

Aus der Klinik und Poliklinik für
Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
Zentrum für Operative Medizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. J. M. Rueger

Klinische Studie zum Knochenstoffwechsel bei postmenopausalen Frauen mit distaler Radiusfraktur

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin dem
Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Jan Philipp Kolb

aus Lübeck

Hamburg 2010

Angenommen vom Fachbereich
der Universität Hamburg am: 21.10.2010

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Wolfgang Lehmann

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Johannes M. Rueger

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. Michael Amling

Meiner geliebten Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Osteoporose	9
1.1.1	Definition und Messgrößen	9
1.1.2	Pathogenese und Einteilung	9
1.1.3	Risikofaktoren	10
1.1.4	Knochendichte und Frakturrisiko	11
1.1.5	Epidemiologie, Prävalenz und Inzidenz	12
1.1.6	Sozioökonomische Folgen und Chancen	12
1.2	Distale Radiusfraktur	12
1.2.1	Epidemiologie	12
1.2.2	Chirurgische Anatomie und Pathophysiologie	13
1.2.3	Unfallmechanismus	14
1.2.4	Klassifikation	15
1.2.5	Therapie	17
1.3	Laborparameter	19
1.3.1	Calcium	19
1.3.2	Vitamin D	20
1.3.3	Parathormon	21
1.3.4	Knochenspezifische Alkalische Phosphatase	22
1.4	Zusammenfassende Fragestellung	23
2	Material und Methode	24
2.1	Ein- und Ausschlußkriterien	24
2.2	Patientenaquise und Aufklärung	24
2.3	Operative Versorgung	25
2.4	Messungen und Auswertung	26

2.4.1	Messung mit dem pQCT	27
2.4.2	Bestimmung der Blut- und Serumparameter	28
2.4.3	Röntgenkontrolle	29
2.4.4	Statistik	29
3	Ergebnisse	30
3.1	Patientenkollektiv	30
3.2	Vitamin D-Konzentrationen postoperativ und nach Substitution	31
3.3	Calciumspiegel postoperativ und nach 6 Wochen Substitution	34
3.4	Parathormonspiegel postoperativ und nach 6 Wochen bei Vitamin D- und Calciumsubstitution.....	36
3.5	Alkalische Phosphatase im Verlauf der Studie	38
3.6	Knochendichte im Verlauf der Studie	39
4	Diskussion	42
4.1	Veränderung des Vitamin D- und Calciumspiegels durch Substitution	43
4.2	Veränderung des Parathormonspiegels nach 6 Wochen	45
4.3	Einfluss von Calcium- und Vitamin D-Substitution auf die unterschiedlichen Knochendichteparamter.....	47
5	Zusammenfassung	49
6	Literaturverzeichnis.....	51
7	Anhang	55
7.1	Verzeichnis verwendeter Abbildungen	55
7.2	Verzeichnis verwendeter Abkürzungen	57
7.3	Studiendaten	59
7.4	Danksagung.....	62
7.5	Curriculum vitae	63
7.6	Kongressvortrag im Rahmen der Dissertationsarbeit	65

7.7	Eidesstattliche Versicherung	65
-----	------------------------------------	----

1 Einleitung

Die Osteoporose wird von der WHO als eine der 10 wichtigsten und teuersten Volkskrankheiten eingestuft (1). Studien in den USA zeigen, dass 54% der postmenopausalen Frauen kaukasischer Abstammung eine Osteopenie und 30% dieser Frauen eine Osteoporose haben, wobei etwa die Hälfte der Frauen eine schwere Osteoporose haben (2). Daten aus Europa und den USA belegen, dass etwa zum Anfang des sechsten Lebensjahrzehnts die Osteoporose in der Bevölkerung zunimmt. Noch innerhalb der 5. Lebensdekade liegt die Prävalenz im Bereich der Hüfte bei ca. 7%, während sie in der 6. Lebensdekade auf 22% ansteigt. Eine generalisierte Osteoporose findet sich bei etwa 5% der 50Jährigen, aber bei rund 50% der 85Jährigen; bei Männern liegt die Prävalenz bei ca. 2% bei den 50jährigen und bei 20% bei den 85jährigen. Basierend auf diesen Daten geht man davon aus, dass es allein in Deutschland ca. sieben Millionen Osteoporose-Patienten gibt (3). Schon die Verringerung der Knochendichte („bone mineral density“) um 10% geht nach Bartl et al. mit einer Verdoppelung des Frakturrisikos im Bereich der Wirbelsäule und einer Verdreifachung im Bereich des Oberschenkelhalses einher (1). Calcium und Vitamin D sind dabei wichtige regulierende Faktoren in diesem System (4). Sie spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Osteoporose. Der Mechanismus der Frakturheilung ist ein komplexer Zusammenhang, der von vielen unterschiedlichen Faktoren beeinflusst wird. Es ist bekannt, dass niedrige Calcium-Konzentrationen negativen Einfluss auf die Frakturheilung haben (5). Studien zur Frakturheilung konnten mit Hilfe von Ratten zeigen, dass eine Substitution von 25-[OH]-Vitamin D während der Frakturheilung die mechanische Belastbarkeit des gebrochenen Knochens signifikant erhöht (6). Darüber hinaus haben verschiedene Studien an Tieren den positiven Einfluss von Vitamin D auf die Knochenheilung und die mechanische Belastbarkeit des gebildeten Frakturkallus während der Frakturheilung zeigen können (6,7). Die meisten dieser Informationen beziehen sich jedoch, wie oben beschrieben, auf Tierversuche, so dass vergleichbare Daten vom Menschen zur Untersuchung des Calcium- und Vitamin-D-Haushaltes während der Frakturheilung fehlen.

Die distale Radiusfraktur ist eine der häufigsten Osteoporose-assoziierten Frakturen (8). So scheinen Vitamin D-, Calcium-Konzentrationen und ein eventuell vorliegender Hyperparathyreoidismus entscheidenden direkten Einfluß auf die Frakturheilung zu haben.

Aus dieser Überlegung heraus wurde für die noch zu erleuternde Studie ein Antrag bei der Ethikkommission eingereicht und bewilligt (AZ 2252).

1.1 Osteoporose

1.1.1 Definition und Messgrößen

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit der Folge vermehrter Knochenbrüchigkeit charakterisiert ist (9). Sind bereits eine oder mehrere Frakturen aufgrund der Osteopenie aufgetreten, spricht man von einer manifesten Osteoporose (10).

Zur messtechnischen Definition der Osteoporose können nach Bartl et al. (1) folgende Parameter erhoben werden:

- der T-score (11):
 - >1 Standardabweichung = Normalbefund
 - -1 bis $-2,5$ Standardabweichung = Osteopenie
 - $<-2,5$ Standardabweichung = Osteoporose, messtechnisch
 - mit Frakturen = Osteoporose manifest
- der Z-Score:

Vergleich der Dichtewerte der gemessenen Personen mit „Normalpersonen“ im gleichen Alter und mit gleichem Geschlecht
- Masse an Hydroxylapatit (HA) pro Volumeneinheit aus QCT-Messung:
 - >120 HA/cm³ = Normal
 - $80-120$ HA/cm³ = Osteopenie
 - < 80 HA/cm³ = Osteoporose
- Die mit der Ultraschallmethode gewonnenen Werte an der Ferse oder an den Phalangen dienen zur Beurteilung eines Frakturrisikos, erlauben aber nicht die Diagnostikstellung oder den Ausschluss einer Osteoporose.

1.1.2 Pathogenese und Einteilung

Die Osteoporose wird in eine primäre bzw. idiopathische und eine sekundäre Form unterteilt.

Bei der primären Osteoporose wird entsprechend dem Verteilungsmuster von Alter und Geschlecht die postmenopausale von der Altersosteoporose unterschieden. Angesichts der multifaktoriellen Genese der Osteoporose, bei der genetische, hormonelle, physikalische und nutritiv-alimentäre Faktoren einzeln oder in Kombination zu einer verminderten skeletta-

len Integrität führen, ist die Einteilung aus Sicht des Dachverbandes der Osteologie jedoch unzureichend (3).

Von den beiden oben schon beschriebenen primären Formen ist die sekundäre Form der Osteoporose abzugrenzen. Hier führt eine Grunderkrankung zu dem Bild der Osteoporose. Zu nennen wären hier Hormonstörungen wie z.B. der Hypogonadismus, der Hyperkortisolismus, die Hyperthyreose, der Hyperparathyreoidismus, die Hyperprolaktinämie, Wachstumshormonmangel und andere Erkrankungen wie z.B. Anorexia Nervosa oder Leberzirrhose (12).

Calcium und Vitamin D sind dabei wichtige regulierende Faktoren in diesem System (4). Sie spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Osteoporose.

1.1.3 Risikofaktoren

Der Dachverband für Osteologie nennt vor allem vier Risikofaktoren bzw. Indikationen zum Anlass einer Diagnostik:

- Frakturanamnese (akut oder seit der Menopause, ohne größeres Trauma)
- Abnahme der Körpergröße > 4cm seit dem 25. Lebensjahr oder > 2cm seit der letzten Messung (Verdacht auf Wirbelkörperfraktur)
- niedriges Körpergewicht (BMI < 20Kg/m²) oder unabsichtliche Gewichtsabnahme > 10% in jüngster Zeit
- mehr als ein Sturz in den letzten sechs Monaten, der nicht extrinsisch bedingt ist.

Neben den o.g. Risikofaktoren spielen weitere starke Risikofaktoren auch im Bezug auf die postmenopausale Osteoporose eine Rolle:

- Alter (> 70Jahre versus < 70 Jahre)
- Rassenzugehörigkeit (europäisch, kaukasisch und asiatisch versus schwarz) Skelettäre Messparameter
- Klinische Risikofaktoren:
 - extreme körperliche Inaktivität
 - akut auftretende, starke Rückenschmerzen (nur Wirbelkörperfrakturen).

Als moderate Risikofaktoren gelten bei der postmenopausalen Osteoporose (3):

- Rauchen
- Geringe oder fehlende Sonnenlichtexposition
- Positive Familienfrakturanamnese

-
- Frühe Menopause (<45 Lebensjahr)
 - Späte Menarche (>15 Lebensjahr)
 - Niedrige endogene Östrogenexposition (<30 Jahre)
 - Ausgebliebenes Stillen
 - Calciumarme Ernährung
 - Rheumatoide Arthritis.

Bei der sekundären Form der Osteoporose (z.B. Glukokortikoid-induziert) gelten gemäß DVO folgende Parameter als Risikofaktoren:

- Frakturanamnese
- Körpergröße
- Körpergewicht
- Sturzrisiko
- Alter
- Mobilität.

Neben den bereits beschriebenen Risikofaktoren gelten natürlich auch die Grunderkrankungen, die eine Osteoporose verursachen, als Risikofaktoren (3).

Gerade das von uns ausgewählte Patientenkollektiv vereint in sich viele der o.g. Risikofaktoren, wie z.B. das vorangegangene Frakturereignis in Assoziation mit hohem Alter oder mit dem Entzug von Östrogenen mit individuell noch zusätzlichen Risikofaktoren. Dieses Kollektiv ist potentiell gefährdet Refrakturen zu erleiden und macht eine Untersuchung bzgl. der Knochendichteparameter und Größen, die diese beeinflussen, spannend.

1.1.4 Knochendichte und Frakturrisiko

Schon die Verringerung der Knochendichte („bone mineral density“) um 10% geht nach Bartl et al. mit einer Verdoppelung des Frakturrisikos im Bereich der Wirbelsäule und einer Verdreifachung im Bereich des Oberschenkelhalses einher (3). Hochberger et al. (13) zeigen in einer großen Metaanalyse von 18 Studien (2415 Patientinnen) eine signifikante Korrelation zwischen der BMD-Zunahme und der Abnahme des Frakturrisikos unter der Behandlung mit antiresorptiv wirkenden Substanzen. Jede Zunahme der Wirbelsäulen-BMD geht mit einer Abnahme des Risikos extravertebraler Frakturen um 8% einher. Eine antiresorptive Substanz, die im ersten Jahr eine Zunahme der WS-BMD um 6% bewirkt, verringert das Risiko einer extravertebralen Fraktur um ca. 30%, und eine Substanz, die im ersten Jahr zu einer Zunahme der Hüft-BMD um 3% führt, bewirkt eine Verminderung des Risikos extravertebraler Frakturen um ca. 46% (1).

1.1.5 Epidemiologie, Prävalenz und Inzidenz

Die Osteoporose wird von der WHO als eine der 10 wichtigsten und teuersten Volkskrankheiten eingestuft. So wird beschrieben, dass in den USA etwa 13-18% der Frauen (3-6% der Männer) an Osteoporose und 37-50% der Frauen (28-47% der Männer) messtechnisch eine Osteopenie haben (1). Die Osteoporose ist also ein globales Problem und erfordert unterschiedliche therapeutische Ansätze. Neben der Prophylaxe spielt sicher die Entwicklung geeigneter Therapien bei osteoporoseassoziierten Frakturen und die Entwicklung von Strategien zur Vermeidung von Refrakturen eine große Rolle. Mit dieser Arbeit soll herausgefunden werden, ob schon eine während der Frakturheilung durchgeführte Substitution mit Calcium und Vitamin D einen positiven Effekt auf die unterschiedlichen Knochendichteparameter haben könnte.

1.1.6 Sozioökonomische Folgen und Chancen

Da ein Großteil der Frakturen wie oben beschrieben eher im hohen Alter auftreten, ist es nicht verwunderlich, dass diese ebenso mit einer längeren Liegezeit und somit auch mit einer höheren Komplikationsrate verbunden sind. Durch die verlängerten Liegezeiten entstehen Komplikationen wie Pneumonien, Harnwegsinfekte, Depressionen und Druckulcera, die den Alterungsprozess potentiell beschleunigen (3). So stirbt innerhalb eines Jahres etwa $\frac{1}{4}$ der älteren Patienten mit einem Oberschenkelbruch, und viele sind für das restliche Leben pflegebedürftig und sozial isoliert. Der überwiegende Kostenanteil (67%), der durch Osteoporose entsteht, wird für die Versorgung der Komplikationen benötigt (14). Wenn man hier von Kosten um 10 Milliarden jährlich für die Betreuung von Osteoporosepatienten allein in der Bundesrepublik ausgeht, so könnte man durch eine geeignete Prävention und entsprechender Therapie vor oder nach Frakturereignis erhebliche Kosten einsparen (15).

Sollte man eine Frakturheilung beschleunigen können oder allein bessere Voraussetzungen für eine beschleunigte Heilung z.B. durch eine Substitution von Vitamin D und Calcium schaffen können, könnte man auch andere durch Frakturen entstandene Liegezeiten in Krankenhäusern verkürzen und damit Komplikationen und anfallende Kosten zu Gunsten des Gesundheitssystems minimieren.

1.2 Distale Radiusfraktur

1.2.1 Epidemiologie

Distale Radiusfrakturen stellen heutzutage eine der häufigsten Frakturen des Menschen dar (16). Mallmin et al. (17) geben eine Inzidenz mit ca. 290 Frakturen pro 100.000 Einwohner pro Jahr an, wobei knapp mehr als dreimal so häufig Frauen betroffen sind. Nach H.R. Siebert et al. (18) darf man allein in Deutschland mit über 200.000, in einer Stadt wie Hamburg mit ca. 10-15 distalen Radiusfrakturen pro Tag rechnen, wobei etwa 80% auf osteoporotische postmenopausale Frauen entfallen. Der andere Teil fällt auf die jugendliche Altersgruppe zwischen 9 und 18 Jahren (18).

Da die distale Radiusfraktur wie oben beschrieben eine der häufigsten osteoporoseassoziierten Frakturen bei postmenopausalen Frauen ist und eine Knochendichtemessung während der Frakturheilung am distalen Radius mit Hilfe eines pQCTs durch die von uns gewählte operative Versorgung möglich erscheint, ist dies die geeignete Fraktur zur Durchführung einer solchen Studie.

1.2.2 Chirurgische Anatomie und Pathophysiologie

Das Handgelenk besteht aus zwei funktionellen Einheiten: dem radiokarpalen und dem radioulnaren Gelenkkomplex. Der radiokarpale Gelenkkomplex besteht aus dem radiokarpalen und dem midkarpalen Gelenk. Während der radiokarpale Handgelenkanteil die Dorsalextension und Flexion sowie die Radial- und Ulnarabduktion ermöglicht, gestattet das distale Radioulnargelenk, welches mit der Membrana interossea und dem proximalem Radioulnargelenk eine funktionelle Einheit bildet, die Unterarmdrehung im Sinne von Pro- und Supination (19). Das Bewegungsausmass des radiokarpalen Gelenkanteiles beträgt hinsichtlich Dorsalextension 50° und Flexion 35°, Radialabduktion 15°, Ulnarabduktion 25°. Hinzu kommen die Bewegungsausmasse des midkarpalen Gelenkanteils (Dorsalextension 35°, Flexion 50°, Radialabduktion 10°, Ulnarabduktion 25°). Der distale Radius ist im Querschnitt dreieckig und weist ab dem metaphysären Bereich eine Auftreibung auf. Mit seiner dreieckigen und bikonkaven Gelenkfläche steht er den konvexen Gelenkfacetten des Os scaphoideum und des Os lunatum gegenüber. Die radiale Gelenkfläche ist sowohl in der a.p.- als auch in der seitlichen Ebene geneigt. Der Neigungswinkel der radialen Gelenkfläche beträgt in der a.p.-Ansicht ca. 20-25°, in der seitlichen Ansicht ca. 10-15°. Diese anatomischen Gegebenheiten werden als „Böhler-Winkel“ bezeichnet. Um ein Abgleiten der karpalen Strukturen nach ulnar und palmar zu vermeiden, wird das Handgelenk palmar und dorsal von intrakapsulären Bändern stabilisiert, wobei der palmare Bandapparat stärker als der dorsale ist. Besonders kräftig sind die radiokarpalen und ulnokarpalen Bänder ausgebildet. Die distale Ulna steht in der Inzisura ulnaris radii. Das Ulnaköpfchen liegt auf gleicher Höhe („Ulna-Null-Variante“), bis zu 2 mm proximal („Ulna-Minus-Variante“) oder distal („Ulna-Plus-Variante“) der ulnaren Begrenzung der radialen Gelenkfläche (20). Nach Förstner (21) ist das Ulnaköpfchen je nach Längenverhältnis zum Radius unterschiedlich geformt: Bei der Ulna-Null-Variante sind die Gelenkflächen zylindrisch, bei der Ulna-Plus-Variante kugel- und bei der Ulna-Minus-Variante kegelförmig angelegt.

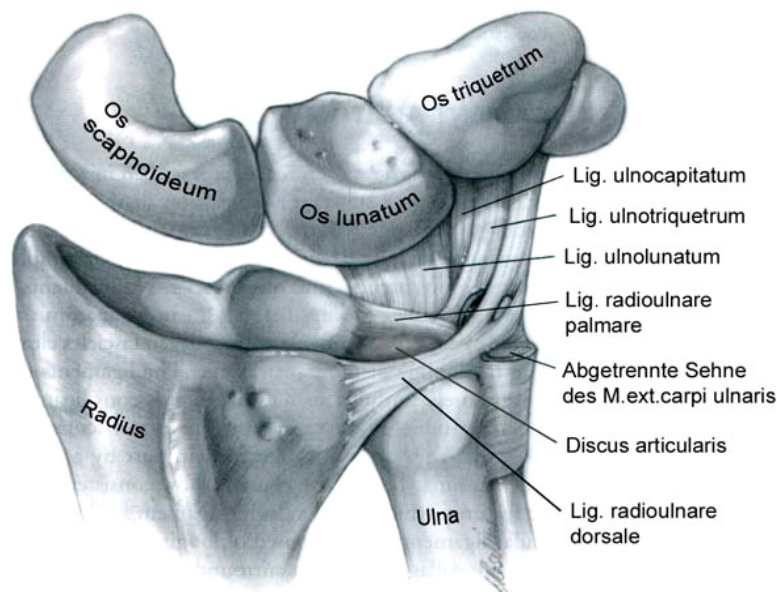


Abb.1: TFCC, rechtes Handgelenk, Ansicht von palmar (modifiziert aus „Surgical Anatomy of the Hand and Upper Extremity“)

1.2.3 Unfallmechanismus

Bereits 1834 beschrieb Dupuytren (22) die distale Radiusfraktur und brachte hierbei den Sturz auf die dorsal extendierte Hand mit dem typischen Verletzungshergang in Verbindung. Er beobachtete damals, dass ca. 90 % der distalen Radiusbrüche bei hyperextendierter Hand zu extraartikulären Colles-Plateaufrakturen führen. Lilienfeld (23) wies schon 1885 auf die Wichtigkeit des Grades der Extension in Bezug auf eine begleitende Skaphoidfraktur hin. 1964 hob Castaing (24) die Bedeutung der Ulnarabduktion im Hinblick auf ligamentäre und nervale Begleitverletzungen hervor.

Ein Sturz bei flektiertem Handgelenk oder bei supiniertem Unterarm und gestrecktem Ellenbogen auf die extendierte Hand führt zur mit einem Anteil von 5% deutlich selteneren Smith-Goyrand-Fraktur, die im Gegensatz zur Extensionsfraktur häufig eine Gelenkbeteiligung aufweist. Auch bei einem Schlag mit der geballten Faust in leichter Flexion des Handgelenks kann eine solche Fraktur entstehen (25).

Pechlaner et al. (26) untersuchten in einer experimentellen Arbeit den Pathomechanismus der Überstreckungsverletzung des Handgelenks. Mit Hilfe von 130 Präparaten, einer servohydraulischen Pumpe, eines Röntgenbildverstärkers und einer Präparation nach Versuchsdurchführung kamen sie zu folgendem Schluß:

Wesentlich für die Art der Radiusfrakturen, ob dorsale, zentrale, palmare Frakturformen usw. ist, inwieweit die proximale Handwurzelreihe bei der Hyperextension nach dorsal gekippt wurde. So ist bei zentralen und palmaren Frakturformen auffällig gewesen, dass im Versuch bei vergleichbarer Hyperextension die proximale Handwurzelreihe weniger nach dorsal gekippt wurde als bei dorsalen Frakturformen. Da bekannt ist, dass die Handwurzelge-

lenke bei maximaler Pronation eine geringere Stabilität aufweisen als in maximaler Supination und in Supination das radio- und ulnokarpale Bandsystem stärker verspannt als in Pronation, kamen sie zu folgender Überlegung: bei einem Sturz trifft die Hand zumeist reflektorisch in Pronation am Boden auf. Die in dieser Stellung mobileren Handwurzelknochen können maximal nach dorsal gekippt werden. Es kommt zur dorsalen Radiusfraktur. Kommt es zu einer Hyperextension im Handgelenk in Supination, ist die Mobilität der Handwurzel geringer. Die proximale Reihe kippt nicht so weit nach dorsal. In diesen Fällen wird der Druck auf den zentralen und palmaren Anteil der Radiusgelenkfläche übertragen und führt dort zu den entsprechenden Frakturformen (26).

1.2.4 Klassifikation

Die Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen hat ein umfassendes System für die Klassifikationen aller Frakturen der langen Röhrenknochen auf der Grundlage von Müller et Nazarian (27) formuliert. So wird jedem Knochen eine Zahl zugeteilt; dem Radius die Zahl 23. Wie folgt werden die Frakturen je nach Verlauf des Frakturspaltes in Typ A, B und C-Frakturen eingeteilt (27):

- Typ A: extraartikuläre Frakturen; d.h. Frakturen, die nicht in das Gelenk reichen,
- Typ B: partiell artikuläre Fraktur; d.h. das Handgelenk ist teilweise betroffen,
- Typ C: totale intraartikuläre Fraktur; d.h. das gesamte Handgelenk ist von der Fraktur betroffen.

Innerhalb ihrer Subgruppe wird der Fraktur entsprechend der Zahl der Fragmente die 1,2 oder 3 zugeordnet. Mit Hilfe dieser Klassifikation kann eine Aussage über den Schweregrad der Verletzung, Therapieoptionen und mögliche Folgeschäden gestellt werden. Es erfolgt eine Beurteilung und Einteilung der Fraktur nach Beteiligung des distalen Radioulnargelenks. Hier wird zwischen stabilen, instabilen und potentiell instabilen Läsionen unterschieden. Durch die Miteinbeziehung der Fragmentzahl, Berücksichtigung der Zusatzverletzungen und Art der Dislokation kann eine adäquate, detaillierte Therapieempfehlung gegeben werden (25).

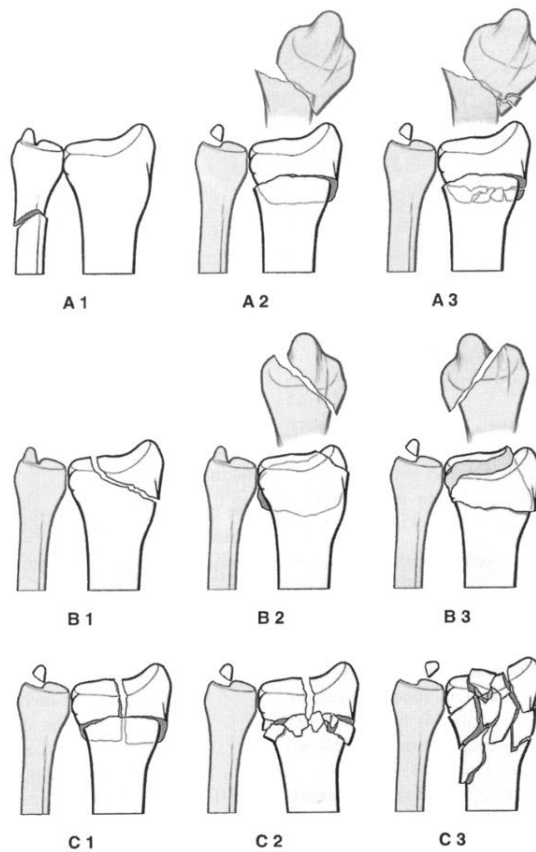


Abb.2: Klassifikation der distalen Radiusfrakturen der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO) nach Müller et al..

Neben der AO-Klassifikation der distalen Radiusfrakturen gibt es noch folgende Einteilungen:

- nach Frykman: Er klassifizierte 1967 die Frakturen des distalen Radius durch eine Einteilung in 8 verschiedene Gruppen. Frykman unterscheidet extra- und intraartikuläre Frakturen unter der Berücksichtigung des distalen Radioulnargelenkes (28)
- nach Melone: Er teilt die unterschiedlichen Formen der intraartikulären Frakturen ein. Melone et al. (29) teilen die Frakturen prinzipiell nach der Fehlstellung des Radiuschaftes, des Proc. styloideus radii, dem dorsal ulnarem Fragment und dem palmar-ulnarem Fragment ein.
- nach Fernandez: Diese Einteilung beruht auf dem Zusammenhang von Pathophysiologie und Morphologie der Verletzung (30).

1.2.5 Therapie

Das Ergebnis der Evaluation des vorliegenden Bruches und der Allgemeinzustand des Patienten bestimmt die Vorgehensweise.

Eine konservative Therapie kommt nur bei Patienten mit unverschobenen und stabilen Frakturen, oder bei Patienten mit Kontraindikationen zur operativen Therapie in Frage. Ein wesentlicher Faktor bei der Wahl der Therapie spielt also die Interpretation der durch die Diagnostik erhobenen Daten. Hierfür spielen eine eventuelle Sinterung der Frakturzone und damit eine Verkippung des distalen gelenkflächentragenden Fragments eine große Rolle. Letztendlich entscheidet also die Frage nach Stabilität oder Instabilität der Fraktur. Holz (31) beschreibt in seinem Artikel folgende Instabilitätskriterien:

- Dorsalkippung des peripheren Fragments um mehr als 20 Grad,
- Palmarkippung des peripheren Fragments bei schrägem Frakturverlauf,
- Palmar oder dorsal dislozierte Kantenfragmente,
- Trümmerzonen mit Verkürzung des Radius um mehr als 4mm,
- Basisnaher Abbruch des Griffelfortsatzes der Elle und
- Radioulnare Dissoziation.

Liegt mehr als ein Kriterium für Instabilität vor, so muss man von einer Instabilität ausgehen. Das konservative Verfahren bezieht sich auf Frakturen ohne Dislokation oder auf eingestauchte und reponierte Frakturen ohne Redislokationstendenz. Nach diesen Gesichtspunkten entfallen, die AO-Klassifikation zu Grunde legend, die Frakturtypen A3/B2/B3/C3 für eine konservative Therapie (31). Rueger et al. (25) und David (32) empfehlen für eine konservative Therapie stabile, metaphysäre, extrartikuläre Extensionsbrüche ohne ausgeprägte Trümmerzone; nach der AO-Klassifikation also die Typen A1 und A2. Petravic et al. (33) raten nach Durchführung einer multizentrischen Studie mit 17 Kliniken eine konservative Behandlung bei den Frakturtypen A2 und B1. Ausserdem stellten sie fest, dass es auch durchaus undislozierte und damit stabile C1 Frakturen gibt, die von einer konservativen Therapie profitieren könnten (32,33).

Nach Reposition sollte das Repositionsergebnis zunächst durch einen zirkulär anmodelierten Gips fixiert werden. Rueger et al. (25) empfehlen eine Röntgenkontrolle am 1., 4., 7. und 14. Tag, wobei bis dahin bei erneuter Dislokation der Fragmente eine Nachreposition mit Hilfe von Kirschnerdrähten erfolgen könnte. Nach 4 Wochen erfolgen dann Röntgenaufnahmen ohne Gips mit der Frage nach der Frakturkonsolidierung. Zu diesem Zeitpunkt sollte in Regel auch die funktionelle Behandlung evtl. unterstützt durch Krankengymnastik beginnen. Sollte die Konsolidierung nicht wie erwünscht vorangeschritten sein, wird eine weitere Ruhigstellung für etwa 14 Tage empfohlen (25).

Sollten wie oben beschrieben mehr als 2 Instabilitätskriterien zutreffen, ist eine konservative Therapie nicht möglich. Hier ist also ein operatives Verfahren notwendig, um das gewünsch-

te Ergebnis zu erzielen. Im Folgenden sollen kurz die operativen Verfahren und die entsprechenden Indikationen dargestellt werden:

- Gedeckte Verfahren: Siebert et al. (18) beschreiben nach Reposition instabiler Frakturen der Frakturtypen A2, A3, B1 und C1 nach AO-Klassifikation die Möglichkeit der minimal invasiven Fixation durch eine Kirschner-Draht-Osteosynthese, eine Zugschraube oder einen bioresorbierbaren Kunststoffpin. Als häufigste intraossäre Implantate dienen hier über den Processus styloideus radii nach proximal in die ulnare Kortikalis parallel eingebrachte Kirschner-Drähte, intrafokal eingebrachte Kirschner-Drähte nach der Methode von Kapandji und eine Kombination beider Verfahren (18). Ebenso empfehlen Rueger et al. (25) für die Frakturtypen A3, B1 und C1 das gedeckte Verfahren mit Hilfe von Kirschner-Drähten. Eine Indikation nach David et al. (32) für eine Schraubenosteosynthese sind Die Typen A2, B1, B2 und C1 Nach AO.
- Halboffene Verfahren: Die Transfixation des Handgelenks, wie der vorliegenden Studie verwendet, über ein Fixateur Externe mit Schanzschrauben im Radiuschaft und im zweitem Os metacarpale ist die Standardtechnik zur Behandlung distaler Frakturen mit einem Fixationssystem (34). Als Indikation für ein halboffenes Verfahren, also die Verwendung eines Fixateur Externe, sehen Rueger et al. (25) Stauungsbrüche mit metaphysärer Trümmerzone oder Therapieversager der konservativen Therapie, der Kirschner-Draht-Osteosynthese oder bei Zusatzverletzungen wie Verletzungen der Weichteile, des N. medianus oder ein Kompartment. Nach AO-Klassifikation fallen hierunter die Typen A3, C2 und C3 (25). Siebert et al. (18) empfehlen den Einsatz eines Fixateurs bei komplexen Verletzungen des distalen Unterarms mit unterschiedlich ausgeprägter Weichteilschädigung, dislozierte Trümmerfrakturen des distalen Radius (C3 nach AO) und erheblich dislozierten, extraartikulären Defektfrakturen (A3 nach AO). Jedoch führt eine alleinige Verwendung des Fixateur Externe nicht zu der gewünschten Stabilität im Bruchspalt, so dass eine additive Osteosynthese entweder mit Bohrdrähten oder mit Schrauben von David et al. (32) empfohlen wird. Die Indikation für diesen sehen diese bei schwerem Weichteilschaden mit gleichzeitiger Spaltung der Unterarmkompartments sowie bei mehrfach verletzten Patienten, bei denen eine provisorische Stabilisierung ohne großen Zeitverlust notwendig ist (32).
- Offene Verfahren: Die Entwicklung formadaptierter, flacher, in verschiedenen Dimensionen vorliegender Platten, hat die Anwendungen und Indikationen dieses operativen Verfahrens deutlich erweitert. Siebert et al. (18) sehen die Indikation bei dislozierten Flexionsfrakturen mit großem Fragment, dislozierten metaphysären Defektfrakturen und dislozierten intraartikulären Frakturen. Nach der AO-Klassifikation handelt es sich dabei um B3, A3, C1, C2, C3. Die Indikationen von Siebert (18) erweitern Rueger et al. (25) um die palmaren Kantenabbrüche nach Barton, also B3 nach AO-Klassifikation. Ferner sollten alle intraartikulären Frakturen mit einer Stufenbildung von mehr als 1mm und unmöglich zu reponierende Frakturen einem offenen Verfahren zugeführt werden (25). Bei der Wahl dieses Verfahrens setzen Fernandez et al.

(30) eine manuelle Aktivität, ausreichende Knochenqualität, keine vorbestehende Gelenkpathologie und maximal 5-6 Fragmente voraus.

Da wir eine Knochendichtemessungen während der Frakturheilung direkt im Frakturspalt durchführen wollten, kamen für uns nur die Frakturtypen A2, A3, C2 und C3 in Frage, um diese operativ mit einem Fixateur Externe zu versorgen. Die aus Carbon angefertigten Verbindungsstangen des Hoffmann Fixateurs und die K-Drähte aus Titan sollten eine fast artefaktfreie Messung der Knochendichte im Frakturspalt, während der Frakturheilung, ermöglichen.

1.3 Laborparamter

Verschiedene Laborparameter spielen im Knochenstoffwechsel bekanntermaßen eine entscheidende Rolle. Zur weiteren Diagnostik wird ein orientierendes labormedizinisches Basisprogramm herangezogen, um die Veränderung dieser noch zu nennenden Größen über einen Zeitraum von 6 Wochen im Verlauf der Frakturheilung zu erkennen. An dieser Stelle möchte ich im Speziellen Bezug auf den Einfluss und die Regulationsmechanismen von Vitamin D und Calcium, sowie des Parathormons auf den Knochen nehmen, welche eine wesentliche Rolle im Knochenstoffwechsel spielen.

Ferner möchte ich auf die Knochenspezifische Alkalische Phosphatase eingehen, welche als enzymatischer Marker der Osteoblastenaktivität die Mineralisierung des Knochens direkt oder indirekt beeinflusst.

1.3.1 Calcium

Calcium hat neben der Knochenmineralisierung ebenso eine entscheidende Funktion bei der elektromechanischen Kopplung der Muskulatur sowie als Kofaktor vieler Enzyme. Das Gesamtcalcium liegt bei 2,2-2,65mmol/l. Im Körper sind insgesamt ca. 1Kg Calcium zu finden, wobei davon etwa 99% als Hydroxylapatitkristalle im Knochen vorhanden sind und etwa 0,3% im Intravasalraum. Ca. 1% des Skelettcalciums ist frei mit der Extrazellulärflüssigkeit austauschbar und dient als wichtiger Reservespeicher. Das Gesamtcalcium liegt wie folgt vor:

- 40% an Albumin gebunden
- 10 % komplex gebunden
- 50% liegen ionisiert vor

Biologisch wirksam ist lediglich der ionisierte Anteil, der in den o.g. Grenzen konstant gehalten wird. So wird im Labor meist das Gesamtcalcium gemessen, das gut mit dem ionisierten Anteil korreliert.

Durch eine pH-Verschiebung wird der Anteil des ionisierten Calciums am Gesamtcalcium verändert. Eine Azidose steigert, eine Alkalose senkt den Anteil des ionisierten Calciums, da

der Ca²⁺-Proteinkomplex vermehrt dissoziiert. Als Beispiel wäre hier die Hyperventilationstetanie zu nennen.

Der normale tägliche Bedarf an Calcium liegt bei ca. 0,5 bis 1,5g, wovon je nach Bedarf 30-50% resorbiert werden (12). Studien haben gezeigt, dass auch Östrogen einen Effekt auf die Resorptionsrate von Calcium hat. So steigert Östrogen den Transport im Magen und in den Tubuli der Niere (35). Eine Abnahme von Östrogen nach der Menopause resultiert also in einer negativen Calciumbilanz (36).

Etwa ein Drittel der täglichen Calciumausscheidung erfolgt über den Darm. Ein weiteres Drittel über die Niere. Zwischen Knochen und Extrazellulärflüssigkeit besteht ein täglicher Austausch in beide Richtungen von ca. 0,25-0,5g Calcium. Der Calciumspiegel von der Aufnahme, Abnahme und dem Austausch des Calciums zwischen Knochen und den Extrazellulärräumen ab. Diese Prozesse werden hormonell durch Parathormon, Kalzitinin und Kalzitriol reguliert. Die beschriebenen Mechanismen reagieren nur auf den ionisierten Anteil des Gesamtcalciums (12).

Die Wichtigkeit dieses Parameters gerade in der Osteoporose zeigen zwei RCTs („Randomized Controlled Trial“) von Recker et al. (37) und Reid et al. (38). Beide zeigen, dass es einen signifikanten Rückgang von Frakturen nach täglicher Calciumsubstitution über einen längeren Zeitraum gibt.

Da Calcium ein wichtiger Faktor für den Knochenstoffwechsel ist und damit eine große Rolle für die Knochendichte spielt, muss dieser Parameter in der Studie berücksichtigt werden. Es soll untersucht werden, ob bei Patientinnen mit distaler Radiusfraktur ein eventueller Calciummangel besteht und ob man diesen durch eine Substitution in Kombination mit Vitamin D ausgleichen kann.

1.3.2 Vitamin D

Vitamin D bzw. Calciferol spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulierung der Calcium-Phosphat-Homöostase. Das Calciferol durchläuft verschiedene Schritte der Aktivierung, bis es zum eigentlichen wirksamen Metabolit wird. Das im Blut kreisende Vitamin D, das entweder direkt mit der Nahrung aufgenommen oder aus 7-Dehydrocholesterin (Provitamin D₃) in der Haut unter dem Einfluss des ultravioletten Sonnenlichtes zu Prävitamin D₃ photolytisiert wird und spontan zu Cholecalciferol isomerisiert, gelangt in die Leber und wird hier am C-Atom 25 zum 25-Hydroxy-Vitamin D (25-[OH]-Vitamin D) hydroxyliert. Dieser erste Metabolit hat keine direkten Auswirkungen auf den Calciumhaushalt und seine Schlüsselorgane. Erst die erneute Hydroxylierung am C-Atom 1 zum 1,25-Dihydroxy-Vitamin D (1,25-[OH]₂-Vitamin D) in der Niere unter Einwirkung des Enzyms 1Alpha-Hydroxylase (CYP 27B1) führt zum biologisch wirksamen Metaboliten, dessen hauptsächliche Wirkung darin besteht, die Calciumabsorption aus dem Darm zu fördern (12, 39). Bei dem CYP 27B1 handelt es sich um eine Isoform des Cytochrom P450. Der aktive Metabolit, das 1,25-Dihydroxy-Vitamin D, wird über einen Vitamin D-Rezeptor von den Zielzellen aufgenommen. Die Aktivität des CYP27B1 ist eng über einen komplexen Mechanismus von Calcium, Phosphat, 1,25-Dihydroxy-Vitamin

D und Calcitonin abhängig. Es gibt Untersuchungen, die zeigen, dass 1,25-[OH₂]-Vitamin D die Differenzierung von humanen mesenchymalen Stammzellen zu Osteoblasten beschleunigt. Ein Vitamin-D-Mangel kann also zu einer verminderten Knochendichte oder auch Osteomalazie führen und ist mit Osteopenie und Osteoporose assoziiert. Zudem gibt es Hinweise, dass ein Mangel zu vermehrten Stürzen führt. Darüber hinaus wird vermutet, dass ein Vitamin-D-Mangel mit Tumor-, Autoimmun-, infektiösen oder kardialen Erkrankungen assoziiert ist (40).

Vitamin D ist als entscheidender Faktor in der Osteoporosetherapie ein wichtiger Parameter. Gemessen wird durch unser Labor das 25-[OH]-Vitamin D. In dieser Studie soll der Vitamin D-Status der einzuschliessenden Patientinnen bestimmt und daraufhin untersucht werden, ob es eine Korrelation von Vitamin D bzgl. Alter und überhaupt Patientinnen mit distaler Radiusfraktur, gibt. Ferner soll Gegenstand der Untersuchung sein, ob man einen eventuell bestehenden Mangel durch eine Substitution über 4 Wochen ausgleichen kann.

1.3.3 Parathormon

Parathormon (PTH) ist ein in den vier Epithelkörperchen der Nebenschilddrüse gebildetes Peptidhormon, das in Abhängigkeit der Serum-Calciumkonzentration ausgeschüttet wird. Zwischen Calcium und Parathormon besteht physiologischerweise eine negative Feedback-Regulation: erniedrigte Calciumspiegel steigern, erhöhte Calciumspiegel senken die Produktion und Freisetzung von PTH. Über eine Stimulation der Adenylatzyklase führt eine zunehmende PTH-Ausschüttung zu einer Vermehrung der Osteoklasten und einer gesteigerten Osteoklastenaktivität und somit zu einer durch den Knochenabbau gesteigerten Mobilisierung von Calcium und Phosphat. In den Nieren wird über die Stimulation der Adenylatzyklase Phosphat vermehrt ausgeschieden und Calcium reabsorbiert. Durch den absinkenden Phosphatspiegel wird die 1Alpha-Hydroxylase stimuliert. Durch die dadurch vermehrte Synthese an Vitamin D₃ wird wiederum die enterale Calciumabsorption gefördert. Eine negative Calciumbilanz des Knochens tritt bei pathologisch erhöhten, nicht dagegen bei physiologischen PTH-Konzentrationen, ein (41). PTH initiiert zunächst eine Knochenformation und erst später eine Resorption. Vor diesem Hintergrund gibt es auch Therapieansätze für Osteoporose, in der eine Substitution von PTH oder PTH-Analoga erfolgt (42).

Die negative Feedback-Regulation bleibt erhalten bei Hypercalcämie infolge Tumorleiden, Vitamin D-Intoxikation und Sarkoidose: Bei diesen Patienten finden sich supprimierte PTH-Spiegel. Dagegen sind beim Hypoparathyreoidismus beide Parameter erniedrigt und beim primären Hyperparathyreoidismus beide erhöht. (41),

Aufgrund des engen Zusammenhanges des PTH-Spiegels mit dem Vitamin D- und Calciumstoffwechsel und der Knochendichte, ist im Verlauf der Untersuchungen zu klären, wie viele der Patientinnen initial einen erhöhten Parathormonspiegel oder sogar einen Hyperparathyreoidismus haben und ob man diesen eventuell durch eine kurzfristige Calcium- und Vitamin D-Substitution ausgleichen kann.

1.3.4 Knochenspezifische Alkalische Phosphatase

Die Bestimmung der Aktivität der Alkalischen Phosphatase (ALP) im Serum besitzt trotz ihrer geringen Spezifität einen hohen Stellenwert in der Diagnose und Differentialdiagnose von Knochenerkrankungen. Zudem ist sie einfach durchzuführen und preiswert. Die im Serum messbare Gesamtaktivität der ALP setzt sich aus einer Gruppe von Isoenzymen zusammen. Je nach chromosomalem Ursprung werden die gewebeunspezifische, die intestinale, die plazentäre und die plazentaähnliche ALP unterschieden. Der quantitativ größte Anteil fällt auf die gewebeunspezifische ALP, die aufgrund posttranslationaler Veränderungen (unterschiedliche Glykolisierungen) in zwei wichtigen organspezifischen Isoformen vorliegt: Der Leber-ALP (50%) und der Knochen-ALP (B-ALP) (50%). Hier soll ausschließlich die Bestimmung und Funktion der Knochenspezifischen ALP näher betrachtet werden. Sie ist als Marker für Knochenan- und Umbauprozesse sehr viel spezifischer und sensitiver als die Gesamt-ALP. Die B-ALP liegt an die Außenseite der Osteoblastenmembran gebunden vor und kann als dimeres Glykoprotein im Blut nachgewiesen werden. Durch radio- und enzymimmunologische Testmethoden (IRMA, ELISA) ist eine Aktivitäts- und Konzentrationsbestimmung der Skelett-ALP einfach und verlässlich möglich. Das B-ALP wird häufig als Parameter zur Therapiekontrolle eingesetzt, wie zum Beispiel in einer antiresorptiven Therapie mit Bisphosphonaten, die durch eine Verminderung der Knochenumbaurate auch zu einer Senkung des B-ALP-Spiegels führt (41).

Als wichtigste Einflussgröße auf die Aktivität des Enzyms im Serum ist das Lebensalter anzuführen. Parallel mit den Wachstumsphasen finden sich gegenüber dem Erwachsenenalter erhöhte Werte. Auch ausgedehnte Frakturheilungsprozesse oder Osteoporosen mit begleitendem Vitamin D-Mangel gehen mit einer erhöhten Phosphatase-Aktivität einher. Gleichzeitig steigt die B-ALP mit zunehmendem Alter unabhängig vom Geschlecht an, wobei der Anstieg bei Männern ausgeprägter ist als bei Frauen, was als supprimierender Östrogeneffekt interpretiert werden kann. Erst in der Menopause zeigt sich bei Frauen ein signifikanter Anstieg, der stärker ausgeprägt ist als dies für die Gesamt-ALP beobachtet wurde (43). Inwiefern sich der Serumspiegel der knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase während der Frakturheilung unter der Therapie mit Calcium und Vitamin D entwickelt, soll eine Fragestellung dieser Arbeit sein

1.4 Zusammenfassende Fragestellung

Die Osteoporose ist ein globales Problem und erfordert unterschiedlich therapeutische Ansätze. Neben der Prophylaxe spielt die Entwicklung geeigneter Therapien bei osteoporose-assoziierten Frakturen und die Entwicklung von Strategien zur Vermeidung von Refrakturen eine große Rolle. Durch eine geeignete Therapie oder Prophylaxe kann man eventuelle Komplikationen, während der Frakturheilung, vermeiden und mögliche sozioökonomische Kosten minimieren.

Calcium und Vitamin D sind wichtige regulierende Faktoren in diesem System (4). Sie spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Osteoporose. Es ist bekannt, dass niedrige Calcium-Konzentrationen negativen Einfluss auf die Frakturheilung haben (5). Studien zur Frakturheilung konnten in Ratten zeigen, dass eine Substitution von 25-[OH]-Vitamin D während der Frakturheilung, die mechanische Belastbarkeit des gebrochenen Knochens signifikant erhöht (6). Darüber hinaus haben verschiedene Studien an Tieren den positiven Einfluss von Vitamin D auf die Knochenheilung und die mechanische Belastbarkeit des gebildeten Frakturkallus während der Frakturheilung zeigen können (6,7). Die meisten dieser Informationen beziehen sich jedoch, wie oben beschrieben aus Tierversuchen, so dass vergleichbare Daten vom Menschen zur Untersuchung des Calcium und Vitamin-D-Haushaltes während der Frakturheilung fehlen.

Ziel dieser Studie ist es, Daten von 50 postmenopausalen Patientinnen zu erfassen und Laborparameter wie Vitamin D, Calcium, Parathormon und die Alkalische Phosphatase in Korrelation mit unterschiedlichen Knochendichteparametern darzustellen und ggf. einen positiven Effekt durch die Substitution von Vitamin D und Calcium auf die Frakturheilung zu erkennen. Folgende Fragen sollen im Verlauf dieser Studie geklärt werden:

1. Kann durch eine kurzfristige Gabe von Vitamin D und Calcium bei Patientinnen mit einer distalen Radiusfraktur den Serumspiegel auf ein Normalniveau gebracht werden? Besteht ein Vitamin D-Mangel?
2. Kann in diesem Patientenkollektiv ein eventuell bestehender Hyperparathyreoidismus durch die Gabe von Vitamin D und Calcium über 6 Wochen ausgeglichen werden?
3. Kann allein durch eine vierwöchige Substitution von Calcium und Vitamin D Einfluss auf die verschiedenen Knochendichteparamter genommen werden?

2 Material und Methode

2.1 Ein- und Ausschlußkriterien

In diese Studie wurden ausschliesslich postmenopausale Patientinnen im Alter über 50 Jahre mit distaler Radiusextensionsfraktur der AO-Klassifizierungen A 2,3 und C 1,2,3 aufgenommen. Nur diese Frakturtypen sind für die Versorgung mit zwei Kirschner-Drähten und einem Fixateur Externe geeignet.

Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit auffälligem gynäkologischem Befund, wie z.B. Uterusmyome, Zysten im Bereich der Gebärmutter oder der Eileiter. Schwere internistische (z.B. Herzinsuffizienz dritten oder vierten Grades), neurologische (z.B. akuter Insult) oder psychiatrische Vorerkrankungen (z.B. akute Psychosen), als auch Malignome. Insbesondere Patientinnen mit Mamma-, Uterus- oder Ovarial-Karzinom aber auch anderen Karzinomen im Genitalbereich durften ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen.

Zum Ausschluß führten auch unzureichende Sprachkenntnisse, die eine vollständige Compliance und Verständigung erschweren oder gar verhindern könnten und außerdem die zeitgleiche Teilnahme an einer anderen Studie.

2.2 Patientenaquise und Aufklärung

Ein ärztlicher Mitarbeiter der Klinik rekrutierte die Patientinnen am Verletzungstag in der chirurgischen Notaufnahme des UKE. Nach Übergabe an einen die Studie betreuenden Arzt entschied dieser anhand der Ein- und Ausschlußkriterien, welche Patientin für den Studieneinschluss in Frage kommt. Alle Patientinnen wurden ausführlich sowohl durch schriftliches Aufklärungsmaterial, als auch durch ein ergänzendes Gespräch mit dem behandelnden Arzt über Studienaufbau und Durchführung informiert, gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung und zur Veröffentlichung der anonymisierten Daten.

Alle Rückfragen der Patientinnen wurden beantwortet. Es wurde von den verantwortlichen Ärzten gewährleistet, dass die Patientinnen die Beantwortung einzelner Fragen auch ohne Nachteil für ihre weitere Behandlung verweigern konnten.

Die Kriterien wurden von den Ärzten durch Anamnese, klinische Untersuchung, Bildgebung und Vorbefunde ermittelt und deren Vollständigkeit kontrolliert.

Die Patientinnen wurden über allgemeine Risiken einer chirurgischen Versorgung von distalen Radiusfrakturen durch den behandelnden Unfallchirurgen unterrichtet. Hierzu gehörten Wundheilungsstörungen, Infektionen, Blutungen, Gefäß-Nervenverletzungen, Materialfehl- lage, Materialbruch, Funktionsstörung, verzögerte Frakturheilung, Metallallergien, Verbren- nungen und Lagerungsschäden.

Die Aufklärung über die Risiken der Narkose wurde durch die Fachabteilung für Anästhesi- ologie des UKE vorgenommen.

2.3 Operative Versorgung

Vor dem Hintergrund eine artefaktfreie Knochendichtemessung während der Frakturheilung durchführen zu wollen, wurden nur die o.g. Frakturtypen eingeschlossen, um die Patientinnen mit einem Fixateur Extern und zwei Kirschner-Drähten zu versorgen. Sowohl der gelenküberbrückende, als auch der nur im distalen Radius und Radiuschaft eingebrachte Fixateur Extern beruhen auf dem Prinzip der Ligamentotaxis. Dislozierte größere Fragmente werden durch die an ihnen ansetzenden, nicht verletzten Bänder durch ständigen Längszug anatomisch reponiert und gehalten. Die Dimension der verwendeten Schanzschrauben richtete sich nach der Metacarpal- und Radiusknochendimension. Bei der Einbringung der Schanzschrauben in das Os Metacarpale 2 und den Radiuschaft mussten die extrakapsuläre Positionierung und die dorsoradiale Lage beachtet, die Vermeidung einer Läsion des Astes des N. Radialis superficialis und/oder die tangentielle Platzierung der Schanzschrauben mit der Gefahr einer Knochenfragmentierung vermieden werden.

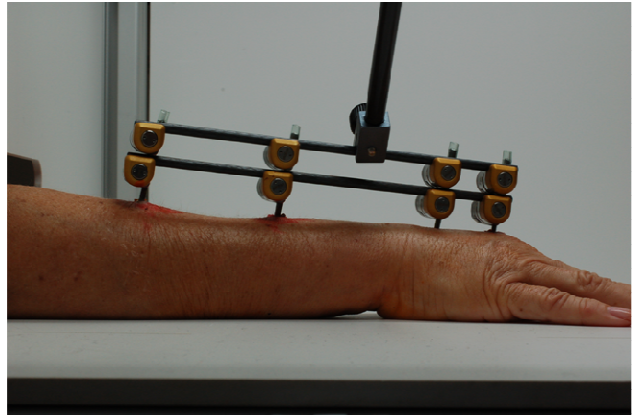


Abb.3: Seitliches Bild nach Versorgung mit einem Fixateur Extern

Kurze Operationszeit, große Variabilität der Indikation und Anwendung, Möglichkeit der Anwendung zusätzlich stabilisierender Maßnahmen und Einsatz weiterführender diagnostischer Maßnahmen sind die Vorteile bei der Anwendung eines Fixateur Extern (18).

Das postoperative Behandlungsschema war dasselbe wie es bei einer Versorgung mit einem Fixateur Extern üblich ist. Nach dem operativen Eingriff sind die Patientinnen dazu angehalten, die betroffene Extremität zu entlasten und möglichst in den ersten zwei Tagen nach der Versorgung nach oben zu halten, um Stauungen zu vermeiden und ein Anschwellen der Extremität zu ermöglichen. Die Patientinnen wurden darauf hingewiesen, sich regelmäßig zur Fixateurpflege vorzustellen, wobei dieses auch durch einen niedergelassenen Arzt erfolgen konnte.

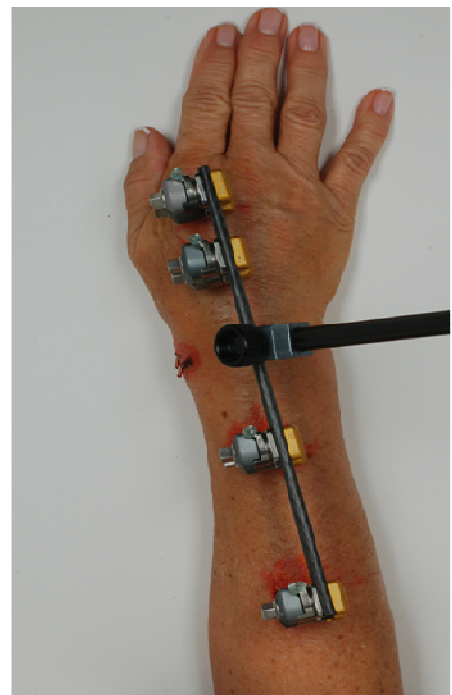


Abb.4: Bild von a/p nach Versorgung mit einem Fixateur Extern

2.4 Messungen und Auswertung

Im Verlauf der weiteren Behandlung wurden die Patientinnen in der unfallchirurgischen Poliklinik des UKE behandelt. Nach zwei, vier und sechs Wochen postoperativ wurde ein Termin zur Nachuntersuchung mit den Patientinnen vereinbart.

Postoperativ fand zunächst eine Röntgenkontrolle des Operationsergebnisses und eine Knochendichtemessung mittels pQCT auf der gesunden sowie auf der frakturierten Seite statt. Im Verlauf der Studie mussten wir feststellen, dass die Messungen bei anliegendem Fixateur Extern auf der frakturierten Seite aufgrund der einliegenden K-Drähte leider nicht artefaktfrei möglich waren, so dass wir von diesen geplanten Messungen Abstand nehmen mussten. Daher stellten wir das Design um und haben postoperativ nur den gesunden Arm gemessen. Nach 6 Wochen erfolgte eine erneute Messung inklusive einer Messung der frakturierten Seite nach Entfernung des Fixateurs. Postoperativ wurde den Patientinnen innerhalb von 24h Blut zur Ermittlung des Beta-Estradiol-, Vitamin D-, Calcium- und Parathormonspiegels abgenommen. Alle Patientinnen bekamen über 4 Wochen CalciCare der Firma Orion Pharma GmbH entweder als Brausetablette mit 880 I.E. Cholecalciferol, 2,5g Calciumcarbonat und 1000mg Calciumion, wobei hiervon eine einmal täglich einzunehmen war, oder als Kautablette mit 400 I.E. Cholecalciferol, 1,5g Calciumcarbonat und 600mg Calciumion, wovon zwei täglich einzunehmen waren, substituiert.

Zwei Wochen postoperativ wurden die Patientinnen erneut zur radiologischen Kontrolle und Dynamisierung des Fixateurs einbestellt. Zur Steifigkeitsanalyse der Fixateur durch die Firma Stryker wurde die frakturierte Seite vor und nach Dynamisierung aus vier Perspektiven unter standardisierten Bedingungen fotografiert.

Vier Wochen postoperativ wurde wiederum eine Röntgenkontrolle durchgeführt.

Sechs Wochen nach der Operation wurden nach Röntgenkontrolle der Fixateur und die Kirschner-Drähte in einer ambulanten Operation durch einen Arzt entfernt. Darauf folgte eine erneute Röntgenkontrolle mit anschließender Knochendichtemessung auf der verletzten und gesunden Seite. Zuletzt wurde nochmals Blut zur Bestimmung des Serum-Vitamin D, – Calcium, –Alkalische Phosphatase und -Parathormon abgenommen.

Je nach Frakturkonsolidierung erhielten die Patientinnen nach Entfernung des Fixateurs und der K-Drähte zur Sicherheit eine Manu-Hit-Schiene für eine weitere Woche.

2.4.1 Messung mit dem pQCT

Zur Messung der Knochendichte am distalen Radius der Patientinnen diente ein pQCT, XCT-2000 der Firma Stratec (Medizintechnik, Pforzheim, Germany). Das Gerät wurde auf ein Standard- und ein Cone-Phantom geeicht, welche vom Hersteller bereitgestellt wurde. Das pQCT fertigt einzelne Schnitte mit einer Dicke von 2mm und einer Pixelgröße von 0,59 x 0,59mm an. Vor Start der Messung wurde die Länge des Unterarms der Patientin, die als die Entfernung zwischen dem Processus styloideus ulnae und dem Olecranon bei einer Supinationstellung des Unterarms und einer Beugung des Ellenbogengelenkes bei 90 Grad definiert ist, gemessen. Ausgehend von der Unterarmlänge fand auf Höhe des Frakturspalts (-X%), dessen Lage anhand der Röntgenbilder ausgemessen wurde, und bei -4% eine Knochendichtemessung statt.



Abb.5.: Patientin mit pQCT der Firma Stratec

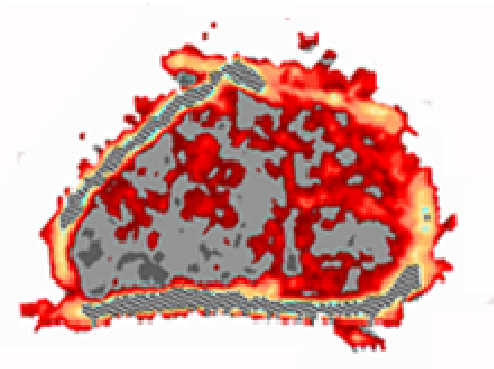


Abb.6: Scoutview mit Referenzlinie (gelb) und Messlinie (mit M markiert).

Als Referenzlinie für die einzelnen Messungen diente dabei die proximale Handgelenksfläche.

Zur Darstellung der Bilder und Daten wurde das Software-Programm der Firma Stratec CXCT 550 (Version 5.50D) verwendet. Die Gesamtfläche, die trabekuläre und die kortikale Dichte wurden mit dem CALCBD Software Modul bestimmt, nachdem die äußeren Grenzlinien des Messbereichs mit einem oberen Schwellenwert von 500

mg/ccm und einem unterem Schwellenwert von 200mg/ccm festgelegt wurden. Außerdem wurde durch das Gerät mit dem CORTBD Software Modul die kortikale Fläche mit einem Schwellenwert von 711mg/ccm bestimmt.



Die gesamte Strahlenbelastung beträgt dabei insgesamt ca. 2,4 (mRem) tissue dose (1mRem = 0,01mSv) und entspricht damit dem Bruchteil einer herkömmlichen Röntgenaufnahme des Handgelenks. Zum Vergleich beträgt die Strahlenbelastung eines Röntgenthorax oder eines Transatlantikflugs etwa 0,1 mSv, so daß die Gesamtbelastung mit 0,024mSv äußerst gering ist.

Abb.7: Querschnitt des distalen Radius anhand dessen die Knochendichtemessung erfolgt ist.

2.4.2 Bestimmung der Blut- und Serumparameter

Blut wurde den Patientinnen postoperativ, nach vier Wochen und nach sechs Wochen post OP entnommen.

Postoperativ erfolgte die Bestimmung von 25-[OH]-Vitamin D, Calcium, Parathormon und der Alkalischen Phosphatase durch das Zentrallabor des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf.

Eine letzte Entnahme erfolgte nach Ablauf der sechsten Woche am Tag der Entfernung des Fixateur Extern. Hier wurden wiederholt die o.g. Laborparameter bestimmt.

2.4.3 Röntgenkontrolle

Röntgenkontrollen fanden direkt am Tag der Operation, nach zwei Tagen, nach zwei und vier Wochen statt. Nach sechs Wochen wurde sowohl vor, als auch nach Metallentfernung geröntgt.



Abb.8: Von links nach rechts Darstellung von a/p und seitlich aufgenommenen Röntgenbildern einer noch nicht versorgten distalen Radiusfraktur links, eine mit Fixateur Extern versorgte distale Radiusfraktur und eine Röntgenkontrolle nach Entfernung des Fixateur Extern

Die Röntgenkontrollen fanden unter standardisierten Bedingungen im Unfallröntgen des UKE statt. Es handelte sich dabei um anterior/posterior und seitliche Aufnahmen. Die Röntgenkontrolle erfolgte auf der 3D-Röhre, wobei das verletzte Handgelenk mit 50 KV, 2,0 mAs und einem Fokus-Film-Abstand von 1,1 Metern aufgenommen wurde. Der Ausdruck der Röntgenbilder erfolgte in Original- bzw. Lebensgröße. Es handelte sich dabei um Röntgenkontrollen, die im Rahmen der Nachbehandlung üblicherweise bei einer distalen Radiusfraktur vorgenommen werden. Hierbei entstanden keine zusätzlichen studienbedingten Strahlenbelastungen.

2.4.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Pearsons-Korrelation und ANOVA mit Hilfe von SPSS 15.0 (SPSS inc., Chicago, USA). Die Wahrscheinlichkeit eines Typ I Fehlers wurde auf 5% gesetzt ($\alpha = 0,05$). Die dargestellten Graphen wurden mit Excel 2003 (Microsoft, Redmont, USA) erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Die folgenden Daten beziehen sich auf die ersten 54 eingeschlossenen Patientinnen, wobei 4 von diesen aus verschiedenen Gründen wie frühzeitige Entfernung des Fixateurs bei Pininfektionen, Aufzeigen von Symptomen einer Algodystrophie oder Umzug aus der Studie ausgeschlossen wurden. Alle Studienteilnehmerinnen wurden in einem Zeitraum von 2 Jahren rekrutiert. Die Patientinnen waren alle postmenopausal in einem Alter zwischen 51 und 92 Jahren. Im Schnitt war das Patientenkollektiv zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses 72,18 ($\pm 11,04$) Jahre alt. 86% der Patienten waren älter als 60 Jahre alt (Abb.9).

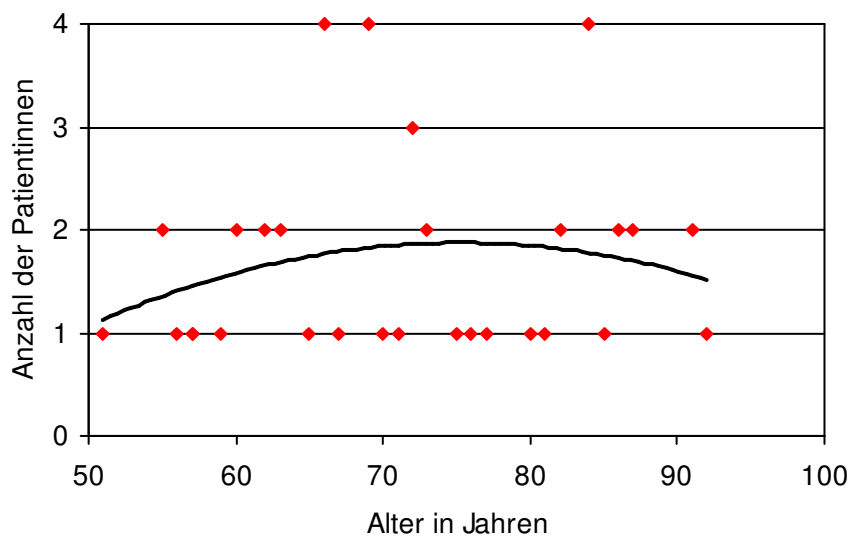


Abb.9 Altersverteilung

3.2 Vitamin D-Konzentrationen postoperativ und nach Substitution

Wie oben beschrieben fand eine Messung des Vitamin-D-Spiegels im Serum direkt post OP und nach 6 Wochen statt. Die Substitution erfolgte in Kombination mit Calcium mit Hilfe von CalciCare Brause- oder Kautabletten. Die Kautabletten mit 600mg Calcium und 400 I.E. Cholecalciferol wurden zweimal täglich und die Brausetabletten mit 1000mg Calcium und 880 I.E. Cholecalciferol wurden einmal täglich eingenommen. Die Präparate wurden für einen Zeitraum von 4 Wochen substituiert.

Bei der Frage nach der Korrelation von 25-[OH]-Vitamin D-Spiegel post OP versus Alter zeigt sich, dass in unserem Patientenkollektiv mit zunehmendem Alter die Vitamin D3-Spiegel sinken. Der direkt postoperative Mittelwert unserer Kollektivs ist $18,54\mu\text{g/l}$ ($\pm 4,43$). Wenn man als Mangel eine Konzentration unter $20\mu\text{g/l}$ und eine empfohlene Konzentration von über $30\mu\text{g/l}$ festlegt (44), haben 66 % unserer Patientinnen einen absoluten Mangel und 82% liegen unter der empfohlenen Konzentration von $30\mu\text{g/l}$. Nur 18% liegen im Normbereich. Es zeigt sich eine eindeutig negative Korrelation von 25-[OH]-Vitamin D und Alter. Mit zunehmendem Alter sinkt der 25-[OH]-Vitamin D -Serumspiegel (Korrelation nach Pearson: 0,297, Signifikanz 0,038; Abb. 10).

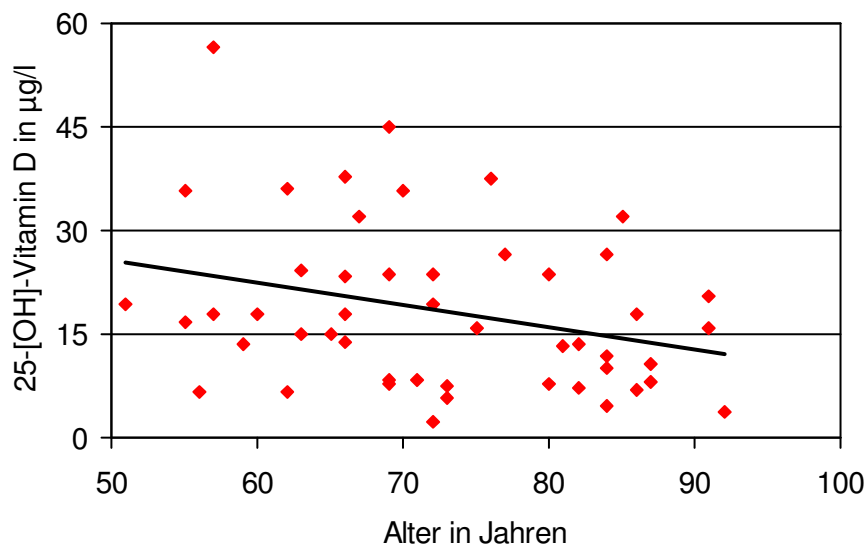


Abb.10 25-[OH]-Vitamin D post OP vs. Alter

Nach 4 Wochen Substitution von Cholecalciferol zeigt sich nach wie vor eine negative Korrelation zwischen der 25-[OH]-Vitamin D-Konzentration und dem Alter unseres Patientenkollektivs. Im Schnitt konnte allerdings die 25-[OH]-Vitamin D-Konzentration um $6,67\mu\text{g/l}$ auf $25,21\mu\text{g/l}$ ($\pm 10,08$) erhöht werden. Dieselben Grenzwerte vorausgesetzt haben nur noch 28% (post OP 66%) einen absoluten Mangel. 72% liegen immer noch unter der empfohlenen Grenze von $30\mu\text{g/l}$, wobei sich von diesen 54% in einer Grauzone zwischen der empfohlenen Grenze von $30\mu\text{g/l}$ und einem Mangel von unter $20\mu\text{g/l}$ befinden.

6 Wochen nach Substitution zeigt sich weiterhin eine negative Korrelation von 25-[OH]-Vitamin D-Serumspiegel und Alter. Allerdings konnte der mittlere 25-[OH]-Vitamin D-Serumspiegel um 6,67 μ g angehoben werden (Korrelation nach Pearson -0,383, Signifikanz 0.008; Abb.11+12).

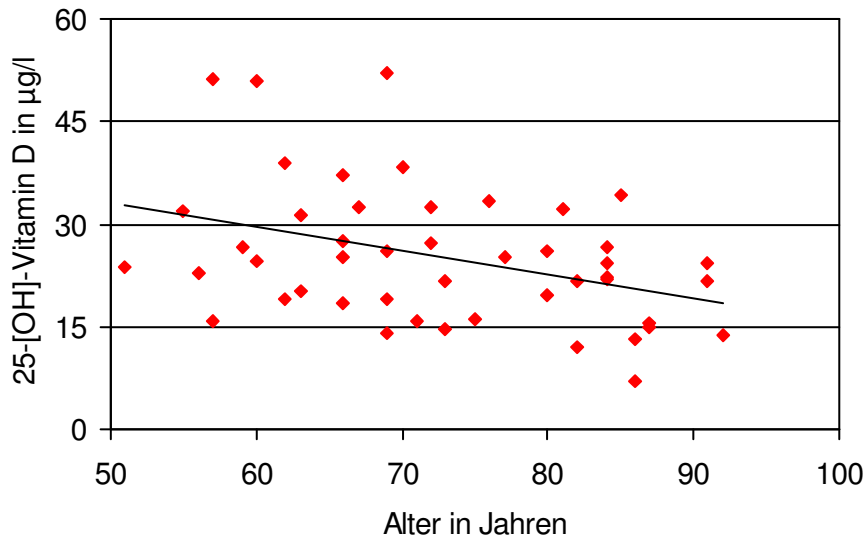


Abb.11 25-[OH]-Vitamin D nach 6 Wochen vs. Alter

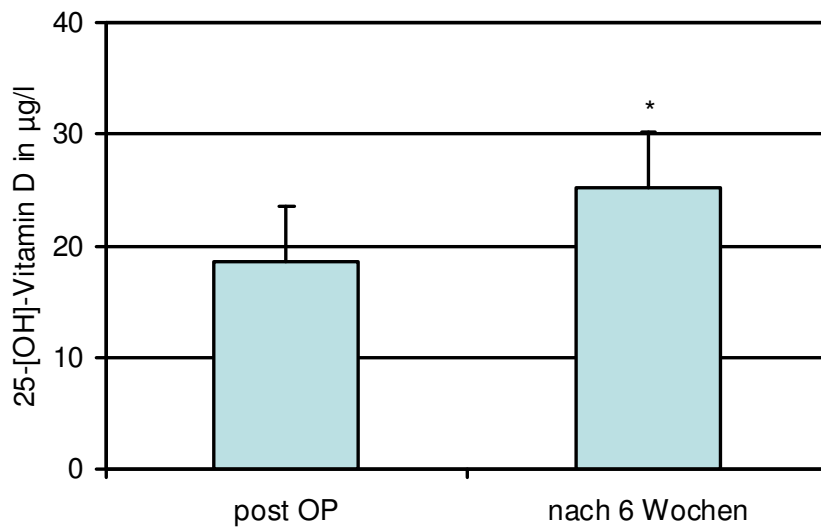


Abb.12 25-[OH]-Vitamin D

Innerhalb von 6 Wochen konnten wir durch die Vitamin-D-Substitution den Ausgangsmittelwert von 18,53 μ g/l (\pm 4,43) um 35,59% auf 25,22 μ g/l (\pm 10,08) erhöhen ($p < 0,001$; Abb.13).

In der Auswertung der Daten zeigte sich, dass je höher der nach 6 Wochen gemessene 25-[OH]-Vitamin D-Spiegel ist, umso größer ist die gemessene kortikale Fläche am gesunden Knochen (Korrelation nach Pearson: 0,299, Signifikanz: 0,041; Abb.13)

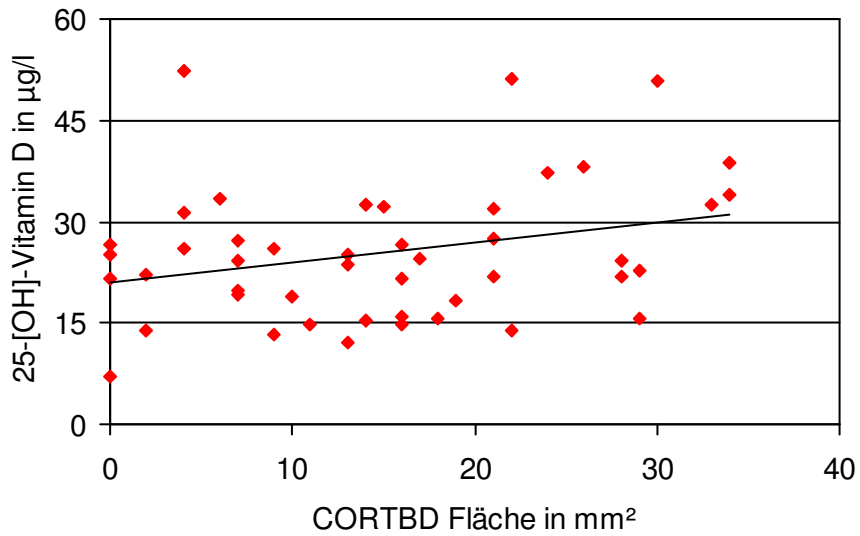


Abb.13 25-[OH]-Vitamin D vs. CORTBD Fläche nach 6 Wochen

Im Bezug auf auf den Parathormonspiegel ist der gemessene Vitamin-D3-Spiegel post OP höher, umso niedriger der PTH-Spiegel (Korrelation nach Pearson: -0,345, Signifikanz: 0,018; Abb. 14)

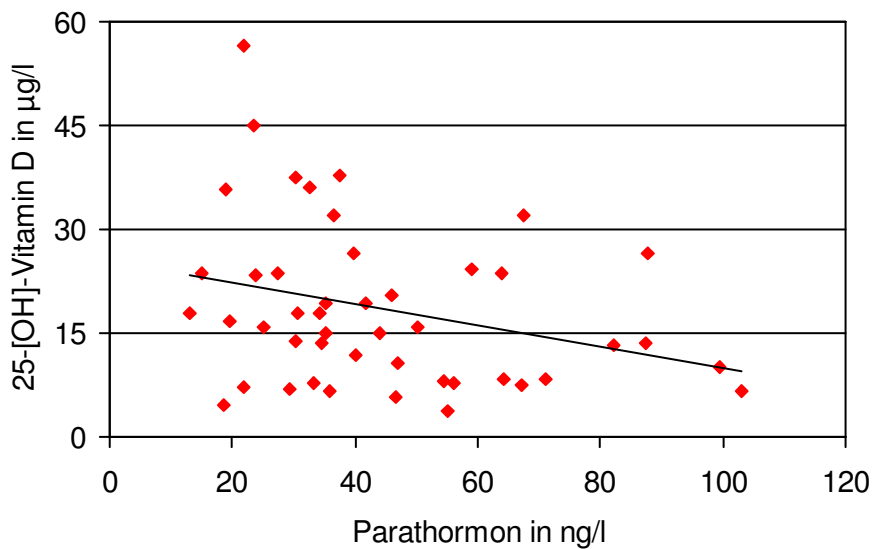


Abb.14 25-[OH]-Vitamin D vs. Parathormon post OP

3.3 Calciumspiegel postoperativ und nach 6 Wochen Substitution

Den Daten ist zu entnehmen, dass 8,3% der an der Studie teilnehmenden Frauen zum Zeitpunkt der Blutentnahme eine Hypokalzämie bei einem Referenzbereich von 2,13 mmol/l bis 2,63mmol/l haben. Der Mittelwert post OP liegt bei 2,28 mmol/l ($\pm 0,11$). Es zeigt sich keine eindeutige Korrelation von Alter und Calciumserumlevel (Korrelation nach Pearson - 0,57, Signifikanz 0,602; Abb.15).

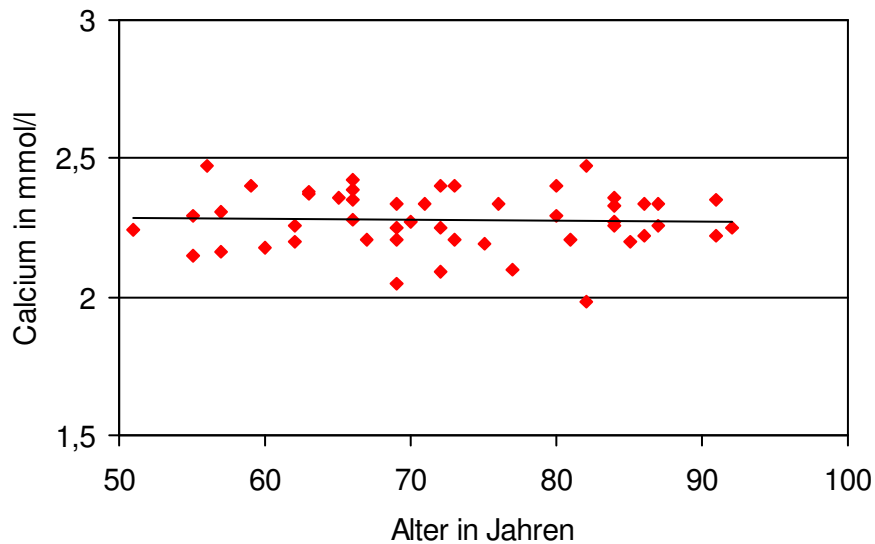


Abb.15 Calcium post OP vs. Alter

Nach einer Substitution von Calcium über 4 Wochen kann der Mittelwert von Calcium im Schnitt um 0,029mmol/l also 1,27% auf 2,32mmol/l ($\pm 0,22$) angehoben werden ($p=0,123$; Abb.17). 6,97% haben danach noch eine Hypokalzämie. Es zeigt sich eine negative Korrelation von Alter und Calciumserumlevel (Korrelation nach Pearson -0,198, Signifikanz 0,182; Abb.16).

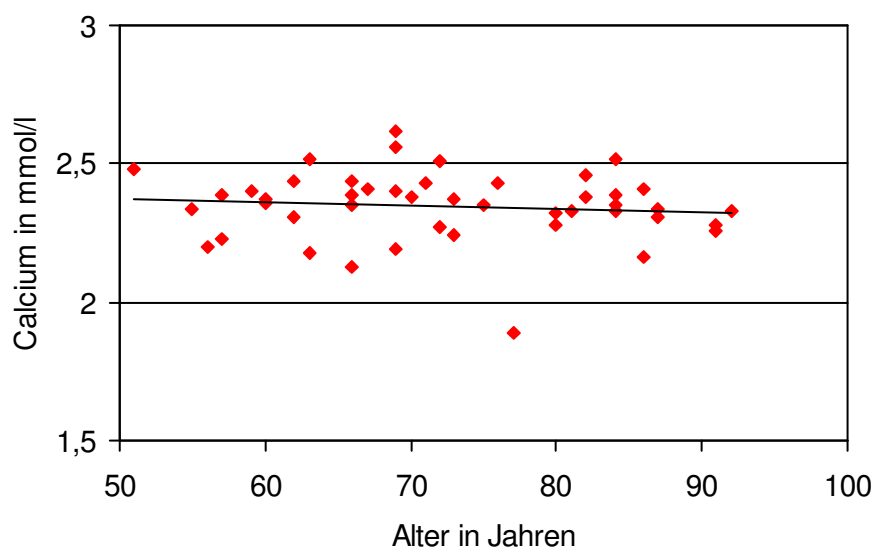


Abb.16 Calcium 6 Wochen post OP vs. Alter

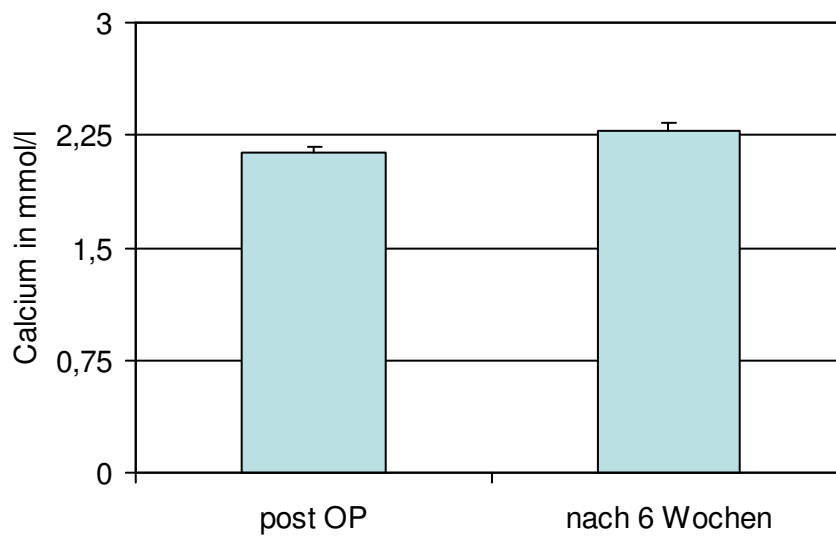


Abb.17 Calcium post OP und nach 6 Wochen

Je höher die post OP gemessene Calciumserumkonzentration, umso größer ist die kortikale und subkortikale Fläche nach 6 Wochen auf der frakturierten Seite bei -4%. Die mit dem pQCT gemessene Kallusfläche zeigt einen signifikanten linearen Zusammenhang zwischen dem Calciumspiegel post OP und der Kallusfläche nach 6 Wochen (Korrelation nach Pearson: 0,59; $p < 0,001$; Abb. 18).

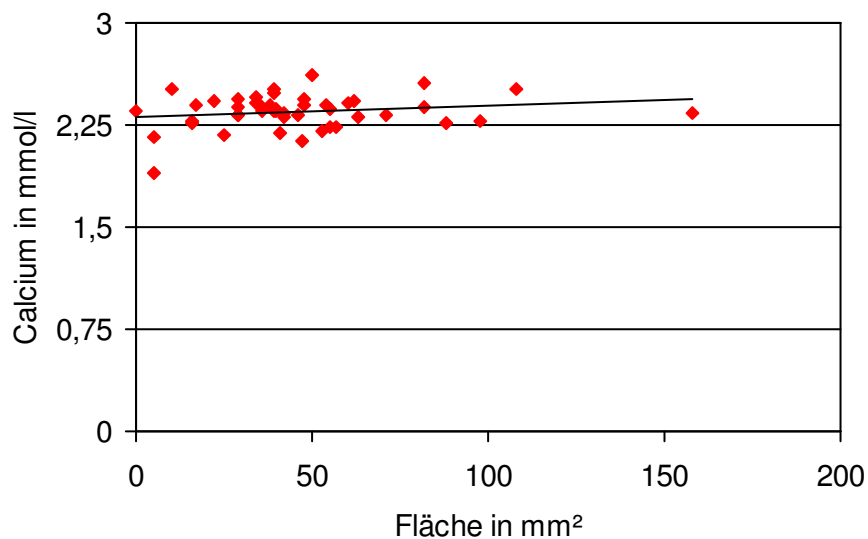


Abb.18 Calcium vs. kortikaler + subkortikaler Fläche auf -4% auf frakturierter Seite

3.4 Parathormonspiegel postoperativ und nach 6 Wochen bei Vitamin D- und Calciumsubstitution

Die Parathormonspiegel post OP und nach 6 Wochen korrelieren positiv mit dem Alter. Je älter die Patientin in unserem Studienkollektiv ist, umso höher ist der gemessene Parathormonspiegel (Post OP: Korrelation nach Pearson: 0,105, Signifikanz 0,481; nach 6 Wochen: Korrelation nach Pearson: 0,317, Signifikanz: 0,03; Abb.19+20). Der Mittelwert liegt bei 47,55ng/l ($\pm 22,49$). 13,33% haben bei einem Referenzbereich von 17-73ng/l einen Hyperparathyreoidismus. 50% von diesen haben dabei eine Hypocalcämie, also einen sekundären Hyperparathyreoidismus.

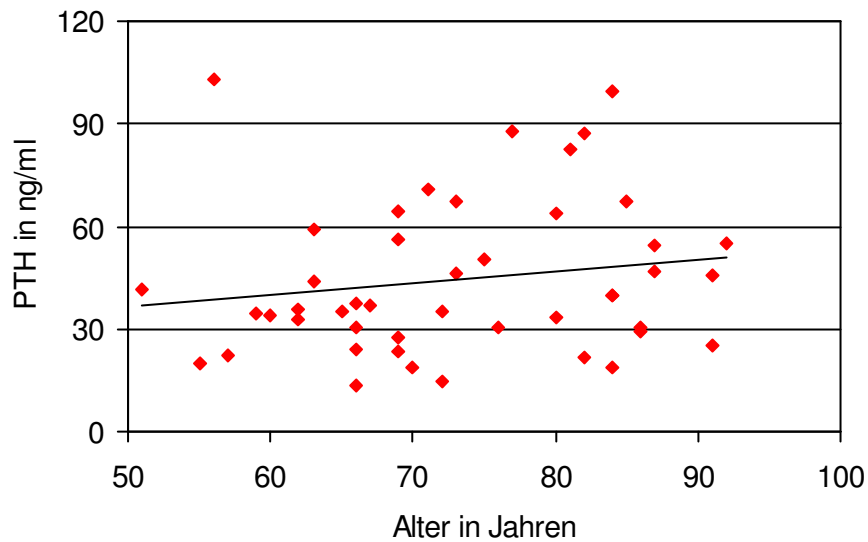


Abb.19 PTH post OP vs. Alter

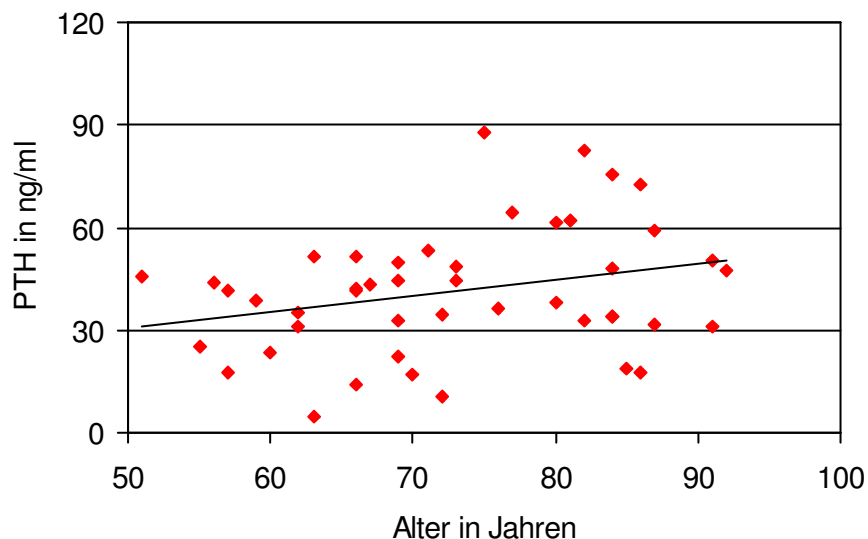


Abb. 20 PTH nach 6 Wochen vs. Alter

Nach 4 Wochen einer Calcium- und Vitamin D-Substitution zeigt sich im Schnitt eine Senkung des Parathormonspiegel um 6,82 ng/ml (14,21%) von 47,98 (\pm 22,49) auf 41,16 ng/ml (\pm 18,46) ($p=0,179$; Abb.22). Das oben dargestellte Diagramm zeigt immer noch eine positive Korrelation von Parathormonspiegel und Alter (Korrelation nach Pearson 0,317, Signifikanz 0,03; Abb. 21).

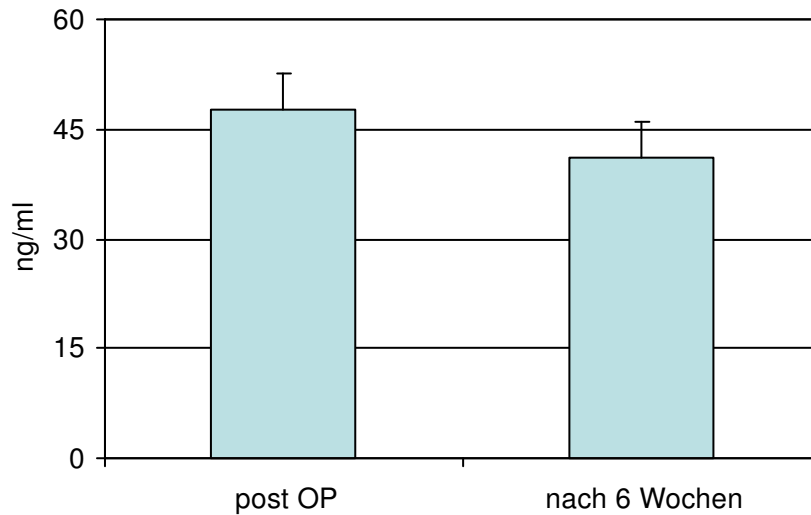


Abb. 21 PTH post OP und nach 6 Wochen

Bei der Durchsicht der Parathormonspiegel fällt auf, dass einige Patientinnen, die unterhalb der angegebenen Grenzen für einen Hyperparathyreoidismus liegen unter Calciumsubstitution einen Abfall des Parathormonspiegels von mehr als 10% zeigen. Davon sind 47% der Patientinnen betroffen.

Zudem zeigt sich, dass je höher der postoperativ gemessene PTH Spiegel ist, desto niedriger ist die im Frakturspalt gemessene trabekuläre Dichte nach 6 Wochen (Korrelation nach Pearson: -0,339, Signifikanz: 0,023; Abb. 22).

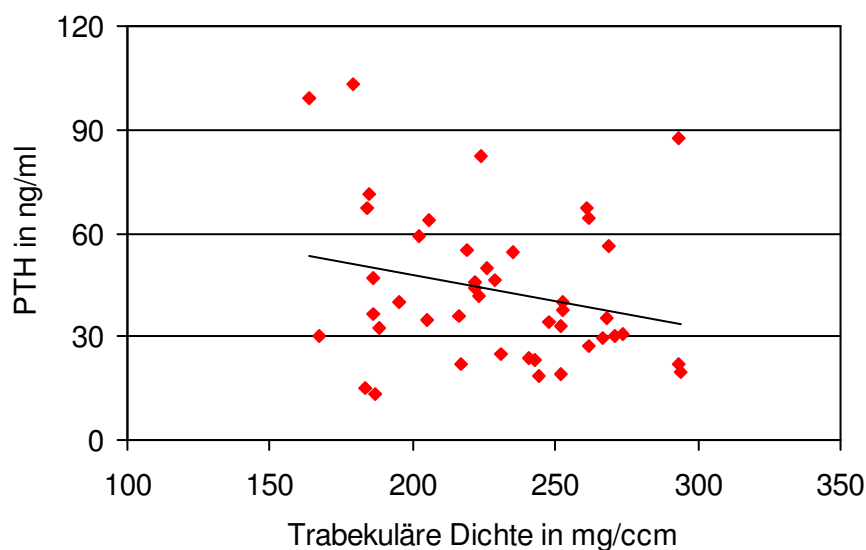


Abb. 22 PTH vs. trabekulärer Dichte im Frakturspalt nach 6 Wochen

3.5 Alkalische Phosphatase im Verlauf der Studie

Postoperativ messen wir einen Mittelwert von 12,78 ($\pm 4,58$) U/l. 6 Wochen nach der OP zum Zeitpunkt der Entfernung des Fixateurs zeigt sich ein Mittelwert von 14,57 ($\pm 4,72$) U/l ($p = 0,499$; Abb.23).

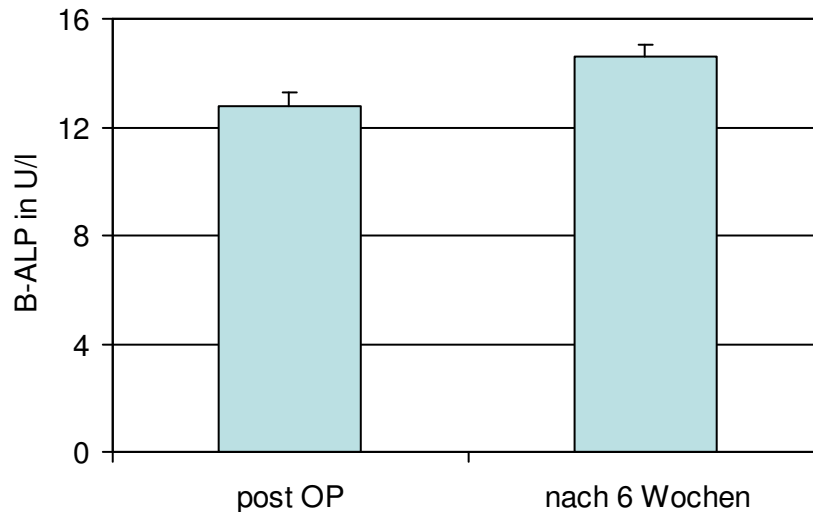


Abb. 23 Knochenspezifische Alkalische Phosphatase post OP und nach 6 Wochen

Das unten dargestellte Diagramm zeigt den Zusammenhang der gemessenen Alkalischen Phosphatase mit der kortikalen + subkortikalen Fläche nach 6 Wochen: Je höher die AP nach 6 Wochen, desto größer die Fläche des Frakturkallus (Korrelation nach Pearson: 0,292, Signifikanz: 0,049; Abb.24).

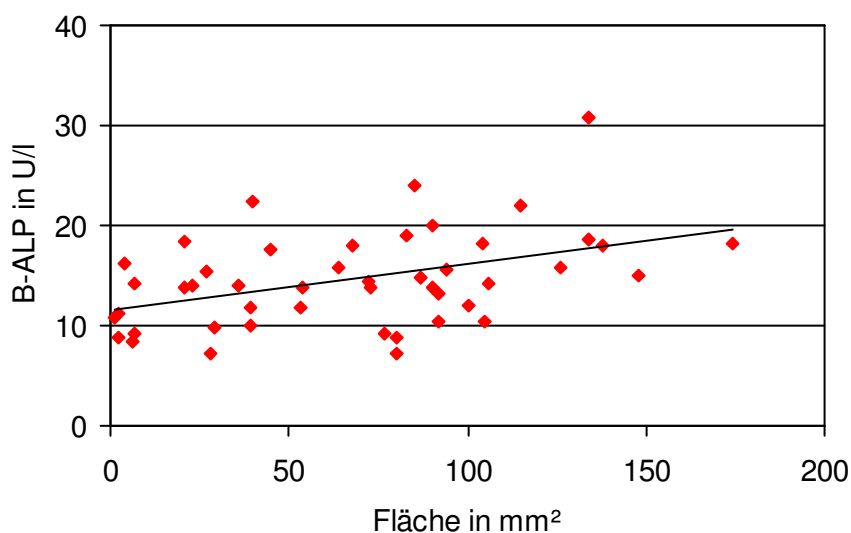


Abb. 24 Alkalische Phosphatase vs. kortikaler + subkortikaler Fläche 6 Wochen post OP

3.6 Knochendichte im Verlauf der Studie

Die folgenden Graphen sollen die Ergebnisse der durchgeführten Knochendichtemessungen mit dem pQCT veranschaulichen. Dargestellt sind zunächst die Parameter, die signifikant mit dem Alter korrelieren. Die graphisch nicht dargestellten, aber gemessenen pQCT Parameter, erbrachten keine zu erkennenden signifikanten Unterschiede bzgl. des Alters.

Direkt postoperativ zeigt sich eine signifikant negative Korrelation von Alter und Gesamtknochendichte. D.h. je älter die Patientin ist umso niedriger ist die gemessene Gesamtknochendichte (Korrelation nach Pearson $-0,310$, Signifikanz $0,021$; Abb.25),

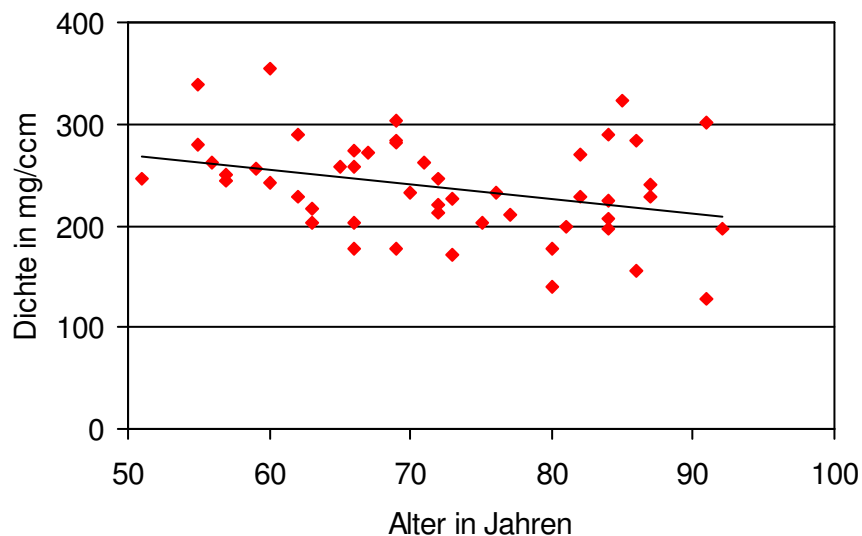


Abb. 25 CALCBD Gesamt post OP vs. Alter

Es besteht eine negative Korrelation von Alter und kortikaler + subkortikaler Dichte direkt post OP. Je älter die Patientin, umso niedriger die kortikale + subkortikale Knochendichte (Korrelation nach Pearson $-0,406$, Signifikanz $0,03$; Abb. 26)

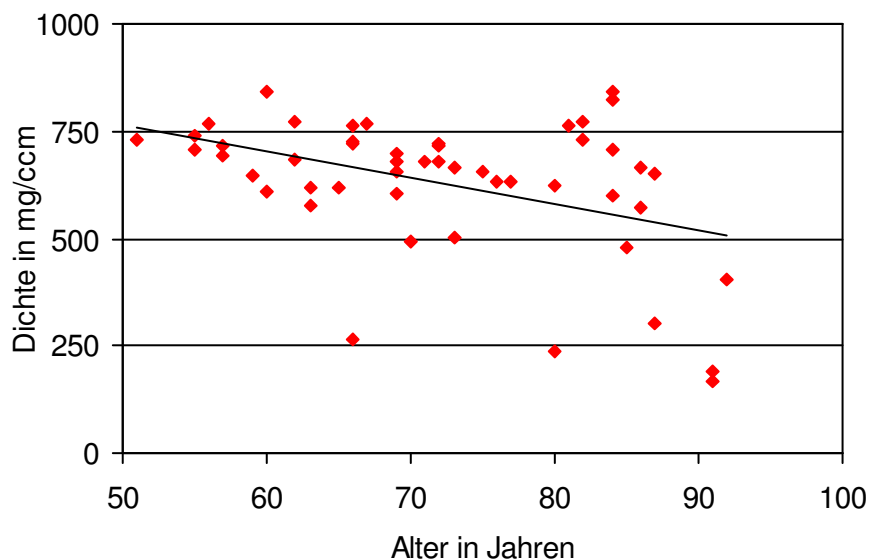


Abb. 26 Kortikale und subkortikale Dichte post OP auf der gesunden Seite vs. Alter

Nach 4 Wochen Calcium- und Vitamin D-Substitution zeigt sich nach wie vor nach 6 Wochen eine negative Korrelation von Alter und Gesamtknochendichte. (Korrelation nach Pearson - 0,346, Signifikanz 0,014; Abb.27)

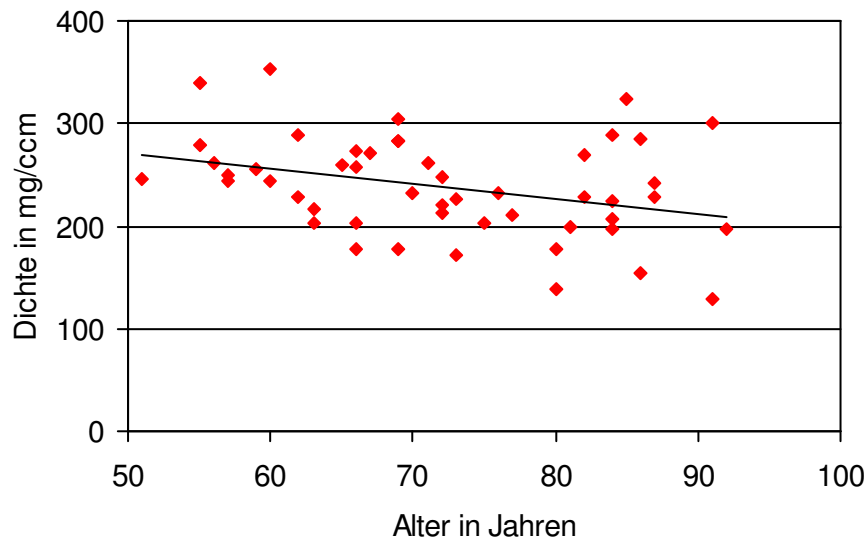


Abb. 27 Gesamtknochendichte post OP vs. Alter

Bezüglich der trabekulären Dichte nach 4 Wochen Vitamin D- und Calciumsubstitution besteht eine positive Korrelation zum Alter. D.h. je Älter die Patientin ist, umso niedriger ist die trabekuläre Dichte. (Korrelation nach Pearson -0,283, Signifikanz 0,046; Abb. 28)

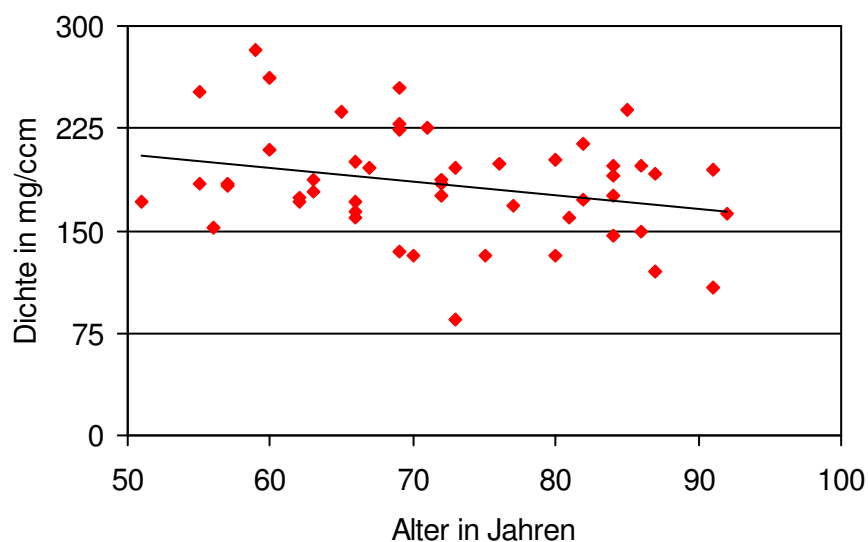


Abb. 28 Trabekuläre Dichte gesund 6 Wochen post OP vs. Alter

Nach vierwöchiger Substitution der erwähnten Parameter zeigt sich eine negative Korrelation von Alter und kortikaler/subkortikaler Dichte (Korrelation nach Pearson $-0,316$, Signifikanz $0,025$; Abb. 29)

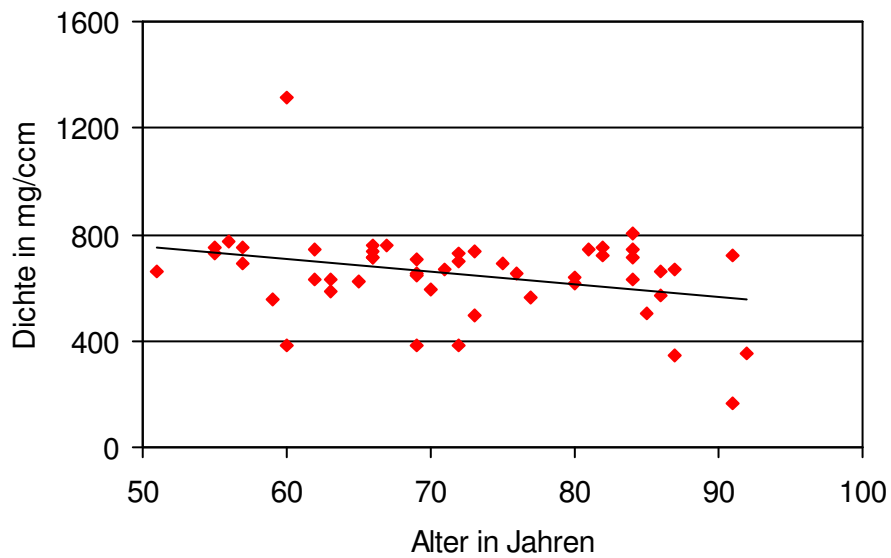


Abb. 29 Kortikale + subkortikale Dichte gesund 6 Wochen post OP vs. Alter

Bei den übrigen gemessenen Knochendichteparametern ist kein signifikanter Zusammenhang mit dem Alter zu erkennen.

4 Diskussion

Die Verringerung der Knochendichte („bone mineral density“) um 10% geht nach R. Bartl et al. (1) mit einer Verdoppelung des Frakturrisikos im Bereich der Wirbelsäule und einer Verdreifachung im Bereich des Oberschenkelhalses einher. Studien aus den USA zeigen, dass 54% der postmenopausalen Frauen kaukasischer Abstammung eine Osteopenie und 30% dieser Frauen eine Osteoporose haben, wobei etwa die Hälfte der Frauen eine schwere Osteoporose hat (2). Daten aus Europa und den USA zeigen, dass etwa zum Anfang des sechsten Lebensjahrzehnts die Osteoporose in der Bevölkerung zunimmt. Noch innerhalb der 5. Lebensdekade liegt die Prävalenz im Bereich der Hüfte bei ca. 7%, während sie in der 6. Lebensdekade auf 22% ansteigt. Eine generalisierte Osteoporose findet sich bei etwa 5% der 50jährigen, aber bei rund 50% der 85jährigen; bei Männern liegt die Prävalenz bei ca. 2% bei den 50jährigen und bei 20% bei den 85jährigen. Basierend auf diesen Daten geht man davon aus, dass es allein in Deutschland ca. sieben Millionen Osteoporose Patienten gibt. Osteoporotische Frakturen können überall im Bereich des Stammskeletts und peripher auftreten, wobei sie aber hüftnah, im Bereich der Wirbelsäule, des Handgelenks und des proximalen Humerus am häufigsten sind (45). Das Lebenszeitrisiko einer Frau, eine Fraktur aufgrund einer erhöhten Fragilität zu erleiden wird zwischen 40-50% angegeben (1,3). Ein, wie schon in der Einleitung genannter überwiegender Kostenanteil (67%), der durch Osteoporose entsteht, wird für die Versorgung der Komplikationen benötigt (14). Schätzungen gehen davon aus, dass allein in der Bundesrepublik 10 Milliarden Euro pro Jahr für die Betreuung von Osteoporosepatienten benötigt werden (15). Diese Zahlen machen klar, dass durch eine geeignete Therapie von osteoporoseassoziierten Frakturen erhebliche Kosten eingespart werden können. Ein Ansatz zur Kostenminimierung ist also die Prävention. Hochberger et al. (13) zeigen in einer großen Metaanalyse von 18 Studien (2415 Patientinnen) eine signifikante Korrelation zwischen der BMD-Zunahme und der Abnahme des Frakturrisikos unter der Behandlung mit antiresorptiv wirkenden Substanzen. Jede Zunahme der Wirbelsäulen-BMD geht mit einer Abnahme des Risikos extravertebraler Frakturen um 8% einher (13). Eine antiresorptive Substanz, die im ersten Jahr eine Zunahme der WS-BMD um 6% bewirkt, verringert das Risiko einer extravertebralen Fraktur um ca.30%, und eine Substanz, die im ersten Jahr zu einer Zunahme der Hüft-BMD um 3% führte, bewirkt eine Verminderung des Risikos extravertebraler Frakturen um ca. 46% (1).

Geeignete Ansätze zur Lösung dieses Problems sind also einerseits die Prävention solcher Ereignisse, insbesondere auch der Sturzereignisse, andererseits die Schaffung der besten Voraussetzung für eine unkomplizierte Frakturheilung, falls es doch zu einer gekommen sein sollte.

4.1 Veränderung des Vitamin D- und Calciumspiegels durch Substitution

Die zu untersuchenden Kernfragen diesbezüglich sind: Kann durch eine kurzfristige Gabe von Vitamin D und Calcium bei Patientinnen mit einer distalen Radiusfraktur der Serumspiegel auf ein Normalniveau gebracht werden? Besteht ein Vitamin D-Mangel?

Es zeigt sich, dass in unserem Patientenkollektiv mit zunehmendem Alter die 25-[OH]-Vitamin D-Spiegel sinken. 66 % unserer Patientinnen haben, die o.g. Grenzen vorausgesetzt, einen absoluten Mangel und 82% liegen unter der empfohlenen Konzentration von 30µg/l. Nur 18% liegen im Normbereich. Es gibt eine negative Korrelation von 25-[OH]-Vitamin D und Alter. Nach 6 Wochen Substitution von 25-[OH]-Vitamin D besteht noch immer eine negative Korrelation zwischen der Vitamin D-Konzentration und dem Alter unseres Patientenkollektivs. Im Schnitt konnte die Vitamin-D-Konzentration signifikant um 6,67µg/l auf 25,21µg/l erhöht werden ($p < 0,001$). Dieselben Grenzwerte vorausgesetzt haben nur noch 28% (post OP 66%) einen absoluten Mangel. 72% liegen immer noch unter der empfohlenen Grenze von 30 µg/l, wobei sich von diesen 54% in einer Grauzone zwischen der empfohlenen Grenze von 30µg/l und einem Mangel von unter 20µg/l befinden.

Innerhalb von 6 Wochen konnten wir durch die Vitamin-D-Substitution den Ausgangsmittelwert von 18,53µg/l um 35,59% auf 25,22µg/l erhöhen ($p < 0,001$). Ähnliche Ergebnisse zeigten Doesch et. al in einer randomisierten Doppelblindstudie (46).

Durch 6 Wochen Substitution konnten zwar im Schnitt nicht die empfohlene Schwelle von 30µg/l überschritten werden. Jedoch konnten wir zeigen, dass selbst eine kurzfristige Vitamin D Substitution schon zu einem signifikanten Anstieg der 25-[OH]-Vitamin D-Serumlevel führen kann. Es bedarf bei ca. 80kg schweren Erwachsenen täglich ca. 12,5–25µg (500–1000 IU) 25-[OH]-Vitamin D, um mittelfristig einen bestehenden niedrigen 25-[OH]-Vitamin D-Spiegel von 20–30 ng/ml im Blut zu halten, sofern keine Vitamin-D-Bildung durch Licht hinzukommt. Der Serum-25-[OH]-Vitamin D-Spiegel eines gesunden Menschen sollte demnach zwischen 30 und 60ng/ml liegen, um eine physiologisch sicher ausreichende Versorgung zu gewährleisten (47). Durch jahreszeitlich bedingte Schwankungen der UV-Strahlung und somit des 25-[OH]-Vitamin D im Serum treten Vitamin D-Mangelzustände besonders häufig im Winter auf und bei Patienten, die sich selten im Freien aufhalten. Ein leichter Vitamin D-Mangel führt über die geringere intestinale Calcium-Resorption zu einer negativen Calcium- und Knochenbilanz und leistet so einer Osteoporoseentwicklung Vorschub. Ausgeprägte Vitamin D-Mangelzustände führen zusätzlich zu einer schweren Mineralisations- bzw. Ossifikationsstörung des Skelettsystems mit irreversibler Deformierung der weichen Knochen und diffusen Skelettbeschwerden bis hin zu schmerzbedingter Immobilisation (44).

So konnten wir anhand der Daten zeigen, dass mit zunehmenden 25-[OH]-Vitamin D-Spiegel 6 Wochen postoperativ die kortikale Fläche am gesunden Arm größer ist. Eine Vitamin-D-Substitution ist also nicht nur kurzfristig, sondern auch langfristig und prophylaktisch bei postmenopausalen Frauen unbedingt zu empfehlen.

Bzgl. der Calciumspiegel ist den Daten zu entnehmen, dass 8,3% der an der Studie teilnehmenden Frauen zum Zeitpunkt der Blutentnahme eine Hypocalcämie bei einem Referenzbereich von 2,13mmol/l bis 2,63mmol/l haben. Der Mittelwert post OP liegt bei 2,28mmol/l. Nach einer Substitution von Calcium über 6 Wochen kann der Mittelwert von Calcium im Schnitt um 1,27% angehoben werden ($p = 0,123$). 6,97% haben danach noch eine Hypocalcämie. Die postoperative Calciumkontrolle lässt keinen eindeutigen Rückschluss auf eine Korrelation von Calciumspiegel und Alter zu. Bei einem an sich sehr stabilen Calciumhaushalt wäre eine kurzfristige Änderung nicht zu erwarten gewesen.

Bischoff et al. (48) beschrieben einen Zusammenhang von Vitamin D/Calcium-Mangel und einer Sturzneigung. So kommt es nach Substitution von Calcium und Vitamin D zu einer Reduzierung von Sturzneigung um 49% und zu einer Verbesserung der muskuloskeletalen Funktion. Eine Metaanalyse von Bischoff-Ferrari et al. aus dem Jahr 2009 kommt zu dem Ergebnis, dass eine tägliche Einnahme von 700IU bis zu 1000IU Vitamin D3 zu einer Reduzierung der Stürze von 19% bis zu 26% führe (49). Der bei 82% der Patientinnen vorliegende Vitamin D-Mangel ist also als mögliche Sturzursache anzunehmen. Eine Nachuntersuchung unseres Patientenkollektivs bzgl. dieses Aspektes wäre sicher sehr interessant. Bischoff-Ferrari et al. kommen bei der Auswertung der ihnen vorliegenden Studien zu dem Schluss, dass es keinen zusätzlichen positiven Effekt in Bezug auf die Reduktion der Sturzneigung durch eine Calciumsubstitution gibt (49). In der Auswertung der von uns erhobenen Daten zeigte sich jedoch ein interessanter Punkt: Je höher der post OP gemessene Calciumspiegel, umso höher ist die nach 6 Wochen auf der frakturierten Seite gemessene Kallusdichte auf Frakturhöhe (kortikale und subkortikale Fläche, Korrelation nach Pearson: 0,59; $p < 0,001$). Auch wenn durch eine Substitution von Calcium der Calciumspiegel nicht signifikant verändert werden konnte, zeigt dieses Ergebnis deutlich, dass eine Substitution von Calcium langfristig sinnvoll erscheint, um die besten Voraussetzungen für eine Frakturheilung zu schaffen, falls es zu einem Sturz mit einem Frakturereignis kommen sollte. Neben der Vitamin D3-Substitution ist also auch vor diesem Hintergrund eine Substitution von Calcium anzuraten.

Zusammenfassend muss man vor dem Hintergrund dieser Daten eine prophylaktische Calcium- und Vitamin D-Substitution empfehlen. Zunächst um ein Sturzereignis ggf. zu verhindern oder wenn dieses eingetreten sein sollte, eine verbesserte Frakturheilung zu erzielen.

4.2 Veränderung des Parathormonspiegels nach 6 Wochen

Hier soll vor allem auf die Frage eingegangen werden, ob man einen eventuell bestehenden sekundären Hyperparathyreoidismus durch die Gabe von Vitamin D und Calcium über 6 Wochen ausgleichen kann.

PTH führt über eine Stimulation der Adenylatzyklase zu einer Vermehrung der Osteoklasten und einer gesteigerten Osteoklastenaktivität und somit zu einer durch den Knochenabbau gesteigerten Mobilisierung von Calcium und Phosphat. In den Nieren wird über die Stimulation der Adenylatzyklase Phosphat vermehrt ausgeschieden und Calcium reabsorbiert. Durch den absinkenden Phosphatspiegel wird die 1Alpha-Hydroxylase stimuliert. Die dadurch vermehrte Synthese an Vitamin D₃ fördert wiederum die enterale Calciumabsorption. Eine negative Calciumbilanz des Knochens tritt bei pathologisch erhöhten, nicht dagegen bei physiologischen PTH-Konzentrationen, ein (41). PTH initiiert zunächst eine Knochenformation und erst später eine Resorption. Diesen Mechanismus zu Nutze machend gibt es Therapieansätze der Osteoporose, in der eine Substitution von PTH oder PTH-Analoga erfolgt (42). Eine kontinuierliche Therapie führt zu einem raschen Abfall der Knochendichte, so dass nach Gabe von PTH-Analoga eine antiresorptive Therapie mittels Bisphosphonaten empfohlen wird. Eine diskontinuierliche Therapie führt hingegen über die Zunahme der Aktivität der Alkalischen Phosphatase zu einer vermehrten Knochenformation und Zunahme der Knochendichte. In Anbetracht dieser Problematik und der hohen Kosten einer solchen Therapie gilt dieser Ansatz eher als Mittel der zweiten Wahl (42, 50). Die pathophysiologischen Mechanismen der Frakturheilung in langen Röhrenknochen sind vielfach beschrieben. Faktoren wie Mitglieder aus TGF-beta-Familie, PDGF, FGF, Prostaglandinen, Wnt und VEGF wird hierbei eine grosse Rolle zugeschrieben. Jedoch ist über die nachgeschalteten Mechanismen nur wenig bekannt (50). Kaback et al. (50) konnten in einer Studie mit einem Mausmodell zeigen, dass es durch eine intermittierenden Gabe von PTH zu einer vermehrten Expression von OSx, einem zinc finger Transkriptionsfaktor in mesenchymalen Stammzellen, kommt, der eine Osteoblastendifferenzierung einleitet.

Post OP haben 13,33% des Patientenkollektivs bei einem Referenzbereich von 17-73ng/l einen Hyperparathyreoidismus. 50% dieser Patientinnen haben darüber hinaus eine Hypocalcämie, Niedrige Serum-Calciumwerte führen zu einer negativen Calciumbilanz, welche zu einer Sekretion von PTH führt. Dieser kompensatorische Hyperparathyreoidismus wird als sekundärer Hyperparathyreoidismus bezeichnet und führt zu einem vermehrten Verlust an Knochendichte und somit einem erhöhtem Risiko eine Fraktur zu erleiden (51). 6 Wochen Calciumsubstitution konnte den Parathormonspiegel um 6,82 ng/ml (14,21%) von 47,98 auf 41,61ng/ml senken. Nur noch 6,66% haben einen Hyperparathyreoidismus. In 47% der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wurde der Parathormonspiegel, der sich in dem o.g. Normbereich befand, um mehr als 10% gesenkt. Dieses Phänomen wird als funktionel-

ler Hyperparathyreoidismus beschrieben (52). Übereinstimmend mit anderen Studien konnten wir in unserem Studienkollektiv eine negative Korrelation von Vitamin D und PTH nachweisen (2, 53). D.h. je höher Vitaminspiegel nach 6 Wochen ist, umso niedriger ist der gemessene Parathormonspiegel. Die o.g. Zahlen bestätigen den in unserem Patientenkollektiv latent vorhanden Vitamin D-/ Calcium-Mangel. Ein zu Beginn bestehender Hyperparathyreoidismus kann nicht in allen Fällen ausgeglichen werden. Jedoch zeigt sich durch die Substitution von Calcium und Vitamin D in ca. 50% der Fälle mit einem vorbestehenden Hyperparathyreoidismus ein Ausgleich. Ausserdem sank durch die Substitution in 47% der Fälle der Parathormonspiegel um mehr als 10%. Im Einklang mit anderen Studien, wie z.B. der „Rancho Bernado Study“ von von Mühlen et al. (51), zeigen die erhobenen Daten, dass ein sekundärer Hyperparathyreoidismus durch die Substitution von Calcium und Vitamin D3 vermieden werden könnte. Die nachgewiesene negative Korrelation von PTH und Vitamin D3 sowie die durch die Substitution von Vitamin D3 und Calcium erreichte Reduktion des Parathormonspiegels, lässt nur eine Schlussfolgerung zu: eine Calcium- und Vitamin D-Substitution bei postmenopausalen Frauen ist sinnvoll und ausdrücklich zu empfehlen.

4.3 Einfluss von Calcium- und Vitamin D-Substitution auf die unterschiedlichen Knochendichteparamter

In den mittels pQCT durchgeführten Messungen vor und nach Substitution von Vitamin D und Calcium zeigte sich, dass die Substitution nicht den gleichen Effekt auf alle gemessenen Parameter hat. Nicht verwunderlich ist, dass initial postoperativ eine negative Korrelation von Alter und der Gesamtknochendichte (Korrelation nach Pearson $-0,310$, Signifikanz 0.021), kortikaler + subkortikaler Dichte (Korrelation nach Pearson $-0,406$, Signifikanz 0.03) zu erkennen ist. Es veranschaulicht sehr schön die signifikante Abnahme der genannten Parameter mit zunehmendem Alter. Wie in verschiedenen Studien zuvor beschrieben scheint sicherlich der oben beschriebene Mechanismus verantwortlich: Niedrige Calciumserumspiegel führen zu einer negativen Calciumbilanz, welches zu einer vermehrten Sekretion von PTH führt, die zu einem erhöhten Knochenverlust führt (51).

Auch nach Substitution von Calcium und Vitamin D zeigt sich nach 6 Wochen nach wie vor eine negative Korrelation von Alter und Gesamtknochendichte (Korrelation nach Pearson $-0,346$, Signifikanz 0.014), trabekulärer Dichte (Korrelation nach Pearson $-0,283$, Signifikanz 0.046) und kortikaler/subkortikaler Dichte (Korrelation nach Pearson $-0,316$, Signifikanz 0.025).

Eines der Hauptziele war es herauszufinden, inwiefern die Substitution von Calcium und Vitamin D einen Einfluß auf die Ausbildung von Frakturkallus haben könnte. Doetsch et al. (46) haben einen positiven Effekt von Calcium und Vitamin D auf die Frakturheilung bei proximalen Humerusfrakturen beschrieben. Wie bereits beschrieben konnte der Calciumspiegel durch eine Substitution nicht signifikant angehoben. Eine kurzfristige Calciumsubstitution allein kann also eine schon bestehende Hypocalcämie nicht ausgleichen. In der Auswertung unserer Studiendaten zeigt sich jedoch: Je höher die post OP gemessenen Calciumserumkonzentration, umso höher ist die nach 6 Wochen gemessene kortikale und subkortikale Fläche. Die mit dem pQCT erhobene Kallusfläche nach 6 Wochen zeigt also einen signifikanten linearen Zusammenhang mit dem initial gemessenen Calciumspiegel (Korrelation nach Pearson: $0,59$; $p < 0,001$). Darüber hinaus zeigen unsere Daten, dass wir durch die Substitution eine signifikante Erhöhung der kortikalen Dichte (Korrelation nach Pearson $0,425$, Signifikanz $0,002$), der Gesamtfläche (Korrelation nach Pearson $0,322$, Signifikanz $0,023$), der kortikalen + subkortikalen Dichte (Korrelation nach Pearson $0,583$, Signifikanz $0,00$) und der trabekulären Fläche (Korrelation nach Pearson $0,477$, Signifikanz $0,00$) erreichen konnten. Die alkalische Phosphatase als indirekter Marker der Osteoblastenaktivität zeigt eine positive Korrelation mit der nach 6 Wochen gemessenen kortikalen und subkortikalen Fläche, so dass man bei einem erhöhten Knochenstoffwechselfparameter von einer voranschreitenden Heilung ausgehen darf. Ausgedehnte Frakturheilungsprozesse oder

Osteoporose mit begleitendem Vitamin D-Mangel gehen mit einer erhöhten Phosphatase-Aktivität einher. Gleichzeitig steigt die B-ALP mit zunehmendem Alter unabhängig vom Geschlecht an, wobei der Anstieg bei Männern ausgeprägter ist als bei Frauen, was als supprimierender Östrogeneffekt interpretiert werden kann. Erst in der Menopause zeigt sich bei Frauen ein signifikanter Anstieg, der stärker ausgeprägt ist als dies für die Gesamt-ALP beobachtet wurde (43). Kann man also den Calciumspiegel auf Grund des stabilen Haushaltes über 6 Wochen nicht signifikant verändern, so sollte man vor diesem Hintergrund jedoch unbedingt eine langfristige Calciumsubstitution empfehlen, um den o.g. Zusammenhang von Kallusfläche und Calciumspiegel, während der Heilungsphase des Knochens ausnutzen zu können. Das heisst im Patienten, der eine Fraktur erleidet und dabei ein im Normbereich erhöhten Calciumspiegel hat, hat bessere Voraussetzungen für eine zeitgerechte Frakturheilung.

5 Zusammenfassung

Da das Durchschnittsalter der Bevölkerung immer mehr zunimmt, müssen die Therapiemaßnahmen der osteoporoseassoziierten Frakturen dem Alter entsprechend angepasst werden. Um eine sinnvolle Therapie festlegen zu können, darf die mögliche Diskrepanz zwischen dem biologischen und dem chronologischen Alter nicht außer Acht gelassen werden. Die Mehrheit der Brüche bei Älteren betrifft den proximalen Oberschenkelknochen, den proximalen Oberarmknochen und den distalen Radius (54). Aufgrund unserer demographischen Entwicklung ist mit einem Anstieg dieser Verletzung von 50% bis zum Jahre 2030 zu rechnen (25). Schon die Verringerung der Knochendichte („bone mineral density“) um 10% geht nach C. Bartlett et al. (1) mit einer Verdoppelung des Frakturrisikos im Bereich der Wirbelsäule und einer Verdreifachung im Bereich des Oberschenkelhalses einher. Osteoporose betrifft beide Geschlechter, wobei vorrangig die postmenopausalen Frauen aufgrund der hormonellen Umstellung durch einen sinkenden Östrogenspiegel und der damit verbundenen Veränderung der Knochenarchitektur betroffen sind (40,42).

Der überwiegende Kostenanteil (67%), der durch Osteoporose entsteht, wird für die Versorgung der Komplikationen benötigt (14). Wenn man hier jährlich von Kosten in einer Höhe von 10 Milliarden für die Betreuung von Osteoporosepatienten allein in der Bundesrepublik Deutschland ausgeht, so könnte man durch eine geeignete Prävention, geeignete Therapie vor oder nach Frakturereignis erhebliche Kosten einsparen (15). Aus diesem Grund sind Behandlungsoptionen, die eine Heilung einer osteoporoseassoziierten Fraktur beeinflussen von großem Interesse. Der Zusammenhang von Knochenmineralisation und mechanischer Stabilität ist allseits anerkannt (55). Erst kürzlich haben Priemel et al. (44) über den Zusammenhang der Knochenmineralisation und der Serum 25-[OH]-Vitamin D-Konzentration berichtet. Über 80% der in unserer Studie eingeschlossenen Patientinnen haben eine Serum 25-[OH]-Vitamin D-Konzentration von unter 30ng/ml. Dem oben beschriebenen Zusammenhang zufolge, lässt dieses eine erniedrigte Knochendichte in unserem Patientenkollektiv vermuten. In der Tat konnten wir zu Beginn der Studie einen Zusammenhang der Knochendichte und der kortikalen + subkortikalen Oberfläche mit der Serum 25-[OH]-Vitamin D-Konzentration feststellen: Je höher die gemessene Serum 25-[OH]-Vitamin D-Konzentration, umso höher und größer war die gemessene Knochendichte bzw. kortikale und subkortikale Oberfläche. Hierbei stellt sich also die Frage, ob eine frühzeitige Serum 25-[OH]-Vitamin D-Substitution die Knochenmineralisation hätte verbessern und damit ggf. einige der Frakturereignisse verhindern können. Es wird diskutiert, dass Patienten, die nach einer Substitution von Vitamin D und Calcium eine um 10% erniedrigte Parathormon-Konzentration besitzen, eine so genannten funktionellen Hyperparathyreoidismus haben (52). Dieses Kriterium auf die vorliegende Studie anwendend, besitzen mehr als 47% der eingeschlossenen Patientin-

nen einen solchen, der möglicherweise die geschwächte Knochenstruktur erklären könnte. Die Stärke dieses initial bestehenden Parathormonspiegels korreliert negativ mit der trabekulären Dichte des Frakturkallus (Korrelation nach Pearson: $-0,326$; $p = 0,025$). Störungen im Calcium-Metabolismus scheinen sich also negativ auf die Kallusbildung auszuwirken. Durch Substitution von Vitamin D im Rahmen der Nachbehandlung konnte in nur 6 Wochen die Vitamin-D-Konzentration in diesem Patienten Kollektiv auf durchschnittlich $25,21\text{ng/ml}$ normalisiert werden ($p < 0,001$). Der Calciumspiegel konnte durch diese Behandlung im Mittel auf $2,309\text{mmol/l}$ angehoben werden ($p = 0,123$). Kallusbildung ist eine Funktion der Osteoblasten und in der Tat können wir einen Zusammenhang zwischen osteoblastärer alkalischer Phosphatase und Bildung von Frakturkallus feststellen (Korrelation nach Pearson: $0,292$; $p = 0,047$). Für diese Osteoneogenese wird Calcium benötigt. Die mit pQCT erhobene Kallusfläche zeigt einen signifikanten linearen Zusammenhang zwischen dem Calciumspiegel nach 6 Wochen und der Kallusfläche nach 6 Wochen (kortikale und subkortikale Fläche, Korrelation nach Pearson: $0,59$; $p < 0,001$). Das bedeutet, dass bereits die kurze Substitution mit Calcium über wenige Wochen einen positiven Effekt auf die Frakturheilung zu haben scheint.

Zusammenfassend konnten wir zum ersten Mal einen direkten Zusammenhang von Vitamin D, Calcium und PTH auf die Ausbildung von Frakturkallus zeigen. Daher ist eine frühzeitige Optimierung des Calcium- und Vitamin-D-Haushaltes im Hinblick auf die Ausbildung des Frakturkallus bei Patientinnen mit osteoporotischen Frakturen wünschenswert.

6 Literaturverzeichnis

1. Bartl R, Bartl C, Mutschler W (2003) , Diagnostik und Therapie der Osteoporose – Strategie für eine effiziente Prävention von Folgefrakturen, Unfallchirurg 106: 526-541
2. WHO (2003), The burden of muskuloskeletal conditions at the start of the millenium. WHO Tech Rep Ser; 919:i-x, 1-218, back cover
3. Berufsverband der Fachärzte für Orthopädie e.V. (2004), Weissbuch Osteoporose. Sept. 04;1-41
4. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW et al. (2001), Effects of a shortterm vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. J Clin Endocrinol Metab 86(4): 1633-1637
5. Schinke T, Schilling AF, Baranowsky A et al. (2009), Impaired gastric acidification negatively affects calcium homeostasis and bone mass. Nat Med 15(6): 674-681
6. Delgado-Martinez AD, Martinez ME, Carrascal MT et al. (1998), Effect of 25-OH-vitamin D on fracture healing in elderly rats. J Orthop Res 16(6): 650-653
7. Omeroglu H, Ates Y, Akkus O et al. (1997), Biomechanical analysis of the effects of single high-dose vitamin D3 on fracture healing in a healthy rabbit model. Arch Orthop Trauma Surg 116(5): 271-174
8. Oyen J, Gjesdal CG, Brudvik C et al. (2009), Low-energy distal radius fractures in middle-aged and elderly men and women-the burden of osteoporosis and fracture risk: a study of 1794 consecutive patients. Osteoporos Int ahead of print
9. NIH (2001), NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. South Med J 94(6): 569-573
10. DVO-Leitlinien 2006 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60 Lebensjahr
11. Report of WHO Study Group (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World health Organ Tech Rep Ser 1994;843:1-129
12. Krautzig S, Braun J et al., Basislehrbuch Innere Medizin, Renz-Polster (2004), 3.Auflage 2004, Urban & Fischer, Elsevier GmbH
13. Hochberger M, Greenspan S, Wasnich R et al. (2002), Changes in bone density and turnover explain the reduction in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. J Clin Endocrinol Metab 87: 1586-1592
14. Minne H, Pfeifer M (2003), Evidenzbasierte Therapie der Osteoporose, Deutsch. Med. Wochenschrift 128: 931-934

-
15. Götte S, Dietmar K (2001), Epidemiologie und Kosten der Osteoporose. *Orthopäde* 30: 402-404
 16. Fanuele J, Koval KJ, Lurie J et al. (2009), Distal radial fracture treatment: what you get may depend on your age and address. *J Bone Joint Surg Am* 91(6): 10313-1319
 17. Mallmin H, Ljunghall S (1992), Incidence of Colles´fractures in Uppsala. A prospective study of a quarter- million population. *Acta Orthop Scand* 63 (2): 213-5.
 18. Siebert HR, Klönz A (2005), Distale Radiusfraktur, *Unfallchirurg* 108: 135-153
 19. Oestern HJ (1999). Distale Radiusfrakturen, *Chirurg* 70: 1180-1192
 20. Bertolini R, Leutert G, Rother P, Scheuner G et al. (1986), *Systematische Anatomie des Menschen*. Dritte Aufl. Berlin: Verlag Volk und Gesundheit, 59
 21. Förstner H (1987). Das distale Radio-Ulnargelenk (DRU). Morphologische Überlegung und chirurgisch-orthopädische Konsequenzen. *Unfallchirurgie* 90: 512-517
 22. Dupuytren G (1834) Des fractures de l`extremité inférieure du radius simulant les luxations du poignet. *Oral Clin Chir* 1834; 1:140
 23. Lilienfeld A (1885). Über den klassischen Radiusbruch. *Arch Klein Chir* 27: 475
 24. Castaing J (1964); Les fractures récentes de l`extremité inférieure du radius chez l`adulte. *Rev Chir Orthop* 50: 581-596
 25. Rueger JM, Linhart W, Sommerfeld DW et al. (1998) Differenzialindikation zur Behandlung der distalen Radiusfraktur. *Trauma Berufskrankheit* 1: 6-14
 26. Pechlaner S, Kathrein A, Gabl M et al. (2002). Distale Radiusfrakturen und Begleitverletzungen – Experimentelle Untersuchungen zum Pathomechanismus. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 34: 150-157
 27. Müller M, Nazarian S, Koch P et al. (1990) *The comprehensive classification of fractures of the long bones*. Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, New York.
 28. Frykman G (1967) Fractures of the distal radius including sequelae – shoulderhand-finger syndrome, disturbance in the distal radio- ulnar joint and impairment of nerve function. *Acta Orthop Scand Suppl* 108: 1-153
 29. Isani A, Melone CP (1998). Classification and Management of intraarticular fractures of the distal radius. *Hand Clin*, 4: 349-360
 30. Fernandez DL, Jupiter JB. (1995). *Fractures of the distal radius, A practical approach to management*. New York: Springer Verlag.
 31. Holz F (2004), Anerkannte Indikationen zur konservativen Frakturbehandlung; distale Radiusfraktur, *Trauma Berufskrankheit [Suppl 1]*: 71-75
 32. David A (2006), Operative Therapie der distalen Radiusfraktur, *Trauma Berufskrankheit* 8[Suppl.2]: 212-217

-
33. Petravic B, Balk R, Faensen M et al. (1998) Indikation zur Behandlung der distalen Radiusfrakturen bei Erwachsenen und Beurteilung des primären Behandlungsergebnisses. *Trauma Berufskrankheit* 1: 33–39
 34. Ruch DS, Weiland AJ, Wolfe SW et al. (2004) Current concepts in the treatment of distal radius fractures. *Instr Course Lect* 53: 389-401
 35. Prince RL. Counterpoint (1994): estrogen effects on calcitropic hormones and calcium homeostasis. *Endocr Rev*; 15: 301-309;
 36. Nordin BEC (1997), Calcium and Osteoporosis. *Nutrition*; 13: 664-686
 37. Recker R, Hinders S, Davies K et al. (1996), Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women, *J Bone Miner Res* 11: 1961-1966
 38. Reid I, Ames R, Evans M, Gamble G et al. (1995) Long-term effect of calcium supplementation on bone loss and fracture in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 98: 331-335
 39. Stryer L (1999), *Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag, 4. Auflage; 743-744
 40. Zhou S, LeBoff MS, Glowacki J (2010), Vitamin d metabolism and action in human bone marrow stromal cells, *Endocrinology*; 141(1): 14-22
 41. Herold G et al. (2005), *Innere Medizin*, Herausgeber und Verleger Gerd Herold und Mitarbeiter; 648-649
 42. Pleiner-Duxneuner J, Zwettler E, Paschalis E et al. (2009), Treatment of osteoporosis with Parathyroid Hormone and Teriparatide, *Calcif Tissue Int* 84(3): 159-170
 43. Schmolke B (2001), Labordiagnostik der Osteoporose, *Orthopäde* 30: 425-436
 44. Priemel M, von Demarous C, Klatte TO et al. (2010), Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: Histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 Patients. *J Bone Miner Res* 25(2); 305-12
 45. Kortmann HR, Scheele H, Böhm HJ (2001), BG Unfallklinik Duisburg-Buchholz, Indikationsstellung zur konservativen Therapie bei Unterschenkel fracture, *Trauma Berufskrh* 2001-3[Suppl.2]: 566-582
 46. Doetsch AM, Faber J, Lynnerup N et al. (2004), The Effect of Calcium and Vitamin D3 Supplementation on the Healing of the Proximal humerus Fracture: A Randomized Placebo-controlled Study. *Calcif Tissue Int* 75: 183-188
 47. Hollis BW, Wagner CL (2004), Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant, *Am J Clin Nutr*; 80 (6 Suppl): 1752-17528
 48. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W et al (2003), Effects of vitamin-d and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial, *J Bone Miner Res* 18(7): 1342

-
49. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin Hb et al. (2009), Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*; 339; b3692 doi; 10.1136/bmj.b3692
 50. Kaback LA, Soung DY, Naik A et al. (2008), Teriparatide (1-34 Human PTH) Regulation of Osterix During Fracture Repair. *Journal of cellular Biochemistry* 105: 219-226
 51. Mühlen DG von, Greendaile GA, Garland CF et al. (2005), vitamin D, parathyroid hormone levels and bone mineral density in community-dwelling older women: The Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int* 16: 1721-1726
 52. Sahota O, Gaynor K, Harwood RH et al. (2001), Hypovitaminosis D and `functional hypoparathyroidism` - the NoNoF (Nottingham Neck of Femur) study (2001) *Age Ageing* 32 (4): 465-66
 53. Yoshifumi I, Hiroshi K, Itoko H et al. (2008), Vitamin d status effects osteopenia in postmenopausal patients with primary hyperparathyreodism, *Endocrine Journal* 55: 57-65
 54. Niemeyer P, Hauschild O, Strohm PC et al. (2004), Fracture treatment in the elderly. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*; 71(6): 329-38
 55. Fu L, Tnag T, Miao Y et al. (2009), Effect of 1,25dihydroxy vitamin D3 on fracture healing and bone remodelling in overiectomized rat femora. *Bone* 44: 893-898

7 Anhang

7.1 Verzeichnis verwendeter Abbildungen

Nummer	Bezeichnung	Seite
1	TFCC, rechtes Handgelenk, Ansicht von dorsal, (modifiziert aus „Surgical Anatomy of the Hand and Upper Extremity“)	14
2	Klassifikation der distalen Radiusfrakturen der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO) nach Müller et al..	16
3	Seitliches Bild nach Versorgung mit einem Fixateur Extern	25
4	Bild von a/p nach Versorgung mit einem Fixateur Extern	25
5	Patientin mit pQCT der Firma Stratec	27
6	Scoutview mit Referenzlinie (gelb) und Messlinie (mit M markiert)	27
7	Querschnitt des distalen Radius anhand dessen die Knochendichte Messung erfolgt	28
8	Von links nach rechts Darstellung von a/p und seitlich aufgenommenen Röntgenbildern einer noch nicht versorgten distalen Radiusfraktur links, eine mit Fixateur Extern versorgte distale Radiusfraktur und eine Röntgenkontrolle nach Entfernung des Fixateur Extern	29
9	Altersverteilung des Patientenkollektivs	30
10	25-[OH]-Vitamin D vs. Alter post OP	31
11	25-[OH]-Vitamin D vs. Alter nach 6 Wochen	32
12	Mittelwerte 25-[OH]-Vitamin D post OP und nach 6 Wochen	32
13	25-[OH]-Vitamin D vs. CORTBD Fläche nach 6 Wochen	33
14	25-[OH]-Vitamin D vs. PTH post OP	33
15	Serumcalciumspiegel versus Alter post OP	34
16	Serumcalciumspiegel versus Alter nach 6 Wochen	34
17	Mittelwert Calciumspiegel post OP und nach 6 Wochen	35
18	Calciumspiegel vs. kortikaler und subkortikale Fläche 6 Wochen post OP bei -4%	35

Nummer	Bezeichnung	Seite
19	PTH vs. Alter post OP	36
20	PTH in versus Alter nach 6 Wochen	36
21	Parathormonspiegel im Mittelwert post OP und nach 6 Wochen	37
22	PTH vs. trabekuläre Dichte im Frakturspalt nach 6 Wochen	37
23	Knochenspezifische Alkalische Phosphatase post OP und nach 6 Wochen	38
24	Alkalische Phosphatase vs. Kortikaler und subkortikaler Fläche 6 Wochen post	38
25	Gesamtknochendichte post OP vs. Alter	39
26	Kortikale und subkortikale Dichte post OP auf der gesunden Seite vs. Alter	39
27	Gesamtknochendichte post OP vs. Alter	40
28	Trabekuläre Dichte gesund 6 Wochen post OP vs. Alter	40
29	Kortikale + subkortikale Dichte gesund 6 Wochen post OP vs. Alter	41
30	Statistik CALCBD/CORTBD gesund post OP vs. gesund nach 6 Wochen	59
39	Statistik CALCBD/CORTBD gesund post OP vs. frakturiert bei -4%	60
40	Statistik CALCBD/CORTBD gesund post OP vs. frakturiert auf Frakturhöhe	61

7.2 Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

ALP	Alkalische Phosphatase
ANOVA	Analysis of variance
AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen
a.p.	anterior posterior
AZ	Aktenzeichen
B-ALP	Bonespecific Alcalic Phosphatase
BMD	Bonemineraldensity
BMI	Bodymassindex
Bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CALCBD	Calculated Bonedensity
CORTBD	Cortical Bonedensity
d.h.	das heisst
DRU	Distales Radiozulgelenk
DVO	Dachverband für Osteoporose
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Essay
et al.	et altera
evtl.	Eventuell
FGF	Fibroblast Growth Factor
FSH	Follikel Stimulierendes Hormon
ggf.	Gegebenenfalls
GnRH	Gonadotropin Releasinghormon
HA	Hydroxylapatit
I.E.	Internationale Einheiten
Inc.	Incorporated
IRMA	Radioimmunoassay
K-Draht	Kirschner-Draht
LH	Luteinstimulierendes Hormon
Lig.	Ligamentum
n.	Nach
o.g.	oben genannt
RCT	Randomized Controlled Trial
PDGF	Platelet derived Growth Factor
pQCT	periphere Quantitative Computertomographie
Proc.	Processus
PTH	Parathormon

S.	Seite
sek.	Sekundär
SL-Bandapparat	Scapholunärer Bandapparat
SPSS	Superior Performing Software System
TFCC	Triangulärer Fibrocartilaginärer Komplex
TGF	Transforming Growth Factor
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
vs.	Versus
WHO	World Health Organisation
WS	Wirbelsäule
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
z.B.	zum Beispiel

CALCBD Tag 0		Alter	CALCBD 6 Wochen gesunde Seite						CORTBD 6 W. gesunde Seite	
			Gesamtdichte	Trab. Dichte	Kortikale + subkortikale Dichte	Gesamtfläche	Trabekuläre Fläche	Kortikale + subkortikale Fläche	Dichte	Fläche
Gesamtdichte	Korrelation n. Pearson	-,310(*)	0,809(*)	0,730*	,503(*)	-0,149	-0,106	0,014	,447(*)	,542(*)
	Signifikanz (*)	0,027	0,000	0,000	0,000	0,301	0,464	0,922	0,001	0,000
	N	51	50	50	50	50	50	50	50	50
Trabekulär Dichte	Korrelation n. Pearson	-0,199	0,647(*)	0,760*	0,260	-0,099	-0,007	-0,077	0,129	0,219
	Signifikanz (*)	0,161	0,000	0,000	0,069	0,496	0,961	0,595	0,373	0,126
	N	51	50	50	50	50	50	50	50	50
Kortikalis und subkortikalis Dichte	Korrelation n. Pearson	-,406(*)	0,354(*)	0,278	,583(*)	-0,095	-0,020	-,295(*)	,291(*)	,431(*)
	Signifikanz (*)	0,003	0,012	0,050	0,000	0,513	0,893	0,038	0,041	0,002
	N	51	50	50	50	50	50	50	50	50
Gesamtfläche	Korrelation n. Pearson	-0,014	-0,196	-0,125	-0,269	,322(*)	,343(*)	-0,006	-0,183	-0,136
	Signifikanz (*)	0,922	0,172	0,386	0,059	0,023	0,015	0,969	0,203	0,345
	N	51	50	50	50	50	50	50	50	50
Trabekuläre Fläche	Korrelation n. Pearson	0,024	-,320(*)	-0,104	-0,191	,387(*)	,477(*)	-0,241	-0,252	-0,273
	Signifikanz (*)	0,888	0,023	0,474	0,184	0,005	0,000	0,091	0,077	0,055
	N	51	50	50	50	50	50	50	50	50
Kortikale und subkortikale Fläche	Korrelation n. Pearson	0,196	0,323(*)	0,000	-,296(*)	-0,123	-,335(*)	,673(*)	0,265	,286(*)
	Signifikanz (*)	0,168	0,022	0,998	0,037	0,395	0,017	0,000	0,063	0,044
	N	51	50	50	50	50	50	50	50	50
CORTBD Tag 0										
Dichte	Korrelation n. Pearson	-0,245	0,411(*)	0,215	,345(*)	-0,101	-0,133	0,047	,425(*)	,417(*)
	Signifikanz (*)	0,086	0,003	0,134	0,014	0,487	0,358	0,747	0,002	0,003
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Fläche	Korrelation n. Pearson	-0,262	0,514(*)	0,286*	,478(*)	0,028	0,029	-0,001	,558(*)	,612(*)
	Signifikanz (*)	0,067	0,000	0,044	0,000	0,845	0,843	0,997	0,000	0,000
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50

	CALCBD 6 Wochen frakturierte Seite bei -4%							CORTBD 6 W. frakt. -4%	
CALCBD Tag 0		Gesamtdichte	Trab. Dichte	Kortikale + subkortikale Dichte	Gesamt- fläche	Trabekuläre Fläche	Kortikale + subkortikale Fläche	Dichte	Fläche
Gesamtdichte	Korrelation n. Pearson	0,050	0,088	-0,143	-0,255	-,286(*)	0,108	-0,005	-0,022
	Signifikanz (*)	0,734	0,551	0,334	0,081	0,049	0,467	0,971	0,881
	N	48	48	48	48	48	48	48	48
Trabekulär Dichte	Korrelation n. Pearson	0,049	0,180	-0,129	-0,136	-0,140	0,031	0,073	-0,077
	Signifikanz (*)	0,742	0,222	0,381	0,358	0,342	0,834	0,621	0,605
	N	48	48	48	48	48	48	48	48
Kortikalis und subkortikalis Dichte	Korrelation n. Pearson	-0,055	-0,107	-0,002	-0,060	-0,043	-0,026	-0,067	0,103
	Signifikanz (*)	0,708	0,469	0,988	0,688	0,770	0,861	0,649	0,486
	N	48	48	48	48	48	48	48	48
Gesamtfläche	Korrelation n. Pearson	-,344(*)	-,362(*)	-0,185	0,254	0,251	-0,033	-0,065	-0,146
	Signifikanz (*)	0,017	0,011	0,207	0,081	0,086	0,823	0,662	0,321
	N	48	48	48	48	48	48	48	48
Trabekuläre Fläche	Korrelation n. Pearson	-0,261	-0,252	-0,087	,342(*)	,364(*)	-0,102	-0,012	-0,068
	Signifikanz (*)	0,073	0,084	0,558	0,017	0,011	0,488	0,934	0,648
	N	48	48	48	48	48	48	48	48
Kortikale und subkortikale Fläche	Korrelation n. Pearson	0,049	0,047	0,003	-0,109	-0,139	0,082	-0,146	-0,090
	Signifikanz (*)	0,743	0,749	0,983	0,459	0,345	0,580	0,321	0,544
	N	48	48	48	48	48	48	48	48
CORTBD Tag 0									
Dichte	Korrelation n. Pearson	-0,042	-0,100	-0,010	-0,079	-0,080	0,016	-0,077	0,082
	Signifikanz (*)	0,777	0,497	0,944	0,593	0,587	0,916	0,604	0,581
	N	48	48	48	48	48	48	48	48
Fläche	Korrelation n. Pearson	-0,123	-0,199	-0,122	-0,170	-0,176	0,040	-0,161	-0,007
	Signifikanz (*)	0,404	0,176	0,410	0,248	0,233	0,790	0,274	0,961
	N	48	48	48	48	48	48	48	48

		CALCBD 6 Wochen auf Frakturhöhe						CORTBD 6 W. auf Frakturhöhe	
CALCBD Tag 0		Gesamtdichte	Trab. Dichte	Kortikale + subkortikale Dichte	Gesamt- fläche	Trabekuläre Fläche	Kortikale + subkortikale Fläche	Dichte	Fläche
Gesamtdichte	Korrelation n. Pearson	0,146	0,182	0,028	-0,204	-0,180	-0,005	-0,048	0,031
	Signifikanz (*)	0,324	0,214	0,851	0,165	0,221	0,972	0,746	0,836
	N	48	48	48	48	48	48	48	48
Trabekulär Dichte	Korrelation n. Pearson	0,204	,364(*)	0,115	-0,164	-0,103	-0,108	0,021	-0,052
	Signifikanz (*)	0,164	0,011	0,437	0,264	0,488	0,464	0,887	0,728
	N	48	48	48	48	48	48	48	48
Kortikalis und subkortikalis Dichte	Korrelation n. Pearson	0,043	-0,099	0,203	-0,076	0,003	-0,173	-0,161	0,142
	Signifikanz (*)	0,771	0,503	0,167	0,606	0,981	0,240	0,274	0,335
	N	48	48	48	48	48	48	48	48
Gesamtfläche	Korrelation n. Pearson	-,288(*)	-0,206	-0,047	0,238	0,278	-0,157	-0,120	-0,197
	Signifikanz (*)	0,047	0,161	0,749	0,103	0,056	0,285	0,415	0,180
	N	48	48	48	48	48	48	48	48
Trabekuläre Fläche	Korrelation n. Pearson	-0,240	-0,191	-0,050	,295(*)	,328(*)	-0,156	-0,125	-0,133
	Signifikanz (*)	0,101	0,194	0,736	0,042	0,023	0,288	0,396	0,367
	N	48	48	48	48	48	48	48	48
Kortikale und subkortikale Fläche	Korrelation n. Pearson	-0,047	0,034	-0,101	0,005	-0,044	0,116	-0,056	-0,110
	Signifikanz (*)	0,753	0,821	0,495	0,972	0,768	0,432	0,705	0,457
	N	48	48	48	48	48	48	48	48
CORTBD Tag 0									
Dichte	Korrelation n. Pearson	0,020	-0,065	0,150	-0,063	-0,020	-0,086	-0,078	0,099
	Signifikanz (*)	0,892	0,660	0,308	0,671	0,893	0,561	0,596	0,505
	N	48	48	48	48	48	48	48	48
Fläche	Korrelation n. Pearson	-0,083	-0,218	-0,011	-0,098	-0,068	-0,049	-,308(*)	0,080
	Signifikanz (*)	0,573	0,136	0,941	0,507	0,648	0,739	0,033	0,587
	N	48	48	48	48	48	48	48	48

7.4 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, PD Dr. med. Wolfgang Lehmann, für die Überlassung des wissenschaftlichen Themas und die hervorragende Betreuung und Unterstützung in meiner klinischen sowie wissenschaftlichen Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Michael Amling danke ich für die Unterstützung durch die an seinem Institut durchgeführten Voruntersuchungen, die zu der Entwicklung des Themas beigetragen haben und die Möglichkeit der Nutzung des pQCTs in den Laboratorien seines Institutes.

Herrn Prof. Dr. Arndt Schilling danke ich insbesondere für die Hilfe bei der Auswertung der erhobenen Daten.

Ich danke der gesamten Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Rueger, die maßgeblich zum Erfolg dieser Studie durch die operative Versorgung und postoperative Betreuung der Patientinnen beigetragen haben.

Ich möchte Julia Bischoff für die Zusammenarbeit, die immer Spaß gemacht hat, im Rahmen dieser Studie danken.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern für ihre Geduld und moralische Unterstützung danken.

7.5 Curriculum vitae

Jan Philipp Kolb

Geboren am 23.01.1981 in Lübeck

Nationalität Deutsch

Ausbildung

Seit 1.8.2008 Assistenzarzt in der Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Zentrum für Operative Medizin, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Seit. 1.4.2010 auf Rotation in der Kinderorthopädie des Altonaer Kinderkrankenhauses.

Okt. 2001 bis Mai 2008 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Studium der Humanmedizin

30.4.2008 Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Note - gut – bestanden

19.2.2007 bis 27.1.2008 Praktisches Jahr

3.12.2007 bis 27.1. 2008 Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Hamburg,
3.Tertial: Chirurgie

1.10.2007 bis 26.11.2007 University of Capetown, Jooste Hospital, Südafrika,
3. Tertial: Chirurgie

11.6.2007 bis 30.9.2007 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,
2.Tertial: Wahlfach in der Abteilung für Unfallchirurgie

1.1.2005 bis 31.3.2005 Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Hamburg,
Wahlfach in der Abteilung für Unfallchirurgie

19.2.2007 bis 10.6.2007	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 1.Tertial: Abteilung für Innere Medizin in den Fachbereichen Onkologie und Gastroenterologie
September 2003	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
1993 bis 30.6.2000	Vincent Lübeck Gymnasium, Stade Abitur
1991 bis 1993	Orientierungsstufe am Hohenwedel, Stade
1987 bis 1991	Grundschule Bockhorsterweg, Stade
Praktische Erfahrungen wäh- rend des Studiums	
2.2.2006 bis 31.3.2006	University of Kentucky, USA, Famulaturen in den Fächern „Trauma Surgery“ und Kardiologie
22.8.2005 bis 23.9.2005	Praxis Prof. Mathey und Prof. Schofer, Hamburg, Famulatur im Fach der Kardiologie
1.3.2004 bis 2.4.2004	Elbeklinikum Stade, Stade, Famulatur in der Abteilung der Anästhesiologie und operativen Intensivmedizin
1.7.2000 bis 30.4.2001	Grundwehrdienst der Bundeswehr im Panzerbataillon 74 , Cuxhaven, Ausbildung zum Militärkraftfahrer der Klassen B und CE Förmliche Anerkennung für vorbildliche Pflichterfüllung

Hamburg, den

7.6 Kongressvortrag im Rahmen der Dissertationsarbeit

1. Kolb J, Schilling AF, Bischoff J, Amling M, Rueger JM, Lehmann W. Vitamin D und Calciumhaushalt bei distalen Radiusfrakturen. Deutscher Kongreß für Orthopädie und Unfallchirurgie; 21.-24. Oktober 2009, Berlin, Deutschland.
2. Kolb J, Schilling AF, Bischoff J, Amling M, Rueger JM, Lehmann W. Knochenstoffwechsel bei Frakturen des alten Menschen. 59. Jahrestagung 2010 der Norddeutschen Orthopädenvereinigung e.V.; 17-18. Juni 2010, Hamburg, Deutschland.

7.7 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittels nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgaben (Auflage und Jahr des Erscheiners), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den

Unterschrift:

.....