %); p= 0,46; Chi-Quadrat-Test. AO-Klassifikation in der Tibia-Kohorte bei Patienten mit und ohne Keimnachweis (b). A-Frakturen n= 56 (63,6 %), kein Keimnachweis n= 38 (67,8 %), Keimnachweis n= 18 (32,1 %), B-Frakturen n= 13 (14,8 %), kein Keimnachweis n= 6 (46,2 %, Keimnachweis n= 7 (53,8 %), C-Frakturen n= 19 (21,6 %), kein Keimnachweis n= 13 (68,4 %), Keimnachweis n= 6 (31,6 %), p= 0,31; Chi-Quadrat-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), AO: Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen.

3.3.1.2 Weichteilverletzung

In beiden Kohorten wurde bei initial offener Fraktur nicht häufiger ein Keimnachweis erbracht als bei initial geschlossener Fraktur (Abbildungen 16 und 17).

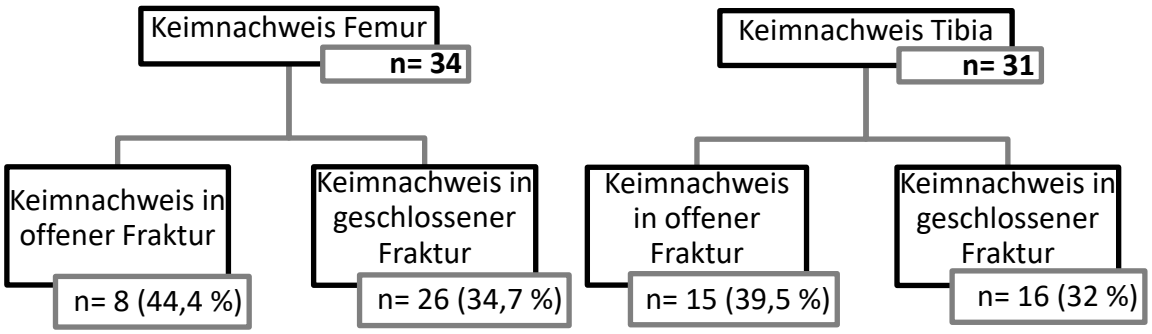


Abbildung 16: Keimnachweis bei offener und geschlossener Fraktur in beiden Kohorten bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Der Keimnachweis wurde in beiden Kohorten nicht häufiger in einer offenen Fraktur erbracht (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013).

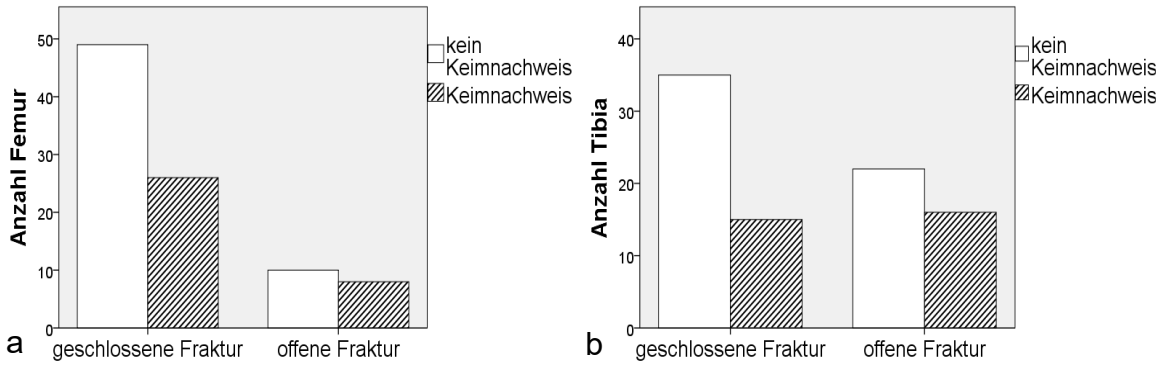


Abbildung 17: Keimnachweis in Femur-Kohorte (a) und Tibia-Kohorte (b) in offenen und geschlossenen Frakturen bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Femur geschlossene Fraktur n= 75 (80,6 %), kein Keimnachweis: n= 49 (65,3 %), Keimnachweis n= 26 (34,7 %), offene Fraktur n= 18 (19,4 %), kein Keimnachweis n= 10 (55,6 %), Keimnachweis n= 8 (44,4 %), p=0,44; Chi-Quadrat- Test. Tibia geschlossene Fraktur n= 50 (56,8 %), kein Keimnachweis: n= 35 (70 %), Keimnachweis n= 15 (30 %), offene Fraktur n= 38 (43,2 %), kein Keimnachweis n= 22 (57,9 %), Keimnachweis n= 16 (42,1 %), p= 0,24; Chi-Quadrat-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013).

3.3.1.3 NSAR, Diabetes mellitus und Nikotinabusus

In der Femur-Kohorte (n= 93) zeigte sich die untenstehende Verteilung der Risikofaktoren (Tabelle 5).

Tabelle 5: Verteilung der Risikofaktoren bei Keimnachweis in der Femur-Kohorte bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Der Keimnachweis ist häufiger bei vorhandenem Nikotinkonsum zu erbringen, p= 0,016; Chi-Quadrat-Test. Die übrigen Risikofaktoren sind nicht häufiger mit einem Keimnachweis vergesellschaftet (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika.

Femur	**Kein Keimnachweis**	**Keimnachweis**	**p-Wert**
NSAR n= 26 (28 %)	n= 18 (68,2 %)	n= 8 (30,8 %)	0,47
Diabetes mellitus n= 6 (6,4 %)	n= 3 (50 %)	n= 3 (50 %)	0,48
Nikotin n= 18 (19,4 %)	n= 7 (38,9 %)	n= 11 (61,1 %)	0,016*

In der Tibia-Kohorte war in der Gruppe mit und ohne Keimnachweis kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Verteilung von NSAR-Einnahme, Diabetes mellitus und Nikotinabusus zu erheben (Tabelle 6).

Tabelle 6: Verteilung der Risikofaktoren bei Keimnachweis in der Tibia-Kohorte bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Die genannten Risikofaktoren waren nicht häufiger mit einem Keimnachweis vergesellschaftet; Chi-Quadrat-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika.

Tibia	**Kein Keimnachweis**	**Keimnachweis**	**p-Wert**
NSAR n= 19 (21,6 %)	n= 11 (57,9 %)	n= 8 (42,1 %)	0,48
Diabetes mellitus n= 8 (9,1 %)	n= 5 (62,5 %)	n= 3 (37,5 %)	0,89
Nikotin n= 30 (34,1 %)	n= 19 (63,3 %)	n= 11 (36,7 %)	0,84

Charlson-Komorbiditätsindex

Der Charlson-Index zeigte in beiden Kohorten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Vorhandensein eines Keimnachweises. Bei Femurpseudarthrosen zeigte sich ohne Keimnachweis ein Mittelwert von 0,72 Punkten (Maximum: 3 Punkte; SEM 0,09 Punkte) und mit Keimnachweis von 0,62 (Maximum: 3 Punkte; SEM: 0,11 Punkte), p= 0,23; Chi-Quadrat-Test. Bei Tibiapseudarthrosen zeigte sich ohne Keimnachweis ein Mittelwert von 0,57 Punkten (Maximum: 3; SEM: 0,07 Punkte) und mit Keimnachweis von 0,76 (Maximum: 1 Punkt, SEM: 0,05 Punkte), p= 0,38; Chi-Quadrat-Test.

3.3.1.4 Art der Pseudarthrose

Die Art der Pseudarthrose hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Vorhandensein eines Keimnachweises in beiden Kohorten (Abbildung 18).

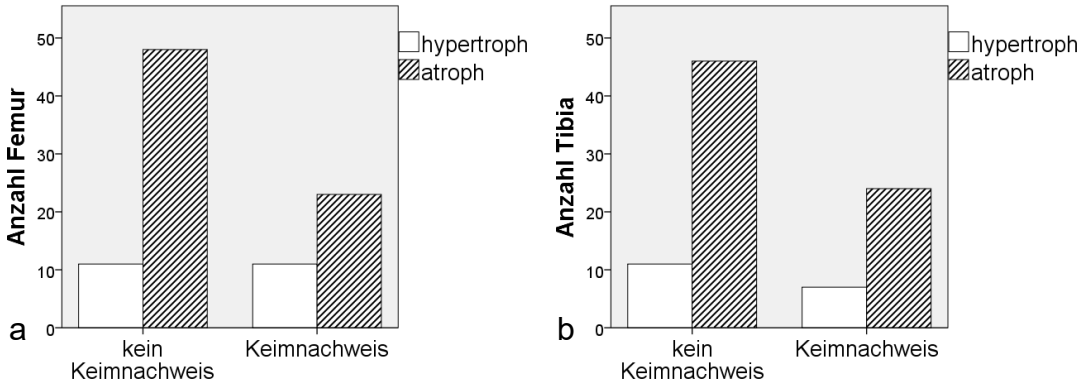


Abbildung 18: Einfluss der Art der Pseudarthrose auf den Keimnachweis bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Der Keimnachweis konnte in beiden Kohorten statistisch nicht häufiger bei Patienten mit atropher Pseudarthrose erbracht werden (Femur: a; Tibia: b). Femur-Kohorte: Keimnachweis in atropher Pseudarthrose n= 23 (67,6 %). Keimnachweis in hypertropher Pseudarthrose n= 11 (32,4 %), p= 0,14; Chi-Quadrat-Test. Tibia-Kohorte: Keimnachweis in atropher Pseudarthrose n= 24 (77,4 %). Keimnachweis in hypertropher Pseudarthrose n= 7 (22,6 %), p= 0,71; Chi-Quadrat-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013).

3.4 Einfluss der Bebrütungsdauer auf die Prävalenz eines Keimnachweises

Die verschiedenen Methoden konnten den Keimnachweis unterschiedlich oft erbringen (Tabelle 7). Die Langzeitbebrütung der Gewebeprobe zeigte den Keim signifikant häufiger an. Bei einigen Patienten wurde der Keim sowohl im Abstrich als auch in der Gewebeprobe nachgewiesen.

Tabelle 7: Übersicht und Vergleich der Nachweismethoden bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Die Langzeitbebrütung der Gewebeprobe konnte den Keimnachweis signifikant häufiger als die Kurzzeitbebrütung des Wundabstrichs erbringen, p= 0,01; Chi-Quadrat-Test. In 7 Fällen (10,8 %; Femur n= 5 und Tibia n= 2) zeigte die Gewebeprobe den Keimnachweis nicht an (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013).

Keimnachweis n= 65	**Nachweis im Wundabstrich**	**Nachweis in der Gewebeprobe**
	n= 35 (53,8 %)	n= 58 (89,2 %)
Femur (n= 34)	n= 18 (52,9 %)	n= 29 (85,3 %)
Tibia (n= 31)	n= 17 (54,8 %)	n= 29 (93,5 %)

3.4.1 Keimspektrum und Resistogramm

Das Keimspektrum in der untersuchten Studienkohorte zeigte vor allem grampositive Bakterien (96,9 %) in der mikrobiologischen Diagnostik (Abbildung 19).

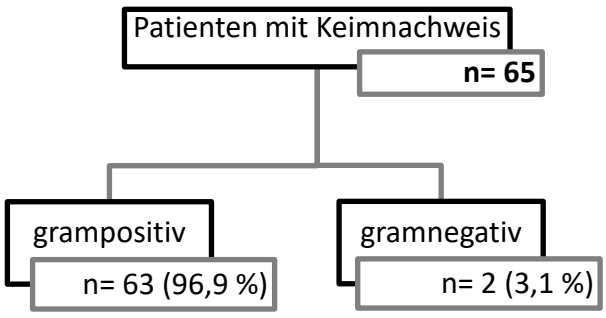


Abbildung 19: Übersicht der Patienten mit Keimnachweis bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Lediglich bei zwei Patienten fanden sich gramnegative Erreger. Bei den übrigen Bakterien (96,9 %) handelte es sich um grampositive Bakterien (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013).

3.4.1.1 Keimspektrum

Insgesamt 65 Patienten (35,9 %) galten nach der Diagnostik aufgrund des Keimnachweises als septisch. Bei neun Patienten lag nach der mikrobiologischen Diagnostik eine Mischkultur vor. Insgesamt wurden 74 Erreger identifiziert. Sowohl in der Femur- als auch Tibia-Kohorte zeigte sich ein ähnliches Keimspektrum (Tabelle 8).

Tabelle 8: Übersicht der identifizierten Erreger bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Am häufigsten wurden Staphylokokken nachgewiesen (n=56; 75,7 %), p≤0,001; Chi-Quadrat-Test. Insgesamt wurden vor allem koagulasenegative Staphylokokken (CoNS) detektiert (70,3 %) (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), spp.: species pluralis.

Keim	**Femur (n)**	**Tibia (n)**
CoNS	27	25
Staphylococcus aureus	2	2
Enterococcus faecalis	4	4
Klebsiella pneumoniae	1	0
Streptococcus spp.	1	4
Propionibacterium spp.	2	1
Pseudomonas aeruginosa	1	0

3.4.1.2 Resistogramm der isolierten Erreger

Standardmäßig erfolgte intraoperativ eine single-shot Antibiose mit Cefuroxim. Zur besseren Darstellung wurden die Resistenzen beider Kohorten in einer Abbildung dargestellt (Abbildung 20).

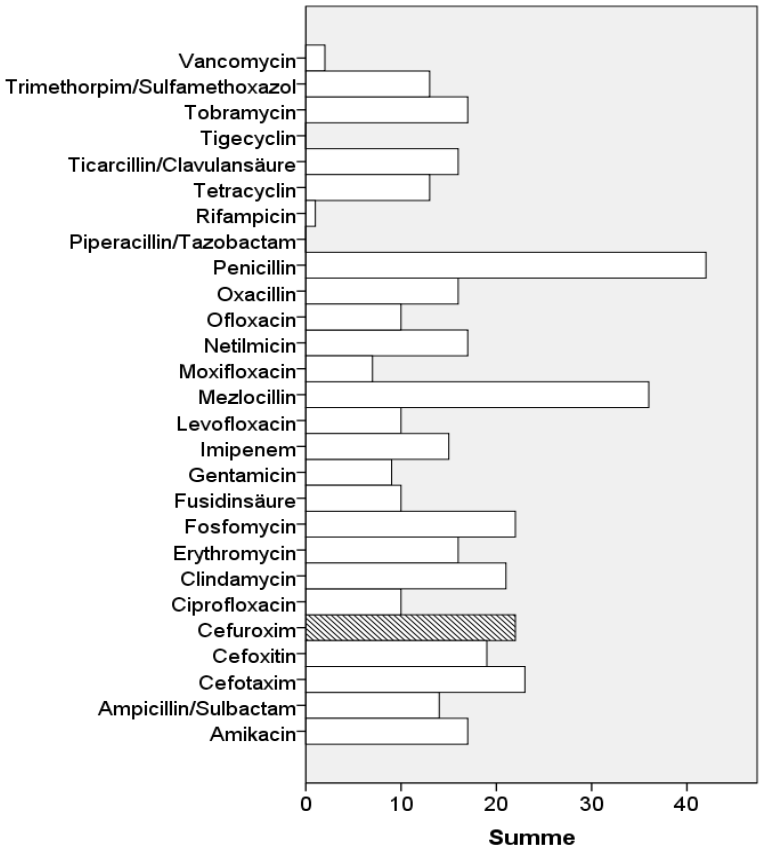


Abbildung 20: Auswertung der Resistogramme der Gesamtkohorte bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. 22 isolierte Erreger wiesen eine Resistenz gegenüber Cefuroxim auf. Die Summe (x-Achse) bezieht sich auf die Gesamtzahl der Resistenzen in beiden Kohorten (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013).

Für die Antibiotika Tigecyclin und Piperacillin/Tazobactam lagen keine Resistenzen vor.

In der Übersicht zeigte sich, dass von den 74 identifizierten Erregern in 22 Fällen (29,7 %) eine Resistenz gegenüber Cefuroxim im Antibiogramm vorlag.

3.4.2 Präoperative Bestimmung der systemischen Entzündungsparameter

Für 179 Patienten lagen präoperativ erhobene Laborergebnisse vor. Bei zwei Patienten der Gruppe wurden präoperativ keine Laborparameter erhoben. Diese Patienten stammten aus der Tibia-Kohorte ohne Keimnachweis.

3.4.2.1 CRP-Wert

Beim präoperativ erhobenen CRP-Wert zeigten sich in beiden Kohorten keine statistisch signifikanten Unterschiede (Abbildung 21).

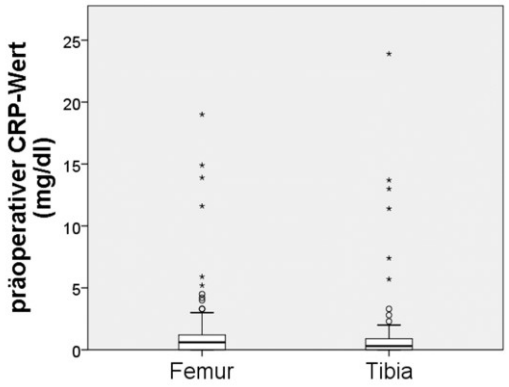


Abbildung 21: Übersicht präoperativer CRP-Wert in beiden Kohorten bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Femur-Kohorte CRP-Wert Mittelwert: 1,5 mg/dl (Median: 0,5 mg/dl, Maximum: 19 mg/dl, SEM 0,33 mg/dl). Tibia-Kohorte Mittelwert: 1,3 mg/dl (Median: 0,3 mg/dl, Maximum: 23,9 mg/dl, SEM: 0,38 mg/dl), p= 0,06; U-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), CRP: C-reaktives Protein, mg/dl: Milligramm/Deziliter, SEM: Standard Error of the Mean.

Bei vorhandenem Keimnachweis waren in beiden Kohorten statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des CRP-Werts zu erheben (Abbildung 22).

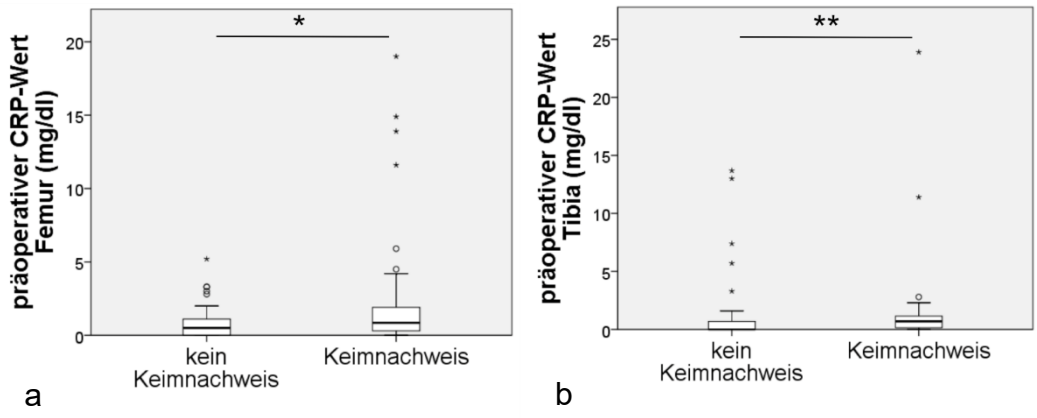


Abbildung 22: CRP-Wert bei Keimnachweis (Femur: a; Tibia: b) bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Femur-Kohorte ohne Keimnachweis Mittelwert: 0,8 mg/dl (Median: 0,5 mg/dl, SEM: 0,14 mg/dl, Maximum: 5,2 mg/dl), mit Keimnachweis Mittelwert: 2,8 mg/dl (Median: 0,5 mg/dl, SEM: 0,82 mg/dl, Maximum: 19 mg/dl), p= 0,016;U-Test. Tibia-Kohorte ohne Keimnachweis Mittelwert: 1,03 mg/dl (Median: 0,3 mg/dl, SEM: 0,37 mg/dl, Maximum: 13,7 mg/dl), mit Keimnachweis Mittelwert: 1,8 mg/dl (Median: 0,7 mg/dl, SEM: 0,83 mg/dl, Maximum: 23,9 mg/dl), p= 0,008; U-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), CRP: C-reaktives Protein, mg/dl: Milligramm/Deziliter, SEM: Standard Error of the Mean.

CRP-Wert als Prädiktor für einen Keimnachweis

Anhand der Berechnung von AUC und ROC lässt sich zeigen, dass der CRP-Wert nicht geeignet ist, um mit einer hohen Sensitivität und Spezifität einen Keimnachweis vorherzusagen (Abbildung 23).

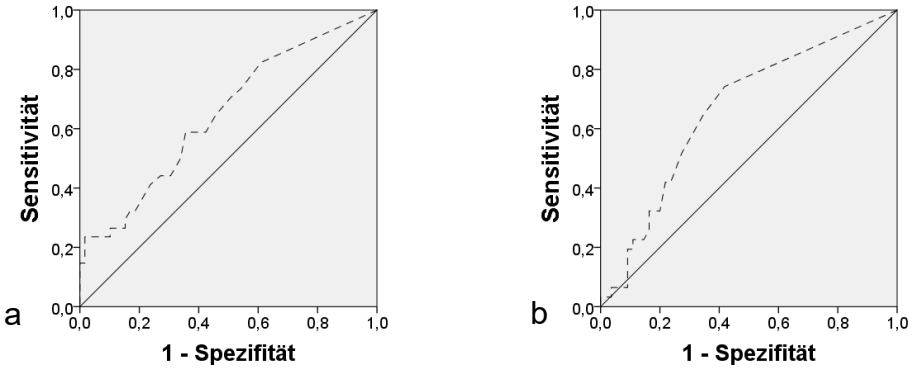


Abbildung 23: ROC CRP-Wert (Femur (a); Tibia (b) bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Femurpseudarthrosen AUC = 0,648, bei Tibiapseudarthrosen AUC= 0,663. Femur (95 % KI: Untergrenze: 0,531-Obergrenze: 0,764); Tibia: (95% KI: Untergrenze: 0,544-Obergrenze: 0,782). Durchgezogene Linie= diagonale Bezugslinie, Gestrichelte Linie: ROC. Anhand der ROC und AUC scheint der CRP-Wert in beiden Kohorten bedingt geeignet einen Keimnachweis vorherzusagen (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), ROC: Receiver Operating Characteristic, AUC: Area Under the Curve, CRP: C-reaktives Protein, KI: Konfidenzintervall.

Die maximale Sensitivität liegt in der Femur-Kohorte bei 0,82 (1-Spezifität= 0,6) und in der Tibia-Kohorte bei 0,74 (1-Spezifität= 0,4) (Abbildung 24).

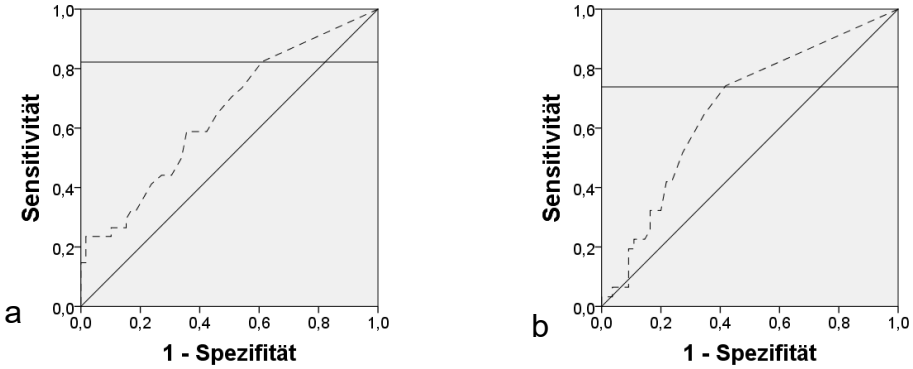


Abbildung 24: Bestimmung der maximalen Sensitivität am präoperativen CRP-Wert bei Patienten mit Keimnachweis in der Femur- (a) und Tibia-Kohorte (b) bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Durchgezogene Linie= diagonale Bezugslinie, Gestrichelte Linie= ROC, Waagrechte Linie= Hilfslinie zur Berechnung des Youden-Index (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), ROC: Receiver Operating Characteristic, CRP: C-reaktives Protein.

Durch die dargestellten Koordinatentabellen kann dies verifiziert werden (Tabelle 9). Der Youden-Index für das Maximum an Sensitivität beträgt in der Femur-Kohorte 0,213 und in der Tibia-Kohorte 0,324.

Tabelle 9: Übersicht des CRP-Werts bei Keimnachweis (linke Spalte) bei Patienten mit posttraumatischer Pseudarthrose an Femur und Tibia, Sensitivität, 1- Spezifität, Youden-Index (rechte Spalte). Maximale Sensitivität bei 0,15 mg/dl bei Femur (links)- und Tibia-Kohorte (rechts) (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), CRP: C-reaktives Protein, mg/dl: Milligramm/Deziliter.

Positiv, wenn größer oder gleich	Sensitivität	1 – Spezifität	Youden-Index
1,000	1,000	1,000	0,000
0,150	0,824	0,610	0,213
0,350	0,735	0,542	0,193
0,450	0,706	0,508	0,197
0,550	0,647	0,458	0,189
0,650	0,588	0,424	0,165
0,750	0,588	0,356	0,232
0,850	0,500	0,339	0,161
0,950	0,441	0,305	0,136

Positiv, wenn größer oder gleich	Sensitivität	1 – Spezifität	Youden-Index
-1,000	1,000	1,000	0,000
0,150	0,742	0,418	0,324
0,350	0,645	0,345	0,300
0,450	0,548	0,291	0,257
0,600	0,516	0,273	0,243
0,750	0,419	0,236	0,183
0,850	0,419	0,218	0,201
0,950	0,323	0,200	0,123

Bei einem erhöhten CRP-Wert von 0,35 mg/dl zeigte sich eine Sensitivität bei Femurpseudarthrosen von 0,74 (Youden-Index von 0,193) und bei Tibiapseudarthrosen von 0,65 (Youden-Index von 0,3). Bei weiter steigendem CRP nimmt die Sensitivität deutlich ab.

Zusammengefasst lässt sich beim CRP-Wert kein Grenzwert festlegen, der sowohl eine hohe Sensitivität als auch Spezifität aufweist.

3.4.2.2 Leukozytenzahl

Bei der präoperativ erhobenen Leukozytenzahl zeigten sich in beiden Kohorten ähnliche Werte (Abbildung 25).

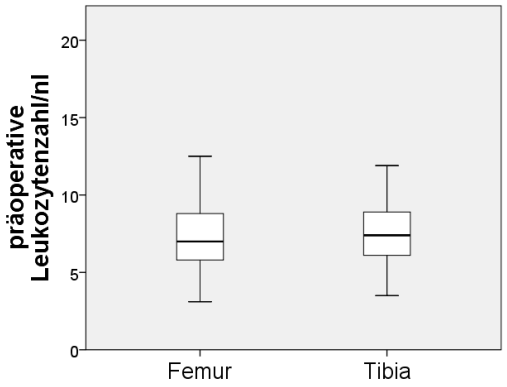


Abbildung 25: Übersicht präoperative Leukozytenzahl in beiden Kohorten bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Femur-Kohorte Mittelwert: 7,3/nl (Median: 7,0/nl, Maximum: 12,5/nl, SEM: 0,23/nl) (Abbildung 18). Tibia-Kohorte Mittelwert 7,7/nl (Median: 7,4/nl, Maximum: 12,0/nl, SEM: 0,28/nl), p= 0,29; U-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), nl: Nanoliter, SEM: Standard Error of the Mean.

Bei der Leukozytenzahl zeigten sich in beiden Kohorten keine statistisch signifikanten Unterschiede bei Patienten mit und ohne Keimnachweis (Abbildung 26).

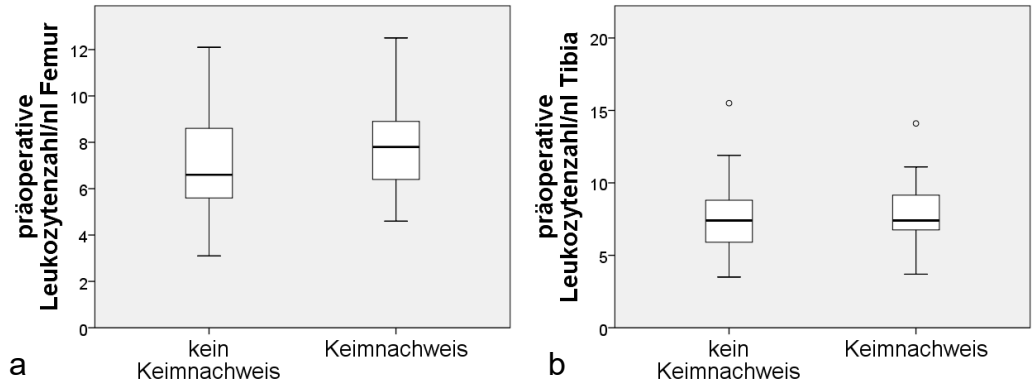


Abbildung 26: Leukozytenzahl bei Keimnachweis (Femur: a; Tibia: b) bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Femur-Kohorte ohne Keimnachweis Mittelwert: 7/nl (Median: 6,6/nl, SEM: 0,29/nl, Maximum: 12,1/nl), mit Keimnachweis 7,3/nl (Median: 7,8/nl, SEM: 0,4/nl; Maximum: 12,5/nl), p= 0,06; Chi-Quadrat-Test. Tibia-Kohorte ohne Keimnachweis 7,6/nl (Median: 7,4/nl, SEM: 0,29/nl, Maximum: 15,5/nl), mit Keimnachweis 7,9/nl (Median: 7,4/nl, SEM: 0,4/nl; Maximum: 14,1 nl), p= 0,53; U-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), nl: Nanoliter, SEM: Standard Error of the Mean.

Leukozytenzahl als Prädiktor für einen Keimnachweis

Auch anhand der ROC und AUC lässt sich zeigen, dass die Leukozytenzahl als nicht geeignet erscheint, einen Keimnachweis vorauszusagen (Abbildung 27).

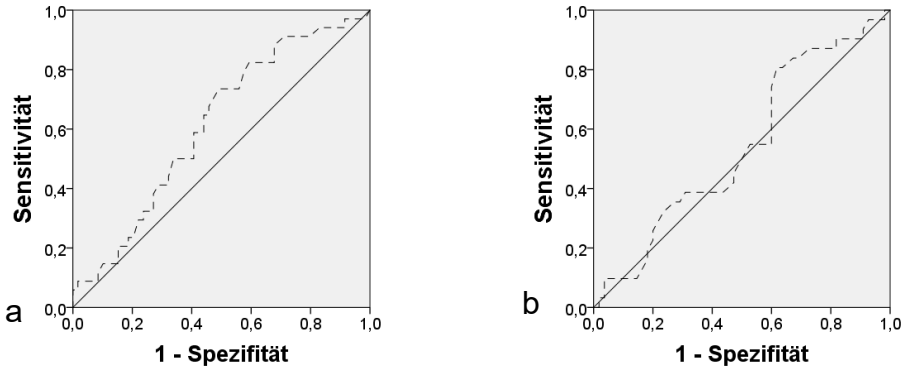


Abbildung 27: ROC Leukozytenzahl Femur (a); Tibia (b) bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Die AUC liegt in beiden Kohorten nahe bei 0,5 und ist somit ein schlechter Prädiktor für einen Keimnachweis. Ersichtlich ist, dass die Leukozytenzahl als Prädiktor bei Femurpseudarthrosen (AUC: 0,613) im Vergleich etwas besser geeignet ist als bei Tibiapseudarthrosen (AUC: 0,52). Femur (95 % KI: Untergrenze: 0,497-Obergrenze: 0,729); Tibia: (95% KI: Untergrenze: 0,416-Obergrenze: 0,667). Durchgezogene Linie= diagonale Bezugslinie, Gestrichelte Linie: ROC (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), ROC: Receiver Operating Characteristic, AUC: Area Under the Curve, KI: Konfidenzintervall.

Erhöhte und normwertige Entzündungsparameter

Erhöhte Entzündungsparameter wurden in beiden Kohorten sowohl bei Patienten mit als auch ohne Keimnachweis nachgewiesen (Abbildungen 28 und 29). Im Vergleich dazu waren auch bei Patienten beider Kohorten trotz des Keimnachweises normwertige Entzündungsparameter zu erheben.

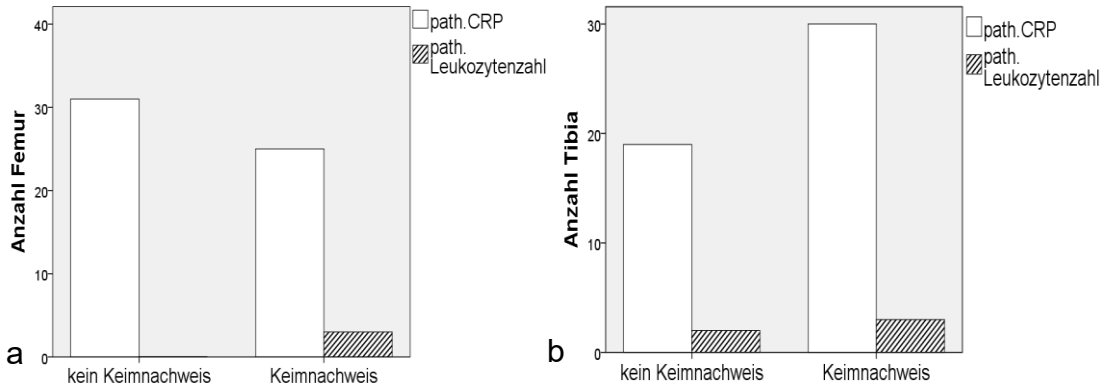


Abbildung 28: Erhöhte Entzündungsparameter in Femur- (a) und Tibia-Kohorte (b) bei Patienten mit und ohne Keimnachweis bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Erhöhter CRP-Wert ohne Keimnachweis Femur-Kohorte n= 32 (52,5 %), Tibia-Kohorte n= 19 (27,5 %). Erhöhte Leukozytenzahl ohne Keimnachweis Femur-Kohorte n=0, Tibia-Kohorte n= 2 (2,3 %) (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), CRP: C-reaktives Protein, path.: pathologisch.

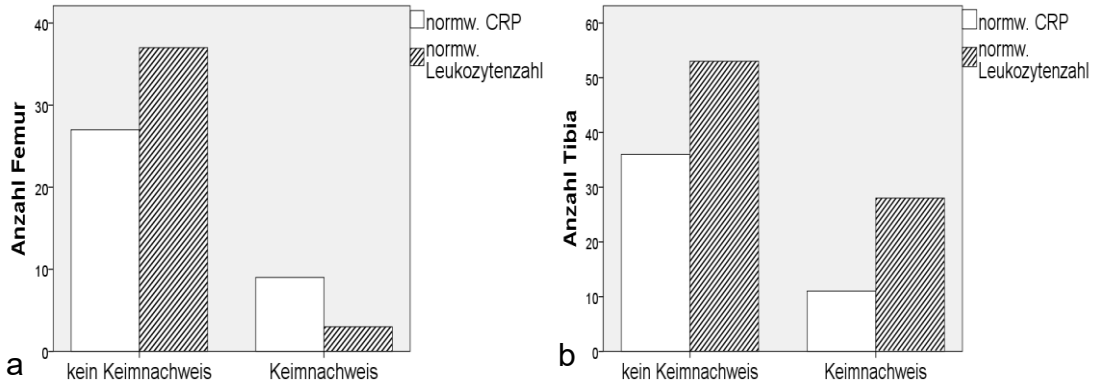


Abbildung 29: Normwertige Entzündungsparameter in Femur- (a) und Tibia-Kohorte (b) mit und ohne Keimnachweis bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Normwertiger CRP-Wert bei Keimnachweis Femur-Kohorte n= 9 (26,5 %), normwertige Leukozytenzahl bei Keimnachweis n= 3 Patienten (7,5 %). Tibia-Kohorte normwertiger CRP-Wert n= 11 Patienten (35,5 %), normwertige Leukozytenzahl bei Keimnachweis n= 28 Patienten (90,3 %) (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013) CRP: C-reaktives Protein, norm.: normwertig.

3.5 Langzeitergebnisse nach Behandlung der Pseudarthrose

Bei 142 Patienten (78,4 %) aus der Studiengruppe erfolgte das Follow-up bis zur knöchernen Konsolidierung. Hierunter fielen 67 Patienten (72 %) aus der Femur-Kohorte und 75 Patienten (85,2 %) aus der Tibia-Kohorte.

Anhand dieser Daten erfolgte die Auswertung bezüglich der Anzahl der Revisionsoperationen und der Zeitdauer bis zur knöchernen Konsolidierung. 39 Patienten (21,6 %; Femur: n= 26 (28 %); Tibia: n= 13 (14,8 %)) erschienen nicht zu ambulanten Wiedervorstellungsterminen.

3.5.1 Dauer bis zur knöchernen Konsolidierung

In beiden Kohorten war kein statistisch signifikanter Unterschied in der Heilungsdauer festzustellen (Abbildung 30).

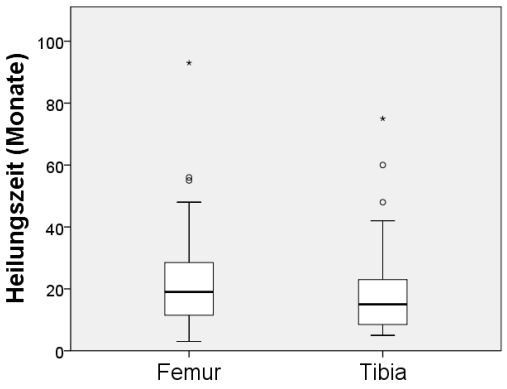


Abbildung 30: Heilungszeit Femur- und Tibia-Kohorte bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Femur-Kohorte: Mittelwert 22 Monate, Median 19 Monate, SEM 1,9 Monate. Tibia-Kohorte: Mittelwert 18,4 Monate, Median 15 Monate, SEM 1,5 Monate, p= 0,09; U-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), SEM: Standard Error of the Mean.

Der Keimnachweis führte in beiden Kohorten nicht zu einer statistisch verlängerten Heilungszeit (Abbildung 31).

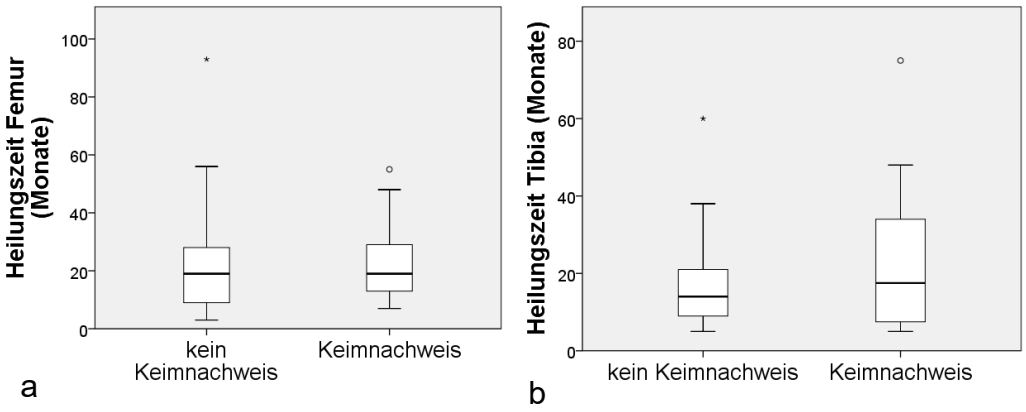


Abbildung 31: Heilungszeit Femur (a); Tibia (b) bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Heilungszeit Femur-Kohorte ohne Keimnachweis Mittelwert: 21,9 Monate (Median: 19 Monate, SEM: 2,7 Monate), mit Keimnachweis Mittelwert: 22,4 Monate (Median: 19 Monate, SEM: 2,4 Monaten), p= 0,45; U-Test. Heilungszeit Tibia-Kohorte ohne Keimnachweis Mittelwert: 16,8 Monate (Median: 14 Monate, SEM: 1,45 Monate), mit Keimnachweis Mittelwert: 21,6 Monate (Median: 17,5 Monate, SEM: 3,5 Monate), p= 0,61; U-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), SEM: Standard Error of the Mean.

Innerhalb eines Jahres nach der Revisionsoperation waren in der Femur-Kohorte ohne Keimnachweis 16 Patienten (38,1 %) und in der Gruppe mit Keimnachweis 4 (16 %) Patienten knöchern konsolidiert. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, p= 0,15; U-Test. In der Tibia-Kohorte waren ohne Keimnachweis nach 12 Monaten 21 Patienten (41,2 %) und mit Keimnachweis 10 Patienten (41,7 %) konsolidiert. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, p= 0,31; U-Test.

3.5.2 Anzahl der notwendigen Revisionsoperationen bis zur knöchernen Konsolidierung

Patienten mit einer Femurpseudarthrose mussten sich im untersuchten Kollektiv signifikant häufiger Revisionsoperationen unterziehen als Patienten mit einer Tibiapseudarthrose (Abbildung 32).

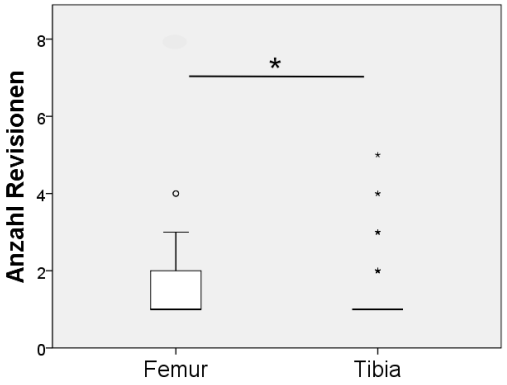


Abbildung 32: Anzahl der Revisionsoperationen in Femur- und Tibia-Kohorte bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Femur Mittelwert:1,6 Revisionen bis zur Ausheilung bei Femurpseudarthrosen (Median: 1, SEM: 0,13). Tibiapseudarthrosen Mittelwert: 1,3 Revisionen (Median: 1, SEM: 0,1); Kohortenvergleich, p= 0,016; U-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), SEM: Standard Error of the Mean.

Die Anzahl der Revisionen war in beiden Kohorten bei Patienten mit Keimnachweis statistisch signifikant höher als bei Patienten ohne Keimnachweis (Abbildung 33).

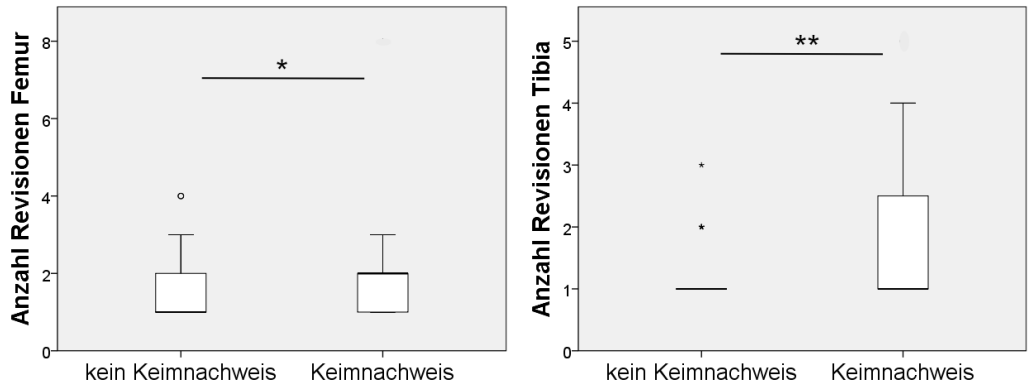


Abbildung 33: Anzahl der Revisionsoperationen bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Femur-Kohorte ohne Keimnachweis Mittelwert: 1,5 Revisionen (Median: 1, SEM: 0,13, Maximum: 4), mit Keimnachweis Mittelwert: 1,9 Revisionen (Median: 2, SEM: 0,28, Maximum: 8), p= 0,043; U-Test. Tibia-Kohorte ohne Keimnachweis Mittelwert: 1,1 Revisionen bei Patienten ohne Keimnachweis (Median: 1, SEM: 0,06, Maximum: 3), mit Keimnachweis Mittelwert: 1,9 Revisionen (Median: 1, SEM: 0,25, Maximum: 5), p= 0,005; U-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), SEM: Standard Error of the Mean.

3.5.3 Fragebogengestützte Beurteilung des Outcomes

3.5.3.1 Funktionelles Outcome- LEFS

102 Patienten (56,3 %, Femur n= 50, Tibia n= 52) der Studiengruppe haben den Fragebogen beantwortet

In der Auswertung der LEFS mindestens ein Jahr nach der letzten Revisionsoperation zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Kohortenvergleich (Abbildung 34).

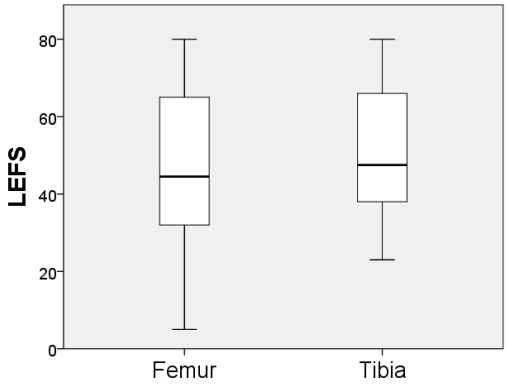


Abbildung 34: LEFS Femur- und Tibia-Kohorte bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Femur-Kohorte Mittelwert: 49,6 Punkte (Median: 44,5, Maximum 80; SEM: 2,9). Tibia-Kohorte Mittelwert: 50,2 Punkte (Median: 44,5, Maximum 80; SEM: 2,4), p= 0,37; U-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), LEFS: Lower extremity functional scale, SEM: Standard Error of the Mean.

Insgesamt haben 35 Patienten mit Keimnachweis (Femur n= 17, Tibia n= 18) und 67 Patienten ohne Keimnachweis (Femur n= 33, Tibia n= 34) die LEFS beantwortet.

In der Femur- als auch in der Tibia-Kohorte zeigten sich mindestens ein Jahr nach der letzten operativen Revision keine statistisch signifikanten Unterschiede bei Patienten mit und ohne Keimnachweis in der LEFS (Abbildung 35).

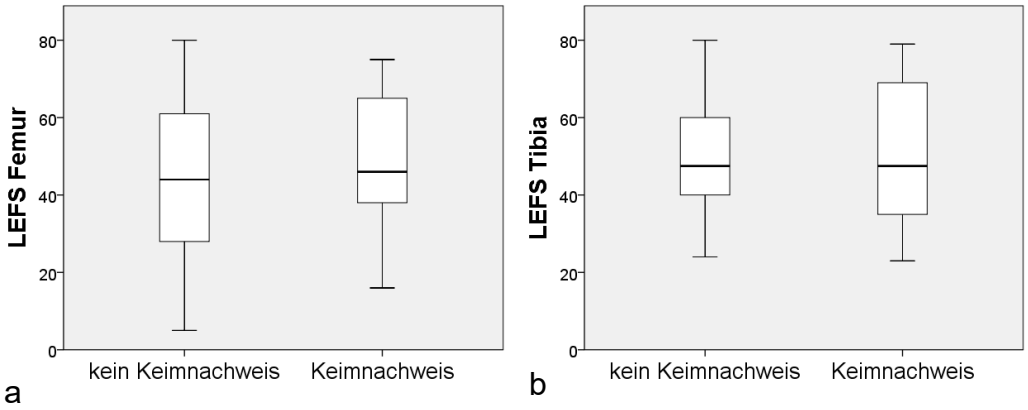


Abbildung 35: LEFS mit und ohne Keimnachweis in Femur (a) und Tibia-Kohorte (b) bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Femur-Kohorte ohne Keimnachweis Mittelwert: 45,2 Punkte (Median: 44, Maximum: 80, SEM: 3,9), Femur-Kohorte mit Keimnachweis Mittelwert: 49,1 Punkte (Median: 46, Maximum: 75, SEM: 3,9), p= 0,580; U-Test. Tibia-Kohorte ohne Keimnachweis Mittelwert: 49,9 Punkte (Median: 47,5, Maximum: 80, SEM: 2,7), Tibia-Kohorte mit Keimnachweis Mittelwert: 50,9 Punkte (Median: 47,5, Maximum: 80, SEM: 2,4), p= 0,95; U-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), LEFS: Lower extremity functional scale, SEM: Standard Error of the Mean.

3.5.3.2 Subjektives Outcome- SF-12

101 Patienten (Femur n= 49, Tibia n= 52) haben den SF-12 beantwortet.

In der Femur- als auch in der Tibia-Kohorte zeigten sich mindestens ein Jahr nach der letzten operativen Revision keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich von Femur- und Tibia-Kohorte im SF-12 (Abbildung 36).

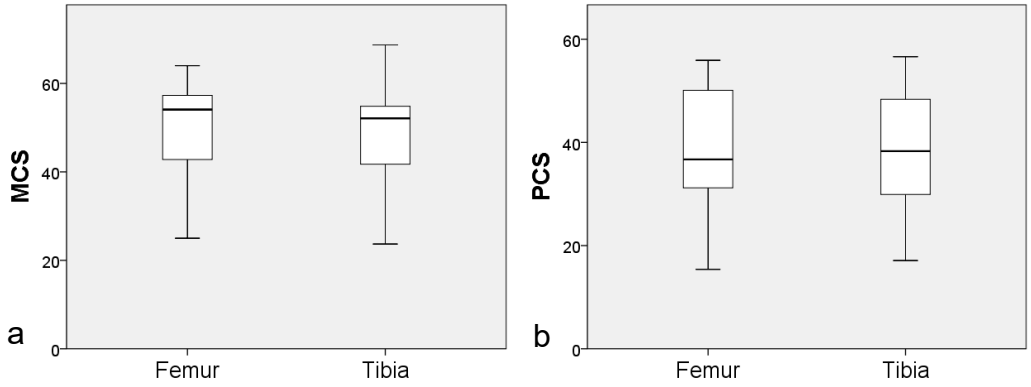


Abbildung 36: Übersicht MCS und PCS bei Femur-(a) und Tibia-Kohorte (b) bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Femur-Kohorte Mittelwert MCS: 50,3 Punkte (Median. 54,1, SEM: 1,5, Maximum: 64). Tibia-Kohorte Mittelwert: 48,9 Punkte (Median: 52,1, SEM: 1,5, Maximum: 68,7). PCS Femur-Kohorte Mittelwert: 38,3 Punkte (Median: 36,7, SEM: 1,6, Maximum: 55,9). PCS Tibia-Kohorte Mittelwert: 38,6 Punkte (Median: 38,3, SEM: 1,5, Maximum: 56,6); MCS: p= 0,21; PCS: p= 0,82; U-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), MCS: Mental Health Composite Score, PCS: Physical Health Composite Score, SEM: Standard Error of the Mean.

Den SF-12 haben in beiden Kohorten ähnlich viele Patienten mit Keimnachweis (Femur n= 17, Tibia n= 18) und ohne Keimnachweis (Femur n= 32, Tibia n= 34) beantwortet.

In der Femur- als auch in der Tibia-Kohorte zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im PCS und MCS bei Patienten mit und ohne Keimnachweis (Abbildungen 37 und 38).

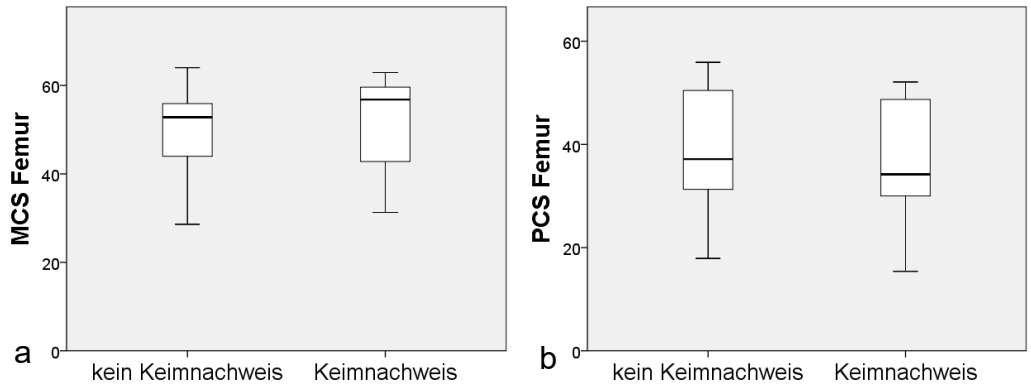


Abbildung 37: MCS (a) und PCS (b) in der Femur-Kohorte bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. MCS ohne Keimnachweis Mittelwert: 49,3 Punkte (Median: 52,8, SEM: 1,84, Maximum: 64), mit Keimnachweis Mittelwert: 52 Punkte (Median: 56,8, SEM: 2,5, Maximum: 62,9). PCS ohne Keimnachweis Mittelwert: 38,9 Punkte (Median: 37,1, SEM: 2, Maximum: 55,9); mit Keimnachweis Mittelwert: 37,3 Punkte (Median: 34,2, SEM: 2,7, Maximum: 52,1), PCS: p= 0,21, MCS: p= 0,57; U-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), MCS: Mental Health Composite Score, PCS: Physical Health Composite Score, SEM: Standard Error of the Mean.

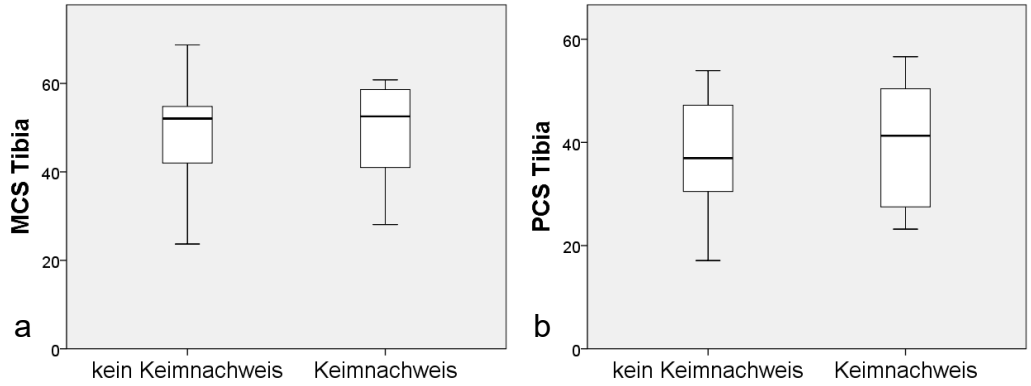


Abbildung 38: MCS (a) und PCS (b) in der Tibia-Kohorte bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. PCS ohne Keimnachweis Mittelwert: 38 Punkte (Median: 36,9, SEM: 1,8, Maximum: 53,9), mit Keimnachweis Mittelwert: 40,5 Punkte (Median: 41,3, SEM: 2,8, Maximum: 56,6). MCS ohne Keimnachweis Mittelwert: 49 Punkte (Median: 52, SEM: 1,77, Maximum: 68,7), mit Keimnachweis Mittelwert: 48,7 Punkte (Median: 52,5, SEM: 2,6, Maximum: 60,8), PCS: p= 0,5, MCS: p= 0,91; U-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), MCS: Mental Health Composite Score, PCS: Physical Health Composite Score, SEM: Standard Error of the Mean.

3.5.4 Subgruppenanalyse

3.5.4.1 Alter zum Unfallzeitpunkt und Geschlecht beeinflussen nicht das Outcome

Das Geschlecht führte in der Femur- und Tibia-Kohorte nicht zu statistisch signifikanten Unterschieden bei der Heilungszeit, Anzahl der Revisionen und dem funktionellen sowie subjektiven Outcome (Tabelle 10).

Tabelle 10: Einfluss des Geschlechts auf das Outcome bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Das Geschlecht hatte in beiden Kohorten keinen signifikanten Einfluss auf die genannten Outcomeparameter; U-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), LEFS: Lower extremity functional scale, MCS: Mental Health Composite Score, PCS: Physical Health Composite Score.

	p Heilungsdauer	p Anzahl der Revisionen	p LEFS	p MCS	p PCS
Geschlecht Femur	0,6	0,81	0,35	0,75	0,64
Geschlecht Tibia	0,59	0,93	0,47	0,93	0,51

Das Alter der Patienten zum Unfallzeitpunkt hatte in beiden Kohorten keinen signifikanten Einfluss auf die Heilungszeit, Anzahl der Revisionen, LEFS, MCS und PCS (Tabelle 11).

Tabelle 11: Einfluss des Alters auf das Outcome bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Es zeigte sich in beiden Kohorten keine signifikante Korrelation von Alter auf die Outcomeparameter; Spearman-Korrelationskoeffizient (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), LEFS: Lower extremity functional scale, MCS: Mental Health Composite Score, PCS: Physical Health Composite Score, r: Spearman-Korrelationskoeffizient.

	Heilungsdauer	**Anzahl der Revisionen**	**LEFS**	**MCS**	**PCS**
Alter Femur	r= -0,17	r= -0,1	r= -0,29	r= 0,05	r= -0,17
	p= 0,17	p= 0,35	p= 0,08	p= 0,75	p= 0,23
Alter Tibia	r= -0,07	r= -0,13	r= -0,29	r= -0,18	r= -0,17
	p= 0,54	p= 0,23	p= 0,08	p =0,22	p= 0,23

3.5.4.2 Nikotinkonsum führt in der Femur-Kohorte zu einer erhöhten Anzahl an Revisionsoperationen

In der Femur-Kohorte wurde bei Patienten mit Nikotinkonsum im Vorfeld statistisch häufiger ein Keimnachweis erbracht. Bezüglich der Revisionsoperationen zeigt sich bei rauchenden Patienten in der Femur-Kohorte eine statistisch signifikant erhöhte Anzahl. Rauchende Patienten mussten sich im Mittel 1,9 Revisionsoperationen bis zur Ausheilung unterziehen im Vergleich zu 1,5 Revisionen für nicht rauchende Patienten. Die übrigen Risikofaktoren hatten in beiden Kohorten keinen signifikanten Einfluss auf die Heilungsdauer, Revisionen und das funktionelle sowie subjektive Outcome (Tabelle 12).

Tabelle 12: Einfluss von Nikotinkonsum, Diabetes mellitus und NSAR-Einnahme auf das Outcome in beiden Kohorten bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Der Nikotinkonsum in der Femur-Kohorte führte zu signifikant mehr Revisionsoperationen, p= 0,036; U-Test. Die übrigen Risikofaktoren hatten in beiden Kohorten keinen Einfluss auf die Outcomeparameter; U-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), LEFS: Lower extremity functional scale, MCS: Mental Health Composite Score, PCS: Physical Health Composite Score, NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika.

	p Heilungs-dauer	**p Anzahl der Revisi-onen**	**p LEFS**	**p MCS**	**p PCS**
Femur					
NSAR	0,33	0,11	0,86	0,9	0,7
Diabetes mellitus	0,42	0,19	0,7	0,3	0,7
Nikotin-konsum	0,53	0,036*	0,16	0,7	0,45
Tibia					
NSAR	0,54	0,98	0,13	0,87	0,46
Diabetes mellitus	0,12	0,45	0,68	0,91	0,45
Nikotin-konsum	0,81	0,52	0,6	0,3	0,19

3.5.4.3 Frakturlokalisation und AO-Klassifikation beeinflussen nicht das Outcome

In beiden Kohorten hatten weder die initiale Frakturschwere noch die Lokalisation (proximal, mittel, distal) einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Outcome (Tabelle 13).

Tabelle 13: Einfluss von Frakturlokalisation und AO-Klassifikation auf das Outcome bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Sowohl in der Femur- als auch in der Tibia-Kohorte hatte weder die Frakturlokalisation noch die Frakturschwere (AO-Klassifikation) einen Einfluss auf das Outcome; Kruskal-Wallis-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), AO: Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen, LEFS: Lower extremity functional scale, MCS: Mental Health Composite Score, PCS: Physical Health Composite Score.

	p Heilungsdauer	p Anzahl der Revisionen	p LEFS	p MCS	p PCS
Femur					
Frakturlokalisation	0,13	0,1	0,09	0,52	0,08
AO-Klassifikation	0,26	0,53	0,67	0,58	0,41
Tibia					
Frakturlokalisation	0,11	0,23	0,7	0,83	0,71
AO-Klassifikation	0,31	0,8	0,84	0,2	0,95

3.5.4.4 Pathologische präoperative Laborparameter beeinflussen das Outcome

Die präoperativ erhobene Leukozytenzahl hatte in beiden Kohorten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf Heilungsdauer, Revisionen und das funktionelle Outcome. In der Tibia-Kohorte hatte der CRP-Wert auch keinen statistisch signifikanten

Einfluss auf Heilungsdauer, Revisionen und das funktionelle sowie subjektive Outcome (Tabelle 14). Im Vergleich dazu korrelierte in der Femur- Kohorte ein erhöhter CRP-Wert mit einem schlechteren LEFS, PCS und einer verlängerten Heilungszeit (Tabelle 14). Ein erhöhter CRP-Wert führte in der Femur-Kohorte zu einem signifikant schlechteren LEFS, PCS und einer signifikant verlängerten Heilungszeit (Abbildungen 39 und 40).

Tabelle 14: Einfluss von Leukozytenzahl und CRP-Wert in beiden Kohorten auf das Outcome bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. In der Femur-Kohorte war eine Korrelation von erhöhtem CRP-Wert und Heilungsdauer, LEFS und PCS nachweisbar; Spearman-Korrelationskoeffizient (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), CRP: C-reaktives Protein, LEFS: Lower extremity functional scale, MCS: Mental Health Composite Score, PCS: Physical Health Composite Score; r: Spearman Korrelationskoeffizient.

	Heilungsdauer	**Anzahl der Revisionen**	**LEFS**	**MCS**	**PCS**
Femur					
Leukozytenzahl	r= 0,16 p= 0,21	r= -0,03 p= 0,8	r= -0,24 p= 0,09	r= -0,24 p= 0,97	r= -0,29 p= 0,06
CRP-Wert	r= 0,31* p= 0,014*	r= -0,02 p= 0,83	r= -0,37* p= 0,04*	r= -0,28 p= 0,05	r= -0,31* p= 0,034*
Tibia					
Leukozytenzahl	r= 0,16 p= 0,21	r= -0,03 p= 0,8	r= -0,24 p= 0,09	r= -0,24 p= 0,97	r= -0,29 p= 0,05
CRP-Wert	r= 0,2 p= 0,09	r= 0,21 p= 0,05	r= -0,04 p= 0,78	r= 0,14 p= 0,34	r= -0,07 p= 0,62

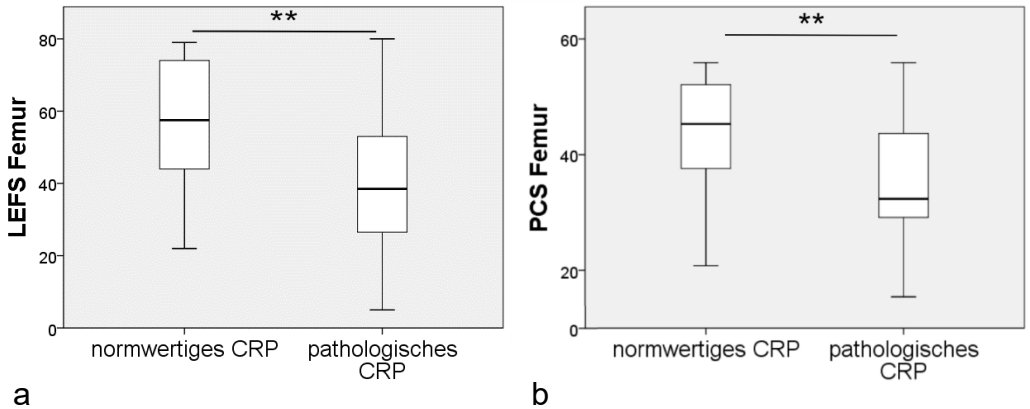


Abbildung 39: Einfluss des CRP-Werts auf LEFS und PCS in der Femur-Kohorte bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Ein pathologischer präoperativer CRP-Wert zeigte ein signifikant schlechteres Outcome gemessen an LEFS (a) und PCS (b). LEFS bei normwertigem CRP-Wert Mittelwert: 56,7 Punkte (Median: 57,5, SEM: 4,3), pathologischer CRP-Wert Mittelwert: 40,9 Punkte (Median: 37,5, SEM: 3,5), p=0,007; U-Test. PCS bei normwertigem CRP-Wert Mittelwert: 44,2 Punkte (Median: 45,3, SEM: 2,5), bei pathologischem CRP-Wert Mittelwert: 35,2 Punkte (Median: 32,4, SEM: 1,9), p= 0,004; U-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), LEFS: Lower extremity functional scale, PCS: Physical Health Composite Score, CRP: C-reaktives Protein, SEM: Standard Error of the Mean.

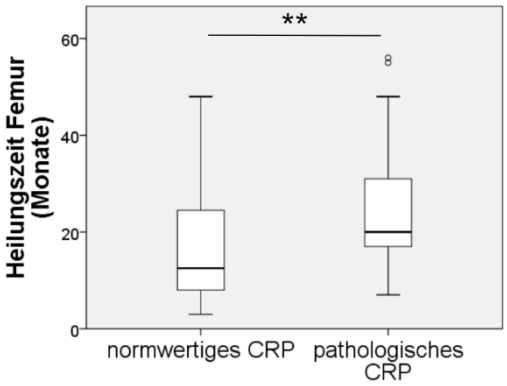


Abbildung 40: Einfluss des CRP-Werts auf die Heilungszeit in der Femur-Kohorte bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Signifikant verlängerte Heilungszeit bei Patienten in der Femur-Kohorte mit pathologischem CRP-Wert. Bei normwertigem CRP-Wert Heilungszeit Mittelwert: 17 Monate (Median: 12,5 Monate, SEM: 2,4 Monate), bei pathologischem CRP-Wert Mittelwert: 25,6 Monate (Median: 20 Monate, SEM: 2,6 Monate), p= 0,01; U-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), CRP: C-reaktives Protein, SEM: Standard Error of the Mean.

3.5.4.5 Kein Einfluss der Nachweismethode auf das Outcome

Ob der Keimnachweis durch den Wundabstrich oder die Gewebeprobe erbracht wurde, hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Outcome (Tabelle 15).

Tabelle 15: Vergleich der Nachweismethoden in beiden Kohorten auf das Outcome bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Der Keimnachweis bezogen auf die unterschiedlichen Methoden hatte keinen Einfluss auf das Outcome; U-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), LEFS: Lower extremity functional scale, MCS: Mental Health Composite Score, PCS: Physical Health Composite Score.

	p Heilungs-dauer	**p Anzahl der Revisio-nen**	**p LEFS**	**p MCS**	**p PCS**
Femur					
Wundabstrich	0,64	0,57	0,32	0,74	0,9
Gewebe-probe	0,65	0,54	0,36	0,51	0,51
Tibia					
Wundabstrich	0,38	0,16	0,9	0,66	0,72
Gewebe-probe	0,88	0,62	0,78	0,44	0,9

3.5.4.6 Art der initialen Revision beeinflusst nicht das Outcome

Die Art der initialen Revision hatte keinen Einfluss auf die Heilungsdauer, Anzahl der Revisionen und das funktionelle sowie subjektive Outcome (Tabelle 16).

Tabelle 16: Einfluss der Art der Revisionsoperation auf das Outcome bei Patienten mit initial aseptisch eingestuften posttraumatischen Pseudarthrosen. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Art der initialen Revisionsoperation auf die Outcomeparameter; Kruskal-Wallis-Test (Daten aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, 01.01.2006-31.12.2013), LEFS: Lower extremity functional scale, MCS: Mental Health Composite Score, PCS: Physical Health Composite Score.

	p Heilungs-dauer	**p Anzahl der Revi-sionen**	**p LEFS**	**p MCS**	**p PCS**
Femur					
Initiale Revisions-operation	0,19	0,22	0,4	0,9	0,51
Tibia					
Initiale Revisions-operation	0,12	0,2	0,6	0,9	0,28

4 Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass bei einem nicht unerheblichen Anteil von initial aseptisch eingestuften Pseudarthrosen an Femur und Tibia ein Keimnachweis in der operativen Revision erbracht werden kann. Der Vergleich des präoperativ erhobenen CRP-Werts zeigt bei Patienten mit späterem Keimnachweis einen signifikant erhöhten CRP-Wert. Ein Grenzwert, um diesen Keimnachweis sicher zu erkennen, konnte allerdings nicht festgelegt werden. Im Vergleich der beiden Nachweismethoden (Kurzzeitbebrütung eines Wundabstrichs, Langzeitbebrütung einer Gewebeprobe) konnte ein Keimnachweis signifikant häufiger durch die Langzeitbebrütung erbracht werden. Ein positiver Keimnachweis hatte bei diesen klinisch als aseptisch eingestuften Pseudarthrosen eine signifikant höhere Anzahl an Revisionsoperationen zur Folge. Allerdings war bei Patienten mit Keimnachweis weder die Heilungszeit verlängert, noch das Outcome gemessen an SF-12 und LEFS schlechter als ohne Keimnachweis.

4.1 Prävalenz des Keimnachweises bei initial aseptisch eingestuften Femur- und Tibiapseudarthrosen

Der Nachweis schwelender und klinisch inapparenter Infektionen in Pseudarthrosen und generell an eingebrachten Osteosynthesematerialien ist trotz verschiedener Nachweismethoden nach wie vor schwierig [33, 97]. Die tatsächliche Inzidenz von Infektpseudarthrosen/„Low-Grade“-Infektionen in Pseudarthrosen ist unklar und schwankt je nach Studie und Nachweismethode zwischen 15 % und 60 % [23, 78, 88, 118].

In der vorliegenden Studie konnte bei 65 Patienten (35,9 %; Femur: n= 34; Tibia n= 31) ein Keim durch die mikrobiologische Routinediagnostik nachgewiesen werden. Präoperativ ergab sich bei den Studienpatienten kein Anhalt für eine Infektion.

In einer Arbeit von *Mills et al.* wurden an einem Kollektiv von 100 Patienten bei 38 % der Patienten eine okkulte Infektion als alleinige Ursache für die Entstehung einer Pseudarthrose nachgewiesen [79]. Zur Infektdiagnostik wurden hier mindestens zwei Gewebe- oder Flüssigkeitsproben gewonnen. In dieser Arbeit wurden, wie auch in der vorgelegten Dissertation, vor allem Staphylokokken nachgewiesen. *Mills*

et al. postulierten anhand ihrer Ergebnisse, dass Patienten mit okkulten Infekten sich sogar lediglich mit einer Pseudarthrose und nicht mit erhöhten Entzündungsparametern präsentieren und somit jede Pseudarthrose per se, bis zum Beweis des Gegenteils, als Symptom einer zumindest latenten Infektion angesehen werden muss. Nur so könne man sicher gehen, keine Infektion zu übersehen [79].

Im Gegensatz zu *Mills et al.* und der Keimnachweisrate in der vorgelegten Dissertation wurden in Arbeiten von *Olszewski et al.* und *Gille et al.* zum Keimnachweis in Pseudarthrosen weitaus weniger häufig ein Keim nachgewiesen [41, 86]. *Olszewski et al.* wiesen in 20 % (n= 91) der initial aseptisch eingestuften Pseudarthrosen durch intraoperativ entnommene Proben einen Keim nach. Der Keimnachweis führte zu einer signifikant höheren Anzahl notwendiger Revisionsoperationen, und einer schlechteren Heilungsrate [86]. Ob es sich bei den Proben um einen Wundabstrich oder eine Gewebeprobe handelte, ist unklar. Die entnommenen Proben wurden in dieser Arbeit für fünf Tage kultiviert. Diese Fakten spielen allerdings für die Interpretation und den Vergleich mit der vorgelegten Dissertation eine große Rolle, da in der vorliegenden Arbeit vor allem der Keimnachweis durch die Gewebeprobe gelang, welche für zehn Tage bebrütet wurde. In der Arbeit von *Gille et al.* wurden an einem wesentlich kleineren Kollektiv von Pseudarthrosen (n= 23) Gewebeproben zur Kultivierung für 14 Tage und für den Keimnachweis mit PCR entnommen [41]. Bei zwei Patienten erfolgte der Keimnachweis mittels PCR (8,7 %), die Gewebeprobe erbrachte bei keinem der Patienten einen Keimnachweis.

Generell ist bei okkulten und schwelenden Infektionen davon auszugehen, dass in vielen Fällen die Bakterien aufgrund ihrer geringen Anzahl oder ihres inaktiven Stadiums im Biofilm nicht kultiviert werden können [83, 107]. Aufgrund dieser Besonderheit müssen geeignete Nachweismethoden eingesetzt werden.

4.2 Einfluss der mikrobiologischen Diagnostik auf die Prävalenz des Keimnachweises

In der vorliegenden Studie wurde der Keimnachweis unterschiedlich häufig im Wundabstrich und der Gewebeprobe erbracht. Die Gewebeprobe konnte bei 89 % der letztendlich als septisch eingestuften Pseudarthrosen einen Keim nachweisen, im Gegensatz zu 54 % durch den Wundabstrich. Allerdings gilt vor allem der Keimnachweis im Wundabstrich als unsicher. Es wurde bereits in Studien gezeigt, dass es gerade hier in vielen Fällen zu falsch-negativen Ergebnissen kommen kann [67, 93]. Trotzdem gilt der Wundabstrich nach wie vor als günstiges, universal verfügbares und einfach einzusetzendes Medium, um intraoperativ Proben zu entnehmen.

Um die Gefahr für falsch-negative Ergebnisse im Wundabstrich zu minimieren, wurden bei allen Patienten mindestens zwei Wundabstriche entnommen. Trotzdem ist nicht auszuschließen, dass Bakterien nicht detektiert wurden und die Rate an positiven mikrobiologischen Befunden höher liegen könnte. Die Erfahrung des Chirurgen, der Probentransport sowie deren Aufarbeitung stellen weitere Möglichkeiten der Variabilität dar [36]. Weiterhin ist eine mögliche Verunreinigung bei der Entnahme, dem Transport als auch bei der Aufarbeitung der Probe zu diskutieren, die wiederum zu falsch-positiven Ergebnissen geführt haben kann.

Aktuell ist die Entnahme von Gewebeproben der Goldstandard intraoperativer Infektionsdiagnostik [4]. Dabei sollten drei bis sechs Gewebeproben entnommen und 10 bis 14 Tage bebrütet werden, um ein möglichst sicheres Ergebnis zu erzielen [134]. Eine spezielle Leitlinie zur Infektdiagnostik bei Pseudarthrosen existiert zum aktuellen Zeitpunkt allerdings nicht. Eine deutschsprachige Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie für posttraumatische Pseudarthrosen ist für 2019 geplant [112].

Da wenig über die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Methoden bekannt und davon auszugehen ist, dass auch die Gewebeprobe Schwächen aufweist, erscheint die Evaluation bisher genutzter Nachweismethoden und die Etablierung neuerer Methoden wie der Sonikation und der PCR sinnvoll, um diese diagnostische Lücke zu schließen [74].

Aggarwal et al. haben in ihrer Arbeit zu periprothetischen Infektionen gezeigt, dass Gewebeproben eine höhere Sensitivität und Spezifität aufweisen, wohingegen die Wundabstriche nicht nur mehr falsch-negative sondern auch mehr falsch-positive Ergebnisse zeigten [2]. Aufgrund der hohen Diskrepanz des Keimnachweises zwischen Kurzzeit- und Langzeitbebrütung in der vorgelegten Dissertation kann auch hier von falsch-negativen Ergebnissen im Wundabstrich ausgegangen werden.

Allerdings kann auch die Gewebeprobe nicht alle Keime zuverlässig detektieren. *Dapunt et al.* haben in ihrer Arbeit anhand der Sonikation von Osteosynthesematerialien bei fast 60 % atropher Pseudarthrosen Bakterien nachweisen können. Die Vergleichsgruppe, welche routinemäßig die Entfernung des Osteosynthesematerials nach Konsolidierung erhielt, zeigte allerdings auch in 40 % den Nachweis von Bakterien, obwohl weder eine Materiallockerung noch sonstige klinische Zeichen einer Infektion vorlagen oder die Knochenbruchheilung beeinträchtigt war. Im Vergleich der Nachweismethoden (Wundabstrich, Gewebeprobe, Sonikation) hat die Kultivierung des Wundabstrichs am schlechtesten abgeschnitten [23]. Die Sonikation zeigte das breiteste Bakterienspektrum mit vermehrtem Nachweis von Mischinfektionen und war auch der Kultivierung einer Gewebeprobe überlegen.

Neben der Sonikation gilt als neuere Nachweismethode auch die PCR zum Nachweis von Bakterien-RNA. *Palmer et al.* haben in ihrer Arbeit an einem kleinen Kollektiv von Pseudarthrosen die Kultivierung einer Gewebeprobe und die PCR verglichen. Mittels Standardkulturen wurde in 23,5 % ein Keimnachweis erbracht, im Gegensatz zu 88,2 % durch die PCR. Vor allem der Nachweis von Propionibacterium gelang fast ausschließlich durch die PCR, was auch hier die Schlussfolgerung zulässt, dass die Kultivierung der Gewebeprobe nicht alle Bakterien sicher nachweisen kann [88]. Weiterhin ist aufgrund der hohen Rate an Keimnachweisen in der PCR fraglich, wie dieser Nachweis generell zu werten ist und welche klinischen Konsequenzen sich aus dem Nachweis ergeben.

Dapunt et al. haben in ihrer Arbeit eine mögliche „oversensitivity“ der neueren Verfahren (Sonikation, PCR) postuliert und kritisch hinterfragt, ob der Keimnachweis durch diese Methoden tatsächlich eine Pathogenität darstellt und für den klinischen Alltag Konsequenzen hat [23]. Auch *Obst et al.* haben bei der Materialentfernung von konsolidierten Frakturen bei der Mehrzahl der Patienten an der Osteosynthese Erbgut von Bakterien nachweisen können [84]. Die Problematik einer etwaigen

„oversensitivity“ wurde auch von *Palmer et al.* aufgegriffen [88]. Diesem Ergebnis pflichtet auch die Arbeit von *Panousis et al.* bei, welche von einer hohen Rate an falsch-positiven Ergebnisse in der PCR ausgeht [89].

Der Biofilm auf Osteosynthesen galt bisher per se als wenig pathogen [109]. Daher wurde versucht, einen Grenzwert von 50 KBE für detektierte Bakterien festzulegen, um diese als pathogen einzustufen. Die alleinige Anzahl und Präsenz von Bakterien scheint allerdings nicht ausreichend als Erklärung. Vielmehr sind die Virulenz der einzelnen Bakterienspecies, die Abwehrkraft des einzelnen Patienten und die Zeit bis zur Ausbildung des Biofilms grundlegend für dessen Pathogenität [46, 47]. Weiterhin scheint das Immunsystem des Patienten bei der Ausbildung eines Biofilms eine große Rolle zu spielen [21, 22]

Es muss auch berücksichtigt werden, dass sich einige Bakterien generell nur langsam bis gar nicht an sich verändernde Bedingungen anpassen und diese womöglich deshalb durch die aktuellen mikrobiologischen Methoden nicht nachweisbar sind [27, 50]. Neben diesen Fakten konnten in weiteren Arbeiten lebensfähige, aber nicht kultivierbare Formen von Bakterien im Biofilm detektiert werden [64, 85].

Die in der Dissertation beschriebenen Nachweismethoden lieferten erst einige Tage nach der Revisionsoperation ein Ergebnis. Ob tatsächlich alle Bakterien nachgewiesen wurden, bleibt unklar. Es wäre deshalb wünschenswert, bereits präoperativ einen Keimnachweis sicher vorhersagen zu können. *Taormina et al.* versuchten beispielsweise im Rahmen der präoperativen Infektdiagnostik von Pseudarthrosen, mit Hilfe eines Nasenabstriches einen Keimnachweis, etwaige Komplikationen und somit das Outcome vorherzusagen. Ein Keimnachweis im Nasenabstrich war in deren Arbeit allerdings weder mit einem vermehrten Keimnachweis in der Pseudarthrose noch mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet [113].

Zum aktuellen Zeitpunkt steht noch kein klinisches Tool zu sicheren Vorhersage eines schwelenden Infekts am Knochen zur Verfügung.

4.3 Keimspektrum und Resistenzlage

Bei insgesamt 65 Patienten wurden 74 Keimnachweise erbracht. In den meisten Fällen (70,3 %) wurden koagulasenegative Staphylokokken nachgewiesen. Die übrigen Fälle zeigten unter anderem *Staphylococcus aureus* (5,4 %), *Propionibacterium* und *Enterococcus faecalis*. Gramnegative Bakterien wurden nur in zwei Fällen nachgewiesen.

Aufgrund des Keimspektrums handelte es sich in der vorliegenden Studie am ehesten um klassische Spätinfekte (Auftreten >6 Wochen nach Fraktur oder Operation). Im Spätinfekt sind vor allem niedrig-virulente Erreger, wie koagulasenegative Bakterien, vorhanden. Im Vergleich dazu zeigt sich der Frühinfekt meist mit Nachweis hoch-virulenter Bakterien [119]. In einer Arbeit von *Trampuz et al.* zu implantatassoziierten Infektionen auf Grundlage eines Biofilms und dessen Keimspektrum konnten, ähnlich zu anderen Studien, vor allem Staphylokokken (koagaulasenegativ und -positiv) nachgewiesen werden [116, 133]. Dies bestätigten auch die Ergebnisse der vorgelegten Studie.

In den bereits diskutierten Arbeiten von *Dapunt et al.* und *Palmer et al.* wird durch neuere Nachweismethoden, wie der Sonikation als auch der PCR aus Gewebeproben, ein erweitertes Keimspektrum bei schwelenden Infekten postuliert [23, 88]. Dies beinhaltet, neben dem Nachweis der klassischen Erreger, unter anderem den vermehrten Nachweis von Propionibacterium spp. Bei drei Patienten konnte in der vorliegenden Arbeit Propionibacterium spp. nachgewiesen werden. In letzter Zeit wurde dieser immer häufiger als Erreger implantatassoziierter Infektionen nachgewiesen [25, 92, 98]. In der Vergangenheit galt der Nachweis auf Osteosynthesen und anderen Implantaten oftmals als Kontamination und wurde unterschätzt [94]. Propionibacterium gilt aufgrund seiner Charakteristika als schwer anzüchtbar und bedarf zudem einer längeren Kultivierung (bis zu 14 Tagen und länger). Meist erfolgt die Kultivierung in der klinischen Routine standardmäßig für zehn Tage. Die Langzeitkultivierung erfolgte auch in der vorliegenden Studie standardmäßig für zehn Tage. Zu diskutieren wäre deshalb, ob auch andere Erreger während dieser Zeit nur unzureichend kultiviert werden konnten und deshalb eine routinemäßig längere Bebrütung sinnvoll wäre.

Im Gegensatz dazu zeigten sowohl die Sonikation als auch die Kultivierung der Gewebeprobe in einer anderen Arbeit ein ähnliches Keimspektrum und eine ähnliche Rate der typischen Erreger [132]. Dies bestätigte auch die Arbeit von *Achermann et al.* zur Diagnostik von Protheseninfekten mittels Multiplex-PCR aus der Sonikationsflüssigkeit [1]. Allerdings ist hervorzuheben, dass die PCR gerade bei Patienten mit vorangegangener Antibiotikatherapie sicherer einen Keimnachweis erbringen kann als die übrigen Verfahren.

Standardmäßig erhielten alle Patienten eine sinlge-shot Antibiose mit Cefuroxim intraoperativ, um die Rate an Wundinfekten und Bakteriämie zu minimieren. Des Weiteren soll durch die Antibiotikaprophylaxe die Adhäsion von Bakterien als erster Schritt der Biofilmbildung an Osteosynthesen verhindert werden [62]. Anhand der Resistogramme zeigte sich, dass 22 Erreger resistent gegenüber Cefuroxim waren. Aufgrund dessen wäre hier die Verwendung einer anderen präoperativen Antibiose mit erweitertem Wirkspektrum oder auch die Verwendung von antibiotikabeschichteten Osteosynthesen zu diskutieren.

Der Biofilm ist in vielen Fällen meist hochstabil und verfügt oft über vielfältige Resistenzmechanismen, sodass er selbst durch „Biofilm-wirksame“ Antibiotika nicht eradiziert, sondern nur supprimiert werden kann [115]. Eine chirurgische Intervention ist deshalb indiziert [57, 78]. Eine Ausheilung gelingt vor allem nach chirurgischem Débridement und Entfernung der einliegenden Osteosynthese. Alternativ ist in ausgewählten Fällen der Erhalt der Osteosynthese möglich [12]. Zusätzlich erfolgt meist eine Antibiotikatherapie. Zur wirksamen antibiotischen Behandlung von Biofilmen ist, nach Berücksichtigung des Resistogramms, nur eine kleine Anzahl an Antibiotika sinnvoll, wie beispielsweise Rifampicin, Fluorochinolone und Vancomycin [62]. Anhand der vorliegenden Resistogramme wird sichtbar, dass gerade gegen die typischen „Biofilm-wirksamen“ Antibiotika wie Rifampicin als auch Vancomycin kaum Resistenzen auftreten. Die eingeleitete Antibiotikatherapie sollte zwei bis vier Wochen intravenös, sowie noch weitere sechs Wochen bis drei Monate als orale Medikation erfolgen und verlangt ein hohe Patientencompliance [119].

4.4 Präoperative Laborparameter als Prädiktoren für einen Keimnachweis

In der vorgelegten Arbeit wurde versucht, anhand von präoperativ erhobenem CRP-Wert und Leukozytenzahl auf eine vorhandene Infektion in der Pseudarthrose zu schließen. Hierbei zeigte sich, dass der CRP-Wert in beiden Kohorten bei Keimnachweis statistisch signifikant höhere Werte aufweist. Die Leukozytenzahl zeigte bei Patienten mit und ohne Keimnachweis keine signifikanten Unterschiede.

Sowohl die Erhöhung des CRP-Wertes als auch der Leukozytenzahl gelten im Allgemeinen als recht unspezifisch. Sie können auch durch andere Mechanismen erhöht sein [125]. In einer Arbeit von *Trampuz et al.* zur Diagnose und Behandlung implantatassoziierter Infektion wird der Stellenwert von gängigen Laborparametern kritisch beleuchtet [119]. Schon dort gelten sie weder als sensitiv noch als spezifisch genug, um eine Infektion anzuzeigen.

Problematisch ist, dass auch in beiden Kohorten der Arbeit Patienten ohne Keimnachweis ein erhöhtes CRP aufwiesen, als auch Patienten mit Keimnachweis ein normwertiges CRP zeigten. Aufgrund dessen ließ sich anhand von ROC und AUC kein sicherer Grenzwert mit hoher Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen eines Keimnachweises erheben. Diese Problematik zeigte sich auch bei *Pérez-Prieto et al.* [91]. Aktuell werden deshalb vermehrt neuere Marker wie PCT und IL-6 im Blut bestimmt und deren Sensitivität und Spezifität geprüft [5].

Vasso et al. haben in ihrer Arbeit zum „Low-Grade“-Infekt in Kniegelenksprothesen bestätigt, dass die Leukozytenzahl gerade bei schwelenden Infekten oftmals normwertig ist. Im Vergleich dazu zeigten eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und ein erhöhtes CRP sensitiver akute Infektionen an, obwohl diese Parameter gerade bei schwelenden Infekten eine verminderte Sensitivität aufweisen [122]. Im Gegensatz dazu hat IL-6 vor allem bei schwelenden Protheseninfekten eine hohe Sensitivität [5, 37]. Unklar ist, ob IL-6 auch bei schwelenden Infekten in Pseudarthrosen einen Vorteil bringt, da es vor allem als sensitiver Marker für akute Infektionen gilt [28, 34]. *Wang et al.* konnten in ihrer Arbeit zu Infektionen in Pseudarthrosen bestätigen, dass IL-6 weniger verlässlich als CRP eine schwelende Infektion anzeigen kann [126]. Die Überlegenheit von CRP bestätigten auch *Stucken et al.* in einer Arbeit zur präoperativen Diagnostik von Infekten in Pseudarthrosen [110]. Am sensitivsten wurde eine Infektion bei sowohl erhöhter Leukozytenzahl,

CRP und BSG angezeigt, was nahelegt, dass die Analyse eines einzelnen Laborparameters nicht ausreicht, sondern die Kombination aus mehreren Entzündungsparametern notwendig ist, um sicher einen Keim anzuzeigen.

Als weiterer Marker gilt das PCT. Im Vergleich zum CRP zeigt PCT eine schnellere Dynamik und spielt vor allem in der Diagnostik von akuten Infektionen wie septischer Arthritis und Osteomyelitis eine Rolle [72]. In einer Arbeit von *Bottner et al.* zur Diagnostik von Protheseninfekten zeigte PCT eine hohe Spezifität, war aber in der Sensitivität sowohl CRP als auch IL-6 unterlegen [13].

Letztendlich stehen zur präoperativen laborchemischen Diagnostik mehrere Parameter zur Verfügung. Anhand der Studienlage erscheint die Analyse von mehr als einem Entzündungsparameter präoperativ sinnvoll.

4.5 Einfluss des Keimnachweises auf die Anzahl der notwendigen Revisionsoperationen und die Heilungsdauer

Die typische Infektpseudarthrose ist meist mit einem langen und komplexen Heilungsverlauf vergesellschaftet und verlangt in vielen Fällen mehrfache Revisionsoperationen, um eine Ausheilung zu erreichen [44, 58, 80]. Fraglich ist, ob auch der Keimnachweis bei primär aseptisch imponierenden Pseudarthrosen von Relevanz für das weitere therapeutische Vorgehen ist.

Bei Patienten mit Keimnachweis in den beiden Kohorten erfolgten statistisch signifikant mehr Revisionsoperationen als bei Patienten ohne Keimnachweis. Dass der Keimnachweis mit signifikant mehr Revisionsoperationen vergesellschaftet ist, zeigt auch eine Arbeit von *Olszewski et al.* zu dieser Thematik. 83 Patienten (91 %) mit Keimnachweis wurden nach Diagnosestellung antibiotisch behandelt. Davon heilten 78 % der Patienten mit Keimnachweis ohne eine weitere Intervention aus, im Gegensatz zu 96 % in der Gruppe ohne Keimnachweis [86].

In einer Arbeit von *Dapunt et al.* über den „Low-Grade“-Infekt bei der Revisionsoperation von atrophen Pseudarthrosen zeigte sich auch, dass hier vermehrt ein Keimnachweis erbracht werden kann, als auch, dass selbst bei ausgeheilten Pseudarthrosen auf dem entfernten Osteosynthesematerial noch zumindest eine Besiedelung vorliegt [23]. In der vorgelegten Dissertation kam es nicht häufiger bei atrophen Pseudarthrosen zu einem Keimnachweis. Der Vergleich der Ergebnisse aus der

vorliegenden Dissertation und der Arbeit von *Dapunt et al.* zeigt aber, dass ein Keimnachweis auch bei klinisch unauffälligen Pseudarthrosen erbracht werden kann und die mikrobiologische Diagnostik in der Revisionsoperation auch bei aseptisch imponierenden Pseudarthrosen unbedingt erfolgen sollte. Allerdings beweist sie auch, dass trotz eines Keimnachweises auf der Osteosynthese eine Ausheilung der Pseudarthrose prinzipiell möglich ist. Im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen zeigte eine Arbeit zum „Low-Grade“-Infekt bei Hüftendoprothesen von *Boot et al.* keinen negativen Einfluss des Keimnachweises auf die Rate an Revisionsoperationen [11].

Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Dissertation als auch der allgemeinen Datenlage ist der Einfluss eines schwelenden Infekts auf das Outcome nicht geklärt. Sicherlich ist deshalb keine Änderung des Therapieregimes ableitbar. Eine generelle operative Behandlung aller Pseudarthrosen mittels (Etappen-) Débridement, Verfahrenswechsel und daraus folgenden mehrfachen Revisionsoperationen würde in vielen Fällen nicht nur zu unverhältnismäßig hohen Kosten, sondern auch zu einer langen Behandlungsdauer führen.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass der Keimnachweis nicht mit einer statistisch signifikant verlängerten Ausheilungszeit vergesellschaftet ist. Die Patienten wurden in regelmäßigen Abständen zu ambulanten Wiedervorstellungsterminen eingeladen. Hier wurde somit in kurzen Abständen sowohl klinisch als auch radiologisch der Fortschritt der Heilung dokumentiert. Bei Ausbleiben des Fortschritts erfolgte zügig eine erneute Revisionsoperation. Dies führte am ehesten zu einer ähnlichen Heilungszeit. Diese Patienten hatten somit trotz Keimnachweis keinen Nachteil bezüglich der Heilungszeit gegenüber Patienten ohne Keimnachweis.

4.6 Einfluss des Keimnachweises auf das funktionelle und subjektive Langzeitergebnis

Das Auftreten einer (Infekt-) Pseudarthrose und deren Behandlung können, zumindest temporär, Auswirkungen auf die Lebensqualität und das funktionelle Behandlungsergebnis haben. Dies wurde bereits in mehreren Studien aufgezeigt [14, 63, 103, 125]. Im Gegensatz dazu zeigten die vorliegenden Langzeitergebnisse keine signifikanten Unterschiede in LEFS und SF-12 im Vergleich von Patienten mit und ohne Keimnachweis. Trotz des Keimnachweises folgte meist kein allzu langer und komplexer Verlauf, wie es bei klassischen Infektpseudarthrosen der Fall ist. Dies könnte die ähnlichen Ergebnisse der Gruppe mit und ohne Keimnachweis erklären. *Boot et al.* kamen zu einem ähnlichen Ergebnis bei einem Kollektiv mit „Low-Grade"-Infekt nach Hüftendoprothetik. Auch hier waren keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität, Gelenkfunktion und Schmerzen bei Patienten mit und ohne Infekt zu erheben [11].

Generell gelten Fragebogen als gut etabliertes und wertvolles Tool, um die objektiv ermittelten Ergebnisse zu evaluieren und die Ergebnisse verschiedener Patienten zu vergleichen. Der Patient kann dadurch maßgeblich an der weiteren Behandlung mitwirken und Behandlungsdefizite aufdecken. Problematisch ist allerdings, dass Verständnisprobleme, Fehler in den gemachten Angaben als auch die prinzipiell subjektive Einschätzung selbst das Ergebnis beeinflussen können. Vor allem die Angaben zur Schmerzempfindung und zur psychischen Situation in den genutzten Fragebogen müssen kritisch betrachtet werden, da viele Patienten psychische Einschränkungen und Schmerzen verdrängen.

4.7 Stärken und Limitationen der Studie

Aufgrund der retrospektiven Auslegung der Arbeit gibt es Limitationen hinsichtlich möglicher Schlussfolgerungen. Das verfügbare Material beinhaltete bei allen Patienten ähnliche, bereits erwähnte Dokumente. Kritisch zu betrachten sind die retrospektive Datenerhebung und die damit verbundene untersucherabhängige Einschätzung von Seiten des Arztes und die individuell unterschiedliche Datenerhebung auch durch die Pflegekräfte. Als Stärke zu werten ist die große Anzahl an Studienpatienten und die ähnlichen Ergebnisse der beiden Kohorten. Die beiden Kohorten lieferten ein homogenes und somit gut vergleichbares Patientenkollektiv. Die umfassende Betrachtung der Patienten anhand prä-, intra- als auch postoperativer Dokumente gibt einen guten Überblick über den Verlauf und erlaubte so eine genaue Evaluation. Das Studiendesign hatte eine strikte Trennung von aseptischen und septischen Patienten zum Ziel und erlaubte so einen einfachen Vergleich der beiden Gruppen.

In der vorliegenden Dissertation erfolgte die Auswertung standardisierter und etablierter Verfahren. Hierbei wurden langjährig etablierte Laborparameter zur präoperativen Infektdiagnostik und gängige mikrobiologische Verfahren zum intraoperativen Keimnachweis genutzt. Deren Ergebnisse wurden gegenübergestellt und beurteilt. Weiterhin konnte neben der objektiven Sicht des Behandlers mittels etablierter Fragebogen auch die subjektive Einschätzung des Patienten in die Arbeit einfließen. Diese gibt dem behandelnden Arzt eine direkte Rückmeldung über den Verlauf und das Behandlungsergebnis aus der Sicht der Patienten.

4.8 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Diagnostik von schwelenden und implantatassoziierten Infekten steht aufgrund der hohen klinischen Relevanz im Fokus der aktuellen Pseudarthrosenforschung.

Die vorliegende Studie zeigt, dass die mikrobiologische Diagnostik auch bei initial aseptisch klassifizierten Pseudarthrosen an Femur und Tibia essentiell ist. Sie sollte deshalb routinemäßig durchgeführt werden. Hierfür ist die Langzeitkultivierung einer Gewebeprobe besser als die Kurzzeitbebrütung eines Wundabstrichs geeignet. Es bleibt abzuwarten, ob neuere Nachweismethoden wie die Sonikation oder die PCR einen Vorteil in der Diagnostik bringen können. Der Keimnachweis zeigte vor allem koagulasenegative Bakterien und ist relevant für den weiteren klinischen Verlauf, da er mit einer erhöhten Anzahl an Revisionsoperationen vergesellschaftet ist. Präoperativ erhobene Laborparameter wie der CRP-Wert können, im Gegensatz zur Leukozytenzahl, sicherer auf einen Keimnachweis hinweisen. In Studien zeigten auch neuere Marker, wie IL-6 und PCT, vielversprechende Ergebnisse.

Bei der Beantwortung der Fragebogen zum funktionellen und subjektiven Behandlungsergebnis konnte festgestellt werden, dass der Keimnachweis keinen negativen Einfluss auf die Funktionalität und Zufriedenheit der Patienten hat. Diese Ergebnisse bedürfen sicherlich weiterer Untersuchungen. Ein denkbarer Ansatz wären hier objektive Outcome Messungen, beispielsweise mit Wearables, um den subjektiven Bias von Fragebogen zu minimieren.

Neuere Nachweismethoden, prä- wie auch intraoperativ, als auch neue Behandlungsmöglichkeiten könnten dazu beitragen, die Pathogenität dieses Keimnachweises und letztendlich dessen Stellenwert zu klären und Leitlinien für den zukünftigen Umgang mit diesem liefern. Beispielsweise könnte die Biopsieentnahme aus der Pseudarthrosenzone vor einem Revisionseingriff zur Keimdiagnostik genutzt und darauf aufbauend die weitere Therapie geplant werden.

Alternativ wäre auch die Verwendung antibiotikabeschichteter Osteosynthesen bei der initialen Frakturversorgung zu diskutieren, um die Wahrscheinlichkeit einer Keimbesiedelung zu minimieren.

5 Zusammenfassung

Die Behandlung aseptischer und septischer Pseudarthrosen folgt verschiedenen Behandlungskonzepten. Der Stellenwert eines intraoperativen Keimnachweises bei primär als aseptisch eingestuften Pseudarthrosen an Femur und Tibia ist aktuell unklar. In der vorliegenden Arbeit soll die Häufigkeit dieses akzidentiellen Keimnachweises sowie dessen Keimspektrum dargestellt, verschiedene mikrobiologische Nachweismethoden verglichen und die Auswirkungen des Keimnachweises auf das Outcome überprüft werden.

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse an 181 Patienten mit traumatisch bedingter, primär aseptisch eingestufter Femur- und Tibiaschaftpseudarthrose durchgeführt, welche initial an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau mittels einzeitiger Revisionsoperation behandelt wurden. Bei den Patienten wurden präoperativ erhobene Laborparameter (C-reaktives Protein (CRP), Leukozytenzahl), die mikrobiologische Diagnostik (Kurzzeitbebrütung, Langzeitbebrütung) und das Outcome (Anzahl der Revisionsoperationen, Zeit bis zur knöchernen Heilung, Lower extremity functional scale (LEFS)- Fragebogen und Short Form-12 (SF-12)-Fragebogen) erhoben und verglichen. Anhand der mikrobiologischen Diagnostik erfolgte postoperativ die Einteilung der Patienten in „septisch“ und „aseptisch“. Mittels deskriptiver und vergleichender Statistik erfolgte der Gruppenvergleich der Parameter und bei septischen Pseudarthrosen die Darstellung des Keimspektrums.

Bei insgesamt 35,9 % (n= 65; Femur n= 34; Tibia n= 31) der Patienten wurde ein Keimnachweis erbracht. Die Langzeitbebrütung einer Gewebeprobe konnte diesen verlässlicher anzeigen als die Kurzzeitbebrütung eines Wundabstrichs ($p<0,05$). Führend war der Nachweis von niedrig-virulenten koagulasenegativen und -positiven Bakterien, gut vereinbar mit dem Keimspektrum eines Spätinfekts bei implantatassoziierten Infektionen. Im Vergleich des Outcomes führte der akzidentielle Keimnachweis zwar zu einer höheren Anzahl an Revisionsoperationen, allerdings weder zu einer verlängerten knöchernen Heilungszeit noch zu subjektiven und objektiven Einschränkungen anhand der LEFS und des SF-12 ($p\geq 0,05$). Der präoperativ erhobene CRP-Wert war bei Patienten mit latenter Infektion signifikant erhöht ($p<0,05$). Ein Schwellenwert zur sicheren Detektion eines sogenannten „Low-Grade“-Infekts ließ sich statistisch nicht erfolgversprechend festlegen.

Zusammenfassend zeigt sich, dass der akzidentielle Keimnachweis bei Femur- und Tibiapseudarthrosen durchaus von klinischer Relevanz ist, da dieser mit einer erhöhten Anzahl an Revisionsoperationen einhergeht, wenngleich das Langzeitoutcome dem von aseptischen Pseudarthrosen entspricht.

Zur sicheren Detektion eines Keimnachweises sollte die Langzeitkultivierung von mehreren Gewebeproben aus der Pseudarthrosenzone obligat sein, da diese der Kurzzeitbebrütung eines Wundabstrichs signifikant überlegen ist.

Der präoperativ bestimmte CRP-Wert kann ein erster Hinweis auf das Vorliegen eines „Low-Grade“-Infekts bei primär als aseptisch eingestuften Pseudarthrosen an Femur und Tibia sein und ist hier der Leukozytenzahl überlegen.

6 Literaturverzeichnis

1. Achermann Y, Vogt M, Leunig M, Wüst J, Trampuz A: Improved diagnosis of periprosthetic joint infection by multiplex PCR of sonication fluid from removed implants. J Clin Microbiol 48: 1208–1214 (2010)
2. Aggarwal V K, Higuera C, Deirmengian G, Parvizi J, Austin M S: Swab cultures are not as effective as tissue cultures for diagnosis of periprosthetic joint infection. Clin Orthop Relat Res 471: 3196–3203 (2013)
3. Alt V, Schnettler R: Knochen- und Weichteilinfektionen. In: Wirth C, Mutschler W, Kohn D, Pohlemann T (Hrsg) Praxis der Orthopädie und Unfallchiurgie, 3. Aufl, Thieme, Stuttgart, S. 263–276 (2013)
4. Bell A, Templeman D, Weinlein J C: Nonunion of the femur and tibia: an update. In: Calandruccio J, Grear B, Mauck B, Sawyer J, Toy P, Weinlein J (Hrsg) Common Complications in Orthopedics, an Issue of Orthopedic Clinics, 47. Aufl, Elsevier, Philadelphia, S. 365–372 (2016)
5. Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin P J, Murad M H, Steckelberg J, Osmon D: Inflammatory Blood Laboratory Levels as Markers of Prosthetic Joint Infection. J Bone Jt Surgery-American Vol 92: 2102–2109 (2010)
6. Bhandari M, Fong K, Sprague S, Williams D, Petrisor B: 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: 1091–1096 (2012)
7. Bhandari M, Guyatt G H, Swiontkowski M F, Tornetta P, Sprague S, Schemitsch E H: A lack of consensus in the assessment of fracture healing among orthopaedic surgeons. J Orthop Trauma 16: 562–566 (2002)
8. Bhattacharyya T, Bouchard K A, Phadke A, Meigs J B, Kassarjian A, Salamipour H: The accuracy of computed tomography for the diagnosis of tibial nonunion. J Bone Joint Surg Am 88: 692–697 (2006)
9. Binkley J M, Stratford P W, Lott S A, Riddle D L: The Lower Extremity Functional Scale (LEFS): scale development, measurement properties, and clinical application. North American Orthopaedic Rehabilitation Research Network.

Phys Ther 79: 371–383 (1999)

10. Bissinger O, Kreutzer K, Götz C, Hapfelmeier A, Pautke C, Vogt S, Wexel G, Wolff K D, Tischer T, Prodinger P M: A biomechanical, micro-computertomographic and histological analysis of the influence of diclofenac and prednisolone on fracture healing in vivo. BMC Musculoskelet Disord 17: 383–386 (2016)

11. Boot W, Moojen D J F, Visser E, Lehr A M, De Windt T S, Van Hellemondt G, Geurts J, Tulp N J A, Schreurs B W, Burger B J, Dhert W J A, Gawlitta D, Vogely H C: Missed low-grade infection in suspected aseptic loosening has no consequences for the survival of total hip arthroplasty. Acta Orthop 86: 678–683 (2015)

12. Borens O, Helmy N: Infizierte Osteosynthese. Der Chir 87: 822–830 (2016)

13. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze C: Interleukin-6, procalcitonin and TNF-α- Markers of periprosthetic infection following total joint replacement. J Bone Joint Surg Br 89: 94–99 (2007)

14. Brinker M R, Hanus B D, Sen M, O'Connor D P: The Devastating Effects of Tibial Nonunion on Health-Related Quality of Life. J Bone Jt Surgery-American Vol 95: 2170–2176 (2013)

15. Calori G M, Albisetti W, Agus A, Iori S, Tagliabue L: Risk factors contributing to fracture non-unions. Injury 38: 11–18 (2007)

16. Calori G M, Colombo M, Mazza E L, Mazzola S, Malagoli E, Marelli N, Corradi A: Validation of the Non-Union Scoring System in 300 long bone non-unions. Injury 45: 93–97 (2014)

17. Charlson M E, Pompei P, Ales K L, MacKenzie C R: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 40: 373–83 (1987)

18. Cheung W H, Miclau T, Chow S K-H, Yang F F, Alt V: Fracture healing in osteoporotic bone. Injury 47: 21–26 (2016)

19. Copuroglu C, Calori G M, Giannoudis P V: Fracture non-union: Who is at risk?. Injury 44: 1379–1382 (2013)

20. Corrales L A, Morshed S, Bhandari M, Miclau T: Variability in the Assessment of

Fracture-Healing in Orthopaedic Trauma Studies. J Bone Jt Surgery-American Vol 90: 1862–1868 (2008)

21. Dapunt U, Giese T, Lasitschka F, Lehner B, Ewerbeck V, Hänsch G M: Osteoclast Generation and Cytokine Profile at Prosthetic Interfaces: A Study on Tissue of Patients with Aseptic Loosening or Implant-Associated Infections. Eur J Inflamm 12: 147–159 (2014)

22. Dapunt U, Maurer S, Giese T, Gaida M M, Hänsch G M: The macrophage inflammatory proteins MIP1α (CCL3) and MIP2α (CXCL2) in implant-associated osteomyelitis: linking inflammation to bone degradation. Mediators Inflamm 2014: 23–31 (2014)

23. Dapunt U, Spranger O, Gantz S, Burckhardt I, Zimmermann S, Schmidmaier G, Moghaddam A: Are atrophic long-bone nonunions associated with low-grade infections?. Ther Clin Risk Manag 11: 1843–1852 (2015)

24. Davenport S J, de Morton N A: Clinimetric properties of the de Morton Mobility Index in healthy, community-dwelling older adults. Arch Phys Med Rehabil 92: 51–58 (2011)

25. Delahaye F, Fol S, Célard M, Vandenesch F, Beaune J, Bozio A, de Gevigney G: Propionibacterium acnes infective endocarditis. Study of 11 cases and review of literature. Arch Mal Coeur Vaiss 98: 1212–1218 (2005)

26. Dickson K, Katzman S, Delgado E, Contreras D: Delayed unions and nonunions of open tibial fractures. Correlation with arteriography results. Clin Orthop Relat Res 302: 189–193 (1994)

27. Donlan R M, Costerton J W: Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin Microbiol Rev 15: 167–193 (2002)

28. Douraiswami B, Dilip P K, Harish B N, Jagdish M: C-reactive protein and interleukin-6 levels in the early detection of infection after open fractures. J Orthop Surg 20: 381–385 (2012)

29. Einhorn T A, Bonnarens F, Burnstein A H: The contributions of dietary protein and mineral to the healing of experimental fractures. A biomechanical study. J Bone Jt Surg - Ser A 68: 1389–1395 (1986)

30. Ellert U, Kurth B-M: Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-

36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2004 47: 1027–1032 (2004)

31. Elmali N, Ertem K, Ozen S, Inan M, Baysal T, Guner G, Bora A: Fracture Healing and Bone Mass in Rats Fed on Liquid Diet Containing Ethanol. Alcohol Clin Exp Res 26: 509–513 (2002)

32. Epari D R, Schell H, Bail H J, Duda G N: Instability prolongs the chondral phase during bone healing in sheep. Bone 38: 864–870 (2006)

33. Feihl S, Trampuz A, Renz N: Diagnostik implantatassoziierter Infektionen und Stellenwert der Sonikation. OP-Journal 33: 102–106 (2017)

34. Fonseca J E, Santos M J, Canhão H, Choy E: Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. Autoimmun Rev 8: 538–542 (2009)

35. La Fontaine J, Chen C, Hunt N, Jude E, Lavery L: Type 2 Diabetes and Metformin Influence on Fracture Healing in an Experimental Rat Model. J Foot Ankle Surg 55: 955–960 (2016)

36. Gallo J, Kolar M, Dendis M, Loveckova Y, Sauer P, Zapletalova J, Koukalova D: Culture and PCR analysis of joint fluid in the diagnosis of prosthetic joint infection. New Microbiol 31: 97–104 (2008)

37. Garvin K L, Konigsberg B S: Infection following total knee arthroplasty: prevention and management. Instr Course Lect 61: 411–419 (2012)

38. Giannoudis P V, Macdonald D A, Matthews S J, Smith R M, Furlong A J, De Boer P: Nonunion of the femoral diaphysis- The influence of reaming and non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Bone Jt Surg Br 8282: 655–658 (2000)

39. Giannoudis P V, Einhorn T A, Marsh D: Fracture healing: The diamond concept. Injury 38: 3–6 (2007)

40. Giesecke M T, Schwabe P, Wichlas F, Trampuz A, Kleber C: Impact of high prevalence of pseudomonas and polymicrobial gram-negative infections in major sub-/total traumatic amputations on empiric antimicrobial therapy: a retrospective study. World J Emerg Surg 9: 1–9 (2014)

41. Gille J, Wallstabe S, Schulz A-P, Paech A, Gerlach U: Is non-union of tibial shaft fractures due to nonculturable bacterial pathogens? A clinical investigation using

PCR and culture techniques. J Orthop Surg Res 7: 7–20 (2012)

42. Govender S, Csimma C, Genant H K, Valentin-Opran A: Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients. J Bone Joint Surg Am 84: 2123–2134 (2002)

43. Gristina A G, Costerton J W: Bacterial adherence and the glycocalyx and their role in musculoskeletal infection. Orthop Clin North Am 15: 517–535 (1984)

44. Gualdrini G, Stagni C, Fravisini M, Giunti A: Infected nonunion of the femur. Chir Organi Mov 87: 225–233 (2002)

45. Guarniero R, de Barros Filho T E, Tannuri U, Rodrigues C J, Rossi J D: Study of fracture healing in protein malnutrition. Rev Paul Med 110: 63–68 (1992)

46. Guenther F, Stroh P, Wagner C, Obst U, Hänch G M: Phagocytosis of staphylococci biofilms by polymorphonuclear neutrophils: S. aureus and S. epidermidis differ with regard to their susceptibility towards the host defense. Int J Artif Organs 32: 565–573 (2009)

47. Günther F, Wabnitz G H, Stroh P, Prior B, Obst U, Samstag Y, Wagner C, Hänsch G M: Host defence against Staphylococcus aureus biofilms infection: Phagocytosis of biofilms by polymorphonuclear neutrophils (PMN). Mol Immunol 46: 1805–1813 (2009)

48. Gustilo R B, Merkow R L, Templeman D: The management of open fractures. J Bone Jt Surg Am 72: 299–304 (1990)

49. Hackl S, Glowalla C, Woltmann A, Bühren V, Hierholzer C: Der Low-grade-Infekt in der Pathogenese der Tibiaschaftpseudarthrose. [Online]. Verfügbar unter: http://www.egms.de/static/de/meetings/dkou2014/14dkou167.shtml. [Zugegriffen: 07-Mai-2017] (2014)

50. Hall-Stoodley L, Stoodley P: Evolving concepts in biofilm infections. Cell Microbiol 11: 1034–1043 (2009)

51. Harder L, Kuster M: Frakturen, Gelenk- und Weichteilverletzungen. In: Grifka J, Kuster M (Hrsg) Orthopädie und Unfallchirurgie, 1. Aufl, Springer, Berlin Heidelberg, S. 355–382 (2011)

52. Hausmann M, Ehnert S, Hofmann V, Döbele S, Freude T, Stöckle U, Nussler A:

Einsatz der Bone morphogenetic Proteins (BMPs) zur Behandlung von Pseudarthrosen – Effizienz und Therapieversagen. Z Orthop Unfall 152: 144–151 (2014)

53. Hayda R A, Brighton C T, Esterhai J L: Pathophysiology of delayed healing. Clin Orthop Relat Res 355: 31–40 (1998)

54. Heckman J D, Ryaby J P, McCabe J, Frey J J, Kilcoyne R F: Acceleration of tibial fracture-healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound. J Bone Joint Surg Am 76: 26–34 (1994)

55. Hungerer S, Morgenstern M, Militz M, Bühren V: Infizierte Pseudarthrose. In: Biberthaler P, van Griensven M (Hrsg) Knochendefekte und Pseudarthrosen, 1. Aufl, Springer, Berlin Heidelberg München, S. 101–114 (2016)

56. Hurst N P, Ruta D A, Kind P: Comparison of the MOS short form-12 (SF12) health status questionnaire with the SF36 in patients with rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 37: 862–869 (1998)

57. Jacqueline C, Caillon J: Impact of bacterial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections. J Antimicrob Chemother 69: 37–40 (2014)

58. Kanakaris N K, Giannoudis P V: The health economics of the treatment of long-bone non-unions. Injury 38: 77–84 (2007)

59. Karladani A H, Granhed H, Kärrholm J, Styf J: The influence of fracture etiology and type on fracture healing: a review of 104 consecutive tibial shaft fractures. Arch Orthop Trauma Surg 121: 325–328 (2001)

60. Kasperczyk WJ, Mahlke L T L: Diaphysäre Pseudarthrosen- Epidemiologie und Outcome. Orthopäde 25: 416–428 (1996)

61. Kleber C, Schaser K D, Trampuz A: Komplikationsmanagement bei infizierter Osteosynthese. Der Chir 86: 925–934 (2015)

62. Kleber C, Trampuz A: Antibiotikaprophylaxe in der Orthopädie und Unfallchirurgie – was, wann und wie lange applizieren?. OP-Journal 30: 8–10 (2014)

63. Krappinger D, Irenberger A, Zegg M, Huber B: Treatment of large posttraumatic tibial bone defects using the Ilizarov method: a subjective outcome assessment. Arch Orthop Trauma Surg 133: 789–795 (2013)

64. Kuehl B, Marten S-M, Bischoff Y, Brenner-Weiß G, Obst U: MALDI-ToF mass spectrometry–multivariate data analysis as a tool for classification of reactivation and non-culturable states of bacteria. Anal Bioanal Chem 401: 1593–1600 (2011)

65. Lacson E, Xu J, Lin S F, Dean S G, Lazarus J M, Hakim R M: A comparison of SF-36 and SF-12 composite scores and subsequent hospitalization and mortality risks in long-term dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 5: 252–260 (2010)

66. Lauing K L, Roper P M, Nauer R K, Callaci J J: Acute Alcohol Exposure Impairs Fracture Healing and Deregulates β-Catenin Signaling in the Fracture Callus. Alcohol Clin Exp Res 36: 2095–2103 (2012)

67. Levine B R, Evans B G: Use of blood culture vial specimens in intraoperative detection of infection. Clin Orthop Relat Res 46: 222–231 (2001)

68. Li W Z, Ma L, Lim K C: Changes in blood perfusion and bone healing induced by nicotine during distraction osteogenesis. Bone 43: 355–361 (2008)

69. Lienau J, Schell H, Duda G N, Seebeck P, Muchow S, Bail H J: Initial vascularization and tissue differentiation are influenced by fixation stability. J Orthop Res 23: 639–645 (2005)

70. Lill C A, Hesseln J, Schlegel U, Eckhardt C, Goldhahn J, Schneider E: Biomechanical evaluation of healing in a non-critical defect in a large animal model of osteoporosis. J Orthop Res 21: 836–842 (2003)

71. Lindaman L M: Bone healing in children. Clin Podiatr Med Surg 18: 97–108 (2001)

72. Maharajan K, Patro D, Menon J, Hariharan A, Parija S, Poduval M, Thimmaiah S: Serum Procalcitonin is a sensitive and specific marker in the diagnosis of septic arthritis and acute osteomyelitis. J Orthop Surg Res 8: 8–13 (2013)

73. Malik M H A, Harwood P, Diggle P, Khan S A: Factors affecting rates of infection and nonunion in intramedullary nailing. J Bone Jt Surgery 86: 556–560 (2004)

74. Maniar H H, Wingert N, McPhillips K, Foltzer M, Graham J, Bowen T R, Horwitz D S: Role of Sonication for Detection of Infection in Explanted Orthopaedic Trauma Implants. J Orthop Trauma 30: 175–180 (2016)

75. Megas P, Saridis A, Kouzelis A, Kallivokas A, Mylonas S, Tyllianakis M: The

treatment of infected nonunion of the tibia following intramedullary nailing by the Ilizarov method. Injury 41: 294–299 (2010)

76. Meiners J, Gerlach U, Mägerlein S, Jürgens C, Faschingbauer M: Pseudarthrosen. Der Chir 80: 979–986 (2009)

77. Metsemakers W-J, Roels N, Belmans A, Reynders P, Nijs S: Risk factors for nonunion after intramedullary nailing of femoral shaft fractures: Remaining controversies. Injury 46: 1601–1607 (2015)

78. Militz M, Hackl S, Hungerer S, Öhlbauer M, Bühren V: Infektpseudarthrosen. Trauma und Berufskrankheit 16: 444–451 (2014)

79. Mills L, Tsang J, Hopper G, Keenan G, Simpson A H R W: The multifactorial aetiology of fracture nonunion and the importance of searching for latent infection. Bone Joint Res 5: 512–519 (2016)

80. Moghaddam A, Ermisch C, Fischer C, Zietzschmann S, Schmidmaier G: Tibiadefekt- und Infektpseudarthrosen Behandlungsergebnisse nach Masquelet-Technik. Orthopade 46: 263–274 (2017)

81. Murnaghan M, Li G, Marsh D R: Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced fracture nonunion: An inhibition of angiogenesis?. J Bone Jt Surg 88: 140–147 (2006)

82. Naal F D, Impellizzeri F M, Torka S, Wellauer V, Leunig M, von Eisenhart-Rothe R: The German Lower Extremity Functional Scale (LEFS) is reliable, valid and responsive in patients undergoing hip or knee replacement. Qual Life Res 24: 405–410 (2015)

83. Nelson C L, McLaren A C, McLaren S G, Johnson J W, Smeltzer M S: Is aseptic loosening truly aseptic?. Clin Orthop Relat Res 437: 25–30 (2005)

84. Obst U, Marten S-M, Niessner C, Hartwig E: Bacterial DNA from Orthopedic Implants after Routine Removal. Int J Artif Organs 34: 856–862 (2011)

85. Oliver J D: Recent findings on the viable but nonculturable state in pathogenic bacteria. FEMS Microbiol Rev 34: 415–425 (2010)

86. Olszewski D, Streubel P N, Stucken C, Ricci W M, Hoffmann M F, Jones C B, Sietsema D L, Tornetta P: Fate of patients with a „Surprise“ positive culture after nonunion surgery. J Orthop Trauma 30: 19–23 (2016)

87. Paley D, Catagni M A, Argnani F, Villa A, Benedetti G B, Cattaneo R: Ilizarov treatment of tibial nonunions with bone loss. Clin Orthop Relat Res 241: 146–165 (1989)

88. Palmer M P, Altman D T, Altman G T, Sewecke J J, Ehrlich G D, Hu F Z, Nistico L, Melton-Kreft R, Gause T M, Costerton J W: Can We Trust Intraoperative Culture Results in Nonunions?. J Orthop Trauma 28: 384–390 (2014)

89. Panousis K, Grigoris P, Butcher I, Rana B, Reilly J H, Hamblen D L: Poor predictive value of broad-range PCR for the detection of arthroplasty infection in 92 cases. Acta Orthop 76: 341–346 (2005)

90. Papakonstantinou M K, Hart M J, Farrugia R, Gosling C, Kamali Moaveni A, van Bavel D, Page R S, Richardson M D: Prevalence of non-union and delayed union in proximal humeral fractures. ANZ J Surg 87: 55–59 (2017)

91. Pérez-Prieto D, Portillo M E, Puig-Verdié L, Alier A, Martínez S, Sorlí L, Horcajada J P, Monllau J C: C-reactive protein may misdiagnose prosthetic joint infections, particularly chronic and low-grade infections. Int Orthop 41: 1315–1319 (2017)

92. Piper K E, Jacobson M J, Cofield R H, Sperling J W, Sanchez-Sotelo J, Osmon D R, McDowell A, Patrick S, Steckelberg J M, Mandrekar J N, Fernandez Sampedro M, Patel R: Microbiologic Diagnosis of Prosthetic Shoulder Infection by Use of Implant Sonication. J Clin Microbiol 47: 1878–1884 (2009)

93. Podleska L E, Lendemans S, Schmid E, Hussmann B, Nast-Kolb D, Taeger G: Sample taking during orthopedic surgery: Sensitivity and specificity using the BACTEC blood culture system. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 31: 201–206 (2012)

94. Portillo M E, Corvec S, Borens O, Trampuz A: Propionibacterium acnes: An underestimated pathogen in implant-associated infections. Biomed Res Int 2013: 6–10 (2013)

95. Raikin S M, Landsman J C, Alexander V A, Froimson M I, Plaxton N A: Effect of nicotine on the rate and strength of long bone fracture healing. Clin Orthop Relat Res 353: 231–237 (1998)

96. Raschke M, Stange R: Femurschaft: Fehlstellungen, Pseudarthrosen und

Infektionen. In: Haas N, Krettek C (Hrsg) Tscherne Unfallchirurgie- Hüfte und Oberschenkel, 1. Aufl, Springer, Berlin Heidelberg, S. 335–358 (2011)

97. Renz N, Müller M, Perka C, Trampuz A: Implantatassoziierte Infektion – Diagnostik. Der Chir 87: 813–821 (2016)

98. Rieger U M, Pierer G, Lüscher N J, Trampuz A: Sonication of removed breast implants for improved detection of subclinical infection. Aesthetic Plast Surg 33: 404–408 (2009)

99. Rodriguez-Merchan E, Carlos-Forriol F: Nonunion: General Principles and Experimental Data. Clin Orth rel Res 419: 4–12 (2004)

100. Rose F R A J, Oreffo R O C: Bone Tissue Engineering: Hope vs Hype. Biochem Biophys Res Commun 292: 1–7 (2002)

101. von Rüden C, Morgenstern M, Hierholzer C, Hackl S, Gradinger F L, Woltmann A, Bühren V, Friederichs J: The missing effect of human recombinant Bone Morphogenetic Proteins BMP-2 and BMP-7 in surgical treatment of aseptic forearm nonunion. Injury 47: 919–924 (2016)

102. Rüedi T, Buckley R, Moran C: AO Principles of Fracture Management. Ann R Coll Surg Engl 91: 448–449 (2009)

103. Runkel M, Rommens P: Pseudarthrosen. Unfallchirurg 103: 51–63 (2000)

104. Simpson A H R W, Wood M K, Athanasou N A: Histological assessment of the presence or absence of infection in fracture non-union. Injury 33: 151–155 (2002)

105. Simpson C, Jayaramaraju D, Agraharam D, Gudipati S, Shanmuganathan R, Giannoudis P V.: The effects of diabetes medications on post-operative long bone fracture healing. Eur J Orthop Surg Traumatol 25: 1239–1243 (2015)

106. Stasi S, Papathanasiou G, Korres N, Marinakis G, Chronopoulos E, Baltopoulos P I, Papaioannou N A: Validation of the Lower Extremity Functional Scale in community-dwelling elderly people (LEFS-Greek); determination of functional status cut-off points using TUG test. Eur Geriatr Med 4: 237–241 (2013)

107. Steinhausen E: Low-Grade-Infekt. Trauma und Berufskrankheit 19: 267–271 (2017)

108. Steinhausen E, Glombitza M, Böhm H-J, Hax P-M, Rixen D: Non-unions. From

diagnosis to healing. Unfallchirurg 116: 633–647 (2013)

109. Stewart P S, Costerton J W: Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. Lancet 358: 135–138 (2001)

110. Stucken C, Olszewski D C, Creevy W R, Murakami A M, Tornetta P: Preoperative Diagnosis of Infection in Patients with Nonunions. J Bone Jt Surgery-American 95: 1409–1412 (2013)

111. Stürmer K: Ursachen der gestörten Knochenheilung Grundsätzliches. Orthopade 25: 386–393 (1996)

112. Stürmer K, Schmidmaier G: AWMF online. [Online]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/ll/012-030.html. [Zugegriffen: 17-Aug-2018]

113. Taormina D P, Konda S R, Liporace F A, Egol K A: Can preoperative nasal cultures of Staphylococcus aureus predict infectious complications or outcomes following repair of fracture nonunion?. J Infect Public Health 11: 521–525 (2018)

114. Tay W H, De Steiger R, Richardson M, Gruen R, Balogh Z J: Health outcomes of delayed union and nonunion of femoral and tibial shaft fractures. Injury 45: 1653–1658 (2014)

115. Taylor P K, Yeung A T Y, Hancock R E W: Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa biofilms: Towards the development of novel anti-biofilm therapies. J Biotechnol 191: 121–130 (2014)

116. Trampuz A, Osmon D R, Hanssen A D, Steckelberg J M, Patel R: Molecular and antibiofilm approaches to prosthetic joint infection. Clin Orthop Relat Res 414: 69–88 (2003)

117. Trampuz A, Piper K E, Jacobson M J, Hanssen A D, Unni K K, Osmon D R, Mandrekar J N, Cockerill F R, Steckelberg J M, Greenleaf J F, Patel R: Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. N Engl J Med 357: 654–663 (2007)

118. Trampuz A, Widmer A F: Infections associated with orthopedic implants. Curr Opin Infect Dis 19: 349–356 (2006)

119. Trampuz A, Zimmerli W: Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. Injury 37: 59–66 (2006)

120. Tunney M M, Patrick S, Gorman S P, Nixon J R, Anderson N, Davis R I, Hanna D, Ramage G: Improved detection of infection in hip replacements. A currently underestimated problem. J Bone Joint Surg Br 80: 568–572 (1998)

121. Tzioupis C, Giannoudis P V: Prevalence of long-bone non-unions. Injury 38: 3–9 (2007)

122. Vasso M, Schiavone Panni A: Low-grade periprosthetic knee infection: diagnosis and management. J Orthop Traumatol 16: 1–7 (2015)

123. Vaughn J, Gotha H, Cohen E, Fantry A J, Feller R J, Van Meter J, Hayda R, Born C T: Nail Dynamization for Delayed Union and Nonunion in Femur and Tibia Fractures. Orthopedics 39: 1117–1123 (2016)

124. Vilagut G, Forero C G, Pinto-Meza A, Haro J M: The mental component of the short-form 12 health survey (SF-12) as a measure of depressive disorders in the general population: results with three alternative scoring methods. Value Health 16: 564–573 (2013)

125. Virolainen P, Lähteenmäki H, Hiltunen A, Sipola E, Meurman O, Nelimarkka O: The reliability of diagnosis of infection during revision arthroplasties. Scand J Surg 91: 178–181 (2002)

126. Wang S, Yin P, Quan C, Khan K, Wang G, Wang L, Cui L, Zhang L, Zhang L, Tang P: Evaluating the use of serum inflammatory markers for preoperative diagnosis of infection in patients with nonunions. Biomed Res Int 2017: 1–5 (2017)

127. Ware J, Kosinski M, Keller S D: A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care 34: 220–233 (1996)

128. Waters R V, Gamradt S C, Asnis P, Vickery B H, Avnur Z, Hill E, Bostrom M: Systemic corticosteroids inhibit bone healing in a rabbit ulnar osteotomy model. Acta Orthop Scand 71: 316–321 (2000)

129. Weber B G, Čech O: Pseudarthrosen : Pathophysiologie, Biomechanik, Therapie, Ergebnisse. 1. Aufl, Huber, Bern Stuttgart, S. 23-27 (1973)

130. Wozney J M, Rosen V, Celeste A J, Mitsock L M, Whitters M J, Kriz R W, Hewick R M, Wang E A: Novel regulators of bone formation: molecular clones and

activities. Science (80-) 242: 1528–1534 (1988)

131. Zelle B A, Gollwitzer H, Zlowodzki M, Bühren V: Extracorporeal shock wave therapy: current evidence. J Orthop Trauma 24: 66–70 (2010)

132. Zimmerli W, Sendi P: Orthopaedic biofilm infections. APMIS 125: 353–364 (2017)

133. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner P E: Prosthetic-Joint Infections. N Engl J Med 351: 1645–1654 (2004)

134. Zmistowski B, Della Valle C, Bauer T W, Malizos K N, Alavi A: Diagnosis of periprosthetic joint infection. J Orthop Res 32: 98–107 (2014)

135. Gesundheitsberichterstattung des Bundes- Diagnosen und Diagnosedaten der Krankenhäuser Deutschland 2016. [Online]. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=44847049&nummer=550&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=10724911. [Zugegriffen: 05-Apr-2018]

136. SF Health Surveys- Optum.com. [Online]. Verfügbar unter: http://campaign.optum.com/content/optum/en/optum-outcomes/what-we-do/health-surveys.html. [Zugegriffen: 06-Apr-2018]

7 Appendix

7.1 Liste der benutzten Abbildungen

Abbildung 1: Übersicht Patientenkollektiv und Studienkohorten 12
Abbildung 2: Algorithmus zur postoperativen Eingruppierung der Patienten. 13
Abbildung 3: Patientenkollektiv und Kohorten. 22
Abbildung 4: Boxplot zur Altersverteilung. 23
Abbildung 5: Boxplot zur Altersverteilung abhängig vom Geschlecht 24
Abbildung 6: Zeit bis zur ersten Revisionsoperation. 24
Abbildung 7: Frakturlokalisation 25
Abbildung 8: AO-Klassifikation der zugrundeliegenden Fraktur 26
Abbildung 9: Anteil offener Frakturen in beiden Kohorten 26
Abbildung 10: Nikotinabusus, Diabetes mellitus und NSAR-Einnahme 27
Abbildung 11: Art der Pseudarthrose 28
Abbildung 12: Übersicht Osteosynthesewechsel 29
Abbildung 13: Flowchart zur Verteilung des Keimnachweises 30
Abbildung 14: Femur-Kohorte. Frakturlokalisation und AO-Klassifikation 31
Abbildung 15: Tibia-Kohorte. Frakturlokalisation und AO-Klassifikation 32
Abbildung 16: Keimnachweis bei offener und geschlossener Fraktur. 32
Abbildung 17: Keimnachweis 33
Abbildung 18: Keimnachweis und Art der Pseudarthrose 35
Abbildung 19: Übersicht Keimnachweis 36
Abbildung 20: Auswertung Resistogramme 38
Abbildung 21: Übersicht präoperativer CRP-Wert. 39
Abbildung 22: CRP-Wert bei Keimnachweis 40
Abbildung 23: ROC CRP-Wert 41
Abbildung 24: Bestimmung der maximalen Sensitivität am präoperativen CRP-Wert 42
Abbildung 25: Übersicht präoperative Leukozytenzahl 44
Abbildung 26: Leukozytenzahl bei Keimnachweis 44

Abbildung 27: ROC Leukozytenzahl. 45
Abbildung 28: Erhöhte Entzündungsparameter. 46
Abbildung 29: Normwertige Entzündungsparameter 46
Abbildung 30: Heilungszeit 47
Abbildung 31: Heilungszeit mit Keimnachweis 48
Abbildung 32: Anzahl der Revisionsoperationen. 49
Abbildung 33: Anzahl der Revisionsoperationen mit Keimnachweis 50
Abbildung 34: LEFS 51
Abbildung 35: LEFS mit Keimnachweis. 51
Abbildung 36: Übersicht MCS und PCS. 52
Abbildung 37: MCS und PCS Femur-Kohorte. 53
Abbildung 38: MCS und PCS Tibia-Kohorte. 53
Abbildung 39: Normwertiger und pathologischer CRP-Wert Femur-Kohorte 59
Abbildung 40: CRP-Wert und Heilungszeit Femur-Kohorte 59

7.2 Liste der benutzten Tabellen

Tabelle 1: Übersicht der genutzten Nährböden beim Wundabstrich 16
Tabelle 2: Inhaltsstoffe der Thioglycolat-Bouillon 17
Tabelle 3: Übersicht aerober und anaerober Ansatz der Thioglycolat-Bouillon 18
Tabelle 4: Verteilung Charlson-Index. 28
Tabelle 5: Verteilung der Risikofaktoren bei Keimnachweis in der Femur-Kohorte 33
Tabelle 6: Verteilung der Risikofaktoren bei Keimnachweis in der Tibia-Kohorte 34
Tabelle 7: Übersicht und Vergleich der Nachweismethoden 36
Tabelle 8: Übersicht der identifizierten Erreger 37
Tabelle 9: Übersicht des CRP-Werts bei Keimnachweis 43
Tabelle 10: Einfluss des Geschlechts auf das Outcome 54
Tabelle 11: Einfluss des Alters auf das Outcome 55
Tabelle 12: Einfluss von Nikotinkonsum, Diabetes mellitus und NSAR-Einnahme auf das Outcome .. 56
Tabelle 13: Einfluss von Frakturlokalisation und AO-Klassifikation auf das Outcome 57

Tabelle 14: Einfluss von Leukozytenzahl und CRP-Wert in beiden Kohorten auf das Outcome. 58

Tabelle 15: Vergleich der Nachweismethoden in beiden Kohorten auf das Outcome..... 60

Tabelle 16: Einfluss der Art der Revisionsoperation auf das Outcome 61

7.3 Auflistung genutzter Dokumente, Parameter und Fragebogen

Genutzte Dokumente	Erhobene Parameter
Pflegestammblatt und Pflegedokumentation, Anästhesieprotokolle und Prämedikationsbogen, OP-Berichte, stationäre Abschlussberichte, ambulante/externe Arztbriefe und bildgebende Diagnostik, Fragebogen	Epidemiologische Daten Nikotinabusus, NSAR-Einnahme, Vorerkrankungen Art Osteosynthesewechsel Zeit zur ersten Revision nach Unfall, Anzahl der Revisionen, Zeit zur knöchernen Konsolidierung
Röntgenbefunde und radiologische Bildgebung, Laborbefunde, mikrobiologische Befunde und Resistogramme	Frakturlokalisation, AO-Klassifikation, Weichteilschaden der Fraktur, Art der Pseudarthrose, CRP-Wert, Leukozytenzahl, Keimnachweis, Keimart

Charlson Komorbiditätsindex

Der Fragebogen wurde aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.

Lower extremity functional scale

Der Fragebogen wurde aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.

Short Form-12

Der Fragebogen wurde aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.

7.4 Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

7.5 Curriculum Vitae

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.