

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V01230021

Kliniske og radiologiske tegn på knogleheling ved konservativt behandlede frakturer hos voksne

Carsten Ulrich Strømmen¹, Signe Brinch², Christian Fugl Hansen¹, Jens-Bo Rasmussen¹, Ulrik Ratjen², Philip Hansen² & Jes Bruun Lauritzen¹

1) Ortopædkirurgisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, 2) Radiologisk Afdeling, Muskuloskeletal Forskningsenhed, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

Ugeskr Læger 2023;185:V01230021

HOVEDBUDSKABER

- Heling af konservativt behandlede frakturer skal vurderes klinisk såvel som radiologisk.
- En struktureret undersøgelse ved klinisk kontrol kan spare patienten for unødvendige kontroller.
- Ekstra kontrol bør kun udføres ved risiko for frakturskred eller andre komplikationer.

Der blev i Danmark i 2011 registreret 80.760 traumatisk betingede frakturer hos personer > 20 år [1]. En stor del af disse blev behandlet konservativt og udgjorde en stor andel af kontroller i ortopædkirurgiske ambulatorier, ligesom den afsluttende kontrol ofte finder sted i almen praksis. Det kan være vanskeligt at vurdere, hvornår der findes indikation for røntgenkontrol og klinisk kontrol, samt hvornår en fraktur er sufficient helet og kan afbandageres, eller hvornår patienten kan begynde at belaste efter immobilisering. Ofte ses patienterne til flere kontroller end nødvendigt [2-5].

Denne artikel henvender sig til yngre læger i skadestuer, ambulatorier og i almen praksis. Formålet er at sammenfatte de væsentligste punkter vedrørende knoglernes opbygning og remodellering, give et overblik over den biokemiske knogleheling samt estimater for knoglehelingstider samt radiologiske og kliniske fund, der tyder på sufficient/insufficient knogleheling for de mest almindelige konservativt behandlede frakturer hos voksne.

MIKROSKOPISK KNOGLEBYGNING

Knoglevæv er specialiseret bindevæv bestående af celler og ekstracellulær matrix og er opbygget af fibrøs periost, cortex af kompakt knoglevæv og spongiøst knoglevæv beklædt af endost omgivet af rød eller gul knoglemarv. Det kompakte knoglevæv forsynes via typisk én enkelt a. nutricia med indgang midt på diafysen. Derfra forgrenes blodforsyningen til hhv. haverske kanaler og knoglemarvens sinusoider. Det spongiøse væv er avaskulært og forsynes via diffusion fra knoglemarvens sinusoider [6]. Knoglevævet celler domineres af osteocytter beliggende i små hulrum, dvs. lacunae, som via udløbere i vævets små kanaler, dvs. canaliculi, er i direkte kontakt med hinanden via gap junctions. På denne måde fungerer osteocytterne som et syncytium og kan reagere fælles på bl.a. ændringer i vævsvæsketryk som udtryk for ændret belastningsmønster, dvs. mekanoreception, og kalciumstofskiftet [7]. Knoglevævet celler er desuden repræsenteret ved

osteoprogenitorceller, overfladebeklædende celler, også kaldet lining cells, osteoblaster og osteoklaster [6, 8], hvoraf sidstnævnte er beliggende i knoglemarven. Simplificeret varetager osteoblasterne knoglevævet opbygning og osteoklasterne resorptionen [6]. I fællesskab varetager disse celletyper knogleremodellering på baggrund af mekanoreception.

FAKTORER FOR KNOGLEHELING

Knogleheling påvirkes af mange forhold, men kan inddeles i tre overordnede faktorer: 1) frakturtype, 2) behandling, 3) patienten.

En fraktur opstår typisk grundet et direkte eller indirekte traume og kan afhængigt af den mekaniske kraft resultere i f.eks. en skråfraktur, tværfraktur eller spiralfraktur. Frakturtypen, den involverede knogle samt frakturs lokalisation, har betydning for helingen. Komplexiteten af frakturen har ligeledes betydning for helingen, f.eks. om der er tale om en intra- eller ekstraartikulær samt åben eller lukket fraktur, graden af evt. dislokation af frakturen, om frakturen er komminut eller ikke komminut, samt de omkringliggende bløddelsforhold. Bløddelene er vigtige, da læsion på blodforsyningen, nerver eller muskler kan påvirke heling og funktion [8-10], ligesom en åben fraktur kan medføre risiko for infektion [11].

Typen af behandling har stor indflydelse på knoglehelingen. Ved en disloceret fraktur er det ofte afgørende, at der sikres korrekt reposition forud for bandagering, at frakturerne mødes, og at der skabes mekanisk stabilitet samt en fysiologisk belastning af frakturen [12, 13]. Dette medfører inducering af mekaniske stimuli, hvilket sikrer bl.a. transport af næringsstoffer samt regulering af osteoblaster og osteoklaster [14].

Patientstatus, herunder alder, knoglestatus, komorbiditeter, ernæringstilstand, kost, medicinforbrug, rygning, alkoholforbrug og fysisk aktivitet, er faktorer, der har indflydelse på helingen [15-19]. For at opretholde stærke knogler samt fremme frakturhelingen er mekanisk belastning igennem hele livet essentiel [19]. Kosten anbefales at bestå af en varieret proteinrig diæt med mineraler og vitaminer indeholdende bl.a. kalcium, D-vitamin, natrium og fosfat [17]. Rygning hæmmer knoglehelingen, hvilket skyldes flere forskellige indholdsstoffer i tobak som f.eks. nikotin samt restproduktet carbonmonooxid [18]. Det er velkendt, at alkoholoverforbrug med leverpåvirkning kan lede til nedsat knoglekvalitet medførende øget risiko for knoglebrud. Alkohol er ligeledes vist at nedsætte remodelleringen efter fraktur ved hæmning af osteoblastproliferationen [15].

TRE TYPER AF KNOGLEHELING

Biokemisk heling

Helingen og dermed remodelleringen af knoglevævet afhænger af et komplekst samarbejde mellem forskellige celletyper, signaleringsveje og molekyler. Knogleremodellering sker ved en udskiftning af ældre lameller (knogle-turnover) og er i den raske knogle en kontinuerlig proces. Remodellering detekteres af osteocytter, som igangsætter rekruttering af relevante celler [7]. Derfra starter en koblet proces imellem rekrutterede osteoblaster og osteoklaster [20]. Osteoklasten fjerner knoglevævet ved sekretion af bl.a. kollagenaser, imens osteoblasten secernerer nyt kollagen og afsnører matrixvesikler indeholdende basisk fosfatase og kalciumbindende proteiner. Ved sidstnævnte øges den lokale koncentration af kalcium og fosfat drastisk, og der sker udfældning af hydroxyapatitkrystaller, som kalcificerer de kollagene fibre [6]. Osteoblasten differentierer derefter overvejende til lining cells og beklæder de nydannede lameller, imens en mindre del indlejres som osteocytter [7]. Frakturheling sker ved at efterligne den normalfysiologiske knogleremodellering, hvilket kræver, at der er opnået god knoglekontakt efter evt. reposition [16]. I modsat fald brydes syncytiets signaleringsveje medførende manglende mekanisk stimulus, hvilket kan føre til insufficient knogleheling.

Ganske hurtigt vil man se lokal inflammation med hæmatomdannelse, hvorefter der dannes blød kallus, hård kallus, og herefter påbegyndes remodellering til kompakt knogle (**Figur 1**) [16]. Kortfattet sker remodelleringen ved dannelse af granulationsvæv, som overgår til fibrøst væv, videre til fibroartilaginøst væv for at ende som spongios og kompakt knogle.

FIGUR 1 Den biokemiske healing inddelt i stadierne hæmatom, inflammation, reparation og remodellering. Herunder ses de tilsvarende radiologiske fund sv.t. disse stadier [10, 15, 20-22].

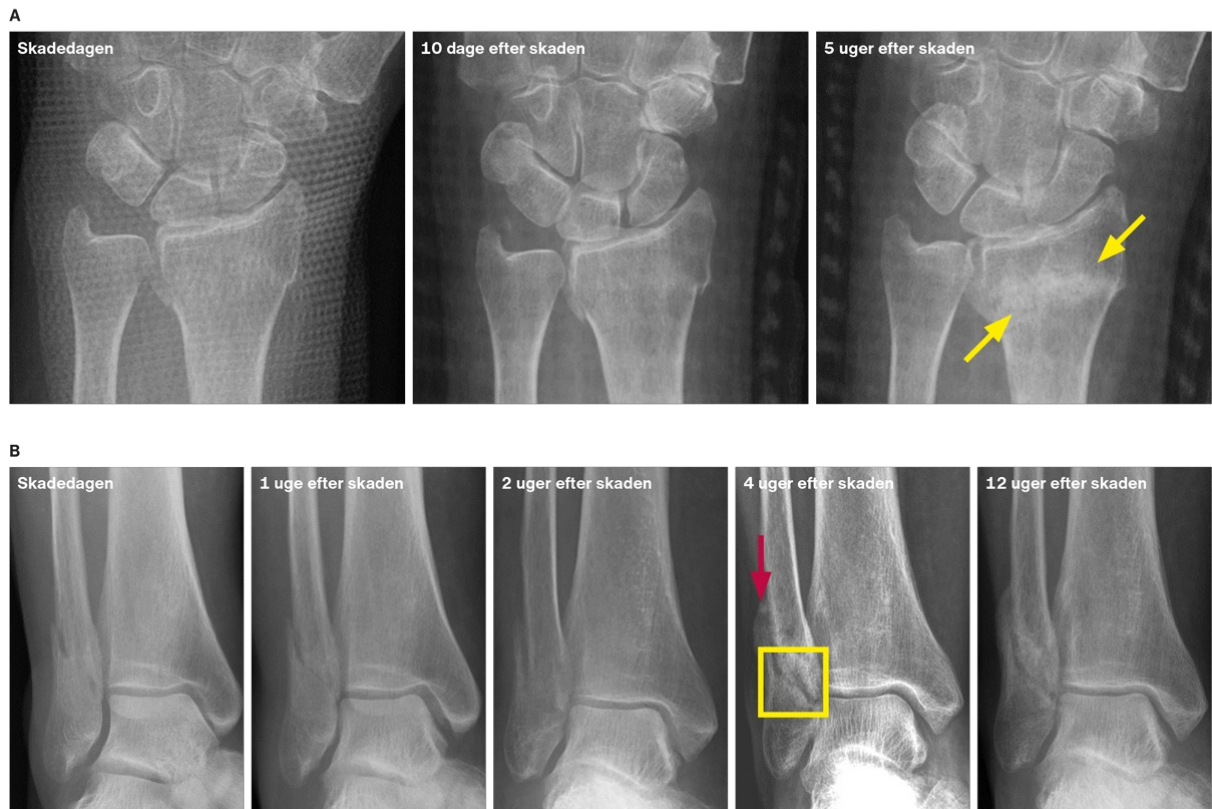
Hæmatom	Inflammation	Reparation		Remodellering
Uge 1	Uge 1-2	Uge 2-3	Uge 3-4	Uge 4-12
Et hæmatom fremkommer Makrofager, trombo-, granulo-, lymfo- og monocytter infiltrerer hæmatomet Der secernes cytokiner og vækstfaktorer, og en fibrinclot dannes	Kondrocytter og fibroblaster migrerer til frakturen Hæmatomet omdannes til granulationsvæv, og der påbegyndes knogleresorption	Dannelse af avaskulær kartilaginøs knogle Der sker vaskulær invasion af vævet og dannelse af spongiøst knoglevæv	Osteogenese med høj osteoblastaktivitet Den spongiøse knogle fjernes, og der dannes mineraliseret knoglematrix	Koordineret aktivitet mellem osteoklaster, -blaster og -cytter via remodellering til kompakt knogle
Radiologiske karakteristika				
Radiologisk kan erkendes bløddels-hævelse inkl. hæmatomdannelse	Grundet resorption af knogle ved fraktur-enderne vil man i dette stadie kunne se en begyndende udviskning af frakturlinjen samt en øget afstand mellem frakturenderne	Dannelse af blød kallus Det første radiologiske tegn på healing ses som en »skyet« knoglemasse omkring frakturlinjen Desuden set øget sklerosering af frakturenderne	Dannelse af hård kallus Konvertering af periostal og endostal ny knogle til lammellær knogle med dannelse af knoglebroer mellem frakturenderne Kallusdensiteten bliver som den raske knogle	Den mineraliserede hårde kallus erstattes af kompakt knoglevæv

Mekanisk frakturheling

Mekanisk frakturheling ses overordnet ved dannelsen af mineraliseret kallus og knogleremodellering over tid og inddeles i to typer: 1) direkte, også kaldet endostal, healing eller 2) indirekte, også kaldet periostal, healing.

Direkte healing sker ved en udisloceret fraktur eller efter anatomisk reposition, hvor knogleenderne er fixeret, f.eks. ved intern skinneosteosyntese, hvilket skal sikre både sufficient vaskularisering og interfragmentær kompression af frakturen og derved absolut stabilitet. Hvis der er under 0,01 mm diastase mellem frakturenderne, kan der opnås direkte healing. Helingen foregår ved at danne en bro af osteoklaster mellem cortex på begge sider af frakturen. Dette fordrer genoprettelsen af haverske kanaler med øget blodgennemstrømning og tilførsel af osteoblaster, som dernæst fører til remodellering og dannelsen af umoden knogle og derpå lamellær knogle i frakturlinjen. Der vil på røntgenbilleder kun være endostal kallus til stede og ingen tydelig periostal kallus. Frakturlinjen vil være udvisket ved forekomsten af den endostale kallus, oftest beskrevet initialt som sløring af frakturlinjerne og senere sklerosering på røntgenbeskrivelsen [21-23] (**Figur 2**).

FIGUR 2 A. Et eksempel på direkte healing af en udisloceret distal radiusfraktur. Der ses efter ti dage ingen radiologiske tegn på healing. Efter fem uger ses uændret stilling af frakturen samt tilkommet fortætning af endostal kallus, dvs. sklerosering, (gule pile) som tegn på healing. Der ses ingen periostal kallus.
B. Et eksempel på indirekte healing af en let disloceret skråfraktur i laterale malleol. Der ses efter to uger begyndende »skyet« healing samt sklerosering af frakturlinjen, men endnu ikke periostal kallus. Efter fire uger ses både øget sløring/udviskning af frakturlinjen i den endostale kallus (gul firkant) samt periostal kallusdannelse omkring frakturen (rød pil). Efter 12 uger ses øget endostal og periostal kallus, der på trods af at frakturlinjen stadig kan erkendes, er tegn på opheling.



Indirekte healing er den hyppigste form for healing og forekommer i situationer, hvor der findes relativ stabilitet, dvs. healing med kallusdannelse f.eks. ved dislocerede eller komminutte frakturer med > 1 mm afstand imellem frakturfragmenterne eller ved osteosyntese af frakturer, hvor man ønsker at opnå relativ stabilitet. Healingen sker ved periostal healing, som undergår fuld kalcifikation og gennemgår alle stadier af knogleremodellering [21-23] (Figur 2). Metafysære frakturer heler dog ofte uden kallusdannelse, hvilket skyldes særlige helingsforhold [24].

Ved røntgenkontrol er de primære tegn, der skal identificeres, om frakturlinjen fortsat er synlig, om der er endostal og/eller periostal kallus initialt med tiltagende sløring af frakturen og senere synlig opbygning af kallus, samt om der er dannet knoglekontakt mellem frakturfragmenterne (Figur 1).

Klinisk healing

Ved klinisk healing vil patienten først og fremmest fremstå ved fravær af smerte ved belastning af frakturen. Ved palpation vil der ikke findes klinisk løshed, fjedring eller smerte (Figur 3). Trods fravær af de nævnte symptomer er den mekaniske stabilitet ikke altid genetableret og må vurderes individuelt forud for tilladt belastning. Længerevarende immobilisering af et led kan resultere i bevægeindskrænkning, hvorfor det er væsentligt, at behandlingen balancerer behovet for frakturstabilisering, genopretning af mekanisk styrke og den nødvendige

mobilisering. Det er vigtigt at være opmærksom på, at unødigt immobilisering hæmmer genetablering af sufficient mekanisk brudstyrke, ligesom gradvis mekanisk belastning under hensyntagen til symptomer etableres og progredieres over tid [19].

FIGUR 3 De kliniske samt radiologiske tegn på heling. Desuden vises en oversigt af, hvad en relevant klinisk og afsluttende kontrol kan indeholde.

TEGN PÅ KNOGLEHELING

Klinisk

- Ingen smerte ved vægtbæring/brug
- Ingen smerte ved palpation eller undersøgelse
- Genvundet evne til at vægtbære/bruge
- Genvundet evne at lave dagligdagsaktiviteter uden smerter
- Ingen tilbageværende smerte svarende til frakturen
- Fuld bevægelighed i omkringliggende led
- Ingen »varme« omkring frakturen
- Ingen løshed omkring frakturen ved objektiv undersøgelse

Radiologisk

- Øget afstand mellem frakturerender (som tegn på osteoklastaktivitet ved frakturerenderne)
- Udviskning af frakturlinje
- Sklerosering af frakturerender
- Synlig blød kallus (skyet)
- Synlig hård kallus (periostal)
- Tydelige trabekulære eller periosteale knoglebroer mellem frakturerender (engelsk: »bridging of callus«)
- Kalcifikation af kallus

KLINISK OG RADIOLOGISK KONTROL EFTER FRAKTUR

Klinisk kontrol

Klinisk kontrol inkl. evt. røntgen bør omfatte:

- Sufficient radiologisk undersøgelse af fraktur og involverede knogler i minimum to plan
- Aktuell subjektiv anamnese fra patient, herunder smerter og funktion
- Systematisk objektiv undersøgelse af fraktur og evt. bløddele
 - Inspektion med beskrivelse af evt. sår, hævelse, misfarvning. Vurder evt. fejlstilling
 - Palpation med vurdering af indirekte ømhed af frakturstedet, ansamling, temperatur
 - Palpation med vurdering af direkte ømhed af frakturstedet (NB: Dette kan dog skyldes bløddelspåvirkning)
 - Test af bevægelse med vurdering af aktuelle passive + aktive funktioner inden for tilladte grænser
 - Undersøg for funktionssmerter
 - Pulsforhold, kapillærrespons
 - Motorisk og sensorisk funktion
- Vurdering af videre behandlingsplan og evt. supplerende kontrol
- Lægens og patientens forventninger til behandlingen

Afsluttende kontrol

Afsluttende klinisk kontrol inkl. evt. røntgen bør desuden omfatte:

- Sufficient radiologisk undersøgelse af fraktur og involverede knogler i minimum to plan
- Aktuell subjektiv anamnese fra patient
- Palpation af frakturstedet med vurdering af stabilitet: Er frakturen stabil eller fjedrende? Hvis fjedrende, skal overvejes om der er udvikling af pseudoartrose
- Lægens og patientens forventninger til videre plan skal afstemmes
- Informér patienten om, at vedkommende kan genhenvende sig i skadeambulatoriet/ almen praksis ved fornyede gener eller manglende bedring
- Informér patienten om, at smerter efter fraktur kan genopstå inden for et år efter skaden, men er ufarlige, hvis blot de er selvremitterende
- Vurdering af patientens evne til at bevæge den skadede kropsdel inden for den tilladte bevægelse- og belastningsgrænse

KLINISK OG RADIOLOGISK KONTROL EFTER FRAKTUR

Lokale behandlingsinstrukser inkluderer ofte én til flere røntgenkontroller og kliniske kontroller, som har til formål at sikre, at helingen forløber planmæssigt, samt at frakturskred og andre komplikationer ikke overses [25]. Hyppige kontroller er en væsentlig samfundsudgift og giver ligeledes øget røntgenstråling hos patienten

[26]. Ofte har ekstra kontrol ingen betydning for behandlingen og bør derfor kun ske ved mistanke til risiko for frakturskred eller andre komplikationer af betydning for behandlingen [25]. Det er derfor vigtigt med en grundig og struktureret undersøgelse ved klinisk kontrol, dels for at spare patienten for unødvendige kontroller og øget stråling og dels for at spare kontroltider i ambulatoriet.

Figur 3 er en oversigt af, hvad en relevant klinisk og afsluttende kontrol bør indeholde.

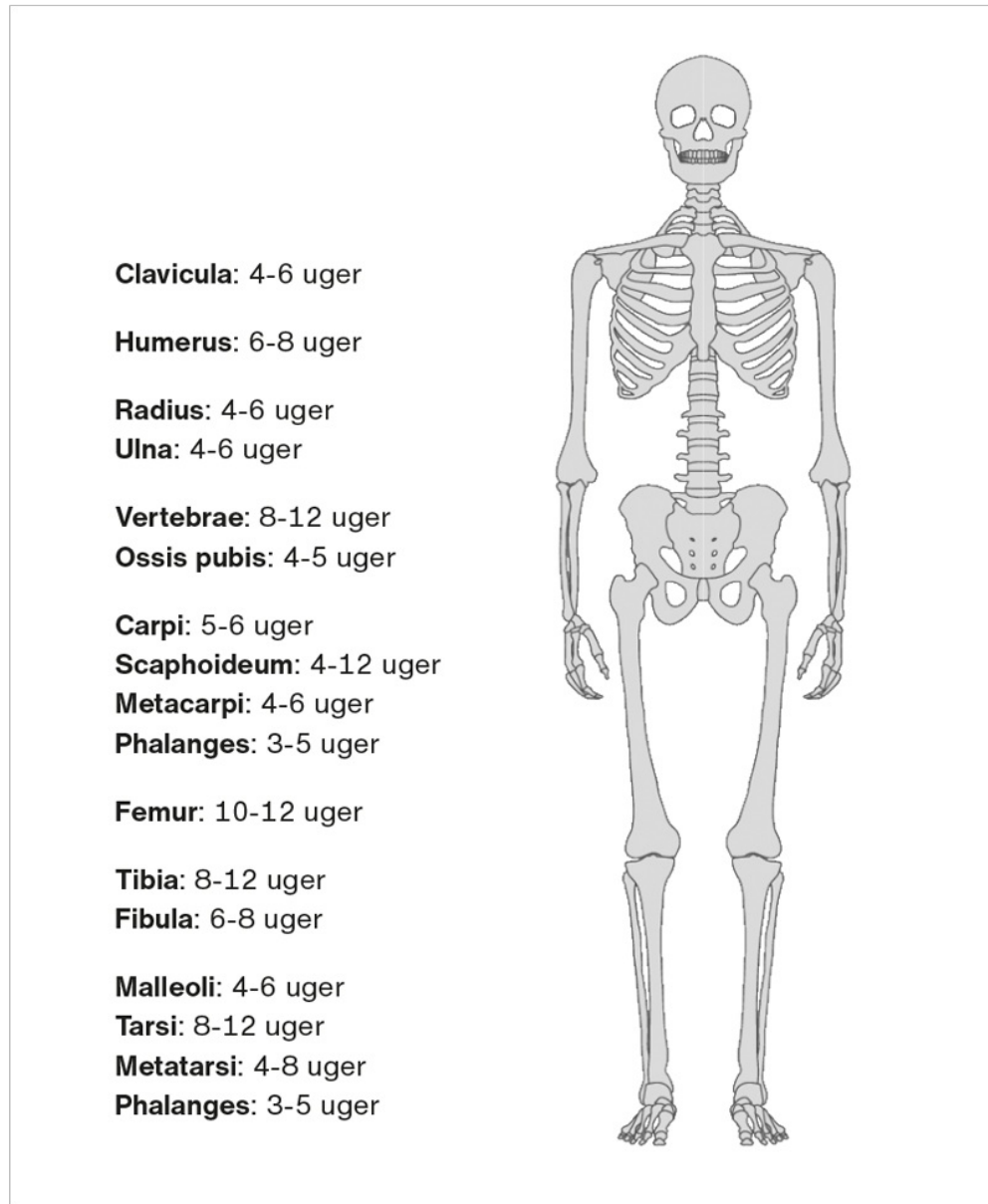
Det er vanskeligt på baggrund af røntgen alene at vurdere, om der er sufficient knogleheling og mekanisk styrke af knoglen, herunder kompressionsstyrke og fleksibilitet, til at tillade fuld belastning. Røntgenundersøgelse anbefales derfor altid sammenholdt med kliniske fund ved den objektive undersøgelse [27]. Der kan være tale om klinisk heling uden radiologisk heling, f.eks. at patienten er smertefri ved palpation og uden belastningssmerter, men at røntgenundersøgelsen ikke viser heling.

Der bør derfor overvejes, hvornår patienten må belaste fuldt, særligt hos patienter med fysisk arbejde eller hos patienter, der dyrker idræt med direkte kontakt. Ligeledes skal evt. behov for genoptræningsplan afklares. Patienten bør ligeledes informeres om risici for evt. senfølger som smerter og bevægeindskrænkning samt informeres om mulighed for relevant genhenvendelse.

Forventet helingstid

Helingstiden påvirkes som nævnt af mange faktorer og kan være svær at estimere. Den gennemsnitlige helingstid for de mest almindelige konservativt behandlede frakturer fremgår af **Figur 4** [28]. Ved den kliniske kontrol anbefales det at vurdere, om der er opnået tilstrækkelig heling til at kunne afbandagere fra en evt. stiv gipsbandage og overgå til beskyttet bevægelse med f.eks. sambandagering af fingre, eller om der er tilstrækkelig heling til at kunne overgå til fuld belastning.

FIGUR 4 Gennemsnitlig helingstid for de mest almindelige konservativt behandlede frakturer hos voksne. Figuren er lavet af forfatterne ud fra oplysninger fundet i [28].



Forsinket eller abnorm heling er kendte komplikationer til frakturbehandling [29, 30]. Emnet er komplekst og vil derfor ikke blive gennemgået i denne artikel. Ved mistanke til abnorm knogleheling anbefales det at konferere med relevant kollega mhp. evt. videre udredning.

KONKLUSION

Knogleheling er en kompleks proces. Mekanisk frakturheling foregår enten ved direkte eller indirekte heling. Komplexiteten af en fraktur, patientfaktorer, behandlingen og evt. genoptræning er af afgørende betydning for knoglehelingen og funktionen. Røntgenkontrol og klinisk kontrol skal sikre, at risikoen for komplikationer i

behandlingen mindskes. Behandlingsvarigheden besluttet efter lokal sygehusinstruks, men man kan som hovedregel gå ud fra de angivne helingstider i Figur 4.

Korrespondance Carsten Ulrich Strømme. E-mail: carstenstrommen@gmail.com

Antaget 18. oktober 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 18. december 2023

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelser Ilija Ban, Ortopædkirurgisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg Hospital, for råd og vejledning

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V01230021

SUMMARY

Clinical and radiological signs of bone healing in conservatively treated fractures in adults

Carsten Ulrich Strømme, Signe Brinch, Christian Fugl Hansen, Jens-Bo Rasmussen, Ulrik Ratjen, Philip Hansen & Jes Bruun Lauritzen

Ugeskr Læger 2023;185:V01230021

Traumatic fractures are often treated conservatively. Bone healing is a complex process and the complexities of a fracture, bone quality, treatment, and patient factors are all crucial. Routine X-rays and clinical follow-ups are a significant cost to society as well as exposing the patient to increased radiation and should only be performed if there is a risk of complications that may impact the treatment. It is difficult to assess on X-rays alone, whether there is sufficient bone healing and X-rays are therefore always recommended in conjunction with clinical examination.

REFERENCER

1. Driessen JHM, Hansen L, Eriksen SA et al. The epidemiology of fractures in Denmark in 2011. *Osteoporos Int.* 2016;27(6):2017-25. doi: 10.1007/s00198-016-3488-8.
2. Friedman LGM, Sanchez D, Zachos TA et al. Potential benefits of limited clinical and radiographic follow-up after surgical treatment of ankle fractures. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2021;5(5):1-5.
3. Stenroos A, Kosola J, Puhakka J et al. Routine radiographic follow-up is not necessary after physeal fractures of the distal tibia in children. *Acta Orthop.* 2019;90(6):610-613.
4. Van Gerven P, van Bodegom-Vos L, Weil NL et al. Reduction of routine radiographs in the follow-up of distal radius and ankle fractures: barriers and facilitators perceived by orthopaedic trauma surgeons. *J Eval Clin Pract.* 2019;25(2):265-274.
5. Weil NL, El Moumni M, Rubinstein SM et al. Routine follow-up radiographs for distal radius fractures are seldom clinically substantiated. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017;137(9):1187-1191.
6. Brühl A, Christensen EI, Trandum-Jensen J et al. *Genesers histologi.* 1st ed. Munksgaard, 2012.
7. Bonewald LF. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1116:281-90.
8. Bigham-Sadeh A, Oryan A. Basic concepts regarding fracture healing and the current options and future directions in managing bone fractures. *Int Wound J.* 2015;12(3):238-47.
9. Corrales LA, Morshed S, Bhandari M, Miclau 3rd T. Variability in the assessment of fracture-healing in orthopaedic trauma studies. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(9):1862-8.
10. Islam O, Soboleski D, Symons S et al. Development and duration of radiographic signs of bone healing in children. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175(1):75-8.

11. Bishop JA, Palanca AA, Bellino MJ, Lowenberg DW. Assessment of Compromised Fracture Healing. *J Am Acad Ortop Surg*. 2012;20(5):273-82.
12. Loi F, Córdova LA, Pajarinen J et al. Inflammation, fracture and bone repair. *Bone*. 2016;86:119-30.
13. Coon M, Denisiuk M, Woodbury D et al. Closed fracture treatment in adults, when is it still relevant? *Spartan Med Res J*. 2022;7(1):28060.
14. Augat P, Hollensteiner M, von Rüden C. The role of mechanical stimulation in the enhancement of bone healing. *Injury*. 2021;52(suppl 2):S78-S83. doi: 10.1016/j.injury.2020.10.009.
15. Richards CJ, Graf Jr KW, Mashru RP. The effect of opioids, alcohol, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on fracture union. *Orthop Clin North Am*. 2017;48(4):433-443.
16. Giganti MG, Tresoldi I, Masuelli L et al. Fracture healing: from basic science to role of nutrition. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014;19(7):1162-75.
17. Karpouzou A, Diamantis E, Farmaki P et al. Nutritional aspects of bone health and fracture healing. *J Osteoporos*. 2017;2017:4218472.
18. Xu B, Anderson DB, Park ES et al. The influence of smoking and alcohol on bone healing: systematic review and meta-analysis of non-pathological fractures. *EClinicalMedicine*. 2021;42:101179. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101179.
19. Hong AR, Kim SW. Effects of resistance exercise on bone health. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018;33(4):435-444.
20. Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;11(1):45-54.
21. Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. *Injury*. 2011;42(6):551-5.
22. Greenspan A, Beltran J. *Orthopedic imaging: a practical approach*. Wolters Kluwer, 2015.
23. Blankenbaker DG, Davis KW. *Diagnostic imaging: musculoskeletal trauma*. 2nd ed. Elsevier, 2016.
24. Chen WT, Han DC, Zhang PX et al. A special healing pattern in stable metaphyseal fractures. *Acta Orthop*. 2015;86(2):238-42.
25. Van Gerven P, Rubinstein SM, Nederpelt C et al. The value of radiography in the follow-up of extremity fractures: a systematic review. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2018;138(12):1659-1669. doi: 10.1007/s00402-018-3021-y.
26. Van Gerven P, Weil NL, Termaat MF et al. Routine follow-up radiographs for ankle fractures seldom add value to clinical decision-making: a retrospective, observational study. *J Foot Ankle Surg*. 2018;57(5):957-960. doi: 10.1053/j.jfas.2018.03.035.
27. Donnelly E. Methods for assessing bone quality: a review. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(8):2128-38.
28. Sundhed.dk. Lægehåndbogen, 2022. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/soeg/?SearchTerm=fraktur> (17. jun 2023).
29. Field JR, Ruthenbeck GR. Qualitative and quantitative radiological measures of fracture healing. *Vet Comp Orthop Traumatol*. 2018;31(1):1-9.
30. Büngrer C, Hvid I, Søballe K, Sneppen O. *Ortopædisk kirurgi*. 8th ed. FADL's Forlag, 2014.