

다발성 환자에서 뇌 손상이 동반된 장골 골절 시 가골 형성 촉진예측을 위한 혈액검사에 대한 고찰

단국대학교 의과대학 부속병원 정형외과학교실

박희곤, 김연준

- Abstract -

Serologic Markers of Excessive Callus formation in Traumatic Brain Injury Patient

Hee-Gon Park, M.D., Yeon-Jun Kim, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Dankook University Hospital, Chon-an, Korea

Purpose: Among patients with multiple traumatic fractures, a tendency to form more callus exists in groups with multiple fractures combined with traumatic brain injury. This retrospective study evaluated the hematologic factors that might be useful to predict callus formation by comparing serologic tests and clinical and radiologic results in two groups.

Methods: From January 2000 to December 2010, patients with femur shaft fractures were divided in two groups: one without traumatic brain injury (control group: 32 cases), and the other with traumatic brain injury (study group: 44 cases). We evaluated routine serologic exams and the amount of callus formation during the follow-up period.

Results: Only the alkaline phosphatase level was statistically different between the two groups, not the White blood cell count, C-reactive protein, total calcium, and lactate dehydrogenase level. The amount of callus formation on the antero-posterior radiograph at the last follow up period was 74.9% in the study group and 42.1% in the control group. Then lateral radiograph showed 73.2% callus formation rate in the study group and 31.8% in the control group.

Conclusion: In routine serologic exams, the two groups had no significant differences, except for the alkaline phosphatase level. The group with traumatic brain injury had much more callus formation, but there was no reliable factor to predict callus formation on the routine serologic exam.

Key Words: Traumatic brain injury, Callus formation, Alkaline phosphatase, Fracture healing

* Address for Correspondence : **Hee-Gon Park, M.D.**

Department of Orthopedic Surgery, Dankook University Hospital, Chon-an, Korea

Department of Orthopedic Surgery, Dankook University Hospital, Manghyang-ro 201, Dongnam-gu, Chon-an, Korea

Tel : 82-10-4233-7368, Fax : 82-41-565-6167, E-mail : mute360@naver.com

Submitted : March 31, 2013 **Revised** : June 27, 2013 **Accepted** : August 22, 2013

I. 서 론

임상적으로 외상 환자 중 뇌 손상이 동반되었을 경우, 골절의 치유 양상에 있어 가골 및 이소골 형성이 뇌 손상을 동반하지 않았을 경우보다 많다는 보고가 있다.(5,7,8,14,16) 그 기전은 명확하지 않으나, 뇌손상이 동반될 경우 골절에 대한 치료에 있어서 많은 문제점들이 있음에도 불구하고 뇌 손상을 동반한 환자군에서 임상적으로 골절이 치유되는 과정에서 풍부한 가골이 형성되어 방사선학적으로 단순한 골절과는 차이가 있음을 볼 수 있다.

이에 저자들은 뇌손상을 동반한 환자군의 가골 형성이 의미 있게 많으며, 일반적인 혈액검사상의 차이로 과다 가골 형성을 예측할 수 있다고 가정하였다. 이를 토대로 일반적인 외상 환자에게 시행 되어지는 혈액검사 중 가골 형성이나 골유합의 예측 인자로 사용될 수 있는 요소를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

II. 대상 및 방법

2000년 1월부터 2010년 12월까지 본원에서 대퇴골 골간 골절로 진단받은 환자 중 수상 당시 동반된 뇌손상으로 신경외과에 입원하여 치료 했던 환자 32예를 실험군(A군)으로 하였으며, 뇌손상 없이 대퇴골 간부 골절만 진단받은 환자 44예를 무작위로 추출하여 이를 대조군(B군)으로 비교 분석하였다. 각 군에 대한 추시 기간별 혈액학적 검사소견 및 최종 추시시 방사선학적 차이를 비교분석 하여 일반적인 외상 환

자에게 시행되어지는 혈액검사 중 과다 가골 형성의 예측 인자로 사용될 수 있는 요소 통계적으로 분석하였다.

개방성 골절로 인하여 일차적으로 외고정 후 이차 수술로 내고정을 시행하였던 경우 및 1년 이내 추시 누락된 환자는 제외하였으며 모두 성장이 완료된 20세 이상을 대상으로 하였다. 골절은 대퇴골 골간부 골절만을 비교하였으며, 뇌손상은 뇌좌상, 두개골 골절, 두개내 출혈을 포함하였다.

1. 연구 대상

1) 연령 및 성별

평균 연령은 44.1세였으며, 성별 발생비는 총 76명 중 남자가 48명, 여자가 28명으로 남자가 61.5%, 여자가 38.5%를 차지하여 남자에게 많았다(Table 1).

2) 수상 원인

수상 원인은 교통사고가 54명(71%)으로 대부분을 차지하였고, 이중 운전자 사고가 14명(26%), 보행자 사고가 13명(24%), 조수석 사고가 13명(24%), 오토바이 사고가 14명(26%)이었다. 낙상사고가 12명(16%)이었으며 그 외에 사고가 10명(13%)이었다(Table 2).

3) 뇌손상의 종류

뇌좌상이 8명(25%)으로 모두 보존적인 치료를 시행하였으며 수술까지 24시간이상 지연된 경우는 없었다. 두개강내 출혈만 있는 경우가 16명(50%)으로 이중 7명에서 신경외과에

Table 1. Sex distribution

| | Fx*. only | Fx. & TBI† | Total |
|--------|-----------|------------|------------|
| Male | 24 | 24 | 48 (61.5%) |
| Female | 20 | 8 | 28 (38.5%) |
| Total | 44 | 32 | 62 (100%) |

* Fx.: Fracture

† TBI: Traumatic brain injury

Table 2. Injury mechanism

| | Fx. only | Fx. & TBI | Total |
|---------------|----------|-----------|----------|
| Motorcycle TA | 7 | 7 | 14 (26%) |
| Driver TA | 9 | 5 | 14 (26%) |
| Passenger TA | 3 | 10 | 13 (24%) |
| Fall down | 9 | 3 | 12 (16%) |
| Ext.§ | 2 | 8 | 10 (13%) |

* Fx.: Fracture

† TBI: Traumatic brain injury

‡ TA: Traffic accident

§ Ext: Exetra

Table 3. Classification of brain injury

| Brain injury | No. of patient (%) | Treatment |
|-----------------------------------|--------------------|----------------------------|
| Contusion | 8 (25%) | Conservative (100%) |
| Intracranial hemorrhage | 16 (50%) | Hematoma evacuation (43%) |
| Intracranial hemorrhage+Skull Fx. | 6 (19%) | Hematoma evacuation (100%) |
| Ext. | 2 (6%) | Halovest (100%) |
| Total | 32 (100%) | |

* No.: Number

† Fx.: Fracture

‡ Ext.: Exetra

Table 4. Injury Severity Score and Glassgow Coma Scale in two groups

| Group | ISS* | GCS† |
|-------|-----------|-------------|
| A | 3.6 (2-6) | 11.4 (9-12) |
| B | 1.4 (1-2) | |

* ISS: Injury Severity Score

† GCS.: Glassgow Coma Scale

서 혈종 제거술 및 감압술을 시행하였고, 두개골 골절과 두개강내 출혈이 동반된 경우가 6명(19%)으로 모두에서 두개내 혈종 제거술을 시행하였다. 뇌손상에 대한 수술이 시행된 환자에서는 수상 후 평균 3일에 대퇴골에 대한 수술적 치료를 시행하였다. 기타로는 경추탈구 및 뇌기저부 손상 1명, 뇌기저부 골절이 1명으로 총 2명(6%)이었으며, 모두 Halovest 착용 후 보존치료를 시행하였다(Table 3).

4) 손상 중증도 계수(Injury Severity Score) 및 Glassgow Coma Scale

두개 손상이 있었던 A군 32례에서 ISS (Injury Severity Score)는 평균 3.6(2~6)점, B군에서 1.4(1~2)점으로 측정되었다. A군에서의 수상 직후의 Glassgow Coma Scale은 평균 11.4(9~12)점이었으며, 기관내 삽관을 한례는 6례였고, 이 중 5례에서 7일 내에 삽관을 제거하였으며, 완전한 자발호흡이 가능하였다. 1례에서는 병발한 폐렴으로 인해 수상 18일째 기관내 삽관을 제거하였으며, 항생제 치료로 호전되었다. 중환자실 평균 재원 기간은 5.4(3~8)일이었다(Table 4).

2. 수술 시점 및 방법

B군에 대한 수술적 치료는 수상 후 24시간 이내에 이루어졌으며, A군의 경우 수상 후 평균 2.4일에 수술적 치료가 행해졌다. 대퇴골 골절에 대한 치료로 보존치료를 시행한 예는 2명(2%), 수술적 치료 중 골수강내 고정술을 시행한 예가 48명(63%), 관혈적 정복술 및 금속판을 이용한 내고정을 시행

한 예가 26명(35%)이었다(Table 6).

3. 연구 방법

- 1) 통상적으로 시행되는 혈액학적 검사 소견으로 WBC, C-Reactive protein, alkaline phosphatase, Lactate dehydrogenase, Calcium의 수치를 추시 기간별로 측정하였다. 본원에서 각각의 수치를 측정하기 위해 SYSMEX® XE-5000(WBC), SIEMENS® BNII (CRP), Modular® D2400/ISE900을 사용하였다.
- 2) 가골의 크기는 ViewRex 0.12.0의 digital calipper를 사용하여 측정하였으며, 수상 직후 및 수상 후 3개월, 6개월, 1년의 기간에 대퇴골간부 전후면 및 측면 방사선 촬영을 시행하여 형성된 가골의 직경의 비를 측정하였으며, 최종 추시시 더 이상 가골 형성의 진행이 없음을 확인한 시점을 가골의 최대 크기로 하였다(Fig. 2).
- 3) 골유합의 시기는 임상적으로 골절부의 압통이 없으며, 부분 체중 부하시 통증이 소실됨과 방사선학적으로 골소주가 골절부를 완전히 통과함을 모두 충족할 경우를 유합으로 판단하였다(Fig. 3).
- 4) 각각의 수치에 대하여 SPSS 17.0을 이용하여 남녀비에 대한 통계적 보정을 하였으며, 이후 독립표본 T-검정법 및 상관분석법을 통해 통계적으로 분석하였다.

III. 결 과

1. 치료 방법

골수강내 고정법은 A군에서 20례, B군에서 15례 시행하였으며, 관혈적 정복 및 금속판 고정술은 A군에서 11례, B군에서 28례 시행하였다. 보존치료는 A군에서 2례에서 시행하였다. 모든 레에서 골유합을 얻을 수 있었다.

2. 혈액학적 검사

일반적으로 시행되는 혈액학적 검사 중, 뇌손상 동반시 특이하게 변화되는 수치를 알아보기 위해, 수상 직후 및 수술 직후, 수술 후 2일, 수상 후 1주, 수상 후 2주에 WBC, C-Reactive protein, alkaline phosphatase, Lactate dehydrogenase, Ca의 수치를 측정하였다. 수상 1주에 측정된 Alkaline phosphatase의 수치만이 뇌 손상이 동반된 환자군에서 대조군보다 의미있게 높은 결과를 나타냈고 ($p=0.014$), WBC, C-Reactive protein, Lactate dehydrogenase, Ca는 대퇴골 골절만 발생한 환자군에서 평균치는 높게 나타났으나 모두 유의한 차이는 보이지 않았다 (Table 5, Fig. 1).

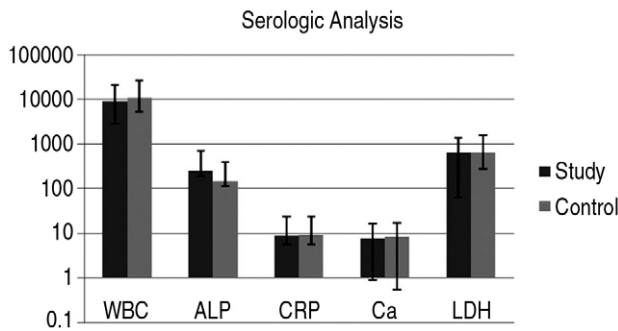


Fig. 1. Serologic Analysis Serologic analysis taken from the patient at the time of 1 week after the injury (Scale: Log. (Logarithmic function) applied.)

Table 5. Serologic analysis

| | Fx. & TBI | Fx. only | <i>p</i> -value |
|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| WBC ($/\mu$ l) | 9071 \pm 2872 | 10568 \pm 5204 | 0.876 |
| ALP (IU/L) | 252 \pm 190 | 146 \pm 112.1 | 0.014 |
| CRP (mg/dL) | 8.93 \pm 5.69 | 9.3 \pm 5.70 | 0.457 |
| Ca (mEq/L) | 7.8 \pm 0.9 | 8.4 \pm 0.62 | 0.678 |
| LDH (U/L) | 635 \pm 94 | 639 \pm 274.7 | 0.074 |

* Fx. : Fracture

† TBI: Traumatic brain injury

‡ WBC: White blood cell

§ ALP: Alkaline phosphatase

|| CRP: C-reactive protein

¶ Ca: Calcium

** LDH: Lactate dehydrogenase

Table 6. Method of Treatment

| | IM nailing | Plate & screw | Conservative |
|-----------|------------|---------------|--------------|
| Fx. only | 23 | 19 | 0 |
| Fx. & TBI | 25 | 7 | 2 |
| Total | 48 (63%) | 26 (35%) | 2 (3%) |

* IM: Intramedullary

† Fx.: Fracture

‡ TBI: Traumatic brain injury

drogenase, Ca는 대퇴골 골절만 발생한 환자군에서 평균치는 높게 나타났으나 모두 유의한 차이는 보이지 않았다 (Table 5, Fig. 1).

3. 가골의 크기

실험군에서 각각 가골 형성 최대치를 이룰 때의 수치를 측정하여 대조군과 비교하였다. 대조군에서 가골이 최대로 생성되는 시기는 평균 10.1개월이었으며, 실험군에서는 6.3개월로 나타났다. 전후면 상에서 대조군은 최대 42.6%증가한 반면, 실험군에서는 최대 74.9%의 증가를 보였으며, 측면상서 대조군은 32.0%의 증가를, 실험군은 73.2%의 증가를 보였다. 이는 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.012$) (Table 7, Fig. 3). 골수강내 고정술을 시행하였을 경우 A군에서 전후면, 측면 평균 73.2%, B군에서 평균 75.7%의 증가율을 보였으며, 금속판을 이용한 내고정술의 경우 A군에서 평균 43.4%, B군에서 평균 39.4%의 증가율을 보여, 두 군으로 모집단을 나누어 비교한 결과 치료 방법에 따른 가골의 크기에는 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.161$).

4. 골유합 시기

골유합이 완성된 시기를 판정하기 위해 골소주가 골절부를

완전히 통과한 시기를 기준으로 하였으며 실험군에서는 평균 6.0개월이었으며, 대조군에서는 6.9개월로 통계적으로 유의한 차이점은 없었다($p=0.089$) (Fig. 4).

IV. 고 찰

중증 외상 혹은 다발성 외상 환자는 교통수단의 가속화로 인해 고에너지, 고속 손상이 증가함에 따라 증가하고 있다. 다발성 손상에 의해 여러 분과의 협진을 요하는 환자군이 늘어나면서, 장관골의 골절과 뇌손상을 동반한 환자를 접하기 어렵지 않다. 이러한 환자군의 수상 원인을 Gibson(2)은 75%가 교통사고에 의한 것이라 하였고, 본 저자들의 경우에도 71%로 타 원인에 비해 월등히 많았다.

두개 손상을 동반한 하지 골절의 치료에는 여러가지 어려움이 따르는데, 이에 대해 Gibson은 뇌손상시는 지속적인 운동이 필요하나, 골절시에는 비가동성을 요하며, 수액요법도 뇌손상 환자의 경우 세심하게 조절되거나 제한이 필요하며, 골절 수술에 필요한 전신마취는 뇌손상 환자에 있어서 피해야 할 요소라 하였다.(2) 따라서 골절에 대해 수상 후 최단 기간에 고정을 시행하여 안정성을 확보하려고 하였다.

골절 치료에 있어서 본 연구에서는 수상 후 1년을 기준으로 추시 누락된 환자를 대상에서 제외 하였으며 76예 중 2예(2%)만 보존적인 치료를 시행하였다. Garland(6)의 경우 65예 중 38%만 수술적 치료를 시행하였고, '한대용' (7)의 경우 50%, '최기홍' (8)의 경우 38%의 환자에서 보존치료를 시행하였다. 본 연구의 경우, 골수강내 고정술을 시행한 예가 48명(63%), 관혈적 정복술 및 금속판을 이용한 내고정을 시행한 예가 26명(35%)으로 견고한 고정을 통해 추후 재활에도

움이 되고자 대부분의 레에서 수술적 고정을 시행하였다.

뇌손상 후 활발한 가골 형성에 대해 Eichenholtz(1)는 뇌손상으로 인한 하반신 마비시에 골절부위에 증식성 가골이 많다고 하였고, Glenn(3) 등은 수상 후 골절부위에서의 미세 운동이 있을 경우 가골이 많이 형성된다고 하였다. 본 연구에서 전후면 방사선 사진상에서 대조군은 42.6%증가한 반면, 실험군에서는 74.9%의 증가를 보였으며, 측면상에서 대조군은 32.0%의 증가를, 실험군은 73.2%의 증가를 보여 Eichenholtz 및 Glenn의 결과와 같았다.

이러한 현상에 대해, Sevitt(5)는 뇌손상으로 인한 신경계의 작용으로 인한 과잉 골 형성의 기전을 보고하였고 그 외에 수술적 가료와 뇌손상으로 인한 골절부의 지속적이고 반복적인 근육의 경련을 원인으로 보고하기도 하였다. John Morley(9) 및 Wildburger R.(10) 등은 뇌손상 시 성장인자 또는 여타의 사이토카인등이 분비되며, 이는 호르몬 분비의 여러 과정 중의 하나로 골화를 촉진시키리라 추측 하였다. Harada.S(11)는, 지방조직에서 분비되는 leptin이라는 전달 물질이 뇌하수체에 작용하여 교감신경을 통해 골형성을 억제 한다는 사실이 쥐를 이용한 실험에서 밝혀졌고, 뇌손상이 발생하면 이러한 골 형성 억제 기전에 장애가 발생하여 과도한 골 형성 반응이 온다는 점에 대해 기술하였다. 이러한 내분비적 요소의 변화에 대해 Bidner(12) 등은 쥐를 이용한 동물 실험에서 뇌손상군의 골모세포의 분화를 촉진시킨다고 하였다. 최근 Olfinowski(13)는 대뇌의 피질 신경이 골형성에 관여하며, 중추신경계의 과활동성이 골 생합성을 증가 시킨다고 주장하였다.

Eichenholtz(1) 및 Spencer(14)는 뇌손상을 동반한 장관골 골절 환자에서 과잉골 형성 및 조기 골유합이 이루어진다



Fig. 2. 51 year-old patient who had Rt. femur shaft Fx. with cerebral contusion combined. X-ray on admission and 22 months after the IM nailing, shows extuberant callus formation around the fracture site

고 하였다. 본 연구에서는 실험군에서 가골형성이 최대치를

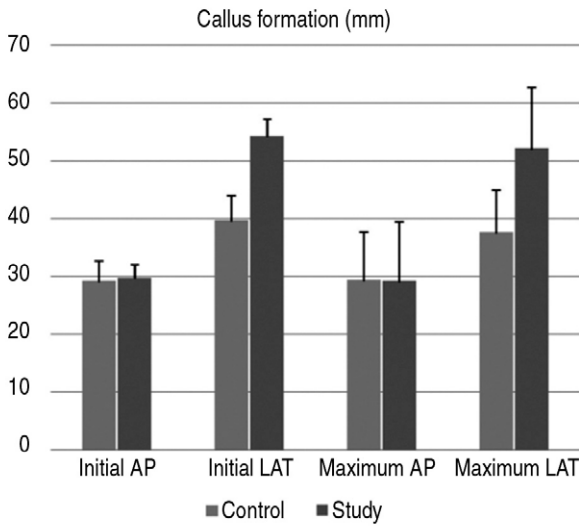


Fig. 3. Callus formation Diameter measured at the time of maximum callus formation

이루는 시기를 조사하여 대조군과 비교하였는데, 대조군에서 가골이 최대 생성되는 시기는 평균 10.1개월이었으며, 실험군에서는 6.3개월로 측정되었고, 골유합의 시기는 실험군에서는 평균 7.0개월이었으며, 대조군에서는 7.9개월이었다. 본 저자들은 가골이 최대치를 이루는 시기 및 가골의 크기는 실험군에서 높게 나타났으나($p < 0.05$) 골유합의 시기상 유의한 차이가 없기 때문에 뇌손상시 형성되는 과잉 가골이 골유합에 미치는 영향은 적을 것으로 생각된다.

혈청학적 검사상으로 Peterson(15), Meller 등(16,17)은 골절 시 혈청 칼슘치는 감소하고 인산은 상대적으로 증가한다고 하였는데 이는 골손상 시 칼슘조절 호르몬의 변화로 Calcitonin과 비타민D의 증가에 의하며, 또한 골 형성을 위해 칼슘이 소모되기 때문이라고 보고하였다. 본 연구에서도 실험군과 대조군 모두에서 정상치(8.5~10.4)보다 감소한 소견을 보였으나 두군 간의 유의한 차이는 없었다. Olivier(4)에 의하면 뇌손상이 있는 환자군에서 CRP의 상승이 의미있게 증가한다고 하였고, 그 이유를 골절 치유 과정 중 염증기(Inflammatory phase)를 활성화 시키는 어떤 물질이 뇌손

Table 7. Callus formation

| | Initial (mm) | | Maximum callus (mm) | | Rate |
|---------|--------------|------|---------------------|------|--------|
| | AP | LAT | AP | LAT | |
| Study | 29.7 | 29.2 | 54.2 | 52.2 | 74.90% |
| Control | 29.3 | 29.5 | 39.8 | 37.7 | 42.60% |

* AP: Anteroposterior
† LAT: Lateral

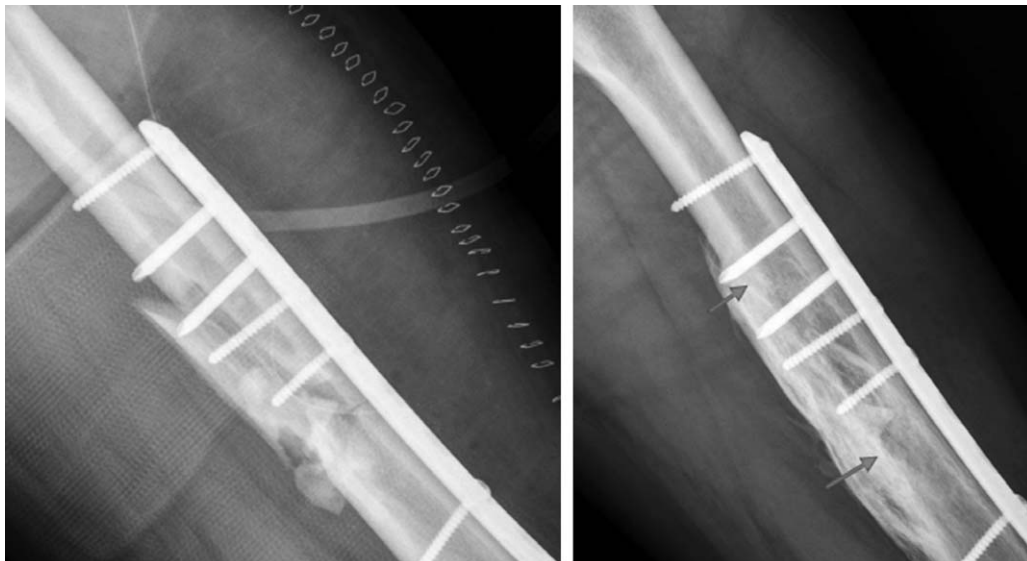


Fig. 4. Fractures were assessed for the presence of sharp fracture margins which was compared with latter radiographs to determine changes. Bone density (sclerosis) at the fracture margins, periosteal reaction and its subsequent incorporation into the cortex, callus density, bridging (Arrow) at the fracture site, defined as a bone union

상 시 분비된다고 생각하였다. 본 연구에서는 실험군에서 평균 8.93, 대조군에서 9.3이 측정되어 오히려 실험군에서 낮은 수치를 보였으며, 두 군간의 유의한 차이는 없었다. WBC 또한 두 군에서 유의한 차이는 보이지 않았다. Dieter Cadosch 등(18,19)의 경우 Alkaline phosphatase, phosphate, 부갑상선 호르몬의 변화는 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았으며, 칼슘은 뇌손상을 받은 군에서 의미 있게 낮은 수치를 보인다 하였다. 혈청 Alkaline phosphatase는 조골세포의 Osteoblastic activity에 따라 증가하는데, 본 연구에서 수상 1주후 측정된 실험군의 평균치는 252.6으로 대조군의 평균치인 145.7보다 월등히 높은 수치를 보였다.

Nakazato H.(20)에 의하면 Blood-brain barrier (BBB)의 내피세포에서의 ALP의 활성도는 non-BBB type에서보다 월등히 높다고 하였고, 따라서 뇌의 미세혈관에 이상이 있을 때 혈중 농도가 증가한다고 하였으며, C. Beuckmann(21)는 Cerebral capillary endothelial cell에 의해 BBB related ALP생성이 유도된다고 하였다. 이로 볼 때 본 저자들은 뇌손상과 대퇴골 골절이 동반된 환자군에서 증가하는 혈청 ALP수치는 조골세포의 형성이 활발함을 보여주는 지표인 동시에 뇌의 미세혈관 손상의 결과라고 추측해 본다. 따라서 ALP는 일반적으로 시행되는 혈액검사 상 가골 형성을 예측할 수 있는 인자로는 충분치 않으며, 두개 손상이 동반된 환자군에서 상승하는 혈청 ALP수치가 단순히 손상된 BBB로부터 생성된 ALP와 정상 조골세포 활동에 의해 생성된 수치의 합인지, 뇌손상에 의해 어떠한 내분비적 혹은 신경학적 기전에 의해 골화의 과정을 촉진시킨다는 결과적인 지표인지는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 형성된 가골 크기에 있어 환자의 전신적인 상태 및 기저 질환, 골절의 분쇄 양상에 따라 차이가 발생할 수 있을 것으로 사료되나 이에 대한 추가적인 비교가 시행되지 않았다는 점, 골절의 분쇄양상은 분류법이 다양하고 주관적인 요소가 많이 작용하여 고려하지 않은 점이 있다.

V. 결 론

1. 가골의 크기는 두개 손상이 동반된 환자군에서 단순골절보다 의미 있게 높은 수치를 보였다.
2. 혈액학적 검사상 수상 1주에 시행한 Alkaline phosphatase를 제외한 WBC, C-Reactive protein, Lactate, dehydrogenase, Ca은 모두 유의한 차이를 보이지 않았다.
3. 골유합까지의 기간은 실험군이 대조군과 비교하여 통계적 유의점은 없었다.

두 군간의 ALP수치의 차이는 뇌손상이 아직 밝혀지지 않은 기전에 의해 2차적으로 가골 형성을 촉진시킨 결과로 해석될 수 있기 때문에 혈액학적 검사의 변화가 가골의 축진을 예측하는 지표로 사용되어지는 것은 타당하지 않다.

REFERENCES

- 1) Eichemholtz, S.N. Management of Long-Bone Fracture in the Paraplegic Patients. *Bone and Joint Surg.* 45-A: 299-310, 1963.
- 2) Gibson, J.M.C. Multiple Injuries; The Management of the Patient with a Fractured Femur and a Head Injury. *J. Bone and Joint Surg.* 42-B: 425-31, 1960.
- 3) Glenn, J.N., Miner, M.E. and Peltier, L.F. The Treatment of Fractures of the Femur in Patients with Head Injuries. *J. Trauma*, 13: 958-61, 1973.
- 4) Oliver P. Gautschi., Dieter Cadosch., Allan P. Skirving et al. Serum-mediated osteogenic effect in traumatic brain-injured patients *ANZ J. surg.* 79, 449-55, 2009.
- 5) Sevtitt, S. Bone repair and fracture healing in man. Edinburgh etc. Churchill Livingstone, 1981.
- 6) Garland, D.E., Rothi, B. and Waters, R.L. Femur fractures in head injured adults. *Clin. Orthop.*, 166: 219-25, 1982.
- 7) Han D. Y., Kim H. J. A Clinical Study for the Treatment of the Lower Extremity Fracture Concomitant with Head Injury. *대한정형외과학회지*, Vol. 22: 241-9, 1987.
- 8) Choi K. H., Kang C. N., Wang J. M., Roh K., Koh K. D. The Callus Formation of Extremity Fracture in Head Injured Adult? *대한정형외과학회지*, Vol. 25: 1073-9, 1990.
- 9) John Morley, Sarah Marsh, Emmanuil Drakoulakis et al: Does traumatic brain injury result in accelerated fracture healing? *Injury, Int. J. Care Injured* 36, 363-8, 2005.
- 10) Wildburger R, Zarkovic N, Egger G et al. (1994) Basic fibroblast growth factor (b-FGF) immunoreactivity as a possible link between head injury and impaired bone fracture healing. *Bone Miner* 27: 183-92.
- 11) Shun-ichi Harada & Gideon A. Rodan Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *NATURE* vol. 423, 349-55, May 2003.
- 12) Bidner SM, Rubins IM, Desjardins JV et al. (1990) Evidence for a humoral mechanism for enhanced osteogenesis after head injury. *J Bone Joint Surg Am* 72: 1144-9.
- 13) Otfinowski J. Heterotopic induction of osteogenesis in the course of neuronal injury. *Patol Pol* 44: 133-68.
- 14) Spencer RF. The effect of head injury on fracture healing. A quantitative assessment. *J bone*
- 15) Petersen, H.A. Study of ununited fractures, *J. Bone and Joint Surg*, 22: 885-99, 1924.
- 16) Meller, Y., Kestenbaum, R.S., Mozes, M., Mozes, G., Yagil, R., Shany, S. Mineral and endocrine metabolism during fracture healing in dogs. *Clin. Orthop.*, 187: 289-95, 1984.
- 17) Meller, Y., Kestenbaum, R.S., Shany, S. et al. Calcitonin and vitamin D metabolite during normal fracture healing in humans, *Clin. Orthop.*, 183: 238-45, 1984.

- 18) Dieter Cadosch, Andrew M. Toffoli, et al. Serum after Traumatic brain injury Increases proliferation and supports expression on Osteoblast markers in Muscle cells. *J Bone Joint Surg Am.* Vol. 92: 645-53, 2010.
- 19) Dieter Cadosch, Oliver G. Gautschi, Matthew Thyer et al. Humoral factors Enhance Fracture-Healing and Callus formation in Patients with Traumatic Brain Injury, *J Bone Joint Surg Am.* Vol. 91: 282-8, 2009.
- 20) H. Nakazato, M. Deguchi, M. Fujimoto, H. Fukushima
Alkaline phosphatase expression incultured endothelial cells of aorta and brain micro vessels: Induction by interleukin-6-type cytokines and suppression by transforming growth factor betas. *Life Science* Vol. 61, Issues 20: 2065-72, October 1997.
- 21) C. Beuckmann, U. Gath, J. Rauh et al. Induction of the blood-brain barrier-related enzyme alkaline phosphatase in cerebral capillary endothelial cells by neuroectodermal cells in vitro. *Materials Science and Engineering: C* Vol. 2, Issues 1-2: 31-5, December 1994.