

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Osteologie und Biomechanik

Direktor: Prof. Dr. med. M. Amling

Diagnostische und histomorphometrische Analyse des Caput femoris

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Christian Ries
aus Münster

Hamburg 2010

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 28.01.2011

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, Vorsitzender: Prof. Dr. med. M. Amling

2. Gutachter: PD Dr. med. T. Schinke

3. Gutachter: PD Dr. med. A. Niemeier

1	Ziel der Arbeit.....	1
2	Einleitung.....	2
	2.1 Der Knochen.....	2
	2.1.1 Zelltypen des Knochengewebes.....	3
	2.1.2 Knochenentwicklung und Knochenformen.....	6
	2.1.3 Die Architektur des Lamellenknochens.....	7
	2.1.4 Knochenremodeling.....	9
	2.2 Hormonelle Regulation des Knochenstoffwechsels.....	10
	2.2.1 Vitamin D ₃ , Parathormon und Calcitonin.....	10
	2.2.2 Steroidhormone.....	12
	2.3 Störungen des Knochenstoffwechsels.....	14
	2.3.1 Osteoporose.....	14
	2.3.2 Vitamin D-Mangel: Rachitis und Osteomalazie.....	16
	2.3.3 Hyperparathyreoidismus und renale Osteopathie.....	18
	2.3.4 Hypoparathyreoidismus.....	19
	2.4 Das Hüftgelenk.....	20
	2.4.1 Anatomischer Aufbau.....	20
	2.4.2 Die physiologische mechanische Beanspruchung des Hüftgelenkes sowie des proximalen Femurs.....	22
	2.5 Die coxale Femurfraktur.....	25
3	Material und Methoden.....	27
	3.1 Die Kollektive.....	27
	3.2 Zuschnitt und Lagerung.....	29
	3.3 Histologie.....	31
	3.3.1 Entwässerung und Infiltration.....	31
	3.3.2 Polymerisation.....	31
	3.3.3. Anfertigung der histologischen Schnittpräparate.....	32
	3.3.4 Färbung der histologischen Schnitte.....	33
	3.4 Kontaktröntgen.....	36
	3.5 Histomorphometrische Analyse.....	37
	3.6 Statistische Auswertungen.....	38

4	Ergebnisse.....	39
4.1	Histomorphometrische Analyse des Kontrollkollektivs.....	40
4.1.1	Histomorphometrische Analyse des Caput femoris – Männer und Frauen im Vergleich.....	40
4.1.2	Altersassoziierter Knochenmasseverlust im Caput femoris - Männer und Frauen im Vergleich.....	43
4.1.3	Analyse des Mineralisationsgrades im Caput femoris – Männer und Frauen im Vergleich.....	45
4.1.4	Altersassoziierter Knochenmasseverlust innerhalb des Caput femoris.....	47
4.1.5	Korrelation zwischen Alter, BMI und BV/TV.....	50
4.2	Histomorphometrische Analyse des Frakturkollektivs.....	53
4.2.1	Altersassoziierter Knochenmasseverlust innerhalb des Frakturkollektivs.....	53
4.3	Histomorphometrische Analyse des Caput femoris – Kontroll- und Frakturkollektiv im interpositionellen Vergleich.....	54
4.3.1	Analyse der das Knochenvolumen beschreibenden Parameter.....	54
4.3.2	Analyse des Mineralisationsgrades von Kontroll- und Frakturkollektiv innerhalb der subchondralen Region.....	57
5	Diskussion.....	59
6	Zusammenfassung.....	68
7	Abkürzungsverzeichnis.....	69
8	Abbildungsverzeichnis.....	71
9	Tabellenverzeichnis.....	72
10	Literaturverzeichnis.....	73
11	Danksagung.....	84
12	Curriculum vitae.....	85
13	Eidesstattliche Erklärung.....	86

1 Ziel der Arbeit

Das durchschnittliche Alter der Gesellschaft wird sich auf Grund des immer größeren technischen Fortschritts auch im Bereich der Medizin sowie der besseren Präventions- und Therapiemöglichkeiten von Krankheiten, weiter erhöhen. Diese Präventions- und Therapiemaßnahmen zur Erkennung von Krankheiten und zur Senkung des Krankheitsrisikos sind in Anbetracht des demographischen Wandels unerlässlich und bedürfen einer stetigen Optimierung.

Die Mobilität und somit die Funktionalität des Bewegungsapparates hat in der heutigen Gesellschaft sowie aber auch für die allgemeine Lebensqualität eine besondere Bedeutung. Dabei stellt der alternde Knochen oftmals eine Schwachstelle dar.

Die coxale Femurfraktur ist eine der häufigsten Frakturen des Alters und wird in den kommenden Jahren sowohl auf gesundheitsökonomischer als auch auf medizinischer Ebene zunehmend zu einer Herausforderung.

Die alleinige Messung von laborchemischen Parametern genügt nicht, um beispielsweise ein erhöhtes Frakturrisiko aufzuzeigen [58]. Eine eindeutige Bestimmung der Qualität und Quantität des Knochens sowie des Mineralisationsgrades ist nur mit einer histomorphometrischen Analyse anhand einer Knochenbiopsie möglich [22]. Es handelt sich hierbei um ein invasives Verfahren, das es erlaubt, eine Aussage über das Vorliegen eines Knochenmasseverlustsyndroms mit einer daraus resultierenden Erhöhung des Frakturrisikos zu treffen.

Stellvertretend für das Collum femoris wurden in dieser Studie Capiti femores von Patienten mit einer coxalen Femurfraktur und von knochengesund Verstorbenen entnommen. Diese zwei Kollektive bildeten die Grundlage der vorliegenden Arbeit und dienten der diagnostischen und histomorphometrischen Analyse des Caput femoris.

Ziel der Studie war es, eine Aussage über die knöcherne Struktur und den Grad der Mineralisierung des Caput femoris zu erarbeiten und hierdurch prädisponierende knöcherne Faktoren für die Erhöhung des Frakturrisikos aufzudecken.

2 Einleitung

2.1 Der Knochen

Obwohl der Knochen als Grundbaustein des Skelettes einem rein mechanischen Gerüst gleich kommt, handelt es sich um ein komplexes Gebilde, welches weitaus mehr Aufgaben zu erfüllen hat als, die reine Stützfunktion. So bilden Knochen und Gelenkstrukturen gemeinsam den passiven Bewegungsapparat, und es entstehen knöcherne Wandstrukturen, welche den innerhalb dieser liegenden Organen Schutz bieten. Als Reservoir für Kalzium ist der Knochen maßgeblich an der Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase beteiligt. Auch wenn sich 99% des Kalziums im Knochen befinden und nur 1% im Blut und Gewebe, so findet zwischen diesen Bereichen ein kontinuierlicher Austausch statt. Eine weitere Aufgabe des Knochens ist die Blutbildung. Postnatal ist das sich innerhalb des Knochens befindliche rote Knochenmark fast ausschließlich der Ort der Hämatopoese.

Das Knochengewebe besteht aus zwei Hauptkomponenten. Dies sind zum einen verschiedene Zelltypen und zum anderen mineralisierte Extrazellulärmatrix (EZM), deren Hauptbestandteile Kollagenfibrillen (überwiegend Kollagen Typ 1) und die darin eingelagerten Hydroxylapatit-Kristalle sind. Zusätzlich finden sich kleinere Mengen von Proteoglykanen, verschiedene Glykoproteine sowie weitere anorganische Ionen. Dazu gehören beispielsweise Magnesium, Fluorid oder Karbonat. Diese spezifische Zusammensetzung der EZM verleiht dem Knochen seine Druck- und Zugfestigkeit gegenüber Biegebeanspruchungen. Kommt es dennoch zu einer Beschädigung, so gehört der Knochen zu denjenigen Geweben des Körpers, welche in der Lage sind, durch adäquate Neubildung von Knochengewebe zu einer Restitutio ad integrum zu führen.

2.1.1 Zelltypen des Knochengewebes

Innerhalb des Knochengewebes werden verschiedene Typen von Zellen unterschieden (Abb. 1), die für den gesamten An-, Ab- und Umbau des Knochens zuständig sind.

Osteoblasten (Abb. 1A) entwickeln sich aus Osteoprogenitorzellen, welche zuvor aus mesenchymalen Stammzellen hervorgegangen sind. Der Osteoblast hat die Aufgabe, Kollagen zu synthetisieren sowie die Mineralisation und den Osteoklastenhaushalt zu regulieren. Osteoblasten liegen den Knochenoberflächen, d.h. dem Inneren des Knochens oder außen unter dem Periost, perlschnurartig als einschichtige Lage auf. Hier lagern sie neue Knochenmatrix auf bereits vorhandene mineralisierte Matrix an. Da Kollagen eine geringe Affinität zu Kalzium besitzt werden zudem Proteine synthetisiert, welche die Einlagerung von Kalzium begünstigen. Hierzu gehören zum Beispiel Proteoglykane, Osteokalzin sowie Osteonektin [40]. Diese eigenständig produzierte noch nicht mineralisierte Schicht aus Kollagenfibrillen und nicht-kollagenen Proteinen ist das organisch-chemische Grundgerüst der neuen im Bau befindlichen Knochenlamelle und wird als Osteoid bezeichnet. Der Osteoblast verfügt über eine hohe Aktivität der alkalischen Phosphatase. Dieses Enzym ist für den Mineralisationsprozess von Bedeutung. Nach Fertigstellung der Knochenmatrix geht ein Großteil der Osteoblasten durch Apoptose zugrunde, ein Teil kehrt in den inaktiven Zustand zurück und ein weiterer Teil wird von mineralisierter Knochenmatrix umschlossen und eingemauert. Die so entstandenen, eingeschlossenen Osteoblasten werden als **Osteozyten** (Abb. 1C) bezeichnet.

Zwischen den Knochenlamellen befinden sich linsenförmige Lakunen, die fast vollständig durch die Zellkörper der Osteozyten ausgefüllt werden. Von den Lakunen zweigen zahlreiche Canaliculi ab, welche die Ausläufer der Osteozyten beherbergen. Diese sowohl senkrecht als auch parallel durch die Lamellen verlaufenden Kanälchen bilden ein, einem neuronalen Netzwerk vergleichbarem System, in dem alle Osteozyten durch Diffusion erreichbar sind. Es entsteht ein Netzwerk von interzellulärer Kommunikation, das für

die Mineralstoffhomöostase und Mechanotransduktion [63, 64, 104] bedeutsam ist.

Osteoklasten (Abb. 1B) hingegen sind mehrkernige Zellen, die sich aus denselben Vorläufern entwickeln wie die Blutmonozyten und bis zu zehn Zellkerne beinhalten können.

Aktive Osteoklasten liegen der mineralisierten Matrix direkt an und sind über Adhäsionsmoleküle wie Integrine fest mit der Oberfläche verbunden. Durch die von ihnen produzierte Salzsäure wird zunächst die Kalziummatrix aufgelöst. Die Zerlegung der organischen Matrix erfolgt schließlich durch lysosomale Enzyme, wie zum Beispiel Cathepsin K. Unterhalb des Osteoklasten bildet sich so eine Resorptionslakune (Howship-Lakune). Abschließend kommt es zur Endozytose der entstandenen Fragmente. Osteoklasten sind in der Lage 50 bis 70µm kompakten Knochen zu penetrieren und ein Volumen zu resorbieren, welches dem von 100 bis 1000 Osteoblasten produzierten Knochenvolumen entspricht [69].

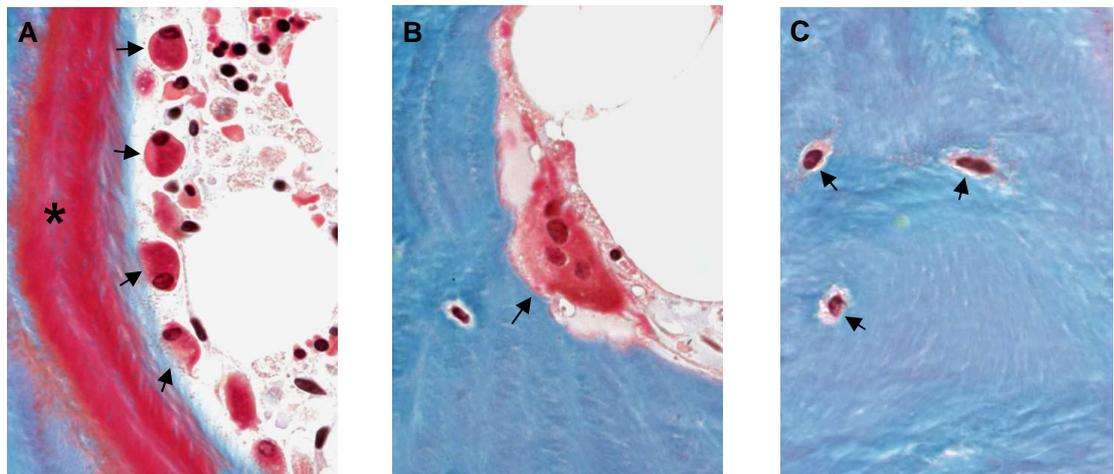


Abb. 1 Zelltypen des Knochengewebes. Nach Masson-Goldner gefärbte Histologie. Mineralisierter Knochen wird blau-türkis dargestellt.

(A) Die Osteoblasten [Pfeil] liegen der neu gebildeten unmineralisierten Knochenmatrix, dem Osteoid, hier rot gefärbt [Stern], perlschnurartig auf.

(B) Mehrkerniger Osteoklast [Pfeil], welcher direkt der mineralisierten Matrix anliegt und über Adhäsionsmoleküle fest mit der Oberfläche verbunden ist.

(C) Durch mineralisierten Knochen eingemauerte Osteoblasten werden als Osteozyten [Pfeil] bezeichnet.

Die Entstehung und Differenzierungskaskade der Osteoklasten wird durch Osteoblasten gesteuert. Diese sind durch die Sezernierung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen in der Lage, die Proliferation von

Osteoklastenvorläufern anzuregen. Des Weiteren kann es über den osteoklastären RANK-Rezeptor und den von Osteoblasten produzierten und sezernierten RANK-Liganden direkt zu Interaktionen kommen, wodurch die Fusion der Vorläuferzellen und die Reifung der Osteoklasten induziert werden. Osteoprotegerin (OPG) ist ein ubiquitär vorkommendes Molekül, das unter anderem auch von Osteoblasten gebildet wird und das diese Interaktionen im Gegenzug verhindern kann. Demnach kann eine Stimulation der Knochenresorption durch eine erhöhte osteoblastäre RANKL-Expression oder aber auch durch eine erniedrigte osteoblastäre OPG Expression hervorgerufen werden [60, 101].

Eine Hemmung der Osteoklastenaktivität wird durch das Hormon Calcitonin, welches in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird, erreicht. Durch Bindung des Hormons löst sich der Osteoklast von der Knochenmatrix und geht in einen ruhenden Zustand über.

Weitere Zellen, die im Knochen vorkommen, sind die so genannten **Bone lining cells**. Es handelt sich um umgewandelte Osteoblasten, die weiterhin in der Lage sind spezifische osteoblastäre Marker, wie Bonesialoprotein, Osteopontin, Osteonektin, alkalische Phosphatase sowie Rezeptoren für Parathormon, zu synthetisieren. Die Bone lining cells verweilen entlang der endostalen Oberfläche. Da sie eine wichtige Rolle im Rahmen der Initiierung des Knochenremodelings spielen, bilden sie mit dem Endost eine protektive Schicht für den Knochen,

2.1.2 Knochenentwicklung und Knochenformen

Bei der Entwicklung des Knochens wird die desmale, direkte Ossifikation von der chondralen, indirekten Ossifikation unterschieden.

Die desmale Osteogenese beginnt mit einer Kondensierung von Mesenchymzellen und einer starken Kapillarisation. Aus den Mesenchymzellen entwickeln sich Osteoblasten, die das Osteoid synthetisieren, welches nach anschließender Mineralisation zu verkalktem, faserreichem Bindegewebe wird. Dabei handelt es sich um Geflechtknochen. Beispiele für derartige Ossifikationen sind Teile des Schädeldaches und des Gesichtsschädels sowie die Klavikula.

Bei der chondralen Osteogenese differenzieren die Mesenchymzellen zuerst zu Chondroblasten, die eine Matrix aus hyalinem Knorpel aufbauen, welche später durch Knochen ersetzt wird. Die Ossifikation erfolgt nun um das Knorpelmodell herum (perichondral) sowie im Inneren des Modells (enchondral). Die perichondrale Knochenbildung ist eine desmale, direkte Ossifikation. Im Gegensatz dazu wird bei der enchondralen Ossifikation Knorpel abgebaut, um an seiner Stelle Knochen aufzubauen. Der Großteil des menschlichen Skeletts entwickelt sich durch diese indirekte Art der Ossifikation, welche charakteristisch für die Entwicklung langer und kurzer Röhrenknochen ist.

In der Regel wird der zunächst gebildete Geflechtknochen in den mechanisch stärker belastbaren und für das erwachsene Knochengewebe typischen Lamellenknochen umgebaut.

2.1.3 Die Architektur des Lamellenknochens

Der ausdifferenzierte Knochen des Erwachsenen besitzt eine lamellär organisierte EZM. Strukturell erfolgt eine Unterteilung des Knochengewebes in ein Schwammwerk aus feinen Knochenbälkchen, Spongiosa, und in eine oberflächliche Schicht dichteren Knochens, Kompakta (Kortikalis).

In der Spongiosa, welche das Innere des Knochens bildet, sind die Lamellen überwiegend parallel zur Trabekeloberfläche angeordnet. Die Verlaufsrichtung dieser spongiösen Trabekel ist den auf den Knochen einwirkenden Kräften angepasst. In den Spongiosamaschen befindet sich das Knochenmark.

Der kortikale Knochen macht 75% des gesamten Knochenvolumens aus [39]. Im Vergleich zum Volumen ist der Oberflächenanteil des trabekulären Knochens jedoch viel größer. Die Spongiosa, deren metabolischer Anteil am Knochenstoffwechsel zehnfach höher ist [39], besitzt einen Oberflächenanteil von etwa 80%, macht aber lediglich ca. 20% der Knochenmasse aus [55]. Durch diese Konstruktion wird eine hohe Stabilität bei geringer Masse erreicht.

Innerhalb der Kompakta befinden sich Osteone (Havers-Systeme), die aus einem zentral gelegenen Kanal (Havers-Kanal) und aus 5-20 konzentrisch um diesen Kanal angeordneten Knochenlamellen bestehen (Abb. 2). Der Havers-Kanal enthält einige Kapillaren sowie einzelne Nervenfasern und wird von Endost ausgekleidet.

Die Kollagenfibrillen innerhalb der Osteon-Lamellen verlaufen in Schraubentouren, deren Drehrichtung von einer zur anderen Lamelle wechselt. Die Steigungswinkel der Fibrillen unterscheiden sich. Durch die zirkulär und longitudinal verlaufenden Fibrillen entsteht eine Zug- und Druckfestigkeit des Gebildes.

Die Osteone und somit auch die Havers-Kanäle sind in Längsrichtung zur Oberfläche angeordnet. Querverlaufende Volkmann-Kanäle (Canales perforantes) verbinden das Gefäßsystem der Havers-Kanäle untereinander. Die Räume zwischen den einzelnen Osteonen werden durch Schaltlamellen

gefüllt. Dabei handelt es sich um Reste alter Osteone, welche Ausdruck des stetigen Knochenumbaus sind.

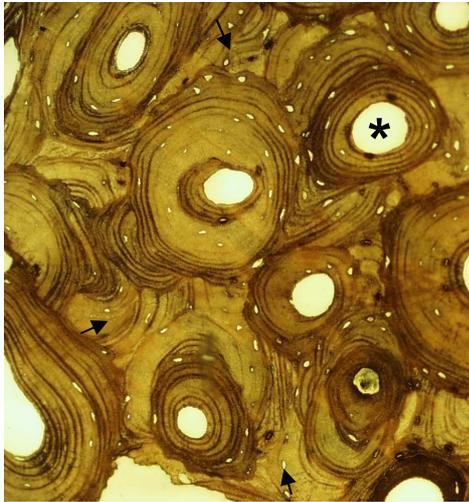


Abb. 2 Histologische Darstellung von Lamellenknochen (Versilberung). Die zentral gelegenen Havers-Kanäle [Stern] werden von konzentrisch angeordneten Lamellen umschachtet. Zwischen den Osteonen befinden sich Schaltlamellen [Pfeil], Reste alter Osteone, welche durch steten Knochenumbau entstanden sind.

Nach Außen wird dieser Verbund an Osteonen zirkulär von Generallamellen und vom Periost umgeben. Durch Bündel von Kollagenfibrillen (Sharpey-Fasern) ist das Periost fest mit der Kompakta verankert.

2.1.4 Knochenremodeling

Der menschliche Knochen befindet sich in einem stetigen Umbauprozess. Die funktionelle Anpassung an neue Belastungsbedingungen, der Aufbau von Knochen nach Frakturen sowie die Aufrechterhaltung der Kalzium- und Phosphathomöostase des Organismus sind Bereiche, welche durch das Knochenremodeling abgedeckt werden [17, 112]. Osteoklasten und Osteoblasten führen den Ab- und Aufbau zeitlich und räumlich koordiniert durch und erfüllen dadurch die beschriebenen Aufgaben [83].

Die Balance zwischen diesen beiden Prozessen zu erhalten, ist enorm wichtig. Während Gendefekte der Knochenbildenden Osteoblasten zu einer verzögerten Knochenentwicklung und einer Osteoporose führen, kommt es bei einer Mutationsbedingten Inaktivierung der Knochenresorbierenden Osteoklasten zu einer Osteopetrose [46, 106]. Ein wichtiges Regulativ für den ausgeglichenen Umbau des Knochens ist die mechanische Beanspruchung, wobei den Osteozyten die Rolle als Mechanosensoren zukommt [63, 104]. Die Signale werden dann an die im Endost liegenden Bone lining cells weitergegeben [72]. Betrachtet man kortikalen und trabekulären Umbau gemeinsam, so werden jährlich etwa 5-15% des Knochens durch kontinuierliche Umbauprozesse erneuert [40]. Somit kommt es innerhalb von etwa 10 Jahren zu einer vollständigen Sanierung des gesamten Skeletts [39]. Während des Wachstumsprozesses überwiegt die Knochenformation gegenüber der Resorption, mit der Folge einer Knochenexpansion. Der dynamische Prozess des Knochenremodelings wird zwischen der Pubertät und dem Ausfall der Gonadenfunktion im höheren Alter weitestgehend konstant gehalten [31]. Im höheren Lebensalter kommt es hingegen zu einer übersteigerten Knochenresorption, welche eine Reduktion der Knochenmasse nach sich zieht [69].

2.2 Hormonelle Regulation des Knochenstoffwechsels

Auch wenn der eigentliche Auf- und Abbau des Knochens durch die Osteoblasten und Osteoklasten vollzogen wird, existieren Mechanismen, welche die Aktivität der entsprechenden Zellen und den Mineralisationsgrad des Knochens regulieren. Hauptsächlich handelt es sich hierbei um Hormone wie Vitamin D₃, Parathormon, Calcitonin und Steroidhormone.

2.2.1 Vitamin D₃, Parathormon und Calcitonin

Als Hauptreservoir von Kalzium kommt dem Knochen eine übergeordnete Rolle in Bezug auf die Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase des menschlichen Organismus zu. Das Funktionsspektrum von Kalzium ist vielfältig. So fungiert es zum Beispiel als Transmitter, sorgt für eine adäquate Funktion von Nerven und Muskeln und greift in die Kaskade der Blutgerinnung unterstützend ein.

Der Normbereich des Kalziums im Serum liegt zwischen 2,1 – 2,6 mmol/l (Normwerte Klinische Chemie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf). Die Einhaltung der Grenzen des Normbereichs von Kalzium wird durch die Hormone Vitamin D₃, Parathormon und Calcitonin bewerkstelligt und bei Abweichungen durch intestinale und renale Kalziumrückresorption sowie Kalziummobilisierung aus dem Knochen modellierend beeinflusst.

Vitamin D₃ (Cholecalciferol) wird einerseits aus 7-Dehydrocholesterol unter UV-Lichteinwirkung in der Haut gebildet oder direkt mit der Nahrung aufgenommen. Im Anschluss erfolgt der Transport zur Leber, wo es durch Hydroxylierung zu 25-Hydroxycholecalciferol wird. Durch eine weitere 1 α -Hydroxylierung in der Niere wird das biologisch sehr aktive 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol) synthetisiert. Dieser letzte Schritt in der Niere wird regulativ durch die Phosphat- und Parathormonkonzentration im Serum beeinflusst. Ist der Phosphatspiegel erniedrigt und Parathormon erhöht, so wird vermehrt Calcitriol gebildet und umgekehrt. Calcitriol selbst fördert die intestinale Resorption von Kalzium und Phosphat, steigert die

Reabsorption von Kalzium in den Nieren und erhöht die Knochenresorption durch Stimulierung der Osteoklasten und Rekrutierung von Präosteoklasten am Knochen. Durch die resultierende Erhöhung der Kalziumkonzentration kommt es im Anschluss zu einer indirekten Reduktion der Parathormonsekretion [49]. Des Weiteren beeinflusst Calcitriol die Immunmodulation in dem es zum Beispiel die Synthese von Interleukin 1 durch Monozyten anregt oder die Interleukin 2- Produktion durch Leukozyten inhibiert.

Das in den Epithelkörperchen der Nebenschilddrüse aus den Vorstufen Präpro- und Präparathormon synthetisierte **Parathormon** (PTH) steht physiologischerweise über eine negative feed-back-Regulation mit der Serumkalziumkonzentration in Beziehung. Es handelt sich um eine gegenläufige Veränderung beider Größen, d.h. bei niedrigem Kalziumspiegel wird dieser über Rezeptoren in der Nebenschilddrüse registriert [13] und infolgedessen Parathormon sezerniert. Dies bewirkt in der Niere eine vermehrte Phosphatausscheidung bei gleichzeitiger Reabsorption von Kalzium. Der daraus resultierende niedrige Phosphatspiegel bedingt die Aktivierung der renalen 1α -Hydroxylase, so dass vermehrt Calcitriol synthetisiert wird. Zudem wird die Knochenresorption durch Stimulation der Osteoklasten gesteigert, wobei es unter physiologischen PTH-Konzentrationen nicht zu einer negativen Kalziumbilanz des Knochens kommt. Bei pulsatil appliziertem PTH ist eine osteoanabole Wirkung zu beobachten [21, 48].

Calcitonin, welches in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird, ist ein Peptidhormon, das ebenfalls mit in den Knochenmetabolismus und die Kalziumhomöostase eingreift [73, 113]. Die Sekretion des Hormons wird über die Kalziumkonzentration im Serum gesteuert, wobei hohe Spiegel diese steigern und umgekehrt. Calcitonin selbst bewirkt eine Hemmung der Osteoklasten und fördert die Mineralisation des Knochens [20, 42]. Zudem kommt es zu einer gesteigerten Kalzium- und Phosphatausscheidung in den Nieren. Für diagnostische Zwecke kann Calcitonin als Tumormarker beim medullären Schilddrüsenkarzinom herangezogen werden.

2.2.2 Steroidhormone

Verschiedene Steroidhormone haben einen bedeutenden Einfluss auf die Quantität und Qualität des Knochens. Charakteristisch für alle Hormone dieser Klasse ist ihre gute Fettlöslichkeit, bedingt durch die Grundstruktur des Cholesterins. Durch diese kann die Passage über die Zellmembran ohne Transporter vollzogen werden. Nach Bindung an einen intrazellulär gelegenen Rezeptor erfolgt die Gentranslation in die benötigten Proteine.

Die in der Nebennierenrinde, unter ACTH (adrenocorticotropes Hormon) Stimulation, produzierten und sezernierten **Kortikosteroide** wirken in physiologischen Konzentrationen sowohl osteoanabol als auch osteokatabol. Ein endogen, zum Beispiel durch ein Mikroadenom des Hypophysenvorderlappens, demnach zentral induzierter Hyperkortisolismus (Morbus Cushing) führt zur Entwicklung einer Osteoporose. Gleiches kann auch durch ein exogen (iatrogen) bedingtes Cushing-Syndrom durch Langzeittherapie mit Glukokortikosteroiden oder ACTH ausgelöst werden. Hervorgerufen wird dies vornehmlich durch eine Glukokortikosteroid-bedingte Reduktion der Knochenformation aufgrund einer reduzierten Lebensspanne von Osteoblasten und Osteozyten [44]. Zudem kommt es zu einer Steigerung der Knochenresorption durch die Osteoklasten [102]. Mit Hilfe einer humanen Zellkultur konnte eine dosisabhängige Reduktion von OPG, sowie eine erhöhte RANKL Expression durch Glukokortikosteroide nachgewiesen werden [103], wodurch sich die vermehrte Resorption unter anderem erklären lässt. Die durch den Hyperkortisolismus bedingte Reduktion der Sexualsteroidhormonsynthese führt zudem zu einer Supprimierung der Osteoblastenaktivität und ihrer Syntheseleistung [27] sowie zu einer gesteigerten Knochenresorption [81].

Die Cushing-Schwelle liegt bei einer gesteigerten Zufuhr von über 7,5mg Prednisolon pro Tag oder der bioäquivalenten Menge eines anderen Glukokortikosteroids.

Neben den Corticosteroiden spielen die **Sexualsteroidhormone** Östrogen und Testosteron eine wesentliche Rolle.

Das Enzym Aromatase, welches in Ovar, Hoden, Fett- und Knochenzellen vorkommt, bildet aus Androstendion und Testosteron Östrogene. Östradiol besitzt hiervon die stärkste biologische Aktivität. Hypothalamus und Adenohypophyse steuern über GnRH (Gonadotropes-Releasing-Hormon), FSH (Follikelstimulierendes-Hormon) und LH (Luteinisierendes-Hormon) die Produktion und Sekretion der Östrogene. Die Östrogenkonzentration steuert über einen negativen feed-back Mechanismus diese Regelzentren indem sie diese stimuliert oder inhibiert.

Osteoblasten verfügen über Östrogenrezeptoren [34], welche stimulierend auf die Synthese von Matrixproteinen wirken. Zudem kommt es zu einer direkten Inhibierung der Osteoklasten [80]. Eine erhöhte Knochenformation auf mechanische Belastung, welche als physiologische Reaktion bei eugonader Stoffwechsellage vorzufinden ist, bleibt bei einer Östrogenmangelsituation aus [65]. Diese Beobachtung erlaubt den Rückschluss, dass Östrogen am Knochen sowohl eine anabole wie auch antikatabole Wirkung besitzt. Kommt es im Rahmen der Menopause bei Frauen zum konsekutiven Östrogenmangel, so kann hieraus durch verstärkten Knochenabbau die Entstehung einer Osteoporose begünstigt werden.

Testosteron, dessen biologisch wirksamste Form das 5-a-Dihydrotestosteron darstellt, besitzt ebenfalls Rezeptoren auf Osteoblasten und zeigte eine osteoanabole Wirkung [7]. Der exakte Wirkmechanismus auf die Zelltypen des Knochens ist im Einzelnen jedoch noch nicht abschließend geklärt.

Sowohl Testosteron als auch Östrogen wirken entscheidend an dem Wachstumsschub während der Adoleszenz mit, inklusive des Epiphysenfugenschlusses sowie der Steigerung der Knochenmasse bis zu ihrem Maximum.

2.3 Störungen des Knochenstoffwechsels

2.3.1 Osteoporose

Die WHO definiert die Osteoporose als eine „systemische Erkrankung des Skelettsystems mit Verringerung der Knochenmasse und Veränderung der Mikroarchitektur des Knochengewebes sowie einer daraus folgenden Erhöhung der Knochenbrüchigkeit und Zunahme des Frakturrisikos“ [109]. Durch die gestiegene Lebenserwartung in der westlichen Welt ist die Osteoporose heute eine der zehn häufigsten Erkrankungen und stellt auf Grund der osteoporoseassoziierten Frakturen sowohl eine klinische als auch gesundheitsökonomische Herausforderung dar. Weltweit sind mehr als 45 Millionen Patienten betroffen, deren Frakturhäufigkeit bei weitem die kombinierte Inzidenz von Mammakarzinom, Schlaganfall und Myokardinfarkt übertrifft [105]. Lange Zeit erfolgte eine Unterteilung in Typ 1, menopausal bedingte Östrogenmangel-Osteoporose und in Typ 2, Kalziummangel-assoziierte senile Osteoporose. Diese auf den Beobachtungen des amerikanischen Endokrinologen Fuller Albright [2] und des englischen Chirurgen Sir Astley Cooper [23] basierende Unterteilung ist durch aktuelle Vorstellungen ersetzt worden. Heutzutage wird von einem multikausalen Prozess ausgegangen, in welchem verschiedene pathogenetische Mechanismen zusammenwirken und einen Verlust an Knochenmasse und knöcherner Mikroarchitektur hervorrufen [91].

Obwohl die fein abgestimmte Balance zwischen osteoklastärer Resorption und osteoblastärer Formation die Knochenmasse zwischen Pubertät und Ausfall der Gonadenfunktion weitestgehend konstant hält, nimmt die Knochenmasse des Erwachsenen in einer Größenordnung von bis zu 1,5% pro Jahr ab [88, 93]. Diesen Prozess bezeichnet man als Altersatrophie. Kommt es jedoch zu einer Dysbalance innerhalb des Knochenumbaus durch vermehrte Knochenresorption (high-turnover) oder verminderte Knochenformation (low-turnover) so entsteht eine in jedem Fall negative Bilanz des Umbauprozesses und somit eine Osteoporose.

Sowohl der Mineralisationsgrad des Knochengewebes als auch die Knochendichte können ermittelt werden. Ein mit Hilfe der Dual-Energy X-Ray Absorptiometrie (DXA) erhobener Messwert spiegelt die Knochendichte wider und wird im Anschluss einem Normwert (t-score) eines Vergleichskollektivs junger Menschen gegenübergestellt. Weicht der Messwert um eine bis zweieinhalb Standardabweichungen (-1 bis -2,5 SD) nach unten vom Normwert ab, liegt eine Osteopenie vor. Bei der Osteopenie handelt es sich um eine Rarefizierung des Skeletts, d.h. eine Verminderung, jedoch keine qualitative Veränderung der normalen Knochensubstanz. Sinkt der Wert unter die zweieinhalbfache Standardabweichung spricht man von einer Osteoporose, treten zudem eine oder mehrere Frakturen auf, von einer schweren Osteoporose [110].

Auf Grund der multifaktoriellen Genese der Osteoporose ist eine eindeutige Einteilung des Entstehungsmechanismus in primär und sekundär schwierig und je nach Literatur unterschiedlich gelöst. Die postmenopausale (Typ 1) und senile (Typ 2) Osteoporose lassen sich nicht scharf voneinander trennen, allerdings fallen 95% der Osteoporosefälle in diese Kategorie. Beim Typ 1 kommt es durch Östrogenmangel zu einer reduzierten Osteoklastenhemmung und hierdurch zu einer gesteigerten Knochenresorption, welche vor allem die Spongiosa betrifft. Charakteristisch hierfür sind Wirbelkörperfrakturen. Mangelernährung, intestinale Resorptionsstörungen etc. wirken sich auf die Kortikalis aus und erhöhen somit das Frakturrisiko. Als Beispiele seien hier Frakturen des coxalen Femurs und des Radius genannt, die im Rahmen der senilen Osteoporose eine große Rolle spielen.

Sekundäre Osteoporosen durch generalisierte Stoffwechselstörungen wie beispielsweise dem Cushing-Syndrom, durch längere Immobilität bei älteren Patienten oder lokale Knochenmasseverluste durch Entzündungen, Tumoren und bei der Sudeck'schen Dystrophie (CRPS Typ I) sind differentialdiagnostisch vom Typ 1 und 2 abzugrenzen.

Generell gilt, je mehr Faktoren nebeneinander vorliegen, desto höher ist das Risiko, eine Osteoporose zu entwickeln.

2.3.2 Vitamin D-Mangel: Rachitis und Osteomalazie

Obwohl die einzelnen Zelltypen des Knochens intakt sind, ist die Mineralisierung der vorgebildeten Knochenmatrix bei Rachitis und Osteomalazie gestört. Kompensatorisch kommt es zu einer Überproduktion von Grundsubstanz (Osteoid), welche jedoch keine mechanische Festigkeit besitzt. Diese Prozesse spielen sich am wachsenden Skelett hauptsächlich im Bereich der Epiphysenfugen ab, was teilweise massive Deformierungen des Knochens zur Folge hat. Im Kindesalter kommt es hierdurch zur charakteristischen Ausprägung der Rachitis mit säbelförmiger Verbiegung der langen Röhrenknochen (O- oder X-Beine), Auftreibungen der distalen Epiphysenfugengegend, Auftreibungen an der costalen Knorpel-Knochen-Grenze (Rachitischer Rosenkranz) sowie einer weichen occipitalen Kalotte (Kraniotabes).

Beim Skelett des Erwachsenen manifestiert sich die mangelnde Mineralisation vor allem in einem generalisierten Knochenschwund. An Stellen, an denen ein Missverhältnis zwischen mechanischer Beanspruchung und mechanischer Festigkeit vorherrscht, befinden sich so genannte Looser Umbauzonen. Hierbei handelt es sich um Knochenremodeling auf Grund von Ermüdungsbrüchen der Knochengrundsubstanz. Durch die multiple vorhandenen Looser Umbauzonen kann es ebenfalls zur Ausbildung von Deformitäten kommen. Das Krankheitsbild hat beim Erwachsenen im Gegensatz zum Kind ein anderes Erscheinungsbild und wird als Osteomalazie bezeichnet. Charakteristisch sind generalisierte Schmerzen des gesamten Skeletts, Wirbel- (Fischwirbel), sowie Beckendeformitäten (Kartenherzbecken).

Ursache für die inadäquate Mineralisation der Knochenmatrix ist ein Mangel oder ein fehlerhafter Metabolismus von Vitamin D₃ und Phosphat. Gründe für eine erniedrigte Konzentration von Vitamin D₃ können vielfältig sein, beispielhaft sollen hier eine mangelnde Sonnenlichtexposition (UV-B-Strahlung), Malabsorptionssyndrome durch Magenresektion [107] oder intestinale Resorptionsstörungen [45] sowie ein defekter renaler Vitamin D₃ - Metabolismus bei Niereninsuffizienz genannt werden. Nierenerkrankungen

können ebenfalls einen Mangel an Phosphat begründen, wenn sie mit einer gestörten Phosphatreabsorption einhergehen.

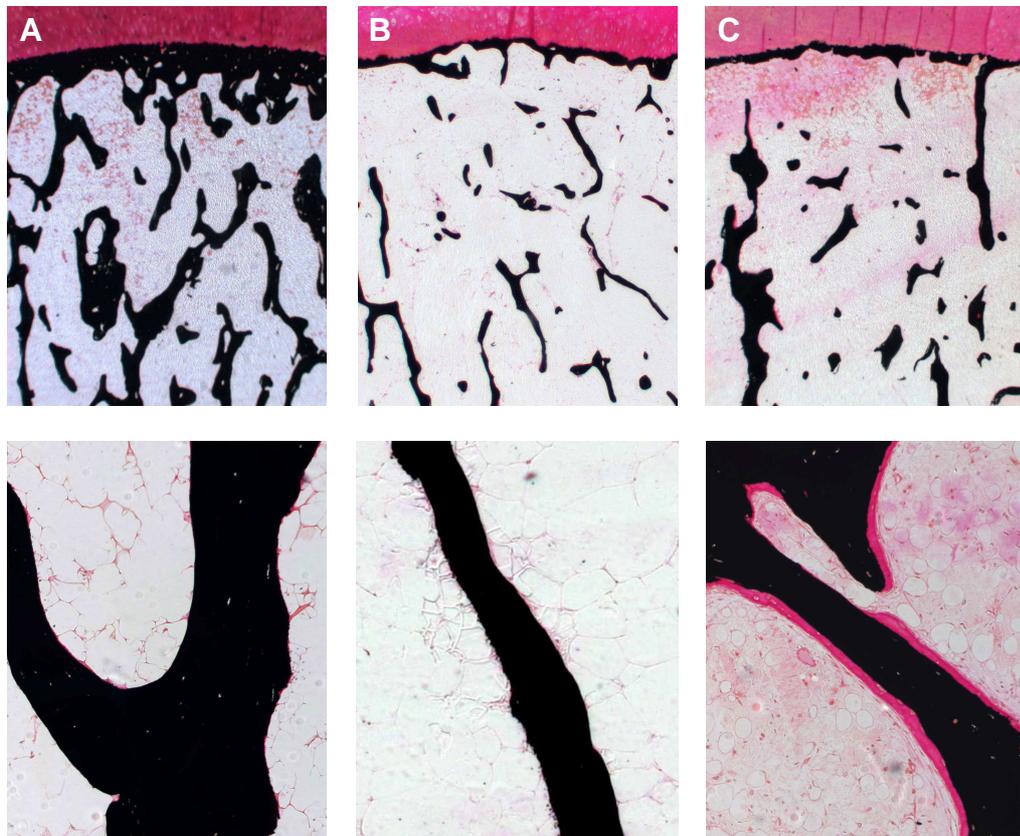


Abb. 3 Nach von Kossa/ van Gieson gefärbte Knochenproben des Caput femoris. Mineralisierter Knochen ist schwarz dargestellt. Der im oberen Bildteil rot gefärbte Bereich ist hyaliner Gelenkknorpel.

(A) Der Knochen ist gut mineralisiert und strukturell kompakt. Es handelt sich um einen gesunden Knochen.

(B) Die Rarefizierung der trabekulären Strukturen bei erhaltener Qualität des Knochens beschreibt das Bild der Osteoporose.

(C) Auf Grund einer mangelnden Mineralisation der Knochenmatrix kommt es zur Ausprägung der Osteomalazie/ Rachitis. Dies kann mit einer Abnahme der Knochenquantität einhergehen.

Zur Veranschaulichung der interindividuellen Unterschiede von Knochenmasse und des Grades der Knochenmineralisation werden in Abb. 3 Knochenproben eines Osteoporose- und eines Osteomalaziepatienten gesundem Knochen gegenübergestellt.

2.3.3 Hyperparathyreoidismus und renale Osteopathie

Beim **primären Hyperparathyreoidismus** handelt es sich um eine primäre Erkrankung der Nebenschilddrüse, welche in 80% der Fälle durch ein solitäres Adenom hervorgerufen wird. Durch die autonome Sezernierung von Parathormon werden die ossäre Kalzium-Mobilisierung, die intestinale, Calcitriol vermittelte Kalzium-Absorption sowie die tubuläre Kalzium-Reabsorption in den Nieren gesteigert. Charakteristischerweise kommt es durch Ausfällung von Kalziumphosphat oder -oxalat zu einer Nephrolithiasis in Kombination mit ossären Veränderungen und gastrointestinalen Symptomen. Die knöcherne Beteiligung beruht auf der durch PTH induzierten Vermehrung der Osteoklastenaktivität, reaktiv auch der der Osteoblasten, wobei es zu einer negativen Bilanz zwischen Resorption und Formation kommt.

Regellose Entkalkungen des Skeletts, Verdünnung der Kortikalis und Zystenbildungen mit Einblutungen (so genannte braune Tumore) prägen im Extremfall das typische Bild der Osteodystrophia fibrosa generalisata. Gastrointestinale Manifestationen können Ulzera sein, welche durch die Hyperkalzämie bedingte Hypergastrinämie und den dadurch verursachten Anstieg von Salzsäure verursacht werden. Häufiger treten jedoch Appetitlosigkeit, Übelkeit und Obstipation auf.

Eine verminderte Kalziumaufnahme sowie verringerte alters- oder krankheitsbedingte intestinale Kalziumresorption können ebenso wie ein Vitamin-D₃-Defizit zu einem Anstieg von PTH führen [4]. Da Calcitriol nicht nur für eine optimale Kalzium- und Phosphataufnahme aus dem Darm essenziell ist, sondern darüber hinaus einen inhibitorischen Effekt auf die Parathormonsynthese hat, existiert hier ein dualer Regelkreis, der zu einem **sekundären Hyperparathyreoidismus** führen kann [66]. Neben dieser enteralen Genese durch Malassimilation mit verminderter Kalziumresorption beim Nierengesunden kann auch bei chronischer Niereninsuffizienz ein sekundärer Hyperparathyreoidismus entstehen. Ist dies der Fall, spricht man von **renaler Osteopathie**. Die Stimulation der PTH- Sekretion hat hier verschiedene Ursachen. Erstens führt die herabgesetzte gastrointestinale

Kalziumabsorption mit Senkung des ionisierten Kalziums zur Steigerung und zweitens werden die Epithelkörperchen durch die Hyperphosphatämie direkt zur PTH- Sekretion angeregt. Ein dritter Aspekt ist der, dass die Hyperphosphatämie in der Niere die Umwandlung des 25-Hydroxycholecalciferols in das aktive 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibiert. Dadurch nimmt der supprimierende Effekt des Calcitriols auf die Biosynthese und die Sekretion von PTH in den Nebenschilddrüsen ab. Die Steigerung des Kalzium-Phosphatproduktes begünstigt extraossäre Verkalkungen, welche bevorzugt am Knorpel von Knie-, Radioulnar-, Ellenbogen- und Schultergelenk zu finden sind.

2.3.4 Hypoparathyreoidismus

Der Hypoparathyreoidismus beschreibt einen Mangel an PTH, hervorgerufen durch eine Unterfunktion der Nebenschilddrüse bzw. der Epithelkörperchen. Die Ätiologie dieses Krankheitsbildes kann unterschiedlich sein, wobei die häufigste Ursache eine accidentielle Resektion der Epithelkörperchen im Rahmen einer Thyroidektomie ist [85]. Seltener, aber ebenfalls möglich, ist eine idiopathische Genese beispielsweise durch eine Autoimmunerkrankung oder durch das Di-George-Syndrom, bei dem unter anderem eine Aplasie von Nebenschilddrüse und Thymus vorliegt.

Hypokalzämie, Hypomagnesämie sowie Hyperphosphatämie in Verbindung mit einer erniedrigten PTH-Konzentration beschreiben die typische Serumkonstellation. Das Leitsymptom des Hypoparathyreoidismus ist die hypokalzämische Tetanie. Auf osteologischer Ebene sind auf Grund des PTH-Mangels sowohl Knochenresorption als auch Knochenformation herabgesetzt. Durch den erniedrigten Knochenumsatz kann es zur Osteoporose sowie zur Osteomalazie kommen [31].

2.4 Das Hüftgelenk

2.4.1 Anatomischer Aufbau

Die Bewegung der unteren Extremität gegenüber dem Rumpf wird durch das Hüftgelenk ermöglicht. Es handelt sich um ein Nussgelenk, eine Sonderform des Kugelgelenks, dessen Drehpunkt im Zentrum des Caput femoris liegt.

Das kugelförmige Caput femoris bildet gemeinsam mit dem Acetabulum und dem Lig. transversum acetabuli die Gelenkkörper des Hüftgelenks. Das aus Faserknorpel bestehende Labrum acetabuli ist ringförmig angeordnet. Hierdurch liegt mehr als die Hälfte des Caput femoris innerhalb der knöchernen bindegewebigen Gelenkpfanne. Die artikulierende Gelenkfläche, die Facies lunata, ist mit hyalinem Knorpel bedeckt und stellt den Punkt der Kraftübertragung dar. Das vom Zenit des Caput femoris zur Incisura acetabuli ziehende Lig. capitis femoris spielt vor der Pubertät eine wichtige Rolle für die Blutversorgung des Caput. Der Ramus acetabularis aus der Arteria circumflexa femoris medialis und der Arteria obturatoria obliteriert jedoch. Mechanische Aufgaben werden von diesem Ligament nicht übernommen.

Die Gelenkkapsel entspringt am Pfannenrand, inseriert ventral an der Linea intertrochanterica und dorsal proximal der Crista intertrochanterica. Die Epiphysenfuge liegt somit intracapsulär.

Die Bandsicherung des Hüftgelenkes erfolgt durch die Ligg. iliofemorale, ischiofemorale und pubofemorale. Es handelt sich hierbei um die widerstandsfähigsten Bänder des Körpers.

Dem Caput femoris schließt sich das Collum femoris an. Dies ist Teil der Diaphyse und setzt sich vom Corpus femoris durch den Trochanter major mit der Fossa trochanterica, ventral durch die Linea intertrochanterica, dorsal durch die Crista intertrochanterica sowie den Trochanter minor ab. Das Collum femoris ist gegenüber dem Corpus um etwa 12° antevertiert. Dies hat funktionelle Bedeutung, da es eine Flexion von über 90° ermöglicht, ohne dass der Schenkelhals vorne am Pfannendach anstößt.

Corpus und Collum stehen abgewinkelt zueinander und bilden den Centrum-Collum-Diaphysenwinkel (CCD), wobei das Zentrum dasjenige des Caput femoris beschreibt. Der CCD-Winkel unterliegt einer altersabhängigen Veränderung. Er beträgt gegen Ende des 2. Lebensjahres 150° und im höheren Alter 120° . Durchschnittlich liegt im Erwachsenenalter ein Winkel von 126° vor.

2.4.2 Die physiologische mechanische Beanspruchung des Hüftgelenkes sowie des proximalen Femurs

Um die mechanische Beanspruchung von Hüftgelenk und proximalem Femur nachvollziehen zu können, muss man ihre Biomechanik verstehen.

Die Geometrie des proximalen Femurendes, d.h. vor allem der CCD-Winkel, ist ausschlaggebend für Größe und Richtung der Resultierenden und somit für die Beanspruchung im Hüftgelenk. Körperlast und Muskelkraft sind hierbei entscheidend beeinflussende Faktoren (Abb. 4).

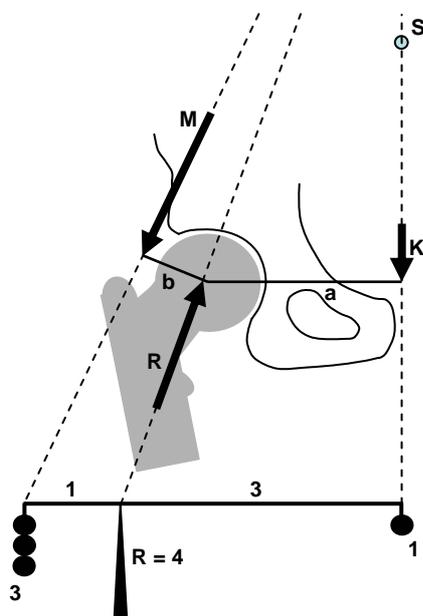


Abb. 4 Skizze: Belastung im Hüftgelenk (modifiziert nach: Debrunner AM: Orthopädie und orthopädische Chirurgie; 4. Auflage). Über die Abduktoren [M] der Hüftmuskulatur wird das Körpergewicht [K], das am Schwerpunkt [S] über dem Hüftgelenk wirkt im Gleichgewicht gehalten. Daraus ergibt sich die auf das Gelenk resultierende Druckkraft [R]. Auf Grund der Asymmetrie der Hebelarme [a] und [b] erreicht die Resultierende [R] ein Vielfaches des eigentlichen Körpergewichts und ist somit maßgeblich für die Belastung des Gelenks von Bedeutung.

Die Druckverteilung im Hüftgelenk ist zudem abhängig von der Lokalisation des Pfannenerkers. Je näher sich die Resultierende an diesem befindet, desto größer wird dort der spezifische Druck. Ebenfalls von Bedeutung ist das genau konzentrisch in die Pfanne passende Caput femoris, was als Kongruenz des Gelenks bezeichnet wird.

Während des normalen Ganges erzeugt die Summe aus Belastung von Körpergewicht und Abduktoren einen Nettostressgradienten von leichter Druckbelastung im superolateralen Kortex des Schenkelhalses bis hin zu einer hohen Druckbelastung im inferio-medialen Kortex [67]. Dies erklärt die Asymmetrie der Kortextstärke im Schenkelhalsquerschnitt. Bei Frauen der achten Lebensdekade liegt die Stärke des inferio-medialen Kortex durchschnittlich um das 3,5-fache höher als die des supero-lateralen [8]. Aus dem Verlauf der Resultierenden ergeben sich Spannungsverteilungen im Querschnitt des Schenkelhalses, welche auf die Knochenstruktur und die individuelle Belastbarkeit des Knochens Einfluss nehmen (Abb. 5).

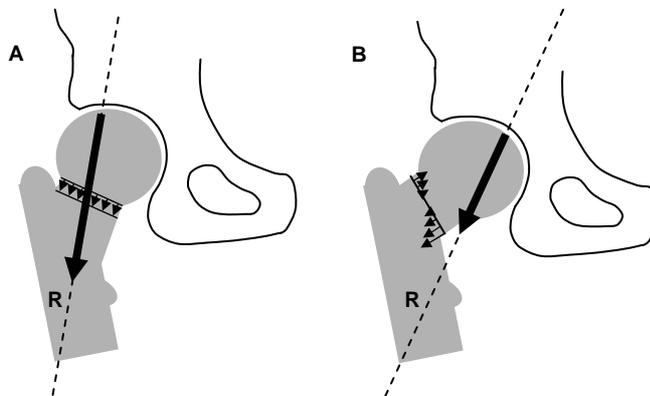


Abb. 5 Skizze: Spannungsverteilungen im Querschnitt des Collum femoris (modifiziert nach: Debrunner AM: Orthopädie und orthopädische Chirurgie; 4. Auflage).
 (A) Coxa valga: Die Resultierende [R] verläuft nahe dem Zentrum des Collum femoris. Es wirken weitgehend reine Druckkräfte. Das Hüftgelenk wird stärker belastet.
 (B) Coxa vara: Die Resultierende [R] verläuft medial des Collum femoris. Hieraus resultiert eine Biegebeanspruchung. Im superioren Teil erfolgt eine Zug- im inferioren Teil eine Druckbelastung. Das Hüftgelenk wird weniger beansprucht.

Verläuft die Resultierende annähernd senkrecht und nahe dem Zentrum des Collum femoris wie es bei einer Coxa valga (großer CCD-Winkel) der Fall ist, so wirken auf den Knochen weitgehend reine Druckkräfte. Der Schenkelhals wird demnach ent- und das Hüftgelenk verstärkt belastet. Es handelt sich um eine gegensätzliche Beanspruchung von Hüftgelenk und Collum femoris.

Bei einer Coxa vara kommt es zu einer großen Biegebeanspruchung des Schenkelhalses. Die Resultierende trifft in dem Fall den medialen Rand des Collum femoris oder verläuft sogar neben diesem, wodurch es im inferioren Teil zu einer Druck-, im superioren Teil des Collum femoris zu einer

Zugbelastung kommt. Die Beanspruchung des Hüftgelenks ist hier niedriger, jedoch ist der Schenkelhals vermehrt belastet und anfälliger für Insuffizienzerscheinungen.

Knochen, der konstant einem mechanischen Stress ausgesetzt ist, entwickelt eine charakteristische Architektur, welche die auf ihn einwirkenden Kräfte widerspiegelt [19]. Da bei einer Coxa valga die Zugbündel fast vollständig fehlen, lässt die radiologische Darstellung von kräftig ausgebildeten Zug- und Druckbündeln auf eine Coxa vara schließen.

Der Femurschaft ist durch den von ihm aus exzentrisch gelegenen Schwerpunkt (Körpermitte) einer enormen Biegebeanspruchung während des Ganges ausgesetzt. Um diese Belastung herabzusetzen, bedient sich der Körper einer technischen Möglichkeit, in der Statik als Zuggurtungsprinzip bezeichnet. Die asymmetrische Belastung wird hierbei durch ein zugfestes Element, den Tractus ileo-tibialis, ausgeglichen, so dass die gesamte Beanspruchung wieder auf eine axiale Druckkomponente reduziert wird. Da der Hebelarm der Zuggurtung wesentlich kleiner ist als derjenige der Körperlast, beträgt die resultierende Druckkraft auf das Hüftgelenk ein Vielfaches des Körpergewichts.

2.5 Die coxale Femurfraktur

Osteoporosebedingte Frakturen des coxalen Femurs sind in der heutigen Gesellschaft ein wichtiger Ausgangspunkt von Morbidität und Mortalität [25]. Das durchschnittliche Alter der Gesellschaft wird sich auf Grund des immer größeren technischen Fortschritts sowie der besseren Präventions- und Therapiemöglichkeiten von Krankheiten weiter erhöhen. Demnach bekommt die Prävalenz der coxalen Femurfrakturen eine immer größere klinische Bedeutung [110].

Mit zunehmendem Alter nimmt der Querschnitt des Collum femoris langsam zu [56]. Solange der Mineralisationsgrad des Knochens konstant bleibt, steigt hierdurch die Widerstandsfähigkeit gegenüber Biegebeanspruchungen [57, 89].

Die Stabilität des Kortex hängt jedoch nicht allein von der Knochenmasse, sondern ebenfalls vom Grad der Mineralisation und der Porosität des Knochens [28, 100] sowie von der knöchernen Architektur entlang der Hauptbelastungsachse ab [5].

Studien von coxalen Femurfrakturen zeigten, dass es in solchen Fällen zu einer kombinierten Reduktion der Elastizität des Knochens kommt. Diese ist einerseits durch eine erhöhte Porosität [9] und andererseits durch eine merkbare Abnahme der Mineralisation bedingt [68].

Im Verhältnis ist der altersassoziierte Knochenmasseverlust innerhalb des Collum femoris im supero-lateralen Bereich größer als derjenige im inferio-medialen Bereich [74]. Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass in durch Zugkräfte beanspruchten Arealen die Knochenmasse abnimmt, wohingegen es durch Druckbelastung, sei es statisch oder intermittierend, zu unterschiedlichen Graden der Massenzunahme kommt [19, 47].

Die kortikale Reduktion der Knochenmasse spielt gegenüber der Reduktion der Spongiosa eine dominierende Rolle und wirkt bei der Entstehung von intracapsulären coxalen Femurfrakturen entscheidend mit. In Arealen, die stets unter Druckbelastung standen wie zum Beispiel der inferio-mediale Kortex des Collum femoris, ist die Reduzierung der Dicke am größten. Problematisch wird dies bei einem seitlichen Sturz auf den Trochanter major,

wodurch es im inferio-medialen Areal zu einer maximalen Zugbelastung kommt [26]. Normalerweise durch Druck beanspruchter Knochen ist bei abrupter Zugbelastung lediglich halb so stabil [96], d.h. frakturanfälliger.

Bei alten Menschen, vor allem wenn sie osteoporotisch veränderten Knochen aufweisen, genügen oftmals Bagateltraumata, um eine coxale Femurfraktur zu induzieren. Wenn man berücksichtigt, dass sich das Frakturrisiko im Alter zwischen 60-80 Jahren um das 14-fache erhöht, wobei die Abnahme des Mineralisationsgrades nur für ein 2-fach erhöhtes Risiko sorgt [30], so wird die Korrelation zwischen Alter und coxaler Femurfraktur deutlich.

3 Material und Methoden

3.1 Die Kollektive

Im Institut für Rechtsmedizin der Universität Hamburg wurde über einen Zeitraum von ca. einem Jahr (05/2007 – 05/2008), im Rahmen von vollständigen Sektionen nach Möglichkeit je beidseitig der Caput femoris entnommen. Diese Studie wurde unter dem Aktenzeichen PV3029 „Diagnostische und histomorphometrische Analyse des Caput femoris“ von der Ärztekammer Hamburg sowie von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf genehmigt. Hierbei entstand ein Kollektiv aus 50 Individuen, welche plötzlich und unerwartet an Herz- und Gefäßerkrankungen, unfallbedingt oder an weiteren Ursachen verstarben. Eine genaue Auflistung der Todesursachen ist Abb. 6 zu entnehmen.

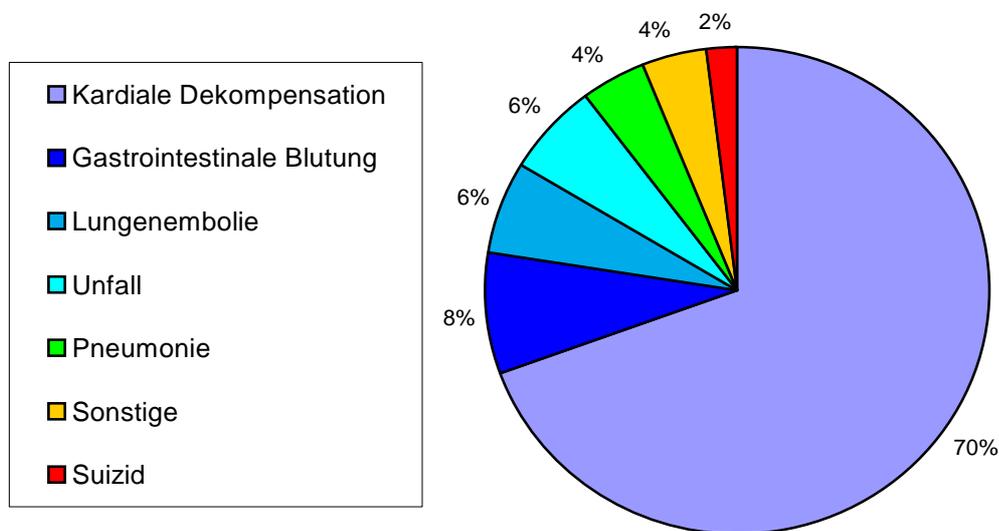


Abb. 6 Prozentuale Darstellung der Todesursachen des Kontrollkollektivs.

Während der Erstellung dieses Kollektivs wurde darauf geachtet, dass Individuen, die offensichtlichen Drogenabusus betrieben, bei denen Infektionskrankheiten wie Hepatitis C und HIV bekannt waren oder nachgewiesen wurden, nicht mit in die Studie eingingen. Ebenso wurden

Individuen von der Studie ausgeschlossen, die an Malignomen erkrankt waren, unter primären, den Knochen beeinträchtigenden Erkrankungen und/oder chronischer Niereninsuffizienz litten.

Das sich hieraus ergebende Kollektiv wurde in der folgenden Studie als Kontrollkollektiv verwendet (Tab. 1).

Tab.1 Darstellung des untersuchten Kontroll- und Frakturkollektivs sowie deren Charakterisierung bezüglich Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und BMI durch Angabe der jeweiligen Parameter mit Mittelwert \pm Standardabweichung.

	Anzahl Fälle	Geschlecht (m : w)	Alter (Jahre)	Größe (Meter)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
Kontrolle	50	25:25	73,1 \pm 13,7	1,65 \pm 0,1	71,3 \pm 16,0	26,2 \pm 4,9
Fraktur	100	25:75	81,2 \pm 10,7	1,65 \pm 0,1	62,6 \pm 13,6	23,0 \pm 3,7

Im selbigen Zeitraum wurden die durch endoprothetische Versorgung von coxalen Femurfrakturen im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf anfallenden Femurköpfe gesammelt. So entstand ein Kollektiv von 100 Proben, welches dem Kontrollkollektiv als Frakturkollektiv gegenübergestellt werden konnte.

3.2 Zuschnitt und Lagerung

Die Proben, welche spätestens 48 Stunden nach Ableben der Individuen entnommen wurden und seitdem unter ständiger Kühlung bei maximal + 4°C standen, wurden in der Regel 4-6 Stunden später weiterverarbeitet.

Mit einer diamantbesetzten Präzisionssäge (Exakt, Norderstedt, Deutschland) wurde zunächst das Caput femoris standardisiert in Frontalebene entlang des Verlaufes der Fovea capitis femoris in zwei Hälften zerteilt. Anschließend wurden zwei ca. 4mm dicke Scheiben zurechtgesägt (Abb. 7).



Abb. 7 Zuschnitt des Caput femoris entlang des Verlaufes der Fovea capitis femoris in der Frontalebene. Eine ca. 4mm dicke in toto belassene Scheibe sowie Kompartimente der subchondralen, epi-metaphysären und metaphysären Region (ca. 1x1cm) aus einer zweiten 4mm dicken Scheibe wurden herauspräpariert und anschließend in 3,5%-igem Formalin fixiert.

Eine dieser 4mm dicken Scheiben wurde in toto belassen, zunächst in 3,5%-igem Formaldehyd fixiert und nach etwa drei Wochen in 80%-igem Ethanol konserviert. Die verbleibende Scheibe des Caput femoris wurde, wie in der Abb. 7 dargestellt, mit der diamantbesetzten Präzisionssäge in drei annähernd gleich große Kompartimente (ca. 1x1cm) unterteilt. Die herauspräparierten subchondralen, epi-metaphysären und metaphysären Kompartimente unterschieden sich zum Teil wegen der interindividuellen Gestalt der Capiti femores in ihrer Größe, jedoch nicht in ihrer Position. Bis zu ihrer Weiterverarbeitung wurden diese Kompartimente in 3,5%-igem Formaldehyd fixiert.

Im Fall des Frakturkollektivs war es auf Grund der intraoperativ erfolgten Extraktion des Caput femoris durch die entstandenen Schädigungen nur möglich, die subchondralen und epi-metaphysären Regionen zu präparieren. Die restliche Behandlung erfolgte exakt wie oben für das Kontrollkollektiv beschrieben.

3.3 Histologie

3.3.1 Entwässerung und Infiltration

Nachdem die zurechtgeschnittenen Proben für etwa zwei Wochen in 3,5%-igem Formaldehyd einlagerten, wurden sie mit Hilfe eines Autotechnikons (Bavimed Laborgeräte GmbH, Vieth/Wiesloch) für 12 Stunden in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert.

Um Verunreinigungen zu reduzieren, wurden die entwässerten Proben in zwei aufeinander folgende Infiltrationslösungen, bestehend aus Methylmethacrylat (Merck 800590), mit 10% (v/v) Nonylphenylpolyethylenglycolacetat (Fluka-Biochemika 74432) und 0,33% (w/v) Benzoylperoxid (Merck 801641) überführt und für 3-4 Tage in diesen Lösungen belassen. Damit keine verfrühte Polymerisation stattfand, erfolgte die Infiltration bei einer Temperatur von + 4°C.

3.3.2 Polymerisation

Nach Beendigung der Infiltrationszeit wurden die Proben aus den Infiltrationsbehältern entfernt und mit Hilfe einer Pinzette horizontal zum Boden in Rollrandschnappdeckelgläser (Carl-Roth GmbH & Co., Karlsruhe) mit einem Fassungsvermögen von 25ml positioniert. Diese Gläser wurden zuvor mit ca. 15-20ml einer Polymerisationslösung, bestehend aus 10% (v/v) Nonylphenylpolyethylenglycolacetat (Fluka-Biochemika 74432) und 0,66% (w/v) Benzoylperoxid (Merck 801641), in Methylmethacrylat (Merck 800590) gefüllt. Um die Polymerisation zu starten wurde die beschriebene Polymerisationslösung mit 0,5% (v/v) N,N- Dimethyl-p-Toluidin (Merck 822040) versetzt und gründlich vermengt.

Die im Anschluss luftdicht verschlossenen Rollrandschnappdeckelgläser wurden zur Aushärtung für ca. 24 Stunden im Eiswasserbad und bei + 4°C gelagert.

3.3.3 Anfertigung der histologischen Schnittpräparate

Die ausgehärteten Acrylatblöcke wurden im Folgenden aus den Rollrandschnapdeckelgläsern vorsichtig mit einem Hammer herausgeschlagen. Mittels einer Nassschleifmaschine vom Typ Phoenix Alpha (Wirtz-Buehler, Düsseldorf) und WS Flex 18C Schleifpapier der Körnung P80 (Hermes Abrasives, Virginia Beach, USA) wurde der Acrylatblock so bearbeitet, dass die Knochenfläche vollständig frei lag. Die jeweiligen Enden wurden in einen etwa 45° Winkel geschliffen, so dass eine sechseckige Fläche entstand. Hierbei war darauf zu achten, dass sich die Kortikalis bzw. der Knorpel in seitlicher Position des Sechsecks befand (Abb. 8).

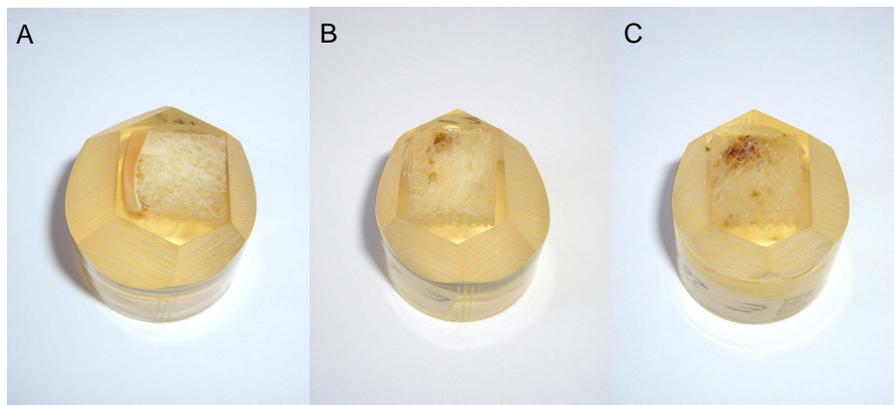


Abb.8 Präparatblock aus Acrylat. Die Knochenfläche liegt frei. Die Enden laufen in einem etwa 45° Winkel zusammen und lassen eine sechseckige Fläche entstehen. Die Kortikalis bzw. der Knorpel im subchondralen Kompartiment (A) wird aus technischen Gründen längsseits positioniert. (B) epi-metaphysär (C) metaphysär

Der fertig geschliffene Acrylatblock wurde dann, mit der Spitze der sechseckigen Fläche nach unten zeigend, in ein Rotationsmicrotom (Techno-Med, München) eingespannt. Unter Verwendung eines Hartmetall-Mikrotommessers (Leica Microsystems Nussloch GmbH, Nussloch) und von Schneidflüssigkeit (0,1% (v/v) Tween 20 in destilliertem Wasser) wurden 5µm dicke Schnitte angefertigt. Diese wurden anschließend auf einem, zuvor mit Gelatine (1% (w/v) Gelatine, 4% (v/v) Chromalaun, versetzt mit Thymolkristallen in destilliertem Wasser) präparierten Objektträger (Karl Hecht KG, Sondheim) platziert. Nach abschließender Bearbeitung mittels Streckflüssigkeit (80% Isopropanol) und Abdeckung durch eine PE-Folie wurden die so angefertigten Objektträger in einer Presse für etwa 12

Stunden in einem Wärmeschrank (W.C. Heraeus GmbH, Hanau) bei 60°C getrocknet.

3.3.4 Färbung der histologischen Schnitte

Nach Entfernung der PE-Folie wurden die histologischen Schnittpräparate dreimal für jeweils 5 Minuten in 2-Methoxyethylacetat (Merck 806061) entplastet, im Anschluss in einer absteigenden Alkoholreihe rehydriert und schließlich mit destilliertem Wasser gespült.

Es schlossen sich pro Acrylatblock bzw. histologischem Schnittpräparat die im Folgenden tabellarisch aufgelisteten Färbungen an:

Toluidin-Blau Färbung

- Toluidin-Blau-Lösung (pH 4,5)	30 min
[1% (w/v) Toluidin-Blau, 0,1% (v/v) HCl in destilliertem Wasser]	
- Aqua dest.	kurz spülen
- Ethanol 50%	spülen
- Ethanol 70%	2 min
- Ethanol 80%	2 min
- Ethanol 96%	2 min
- Ethanol 100%	5 min
- Ethanol 100%	spülen

Der Gelenkknorpel wird violett bis dunkelblau angefärbt, der sich darunter befindende mineralisierte Knochen stellt sich hellblau dar (Abb. 9).

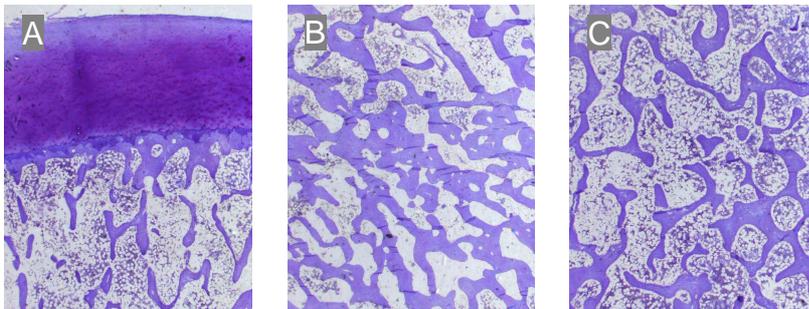


Abb. 9 Histologisches Knochenpräparat in Toluidin-Blau Färbung. Im oberen Bildrand stellt sich der Gelenkknorpel dunkelblau dar. (A) subchondral (B) epi-metaphysär (C) metaphysär

Kossa/ van Gieson Färbung

- Silbernitratlösung 3%-ig 5 min
- Aqua dest. 10 min spülen
- Sodaformol 5 min
[6,7% (w/v) Natriumcarbonat, 33,4% (v/v) 3,7%-iges
Formalin in destilliertem Wasser]
- Leitungswasser 10 min spülen
- Natriumthiosulfat 5%-ig 5 min
- Leitungswasser 10 min spülen
- Van Gieson-Farbe 20 min
[0,25% (w/v) Säurefuchsin, 89% (v/v) gesättigte Pikrinsäure,
10% (v/v) Glycerin, 0,5% (v/v) konzentrierte Salpetersäure]
- Leitungswasser kurz spülen
- Ethanol 80% kurz spülen
- Ethanol 96% kurz spülen
- 2x Ethanol 100% kurz spülen

Durch diese Färbemethode werden Bindegewebe und Kollagen rot, mineralisierter Knochen wird schwarz gefärbt (Abb. 10).



Abb.10 Nach Kossa/van Gieson gefärbtes histologisches Knochenpräparat. Im oberen Bildrand wird der Gelenknorpel rot dargestellt. Der mineralisierte Knochen ist schwarz. (A) subchondral (B) epi-metaphysär (C) metaphysär

Masson-Goldner Färbung

- Eisenhämatoxin 15 min
- Leitungswasser 10 min spülen
- Ponceau de Xylidine- Lösung 45 min
[1% (w/v) Ponceau de Xylidine, 0,5% (w/v) Säurefuchsin,
0,2% (v/v) Eisessig in destilliertem Wasser]
- 1%-ige Essigsäure 5 sek
- Aqua dest.
- Phosphorwolfram-OrangeG 7 min
[1% (w/v) Phosphorwolfram, 0,5% (w/v) OrangeG
in destilliertem Wasser]
- 1%-ige Essigsäure 5 sek
- Aqua dest. 5 sek
- Lichtgrün- Lösung 15 min
[0,2% (w/v) Lichtgrün, 0,2% (v/v) Eisessig in destilliertem Wasser]
- 1%-ige Essigsäure 5 sek
- Aqua dest. 5 sek
- Ethanol 50% spülen
- Ethanol 70% 2 min
- Ethanol 80% 2 min
- Ethanol 96% 2 min
- Ethanol 100% 5 min
- Ethanol 100% spülen

In dieser Färbung stellen sich Bindegewebe und Kollagen rot dar, mineralisierter Knochen wird grün-bläulich gefärbt (Abb. 11).

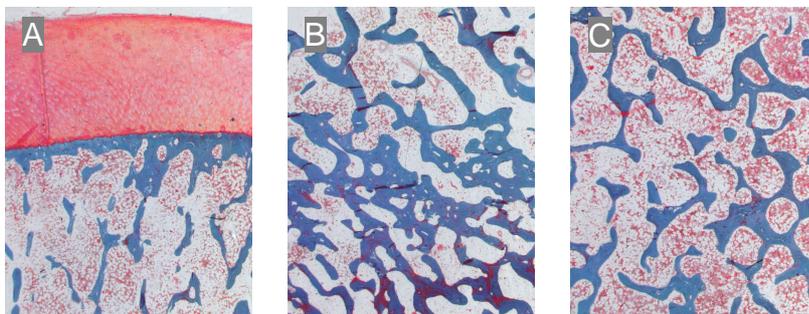


Abb.11 Masson-Goldner Färbung eines histologischen Knochenpräparates. Der Gelenkknorpel im oberen Bildrand ist rot angefärbt. Mineralisierter Knochen stellt sich blau-türkis dar. (A) subchondral (B) epi-metaphysär (C) metaphysär

Nach Beendigung der im Einzelnen zuvor beschriebenen Arbeitsschritte wurden alle Färbeverfahren nach dem gleichen Schema abgeschlossen. Zunächst wurden die histologischen Schnittpräparate für je 5 min in drei mit Xylol (SDS 0750021) aufgefüllten Behältern gelagert und im Anschluss mit DPX (Fluka, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland) eingedeckt.

3.4 Kontaktröntgen

Das in toto belassene Präparat des Caput femoris wurde zwecks Beurteilung der makroskopischen Beschaffenheit kontaktradiographiert (Abb. 12).

Hierzu wurden unter Verwendung eines Faxitron Cabinet X-ray Systems (Faxitron X-ray Cooperation, Illinois, USA), Mammographieröntgenfilme (AGFA Gevaert N.V., Mortsel, Belgien) mit einer Intensität von 45 kV für 1min belichtet. Im Anschluss wurden die Filme in einer Entwicklungsmaschine vom Typ Optimax (Protec Medizintechnik GmbH & Co. KG, Oberstenfeld, Deutschland) entwickelt.

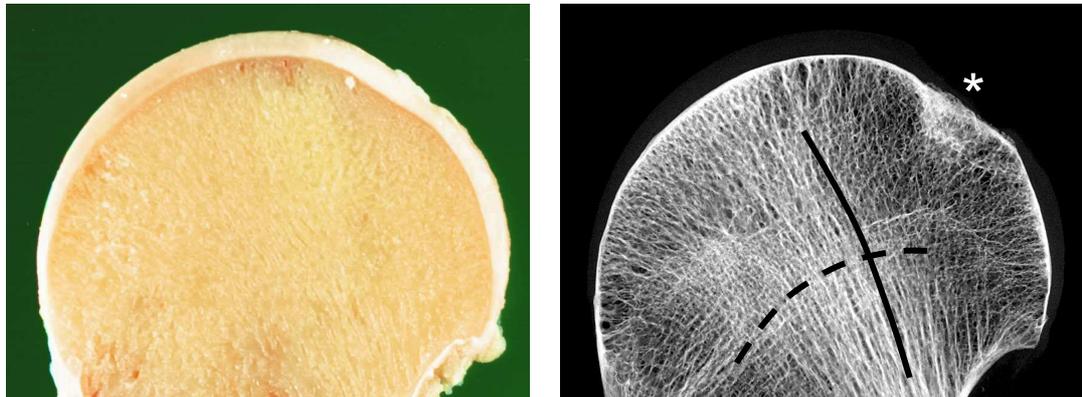


Abb. 12 Makroskopisches Foto sowie Kontaktradiographie des Caput femoris eines 82-jährigen Mannes. Bei dem in der Frontalebene dargestellten Femurkopf ist oben rechts die Fovea capitis femoris angeschnitten [Stern]. Die Drucktrajektorien [durchgezogene Linie] werden von den Zugtrabekeln [gestrichelte Linie] gekreuzt. Beide zeichnen sich deutlich ab, die weniger belasteten Areale stellen sich inhomogen dar.

3.5 Histomorphometrische Analyse

Zur histomorphometrischen Analyse wurden die nach der Färbemethode von Kossa/ van Gieson gefärbten histologischen Schnittpräparate herangezogen. Die im Folgenden beschriebenen Messungen wurden unter Zuhilfenahme eines Axioscope II Mikroskops (Zeiss GmbH, Göttingen) gemäß der Definition des ASBMR Histomorphometric Standardisation Committee [82] durchgeführt. Die hierbei verwendete Software war zum einen das Osteoquant Histomorphometrie-System (Bioquant Image Analysis Inc., Nashville, TN) und zum anderen das automatische Bildanalyse-System OsteoMeasure (Osteometrics Inc., Atlanta, Georgia, USA).

Das zunächst entstandene mikroskopische Abbild des Schnittpräparates wurde über einen Videoaufsatz am Lichtmikroskop Axioskop 40 (Fa. Carl Zeiss Vision GmbH, Deutschland) digitalisiert und somit für die oben beschriebenen Analysesysteme zugänglich gemacht.

Die Erhebung der Strukturparameter BV/TV [%] (Bone Volume per Tissue Volume), Tb.Th [μm] (Trabecular Thickness), Tb.N [mm^{-1}] (Trabecular Number) und Tb.Sp. [μm] (Trabecular Separation) erfolgte mit einem 1,25-fachen Vergrößerungsokkular (Fa. Carl Zeiss Vision GmbH, Deutschland) und unter Verwendung des Osteoquant Histomorphometrie-Systems (Bioquant Image Analysis Inc., Nashville, TN).

Die Analyse der weiteren Strukturparameter OV/BV [%] (Osteoid Volume per Bone Volume), OS/BS [%] (Osteoid Surface per Bone Surface) und O.Th. [μm] (Osteoid Thickness) wurde mit dem automatischen Bildanalyse-System OsteoMeasure durchgeführt. Zur genaueren Diskriminierung der trabekulären Strukturen wurde ein Okkular mit zehnfacher Vergrößerung (Fa. Carl Zeiss Vision GmbH, Deutschland) herangezogen. Auf Grund dessen, dass hierdurch der gemessene Bereich des histologischen Schnittpräparates im Vergleich zur 1,25-fachen Vergrößerung relativ klein erscheint, wurden pro Schnittpräparat jeweils drei repräsentative Bereiche ausgewählt und vermessen, so dass auch hier die Objektivität gewahrt blieb.

3.6 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Werte wurde das Computerprogramm SPSS für Windows Version 14.0 verwendet.

Die Diagramme des Ergebnisteils wurden auf der Basis der mit SPSS erhobenen Werte erstellt.

Zur statistischen Auswertung wurden die Korrelation nach Pearson, lineare Regressionsanalysen sowie der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Das Signifikanzniveau wurde zuvor auf 0,05 festgelegt.

4 Ergebnisse

Die im Institut für Rechtsmedizin der Universität Hamburg innerhalb eines Jahres entnommenen Capiti femores (n = 97) wurden wie oben beschrieben zugeschnitten und aufbereitet. Das Caput femoris des knochengesunden Kollektivs wurde zwar in drei Regionen unterteilt, die nachfolgende Analyse bezieht sich jedoch nur auf den subchondralen (Region of interest 1 (ROI 1)) sowie den epi-metaphysären (ROI 2) Bereich. Dies ist damit zu begründen, dass die im Rahmen der totalendoprothetischen Versorgung der coxalen Femurfraktur gesammelten Capiti femores (n = 100) auf Grund intraoperativer Extraktionsschädigung lediglich in zwei Kompartimente unterteilt werden konnten.

Im ersten Abschnitt des Ergebnisteils werden die Charakteristika des Knochengesunden- sowie des Fraktur-Kollektivs dargestellt. Im Anschluss soll eine Gegenüberstellung der histomorphometrisch erhobenen Parameter beider Kollektive den interpositionellen Vergleich des Caput femoris ermöglichen.

Für die Untersuchung der einzelnen Knochenproben wurden die nach Kossa/van Gieson gefärbten histologischen Präparate der subchondralen sowie epi-metaphysären Region verwendet.

4.1 Histomorphometrische Analyse des Kontrollkollektivs

4.1.1 Histomorphometrische Analyse des Caput femoris - Männer und Frauen im Vergleich

Das in Abb. 13 dargestellte Diagramm präsentiert die histomorphometrisch erhobenen Parameter (Mittelwert \pm Standardabweichung) von Männern und Frauen des Kontrollkollektivs und vergleicht diese jeweils für die subchondrale (ROI 1) und epi-metaphysäre (ROI 2) Region des Caput femoris.

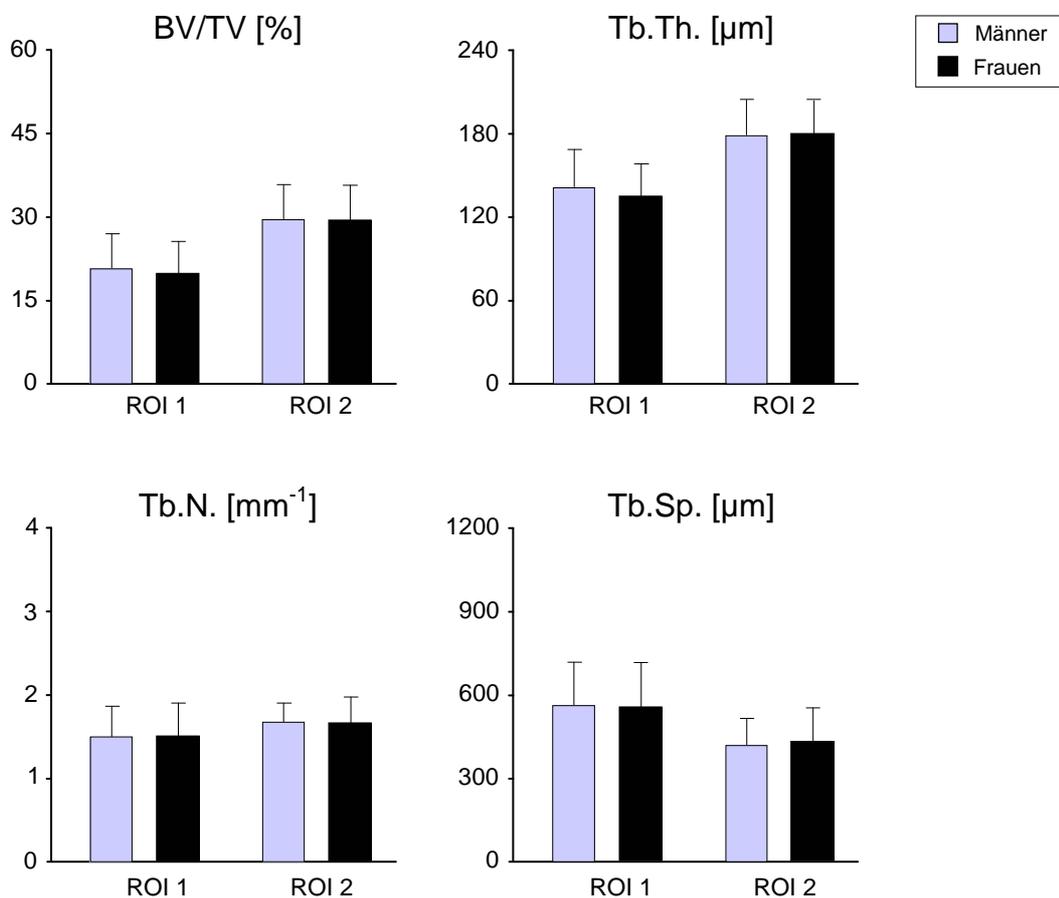


Abb. 13 Vergleich der histomorphometrisch erhobenen Parameter von Männern und Frauen des Kontrollkollektivs. Die Ergebnisse werden durch Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Das Bone Volume per Tissue Volume (BV/TV [%]) der subchondralen Region (ROI 1) der Männer lag im Mittel bei 21,01% \pm 6,4%. Bei den Frauen waren

es $20,24\% \pm 5,65\%$. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($+3,7\%$, 95% KI: $[-7,9\%; 15,3\%]$, $p= 0,53$).

Im Bereich des ROI 2 betrug der Mittelwert des BV/TV der Männer $29,97\% \pm 6,26\%$ und der der Frauen $29,79\% \pm 6,33\%$. Auch in der epi-metaphysären Region konnte kein statistisch signifikanter, geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt werden ($+0,6\%$, 95% KI: $[-7,9\%; 9,1\%]$, $p= 0,89$). Sowohl bei den Männern, als auch bei den Frauen waren die Knochenvolumina innerhalb des epimetaphysären Bereichs größer.

Die Trabecular Thickness (Tb.Th. [μm]) innerhalb des ROI 1 der Männer betrug $140,62\mu\text{m} \pm 27,65\mu\text{m}$, die der Frauen $135,07\mu\text{m} \pm 23,84\mu\text{m}$ (ROI 1: $+3,9\%$, 95% KI: $[-3,4\%; 11,3\%]$, $p= 0,29$). Innerhalb des ROI 2 wurden trabekuläre Dicken von $177,78\mu\text{m} \pm 26,04\mu\text{m}$ der Männer und $179,54\mu\text{m} \pm 24,66\mu\text{m}$ der Frauen ermittelt (ROI 2: $-1,0\%$, 95% KI: $[-6,7\%; 4,8\%]$, $p= 0,73$). In beiden Regionen waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Die Trabekel der epimetaphysären Region erwiesen sich bei Männern und Frauen gegenüber den subchondralen Trabekeln als dicker.

Die Anzahl der subchondralen sowie epi-metaphysären Trabekel war bei Männern und Frauen statistisch nicht signifikant unterschiedlich (ROI 1: $-1,1\%$, 95% KI: $[-11,5\%; 9,3\%]$, $p= 0,84$; ROI 2: $0,9\%$, 95% KI: $[-5,7\%; 7,6\%]$, $p= 0,78$). Die ermittelten Werte der Trabecular Number (Tb.N. [mm^{-1}]) betragen im ROI 1 $1,49\text{mm}^{-1} \pm 0,37\text{mm}^{-1}$ und im ROI 2 $1,68\text{mm}^{-1} \pm 0,22\text{mm}^{-1}$ für die Männer. Der Mittelwert der Frauen lag im ROI 1 bei $1,51\text{mm}^{-1} \pm 0,40\text{mm}^{-1}$ und im ROI 2 bei $1,66\text{mm}^{-1} \pm 0,32\text{mm}^{-1}$. Die trabekuläre Anzahl lag epimetaphysär über derjenigen des subchondralen Bereiches.

Der intertrabekuläre Abstand innerhalb der subchondralen sowie der epimetaphysären Region wies keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen auf. (ROI 1: $-0,3\%$, 95% KI: $[-12,3\%; 11,6\%]$, $p= 0,96$; ROI 2: $-3,6\%$, 95% KI: $[-13,6\%; 7,1\%]$, $p= 0,54$). Bei den Männern betrug die gemittelte Trabecular Separation (Tb.Sp. [μm]) subchondral $566,12\mu\text{m} \pm 168,17\mu\text{m}$ und epi-metaphysär $428,73\mu\text{m} \pm 99,05\mu\text{m}$. Bei den Frauen waren es $567,89\mu\text{m} \pm 166,86\mu\text{m}$ im ROI 1 und $442,67\mu\text{m} \pm 119,31\mu\text{m}$ im ROI 2. Der intertrabekuläre Abstand fiel bei den männlichen sowie den weiblichen Individuen epimetaphysär geringer aus als subchondral.

Bei der quantitativ histomorphometrischen Analyse des vorliegenden Kollektivs konnte trotz geringer vorhandener Unterschiede zwischen den erhobenen Mittelwerten der jeweiligen Parameter kein statistisch signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied innerhalb des Caput femoris festgestellt werden.

4.1.2 Altersassoziierter Knochenmasseverlust im Caput femoris - Männer und Frauen im Vergleich

Zur Darstellung der knöchernen Veränderungen innerhalb des Caput femoris von Männern und Frauen während des Alterungsprozesses wurde in Abb. 14 das BV/TV gegen das Lebensalter aufgetragen.

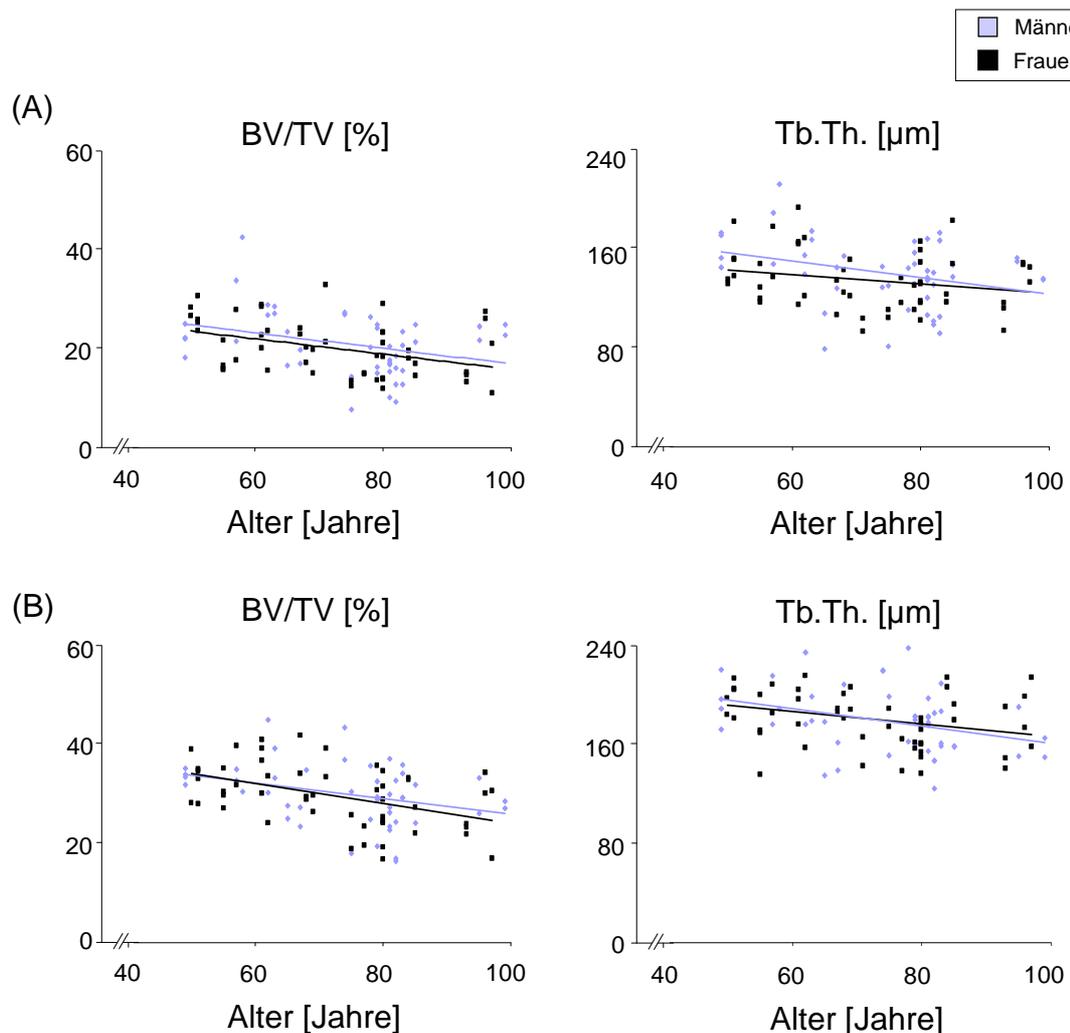


Abb.14 Darstellung des altersassozierten Knochenmasseverlustes innerhalb des Kontrollkollektivs anhand der Parameter BV/TV und Tb.Th.. Zur Veranschaulichung der geschlechtsspezifischen Altersentwicklung werden die Daten der Männer und der Frauen mit Hilfe der zugehörigen Trendline im gleichen Diagramm repräsentiert. (A) Subchondrale Region des Caput femoris (ROI 1); (B) Epimetaphysäre Region des Caput femoris (ROI 2)

Im subchondralen Bereich der Männer kommt es pro Jahr zu einem statistisch signifikanten Verlust des BV/TV von 0,16 Prozentpunkten (95% KI:

[-0,30%; -0,01%]; $p= 0,03$, $r = -0,31$). Bei den weiblichen Individuen reduziert sich das Knochenvolumen jährlich ebenfalls um 0,16 Prozentpunkte (95% KI: [-0,26%; -0,05%]; $p= 0,01$, $r = -0,39$), jedoch verläuft die zugehörige Trendlinie unterhalb derjenigen der Männer. Daraus folgt, dass die subchondralen Knochenvolumina der Frauen im vorliegenden Kollektiv geringere Werte erreichen als die der Männer, jedoch eine ähnliche Altersentwicklung aufweisen.

Bezüglich der subchondralen trabekulären Dicken konnte bei den männlichen Individuen eine statistisch signifikante mittlere Reduktion von $0,67\mu\text{m}$ (95% KI: [-1,28 μm ; -0,05 μm]; $p= 0,035$, $r = -0,31$) pro Jahr beobachtet werden. Die Frauen innerhalb des vorliegenden Kollektivs wiesen im Vergleich eine statistisch nicht signifikante jährliche Abnahme der Dicke um $0,39\mu\text{m}$ (95% KI: [-0,85 μm ; 0,08 μm]; $p= 0,10$, $r = -0,23$) auf. Betrachtet man den Verlauf der jeweiligen Trendlinie so lässt sich festhalten, dass die Trabekel der Männer während des Lebens im Mittel dicker sind als die der Frauen. Die im direkten Vergleich höher ausfallende jährliche Reduktion der trabekulären Dicken bei den Männern bedingt, dass sich die Mittelwerte im hohen Lebensalter wieder angleichen.

Der epimetaphysäre Bereich der männlichen Individuen des Kontrollkollektivs unterliegt einer statistisch signifikanten mittleren Reduktion des Knochenvolumens von 0,16 Prozentpunkten (95% KI: [-0,30%; -0,02%]; $p= 0,025$, $r = -0,33$) pro Jahr. Im Vergleich dazu reduziert sich das BV/TV der Frauen epimetaphysär jährlich um 0,20 Prozentpunkte (95% KI: [-0,31%; -0,09%]; $p= 0,001$, $r = -0,45$). Unter Berücksichtigung der entsprechenden Trendlinie lassen sich zu Beginn des Lebens annähernd gleiche, wenn nicht etwas höhere Knochenvolumina im ROI 2 der Frauen erkennen. Die erhöhte Abnahme des BV/TV bedingt jedoch ein vermindertes Knochenvolumen im hohen Alter.

Die Trabekel des epimetaphysären Bereichs unterliegen bei den männlichen Individuen einer statistisch signifikanten jährlichen Reduktion von $0,69\mu\text{m}$ (95% KI: [-1,27 μm ; -0,12 μm]; $p= 0,02$, $r = -0,34$), die der Frauen reduziert sich pro Jahr um $0,50\mu\text{m}$ (95% KI: [-0,97 μm ; -0,02 μm]; $p= 0,04$, $r = -0,29$). Liegt die Trabekeldicke der Männer zu Beginn oberhalb derjenigen der

Frauen, so führt die erhöhte jährliche Reduktion, zu einer verminderten trabekulären Dicke im hohen Lebensalter.

4.1.3 Analyse des Mineralisationsgrades im Caput femoris - Männer und Frauen im Vergleich

Die Ergebnisse der Analyse der den subchondralen Mineralisationsgrad beschreibenden Parameter Osteoid Volume per Bone Volume (OV/BV [%]), Osteoid Surface per Bone Surface (OS/BS [%]) sowie die Osteoid Thickness (O.Th. [μm]) werden in Abb. 15 graphisch dargestellt.

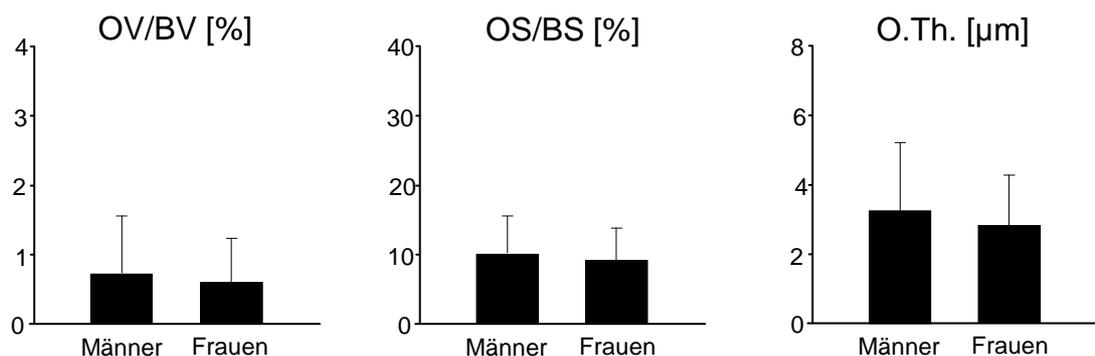


Abb.15 Darstellung des Mineralisationsgrades innerhalb des Caput femoris mit Hilfe der Parameter OV/BV [%], OS/BS [%] und O.Th. [μm]. Es zeigte sich im vorliegenden Kollektiv kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen.

In dem vorliegenden Kollektiv lag das OV/BV der subchondralen Region der männlichen Individuen im Mittel bei 0,72% \pm 0,85%, das der Frauen bei 0,60% \pm 0,67%. Die mittlere Differenz des OV/BV [%] betrug 16,7% (95% KI: [-25,9%; 59,3%]). Der vorliegende Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p= 0,44$).

Die Analyse des OS/BS ergab bei den Männern einen Mittelwert von 10,04% \pm 5,39%, derjenige der Frauen betrug 8,98% \pm 4,33%. Die männlichen Individuen besaßen im Mittel 11,6% (95% KI: [-9,94%; 38,29%]) höhere OS/BS-Werte als die weiblichen Individuen. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p= 0,28$).

Bezüglich der Dicke des Osteoids konnten für die männlichen Individuen subchondral Werte von $3,29\mu\text{m} \pm 1,98\mu\text{m}$ ermittelt werden, die Dicke des Osteoids der Frauen lag bei $2,86\mu\text{m} \pm 1,45\mu\text{m}$. Die sich hieraus ergebende Differenz von 13,1% (95% KI: [-7,9%; 34,1%]; $p = 0,22$) war jedoch statistisch nicht signifikant.

Obwohl der Mineralisationsgrad zwischen den Geschlechtern unterschiedlich ist, konnte die durchgeführte Analyse der histomorphometrischen Parameter keine statistisch signifikanten Unterschiede herausstellen (Abb.15).

4.1.4 Altersassoziierter Knochenmasseverlust innerhalb des Caput femoris

Da zwischen den gemittelten Werten der histomorphometrischen Parameter von Männern und Frauen keine statistisch signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden konnten, wird im Folgenden das Gesamtkollektiv verwendet ($n = 97$). Es erfolgt keine weitere Differenzierung zwischen Frauen und Männern, so dass eine globale Aussage über das Caput femoris getroffen wird.

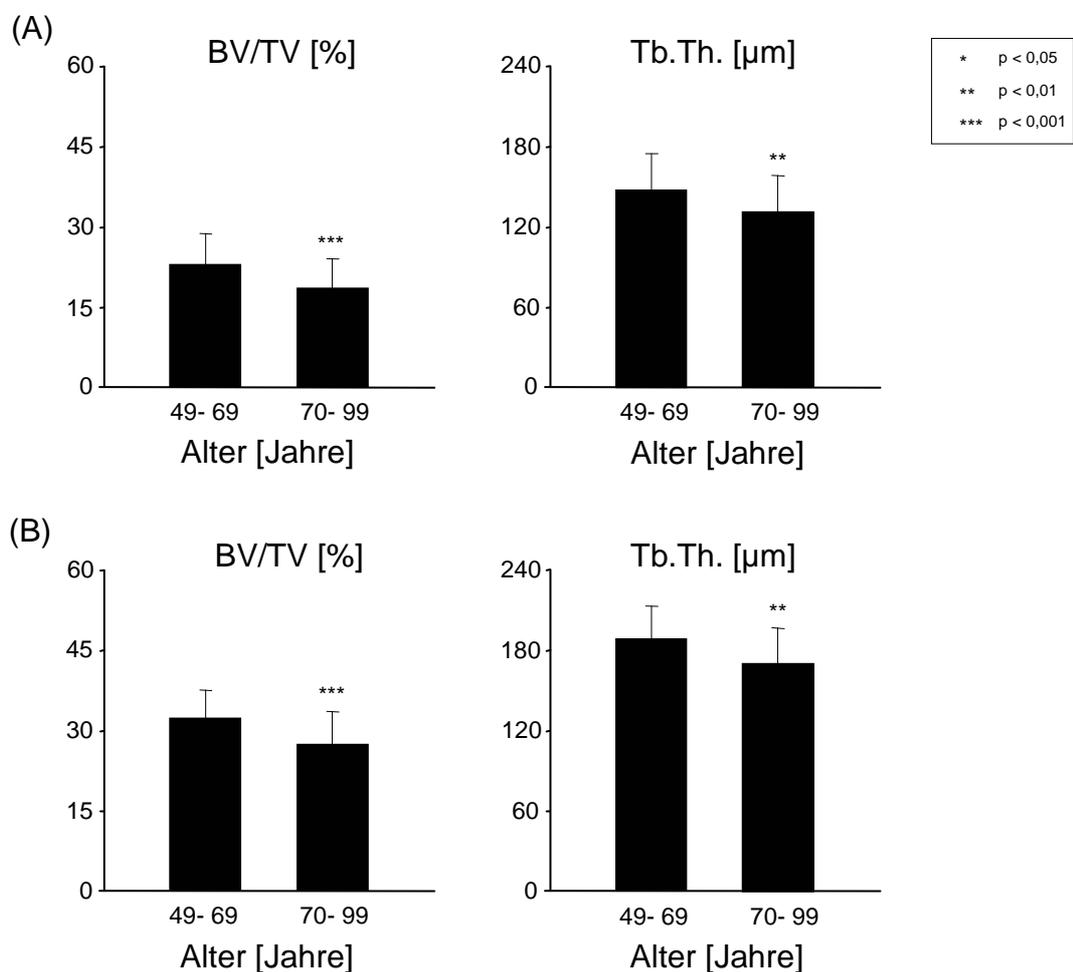


Abb. 16 Darstellung des altersassozierten Knochenmasseverlustes innerhalb des Caput femoris anhand der histomorphometrischen Parameter BV/TV [%] sowie Tb.Th [µm]. Zwischen den Altersgruppen 49-69 Jahre und 70-99 Jahre ließ sich subchondral (A) sowie epi-metaphysal (B) ein statistisch signifikanter Knochenmasseverlust nachweisen.

Zur Darstellung der altersassozierten Veränderungen innerhalb des Caput femoris wurden zwei Altersgruppen gebildet (49-69 Jahre; 70-99 Jahre), die

histomorphometrischen Parameter BV/TV [%], Tb.Th [μm], Tb.N [mm^{-1}] und Tb.Sp [μm] untersucht und zum Teil graphisch dargestellt (Abb.16).

Sowohl in der subchondralen als auch in der epi-metaphysären Region kommt es zu einer altersassoziierten Reduktion der Knochenmasse.

In der Altersgruppe 49-69 Jahre ($n = 40$) lagen die subchondralen Werte des BV/TV im Mittel bei $23,26\% \pm 5,72\%$, die der Altersgruppe 70-99 Jahre ($n = 57$) bei $18,74\% \pm 5,56\%$. Dies bedeutet eine statistisch signifikante Reduzierung des Knochenvolumens um $19,4\%$ (95% KI: [- 29,3%; -9,5%]) mit $p < 0,001$.

In der epi-metaphysären Region kam es zu einer statistisch signifikanten Knochenvolumenabnahme von $14,8\%$ (95% KI: [-22,1%; -7,6%]), mit $p < 0,001$. Die Mittelwerte des BV/TV betragen hier $32,73\% \pm 5,03\%$ in der Gruppe der jüngeren Individuen und $27,87\% \pm 6,30\%$ in der Gruppe der älteren.

Innerhalb der untersuchten Regionen kam es altersassoziiert zu einer statistisch signifikanten Abnahme der trabekulären Dicke (ROI 1 $p = 0,003$; ROI 2 $p = 0,001$).

Bei Mittelwerten des ROI 1 von $146,97\mu\text{m} \pm 26,78\mu\text{m}$ innerhalb der jüngeren Altersgruppe und $131,21\mu\text{m} \pm 23,06\mu\text{m}$ innerhalb der älteren, besteht subchondral eine Reduzierung der Trabekeldicke um $10,7\%$ (95% KI: [-17,6%; -3,8%]). Epi-metaphysär konnte eine Abnahme von $8,6\%$ (95% KI: [-14,0%; -3,5%]) festgestellt werden. Die gemittelten Dicken im ROI 2 betragen bei den 49-69 Jährigen $188,40\mu\text{m} \pm 24,20\mu\text{m}$ und bei den 70-99 Jährigen $171,91\mu\text{m} \pm 23,81\mu\text{m}$.

Die Veränderung des subchondralen sowie epi-metaphysären Knochens innerhalb der zwei Altersgruppen wurde ebenfalls mit den Parametern Tb.N. [mm^{-1}], Tb.Sp. [μm], OV/BV [%] und OS/BS [%] beschrieben, jedoch nicht graphisch dargestellt.

Die Anzahl der Trabekel nahm von den jüngeren Individuen im Vergleich zu den älteren statistisch signifikant ab. Im ROI 1 waren es $10,4\%$ (95% KI: [-20,0%; -0,8%]; $p = 0,035$), im ROI 2 belief sich die Abnahme auf $7,1\%$ (95% KI: [-13,4%; -0,7%], $p = 0,029$).

Beim intertrabekulären Abstand (Tb.Sp. [μm]) konnten ebenfalls signifikante altersassoziierte Veränderungen festgestellt werden. So nahm der Abstand

im ROI 1 um 21,7% (95% KI: [8,8%; 34,6%], $p = 0,001$), im ROI 2 um 18,9% (95% KI: [8,0%; 29,7%], $p = 0,001$) zu.

Die den Mineralisationsgrad des Knochens beschreibenden Parameter OV/BV [%] und OS/BS [%] wiesen im Altersgruppenvergleich weder im subchondralen, noch im epi-metaphysären Bereich statistisch signifikante Veränderungen auf. Von allen gemessenen Proben lagen lediglich 2% über der als pathologisch angesehenen Grenze des OV/BV. 3% überschritten diejenige des OS/BS.

4.1.5 Korrelation zwischen Alter, BMI und BV/TV

Um die altersassoziierten Veränderungen des Knochens innerhalb des Caput femoris genauer diskriminieren zu können, wurde zusätzlich eine multivariate Regressionsanalyse für die subchondrale sowie für die epi-metaphysäre Region durchgeführt. Die hierbei verwendeten Variablen Alter [Jahre] und BMI [kg/m²] wurden in Bezug auf ihren gemeinsamen Einfluss auf das Knochenvolumen (BV/TV [%]) analysiert.

Das mittlere Alter des Kollektivs betrug 73,1 Jahre \pm 13,7 Jahre und besaß subchondral im Mittel 20,60% \pm 6,03% BV/TV, im epi-metaphysären Bereich 29,88% \pm 6,26% BV/TV.

Pro Jahr kommt es subchondral zu einer statistisch signifikanten mittleren Reduktion des BV/TV von 0,12 Prozentpunkten (95% KI: [-0,21%; -0,04%]; $p= 0,005$).

Pro BMI-Punkt Zunahme erhöht sich das BV/TV im Mittel um 0,13 Prozentpunkte (95% KI: [-0,09%; 0,36%]). Diese Erhöhung war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,243$).

Im epi-metaphysären Bereich zeigten sich für die beiden Einflussvariablen Alter und BMI statistisch signifikante Veränderungen.

Das BV/TV nahm hier im Mittel um 0,15 Prozentpunkte (95% KI: [-0,24%; -0,07%], $p= 0,001$) pro Jahr ab.

Die Zunahme des Knochenvolumens pro BMI-Punkt belief sich im ROI 2 im Mittel auf 0,27 Prozentpunkte (95% KI: [0,03%; 0,50%], $p= 0,028$).

Da der Einfluss des BMI auf die subchondrale Region keine Signifikanz aufwies, kann man die Korrelation zwischen Alter und BV/TV dieses Bereiches separat betrachten. Die zweidimensionale Darstellung der Analysen kann Abb.17 entnommen werden.

Mit Hilfe der Korrelationsanalyse nach Pearson wurde hier ein statistisch signifikanter, negativer Zusammenhang zwischen BV/TV und dem Alter nachgewiesen. Dies trifft sowohl für den subchondralen, als auch für den epi-metaphysären Bereich des Caput femoris zu (ROI 1: $r= -0,34$, $p= 0,001$; ROI 2: $r = -0,39$, $p < 0,001$).

Es kommt innerhalb des ROI 1 zu einer jährlichen Reduktion des Knochenvolumens (BV/TV [%]) um 0,15 Prozentpunkte (95% KI: [-0,24%; -0,07%]). Innerhalb des ROI 2 reduziert sich das Knochenvolumen um 0,18 Prozentpunkte (95% KI: [-0,27%; -0,10%]) pro Jahr.

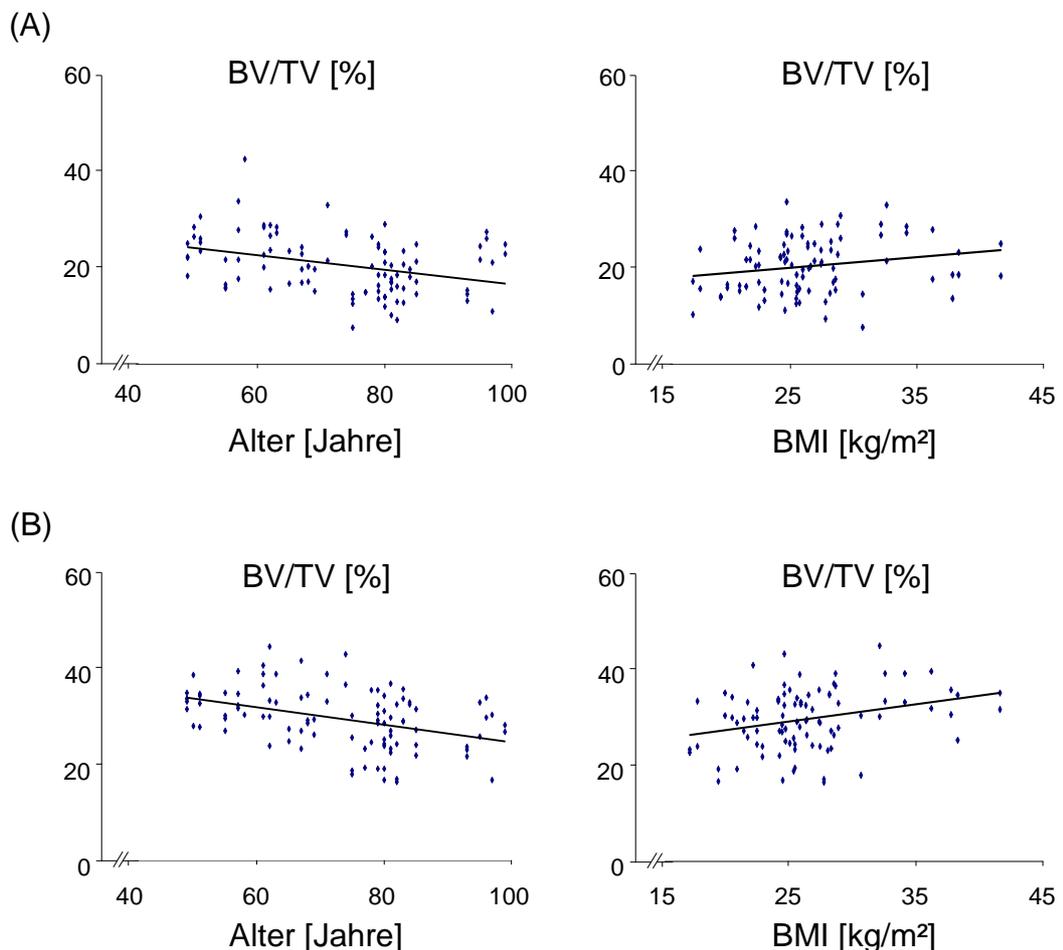


Abb. 17 Darstellung des separaten Einflusses der Variablen Alter und BMI auf das Knochenvolumen des vorliegenden Kollektivs. (A) Subchondrale Region des Caput femoris (ROI 1) ; (B) Epimetaphysäre Region des Caput femoris (ROI 2)

Bezüglich der Korrelation zwischen dem BMI und dem BV/TV lässt sich sowohl im ROI 1 als auch im ROI 2 ein positiver Zusammenhang zwischen beiden Variablen festhalten. Dieser Trend ist jedoch lediglich für den epimetaphysären Bereich statistisch signifikant (ROI 1: $r = -0,19$, $p = 0,065$; ROI 2: $r = -0,30$, $p < 0,003$). Pro BMI-Punkt Erhöhung kommt es im subchondralen Bereich im Mittel zu einer Zunahme des BV/TV von 0,21 Prozentpunkten (95% KI: [-0,01%; 0,44%]). Im epimetaphysären Bereich

kommt es zu einer statistisch signifikanten Zunahme des BV/TV von 0,37 Prozentpunkten (95% KI: [0,12%; 0,61%]) pro kg/m^2 .

Die Ergebnisse der zweidimensionalen Analyse decken sich in Bezug auf die statistische Signifikanz mit denen der multivariaten Regressionsanalyse, jedoch fallen die prozentualen Veränderungen im univariaten Vergleich höher aus.

Im vorliegenden Kollektiv existiert eine negative Korrelation zwischen dem Alter und dem BMI ($r = -0,24$, $p = 0,02$). Pro Jahr kommt es im Mittel zu einer Reduktion des BMI von $-0,09 \text{ kg}/\text{m}^2$ (95% KI: [$-0,16 \text{ kg}/\text{m}^2$; $-0,13 \text{ kg}/\text{m}^2$]) (Abb.18).

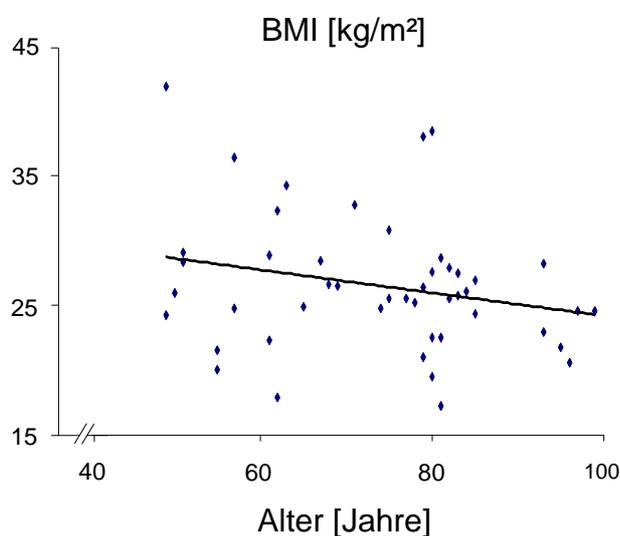


Abb. 18 Korrelation zwischen dem Alter [Jahre] und dem BMI [kg/m^2] innerhalb des vorliegenden Kollektivs.

Aus diesem Grund ist die Veränderung des Knochenvolumens mit Hilfe der beiden Einflussvariablen Alter und BMI zu beschreiben. Die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse sind somit zu verwenden.

4.2 Histomorphometrische Analyse des Frakturkollektivs

Das vorliegende Frakturkollektiv wurde ebenfalls hinsichtlich existierender geschlechtsspezifischer Unterschiede sowie auf einen altersassoziierten Knochenmasseverlust hin untersucht. Auf die graphische Darstellung wurde verzichtet.

Zwischen Männern und Frauen konnte weder im subchondralen noch im epimetaphysären Bereich des Caput femoris eine statistisch signifikante Abweichung der untersuchten Parameter BV/TV, Tb.Th., Tb.N. sowie Tb.Sp. festgestellt werden.

Der Mineralisationsgrad, beschrieben durch die Parameter OV/BV, OS/BS sowie durch die O.Th. der einzelnen Kompartimente, zeigte innerhalb des Frakturkollektivs keine statistisch signifikanten geschlechtsspezifischen Differenzen.

4.2.1 Altersassoziiertes Knochenmasseverlust innerhalb des Frakturkollektivs

Die Individuen mit einer Fraktur wurden wie diejenigen des Kontrollkollektivs in zwei Altersgruppen unterteilt (49-69 Jahre; 70-99 Jahre), um einen eventuell vorhandenen Knochenmasseverlust aufdecken zu können. Im Gegensatz zu den Kontrollen konnte keine statistisch signifikante Reduktion der Parameter BV/TV und Tb.Th. zwischen den beiden Altersgruppen festgestellt werden.

Die Regressionsanalyse ergab für den subchondralen Bereich eine statistisch signifikante Abnahme des BV/TV um 0,11 Prozentpunkte (95% KI: [-0,21%; - 0,01%]; $p = 0,04$, $r = -0,21$) pro Jahr. Innerhalb des epimetaphysären Bereichs lag die jährliche Reduktion des BV/TV bei 0,01 Prozentpunkten (95% KI: [-0,13%; 0,11%]; $p = 0,86$; $r = -0,02$). Bezüglich der altersassoziierten Veränderung der trabekulären Dicken konnte weder im ROI 1 noch im ROI 2 eine statistisch signifikante Entwicklung nachgewiesen werden.

4.3 Histomorphometrische Analyse des Caput femoris - Kontroll- und Frakturkollektiv im interpositionellen Vergleich

4.3.1 Analyse der das Knochenvolumen beschreibenden Parameter

In Abb. 19 werden die histomorphometrischen Parameter BV/TV, Tb.Th., Tb.N. und Tb.Sp. des Caput femoris eines Kollektivs von Individuen, welche eine Fraktur des Collum femoris erlitten haben, denen eines knochengesunden Kontrollkollektivs graphisch gegenüber gestellt. Im Folgenden wird auf die Untersuchungsergebnisse näher eingegangen.

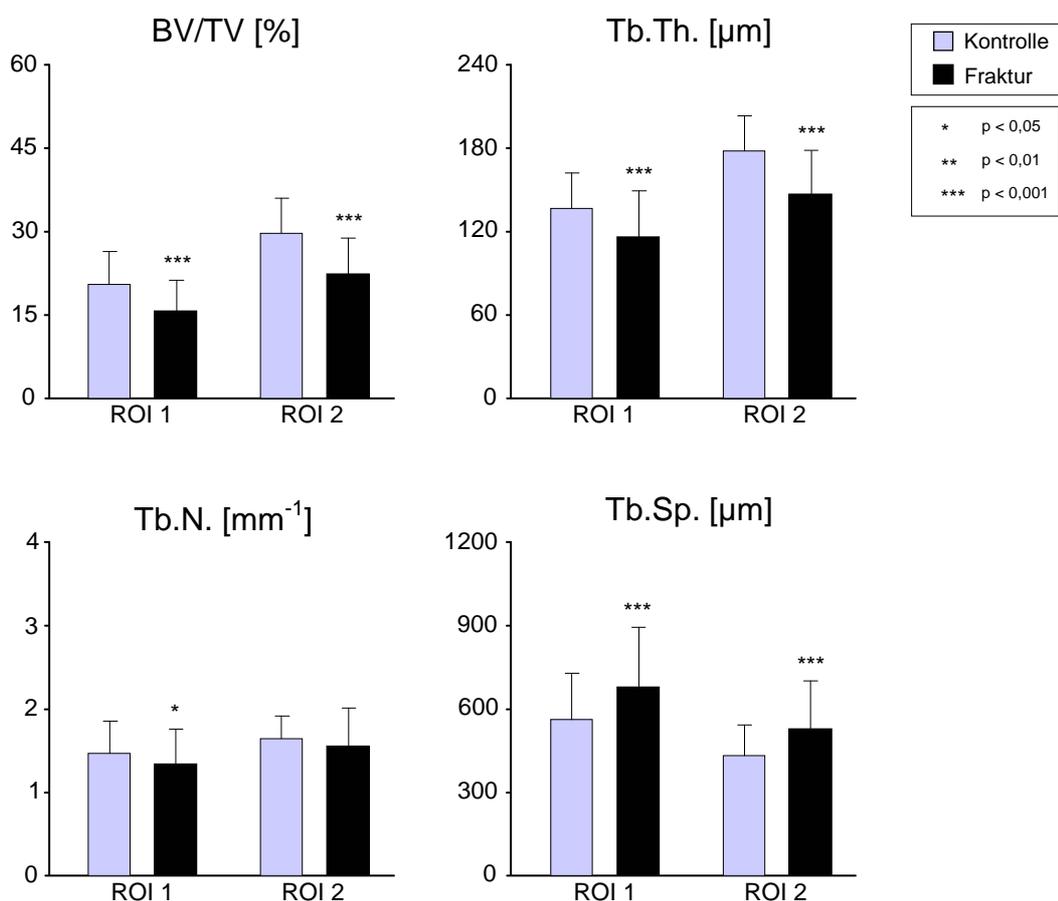


Abb. 19 Gegenüberstellung von subchondralem (ROI 1) und epi-metaphysärem (ROI 2) Bereich des Caput femoris des Kontroll- und Frakturkollektivs mit Hilfe der histomorphometrischen Parameter (BV/TV [%], Tb.Th [μm], Tb.N [mm⁻¹], Tb.Sp [μm]) unter Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung.

Das BV/TV des ROI 1 betrug innerhalb des Kontrollkollektivs im Mittel $20,60\% \pm 6,03\%$ und innerhalb des Frakturkollektivs $15,77\% \pm 5,70\%$. Das subchondrale Knochenvolumen des Frakturkollektivs ist im Mittel um $23,5\%$ (95% KI: [-31,4%; -15,5%], $p < 0,001$) reduziert.

Bezüglich der epi-metaphysären Region wurde für die Kontrolle ein BV/TV von $29,88\% \pm 6,26\%$ und für die Fraktur ein BV/TV von $22,50\% \pm 6,40\%$ ermittelt. Innerhalb des Frakturkollektivs war das Knochenvolumen im ROI 2 um $24,7\%$ (95% KI: [-30,6%; -18,7%], $p < 0,001$) niedriger als das der Kontrollgruppe.

Im subchondralen Bereich der Kontrollgruppe waren die Trabekel im Mittel $137,70\mu\text{m} \pm 25,73\mu\text{m}$ dick, innerhalb des Frakturkollektivs ergab sich ein Mittelwert von $116,84\mu\text{m} \pm 33,63\mu\text{m}$. Die subchondralen Trabekel der Frakturgruppe waren im Mittel um $15,1\%$ (95% KI: [-21,3%; -9,0%]; $p < 0,001$) dünner als diejenigen der Kontrollgruppe.

Im epi-metaphysären Bereich (ROI 2) wurden für die Kontrollgruppe trabekuläre Dicken von $178,71\mu\text{m} \pm 25,20\mu\text{m}$ und für die Frakturgruppe $147,08\mu\text{m} \pm 31,71\mu\text{m}$ ermittelt. Die Dicke der epi-metaphysären Trabekel der Individuen mit einer Fraktur war in dieser Region um $17,7\%$ (95% KI: [-22,2%; -13,2%]; $p < 0,001$) reduziert.

Im Mittel betrug die subchondrale Anzahl der Trabekel des Kontrollkollektivs $1,50\text{mm}^{-1} \pm 0,38\text{mm}^{-1}$, die des Frakturkollektivs betrug $1,37\text{mm}^{-1} \pm 0,43\text{mm}^{-1}$. Hieraus ergab sich für das Frakturkollektiv innerhalb des ROI 1 eine um $8,5\%$ (95% KI: [-16,1%; -0,8%]; $p = 0,03$) erniedrigte Anzahl der Trabekel.

Epi-metaphysär (ROI 2) wurde für die Kontrolle ein Mittelwert von $1,67\text{mm}^{-1} \pm 0,28\text{mm}^{-1}$ erhoben, im Frakturkollektiv betrug dieser $1,58\text{mm}^{-1} \pm 0,46\text{mm}^{-1}$. Im epi-metaphysären Bereich lag die Anzahl der Trabekel der Frakturgruppe um $5,6\%$ (95% KI: [-12,0%; -0,7%]; $p = 0,08$) unterhalb derer der Kontrolle. Diese Differenz war statistisch jedoch nicht signifikant.

Der intertrabekuläre Abstand nimmt in beiden Kollektiven von subchondral nach epi-metaphysär ab. Betrachtet man die ROI 1 und ROI 2 separat, so ergeben sich folgende Ergebnisse:

Subchondral (ROI 1) wurden für das Kontrollkollektiv im Mittel $567,06\mu\text{m} \pm 166,61\mu\text{m}$ gemessen, im Frakturkollektiv waren es $681,22\mu\text{m} \pm 269,74\mu\text{m}$. Es resultiert eine Zunahme des intertrabekulären Abstandes der

Frakturgruppe um 20,1% (95% KI: [9,0%; 31,3%]; $p < 0,001$) gegenüber der Kontrollgruppe.

Epi-metaphysär (ROI 2) ergaben die Messungen innerhalb der Kontrollgruppe $436,06\mu\text{m} \pm 109,83\mu\text{m}$, innerhalb der Frakturgruppe $535,58\mu\text{m} \pm 175,42\mu\text{m}$. In dieser Region betrug die Differenz zwischen den beiden Kollektiven im Mittel 22,8% (95% KI: [13,4%; 32,3%]; $p < 0,001$).

Es kann somit festgehalten werden, dass die Individuen mit einer coxalen Femurfraktur innerhalb der subchondralen sowie epi-metaphysären Region des Caput femoris statistisch signifikant erniedrigte Werte der Parameter BV/TV, Tb.Th. und Tb.N. aufwiesen. Die Tb.Sp. des Frakturkollektivs war signifikant erhöht.

4.3.2 Analyse des Mineralisationsgrades von Kontroll- und Frakturkollektiv innerhalb der subchondralen Region

Der Mineralisationsgrad der beiden vorliegenden Kollektive wird in Abb. 20 dargestellt. Die untersuchten Parameter waren das OV/BV, OS/BS sowie die O.Th. .

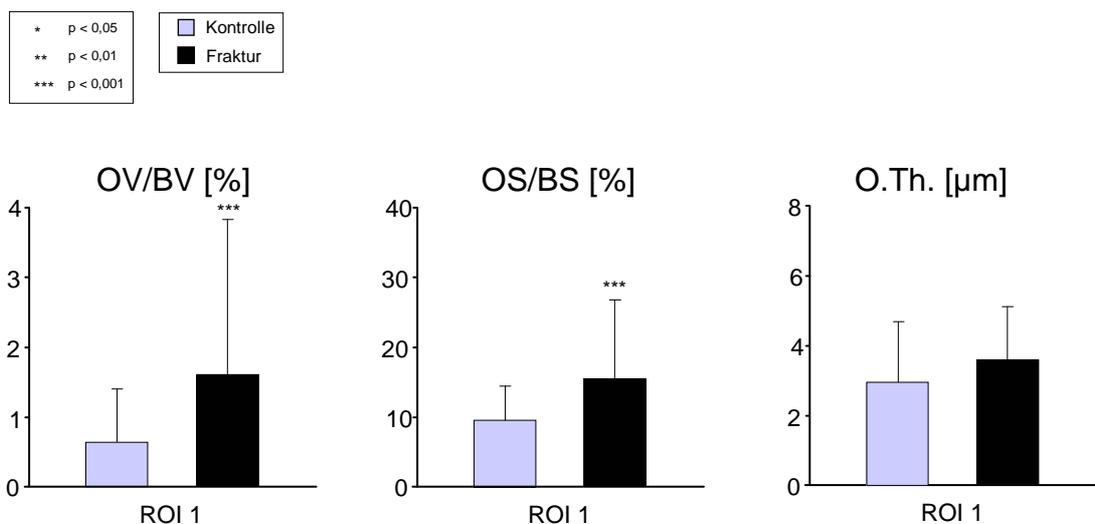


Abb. 20 Vergleich des Kontroll- und Frakturkollektivs unter dem Aspekt des Osteoidgehalts im subchondralen Bereich (ROI 1) des Caput femoris mit Hilfe der histomorphometrisch erhobenen Parameter OV/BV [%], OS/BS [%] und O.Th [µm]. Das Kontrollkollektiv wird grau, das Frakturkollektiv wird schwarz dargestellt.

Der Anteil an unmineralisiertem, osteoidalem Knochenvolumen (OV/BV) im subchondralen Bereich des Caput femoris ist in dem untersuchten Frakturkollektiv im Mittel um 150% (95% KI: [78,5%; 222,6%]; $p < 0,001$) höher, als derjenige des Kontrollkollektivs.

Die Messungen ergaben für die Kontrollgruppe im Mittel $0,66\% \pm 0,76\%$, für das Frakturkollektiv $1,64\% \pm 2,25\%$. Hierbei lagen 24% der Frakturfälle oberhalb eines OV/BV von 2%, bei den Kontrollen waren es 2% der Fälle.

Stellt man die gemessenen Werte für das OS/BS des Kontrollkollektivs denen des Frakturkollektivs gegenüber, so ergibt sich auch in diesem Fall ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

Der Mittelwert für die Kontrollen betrug $9,49\% \pm 4,87\%$, der für die Frakturen $15,61\% \pm 11,3\%$. Die Differenz betrug in diesem Fall 64,4% (95% KI:

[38,6%; 90,3%]). 28% des Frakturkollektivs lagen oberhalb eines OS/BS von 20%, beim Kontrollkollektiv waren es lediglich 3%.

Die Dicke des gemessenen Osteoids betrug im Mittel $3,06\mu\text{m} \pm 1,73\mu\text{m}$ für das Kontrollkollektiv und $3,70\mu\text{m} \pm 1,54\mu\text{m}$ für das Frakturkollektiv.

Der Mineralisationsgrad innerhalb des Caput femoris zeigte statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem Kontroll- und Frakturkollektiv. Die Parameter OV/BV und OS/BS waren bei den Individuen mit einer Fraktur deutlich erhöht.

Die Analyse des Caput femoris hat stellvertretend für das Collum femoris zeigen können, dass die Knochenqualität bei den Individuen mit einer Fraktur reduziert ist.

5 Diskussion

Frakturiert ein Knochen, so ist dies für den Einzelnen ein einschneidendes Erlebnis. Abgesehen von einer erhöhten Morbidität sowie von erhöhten gesundheitsökonomischen Kosten, ist dies je nach Schwere, mit einer Begünstigung von Sekundärerkrankungen, im schlimmsten Fall dem Tod, sowie einer reduzierten Lebensqualität assoziiert [14, 18]. Gerade die Fraktur des Collum femoris im Alter birgt die beschriebenen Gefahren und wird in Zukunft, wie aber auch schon heute zu Tage auf Grund des demographischen Wandels zunehmend auftreten [16, 24].

Sowohl Körpergewicht als auch körperliche Aktivität können nicht unabhängig von der Muskelmasse betrachtet werden, dennoch übt die Muskelkraft an sich eine größere Belastung auf den Knochen aus als Gravitationskräfte verbunden mit dem Gewicht. Die theoretische Darstellung dieses Zusammenhangs wurde vor fast 50 Jahren von Pauwels getätigt [86] und 1997 durch Daten von implantierten Hüftprothesen verdeutlicht [70]. Diese experimentelle Studie zeigte, dass >70% der Biegebeanspruchung auf den Knochen eher von Muskelkräften hervorgerufen werden als vom Körpergewicht. Die Summe aus Körpergewicht und der Belastung durch die Abduktoren des Hüftgelenks produziert einen Nettostressgradienten, der eine geringe Druckbelastung auf den superolateralen Kortex des Collum femoris ausübt. Auf den inferomedialen Kortex hingegen wirkt eine hohe Druckbelastung [67]. Die kortikale Knochenmasse ist in der Region des Collum femoris am größten, welche habituell durch Druckkräfte beansprucht wird. Dieser Bereich muss bei einem seitlichen Sturz auf den Trochanter major jedoch einem Maximum an Zugkräften standhalten [26]. Knochen, der normalerweise Druckkräften ausgesetzt wird, ist bei Belastung durch Zug nur halb so stabil [95, 96]. Ein kortikaler Knochenmasseverlust ist neben einem trabekulären Verlust in diesem Bereich ein vorherrschender Faktor für die Entstehung der intrakapsulären Fraktur des Collum femoris [26]. Die Einschätzung der biomechanischen Stärke des proximalen Femurs für die Quantifizierung des Frakturrisikos sowie für die Abschätzung therapeutischer

Effekte auf den Knochen sind zum Beispiel für das Management der Osteoporose von besonderem Interesse [1, 53].

Derzeitige diagnostische Methoden zur Prognostizierung des Frakturrisikos innerhalb des proximalen Femurs sind hauptsächlich die Dual-Energy-X-ray Absorptiometrie (DXA) [10, 75] sowie die quantitative Computertomographie [12]. Gerade die weit verbreitete Methode der DXA weist Grenzen auf, zu denen Verzerrungen der Ergebnisse durch Weichteilgewebe sowie die eingeschränkte Fähigkeit der Differenzierung zwischen trabekulärem und kortikalem Knochen zählen [11]. Neuere Studien konnten zeigen, dass die mittels Computertomographie abgeleiteten quantitativen Messungen von Bone Mineral Density (BMD) und Bone Mineral Content (BMC) des Caput femoris am ehesten mit der aufzubringenden Kraft, welche für ein Frakturereignis von Nöten ist, korrelieren [15, 51]. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Untersuchung und des Verständnisses der trabekulären Strukturen innerhalb des Caput femoris.

Histomorphometrische Untersuchungen von Beckenkammbiopsien stellen zwar eine gute Möglichkeit dar, den Knochenstatus von Individuen wiederzuspiegeln [84], sie sind jedoch nicht für den proximalen Femur repräsentativ [35]. Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand deshalb darin, die knöchernen Strukturen sowie den Mineralisationsgrad des Caput femoris anhand eines knochengesunden Kollektivs zu untersuchen und zu beschreiben. Da es sich bei der Gewinnung der Capiti femores um ein invasives Verfahren handelt, das an knochengesunden Menschen schwer zu realisieren ist, wurden die Verstorbenen im Institut für Rechtsmedizin der Universität Hamburg sezierten Individuen sorgfältig ausgewählt. Die Kriterien für die Aufnahme in die Studie bzw. die Ausschlusskriterien wurden in der vorliegenden Arbeit bereits näher beschrieben (Kapitel 3). Es gelang so ein Kollektiv zu erstellen, welches einen repräsentativen knochengesunden Querschnitt der Bevölkerung bildet. Für die Umsetzung der Studie wurde die histomorphometrische Analyse mittels histologischer Schnittpräparate verwendet, da sie eine der genauesten und aussagekräftigsten Methoden darstellt. Betrachtet man die Parameter BV/TV, Tb.Th., Tb. Sp. sowie Tb.N. separat, so kann der Eindruck entstehen, dass lediglich ein Aspekt des trabekulären Knochens untersucht wird. Gemeinsam geben sie jedoch

Aufschluss über die räumliche Anordnung der knöchernen Strukturen [37, 71].

Die gewonnenen Werte dienten als Referenz und wurden denjenigen der Capiti femores von Individuen, die eine Fraktur des Collum femoris erlitten haben, gegenübergestellt. Das Caput femoris wurde stellvertretend für das Collum femoris herangezogen, um einen Vergleich der knöchernen Strukturen zwischen einem knochengesunden Kollektiv und einem Frakturkollektiv zu ermöglichen.

Die untersuchten Kompartimente des Caput femoris waren zum einen lateral der Fovea capitis femoris gelegen (ROI 1) und zum anderen angrenzend im weiteren Verlauf infero-lateral der Fovea (ROI 2). Das ROI 1 repräsentiert den subchondralen Bereich, welcher an dieser Stelle zum Teil durch Druck aber auch durch Zug belastet wird. Das ROI 2 hingegen ist prinzipiell durch Druckkräfte beansprucht. Die Knochenbildung adaptiert die jeweilige Größe, Form sowie die räumliche Ausrichtung der mineralisierten Knochenmasse entsprechend der vorherrschenden Belastung [62, 97, 98]. Zudem wird der Knochen während des gesamten Lebens an gegenwärtige Belastungskonditionen angepasst [6, 61]. Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen, lassen sich die für das Kontrollkollektiv erhobenen Messwerte entsprechend interpretieren. Die Parameter BV/TV, Tb.Th., Tb.N. steigen innerhalb des ROI 2 im Vergleich zum ROI 1 sowohl bei Männern als auch bei Frauen (Abb. 13) an. Gleichzeitig ist die Tb.Sp. reduziert. Folglich liegt im epi-metaphysären Bereich eine höhere und dichtere Knochenmasse vor. Dies ist damit zu begründen, dass der Knochen als solides Gewebe eine der belastenden Beanspruchung entsprechende Architektur ausbildet, wenn er mechanischem Stress ausgesetzt wird [19]. D.h. während durch Zug belastete Areale atrophieren, kommt es in durch Druck beanspruchten Arealen, sei dieser intermittierend oder statisch, zu unterschiedlich stark ausgeprägter Hypertrophie [47].

Die von Fazzalari et al. [36] untersuchten Areale des Caput femoris infero-medial der Fovea, welche ebenfalls prinzipiell durch Druckkräfte belastet werden, ergaben BV/TV Werte von 26,29% für die Männer und 28,29% für die Frauen. Diese Ergebnisse decken sich annähernd mit denen der vorliegenden Studie (ROI 2 m: 29,97%; w: 29,79%). Fazzalari et al. konnten

ebenso wie wir keine statistisch signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede der gemittelten histomorphometrischen Parameter feststellen. Der in diesem Fall für das Caput femoris aufgezeigte nicht vorhandene geschlechtsspezifische Unterschied der Strukturparameter lässt sich auch innerhalb des menschlichen Kalkaneus sowie in Wirbelkörpern beobachten [32, 99] und ist somit kein Einzelfall.

Im Hinblick auf das Alter konnten schon andere Studien einen altersassoziierten Knochenmasseverlust des Beckenkamms sowie des Caput femoris nachweisen [33, 77]. Innerhalb des vorliegenden Kollektivs knochengesunder Hamburger wurde ebenfalls eine altersassoziierte Reduktion der Knochenmasse beobachtet. Betrachtet man diese für Männer und Frauen separat (Abb. 14), so kommt es subchondral bei beiden Geschlechtern zu einer jährlichen Abnahme des BV/TV von 0,16 Prozentpunkten (m: $r = -0,31$; w: $r = -0,39$). Epi-metaphysär beträgt die jährliche Reduktion der Knochenmasse bei den männlichen Individuen 0,16 Prozentpunkte ($r = -0,33$), bei den Frauen hingegen 0,20 Prozentpunkte ($r = -0,45$) pro Jahr. Dieses Resultat entspricht dem der Arbeitsgruppe um Nicola [79], welche ebenfalls eine stärkere Korrelation zwischen Alter und BV/TV bei den Frauen aufzeigen konnten.

Auf Grund dessen, dass innerhalb des vorliegenden Kollektivs keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der gemittelten Werte festgestellt werden konnten, wurden für weitere Analysen die Werte von Männern und Frauen zusammen betrachtet. Die im Folgenden erörterten Ergebnisse treffen somit eine globale Aussage über die trabekulären Strukturen innerhalb des Caput femoris.

Zur Detektierung der altersassoziierten Entwicklung der histomorphometrischen Parameter erfolgte die willkürliche Einteilung des knochengesunden Kollektivs in zwei Altersgruppen (Abb. 16). Die individuelle Knochenmasse eines Erwachsenen ist abhängig von der erlangten Knochenmasse mit Abschluss der Knochenreife sowie von dem nachfolgenden Knochenmasseverlust [33]. Dieser Verlust an Knochenmasse ist der Resorption von einzelnen Trabekeln zuzurechnen, so dass durch die Reduzierung der trabekulären Anzahl der intertrabekuläre Abstand erhöht wird [54]. Die für das vorliegende Kollektiv erhobenen Werte spiegeln eben

diese Entwicklung wider. So kommt es subchondral als auch epi-metaphysär zwischen beiden Gruppen zur statistisch signifikanten Reduktion der Parameter BV/TV, Tb.Th. und Tb.N.. Die Tb.Sp. war in beiden Bereichen signifikant erhöht. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Fazzalari et al., die eine Abnahme des mineralisierten Knochens mit dem Alter sowohl für die durch Zug, als auch für die durch Druck beanspruchten Areale des Caput femoris beschreiben [36].

In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass Körpergewicht und BMD [38, 92, 94] ebenso miteinander korrelieren wie Gewichtsverlust und BMD Verlust [78].

Zur Beurteilung des Einflusses von BMI und Alter auf das Knochenvolumen erfolgte eine multivariate Regressionsanalyse. Diese ergab für den subchondralen Bereich eine jährliche Reduktion des BV/TV von 0,12 Prozentpunkten. Epi-metaphysär belief sich diese auf 0,15 Prozentpunkte. Bei einem Mittelwert des BV/TV von 20,6% im subchondralen Bereich ist hier ein jährlicher Verlust von 0,58% an Knochenmasse zu beobachten. Im epi-metaphysären Kompartiment, welches im Mittel ein BV/TV von 29,88% besaß, kommt es pro Jahr zu einem Verlust von 0,5% des Knochenvolumens. Beide Werte bewegen sich in einem Bereich, den man als physiologische Altersatrophie bezeichnet [88, 93]. Die jährliche Reduktion des BV/TV, welche mit Hilfe der bivariaten Regressionsanalyse ermittelt wurde, ergab sowohl subchondral (0,15 Prozentpunkte) sowie epi-metaphysär (0,18 Prozentpunkte) höhere Verluste pro Jahr. Bezogen auf den BMI konnte innerhalb des ROI 1 eine Erhöhung des BV/TV um 0,13 Prozentpunkte pro kg/m^2 beobachtet werden, auch wenn dieses Ergebnis keine statistische Signifikanz aufwies. Im ROI 2 hingegen kam es zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des BV/TV um 0,27 Prozentpunkte pro BMI-Punkt Zunahme. Auch in diesem Fall zeigten sich bei der bivariaten Analyse höhere Ergebnisse (ROI 1: 0,21 Prozentpunkte BV/TV; ROI 2: 0,37 Prozentpunkte BV/TV). Dies ist damit zu begründen, dass sich das Alter und der BMI gegenseitig beeinflussen. Das vorliegende knochengesunde Kollektiv wies einen statistisch signifikanten Verlust (Abb. 18) von $0,09 \text{ kg}/\text{m}^2$ ($r = -0,24$) pro Jahr auf. Der BMI scheint demnach eine protektive Wirkung auf das BV/TV zu besitzen.

De Laet et al. [29] zeigten, dass sowohl bei Männern als auch bei Frauen ein erniedrigter BMI zu einer signifikanten altersentsprechenden Steigerung des Frakturrisikos führt, wohingegen dieses Risiko durch höhere BMI Werte gesenkt wird. Das Risiko für eine Fraktur des Collum femoris erhöht sich bei einem Absinken des BMI von 25 kg/m² auf 20 kg/m² um das zweifache. Im Gegensatz dazu reduziert sich das Frakturrisiko um 32% bei einer Erhöhung des BMI von 5 Einheiten auf 30 kg/m². Diese Resultate bestätigen die für das vorliegende Kollektiv angestellten Überlegungen. Auch wenn mit Hilfe des BMI eine Risikoabschätzung getätigt werden kann und höhere Werte protektiv auf den Knochen wirken [43, 50, 52, 111], hat diese Methode ihre Grenzen. Schließlich belegen Studien, dass zum Beispiel übergewichtige (BMI > 25 kg/m²) Nichtraucherinnen im Schnitt 3,3 Lebensjahre einbüßen, bei fettleibigen (BMI > 30 kg/m²) Nichtraucherinnen sind es sogar 7,1 Lebensjahre [87].

Die im Universitätsklinikum Eppendorf im Rahmen einer durch endoprothetische Versorgung erhaltenen Capiti femores wurden ebenfalls hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede der histomorphometrischen Parameter untersucht. Auch hier konnten keine statistisch signifikanten Abweichungen festgestellt werden. Wie für das Kontrollkollektiv erfolgte für die Diskriminierung eines altersassoziierten Knochenmasseverlustes eine Einteilung der Proben in zwei Altersgruppen. In diesem Fall waren die Differenzen jedoch nicht statistisch signifikant. Die durchgeführte Regressionsanalyse ließ für den subchondralen Bereich eine signifikante Reduktion des BV/TV von 0,11 Prozentpunkten pro Jahr darstellen. Die Abnahme innerhalb des ROI 2 belief sich lediglich auf 0,01 Prozentpunkte jährlich und wies keine statistische Signifikanz auf. Die jährliche Reduktion der trabekulären Dicken war in keinem der untersuchten Areale statistisch signifikant verändert. Diese Ergebnisse könnten darauf zurückzuführen sein, dass die Struktur des Knochens der jüngeren Individuen des Frakturkollektivs schon so reduziert war, dass sie sich derjenigen der Älteren angenähert hat. Die den Mineralisationsgrad beschreibenden Parameter OV/BV und OS/BS zeigten innerhalb des Frakturkollektivs zum Teil deutlich erhöhte Werte, was für eine reduzierte

Mineralisation des Knochens spricht, so dass die knöcherne Stabilität möglicherweise herabgesetzt wird.

Verwendet man nun die Ergebnisse der histomorphometrischen Analyse als Referenzwerte für das Caput femoris und stellt diese den Ergebnissen des Frakturkollektivs gegenüber, so lassen sich prädisponierende Faktoren für eine Fraktur des Collum femoris darstellen.

In Abb. 19 wurden die strukturellen Parameter beider Kollektive zueinander in Relation gesetzt. Das sich präsentierende Bild zeigt eine statistisch signifikante Reduktion der die Knochenmasse beschreibenden Parameter BV/TV, Tb.Th sowie Tb.N. des Frakturkollektivs. Der intertrabekuläre Abstand ist konsekutiv sowohl subchondral als auch epi-metaphysär erhöht. Das Krankheitsbild der Osteoporose wird durch ein reduziertes Knochenvolumen, einen Verlust an Knochenstruktur sowie durch ein erhöhtes Frakturrisiko vor allem der Wirbelkörper und des Collum femoris charakterisiert [3, 59]. Die Diagnose einer Osteoporose lässt sich mit Hilfe der Standardabweichung einer DXA-Messung von einem altersäquivalenten Referenzwert (t-Score) stellen. Diese Standardabweichungen lassen sich jedoch nicht einfach auf histomorphometrische Messungen übertragen. Dennoch lässt sich durch die histologische Untersuchung für das Frakturkollektiv, im Vergleich zum knochengesunden Kollektiv, ein vermindertes Knochenvolumen sowie eine verminderte Knochenstruktur innerhalb des Caput femoris aufzeigen. Wie bereits erläutert, wirkt sich der BMI protektiv auf das Knochenvolumen aus. Innerhalb der vorliegenden Studie ergaben sich im Mittel Body Mass Indizes von 26,2 kg/m² für die Kontrollen und 23,0 kg/m² für die Frakturfälle. Die existierende Differenz von 3,2 kg/m² sollte nicht unberücksichtigt bleiben, da hieraus gegebenenfalls ein erhöhtes Frakturrisiko resultierte. Somit wären alle drei nach WHO-Kriterien die Osteoporose definierenden Charakteristika vorhanden [109].

Es wurde bereits beschrieben, dass es neueren Studien möglich war, eine Korrelation zwischen Bone Mineral Density (BMD) sowie Bone Mineral Content (BMC) des Caput femoris und der für ein Frakturereignis aufzuwendenden Kraft aufzuzeigen [15, 51]. Die osteoporotische subkapitale und peritrochantäre Fraktur des Collum femoris erfolgt als Konsequenz einer veränderten trabekulären Mikroarchitektur [76]. Dies deckt sich mit den

Resultaten der vorliegenden histomorphometrischen Untersuchung. Das Caput femoris der Frakturfälle wies, stellvertretend für das Collum femoris, eben solche Veränderungen auf. Da es bereits zu einem Frakturereignis gekommen ist, ist eine Reduktion der Strukturparameter des Caput femoris möglicherweise mit einer Schwächung der knöchernen Strukturen im Bereich des Collum femoris verbunden. Auch wenn eine routinemäßig durchgeführte Knochenbiopsie des Caput femoris medizinisch nicht plausibel ist, könnte eine Veränderung der lokalen trabekulären Mikroarchitektur als prädisponierender Faktor für eine Fraktur des Collum femoris angesehen werden.

Zur Erhebung eines Knochenstatus wird bei Bedarf eine Beckenkammbiopsie entnommen und mit ihrer Hilfe eine Aussage über die Mineralisierung des Knochens getroffen. Damit neben einer expliziten Aussage über den Mineralisationsgrad des Caput femoris ebenfalls der Vergleich mit durch Beckenkammbiopsien erhobenen Richtwerten möglich ist, wurde in dieser Studie das subchondrale Kompartiment verwendet. Dieses steht im Gegensatz zum epi-metaphysären Bereich auch unter Zugbelastung und nur bedingt unter Druckbelastung. Dies ist deshalb von Bedeutung, da in vorherigen Studien gezeigt werden konnte, dass eine Beckenkammbiopsie am ehesten mit einer subchondralen Knochenprobe des Caput femoris verglichen werden kann, die durch Zugkräfte beansprucht wird [35].

Delling [31] legte 1975 ein OV/BV von 1,2% als untere pathologische Grenze für eine Mineralisationsstörung fest. Eine neue Studie aus dem Jahr 2009 von Priemel et al. untersucht den Mineralisationsgrad mittels Beckkammbiopsien. Hier wählte man einen etwas konservativeren Schwellenwert [90]. Ein OV/BV von >2% diene in diesem Fall als Grenzwert für die Abgrenzung zu einem pathologischen Mineralisationsstatus, wie zum Beispiel einer Osteomalazie. Die Schwelle des OS/BS wurde auf 20% festgelegt. Für die vorliegende Studie wurden diese Schwellenwerte als Referenz übernommen.

Betrachtet man nun die den Mineralisationsgrad beschreibenden Parameter, kann man innerhalb des Frakturkollektives in 24% der Fälle OV/BV Werte über 2% konstatieren, bei den Kontrollen sind es lediglich 2%. Nimmt man

das OS/BS so liegen bei den Individuen, die eine Fraktur erlitten haben, 28% der Werte oberhalb der 20% Grenze, wohingegen beim Kontrollkollektiv nur 3% betroffen sind. Der Anteil an osteoidalem Knochenvolumen (OV/BV) des Frakturkollektivs lag im subchondralen Bereich im Mittel 150% über den Werten der Kontrollen. Das OS/BS der Frakturen war im Mittel um 64,4% erhöht. Diese statistisch signifikanten Unterschiede beschreiben für das Frakturkollektiv eine verminderte Mineralisierung und somit eine herabgesetzte Knochenqualität. Ein gesteigerter Knochenumbau mit einer negativen Balance ruft nicht nur einen strukturellen Schaden hervor, sondern führt letztendlich zu einer reduzierten Mineralisierung unabhängig der Abnahme des Knochenvolumens. Denn durch die Umbauprozesse wird älterer gut mineralisierter Knochen durch jungen weniger mineralisierten Knochen ersetzt [66, 108]. Die intestinale Kalziumabsorption, die renale Kalziumreabsorption und die Plasmakonzentration des 1,25-[OH]₂-D₃ sinken altersassoziiert, so dass, bleibt dies unkompensiert, die Entwicklung einer Osteoporose begünstigt wird [41]. D.h. bei einem älteren Menschen wird die Steigerung des Knochenremodelings unter anderem durch eine Hypokalziämie sowie durch einen Mangel an Vitamin D₃ hervorgerufen, was beides zu dem Krankheitsbild des sekundären Hyperparathyreoidismus beiträgt [66, 108]. Diese Tatsache stellt einen weiteren prädispositionierenden Faktor für ein erhöhtes Frakturrisiko dar. Folglich ist dies bei der Diagnostik eines vorhandenen Frakturrisikos sowie für die Notwendigkeit einer Präventionstherapie zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden die Capiti femores von 50 knochengesund verstorbenen Individuen histologisch aufgearbeitet und hinsichtlich ihrer trabekulären Mikroarchitektur sowie ihres Mineralisationsgrades untersucht. Im subchondralen sowie im epi-metaphysären Areal konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede festgestellt werden. Der altersassoziierte Knochenmasseverlust bewegte sich im physiologischen Bereich. Zudem wurde ein protektiver Einfluss des BMI auf das Knochenvolumen nachgewiesen. Es zeigten sich Parallelen zu vorangegangenen Studien, so dass die erhobenen Ergebnisse der histomorphometrischen Analyse als Normwerte angesehen werden können. Sie wurden im Folgenden als Referenz verwendet.

Das Ziel der Studie bestand darin, prädisponierende knöcherne Faktoren für eine Erhöhung des Frakturrisikos aufzudecken. Zu diesem Zweck wurde ein weiteres Kollektiv erstellt. Dieses setzte sich aus den Capiti femores von 100 Individuen, die eine coxale Femurfraktur erlitten, zusammen. So war es schließlich möglich, die knöcherne Mikroarchitektur sowie den Mineralisationsgrad der Capiti femores beider Kollektive miteinander zu vergleichen.

Für das Frakturkollektiv ergaben sich ein vermindertes Knochenvolumen, eine verminderte Knochenstruktur sowie ein erniedrigter BMI. Alle drei Faktoren begünstigen das Auftreten von Frakturen. Der Mineralisationsgrad des Knochens und somit die Knochenqualität wies bei den Frakturfällen im Gegensatz zu den Kontrollen deutliche Mängel auf.

Die aufzuwendende Kraft, welche für eine coxale Femurfraktur von Nöten ist, korreliert am ehesten mit der BMD und dem BMC des Caput femoris. Die qualitative und quantitative Veränderung der trabekulären Mikroarchitektur innerhalb dieses Bereiches kann somit stellvertretend für das Collum femoris als prädisponierender Faktor für ein Frakturereignis angesehen werden. Da eine routinemäßig durchgeführte Biopsie in diesem Bereich abwegig erscheint, müssen vor allem Präventivmaßnahmen ergriffen werden. D.h. neben einem adäquaten BMI sollten Vitamin D₃- sowie Kalziumhaushalt ausgeglichenen sein, um einem Mineralisationsdefizit vorzubeugen.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Aqua dest.	Aqua destillata (destilliertes Wasser)
BMC	Bone Mineral Content
BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body-Mass-Index
BV/TV	Bone Volume per Tissue Volume
bzw.	beziehungsweise
CCD- Winkel	Zentrum Collum Diaphysen - Winkel
cm	Zentimeter
CRPS	Complex Regional Pain Syndrome
°C	Grad Celsius
d.h.	das heisst
etc.	et cetera
EZM	Extrazellulärmatrix
HCl	Salzsäure
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
kV	Kilovolt
l	Liter
Lig.	Ligamentum
Ligg.	Ligamenti
m ²	Quadratmeter
m	männlich
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
µm	Mikrometer
OPG	Osteoprotegerin
OS/BS	Osteoid Surface per Bone Surface
O.Th.	Osteoid Thickness

OV/BV	Osteoid Volume per Bone Volume
ROI	Region of interest
SD	Standard Deviation
Tab.	Tabelle
Tb.N.	Trabecular Number
Tb.Sp.	Trabecular Separation
Tb.Th.	Trabecular Thickness
UV	Ultraviolett
UV B	Ultraviolette Strahlung Typ B
V/V	Volume per Volume
w	weiblich
W/V	Weight per Volume
WHO	World Health Organisation

8 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Zelltypen des Knochengewebes (A) Osteoblast, (B) Osteoklast, (C) Osteozyt
- Abb. 2 Histologische Darstellung von Lamellenknochen
- Abb. 3 Knochenproben des Caput femoris (A) Gesunder Knochen, (B) Osteoporose, (C) Osteomalazie
- Abb. 4 Skizze: Belastung im Hüftgelenk
- Abb. 5 Skizze: Spannungsverteilungen im Querschnitt des Collum femoris
- Abb. 6 Prozentuale Darstellung der Todesursachen des Kontrollkollektivs
- Abb. 7 Zuschnitt des Caput femoris
- Abb. 8 Präparatblock aus Acrylat
- Abb. 9 Histologisches Knochenpräparat Toluidin-Blau – Färbung
- Abb. 10 Histologisches Knochenpräparat Kossa/ van Gieson – Färbung
- Abb. 11 Histologisches Knochenpräparat Trichom Goldner – Färbung
- Abb. 12 Kontaktradiographie des Caput femoris eines 82 Jahre alten Mannes
- Abb. 13 Diagramm: Männer und Frauen des Kontrollkollektivs im Vergleich
- Abb. 14 Diagramm: Altersassoziierter Knochenmasseverlust- Männer und Frauen im Vergleich
- Abb. 15 Diagramm: Mineralisationsgrad des Kontrollkollektivs
- Abb. 16 Diagramm: Altersassoziierter Knochenmasseverlust innerhalb des Kontrollkollektivs
- Abb. 17 Diagramm: Einfluss von Alter und BMI auf das Knochenvolumen des Kontrollkollektivs
- Abb. 18 Diagramm: Korrelation zwischen dem Alter und dem BMI
- Abb. 19 Diagramm: Kontroll- und Frakturkollektiv im interpositionellen Vergleich
- Abb. 20 Diagramm: Mineralisation des Kontroll- sowie Frakturkollektivs

9 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Charakterisierung der Kollektive

10 Literaturverzeichnis

- [1] Abrahamsen B, Vestergaard P, Rud B. Ten-year absolute risk of osteoporotic fractures according to BMD T score at menopause: Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Bone Miner Res* 2006; 21:796-800
- [2] Albright F, Bloomberg E, Smith PH. Postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc Am Physicians* 1940; 55:298-305
- [3] Amling M, Grote HJ, Pösl M, Hahn M, Delling G. Polyostotic heterogeneity of the spine in osteoporosis. Quantitative analysis and three-dimensional morphology. *Bone Miner* 1994; 27(3):193-208
- [4] Amling M, Grote HJ, Vogel M, Hahn M, Delling G. Three dimensional analysis of the spine in autopsy cases with renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1994; 46:733-743
- [5] Beck T, Mourtada F, Ruff C, Scott C, Ka G. Experimental testing of a dexa-derived curved beam model of the proximal femur. *J Orthop Res* 1988; 16:394-398
- [6] Beck TJ, Oreskovic TL, Stone KL, Ruff CB, Ensrud K, Nevitt MC. Structural adaptation to changing skeletal load in the progression toward hip fragility: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1108-19
- [7] Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(8):2386-2390
- [8] Bell KL, Loveridge N, Power J, Garrahan N, Stanton M, Lunt M. Structure of the femoral neck in hip fracture: cortical bone loss in the inferoanterior to superoposterior axis. *J Bone Miner Res* 1999; 14:111-9
- [9] Bell KL, Loveridge N, Power J, Stanton M, Meggitt BF, Reeve J. Regional differences in cortical porosity in the fractured femoral neck. *Bone* 1999; 24:57-64

-
- [10] Boehm HF, Eckstein F, Wunderer C, Kuhn V, Lochmueller EM, Schreiber K, Mueller D, Rummeny EJ, Link TM. Improved performance of hip DXA using a novel region of interest in the upper part of the femoral neck: in vitro study using bone strength as a standard of reference. *J Clin Densitom* 2005; 8:488-494
- [11] Bolotin HH, Sievanen H, Grashuis JL. Patient-specific DXA bone mineral density inaccuracies: quantitative effects of nonuniform extraosseous fat distribution. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1020-1027
- [12] Bousson V, Le Bras A, Roqueplan F. Volumetric quantitative computed tomography of the proximal femur: relationships linking geometric and densitometric variables to bone strength – role for compact bone. *Osteoporos Int* 2006; 17:855-864
- [13] Brown EM, Pollak M, Seidman CE, Seidman JG, Chou YH, Riccardi D, Herbert SC. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. *N Engl J Med* 1995; 333(4):234-240
- [14] Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 1996; 156:1521-1525
- [15] Buitrago-Tellez CH, Bonnaire F, Schulze C. Quantitative CT assessment of the proximal femur: experimental studies on its correlation with breaking load in femoral neck fractures. *Rufo* 1997; 167:627-632
- [16] Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis related fractures in United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res* 2007; 22:465-475
- [17] Burr D, Forwood M, Fyhrie D, Martin R, Schaffler M and Turner C. Bone microdamage and skeletal fragility in osteoporotic and stress fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12:6-15
- [18] Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: An observational study. *Lancet* 1999; 353:878–882
- [19] Chamay A, Tschantz P. Mechanical influences in bone remodeling. Experimental research on Wolff's Law. *J Biomech* 1972; 5:173-180

-
- [20] Chambers TJ, Magnus CJ. Calcitonin alters behaviour of isolated osteoclasts. *J Pathol* 1982; 136:27-39
- [21] CJ Andresen, Moalli M, Turner CH, Berryman E, Pero R, Bagi CM. Bone Parameters are Improved with Intermittent Dosing of Vitamin D₃ and Calcitonin. *Calcif Tissue Int* 2008; 83:393-403
- [22] Compston JE. Bone histomorphometry. In: Feldman D, Glorieux FH, Pike JW, (eds). *Vitamin D*. Academic Press, New York 1997; 573-586
- [23] Cooper A, Cooper BB. A treatise on dislocations and on fractures of the joints; Churchill, London 1822; pp 425
- [24] Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world wide projection. *Osteoporos Int* 1992; 2:285-289
- [25] Cooper C. Epidemiology and public health impact of osteoporosis. In: Reid D (ed) *Bailliere's Clinical Rheumatology: Osteoporosis*. Bailliere Tindall; 1993; 459-477
- [26] Crabtree N, Loveridge N, Parker M, Rushton N, Power J, Bell KL, Beck TJ, Reeve J. Intracapsular Hip fracture and the region-specific loss of cortical bone: Analysis by peripheral quantitative computed tomography. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1318-1328
- [27] Crilly R, Cawood M, Marshall DH, Nordin BE. Hormonal status in normal, osteoporotic and corticosteroid-treated postmenopausal women. *J R Soc Med* 1978; 71(10):733-736
- [28] Currey JD. The effect of porosity and mineral content on the Young's modulus of elasticity of compact bone. *J Biomechan* 1988; 21:131-139
- [29] De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton 3rd LJ, Meunier PJ, Pols HAP, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16:1330-1338
- [30] De Laet C, van Hout B, Burger H, Hofman A, Pols H. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross-sectional analysis. *BMJ* 1997; 315:221-225

-
- [31] Delling G. Endokrine Osteopathien Morphologie, Histomorphometrie und Differentialdiagnose. In: Büngeler W, Eder M, Lennert K, Peters G, Sandritter W, Seifert G (Hrsg.): Veröffentlichungen aus der Pathologie; Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1975
- [32] Eckstein F, Matsuura M, Kuhn V, Priemel M, Müller R, Link T, Lochmüller EM. Sex Differences of Human Trabecular Bone Microstructure in Aging are site dependent. *J Bone Miner Res* 2007; 22:817-824
- [33] Ellis HA, Peart KM. Quantitative observations on mineralized and non-mineralized bone in the IC. *J Clin Pathol* 1972; 25:227-286
- [34] Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham ML, Mann KG, Spelsberg TC, Riggs BL. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like-cells. *Science* 1988; 241(4861):84-86
- [35] Fazzalari N, Moore RJ, Manthey BA, Vernon-Roberts B. Comparative study of iliac crest and proximal femur histomorphometry in normal patients. *J Clin Pathol* 1989; 42:745-748
- [36] Fazzalari NL, Darracott J, Vernon-Roberts B. A quantitative Description of selected stress regions of cancellous bone in the head of the femur using automatic image analysis. *Metab Bone Dis Relat Res* 1983-1984; 5(3):119-25
- [37] Fazzalari NL, Darracott J, Vernon-Roberts B. Histomorphometric changes in the trabecular structure of a selected stress region in the femur in patients with osteoarthritis and fracture of the femoral neck. *Bone* 1985; 6:125-133
- [38] Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: The Framingham study. *J Bone Miner Res* 1993; 8:567-573
- [39] Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, del-Canto-Pingarrón M, Blanco-Jerez L. Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11(2):E151-7

- [40] Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, del-Canto-Pingarrón M, Blanco-Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11(1):E47-51
- [41] Francis RM, Peacock M, Barkworth SA. Renal impairment and its effects on calcium metabolism in elderly women. *Age Aging* 1984; 13:14-20
- [42] Friedmann J, Raisz LG. Thyrocalcitonin: Inhibitor of bone resorption in tissue culture. *Science* 1965; 150:1465-1467
- [43] Galvard H, Elmstahl S, Elmstahl B, Samuelsson SM, Robertsson E. Differences in body composition between female geriatric hip fracture patients and healthy controls: body fat is more important as explanatory factors for the fracture than body weight and lean body mass. *Aging (Milano)* 1996; 8:282-286
- [44] Gennari L, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: hope on the HORIZON. *Lancet*. 2009; 373(9671):1225-6
- [45] Gossmann HH, Helms H. Knochenveränderungen bei intestinalen Resorptionsstörungen. *Dtsch med Wschr* 1968; 93(25):1219-23
- [46] Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature* 2003; 423:349-355
- [47] Hassler CR, Rybicki EF, Cummings KD and Clark LC. Quantification of bone stresses during remodeling. *J Biomech* 1980; 13:185-190
- [48] Hesch RD, Bush U, Prokop M, Delling G, Rittinghaus EF. Increase in vertebral density by combination therapy with pulsatile 1-38h PTH and sequential addition of calcitonin nasal spray in osteoporotic patients. *Calcif Tissue Int* 1989; 44(3):176-180
- [49] Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116:2062-2072
- [50] Honkanen RJ, Honkanen K, Kroger H, Alhava E, Tuppurainen M, Saarikoski S. Risk factors for perimenopausal distal forearm fractures. *Osteoporos Int* 2000; 11:265-270

- [51] Huber HB, Carballido-Gamio J, Bauer JS, Eckstein F, Lochmüller EM, Majumdar S, Link T. Automated 3D Trabecular bone mineral density analysis at multidetector CT – correlation with biochemical strength measurement. *Radiology* 2008; 247:472-481
- [52] Joakimsen RM, Fonnebo V, Magnus JH, Tollan A, Sogaard AJ. The Tromso study: body height, body mass index and fractures. *Osteoporos Int* 1998; 8:436-442
- [53] Johnell O, Kanis JA, Oden A. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1185-1194
- [54] Jowsey J. The bone biopsy. In: *Topics in Bone and Mineral Disorders*. Plenum, New York 1977; pp 51-58
- [55] Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9(8):1137-1141
- [56] Kaptoge S, Dalzell N, Jakes R. Hip section modulus, a measure of bending resistance, is more strongly related to physical activity than BMD. *Osteoporos Int* 2003; 14:941-49
- [57] Kaptoge S, Dalzell N, Loveridge N, Beck TJ, Khaw K, Reeve J. Effects of gender, anthropometric variables, and aging on the evolution of hip strength in men and women aged over 65. *Bone* 2003; 32:561-70
- [58] Khosla S, Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover. Favus MG (Edt) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism (fourth edition)*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York 1999
- [59] Kleerekoper M, Villanueva AR, Stanciu D, Sudhaker Rao D, Parfitt AM. The role of three-dimensional trabecular microstructure in the pathogenesis of vertebral compression fractures. *Calcif Tissue Int* 1985; 37:594-597
- [60] Lacey DL, Timms E, Tan HL. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93:165-176
- [61] Lanyon L, Skerry T. Postmenopausal osteoporosis as a failure of bone's adaptation to functional loading: a hypothesis. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1937-47

- [62] Lanyon LE. Control of bone architecture by functional load bearing. *J Bone Miner Res* 1992; 7(Suppl. 2):369-375
- [63] Lanyon LE. Osteocytes, strain detection, bone modeling and remodeling. *Calcified Tissue Int* 1993; 53:102-7
- [64] Lanyon LE. Using functional loading to influence bone mass and architecture. *Bone* 1996; 18(Suppl.1):37-43
- [65] Lee K, Jessop H, Suswillo R. Endocrinology: bone adaptation requires oestrogen receptor-alpha. *Nature* 2003; 424:389
- [66] Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22:477-501
- [67] Lovejoy CO. Evolution of human walking. *Sci Am* 1988; 259:118-25
- [68] Loveridge N, Power J, Reeve J, Boyde A. Bone mineralisation and femoral neck fragility. *Bone* 2004; 35:929-41
- [69] Loveridge N. Bone more than a stick. *J Anim Sci* 1999; 77:190-196
- [70] Lu TW, O'Connor JJ, Taylor SJG, Walker PS. Influence of muscle activity on the forces in the femur: an in vivo study. *J Biomech* 1997; 30:1101-6
- [71] Martin RB. Porosity and specific surface of bone. *CRC Crit Rev Biomed Engng* 1984; 10:179-222
- [72] Martin TJ, Seeman E. Bone remodelling: its local regulation and the emergence of bone fragility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22(5):701-22
- [73] Martin TJ. Calcitonin an update. *Bone* 1999; 24 (Suppl.):63-65
- [74] Mayhew PM, Thomas CD, Clement JG, Loveridge N, Beck TJ, Bonfield W. Relation between age, femoral neck cortical stability, and hip fracture risk. *Lancet* 2005; 366:129-35
- [75] Mazess R, Collick B, Trempe J, Barden H, Hanson J. Performance evaluation of a dual-energy x-ray bone densitometer. *Calcif Tissue Int* 1989; 44:228-232
- [76] Melton LJ, Chao EYS, Lane J. Biomechanical aspects of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ, eds. *Osteoporosis-etiology, diagnosis and management*. New York: Raven Press Ltd, 1988; 111-32

-
- [77] Meunier P, Courpron P, Edouard C, Bernard J, Bringuier J, Vignon G. Physiological senile involution and pathological rarefaction of bone. Quantitative and comparative histological data. *Clin Endocrinol Metab* 1973; 2:239-256
- [78] Nguyen TV, Howard GM, Kelly PJ, Eisman JA. Bone mass, lean mass, and fat mass: Same genes or same environments? *Am J Epidemiol* 1998; 147:3-16
- [79] Nicola L, Fazzalari, Parkinson IH. Femoral trabecular bone of osteoarthritic and normal subjects in an age and sex matched group. *Osteoarthritis and Cartilage* 1998; 6:377-382
- [80] Oursler MJ, Osdoby P, Pyfferoen J, Riggs BL, Spelsberg TC. Avian osteoclasts as estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88(15):6613-6617
- [81] Papaioannou A, Ferko NC, Adachi JD. Corticosteroids and the skeletal system. In: Lin AN, Paget SA (eds) *Principles of corticosteroid therapy*. Arnold Publishers, New York 2002; pp 69-86
- [82] Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ot SM, Recker RR. Bone Histomorphometry: standardisation of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature committee. *J Bone Miner Res.* 1987; 2(6):595-610
- [83] Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: The spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem* 1996; 55:273-286
- [84] Parfitt AM. The physiologic and clinical significance of bone histomorphometric data. CRC press 1983; 143-224
- [85] Parfitt AM. The spectrum of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34(1):152-158
- [86] Pauwels F. *Gesammelte Abhandlungen zur Funktionellen Anatomie des Bewegungsapparates*. Springer, Berlin, Germany 1965

- [87] Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun AA, Bonneux L. NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demographic Compression of Morbidity Research Group. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138:24-32
- [88] Pouilles JM, Tremollieres F, Ribot C. Variability of vertebral and femoral postmenopausal bone loss: A longitudinal study. *Osteoporos Int* 1996; 6:320-324
- [89] Power J, Loveridge N, Rushton N, Parker M, Reeve J. Evidence for bone formation on the external periosteal surface of the femoral neck: a comparison of intracapsular hip fracture cases and controls. *Osteoporos Int* 2003; 14(2):141-5
- [90] Priemel M, Domarus v C, Klatter TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, Proksch N, Pastor F, Netter C, Streichert T, Püschel K, Amling M. 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* 2010; 25:305-312
- [91] Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115:3318-3325
- [92] Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnich RD, McClung M, Hosking D, Yates AJ, Christiansen C. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1622-1627
- [93] Recker RR, Lappe JM, Davies KM, Kimmel DB. Change in bone mass immediately before menopause. *J Bone Miner Res* 1992; 7:857-862
- [94] Reid IR, Ames R, Evans MC, Sharpe S, Gamble G, France JT, Lim TM, Cundy TF. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women - a key role for fat mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:45-51

- [95] Reilly G, Currey J. The development of microcracking and failure in bone depends on the loading mode to which it is adapted. *J Exp Biol* 1999; 202:543-552
- [96] Riggs C, Vaughan L, Evans G, Lanyon L, Boyde A. Mechanical implications of collagen fibre orientation in cortical bone of the equine radius. *Anat Embryol* 1993; 187:239-248
- [97] Ruff C. Growth in bone strength, body size, and muscle size in a juvenile longitudinal sample. *Bone* 2003; 33(3):317-329
- [98] Ruff CB, Hayes WC. Subperiosteal expansion and cortical remodeling of the human femur and tibia with aging. *Science* 1982; 217(4563):945-948
- [99] Rupprecht M, Pogoda P, Mumme M, Rueger JM, Püschel K, Amling M. Bone Microarchitecture of the Calcaneus and its Changes in Aging: A histomorphometric Analysis of 60 human specimens. *J Orthop Res* 2006; 24(4):664-674
- [100] Schaffler M, Burr D. Stiffness of compact bone: Effects of porosity and density. *J Biomechan* 1988; 21:13-16
- [101] Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89:309-319
- [102] Sissons HA. The osteoporosis of Cushing's syndrome. *J Bone Joint Surg* 1956; 38-B:418-433
- [103] Sivagurunathan S, Muir MM, Brennan TC, Seale JP, Mason RS. Influence of glucocorticoids on human osteoclast generation and activity. *J Bone Miner Res* 2005; 20:390-398
- [104] Skerry TM, L Bitensky, J Chayen, Lanyon LE. Early strain-related changes in enzyme activity in osteocytes following bone loading in vivo. *J Bone Miner Res* 1989; 4:783-788
- [105] Stepnick LS. The frequency of bone disease. In: McGowan JA, Raisz LG, Noonan AS, Elderkin AL (eds) *Bone health and osteoporosis. A report of the Surgeon General. Office of the Surgeon General, Washington DC, 2004; pp 68-87*
- [106] Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet* 2003; 4:638-649

- [107] Thompson GR. Studies in the absorption and metabolism of vitamin D after gastric surgery. *Postgrad med J* 1968; 44(514):626-628
- [108] Weinreb M, Rodan GA, Thompson DD. Osteopenia in the immobilized rat hind limb is associated with increased bone resorption and decreased bone formation. *Bone* 1989; 10:187-194
- [109] WHO Scientific Group: Prevention and management of osteoporosis. World Health Organisation, Technical Report Series 2003; 921:1-164
- [110] WHO Study Group: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organisation, Technical Report Series 1994; 843:1-129
- [111] Willig R, Luukinen H, Jalovaara P. Factors related to occurrence of hip fractures during a fall on the hip. *Public Health* 2003; 117:25-30
- [112] Wolff J. *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. A Hirschwald, Berlin, 1892
- [113] Zaidi M, Inzerillo AM, Moonga BS, Bevis PJR, Huang CL-H. Forty years of calcitonin – where are we now? A tribute to the work of Iain Macintyre, FRS. *Bone* 2002; 30:655-663

11 Danksagung

Auf dem Weg zur Dissertation haben mich einige Menschen unterstützend begleitet. All denjenigen möchte ich herzlich danken!

Ganz besonderer Dank gebührt Herrn Professor Michael Amling, der mir die Möglichkeit gab, diesen Weg überhaupt einzuschlagen. Ich möchte mich in diesem Sinne für die individuelle und hervorragende Begleitung sowie die Unterstützung bedanken.

Den Mitarbeitern des Instituts für Rechtsmedizin unter Leitung von Herrn Professor Klaus Püschel gilt insbesondere Dank für die Bereitstellung der Proben. Ebenso möchte ich Herrn Dr. Sebastian Seitz sowie Herrn Dr. Florian Barvencik für ihre Beratung und Unterstützung danken.

Auch wenn das Thema und die nötigen Proben vorhanden sind, so ist dies noch nicht die Garantie für ein absehbares Resultat. Um ein solches zu erreichen, benötigt man Menschen, die bereit sind, viel von ihrem Wissen zur Verfügung zu stellen, einem stets beratend zur Seite stehen und des Erklärens nimmer müde werden - dieser Dank gilt Frau Dr. Anke Baranowsky.

Danken möchte ich ebenfalls Herrn Jan Felix Kersten, aus dem Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie, der mir bei der statistischen Auswertung beratend zur Seite stand.

Verfügt man über eine hervorragende Umgebung am Arbeitsplatz, so ist die Grundlage für den Weg als solchen erst einmal gelegt. Dennoch fallen einem hier und da auch einmal Steinchen oder gar Felsen vor die Füße, die man dann zu Kieselsteinen zerkleinert oder gelingt dies nicht erklimmt. Das richtige Werkzeug für solche Unterfangen stellten mir stets meine Eltern zur Verfügung, weshalb ihnen an dieser Stelle natürlich auch gedankt werden sollte.

12 Curriculum vitae

Name:	Christian Ries
Geburtstag:	15.04.1983
Geburtsort:	Münster
1989 – 1993	Grundschule Kinderhaus-West, Münster
1993 – 2002	Geschwister-Scholl-Gymnasium Münster
07/2002 – 04/2003	Zivildienst
02/2003	Ausbildung zum Rettungsanitäter
02-09/2004	Ausbildung zum Rettungsassistenten
10/ 2004	Studienbeginn: Humanmedizin, Hamburg
09/ 2006	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12/ 2010	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12/ 2010	Approbation als Arzt

13 Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich ausdrücklich, dass ich diese Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe erfasst, andere als von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des jeweiligen Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, 22.04.2010

Christian Ries