

Aus dem Zentrum für Unfallchirurgie und Orthopädie

Geschäftsführender Direktor:

Prof. Dr. med. Steffen Ruchholtz
des Fachbereichs Medizin
der Philipps-Universität Marburg

Der Einfluss von Immunsuppression auf den peri- und postoperativen Verlauf in der operativen Versorgung der distalen Radiusfraktur

Eine retrospektive Studie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Svea Dannenberg

aus Hannover

Marburg, 2018

Angenommen vom Fachbereich der Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

30.01.2018

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches.

Dekan: Herr Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent : Herr Prof. Dr. med. Michael Frink

1. Korreferent : Herr Prof. Dr. med. Thomas Wündisch

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Die distale Radiusfraktur	1
1.1.1 Epidemiologie und Pathogenese	1
1.2 Klassifikationen der distalen Radiusfraktur	2
1.3 Klinik und Diagnostik.....	7
1.3.1 Klinik.....	7
1.3.2 Diagnostik.....	8
1.4 Therapieoptionen	8
1.4.1 Konservative Therapieverfahren.....	9
1.4.2 Operative Therapieverfahren.....	9
1.5 Allgemeine Komplikationen nach der Versorgung einer distalen Radiusfraktur ..	15
1.5.1 Nervenirritationen	16
1.5.2 Komplexes Regionales Schmerzsyndrom (CRPS).....	17
1.5.3 Infektionen.....	18
1.5.4 Ausheilung in Fehlstellung.....	18
1.5.5 Irritation und Ruptur der Beugesehnen oder Strecksehnen.....	18
1.5.6 Komplikationen durch das Implantat.....	19
1.6 Immunsuppression.....	19
1.6.1 Definition Immunsuppression	19

1.6.2	Glukokortikoide.....	20
1.6.3	Methotrexat	23
1.6.4	Tamoxifen.....	24
1.6.5	Ciclosporin.....	25
1.6.6	Mycophenolat	25
1.6.7	Sulfasalazin	25
1.6.8	5-Fluoruracil	25
1.6.9	Infliximab	26
1.6.10	Radiatio.....	26
1.6.11	Leukozytopenie.....	27
1.6.12	Splenektomie	27
1.7	Wundheilung	28
2	Material und Methoden	33
2.1	Untersuchungskollektiv	33
2.2	Methoden der Datenanalyse	33
2.2.1	Identifikation der Indexgruppe	33
2.2.2	Identifikation der Vergleichsgruppe	34
2.3	Datenerhebung	36
2.4	Dokumentation postoperativer Komplikationen.....	38
2.5	Statistische Analyse	39
2.5.1	Statistische Testverfahren	40
3	Ergebnisse.....	42
3.1	Überblick über das Gesamtkollektiv.....	42
3.1.1	Größe Gesamtkollektiv und Geschlechterverteilung.....	42
3.1.2	Alter	42

3.1.3	Raucherstatus	43
3.1.4	Regelmäßiger Alkoholkonsum.....	43
3.1.5	Body Mass Index	44
3.1.6	Charlson Comorbidity Index	45
3.1.7	Medikamente.....	46
3.1.8	Frakturklassifikation nach der AO.....	47
3.2	Immunsuppression.....	48
3.3	Krankenhausaufenthalt und postoperativer Verlauf	50
3.3.1	Präklinische Zeit	50
3.3.2	Tage bis Operation.....	51
3.3.3	Anästhesieverfahren.....	53
3.3.4	Perioperative Antibiotikagabe.....	53
3.3.5	OP Technik.....	53
3.3.6	OP Dauer	54
3.3.7	Postoperativer Schmerzmittelbedarf.....	55
3.3.8	Nicht-Opioide.....	56
3.3.9	Opioide	56
3.3.10	Laborparameter	56
3.3.11	Stationärer Aufenthalt	59
3.3.12	Komplikationen	59
3.3.13	Clavien Dindo Klassifikation.....	61
4	Diskussion	62
4.1	Fragestellung	62
4.2	Kernaussagen der Arbeit	62
4.3	Die distale Radiusfraktur und Immunsuppression.....	63

4.4	Komplikationen der distalen Radiusfraktur.....	63
4.5	Immunsuppressive Medikamente als Risikoprofil im peri- und postoperativen Setting.....	64
4.6	Einfluss auf die Wundheilung	66
4.7	Wundheilung und mögliche Confounder	68
4.7.2	Aktuelle Daten zum Einfluss von Immunsuppressiva auf Wundheilung.....	69
4.8	Stationärer Aufenthalt und Immunsuppression	71
4.9	Limitation der Arbeit	71
4.10	Ausblick.....	72
5	Zusammenfassung	74
6	Abstract	76
7	Literaturverzeichnis.....	78
8	Anhang	98
8.1	Danksagung.....	107
8.2	Verzeichnis der akademischen Lehrer	107
8.3	Ehrenwörtliche Erklärung	107

Abkürzungsverzeichnis

ASA: American Society of Anaesthesiologists

AP-1: Aktivierungsprotein-1

CCI: Charlson Comorbidity Index

CD: Cluster of Differentiation

CMV: Cytomegalievirus

CRP: C-reaktives Protein

CRPS: Chronic Regional Pain Syndrom

DASH: Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand

df: Degrees of freedom

EBV: Epstein-Barr-Virus

EULAR: European League Against Rheumatism

GM-CSF: Granulozyten-Monozyten-Kolonie Stimulierender Faktor

HIV: Humanes Immundefizienzvirus

I: Index

IBM: International Business Machines Corporation

ICD – 10 GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification

IFN- γ : Interferon- γ

Ig: Immunglobulin

IL-2: Interleukin-2

IL-4: Interleukin-4

IGF-1: Insulin like Growth Factor 1

M: Match

Mg: Milligramm

Min.: Minuten

NF-AT: Nuclear Factor of Activated T- Cells

NK-FB: Nukleärer Faktor B

OPSI: Overwhelming Post Splenectomy Infection

RABBIT: Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie

RKI: Robert-Koch-Institut

SPSS: Statistical Package for Social Science“

Stat.: Stationär

TGF β : Tumor Growth Factor Beta

TIVA: Totale Intravenöse Anästhesie

TNF- α : Tumor Necrosis Factor Alpha

3 E: Evidenz, Expertise, Austausch/Exchange

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Colles Fraktur (1) und Smith Fraktur (2)	3
Abbildung 2: Klassifikation der distalen Radiusfraktur nach AO	5
Abbildung 3: Frykman-Klassifikation der distalen Radiusfraktur	6
Abbildung 4: Melone-Klassifikation der distalen Radiusfraktur	7
Abbildung 5: Methoden der Kirschnerdrahtosteosynthese	11
Abbildung 6: Anteroposteriore und laterale Röntgenaufnahme der Kapandji- Technik zur Versorgung einer distalen Radiusfraktur	11
Abbildung 7: Schemazeichnung der Versorgung einer distalen Radiusfraktur mittels Fixateur externe in Kombination mit Kirschnerdrähten.....	12
Abbildung 8: Postoperative Röntgenbilder einer dorsalen Plattenosteosynthese (AO 23 C3, linkes Bild) und einer palmaren Plattenosteosynthese (AO 23 A3, rechtes Bild)	14
Abbildung 9: Kreisdiagramm Altersverteilung Indexgruppe	42
Abbildung 10: Kreisdiagramm Altersverteilung Matchgruppe	43
Abbildung 11: Balkendiagramm Raucherstatus Indexgruppe und Matchgruppe	43
Abbildung 12: Balkendiagramm regelmäßiger Alkoholkonsum Indexgruppe und Matchgruppe	44
Abbildung 13: Kreisdiagramm Body Mass Index Indexgruppe	45
Abbildung 14: Kreisdiagramm Body Mass Index Matchgruppe	45
Abbildung 15: Balkendiagramm Charlson Comorbidity Index Verteilung Indexgruppe und Matchgruppe in Prozent.....	46
Abbildung 16: Balkendiagramm Anzahl Medikamente Indexgruppe und Matchgruppe	47
Abbildung 17: Kreisdiagramm AO-Frakturklassifikation Indexgruppe	47
Abbildung 18: Kreisdiagramm AO-Frakturklassifikation Matchgruppe.....	48
Abbildung 19: Kreisdiagramm Grund der Immunsuppression	49
Abbildung 20: Kreisdiagramm Verteilung der immunsupprimierenden Medikamente.....	50
Abbildung 21: Kreisdiagramm operatives Verfahren Indexgruppe.....	54
Abbildung 22: Kreisdiagramm operatives Verfahren Matchgruppe.....	54

Abbildung 23: Balkendiagramm OP Dauer Indexgruppe und Matchgruppe	55
Abbildung 24: postoperativer Analgetikabedarf nach WHO-Stufenplan	56
Abbildung 25: Balkendiagramm präoperativer Leukozytenwert.....	57
Abbildung 26: Balkendiagramm postoperativer Leukozytenwert	57
Abbildung 27: Balkendiagramm präoperativer CRP-Wert	58
Abbildung 28: Balkendiagramm postoperativer CRP-Wert.....	58
Abbildung 29: Balkendiagramm stationärer Aufenthalt Indexgruppe und Matchgruppe	59
Abbildung 30: Balkendiagramm Komplikationen Indexgruppe und Matchgruppe in Prozent.....	60
Abbildung 31: Balkendiagramm Kategorien postoperative Komplikationen Indexgruppe und Matchgruppe.....	60
Abbildung 32: Clavien-Dindo Klassifikation Indexgruppe	61
Abbildung 33: Clavien-Dindo Klassifikation Matchgruppe	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Distale Radiusfraktur Komplikationsraten	15
Tabelle 2: Komplikationsraten und Fallnummern in aktuellen Publikationen	16
Tabelle 3: Normaler Wundheilungsprozess	28
Tabelle 4: Faktoren, die die Wundheilung beeinflussen	30
Tabelle 5: Charlson Comorbidity Index Scoring System	35
Tabelle 6: Clavien-Dindo Klassifikation	38
Tabelle 7: Präklinische Zeit Indexgruppe	51
Tabelle 8: Präklinische Zeit Matchgruppe	51
Tabelle 9: Tage bis zur Operation Indexgruppe	52
Tabelle 10: Tage bis zur Operation Matchgruppe	52
Tabelle 11: Infektionen und Wundheilungsstörungen unter unterbrochener beziehungsweise fortgeführter	67
Tabelle 12: Zusammenfassung von Studien zu Wundheilung und Immunsuppressiva	70
Tabelle 13: Deskriptive Statistik	98
Tabelle 14: Kolmogorov-Smirnov-Test Statistik für den BMI Indexgruppe und Matchgruppe	98
Tabelle 15: T-Test Statistik für den BMI Indexgruppe und Matchgruppe	99
Tabelle 16: T-Test Korrelationen für den BMI Indexgruppe und Matchgruppe	99
Tabelle 17: T-Test Statistik für den BMI Indexgruppe und Matchgruppe	99
Tabelle 18: T-Test Statistik für den BMI Indexgruppe und Matchgruppe	99
Tabelle 19: Kolmogorov-Smirnov-Test Statistik für das Alter Indexgruppe und Matchgruppe	99
Tabelle 20: T-Test Statistik für das Alter Indexgruppe und Matchgruppe	100
Tabelle 21: T-Test Korrelationen für das Alter Indexgruppe und Matchgruppe	100
Tabelle 22: T-Test Statistik für das Alter Indexgruppe und Matchgruppe	100
Tabelle 23: T-Test Statistik für das Alter Indexgruppe und Matchgruppe	100
Tabelle 24: Wilcoxon-Test für den CCI Indexgruppe und CCI Matchgruppe	100

Tabelle 25: Kolmogorov-Smirnov-Test für die Medikamente Indexgruppe und Matchgruppe	100
Tabelle 26: T-Test Statistik für die Medikamente Indexgruppe und Matchgruppe	101
Tabelle 27: T-Test Korrelationen für die Medikamente Indexgruppe und Matchgruppe	101
Tabelle 28: T-Test Statistik für die Medikamente Indexgruppe und Matchgruppe	101
Tabelle 29: T-Test Statistik für die Medikamente Indexgruppe und Matchgruppe	101
Tabelle 30: McNemar-Test für die präoperative Zeit Indexgruppe und Matchgruppe	102
Tabelle 31: Kolmogorov-Smirnov-Test Statistik für die Tage bis OP Indexgruppe und Matchgruppe	102
Tabelle 32: T- Test Statistik für die Anzahl der Tage bis OP Indexgruppe und Matchgruppe	102
Tabelle 33: T- Test Korrelationen für die Anzahl Tage bis OP Indexgruppe und Matchgruppe	103
Tabelle 34: T-Test Statistik für die Anzahl der Tage bis OP Indexgruppe und Matchgruppe	103
Tabelle 35: T-Test Statistik für die Anzahl der Tage bis OP Indexgruppe und Matchgruppe	103
Tabelle 36: Kolmogorov-Smirnov-Test Statistik für die OP Minuten Indexgruppe und Matchgruppe	103
Tabelle 37: T-Test Statistik für die OP Minuten Indexgruppe und Matchgruppe.....	103
Tabelle 38: T-Test Korrelationen für die OP Minuten Indexgruppe und Matchgruppe	104
Tabelle 39 : T-Test Statistik für die OP Minuten Indexgruppe und Matchgruppe.....	104
Tabelle 40: T-Test Statistik für die OP Minuten Indexgruppe und Matchgruppe.....	104
Tabelle 41: Kolmogorov-Smirnov-Test Statistik für den stationären Aufenthalt Indexgruppe und Matchgruppe.....	104
Tabelle 42: T-Test Statistik für den stationären Aufenthalt Indexgruppe und Matchgruppe	105
Tabelle 43: T-Test Korrelationen für den stationären Aufenthalt Indexgruppe und Matchgruppe	105

Tabelle 44: T-Test Statistik für den stationären Aufenthalt Indexgruppe und Matchgruppe	105
Tabelle 45: T-Test Statistik für den stationären Aufenthalt Indexgruppe und Matchgruppe	105
Tabelle 46: McNemar- Test Statistik für Komplikationen Indexgruppe und Matchgruppe	105
Tabelle 47: Wilcoxon Test für Tage bis OP Indexgruppe und Matchgruppe.....	106
Tabelle 48: Wilcoxon Test für Minuten bis OP Indexgruppe und Matchgruppe	106
Tabelle 49: Wilcoxon Test für stationärer Aufenthalt Indexgruppe und Matchgruppe.....	106

1 Einleitung

Durch die zu beobachtenden demographischen Veränderungen, nimmt die distale Radiusfraktur im medizinischen Alltag an Bedeutung zu, da sie gehäuft in der älteren Bevölkerung vorkommt. Bis zum Jahr 2050 wird die deutsche Bevölkerung gegenüber 2013 mit 80,8 Millionen Einwohnern vermutlich um 16,6 % auf 67,6 Millionen Einwohner (kontinuierliche Entwicklung bei schwächerer Zuwanderung), beziehungsweise 73,1 Millionen Einwohner (kontinuierliche Entwicklung bei stärkerer Zuwanderung) geschrumpft sein. Dabei kommt es zu einer stetigen Erhöhung des alten bis sehr alten Anteil in der Gesellschaft mit einer kontinuierlichen Abnahme an jungen Menschen (118). In ähnlichem Maße wie der demographische Wandel vermehrt an Relevanz gewinnt, sind Erkrankungen, die mit einer Immunsuppressionstherapie behandelt werden, maßgeblicher Bestandteil des medizinischen Alltags. Diese Patienten, deren Immunsystem als supprimiert einzustufen ist, nehmen in der medizinischen Versorgung oftmals eine Sonderstellung ein. Bei dieser Patientengruppe wird die Indikation zur Operation zurückhaltend gestellt, da ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen befürchtet wird. Vor allem in der Versorgung der distalen Radiusfraktur kann sich dieser Aspekt als bedeutungsvoll erweisen. Seit der Einführung der winkelstabilen Plattensysteme wird eine steigende Tendenz in der operativen Versorgung im Vergleich zur konservativen Therapie beobachtet (96, 183). Ob aber durch eine Immunsuppression ein komplikationsreicher peri- oder postoperativer Verlauf zu erwarten ist, ist bisher nicht eindeutig geklärt.

1.1 Die distale Radiusfraktur

1.1.1 Epidemiologie und Pathogenese

Die distale Radiusfraktur stellt die häufigste aller Knochenfrakturen des Menschen dar. Bei über 65-jährigen Patienten macht sie 18 %, bei Kindern unter 18 Jahren 25 % aller Frakturen aus (113). In Deutschland ereignen sich circa 200.000 distale

Radiusfrakturen pro Jahr (149). Bei über 35-jährigen liegt die Inzidenz bei Frauen bei 370/100.000 Fällen pro Jahr und bei Männern bei 90/100.000 Fällen pro Jahr (119). Dieses entspricht in dieser Altersgruppe einer Relation der Häufigkeit der Fraktur von Frauen zu Männern von 4:1. Laut einer schwedischen Studie steigt dieses Verhältnis mit zunehmendem Alter auf 7:1 (3). Generell erhöht sich mit einem fortgeschrittenen Alter das Risiko für eine distale Radiusfraktur. Ab einem Alter von 50 Jahren liegt das Risiko bei Frauen eine distale Radiusfraktur zu erleiden bei 15 % und bei Männern bei 2 % (33). Epidemiologisch betrachtet haben sich somit zwei Häufigkeitsgipfel gebildet: Im Kindesalter bei circa zehn Jahren und im Erwachsenenalter bei circa 60 Jahren (131, 189). Der zweite Häufigkeitsgipfel der Radiusfraktur ist durch eine Vielzahl an Umständen bedingt, die mit fortschreitendem Alter auftreten. Eine erhöhte Sturzneigung, kardiovaskuläre, neurologische und Stoffwechselerkrankungen sowie die Alters- und postmenopausale Osteoporose als endogene Faktoren, stellen die Hauptrisikofaktoren für das Erleiden einer distalen Radiusfraktur dar (121). Eine verminderte Knochendichte konnte als statistisch signifikanter Risikofaktor identifiziert werden, welcher sich in einen direkten Zusammenhang mit der Schwere der distalen Radiusfraktur bringen lässt (32, 180). Aufgrund der sich verändernden Altersstruktur unserer Gesellschaft wird die Häufigkeit der distalen Radiusfraktur mutmaßlich bis zum Jahre 2030 nochmals um circa 30 % zunehmen (107). Diese Tatsache wird erhöhte Kosten und bedeutende Einschränkungen für den Patienten und das Gesundheitssystem zur Folge haben. Im amerikanischen Gesundheitssystem wurden im Jahr 2007 jährlich circa 170 Millionen Dollar für die Versorgung der distalen Radiusfraktur aufgewendet. Eine jährlich steigende Tendenz ist mit großer Sicherheit zu erwarten (51, 148).

1.2 Klassifikationen der distalen Radiusfraktur

Es existieren zahlreiche Klassifikationen zur Einteilung der distalen Radiusfraktur. Prinzipiell kann man Radiusfrakturen nach folgenden Kriterien klassifizieren:

1. Pathogenese
2. Richtung der Dislokation

3. Röntgenmorphologie
4. Gelenkbeteiligung
5. Beteiligung Ulna/Carpus
6. Offen oder geschlossen
7. Posttraumatische Stabilität

1.2.1.1 Klassifikation nach Colles und Smith

Erstmals wurden die Frakturen des Radius bezüglich ihrer Lokalisation, klinischen Ausprägung und vor allem ihrer Pathogenese, in der Mitte des neunzehnten Jahrhunderts von Abraham Colles (123) und Robert William Smith beschrieben. Die mit einer Häufigkeit von 90 % auftretende Colles Fraktur ist durch einen Fall auf die dorsal extendierte Hand und der Dislokation eines Knochenfragmentes nach dorsal charakterisiert. Ein Sturz auf die volar flektierte Hand verursacht die nach Smith benannte Fraktur mit Dislokation eines Knochenfragments nach palmar (106). Bei beiden Frakturtypen werden zudem die intraartikuläre und extraartikuläre Lokalisation unterschieden.

Abbildung 1: Colles Fraktur (1) und Smith Fraktur (2)



1.2.1.2 Klassifikation der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO)

In Deutschland wird standardmäßig die Klassifikation der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO) verwendet. Sie untergliedert die distale Radiusfraktur

anhand ihrer Beziehung zu der Gelenkfläche in extraartikulär (A), teilweise intraartikulär (B) und vollständig intraartikulär (C).

Typ A: extraartikulär

- A1 extraartikuläre Fraktur der Ulna, Radius intakt
- A2 extraartikuläre Fraktur des Radius, einfach und impaktiert
- A3 extraartikuläre Fraktur des Radius mehrfragmentär

Typ B: teilweise intraartikulär

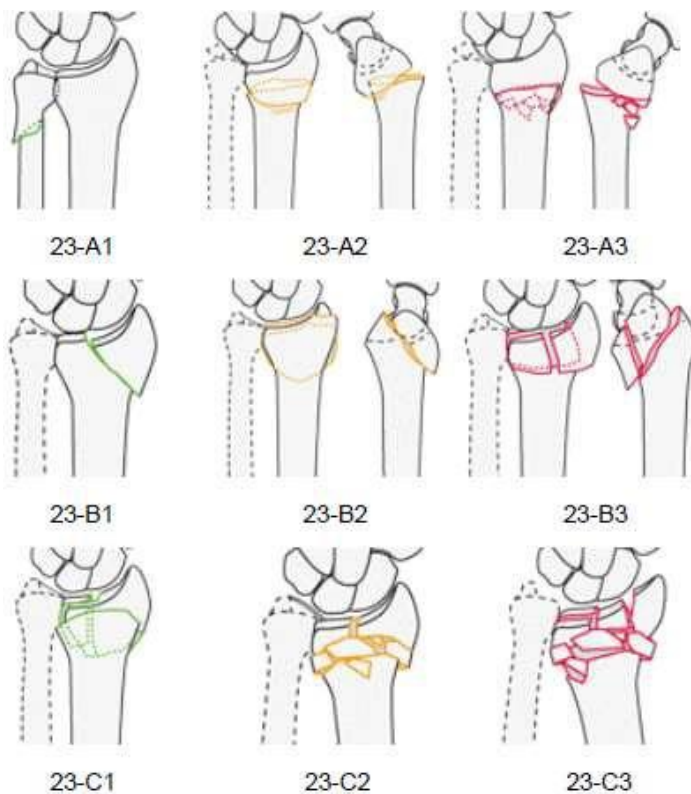
- B1 partiell artikuläre Fraktur des Radius, sagittal
- B2 partiell artikuläre Fraktur des Radius, dorsale Kante (Barton)
- B3 partiell artikuläre Fraktur des Radius, palmare Kante (reversed

Barton, Goyrand-Smith II)

Typ C: vollständig intraartikulär

- C1 vollständig artikuläre Fraktur des Radius, artikulär einfach, metaphysär einfach
- C2 vollständig artikuläre Fraktur des Radius, artikulär einfach, metaphysär mehrfragmentär
- C3 vollständig artikuläre Fraktur des Radius, mehrfragmentär

Abbildung 2: Klassifikation der distalen Radiusfraktur nach AO

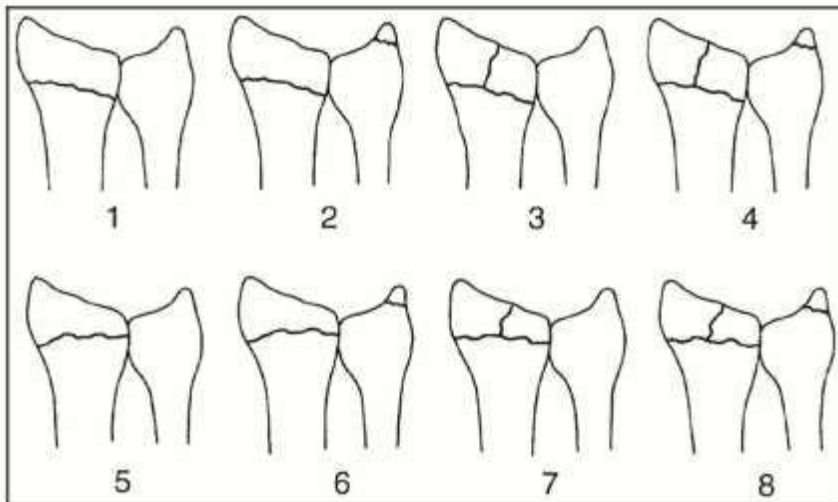


(45, 110)

1.2.1.3 Klassifikation nach Frykman

Das Konzept der Frykman-Klassifikation berücksichtigt die Betroffenheit der Radio-Ulnar und Radio-Karpal Gelenke sowie die An- oder Abwesenheit einer Ulnafraktur und unterscheidet dabei 8 Gruppen. Typ I und II (mit Abriss des Processus styloideus ulnae) beschreiben extraartikuläre Frakturen. Typ III und IV (mit Abriss des Processus styloideus ulnae) beziehen sich auf die Beteiligung der radiokarpalen Gelenkfläche, wohingegen sich Typ V und VI (mit Abriss des Processus styloideus ulnae) auf eine Beteiligung der radio-ulnaren Gelenkfläche bezieht. Typ VII und VIII (mit Abriss des Processus styloideus ulnae) beziehen sich sowohl auf das Radio-Ulnar- als auch auf das Radiokarpalgelenk. In diesem Klassifikationskonzept steigt die Schwere der Verletzung mit ansteigender Gruppenzahl (55).

Abbildung 3: Frykman-Klassifikation der distalen Radiusfraktur

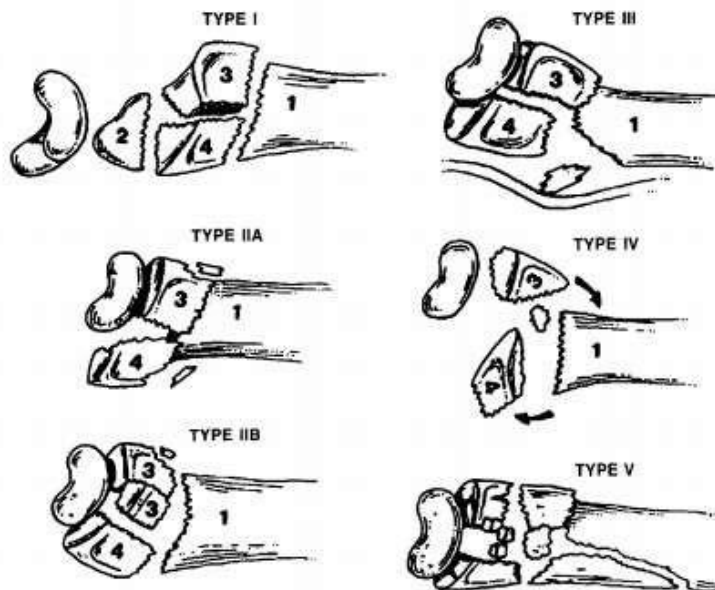


(168)

1.2.1.4 Klassifikation nach Melone

Die Klassifikation nach Melone eignet sich ausschließlich zur Beschreibung von komplexen intraartikulären Frakturen des distalen Radius und beschreibt dabei genau die Lokalisation der Frakturfragmente. Der distale Radius wird dabei in 4 Fragmente aufgeteilt. Diese bestehen aus dem proximalen Radius, dem Processus styloideus radii und dem dorsomedialen und ventromedialen Fragment des distalen Radius. Die Typ I Fraktur stellt die stabile, nicht dislozierte intraartikuläre Fraktur dar. Die Typ II Fraktur beschreibt eine instabile Fraktur mit Dislokation des medialen Fragments. Die Bezeichnung A bezieht sich dabei auf das ventrale Fragment; die Bezeichnung B auf das dorsale Fragment. Die Typ III Fraktur entspricht der Typ II Fraktur, beinhaltet jedoch einen ins Flexor-Kompartiment dislozierten Radiuschaft. Die Typ IV Fraktur bezeichnet eine Mehrfragmentfraktur, die erheblich eingestaucht ist. Die medialen Fragmente sind dabei disloziert und derotiert (108).

Abbildung 4: Melone-Klassifikation der distalen Radiusfraktur



(168)

1.3 Klinik und Diagnostik

1.3.1 Klinik

Klinisch imponiert die distale Radiusfraktur mit Schwellung und Schmerzen, vor allem bei Bewegung. Oftmals liegt eine sichtbare Fehlstellung sowie ein Kraft- und Funktionsverlust der betroffenen Seite vor. Typisch sind die sogenannten Bajonette- oder Fourchette-Fehlstellungen. Die Bajonette-Fehlstellung beschreibt dabei eine prominente, nach dorsal dislozierte distale Ulna mit einer Fehlstellung nach radial (4). Die Fourchette-Fehlstellung fällt nach dorsal aus durch eine Dislokation des frakturierten Radius zur Streckseite (111). Weiterhin können durch die Nähe der Bruchlinie zur arteriellen und nervalen Versorgung Sensibilitätsstörungen und Durchblutungsstörungen entstehen, weshalb eine neurologische Untersuchung sowie die Überprüfung einer regelrechten Durchblutung zum Basismanagement der distalen Radiusfraktur gehören. Sind ausgedehnte, geschlossene Weichteilschäden vorhanden, ist stets an die Entwicklung eines Kompartmentsyndroms zu denken.

1.3.2 Diagnostik

Die Diagnostik umfasst nach einer vollständigen Anamnese, der Inspektion und Untersuchung, in erster Linie die radiologische Bildgebung (111). Zur Diagnosesicherung der distalen Radiusfraktur ist ein Röntgenbild des Handgelenkes in 2 Ebenen in Schulterabduktion von 90°, bei Beugung des Ellenbogens in Mittelstellung in 90° nötig (144). Besteht der Verdacht auf ausgeprägte Weichteilbeziehungsweise ligamentäre, carpale oder scaphoide Begleitverletzungen oder soll eine genaue Betrachtung der Gelenkflächenkongruenz stattfinden, können CT und in seltenen Fällen MRT als ergänzende diagnostische Mittel herangezogen werden (45).

1.4 Therapieoptionen

Das Ziel der Therapie der distalen Radiusfraktur besteht in erster Linie in der Rekonstruktion der anatomischen Strukturen als Grundlage für eine Wiederherstellung der Funktion in allen Bewegungsebenen. Weiterhin sollte die Schmerzfreiheit des Patienten sowie die Vermeidung von Komplikationen angestrebt werden (172). Die Wahl des definitiven Therapieverfahrens; konservativ oder operativ, orientiert sich an verschiedenen Gesichtspunkten. Maßgeblichen Einfluss nehmen der Frakturtyp, vorliegende Begleiterkrankungen, das biologische Alter, der Allgemeinzustand und die Funktionsansprüche des Patienten. Als Indikation zur konservativen Therapie gelten folgende Befunde: Stabile extraartikuläre Frakturen, nicht oder gering dislozierte, intraartikuläre Frakturen, primär reponierbare und retinierbare Frakturen mit Instabilitätskriterien, die Ablehnung einer vorgeschlagenen Therapie durch den Patienten und lokale oder allgemeine Kontraindikationen gegen die Operation (45). Als Indikation zur operativen Behandlung gelten instabile Frakturen, dislozierte intraartikuläre Frakturen, Frakturen mit geschlossenem Weichteilschaden 2ten und 3ten Grades, offene Frakturen 2ten und 3ten Grades, traumatische Nervus medianus Kompression, begleitende Gefäß- und/oder Nervenverletzungen, erfolglose konservative Repositions- und Retentionsversuche, dislozierte Smith-Frakturen, akute Durchblutungsstörungen nach Reposition und komplexe Begleitverletzungen des Handgelenkes und der Handwurzel. Als relative Indikation zur Operation

werden operationspflichtige Zusatzverletzungen, Serienverletzungen der oberen Extremität, beidseitige Verletzungen, Mehrfachfrakturen, spezielle berufliche oder funktionelle Ansprüche oder der ausdrückliche Wunsch des Patienten angesehen (45). Grundsätzlich stehen verschiedene Behandlungsverfahren zur Verfügung, die im Weiteren genauer beschrieben werden sollen: das konservative Verfahren, die Kirschnerdrahtosteosynthese, der Fixateur externe, die Plattenosteosynthese (palmar und dorsal) und die Kombination dieser Verfahren (195).

1.4.1 Konservative Therapieverfahren

Ein konservatives Therapievorgehen kann bei einer nicht dislozierten Fraktur durch eine einfache Gipsanlage oder Ruhigstellung in einer Schiene erfolgen. Bei gering dislozierten Frakturen muss eine Reposition stattfinden, die üblicherweise mit dem sogenannten Mädchenfänger und gleichzeitiger manueller Reposition durchgeführt wird. Die Fraktur wird anschließend ebenfalls in einem Gips- oder Schienenverband fixiert (115). Zur Kontrolle und Dokumentation der immobilisierten Fraktur ist anschließend eine Röntgenaufnahme in dorsal- posteriorem und lateralem Strahlengang nötig (172). Aus verschiedenen Arbeiten geht hervor, dass sich die konservative Therapie in Bezug auf radiologische Ergebnisse als nachteilig gegenüber der operativen Therapie erweist. Unterschiede im Bewegungsausmaß konnten zwischen konservativem oder operativem Therapieverfahren nicht festgestellt werden (40, 152). Jedoch zeichnet sich die konservative Therapie durch ihren komplikationsärmeren Verlauf aus (6, 99).

1.4.2 Operative Therapieverfahren

Für die distale Radiusfraktur bestehen neben konservativen Therapieansätzen ebenso operative Therapieverfahren. Innerhalb der letzten 15 Jahre hat in der operativen Versorgung ein Paradigmenwechsel stattgefunden. In einer Umfrage von 2002 wurde die Mehrzahl der distalen Radiusfrakturen noch konservativ oder mittels Kirschnerdrähten oder Fixateur externe versorgt, während heutzutage die winkelstabile Plattenosteosynthese als Mittel der Wahl ihren Einsatz findet (86, 135, 138, 146). Die Wahl des Therapieverfahrens variiert dennoch von Operateur

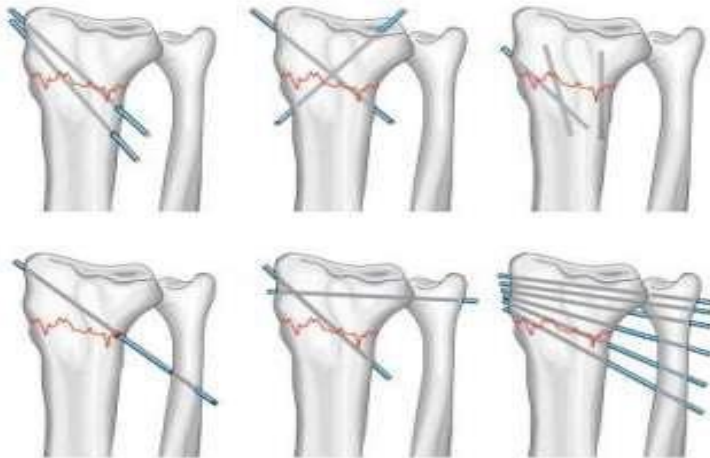
zu Operateur und ist ebenfalls von den Grundvoraussetzungen des Patienten abhängig. Dabei spielen der Allgemeinzustand des Patienten, bestehende Komorbiditäten, die Qualität des Knochens, geschlossene und offene Weichteilverletzungen, Begleitverletzungen und die Compliance des Patienten eine Rolle. Generell ist festzuhalten, dass die winkelstabile Plattenosteosynthese in vielen Fällen als erste Therapieoption gewählt wird, da sich in Studien gute Langzeitergebnisse in Hinblick auf Funktionalität, Belastbarkeit und radiologische Resultate ergeben haben (72). Außerdem erweist sich gerade bei der osteosynthetischen Versorgung mittels Platten die Möglichkeit einer frühfunktionellen Beübung als vorteilhaft (186). Im Allgemeinen imponiert die operative Therapie gegenüber der konservativen durch ein besseres radiologisches Outcome und erhöhte Griffstärke, zeigt jedoch vermehrt Komplikationen bei älteren Menschen. Demzufolge ist gerade beim älteren Patienten sorgfältig abzuwägen, welches Verfahren Anwendung findet (31).

1.4.2.1 Osteosyntheseverfahren

1.4.2.1.1 Kirschnerdrahtosteosynthese

Die Kirschnerdrahtosteosynthese ist ein halb-invasives Verfahren. Es dient dazu, eine zuvor geschlossen reponierte Fraktur mit möglichst geringem operativem Trauma zu retinieren. In Frage für dieses Verfahren kommen extraartikuläre Frakturen ohne größere Trümmerfragmente (172). Es existieren mehrere Techniken. Bei der Osteosynthese mit Kirschnerdrähten nach Lambotte werden nach geschlossener Reposition der Fraktur zwei Kirschnerdrähte über dem Processus styloideus radii, die Frakturzone überbrückend, in die Gegenseite der Kortikalis des Radius proximal verankert. Drei Kirschnerdrähte hingegen werden bei dem Osteosyntheseverfahren nach Kapandji verwendet. Diese werden dorsoradial direkt in den Frakturspalt eingebracht. Die distale Metaphyse wird dann über die distalen Schäfte der Drähte reponiert (171). Das Risiko für die Entwicklung eines Komplexen Regionalen Schmerzsyndroms (CRPS) und einer Bohrlochinfektion wird bei diesem Verfahren am geringsten eingeschätzt (128).

Abbildung 5: Methoden der Kirschnerdrahtosteosynthese



(71)

Abbildung 6: Anteroposteriore und laterale Röntgenaufnahme der Kapandji-Technik zur Versorgung einer distalen Radiusfraktur



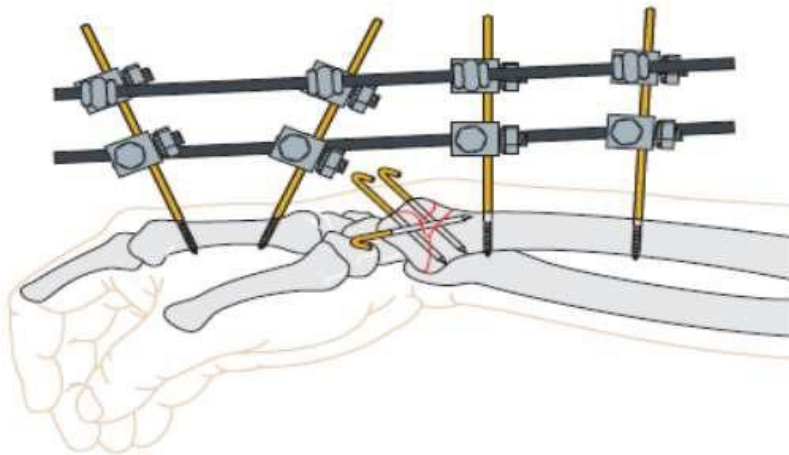
(95)

1.4.2.1.2 Fixateur externe

Der Fixateur externe kommt bei der Versorgung komplexer Frakturen oder offener Frakturen des Radius zum Einsatz und ist das primäre Verfahren bei einem zweizeitigen operativen Vorgehen (zum Beispiel bei Polytrauma). Das Prinzip des Fixateurs externe beruht auf der Übertragung von auf den Radius wirkenden

Kräfte. Die Reposition und Fixation erfolgt durch Ligamentotaxis. Primär werden Gelenküberbrückende von den nicht-Gelenküberbrückenden Verfahren unterschieden. Beim Gelenküberbrückenden Verfahren werden je ein Schraubennagel im Bereich des distalen Radius sowie des Os metakarpale II oder III positioniert. Diese werden mit Verbindungsstäben fixiert (171). Oftmals wird dieses Verfahren mit Kirschnerdrähten kombiniert (186). Als nachteilig erweist sich hierbei, dass eine Übungsbeweglichkeit für das Handgelenk nicht besteht und somit eine langwierige Rehabilitationszeit folgen kann (145). Nichtgelenküberbrückende Verfahren können hierbei einen Vorteil bieten. Bei dieser Variante werden die Schraubennägel in die Diaphyse und in die Metaphyse des Radius implantiert und stabilisieren somit den Frakturspalt, überragen jedoch nicht das Handgelenk (171). Diese Form der osteosynthetischen Versorgung ist jedoch nur wenigen Frakturtypen vorbehalten und findet daher selten Anwendung.

Abbildung 7: Schemazeichnung der Versorgung einer distalen Radiusfraktur mittels Fixateur externe in Kombination mit Kirschnerdrähten



(136)

1.4.2.1.3 Winkelstabile Plattenosteosynthese

Die osteosynthetische Frakturversorgung mittels winkelstabiler Platten ermöglicht durch die offene Reposition eine genaue Visualisierung des Frakturspalts; somit die Möglichkeit einer exakten Wiederherstellung der anatomischen Verhältnisse und eine sichere Retention. Die gipsfreie Nachbehandlung ermöglicht es dem Patienten sich frühzeitig auf die postoperative Physio- und Rehatherapie

konzentrieren zu können (171). Winkelstabile Plattensysteme sind gekennzeichnet durch eine feste Schraubverbindung zwischen Schraubkopf und Platte. Die Lastübertragung vom Knochen auf die Platte erfolgt so über die Schraube, die im Sinne eines tragenden Balkens fungiert (93). Es bestehen zwei gängige Verfahren der Plattenosteosynthese, die sich durch ihren Zugang von dorsal oder von palmar unterscheiden (172). Die palmare Plattenosteosynthese erweist sich in einigen Merkmalen, wie beispielsweise den radiologischen und funktionellen Ergebnissen als vorteilhaft gegenüber anderen operativen Verfahren (196). Dennoch sollte die Wahl des definitiven Verfahren vom Frakturtyp, der Erfahrung des Chirurgen und den zur Verfügung stehenden Platten abhängig gemacht werden (42, 196).

1.4.2.1.4 Dorsale Plattenosteosynthese

Als eines der ersten Verfahren, bei denen osteosynthetisches Material verwendet wird, existiert die dorsale Plattenosteosynthese. Bei dieser Art der Versorgung wird ein operativer Zugang von der Streckseite aus gewählt. Dabei wird das Retinaculum extensorum digitorum durchtrennt, das die Sehnen der Extensoren enthält und anschließend die Platte über dem Frakturspalt befestigt. Durch die dadurch geschaffene unmittelbare Nähe der Sehnen der Extensoren zu den Platten, werden im Gegensatz zur palmaren Plattenosteosynthese vermehrt Irritationen und Rupturen der Strecksehnen beobachtet. Es besteht jedoch ein geringeres Risiko für das Entstehen einer Neuropathie und eines Karpaltunnelsyndroms als bei alternativen operativen Verfahren (183).

1.4.2.1.5 Palmare Plattenosteosynthese

Als weitere operative Alternative bietet die palmare winkelstabile Plattenosteosynthese eine gute Kontrolle der Reposition. Bevor winkelstabile Platten eingeführt wurden, war diese Art der Versorgung den Flexionsfrakturen und B3-Frakturen vorbehalten. Seit der Verfügbarkeit winkelstabiler Plattensysteme jedoch hat sich die Vielfältigkeit der Anwendbarkeit ausgeweitet. Über einen Hautschnitt wird der Zugang von volar geschaffen. Nach der Darstellung vom Nervus medianus und den Sehnen des Musculus flexor pollicis longus und des Musculus carpi radialis, erfolgt die Präparation bis auf den Musculus pronator

quadratus. Nachdem dieser anschließend teilweise abgesetzt worden ist, wird die Fraktur reponiert und das Osteosynthesematerial wird implantiert (83). Die Winkelstabilität ermöglicht, auch bei fehlender dorsaler Abstützung, eine langfristige Unterstützung der Gelenkfläche bis die Fraktur geheilt ist. Der Zugang von volar und die gute muskuläre Weichteildeckung sind Vorteile der palmaren Plattenosteosynthese (171). Vor allem ältere Patienten, deren verminderte Knochensubstanz einen negativen Einfluss auf das Repositionsergebnis haben kann, profitieren von dem Einsatz der palmaren Plattenosteosynthese. In einer Studie konnte eine Ausheilung in anatomiegerechter Stellung bei über 75-Jährigen Patienten gezeigt werden (120). Ebenso wurde in einer anderen Studie ein besseres funktionelles Outcome bei der Versorgung mit palmarer Plattenosteosynthese als bei Kirschnerdrähten beobachtet (72). Das gute funktionelle Outcome der Plattenosteosynthese wird unter anderem durch den Vorteil des frühestmöglichen Einsatzes von Rehabilitationsmaßnahmen gestützt (74).

Abbildung 8: Postoperative Röntgenbilder einer dorsalen Plattenosteosynthese (AO 23 C3, linkes Bild) und einer palmaren Plattenosteosynthese (AO 23 A3, rechtes Bild)



1.5 Allgemeine Komplikationen nach der Versorgung einer distalen Radiusfraktur

Die allgemeine Komplikationsrate der distalen Radiusfraktur variiert mit einer Häufigkeit von 6%-80 % sehr stark (105). Neben den allgemeinen Komplikationen, die bei einem operativen Eingriff eintreten können, bestehen Komplikationen, die sich abhängig vom jeweiligen Operationsverfahren unterscheiden können. Die folgende Darstellung der Komplikationen soll sich auf die allgemeinen und auf die, die sich typischerweise bei der Anwendung der Plattenosteosynthese ergeben, beschränken. Im Allgemeinen beläuft sich die Komplikationsrate für die palmare winkelstabile Plattenosteosynthese in unterschiedlichen Studien auf 8 %-34 % (15, 74, 100). Die Komplikationsrate für die palmare winkelstabile Plattenosteosynthese wird als allgemein geringer als die der dorsalen eingestuft (187). Die maßgebenden generellen Komplikationen in der Versorgung der distalen Radiusfraktur sind Nervenirritationen, Beuge- und Strecksehnenläsionen, Infektionen, das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS), Komplikationen durch das Implantat sowie Ausheilung in Fehlstellung oder Dislokation (105, 183).

Tabelle 1: Distale Radiusfraktur Komplikationsraten

Verletzung der Bänder (98 %)	Ausheilung in Fehlstellung (5 %)
Arthrose (7-65 %)	Osteomyelitis (4-9 %)
Keloid (3 %)	Dupuytrensche Kontraktur (2-9 %)
Unbekannt (2 %)	Implantat-assoziiert (1.4–26 %)
Pseudarthrose (0.7–4 %)	Nerven-assoziiert (0–17 %)
Bewegungsverlust (0–31 %)	Schmerzsyndrom (0–8 %)
Sehnen (0–5 %)	Verzögerte Frakturheilung (0.7-4 %)
Radioulnare Komplikationen (0-1.3 %)	(105,122)

Tabelle 2: Komplikationsraten und Fallnummern in aktuellen Publikationen

Autoren	Jahr	N	Komplikationsrate (in %)
Soong et al.(154)	2011	594	8
Rozenthal et al.(135)	2006	41	22
Zettl et al.(196)	2009	60	12
Arora et al.(7)	2007	114	27
Rampoldi et al.(130)	2007	90	8
Zettl et al.(197) (49)	2001	49	39

Einen Einfluss auf das Entstehen von besagten Komplikationen haben das Ausmaß und die Morphologie der Fraktur sowie die unterschiedlichen Therapiekonzepte.

1.5.1 Nervenirritationen

Die distale Radiusfraktur selbst oder ihre therapeutischen Versorgung können die umliegenden Nerven irritieren. Aufgrund seiner anatomischen Nähe zum distalen Radius wird der Nervus medianus am häufigsten beeinträchtigt (87). Das posttraumatische oder postoperative Karpaltunnelsyndrom stellt somit eine klinisch relevante Komplikation dar. Das Risiko für die Entwicklung eines Karpaltunnelsyndroms bei Versorgung per Bohrdrahtosteosynthese mit oder ohne Fixateur externe wird als eher gering eingeschätzt, wohingegen die Häufigkeit für das Auftreten eines Karpaltunnelsyndroms nach palmarer Plattenosteosynthese bei 0,5-22 % liegt (122). Zu einem frühen postoperativen Karpaltunnelsyndrom nach palmarer Plattenosteosynthese führen am ehesten eine zu distale Plattenlage und eine unzureichende Rekonstruktion des palmaren Anteils des distalen Radius, da beides zu einem erhöhten Druck im Karpaltunnel führen kann. Als Ursache für eine späte Manifestation eines Karpaltunnelsyndroms werden eine Heilung der Fraktur in Fehlstellung, eine ausgeprägte Kallusformation und eine verlängerte Ruhigstellung in Flexionsstellung des Handgelenks angesehen (98).

1.5.2 Komplexes Regionales Schmerzsyndrom (CRPS)

Das Komplexe Regionale Schmerzsyndrom der Hand ist ein posttraumatisches Schmerzsyndrom, bei dem die Schmerzen und Einschränkungen der Extremität im Vergleich zum normalen Verlauf unangemessen stark und andauernd sind (171). Das CRPS ist auch als Morbus Sudeck, Algodystrophie, Kausalgie und sympathische Reflexdystrophie bekannt (102). In den Symptomenkomplex gehören Hyperalgesie, Hyperästhesie, Asymmetrie der Hauttemperatur, Veränderung der Hautfarbe, Asymmetrie in der Schweißproduktion, Ödem, reduzierte Beweglichkeit, Dystonie, Tremor, Schwäche und Veränderung von Nagel und Haarwachstum (17, 18, 101). Es existiert eine Reihe von Faktoren, die die Entstehung eines CRPS begünstigen. Dazu gehören ein erhöhtes Lebensalter sowie vorbestehende psychiatrische Erkrankungen. Weitere beeinflussbare Faktoren stellen ausgeprägte posttraumatische oder postoperative Schmerzen, ungenügende Analgesie im Allgemeinen und eine eingeschränkte Bewegung des Handgelenks über einen längeren Zeitraum dar. Für die distale Radiusfraktur werden Raten von 8 % bis 35 % angegeben, die aber je nach Versorgungstyp der Fraktur stark variieren können (61). Das höchste Risiko für die Entwicklung eines CRPS besteht für die konservative Behandlung oder die Therapie mit einem Fixateur externe (98). In einer doppelblinden prospektiven multizentrischen Studie wurden 427 distale Radiusfrakturen in Hinblick auf die Häufigkeit des Auftretens eines CRPS untersucht und weiterhin ob der Einsatz von Vitamin C eine positive Auswirkung auf die Entwicklung eines CRPS hat. Es wurde dabei die konservative mit der operativen Therapie verglichen. Es stellte sich heraus, dass in der konservativ behandelten Gruppe 4,5 % der Patienten ein CRPS entwickelten, wohingegen in der operativ behandelten Gruppe 2,1 % ein CRPS entwickelten. Außerdem vermuten die Autoren dieser Studie einen positiven Effekt von Vitamin C auf die Prävention eines CRPS. In der Kohorte der operierten Patientengruppe, die eine Vitamin C Prophylaxe erhielt, wurde kein CRPS beobachtet. Im Gegensatz dazu trat in der Patientengruppe, die keine Vitamin C Prophylaxe erhielt, das CRPS mit einer Häufigkeit von 9 % auf. Aufgrund der kleinen

Untersuchungsgruppen (Vitamin C Gruppe: N: 37, Placebo Gruppe: N: 11) können sich jedoch keine verlässlichen Aussagen machen lassen (199).

1.5.3 Infektionen

Infektionen treten oftmals oberflächlich auf, besonders an den Austrittsstellen von den Bohrdrähten der Kirschnerdrahtosteosynthese und den Schrauben des Fixateur externe. Sie treten in bis zu 15 % bei einer Versorgung mit Bohrdrähten und in bis zu 40 % beim Fixateur externe auf. Zumeist können diese oberflächlichen Infektionen durch sorgfältige Pinpflege bewältigt werden und bedürfen in seltenen Fällen einer Revision oder vorzeitigen Implantatentfernung. Eine Implantatentfernung wird aufgrund einer Infektion in weniger als 5 % notwendig. Das Risiko für Infektionen nach palmarer Plattenosteosynthese wird zwischen 0,3 % und 2 % angegeben (122). In einer Studie aus dem Jahr 2013 wurde das klinische Outcome von zwei gängigen Versorgungstypen der distalen Radiusfraktur verglichen: die externe Fixation und die offene Reposition mittels Plattenosteosynthese. Es stellte sich heraus, dass die Infektionsrate bei der Plattenosteosynthese signifikant geringer ausfiel. Das relative Risiko für eine Infektion bei offener Reposition und Plattenosteosynthese lag bei 0,37 (95 % Konfidenzintervall von 0.19–0.73, $p < 0.01$, $I^2 = 0$ %) (50).

1.5.4 Ausheilung in Fehlstellung

Durch neue Operationsverfahren und Technologien konnte die Komplikationsrate zwar deutlich reduziert werden, dennoch aber stellt die Heilung in Fehlstellung mit einer Rate von 17 % eine Häufige dar (127, 191). Das Auftreten dieser Komplikation kann je nach Ausprägung eine deutliche Funktionseinschränkung für den Patienten, Schmerzen und eine frühzeitig eintretende Arthrose nach sich ziehen. Ob ein erneuter operativer Eingriff notwendig ist, wird nach Beurteilung der Klinik und dem radiologischen Befund entschieden (98).

1.5.5 Irritation und Ruptur der Beugesehnen oder Strecksehnen

Abhängig von dem operativen Zugangsweg; dorsal oder palmar, können Affektionen der Beuge- und Strecksehnen des Unterarmes auftreten. Irritationen der Strecksehne treten vor allem bei der operativen Versorgung mit einer dorsalen

Plattenosteosynthese auf (183). Durch den vermehrten Einsatz der palmaren Plattenosteosynthese konnte diese Komplikation jedoch reduziert werden. Die Häufigkeit variiert von 4,4 % bis 8,6 % (7, 16). Die Strecksehnenaffektion tritt bei diesem Verfahren gehäuft durch an der dorsalen Seite überstehende Schraubenspitzen oder Manipulationen während der OP auf (98). Über der von palmar eingebrachten Platte verheilt der Musculus pronator quadratus in der Regel und verhindert so eine Irritation der Beugesehnen durch das Fremdmaterial (153). Irritationen der Sehnen können auftreten bei einer falschen oder allzu distalen Positionierung der Platte (29), Abstehen von Schraubenmaterial (7) oder Platzierung distal der Watershed Linie (120). Die Watershed Linie bezeichnet den höchsten Punkt am distalen palmaren Radius. Song et al. beschrieben eine Irritation der Sehnen nach einer palmaren winkelstabilen Plattenosteosynthese bei 4,23 % der Patienten in einem Patientenkollektiv von 915 Patienten (154).

1.5.6 Komplikationen durch das Implantat

Die häufigsten Ursachen, die eine Entfernung des osteosynthetischen Implantats erfordern, sind Schmerzen, Infektionen, Tendosynovitis, Sehnenruptur, Verheilung in Fehlstellung sowie Bewegungseinschränkungen (74, 150). Außerdem wird in einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2016 ein Zusammenhang zu psychosozialen Faktoren hergestellt, wie zum Beispiel kulturell bedingte Einstellungen zu Fremdmaterial im Körper (167).

1.6 Immunsuppression

Im folgenden Abschnitt soll ein Überblick über die Immunsuppression als integraler Bestandteil dieser Arbeit geschaffen werden.

1.6.1 Definition Immunsuppression

Immunsuppression beschreibt einen Zustand, der durch eine Unterdrückung der immunologischen Prozesse charakterisiert ist. Dieser Zustand kann durch verschiedene Einflüsse herbeigeführt und bedingt werden. Man kann dabei differenzieren zwischen angeborenen, erworbenen und iatrogen induzierten Ursachen (91). Zu den angeborenen Ursachen werden in erster Linie die primären Immundefizienzen gezählt. Diese setzen sich aus einer Reihe genetischer Defekte

zusammen und können sowohl die Entwicklung und Ausreifung als auch die Funktion des Immunsystems beeinträchtigen (10). Die erworbenen und iatrogen induzierten Ursachen können übergreifend als sekundäre Immundefekte bezeichnet werden (58). Dabei kann es zu unspezifischen Suppressionsphänomenen kommen, sobald Erreger Zellen des Immunsystems angreifen und somit ihre Funktion einschränken. Dazu gehören unter anderem Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV), Masernvirus, Cytomegalievirus (CMV) und Humanen Immundefizienz Virus (HIV) (79). Ebenso können Erkrankungen des hämatologischen und lymphatischen Systems eine Beeinträchtigung des Immunsystems nach sich ziehen. Vor allem aber werden sich komplexe Angriffspunkte des Immunsystems in der Therapie verschiedenster Erkrankungen zunutze gemacht, bei denen es sich als erfolgreich erwiesen hat, das Immunsystem zu beeinflussen und teilweise zu unterdrücken. In diesem Abschnitt soll nun eine Übersicht der Medikamente und Zustände geschaffen werden, die bei dem Patientenkollektiv dieser Studie zu einer Suppression des Immunsystems geführt haben.

1.6.2 Glukokortikoide

Glukokortikoide sind Bestandteil der First-Line Therapie zur Suppression von Entzündungen, die häufig die Ursache von autoimmunen sowie allergischen Erkrankungen darstellen (178). Es werden synthetisch hergestellte Glukokortikoide, sowie das physiologisch endogen vorkommende Glukokortikoid Kortisol und dessen inaktives Oxidationsprodukt Kortison therapeutisch genutzt. Glukokortikoide binden an Glukokortikoidrezeptoren (62). Nach der Translokation des Liganden-Rezeptor-Komplexes in den Zellkern, bindet dieser an spezifische DNA-Sequenzen und aktiviert oder inhibiert somit die Transkription bestimmter Gene. Indem der Glukokortikoid-Glukokortikoidrezeptor-Komplex beispielsweise an die Transkriptionsfaktoren Nukleärer Faktor Kappa B (NF-kB) und Aktivierungsprotein 1 (AP-1) bindet, verhindert er deren Eintritt in den Zellkern und somit deren Wirkung auf die DNA. Diesen Transkriptionsfaktoren wird ein Einfluss auf Gene zugeschrieben, die für den Ablauf von Entzündungen und Immunantwort von zentraler Bedeutung sind (62). Vor allem der NF-kB wird laut

neuer Erkenntnisse als entscheidendes Ziel für die Glukokortikoid-vermittelte Immunsuppression und Entzündungshemmung angesehen (90). Auf der Basis von genomischem Imprinting entfalten die Glukokortikoide demnach hauptsächlich ihre Wirkung. Die Auswirkungen auf die genomischen Mechanismen bewirken schon in geringer Dosierung therapeutische Ziele. Erste genomische Veränderungen zeigen sich nach einer Zeit von 30 Minuten (26). Effekte auf nicht-genomischer Ebene lassen sich zusätzlich bereits wenige Sekunden bis Minuten nach Glukokortikoid-Gabe beobachten. Dazu gehören anschaulicherweise die Effekte einer Prednisolon-Gabe, die man sich in der Akuttherapie eines anaphylaktischen Schocks oder eines akuten Asthmaanfalls zunutze macht (26). Der Wirkmechanismus kann bei den nicht-genomisch bedingten Effekten dabei über die direkte Interaktion mit membrangebundenen Rezeptoren erklärt werden. Außerdem konnten in höheren Dosierungen kurze, rasch wirksame Effekte über die Zellmembrankanäle für Kalzium und Natrium beobachtet werden. Es wird angenommen, dass es dadurch zu einer Beeinflussung des Transports von Kationen und des Phospholipid-Stoffwechsels sowie zu einer veränderten Membranfluidität kommt. Diese Veränderungen scheinen einen Einfluss auf die Aktivierung und Aufrechterhaltung von Lymphozyten zu haben. (25, 26, 97).

1.6.2.1 Relevante Nebenwirkungen

Neben den therapeutischen Wirkungen der Glukokortikoide existiert eine Reihe von bedeutsamen und charakteristischen Nebenwirkungen. In einem aktuellen Projekt der European League Against Rheumatism (EULAR) wurde aktuelle Literatur zu Nebenwirkungen von Glukokortikoiden vorgestellt und diskutiert. Es zeigte sich, dass das Auftreten der vier wichtigen Nebenwirkungen; die Osteoporose, ein Glukokortikoid-induzierter Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen und die erhöhte Neigung zu Infektionen; abhängig ist von der Dauer und der Dosis der Glukokortikoid-Therapie und dem individuellen Risikoprofil des Patienten. Eine tägliche Dosis von weniger als fünf Milligramm (mg) wird von der Expertengruppe als unbedenklich eingestuft. Auch wenn diese geringe tägliche Dosis als unbedenklich eingeschätzt wird, geht man heutzutage nicht mehr davon aus, dass es eine unschädliche Glukokortikoiddosis gibt. Selbst Dosierungen im

Bereich von unter fünf mg pro Tag können unerwünschte Auswirkungen nach sich ziehen (176). Bei einer Dosis von mehr als 10 mg pro Tag bei einer Langzeittherapie, die als ein Zeitraum von drei bis sechs Monaten oder darüber hinaus andauernd, definiert ist, ist das Schadensrisiko erhöht (163). Im Folgenden werden, die für die Fragestellung interessanten Nebenwirkungen, erläutert.

1.6.2.1.1 Glukokortikoid-induzierte Osteoporose

Die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose ist die häufigste sekundäre und beim jungen Menschen sogar die generell am häufigsten vorkommende Osteoporose. Glukokortikoide beeinflussen den Knochenstoffwechsel negativ, indem sie die Osteoblastenzahl und -aktivität verringern und gleichzeitig die Osteoklasten stimulieren. Dadurch kommt es zu einer reduzierten Knochenmasse und erhöhtem Knochenumbau. Eine orale Glukokortikoid-Therapie über einen längeren Zeitraum kann also zu einem Verlust der Knochensubstanz und somit zu einer erhöhten Frakturanfälligkeit führen. Bereits eine tägliche Prednisolon-Dosis von fünf mg führt zu erhöhten Knochenumbauprozessen und kann einen Knochenmasseverlust von bis zu 15 % während des ersten Therapiejahres nach sich ziehen. Innerhalb der ersten drei bis sechs Behandlungsmontate steigt die Frakturhäufigkeit steil an. Mit einem Absetzen der oralen Glukokortikoid-Therapie sinkt die Häufigkeit von Frakturen (177). Eine hohe Tagesdosis scheint dabei viel eher mit dem Risiko für eine Fraktur zu korrelieren als die kumulative Dosis. Außerdem scheint sie alle Alters- und Bevölkerungsgruppen in gleichem Maße zu betreffen (175). Um eine Glukokortikoid-induzierte Osteoporose frühzeitig zu erkennen, ist bei einer postmenopausalen Frau und einem Mann ab dem 60. Lebensjahr eine Basisdiagnostik indiziert, wenn eine Therapie mit Glukokortikoiden mit einer Prednisolonäquivalenz-Dosis von 2,5 mg pro Tag für mindestens drei Monate im Jahr erfolgt oder geplant ist (89). Die gängigen Therapieprinzipien der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose sind vielfältig. Als kleiner Ausschnitt dieser, sollen die Medikamentengruppen der Bisphosphonate, Parathormon - Analoga wie Teriparatid und spezifische Antikörper wie Denosumab genannt werden, die standardmäßig verwendet werden (88).

1.6.2.1.2 Erhöhte Infektanfälligkeit

Aufgrund ihrer vielfältigen Einflüsse auf das Immunsystem können Glukokortikoide die Anfälligkeit für virale, bakterielle, parasitäre und fungale Infektionen erhöhen (94). Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Behandlung mit Glukokortikoiden. Die aktuelle und kürzlich verabreichte Dosis an Glukokortikoiden hat dabei den größten Einfluss auf das Infektionsrisiko. Eine Prednisolon - Dosis von mehr als 15 mg pro Tag wurde für eine Infektion von Gelenkendoprothesen als Risikofaktor eingestuft (151). Die Beschränkung einer Therapie auf weniger als 21 Tage kann das Infektionsrisiko vermindern, da eine verlängerte Suppression der T-Zell-vermittelten Immunität eine essenzielle Ursache für opportunistische Infektionen darstellt (82). Aus dieser Beobachtung lässt sich schließen, dass eine möglichst niedrige Glukokortikoid - Dosis für eine möglichst kurze Zeit das Infektionsrisiko vermindert (34). In einer Metaanalyse von 71 kontrollierten klinischen Studien zeigte sich, dass bei 12,7 % der insgesamt 2111 Patienten, die mit unterschiedlichen Glukokortikoiden zu verschiedenen therapeutischen Zwecken behandelt wurden, Komplikationen infektiöser Natur auftraten. In der Kontrollgruppe lag diese Rate bei 8,0 %. Weiterhin zeigte sich, dass die Infektionsrate bei Patienten, deren tägliche Dosis unter 10 mg oder deren kumulative Dosis unter 700 mg lag, nicht größer ausfiel als in der Kontrollgruppe (164). Zink et al. haben einen Risikoscore entwickelt, mit dem anhand der Daten des deutschen Biologikaregisters RABBIT das Risiko für schwere Infektionen berechnet werden kann. Die Daten zeigten, dass auch ohne weitere Risikofaktoren eine mittlere Dosis von 7,5–14 mg pro Tag Prednison die Rate von Infektionen signifikant erhöht. Bei 15 mg pro Tag oder mehr stieg die Rate auf das über fünffache (198). Die Infektionsgefahr wird als besonders hoch eingeschätzt, wenn zusätzliche Risikofaktoren bestehen, wie ein Alter über 60 Jahre, Nieren- oder Lungenerkrankungen oder eine hohe Rate an Therapieversagen der Rheumatoiden Arthritis (162).

1.6.3 Methotrexat

Methotrexat gehört zu der Gruppe der Antimetabolite. Es ist ein Folsäure-Derivat und hemmt die Dihydrofolatreduktase, die dafür zuständig ist Dihydrofolat zu

Tetrahydrofolsäure zu reduzieren. Tetrahydrofolsäure wird benötigt zur De-Novo-Synthese von Purinbasen. Außerdem hemmt 7-Methotrexat die Thymidylat-Synthase, die für die Synthese von Thymidinen zuständig ist. Die Synthese von DNA und RNA wird durch diese Prozesse gestört, womit es zu Zelluntergang kommt. Fernerhin hemmt Methotrexat die Funktion und Proliferation von B- und T-Lymphozyten. In T-Lymphozyten induziert es Apoptose und die Produktion von Antikörpern wird gedrosselt (62, 143). Es wirkt hemmend auf die Aktivierung von Monozyten und Granulozyten und die Sekretion von Tumor Nekrose Faktor-Alpha (TNF- α) und Interleukin-4 (IL-4) (117). TNF- α ist ein Zytokin, das zahlreiche proinflammatorische Vorgänge induziert, indem es unter anderem Granulozyten, Makrophagen, Endothelzellen, T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und natürliche Killerzellen aktiviert (62). Methotrexat ist ein Standardmedikament in der Therapie von Malignomen, autoimmunen Erkrankungen und extrauterinen Graviditäten.

1.6.4 Tamoxifen

Tamoxifen ist ein, vornehmlich in der adjuvanten sowie palliativen Therapie des Mammakarzinoms, verwendeter Wirkstoff, der zu der Gruppe der selektiven Östrogenrezeptormodulatoren gehört. Das Präparat entfaltet seine östrogenagonistische oder östrogenantagonistische Wirkung abhängig vom Zielgewebe (54, 56). Tamoxifen, als Vertreter der Antiöstrogene, wird eine immunsuppressive Wirkweise zugesprochen, indem es einen Einfluss auf die Sekretion von Tumor Growth Factor-Beta (TGF- β) hat (76). Erhöhte TGF- β Spiegel bewirken unter anderem eine Inhibition von dendritischen Zellen und somit eine verringerte Wirkung derselben als antigenpräsentierende Zellen (84). Außerdem beeinträchtigt TGF- β die Aktivierung von Cluster of Differentiation 4-positiven (CD4) und Cluster of Differentiation 8-positiven (CD8) Zellen durch Interleukin-2 (IL-2) und damit deren immunologische Wirkung (104). Weiterhin supprimiert es die Transkription von DNA für Effektorenzyme aus zytotoxischen T-Zellen wie Granzyme (169).

1.6.5 Ciclosporin

Ciclosporin gehört zu der Gruppe der Calcineurin-Inhibitoren. Das Haupteinsatzgebiet der Medikamente liegt in der Prophylaxe und Therapie von Transplantatabstoßung. Die Substanzklasse inhibiert die Phosphatase Calcineurin, die für die Aktivierung des Transkriptionsfaktors Nuclear Factor of Activated T- Cells (NF-AT) zuständig ist. Dieser wiederum ist maßgeblich an der Bildung von IL-2 und CD 25 beteiligt. Diese Vorgänge werden verhindert und beeinträchtigen damit die spezifische Immunabwehr (54, 62).

1.6.6 Mycophenolat

Mycophenolat hemmt reversibel und nicht-kompetitiv die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und somit die Guanosinsynthese in Lymphozyten. Die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase wird verstärkt in IL-2 aktivierten T-Lymphozyten und proliferierenden B-Lymphozyten exprimiert. Durch die daraus resultierende verminderte Proliferation der Zellen folgt eine Immunsuppression, die sich vor allem in der Therapie und Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen von Transplantaten zunutze gemacht wird (62).

1.6.7 Sulfasalazin

Sulfasalazin gehört zu der Gruppe der Sulfonamide und setzt sich aus 5-Aminosalicylsäure und Sulfapyridin zusammen. Es entfaltet seine immunsuppressive Wirkung, indem es den Folsäuremetabolismus, sowie die Lymphozytenproliferation hemmt. Außerdem wird Sulfasalazin eine immunmodulierende Wirkung nachgesagt, indem es die Lymphozytenproliferation, RNA-Synthese und Angiogenese hemmt, sowie die Produktion von Immunglobulinen und vom Rheumafaktor reduziert. Ursprünglich wurde das Medikament gezielt zur Therapie der rheumatoiden Arthritis entwickelt, heutzutage findet es jedoch auch im Bereich der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Anwendung (62, 182).

1.6.8 5-Fluoruracil

5-Fluoruracil gehört als Pyrimidin-Analogon zu der Gruppe der Antimetabolite. Der Wirkmechanismus besteht in einer Manipulation der DNA-Synthese durch den

Einbau falscher DNA-Pyrimidin-Basen. 5-Fluoruracil wird in der Therapie solider Malignome, insbesondere des Gastrointestinaltraktes und des Mammakarzinoms, angewandt (13).

1.6.9 Infliximab

Infliximab ist ein chimärer, monoklonaler Immunglobulin (Ig)-G Antikörper, dessen Ziel das Zytokin TNF- α darstellt. Er richtet sich sowohl gegen freies TNF- α als auch gegen an Zellen gebundenes TNF- α . Die selektive Blockade der durch TNF- α beeinflussten proinflammatorischen Reaktionen wird sich in der Therapie von chronischen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes sowie des rheumatologischen Formenkreises zunutze gemacht. Die Therapie mit TNF- α -Blockern erweist sich als nebenwirkungsreich. Es wurde ein gehäuftes Vorkommen von Infektionen mit opportunistischen Erregern wie *Pneumocystis jirovecii* (80), *Aspergillus fumigatus* (181) und *Mycobacterium tuberculosis* (81) beobachtet. TNF- α -Blocker haben einen fördernden Einfluss auf die Umwandlung von naiven T-Lymphozyten in regulatorische T-Zellen, welche für eine Downregulation der Immunantwort gegen körperfremde aber auch körpereigene Antigene verantwortlich ist (78).

1.6.10 Radiatio

Die Radiotherapie stellt eine Säule in onkologischen Therapieschemata dar. Es hat sich herausgestellt, dass der therapeutische Effekt nicht allein durch die direkte physikalische DNA-Schädigung erzielt wird. Viele verschiedene Arbeiten haben bisher bestätigen können, dass Bestrahlung auch das Immunsystem auf sehr spezifische Art und Weise beeinflusst. Abhängig von der Dosisstärke und der Frequenz der Bestrahlung können schwere Lymphozytopenien auftreten (193). In der Therapie von Malignomen wird sich der Einfluss auf das Immunsystem in Kombination mit spezifischer Immuntherapie zunutze gemacht: Der abscopale Effekt auf Tumormasse, der erstmals im Jahre 1953 beschrieben wurde, kann als teilweise immunvermittelt verstanden werden (37). Unter dem abscopalen Effekt versteht man die Beobachtung, dass Zellen, die sich weit entfernt vom bestrahlten Gebiet befinden, ebenfalls von der Bestrahlung affektiert werden. Der exakte

Mechanismus ist bisher nicht bekannt (63). Es liegen Hinweise vor, dass dieser Effekt durch Strahlen-induzierte Anti-Tumor T-Lymphozyten vermittelt wird und diese in Verbindung mit spezifischer Immuntherapie induziert werden können (37, 39, 60). Weiterhin wird dem Tumorsuppressorgen p53 sowie verschiedenen Zytokinen eine zentrale Rolle zugeschrieben (63).

1.6.11 Leukozytopenie

Eine Leukozytopenie ist definiert als eine verminderte Menge einer oder mehrerer Zellreihen der Leukozyten, welche ebenfalls als eine Ursache für eine Immunsuppression angesehen wird. Es können dabei die Leukozyten im Allgemeinen betroffen sein oder isoliert die Lymphozyten und Granulozyten mit den jeweils aus ihnen hervorgehenden Zelltypen (14). Eine Leukozytopenie kann ihre Ursache in einem vermehrten Verbrauch, in einer verminderten Produktion oder einer Verschiebung aus dem Blut ins Gewebe haben. Als typische Beispiele dafür lassen sich virale Infekte, Sepsis, Medikamentennebenwirkungen, Knochenmarkschädigung durch zytostatische Therapie und hämatologische Erkrankungen nennen (67).

1.6.12 Splenektomie

Die Milz ist das größte sekundäre lymphatische Organ und wichtigster Bestandteil des retikuloendothelialen Systems (9). Patienten, die eine Splenektomie erhalten, sei es mit therapeutischem Ansatz oder posttraumatisch, verfügen über eine verminderte humorale und zelluläre Immunantwort. Auf zellulärer Ebene zeigen sich bei splenektomierten Patienten eine langfristig reduzierte Anzahl CD4- positiver T-Lymphozyten und eine Reduktion des CD4/CD8-Verhältnisses (48, 77). Weiterhin weisen splenektomierte Patienten reduzierte Ig-M Spiegel auf (27, 116). Das Overwhelming Post Splenectomy Infection (OPSI) Syndrom, eine von vielen Komplikationen, zu denen es nach einer Splenektomie kommen kann, beruht auf eben dieser verminderten humoralen Immunantwort. Sie führt zu einer verminderten Abwehr von bekapselten Bakterien wie *Neisseriae meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Hämophilus influenzae* Typ B (86). Auf Empfehlung des Robert-Koch-Instituts (RKI) sollen splenektomierte Patienten eine

Impfung gegen diese Bakterien, sowie eine jährliche Influenza-Impfung, erhalten (147).

1.7 Wundheilung

Durch innovative operative Verfahren wird versucht das operative Trauma bei der Versorgung der distalen Radiusfraktur gering zu halten. Die Wundheilung ist ein komplexer Prozess, der von vielen Faktoren abhängig ist und beeinflusst werden kann. Der Vorgang der Wundheilung kann generell eingeteilt werden in 4 überlappende Phasen: Hämostase, Inflammation, Proliferation und Gewebeumbau. Damit eine Wundfläche heilen kann, müssen diese Prozesse zum richtigen Zeitpunkt und in der richtigen Reihenfolge erfolgen (66).

Tabelle 3: Normaler Wundheilungsprozess

Phase	Physiologische Vorgänge
Hämostase	1. Vasokonstriktion 2. Plättchenaggregation, Degranulation und Thrombusbildung
Entzündung	1. Neutrophile Infiltration 2. Monozytäre Infiltration und Differenzierung zu Makrophagen 3. Lymphozytäre Infiltration
Proliferation	1. Re-Epithelisierung 2. Angiogenese 3. Kollagen Synthese 4. Bildung der Extrazellulärmatrix
Remodeling	1. Kollagen Umbau 2. Gefäßreifung und Rückbildung

(66)

Aufgrund der Komplexität des Wundheilungsprozesses ist er in vielerlei Hinsicht störanfällig. Als Grundvoraussetzung für die Wundheilung ist die Beschaffenheit der Wunde von Wichtigkeit. Dabei nehmen die Art, die Tiefe und die Ausdehnung sowie die Lokalisation der Wunde einen Einfluss. Weiterhin müssen individuelle Eigenschaften des Patienten berücksichtigt werden (12). Auf die einzelnen Faktoren soll im Diskussionsteil noch weiter eingegangen werden, daher folgt vorerst nur eine kurze Erwähnung der verschiedenen Parameter. Patienten über 60 Jahre verfügen über eine verzögerte immunologische Reaktion sowie eine

verminderte Fibroblastenaktivität, Kollagensynthese und Angiogenese (166). Dies kann zu Störungen der Epithelisation und Wundkontraktion führen. Der Ernährungszustand des Patienten ist ebenfalls von Bedeutung. Aufgrund der katabolen Lage von kachektischen Patienten heilen Wunden schlechter. Jedoch wirkt sich auch Übergewicht negativ auf den Wundheilungsprozess aus. Begleiterkrankungen, die eine Gewebhypoxie zur Folge haben, wie beispielsweise Diabetes mellitus, Arteriosklerose oder die chronisch venöse Insuffizienz, können ebenfalls die Wundheilung beeinträchtigen. Neben bestimmten Vorerkrankungen, dem Alter, dem Gewicht und einem bestimmten Risikoverhalten wie Rauchen und Alkoholkonsum, wirken einige große Medikamentengruppen auf die Prozesse der Wundheilung ein. Dazu gehört zum einen die Gruppe der Antikoagulanzen, die durch ihre gerinnungshemmende Wirkung Einfluss nehmen und die nicht-steroidalen Antirheumatika, die mit ihrem antiinflammatorischen Effekt die Wundheilung stören können (12). Von größerem Interesse für diese Arbeit sind jedoch die immunsuppressiven Medikamentengruppen der Zytostatika und Glukokortikoide. Eine Vielzahl der bereits behandelten Ursachen für eine Immunsuppression greift in die Wundheilungsprozesse ein und kann sie beeinträchtigen. Einige inflammatorische Mediatoren, die für diese Vorgänge von zentraler Bedeutung sind, stellen das Ziel für immunsuppressiv wirkende Medikamente dar. IL-2 aktiviert Makrophagen, T- Zellen, natürliche Killerzellen und Lymphokin-aktivierte Killerzellen, ebenso stimuliert es die Differenzierung von aktivierten B-Lymphozyten und die Proliferation von aktivierten B- und T-Lymphozyten. IL-4 regt unter anderem die Proliferation von Fibroblasten in der frühen Wundheilungsphase an. Interferon- γ (IFN- γ) und TNF- α agieren als chemische Lockstoffe für Leukozyten, während IFN- γ und Granulozyten-Monozyten-Kolonie stimulierender Faktor (GM-CSF) ebenso Leukozyten aktivieren (22).

Tabelle 4: Faktoren, die die Wundheilung beeinflussen

Lokale Faktoren	Systemische Faktoren
Oxygenierung	Alter und Geschlecht
Infektion	Sexualhormone
Fremdkörper	Stress
Venöse Insuffizienz	Ischämie
	Diabetes
	Keloid
	Fibrose
	Ikterus
	Urämie
	Medikamente : Glukokortikoide, Nicht-Steroidale Antirheumatika, Zytostatika
	Alkoholkonsum und Rauchen
	Immunsupprimierter Zustand : AIDS, Radiatio, Malignom
	Unterernährung

(66)

1.7.1.1 Wundheilung und Zytostatika

Die meisten Zytostatika verfolgen das Ziel, zellulären Metabolismus, Zellteilung, und Angiogenese zu inhibieren. Diese Faktoren stellen grundlegende Mechanismen für eine einwandfreie Wundheilung dar. Indem durch die zytostatischen Medikamente in die DNA-, RNA- oder Protein-Synthese eingegriffen wird, kommt es zu einer verminderten Neovaskularisation und Fibroblasteninvasion in das Wundgebiet (66). Zytostatika verzögern die Zellmigration zum Wundherd und verringern die frühzeitige Matrixformation; mindern die Kollagenproduktion und die Kontraktionsfähigkeit der Wunde (53). Weiterhin werden durch eine zytostatische Therapie Veränderungen im Blutbild verursacht. Vor allem die typischerweise vorkommende Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie können das Wundgebiet anfälliger für eine Wundinfektion machen (66). Dadurch, dass Zytostatika die Immunantwort des Patienten einschränken, behindern sie den reibungslosen Ablauf der inflammatorischen Phase der Wundheilung und erhöhen gleichzeitig das Risiko für eine Wundinfektion. In beispielhaften Studien haben sich diese Vermutungen bestätigt. Tierexperimentelle Untersuchungen haben eine hemmende Wirkung von Cyclosporin A und Tacrolimus auf die Wundheilung

gezeigt. Dieser Effekt tritt jedoch erst auf bei einer Dosierung auf, die um mehr als das 10-fache über der zu einer Abstoßungsbehandlung beim Tier minimal notwendigen Dosierung liegen (141). In einer prospektiven randomisierten Studie wurden Sirolimus und Tacrolimus bei Nieren-transplantierten Patienten in Hinblick auf Wundheilungsstörungen beobachtet. Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied erkannt, demzufolge 28 % der Patienten der Tacrolimus-Gruppe und 47 % der Patienten der Sirolimus-Gruppe Komplikationen in der Wundheilung entwickelten. Aufgrund dieser Beobachtungen empfehlen die Autoren, den Gebrauch von Sirolimus zu senken oder gar zu vermeiden bis die Wunde geheilt ist (36).

1.7.1.2 Wundheilung und Glukokortikoide

Ein erhöhter Glukokortikoid-Spiegel, egal ob endogenen, beispielsweise durch einen Morbus Cushing, oder exogenen Ursprungs im Rahmen einer systemischen oder topischen Therapie, beeinflusst die Wundheilung (170). Unter einer systemischen Glukokortikoid-Therapie neigen Wunden dazu vermehrt Granulationsgewebe zu bilden und eine verminderte Wundkontraktion aufzuweisen (53). Ein gegenteiliger Effekt wird allerdings bei der Applikation von topischen Glukokortikoiden beobachtet. Eine niedrig dosierte lokale Anwendung von Glukokortikoiden scheint Schmerzen und Exsudation zu reduzieren, den Wundheilungsprozess zu beschleunigen und die Hypergranulation zu mindern. Dennoch ist diese Therapie genau zu überwachen, da es auch beim lokalen Gebrauch zu einem erhöhten Infektionsrisiko der Wunde kommen kann (70). Verschiedene tierexperimentelle Untersuchungen haben eine dosisabhängige Hemmung der Heilung nach Glukokortikoid-Gabe während der perioperativen und der frühen Entzündungsphase der Heilung gezeigt (47, 158). In klinischen Studien konnte der negative Effekt von Glukokortikoiden auf Wundheilung nachgewiesen werden (109, 184). Tierexperimentelle Versuche bestätigen diese Hypothese ebenfalls (8). Im Mausversuch zeigen sich dosisabhängige Beeinträchtigungen der Wundheilung und gleichermaßen Unterschiede in den verschiedenen Vertretern der Glukokortikoide. Dexamethason und Hydrocortison beeinträchtigten die Wundheilung signifikant im Gegensatz zu Methylprednisolon (44). Verschiedene

Mechanismen können dafür verantwortlich gemacht werden. Generell inhibieren Glukokortikoide die Keratinozyten-Migration. Betroffen davon sind ausschließlich Keratinozyten, die in der Wundheilung aktiv sind (92, 129). Methylprednisolon senkt den Anteil von Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β) und Insulin-like Growth Factor 1 (IGF -1) in der Wundflüssigkeit und den Anteil von Hydroxyprolin im Gewebe (188). TGF- β spielt eine grundlegende Rolle bei dem Prozess der Wundheilung, indem es die Angiogenese, Fibroblasten-Proliferation, Myofibroblasten-Differenzierung und Matrixdeposition anregt (52, 185). IGF-1 hat einen positiven Einfluss auf die Wundheilung, indem es ebenfalls die Angiogenese fördert (1). Glukokortikoide senken außerdem die Produktion vom Hypoxie-induzierten-Faktor-1 (HIF-1), ein Transkriptionsfaktor, der in der Wundheilung und im Entzündungsprozess eine Rolle spielt, indem er die Versorgung der Zelle mit Sauerstoff reguliert (131). Die Blockade von Glukokortikoid-Rezeptoren wiederum scheint einen positiven Einfluss auf die Wundheilung in chronisch gestressten Mäusen zu haben, was den negativen Einfluss von Glukokortikoiden abermals bestätigt(35).

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungskollektiv

Das Studienkollektiv bestand aus einer Fallgruppe und einer Kontrollgruppe, die retrospektiv anhand ihrer medizinischen Dokumentation untersucht wurden. Die Kontrollgruppe wird im weiteren Verlauf als Matchgruppe bezeichnet. Beide Gruppen hatten die Diagnose einer distalen Radiusfraktur nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) gemein. Sämtliche Patienten mit der Diagnose einer distalen Radiusfraktur im Zeitraum vom 08.07.2004 – 28.11.2014 wurden dafür erfasst. Betreffende wurden operativ im Universitätsklinikum Marburg-Gießen, Standort Marburg, versorgt. Zur Beurteilung der Auswirkung von Immunsuppression auf den postoperativen Verlauf bei der operativen Versorgung der Radiusfraktur wurden die Patienten, die sich zum Operationszeitpunkt im immunsupprimierten Zustand befanden, mit einer Kontrollgruppe von Patienten, die keiner Immunsuppression unterlagen, verglichen und bewertet. In zwei Durchgängen wurden die gelisteten Patienten gesichtet. In Ersterem wurden die immunsupprimierten Indexpatienten identifiziert. Hierbei fanden sich insgesamt 38 Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation als immunsupprimiert einzustufen waren. In einer weiteren Durchsicht wurden die Patienten, die als Matchgruppe fungieren sollten, mittels verschiedener Merkmale bestimmt. Diese Merkmale sollen im Verlauf beschrieben werden.

2.2 Methoden der Datenanalyse

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive, statistische Arbeit, für die in den Krankenakten vorhandene Arztbriefe, Laborbefunde, Operationsberichte, Anästhesieprotokolle und Patientenkurven zur Erfassung der Daten genutzt wurden. Begleitend dazu wurden die Patienteninformationen des Krankenhaus-Informationssystems ORBIS® genutzt.

2.2.1 Identifikation der Indexgruppe

Die Bestimmung der Indexpatienten geschah anhand folgender Gesichtspunkte.

1. Diagnose einer distalen Radiusfraktur nach ICD-10-GM

S52.5- Distale Fraktur des Radius

S52.50 Nicht näher bezeichnet, inklusive: Distales Ende ohne nähere Angaben

S52.51 Extensionsfraktur, inklusive: Colles-Fraktur

S52.52 Flexionsfraktur, inklusive: Barton-Fraktur, Smith-Fraktur

S52.59 Sonstige und multiple Teile, inklusive: Intraartikuläre Fraktur

S52.6 Distale Fraktur der Ulna und des Radius, kombiniert

(38)

2. Dokumentation von Immunsuppression

Als eine Immunsuppression wurden angesehen:

1. Immunsuppressives Medikament zum Operationszeitpunkt
2. Strahlen- und/ oder Chemotherapie in einem Zeitraum von sechs Monaten vor dem Operationszeitpunkt
3. Laborchemischer Leukozytenwert unter 4300 pro μ l einen Tag prä- und/oder postoperativ. Dieser Wert entspricht der unteren Grenze des Referenzbereichs, der vom Zentrallabor des Universitätsklinikums Marburg vorgegeben wurde.

Es genügte ein Zustand der Immunsuppression, um als Indexpatient identifiziert zu werden. Die Akten der Indexpatienten wurden angefordert und untersucht.

2.2.2 Identifikation der Vergleichsgruppe

Jedem Patienten aus der „immunsupprimierten“ Fallgruppe wurde ein Patient aus der „nicht-immunsupprimierten“ Matchgruppe zugeordnet. Dafür wurden die Daten der Patienten erneut gesichtet. Individuell auf jeden Indexpatienten abgestimmt, wurde eine Vorauswahl der zu beurteilenden Patienten getroffen. Diese Vorauswahl berücksichtigte den Operationszeitpunkt und das Geburtsdatum. Die Operation musste in einem Zeitraum von einem Jahr vor und nach dem Operationszeitpunkt des Indexpatienten stattgefunden haben. Das Geburtsdatum musste drei oder fünf Jahre vor oder nach dem Geburtsdatum des Indexpatienten liegen. Die Patienten wurden anhand dieser Kriterien selektiert. Daraufhin wurde für jeden identifizierten Patienten, sowohl in der Index- als auch in der

Matchgruppe, der Charles Comorbidity Index (CCI) ermittelt. Dieser Index erlaubt eine Vorhersage über die Zehn-Jahres-Mortalität. Er beinhaltet die Verteilung von ein, zwei, drei oder sechs Punkten, orientiert an definierten krankhaften Zuständen.

Tabelle 5: Charlson Comorbidity Index Scoring System

Score	Kondition
1	Myokardinfarkt Herzinsuffizienz Periphere Gefäßkrankheit (beinhaltet Aortenaneurysma > = 6cm) Zerebrovaskuläre Krankheit (Apoplex mit leichten oder keinen Folgen oder Transitorische Ischämische Attacke) Demenz Chronische Lungenerkrankung Bindegewebserkrankung Gastroduodenale Ulkuskrankheit Leichte Lebererkrankung (ohne portale Hypertension, beinhaltet chronische Hepatitis) Diabetes mellitus ohne Endorganschäden (schließt Diät-kontrollierten aus)
2	Hemiplegie Moderate oder schwere Nierenerkrankung Diabetes mit Endorganschäden (Retinopathie,Neuropathie, Nephropathie,instabile Stoffwechsellage) Tumor ohne Metastasen (ausgeschlossen wenn > 5 Jahre vom Diagnosezeitpunkt) Leukämie (akut oder chronisch) Lymphom
3	Moderate oder schwere Lebererkrankung
6	Metastasierter solider Tumor AIDS (nicht nur HIV positiv)

(30)

Anhand dieses ermittelten Scores und der zuvor genannten Kriterien zur Vorauswahl, wurde ein Matching mit den Indexpatienten durchgeführt, indem der

CCI-Score vom Indexpatienten und vom möglichen Matchpatienten verglichen wurde. Optimalerweise fand sich ein Matchpatient. Fanden sich mehrere passende Patienten, die die Kriterien der Vorauswahl erfüllten, wurde eine weitere Eingrenzung vorgenommen. Nebendiagnosen des Indexpatienten und der potenziellen Matchpatienten, die zuvor nicht in den CCI eingegangen waren, wurden verglichen und bewertet. Die Bewertung der Nebendiagnosen orientierte sich kategorisch an den Organsystemen und an der Einschätzung des Schweregrades der Krankheit anhand der Dokumentation in den Arztbriefen der unfallchirurgischen Fachabteilung und gegebenenfalls anderer Disziplinen. Fand sich kein Matchpatient mit einem identischen CCI Score, wurde ein Patient mit dem nächsthöheren oder niedrigeren Score ausgewählt. Das schon beschriebene Vorgehen wurde entsprechend gewählt, wurden mehrere Matchpatienten mit dem gleichen CCI Score registriert.

2.3 Datenerhebung

Aus den Akten wurden folgende Informationen und Parameter erfasst.

- Basisdaten
 1. Patientenidentifikationsnummer
 2. Geschlecht
 3. Geburtsdatum
 4. Alter zum OP Zeitpunkt
 5. Body Mass Index
 6. Raucherstatus
 7. Alkoholkonsum
 8. Vorerkrankungen
 9. Medikamente

- Immunsuppression
 1. Ursache der Immunsuppression

2. Immunsuppressives Medikament, falls ursächlich
 3. Tägliche Dosis
 4. Zeitraum
 5. Aufgetretene Nebenwirkungen
- Zustand vor der Operation
 1. Präklinische Zeit
 2. Zeit bis OP
 3. Ursache der Fraktur
 4. AO Klassifikation der Fraktur

 - OP Verlauf
 1. OP Datum
 2. OP Technik
 3. Dauer der OP
 4. Anästhesieverfahren
 5. Perioperative Antibiose
 6. Perioperative Glukokortikoid-Gabe
 7. OP Komplikationen
 8. Anästhesie Komplikationen
 9. Perioperativer Analgetikabedarf

 - Postoperativer Verlauf
 1. Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen
 2. Intensivpflichtigkeit
 3. Postoperative Komplikationen
 4. Postoperative Antibiotikatherapie
 5. Zeitpunkt der Entfernung der Naht

6. Zeitpunkt der Entfernung der Wunddrainage
7. Körperkerntemperatur im Verlauf
8. Postoperativer Nicht-Opioid Analgetika Bedarf
9. Postoperativer Opioid Analgetika Bedarf

- Laborwerte

1. Präoperativer Leukozytenwert
2. Postoperativer Leukozytenwert
3. Präoperativer C-reaktives Protein (CRP)-Wert
4. Postoperativer CRP-Wert

2.4 Dokumentation postoperativer Komplikationen

Um dokumentierte postoperative Komplikationen genauer objektivieren zu können, wurden diese anhand eines Klassifikationssystems genauer eingegrenzt. Dazu wurde die Clavien-Dindo Klassifikation genutzt. Ihre Autoren schufen eine Klassifikation, mit der es möglich ist, eine standardisierte und reproduzierbare Aussage über postoperative Komplikationen zu machen. Die Klassifikation beruht auf einer Einteilung in 5 Grade, die nach aufsteigender Ausprägung der aufgetretenen Komplikationen und notwendigen Maßnahmen definiert ist (41).

Tabelle 6: Clavien-Dindo Klassifikation

Grad I	Jegliche Abweichung vom regulären postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie oder chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention. Erlaubte Medikamente: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Elektrolyte und Physiotherapie
Grad II	Notwendigkeit einer pharmakologische Therapie mit anderen Medikamenten als in Grad I. Bluttransfusionen und

	parenterale Ernährung sind in dieser Stufe ebenfalls enthalten
Grad III	Notwendigkeit einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention
Grad III a	Intervention nicht in Allgemeinanästhesie
Grad III b	Intervention in Allgemeinanästhesie
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich zentralnervöse Komplikationen)
Grad IV a	Organversagen eines Organs (inklusive Hämodialyse)
Grad IV b	Multiorganversagen
Grad V	Tod des Patienten
Suffix „d“ für „disability“	Wenn der Patient gegen Ende seines stationären Aufenthaltes eine Komplikation entwickelt, wird der Suffix „d“ dem entsprechenden Grad hinzugefügt. Diese Markierung indiziert die Notwendigkeit eines Follow-ups um die postoperativen Komplikationen ganzheitlich bewerten zu können.

(41)

Alle Daten wurden mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel 2010 der Microsoft Corporation Version 14.0.7015.1000 ® zusammengetragen.

2.5 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung der ermittelten Daten wurde die Statistik und Analyse Software „Statistical Package for Social Science“ SPSS Version 22 ® der Firma International Business Machines Corporation (IBM) genutzt. Bei der Erfassung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren wie Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung verwendet. Es ging dabei um die Darstellung der Werte für den Body Mass Index, das Alter, die Anzahl der verordneten Medikamente, die präoperative Zeit, die Anzahl der Tage bis zur Operation, die Dauer der Operation, die Dauer des stationären Aufenthaltes sowie das Auftreten von Komplikationen.

2.5.1 Statistische Testverfahren

Es wurden, abhängig davon ob sich die zu analysierenden Werte als normalverteilt darstellten oder nicht, verschiedene parametrische und nicht-parametrische Testverfahren angewandt. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert $<0,05$ gewertet. Die verwendeten Testverfahren werden im Folgenden beschrieben.

2.5.1.1 Kolmogorov-Smirnov-Test

Um die Daten auf ihre Voraussetzungen zur Anwendung der statistischen Methoden zu überprüfen, musste vorerst validiert werden, ob die Daten der Standardnormalverteilung entsprachen oder nicht. Für die Überprüfung der Normalverteilung der Daten wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet. Bei diesem Testverfahren wird die beobachtete Verteilung der Variablen mit einer festgelegten theoretischen Verteilung verglichen. Mit diesem Anpassungstest auf Normalverteilung wird ermittelt, ob die Beobachtung wahrscheinlich aus der angegebenen Verteilung stammt; ein definitiver Beweis lässt sich jedoch damit nicht erbringen. Das Ergebnis wurde unter Berücksichtigung eines 5 % Signifikanzniveaus interpretiert (137)

2.5.1.2 T-Test

Der T-Test ist ein parametrisches Verfahren zur Prüfung der Signifikanz bei Mittelwertsunterschieden. Er untersucht, ob sich zwei empirisch gefundene Mittelwerte systematisch voneinander unterscheiden. Dabei gilt als Voraussetzung, dass die Werte normalverteilt sind. Je nach Charakter der jeweils zu prüfenden Stichproben müssen unterschiedliche T-Tests verwendet werden. In dieser Auswertung wurde der T-Test für paarige Stichproben durchgeführt. Dabei werden zwei verschiedene Stichproben hinsichtlich eines Merkmals auf die Identität geprüft. Die paarigen Stichproben, auf denen das Testprinzip beruht, wurden durch den beschriebenen Matching-Vorgang erzeugt. Als Prüfgrößenwert wird mit dem T-Test die Prüfgröße t ermittelt, die eine Aussage über die Signifikanz macht. Dieser wird, in Abhängigkeit vom gewählten Konfidenzintervall, interpretiert. Ergibt die jeweilige Teststatistik eine höhere Signifikanz als 5 %, gilt ein signifikanter Unterschied als unwahrscheinlich. Die Nullhypothese muss somit nicht verworfen

werden und der T-Test gilt als bestätigt. Gegenteilig verhält sich die Interpretation des T-Tests bei Werten, die unter dem Signifikanzniveau von 5 % liegen. Da die t-Verteilung, trotz der Standardisierung, vom Stichprobenumfang abhängig ist, deckt sie sich nicht exakt mit der Standardnormalverteilung. Mit den Freiheitsgraden (degrees of freedom, df) der Verteilung ist eine exaktere Beschreibung dieser t-Verteilung des T-Tests möglich. Die degrees of freedom stellen die maximale Anzahl an Werten einer Verteilung dar, die beliebig geändert werden können, ohne dass sich dabei das arithmetische Mittel der Verteilung ändert. Die Freiheitsgrade geben eine Aussage darüber, wie wahrscheinlich die ermittelte Prüfgröße t des T-Tests ist (133).

2.5.1.3 Wilcoxon-Test

Der Wilcoxon-Test stellt ein nicht-parametrisches Test-Pendant zum T-Test dar. Nicht-parametrische Verfahren finden Anwendung, wenn die zu betrachtende Grundgesamtheit nicht normalverteilt ist. Die Stichprobenwerte werden der Größe nach aufsteigend in Rängen geordnet. Auf dieser Grundlage können Vergleiche zwischen zwei Erwartungswerten der Verteilung gemacht werden (137).

2.5.1.4 McNemar-Test

Der McNemar-Test ist ein statistisches Testverfahren, der bei abhängigen Stichproben ein dichotomes Merkmal betrachtet und dieses untersucht. Mit dem Testergebnis kann die Frage beantwortet werden ob ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des dichotomen Merkmals zwischen den beiden Gruppen besteht (23).

3 Ergebnisse

3.1 Überblick über das Gesamtkollektiv

3.1.1 Größe Gesamtkollektiv und Geschlechterverteilung

Das Gesamtkollektiv bestand aus 38 Patientenpaaren. Insgesamt entspricht das einer Kollektivmenge von 76 Patienten. 16 Patienten waren weiblich, 60 Patienten waren männlich.

3.1.2 Alter

In beiden Gruppen wurden 38 Angaben zum Alter verwertet. Das Alter in der Indexgruppe sowie auch in der Matchgruppe beträgt im Mittel 66,0789 Jahre (SD Index: 13,8435 SD Match: 14,0643). Das niedrigste Alter liegt in der Indexgruppe bei 29 Jahren, in der Matchgruppe bei 26 Jahren. Das maximale Alter beträgt in der Indexgruppe 85 Jahre und in der Matchgruppe 86 Jahre. Beide Stichproben sind nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test als normalverteilt anzusehen (p Index: ,174 p Match: ,124). Auf Grundlage dieser Annahme zeigt sich nach dem T-Test kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (SD: 2,8379 p: 1,000 Prüfgröße t: ,000 df: 32).

Abbildung 9: Kreisdiagramm Altersverteilung Indexgruppe

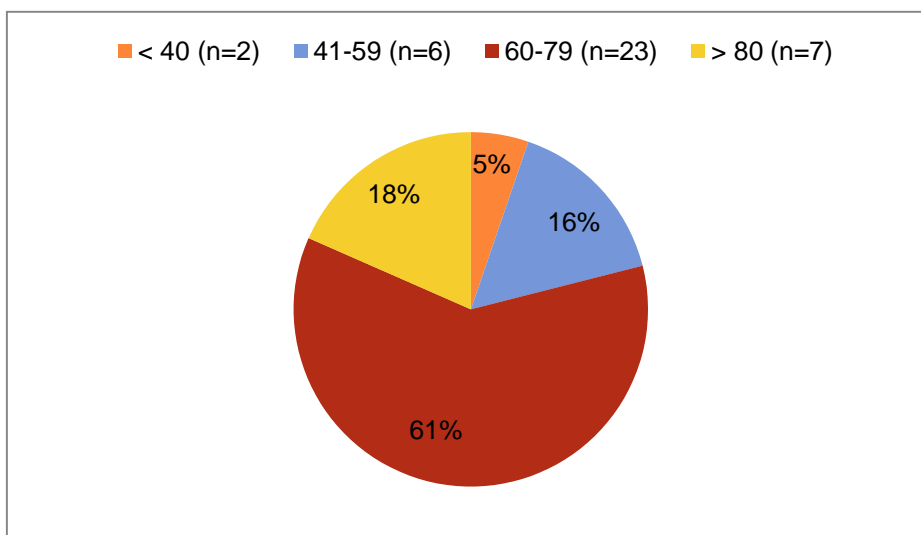
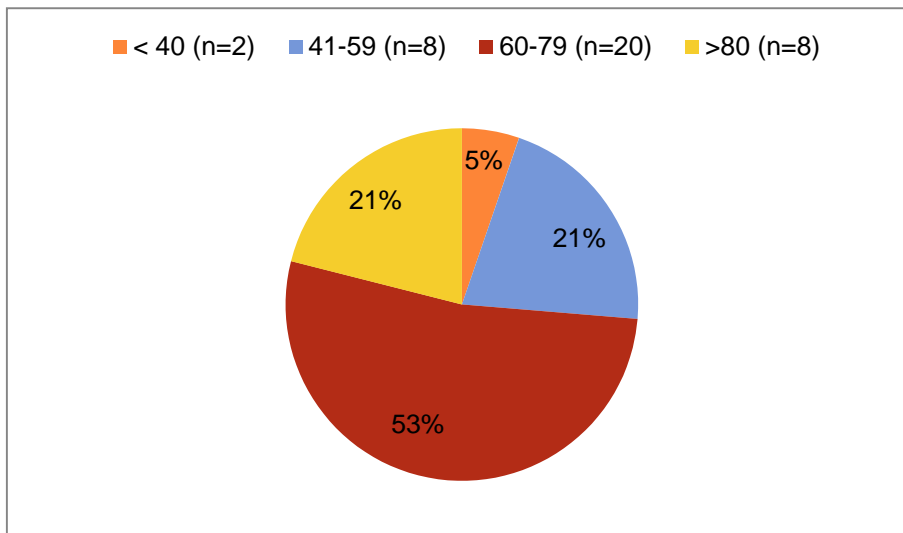


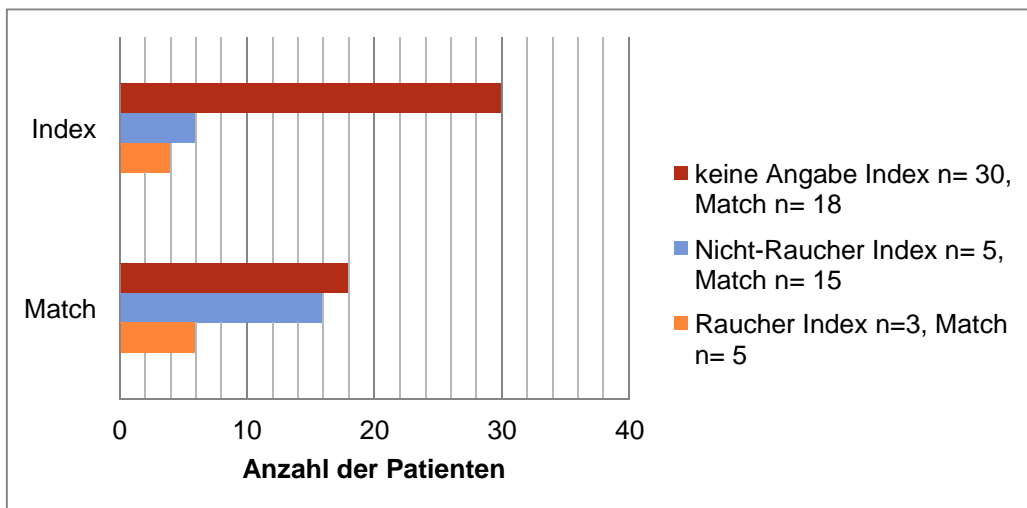
Abbildung 10: Kreisdiagramm Altersverteilung Matchgruppe



3.1.3 Raucherstatus

Die Anzahl an Rauchern und Nicht-Rauchern, sowie Patienten die keine Angabe über ihren Raucherstatus machten, stellt sich wie folgt dar.

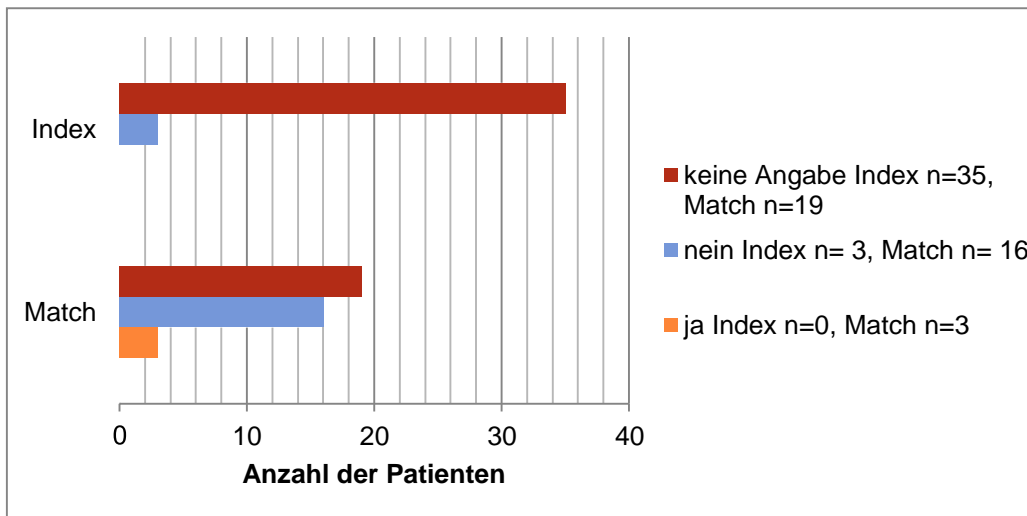
Abbildung 11: Balkendiagramm Raucherstatus Indexgruppe und Matchgruppe



3.1.4 Regelmäßiger Alkoholkonsum

Die Häufigkeit von regelmäßigem Alkoholkonsum in der Indexgruppe und in der Matchgruppe stellt sich wie folgt dar.

Abbildung 12: Balkendiagramm regelmäßiger Alkoholkonsum Indexgruppe und Matchgruppe



3.1.5 Body Mass Index

Insgesamt wurden von den jeweils 38 erfassten Patienten 36 Werte zum Body Mass Index in der Indexgruppe und 37 Werte zum Body Mass Index in der Matchgruppe verwertet. Im Mittel beträgt der Body Mass Index der Indexgruppe 26,5528 (SD 4,0514), der kleinste Wert liegt bei 20,00 und der größte Wert liegt bei 35,70. In der Matchgruppe liegt der Mittelwert bei 27,6351 (SD: 6,3689), der kleinste Wert bei 19,00 und der größte Wert bei 41,60. Das Ergebnis des Kolmogorov-Smirnov-Tests sowohl für die Indexgruppe als auch für die Matchgruppe gibt den Hinweis auf eine Normalverteilung der ermittelten Werte (p Index: ,200 p Match: ,200). Auf dieser Grundlage konnte der T-Test durchgeführt und bestätigt werden. Es liegt kein Unterschied zwischen der Index und der Matchgruppe vor (SD: 7,0582 p: ,453 Prüfgröße t: -,759 df: 34).

Abbildung 13: Kreisdiagramm Body Mass Index Indexgruppe

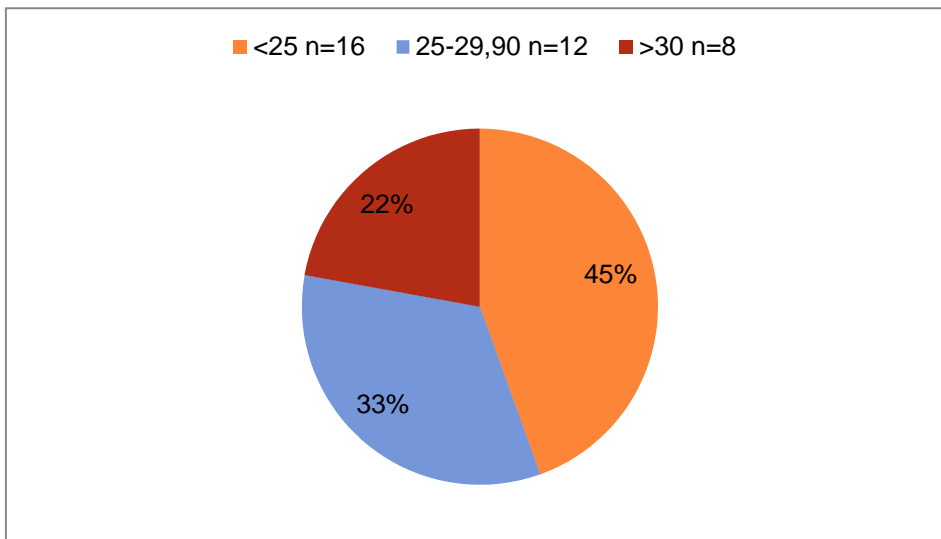
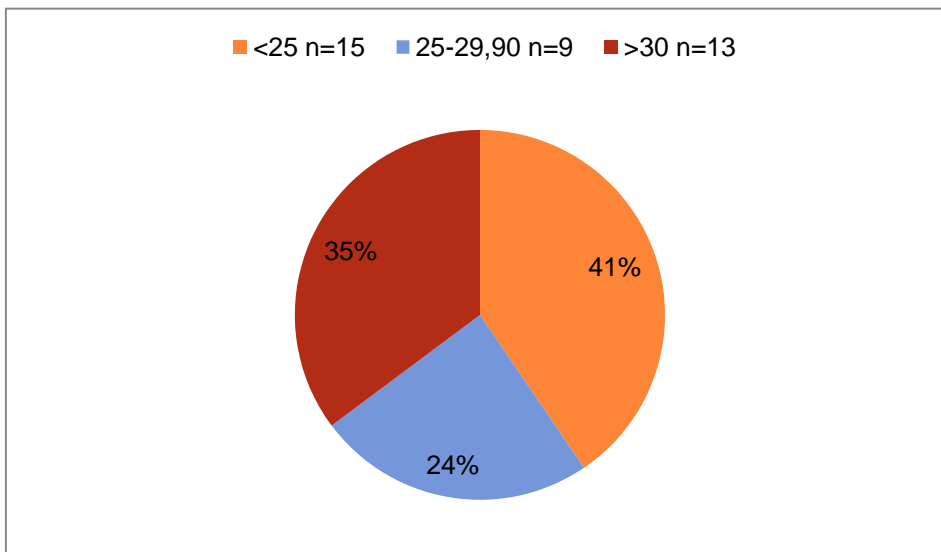


Abbildung 14: Kreisdiagramm Body Mass Index Matchgruppe

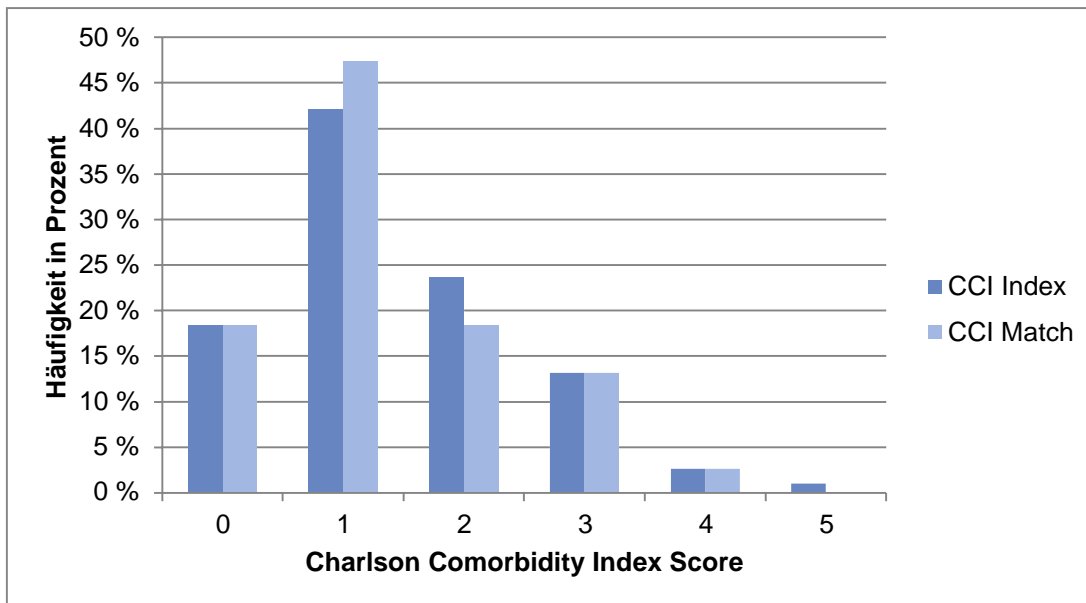


3.1.6 Charlson Comorbidity Index

Der Charlson Comorbidity Index zur Beurteilung der Komorbiditäten der Patienten wurde bei allen 38 Patienten in der Indexgruppe und auch in der Matchgruppe ermittelt. Der maximale Wert liegt in der Indexgruppe bei 5 (dimensionslose Größe) und in der Matchgruppe bei 4 (dimensionslose Größe). Der Mittelwert beträgt bei

den Indexpatienten 1,4211 und bei den Matchpatienten 1,3421. Unterschiede zwischen den Datengruppen bezüglich der Komorbiditätsgrade können bei einem 5 %-igen Signifikanzniveau ($p: ,083$) nicht bestätigt werden. Diese Ergebnisse wurden mit dem Wilcoxon-Test ermittelt.

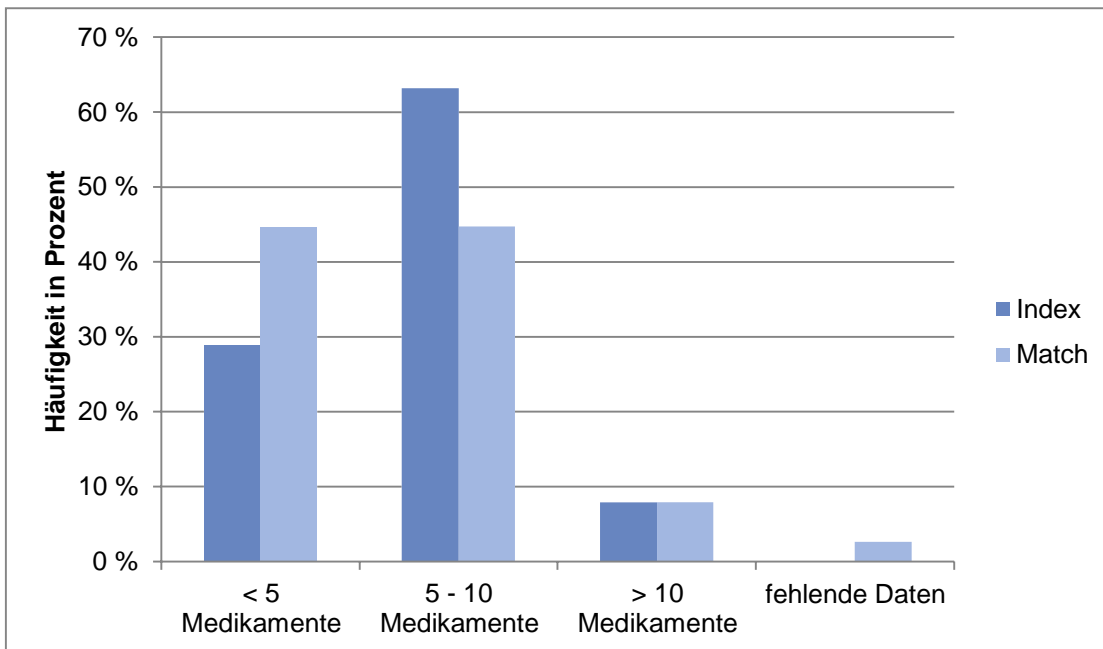
Abbildung 15: Balkendiagramm Charlson Comorbidity Index Verteilung Indexgruppe und Matchgruppe in Prozent



3.1.7 Medikamente

Insgesamt wurden bei 38 Patienten in der Indexgruppe und bei 37 Patienten in der Matchgruppe die Anzahl der von den Patienten angegebenen Medikamente ausgewertet. Das Mittel der Anzahl der Medikamente in der Indexgruppe liegt bei 5,9737 und in der Matchgruppe bei 5,1351. Die minimale Anzahl an Medikamenten liegt in der Indexgruppe bei 2 Medikamenten und in der Matchgruppe bei 0 Medikamenten. Die Maximalwerte betragen in der Indexgruppe 14 und in der Matchgruppe 13. Die Stichproben sind nach dem Testergebnis des Kolmogorov-Smirnov-Tests als normalverteilt einzustufen (p Index: ,123 p Match: ,200). Nach Durchführung und Bestätigung des T-Tests auf dieser Grundlage liegt kein Unterschied hinsichtlich der Anzahl von Medikamenten zwischen den beiden Gruppen vor (SD: 3,9819 Prüfgröße t : 1,156 df : 36 p : ,255).

Abbildung 16: Balkendiagramm Anzahl Medikamente Indexgruppe und Matchgruppe



3.1.8 Frakturklassifikation nach der AO

Die Verteilung der Frakturen der beiden Gruppen nach der AO stellt sich wie folgt dar.

Abbildung 17: Kreisdiagramm AO-Frakturklassifikation Indexgruppe

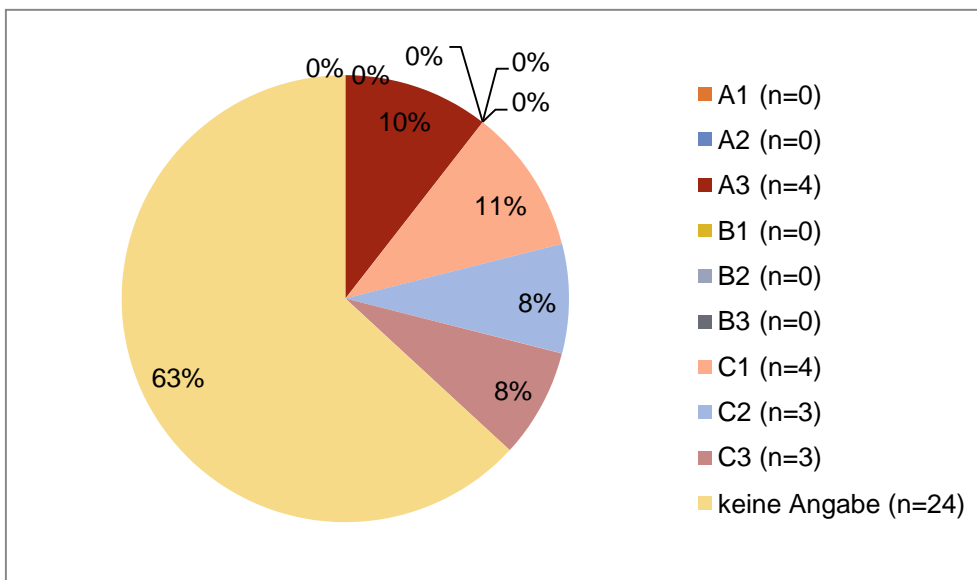
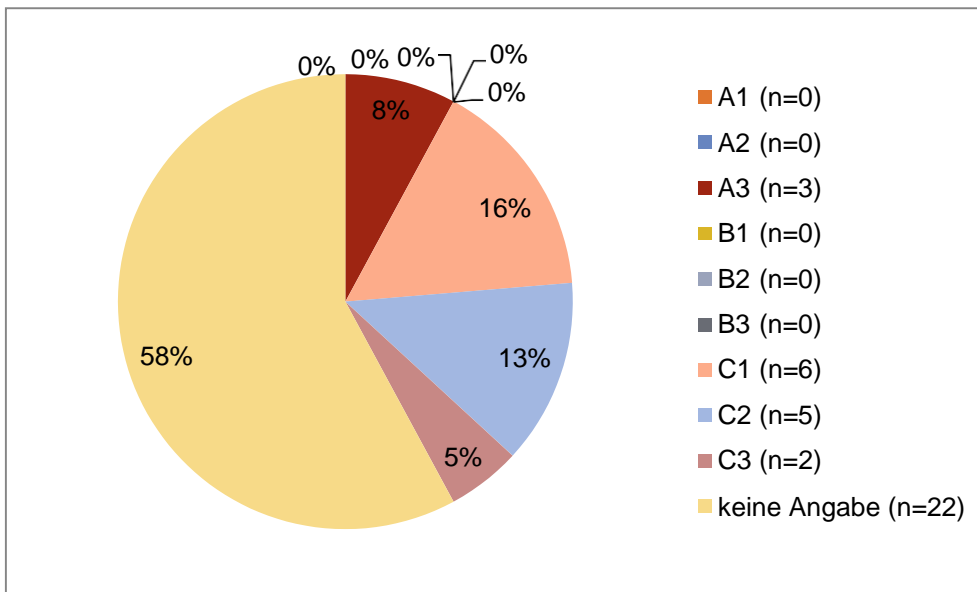


Abbildung 18: Kreisdiagramm AO-Frakturklassifikation Matchgruppe



3.2 Immunsuppression

Die Indexgruppe unterscheidet sich von der Matchgruppe durch den immunsupprimierten Zustand. Die Gründe dafür belaufen sich auf unterschiedliche Ursachen, die, wie in der folgenden Abbildung 19 dargestellt, in 9 Subkategorien aufgeteilt wurden. Bei 30 Patienten ist die Immunsuppression medikamentös induziert. Die unterschiedlichen Medikamentengruppen werden in Abbildung 20 dargestellt. 8 Patienten werden aus einem anderen Grund als immunsupprimiert eingestuft. Eine Patientin erhielt eine vaginale Brachytherapie bei Endometriumkarzinom, fünf Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Operation eine Leukopenie auf, ein Patient befand sich im Zustand nach einer Splenektomie und das Immunsystem eines weiteren Patienten war durch einen Morbus Hodgkin beeinträchtigt.

Abbildung 19: Kreisdiagramm Grund der Immunsuppression

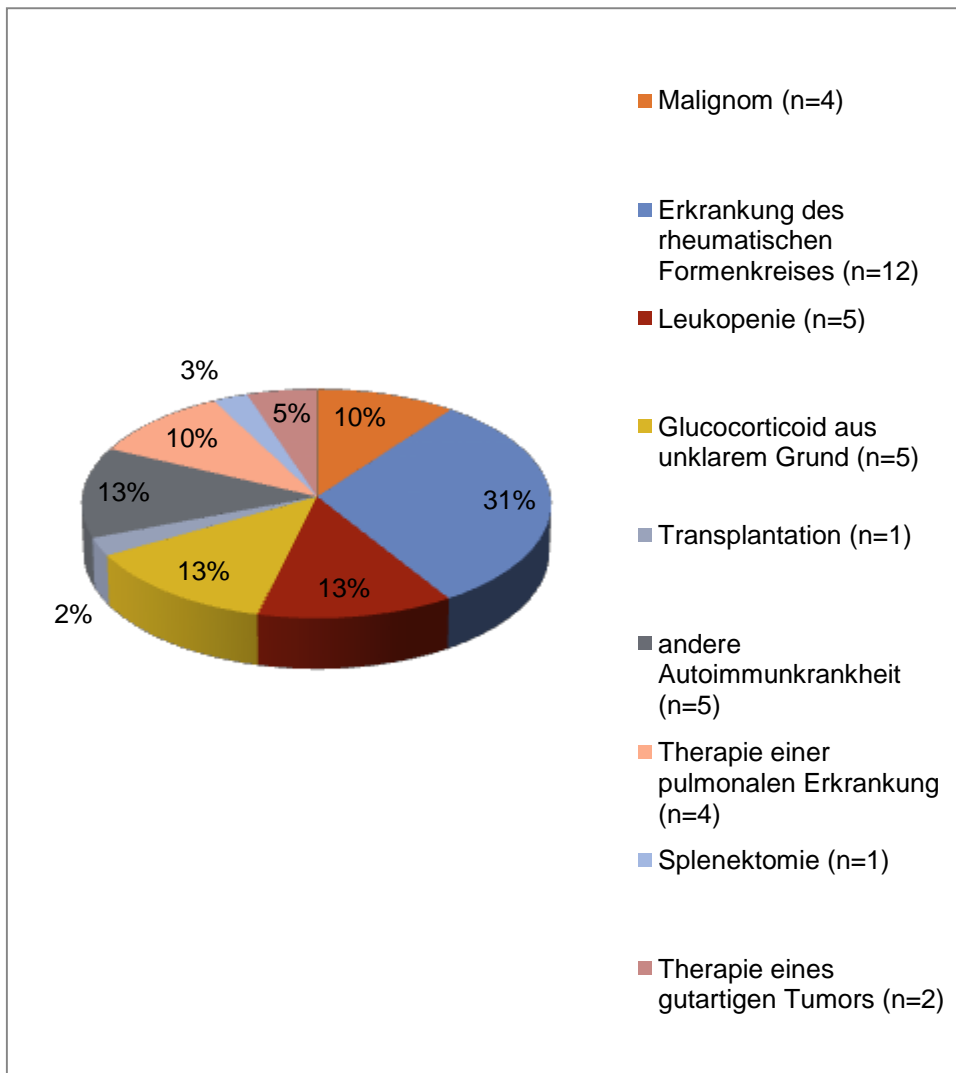
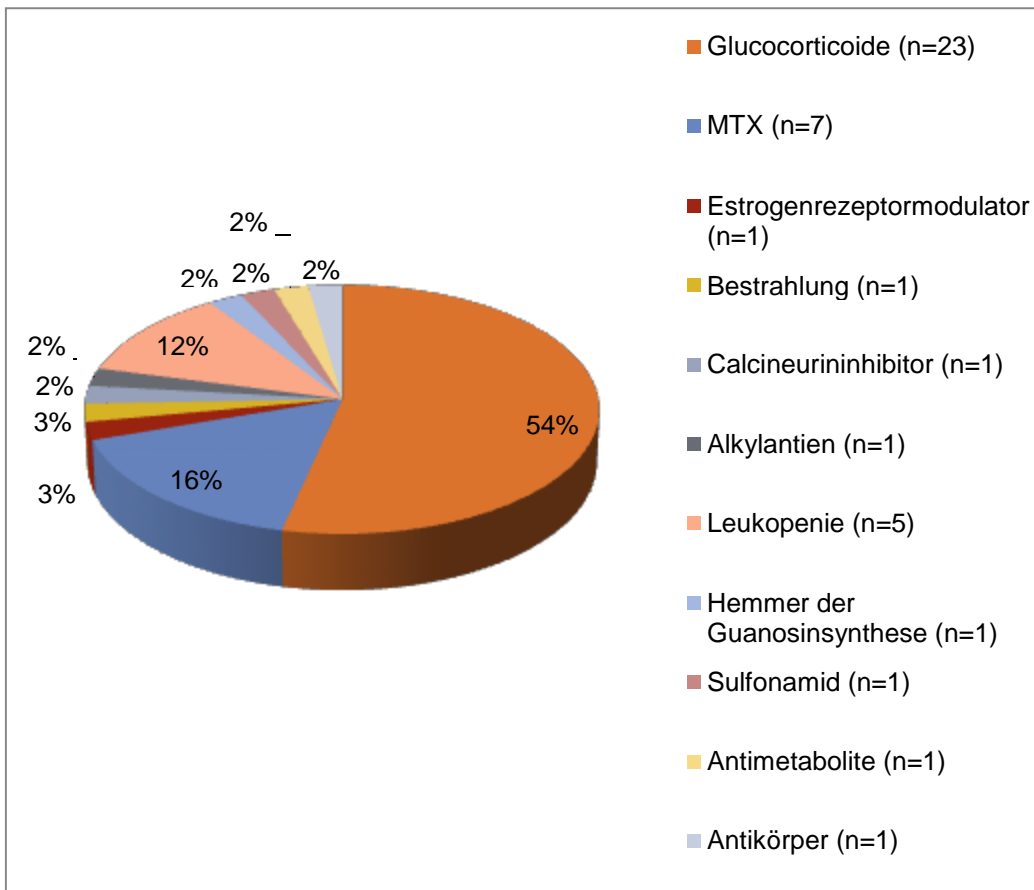


Abbildung 20: Kreisdiagramm Verteilung der immunsupprimierenden Medikamente



3.3 Krankenhausaufenthalt und postoperativer Verlauf

3.3.1 Präklinische Zeit

Die präklinische Zeit wurde definiert als ein Zeitraum von weniger oder mehr als 24 Stunden, die seit dem ursächlichen Ereignis für die Fraktur vergingen, bis erste medizinische Maßnahmen ergriffen wurden. Im Mittel beläuft sie sich in der Indexgruppe auf 0,8571 und in der Matchgruppe auf 0,9706. Die Zuordnung erfolgte anhand der zeitlichen Parameter „<24h = 0“ und „>24h = 1“. Ein Unterschied liegt zwischen den beiden Gruppen nach Auswertung durch den McNemar-Test nicht vor (p: ,625).

Tabelle 7: Präklinische Zeit Indexgruppe

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	0,00 (<24h)	5	13,2
	1,00 (>24h)	30	78,9
Gesamt		35	92,1
Fehlend System		3	7,9
Gesamtsumme		38	100

Tabelle 8: Präklinische Zeit Matchgruppe

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	0,00 (<24h)	1	2,6
	1,00 (>24h)	33	86,8
Gesamt		34	89,5
Fehlend System		4	10,5
Gesamtsumme		38	100

3.3.2 Tage bis Operation

In der Indexgruppe beträgt der Mittelwert für die Anzahl der Tage bis zur Operation 6,4167, in der Matchgruppe beträgt dieser 5,7143. In der Indexgruppe kann der Hinweis auf eine Normalverteilung nicht bestätigt werden ($p: ,003$ SD: 3,5271). Die Verteilung der Werte der Matchgruppe unterscheidet sich nicht signifikant von der Normalverteilung ($p: ,016$ SD: 2,6632). Das Ergebnis des Wilcoxon-Tests, der aufgrund der nicht normalverteilten Werte der Indexgruppe durchgeführt wurde, zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den präoperativen Zeiten für Indexpatienten und Matchpatienten ($p: ,641$).

Tabelle 9: Tage bis zur Operation Indexgruppe

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	1,00	2	5,3
	3,00	3	7,9
	4,00	8	21,1
	5,00	3	7,9
	6,00	7	18,5
	7,00	4	10,5
	8,00	1	2,6
	9,00	1	2,6
	10,00	1	2,6
	11,00	4	10,5
	14,00	1	2,6
	18,00	1	2,6
Gesamtsumme		36	94,7
Fehlend System		2	5,3
Gesamtsumme		38	100,0

Tabelle 10: Tage bis zur Operation Matchgruppe

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	1,00	2	5,3
	3,00	5	13,2
	4,00	1	2,6
	5,00	10	26,3
	6,00	6	15,8
	7,00	5	13,2
	8,00	3	7,9
	9,00	2	5,3
	16,00	1	2,6
Gesamtsumme		35	92,1

Fehlend System		3	7,9
Gesamtsumme		38	100,0

3.3.3 Anästhesieverfahren

Für den operativen Eingriff wurden allgemeine oder regionale Anästhesieformen angewandt. Zu den allgemeinen Anästhesieverfahren gehören die totale intravenöse Anästhesie (TIVA), die Intubationsnarkose und die Larynxmaske. Die axilläre Plexusblockade stellt das regionale Anästhesieverfahren dar. In der Indexgruppe erhielten 15 Patienten eine Form der allgemeinen Anästhesie und 22 Patienten eine axilläre Plexusblockade. In der Matchgruppe erhielten 16 Patienten ein allgemeines Anästhesieverfahren und 20 Patienten eine axilläre Plexusblockade. Bei 2 Patienten in der Matchgruppe wurde das gewählte Anästhesieverfahren nicht dokumentiert.

3.3.4 Perioperative Antibiotikagabe

In beiden Patientengruppen haben jeweils 34 Patienten eine perioperative Antibiotikaprofylaxe erhalten. Bei jeweils 4 Patienten der Patientengruppen wurde keine Prophylaxe durchgeführt oder aber sie wurde nicht dokumentiert.

3.3.5 OP Technik

Es wurde als operativer Standardeingriff die offene Reposition und Plattenosteosynthese vorgenommen. Dieses Verfahren wurde in einigen Fällen mit weiteren operativen Maßnahmen kombiniert. Dazu gehören die Kirschner- Draht Osteosynthese, die Schraubenosteosynthese, die Verwendung eines Fixateur Externe und die Verlängerungsosteotomie.

Abbildung 21: Kreisdiagramm operatives Verfahren Indexgruppe

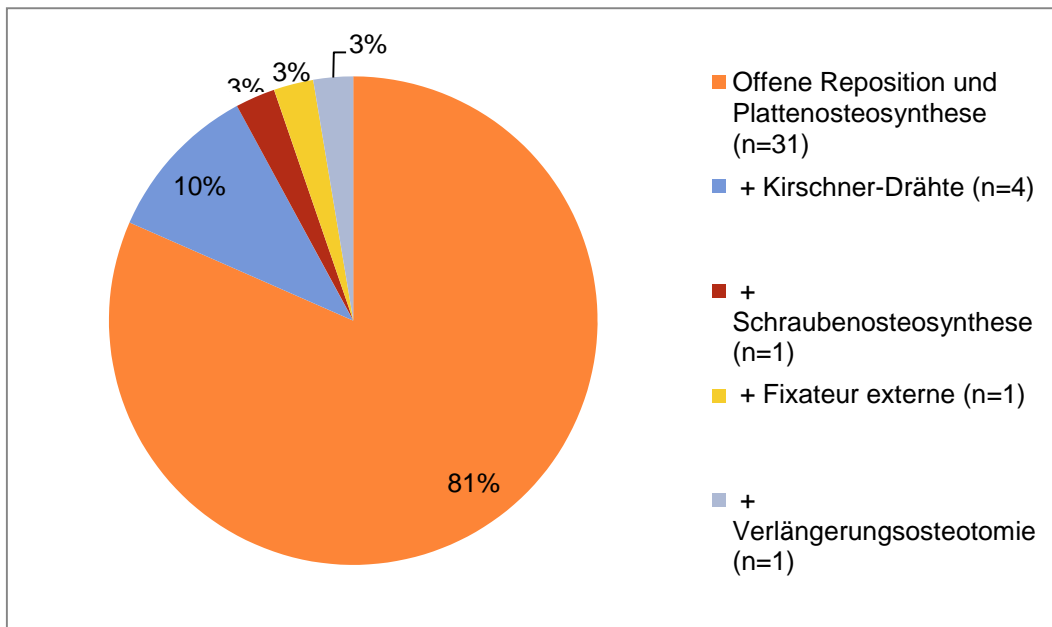
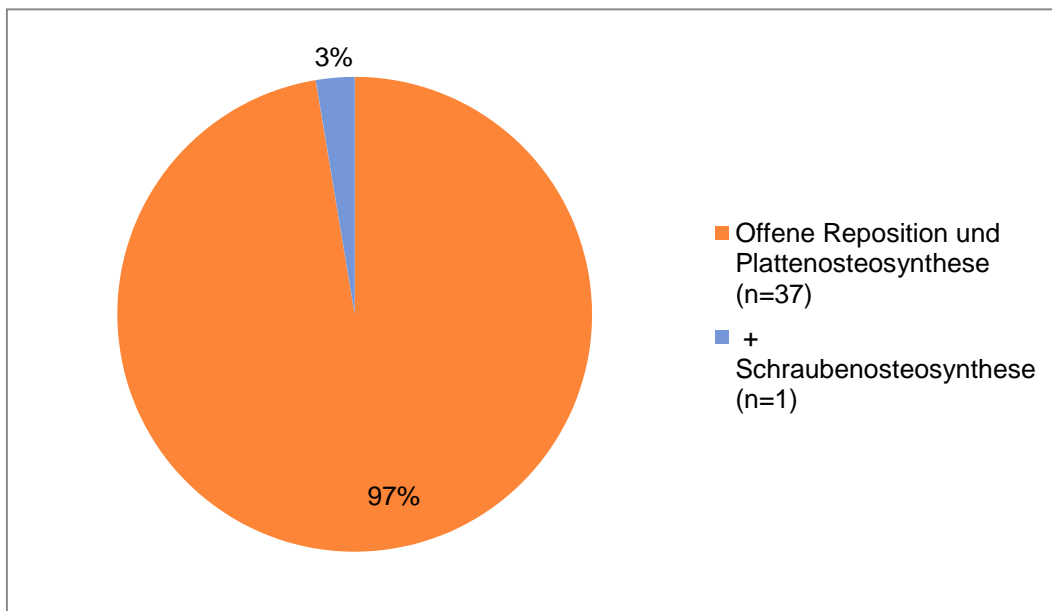


Abbildung 22: Kreisdiagramm operatives Verfahren Matchgruppe

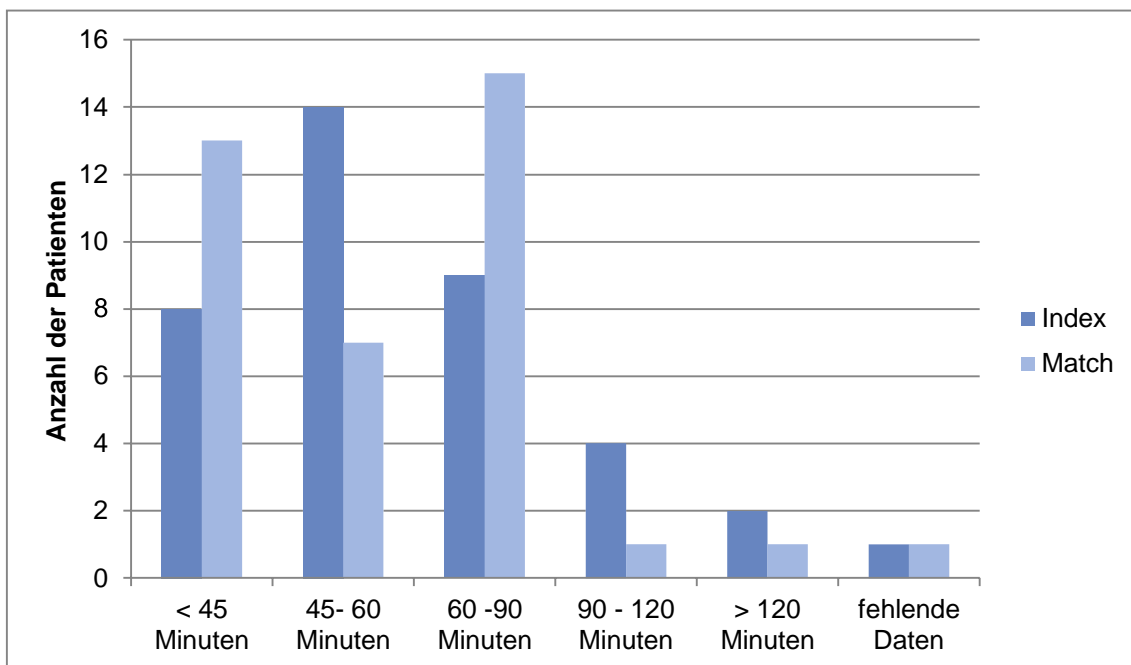


3.3.6 OP Dauer

Insgesamt wurden die OP Zeiten von 37 der insgesamt 38 Patienten der jeweiligen Gruppe analysiert. Die mittlere OP Dauer bei der Indexgruppe beträgt 69,0541 Minuten und bei der Matchgruppe 60,1892 Minuten. Die Stichprobe der

Indexgruppe ergibt keinen Hinweis auf eine Normalverteilung ($p: ,001$). In der Matchgruppe zeigt sich keine Abweichung von der Normalverteilung ($p: ,200$). Es liegt kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen vor (T-Test: Prüfgröße $t: 1,138$ $df: 35$ $p: ,263$ Wilcoxon-Test $p: ,346$).

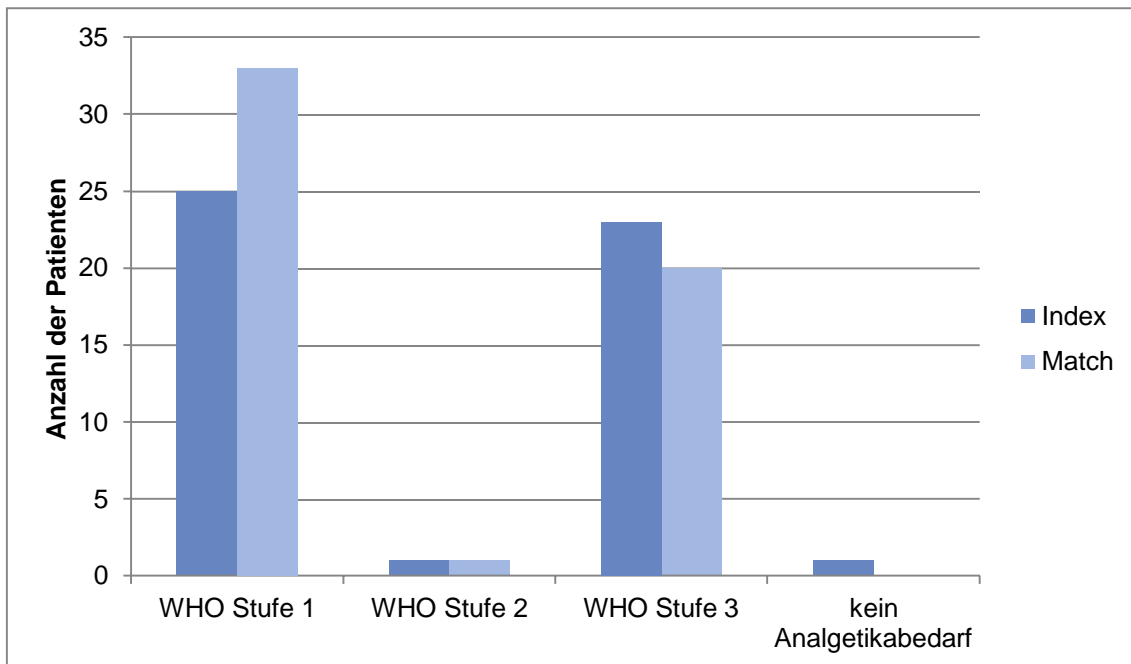
Abbildung 23: Balkendiagramm OP Dauer Indexgruppe und Matchgruppe



3.3.7 Postoperativer Schmerzmittelbedarf

Der postoperative Analgetikabedarf der Patienten wurde objektiviert durch die Auswertung der Schmerzmittel nach dem WHO-Stufen Schema. Die WHO-Stufe 1 besteht aus einem Nicht-Opioid Analgetikum. In der WHO-Stufe 2 wird ein schwaches Opioid eingesetzt und mit einem Nicht-Opioid Analgetikum kombiniert. Die WHO-Stufe 3 setzt sich zusammen aus einem starken Opioid, das ebenfalls mit einem Nicht-Opioid Analgetikum verabreicht wird.

Abbildung 24: postoperativer Analgetikabedarf nach WHO-Stufenplan



3.3.8 Nicht-Opioide

Der Zeitraum, in dem die Patienten der Indexgruppe Analgetika vom Nicht-Opioid Typ bezogen haben, beträgt im Mittel 4,82 Tage und bei der Matchgruppe 5,34 Tage.

3.3.9 Opioide

Patienten der Indexgruppe haben im Mittel 3,32 Tage Bedarf an Opioiden gehabt; in der Matchgruppe beträgt dieser Zeitraum 2,24 Tage.

3.3.10 Laborparameter

Es wurden prä- und postoperative Laborparameter bestimmt. Zum einen der Leukozytenwert und zum anderen der Wert des CRP. Ein Leukozytenwert von 10.000 pro μl wurde als erhöht eingestuft, ein Leukozytenwert von unter 4300 pro μl wurde als erniedrigt eingestuft. Ein CRP von über 5 wurde als erhöht eingestuft.

Abbildung 25: Balkendiagramm präoperativer Leukozytenwert

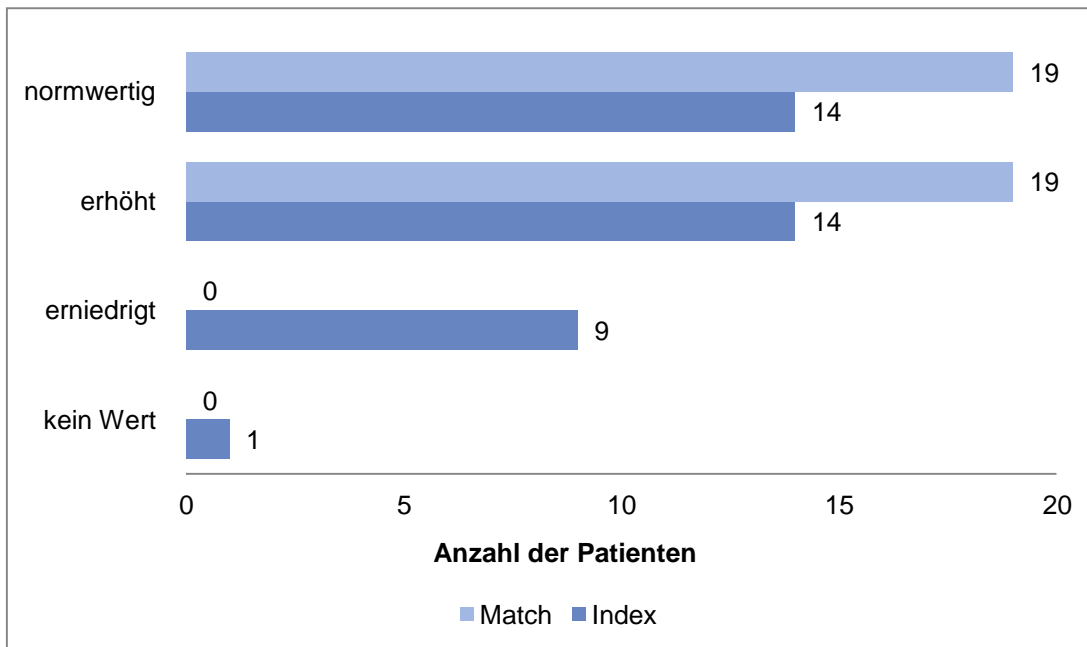


Abbildung 26: Balkendiagramm postoperativer Leukozytenwert

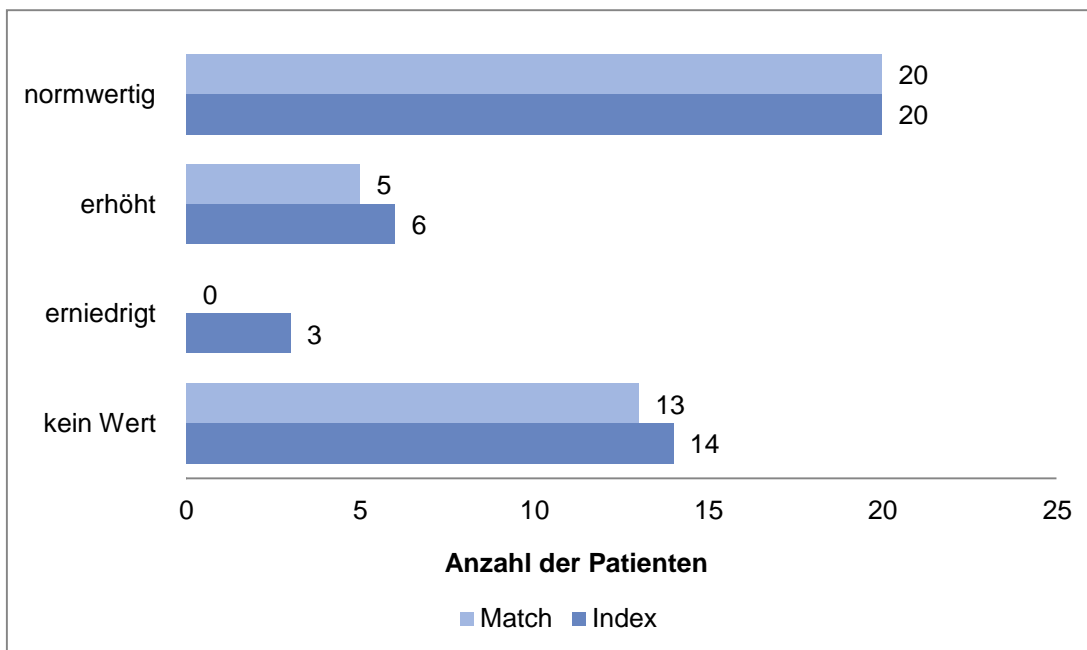


Abbildung 27: Balkendiagramm präoperativer CRP-Wert

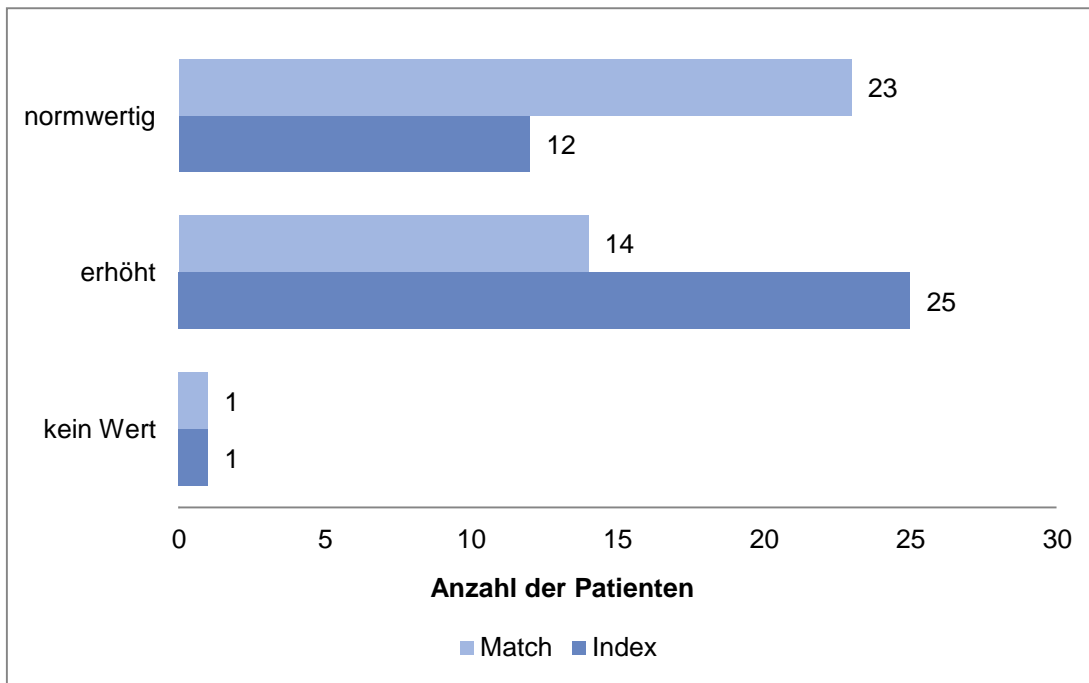
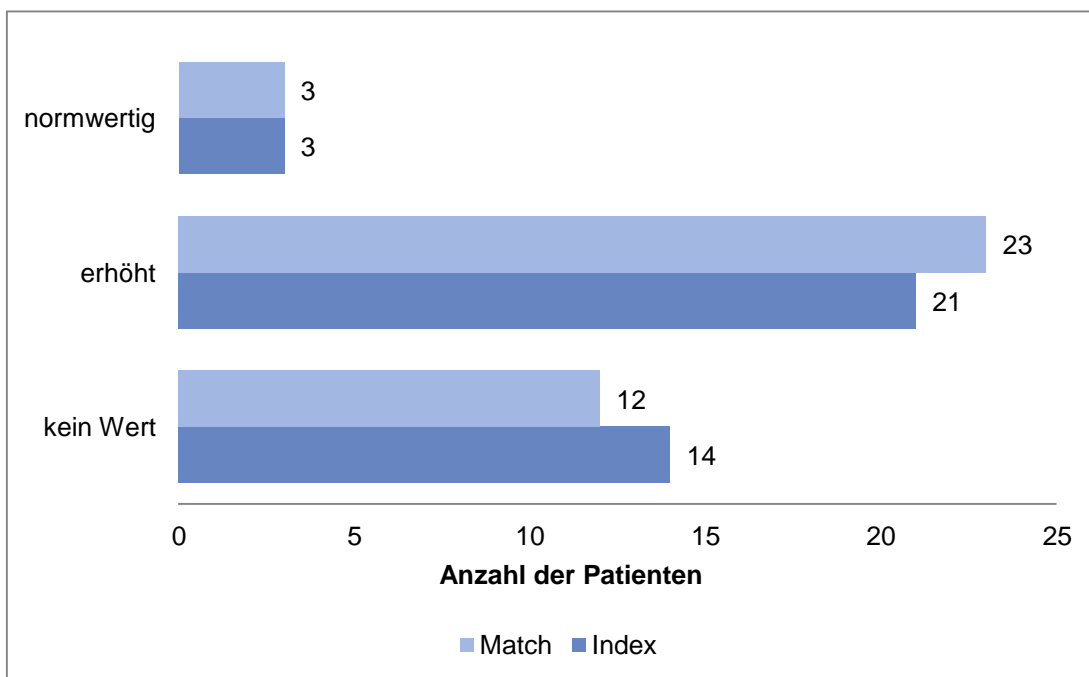


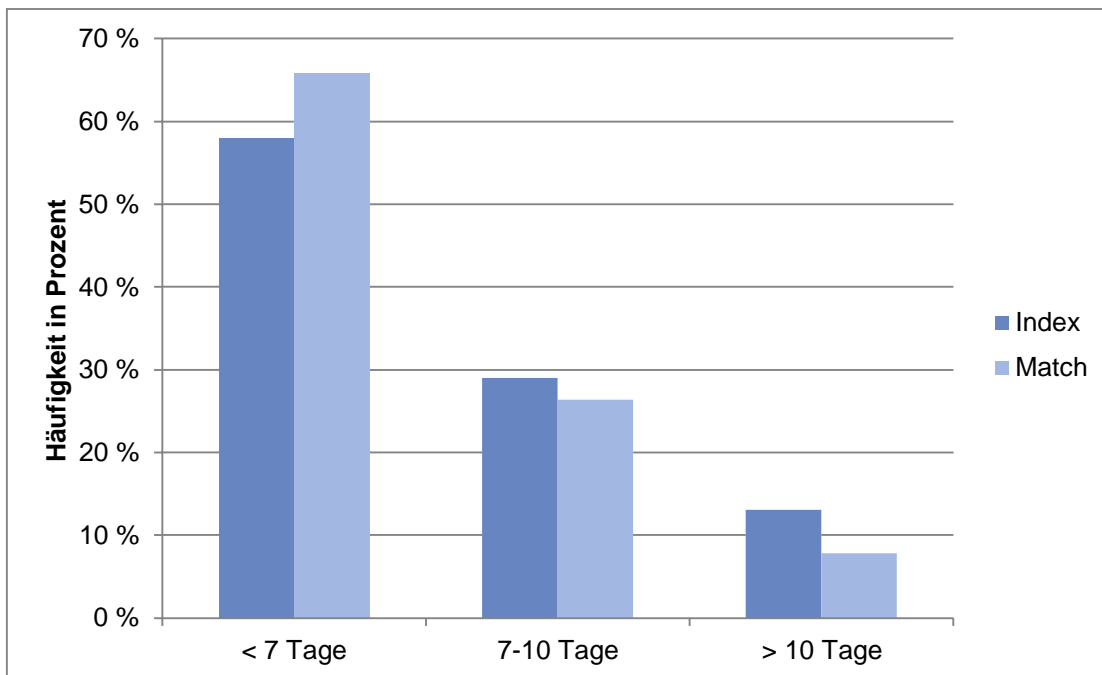
Abbildung 28: Balkendiagramm postoperativer CRP-Wert



3.3.11 Stationärer Aufenthalt

Der mittlere stationäre Aufenthalt beläuft sich bei der Indexgruppe auf 6,8421 Tage und bei der Matchgruppe auf 6,4737 Tage. Die Daten der Indexgruppe sind als normalverteilt anzusehen (SD: 4,3714 p: ,012) Eine Normalverteilung in der Matchgruppe ist auszuschließen (SD: 3,9779 p: ,000). Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen (T-Test SD: 6,0691 p: ,710 Prüfgröße t: ,374 df: 37, Wilcoxon-Test p: ,768).

Abbildung 29: Balkendiagramm stationärer Aufenthalt Indexgruppe und Matchgruppe



3.3.12 Komplikationen

Es wurden die Daten in beiden Gruppen zu 38 Patienten analysiert. In der Indexgruppe ergibt sich eine Häufigkeit von Komplikationen in 34,2 %. In der Matchgruppe beläuft sich diese auf 28,9 %. Nach Auswertung durch den McNemar-Test liegt kein Unterschied zwischen der Indexgruppe und der Matchgruppe hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen vor (p: ,824).

Abbildung 30: Balkendiagramm Komplikationen Indexgruppe und Matchgruppe in Prozent

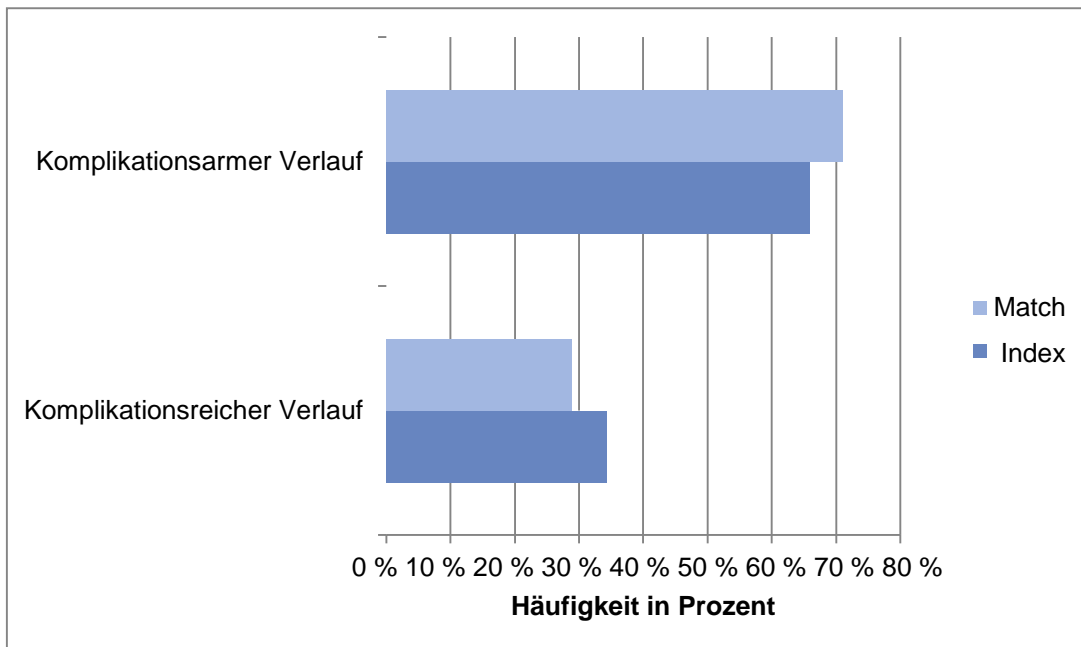
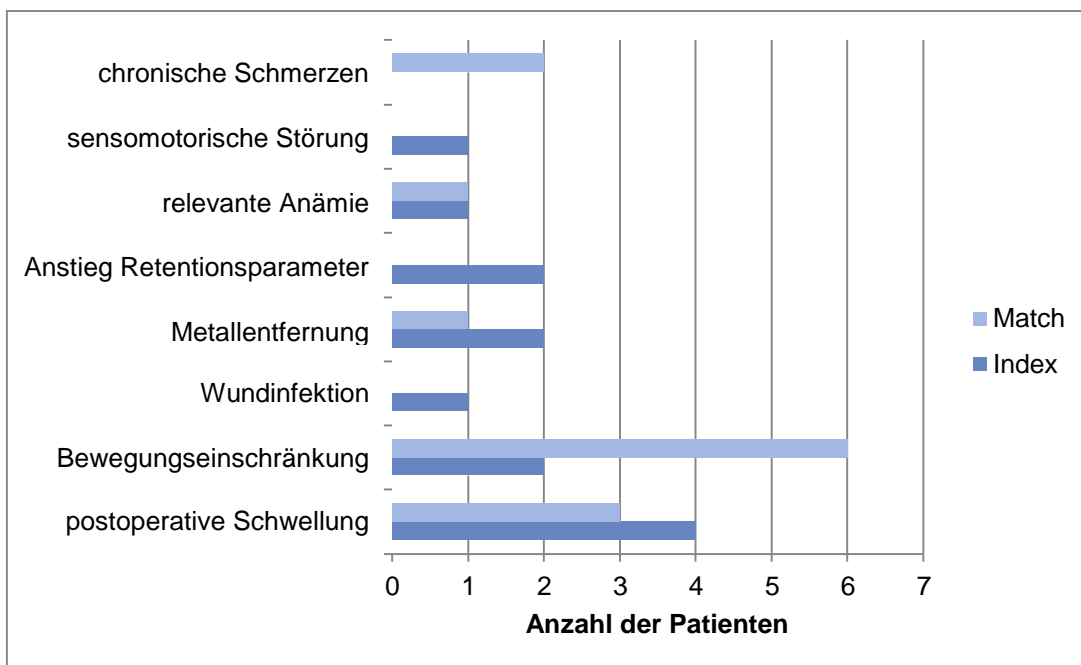


Abbildung 31: Balkendiagramm Kategorien postoperative Komplikationen Indexgruppe und Matchgruppe



3.3.13 Clavien Dindo Klassifikation

Die Zuteilung der postoperativen Komplikationen anhand der Clavien-Dindo Klassifikation stellt sich wie folgt dar.

Abbildung 32: Clavien-Dindo Klassifikation Indexgruppe

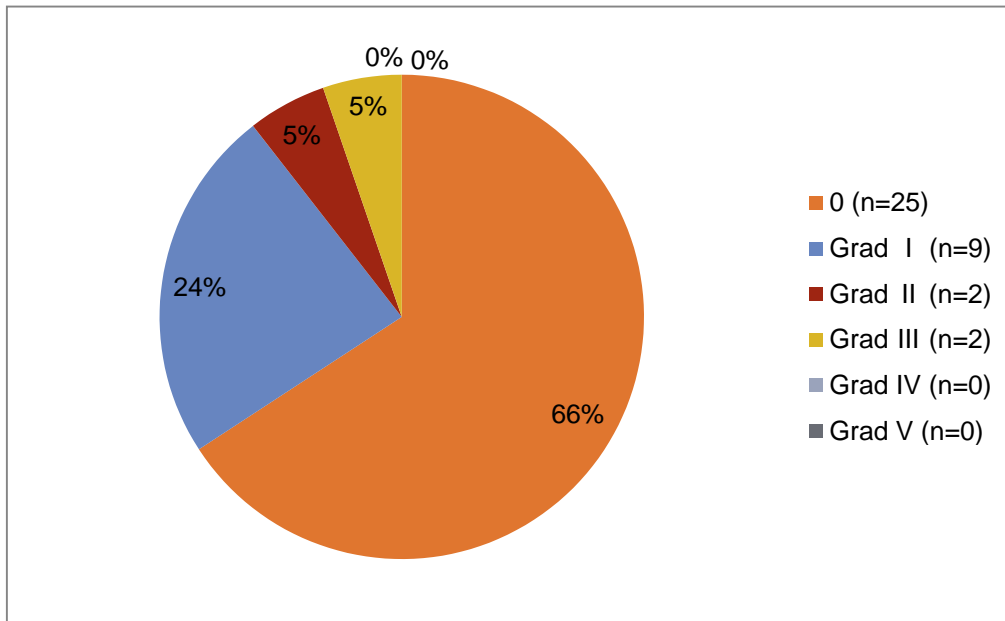
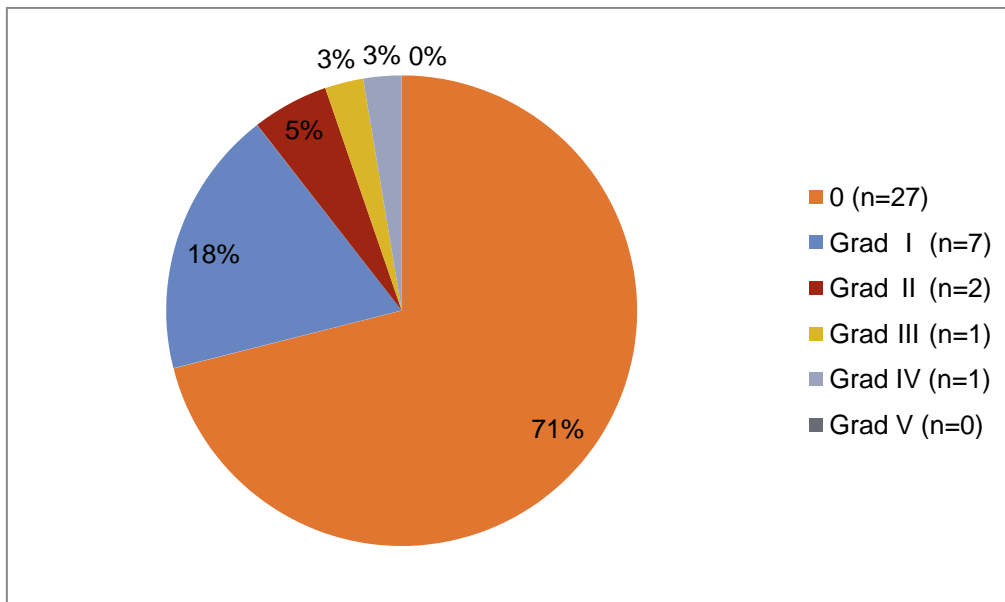


Abbildung 33: Clavien-Dindo Klassifikation Matchgruppe



4 Diskussion

4.1 Fragestellung

Diese Dissertation behandelt die Fragestellung, ob eine Immunsuppression bei Patienten mit operativ versorgter distaler Radiusfraktur mit der Häufigkeit des Auftretens von peri- und postoperativen Komplikationen, mit besonderem Augenmerk auf Wundheilungsstörungen, assoziiert ist. Die Ergebnisse der Forschungsarbeit könnten optimalerweise einen Hinweis darauf geben, wie wahrscheinlich Komplikationen im Rahmen immunsuppressiver Therapien auftreten werden, um eine optimale präoperative Risikostratifizierung für die Patienten vornehmen zu können. In Anlehnung daran könnten gegenwärtige Therapiekonzepte auf immunsupprimierte Patienten angepasst werden, um deren Voraussetzungen entsprechend, eine optimale Therapie vornehmen zu können.

4.2 Kernaussagen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss von Immunsuppression auf den peri- und postoperativen Verlauf der operativen Versorgung der distalen Radiusfraktur. Dabei sollen Zusammenhänge zwischen komplikationsreichen Verläufen und Immunsuppression über den Vergleich zweier Gruppen aufgedeckt werden. Die beiden Gruppen, die jeweils als Indexgruppe und Matchgruppe bezeichnet werden, unterscheiden sich maßgeblich durch das Merkmal der Immunsuppression.

Die wichtigsten Ergebnisse stellen sich wie folgt dar:

1. Es besteht kein Unterschied in der Häufigkeit postoperativ aufgetretener Komplikationen zwischen der Patientengruppe, die immunsupprimiert ist und der Patientengruppen, die nicht immunsupprimiert ist.
2. Es besteht kein Unterschied in der Dauer des stationären Aufenthaltes der beiden Patientengruppen.
3. Es besteht kein Unterschied hinsichtlich der präklinischen Zeit.
4. Es besteht kein Unterschied in der Dauer bis zum Operationszeitpunkt.
5. Es besteht kein Unterschied in der Länge der Operationsdauer.

4.3 Die distale Radiusfraktur und Immunsuppression

Der aktuelle Forschungsstand zu dem Thema dieser Arbeit, das zwei für den Klinikalltag höchst relevante Aspekte beinhaltet, ist äußerst überschaubar. Eine Forschungsarbeit der Mayo Klinik, Rochester, Minneapolis, USA aus dem Jahr 2008 untersuchte 11 immunsupprimierte Patienten hinsichtlich Komplikationen nach der Versorgung mit einer winkelstabilen palmaren Plattenosteosynthese. Das Patientenkollektiv lässt sich hinsichtlich der immunsuppressiven Medikamente und dem Altersdurchschnitt (59,9 Jahre versus 66,1 Jahre) gut mit dem Kollektiv dieser Arbeit vergleichen. Die Studie ergab gute funktionelle sowie radiologische Ergebnisse. Es traten keine Wundheilungsstörungen oder Infektionen auf (125). Aufgrund der relativ kleinen Fallzahl von 11 Patienten lässt sich die Repräsentativität der Studie allerdings als kritisch betrachten. Dennoch sind die Ergebnisse mit denen dieser Arbeit vereinbar.

4.4 Komplikationen der distalen Radiusfraktur

Grundsätzlich ist es interessant, die allgemeinen Komplikationen und deren Risikofaktoren zu betrachten, um besser einschätzen zu können, welche Faktoren generell einen maßgeblichen Einfluss auf einen komplikationsreichen Verlauf haben können und inwiefern Immunsuppression dabei eine Rolle spielen könnte. Eine im Jahr 2014 veröffentlichte Studie analysierte die allgemeinen Risikofaktoren, die für einen komplikationsreichen Verlauf bei der operativen Versorgung der distalen Radiusfraktur mittels offener Reduktion und Plattenosteosynthese prädisponieren. Dabei wurden 3003 Fälle analysiert. Es ergab sich eine allgemeine Komplikationsrate von 2 %. Die komplikationsreichen Verläufe zeigten gehäuft Komorbiditäten wie Hypertension, Herzinsuffizienz, präoperative Chemotherapie oder Radiotherapie, längere Operationszeit und manifeste Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben (75). In einer retrospektiv statistischen Studie mit der ähnlichen Zielsetzung aus dem Jahr 2014 ergab sich eine Komplikationsrate von 10 % bei den stationären Patienten und 1,3 % bei den ambulant geführten Patienten. Das Patientenkollektiv bestand aus 1673 Fällen. Dabei wurden ebenfalls als Hauptrisikofaktoren für post- oder perioperative Komplikationen kardiopulmonale Erkrankungen, eine hohe Einstufung in der

American Society of Anaesthesiologists (ASA) Risikoklassifizierung sowie ein allgemein niedriger funktioneller Status identifiziert (142). Ein besonderes Risikoprofil bieten Diabetiker, denn bei diesen Patienten besteht eine erhöhte Inzidenz von postoperativen Komplikationen bei Versorgung mit einer winkelstabilen Platte. 36 % der Diabetiker und nur 18 % der Nicht-Diabetiker zeigten einen komplikationsreichen Verlauf (85). In unserem Studienkollektiv besteht bei insgesamt 17 Patienten die Diagnose eines Diabetes mellitus; bei 6 Patienten in der Indexgruppe und bei 11 Patienten in der Matchgruppe. Die Lebenszeitprävalenz für Diabetes mellitus liegt bei 18-79-Jährigen bei 7,2 %. Mit zunehmendem Alter nimmt die Prävalenz zu. Bei unter 50-Jährigen liegt sie noch unter 5 % und zeigt eine fast sprunghafte Steigerung auf 13,8 % bei den 60-69-Jährigen (69). Generell lässt sich aus diesen Erkenntnissen die Schlussfolgerung ziehen, dass Patienten ganzheitlich betrachtet werden müssen. Bestimmte Risikoprofile der Patienten können einen negativen Einfluss auf das postoperative Ergebnis haben. Gerade bei einem multimorbiden Patienten können sich diese als schwierig zu identifizieren erweisen.

4.5 Immunsuppressive Medikamente als Risikoprofil im peri- und postoperativen Setting

Um eine Aussage über den Umgang mit Immunsuppression machen und eventuell Hilfestellungen zur Entscheidungsfindung geben zu können, ist es wichtig, aktuelle Empfehlungen und Forschungsarbeiten zu den einzelnen immunsuppressiven Medikamenten und beobachteten Komplikationen zu betrachten. Bei 7 von 38 der Patienten unserer Studie ist der immunsupprimierte Zustand auf die Einnahme von Methotrexat zurückzuführen. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie spricht, auf der Grundlage einer systematischen Literaturrecherche der multinationalen 3E (Evidenz, Expertise, Austausch) Initiative, die Empfehlung einer Fortführung einer systemischen Therapie mit MTX bei operativen Eingriffen aus. Diese Empfehlung stützt sich ebenfalls auf eine Reihe nationaler Guidelines (179). Grundsätzlich bezieht sie sich auf zwei kontrolliert randomisierte Studien, bei denen sich unter der perioperativen Fortführung einer MTX-Therapie im Rahmen einer antirheumatischen Therapie kein Anstieg von Infektionen im Vergleich zu Patienten

mit einer 4-wöchigen Therapiepause zeigte (64, 139). Eine weitere randomisierte kontrollierte Studie mit 388 Patienten, deren Beobachtungszeitraum sich über zehn Jahre erstreckte, konnte ebenso keine gehäuften Infektionen nachweisen (159). Allerdings waren in dieser Studie Patienten mit sehr unterschiedlichen Methotrexat-Dosierungen eingeschlossen. Diese variierten von einer durchschnittlichen Dosis von 7,5-10 mg pro Woche. In einer anderen Kohortenstudie, deren Patientenkollektiv einheitlich niedrige Dosen MTX konsumierte (10 mg pro Woche) hat sich kein erhöhtes Infektionsrisiko gezeigt (112). Die Evidenzlage der Studien in der Zusammenschau wird allerdings als kritisch betrachtet. Innerhalb der verschiedenen Studien bestehen stark voneinander abweichende Dosierungen des Folsäureantagonisten Methotrexat, Begleitmedikationen sowie verschiedene operative Eingriffe unterschiedlichen Ausmaßes und keine einheitlichen Definitionen für die Diagnose „Infektion“. Daher spricht sich die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie für eine Fortführung einer MTX-Therapie bis zu einer Dosis von 20 mg pro Woche aus. Bei sehr hohen Dosierungen (25 mg-30 mg pro Woche) sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden (68). In einer Mehrzahl weiterer Studien konnten keine postoperativen Komplikationen einer MTX-Therapie im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis festgestellt werden bei einer Follow-Up Zeit von zehn Jahren (64, 124, 139, 159). Basierend auf einer Literaturrecherche von 1965-2005 haben Pieringer et.al. Empfehlungen für das prä-, peri- und postoperative Verfahren mit antirheumatischen Medikamenten aufgestellt. Ein Absetzen von MTX erscheint den Autoren als nicht notwendig, da das Medikament ohnehin eine vergleichsweise lange Halbwertszeit besitzt und nur ein langfristiges Absetzen ein Benefit zeigen könnte (126). Insgesamt können diese Beobachtungen mit den Ergebnissen dieser Arbeit in Einklang gebracht werden. MTX, als häufige iatrogene Ursache für eine eingeschränkte Immunantwort, hat laut aktuellen Forschungsarbeiten in niedrigen Dosierungen keine negativen Auswirkungen auf den postoperativen Verlauf.

Wegen der ebenso hohen Prävalenz von Erkrankungen, deren therapeutischer Ansatzpunkt im Gebrauch von Glukokortikoiden liegt, ist diese Wirkstoffgruppe bei

vielen Patienten ein fester Bestandteil ihres Medikamentenplans. In unserem Patientenkollektiv trifft dieses bei 23 der 38 Patienten zu. Vor allem für diese Patienten stellt sich die Frage ob ein präoperatives Absetzen der Glukokortikoide einen Vorteil erweist, um bekannte Nebenwirkungen wie eine verzögerte Wundheilung und ein erhöhtes Infektionsrisiko zu minimieren. In einer Studie aus dem Jahr 2013 zeigte sich eine Prednisolon-Dosis von über 15 mg pro Tag als Risikofaktor für eine postoperative Infektion bei Versorgung mit einer Hüft- oder Knie-Totalendoprothese bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (151). Ebenfalls wurde ein erhöhtes Risiko für nicht-komplizierte Infektionen bei einer Therapie mit Glukokortikoiden im Vergleich zu Methotrexat beobachtet (43). Aus mehreren Arbeiten geht also hervor, dass eine Glukokortikoid-Therapie dosisabhängig das Risiko für eine Infektion erhöht (43, 162, 192). Bei einer Dosierung von weniger als 7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag kann die Therapie jedoch fortgeführt werden, da sie wahrscheinlich keinen negativen Effekt auf die Wundheilung hat (68). Besteht eine höhere Dosierung sollte der therapeutische Zweck gegen ein erhöhtes Infektionsrisiko und erhöhte Rate von Wundheilungsstörungen abgewogen werden (140). Dennoch erscheint die Datenlage nicht komplett einheitlich. In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden keine gehäuften Infektionen bei einer Glukokortikoid- beziehungsweise mit Methotrexat kombinierten Therapie mit variierenden Dosierungen von 4-20 mg beobachtet. Die Autoren betrachten ein Absetzen der Medikation als nicht notwendig (73) . Aus der Gesamtheit dieser Ergebnisse lässt sich noch kein allgemein gültiges Vorgehen ableiten. Je nach Grunderkrankung des Patienten und Dosierung des Glukokortikoids sollte individuell entschieden werden, um mögliche Komplikationen, die auch ein Absetzen des Glukokortikoids verursachen könnten, wie ein erneuter Krankheitsschub der Grunderkrankung oder eine Nebenniereninsuffizienz, berücksichtigen zu können (126).

4.6 Einfluss auf die Wundheilung

In der Fragestellung dieser Arbeit sollte auf die Wundheilungsstörung als eine möglich Komplikation mit besonderem Augenmerk eingegangen werden. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen; es

kann diesen Ergebnissen zufolge kein Zusammenhang zwischen einer allgemeinen Immunsuppression und einer Wundheilungsstörung hergestellt werden. Seit dem Jahr 1990 wurden verschiedene Studien veröffentlicht, die den Einfluss einer Pausierung einer MTX-Therapie auf die Häufigkeit von Wundkomplikationen analysiert haben. In der Zusammenschau der Ergebnisse ist festzuhalten, dass kein signifikanter Anstieg von Wundkomplikationen unter Fortführung der Methotrexat-Gabe zu befürchten ist.

Tabelle 11: Infektionen und Wundheilungsstörungen unter unterbrochener beziehungsweise fortgeführter Methotrexat-Therapie bei orthopädisch-chirurgischen Eingriffen

Literatur	Patienten ; Eingriffe	Design	Unterbrochene Basistherapie			Fortgesetzte Basistherapie		P
			Infektion		Wundheilungs- Störung	Infektion	Wundheilungs- störung	
Bridges (1991) (21)	38; 53	retro- spektiv		0%		21 %		0,03
Perhala (1991)	121; 121	retro- spektiv		5,5%		8,7%		n.s.
Sany (1993) (139)	64; 89	pro- spektiv	0%		10,2%	0%	12%	n.s.
Carpent er (1996) (28)	32; 42	pro- spektiv	0%		-	25%	-	0,03
Grenna n (2001) (64)	380; 388	pro- spektiv			15%	2 %		0,003
Jain (2002) (73)	80; 129	retro- spektiv			9,5 %	6,25 %		n.s.
Murata (2006) (112)	122; 201	retro- spektiv				4,8 %	9,5 %	n.s.
Rehart (2007) (134)	140; 155	retro- spektiv	-		3,3 %	-	0 %	n.s.

(59)

In einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2012 mit einem Patientenkollektiv von 28 Patienten, die antirheumatische Medikamente erhalten haben, wie Glukokortikoide und Methotrexat, konnte ebenfalls kein gehäuftes Vorkommen von Wunddehiszenzen oder Wundinfektionen im postoperativen Verlauf vom

operativen Gelenkersatz des Metacarpophalangealgelenks beobachtet werden (11). Grundsätzlich ist jedoch nachgewiesen, dass Glukokortikoide die Wundheilung beeinträchtigen. Ob und inwieweit sich daraus eine Konsequenz für den klinischen Alltag herleiten lässt, gerade in Zusammenschau mit den Beobachtungen, die auf nicht-molekularer Ebene gemacht wurden, ist zu hinterfragen.

4.7 Wundheilung und mögliche Confounder

4.7.1.1 Wundheilung und Alter

Die alternde Bevölkerung stellt eine Hauptrisikogruppe für Wundheilungsstörungen dar. Viele klinische und experimentelle Studien haben einen Zusammenhang zwischen eingeschränkter Wundheilung und Alter aufdecken können (66). Verzögerte Wundheilung bei älteren Individuen ist assoziiert mit einer veränderten Entzündungsreaktion, wie einer verspäteten T-Zell-Infiltration und Chemokinproduktion sowie einer reduzierten Makrophagen-Kapazität in Hinblick auf Phagozytose (165). Verspätete Re-Epithelisierung, Kollagensynthese und Angiogenese wurden in experimentellen Tierversuchen bei älteren Mäusen im Vergleich zu jungen Mäusen beobachtet (166).

4.7.1.2 Wundheilung und Rauchen

Rauchen hat nachweislich einen negativen Effekt auf die Wundheilung. Spezifische toxische Effekte und vermehrter oxidativer Stress können bei Rauchern beobachtet werden. Auf komplexe Art und Weise kommt es zu einer temporären Reduktion der Gewebserfusion und Oxygenierung und einer Beeinträchtigung der Funktion von Zellen, die an der Inflammation und Reparation beteiligt sind. Unter anderem wird die Synthese von Kollagen dabei beeinträchtigt (155–157, 194).

4.7.1.3 Wundheilung und Alkoholkonsum

Der Missbrauch von Alkohol ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Wundinfektionen sowie einem verspäteten Wundverschluss. Ethanol scheint die Funktion von Fibroblasten negativ zu beeinflussen. Daraus resultierend zeigt sich

eine verminderte Wundfestigkeit (132). Auch wenn sich die menschliche Haut hinsichtlich ihrer zellulären Komponenten von der anderer Säugetiere unterscheidet, kann man sich die Auswirkungen von Alkohol auf Wundheilung am Mausmodell vergegenwärtigen. Eine Studie aus dem Jahr 2008 zeigte, dass Mäuse nach einem 4-wöchigen regelmäßigen Alkoholkonsum eine Reduktion von epidermalen Langerhanszellen von 30-50 % erfuhren (114). Dieser Effekt ist wahrscheinlich mit ursächlich für eine verminderte Immunabwehr, sobald ein pathogener Organismus mit defekter Haut in Berührung kommt.

4.7.1.4 Wundheilung und Übergewicht

Übergewicht ist ein etablierter Risikofaktor für eine Vielzahl von Erkrankungen. Auch der Wundheilungsprozess ist bei übergewichtigen Patienten beeinträchtigt. Bei übergewichtigen Patienten werden vermehrt Komplikationen wie Hautinfektionen, Dehiszenzen, Hämatome, Serome, Druck- und chronische venöse Ulzera beobachtet (190). Als Ursache dafür wird eine relative Hypoperfusion und Ischämie des Wundgebiets durch vermehrtes subkutanes Fettgewebe verantwortlich gemacht. Bei einer Wundinfektion kann die Minderperfusion ebenfalls dazu führen, dass die antibiotischen Wirkstoffe bei einer Therapie erschwert Zugang zum Wundgebiet finden (5, 190). Zusätzlich zu den lokalen Faktoren, die zu einer beeinträchtigten Wundheilung führen, spielen systemische Folgen von Übergewicht eine wichtige Rolle. Übergewicht kann eindeutig mit Stress, Depressionen und Angststörungen in Verbindung gebracht werden. Diese Zustände wiederum haben einen nachgewiesenen negativen Einfluss auf den Wundheilungsprozess (190).

4.7.2 Aktuelle Daten zum Einfluss von Immunsuppressiva auf Wundheilung

Der Einfluss von immunsuppressiven Medikamenten wurde bereits bei den Nebenwirkungen der einzelnen Medikamente genauer beleuchtet. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über aktuelle Studien zum Einfluss von immunsuppressiven Medikamenten auf die Wundheilung.

Tabelle 12: Zusammenfassung von Studien zu Wundheilung und Immunsuppressiva

Autoren	Untersuchtes Medikament	Studientyp	Typ der untersuchten Wunde	Ergebnis
Dean et. al.(36)	Tacrolimus, Sirolimus	Prospektiv, randomisiert	Abdominelle Wunde	8 % der Tacrolimus-Gruppe und 47 % der Sirolimus-Gruppe entwickelten Komplikationen
Albano et. al.(2)	Everolimus	Prospektiv, multizentrisch, offene Phase	Abdominelle Wunde	Keine Unterschiede in sofortigem Start der Therapie im Vergleich zu einem verspäteten Start der Therapie
Burgos et. al.(24)	Cyclosporin, Tacrolimus, MMF, SLR, Everolimus, Prednisolon (in unterschiedlichen Kombinationen)	Retrospektiv	Abdominelle Wunden	Tacrolimus verursacht weniger Blutungen ($p < 0.05$ bzw. $p=0.02$)
Valente et. al.(174)	MMF, SLR	Retrospektiv	Abdominelle Wunden	Wundkomplika-tionsrate 2.4 % in MMF-Gruppe, Wundkomplika-tionsrate 43.2 % in SLR-Gruppe
Brewer et al.(20)	SLR	Retrospektiv	Dermatologisc he Wunden	Wunddehiszenzen in 7.7 % der mit SLR behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, 19.2 % der SLR-Patienten hatten den Eindruck einer verlängerten Wundheilungsphase im Vergleich zur Kontrollgruppe 5.4 %
Grim et. al.(65)	SLR, MMF, Steroid und Tacrolimus (in unterschiedlichen Kombinationen)	Retrospektiv	Abdominelle Wunden	31.8 % der SLR-Gruppe entwickelten Wundkomplika-tionen im Vergleich zu 14,3 % in der Tacrolimus-Gruppe ($p=0.163$)

(19)

4.8 Stationärer Aufenthalt und Immunsuppression

Ein komplikationsreicher Verlauf ist mit einem langen stationären Aufenthalt assoziiert. Dies wurde in einer bereits erwähnten Studie aus dem Jahr 2014, die sich mit Komplikationen nach der operativen Versorgung der distalen Radiusfraktur beschäftigt, beobachtet. Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den stationären und ambulanten Patienten eruiert. Bei 10 % der stationären Patienten traten Komplikationen auf, wohingegen dieses nur bei 1.3 % der ambulanten Patienten der Fall war (142). In unserer Studie ergab sich kein Einfluss durch den Zustand der Immunsuppression auf die Länge des Krankenhausaufenthaltes. Somit kann die Immunsuppression in dieser Studie nicht als ursächlicher Faktor für einen komplikationsreicheren Verlauf identifiziert werden, welcher wiederum zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt führen kann.

4.9 Limitation der Arbeit

Mit insgesamt 38 Patientenpaaren, die in der statistischen Analyse bewertet und verglichen wurden, ist eine relativ kleine Grundgesamtheit zustande gekommen. Das Patientengut an sich stellt, wenn auch nur einen kleinen, aber repräsentativen Ausschnitt der Bevölkerung dar. Das mittlere Alter beträgt 66,1 Jahre. Damit wird die eher ältere Population repräsentiert, die aber, wie bereits erwähnt, immer mehr an Relevanz gewinnt. Das mittlere Alter der deutschen Bevölkerung liegt derzeit bei 44,3 Jahren (160). Der mittlere BMI siedelt sich in der Indexgruppe und in der Matchgruppe zwischen 26 und 27 an. Dieser BMI Wert entspricht ungefähr dem durchschnittlichen BMI von 27,1 der deutschen Bevölkerung in der Altersgruppe von 60-69 Jahren. Dieser Wert geht aus einer Stichprobenerhebung mit einem Auswahlatz von 1% der Bevölkerung aus dem Jahr 2013 hervor (161). Das retrospektive Studiendesign begrenzt unter anderem die Möglichkeiten der Studie. Infolge der Existenz möglicher Confounder, die bereits genannt und diskutiert wurden, kann das Bestehen oder Nicht-Bestehen eines kausalen Zusammenhangs zwischen einer Immunsuppression und einem komplikationsreichen peri- und postoperativen Verlauf nicht endgültig geklärt werden. Weiterhin ist diese Studie ausschließlich auf die optimalerweise fehlerfreie Dokumentation des Krankheitsverlaufes des Patienten angewiesen. Da eine unvollständige und

fehlerhafte Dokumentation oftmals nicht vermieden werden kann, können Mängel in der Datenqualität auftreten. Die Ergebnisse lassen sich grundsätzlich aber als verlässlich einschätzen, da ein Matchingvorgang hoher Güte stattgefunden hat. Die Begründung dafür liegt in den Ergebnissen der statistischen Analyse, dass kein Unterschied zwischen der Indexgruppe und der Matchgruppe im BMI, Alter, Anzahl von Medikamenten und CCI Score vorliegt.

4.10 Ausblick

Medikamente oder Erkrankungen, die in das intakte Immunsystem eingreifen und dieses beeinträchtigen oder modifizieren, können bei Patienten verschiedene Einschränkungen zur Folge haben. In dieser Arbeit konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem komplikationsreichen peri- und postoperativen Verlauf und einem supprimierten Immunsystem festgestellt werden. Dennoch sollte bei jedem Patienten nach Risiko-Nutzen-Abwägen entschieden werden, wie hoch die Dosis der Medikation zu setzen ist. Eine immunsuppressive Therapie zieht viele Nebenwirkungen für den Patienten mit sich und sollte aus diesem Grund sorgfältig geplant und überwacht werden (103). Dabei sollte in gleichem Maße beachtet werden, dass ein Absetzen der Medikamente, vor allem bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, zu einem erneuten Krankheitsschub führen kann. Der Krankheitsschub wiederum kann zu Mobilitätseinschränkungen und zu Verzögerungen in rehabilitativen Maßnahmen führen, sowie einen Gebrauch von hoch dosierten Glukokortikoiden verlangen, sodass der angestrebte postoperative Verlauf gestört wird (126). Grundsätzlich nimmt heutzutage bei der Behandlung vieler Frakturen die subjektive Patientenzufriedenheit zunehmend einen größeren Stellenwert ein. Dieses individuelle Kriterium sollte das primäre Ziel der Behandlung darstellen. Ein spezifischer Score zur Bewertung der Zufriedenheit nach distaler Radiusfraktur existiert bisher nicht. Oftmals findet der Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH)-Score Anwendung, der sich aber als relativ unspezifisch erweist, da er nicht explizit auf die distale Radiusfraktur eingeht. Gabl et al. untersuchten im Rahmen einer prospektiven Studie für das Handgelenk, subjektive Fragestellungen

zur Patientenzufriedenheit im Hinblick auf Defektheilung, Aktivität und Partizipation

und stellten einen signifikanten Zusammenhang von Einbußen der Alltagsaktivität und radiologischem Ergebnis fest. Alltagsaktivitäten wie Strümpfe anziehen, Flasche aufdrehen, Münze aufnehmen, Körperpflege, Hemdknopf schließen, Nahrungsmittel mit dem Messer schneiden, Ruheschmerz, Benutzung von Toilettenpapier, waren durch posttraumatische Fehlstellungen beeinträchtigt. Dabei kam der ulnaren Varianz und dem dorsopalmaren Gelenkwinkel die größte Bedeutung zu (57). Um die Patientenzufriedenheit weiter zu optimieren, hat vor allem in den operativen Therapiemöglichkeiten eine deutliche Entwicklung hin zu den Verfahren, die vergleichsweise wenig postoperative Komplikationen und zügigere Rehabilitationsmaßnahmen durch kürzere Immobilisation nach sich ziehen, stattgefunden. Dabei wäre an erster Stelle die palmare Plattenosteosynthese, die auch bei dem Patientenkollektiv dieser Studie als operatives Verfahren gewählt wurde, zu nennen (46, 173). Die Präferenz eines operativen Vorgehens kann auch bei einem immunsupprimierten Patienten weiterhin unterstützt werden, da sich in dieser Studie kein negativer Einfluss von Immunsuppression auf den peri- und postoperativen Verlauf bei der operativen Versorgung ergeben hat. Somit steht der Verbesserung der Patientenzufriedenheit durch die Hinwendung zur operativen Therapie auch bei Immunsuppression nichts im Wege.

5 Zusammenfassung

Die distale Radiusfraktur stellt die häufigste Fraktur des Menschen dar. Aus epidemiologischer Sicht bestehen zwei Häufigkeitsgipfel. Diese liegen im Kindesalter und im vorangeschrittenen Alter bei über 65 Jahren. Ebenso wie die distale Radiusfraktur durch die demographisch bedingte Veränderung der Altersstruktur der Bevölkerung einen immer weiter wachsenden Anteil an den operativ zu versorgenden Frakturen einnehmen wird, werden Krankheiten, deren therapeutischer Ansatz in der Verwendung immunsuppressiver Medikamente liegt, an Relevanz gewinnen. Vielfältige und für den Patienten einschränkende Konsequenzen eines supprimierten Immunsystems, sowohl als Folge einer immunsuppressiven Therapie als auch einer Einschränkung des Immunsystems aufgrund verschiedener Erkrankungen, sind bekannt und durch zahlreiche Studien belegt. Ebenso existieren Empfehlungen zum allgemeinen Umgang im peri- und postoperativen Setting. Bisher wurde jedoch unzureichend untersucht, ob ein supprimiertes Immunsystem einen Einfluss auf den peri- und postoperativen Verlauf bei der operativen Versorgung der im klinischen Alltag höchst relevanten distalen Radiusfraktur hat. Diese Studie hat sich im Rahmen eines retrospektiven Studiendesigns dieser Fragestellung angenähert.

Insgesamt 38 Patientenpaare wurden dabei anhand ihrer Daten zur medizinischen Dokumentation untersucht. Die Patientenpaare wurden einander in einem Matchingvorgang zugeordnet und unterschieden sich hinsichtlich des Merkmales der Immunsuppression. Der Matchingvorgang berücksichtigte das Geschlecht, das Alter, den Zeitpunkt der Operation und den Charlson Comorbidity Score. Für die Fall- und Matchgruppe wurde eine Vielzahl von Patienteninformationen erhoben. Dazu gehörten das Geschlecht, das Alter, der Body Mass Index, der Raucherstatus, die Frage nach regelmäßigem Alkoholkonsum, dem Patienten verordnete Medikamente, die prä- und postoperativ erhobenen Laborparameter der Leukozyten und des CRP-Wertes, die Frakturklassifikation, die präklinische Zeit, die Anzahl der Tage bis zur Operation, das Anästhesie- und Operationsverfahren, die Operationsdauer, der postoperative Analgetikabedarf, die Dauer des stationären Aufenthaltes und aufgetretene Komplikationen. Für die

Patienten der Fallgruppe wurde weiterhin eine genaue Dokumentation der Immunsuppression vorgenommen, die den Grund und falls ursächlich, die genaue Dosierung und Dauer verabreichter immunsuppressiver Medikamente beinhaltet.

Es stellte sich heraus, dass keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit postoperativ aufgetretener Komplikationen ($p: ,824$), in der Dauer des stationären Aufenthaltes ($p: ,768$), sowie hinsichtlich der präklinischen Zeit ($p: ,625$), in der Dauer bis zum Operationszeitpunkt ($p: ,641$) und in der Länge der Operation ($p: ,346$) bestanden. Es kann somit kein negativer Einfluss von Immunsuppression auf den peri- und postoperativen Verlauf der distalen Radiusfraktur festgestellt werden.

Zusammenfassend unterstützen die vorgelegten Daten die aktuellen Empfehlungen zum perioperativen Umgang mit immunsuppressiven Medikamenten, die eine Unterbrechung der Therapie für nicht notwendig halten. Weitere idealerweise prospektive Studien mit einer deutlich höheren Fallzahl sind notwendig, um spezifischere Empfehlungen geben zu können.

6 Abstract

The fracture of the distal radius is the most common bone fracture of the human body. Considered epidemiologically, there are two peaks of frequency; the first during childhood, the second around the age of 65 years. Since the population is changing due to demographic aging, the operative treatment for the fracture of the distal radius is becoming even more relevant. Just like the distal radius fracture, diseases that are mostly treated by the use of immunosuppressive drugs or that are defined by the state of immunosuppression, will also become more relevant in the daily clinical routine as the result of the aging population. Many side effects of immunosuppressive drugs are well known and proven. There are recommendations based on several studies concerning the peri- and postoperative use of these drugs. This study approaches the topic of peri and postoperative management by specifically focusing on the fracture of the distal radius in a retrospective study design.

The medical history of 38 pairs of patients was analyzed. These pairs were created utilizing a matching process. They differed from each other concerning the condition of immunosuppression. The matching process considered the sex, the age, the date of surgery and the Charlson comorbidity score. The following information was collected for every index patient and match patient: sex, age, body mass index, abuse of alcohol, being a smoker or non smoker, drugs, laboratory values of leukocytes and C-reactive protein (CRP), classification of the fracture, preclinical time, number of days until surgery, method of anesthesia, surgical procedure, total length of surgery, postoperative need for analgesic medication, duration of inpatient treatment, and occurred complications. The exact documentation of the reason for the immunosuppression, immunosuppressive drugs, length of therapy, and drug dosage was performed for the index patients. The collected information was statistically compared and evaluated.

There was no significant difference between the index group and the match group regarding the rate of postoperative complications ($p: .824$), duration of inpatient

stay (p: ,768), preclinical time (p: ,625), duration until the date of surgery (p: ,641) and the length of surgery (p: ,346).

The outcome of this study is compatible with the current recommendations that exist for the peri and postoperative use of immunosuppressive drugs. These recommendations state that it is not necessary to stop the therapy for a surgical treatment. However, to be able to provide a more specific recommendation, to achieve the best case outcome, prospective studies with a larger number of cases, will be required.

7 Literaturverzeichnis

1. Aghdam SY, Eming SA, Willenborg S, Neuhaus B, Niessen CM, Partridge L et al. Vascular endothelial insulin/IGF-1 signaling controls skin wound vascularization. *Biochemical and biophysical research communications* 2012; 421(2):197–202.
2. Albano L, Berthoux F, Moal M, Rostaing L, Legendre C, Genin R et al. Incidence of delayed graft function and wound healing complications after deceased-donor kidney transplantation is not affected by de novo everolimus. *Transplantation* 2009; 88(1):69–76.
3. Alfram PA, Bauer GC. Epidemiology of fractures of the forearm. A biomechanical investigation of bone strength. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 1962; 44-A:105–14.
4. Ali S, Kaplan S, Kaufman T, Fenerty S, Kozin S, Zlotolow DA. Madelung deformity and Madelung-type deformities: a review of the clinical and radiological characteristics. *Pediatric radiology* 2015; 45(12):1856–63.
5. Anaya DA, Dellinger EP. The obese surgical patient: a susceptible host for infection. *Surgical infections* 2006; 7(5):473–80.
6. Arora R, Lutz M, Deml C, Krappinger D, Haug L, Gabl M. A prospective randomized trial comparing nonoperative treatment with volar locking plate fixation for displaced and unstable distal radial fractures in patients sixty-five years of age and older. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2011; 93(23):2146–53.
7. Arora R, Lutz M, Hennerbichler A, Krappinger D, Espen D, Gabl M. Complications following internal fixation of unstable distal radius fracture with a palmar locking-plate. *Journal of orthopaedic trauma* 2007; 21(5):316–22.
8. Aszodi A, Ponsky JL. Effects of corticosteroid on the healing bowel anastomosis. *The American surgeon* 1984; 50(10):546–8.
9. Aumüller G. *Anatomie. 3., aktualisierte Aufl.* Stuttgart: Thieme; 2014. (Duale Reihe). 184-186.

10. Azizi G, Pouyani MR, Abolhassani H, Sharifi L, Dizaji MZ, Mohammadi J et al. Cellular and molecular mechanisms of immune dysregulation and autoimmunity. *Cell. Immunol.* 2016.
11. Barnard AR, Regan M, Burke FD, Chung KC, Wilgis EFS. Wound healing with medications for rheumatoid arthritis in hand surgery. *ISRN rheumatology* 2012; 2012:251962.
12. Barth H, Henne-Bruns D. *Chirurgie: 311 Tabellen. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl.* Stuttgart: Thieme; 2008. (Duale Reihe).138-145.
13. Bartram CR, Hiddemann W, Huber H. *Die Onkologie. 2., aktualisierte Aufl.* Berlin [u.a.]: Springer; 2010.407.
14. Beck N. *Diagnostic Hematology.* London: Springer London; 2009.283.
15. Bentohami A, Burlet K de, Korte N de, van den Bekerom MPJ, Goslings JC, Schep NWL. Complications following volar locking plate fixation for distal radial fractures: a systematic review. *The Journal of hand surgery, European volume* 2014; 39(7):745–54.
16. Berglund LM, Messer TM. Complications of volar plate fixation for managing distal radius fractures. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2009; 17(6):369–77.
17. Birklein F, Riedl B, Claus D, Neundörfer B. Pattern of autonomic dysfunction in time course of complex regional pain syndrome. *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 1998; 8(2):79–85.
18. Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M, Neundörfer B. Neurological findings in complex regional pain syndromes--analysis of 145 cases. *Acta neurologica Scandinavica* 2000; 101(4):262–9.
19. Bootun R. Effects of immunosuppressive therapy on wound healing. *International wound journal* 2013; 10(1):98–104.
20. Brewer JD, Otley CC, Christenson LJ, Phillips PK, Roenigk RK, Weaver AL. The effects of sirolimus on wound healing in dermatologic surgery. *Dermatologic surgery* :

official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.] 2008; 34(2):216–23.

21. Bridges SL, JR, Lopez-Mendez A, Han KH, Tracy IC, Alarcon GS. Should methotrexate be discontinued before elective orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? *The Journal of rheumatology* 1991; 18(7):984–8.

22. Broughton G2, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plastic and reconstructive surgery* 2006; 117(7 Suppl):12S.

23. Bühl A. SPSS 16: Einführung in die moderne Datenanalyse.329.

24. Burgos FJ, Pascual J, Quicios C, Marcen R, Fernandez A, Lopez Fando L et al. Post-kidney transplant surgical complications under new immunosuppressive regimens. *Transplantation proceedings* 2006; 38(8):2445–7.

25. Buttgereit F, Burmester GR, Brand MD. Bioenergetics of immune functions: fundamental and therapeutic aspects. *Immunology today* 2000; 21(4):192–9.

26. Buttgereit F, Wehling M, Burmester GR. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions: steroid treatment of rheumatic diseases revisited. *Arthritis Rheum.* 1998; 41(5):761–7.

27. Cameron PU, Jones P, Gorniak M, Dunster K, Paul E, Lewin S et al. Splenectomy associated changes in IgM memory B cells in an adult spleen registry cohort. *PLoS ONE* 2011; 6(8):e23164.

28. Carpenter MT, West SG, Vogelgesang SA, Casey Jones DE. Postoperative joint infections in rheumatoid arthritis patients on methotrexate therapy. *Orthopedics* 1996; 19(3):207–10.

29. Casaletto JA, Machin D, Leung R, Brown DJ. Flexor pollicis longus tendon ruptures after palmar plate fixation of fractures of the distal radius. *The Journal of hand surgery, European volume* 2009; 34(4):471–4.

30. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases* 1987; 40(5):373–83.

31. Chen Y, Chen X, Li Z, Yan H, Zhou F, Gao W. Safety and Efficacy of Operative Versus Nonsurgical Management of Distal Radius Fractures in Elderly Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of hand surgery* 2016.
32. Clayton RAE, Gaston MS, Ralston SH, Court-Brown CM, McQueen MM. Association between decreased bone mineral density and severity of distal radial fractures. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2009; 91(3):613–9.
33. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiologic reviews* 1985; 7:178–208.
34. Cutolo M, Serio B, Pizzorni C, Secchi ME, Soldano S, Paolino S et al. Use of glucocorticoids and risk of infections. *Autoimmunity reviews* 2008; 8(2):153–5.
35. de Almeida, Taís Fontoura, de Castro Pires, Taiza, Monte-Alto-Costa A. Blockade of glucocorticoid receptors improves cutaneous wound healing in stressed mice. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)* 2015.
36. Dean PG, Lund WJ, Larson TS, Prieto M, Nyberg SL, Ishitani MB et al. Wound-healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 2004; 77(10):1555–61.
37. Demaria S, Ng B, Devitt ML, Babb JS, Kawashima N, Liebes L et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004; 58(3):862–70.
38. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification.
39. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, Dewyngaert JK, Babb JS, Formenti SC et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2009; 15(17):5379–88.

40. Diaz-Garcia RJ, Oda T, Shauver MJ, Chung KC. A systematic review of outcomes and complications of treating unstable distal radius fractures in the elderly. *The Journal of hand surgery* 2011; 36(5):824-35.e2.
41. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery* 2004; 240(2):205–13.
42. Disseldorp DJG, Hannemann PFW, Poeze M, Brink PRG. Dorsal or Volar Plate Fixation of the Distal Radius: Does the Complication Rate Help Us to Choose? *Journal of wrist surgery* 2016; 5(3):202–10.
43. Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S, Suissa S. The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011; 70(6):956–60.
44. Dostal GH, Gamelli RL. The differential effect of corticosteroids on wound disruption strength in mice. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 1990; 125(5):636–40.
45. Dresing K. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften : S3 Leitlinie Distale Radiusfraktur.
46. Egol KA, Walsh M, Romo-Cardoso S, Dorsky S, Paksima N. Distal radial fractures in the elderly: operative compared with nonoperative treatment. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2010; 92(9):1851–7.
47. Ehrlich HP, Hunt TK. Effects of cortisone and vitamin A on wound healing. *Annals of surgery* 1968; 167(3):324–8.
48. Eibl M. Immunological Consequences of Splenectomy. In: Bill AH, Boix-Ochoa J, Ferguson CC, Ghandi RK, Gans SL, Haller JA et al., editors. *Gastro-esophageal Reflux in Childhood Problems of Splenic Surgery in Childhood*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1985. p. 139–45 (Progress in Pediatric Surgery).
49. Esenwein P, Sonderegger J, Gruenert J, Ellenrieder B, Tawfik J, Jakubietz M. Complications following palmar plate fixation of distal radius fractures: a review of 665 cases. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 2013; 133(8):1155–62.

50. Esposito J, Schemitsch EH, Saccone M, Sternheim A, Kuzyk PRT. External fixation versus open reduction with plate fixation for distal radius fractures: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Injury* 2013; 44(4):409–16.
51. Farner S, Malkani A, Lau E, Day J, Ochoa J, Ong K. Outcomes and cost of care for patients with distal radius fractures. *Orthopedics* 2014; 37(10):e866-78.
52. Finnsen KW, McLean S, Di Guglielmo, Gianni M, Philip A. Dynamics of Transforming Growth Factor Beta Signaling in Wound Healing and Scarring. *Advances in wound care* 2013; 2(5):195–214.
53. Franz MG, Steed DL, Robson MC. Optimizing healing of the acute wound by minimizing complications. *Current problems in surgery* 2007; 44(11):691–763.
54. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie & Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012.44.
55. Frykman G. Fracture of the distal radius including sequelae--shoulder-hand-finger syndrome, disturbance in the distal radio-ulnar joint and impairment of nerve function. A clinical and experimental study. *Acta orthopaedica Scandinavica* 1967:Suppl 108:3+.
56. Fülgraff G. *Pharmakotherapie, klinische Pharmakologie: Mit 192 Tabellen ; [das Lehrbuch zum Querschnittsfach]*. 14., überarb. und aktualisierte Aufl. Heidelberg: Springer; 2010. (Springer-Lehrbuch).
57. Gabl M, Krappinger D, Arora R, Zimmermann R, Angermann P, Pechlaner S. Zur Akzeptanz der patientenbezogenen Bewertung der Handgelenkfunktion nach distaler Radiusfraktur (DRF). *Handchirurgie, Mikrochirurgie, plastische Chirurgie : Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Handchirurgie : Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie der Peripheren Nerven und Gefässe : Organ der V...* 2007; 39(1):68–72.
58. Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W. *Dermatologische Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1997.

59. Gluck T, Muller-Ladner U. Tragen Basistherapeutika in der Therapie rheumatischer Erkrankungen zu Wundheilungsstörungen bei? Sollten sie perioperativ abgesetzt werden? Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 2007; 132(37):1901–4.
60. Golden EB, Chhabra A, Chachoua A, Adams S, Donach M, Fenton-Kerimian M et al. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: A proof-of-principle trial. The Lancet Oncology 2015; 16(7):795–803.
61. Goris RJA, Leixnering M, Huber W, Figl M, Jaendl M, Redl H. Delayed recovery and late development of complex regional pain syndrome in patients with an isolated fracture of the distal radius: prediction of a regional inflammatory response by early signs. The Journal of bone and joint surgery. British volume 2007; 89(8):1069–76.
62. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011.188.
63. Grass GD, Krishna N, Kim S. The immune mechanisms of abscopal effect in radiation therapy. Current problems in cancer 2016; 40(1):10–24.
64. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. Annals of the Rheumatic Diseases 2001; 60(3):214–7.
65. Grim SA, Slover CM, Sankary H, Oberholzer J, Benedetti E, Clark NM. Risk factors for wound healing complications in sirolimus-treated renal transplant recipients. Transplantation proceedings 2006; 38(10):3520–3.
66. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. Journal of dental research 2010; 89(3):219–29.
67. Hallbach J. Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg: [mit Hämatologie und Hämostaseologie] : 175 Tabellen. 2., überarb. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2006.
68. Härle P, Straub RH, Fleck M. Perioperative management of immunosuppression in rheumatic diseases--what to do? Rheumatol. Int. 2010; 30(8):999–1004.

69. Heidemann C, Scheidt-Nave C, Rabenberg M. Prävalenz von Diabetes mellitus [Robert Koch-Institut 2016].
70. Hofman D, Moore K, Cooper R, Eagle M, Cooper S. Use of topical corticosteroids on chronic leg ulcers. *Journal of wound care* 2007; 16(5):227–30.
71. Hotz T. Osteosynthese distaler Radiusfrakturen mit der Kirschner-Draht-Osteosynthese. *OP-JOURNAL* 2003; 19(1):21–7.
72. Hung LP, Leung YF, Ip WY, Lee YL. Is locking plate fixation a better option than casting for distal radius fracture in elderly people? *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine* 2015; 21(5):407–10.
73. Jain A, Witbreuk M, Ball C, Nanchahal J. Influence of steroids and methotrexate on wound complications after elective rheumatoid hand and wrist surgery. *The Journal of hand surgery* 2002; 27(3):449–55.
74. Javed S, Shahid R, Thimmiah R, El-deen M. Volar locking plate osteosynthesis for distal radial fractures. *Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)* 2015; 23(3):323–6.
75. Jiang JJ, Phillips CS, Levitz SP, Benson LS. Risk factors for complications following open reduction internal fixation of distal radius fractures. *The Journal of hand surgery* 2014; 39(12):2365–72.
76. Joffroy CM, Buck MB, Stope MB, Popp SL, Pfizenmaier K, Knabbe C. Antiestrogens induce transforming growth factor beta-mediated immunosuppression in breast cancer. *Cancer research* 2010; 70(4):1314–22.
77. Karakantza M, Theodorou GL, Mouzaki A, Theodori E, Vagianos C, Maniatis A. In vitro study of the long-term effects of post-traumatic splenectomy on cellular immunity. *Scandinavian journal of immunology* 2004; 59(2):209–19.
78. Kato K, Fukunaga K, Kamikozuru K, Kashiwamura S, Hida N, Ohda Y et al. Infliximab therapy impacts the peripheral immune system of immunomodulator and corticosteroid naive patients with Crohn's disease. *Gut and liver* 2011; 5(1):37–45.
79. Kaufmann SHE. *Basiswissen Immunologie: Mit 17 Tabellen*. Berlin [u.a.]: Springer; 2014. (Springer-Lehrbuch).120.

80. Kaur N, Mahl TC. Pneumocystis jiroveci (carinii) pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. *Digestive diseases and sciences* 2007; 52(6):1481–4.
81. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *The New England journal of medicine* 2001; 345(15):1098–104.
82. Klein NC, Go CH, Cunha BA. Infections associated with steroid use. *Infectious disease clinics of North America* 2001; 15(2):423-32.
83. Klonz A, Reilmann H. Palmare Plattenosteosynthese der distalen Radiusfraktur. *Der Unfallchirurg* 2005; 108(2):155–7.
84. Kobie JJ, Wu RS, Kurt RA, Lou S, Adelman MK, Whitesell LJ et al. Transforming growth factor beta inhibits the antigen-presenting functions and antitumor activity of dendritic cell vaccines. *Cancer research* 2003; 63(8):1860–4.
85. Koehler DM, Gao Y, Guan JJ, Lawler EA, Adams BD, Shah AS. Postsurgical complications following distal radius volar plating in a diabetic population at short-term follow-up. *Hand (New York, N.Y.)* 2015; 10(4):670–7.
86. Koshimune M, Kamano M, Takamatsu K, Ohashi H. A randomized comparison of locking and non-locking palmar plating for unstable Colles' fractures in the elderly. *Journal of hand surgery (Edinburgh, Scotland)* 2005; 30(5):499–503.
87. Kozin SH, Wood MB. Early soft-tissue complications after distal radius fractures. *Instructional course lectures* 1993; 42:89–98.
88. Krasselt M, Baerwald C. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2016; 141(5):352–7.
89. Kurth A. S3-Leitlinie: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen. 2014: Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. Available from: URL: www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie.
90. Land WG. Immunsuppressive Therapie. Stuttgart: Thieme; 2006.165-169.

91. Langer F, Kreipe HH. Immunodeficiency and immunocompromised patients. Opportunistic infection of the lungs. *Der Pathologe* 2011; 32(5):411–7.
92. Lee B, Vouthounis C, Stojadinovic O, Brem H, Im M, Tomic-Canic M. From an enhanceosome to a repressosome: molecular antagonism between glucocorticoids and EGF leads to inhibition of wound healing. *Journal of molecular biology* 2005; 345(5):1083–97.
93. Liehn M, Lengersdorf B, Steinmüller L, Döhler R. *OP-Handbuch: Grundlagen, Instrumentarium, OP-Ablauf*. 6. Edition. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016. (SpringerLink : Bücher).S.220.
94. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *The Lancet* 2003; 362(9398):1828–38.
95. Liporace FA, Adams MR, Capo JT, Koval KJ. Distal radius fractures. *Journal of orthopaedic trauma* 2009; 23(10):739–48.
96. Lippisch R, Lucas B, Schüttrumpf JP, Piatek S, Walcher F. Distale Radiusfraktur. *Trauma Berufskrankh* 2016; 18(S5):413–20.
97. Lipworth BJ. Therapeutic implications of non-genomic glucocorticoid activity. *Lancet (London, England)* 2000; 356(9224):87–9.
98. Lögters T, Windolf J. Komplikationen nach distaler Radiusfraktur. *OP-JOURNAL* 2013; 28(03):262–7.
99. Lutz K, Yeoh KM, MacDermid JC, Symonette C, Grewal R. Complications associated with operative versus nonsurgical treatment of distal radius fractures in patients aged 65 years and older. *The Journal of hand surgery* 2014; 39(7):1280–6.
100. MacFarlane RJ, Miller D, Wilson L, Meyer C, Kerin C, Ford DJ et al. Functional Outcome and Complications at 2.5 Years Following Volar Locking Plate Fixation of Distal Radius Fractures. *Journal of hand and microsurgery* 2015; 7(1):18–24.
101. Maier C, Baron R, Tolle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS):

- somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010; 150(3):439–50.
102. Masuhr KF, Neumann M. *Neurologie*. 7. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013. (Duale Reihe).567.
103. McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20(2):131–7.
104. McKarns SC, Schwartz RH. Distinct Effects of TGF- 1 on CD4+ and CD8+ T Cell Survival, Division, and IL-2 Production: A Role for T Cell Intrinsic Smad3. *The Journal of Immunology* 2005; 174(4):2071–83.
105. McKay SD, MacDermid JC, Roth JH, Richards RS. Assessment of complications of distal radius fractures and development of a complication checklist. *The Journal of hand surgery* 2001; 26(5):916–22.
106. Meena S, Sharma P, Sambharia AK, Dawar A. Fractures of distal radius: an overview. *Journal of family medicine and primary care* 2014; 3(4):325–32.
107. Meiners J, Jurgens C, Magerlein S, Wallstabe S, Kienast B, Faschingbauer M. Osteoporotic fractures of the distal radius. What is new? *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 2012; 83(10):892–6.
108. Melone CP. Articular fractures of the distal radius. *The Orthopedic clinics of North America* 1984; 15(2):217–36.
109. Mileski WJ, Rege RV, Joehl RJ, Nahrwold DL. Rates of morbidity and mortality after closure of loop and end colostomy. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1990; 171(1):17–21.
110. Müller ME, Koch P, Nazarian S, Schatzker J. *The Comprehensive Classification of Fractures of Long Bones*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1990.
111. Müller-Mai CM, Ekkernkamp A. *Frakturen: Klassifikation und Behandlungsoptionen*. Berlin: Springer; 2010.87.
112. Murata K, Yasuda T, Ito H, Yoshida M, Shimizu M, Nakamura T. Lack of increase in postoperative complications with low-dose methotrexate therapy in patients with

rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association* 2006; 16(1):14–9.

113. Nellans KW, Kowalski E, Chung KC. The epidemiology of distal radius fractures. *Hand Clin* 2012; 28(2):113–25.

114. Ness KJ, Fan J, Wilke WW, Coleman RA, Cook RT, Schlueter AJ. Chronic ethanol consumption decreases murine Langerhans cell numbers and delays migration of Langerhans cells as well as dermal dendritic cells. *Alcoholism, clinical and experimental research* 2008; 32(4):657–68.

115. Niethard FU, Pfeil J, Biberthaler P. *Orthopädie und Unfallchirurgie*. 7., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014. (Duale Reihe).502-504.

116. Nitsche D, Thiede A, Zierott G. Postoperative Veränderungen der Immunglobuline nach Splenektomie - Eine prospektive Untersuchungsreihe. *Langenbecks Arch Chiv* 1976; 340(3):213–8.

117. Oberdisse E, Hackenthal E, Hescheler J, Hübner-Steiner U. *Pharmakologie und Toxikologie*. 3., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2002. (Springer-Lehrbuch).

118. Olga Pöttsch, Dr. Felix Rößger. *Bevölkerung Deutschlands bis 2060: 13. koordinierte Bevölkerungsvorrausrechnung*.

119. O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, Lunt M, Purdie D, Reid DM et al. Incidence of distal forearm fracture in British men and women. *Osteoporos Int* 2001; 12(7):555–8.

120. Orbay JL, Fernandez DL. Volar fixed-angle plate fixation for unstable distal radius fractures in the elderly patient. *The Journal of hand surgery* 2004; 29(1):96–102.

121. Padegimas EM, Osei DA. Evaluation and treatment of osetoporotic distal radius fracture in the elderly patient. *Current reviews in musculoskeletal medicine* 2013; 6(1):41–6.

122. Patel VP, Paksima N. Complications of distal radius fracture fixation. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases* 2010; 68(2):112–8.

123. Pechlaner S, Kathrein A, Gabl M, Lutz M, Angermann P, Zimmermann R et al. Distale Radiusfrakturen und Begleitverletzungen - Experimentelle Untersuchungen zum Pathomechanismus. *Handchirurgie, Mikrochirurgie, plastische Chirurgie : Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Handchirurgie : Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie der Peripheren Nerven und Gefäße : Organ der Vereinigung der Deutschen Plastischen Chirurgen* 2002; 34(3):150–7.
124. Perhala RS, Wilke WS, Clough JD, Segal AM. Local infectious complications following large joint replacement in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not treated with methotrexate. *Arthritis & Rheumatism* 1991; 34(2):146–52.
125. Peterson ED, Dennison DG. Fixed-angle volar plate fixation for distal radius fractures in immunosuppressed patients. *Hand (New York, N.Y.)* 2008; 3(4):287–91.
126. Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G. Patients with rheumatoid arthritis undergoing surgery: how should we deal with antirheumatic treatment? *Seminars in arthritis and rheumatism* 2007; 36(5):278–86.
127. Prommersberger K, van Schoonhoven J. Corrective surgery after fractures of the distal radius. *Der Unfallchirurg* 2007; 110(7):617-27, quiz 628-9.
128. Qiu W, Li Y, Ji Y, Xu W, Zhu X, Tang X et al. The comparative risk of developing postoperative complications in patients with distal radius fractures following different treatment modalities. *Scientific reports* 2015; 5:15318.
129. Radoja N, Komine M, Jho SH, Blumenberg M, Tomic-Canic M. Novel mechanism of steroid action in skin through glucocorticoid receptor monomers. *Molecular and cellular biology* 2000; 20(12):4328–39.
130. Rampoldi M, Marsico S. Complications of volar plating of distal radius fractures. *Acta orthopaedica Belgica* 2007; 73(6):714–9.
131. Randsborg P, Gulbrandsen P, Saltytè Benth J, Sivertsen EA, Hammer O, Fuglesang HFS et al. Fractures in children: epidemiology and activity-specific fracture rates. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2013; 95(7):e42.

132. Ranzer MJ, Chen L, DiPietro LA. Fibroblast function and wound breaking strength is impaired by acute ethanol intoxication. *Alcoholism, clinical and experimental research* 2011; 35(1):83–90.
133. Rasch B. *Quantitative Methoden: Einführung in die Statistik*. 4., überarb. Aufl. Wiesbaden: Springer; 2014. (Springer-Lehrbuch).33-75.
134. Rehart S, Petak N. Moderne rheumatische Basistherapie perioperativ. *Akt Rheumatol* 2007; 32(2):74–7.
135. Rozental TD, Blazar PE. Functional outcome and complications after volar plating for dorsally displaced, unstable fractures of the distal radius. *The Journal of hand surgery* 2006; 31(3):359–65.
136. Rüedi TP, Buckley RE, Moran CG. *AO Principles of fracture management*. 2nd expanded ed. Stuttgart, New York: Thieme; 2007.
137. Sachs L, Hedderich J. *Angewandte Statistik*: Springer Berlin Heidelberg; 2006. 461-463.
138. Sakhaii M, Groenewold U, Klonz A, Reilmann H. Results after palmar plate-osteosynthesis with angularly stable T-plate in 100 distal radius fractures: a prospective study. *Der Unfallchirurg* 2003; 106(4):272–80.
139. Sany J, Anaya JM, Canovas F, Combe B, Jorgensen C, Saker S et al. Influence of methotrexate on the frequency of postoperative infectious complications in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 1993;20(7):1129–32.
140. Scanzello CR, Figgie MP, Nestor BJ, Goodman SM. Perioperative management of medications used in the treatment of rheumatoid arthritis. *HSS journal : the musculoskeletal journal of Hospital for Special Surgery* 2006; 2(2):141–7.
141. Schaffer MR, Fuchs N, Proksch B, Bongartz M, Beiter T, Becker HD. Tacrolimus impairs wound healing: a possible role of decreased nitric oxide synthesis. *Transplantation* 1998; 65(6):813–8.

142. Schick CW, Koehler DM, Martin CT, Gao Y, Pugely AJ, Shah A et al. Risk factors for 30-day postoperative complications and mortality following open reduction internal fixation of distal radius fractures. *The Journal of hand surgery* 2014; 39(12):2373-80.e1.
143. Schmidt H, Estler C. *Pharmakologie und Toxikologie: Für Studium und Praxis*. 6., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2007. 364.
144. Schmitt R, Lanz U. *Bildgebende Diagnostik der Hand*. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2014. 258.
145. Scholz AO, Schoepp C, Böhm H, Kortmann H. Therapie der distalen Radiusfraktur mittels Fixateur externe. *Trauma Berufskrankh* 2007; 9(1):19–23.
146. Schupp A, Tuttlies C, Mohlig T, Siebert HR. Distal radius fractures. 2.4 mm locking compression plates. Are they worth the effort? *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 2003; 74(11):1009–17.
147. Seedat J, Smolinski F, Paape C, Petschelt J. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut 2016/2017.
148. Shauver MJ, Yin H, Banerjee M, Chung KC. Current and future national costs to medicare for the treatment of distal radius fracture in the elderly. *The Journal of hand surgery* 2011; 36(8):1282–7.
149. Siebert HR, Klonz A. Distale Radiusfraktur. *Der Unfallchirurg* 2005; 108(2):135-52; 153.
150. Snoddy MC, An TJ, Hooe BS, Kay HF, Lee DH, Pappas ND. Incidence and reasons for hardware removal following operative fixation of distal radius fractures. *The Journal of hand surgery* 2015; 40(3):505–7.
151. Somayaji R, Barnabe C, Martin L. Risk factors for infection following total joint arthroplasty in rheumatoid arthritis. *The open rheumatology journal* 2013; 7:119–24.
152. Song J, Yu A, Li Z. Comparison of conservative and operative treatment for distal radius fracture: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of clinical and experimental medicine* 2015; 8(10):17023–35.

153. Soong M, Earp BE, Bishop G, Leung A, Blazar P. Volar locking plate implant prominence and flexor tendon rupture. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2011; 93(4):328–35.
154. Soong M, van Leerdam R, Guitton TG, Got C, Katarincic J, Ring D. Fracture of the distal radius: risk factors for complications after locked volar plate fixation. *The Journal of hand surgery* 2011; 36(1):3–9.
155. Sorensen LT. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. *Annals of surgery* 2012; 255(6):1069–79.
156. Sorensen LT, Jorgensen S, Petersen LJ, Hemmingsen U, Bulow J, Loft S et al. Acute effects of nicotine and smoking on blood flow, tissue oxygen, and aerobic metabolism of the skin and subcutis. *The Journal of surgical research* 2009; 152(2):224–30.
157. Sorensen LT, Nielsen HB, Kharazmi A, Gottrup F. Effect of smoking and abstinence on oxidative burst and reactivity of neutrophils and monocytes. *Surgery* 2004; 136(5):1047–53.
158. Spevak SE, Shekhter AB, Hilse H, Oehme P, Solov'eva AI. Characteristics of the course of the wound process in spontaneously hypertensive rats and the effect of morphine, substance P and its fragment SP1-4. *Biulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* 1989; 107(6):739–43.
159. Sreekumar R, Gray J, Kay P, Grennan DM. Methotrexate and post operative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery - a ten year follow-up. *Acta orthopaedica Belgica* 2011; 77(6):823–6.
160. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand auf Grundlage des Zensus 2011.
161. Statistisches Bundesamt, Abteilung H, Gruppe H1, Referat H 102. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit.
162. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen HJ, Klopsch T, Zink A et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in

serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011; 70(11):1914–20.

163. Strehl C, Bijlsma JWJ, Wit M de, Boers M, Caeyers N, Cutolo M et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016; 75(6):952–7.

164. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of Infectious Complications in Patients Taking Glucocorticosteroids. *Clinical Infectious Diseases* 1989; 11(6):954–63.

165. Swift ME, Burns AL, Gray KL, Dipietro LA. Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury. *The Journal of investigative dermatology* 2001; 117(5):1027–35.

166. Swift ME, Kleinman HK, Dipietro LA. Impaired wound repair and delayed angiogenesis in aged mice. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 1999; 79(12):1479–87.

167. Tan A, Chong A. Reasons for Implant Removal after Distal Radius Fractures. *The journal of hand surgery Asian-Pacific volume* 2016; 21(3):321–5.

168. The American Orthopedic Association. Instructional Course Lectures, The American Academy of Orthopaedic Surgeons - Intra-Articular Fractures of the Distal Aspect of the Radius†; 1998 [cited 2016 Nov 25]. Available from: URL: <http://jbjs.org/content/80/4/582>.

169. Thomas DA, Massague J. TGF-beta directly targets cytotoxic T cell functions during tumor evasion of immune surveillance. *Cancer cell* 2005; 8(5):369–80.

170. Tiganescu A, Hupe M, Uchida Y, Mauro T, Elias PM, Holleran WM. Increased glucocorticoid activation during mouse skin wound healing. *The Journal of endocrinology* 2014; 221(1):51–61.

171. Towfigh H. *Handchirurgie*. Berlin: Springer; 2011. 400 und 804.

172. Towfigh H, Hierner R, Langer M, Friedel R. *Frakturen und Luxationen der Hand*. Dordrecht: Springer; 2014. 310-312.

173. Valdes K. A retrospective pilot study comparing the number of therapy visits required to regain functional wrist and forearm range of motion following volar plating of a distal

radius fracture. *Journal of hand therapy : official journal of the American Society of Hand Therapists* 2009; 22(4):312-8; quiz 319.

174. Valente JF, Hricik D, Weigel K, Seaman D, Knauss T, Siegel CT et al. Comparison of sirolimus vs. mycophenolate mofetil on surgical complications and wound healing in adult kidney transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2003; 3(9):1128–34.

175. van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(11):3224–9.

176. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford, England)* 2000; 39(12):1383–9.

177. van Staa, T P; Leufkens, HGM; Cooper C. The epidemiology of corticosteroid- induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13(10):777–87.

178. Varga G, Ehrchen J, Brockhausen A, Weinlage T, Nippe N, Belz M et al. Immune Suppression via Glucocorticoid-Stimulated Monocytes: A Novel Mechanism To Cope with Inflammation. *The Journal of Immunology* 2014; 193(3):1090–9.

179. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009; 68(7):1086–93.

180. Vogt MT, Cauley JA, Tomaino MM, Stone K, Williams JR, Herndon JH. Distal Radius Fractures in Older Women: A 10-Year Follow-Up Study of Descriptive Characteristics and Risk Factors. *The Study of Osteoporotic Fractures. Journal of the American Geriatrics Society* 2002; 50(1):97–103.

181. Warris A, Bjørneklett A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *The New England journal of medicine* 2001; 344(14):1099–100.
182. Wehling M. *Klinische Pharmakologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. S.183.
183. Wei J, Yang T, Luo W, Qin J, Kong F. Complications following dorsal versus volar plate fixation of distal radius fracture: a meta-analysis. *The Journal of international medical research* 2013; 41(2):265–75.
184. Wengrovitz M, Atnip RG, Gifford RR, Neumyer MM, Heitjan DF, Thiele BL. Wound complications of autogenous subcutaneous infrainguinal arterial bypass surgery: predisposing factors and management. *Journal of vascular surgery* 1990; 11(1):156-61; discussion 161-3.
185. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological Reviews* 2003; 83(3):835–70.
186. Wichelhaus A, Gradl G, Mittlmeier T. Die distale Radiusfraktur. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date* 2012; 7(04):251–71.
187. Wichlas F, Haas NP, Disch A, Macho D, Tsitsilonis S. Complication rates and reduction potential of palmar versus dorsal locking plate osteosynthesis for the treatment of distal radius fractures. *Journal of orthopaedics and traumatology : official journal of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology* 2014; 15(4):259–64.
188. Wicke C, Halliday B, Allen D, Roche NS, Scheuenstuhl H, Spencer MM et al. Effects of steroids and retinoids on wound healing. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 2000; 135(11):1265–70.
189. Wilcke MKT, Hammarberg H, Adolphson PY. Epidemiology and changed surgical treatment methods for fractures of the distal radius: a registry analysis of 42,583 patients in Stockholm County, Sweden, 2004–2010. *Acta orthopaedica* 2013; 84(3):292–6.
190. Wilson JA, Clark JJ. Obesity: impediment to postsurgical wound healing. *Advances in skin & wound care* 2004; 17(8):426–35.
191. Wirth C, editor. *Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie*. 3., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2014. 1046-1053.

192. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(2):628–34.
193. Yovino S, Kleinberg L, Grossman SA, Narayanan M, Ford E. The etiology of treatment-related lymphopenia in patients with malignant gliomas: modeling radiation dose to circulating lymphocytes explains clinical observations and suggests methods of modifying the impact of radiation on immune cells. *Cancer investigation* 2013; 31(2):140– 4.
194. Zappacosta B, Martorana GE, Papini S, Gervasoni J, Iavarone F, Fasanella S et al. Morpho-functional modifications of human neutrophils induced by aqueous cigarette smoke extract: comparison with chemiluminescence activity. *Luminescence : the journal of biological and chemical luminescence* 2011; 26(5):331–5.
195. Zeichen J. Distale Radiusfraktur. *Trauma Berufskrankh* 2014; 16(S1):112–20.
196. Zettl RP, Clauberg E, Nast-Kolb D, Ruchholtz S, Kuhne CA. Volar locking compression plating versus dorsal plating for fractures of the distal radius: a prospective, randomized study. *Der Unfallchirurg* 2009; 112(8):712–8.
197. Zettl RP, Ruchholtz S, Taeger G, Obertacke U, Nast-Kolb D. Postoperative Morbidität der operativ behandelten distalen Radiusextensionsfraktur. Eine Vergleichsstudie zwischen dorsaler und volarer Plattenlage. *Der Unfallchirurg* 2001; 104(8):710–5.
198. Zink A, Manger B, Kaufmann J, Eisterhues C, Krause A, Listing J et al. Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014; 73(9):1673–6.
199. Zollinger PE, Kreis RW, van der Meulen, Hub G, van der Elst M, Breederveld RS, Tuinebreijer WE. No Higher Risk of CRPS After External Fixation of Distal Radial Fractures - Subgroup Analysis Under Randomised Vitamin C Prophylaxis. *The open orthopaedics journal* 2010; 4:71–5.

8 Anhang

Tabelle 13: Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
BMI Index	36	20,00	35,70	26,5528	4,05135
BMI Match	37	19,00	41,60	27,6351	6,36890
Alter Index	38	29,00	85,00	66,0789	13,84349
Alter Match	38	26,00	84,00	66,0789	14,06430
CCI Index	38	,00	5,00	1,4211	1,10604
CCI Match	38	,00	4,00	1,3421	1,02077
Medikamente Index	38	2,00	14,00	5,9737	2,55202
Medikamente Match	37	,00	13,00	5,1351	3,75028
Präoperative Zeit Index	35	,00	1,00	,8571	,35504
Präoperative Zeit Match	34	,00	1,00	,9706	,17150
Tage bis OP Index	36	1,00	18,00	6,4167	3,57271
Tage bis OP Match	35	1,00	16,00	5,7143	2,66316
OP Dauer Index	37	39,00	224,00	69,0541	34,79619
OP Dauer Match	37	15,00	125,00	60,1892	23,85470
Stationärer Aufenthalt Index	38	2,00	21,00	6,8421	4,37144
Stationärer Aufenthalt Match	38	2,00	22,00	6,4737	3,97789
Komplikationen Index	38	,00	1,00	,3421	,48078
Komplikationen Match	38	,00	1,00	,2895	,45961
Gültige Anzahl	29				

Tabelle 14: Kolmogorov-Smirnov-Test Statistik für den BMI Indexgruppe und Matchgruppe

		BMI Index	BMI Match
H		36	37
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	26,5528	27,6351
	a, Standardabweichung	4,05135	6,36890
b	Absolut	,112	,100
Extremste Differenzen	Positiv	,112	,100
	Negativ	-,053	-,088
Teststatistik		,112	,100
Asymp. Signifikanz (2-seitig)		,200 ^{c,d}	,200 ^{c,d}

- a. Die Testverteilung ist normal.
- b. Aus Daten berechnet.
- c. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors.
- d. Dies ist eine Untergrenze der tatsächlichen Signifikanz.

Tabelle 15: T-Test Statistik für den BMI Indexgruppe und Matchgruppe

	Mittelwert	H	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert
Paar 1 BMI Index & BMI Match	26,5114	35	4,10278	,69350
	27,4171	35	5,99865	1,01396

Tabelle 16: T-Test Korrelationen für den BMI Indexgruppe und Matchgruppe

	H	Korrelation	Signifikanz
Paar 1 BMI Index & BMI Match	35	,061	,728

Tabelle 17: T-Test Statistik für den BMI Indexgruppe und Matchgruppe

	Paarige Differenzen			
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert	95% Konfidenzinter.
				Unteres
Paar 1 BMI Index & BMI Match	-,90571	7,05824	1,19306	-3,33031

Tabelle 18: T-Test Statistik für den BMI Indexgruppe und Matchgruppe

	95% Konfidenzinterv.				t	Df	Signifikanz
	Oberer		Unterer				
	Paar 1 BMI Index & BMI Match	1,51888		-,759			

Tabelle 19: Kolmogorov-Smirnov-Test Statistik für das Alter Indexgruppe und Matchgruppe

		Alter Index	Alter Match
H		38	38
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	66,0789	66,0789
	a, Standardabweichung	13,84349	14,06430
b Extremste Differenzen	Absolut	,121	,127
	Positiv	,086	,101
	Negativ	-,121	-,127
Teststatistik		,121	,127
Asymp. Sig. (2-seitig)		,174 ^c	,124 ^c

- a. Die Testverteilung ist normal.
- b. Aus Daten berechnet.

c. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors.

Tabelle 20: T-Test Statistik für das Alter Indexgruppe und Matchgruppe

	Mittelwert	H	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert
Paar 1 Alter Index & Alter Match	66,0789	38	13,84349	2,24571
	66,0789	38	14,06430	2,28153

Tabelle 21: T-Test Korrelationen für das Alter Indexgruppe und Matchgruppe

	H	Korrelation	Signifikanz
Paar 1 Alter Index & Alter Match	38	,979	,000

Tabelle 22: T-Test Statistik für das Alter Indexgruppe und Matchgruppe

	Paarige Differenzen				
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert	95% Konfidenzintervall
					Unterer
Paar 1 Alter Index & Alter Match		,00000	2,83797	,46038	-,93282

Tabelle 23: T-Test Statistik für das Alter Indexgruppe und Matchgruppe

	Paarige ...	95% Konfidenzinterv. ...	t	Df	Signifikanz (2-seitig)	
						Oberer
						Paar 1 Alter Index & Alter Match

Tabelle 24: Wilcoxon-Test für den CCI Indexgruppe und CCI Matchgruppe

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Median der Differenzen zwischen CCI Index und CCI Match ist gleich 0.	Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben	,083	Nullhypothese beibehalten

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

Tabelle 25: Kolmogorov-Smirnov-Test für die Medikamente Indexgruppe und Matchgruppe

	Medikamente Index	Medikamente Match

H		38	37
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	5,9737	5,1351
	a, Standardabweichung	2,55202	3,75028
Extremste Differenzen	Absolut	,127	,108
	Positiv	,127	,108
	Negativ	-,096	-,085
Teststatistik		,127	,108
Asymp. Signifikanz (2-seitig)		,123 ^c	,200 ^{c,d}

a. Die Testverteilung ist normal.

b. Aus Daten berechnet.

c. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors.

d. Dies ist eine Untergrenze der tatsächlichen Signifikanz.

Tabelle 26: T-Test Statistik für die Medikamente Indexgruppe und Matchgruppe

	Mittelwert	H	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert
Paar 1 Medikamente Index & Medikamente Match	5,8919	37	2,53622	,41695
	5,1351	37	3,75028	,61654

Tabelle 27: T-Test Korrelationen für die Medikamente Indexgruppe und Matchgruppe

	H	Korrelation	Signifikanz
Paar 1 Medikamente Index & Medikamente Match	37	,244	,146

Tabelle 28: T-Test Statistik für die Medikamente Indexgruppe und Matchgruppe

	Paarige Differenzen			
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert	95% Konfidenzinter
				Unterer
Paar 1 Medikamentel Index & Medikamente Matc h	,75676	3,98194	,65463	-,57089

Tabelle 29: T-Test Statistik für die Medikamente Indexgruppe und Matchgruppe

	Paarige ...			
	95% Konfidenzinterv. ...			

		Oberer	t		
Paar 1	Medikamente Index & Medikamente Match	2,08440	1,156	36	,255

Tabelle 30: McNemar-Test für die präoperative Zeit Indexgruppe und Matchgruppe

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Die Verteilungen von verschiedenen Werten über präoperative Zeitindex und preoperative Zeit Match sind gleich wahrscheinlich.	McNemar-Test bei verbundenen Stichproben	,625 ¹	Nullhypothese beibehalten

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist, 05.

¹ Für diesen Test wird die exakte Signifikanz angezeigt.

Tabelle 31: Kolmogorov-Smirnov-Test Statistik für die Tage bis OP Indexgruppe und Matchgruppe

		Tage bis OP Index	Tage bis OP Match
H		36	35
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	6,4167	5,7143
	a, Standardabweichung	3,57271	2,66316
b	Extremste Differenzen		
	Absolut	,185	,166
	Positiv	,185	,143
	Negativ	-,114	-,166
Teststatistik		,185	,166
Asymp. Signifikanz (2-seitig)		,003 ^c	,016 ^c

a. Die Testverteilung ist normal.

b. Aus Daten berechnet.

c. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors.

Tabelle 32: T- Test Statistik für die Anzahl der Tage bis OP Indexgruppe und Matchgruppe

		Mittelwert	H	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert
Paar 1	Tage bis OP Index & Tage bis OP Match	6,0909 5,6970	33 33	3,52990 2,73273	,61448 ,47571

Tabelle 33: T- Test Korrelationen für die Anzahl Tage bis OP Indexgruppe und Matchgruppe

	H	Korrelation	Signifikanz
Paar 1 Tage bis OP Index & Tage bis OP Match	33	,035	,845

Tabelle 34: T-Test Statistik für die Anzahl der Tage bis OP Indexgruppe und Matchgruppe

	Paarige Differenzen			
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert	95% Konfidenzinterv
				Unterer
Paar 1 Tage bis OP Index & Tage bis OP Match	,39394	4,38705	,76369	-1,16164

Tabelle 35: T-Test Statistik für die Anzahl der Tage bis OP Indexgruppe und Matchgruppe

	Paarige ...	t	Df	Signifikanz (2-seitig)	
					95% Konfidenzinterv. ...
					Oberer
Paar 1 Tage bis OP Index & Tage bis OP Match	1,94952	,516	32	,610	

Tabelle 36: Kolmogorov-Smirnov-Test Statistik für die OP Minuten Indexgruppe und Matchgruppe

		OP Min. Index	OP Min. Match
H		37	37
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	69,0541	60,1892
	a, Standardabweichung	34,79619	23,85470
Extremste Differenzen	Absolut	,197	,089
	Positiv	,197	,089
	Negativ	-,194	-,084
Teststatistik		,197	,089
Asymp. Signifikanz (2-seitig)		,001 ^c	,200 ^{c,d}

a. Die Testverteilung ist normal.

b. Aus Daten berechnet.

c. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors.

d. Dies ist eine Untergrenze der tatsächlichen Signifikanz.

Tabelle 37: T-Test Statistik für die OP Minuten Indexgruppe und Matchgruppe

	Mittelwert	H	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert
--	------------	---	--------------------	---------------------------

Paar 1	OP Min. Index & OP Min. Match	69,3056 60,7500	36 36	35,25565 23,94443	5,87594 3,99074
--------	-------------------------------------	--------------------	----------	----------------------	--------------------

Tabelle 38: T-Test Korrelationen für die OP Minuten Indexgruppe und Matchgruppe

	H	Korrelation	Signifikanz
Paar 1 OP Min. Index & OP Min. Match	36	-,130	,450

Tabelle 39 : T-Test Statistik für die OP Minuten Indexgruppe und Matchgruppe

	Paarige Differenzen	95% Konfidenzinterv.			
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert	Unterer
Paar 1 OP Min. Index & OP Min. Match	8,55556	45,11727	7,51955	-6,70993	

Tabelle 40: T-Test Statistik für die OP Minuten Indexgruppe und Matchgruppe

	Paarige ...	95% Konfidenzinterv. ...	t	Df	Signifikanz (2-seitig)	
						Oberer
Paar 1 OP Min. Index & OP Min. Match	23,82104	1,138	35	,263		

Tabelle 41: Kolmogorov-Smirnov-Test Statistik für den stationären Aufenthalt Indexgruppe und Matchgruppe

		Stat. Aufenthalt Index	Stat. Aufenthalt Match
H		38	38
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	6,8421	6,4737
	a, Standardabweichung	4,37144	3,97789
Extremste Differenzen	Absolut	,163	,211
	Positiv	,163	,211
	Negativ	-,137	-,165
Teststatistik		,163	,211
Asymp. Signifikanz (2-seitig)		,012 ^c	,000 ^c

- a. Die Testverteilung ist normal.
- b. Aus Daten berechnet.
- c. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors.

Tabelle 42: T-Test Statistik für den stationären Aufenthalt Indexgruppe und Matchgruppe

		Mittelwert	H	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert
Paar 1	Stat. Aufenthalt Index &	6,8421	38	4,37144	,70914
	Stat. Aufenthalt Match	6,4737	38	3,97789	,64530

Tabelle 43: T-Test Korrelationen für den stationären Aufenthalt Indexgruppe und Matchgruppe

		H	Korrelation	Signifikanz
Paar 1	Stat. Aufenthalt Index & Stat. Aufenthalt Match	38	-,055	,745

Tabelle 44: T-Test Statistik für den stationären Aufenthalt Indexgruppe und Matchgruppe

		Paarige Differenzen			
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert	95% Konfidenzinterv.
					Unterer
Paar 1	Stat. Aufenthalt Index & Stat. Aufenthalt Match	,36842	6,06907	,98453	-1,62643

Tabelle 45: T-Test Statistik für den stationären Aufenthalt Indexgruppe und Matchgruppe

		Paarige ...	t	Df	Signifikanz (2-seitig)
		95% Konfidenzinterv.			
		Oberer			
Paar 1	Stat. Aufenthalt Index & Stat. Aufenthalt Match	2,36327	,374	37	,710

Tabelle 46: McNemar- Test Statistik für Komplikationen Indexgruppe und Matchgruppe

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Die Verteilungen von verschiedenen Werten über Komplikationen Index und Komplikationen Match sind gleich wahrscheinlich.	McNemar-Test bei verbundenen Stichproben	,824 ¹	Nullhypothese beibehalten

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

¹ Für diesen Test wird die exakte Signifikanz angezeigt.

Tabelle 47: Wilcoxon Test für Tage bis OP Indexgruppe und Matchgruppe

	Tage bis OP Index -Tage bis OP Match
U	-,467
Asymp. Sig. (2-seitig)	,641

Tabelle 48: Wilcoxon Test für Minuten bis OP Indexgruppe und Matchgruppe

	Minuten bis OP Index-Minuten bis OP Match
U	-,942
Asymp. Sig. (2-seitig)	,346

Tabelle 49: Wilcoxon Test für den stationären Aufenthalt Indexgruppe und Matchgruppe

	Stationärer Aufenthalt Indexgruppe – Stationärer Aufenthalt Matchgruppe
U	-,295
Asymp. Sig. (2-seitig)	,768

8.1 Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Michael Frink bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Herrn Prof. Dr. med. Philipp Lechler danke ich besonders für die hervorragende Betreuung und seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Bei meinen Eltern, Geschwistern und Freunden möchte ich mich ganz besonders bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums.

8.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Marburg:

Prof. Dr. Bartsch, Prof. Dr. Bauer, Prof. Dr. Becker, Prof. Dr. Becker, Prof. Dr. Becker, Prof. Dr. Bien, Herr Greene, Prof. Dr. Gress, Prof. Dr. Grosse, Prof. Dr. Hertl, Dr. Hoeffken, Prof. Dr. Hofmann, Prof. Dr. Hoyer, Prof. Dr. Kircher, Prof. Dr. Kruse, Prof. Dr. Lill, Prof. Dr. Lohoff, Prof. Dr. Maier, Prof. Dr. Moll, Prof. Dr. Moßdorf, Prof. Dr. Mueller, Prof. Dr. Neubauer, Prof. Dr. Nimsky, Prof. Dr. Oertel, Prof. Dr. Oliver, Prof. Dr. Pagenstecher, Prof. Dr. Renz, Prof. Dr. Ruchholtz, Prof. Dr. Sahmland, Prof. Dr. Schieffer, Prof. Dr. Schmidt, Prof. Dr. Schratt, Prof. Dr. Sekundo, Prof. Dr. Vogelmeier, Prof. Dr. Wagner, Prof. Dr. Weihe, Prof. Dr. Wulf

8.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Der Einfluss von Immunsuppression auf den peri- und postoperativen Verlauf in der operativen Versorgung der distalen Radiusfraktur“ in der Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Michael Frink mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. Philipp Lechler ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung

zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtliche oder sinngemäße Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Ort, Datum, Unterschrift