

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Zentrum für Operative Medizin

Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Johannes M. Rueger

Klinische Studie zur Osteoporose bei Patientinnen mit distaler Radiusfraktur

Dissertation

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

vorgelegt von:

Julia Bischoff
aus Buxtehude

Hamburg 2011

Meinen Eltern

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 02.05.2011

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

PD Dr. W. Lehmann

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:

Prof. Dr. F. Jänicke

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:

PD Dr. M. Priemel

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	8
1.1. Osteoporose	8
1.1.1. Definition	8
1.1.2. Pathogenese und Einteilung	9
1.1.3. Risikofaktoren	10
1.1.4. Epidemiologie, Prävalenz und Inzidenz	11
1.1.5. Sozioökonomische Folgen und Chancen	12
1.2. Distale Radiusfraktur	13
1.2.1. Epidemiologie	13
1.2.2. Chirurgische Anatomie und Pathophysiologie	13
1.2.3. Unfallmechanismus	15
1.2.4. Klassifikation	15
1.2.5. Therapie	17
1.3. Laborparameter	18
1.3.1. Vitamin D	19
1.3.2. Calcium	20
1.3.3. Parathormon	21
1.3.4. Alkalische Phosphatase	22
2. Material und Methoden	24
2.1. Studiendesign	24
2.1.1. Bestimmung des Vitamin D-, Calcium-, PTH- und knochen-spezifischen Alkalische Phosphatase-Spiegels im Serum	25

2.1.2.	Messung der Knochendichte mit dem pQCT	26
3.	Ergebnisse	28
3.1.	Postoperativer Vitamin D-Spiegel im Verhältnis zum Alter	28
3.2.	Postoperativer Calcium-Spiegel im Verhältnis zum Alter	29
3.3.	Postoperativer PTH-Spiegel im Verhältnis zum Alter	30
3.4.	Postoperativer Vitamin D-Spiegel versus postoperativer PTH-Spiegel	31
3.5.	Postoperativer knochenspezifische Alkalische Phosphatase-Spiegel im Verhältnis zum Alter	31
3.6.	Postoperative Knochengesamtdichte im Verhältnis zum Alter	32
3.7.	Postoperative kortikale und subkortikale Dichte im Verhältnis zum Alter	33
3.8.	Postoperative trabekuläre Dichte im Verhältnis zum Alter	33
3.9.	T-Score im Verhältnis zum Alter	34
4.	Diskussion	35
4.1.	Vitamin D und die Bedeutung bei der Entstehung einer Osteoporose	35
4.2.	Der Einfluss von Vitamin D und Calcium auf die Frakturrate	36
4.3.	Der Einfluss von Vitamin D auf das Sturzrisiko und neue Erkenntnisse	39
4.4.	PTH und die Wechselwirkung mit Vitamin D	40
4.5.	Alkalische Phosphatase und die Wechselwirkung mit Vitamin D	41
4.6.	Knochendichte, T-Score und pQCT-Messungen	42

4.7. Einschränkungen der klinischen Studie	44
5. Zusammenfassung	46
6. Abkürzungsverzeichnis	48
7. Literaturverzeichnis	50
8. Danksagung	57
9. Lebenslauf	58
10. Eidesstattliche Erklärung	60

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: von a.p. und lateral aufgenommene Röntgenbilder einer distalen Radiusextensionsfraktur Typ A3 nach AO-Klassifikation	16
Abbildung 2: Röntgenbilder einer mittels Fixateur externe und 2 K-Drähten versorgten intraartikulären Typ B-Fraktur im a.p.- und lateralen Strahlengang	18
Abbildung 3: Mittels pQCT erstellter Längsschnitt des distalen Radius (Scoutview)	27
Abbildung 4: Farbkodierte Knochendichtedarstellung des Radius-Querschnitts	27

Graphenverzeichnis

Graph 1: Postoperativer Vitamin D-Spiegel im Verhältnis zum Alter	29
Graph 2: Postoperativer Calcium-Spiegel im Verhältnis zum Alter	30
Graph 3: Postoperativer PTH-Spiegel im Verhältnis zum Alter	30

Graph 4:	Postoperativer Vitamin D-Spiegel versus PTH-Spiegel	31
Graph 5:	Postoperativer knochenspezifische Alkalische Phosphatase-Spiegel im Verhältnis zum Alter	32
Graph 6:	Postoperative Knochengesamtdichte im Verhältnis zum Alter	32
Graph 7:	Postoperative kortikale und subkortikale Dichte im Verhältnis zum Alter	33
Graph 8:	Postoperative trabekuläre Dichte im Verhältnis zum Alter	34
Graph 9:	T-Score im Verhältnis zum Alter	34

1. Einleitung

Osteoporose ist die häufigste systemische Skeletterkrankung weltweit. Besonders häufig betroffen sind Frauen über 50 Jahre im Klimakterium (1). Die postmenopausale Osteoporose ist durch einen Anstieg der Frakturrate einige Jahre nach Eintritt der Menopause gekennzeichnet. Überwiegend sind Brust- und Lendenwirbelsäule sowie der distale Radius betroffen (2).

Die Entstehung und die Entwicklung der Osteoporose wird durch viele Faktoren beeinflusst und steht unter anderem in enger Korrelation mit dem Calcium-, Vitamin D- und Parathormon-Stoffwechsel, die maßgebend auf Knochenaufbau- und Knochenumbauprozesse sowie die Knochendichte einwirken.

1.1. Osteoporose

1.1.1. Definition

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes charakterisiert ist. Eine vermehrte Knochenbrüchigkeit ist die Folge (3). Sind bereits eine oder mehrere Frakturen aufgrund der Osteoporose aufgetreten, spricht man von einer manifesten Osteoporose (4).

Zur messtechnischen Definition können nach Bartl et al. (2001) folgende Parameter erhoben werden (5):

- der T-Score (6)
 - >1 Standard Deviation = Normalbefund
 - -1 bis -2,5 Standard Deviation = Osteopenie
 - <-2,5 Standard Deviation = Osteoporose, messtechnisch
 - mit Frakturen = Osteoporose manifest
- der Z-Score:

Vergleich der Dichtewerte der gemessenen Personen mit gesunden Personen des gleichen Alters und des gleichen Geschlechts

- Masse an Hydroxylapatit (HA) pro Volumeneinheit aus QCT-Messung:
 - $>120 \text{ HA/cm}^3$ = Normal
 - $80\text{-}120 \text{ HA/cm}^3$ = Osteopenie
 - $< 80 \text{ HA/cm}^3$ = Osteoporose

Die mit der Ultraschallmethode gewonnenen Werte an der Ferse oder an den Phalangen dienen zur Beurteilung eines Frakturrisikos, erlauben aber nicht die Diagnosestellung oder den Ausschluss einer Osteoporose.

1.1.2. Pathogenese und Einteilung

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

Bei der primären Osteoporose wird traditionell entsprechend dem Verteilungsmuster von Alter und Geschlecht die postmenopausale von der Altersosteoporose unterschieden. Angesichts der multifaktoriellen Genese der Osteoporose, bei der genetische, hormonelle, physikalische und nutritiv-alimentäre Faktoren einzeln oder in Kombination zu einer verminderten skelettalen Integrität führen, ist die Einteilung aus Sicht des Dachverbandes Osteologie jedoch unzureichend (7).

Der Dachverband Osteologie umschreibt die postmenopausale Osteoporose durch einen Anstieg der Frakturrate einige Jahre nach Eintritt der Menopause. Überwiegend sind Brust- und Lendenwirbelsäule sowie der distale Radius betroffen. Die Altersosteoporose betrifft überwiegend Menschen, die älter als 75 Jahre sind und Frauen etwa doppelt so häufig wie Männer. Hauptfrakturlokalisation ist der proximale Femur, wesentlicher Grund sind altersbedingte Stürze (7).

Von den beiden oben schon beschriebenen primären Formen ist die sekundäre Form der Osteoporose abzugrenzen. Hier führt eine Grunderkrankung zu dem Bild der Osteoporose. Zu nennen wären hier Hormonstörungen, wie z.B. Hypogonadismus, Hyperkortisolismus, Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Hyperprolaktinämie, Wachstumshormonmangel und andere Erkrankungen wie beispielsweise Anorexia nervosa oder Leberzirrhose (8).

1.1.3. Risikofaktoren

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

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

Neben den oben genannten Risikofaktoren spielen weitere starke Risikofaktoren auch im Bezug auf die postmenopausale Osteoporose eine Rolle:

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

Als moderate Risikofaktoren gelten bei der postmenopausalen Osteoporose (7):

- Rauchen
- Geringe oder fehlende Sonnenlichtexposition
- Positive Familienfrakturanamnese
- Frühe Menopause (<45. Lebensjahr)
- Späte Menarche (>15. Lebensjahr)
- Niedrige endogene Östrogenexposition (<30 Jahre)

- Ausgebliebenes Stillen
- Calciumarme Ernährung
- Rheumatoide Arthritis

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

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

Neben den in diesem Kapitel beschriebenen Risikofaktoren gelten natürlich auch die Grunderkrankungen, die eine Osteoporose verursachen, als Risikofaktoren (siehe sekundäre Osteoporose) (7).

Viele dieser Risikofaktoren treffen auf das von uns gewählte Patientenkollektiv zu. Es handelt sich um Frauen, die sich im fortgeschrittenen Alter, nach der Menopause (Östrogenmangel) und zum Teil individuell noch zusätzlichen Risikofaktoren eine Fraktur zugezogen haben. So geht es in einem wesentlichen Teil dieser Studie darum, zu untersuchen, ob diese Patientinnen tatsächlich eine Osteoporose haben und welche Knochendichtewerte sie im Bereich des distalen Radius tatsächlich aufweisen.

1.1.4. Epidemiologie, Prävalenz und Inzidenz

Die Osteoporose wird von der WHO als eine der 10 wichtigsten und teuersten Volkskrankheiten eingestuft. So wird beschrieben, dass in den USA etwa 13-18% der Frauen (3-6% der Männer) an Osteoporose und 37-50% der Frauen (28-47% der Männer) messtechnisch eine Osteopenie haben (9). Eine weitere Studie aus den USA zeigt, dass 54% der postmenopausalen Frauen kaukasischer Abstam-

mung eine Osteopenie und 30% dieser Frauen eine Osteoporose aufweisen, wobei etwa die Hälfte der Betroffenen eine schwere Osteoporose hat (1).

Daten aus Europa und den USA zeigen, dass die Osteoporose etwa zum Anfang des sechsten Lebensjahrzehnts in der Bevölkerung zunimmt. Noch innerhalb der 5. Lebensdekade liegt die Prävalenz im Bereich der Hüfte bei ca. 7%, während sie in der 6. Lebensdekade auf 22% ansteigt. Eine generalisierte Osteoporose findet sich bei etwa 5% der 50-Jährigen, aber bei rund 50% der 85-Jährigen; bei Männern liegt die Prävalenz bei ca. 2% bei den 50-Jährigen und bei 20% bei den 85-Jährigen (7). Von diesen Daten ausgehend gibt es Schätzungen, dass es allein in Deutschland etwa sieben Millionen Osteoporose-Patienten gibt (7).

Osteoporotische Frakturen können überall im Bereich des Stammskeletts und peripher auftreten, wobei sie aber hüftnah, im Bereich der Wirbelsäule und des Handgelenks sowie am proximalen Humerus am häufigsten sind (7). Das Lebenszeitrisiko einer Frau, eine Fraktur aufgrund einer erhöhten Fragilität des Knochens zu erleiden, wird zwischen 40-50% angegeben (7, 9).

1.1.5. Sozioökonomische Folgen und Chancen

Da ein Großteil der Frakturen, wie oben beschrieben, eher im hohen Alter auftritt, ist es nicht verwunderlich, dass dieses ebenso mit einer längeren Liegezeit und somit auch mit einer höheren Komplikationsrate verbunden ist. Durch die verlängerten Liegezeiten entstehen Komplikationen wie Pneumonien, Harnwegsinfekte, Depressionen und Druckulcera, die den Alterungsprozess potenziell beschleunigen (7). So stirbt innerhalb eines Jahres etwa ein Viertel der älteren Patienten mit einem Oberschenkelbruch, und viele sind für das restliche Leben pflegebedürftig und sozial isoliert. Der überwiegende Kostenanteil (67%), der durch Osteoporose entsteht, wird für die Versorgung der Komplikationen nach Osteoporosebedingten Frakturen benötigt (10). Wenn man hier von Kosten um 10 Milliarden für die Betreuung von Osteoporosepatienten allein in der Bundesrepublik ausgeht, so könnte man durch eine geeignete Prävention, geeignete Therapie vor oder nach dem Frakturereignis erhebliche Kosten einsparen (11).

1.2. Distale Radiusfraktur

1.2.1. Epidemiologie

Distale Radiusfrakturen stellen die häufigste Fraktur des Menschen dar (12). Mallmin et al. gaben 1992 eine Inzidenz mit ca. 290 Frakturen pro 100.000 Einwohner pro Jahr in Uppsala/Schweden an, wobei knapp mehr als dreimal so häufig Frauen betroffen waren (13). Nach Siebert et al. durfte man 2005 allein in Deutschland, in einer Stadt wie Hamburg, mit ca. 10-15 distalen Radiusfrakturen pro Tag rechnen, wobei etwa 80% auf osteoporotische, postmenopausale Frauen entfielen. Somit ist Osteoporose ein zusätzlicher wichtiger Faktor bei dieser Art von Fraktur. Der andere Teil entfällt auf die jugendliche Altersgruppe zwischen 9 und 18 Jahren (14).

Da das Durchschnittsalter der Bevölkerung immer mehr zunimmt, müssen die Therapiemaßnahmen dem Alter entsprechend angepasst werden. Um eine sinnvolle Therapie festlegen zu können, darf die mögliche Diskrepanz zwischen dem biologischen und dem chronologischen Alter nicht außer Acht gelassen werden. Die Mehrheit von Brüchen bei Älteren betrifft häufig den proximalen Oberschenkelknochen, den proximalen Oberarmknochen und den distalen Radius (15). Ferner ist die Wahrscheinlichkeit einer Radiusfraktur auch von der Jahreszeit und insgesamt vom Alter des oder der Betroffenen abhängig (13). So ist die Zahl der Stürze bei schlechtem Wetter und mit zunehmendem Lebensalter verständlicherweise höher und somit auch die Zahl der Frakturen. Aufgrund unserer demographischen Entwicklung ist mit einem Anstieg dieser Verletzungen von 50% bis zum Jahre 2030 zu rechnen (16).

1.2.2. Chirurgische Anatomie und Pathophysiologie

Das Handgelenk besteht aus zwei funktionellen Einheiten: dem radiokarpalen und dem radioulnaren Gelenkkomplex. Der radiokarpale Gelenkkomplex besteht aus dem radiokarpalen und dem midkarpalen Gelenk. Während der radiokarpale Handgelenkanteil die Dorsalextension und Flexion sowie die Radial- und Ulnarabduktion ermöglicht, gestattet das distale Radioulnargelenk, welches mit der Membrana interossea und dem proximalen Radioulnargelenk eine funktionelle Einheit bildet, die Unterarmdrehung im Sinne von Pro- und Supination (17). Die

Bewegungsausmaße des radiokarpalen Gelenkanteils betragen hinsichtlich Dorsalextension 50° und Flexion 35°, Radialabduktion 15°, Ulnarabduktion 25°. Hinzu kommen die Bewegungsausmaße des midkarpalen Gelenkanteils (Dorsalextension 35°, Flexion 50°, Radialabduktion 10°, Ulnarabduktion 25°). Der distale Radius ist im Querschnitt dreieckig und weist ab dem metaphysären Bereich eine Auftreibung auf. Mit seiner dreieckigen und bikonkaven Gelenkfläche steht er den konvexen Gelenkfacetten des Os scaphoideum und des Os lunatum gegenüber. Die radiale Gelenkfläche ist sowohl in der anterior-posterioren (a.p.) als auch in der seitlichen Ebene geneigt. Der Neigungswinkel der radialen Gelenkfläche beträgt in der a.p.-Ansicht ca. 20-25°, in der seitlichen Ansicht ca. 10-15°. Diese anatomischen Gegebenheiten werden als „Böhler-Winkel“ bezeichnet. Um ein Abgleiten der karpalen Strukturen nach ulnar und palmar zu vermeiden, wird das Handgelenk palmar und dorsal von intrakapsulären Bändern stabilisiert, wobei der palmare Bandapparat stärker als der dorsale ist. Besonders kräftig sind die radiokarpalen und ulnokarpalen Bänder ausgebildet. Die distale Ulna steht in der Inzisura ulnaris radii. Das Ulnaköpfchen liegt auf gleicher Höhe („Ulna-Null-Variante“), bis zu 2 mm proximal („Ulna-Minus-Variante“) oder distal („Ulna-Plus-Variante“) der ulnaren Begrenzung der radialen Gelenkfläche (18). Nach Förstner (1987) ist das Ulnaköpfchen je nach Längenverhältnis zum Radius unterschiedlich geformt: Bei der Ulna-Null-Variante sind die Gelenkflächen zylindrisch, bei der Ulna-Plus-Variante kugel- und bei der Ulna-Minus-Variante kegelförmig angelegt (19).

Eine Analyse des Kraftflusses vom Handgelenk auf den Unterarm führte zur Einteilung des distalen Unterarms in 3 Säulen:

- eine radiale Säule: Processus styloideus radii mit der Fossa scaphoidea,
- eine zentrale Säule: ulnarer Teil des Radius mit Fossa lunata und Facies articularis ulnaris
- eine ulnare Säule: distale Ulna mit ulnokarpalem Komplex.

Dieses 3-Säulen-Modell nach Rikli und Regazzoni (1996) berücksichtigt die biomechanischen und pathophysiologischen Befunde bei der Rekonstruktion und Stabilisierung des distalen Radius- und Ulnaendes (20).

1.2.3. Unfallmechanismus

Bereits 1834 beschrieb Dupuytren die distale Radiusfraktur und brachte hierbei den Sturz auf die dorsal extendierte Hand mit dem typischen Verletzungshergang in Verbindung. Er fand in seinen Untersuchungen heraus, dass ca. 90% der distalen Radiusbrüche bei hyperextendierter Hand zu extraartikulären Colles-Plateaufrakturen führen (21). Pechlaner et al. untersuchten 2002 in einer experimentellen Arbeit den Pathomechanismus der Überstreckungsverletzung des Handgelenks. Mit Hilfe von 130 Präparaten, einer servohydraulischen Pumpe, eines Röntgenbildverstärkers und einer Präparation nach Versuchsdurchführung kamen sie zu folgendem Schluss:

Wesentlich für die Art der Radiusfrakturen, ob dorsale, zentrale, palmare Frakturformen usw. ist, inwieweit die proximale Handwurzelreihe bei der Hyperextension nach dorsal gekippt wurde. So ist bei zentralen und palmaren Frakturformen aufgefallen, dass im Versuch bei vergleichbarer Hyperextension die proximale Handwurzelreihe weniger nach dorsal gekippt wurde als bei dorsalen Frakturformen. Da bekannt ist, dass die Handwurzelgelenke bei maximaler Pronation eine geringere Stabilität aufweisen als in maximaler Supination und in Supination das radio- und ulnokarpale Bandsystem stärker verspannt als in Pronation, kamen sie zu folgender Überlegung: bei einem Sturz trifft die Hand zumeist reflektorisch in Pronation am Boden auf. Die in dieser Stellung mobileren Handwurzelknochen können maximal nach dorsal gekippt werden. Es kommt zur dorsalen Radiusfraktur. Kommt es zu einer Hyperextension im Handgelenk in Supination, ist die Mobilität der Handwurzel geringer. Die proximale Reihe kippt nicht so weit nach dorsal. In diesen Fällen wird der Druck auf den zentralen und palmaren Anteil der Radiusgelenkfläche übertragen und führt dort zu den entsprechenden Frakturformen (22).

1.2.4. Klassifikation

Die Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen hat ein umfassendes System für die Klassifikationen aller Frakturen der langen Röhrenknochen auf der Grundlage von Müller et Nazarian (1987) geschaffen. So wird jedem Knochen eine Zahl

zugeteilt; dem Radius die Zahl 23. Wie folgt werden die Frakturen je nach Verlauf des Frakturspaltes in Typ A, B und C-Frakturen eingeteilt (23).

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

Innerhalb ihrer Subgruppe wird der Fraktur entsprechend der Zahl der Fragmente die 1, 2 oder 3 zugeordnet. Mit Hilfe dieser Klassifikation kann eine Aussage über den Schweregrad der Verletzung, Therapieoptionen und mögliche Folgeschäden gestellt werden. Es erfolgt eine Beurteilung und Einteilung der Fraktur nach Beteiligung des distalen Radioulnargelenks. Hier wird zwischen stabilen, instabilen und potenziell instabilen Läsionen unterschieden. Durch die Miteinbeziehung der Fragmentzahl, Berücksichtigung der Zusatzverletzungen und Art der Dislokation kann eine adäquate detaillierte Therapieempfehlung gegeben werden (16).



Abbildung 1:

Von a.p. und lateral aufgenommene Röntgenbilder einer distalen Radius-extensionsfraktur Typ A3 nach AO-Klassifikation

Neben der AO-Klassifikation der distalen Radiusfrakturen gibt es noch weitere Einteilungen (nach Frykman, Melone, Fernandez), auf die hier jedoch nicht weiter eingegangen werden soll.

1.2.5. Therapie

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

Eine konservative Therapie kommt nur bei Patienten mit unverschobenen und stabilen Frakturen oder bei Patienten mit Kontraindikationen zur operativen Therapie in Frage. Ein wesentlicher Faktor bei der Wahl der Therapie ist also die Interpretation der durch die Diagnostik erhobenen Daten. Hierfür spielt eine eventuelle Sinterung der Frakturzone und damit eine Verkippung des distalen, Gelenkfläche-tragenden Fragments eine große Rolle. Letztendlich entscheidet also die Frage nach Stabilität oder Instabilität der Fraktur über das weitere therapeutische Vorgehen (24).

Bei dislozierten, aber reponierbaren Frakturen sollte zur Reposition eine angemessene Schmerztherapie durch eine Bruchspalt-, Leitungs-, Regional-, oder Allgemeinanästhesie stattfinden. Durch die Ausnutzung der Ligamentotaxis, durch Zug und Gegenzug, kann eine Reposition mit Hilfe des Manövers nach Charnley (1996) oder im „Mädchenfänger“ durchgeführt werden (25). Das Repositionsergebnis sollte zunächst durch einen zirkulär anmodellierten Unterarmgips fixiert werden. Nach Böhler (1963) kann eine Ruhigstellung in Neutralstellung des Handgelenks durchgeführt werden (26). Eine häufig angewendete operative Therapiemöglichkeit ist die offene Reposition und Stabilisierung der Fraktur mittels palmarer Plattenosteosynthese des distalen Radius. Eine weitere Option der operativen Therapie ist die geschlossene Reposition und Anlage eines Fixateur externe, wobei 2 Schanzschrauben intramedullär im Os metacarpale II und weitere 2 Schanzschrauben im Radiusschaft eingebracht und durch eine äußere Verstärkung miteinander verbunden werden (gelenkübergreifender Fixateur externe). Die Therapie mittels Fixateur externe beruht auf dem Prinzip der Ligamentotaxis. Dislozierte größere Fragmente werden durch die an ihnen ansetzenden, nicht verletzten Bänder durch ständigen Längszug anatomisch reponiert und gehalten.

Die distale Radiusfraktur ist wie oben beschrieben eine der häufigsten Osteoporose-assoziierten Frakturen bei postmenopausalen Frauen. In unserer Studie werden ausschließlich postmenopausale Frauen mit einer distalen Radiusfraktur untersucht, die jeweils mit einem speziellen Fixateur externe versorgt wurden. Nach operativer Versorgung mit dem Hoffman-Fixateur sollte es möglich sein, Knochendichtemessungen auch am verletzten distalen Radius mit dem pQCT durchzuführen. Daher ist dieser Frakturtyp zur Durchführung einer solchen Studie besonders geeignet. Ziel dabei ist es, die Knochendichte im Bereich des distalen Radius zu ermitteln und zu prüfen, ob und in welchem Maße die Knochendichte erniedrigt ist und ob diese Frauen eine manifeste Osteoporose aufweisen.



Abbildung 2:

Röntgenbilder einer mittels Fixateur externe und 2 K-Drähten versorgten, intraartikulären Typ B-Fraktur im a.p.- und lateralen Strahlengang

1.3. Laborparamter

Zur Diagnose und Differentialdiagnose der Osteoporose wird ein orientierendes labormedizinisches Basisprogramm herangezogen. Hervorgehoben werden hier der Einfluss und die Regulationsmechanismen von Vitamin D und Calcium, sowie des Parathormons, deren genaue Bedeutung bei der Entstehung und Behand-

lung einer manifesten Osteoporose auch heute noch sehr umstritten ist und vielfach in Studien untersucht wurde (27, 28, 29, 30, 31, 32). Ferner wird auf die knochenspezifische Alkalische Phosphatase eingegangen, welche als enzymatischer Marker der Osteoblastenaktivität, die Mineralisierung des Knochens direkt oder indirekt beeinflusst. Unter anderem soll es Ziel unserer Studie sein, zu prüfen, welche durchschnittlichen Werte Patientinnen mit einer Osteoporose-assoziierten Fraktur für Vitamin D, Calcium, Parathormon und die knochenspezifische Alkalische Phosphatase zeigen.

1.3.1. Vitamin D

Vitamin D bzw. Calciferol spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulierung der Calcium-Phosphat-Homöostase. Das im Blut kreisende Vitamin D, das entweder direkt mit der Nahrung aufgenommen oder aus Vorstufen in der Haut unter dem Einfluss des ultravioletten Sonnenlichtes in Vitamin D umgewandelt wurde, gelangt in die Leber und wird hier am C-Atom 25 zum 25-Hydroxy-Vitamin D hydroxyliert. Dieser erste Metabolit hat keine direkten Auswirkungen auf den Calciumhaushalt und seine Schlüsselorgane. Erst die erneute Hydroxylierung am C-Atom 1 zum 1,25-Dihydroxy-Vitamin D-Hormon (1,25-OH-D) in der Niere unter Einwirkung des Enzyms 1-Alpha-Hydroxylase führt zum biologisch wirksamen Metaboliten, dessen hauptsächliche Wirkung darin besteht, die Calciumabsorption aus dem Darm zu fördern und zusammen mit Parathormon durch Steigerung der Osteoklastenaktivität Calcium aus dem Knochen zu mobilisieren. Die Vitamin D-Biosynthese wird durch einen steigenden Calcium- und Phosphat-Spiegel gehemmt und durch Parathormon stimuliert.

Der tägliche Bedarf eines ca. 80 kg schweren Erwachsenen an Vitamin D beträgt ca. 12,5–25 µg (500–1000 IU), um mittelfristig einen bestehenden niedrigen Vitamin-D-Spiegel von 20–30 ng/ml im Blut zu halten, sofern keine Vitamin-D-Bildung durch Licht hinzukommt. Der Serum-Vitamin D-Spiegel eines gesunden Menschen sollte demnach zwischen 30 und 60 ng/ml liegen um eine physiologisch sicher ausreichende Versorgung zu gewährleisten (33). Durch jahreszeitlich bedingte Schwankungen der UV-Strahlung und somit des Vitamin-D-Spiegels im Serum treten Vitamin D-Mangelzustände besonders häufig im Winter auf und bei Patienten, die sich selten im Freien aufhalten. Ein leichter Vitamin D-Mangel führt

über die geringere intestinale Calcium-Resorption zu einer negativen Calcium- und Knochenbilanz und leistet so einer Osteoporoseentwicklung Vorschub. Ausgeprägte Vitamin D-Mangelzustände führen zusätzlich zu einer schweren Mineralisations- bzw. Ossifikationsstörung des Skelettsystems mit irreversibler Deformierung der weichen Knochen und diffusen Skelettbeschwerden bis hin zu schmerzbedingter Immobilisation (34, 35).

Die Rolle des Vitamin D bei der Entstehung und Behandlung einer manifesten Osteoporose ist auch heute noch sehr umstritten. In der vorliegenden Arbeit wird der durchschnittliche Vitamin D-Spiegel bei Patientinnen mit einer distalen Radiusfraktur bestimmt. Es wird untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Vitamin D-Spiegel und dem Alter der betroffenen postmenopausalen Frauen mit distaler Radiusfraktur besteht und ob die Patientinnen wie erwartet einen Vitamin D-Mangel haben.

1.3.2. Calcium

Calcium spielt nicht nur für die Knochenmineralisierung eine entscheidende Rolle, sondern hat ebenso eine wichtige Funktion bei der elektromechanischen Kopplung der Muskulatur wie als Kofaktor vieler Enzyme. Das Gesamtcalcium liegt bei 2,0-2,65 mmol/l. Im Körper sind insgesamt ca. 1 kg Calcium zu finden, wobei davon etwa 99% als Hydroxyapatitkristalle im Knochen vorhanden sind und etwa 0,3% im Intravasalraum. Etwa 1% des Skelettcalciums ist frei mit der Extrazellulärflüssigkeit austauschbar und dient als wichtiger Reservespeicher. Das Gesamtcalcium liegt wie folgt vor:

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

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

Durch eine pH-Verschiebung wird der Anteil des ionisierten Calciums am Gesamtcalcium geändert. Eine Azidose steigert, eine Alkalose senkt den Anteil des ionisierten Calciums, da der Ca^{2+} -Proteinkomplex vermehrt dissoziiert. Als Beispiel für eine Senkung des ionisierten Calciums im Blut in Folge einer Alkalose wäre hier die Hyperventilationstetanie zu nennen.

Der normale tägliche Bedarf an Calcium liegt bei ca. 0,5 bis 1,5 g, wovon je nach Bedarf 30-50% resorbiert werden (8). Studien haben gezeigt, dass auch Östrogen einen Effekt auf die Resorptionsrate von Calcium hat. So steigert Östrogen den Transport im Magen und in den Tubuli der Niere (36, 37). Eine Abnahme von Östrogen nach der Menopause resultiert demzufolge in einer negativen Calciumbilanz (38).

Etwa ein Drittel der täglichen Calciumausscheidung erfolgt über den Darm, ein weiteres Drittel über die Niere. Zwischen Knochen und Extrazellulärflüssigkeit besteht ein täglicher Austausch in beide Richtungen von ca. 0,25-0,5 g Calcium (8).

Wie eben beschrieben hängt der Calcium-Spiegel von der Aufnahme, Abnahme und dem Austausch des Calciums zwischen Knochen und den Extrazellularräumen ab. Diese Prozesse werden hormonell durch Parathormon, Calcitonin und Calcitriol reguliert. Diese Mechanismen reagieren nur auf den ionisierten Anteil des Gesamtcalciums (8).

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen prüfen wir, wie hoch der Serum-Calcium-Spiegel bei Frauen mit einer Osteoporose-assoziierten Fraktur im Durchschnitt ist und setzen diesen mit den für den Calcium-Stoffwechsel wichtigen Parametern in Beziehung.

1.3.3. Parathormon

Parathormon (PTH) ist ein in den vier Epithelkörperchen der Nebenschilddrüse gebildetes Peptidhormon, das in Abhängigkeit der Serum-Calcium-Konzentration ausgeschüttet wird. Zwischen Calcium und Parathormon besteht physiologischerweise eine negative Feedback-Regulation (gegensinnige Veränderung beider

Größen): erniedrigte Calcium-Spiegel steigern, erhöhte Spiegel senken die Produktion und Freisetzung von PTH.

Über eine Stimulation der Adenylatzyklase führt eine zunehmende PTH-Ausschüttung zu einer Vermehrung der Osteoklasten und einer gesteigerten Osteoklastenaktivität und somit zu einer gesteigerten Mobilisierung von Calcium aus dem Knochen. In den Nieren wird über die Stimulation der Adenylatzyklase Phosphat vermehrt ausgeschieden und Calcium reabsorbiert. Durch den absinkenden Phosphat-Spiegel wird die 1-Alpha-Hydroxylase stimuliert. Durch die dadurch vermehrte Synthese an Vitamin D₃ wird wiederum die enterale Calciumabsorption gefördert. Eine negative Calciumbilanz des Knochens tritt bei pathologisch erhöhten, nicht dagegen bei physiologischen PTH-Konzentrationen, die zwischen 11-54 pg/ml liegt, ein.

Die negative Feedback-Regulation bleibt erhalten bei Hypercalcämie infolge eines Tumorleidens, Vitamin D-Intoxikation und Sarkoidose: bei diesen Patienten finden sich supprimierte PTH-Spiegel. Dagegen sind beide Parameter beim Hypoparathyreoidismus erniedrigt und beim primären Hyperparathyreoidismus sind beide Parameter erhöht (39).

Da Parathormon eine wichtige Funktion im Vitamin D- und Calcium- und letztlich auch im Knochenstoffwechsel einnimmt, ist ein weiteres Ziel unserer Studie, zu zeigen, welche PTH-Werte Patientinnen mit einer distalen Radiusfraktur im Serum aufweisen und wie diese Werte mit den noch zu ermittelnden Vitamin D-Serumspiegeln in Verbindung zu bringen sind.

1.3.4. Alkalische Phosphatase

Die Bestimmung der Aktivität der Alkalischen Phosphatase (AP) im Serum besitzt trotz ihrer geringen Spezifität einen hohen Stellenwert in der Diagnose und Differentialdiagnose von Knochenerkrankungen. Zudem ist sie einfach durchzuführen und preiswert. Die im Serum messbare Gesamtaktivität der AP setzt sich aus einer Gruppe von Isoenzymen zusammen. Je nach chromosomalem Ursprung werden die gewebeunspezifische, die intestinale, die plazentäre und die plazentaähnliche AP unterschieden. Der quantitativ größte Anteil fällt auf die gewebeunspezifische AP, die aufgrund posttranslationaler Veränderungen (unter-

schiedliche Glykolisierungen) in zwei wichtigen organspezifischen Isoformen vorliegt: Der Leber-AP (50%) und der Knochen-AP (50%). Hier soll ausschließlich die Bestimmung und Funktion der Knochen-AP näher betrachtet werden. Sie ist als Marker für Knochenanbau- und -umbauprozesse sehr viel spezifischer und sensitiver als die Gesamt-AP. Die Knochen-AP liegt an der Außenseite der Osteoblastenmembran gebunden vor und kann als dimeres Glykoprotein im Blut nachgewiesen werden. Durch radio- und enzymimmunologische Testmethoden (IRMA, ELISA) ist eine Aktivitäts- und Konzentrationsbestimmung der Skelett-AP einfach und verlässlich möglich. Die Knochen-AP wird häufig als Parameter zur Therapiekontrolle eingesetzt, wie zum Beispiel in einer antiresorptiven Therapie mit Bisphosphonaten, die durch eine Verminderung der Knochenumbaurate auch zu einer Senkung des Knochen-AP-Spiegels führt.

Als wichtigste Einflussgröße auf die Aktivität des Enzyms im Serum ist das Lebensalter anzuführen. Parallel mit den Wachstumsphasen finden sich gegenüber dem Erwachsenenalter erhöhte Werte. Auch ausgedehnte Frakturheilungsprozesse oder Osteoporose mit begleitendem Vitamin D-Mangel gehen mit einer erhöhten Phosphatase-Aktivität einher. Gleichzeitig steigt die Knochen-AP mit zunehmendem Alter unabhängig vom Geschlecht an, wobei der Anstieg bei Männern ausgeprägter ist als bei Frauen, was als supprimierender Östrogeneffekt interpretiert werden kann. Erst in der Menopause zeigt sich bei Frauen ein signifikanter Anstieg, der stärker ausgeprägt ist als dies für die Gesamt-AP beobachtet wurde (34).

Im Rahmen dieser Arbeit wird untersucht, ob diese Zusammenhänge zwischen Alkalischer Phosphatase, Alter und Geschlecht auch in unserem Patientenkollektiv dargestellt werden können. Der durchschnittliche Serumspiegel der knochen-spezifischen Alkalischen Phosphatase unserer Patientinnen wird bestimmt und in Beziehung zum Alter gesetzt.

Für diese Arbeit ergaben sich somit drei zentrale Fragestellungen:

1. Inwieweit besteht bei älteren Patientinnen mit distaler Radiusfraktur ein signifikanter Vitamin D-Mangel?

2. Welchen Status weisen die betroffenen Frauen für die anderen Parameter des Knochenstoffwechsels Calcium, Parathormon und die knochenspezifische Alkalische Phosphatase auf?
3. Besteht bei diesen Patientinnen eine Osteoporose bzw. wie ausgeprägt ist die Osteoporose bei Patientinnen mit distaler Radiusfraktur?

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Für die vorliegende Arbeit wurden klinische, laborchemische und computertomographische Daten von insgesamt 54 Patientinnen untersucht. Dabei wurden ausschließlich postmenopausale Frauen im Alter über 50 Jahren (73 +/- 11 Jahre) mit distaler Radiusextensionsfraktur der AO-Klassifizierungen A3 und C1, 2, 3 für diese Studie rekrutiert.

Bei Aufnahme in der chirurgischen Notaufnahme des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) wurde von dem jeweiligen behandelnden Arzt der unfallchirurgischen Abteilung genauestens geprüft, ob die betroffenen Patientinnen unter Berücksichtigung der entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie geeignet waren. Patientinnen mit auffälligem gynäkologischem Befund, wie z.B. Malignome, Uterusmyome, Zysten im Bereich der Gebärmutter oder der Eileiter, wurden von der Studie ausgeschlossen. Auch Frauen mit schwerer interner (z.B. Herzinsuffizienz dritten oder vierten Grades nach der NYHA Klassifikation), neurologischer (z.B. akuter Insult) oder psychiatrischer (z.B. akute Psychose) Grunderkrankung durften nicht an der Studie teilnehmen. Patientinnen, die bereits medikamentös wegen einer Osteoporose mit Calcium, Vitamin D oder Bisphosphonaten behandelt wurden oder an einer anderen Studie teilnahmen, konnten ebenso wenig in unsere Studie aufgenommen werden wie Patientinnen, bei denen die Verständigung oder Compliance aufgrund mangelnder Sprachkenntnisse erschwert war. Sprach diesbezüglich nichts gegen die Aufnahme der jeweiligen Patientin in die Studie, musste sie nach ausführlicher Aufklärung über den Studienaufbau und -ablauf eine schriftliche Einverständniserklärung über die Teilnahme und die Veröffentlichung der anonymisierten Daten ab-

legen. Natürlich war es jeder Teilnehmerin jederzeit freigestellt, die Studie, ohne Nachteile für die laufende Behandlung, vorzeitig zu beenden.

Spätestens 24 Stunden nach Aufnahme wurde die Fraktur mit einem speziellen Fixateur externe aus Carbon (Hoffmann-Fixateur, Stryker Howmedica) und zwei Titan-Kirschnerdrähten (1,6 mm Durchmesser) operativ versorgt.

Eine Röntgenkontrolle des operativen Ergebnisses wurde unter standardisierten Bedingungen (a.p. sowie seitliche Aufnahmen auf der 3D-Röhre) im Unfallröntgen des UKE durchgeführt. Nach der Operation wurden der 25-(OH)-Vitamin D-, Calcium-, PTH- und knochenspezifische Alkalische Phosphatase-Spiegel im Serum ermittelt. Nach Entnahme der Blutproben sollte jede Patientin CalciCare D3 (Firma Orion Pharma GmbH) entweder als Brausetablette (880 IU Cholecalciferol, 2,5 g Calciumcarbonat, 1000 mg Calciumionen, einmal täglich) oder als Kau-tablette (400 IU Cholecalciferol, 1,5 g Calciumcarbonat, 600 mg Calcium-Ionen, zweimal täglich) über einen Zeitraum von 6 Wochen einnehmen. Außerdem wurde direkt postoperativ die Knochendichte sowohl des gesunden als auch des frakturierten distalen Radius mit dem pQCT bestimmt.

Zwei Wochen nach der Operation wurden eine Röntgenverlaufskontrolle sowie die Dynamisierung des Fixateurs vorgenommen. Zur Steifigkeitsanalyse der Firma Stryker wurden unter standardisierten Gegebenheiten Fotos des operierten Unterarms aus vier Perspektiven, vor und nach Dynamisierung, aufgenommen.

Eine erneute Röntgenkontrolle erfolgte vier Wochen nach der Operation.

Röntgenkontrollen vor und nach Fixateur-Entfernung, Knochendichtemessungen und Serumspiegel-Bestimmungen wurden nach sechs Wochen mit Abschluss der Behandlung wiederholt.

2.1.1. Bestimmung des Vitamin D-, Calcium-, PTH- und knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase-Spiegels im Serum

Blutentnahmen erfolgten postoperativ und nach Ablauf von sechs Wochen. Das abgenommene Blut wurde bei 1500 Umdrehungen über fünf Minuten zentrifugiert und das somit gewonnene Serum im Gefrierschrank bei -75 Grad eingefroren. Alle Serumproben wurden nach Ablauf der Studie gesammelt und im Institut für Kli-

nische Chemie des UKE zur Bestimmung des 25-(OH)-Vitamin D-, Calcium-, PTH- und des knochenspezifischen Alkalische Phosphatase-Spiegels bearbeitet.

2.1.2. Messung der Knochendichte mit dem pQCT

Bestimmt wurde die Knochendichte am gesunden distalen Radius und am frakturierten, mittels Hoffmann-Fixateur versorgten distalen Radius kurz nach der Operation sowie nach sechs Wochen zum Ende der Behandlung. Zur Messung der Knochendichte am distalen Radius der Patientinnen diente ein pQCT, XCT-2000 der Firma Stratec Medizintechnik, Pforzheim, Deutschland. Das Gerät wurde auf ein Standard- und ein Cone-Phantom geeicht, welche vom Hersteller bereitgestellt wurden. Das pQCT fertigt einzelne Schnitte mit einer Dicke von 2 mm und einer Pixelgröße von 0,59 x 0,59 mm an. Vor Start der Messung misst man die Länge des Unterarms der Patientin, die als die Länge zwischen dem Processus styloideus ulnaris und dem Olecranon bei einer Supinationstellung des Unterarms und einer Beugung des Ellenbogengelenkes bei 90 Grad definiert ist. Ausgehend von der Unterarmlänge findet eine standardisierte Messung bei -4% statt.

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

Zur Darstellung der Bilder und Daten wird das Software-Programm der Firma Stratec CXCT 550 (Version 5.50D) verwendet. Die Gesamtfläche, die trabekuläre und die kortikale Dichte werden mit dem CALCBD Software Modul bestimmt, nachdem die äußeren Grenzlinien des Messbereichs mit einem oberen Schwellenwert von 500 mg/cm² und einem unterem Schwellenwert von 200 mg/cm² festgelegt wurden. Außerdem werden durch das Gerät die kortikale und die trabekuläre Dicke bestimmt.

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



Abbildung 3:

Mittels pQCT erstellter Längsschnitt durch das Handgelenk (Scoutview). Die Knochendichtemessung erfolgte standardisiert 4 cm proximal (blaue, mit M gekennzeichnete Linie) der Gelenkfläche (gelbe Referenzlinie).

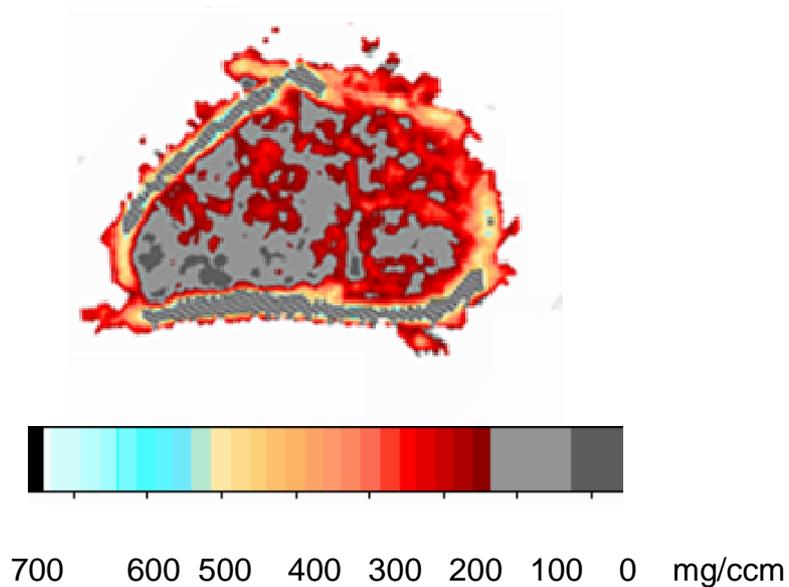


Abbildung 4:

Mittels pQCT erstellter Querschnitt des nicht frakturierten distalen Radius und farbkodierte Knochendichtedarstellung. Die Farben geben jeweils an, wie hoch die Knochendichte ist.

Die von uns so erhobenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle (Microsoft, Redmont, USA) eingegeben und gesammelt.

Zuletzt wurde zu den zusammengetragenen Werten der Korrelationskoeffizient r nach Pearson bestimmt. Die Pearson-Korrelation ist ein dimensionsloses Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen zwei mindestens intervallskalierten Merkmalen. Er kann Werte zwischen -1 und $+1$ annehmen. Bei einem Wert von $r = +1$ (bzw. $r = -1$) besteht ein vollständig positiver (bzw. negativer) linearer Zusammenhang zwischen den betrachteten Merkmalen. Wenn der Korrelationskoeffizient den Wert 0 aufweist, hängen die beiden Merkmale nicht linear voneinander ab.

Außerdem wurde gezeigt, ob die Daten einen statistisch signifikanten Zusammenhang aufwiesen. Dazu haben wir die statistische Signifikanz, den p -Wert, bestimmt. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den von uns ermittelten Laborparametern und dem Alter bestand, wenn $p = 0,05$ oder $p < 0,05$ war.

Graphisch haben wir die Ergebnisse mit Hilfe des Programmes Prism 5.0 dargestellt.

Vor Durchführung der Studie wurden die Studien-Grundlagen und Bestimmungen von der Ethik-Kommission geprüft und genehmigt (AZ 2252).

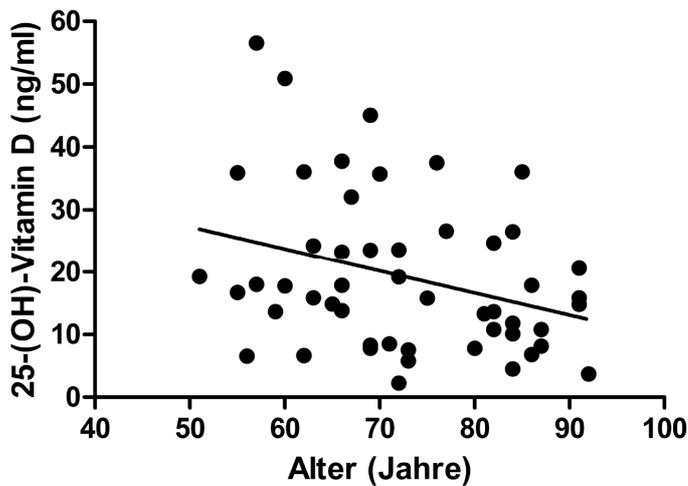
3. Ergebnisse

54 Patientinnen konnten in die Studie aufgenommen werden. Alle Patientinnen waren über 50 Jahre (73 ± 11 Jahre). Eine Patientin musste mit einem Pininfekt frühzeitig aus der Studie ausscheiden, und zwei Patientinnen mussten wegen der Symptome eines Morbus Sudeck aus der Studie ausgeschlossen werden. So konnten in der Studie Daten von insgesamt 51 Patientinnen erhoben und analysiert werden.

3.1. Postoperativer Vitamin D-Spiegel im Verhältnis zum Alter

Basierend auf den Ergebnissen vorausgegangener Studien, bei welchen keine signifikanten Anhäufungen pathologischer Knochendichtewerte ab einem Serum-25-(OH)-D-Wert von 75 nmol/l (30 ng/ml) nachgewiesen wurden (28), haben wir

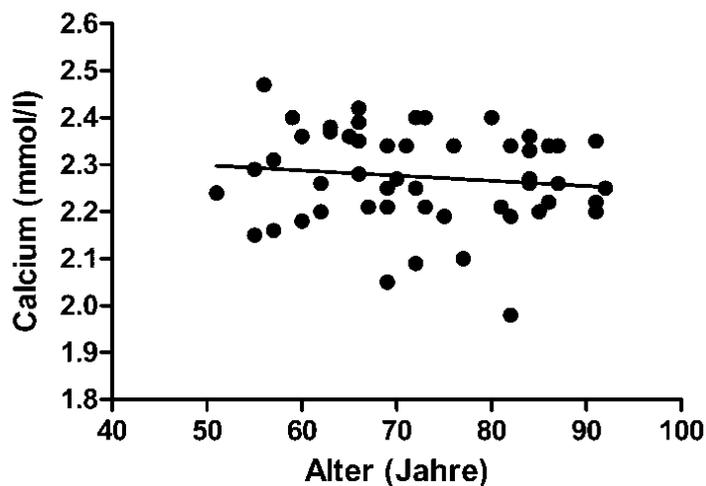
diesen Wert als unteren Grenzwert für den physiologischen Serum-Vitamin D-Spiegel festgelegt. Der durchschnittliche Serum-25-(OH)-D-Wert lag bei 19,3 ng/ml +/- 12,6 ng/ml. Es zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen Serum-25-(OH)-Vitamin D-Spiegel und dem Alter der Patientinnen ($r = -0,32$; $p = 0,02$). Je älter die Patientinnen desto niedriger war der Vitamin D-Spiegel. Graph 1 zeigt diese Korrelation.



Graph 1: Postoperativer Vitamin D-Spiegel im Verhältnis zum Alter ($r = -0,32$; $p = 0,02$)

3.2. Postoperativer Calcium-Spiegel im Verhältnis zum Alter

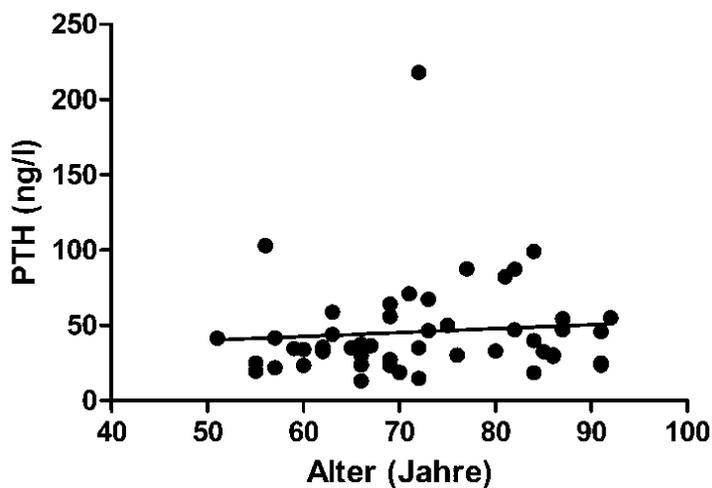
Der durchschnittliche Calcium-Serumspiegel betrug 2,27 mmol/l +/- 0,1 mmol/l und zeigte keine signifikante Korrelation mit dem Alter unserer Patientinnen ($r = -0,12$; $p = 0,39$) (Graph 2).



Graph 2: Postoperativer Calcium-Spiegel im Verhältnis zum Alter ($r = -0,12$; $p = 0,39$)

3.3. Postoperativer PTH-Spiegel im Verhältnis zum Alter

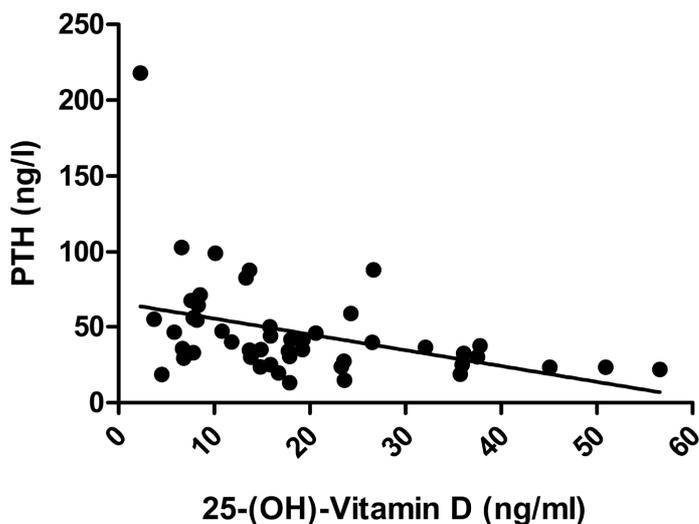
Der mittlere PTH-Serumspiegel der Patientinnen betrug $45,9 \text{ ng/l} \pm 32,8 \text{ ng/l}$. Eine signifikante Korrelation zwischen PTH-Serumspiegel und dem Alter der Patientinnen bestand dabei nicht ($r = 0,09$; $p = 0,53$) (Graph 3).



Graph 3: Postoperativer PTH-Spiegel im Verhältnis zum Alter ($r = 0,09$; $p = 0,53$)

3.4. Postoperativer Vitamin D-Spiegel versus postoperativer PTH-Spiegel

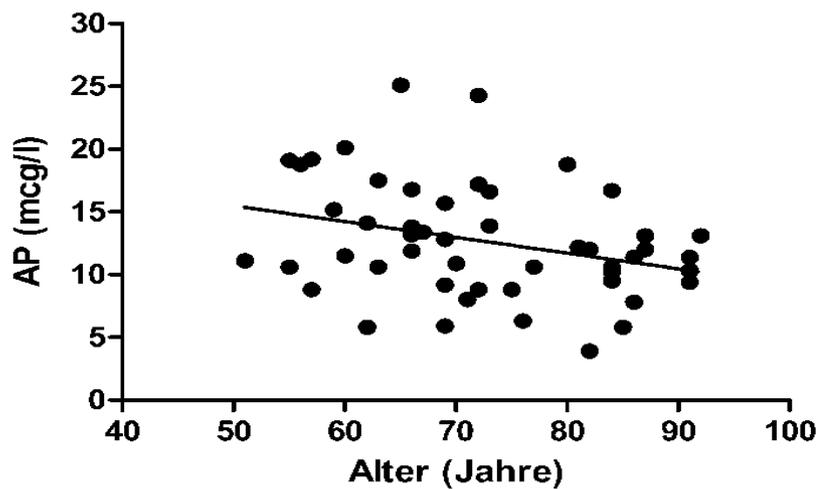
Es zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen dem 25-(OH)-Vitamin D-Serumspiegel und dem PTH-Serumspiegel der Patientinnen ($r = -0,40$; $p = 0,004$). Je höher der Vitamin D-Spiegel desto niedriger war der PTH-Spiegel im Serum der Frauen. Diese Korrelation wird in Graph 4 dargestellt.



Graph 4: Vitamin D postoperativ versus PTH postoperativ ($r = -0,40$; $p = 0,004$)

3.5. Postoperativer knochenspezifischer Alkalischer Phosphatase - Spiegel im Verhältnis zum Alter

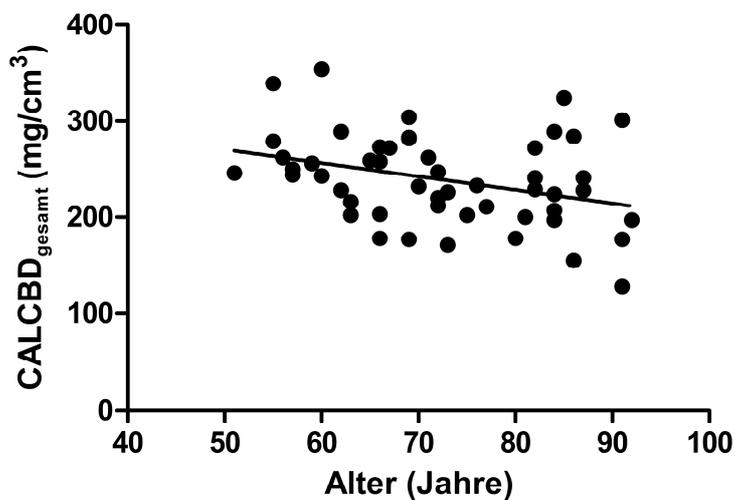
Der durchschnittliche Serumspiegel der knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase lag bei $13 \mu\text{g/l} \pm 5 \mu\text{g/l}$. Hier zeigte sich ebenfalls eine signifikante negative Korrelation zum Alter der Patientinnen ($r = -0,31$; $p = 0,03$) (Graph 5). Das heißt, je älter die Patientinnen waren, desto geringer war die Aktivität der knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase.



Graph 5: Postoperativer knochenspezifischer Alkalische Phosphatase-Spiegel im Verhältnis zum Alter ($r = -0,31$; $p = 0,03$)

3.6. Postoperative Knochengesamtdichte im Verhältnis zum Alter

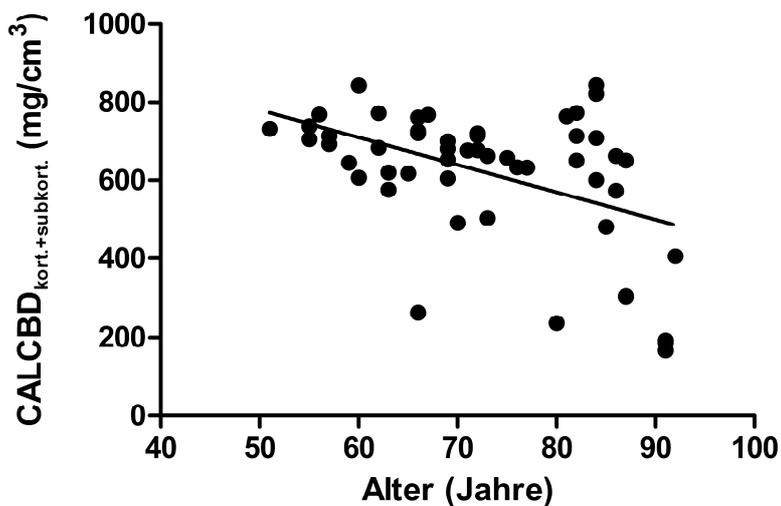
Der mittlere Wert für die Knochengesamtdichte betrug $239 \text{ mg/cm}^3 \pm 47 \text{ mg/cm}^3$. Die Knochengesamtdichte und das Alter der Patientinnen korrelierten signifikant negativ miteinander ($r = -0,34$; $p = 0,02$) (Graph 6).



Graph 6: Knochengesamtdichte im Verhältnis zum Alter ($r = -0,34$; $p = 0,02$)

3.7. Postoperative kortikale und subkortikale Dichte im Verhältnis zum Alter

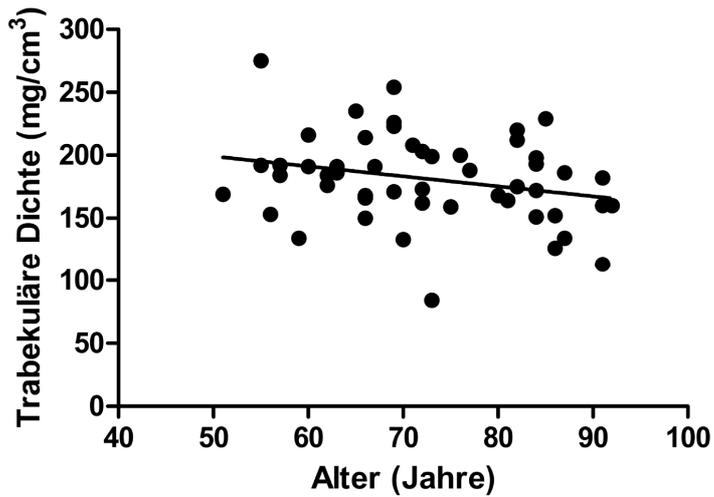
Die kortikale und subkortikale Dichte korrelierten signifikant negativ mit dem Alter der Patientinnen ($r = -0,46$; $p = 0,0006$) (Graph 7). Der durchschnittliche Wert der kortikalen und subkortikalen Dichte betrug $631 \text{ mg/cm}^3 \pm 159 \text{ mg/cm}^3$.



Graph 7: Kortikale und subkortikale Dichte im Verhältnis zum Alter ($r = -0,46$; $p = 0,0006$)

3.8. Postoperative trabekuläre Dichte im Verhältnis zum Alter

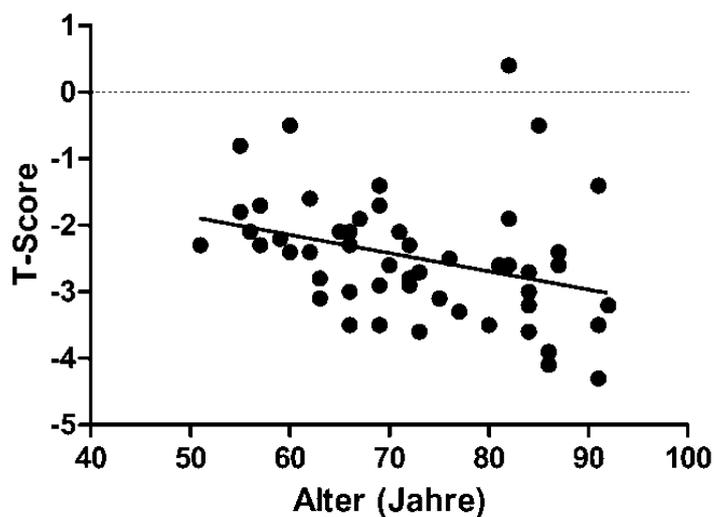
Die Patientinnen wiesen eine durchschnittliche trabekuläre Dichte von $181 \text{ mg/cm}^3 \pm 35 \text{ mg/cm}^3$ auf. Die trabekuläre Dichte nimmt mit zunehmendem Alter der Frauen zwar ab, sie korreliert jedoch nicht signifikant mit dem Alter ($r = -0,26$; $p = 0,07$) (Graph 8).



Graph 8: Trabekuläre Dichte im Verhältnis zum Alter ($r = -0,26$; $p = 0,07$)

3.9. T-Score im Verhältnis zum Alter

Der Durchschnitt des T-Scores unserer Patientinnen lag bei $-2,5 \pm 0,9$. Graph 9 zeigt die signifikante negative Korrelation des T-Wertes und dem Alter der Patientinnen ($r = -0,33$; $p = 0,02$) (Graph 9).



Graph 9: T-Score im Verhältnis zum Alter ($r = -0,33$; $p = 0,02$)

4. Diskussion

Vitamin D und Calcium haben einen entscheidenden Einfluss auf den Knochenstoffwechsel, Knochenauf- und -umbauprozesse sowie auf die Knochendichte- und -stabilität (40). Somit stellt die nutritive Vitamin D- und Calcium-Substitution die erste Stufe in der Therapie der Osteoporose und somit gegen eine erhöhte Knochenbrüchigkeit dar (41, 42).

4.1. Vitamin D und die Bedeutung bei der Entstehung einer Osteoporose

Ein Großteil der deutschen Bevölkerung hat einen unzureichenden Serum-Vitamin D-Spiegel (43, 44). Wie in Graph 1 gezeigt, besteht eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Vitamin D-Spiegel und dem Alter ($r = -0,32$; $p = 0,02$). Der durchschnittliche Serum-25-(OH)-D-Wert lag bei $19,3 \text{ ng/ml} \pm 12,6 \text{ ng/ml}$. Daraus kann man schließen, dass ältere Menschen Vitamin D nicht ausreichend mit der Nahrung aufnehmen und aufgrund zunehmender Morbidität und Immobilität und der damit verbundenen niedrigeren Sonnenlichtexposition weniger Vitamin D in der Haut synthetisieren. Bis heute ist umstritten, wie hoch der Vitamin D-Spiegel im Serum eines Menschen sein muss, um pathologische Knochendichteveränderungen zu vermeiden. Priemel et al. (2010) untersuchten 675 Beckenkamm-Biopsien sowohl männlicher als auch weiblicher Leichname unterschiedlichen Alters. Von allen wurden sowohl histomorphometrische Parameter als auch der 25-(OH)-D-Serumspiegel bestimmt. Es konnte zwar kein 25-(OH)-D-Spiegel festgelegt werden, der unausweichlich mit einer Mineralisationsstörung des Knochens vergesellschaftet ist, jedoch wurden keine signifikanten Anhäufungen pathologischer Knochenveränderungen ab einem Serum-25-(OH)-D-Wert von 75 nmol/L (30 ng/ml) nachgewiesen. Demnach ist aus den Ergebnissen dieser Studie zu schließen, dass ein Serumspiegel von 75 nmol/l mindestens erreicht werden sollte, um skelettalen Mineralisationsstörungen vorzubeugen (27). In der hier untersuchten Probandengruppe handelt es sich um Frauen über 50 Jahre mit distaler Radiusfraktur. Wie in Graph 1 zu sehen ist, haben diese Frauen im Durchschnitt einen 25-(OH)-D-Serumspiegel von $19,3 \text{ ng/ml} \pm 12,6 \text{ ng/ml}$, bei einem Normbereich zwischen $30\text{-}60 \text{ ng/ml}$ (28). Damit liegen die von uns untersuchten Frauen durchschnittlich im unteren Grenzbereich, je nachdem, wie man die Normalwerte festlegen möchte. Wenn man den von Priemel et al. ermit-

telten Serum-Vitamin D-Spiegel von 75 nmol/l bzw. 30 ng/ml als unteren Grenzwert betrachtet, ist bei 80,39% unserer Patientinnen eine Knochenmineralisationsstörung zu erwarten.

In Hinblick auf die Bedeutung von Vitamin D und die Aufrechterhaltung eines Mindest-Vitamin D-Serumspiegels im Blut, ist zu erwähnen, dass in den USA seit den Dreißiger Jahren Vitamin D vor allem in Milch und Milchprodukten sowie in anderen ausgewählten Nahrungsmitteln als Nahrungsergänzungsmittel beige-setzt ist (45). In Deutschland ist dies momentan noch gesetzlich verboten.

4.2. Der Einfluss von Vitamin D und Calcium auf die Frakturrate

Der direkte Einfluss von Vitamin D auf die Frakturrate ist noch umstritten. Bischoff-Ferrari et al. haben 2005 eine systematische Analyse der Studien vorgenommen, die sich mit der Bedeutung von Vitamin D in der Prävention von Knochenbrüchen beschäftigen. In all diesen Studien wurden Menschen mit einem durchschnittlichen Alter von 79 Jahren, davon 68% Frauen, untersucht, die in jeweiligen Doppel-Blind-Versuchen entweder Vitamin D in einer Dosis von 400 IU, 700-800 IU oder Placebo über einen Zeitraum zwischen 1 und 5 Jahren eingenommen haben. Letztlich konnte gezeigt werden, dass die Gruppen, die Vitamin D in einer höheren Dosis von 700-800 IU in Kombination mit oder ohne Calcium erhielten, ein um 26% signifikant geringeres Risiko hatten, eine Schenkelhalsfraktur zu erleiden als die Placebo-Gruppen und ein um 23% signifikant niedrigeres Risiko, sich eine andere Fraktur zuzuziehen (ausgenommen Wirbelkörperfrakturen) (29). Diese Erkenntnisse wurden 2007 durch eine Meta-Analyse von Boonen et al. erweitert, die verdeutlicht, dass Vitamin D das Risiko einer Schenkelhalsfraktur nur dann senken kann, wenn es in Kombination mit Calciumpräparaten oral substituiert wird. Patienten, die 700-800 IU Vitamin D in Kombination mit 1000-1200 mg Calcium erhielten, hatten ein um 18% signifikant niedrigeres Risiko, sich eine Schenkelhalsfraktur zuzuziehen als die Placebo-Gruppe (30).

Dagegen konnte die Studie von Jackson et al. 2006 keine entsprechenden Ergebnisse liefern. Es wurden 36.282 postmenopausale Frauen zwischen 50 und 79 Jahren untersucht, die jeweils täglich 1000 mg Calcium in Kombination mit 400 IU Vitamin D3 oder dementsprechende Placebo-Präparate über einen Zeitraum von 7 Jahren einnahmen. Bei der Gruppe, die Calcium und Vitamin D3 ein-

genommen hatte, wurden bei den Knochendichtemessungen höhere Knochendichtewerte im Bereich des Schenkelhalses der Hüfte gemessen als bei der Placebo-Gruppe. Ebenso zeigten die Frauen aus der Calcium-Vitamin D3-Gruppe nicht-signifikant höhere Werte bei den Knochendichtemessungen der Wirbelsäulen- und Knochengesamtdichte. So konnten Jackson et al. zwar eine signifikante Steigerung der Knochendichte im Bereich des Schenkelhalses unter Calcium- und Vitamin D3-Substitution feststellen, die dabei beobachtete Senkung der Schenkelhalsfrakturrate von 12% war jedoch statistisch nicht signifikant. (31) 2007 zeigte eine große Meta-Analyse von Tang et al., dass Calcium allein oder in Kombination mit Vitamin D einen positiven Effekt in der Prävention osteoporotischer Frakturen hat. Über eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 3-5 Jahren konnte sowohl das Frakturrisiko als auch der Knochendichteverlust in der Hüfte und in der Wirbelsäule signifikant gesenkt werden. Dabei wurde derselbe Effekt erzielt bei Probanden, die ausschließlich Calcium erhielten wie bei Probanden, die Calcium in Kombination mit Vitamin D eingenommen haben. Auch wenn Vitamin D in diesem Zusammenhang keinen zu verzeichnenden Effekt auf die Reduktion der Frakturrate zeigte, konnte ein zwar geringer, jedoch signifikanter Unterschied bezüglich der Vitamin D-Wirkung bei Probanden mit niedrigem oder sehr niedrigem 25-(OH)-Serum-Level (<25 nmol/l) vermerkt werden je höher die Vitamin-Dosis gewählt wurde. Damit Vitamin D überhaupt eine beeinflussende Wirkung hatte, wurde eine Mindest-Vitamin-Dosis von 800 IU bestimmt, wobei die Wirkung höherer Dosen zu dem Zeitpunkt noch nicht untersucht wurde. Somit ist noch ungewiss, ob Vitamin D-Dosen größer als 800 IU ebenfalls eine Reduktion der Frakturrate und des Knochendichteverlustes bewirken (33). Neueste Veröffentlichungen von Bischoff-Ferrari et al. ergänzen 2010 diese Erkenntnisse. Basierend auf den Ergebnissen einer randomisierten Doppel-Blind-Studie haben Bischoff-Ferrari et al. gezeigt, dass ein Vitamin D-Spiegel zwischen 75 und 110 nmol/l (30-40 ng/ml) erreicht werden sollte, um das Sturz- und Frakturrisiko sowie das Risiko anderer Erkrankungen (siehe unten) signifikant zu senken. Um diese Serumspiegel zu erreichen, wird eine tägliche Vitamin D-Dosis zwischen 1800 und 4000 IU empfohlen. Vitamin D-Dosen, die das Risiko einer Hypercalcämie oder einer Nephrolithiasis erhöhen, werden dabei nicht erreicht (46).

Betrachtet man Graph 2, ist zu erkennen, dass sich der Calcium-Spiegel der Probandinnen mit zunehmendem Alter nicht wesentlich verändert. Trotz des niedri-

gen Vitamin D-Serumspiegels gab es keine signifikante Korrelation zwischen dem Serum-Calcium-Spiegel und dem Alter unserer Patientinnen. ($r = -0,12$; $p = 0,39$). Der durchschnittliche Serum-Calcium-Spiegel lag bei $2,27 \text{ mmol/l} \pm 0,1 \text{ mmol/l}$ und somit im unteren Normbereich ($2,0-2,65 \text{ mmol/l}$). Calcium kann also offensichtlich ausreichend mit der Nahrung zugeführt oder zur Aufrechterhaltung eines normwertigen Calcium-Serumspiegels aus dem Skelett mobilisiert werden (47). Dies passt zu den aktuellen Leitlinien des Dachverbandes Osteologie, wonach eine Supplementation mit Calcium nur dann zu empfehlen ist, wenn über die Nahrung der Calciumbedarf nicht ausreichend gedeckt wird. Eine sofortige Substitution mit Calcium wird nicht mehr empfohlen (48). Uusi-Rasi et al. unterstrichen allerdings in ihrer Studie 2002, welche Bedeutung ein niedriger Calcium-Spiegel bei der Entstehung einer Osteoporose hat und in wieweit eine regelmäßige Calcium-Einnahme und ein hoher Calcium-Serumspiegel mit einem niedrigeren Knochendichteverlust des proximalen Femurs und des distalen Radius vergesellschaftet ist, wobei jedoch die Gruppe der untersuchten Probandinnen jüngeren Alters waren als die Probandinnen unserer Studie (49). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Nordin et al. 2009, die 32 Studien zu Calcium-Substitution bei insgesamt 3.169 postmenopausalen Frauen erneut auswerteten. Ihre Analyse der Studien zeigte, dass die orale Calcium-Substitution bei postmenopausalen Frauen insgesamt den Knochendichteverlust im Bereich des Unterarms, der Hüfte und der Wirbelsäule für wenigstens einige Jahre verhindert bzw. hinauszögert und, wie in zwei der Studien gezeigt, das Frakturrisiko senken kann (50), wenn Calcium, wie in der Studie von Boonen et al. 2007 beschrieben (30), über mindestens vier Jahre regelmäßig oral eingenommen wird. Dabei darf die tägliche Dosis 700 mg Calcium nicht unterschreiten, Dosen über 1,35 mg sind jedoch signifikant besser wirksam als orale Dosen unter 1,15 mg Calcium (50). Außerdem senkt Calcium die Bildung von Knochen-Resorptionsmarkern, welche schon an sich ein erhöhtes Frakturrisiko mit sich bringen. (51). Bei entsprechender Ernährung wird aber ausreichend Calcium mit der Nahrung zugeführt, womit die Patienten kein Calcium mehr substituieren müssen.

Hingegen können zu hohe Serum-Calcium-Spiegel (Gesamtcalcium im Serum $>2,7 \text{ mmol/l}$, ionisiertes Calcium $>1,3 \text{ mmol/l}$) zu Herzrhythmusstörungen und QT-Verkürzungen im EKG sowie Muskelschwäche bis zur Pseudoparalyse führen. Auch kann eine Hypercalcämie Übelkeit und Erbrechen sowie renale Kom-

plikationen wie eine Nephrolithiasis, Nephrokalzinose, Anurie und Exsikkose verursachen. Veränderungen im Bereich des ZNS wie Psychosen und Somnolenz bis hin zum Koma wurden ebenfalls beobachtet (52).

4.3. Der Einfluss von Vitamin D auf das Sturzrisiko und neue Erkenntnisse

In mehreren Studien wurde deutlich, dass ein Vitamin D-Spiegel unter 20 ng/ml ein erhöhtes Sturzrisiko zur Folge haben kann (53) bzw. dass eine regelmäßige orale Substitution mit Vitamin D das Risiko eines Sturzereignisses und somit das Frakturrisiko bei älteren Menschen senken kann (54). Das Sturzrisiko wird durch Muskelschwäche und muskulo-skelettale Dysfunktion der unteren Extremität bestimmt, welche wichtige klinische Symptome eines Vitamin D-Mangels darstellen. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist dieser Zusammenhang darin begründet, dass Vitamin D an einen nukleären Rezeptor im Muskelgewebe bindet, was dazu führt, dass spezielle Proteine gebildet werden, die die Muskelfunktion entscheidend beeinflussen (55, 56). Dabei war die Reduktion des Sturzrisikos stark von der gegebenen Vitamin-D-Dosis bzw. von den erreichten 25-(OH)-D-Serum-Konzentrationen abhängig: während bei einer täglichen Vitamin D-Dosis von kleiner 700 IU bzw. 25-(OH)-D-Konzentrationen von kleiner als 60 nmol/l keine positive Wirkung auf die Sturzrate festgestellt werden konnte, wurde ab einer Vitamin D-Dosis von 700-1000 IU bzw. einem 25-(OH)-Serum-Level zwischen 60-95 nmol/l eine Reduktion des Sturzrisikos um 19% verzeichnet (57). Da wir in unserer Studie bei einem Großteil unserer Patientinnen auch einen erniedrigten Vitamin D- Spiegel nachweisen konnten und alle Frauen gestürzt waren, unterstreicht dies möglicherweise die Bedeutung von Vitamin D für die muskulo-skelettale Funktion, welche sehr wichtig für die Erhaltung des Gleichgewichts und somit für die Vermeidung eines Sturzereignisses ist, das gerade bei älteren Menschen mit Osteoporose eine Fraktur und nachfolgende Komplikationen nach sich ziehen kann.

Neueste Erkenntnisse lassen außerdem vermuten, dass Vitamin D zusätzlich das Risiko der Entstehung von Autoimmun- und Krebserkrankungen, chronischen, renalen oder kardiovaskulären Erkrankungen senken kann. So konnten in aktuellen Studien erste Verbindungen zwischen niedrigen Serum-Vitamin D-Spiegeln und einem vermehrten Vorkommen kardiovaskulärer Risikofaktoren wie einer arteriellen Hypertonie, einer Hyperlipoproteinämie, eines Diabetes mellitus und ei-

nes metabolischen Syndroms hergestellt werden. Außerdem wird zur Zeit untersucht, inwieweit Vitamin D Einfluss auf die Entstehung einer Arteriosklerose und einer arteriellen Verschlusskrankheit hat, und ob das Risiko, einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden, durch einen ausgeglichenen Vitamin D-Haushalt gesenkt werden kann (46, 58).

4.4. PTH und die Wechselwirkung mit Vitamin D

Der mittlere PTH-Serumspiegel der Patientinnen betrug 45,9 ng/l +/- 32,8 ng/l. Eine signifikante Korrelation zwischen PTH-Serumspiegel und dem Alter der Patientinnen konnte in unseren Untersuchungen nicht gezeigt werden ($r= 0,09$; $p= 0,53$) (Graph 3). Mit fallenden Vitamin D-Serumspiegeln nimmt der PTH-Serumspiegel zu. Dieser Zusammenhang wird verdeutlicht, zieht man den Graphen hinzu, der das Verhältnis zwischen postoperativen Vitamin D-Spiegel und postoperativen PTH-Spiegel darstellt (Graph 4). Es besteht eine signifikante negative Korrelation zwischen dem 25-(OH)-Vitamin D-Serumspiegel und dem PTH-Serumspiegel der Patientinnen ($r= -0,40$; $p= 0,004$) (Graph 4). Dies wiederum zieht eine gesteigerte Mobilisierung von Calcium aus dem Knochen nach sich. Chapuy et al. zeigten 2002, dass eine kombinierte Calcium- und Vitamin D-Substitution (Calcium 1200 mg, Vitamin D3 800 IU) den PTH-Serumspiegel längerfristig normalisiert, und damit den Knochendichteverlust sowie die Rate hüftnaher oder anderer Frakturen signifikant vermindert (47). Eine orale Vitamin D-Substitution hat jedoch nur eine Reduktion der PTH-Produktion bei Probanden bewirkt, die mit einem 25-(OH)-D-Ausgangswert von kleiner als 50 bzw. 30 nmol/l mit der Behandlung begonnen haben. Mit 25-(OH)-Basiswerten >50 nmol/l wurden unter Vitamin D-Substitution keine Senkungen des PTH-Spiegels festgestellt (59). Sakuma et al. haben 2006 in einer weiteren Studie gezeigt, dass der 25-(OH)-Serumspiegel bei Personen mit medialer Schenkelhalsfraktur signifikant niedriger und der PTH-Serumspiegel signifikant höher war als bei Patienten aus der Kontrollgruppe ohne Fraktur. 62% der Personen aus der Gruppe mit medialer Schenkelhalsfraktur hatten eine Hypovitaminosis D (25-(OH)-D < 20 ng/ml) und ein Fünftel der Patienten mit niedrigen Vitamin D-Spiegeln zeigten erhöhte PTH-Werte >65 pg/ml. Insgesamt wurde eine Steigerung des PTH-Spiegels bei fallenden Vitamin D-Werten gezeigt (60), Sakuma et al. konnten jedoch keine direkte

signifikante negative Korrelation zwischen 25-(OH)-D und PTH in dieser Gruppe feststellen.

4.5. Alkalische Phosphatase und die Wechselwirkung mit Vitamin D

Die Alkalische Phosphatase und insbesondere ihr Isoenzym, die knochenspezifische Alkalische Phosphatase, werden als zwei der biochemischen Marker für den Knochenstoffwechsel gewertet. Dabei repräsentiert der Alkalische Phosphatase-Serumspiegel nicht nur Knochenabbau, sondern auch Knochenauf- und -umbauprozesse bzw. Kallusbildung. Mehrere Studien haben gezeigt, dass diese Knochenstoffwechsel-Parameter durch Osteoporose und Frakturen, vor allem bei Frakturen der langen Röhrenknochen, beeinflusst werden und für den Zeitraum mehrerer Wochen ansteigen (61, 62, 63). Heaney führte 2003 diese Überlegung noch weiter und belegte mit den Ergebnissen seiner Untersuchungen, dass hohe Serumspiegel der Knochenresorptionsmarker wie der knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase, repräsentativ für eine hohe Knochenumbaurate, ein großes Risiko für Osteoporose bzw. erhöhte Knochenbrüchigkeit darstellen (51). Diese Feststellungen decken sich allerdings nicht mit den Ergebnissen unserer Untersuchungen. Der durchschnittliche Serumspiegel der Alkalischen Phosphatase lag bei 13 µg/l +/- 5µg/l. Unsere Ergebnisse zeigten eine signifikante negative Korrelation zum Alter der Patientinnen ($r = -0,31$; $p = 0,03$) (Graph 5). Mit zunehmendem Alter sinkt also der Serumspiegel und somit die Aktivität der knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase. Schließlich würde man bei niedrigen Vitamin D-Serumspiegeln und steigenden PTH-Serumspiegeln bei postmenopausalen Frauen mit frischer distaler Radiusfraktur eher eine Zunahme der Aktivität der knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase und damit einen hohen Serumspiegel erwarten.

Bisher ist der Effekt von Vitamin D3 auf die Aktivität der AP und Kollagen-Synthese umstritten, aber generell wird angenommen, dass Vitamin D3 die Produktion der Alkalischen Phosphatase stimuliert (64, 65, 66, 67). Damit würde der in unserer Studie mit dem Alter abfallende Vitamin D-Serumspiegel den fallenden Serumspiegel der Alkalischen Phosphatase mit zunehmendem Alter erklären.

4.6. Knochendichte, T-Score und pQCT-Messungen

Unsere Messungen der Knochendichteparameter zeigen eine signifikante negative Korrelation zwischen der Knochengesamtdichte und dem Alter ($r = -0,34$; $p = 0,02$) (Graph 6) sowie zwischen der kortikalen und subkortikalen Dichte und dem Alter der Patientinnen ($r = -0,46$; $p = 0,0006$) (Graph 7). Dabei war der mittlere Wert für die Knochengesamtdichte $239 \text{ mg/cm}^3 \pm 47 \text{ mg/cm}^3$ und der durchschnittliche Wert der kortikalen und subkortikalen Dichte $631 \text{ mg/cm}^3 \pm 159 \text{ mg/cm}^3$. Die Knochendichte am distalen Radius haben wir mittels pQCT ermittelt. Inwieweit die Knochendichtemessungen am distalen Radius die Knochendichtewerte anderer Körperregionen, wie z.B. des Schenkelhalses der Hüfte oder der Wirbelsäule repräsentieren, ist noch offen. Chapuy et al. beschrieben 2002, dass ein hoher Calcium- und Vitamin D-Spiegel zwar den Knochendichteverlust des Oberschenkelhalses (nicht signifikant) vermindern, jedoch keinen Einfluss auf die Knochendichte des distalen Radius zeigten (47). Andere Untersuchungen zur Aussagekraft der durch das pQCT am distalen Radius ermittelten Knochendichtewerte haben deutlich gemacht, dass nicht alle mittels pQCT erfassten Größen die gleiche Verwertbarkeit haben (Knochenmasseparameter haben eine höhere Aussagekraft als Knochendichteparameter), dass jedoch durchaus ein direkter Zusammenhang zwischen den ermittelten Werten und der Prävalenz einer distalen Radiusfraktur hergestellt werden kann. Anhand der durch das pQCT ermittelten Werte kann das Risiko, eine distale Radiusfraktur zu erleiden, besser eingeschätzt werden (68). Hasegawa et al. haben 2000 mittels pQCT repräsentative, signifikante Unterschiede bei der Messung von Knochendichteparametern des distalen Radius bei prämenopausalen Frauen, gesunden postmenopausalen Frauen und postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose festgestellt. Wie zu erwarten wiesen prämenopausale Frauen höhere Knochendichtewerte als postmenopausale gesunde Frauen auf. Und postmenopausale gesunde Probandinnen wiesen höhere Werte auf als postmenopausale Frauen mit bereits festgestellter Osteoporose (69). Nach einer Studie von Dalzell et al. (2009) blieb die Frage nach der Aussagekraft der verschiedenen Knochenparameter, die mittels pQCT ermittelt werden können, letzten Endes noch unbeantwortet. Es wurden zwar zu erwartende altersbedingte und geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Messung des distalen Radius und der Tibia festgestellt, es gab jedoch auch Ergebnisse, die sich mit dem heutigen Kenntnisstand über die osteoporose-

bedingten Knochendichte- bzw. Knochenstrukturveränderungen nicht ohne Weiteres vereinbaren ließen. Knochendichte, kortikale Dicke und trabekuläre Dichte waren bei Frauen niedriger als bei Männern. Außerdem nahmen die Knochendichte und die kortikale Dicke sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit zunehmendem Alter ab. Kortikale Dichte und Dicke nahmen bei Frauen über 50 schneller ab als bei Männern desselben Alters. Die trabekuläre Dichte war zwar zu jedem Zeitpunkt niedriger als bei Männern, wie durch die bei Frauen über 50 Jahre eintretende postmenopausale Osteoporose zu erwarten, doch es war keine signifikante Veränderung der trabekulären Dichte in Abhängigkeit zum Alter zu verzeichnen. Außerdem waren die Unterschiede bei den Messungen der kortikalen Dichte/Dicke teilweise so groß, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit Messfehler auftraten (70). Auch bei unseren Messungen nahm die trabekuläre Dichte mit zunehmendem Alter der Frauen ab. Die kalkulierte trabekuläre Gesamtdichte des nicht frakturierten distalen Radius korrelierte nicht signifikant mit dem Alter. ($r = -0,26$; $p = 0,07$) (Graph 8).

Der Durchschnitt des T-Scores unserer Patientinnen lag bei $-2,5 \pm 0,9$. Der T-Score korrelierte dabei signifikant negativ mit dem Alter der Patientinnen ($r = -0,33$; $p = 0,02$) (Graph 9). 92,16% der von uns untersuchten Frauen hatten einen T-Score von kleiner oder gleich -1 , also eine Osteopenie, während 52,94% der Patientinnen einen T-Score von kleiner oder gleich $-2,5$ aufwiesen. Da sich alle Patientinnen unserer Studie eine distale Radiusfraktur zugezogen haben, bedeutet das, dass 52,94% dieser Frauen eine manifeste Osteoporose hatten. Nach einer Zusammenstellung der Weltgesundheitsorganisation 1994 ist weltweit etwa ein Drittel aller postmenopausalen Frauen von Osteoporose betroffen (71). 90% aller Oberschenkelhals- und Wirbelkörperfrakturen und 70% aller distalen Radiusfrakturen sind auf Osteoporose zurückzuführen (9). Schon die Verringerung der Knochendichte („bone mineral density“) um 10% geht nach Bartl et al. (2009) mit einer Verdoppelung des Frakturrisikos im Bereich der Wirbelsäule und einer Verdreifachung im Bereich des Oberschenkelhalses einher. Jede Zunahme der Wirbelsäulen-Bone-mass-density bedeutete eine Abnahme des Risikos extravertebraler Frakturen um 8%. Eine antiresorptive Substanz, die im ersten Jahr eine Zunahme der Wirbelsäulen-BMD um 6% bewirkte, verringerte das Risiko einer extravertebralen Fraktur um ca. 30%, und eine Substanz, die im ersten Jahr zu

einer Zunahme der Hüft-BMD um 3% führte, bewirkte eine Verminderung des Risikos extravertebraler Frakturen um ca. 46% (72).

4.7. Einschränkungen der klinischen Studie

Zunächst war es geplant, dass das Thema unserer Arbeit, „die Wirkung von Östrogen auf die Frakturheilung bei postmenopausalen Frauen mit distaler Radiusfraktur“ lauten sollte. D.h. wir haben im Rahmen der Studie (doppelt-verblindet) mittels Labor- und pQCT-Messungen untersucht, ob und in welchem Ausmaß β -Estradiol, das den Patientinnen über einen Zeitraum von sechs Wochen in Form eines Pflasters verabreicht wurde, Einfluss auf die Knochendichte bzw. auf die Frakturheilung bei postmenopausalen Frauen mit distaler Radiusfraktur hat. Da die Ergebnisse zwar eine Tendenz zeigten, bei einer Patientenzahl von 54 Frauen jedoch noch nicht aussagekräftig genug waren, haben wir uns dazu entschlossen, die Studie weiterzuführen und die Ergebnisse der Östrogenstudie erst zu einem späteren Zeitpunkt, bei einer Anzahl von 100 Patientinnen, zu veröffentlichen.

Zur Verifizierung des Einflusses von β -Estradiol auf die Knochenbruchheilung haben wir auch die Knochendichte am verletzten, mittels Hoffman Fixateur-versorgten distalen Radius bestimmt, diese war aber aufgrund der doch nicht unerheblichen Artefaktbildung durch den Fixateur nur eingeschränkt verwertbar.

So haben wir alle anderen Ergebnisse der Labor- (25-(OH)-Vitamin D, Calcium, PTH und knochenspezifische Alkalische Phosphatase) und pQCT-Messungen (Knochengesamtdichte, kortikale und subkortikale Dichte, trabekuläre Dichte und T-Score) ausgewertet und deren Bedeutung bei der Entstehung von Osteoporose und dem damit verbundenen Frakturrisiko untersucht.

Da die Patientinnen nur für den Zeitraum der Operation, also nur kurze Zeit, im Krankenhaus stationär waren, und nicht alle der Frauen über einen Pflegedienst verfügten, der sich um die Medikamenteneinnahme kümmerte, konnte man für die 6 Wochen der Nachbehandlung nicht mit Sicherheit feststellen, ob die Frauen die CalciCare D3-Tabletten zuverlässig so eingenommen haben, wie es für die Studie vorgesehen war. So könnten die Messungen der Calcium- und Vitamin D-Spiegel nach 6 Wochen zu niedrige oder zu hohe Werte ergeben haben.

Bisher werden Knochendichtemessungen zum Ausschluss einer Osteoporose mit einem DXA-Messer durchgeführt. Gemessen wird die Knochendichte im Bereich des Schenkelhalses und der Wirbelsäule. Aus diesen Messungen wird der dementsprechende T-Score ermittelt. Es wäre noch zu untersuchen, inwieweit die Knochendichtemessungen am distalen Radius mittels pQCT repräsentativ sind, d.h. mit den Ergebnissen und den T-Werten des DXA-Messers vergleichbar sind.

5. Zusammenfassung

Insgesamt haben wir in unserer Studie 54 Patientinnen über 50 Jahre mit distaler Radiusfraktur untersucht. Die von uns erhobenen Daten haben ergeben, dass der durchschnittliche Serum-25-(OH)-Vitamin D-Spiegel bei 19,3 ng/ml +/- 12,6 ng/ml lag, was einem Wert unterhalb des Normbereiches entspricht. Somit hatten 80,93% der Frauen einen Vitamin D-Mangel (Vitamin D < 30 ng/ml). Außerdem zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Serum-Vitamin D-Spiegel und dem Alter der Patientinnen, mit zunehmendem Alter zeigten sich fallende Vitamin D-Werte ($r = -0,32$; $p = 0,02$).

Der durchschnittliche Calcium-Serumspiegel der Patientinnen betrug 2,27 mmol/l +/- 0,1 mmol/l und bewegte sich damit an der unteren Grenze des Normbereiches (2,0-2,65 mmol/l). Eine signifikante Korrelation mit dem Alter zeigte sich dabei nicht. ($r = -0,12$; $p = 0,39$).

Der mittlere PTH-Serumspiegel der Patientinnen betrug 45,9 ng/l +/- 32,8 ng/l und liegt damit im Normbereich von 12-72 ng/l. Eine signifikante Korrelation zwischen PTH-Serumspiegel und dem Alter der Patientinnen bestand dabei nicht ($r = 0,09$; $p = 0,53$). Hingegen korrelierte der Vitamin D-Serumspiegel signifikant negativ mit dem PTH-Serumspiegel der Patientinnen. Je höher der Vitamin D-Spiegel im Serum der Patientinnen, desto niedriger der PTH-Serumspiegel ($r = -0,40$; $p = 0,004$).

Der Serumspiegel der knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase lag bei unseren Patientinnen im Mittel bei 13 $\mu\text{g/l}$ +/- 5 $\mu\text{g/l}$ und lag damit im unteren Normbereich (9,6-18,4 $\mu\text{g/l}$). Auch hier korrelierte der Serumspiegel signifikant negativ mit dem Alter der Patientinnen. Mit steigendem Alter nimmt die Aktivität der knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase im Serum ab ($r = -0,31$; $p = 0,03$).

Es gab eine signifikante negative Korrelation zwischen der Knochengesamtdichte und dem Alter ($r = -0,34$; $p = 0,02$) sowie zwischen der kortikalen und subkortikalen Dichte und dem Alter der Patientinnen ($r = -0,46$; $p = 0,0006$). Dabei war der mittlere Wert für die Knochengesamtdichte 239 mg/cm^3 +/- 47 mg/cm^3 und der durchschnittliche Wert der kortikalen und subkortikalen Dichte 631 mg/cm^3 +/- 159 mg/cm^3 . Ebenso ergaben sich mit zunehmendem Alter der Frauen abnehmende Werte für die trabekuläre Dichte, diese korrelierte jedoch nicht

signifikant mit dem Alter ($r = -0,26$; $p = 0,07$). Die Patientinnen wiesen eine durchschnittliche trabekuläre Dichte von $181 \text{ mg/cm}^3 \pm 35 \text{ mg/cm}^3$ auf.

Der Durchschnitt des T-Scores unserer Patientinnen lag bei $-2,5 \pm 0,9$. Der T-Score korreliert dabei signifikant negativ mit dem Alter der Patientinnen ($r = -0,33$; $p = 0,02$). 92,16% der von uns untersuchten Frauen haben einen T-Score von kleiner oder gleich -1 , also eine Osteopenie, während 52,94% der Patientinnen einen T-Score von kleiner oder gleich $-2,5$ aufwiesen. Da sich alle Patientinnen unserer Studie eine distale Radiusfraktur zugezogen haben, bedeutet das, dass 52,94% dieser Frauen eine manifeste Osteoporose haben.

6. Abkürzungsverzeichnis

AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen
AP	alkalische Phosphatase
a.p.	anterior-posterior
CALCBD	calculated bone mass density
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratzentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
DVO	Dachverband Osteologie
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
g	Gramm
HA	Hydroxylapatit
IRMA	immunradiometrischer Assay
IU	International Units
K-Drähte	Kirschner-Drähte
kg	Kilogramm
l	Liter
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
mRem	roentgen equivalent in man, Einheit für die Ionendosis Röntgen

mSv	Millisievert
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
NYHA	New York Heart Association
pg	Pikogramm
PTH	Parathormon
pQCT	periphere quantitative Computertomographie
qm	Quadratmeter
WHO	World Health Organisation

7. Literaturverzeichnis

- 1) WHO (2003). The burden of musculoskeletal conditions at the start of the millennium. WHO Tech Rep Ser; 919: i-x, 1-218, back cover.
- 2) Reid I (2003). Menopause. In: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Washington DC: The American Society for Bone and Mineral Research: 307-13.
- 3) NIH (2001). NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. South Med J 94 (6): 569-563.
- 4) DVO-Leitlinien 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. [Online im Internet.] URL: http://www.dv-osteologie.org/upload/Leitlinien/DVO-Leitlinien_2009_Langfassung_Druck.PDF
- 5) Bartl R (Hrsg) (2001). Osteoporose. Prävention-Diagnostik-Therapie. Thieme. Stuttgart, New York; 144-145.
- 6) Report of WHO Study Group (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis Study Group (1994). WHO Tech Rep Ser; 843: 1-129.
- 7) Berufsverband der Fachärzte für Orthopädie e.V. (2004). Weißbuch Osteoporose. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose zur Vermeidung osteoporotischer Frakturen. Sept. 04: 1-41.
- 8) Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (Hrsg) (2004). Basislehrbuch Innere Medizin, 3. Auflage, Urban und Fischer Verlag; S. 766.
- 9) Bartl R, Bartl C, Mutschler W (2003). Diagnostik und Therapie der Osteoporose. Strategien für eine effiziente Prävention von Folgefrakturen. Unfallchirurg; 106 (7): 526-541.
- 10) Minne H, Pfeiffer M (2003). Evidenzbasierte Therapie der Osteoporose. Deutsche Medizinische Wochenschrift; 128: 931-934.
- 11) Götte S, Dietmar K (2001). Epidemiologie und Kosten der Osteoporose. Orthopäde; 30: 402-404.

- 12) Heim U, Pfeiffer KM (1988). Periphere Osteosynthesen unter Verwendung des Kleinfragment-Instrumentariums der AO. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- 13) Mallmin H, Ljunghall S (1992). Incidence of Colles fractures in Uppsala. A prospective study of a quarter-million population. *Acta Ortop Scand*; 63 (2): 213-5.
- 14) Siebert H, Klönz A (2005). Distale Radiusfraktur. *Unfallchirurg*; 108: 135-153.
- 15) Niemeyer P, Hauschild O, Strohm P, Müller C, Südkamp N, Köster W (2004). Fracture treatment in the elderly. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*; 71 (6): 329-38.
- 16) Rueger J, Linharth W, Sommerfeld D (1998). Differentialindikation zur Behandlung der distalen Radiusfraktur. *Trauma Berufskrankheit*; 1: 6-14.
- 17) Oestern H (1999). Distale Radiusfrakturen. Teil 1. Grundlagen und konservative Therapie. *Chirurg*; 70: 1180-1192.
- 18) Bertolini R, Leutert G, Rother P (1987). Systematische Anatomie des Menschen. 3. Auflage Berlin: Verlag Volk und Gesundheit, 59.
- 19) Förstner H (1987). Das distale Radio-Ulnargelenk (DRU). Morphologische Überlegungen und chirurgisch- orthopädische Konsequenzen. *Unfallchirurgie*; 90: 512-517.
- 20) Rikli D, Regazzoni P (1996). Fractures of the distal end of the radius treated by internal fixation and early function. *J Bone Joint Surg [Br]*; 78-B: 588-592.
- 21) Dupuytren G (1834). Des fractures de l'extrémité inférieure du radius stimulant les luxations du poignet. *Oral Clin Chir*; 1:140.
- 22) Pechlaner S, Kathrein A, Gabl M, Lutz M, Angermann P, Zimmermann R, Peer R, Peer S, Rieger M, Freund M, Rudisch A (2002). Distale Radiusfrakturen und Begleitverletzungen. Experimentelle Untersuchungen zum Pathomechanismus. *Handchir Mikrochir Plast Chir*; 34 (3): 150-157.

- 23) Müller M, Nazarian S, Koch P, Schatzker J (1990). The comprehensive classification of fractures of long bones. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- 24) Holz F (2004). Anerkannte Indikationen zur konservativen Frakturbehandlung Distale Radiusfraktur. Trauma Berufskrankheit; 6 [Suppl 1]: 71-75.
- 25) Charnley J (1969). Die konservative Therapie der Extremitätenfrakturen. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York.
- 26) Böhler L (1963). Die Technik der Knochenbruchbehandlung. Ergänzungsband zur 12/13. Deutschen Auflage Maudrich, Wien, 125-138.
- 27) Priemel M, von Domarus C, Klante T, Kessler S, Schlie J, Meier S, Proksch N, Pastor F, Netter C, Streichert T, Püschel K, Ameling M (2010). Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: Histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. J Bone Miner Res.; 25 (2): 305-312.
- 28) Dawson-Hughes B, Hearney RP, Holick M, Lips P, Meunier P, Vieth R (2005). Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporos Int.; 16 (7): m713-716.
- 29) Bischoff-Ferrari H, Willet W, Wong J, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes H (2005). Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials. Endocrinol Metab Clin North Am; 39 (2): 347-353.
- 30) Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Vanderschueren D, Haentjens P (2007). Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: Evidence from comparative metaanalysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab; 92 (4): 1415-1423.
- 31) Jackson R, LaCroix A, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis C, Bassford T, Beresford S, Black H, Blanchette P, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Cauley J, Chlebowski R, Cummings S, Granek I, Hays J, Heiss G (2006). Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med; 354 (7): 669-683.

- 32) Tang B, Eslick G, Nowson C, Smith C, Bensoussan A (2007). Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*; 370: 657-666.
- 33) Heaney R, Davies K, Chen T, Holick M, Barger-Lux M (2003). Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*; 77: 204-210 Erratum in: *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 1047.
- 34) Schmolke B (2001). Labordiagnostik der Osteoporose. *Orthopäde*; 30: 425-436.
- 35) Pschyrembel. *Klinisches Wörterbuch* (2009). 262. Auflage. Verlag Gruyter, Walter de GmbH; S. 1642.
- 36) Prince R (1994). Counterpoint: Estrogen effects on calcitropic hormones and calcium homeostasis. *Endocr. Rev*; 15: 301-309.
- 37) Christakos S, Prince R (2003). Estrogen, Vitamin D and Calcium transport. *J Bone Miner Res.*; 18: 1737-1739.
- 38) Nordin B (1997). Calcium and osteoporosis. *Nutrition*; 13: 664-686.
- 39) Herold G (2008). *Innere Medizin*, Herausgeber und Verleger Gerd Herold und Mitarbeiter; 701-704.
- 40) Heaney P (2007). Bone health. *Am J Clin Nutr.*; 85 (1): 300S-303S.
- 41) Riggs B, Melton III. L (1986). Involutional osteoporosis. *N Engl J Med*; 314 (26): 1676-1686.
- 42) Melton III: L (2003). Epidemiology world wide. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 32: 1-13.
- 43) Hintzpeter B, Mensink G, Thierfelder W, Müller M, Scheidt-Nave C (2008). Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur. J. Clin Nutr*; 62: 1079-1089.
- 44) Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller M, Schenk L, Mensink G M (2008). Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant

- background among children and adolescents in Germany. *J Nutr*; 138 (8): 1482-1490.
- 45) Patterson K, Phillips K, Horst R, Byrdwell W, Exler J, Lemar L, Holden J (2010). Vitamin D content and variability in fluid milks from a US Department of Agriculture nationwide sampling to update values in the National Nutrient Database for Standard Reference. *J Dairy Sci*; 93 (11): 5082-5090.
- 46) Bischoff-Ferrari H, Shao A, Dawson-Hughes B (2010). Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int*; 21: 1121-1132.
- 47) Chapuy M, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnero P, Meunier P (2002). Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int.*; 13: 257-264.
- 48) Dachverband Osteologie (2009). S3-Leitlinie Osteoporose. DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe und Therapie der Osteoporose im Erwachsenenalter. [Online im Internet.] URL: http://www.dv-osteologie.org/upload/Leitlinien/Pressemitteilung_DVO-Leitlinie_Osteoporose_2009.PDF
- 49) Uusi-Rasi K, Sievonen H, Pasanen M, Oja P, Vuori I (2002). Association of Physical Activity and Calcium intake with the Maintenance of Bone Mass in Premenopausal women. *Osteoporos Int*; 13 (3): 211-217.
- 50) Nordin B, Keane P, Metcalfe A (2009). The effect of calcium supplementation on bone loss in 32 controlled trials in postmenopausal women. *Osteoporos Int*; 20 (12): 2151-2153.
- 51) Heaney R (2003). Is the paradigm shifting?. *Bone*; 33: 457-465.
- 52) Herold G (2008). *Innere Medizin*, Herausgeber und Verleger Gerd Herold und Mitarbeiter; 546-547.
- 53) Kurth A, Pfeilschifter J (2007). Diagnostik und Therapie der postmenopausalen Osteoporose und der Osteoporose des Mannes. *Orthopäde*; 36: 683-690.

- 54) Jackson C, Gaugris S, Sen S, Hosking D (2007). The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *QJM*; 100 (4): 185-192.
- 55) Simpson R, Franceschi R, DeLuca H (1980). Characterization of a specific, high affinity binding macromolecule for 1 alpha, 25-dihydroxy-vitamin D3 in cultured chick kidney cells. *J Biol Chem*; 255 (21):10160-6.
- 56) Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, Charles P, Eriksen E (2000). Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int*; 66: 419-424.
- 57) Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Staehelin H, Orav J, Stuck A, Theiler R, Wong J, Egli A, Kiel D, Henschkowski J (2009). Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*; 339: b3692.
- 58) Aggarwal N, Reis JP, Michos E (2010). Vitamin D deficiency and its implications on cardiovascular disease. *Current Cardiovascular Risk Reports* 4: 68-75.
- 59) Bacon C, Gamble G, Horne A, Scott M, Reid I (2009). High-dose vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporos Int*; 20 (8): 1407-1415.
- 60) Sakuma M, Endo N, Oinuma T, Hayami T, Ende E, Yazawa T, Watanabe K, Watanabe S (2006). Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporos Int*; 17: 1608-1614.
- 61) Ingle B, Hay S, Bottjer H, Eastell R (1999). Changes in bone mass and bone turnover following ankle fracture. *Osteoporos Int*; 10: 408-415.
- 62) Leung K, Fung K, Sher A, Li C, Lee K (1999). Plasma bone-specific alkaline phosphatase as an indicator of osteoblastic activity. *J Bone Joint Surg (Br)*; 75: 288-292.
- 63) Nakagawa H, Kamimura M, Takahara K (2006). Changes in total alkaline phosphatase level after hip fracture: comparison between femoral neck and trochanter fractures. *J Orthop Sci*; 11: 135-139.

- 64) Beresford J, Gallagher J, Russell R (1986). 1,25-dihydroxyvitamin D3 and human bone-derived cells in vitro: effects on alkaline phosphatase, type I collagen and proliferation. *Endocrinology*; 119: 1776-1785.
- 65) Finkelmann R, Butler W (1985). Vitamin D and skeletal tissues. *Journal of Oral Pathology and Medicine*; 14: 191-215.
- 66) Raisz L, Kream B (1983). Regulation of bone formation. First of two parts. *N Engl J Med*; 309: 29-35..
- 67) Stern P (1990). Vitamin D and bone. *Kidney International*; 38 (Sppl 29): 17-21.
- 68) Schneider P, Reiners C, Cointy G, Capozza R, Ferreti J (2001). Bone Quality Parameters of the distal Radius as assessed by pQCT in Normal and Fractured Women. *Osteoporos Int*; 12: 639-646.
- 69) Hasegawa Y, Schneider P, Reiners C, Kushida K, Yamazaki K, Hasegawa K (2000). Estimation of the architectural properties of cortical bone using peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int*; 11: 36-42.
- 70) Dalzell N, Kaptoge S, Morris N, Berthier A, Koller B, Braak L, van Riethbergen B, Reeve J, (2009). Bone micro-architecture and determinants of strength in the radius and tibia: age-related changes in a population based study of normal adults measured with high-resolution pQCT. *Osteoporos Int*; 20: 1683-1694.
- 71) Bartl R, Gradinger R (2008). Aktuelle Diagnostik und Therapie der Osteoporose auf der Basis der "European Guidance 2009". *Orthopäde*; 38 (4): 365-379.
- 72) Bartl R (2009). Prevention and treatment of osteoporosis. *MMW April 2*; 151 (14): 61-64.

8. Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie meinem Doktorvater PD Dr. Wolfgang Lehmann, der mich über all die Jahre betreut und mir die Arbeit an dieser Studie ermöglicht hat.

Ich bedanke mich auch bei Dr. Jan Philipp Kolb für die tolle Zusammenarbeit. Er hat dafür gesorgt, dass die Studie auch in mühsamen Zeiten Spaß gemacht hat.

Ebenso möchte ich Prof. Dr. Michael Amling dafür danken, dass wir an Fortbildungen unter seiner Leitung teilnehmen und das pQCT in seinem Institut nutzen durften. Er hat mich dem wissenschaftlichen Arbeiten näher gebracht.

Ich danke Prof. Dr. Arndt Schilling für die Hilfe bei der Auswertung der Studiendaten.

Des Weiteren danke ich allen Mitarbeitern der Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie unter Chefarzt Prof. Dr. Rueger, die für die perioperative Betreuung der Patientinnen sowie für die operative Versorgung zuständig waren.

Letztlich danke ich Dr. Matthias Reith und Wolfgang Reith sowie Dr. Kai und Dr. Julia Müllerleile, die mich jederzeit sehr unterstützt haben.

9. Lebenslauf

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die 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 benutzten 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.

Unterschrift:.....

