

**Klinische Untersuchungen zu biochemischen Resorptionsmarkern
des Knochenstoffwechsels bei Osteoporose
am Beispiel der distalen Radiusfraktur
- eine explorative, prospektive Studie -**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Michael Pausch
aus Dillenburg

Gießen 2004

Aus der
Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. vet. R. Schnettler
des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Dr. R. Schnettler

Gutachter: PD Dr. M. Niepmann

Tag der Disputation: 14.12.2004

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Problemstellung	1
2	Osteoporose	3
2.1	Definition der Osteoporose	3
2.2	Epidemiologie der Osteoporose	3
2.3	Einteilung der Osteoporose	4
2.4	Pathogenese der sekundären Osteoporose	4
2.5	Diagnostik	8
3	Grundlagen des Knochenstoffwechsels	14
3.1	Knochenmorphologie und Zusammensetzung	14
3.2	Modeling und Remodeling	19
3.3	Hormonelle Regulationsmechanismen	20
3.4	Frakturheilung	21
3.5	Knochenmarker	24
3.5.1	Formationsmarker	25
3.5.2	Resorptionsmarker	27
3.5.3	Ergänzende Knochenmarker	29
3.6	Die distale Radiusfraktur	30
3.6.1	Inzidenz der distalen Radiusfraktur	30
3.6.2	Unfallmechanismen, Klassifikation und Begleitverletzungen	30
3.6.3	Diagnostik	35
3.6.4	Frakturversorgung und Therapie	36
4	Material und Methoden	39
4.1	Patientengut	39
4.2	Methode der Knochendichtebestimmung	41
4.3	Probengewinnung und Praeanalytik	44
4.4	Bestimmung der Knochenmarker	46
4.4.1	Calcium im Serum und im Urin	47
4.4.2	Phosphat im Serum und im Urin	47
4.4.3	Alkalische Phosphatase im Serum	47
4.4.4	Knochenspezifische Alkalische Phosphatase	48
4.4.5	Kreatinin	48
4.4.6	Pyridinolin und Desoxypyridinolin	48
4.4.7	Crosslink-vernetztes aminotermiales Telopeptid	50
4.4.8	Bone Sialoprotein	51
4.5	Einteilung und Versorgung der distalen Radiusfrakturen	51
4.6	Statistische Auswertung	52

5	Ergebnisse	54
5.1	Deskriptive Daten, Patientengut und Knochendichte.....	54
5.2	Häufigkeit und Verteilung der Frakturtypen	57
5.2.1	Klassifikation nach Colles und Smith	57
5.2.2	Klassifikation nach AO	58
5.2.3	Klassifikation nach Frykman	59
5.2.4	Klassifikation nach Fernandez	60
5.3	Aufteilung nach Therapiemethode.....	61
5.4	Konzentrationsunterschiede der biochemischen Knochenmarker am Tag der Fraktur und im Verlauf.....	62
5.4.1	Collagen-Crosslinks	63
5.4.2	Quervernetztes aminotermiales Telopeptid	66
5.4.3	Bone Sialoprotein.....	68
5.4.4	Calcium.....	70
5.5	Konzentration biochemischer Knochenmarker am Tag 0 bei Patientinnen mit Fraktur und in der Kontrollgruppe	72
5.5.1	Collagen-Crosslinks	72
5.5.2	Quervernetztes aminotermiales Telopeptid	74
5.5.3	Bone Sialoprotein.....	75
5.5.4	Calcium.....	75
5.6	Korrelation zwischen biochemischen Knochenmarkern	77
5.7	Unterschiede zwischen konservativer und operativer Therapie.....	80
5.7.1	Collagen Crosslinks	80
5.7.2	Quervernetztes aminotermiales Telopeptid	82
5.7.3	Bone Sialoprotein.....	83
5.7.3	Calcium.....	83
5.8	Korrelation zwischen biochemischen Markern und Knochendichte ...	84
6	Diskussion	85
7	Zusammenfassung	102
8	Summary	104
9	Literaturverzeichnis	106
	Abbildungsverzeichnis	135
	Tabellenverzeichnis	138
	Abkürzungen	139
	Danksagung	143
	Lebenslauf	144
	Erklärung	145

1 Einleitung und Problemstellung

Die Behandlung der osteoporotischen Fraktur stellt den Arzt trotz verschiedener Behandlungsverfahren häufig vor Probleme. Dabei liegen umfangreiche Studien über unterschiedliche Osteosynthesetechniken unter besonderer Berücksichtigung der Biomechanik, den Vor- und Nachteilen ihrer Implantation und Betrachtung der Ergebnisse vor. Ungeachtet bleibt in den meisten Fällen der Aspekt der herabgesetzten Knochenqualität bei älteren, osteoporotischen Patienten und die damit verbundene Schwierigkeit der Knochenbruchstabilisierung und Heilung. Darüberhinaus fehlen einheitliche Therapiekonzepte, die auf einer die Krankheit „Osteoporose“ einbeziehende Frakturklassifikation basieren. Häufig notwendige Repositionen mit nachfolgend auftretenden Komplikationen und schlechtem Outcome sorgen für enorme gesundheitspolitische Probleme, die in den nächsten Jahren deutlich zunehmen werden. Der genaue Knochenstoffwechsel unter den Bedingungen der Frakturheilung eines osteoporotischen Knochens ist noch nicht eindeutig geklärt. Es fehlen diagnostische Mittel, die einen dynamischen Einblick in die Frakturheilung geben und als Entscheidungshilfen bei der Therapiewahl sowie zum Monitoring des Heilungsverlaufs eingesetzt werden könnten. Dies bezieht sich zum einen auf die Entwicklung einer für den porösen Knochen anwendbaren Frakturklassifikation, als auch auf die Erforschung und Entwicklung neuer Osteosynthese- und Knochenersatzmaterialien. Ringe forderte bereits 1993 biochemische Knochenmarker als diagnostisches Kriterium zur Beurteilung der Frakturheilung [204]. Diese Forderung gewinnt in der heutigen Zeit, in der Qualitätssicherung und Standardisierung im klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken sind, erheblich an Bedeutung.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, neue Erkenntnisse über den Verlauf der Knochenresorption bei der Frakturheilung der distalen Radiusfraktur am osteoporotischen und nicht porotischen Knochen zu gewinnen. Dabei sollen bekannte als auch neue biochemische Marker zur Beurteilung und zum Monitoring der Knochenstoffwechselsituation (Kno-

chenresorption in der frühen posttraumatischen und postoperativen Phase) eingesetzt und auf ihre Aussagekraft hin untersucht werden.

Die verschiedenen Klassifikationen der distalen Radiusfraktur werden dabei mit berücksichtigt

Von wissenschaftlichem Interesse ist weiterhin, ob eine konservative Behandlung im Unterschied zur operativen und darüber hinaus unterschiedliche operative Verfahren (Fixateur extern, K-Draht- oder Plattenosteosynthese) zu veränderten Knochenresorptionsmarkerkonzentrationen führen. Untersucht wird, ob das Alter (prae- und postmenopausal) und die Knochendichte Auswirkung auf das Verhalten der Resorptionsmarker hat.

Es wird der Frage nachgegangen, ob Unterschiede beim Monitoring der Marker bei konservativ und osteosynthetischer Frakturversorgung, sowie unterschiedlichen Osteosyntheseverfahren (palmare / dorsale Plattenosteosynthese, Fixateur externe) darstellbar sind. Desweiteren soll geklärt werden, ob das Verhalten der Knochenresorptionsmarker Unterschiede während der Frakturheilung bei Patientinnen unterschiedlichen Alters (prae- und postmenopausal) und unterschiedlicher Knochendichte aufzeigt.

Es sollte geklärt werden, ob die Bestimmung biochemischer Knochenmarker als zusätzliche, ergänzende oder gar ersetzende diagnostische Methode zur Beurteilung eines Frakturheilungsverlaufs verwendbar ist und in Zukunft eingesetzt werden kann. Durch die Entwicklung neuer, einfacher diagnostischer Mittel zur Beurteilung der Knochenbruchheilung am osteoporotischen und nicht-osteoporotischen Knochen soll die Behandlung der distalen Radiusfraktur verbessert und Qualitätstandards geschaffen werden. Dazu muss die Anwendung der biochemischen Knochenmarker das experimentelle Stadium verlassen und Einzug in den klinischen Alltag halten.

2 Osteoporose

2.1 Definition der Osteoporose

Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit konsekutiv erhöhter Knochenbrüchigkeit und steigendem Frakturrisiko charakterisiert ist [42].

2.2 Epidemiologie der Osteoporose

1994 wurden in den Krankenhäusern der Bundesrepublik Deutschland ca. 244000 Fälle osteoporotischer Erkrankungen mit oder ohne Fraktur behandelt. Die so entstandenen 5,3 Millionen Krankenhaustage verursachten Kosten in Höhe von ca. 1,33 Milliarden Euro [241]. Zurzeit sind in Deutschland etwa 6 Millionen Menschen betroffen [216]. Man rechnet damit, dass es in den nächsten 60 Jahren zu einer Verdreifachung osteoporosebedingter Frakturen und einer Verdopplung der damit verbundenen Kosten kommen wird [66, 172]. „Die Foundation for Osteoporosis, Research & Education“ legte 1998 Zahlen vor, nach denen 25 Millionen Amerikaner an der Krankheit Osteoporose leiden, wobei jede zweite weiße Frau über 50 Jahre und 90% der über 75 jährigen Frauen betroffen sind. Dies verursachte 1987 Kosten in Höhe von 10 Millionen Dollar. Auch in Europa werden ähnlich hohe Zahlen veröffentlicht [66]. Die Folgekosten osteoporotischer Erkrankungen in Deutschland werden zurzeit mit 5 Milliarden Euro angegeben [95]. Bis zum Jahr 2030 rechnet man mit einer Verdopplung der Zahl. Man schätzt das Life-Time-Risk für eine osteoporotische Fraktur bei über 50 jährigen Frauen auf 54%. Frauen erleiden in etwa doppelt so häufig osteoporotische Frakturen als Männer [17]. Folge dieser immer größer werdenden Krankheitsprävalenz sind unter anderem enorme finanzielle Belastungen der Gesundheitskassen. Immer mehr Menschen werden durch die Folgen einer Schenkelhals-, Wirbelkörper- oder distalen Radiusfraktur in ihrem Alltag eingeschränkt. Schmerzen limitieren ihre Aktivitäten und funktionelle Selbstständigkeit. Die Hospitalisationsrate steigt und die Lebensqualität der Patienten nimmt signifikant ab. Nicht zu unterschätzen ist der deutliche Anstieg der Mortalität besonders

nach Schenkelhalsfrakturen [17]. Grund dieses enormen Anstiegs sind die steigende Lebenserwartung, sich ändernde Ernährungsgewohnheiten, Bewegungsmangel, der Einfluss von verschiedenen Noxen sowie verschiedene, oft lebenslang durchgeführte medikamentöse Therapien (Glucocortikoide, Immunsuppressiva oder Antikonvulsiva), die zum Teil großen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben. Diese Fakten machen deutlich, dass die durch osteoporotische Veränderungen hervorgerufenen Erkrankungen ein immer größer werdendes Gesundheits- und Finanzproblem darstellen.

2.3 Einteilung der Osteoporose

Pathogenetisch unterscheidet man zwischen einer primären und einer sekundären Form der Osteoporose (Tab. 2-1).

Bei der primären Form wird zwischen der idiopathischen, juvenilen, der postmenopausalen („high turnover“) und senilen („low turnover“) Osteoporose unterschieden [202].

Die sekundäre Osteoporose wird immer durch eine andere Grunderkrankung hervorgerufen. Weiterhin können Immobilität, Inaktivität und chronischer Alkoholismus Ursache einer sekundären Osteoporose sein [135].

2.4 Pathogenese der sekundären Osteoporose Vitamin D und PTH

Der ältere Mensch leidet häufig unter einem Vitamin D₃-Mangel (25(OH)Vitamin-D₃-Konzentration < 20 nmol/l) [148]. Ursächlich ist zum Einen die reduzierte Vitamin D-Aufnahme über die Nahrung. Zum Anderen kommt es durch die geringere Sonnenexposition im Alter [23, 158] und die reduzierte Cholecalciferolproduktion der Haut zu einer verringerten Vitamin D-Eigensynthese [8].

Primäre Osteoporose	<u>Idiopathische, juvenile Osteoporose</u> <u>Postmenopausale Osteoporose (Typ I)</u> <u>Senile Osteoporose (Typ II)</u>
Sekundäre Osteoporose	<u>Endokrine Ursachen:</u> Hypogonadismus, Hypercortisolismus (Steroidmedikation, Cushing-Syndrom), Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus
	<u>Gastrointestinale Erkrankungen:</u> Malabsorption und Malnutrition, Primär biliäre Zirrhose, Laktose-Intoleranz
	<u>Knochenmarkserkrankungen:</u> Multiples Myelom (Plamozytom), Diffuse Knochenmetastasierung
	<u>Rheumatologische und Bindegewebserkrankungen:</u> Rheumatoide Arthritis, Osteogenesis Imperfecta, Ehlers-Danlos-Syndrom, Marfan-Syndrom, Homozystinurie
	<u>Andere Ursachen:</u> Immobilisation, Inaktivität, Chronischer Alkoholabusus

Tab. 2-1: Osteoporoseformen – Übersicht und Einteilung nach Kraenzlin [1995].

Dazu kommt die verminderte Synthese von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ aufgrund der Abnahme der 1 α -Hydroxylase in den Nierentubuluszellen, was teilweise durch die Abnahme des IGF-I verursacht wird [154]. Eine weitere Ursache ist die geringe Calciumaufnahme und der altersbedingt gestörte Calciumtransport im Gastrointestinaltrakt, was auf eine Abnahme der Reaktionsfähigkeit der Darmzellen auf den 1,25(OH)₂-Vitamin D₃-Reiz zurück zu führen ist [58]. Durch diese Störung der Regulationsmechanismen kommt es zu einem Minderangebot von Calcium und Phosphor im Blut [259], was wiederum einen sekundären Hyperparathyreoidismus auslöst. Der erhöhte Parathormonspiegel verstärkt die Resorption von spongösem und kortikalem Knochen, was zu einer Abnahme der Knochenintegrität führt und als Schlüsselmechanismus der senilen Osteoporose diskutiert wird [20, 118, 134].

Durch den Einfluss von Vitamin D3 auf die Makrophagen kommt es zusätzlich zu einer Abnahme von IL-1 und Interferon- α und Zunahme von IL-2 und Interferon- γ [84].

Östrogene und Androgene

Die Skelettmasse der Frau korreliert mit der Gesamtzeit der Östrogenexposition. Frauen mit einer frühen Menopause oder späten Menarche haben ein erhöhtes Osteoporoserisiko. Der genaue Mechanismus ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Man fand heraus, dass auf den Osteoblasten verschiedene Sexualrezeptoren existieren, die einen direkten Einfluss des Östrogens auf den Knochen zulassen [63, 207]. Birner und Mitarbeiter beschrieben 1996 die Möglichkeit, dass dadurch der Knochen sensibler gegenüber Änderungen des PTH-Spiegels sein könne [12]. Wesentlich ist die gesteigerte Freisetzung von Cytokinen (IL-1 und 6, TNF- α), Hemmung der Osteoblastengnese, Unterdrückung der Wachstumsfaktoren IGF-I und II, sowie die Hemmung der intestinalen Calciumresorption [153, 180]. Durch die nicht mehr vorhandene Hemmung des Östrogens und der damit verbundenen vermehrten Synthese von IL-6 [90] und gleichzeitig fehlender Beeinflussung des TGF- β kommt es zu einer Steigerung der Osteoklastenaktivität [178], deren Resorptionsleistung nicht mehr durch die Formation der Osteoblasten ausgeglichen werden kann [252].

Postmenopausal kommt es zu einer abrupten Verminderung der Östrogenproduktion, was einen stark gesteigerten Knochenumsatz („high turnover“) zur Folge hat. Durch die verminderte oder fehlende Apoptosis (hormonell gesteuerter Zelltod) der Osteoklasten überwiegt der Knochenabbau mit Ausbildung tiefer Resorptionslakunen [62, 64]. Liegen zwei dieser Resorptionslakunen an genau gegenüberliegenden Stellen eines Trabekels, oder liegt eine abnorm tiefe Resorptionslakune vor, so kann eine vollständige Durchtrennung dieses Trabekels (Perforation) eintreten [255]. Dies hat einen entscheidenden Einfluss auf die Mikroarchitektur und damit auf die Statik des Knochens. Eine Minderung der Knochenqualität ist die Folge [215].

Lokale Faktoren

Morrison und Mitarbeiter untersuchten zusätzlich den Einfluss genetischer Faktoren auf die Entstehung der Osteoporose an ein- und zweieiigen Zwillingen [166]. Sie fanden heraus, dass ein einziges Gen, welches die Expression des 1,25-Vitamin D₃-Rezeptors steuert, für die erbliche Determinante der erniedrigten Knochenmasse mit gleichzeitig erhöhtem Frakturrisiko verantwortlich ist. Frauen mit diesem Osteoporose-Genotyp BB erreichen bereits 11 Jahre früher als andere die Frakturschwelle für Wirbelkörperfrakturen. Grund ist hier wahrscheinlich die genetisch determinierte geringere Knochenmasse und weniger der erhöhte Knochenabbau im Alter. Görtz und Mitarbeiter beschreiben weitere Fortschritte in der Erforschung genetisch determinierter Regulationsmechanismen [94]. Neben den bereits bekannten Genpolymorphismen für das Kollagen-I α 1 sind mittlerweile verschiedene Allele des Östrogenrezeptors, des TGF- β -Gens, für Interleukin-1 und 6, für Calcitonin, Parathormon sowie den Apolipoprotein-E-Rezeptor und deren Assoziationen zur Knochendichte beschrieben.

Ein weiterer Faktor ist die altersbedingte Abnahme des IGF-Gehaltes sowie der Konzentration seines Bindungsproteins IGFBP-5 im kortikalen und spongösen Knochen [19], deren Ursache noch nicht genau geklärt ist [18]. IGFBP-5 hat neben der Bindungseigenschaft zudem eine mitogene Wirkung auf die Osteoblastendifferenzierung [170]. Gleichzeitig kommt es zu einer Erhöhung der IGFBP-2 und -4 Konzentration im Serum, was einen negativen Effekt auf die Kollagen-I-Synthese und die Knochenneubildung hat [246].

Weltweit gesehen haben weiße Frauen und Asiatinnen das höchste Osteoporoserisiko. Adipöse Frauen erkranken aufgrund der erhöhten Synthese von Androgenen und Östrogenen in der Fettzelle seltener an Osteoporose [201].

Alle diese Mechanismen führen zu einer Reduktion der Knochenmasse und Qualität, wobei bei der postmenopausalen Osteoporose hauptsächlich die Spongiosa und bei der senilen Osteoporose zusätzlich die Kortikalis

betroffen ist [203]. So ist bei Männern, bei denen aufgrund der fehlenden high-turnover Osteoporose die Trabekelstruktur der Spongiosa weniger betroffen wird, eher eine Kompensation der Dichteverluste durch Veränderungen in der Knochengometrie möglich [7].

2.5 Diagnostik

Die Diagnose „Osteoporose“ lässt sich nicht anhand einer einzigen Untersuchung stellen. Verschieden Verfahren zur Quanti- und Qualifizierung sind dazu notwendig. Sofern klinische oder radiologische Gründe zur Diagnostik vorliegen unterscheidet sich das Vorgehen von der Diagnostik zur Durchführung präventiver Maßnahmen [136] (Tab. 2-2).

Am Anfang steht dabei die Anamnese und klinische Untersuchung. Hier gilt es, Risikofaktoren wie genetische Disposition, Ernährungs- und Sport-/Bewegungsgewohnheiten sowie Risikofaktoren (z.B. Nikotinkonsum, Medikamenteneinnahme) zu erfassen, die einen erheblichen Einfluss auf die Knochenmasse haben [184]. Neben dem klinischen Bild (typische gebückte Haltung durch Wirbelkörpersinterungen und Keilwirbelbildungen) und möglicherweise bereits eingetretene Frakturen sind bildgebende Verfahren zur Verifizierung der Diagnose Osteoporose notwendig. Mit Hilfe konventioneller nativradiologischer Aufnahmen lassen sich substantielle Demineralisationen darstellen und klassifizieren [234].

Neben einer deutlichen Erhöhung der Strahlentransparenz sind typische Wirbelkörperdeformitäten wie Fisch- und Keilwirbelbildungen, sowie verminderte Schattendichte und erhöhte Konturierung der Wirbelkörperrahmenfigur Hinweise für die Erkrankung Osteoporose [245]. Dabei handelt es sich zwar um eine kostengünstige, aber relativ ungenaue Methode, sodass das konventionelle Röntgenbild lediglich hinweisenden Charakter besitzt [38].

Diagnostik	Ziel
Anamnese und klinische Untersuchung	Erfassung von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen Hinweise auf mögliche sekundäre Osteoporoseformen Festlegung der weiteren Diagnostik
Konventionelle Röntgenuntersuchungen	Dokumentation frakturbedingter Deformierungen und osteoporotischer Frakturen Qualitative Beurteilung der Knochensubstanz
Messung der Knochendichte mit absorptiometrischen Verfahren Photonenabsorptiometrie DEXA, qCT, Sonographie	Quantitative Erfassung der Knochensubstanz und Vergleich mit einem Referenzkollektiv zur Abschätzung des Frakturrisikos
Labordiagnostik	Ausschluss sekundärer Osteoporoseursachen Einblick in den Knochenstoffwechsel durch Erfassung und Quantifizierung dynamischer Prozesse des Skeletts mittels spezifischer Marker
Knochenbiopsie	Histologische und histomorphometrische Untersuchung der Trabekelstruktur, Mikroarchitektur und Mineralisation des Knochens und seines zellulären Umbaus. Differenzierung zwischen „high-“ und „low-turnover“ Osteoporose

Tab. 2-2: Übersicht der diagnostischen Verfahren bei der Osteoporose.

Weitaus genauer sind die absorptiometrischen Verfahren. Nach der in den 60er Jahren entwickelten Ein-Energie und der 10 Jahre späteren Zwei-Energien Photonensorptiometrie, wird heute die Zwei-Energien Röntgenabsorptiometrie (Dual-Energy-X-Ray, DEXA) zur Bestimmung der Knochendichte eingesetzt (Abb. 2-1). Dabei wird die Schwächung der Rönt-

genstrahlung an verschiedenen Körperstellen wie Wirbelsäule, Hüfte oder distaler Radius gemessen. Die gemessene Knochendichte wird mit Werten gleichalter und gleichgeschlechtlicher Patienten (Z-Score), sowie mit Werten junger knochengesunder Patienten (T-Score) verglichen, um eine Aussage über die Minderungen der Knochendichte, bzw. die Schwere der Erkrankung zu treffen [268]. Die DEXA-Messung ist im Vergleich zu der Photonenabsorptiometrie ein weniger strahlenbelastendes, schnelleres und präziseres Verfahren [87, 91]. Allerdings kann mit dieser Methode nicht zwischen kortikalem und spongiösem Knochen unterschieden werden. Weitere Nachteile sind die geringe Präzision und Verfälschung der Messwerte durch degenerative, überlagernde Prozesse in Form von knöchernen Anbauten und arteriosklerotischen Veränderungen.

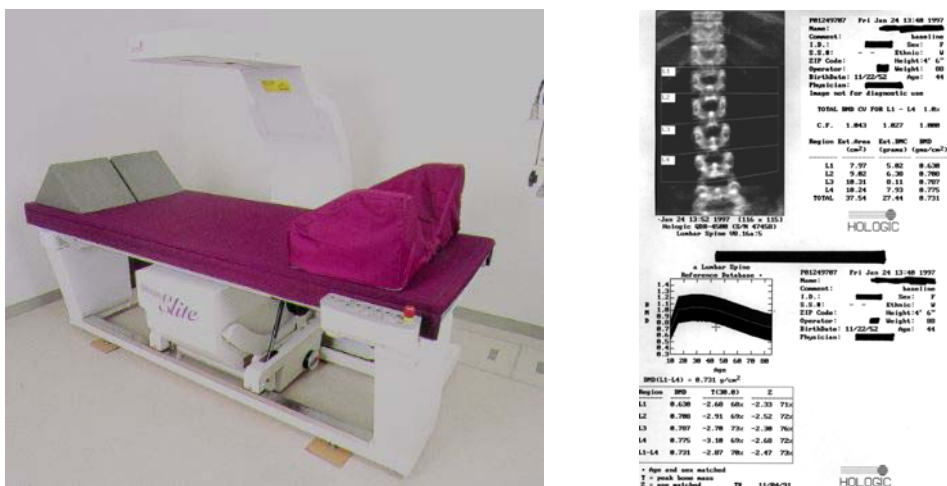


Abb. 2-1: Exemplarische Darstellung einer Dual-Energy-X-Ray-Anlage (DEXA) (links) und eines Auswertungsbogens (rechts).

Goldstandard ist heute die quantitative Computertomographie (qCT), die als einziges Verfahren präzise Aussagen über die volumetrische dreidimensionale Knochenstruktur machen kann. Mit ihrer Hilfe kann man zwischen dem kortikalen und spongiösen Anteil unterscheiden [98, 200]. Auch bei dieser Methode werden die gemessenen BMDs (Bone Mineral Density) mit dem Z- und T-Score verglichen (Abb. 2-2).

Lediglich die erhöhte Strahlenbelastung, hohe Anschaffungs- und Unterhaltungskosten und die Verfügbarkeit der Geräte schränken den wieder-

holten Einsatz der Methode bei einem Patienten ein. Bei frakturierten Wirbelkörpern ist eine Messung mit falsch hohen Knochendichtewerten verbunden und die Methode nicht aussagekräftig.

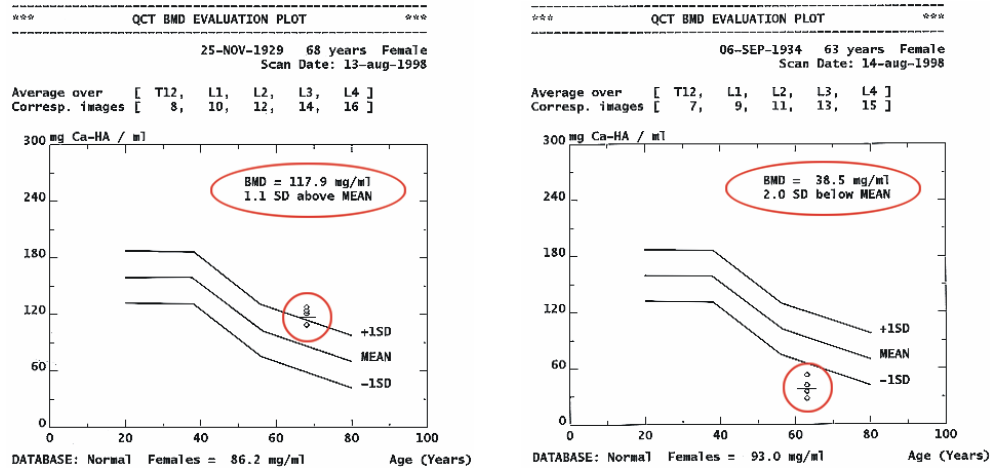


Abb. 2-2: Auswertung einer qCT-Untersuchung einer knochengesunden (links) und osteoporotischen Studienteilnehmerin (rechts).

Ein weiteres Verfahren zur Beurteilung der Knochendichte ist die Sonographie des Knochens. Aufgrund der Vermeidung von Strahlenbelastung und gleichzeitig einfacher apparativer Handhabung hält dieses Verfahren immer mehr Einzug in den klinischen Alltag. Am häufigsten wird derzeit die Knochendichte sonographisch am Calcaneus bestimmt. Es wird intensiv an der Standardisierung neuer Messlokalisationen, wie z.B. am Handskelett gearbeitet [269]. Zur korrekten Interpretation ist jedoch die Einhaltung und Umsetzung von Qualitätsstandards notwendig, wie sie beispielsweise von der Arbeitsgruppe des Dachverbandes Osteologie in deutschsprachigen Ländern formuliert werden [127].

Neben der klinischen Diagnostik und den bildgebenden Verfahren gewinnt die Labordiagnostik immer mehr an Bedeutung in der Erkennung und Verlaufskontrolle der Osteoporose. Schmolke [220] beschreibt ein laborchemisches Basisprogramm zur Diagnose und Differentialdiagnose der Osteoporose (Tab. 2-3).

Stufe	Untersuchungsgut	Laborparameter
1. Stufe	Serum/EDTA-Blut	Kalzium Phosphat Alkalische Phosphatase Kreatinin Harnstoff GPT Blutsenkungsgeschwindigkeit Blutbild Serumeiweißelektrophorese C-Reaktives Protein
	24-h-Sammelurin	Gesamt-Eiweiß Kalzium Phosphat
2. Stufe	Serum	Parathormon Calcitonin 25-Hydroxy-Vitamin D ₃ Kortisol TSH Testosteron, LH, FSH Tumormarker
	Serum/Urin	Immunelektrophorese
	Knochenmark	Knochenmarkzytologie

Tab. 2-3: Laborchemisches Basisprogramm zur Diagnose und Differentialdiagnose der Osteoporose nach Schmolke [220].
1. Stufe: orientierende Untersuchungen,
2. Stufe: fakultative Untersuchungen.

Neben diesen Routineparametern werden immer häufiger spezielle Marker bestimmt, die zwischen der Aktivität der Knochenresorption und -formation differenzieren können. Dies erfolgt hauptsächlich durch Bestimmung von Enzymen und Knochenstoffwechselprodukten in Blut und Urin, deren Konzentration vom Knochenumsatz abhängig ist. Telo peptide und Pyridiniumderivate vermögen Auskunft über die Osteoklastenfunktion zu geben. Die knochenspezifische alkalische Phosphatase und das Osteocalcin sind Parameter, die den Stoffwechsel der Osteoblasten widerspiegeln können. Die Bestimmung dieser Messwerte ist in den letzten Jahren deutlich erleichtert geworden. So ist es möglich, einen Einblick in die Dynamik des Knochenstoffwechsels zu bekommen. Dies bezieht sich hauptsächlich auf die Aktivität im spongiösen Knochenbereich, da der kortikale Knochen nur einen geringen Stoffwechsel aufweist [36]. Aussagen über krankheitsspezifische Regulationsstörungen lassen sich allerdings mit

Knochenmarkern als alleiniges diagnostisches Mittel nicht treffen [101]. Die Interpretation der Messwerte sollte allerdings aufgrund der noch vorhandenen möglichen präanalytischen Einflüssen mit Zurückhaltung erfolgen [220].

Durch Knochenbiopsien aus dem Beckenkamm ist eine direkte und exakte Analyse des Knochengewebes, dessen Struktur, Mineralisation und zellulären Umbaus möglich. Mit Hilfe von licht- und elektronenmikroskopischen Verfahren, sowie microtomographischem 2- und 3-dimensionalen Untersuchungen der Proben kann man präzise Aussagen über die Mikrostruktur und Architektur treffen. So kann zwischen den verschiedenen Osteopathien und malignen Erkrankungen unterschieden werden. Auch eine Differenzierung zwischen „high-“ und „low-turnover“ Osteoporose lässt sich durchführen [209].

3 Grundlagen des Knochenstoffwechsels

3.1 Knochenmorphologie und Zusammensetzung

Makroskopisch unterteilt man den Knochen in die äußere Substantia compacta oder Kortikalis (70-80%) und die innen liegende Substantia spongiosa (20-30%), die ein trabekuläres Netzwerk bildet. Der Synergismus dieser beiden Kompartimente ermöglicht eine hohe mechanische Belastbarkeit bei gleichzeitig geringem Gewicht und bildet den lamellären Knochen. Eine dritte Form des Knochengewebes ist der Faser- oder Geflechtknochen, der während der embryonalen Knochenbildungsphase oder bei sehr schneller, meist pathologischer Knochenformation (z.B. Tumor, Frakturheilung, starkem Parathormoneinfluss, M. Paget) entsteht. Er besteht aus lose gepackten Kollagenfibrillen. Der Aufbau ähnelt verknöchertem Bindegewebe und kommt beim Erwachsenen lediglich nahe den Nähten im Schädelknochen und in der Labyrinthkapsel vor [191].

Der lamelläre Knochen weist eine deutliche Schichtung auf (Abb. 3-1). Kollagene Fibrillen (Lamellen) und Knochenzelllagen formieren sich konzentrisch um ein parallel zum Knochen verlaufenden Gefäßkanal von bis zu mehreren Millimetern Länge und bis zu 200 µm Durchmesser. Diese Einheit, die man als Osteon oder Havers-System bezeichnet, kommt hauptsächlich im kortikalen Anteil vor. In deren Mitte (Canales centrales) verlaufen vegetative Fasern sowie Blutgefäße zur Versorgung des umliegenden Gewebes mittels Diffusion im Umkreis von ca. 100 µm. Die einzelnen Osteone stehen mittels querverlaufenden Volkmannkanälen (Canales perforantes) untereinander und mit den Periostgefäßen in Kontakt und werden durch Kittlinien (cement lines) voneinander getrennt [121]. Auch im trabekulären Anteil finden sich Osteone, die hier allerdings unregelmäßiger sind und von dicht stehenden plattenartigen Lamellen gebildet werden. Die Versorgung erfolgt caniculär von der Oberfläche, da die Trabekel im Normalfall keine Gefäße besitzen.

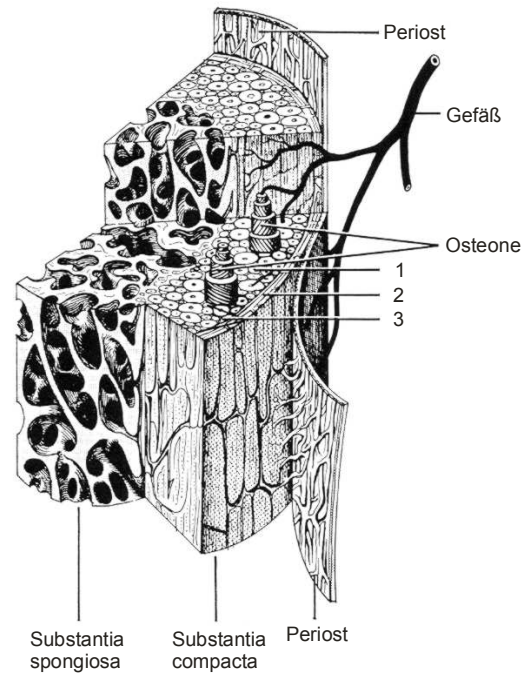


Abb. 3-1: Aufbau des Knochens [208],
1 = Haverssche Lamellen, 2 = äußere Generallamelle, 3 = Schaltlamelle.

Der Knochen besteht aus einer Mineralphase, einer organischen Matrix, Zellen und Wasser. Folgende Tabelle 3-1 verdeutlicht den Anteil der einzelnen Komponenten und deren Zusammensetzung.

Kompartiment	Anteil in %	Zusammensetzung
Mineralphase	ca. 65%	Hydroxylapatit
Organische Matrix	ca. 35%	Kollagen Nichtkollagene Proteine Lipide
Zellen		Osteoblasten Endostale Belegzellen Osteozyten Osteoklasten
Wasser		

Tab. 3-1: Zusammensetzung des Knochens.

Mineralphase

Die Mineralphase stellt einen Anteil von ca. 65% des Knochens dar. Sie besteht aus Hydroxylapatit, einer komplexen anorganischen Struktur, welche ein hexagonales Gitter ausbildet. Diese kristalline Grundstruktur stellt das Grundgerüst des Knochens dar. Carbonate, Citrate, Magnesium, Nat-

rium Fluor und Strontium sind entweder in dieses Gitter eingebunden oder aber an der Oberfläche adsorbiert [205].

Organische Matrix

Weitere 35% des Knochens stellt die organische Matrix dar, bestehend aus Kollagen, nichtkollagenen Proteinen und Lipiden. Das im Knochengewebe am häufigsten vorkommende Protein ist das Typ 1-Kollagen (ca. 90% der organischen Matrix). Es besteht aus länglich gestreckten Eiweisskörpern (Glycoll, Prolin, Alanin, Glutaminsäure, Arginin und Asparaginsäure), die eine sehr zugfeste dreidimensionale fibrilläre Struktur ausbilden, zwischen der sich die Mineralphase anordnet. Verschiedene nicht-kollagene Proteine (Osteonectin, Osteocalcin und Bone Sialoprotein) ergänzen die organische Matrix.

Zellen

Osteoblasten

Die Osteoblasten sind die eigentlichen Knochenbildner. Sie entstammen den mesenchymalen Stammzellen und synthetisieren eine kollagene Matrix, die in Form von Matrixvesikeln an die Knochenoberfläche transportiert wird. Dort formiert sie sich zu primären Kristallisationskernen (Osteoiden), die nach ca. 10 Tagen mineralisieren [27, 155]. Die genauen Regulationsmechanismen sind noch unklar. Versuche in vitro zeigten, dass Hormone und Cytokine (IGFs, TGF β , acid and basic fibroblast growth factors (FGFs) und Prostaglandine) großen Einfluss auf die Knochenformation haben [78].

Endostale Belegzellen

Diese auch als „lining cells“ bezeichneten Zellen bilden einen endostalen Membranüberzug an der Knochenoberfläche und weisen eine nur geringe Syntheseaktivität auf. Man nimmt an, dass sie aus den Osteoblasten hervorgehen. Ihre Hauptaufgabe ist noch nicht ganz geklärt. Man vermutet, dass sie als eine Art Ionenbarriere fungieren und so als Blut-Knochen-

Schranke den Calciumhaushalt stabil halten [78, 185]. Charakteristisch ist ihr hoher Anteil an Kollagenasen, was auch die These zulässt, dass diese Zellen an der Knochenresorption beteiligt sind [121].

Osteozyten

Obwohl es sich bei diesen spindelförmigen Zellen um die am häufigsten im Knochen vorkommenden Zellen handelt, ist ihre genaue Funktion bisher noch nicht ausreichend bekannt. Sie entstehen aus Osteoblasten, die durch die wachsende Mineralisationsfront eingeschlossen werden und in Lakunen angesiedelt sind [183]. Ihre Ausrichtung orientiert sich an den statischen Belastungslinien [218]. Mit Hilfe langer Fortsätze stehen sie untereinander und mit den Osteoblasten in Verbindung. Doty [55] beschreibt, dass über eine interzelluläre Verbindungsstelle („gap junctions“) ein direkter Informationsaustausch dieser Zellen untereinander möglich ist. Osteozyten reagieren auf mechanischen Stress. Daher ist es sehr wahrscheinlich, dass sie eine entscheidende Rolle bei den Knochenumbauvorgängen bei mechanischer Belastung einnehmen [157]. Es wird vermutet, dass dieser Anpassungsmechanismus ebenfalls über die „gap junctions“ reguliert wird. Denkbar ist eine veränderte, von den Osteozyten mitproduzierte extrazelluläre Flüssigkeit, die mit der Mineralphase in Verbindung steht und sie beeinflusst. Sie regeln so auch den raschen Austausch von Calcium und anderen Kationen zwischen Knochengewebe und extrazellulärem Raum [218].

Osteoklasten

Osteoklasten sind polynukleäre, bis zu 100 µm große Zellen, deren Aufgabe die Knochenresorption ist. Sie entstehen durch asynchrone Fusion einkerniger Vorläuferzellen aus dem Knochenmark. Es handelt sich um ausdifferenzierte, nicht mehr proliferative Zellen, die sich an der Oberfläche, der so genannten „clear zone“ des trabekulären und kortikalen Knochens anheften. Innerhalb einer versiegelten Mikroumgebung sezernieren diese Zellen mit Hilfe einer vakuolären Protonenpumpe H⁺-Ionen, die aus

H_2CO_3 mittels einer Carboanhydrase gebildet werden und damit ein saures Mikromilieu ($\text{pH} < 3$) schaffen, so dass die chemische Auflösung der Calcium-Phosphat-Kristalle möglich wird.

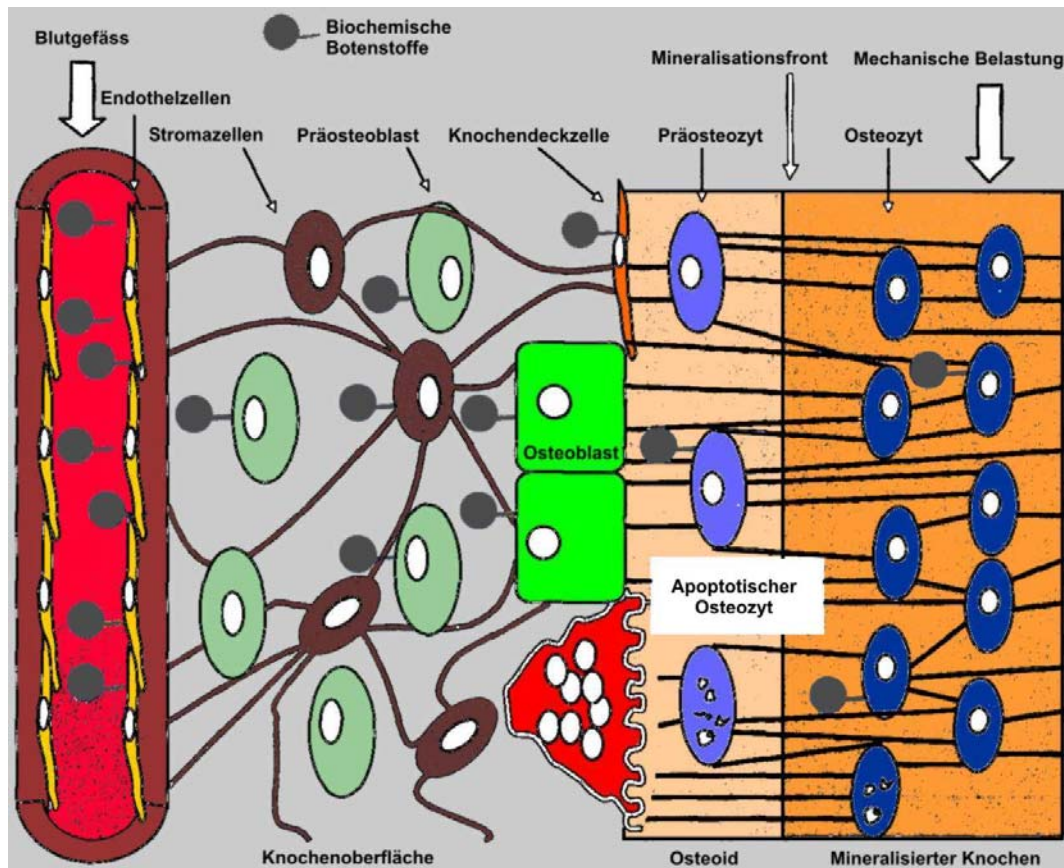


Abb. 3-2: Schematische Darstellung des zellulären Knochenystems (Synzytium) modifiziert nach Marotti [156].

Als zweites Produkt scheiden die Osteoklasten verschiedene proteolytische Enzyme (Kathepsin und Kollagenasen) aus, die dem Abbau der organischen Knochenanteile dienen. Durch Resorption dieser umschriebenen Areale entstehen die Howship'schen Lakunen [218]. Die Regulation der Knochenresorption erfolgt zum Einen durch die Aktivität reifer Osteoklasten und zum Anderen durch die Rekrutierung neuer Osteoklasten. Beide Prozesse werden durch Hormone, Cytokine und weiteren, bisher noch unbekanntem Faktoren gesteuert, die von Zellen des Osteoblastenstammbaums sezerniert werden [196].

3.2 Modeling und Remodeling

Knochenwachstum bzw. Knochenumbau ist ein gut organisiertes Zusammenspiel aus Knochenab- und aufbau. Dieser Prozess findet in funktionellen Einheiten, den so genannten BMU's (Basic Multicellular Units) statt, die in allen Knochenkompartimenten vorkommen und fest abhängige Knochenmengen, so genannte BSU's (Bone Structural Unit) umsetzen [81, 120]. Das Zusammenspiel der beiden Zellsysteme Osteoblasten und – klasten bezeichnet man als „coupling“.

Beim Modeling, welches hauptsächlich während der Wachstumsphase vorkommt, sind Auf- und Abbau des Knochens zeitlich und räumlich voneinander getrennt. Dadurch ist es möglich, dass sich die Skelettgestalt verändert [51]. Nach Abschluss des Längenwachstums wird das Modeling verzögert. Bei veränderten biomechanischen Belastungen kann die Architektur des Knochens auch noch im Erwachsenenalter den Anforderungen angepasst (cortical drift) und durch biomechanische oder metabolische Einflüsse das Modeling reaktiviert bzw. deinhibiert werden [28].

Das Remodeling beginnt bereits im ersten Lebensjahr mit dem Ersatz des primären Knochens [182]. Im Gegensatz zum Modeling sind Knochenauf- und -abbau an einem Ort lokalisiert. So bleibt die eigentliche Skelettform erhalten. Gleichzeitig aber sorgt dieser Prozess für eine ständige Aufrechterhaltung der knöchernen Architektur und Stabilität. Pro Jahr werden ca. 4% des Knochengewebes ausgetauscht [218]. Durch diesen „turnover“ fungiert der Knochen als Ionenspeicher, der nach Bedarf geleert oder gefüllt werden kann. Neben den bereits genannten Regulationsmechanismen wird dieser Vorgang durch Mikrofrakturen und mechanische Einflüsse stimuliert und beeinflusst.

Interessant ist die Verteilung der Umbauvorgänge auf den kortikalen und trabekulären Knochenanteil. 80% des Knochenumbaus laufen im trabekulären Knochen ab, der aber nur ein Fünftel der Gesamtknochenmasse darstellt. Die unterschiedliche Umbaudynamik kommt durch die unterschiedliche Geometrie, d.h. auch verschiedene Oberflächen-Volumenverhältnisse von Spongiosa und Kortikalis zustande [47], in denen zudem

unterschiedliche zelluläre Aktivitäten vorherrschen [52]. Bei diagnostischen Betrachtungen ist es daher wichtig, zwischen den einzelnen Kompartimenten zu differenzieren. Ein abnormaler Knochenstoffwechsel, wie er zum Beispiel bei der Osteoporose vorkommt, läuft hauptsächlich in trabekulären Anteilen ab.

Das Remodeling unterliegt einem festen Zyklus, der weitgehend erforscht ist (Abb. 3-3). Osteoblasten und Belegzellen aktivieren Osteoklasten (Zeitdauer ca. 60 Stunden) [183, 196].

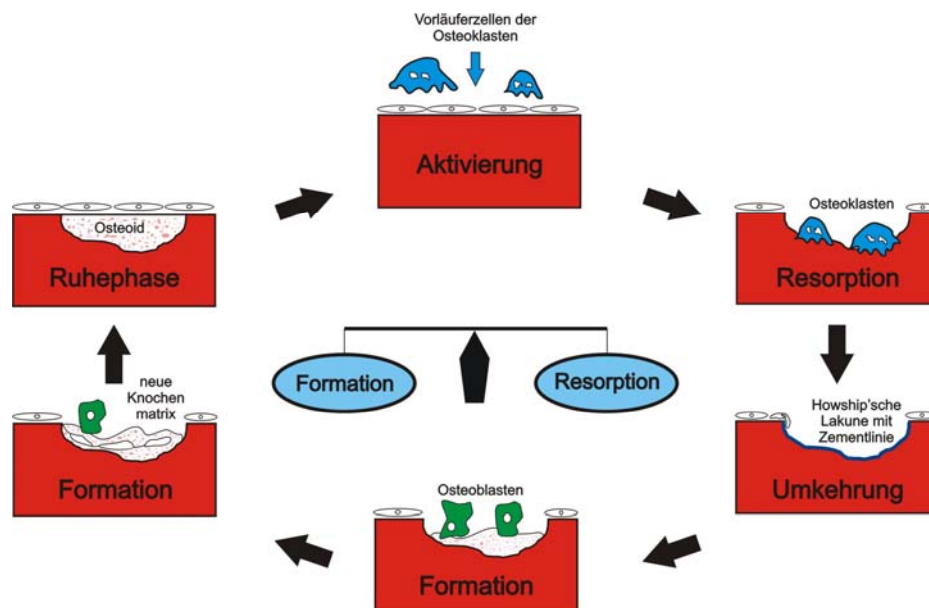


Abb. 3-3: Schematische Darstellung eines Remodeling-Zyklus.

Die sich anschließende Resorptionsphase ($50 \mu\text{g/d}$) dauert durchschnittlich 39 Tage. Es folgt die Umschaltphase mit Ausbildung einer Zementlinie [6]. Nach weiteren 94 Tagen ist der Zyklus mit Abschluss der Knochenformationsphase ($1 \mu\text{g/d}$) beendet, und nach einer Ruhephase von ca. 900 Tagen beginnt dieser Zyklus von vorne. [199].

3.3 Hormonelle Regulationsmechanismen

Verschiedene hormonelle Mechanismen und lokale Wachstumsfaktoren regulieren den Knochenstoffwechsel. Insbesondere Vitamin D, Parathormon, Calcitonin, sowie die Östrogene und Androgene sind daran beteiligt.

Dies erfolgt zum einen durch die Regulation und Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase, als auch direkt über Rezeptoren an den beteiligten Knochenzellen. Beim älteren Menschen sind hier deutliche Veränderungen zu beobachten, welche auf das Remodeling, als auch auf die Frakturheilung Einfluss nehmen. Die eigentliche Funktion der Hormone und Zytokine bleibt auch im Alter erhalten. Durch Verminderung der Konzentrationen sind jedoch die Zellantworten teilweise weniger deutlich ausgeprägt [189]. Die pathophysiologischen Vorgänge werden im Kapitel 2.4 beschrieben.

3.4 Frakturheilung

Zweck der Frakturheilung ist die Wiederherstellung der Kontinuität und Stabilität und damit der Funktionalität des Knochens. Man unterscheidet zwischen einer primären Frakturheilung, bei der keine oder eine nur sehr geringe Kallusbildung vorkommt, und einer sekundären Heilung, bei der ein entstandener Frakturspalt mit Kallus überbrückt wird. Ab einer Bruchspaltgröße von mehr als 0,5 mm ist eine primäre Überbrückung nicht mehr möglich, so dass es zu einer sekundären Frakturheilung kommt [217]. Die einzelnen Heilungsvorgänge laufen prinzipiell bei beiden Formen gleich, allerdings in unterschiedlichem Umfang ab [61] (Abb. 3-4). Thrombozyten, Monozyten, mesenchymale Zellen, Fibroblasten, Endothelzellen, Chondrozyten, Osteoblasten und Osteoklasten wandern durch Chemotaxis zur Frakturstelle und bilden durch Proliferation und Differenzierung neuen Knochen [65, 198]. Die Frakturheilung wird in 3 Phasen unterteilt:

1. Entzündungsphase

Bei dem Frakturereignis kommt es zu einer Verletzung des Knochens und des Periosts mit Einblutung in den Frakturbereich. Die vaskuläre Minderversorgung bewirkt einen lokalen pH-Abfall und hat die Entstehung von Zellnekrosen zur Folge [22]. Aus dem umgebenen mitverletzten Weichteilmantel, sowie aus den absterbenden Knochenzellen werden die Entzündungsparameter Interleukin-1 und -6 sowie weitere lysosomale Enzyme freigesetzt.

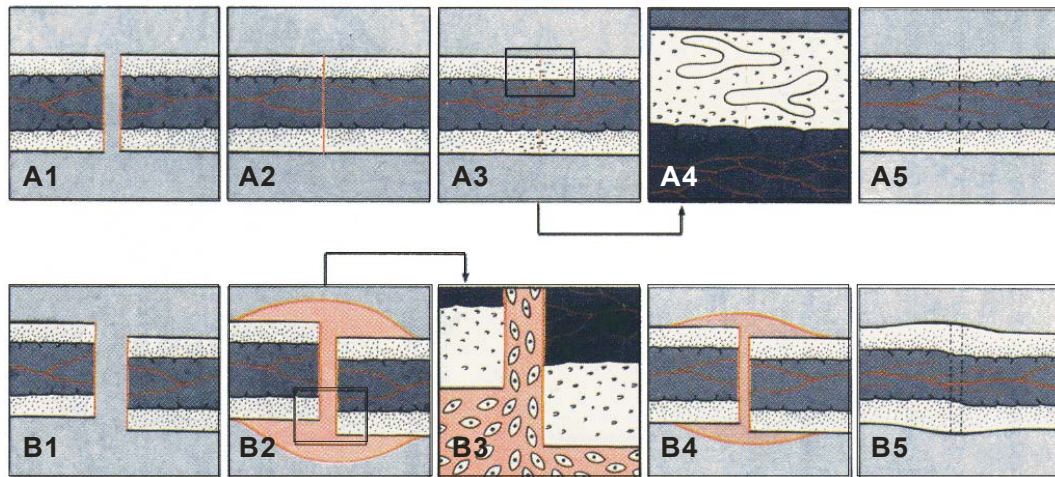


Abb. 3-4: Schematische Darstellung der primären und sekundären Frakturheilung [222].
A1-A5: Primäre Frakturheilung ohne Kallusbildung durch direktes Vorwachsen der Osteone (Detail A4).
B1-B5: Sekundäre Frakturheilung mit Auffüllen des Frakturspalts durch Hämatom (B2), anschließendes Einsprossen von Fibroblasten und sekundärer Differenzierung zu Geflechtknochen (B3) unter Ausbildung eines Kallus (B4).

Die dadurch ausgelöste Kaskade führt zur Resorption der Knochenmatrix, wodurch weitere Wachstumsfaktoren (IGF-II, BMP und TGF- β) aus der Matrix frei werden [169]. Zusätzlich werden Mediatoren und Wachstumsfaktoren wie PDGF, TGF- β und EGF aus Thrombozyten freigesetzt [261]. Aus den durch das Hämatom vorhandenen Makrophagen, Lymphozyten und Mastzellen werden zudem weitere angiogene und zellwachstumsfördernde Mediatoren wie FGF und Monozyten-Colony-Stimulating-Faktor (M-CSF) frei, die über weitere Regulationsmechanismen zur Produktionsförderung von Kollagenase, Proteoglykanase und Prostaglandin E₂ führen [97]. Durch den mitogenen Effekt der Prostaglandine auf Monozyten und die Stimulierung der Osteoklastendifferenzierung kommt es zu einem frühen Resorptionsgeschehen im Frakturbereich [53]. Die ebenfalls in der Zellpopulation des Hämatoms vorhandenen Granulozyten haben lediglich eine bakterizide, aber keine regulatorische Wirkung. Diese aseptische Entzündungsreaktion setzt sofort nach dem Frakturereignis ein und erstreckt sich über 7 bis 14 Tage [109].

2. *Reparationsphase*

In dieser Phase kommt es zur Schließung des Frakturspaltes durch neu gebildeten, ungerichteten Geflechtknochen. Man unterscheidet zwischen zwei Formen der Ossifikation. Zum einen existiert die intramembranöse, vom Periost ausgehenden Ossifikation, welche innerhalb weniger Tage einsetzt und nach 2 Wochen abgeschlossen ist. Der in dieser Zeit gebildete mineralisierte harte Kallus ist röntgenologisch bereits nachweisbar. Bei der zweiten Form handelt es sich um die enchondralen Ossifikation, die sich über den gesamten Zeitraum von 4 Wochen erstreckt. Unterschiedlich ist auch die Anordnung der neu gebildeten Kollagenfasern, die im enchondralen Bereich grober strukturiert und in Längsrichtung des diaphysalen Cortex angeordnet sind, wo hingegen die Kollagenfasern der periostalen Zellen feiner und perivascular angeordnet sind [177].

Zunächst erfolgt eine Organisation des Hämatoms durch Fibrin- und Thrombozyteneinlagerungen. Dieser Vorgang wird hauptsächlich durch Makrophagen initiiert [139]. Anschließend wandern Knochenvorläuferzellen aus dem Endost, Periost, Knochenmark und dem Endothel ein [4]. Zusätzlich wird aus dem Endothel der Wachstumsfaktor EGF (epidermal growth factor) frei, der die Proliferation der Knochenzellen stimuliert [239]. Fibroblasten, Makrophagen und pluripotente Mesenchymzellen bilden einen äußeren periostalen Kallus, der durch einsprossende Gefäße vaskularisiert wird. Die Knochenvorläuferzellen differenzieren sich nun zu Chondrozyten und Osteoblasten und bilden Kollagen I, II und III. In die hauptsächlich durch Kollagen Typ I neu entstandenen Matrix kann nun Calciumhydroxylapatit eingelagert und der Knochen mineralisiert werden.

Einhorn et al. konnten zeigen, dass am 14. Tag die Aktivität der neutralen Proteasen und 3 Tage später der Gipfel der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase erreicht wird, wobei die Osteocalcinfreisetzung am 9. Tag beginnt und nach 15 Tagen ihren Gipfel erreicht [60, 61].

3. Remodeling

Nach 4 bis 16 Wochen ist die Bildung und Mineralisation des Kallus abgeschlossen [133]. Dieser gebildete Geflechtknochen wird nun von Osteoklasten resorbiert. Parallel dazu bilden Osteoblasten neuen lamellären, stabileren Knochen um die zentralen Kapillaren. Dabei kommt es zur Ausbildung einer neuen Knochenmarkhöhle mit Ausrichtung der Trabekelarchitektur in Abhängigkeit der Belastung.

3.5 Knochenmarker

Die nachfolgenden Tabellen 3-2 und 3-3 geben einen Überblick über Stoffwechselprodukte, Enzyme und Elemente und deren Vorkommen oder Zellzuordnung. Mit Hilfe dieser Knochenmarker ist es möglich, Aussagen über den Knochenstoffwechsel zu machen.

Knochen	Zellen	Osteoblasten	Alkalische Phosphatase Knochenspezifische alkalische Phosphatase
		Osteoklasten	Tartrat-resistente alkalische Phosphatase
	Organische Matrix	Kollagen	C-terminales Propeptid des Typ I-Kollagens Collagen-Crosslinks Quervernetzte Telopeptide
		Nichtkollagene Proteine	Osteocalcin Bone Sialoprotein Osteonectin
	Mineralphase	Calciumphosphat	Calcium in Serum und Urin
		Hydroxylapatit	Phosphat in Serum und Urin

Tab. 3-2: Einteilung der biochemischen Knochenmarker nach ihrem Herkunftskompartiment [227].

Formation	Resorption
Serum	Serum
Osteocalcin (Oc/uOc)	Tartrat resistente saure Phosphatase (TRAP)
C-terminales Propeptid des Typ I-Kollagens (PICP)	Quervernetztes carboxyterminales Telopeptid (ICTP)
Alkalische (ALP) und knochenspezifische alkalische Phosphatase (bALP)	Collagen-Crosslinks: Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD)
Bone Sialoprotein (BSP)	Urin
	Collagen-Crosslinks: Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD)
	Crosslinked vernetzte Telopeptide: aminoterminales Telopeptid (NTx) und carboxyterminales Telopeptid (CTx)

Tab. 3-3: Einteilung der biochemischen Knochenmarker nach Formation und Resorption.

3.5.1 Formationsmarker

Osteocalcin (OC) und untercarboxyliertes Osteocalcin (uOC)

Osteocalcin stellt die größte Fraktion an nicht-kollagenem Protein in der extrazellulären Knochenmatrix dar. Es besteht aus 49 Aminosäuren und wird von Osteoblasten und in geringen Mengen von Odontoblasten synthetisiert. Vitamin D stimuliert die Neubildung von Osteocalcin, welches anschließend in die Matrix eingebaut wird und dort Hydroxylapatit bindet [48, 142, 143]. Ca. 80 % werden nach der Sekretion in die Matrix eingebaut. Ein kleiner Teil, als totales Osteocalcin (tOC) bezeichnet, gelangt in die Blutzirkulation. Das totale Osteocalcin setzt sich aus dem intakten Osteocalcin (iOC), dem untercarboxylierten Osteocalcin (uOC) und N-

terminalen Osteocalcinfragmenten zusammen [10]. Die einzelnen Konzentrationen können immunochemisch aus dem Serum ermittelt werden [193]. Stracke et al. [244] beschrieben das Osteocalcin als spezifischsten Marker der Osteoblastenfunktion, mit dessen Hilfe die Osteoidmineralisation abgeschätzt werden kann. Man nimmt an, dass ein erhöhter Spiegel von untercarboxyliertem Osteocalcin mit einem Vitamin K-Mangel zusammenhängt und ein Indikator für ein erhöhtes Frakturrisiko ist [247]. Weiterhin wurden bei verschiedenen malignen Erkrankungen erhöhte Osteocalcin-Werte gemessen [33, 243].

C-terminales Propeptid des Typ I-Collagens (PICP)

90 % der Gesamtproteinfraktion des Knochens ist das Typ I-Kollagen, welches aus Prokollagen während der Proliferationsphase von Osteoblasten gebildet wird [195]. Das C-terminale Propeptid des Typ I-Collagens (PICP) und das aminoternale Propeptid des Typ I-Kollagen (PINP) sind endständige Extensionspeptide der Vorläufermoleküle. Nach deren Abspaltung durch Endopeptidasen entstehen pro freigesetztem Mol PICP und PINP ein Kollagenmolekül [74]. Im Gegensatz zu PICP wird PINP bei der Knochenneubildung weiter verstoffwechselt und kann nicht als Knochenmarker herangezogen werden [93]. Die Konzentration von PICP im Serum kann als quantitatives Maß der Typ I-Kollagenneubildung und damit der osteoblastären Aktivität angesehen werden [104, 233]. Aufgrund seines Molekulargewichts von 117 kDa wird das PICP mit einer Halbwertszeit von 6-8 Minuten in der Leber metabolisiert [176, 236].

Alkalische und knochenspezifische alkalische Phosphatase (ALP, bALP)

Bei der alkalischen Phosphatase (ALP) handelt es sich um ein membranständiges Enzym, von dem mehrere Isoenzyme existent sind. Es ist vor allem in Leber und Knochen, aber auch in Darm, Lunge, Niere und Plazenta nachweisbar. Die 3 Isoenzyme der renalen, hepatospezifischen und osteoblastenspezifischen Form unterscheiden sich nur in ihrer Tertiärform

und werden von einem Gen codiert [99, 167]. Die bALP beträgt ca. 50% der Gesamt-ALP und ist spezifisch für die Aktivität der Osteoblasten bzw. für die Reifung der extrazellulären Matrix. Sie wird heute in der Diagnostik der Osteoporose sowie zur Erkennung und Verlaufskontrolle von Knochenmetastasen eingesetzt [26, 264].

3.5.2 Resorptionsmarker

Tartrat resistente saure Phosphatase (TRAP)

Das tartrat-resistente Isoenzym 5 der sauren Phosphatase wird in den Osteoklasten gebildet und bei der Resorption in die Lakunen sezerniert. Auf diesem Weg gelangt das Enzym in den Blutkreislauf [36]. Bis heute liegen allerdings keine validen Daten zur Verwendung der TRAP als Knochenresorptionsmarker vor.

Telopeptide (NTx, CTx, ICTP)

Bei der Resorption des Knochens kommt es zur Freisetzung von Telopeptiden, deren Konzentration immunochemisch im Serum bzw. Urin gemessen werden kann. Dabei handelt es sich um aminoterminalen bzw. carboxyterminale Teile des Kollagens, welche noch mit dem Pyridinolin (PYD) oder Desoxypyridinolin (DPD) verbunden sind. Diese Fragmente werden je nach Herkunft mit dem Kurznamen NTx (Crosslinkvernetztes aminoterminales Telopeptid des Typ I-Kollagens) oder CTx (Crosslinkvernetztes carboxyterminales Telopeptid des Typ I-Kollagens) bezeichnet. Die Vernetzung zwischen NTx und CTx kann als carboxy-terminales Telopeptid des Typ I-Kollagens gemessen werden, wobei die Aussagekraft von ICTP als gering eingeschätzt wird [10, 253]. Eyre [69] beschrieb das NTx als direktes Produkt der osteoklastären Proteolyse und benannte eine hohe Spezifität für die Knochenresorption. Allerdings werden auch beim Abbau anderer Gewebearten, die Typ I-Kollagen enthalten, diese Fragmente freigesetzt [103].

Collagen-Crosslinks (Pyridinolin und Desoxypyridinolin)

Collagen-Crosslinks sind Querverbindungen zwischen den Aminosäuren der helikalen Region eines Kollagenmoleküls und den Resten des nicht helikalen Teils (amino- oder carboxyterminaler Anteil) eines zweiten Moleküls. Durch diese Vernetzung kommt es zu einer strukturellen Stabilität unter den Kollagenfibrillen. Sie entstehen während der Reifung der Kollagenmatrix aus drei Hydroxylysinresten (Pyridinolin) oder aus zwei Hydroxylysinresten und einem Lysinrest (Desoxypyridinolin) [206]. Während der Knochenresorption erfolgt der proteolytische Abbau von Kollagenbestandteilen, damit auch die Freisetzung der Crosslinks in die Zirkulation. Sowohl Pyridinolin als auch Desoxypyridinolin werden nicht weiter verstoffwechselt, sondern frei (40 %) oder in peptidgebundener Form mit dem Harn ausgeschieden [224]. Ihre Konzentration im Urin ist diätunabhängig.

Formen der Collagen-Crosslinks im Urin	Molekulargewicht (Peptid) in Da	Anteil in Prozent (%) an der Gesamtfraktion
Peptidgebunden	550 – 1000	40
Peptidgebunden	1000 – 3500	15
Peptidgebunden	> 3500	7
Frei		38

Tab. 3-4: Verteilung der verschiedenen Formen der Collagen-Crosslinks im Urin.

Desoxypyridinolin (DPD) kommt außer im Knochen auch in Dentin, Aortengewebe und in Ligamenten vor. Allerdings ist dort die Konzentration als auch die Umsatzrate im Vergleich zum Knochen vernachlässigbar. Circa 98 % des DPD im Urin entstammen aus dem Knochen [226]. Zurzeit ist DPD der Resorptionsmarker mit der höchsten Knochenspezifität [67, 224].

Pyridinolin ist zusätzlich im Knorpelgewebe nachweisbar. Im Urin wird PYD zu DPD in einem Verhältnis (3-4:1) ausgeschieden, welches dem Verhältnis im Knochen fast entspricht. Man geht daher davon aus, dass auch PYD zum größten Teil aus dem Knochen freigesetzt wird und damit als ein weiterer spezifischer Marker der Knochenresorption angesehen

werden kann [225]. Bei vermehrtem Knorpelabbau (z.B. bei rheumatoider Arthritis) kann es zu einer vermehrten Ausscheidung von PYD mit Verschiebung des PYD/DPD-Verhältnisses bis zu 10:1 kommen [107]. Delmas et al. [49] bestätigten mit histomorphometrischen Methoden die Spezifität der Crosslinks und unterschieden sogar zwischen high- und low-turnover.

3.5.3 Ergänzende Knochenmarker

Bone Sialoprotein (BSP)

Das Bone Sialoprotein (BSP) ist ein für das Knochengewebe relativ spezifisches Glykoprotein. Es wurde bisher lediglich in mineralisierten Geweben (Knochen und Dentin), sowie in geringen Mengen in hypotrophen Chondrozyten [238], fetalen Epiphysenknorpelzellen [9], Thrombozyten [35] und trophoblastischen Zellen der Plazenta [77] gefunden. Es macht ca. 5-10 % der gesamten nicht-kollagenen Proteine der extrazellulären Knochenmatrix aus. Das Molekulargewicht beträgt 70.000 bis 80.000 Dalton [76]. BSP wird sowohl von den Osteoblasten, als auch von den Osteoklasten synthetisiert [9]. Daher ist seine Zuordnung als Knochenmarker noch nicht genau geklärt. Chen et al. [34] schrieben dem Protein eine Rolle bei der Mineralisation zu. In vitro ließ sich zeigen, dass BSP die Zellbindung der Osteoblasten an Hydroxylapatit vermittelt [83, 113]. Es fördert allerdings ebenso die lokale Knochenresorption [197] und wirkt aktiv bei der Verankerung der Osteoklasten an der Knochenmatrix mit [163]. Bisher liegen erst wenige Studien vor, welche die Bedeutung und Einstufung des Bone Sialoproteins beschreiben.

Urincalcium

99% des Calciumhydroxylapatits sind im Knochen gebunden. Bei der Knochenresorption wird vermehrt Calcium über die Niere ausgeschieden. Allerdings ist die Calciumausscheidung hauptsächlich von der Calciumzufuhr abhängig, da der Organismus einen sehr feinen, hormonell gesteu-

ten Regelmechanismus besitzt, der die Calciumhomöostase im Blut gewährleistet [86]. Die gemessene Calciumkonzentration im Urin kann daher nicht uneingeschränkt als Marker der Knochenresorption herangezogen werden [257]. Allerdings kann die Ausscheidung im morgendlichen Nüchternurin (=12 Stunden-Sammelurin) als orientierendes Maß dienen.

3.6 Die distale Radiusfraktur

3.6.1 Inzidenz der distalen Radiusfraktur

Mit 96 Millionen distalen Radiusfrakturen weltweit hat jeder sechste in einer chirurgischen Notaufnahme behandelte Patient mit Knochenbruch eine distale Radiusfraktur. Sie ist mit einer Inzidenz von 2:1000 Einwohner die häufigste Fraktur überhaupt und weist zwei Altersgipfel auf [210]. Betroffen sind zum einen Kinder bis zur Pubertät, wobei hier das männliche Geschlecht leicht überwiegt. Ein zweiter Anstieg der Frakturinzidenz findet sich bei 55-jährigen Frauen mit einem Plateau ab 65 Jahren bis ins hohe Alter [1, 202]. Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen mit distaler Radiusfraktur liegt bei 1:3,2. Das kumulative Risiko für eine 50-jährige Frau im verbleibenden Lebensabschnitt eine Radiusfraktur zu erleiden liegt bei 15 Prozent [126].

Die Rate der Radiusfrakturen korreliert mit dem Alter, der Knochendichte und damit mit dem Auftreten der Osteoporose [1, 172, 250], so dass in nächster Zukunft mit einer enormen Zunahme dieses Frakturtyps gerechnet werden muss. Damit verbunden ist eine hohe Vermehrung der Kosten im Gesundheitswesen und eine enorme Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten. Die Hospitalisationsrate bei über 85 Jahre alten Patienten nach distaler Radiusfraktur liegt allein zurzeit bei ca. 70 Prozent [17].

3.6.2 Unfallmechanismen, Klassifikation und Begleitverletzungen

Abraham Colles beschrieb 1814 erstmals den Unfallmechanismus der distalen Radiusfraktur bei Sturz auf die dorsalflektierte Hand. Hierbei kommt es zu einer Ausbildung eines metaphysären Biegungsbruchs mit

dorsaler Abkipfung des Fragments [39]. Robert William Smith ergänzte diesen Mechanismus 1847 um die Fraktur mit palmarer Fragmentabkipfung und wies auf eine vermehrte Gelenkbeteiligung bei diesem Unfallmechanismus hin [237] (Abb. 3-5).

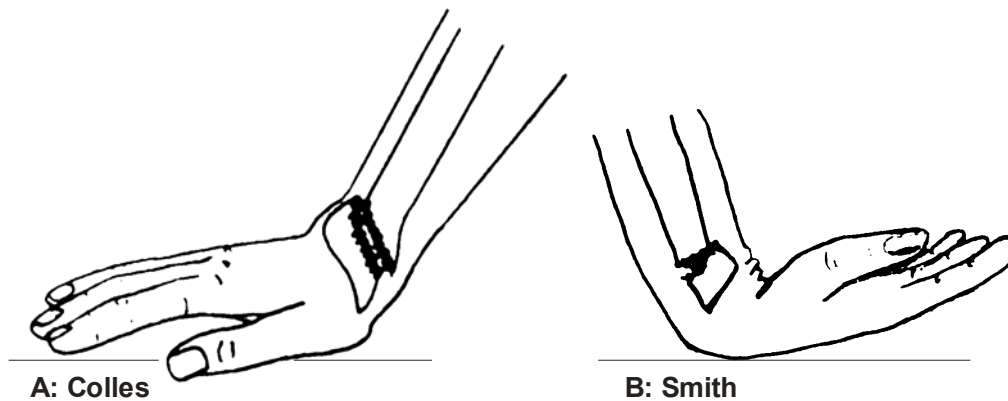










Abb. 3-5: Unfallmechanismus der Colles-Fraktur durch Sturz auf die nach dorsal (A) und der Smith-Fraktur durch Sturz auf die volarflexierte Hand (B).

Seitdem sind unzählige Einteilungen und Klassifikationen aufgestellt worden. Es zeigte sich, dass neben den knöchernen die discoligamentären Begleitverletzungen und damit verbundene konsekutive Instabilität und posttraumatische degenerative Veränderungen für das Outcome der Knochenbruchbehandlung entscheidend sind [146].

Frykman untersuchte 1967 experimentell die Bedeutung der Handstellung im Moment des Aufpralls für die Frakturform und entwickelte daraus eine noch heute gültige und praktizierte Einteilung [82] (Tab. 3-5). Diese unterscheidet extra- und intraartikuläre Frakturen unter Berücksichtigung des distalen Radioulnargelenks. Es werden zwischen 8 Typen in 4 Gruppen unterschieden, wobei die Schwere der Verletzung mit zunehmender Gruppenzahl steigt, und sich die Prognose verschlechtert.

Aufgrund der einfachen Zuordnung der Fraktur anhand konventioneller Röntgenbilder ist diese Klassifikation gut praktikabel, jedoch lässt auch sie keine Rückschlüsse auf mögliche Therapieverfahren zu, da diese Einteilung die Fragmentanzahl und Stellung nicht berücksichtigt [106].

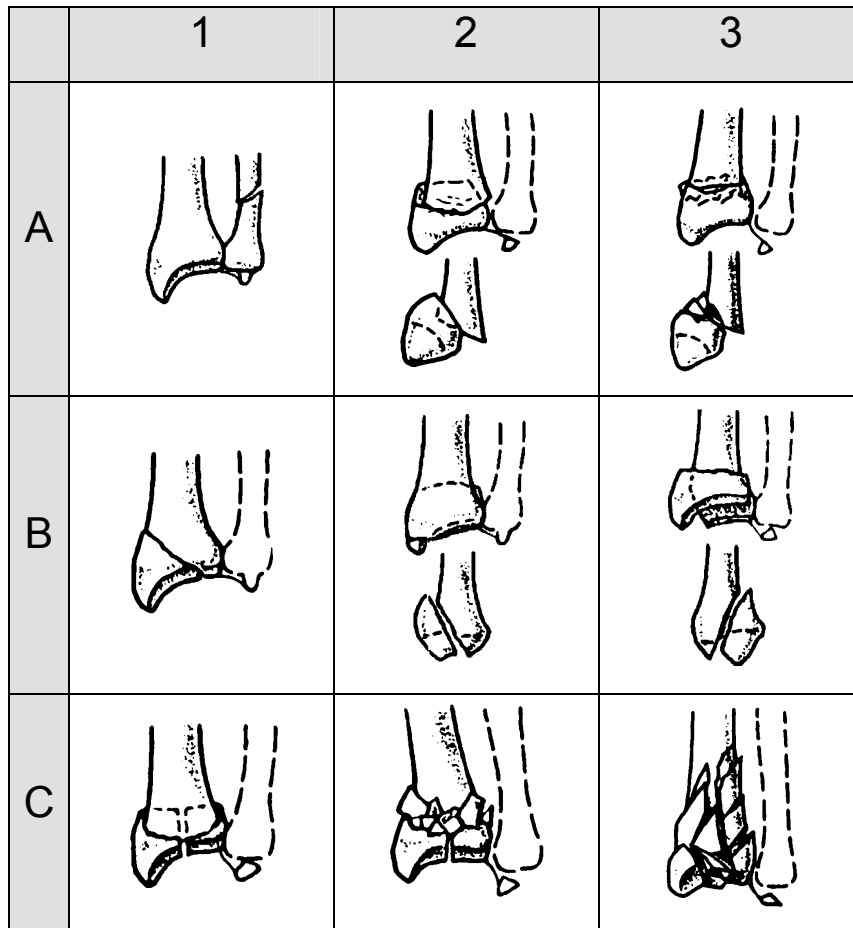
1		Fraktur nicht gelenkbildend	2		Siehe 1 plus Abriss des Proc. styloideus ulnae
3		Radiocarpale Gelenkfraktur	4		Siehe 3 plus Abriss des Proc. styloideus ulnae
5		Fraktur des distalen Radioulnargelenks	6		Siehe 5 plus Abriss des Proc. styloideus ulnae
7		Fraktur des Radiocarpal- und Radioulnargelenks	8		Siehe 7 plus Abriss des Proc. styloideus ulnae

Tab. 3-5: Einteilung nach der Frykman-Klassifikation [82].

1990 publizierten Müller et al. [168] die Klassifikation der AO (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen), der ein systematisches, kodifizierbares Ordnungsschema zu Grunde liegt, und mit deren Hilfe, validiert anhand prospektiver Studien, Aussagen über indizierte Therapiestrategien gemacht werden können [187, 210] (Tab. 3-6).

Die ersten beiden Stellen kodieren die Körperregion und Lokalisation (Bsp. 23 für Unterarm distal). Danach wird der Frakturtyp von A bis C unterschieden. Gruppe A beschreibt die extraartikulären Frakturen, einschließlich der seltenen isolierten distalen Ulnafraktur. Gruppe B werden die einfachen und Gruppe C die mehrfragmentären intraartikulären Frakturen zugeordnet.

Der Processus styloideus ulnae bleibt dabei unberücksichtigt, wobei gezeigt werden konnte, dass eine Pseudarthrose des ulnaren Griffelfortsatzes keine Auswirkungen auf die Funktion und Beschwerden im Handgelenk nach Ausheilung hat [54, 188]. Die 4. Ziffer bezieht sich auf die Morphologie der Fraktur. Mit steigender Zahl von 1 bis 3 wird eine zunehmende Komplexität und Schwere der Fraktur klassifiziert. In manchen Fällen erfolgt mittels 5. Ziffer, welche durch einen Punkt getrennt wird, eine zusätzliche Unterteilung in Untergruppen 1 bis 3 [168].


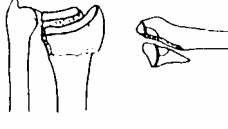





Tab. 3-6: AO-Klassifikation der distalen Radiusfraktur Typ 23 A1 bis C3.

Auch Fernandez und Jupiter boten 1996 eine Klassifikation an, die klare Therapieansätze für die einzelnen Gruppen macht und mögliche sekundäre Dislokationen nach primärer Therapie beschreibt [73] (Tab. 3-7).

Aufgrund der Biomechanik und Kausalität des Frakturereignisses wird zwischen 5 Frakturtypen unterschieden, die in der Tabelle 1-7 erläutert werden.

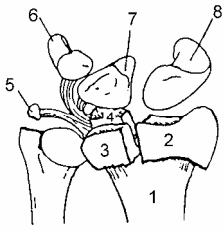
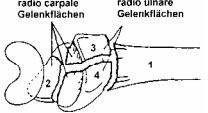

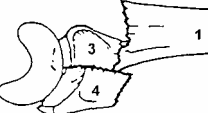


Zusätzlich erfolgt eine Beurteilung und Einteilung der Fraktur nach Beteiligung des distalen Radioulnargelenks. Hier wird zwischen stabilen, instabilen und potentiell instabilen Läsionen unterschieden. Durch die Miteinbeziehung der Fragmentanzahl, Berücksichtigung der Zusatzverletzungen und Art der Dislokation kann eine adäquate, detaillierte Therapieempfehlung gegeben werden [210]. Diese Einteilung findet jedoch aufgrund ihrer Komplexität kaum Anwendung in der klinischen Praxis.

1		Biegebruch der Metaphyse
2		Scherungsbruch der Gelenkfläche
3		Kompressionsbruch der Gelenkfläche
4		Avulsionsbruch der ligamentären Insertionsflächen
5		Kombinierte Verletzungen und Hochrasanztraumen

Tab. 3-7: Klassifikation der distalen Radiusfraktur nach Fernandez und Jupiter [73].

Die Einteilung nach Melone klassifiziert intraartikuläre Brüche des distalen Radius und basiert auf der Lokalisation der Frakturfragmente (Tab. 3-8).

Sie geht davon aus, dass bei Rasanztraumen das Os lunatum als Kraftüberträger den distalen Radius in 4 Fragmente aufsprengt (Radiusschaft, Proc. Styloideus radii, zwei ulnare Fragmente). Durch Mitberücksichtigung der Bandverbindungen und Bewertung der ligamentären Verletzungen sind Aussagen über die Frakturstabilität und Therapieempfehlungen möglich [159, 219].

	<p>1 = Radiuschaft 2 = Processus styloideus radii 3 = Dorsomediales Fragment 4 = Palmares mediales Fragment 5 = Processus styloides ulnae 6 = Os triquetrum 7 = Os lunatum 8 = Os scaphoideum</p>	
<p>Typ 1</p>		<p>Keine Dislokation der Knochenfragmente</p>
<p>Typ 2a</p>	<p>dorsale Dislokation</p> 	<p>Dislokation der Fragmente nach dorsal</p>
<p>Typ 2b</p>	<p>palmare Dislokation</p> 	<p>Dislokation der Fragmente nach ventral</p>
<p>Typ 3</p>	 <p>Nerv oder Sehne spitzes Fragment</p>	<p>Dislokation der Fraktur nach dorsal mit Gefährdung des N. medianus durch volar abgesprengte Fragmente</p>
<p>Typ 4</p>	 <p>dorso mediale Drehung palmar mediale Drehung</p>	<p>Komplexe Fehlstellung mit Rotation der Fragmente</p>

Tab. 3-8: Einteilung der distalen Radiusfraktur nach Melone [159].

3.6.3 Diagnostik

Neben der Anamnese und dem klinischen Bild (Fehlstellung, Beschwerdesymptomatik) ist die nativ-radiologische Darstellung des Handgelenkes in 2 Ebenen das diagnostische Mittel zur Fraktursicherung und zur Verlaufskontrolle nach Versorgung (Abb. 3-6). Bei Verdacht auf discoligamentäre Begleitverletzungen sowie zur genauen Beurteilung der Fragmentanordnung können die Computertomographie, ggf. mit 3D-Rekonstruktion, sowie die Magnetresonanztomographie ergänzende diagnostische Mittel sein. Ebenso sind Zielaufnahmen, beispielsweise bei Verdacht auf Fraktur des Kahnbeins in Form von Quartett-Aufnahmen indiziert. Intraoperativ

gewinnt die diagnostische Arthroskopie des Handgelenks zur Beurteilung der Gelenkfläche an Bedeutung [144].

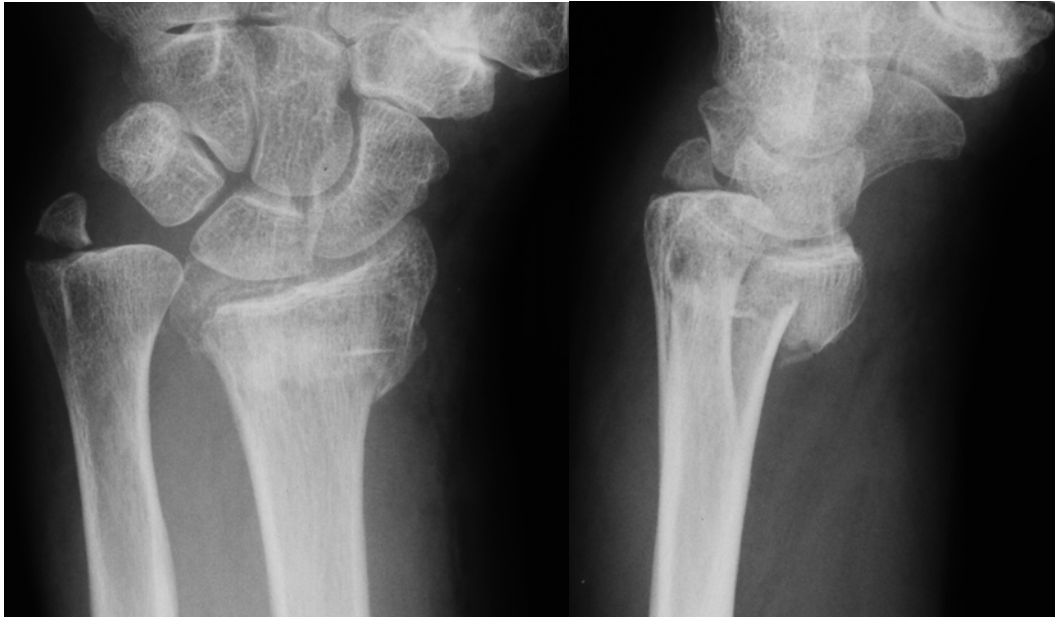


Abb. 3-6: Nativradiologische Darstellung einer distalen osteoporotischen Radiusfraktur in 2 Ebenen Typ 23-AO C2 nach AO-Klassifikation (BMD = 70,8 g/cm³).

3.6.4 Frakturversorgung und Therapie

Grundsätzlich lassen sich eine konservative und eine operative Therapie unterscheiden. Bei beiden Verfahren sind die Wiederherstellung der Gelenkwinkel (a.-p.-Ebene 23°, seitliche Ebene 11°) und die längengerechte Einstellung im Radioulnar-Gelenk wichtigste Ziele der Therapie [16]. Nur so lässt sich ein späterer schmerzfreier größtmöglicher Bewegungsumfang erreichen und eine Arthrose im Handgelenk vermeiden. Die Indikation zur operativen Versorgung wird in der Literatur unterschiedlich gestellt und auf verschiedene Klassifikationen bezogen. Grundsätzlich gilt jedoch, dass eine primär instabile Fraktur nicht durch eine konservative Gipsbehandlung befriedigend zu therapieren ist. Dies ist oftmals mit mehrfacher Nachreposition und einer erhöhten Gefahr einer Algodystrophie verbunden.

Die konservative Behandlung sollte bei stabilen Radiusfrakturen erfolgen, wobei jedoch engmaschige Röntgenkontrollen erforderlich sind. Neben der Gefahr des Retentionsverlustes mit nachfolgend notwendiger operativer Versorgung sind die lange, 4 bis 6 wöchige Ruhigstellung des Gelenks als Nachteil der Behandlung anzusehen [110, 263]. Auch nach der Gipsabnahme kann es zum Nachsintern der Fraktur im Bereich der Stauchungs- bzw. Trümmerzone kommen, so dass eine osteosynthetische Versorgung unumgänglich wird. In diesen Fällen wird häufig die Auffüllung des Knochendefekts mit autogener Spongiosa, einem kortikospongiösen Beckenspan oder das Einbringen von Knochenersatzmaterialien notwendig [213, 270].

Insbesondere distale Radiusfrakturen Typ 23-AO A3 sind geeignet, nach Reposition mittels Kirschner-Draht-Osteosynthese stabilisiert zu werden. Eine ergänzende, nicht übungstabile Frakturversorgung kann mittels Bohrdraht-Osteosynthese erreicht werden. Kapandji beschrieb 1976 eine Methode, bei der durch eine Art ringförmige Anordnung von Kirschner-Drähten eine dorsale Abstützung erreicht wird [128]. B1-Frakturen lassen sich gut durch 2 Zugschrauben stabilisieren. Vorteil dieser Methode ist das geringe Weichteiltrauma, da die Schrauben nach geschlossener Reposition über Stichinzisionen eingebracht und unter Bildwandlerkontrolle platziert werden können. Die Stabilität einer Plattenosteosynthese erlangt man bei dieser Methode jedoch nicht, so dass häufig eine zusätzliche Gipsbehandlung notwendig wird.

Frakturen mit dorsaler Trümmerzone sind instabil und müssen operativ übungstabil mittels Plattenosteosynthese versorgt werden [124, 181]. Bei palmarer Fragmentdislokation kommt die palmar angelegte Abstützplatte zur Anwendung [129, 140].

Die Verwendung der wesentlich seltener implantierten dorsalen Plattenosteosynthese findet ihre Hauptbegründung in der Biomechanik [96, 181]. Insbesondere A3 und B3-Frakturen lassen sich von dorsal am effektivsten stabilisieren, wobei aufgrund der anatomischen Gegebenheiten am Handgelenk die Verwendung einer ventralen Plattenosteosynthese mit einem

niedrigeren Komplikationsrisiko einhergeht [124,210]. Aufgrund der höheren Stabilität werden in den letzten Jahren immer öfter so genannte winkelstabile Implantate benutzt.

Drittgradig offene distale Radiusfrakturen, sowie Brüche mit komplexer Trümmerzone und schlechter Knochensubstanz (Typ 23-AO A3, C2 und C3) werden geschlossen reponiert und mit einem gelenkübergreifenden Fixateur extern stabilisiert [210, 254, 263].

4 Material und Methoden

4.1 Patientengut

Die vorliegende prospektive Studie wurde vor Beginn als medizinisches Forschungsprojekt unter der Bezeichnung „Projekt Bonemark - Klinische Untersuchungen zu biochemischen Markern des Knochenstoffwechsels bei Osteoporose“ von der Ethik-Kommission am Fachbereich Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität (ehemaliger Vorsitzender: Prof. Dr. E. Habermann) genehmigt (Ethik-Kommission-Antragsnummer 49/98, Genehmigung vom 25.06.1998). An der Studie nahmen insgesamt 73 Frauen teil. Die Behandlung erfolgte in der Poliklinik für Unfallchirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen und in der chirurgischen Ambulanz der Dill-Kliniken Dillenburg. Nach ordnungsgemäßer und rechtskräftiger Aufklärung willigten alle Studienteilnehmerinnen schriftlich ein. Sämtliche Werte, insbesondere das Ergebnis der Knochendichtemessung wurden mit den Patientinnen besprochen.

Die Aufteilung erfolgte in 3 Hauptgruppen. Gruppe 1 bestand aus den postmenopausalen Patientinnen mit Osteoporose (n = 38). Gruppe 2 repräsentiert die postmenopausale Patientinnen ohne Osteoporose (n = 16). In Gruppe 3 wurden die prämenopausale Patientinnen (n = 19) aufgenommen. Jede dieser drei Hauptgruppen wurde nochmals in drei Untergruppen unterteilt (Tab. 2-1). Dabei bildeten in Gruppe 1 und 3 je 10 Frauen und in der zweiten Gruppe 9 Frauen ohne Fraktur eine Kontrollgruppe (Gruppe A). Patientinnen mit einer distalen Radiusfraktur und konservativer Therapie wurden in Gruppe B eingeteilt und Patientinnen mit einer distalen Radiusfraktur und operativer Versorgung in die Gruppe C. Das Alter der prämenopausalen Gruppe lag zwischen 26 und 45 Jahren, das der postmenopausalen Gruppe zwischen 49 und 77 Jahren.

Die operative Therapie bestand entweder aus einer geschlossenen Reposition und anschließender Fixierung der Fraktur mittels Fixateur externe oder durch Kirschner-Drähte in Kombination mit einer anschließenden Gipsbehandlung oder einer offenen Reposition und Versorgung durch eine

palmare oder dorsale Plattenosteosynthese. Bei den konservativ versorgten Frakturen wurde das Handgelenk anfänglich in einer Unterarm-Gipsschiene und anschließend in einem zirkulären Unterarmcast für 4 bis 6 Wochen ruhig gestellt. Danach erfolgte bei allen Patientinnen eine physiotherapeutische Nachbehandlung.

	Gruppe 1 Postmenopausale Patientinnen mit Osteoporose	Gruppe 2 Postmenopausale Patientinnen ohne Osteoporose	Gruppe 3 Praemenopau- sale Patientin- nen
Gruppe A	Kontrollpatienten		
Gruppe B	Pat. mit distaler Radiusfraktur, konservative Therapie		
Gruppe C	Pat. mit distaler Radiusfraktur, operative Versorgung		

Tab. 4-1: Zuordnung der Studienteilnehmerinnen in verschiedene Gruppen.

Bei sämtlichen Frauen wurde eine ausführliche Anamnese zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erhoben. Patientinnen, bei denen eine praemenopausale Ovariectomie, endokrine, knöchern entzündliche oder tumoröse Erkrankungen, sowie eine Hormon-, Osteoporose- oder Marcumartherapie bekannt war, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Weiterhin erfolgte die Befragung der Studienteilnehmerinnen nach einem regelmäßigen Menstruationszyklus sowie nach den klassischen Syndromen der Menopause (Hitzewallungen, Schwindel und Schweißausbrüchen).

Patientinnen der postmenopausalen Gruppe mussten das Klimakterium um mindestens 2 Jahre überschritten haben. Bei den postmenopausalen Patientinnen lag die untere Altersgrenze bei 54 Jahren, da im Durchschnitt das Klimakterium im Alter von 49 Jahren eintritt. Um Patientinnen mit einer senilen Osteoporose auszuschließen wurde die obere Altersgrenze bei 78 Jahren festgelegt. Die Unterteilung der postmenopausalen Frauen in die osteoporotische und nicht-porotische Gruppe erfolgte mittels einer quantitativen computertomographischen Messung der Knochendichte (Bone Mass Density) an der Lendenwirbelsäule. Die Grenze für osteoporotisch

und nicht-porotisch wurde laut WHO-Bericht von 1998 bei einem Hydroxylapatitgehalt von $89,8 \text{ g/cm}^3$, entsprechend einem T-Score von $-2,5 \text{ SD}$ festgelegt [262].

4.2 Methode der Knochendichtebestimmung

Quantitative Computertomographie (qCT)

Die Einteilung der Patientinnen in die Gruppen Osteoporose und nicht Osteoporose erfolgte anhand der Knochendichte ($\text{mg Hydroxylapatit/cm}^3$) der Wirbelkörper BWK 12 bis LWK 4. Diese wurde mit Hilfe der quantitativen Computertomographie (qCT) (Somatom +4 der Firma Siemens) in der Abteilung für diagnostische Radiologie am Zentrum für Chirurgie der Universitätsklinik Giessen (Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. S. Rau) bestimmt (Abb. 4-1).

Dabei waren die Patientinnen einer Strahlenbelastung von $60 \mu\text{Sv}$ ausgesetzt. Das Grundprinzip dieser Methode besteht darin, dass ein Röntgenstrahl beim Durchgang durch ein Objekt geschwächt wird. Im Vergleich zu anderen Verfahren, wie die Dualröntgen-Absorptionsmetrie (DEXA) oder Ultraschalluntersuchungen hat die 5 – 10 Minuten dauernde qCT-Untersuchung den Vorteil, dass zwischen kortikalem und trabekulärem Knochen unterschieden werden kann. Diese Methode bietet den meisten Informationsgehalt und damit die umfangreichste Auswertungsmöglichkeit. Sie wird allgemein als Goldstandard anerkannt und kennzeichnet sich durch eine hohe Genauigkeit (5-10 %) und Reproduzierbarkeit (1-3 %), bei weitgehendem Ausschluss eines Messfehlers durch Überlagerung von anderem Gewebe (Weichteilfehler $< 4\%$) [125]. Dies hängt mit der überwiegenden Automatisierung der Untersuchung, als auch der Auswertung, sowie mit der Kalibrierung mittels eines Flüssigkeitsphantoms und dreidimensionalen Messortzuordnung zusammen [72, 75]. Bereits 1988 wurde mit der Standardisierung begonnen [71]. Wüster und Mitarbeiter beschrieben diese Methode als eine in der Medizin am besten evaluierten Methoden überhaupt [268].



Abb. 4-1: Quantitatives Computertomogramm der Fa. Siemens Typ Somatom +4.

Es darf allerdings nicht vergessen werden, dass es sich bei der Verwendung der Knochendichtemessung zur Osteoporoseklassifikation lediglich um die Bestimmung eines Einzelfaktors handelt, der zwar sehr genau ermittelt, dabei aber die Knochenelastizität und Architektur nicht beurteilt werden kann [211]. Allerdings ist mit einer Reduzierung des Knochenmineralgehalts in der Regel eine Störung der Feinstruktur verbunden [75].

Durchführung der Messung

Die Durchführung der Untersuchung erfolgt in mehreren Schritten. Zunächst wird die Untersuchungsebene festgelegt, indem ein laterales Radiogramm der Lendenwirbelsäule erstellt, und in diesem die mitvertebralen Schichten von BWK 12 bis LWK 4 festgelegt werden (Abb 4-2). Dabei handelt es sich jeweils um die Winkelhalbierende zwischen den gedachten Linien durch Grund- und Deckplatte des Wirbelkörpers. Dieser Prozess erfolgt in der Regel automatisch und nur in Ausnahmefällen manuell, da so Positionierungsfehler von 2-3 mm (Fehlerquote bis 10%) weitgehend

vermieden werden [31]. Anschließend erfolgt die Anfertigung einer jeweils 8 bis 10 mm dicken, mitvertebralen Schichtaufnahme pro Wirbelkörper mit gleichzeitiger Darstellung des Kalibrierphantoms, welches in der Patientenunterlage eingelassen ist. Nun wird die ROI (Region of Interest) mit Hilfe eines Konturfindungsalgorithmus festgelegt (Abb. 4-2). Diese als Pacman-Roi bezeichnete automatisierte Methode erfasst die größtmögliche Fläche unter Differenzierung der anatomischen Strukturen von Spongiosa und Corticalis. Durch die automatisierte Festlegung wird eine größtmögliche Reproduzierbarkeit erreicht. Als nächstes erfolgt anhand eines Eichphantoms die Kalibrierung der Messwerte auf mg Hydroxylapatit/cm³. Dieses Phantom besteht aus Referenzsubstanzen (K₂HPO₄-Lösung). Es dient zum einen der Umrechnung der CT-Werte und zum anderen der Korrektur gerätebedingter, energieabhängiger Schwankungen [75].

Zum Schluss der Untersuchung erfolgt eine Qualitätskontrolle. Es wird noch einmal die Bestimmung der Wirbel, sowie die Schnittführung überprüft. Frakturierte komprimierte oder stark deformierte Wirbelkörper werden von der Messung ausgeschlossen. Ausgeprägte Spondylophyten, Skoliosen und Artefakte, wie z.B. durch Metallclips oder Bariumkontrastmittel verursacht, führen zu großen Verfälschungen der Dichtemessung. Eingesetzte Reparaturvorgänge im Sinne einer Mikrokallusbildung nach einer Fraktur können zu falsch hohen Ergebnissen führen. Die Strahlenbelastung bei dieser Methode beträgt, incl. Anfertigung der lateralen Übersichtsaufnahme, 60 µSv.

Interpretation der Messwerte und Referenzwerte

Die Auswertung erfolgt nach den Richtlinien der WHO [262]. Bei Messung und Interpretation der Knochendichte wird zwischen dem T- und Z-Wert unterschieden. Der T-Wert wird anhand eines Referenzkollektivs bestehend aus 30 jährigen, knochengesunden Frauen bestimmt. Alle Patientinnen mit einer Knochendichte innerhalb der Standardabweichung von 2,5 um den Mittelwert des Referenzkollektivs werden der nicht osteoporoti-

schen Gruppe zugeordnet. Die Diagnose Osteoporose kann ab der Unterschreitung des Grenzwertes von 89,8 mg Hydroxylapatit/ml Knochen, also Unterschreitung der Standardabweichung von 2,5 gestellt werden. Der T-Wert dient in der vorliegenden Studie als Kriterium der Gruppeneinteilung.

Bei dem Z-Score wird die Referenzgruppe durch gleichaltrige Frauen gebildet. In der Praxis wird dieser Vergleichswert für die Therapieentscheidung herangezogen und hat keine diagnostische Funktion. In der vorliegenden Studie hat der Z-Score keinen Einfluss auf die Gruppeneinteilung [268].

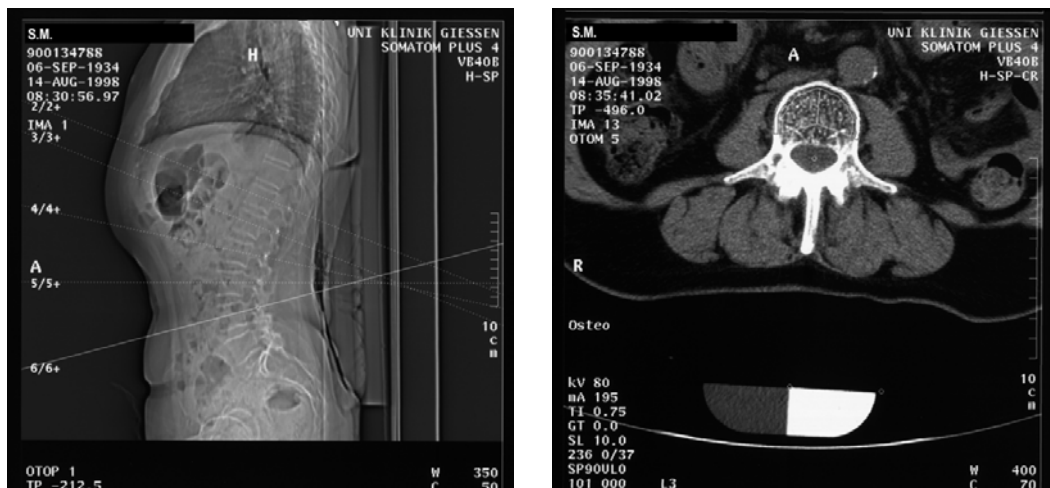


Abb. 4-2: Links: Topographische Übersicht der Lendenwirbelsäule mit festgelegten Schnittebenen durch die einzelnen Wirbelkörper BWK 12 - LWK 4. Rechts: Horizontal angeschnittener Lendenwirbelkörper mit automatisiert erfasstem Messareal (ROI) im spongiösen Knochen.

4.3 Probengewinnung und Praeanalytik

Die Gewinnung der Proben erfolgte in der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie an der Justus-Liebig-Universität Gießen (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. vet. R. Schnettler), sowie in der chirurgischen Abteilung der Dill-Kliniken Dillenburg (Ärztlicher Direktor: Dr. med. M. F. Hocke).

Die erste Blut- bzw. Urinentnahme wurde so früh als möglich nach dem Frakturereignis bzw. am Morgen des Tages der operativen Versorgung vorgenommen. Die weitere Probengewinnung erfolgte am 2., 4., 10. und

14. Tag nach dem Trauma bzw. post OP. Dabei wurde stets darauf geachtet, dass die Blutentnahme und Uringewinnung jeweils nüchtern zwischen 7⁰⁰ und 10⁰⁰ Uhr morgens erfolgten, um Verfälschungen der Ergebnisse durch circadiane Tagesschwankungen der Knochenmarker zu vermeiden.

Im Rahmen einer Pilotgruppe (n = 11) wurden zusätzlich am 21., 28., 35. und 42. Tag Blut und Urin abgenommen. Um den Patientinnen unnötige Zeit und Wege zu ersparen, wurde versucht, die Tage der Probengewinnung mit den Terminen zur klinisch-radiologischen Kontrolluntersuchung zu kombinieren. Bei der Kontrollgruppe wurden zwei Blut-/Urinabnahmen in einem Abstand von 42 Tagen durchgeführt. Nach Entnahme der Proben fand deren unmittelbare Aufbereitung statt.

Nach Durchgerinnung des Blutes in den Serumröhrchen erfolgte die 10 minütige Zentrifugation der Proben bei 4500 U/min und anschließende Abpipettierung und Aufteilung des Serums. Die eine Hälfte des Serums wurde in 1,5 ml Tubes lichtgeschützt bei -73°C eingefroren, der zweite Teil in kliniküblichen Serum-, EDTA-, Natrium-Heparinröhrchen aufbewahrt und innerhalb einer Stunde im Zentrallabor der Universitätsklinik Giessen analysiert. Ebenso wurde der Urin zum einen Teil bei -30°C lichtgeschützt arserviert der andere Teil direkt im Zentrallabor in Gießen analysiert. Die eingefrorenen Proben konnten ohne Unterbrechung der Kühlkette vom Krankenhaus Dillenburg in die Universitätsklinik Gießen, bzw. von Gießen in das Institut für Physiologie, physiologische Chemie und Tierernährung der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Trockeneis per Packet-Express-Dienst oder PKW transportiert werden. So wurden enzymatische proteolytische Vorgänge, denen verschiedene Knochenmarker unterliegen unterbunden [86].

Zusätzlich zur Bestimmung der biochemischen Knochenmarker wurde aus forensischen Gründen und zum Ausschluss einer Niereninsuffizienz zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraumes bei jeder Patientin in Giessen eine Routine-Blut- und Urin-Untersuchung durchgeführt. Dabei erfolgte außer den unten aufgeführten Parametern die Anfertigung eines kleinen Blutbilds, die Bestimmung der Elektrolyte Natrium und Kalium im

Serum und die Bestimmung von Kreatinin in Serum und Urin. Jede Messreihe eines Patienten wurde mit einem Kit durchgeführt, um Interassay-Varianzen auszuschließen.

4.4 Bestimmung der Knochenmarker

Alle eingefrorenen Blut- und Urinproben wurden vor der Analyse schonend bei Raumtemperatur aufgetaut. Es erfolgte die Verschlüsselung sämtlicher Patientinnen mit einem Zahlencode, so dass bei der Analyse die Gruppenzugehörigkeit, sowie die klinische Daten der Teilnehmerinnen nicht bekannt waren. Die Bestimmung von Pyridinolin, Desoxypyridinolin, NTx und BSP erfolgte im Institut für Physiologie, physiologische Chemie und Tierernährung der Tierärztlichen Fakultät der Universität München (Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. vet. M. Stangassinger) unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. W. A. Rambeck. Hier wurden im Rahmen einer zweiten Promotionsarbeit die biochemischen Formationsmarker aus den selben Proben untersucht [59].

Die in Gießen vorgenommenen Messungen wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. N. Katz) durchgeführt. Bei den meisten der folgend beschriebenen Untersuchungen handelt es sich um kommerziell erhältliche Tests, deren Reproduzierbarkeit und Genauigkeit regelmäßigen Kontrollen im laborklinischen Alltag unterlagen. Alle Vorgänge wurden protokolliert und entsprachen den Anforderungen der GLP (Good Laboratory Practice). Die jeweils fünf Proben der einzelnen Patientinnen mit distaler Radiusfraktur bzw. neun Proben der Pilotpatientinnen wurden zum Ausschluss von Interassay-Varianzen mit demselben Test-Kit bestimmt. Alle Messungen wurden zur Qualitätssicherung generell doppelt durchgeführt.

4.4.1 Calcium im Serum und im Urin

Die Bestimmung der Calcium-Konzentration erfolgte maschinell im Zentrallabor des Universitätsklinikums Gießen mittels Test-Kit „Calcium“ (Boehringer Mannheim Systems) und dem Gerät BM/Hitachi 917. Kresophtalein und Calcium bilden in alkalischem Milieu einen violetten Farbkomplex, dessen Intensität direkt proportional zur Calciumkonzentration der Probe ist. Die Auswertung erfolgt spektralphotometrisch mit einer Wellenlänge von 546 nm. Normbereich Serum: 2,2 - 2,6 mmol/l; Urin 2,0 - 2,8 mmol/l.

4.4.2 Phosphat im Serum und im Urin

Die Phosphatkonzentration wurde ebenfalls maschinell bestimmt, jedoch hier mit dem Test-Kit „Anorganischer Phosphor“ (Boehringer Mannheim Systems) und dem Gerät BM/Hitachi 917. Ammoniummolybdat und anorganisches Phosphat bilden in schwefelsaurer Lösung einen Komplex. Die Auswertung erfolgt spektralphotometrisch mit einer Wellenlänge von 340 nm.

Normbereich im Serum: 0,84 - 1,45 mmol/l.

Normbereich im Urin: 4 - 36 mmol/l.

4.4.3 Alkalische Phosphatase im Serum (ALP)

Die Bestimmung der Konzentration der Alkalischen Phosphatase erfolgte maschinell mit dem Test „HiCo Alkalische Phosphatase optimiert“ (Boehringer Mannheim Systems) und dem Gerät BM/Hitachi 917 nach der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie, 1970 und 1972. P-Nitrophenylphosphat und Wasser werden von der Alkalischen Phosphatase zu Phosphat und p-Nitrophenol umgesetzt. Die optische Dichte des Produkts wird bei einer Wellenlänge von 405 nm photometrisch bestimmt. Die Aktivität der Phosphatase ist direkt proportional zu seiner Konzentration. Normbereich für Frauen: 25 – 104 U/l.

4.4.4 Knochenspezifische Alkalische Phosphatase (bALP)

Die Bestimmung der knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase (bALP) erfolgte mit dem Enzymimmunoassay Alkphase-B (Metra Biosystems, Osnabrück). Die Proben werden mit monoklonalen Maus-anti-bALP-Antikörpern inkubiert. Anschließend erfolgt die Auswaschung der ungebundenen Reaktionspartner. Durch Zugabe des Substrates Nitrophenylphosphat kommt es zu einer enzymatischen Reaktion. Die optische Dichte des farbigen Endproduktes wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 405 nm bestimmt. Die Aktivität der Phosphatase ist direkt proportional zu der optischen Dichte. Normbereich für Frauen: 10 - 22 U/l.

4.4.5 Kreatinin (Crea)

Die Bestimmung der Kreatinin-Konzentration im Urin wurde mit dem Test „Kreatinin“ (DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim) durchgeführt. Das Testprinzip beruht auf einem von Jaffé [119] beschriebenen Verfahren. Alkalische Pikrinsäure und Kreatinin reagieren und bilden einen Farbkomplex aus, dessen optische Dichte im Plattenphotometer (Easy Reader EAR 400 AT, SLT Labinstruments D, Crailsheim) bei einem Absorptionsmaximum von 405 nm und einer Referenzwellenlänge von 630 nm bestimmt wird. Die optische Dichte ist direkt proportional zur Konzentration des Kreatinins im Urin. Normbereich für Frauen: < 1,1 mg/dl bzw. < 97 µmol/l.

4.4.6 Pyridinolin und Desoxypyridinolin (PYD, DPD)

Die verwendete Analysemethode der Einzelkonzentrationen von Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) beruht auf einem modifizierten isokratischen Verfahren nach Colwell et al. [40] und Black et al. [13], welches bereits in mehreren Studien an der Tierärztlichen Fakultät der Universität München angewandt wurde und sich durch seine Reproduzierbarkeit und Genauigkeit bewährt hat [242, 258].

Die Detektion erfolgt nach saurer Hydrolyse und Vorreinigung über Cellulose-Chromatographie-Säulen mittels Eigenfluoreszenz in einer Hochleistungsflüssigkeitschromatographieanlage (HPLC).

Cellulose wird dazu in einem 20 fachen Volumen eines Lösungsmittelgemisches aus Butanol, Eisessig und Reinstwasser (4:1:1) suspendiert und mindestens 2 bis 4 Stunden zur Quellung gerührt. Die Chromatinsäulen werden mit 8 ml der Cellulose beschickt und 5-mal mit je 5 ml des Lösungsmittelgemisches gewaschen. Anschließend erfolgt die Zugabe weiterer 5 ml des Lösungsmittelgemisches. Die Säulen werden 60 bis 90 Minuten verschlossen stehen gelassen, um ein gleichmäßiges Absetzen der Cellulose zu erreichen. Abschließend erfolgt die nochmalige Äquilibration mit 5 ml des Lösungsgemisches.

0,5 ml Urin werden mit 0,5 ml 1n HCl verdünnt, mit einer äquivalenten Menge an 37 % Salzsäure versetzt und 24 Stunden bei 110° C im Trockenschrank hydrolysiert. Dadurch liegen alle Crosslinks in der proteinungebundenen Form vor. Nach Zentrifugation der Probe (10 min bei 3500 U/min) werden 1000 µl aus dem Überstand abpipettiert und quantitativ auf die vorbereiteten Cellulosesäulen aufgetragen. Mit Hilfe von 4 x 5 ml Butanol-Eisessig und H₂O-Gemisch werden die für den HPLC störenden Aminosäuren, Salze und Chromogene herausgewaschen und anschließend Pyridinolin und Desoxypyridinolin mit 2 x 2 ml Reinstwasser eluiert. Nach Abnahme der überständigen Butanolphase wird die Probe in der Vakuumzentrifuge eingeeengt und in 100 µl HFBA-Lösung aufgenommen.

Die mobile Phase besteht aus 85 % Reinstwasser, 15 % Acetonitril und 0,01 mol HFBA. Die Einstellung des pHs auf 1,9 erfolgt mit 0,1 m NaOH bzw. 1 % HFBA-Lösung. Die externen Standards eluieren reproduzierbar nach einer Retentionszeit von 8 Minuten für Pyridinolin und 9 Minuten für Desoxypyridinolin bei einer Flussrate von 0,8 ml/min und einer konstanten Temperatur der Proben von 8 °C. Die Messung erfolgt bei der Extension von 295 nm und der Emission von 400 nm. Die eingedampften Proben werden in 100 µl 1% HFBA-Lösung aufgenommen und davon 90 µl auf die Trennsäule aufgetragen. Die Proben zeigen bei gleich bleibenden Betriebsbedingungen die gleiche Retentionszeit wie die externen Standards.

Für dieses am Institut für Physiologie, physiologische Chemie und Tierernährung der Tierärztlichen Fakultät der Universität München entwickelte Verfahren existieren derzeit noch keine allgemeingültigen Normwerte.

4.4.7 Crosslink-vernetztes aminoterminales Telopeptid (NTx)

Die Bestimmung der NTx-Konzentration im Urin erfolgte mit Hilfe eines kompetitiven Enzymimmunoassay (ELItest[®] NTx, Osteomark, Ostex International, Seattle, USA; Vertrieb: B.R.A.H.M.S. Diagnostica GmbH, Berlin).

Testprinzip: NTx der Probe konkurriert mit dem humanen NTx der Festphase (beschichtete Kavitäten der Mikrotiterplatten) um die im Unterschuss vorliegenden Bindungsstellen des Enzymkonjugats (anti-NTx-Antikörper (monoklonal, Maus)-Peroxidase-Konjugat). Nach anschließender Waschung, bei der alle nicht an die Festphase gebundenen Reaktionspartner entfernt werden, wird durch Zugabe von Substrat (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine (TMB) und Dimethylsulfoxid (DMSO)) eine Enzymreaktion mit Bildung eines farbigen Endprodukts ausgelöst. Diese Reaktion wird durch Ansäuern mit Schwefelsäure gestoppt. Die Farbintensität ist bei konstanter Reaktionszeit abhängig von der Menge des gebundenen Enzymkonjugats und damit umgekehrt proportional zur NTx-Konzentration in der Probe. Die optische Dichte wird mit einem Plattenphotometer (Easy Reader EAR 400 AT, SLT Labinstruments D, Crailsheim) bei einem Absorptionsmaximum von 405 nm und einer Referenzwellenlänge von 630 nm bestimmt. Da es sich bei der Urinprobe nicht um den 24-Stunden-Sammelurin sondern den 1. Morgenurin handelt wird eine abschließende Korrektur der Messwerte auf den Kreatiningehalt durchgeführt.

Die Intraassay-Varianz liegt laut Hersteller bei 3,7 - 8,0 %, die Interassay-Varianz bei 9,7 % und die untere Nachweisgrenze bei 13,1 mmol BCE/l. Normbereich: 5 - 72 nmol/mmol Crea.

4.4.8 Bone Sialoprotein (BSP)

Die Bestimmung des Bone Sialoproteins im Serum erfolgte mit Hilfe des Radioimmunoassay „Bone Sialoprotein“ der Fa. Immundiagnostik GmbH, Bensheim. Das Testprinzip beruht auf einer Konkurrenz zwischen BSP und einem zugegebenen ^{125}Jod -markierten BSP-Tracer um freie Bindungsstellen eines Antikörpers (anti-BSP-Hühner-Antiserum, Huhn). Die BSP-Tracer-Antikörper-Komplexe werden von der ungebundenen Fraktion mittels einer Doppelantikörper-Präzipitation (anti-Huhn-Antikörper, Esel) abgetrennt. Nach Dekantierung und Auswaschung des überschüssigen Materials wird die Radioaktivität des präzipitierten Pellets im Gamma-Counter gemessen. Sie ist umgekehrt proportional der in der Probe enthaltenen BSP-Menge. Die Quantifizierung erfolgt anhand einer mitgeführten Eichkurve. Die Intraassay-Varianz liegt laut Hersteller bei 6,1 - 7,0 %, die Interassay-Varianz bei 9,2 - 9,4% und die niedrigste noch eindeutig zu bestimmende Konzentration bei 0,7 $\mu\text{g/l}$.

	Mittelwert ($\mu\text{g/l}$)	Spannweite ($\mu\text{g/l}$)
praemenopausale Frauen	8,7	2,6-19,3
postmenopausale Frauen	11,9	5,4-23,5

Tab. 4-2: Normalwerte für BSP ($\mu\text{g/l}$) im Serum: [131].

4.5 Einteilung und Versorgung der distalen Radiusfrakturen

Die Einteilung der Frakturen wurde anhand von nativ-radiologischen Aufnahmen des betroffenen Handgelenkes in zwei Ebenen vorgenommen. Es erfolgte die Unterteilung nach der Smith/Colles-, Frykman-, Fernandez-, Melone- und der AO-Klassifikation. Die einzelnen Klassifikationen und Einteilungen sind in Kapitel 3.6.2 ausführlich beschrieben. Die Versorgung erfolgte je nach Dringlichkeit und medizinischer Indikation. Die Indikationsstellung, sowie die Art der operativen Versorgung, richteten sich nach der allgemein gültigen Lehrmeinung und waren unabhängig von der Teilnahme an der Studie bzw. der Gruppenzugehörigkeit. Alle Frakturen wur-

den primär reponiert und im Gipsverband retiniert. Dislozierte, insbesondere Mehrfragmentfrakturen bzw. stark abrutschgefährdete Brüche wurden zeitnah zum Unfallereignis osteosynthetisch stabilisiert. Ebenso erfolgte eine operative Versorgung bei sekundär dislozierten Frakturen. Die Indikationsstellung zur Operation erfolgte ohne Kenntnis der Knochendichte der Patientin. Teilweise erhielten Patientinnen trotz Plattenosteosynthese für eine Woche zusätzlich eine Unterarmgipsschiene, um einen sicheren Wundheilungsverlauf zu gewährleisten. In der Regel konnte nach Abschluss der Wundheilung mit der krankengymnastischen Beübung des Handgelenks begonnen werden.

Bei allen Patientinnen mit distaler Radiusfraktur wurden regelmäßige nativradiologische Röntgenverlaufsuntersuchungen in zwei Ebenen zur Beurteilung der Frakturstellung durchgeführt. Darüberhinaus liessen sich dadurch sekundäre Frakturdislokationen rechtzeitig erkennen.

4.6 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms SPSS für Microsoft Windows, Version 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA). Für die Untersuchung der zeitlichen Abläufe der biochemischen Marker wurde eine Multivarianzanalyse mit wiederholten Messungen (MANOVA) durchgeführt. Danach erfolgt die Erstellung einer Polynomtransformation (linear, quadratisch oder kubisch) und die Bestimmung der Varianz durch den Levenne-Test. Mit Hilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) wurden Messwertunterschiede einzelner Messungen sowie Vergleiche mit den Kontrollgruppen durchgeführt. Bivariate Korrelationen wurden mit dem Pearson'schen Korrelationskoeffizienten R dargestellt.

Die statistische Bewertung und Analyse erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Physiologie, physiologische Chemie und Tierernährung der Tierärztlichen Fakultät der Universität München (Leiter: Prof. Dr. med. vet. M. Stangassinger) und dem Institut für Medizinische Informatik des

Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen (Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Dudeck) unter Mitarbeit von Herrn W. Pabst.

5 Ergebnisse

5.1 Deskriptive Daten, Patientengut und Knochendichte

Insgesamt wurden 44 Patientinnen mit einer distaler Radiusfraktur in diese prospektive Studie aufgenommen. 9 praemenopausale und 35 postmenopausale Patientinnen, wovon 28 Frauen unter Osteoporose litten. Nur 7 Patientinnen konnten der postmenopausalen, nicht-osteoporotischen Gruppe zugeteilt werden.

Die übrigen 10 praemenopausale und 19 postmenopausale Frauen, davon wiederum 10 Frauen mit Osteoporose dienten als Kontrollgruppe. Die folgende Tabelle 5-1 und die dazugehörige graphische Darstellung (Abb. 5-1) zeigen die Altersverteilung in den verschiedenen Gruppen

Alter (Jahre)	Postmenopausale osteoporotische Pat.		Postmenopausale nicht-osteoporotische Pat.		Praemenopausale Patientinnen	
	Kontrolle	Fraktur	Kontrolle	Fraktur	Kontrolle	Fraktur
Mittelwert	67,6	70,4	60	58,7	34,3	36,7
Min./Max.	59/77	59/77	49/70	50/68	28/42	26/45
SD	6,5	5,6	6,2	5,3	4,6	6,3
n	10	28	9	7	10	9

Tab. 5-1: Übersicht über die Altersverteilung der 73 Studienteilnehmerinnen in den verschiedenen Gruppen mit Unterscheidung zwischen Fraktur- und Kontrollpatientinnen.

9 Frauen aus der osteoporotischen Gruppe und 2 Frauen aus der postmenopausalen nicht-osteoporotischen Gruppe konnten im Rahmen einer Pilotgruppe für eine weitere Teilnahme an der Studie über den 14. Tag hinaus gewonnen werden. Bei diesen Patientinnen erfolgte bis zum 42. Tag eine wöchentliche Probenabnahme. In der praemenopausalen Gruppe konnte keine Pilotgruppe gebildet werden. Die Ergebnisse und Verläufe nach dem 14. Tag sind daher statistisch nicht signifikant und haben lediglich tendenziellen, orientierenden Charakter.

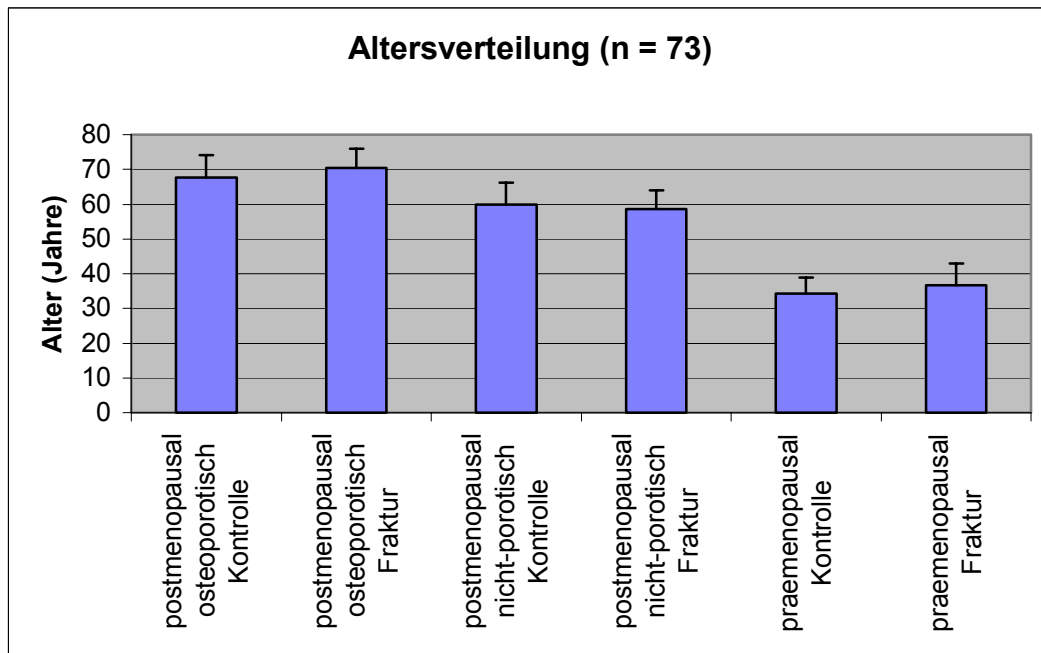


Abb. 5-1: Graphische Darstellung der Altersverteilung der Studienteilnehmerinnen. Aufteilung nach Gruppenzugehörigkeit und Unterscheidung zwischen Fraktur- und Kontrollpatientin.

Zwischen den 3 Hauptgruppen ließ sich eine deutliche Altersabstufung darstellen, wobei ein signifikanter Unterschied zwischen der älteren postmenopausalen osteoporotischen und der jüngeren nicht-osteoporotischen Gruppe aufgezeigt werden konnte ($p < 0,001$).

Die nachfolgende Tabelle 5-2 und die graphische Darstellung (Abb. 3-2) zeigen die mittlere trabekuläre Knochendichte, welche mittels qCT-Messung der Lendenwirbelsäule (BWK 12 – LWK 4) bei den postmenopausalen Patientinnen ermittelt wurde.

Knochendichte (mg/cm^3)	Postmenopausale osteoporotische Pat.		Postmenopausale nicht-porotische Pat.	
	Kontrolle	Fraktur	Kontrolle	Fraktur
Mittelwert	71,5	56,5	100,1	99,6
Min./Max.	49,0/89,7	21,8/84,9	90,8/157,0	91,7/117,9
SD	12,5	18,2	18,6	8,4

Tab. 5-2: Postmenopausale Patientinnen und deren Knochendichte (BMD).

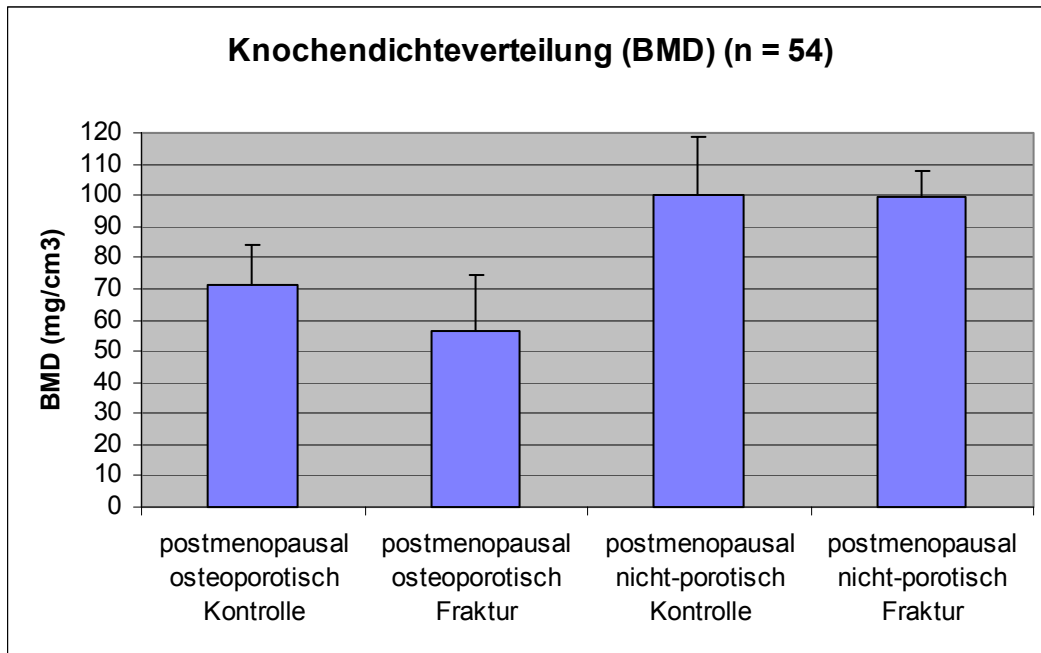


Abb. 5-2: Graphische Darstellung der Knochendichteverteilung zwischen den postmenopausalen nicht-porotischen und osteoporotischen Patientinnen.

Die Untersuchung der Knochendichte (BMD) ergab keine Unterschiede zwischen der nicht-osteoporotischen Kontroll- und Frakturgruppe. Zwischen den postmenopausalen osteoporotischen Patientinnen mit einer distalen Radiusfraktur und der zugehörigen Kontrollgruppe konnte ein schwach signifikanter Unterschied dargestellt werden ($p = 0,025$).

Der Zusammenhang zwischen Alter und Knochendichte wurde durch die Korrelationsanalyse dargestellt. Hier ließ sich ein signifikanter Zusammenhang über alle Gruppen ($R = -0,552$) ($p < 0,001$) darstellen. Diese Beziehung ist nachfolgend graphisch dargestellt (Abb. 5-3).

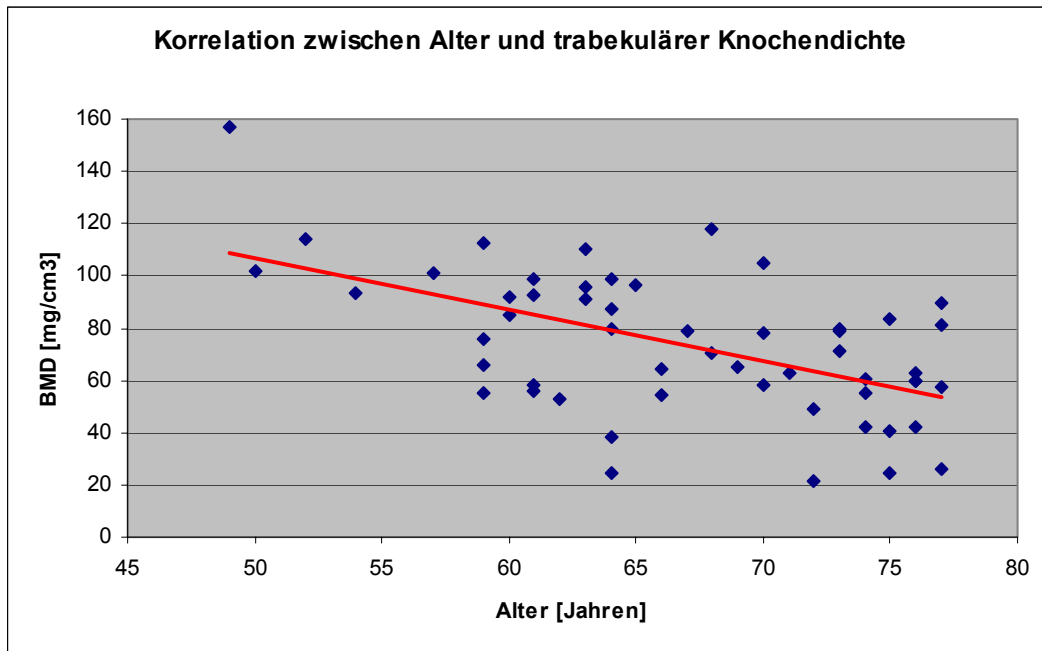


Abb. 5-3: Korrelation zwischen Alter (in Jahren) und trabekulärer Knochendichte in allen Gruppen, Trabekuläre Knochendichte = $206,132 - (1,985 * \text{Alter})$.

5.2 Häufigkeit und Verteilung der Frakturtypen

In den folgenden Graphen ist die Häufigkeit der verschiedenen Frakturtypen nach den Klassifikationen von Smith/Colles, Frykman, Fernandez und AO aufgezeigt. Von den insgesamt 73 Studienteilnehmerinnen hatten 44 Patientinnen eine distale Radiusfraktur, die getrennt nach Gruppenzugehörigkeit weiter aufgegliedert wurden. Die 15 Kontrollpatientinnen ohne Fraktur blieben dabei unberücksichtigt. Da die Unterteilung nach Melone lediglich die intraartikulären Frakturen klassifiziert und in der postmenopausalen nicht-protischen Gruppe nur 4 Patientinnen bzw. 2 in der prämenopausalen Gruppe nach Melone eingeteilt werden konnten, wurde auf diese Auswertung verzichtet.

5.2.1 Klassifikation nach Colles und Smith

Von den insgesamt 44 Patientinnen mit distaler Radiusfraktur zogen sich 35 Patientinnen (79,5 %) eine Fraktur vom Typ Colles zu. Davon gehörten 8 Patientinnen der prämenopausalen Gruppe an, entsprechend 88,8 %

aller prämenopausalen Frauen. Alle 7 Studienteilnehmerinnen aus der postmenopausalen nicht-osteoporotischen Gruppe erlitten eine Colles-Fraktur (100 %). Aus der osteoporotischen Gruppe liessen sich 20 Patientinnen (68,2 %) dem Frakturtyp Colles zuordnen.

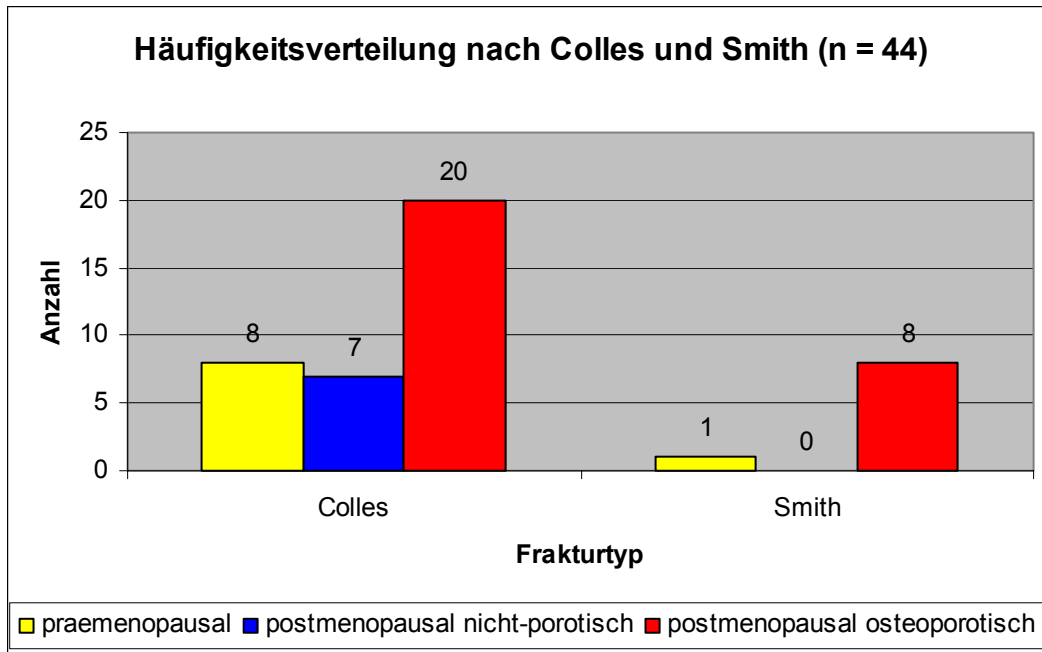


Abb. 5-4: Häufigkeit der distalen Radiusfraktur nach der Klassifikation von Colles und Smith.

Von den 9 Frauen mit einer Fraktur vom Typ Smith litten 8 Patientinnen (88,9 %) an Osteoporose. Nur eine Studienteilnehmerin gehörte der prämenopausalen Gruppe an.

5.2.2 Klassifikation nach AO

7 der 9 prämenopausalen Patientinnen (77,7 %) erlitten eine distale Radiusfraktur ohne Gelenkbeteiligung vom Typ 23-A1 (55,5 %) oder 23-A2 (22,2 %). Nur 2 Studienteilnehmerinnen (22,2 %) waren der Gruppe C2 zuzuordnen.

Die postmenopausalen Frauen mit distaler Radiusfraktur verteilten sich fast gleichmäßig auf die Gruppe A3 mit 3 Patientinnen (42,8 %) und Gruppe C2 mit 4 Patientinnen (57,2 %).

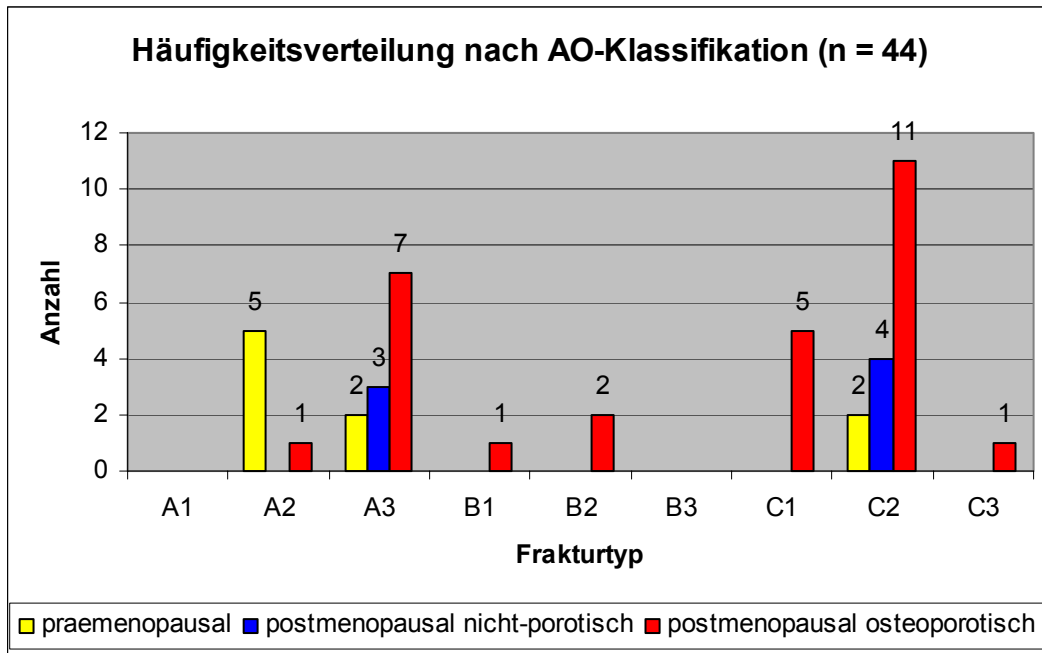


Abb. 5-5: Häufigkeit der distalen Radiusfraktur nach der AO-Klassifikation.

Der überwiegende Anteil der osteoporotischen Frakturen waren Brüche mit Trümmerzonen oder Gelenkbeteiligung. Von den 28 osteoporotischen Frakturen ließen sich 17 Frakturen (60,7 %) der Gruppe C zuordnen, davon 5 (17,9 %) in Gruppe C1, 11 (39,3 %) in Gruppe C2 und eine Fraktur (3,6 %) in Gruppe C3. 7 Frakturen (25 %) klassifizierten sich in Gruppe A3 und ein Bruch (3,6 %) in Gruppe A2. Eine Patientin (3,6 %) mit Frakturtyp B1 und 2 Patientinnen (7,2 %) mit Typ B2 waren alle Studienteilnehmerinnen aus der osteoporotischen Gruppe. Gruppe A1 war nicht besetzt, da die isoliert Ulnafrakturen kein Einschlusskriterium zur Teilnahme an der Studie war.

5.2.3 Klassifikation nach Frykman

Bei den prämenopausalen Patientinnen fand sich eine relativ gleichmäßige Aufteilung innerhalb der verschiedenen Frakturtypen mit 2 Patientinnen in Klassifikation 1, 3 in Klassifikation 5 und 2 in Klassifikation 8.

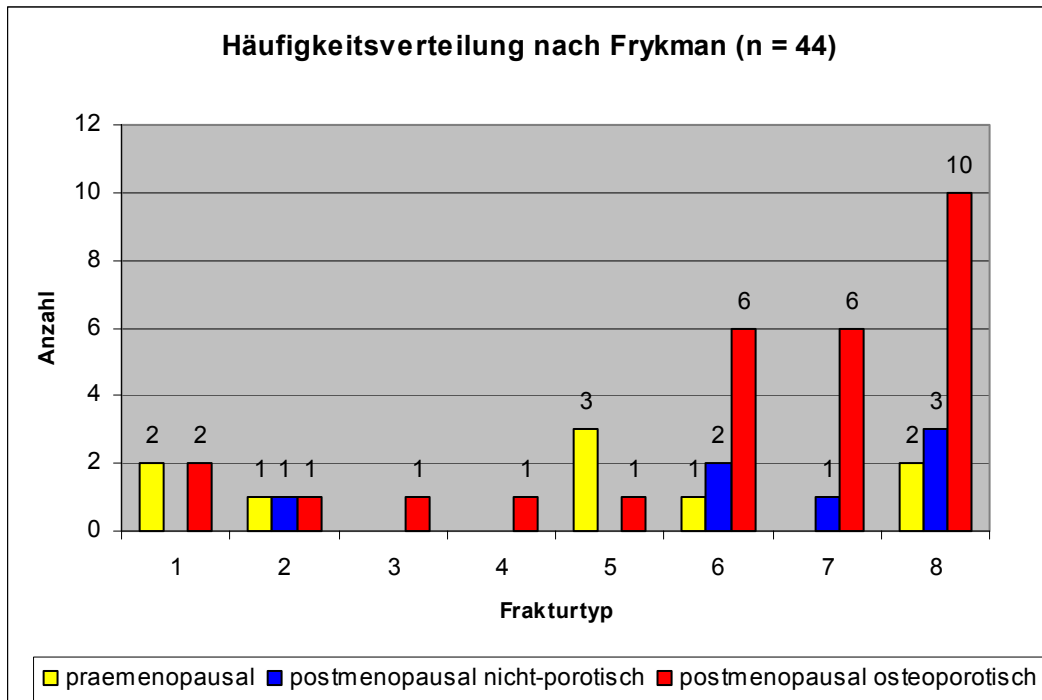


Abb. 5-6: Häufigkeit der distalen Radiusfraktur nach der Klassifikation von Frykman.

Bei den postmenopausalen Patientinnen, insbesondere bei den osteoporotischen Patientinnen, war eine Häufung im Bereich der höher klassifizierten Frakturen (Frykmen 6 – 8) auffällig. 22 (78,6 %) der 28 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und 6 (85,7 %) der 7 postmenopausalen Frauen ohne Osteoporose waren in dieser Gruppe zu finden. Dabei war der Typ 8 die häufigste Fraktur mit 10 osteoporotischen (35,7 %) und 3 postmenopausalen nicht-osteoporotischen (42,9 %) Patientinnen. Die restlichen osteoporotischen Frauen verteilten sich relativ gleichmäßig mit 2 Patientinnen in Frakturtyp 1 und je 1 Patientin in Frakturtyp 2 bis 5.

5.2.4 Klassifikation nach Fernandez

Die Einteilung nach Fernandez zeigt innerhalb der Klassifikation Fernandez 1 bis 3 eine relativ gleichmäßige Aufteilung der Frakturen. Frakturen vom Typ 4 fanden sich keine.

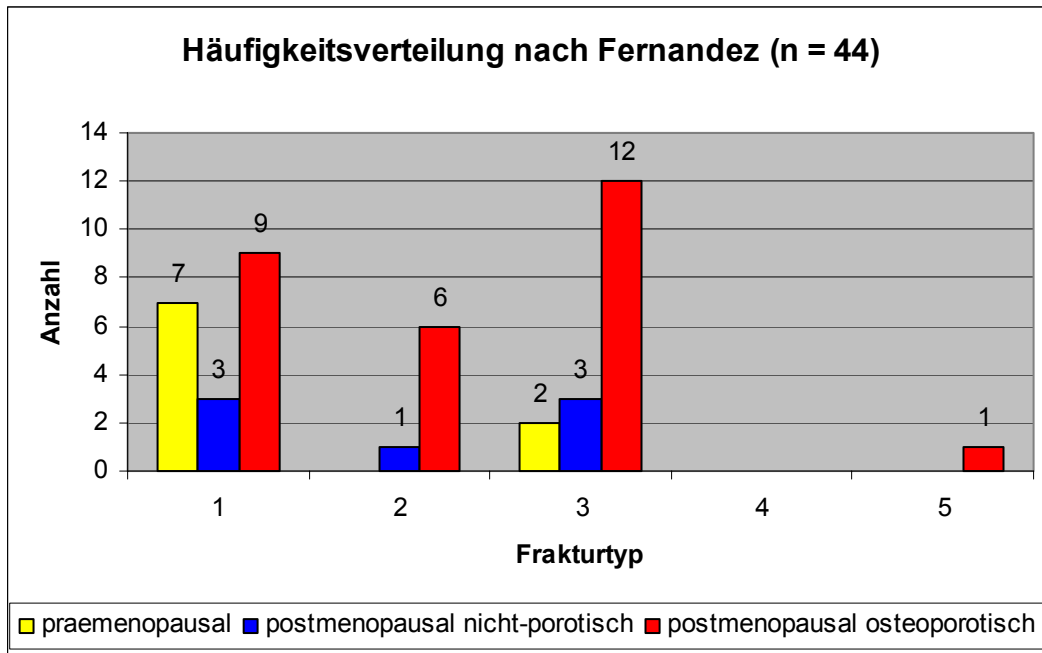


Abb. 5-7: Häufigkeit der distalen Radiusfraktur nach der Klassifikation von Fernandez.

Bei den jungen Patientinnen waren 7 Frakturen (77,7 %) dem Frakturtyp 1 und 2 Frakturen (22,2 %) dem komplexeren Typ 3 zuzuordnen. In der osteoporotischen Gruppe fanden sich nur 9 von 28 Patientinnen (32,1 %) mit einer einfachen Fraktur vom Typ Fernandez 1, dafür aber 6 Patientinnen (21,4 %) einer Typ 2 und 12 Patientinnen (42,9 %) einer Typ 3 Fraktur. Lediglich eine Patientin mit Osteoporose (3,6 %) und einer komplexen Mehrfragmentfraktur des distalen Radius wurde der Klassifikation Fernandez 5 zugeordnet. Von den 7 Studienteilnehmerinnen aus der postmenopausalen nicht-osteoporotischen Gruppe konnten jeweils 3 Frauen (42,9 %) dem Frakturtyp 1 und 3, sowie 1 Frau (14,2 %) dem Typ 2 zugeordnet werden. Signifikante Unterschiede ließen sich nicht darstellen.

5.3 Aufteilung nach Therapiemethode

Bei Betrachtung aller Patienten überwog das operative Vorgehen (Abb. 5-8). Von 44 untersuchten Frauen mit distaler Radiusfraktur wurden 30 Patientinnen (68,2 %) operiert. Von 35 distalen Radiusfrakturen in den postmenopausalen Gruppen wurden 26 Studienteilnehmerinnen (74,3 %)

operativ versorgt. Lediglich 9 Patientinnen (29,7 %) wurden konservativ behandelt. In der osteoporotischen Gruppe unterzogen sich 20 Frauen (71,4 %) und in der postmenopausalen nicht-porotischen Gruppe 6 Patientinnen (85,7 %) einer Operation. Bei den jungen Patientinnen mit einer distalen Radiusfraktur überwog die konservative Therapie. Hier wurden nur 4 Patientinnen (44,4 %) operiert. Aufgrund der geringen Fallzahl waren keine Signifikanzen zu bestimmen.

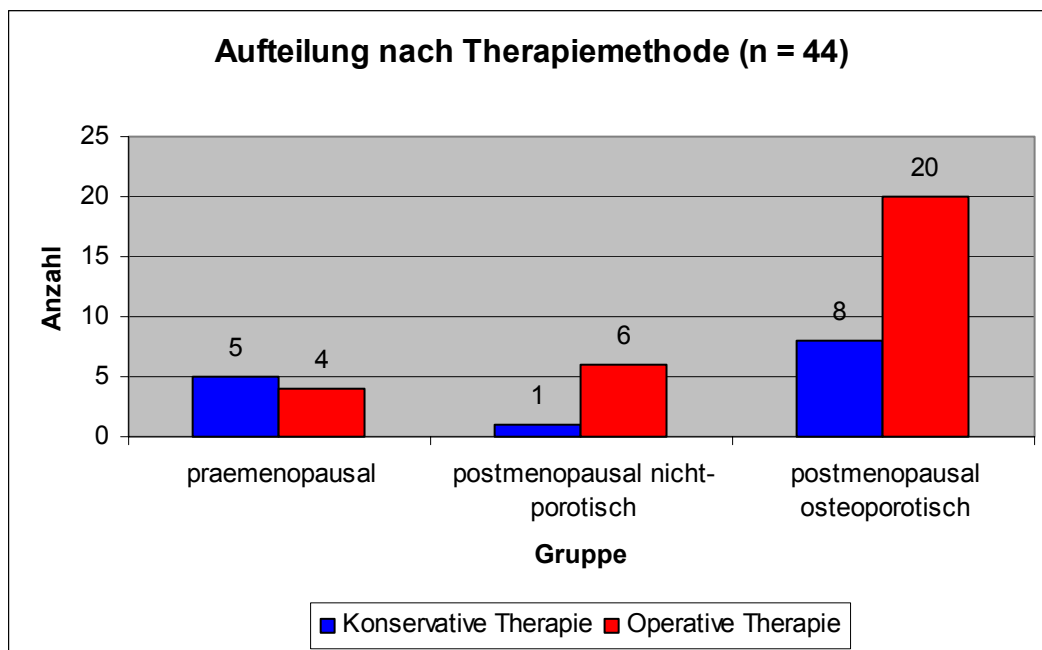


Abb. 5-8: Darstellung der Therapiemethode (konservativ/operativ) in den verschiedenen Gruppen.

5.4 Konzentrationsunterschiede der biochemischen Knochenmarker am Tag der Fraktur und im Verlauf

Am Tag 0 wurden die Ausgangskonzentrationen der biochemischen Knochenmarker in Serum und Urin aller Studienteilnehmerinnen, ungeachtet ob Kontrollpatientin oder Patientin mit distaler Radiusfraktur, eingeteilt in die 3 Hauptgruppen praemenopausale, postmenopausale nicht-osteoporotische und osteoporotische Frauen untersucht. Bei Betrachtung des Verlaufs bis zum 42. Tag blieben die Kontrollpatientinnen unberücksichtigt. Bei diesen Patientinnen wurde der Mittelwert aus den Messungen

vom 0. und 42. Tag als Referenzwert gebildet. Ab dem 21. Tag flossen nur noch die 11 Pilotpatientinnen aus den beiden postmenopausalen Gruppen in die Auswertung ein.

5.4.1 Collagen-Crosslinks

Pyridinolin

Bei den postmenopausalen Patientinnen war die Konzentration von Pyridinolin (PYD) im Urin am Tag 0 fast doppelt so hoch, wie bei den jungen Patientinnen ($p < 0,001$). Die Konzentration von PYD bei den postmenopausalen Patientinnen ohne Osteoporose lag zwischen den Konzentrationen der jungen knochengesunden und osteoporotischen Patientinnen. Sie unterschied sich signifikant von der prämenopausalen Gruppe ($p = 0,009$). Zwischen den nicht-osteoporotischen und osteoporotischen postmenopausalen Patientinnen waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant.

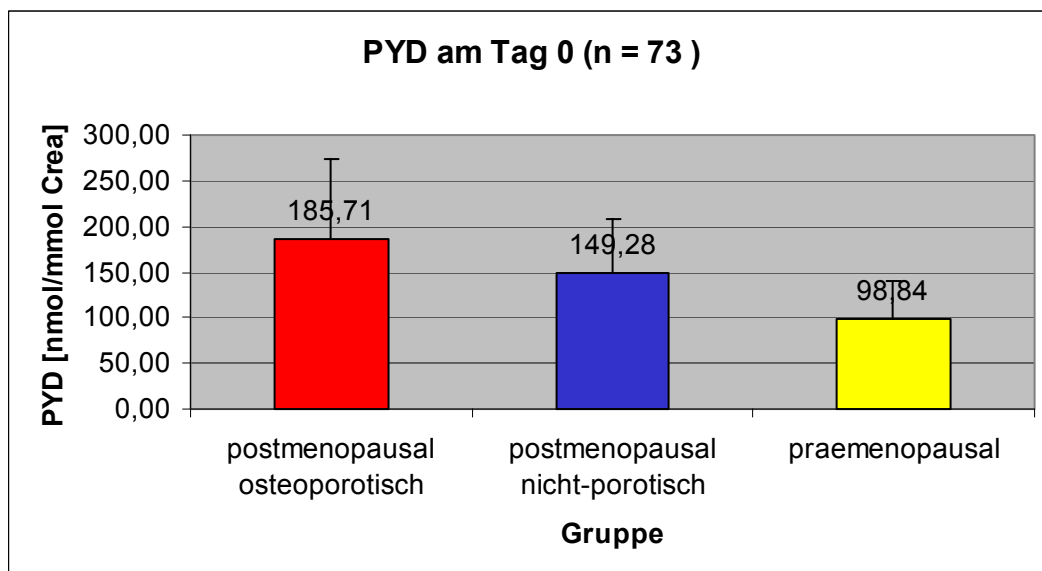


Abb. 5-9: Konzentration von Pyridinolin (PYD) am Tag 0.

Das Bild der Ausgangskonzentrationen (Abb. 5-9) innerhalb der einzelnen Gruppen setzte sich im Heilungsverlauf fort (Abb. 5-10). Die geringsten

Konzentrationen von Pyridinolin (PYD) wurden bei den prämenopausalen Patientinnen gemessen. In allen Gruppen konnte ein Anstieg der Werte bis zum 10. Tag beobachtet werden, wobei sich dieser bei den jungen Patientinnen statistisch belegen ließ ($p = 0,019$). Am 14. Tag zeigte sich bereits ein Abfall der Konzentration von PYD bei den prämenopausalen Patientinnen. Auch in den postmenopausalen Gruppen war ein Konzentrationsplateau am 10. bis 14. Tag erreicht, wobei die Pilotpatientinnen aus der postmenopausalen nicht-osteoporotischen Gruppe danach einen Abfall und die osteoporotischen Frauen schwankend hohe Werte aufwiesen. Die Unterschiede innerhalb der postmenopausalen Gruppen waren sowohl bei der Ausgangskonzentration, als auch im Verlauf nicht statistisch belegbar und zeigten lediglich eine Tendenz. Die geringe Fallzahlen verursachten dabei die hohen Standardabweichungen.

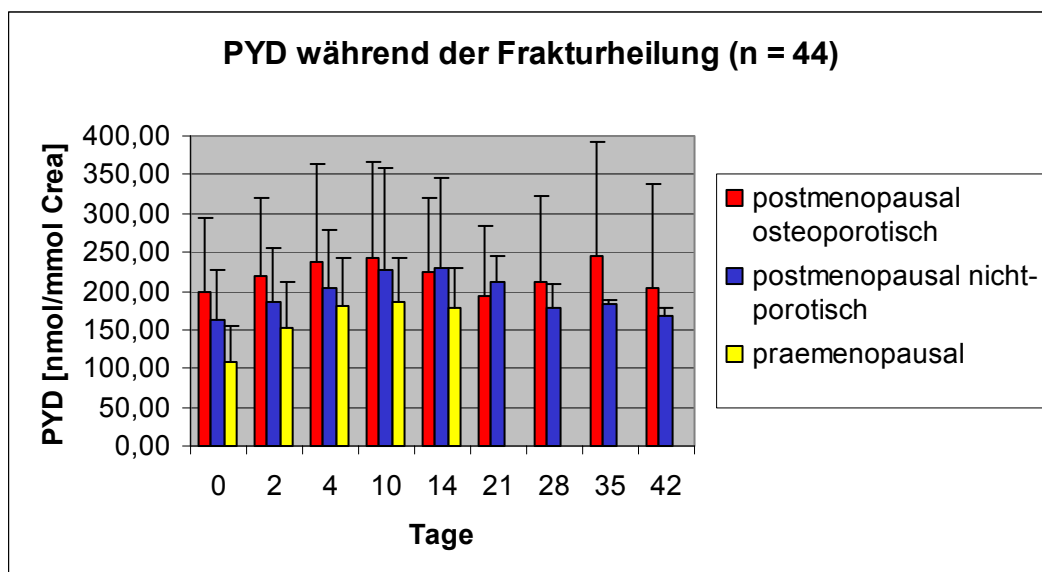


Abb. 5-10: Zeitlicher Verlauf der PYD-Konzentration innerhalb der verschiedenen Gruppen während der Frakturheilung.

Desoxypyridinolin

Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) zeigten fast identische Konzentrationsunterschiede innerhalb der Hauptgruppen (Abb. 5-9 und 5-11). Auch bei DPD konnten die höchsten Konzentrationen bei den osteoporotischen und niedrigsten Werte bei den jungen Patientinnen gemessen

werden (Abb. 5-11). Sie unterschieden sich signifikant voneinander ($p < 0,001$). Die Werte der postmenopausalen Patientinnen ohne Osteoporose lagen zwischen den Konzentrationen von DPD der osteoporotischen und praemenopausalen Gruppe. Diese unterschieden sich signifikant von den praemenopausalen Patientinnen ($p=0,004$) und nicht signifikant von den osteoporotischen Patientinnen.

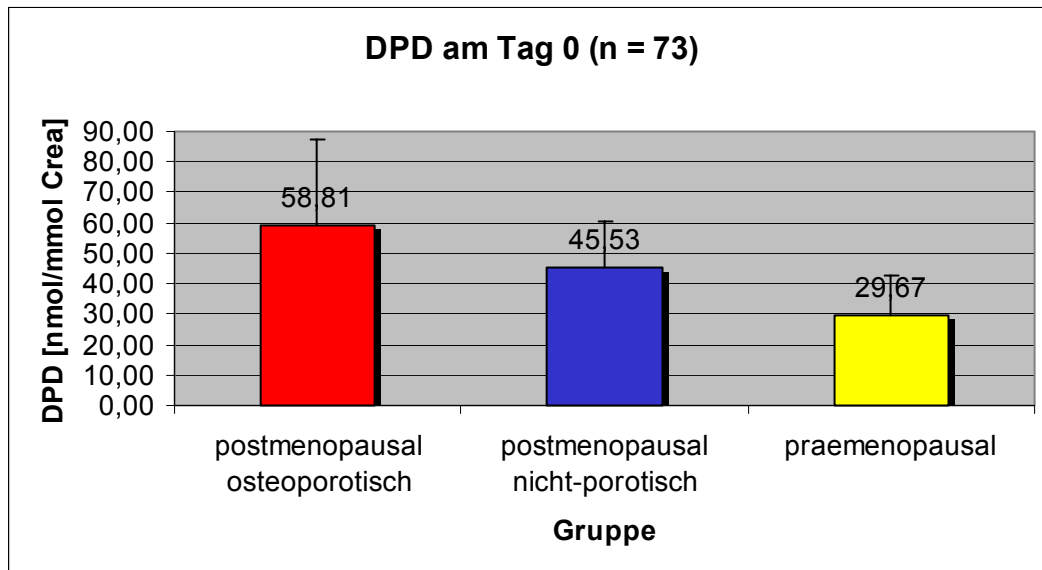


Abb. 5-11: Konzentration von Desoxypyridinolin (DPD) am Tag 0.

Wie auch beim Pyridinolin setzten sich diese Konzentrationsunterschiede bei Desoxypyridinolin im Verlauf fort (Abb. 5-12). Die höchste Konzentration wurde im Gegensatz zu Pyridinolin bereits am 4. Tag gemessen. Bei den praemenopausalen Patientinnen mit distaler Radiusfraktur konnte ein statistisch signifikanter Anstieg ($p = 0,026$) im Vergleich zu den Ausgangswerten beobachtet werden. Am 10. und 14. Tag waren die Werte in der praemenopausalen Gruppe wieder rückläufig. Bei den osteoporotischen Patientinnen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ab dem 4. Tag im Vergleich zur osteoporotischen Kontrollgruppe ($p = 0,028$). Wie auch beim PYD kam es bei den Pilotpatientinnen nach dem 14. Tag zu einem Rückgang der Konzentrationen, wobei diese Tendenz nicht so deutlich ausgeprägt war wie beim Pyridinolin. Auch beim DPD war die

große Streuung der Werte in Kombination mit der geringen Fallzahl Grund der fehlenden statistischen Signifikanz.

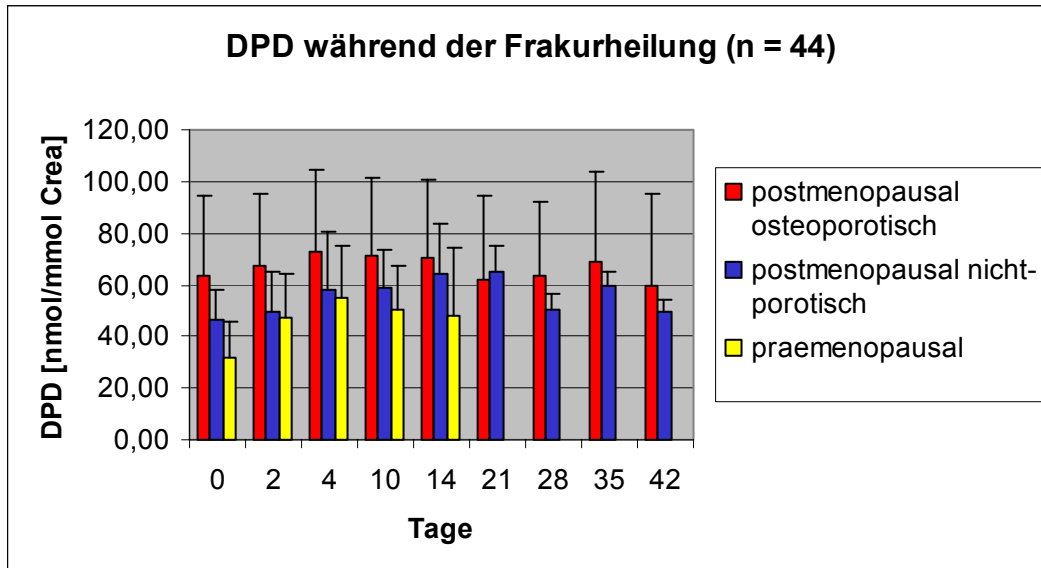


Abb. 5-12: Zeitlicher Verlauf der DPD-Konzentration innerhalb der verschiedenen Gruppen.

5.4.2 Quervernetztes aminoterminales Telopeptid

Die Konzentration des biochemischen Knochenmarkers NTx war bei den postmenopausalen osteoporotischen Patientinnen am Tag 0 fast doppelt so hoch wie bei den praemenopausalen Patientinnen ($p < 0,001$). Ebenso fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den nicht-osteoporotischen postmenopausalen und praemenopausalen Patientinnen ($p = 0,042$). Ein statistisch belegbarer Unterschied innerhalb der beiden postmenopausalen Gruppen fand sich nicht, wobei die höchste Konzentration bei den osteoporotischen Patientinnen zu finden war (Abb. 5-13). Die Aufteilung der Konzentrationen des quervernetzten aminoterminalen Telopeptid (NTx) ähnelte der Aufteilung der Collagen-Crosslinks Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD), wobei der Unterschied innerhalb der postmenopausalen Patientinnen zwischen osteoporotisch und nicht-osteoporotisch weniger stark ausgeprägt war.

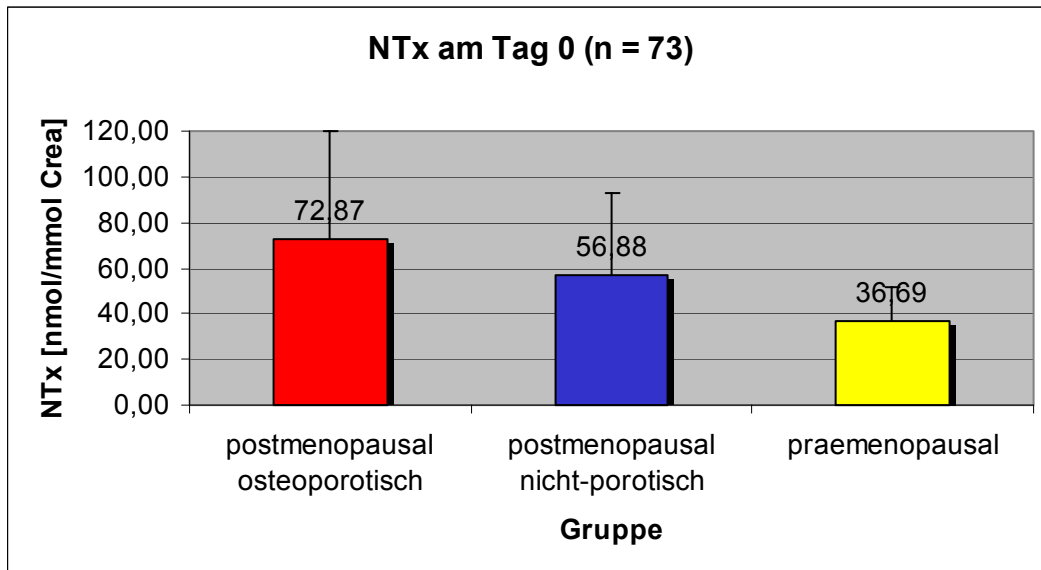


Abb. 5-13: Konzentration von NTx am Tag 0.

Die am Tag 0 gefundenen Konzentrationsunterschiede setzen sich im weiteren Verlauf fort, wobei die praemenopausalen Patientinnen stets die niedrigsten NTx-Werte aufwiesen (Abb. 5-14). Auffällig war ein insgesamt Anstieg der Konzentrationen bis zum 10. / 14. Tag, wobei die jungen Patientinnen ein signifikanten Anstieg vom 0. bis zum 10. /14. Tag ($p = 0,021$) / ($p = 0,037$) zeigten. Ein statistisch belegbarer Anstieg innerhalb der beiden postmenopausalen Patientengruppen ließ sich jedoch nicht nachweisen. Dabei auffällig war eine hohe Standardabweichung am 10. Tag bei den osteoporotischen Patientinnen. Zwei Patientinnen aus dieser Gruppe wiesen am 10. Tag enorm hohe NTx-Konzentrationen bei gleichzeitig niedrigem Kreatinin-Wert auf, so dass zwei sogenannte „Ausreißerwerte“ zu finden waren. Am 14. und 21. Tag waren bei den osteoporotischen Frauen geringere NTx-Werte messbar als bei den nicht-osteoporotischen Patientinnen. Ab dem 28. Tag kehrte sich das Verhältnis wieder um, wobei diese Unterschiede sehr gering und nicht signifikant waren. Am 42. Tag lagen die Konzentrationen von NTx sowohl bei den osteoporotischen, als auch bei den postmenopausalen nicht-osteoporotischen Patientinnen unter den Werten von Tag 0.

Auch im Verlauf ähnelte der biochemische Knochenmarker NTx den Crosslinks, wobei auch hier die Konzentrationen innerhalb der postmeno-

pausalen Patientinnen weniger stark differierten, und der Hauptunterschied zwischen prae- und postmenopausalen Studienteilnehmerinnen zu finden war.

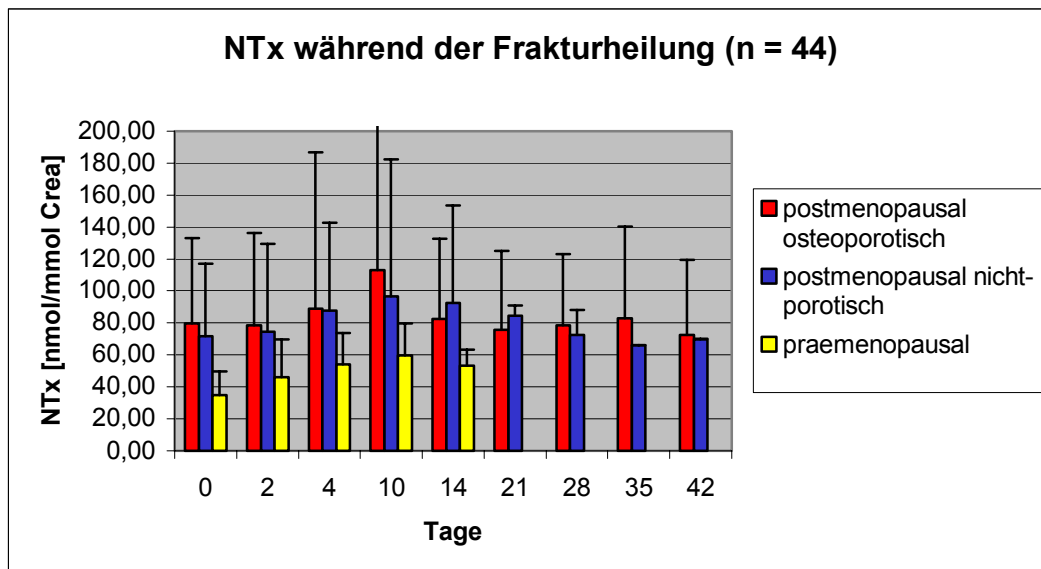


Abb. 5-14: Zeitlicher Verlauf der NTx-Konzentration innerhalb der verschiedenen Gruppen.

5.4.3 Bone Sialoprotein

Wie bereits bei den Collagen-Crosslinks und dem NTx konnten die niedrigsten Konzentrationen vom Bone Sialoprotein (BSP) bei den praemenopausalen Patientinnen gemessen werden. Es zeigte sich eine Staffelung der Werte über die postmenopausalen nicht-osteoporotischen zu den osteoporotischen Patientinnen, welche die höchsten Konzentrationen des biochemischen Knochenmarkers BSP aufwiesen (Abb. 5-15). Die Unterschiede waren im Vergleich zu den davor beschriebenen Markern nur sehr gering. Signifikante Unterschiede konnten weder bei dem Vergleich der prae- und postmenopausalen Frauen, noch innerhalb der postmenopausalen Gruppe gefunden werden.

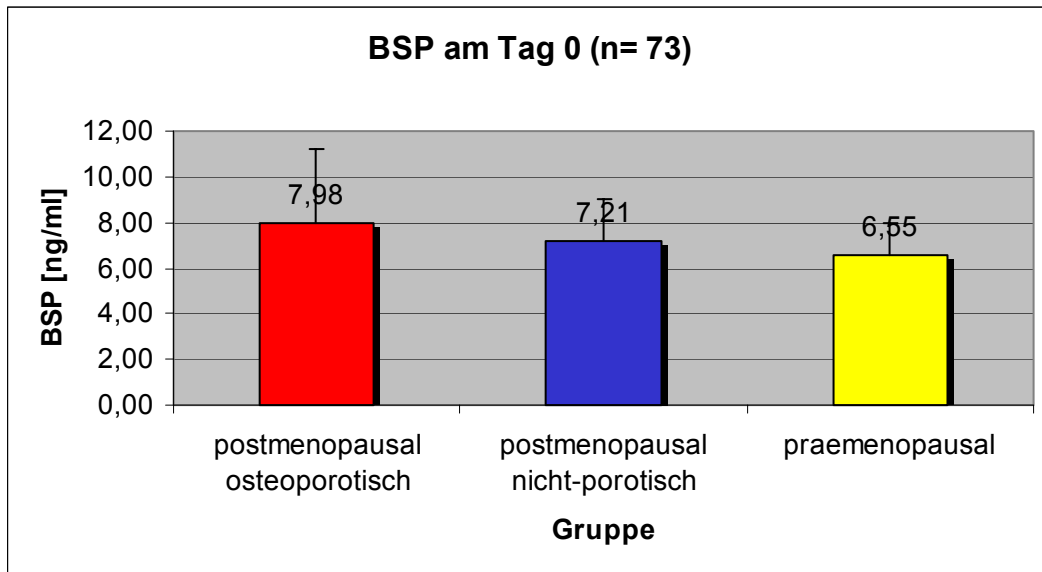


Abb. 5-15: Konzentration von BSP am Tag 0.

Wie Abbildung 5-16 zeigt, war bei den praemenopausalen Patientinnen ein Anstieg der Konzentration von BSP bis zum 10. Tag zu beobachten ($p = 0,042$). Ein ähnlicher Anstieg, allerdings über einen längeren Zeitraum war auch bei den postmenopausalen nicht-osteoporotischen Patientinnen zu beobachten. Nach einem ersten Konzentrationsgipfel am 28. Tag und einem Abfall der Werte bis zum 35. Tag bis auf das Ursprungsniveau von Tag 0, konnte am 42. Tag bei den postmenopausalen nicht-osteoporotischen Frauen die höchste Konzentration gemessen werden. Dieser Anstieg war allerdings aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht belegbar. In der osteoporotischen Gruppe zeigten sich schwankende relativ gleichbleibende Konzentrationen, wobei ein tendenzieller Konzentrationsanstieg bis zum 28. Tag auffällig, allerdings statistisch nicht belegbar war.

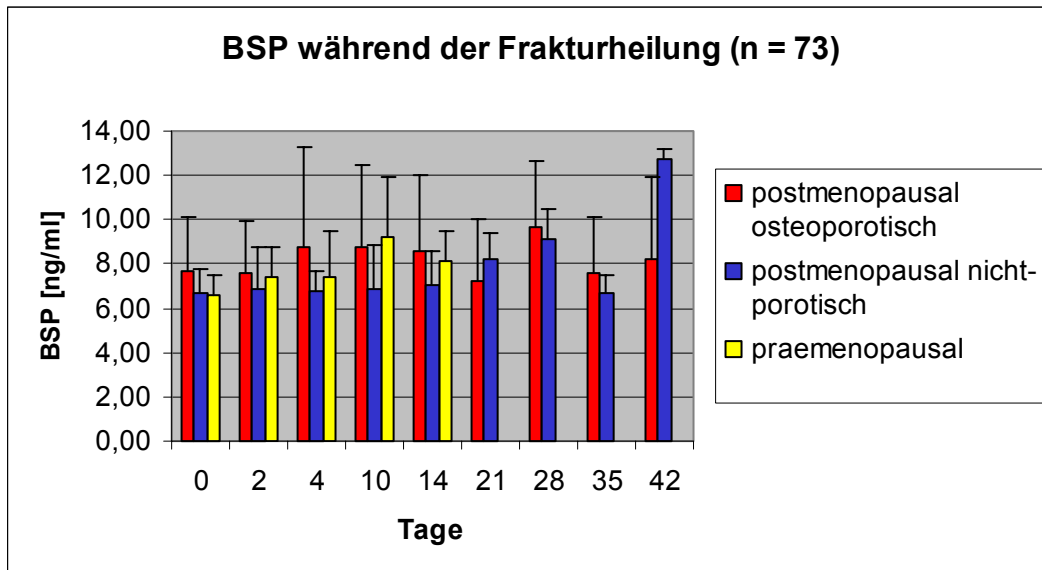


Abb. 5-16: Zeitlicher Verlauf der BSP-Konzentration innerhalb der verschiedenen Gruppen.

5.4.4 Calcium

Die Auswertung der Calciumkonzentrationen im Urin am 0. Tag ergab keine signifikanten Unterschiede. Die Konzentration in der postmenopausalen nicht-osteoporotischen Gruppe lag leicht unter den Werten der beiden anderen Gruppen, wobei die osteoporotischen Patientinnen die höchsten Werte aufwiesen (Abb. 5-17).

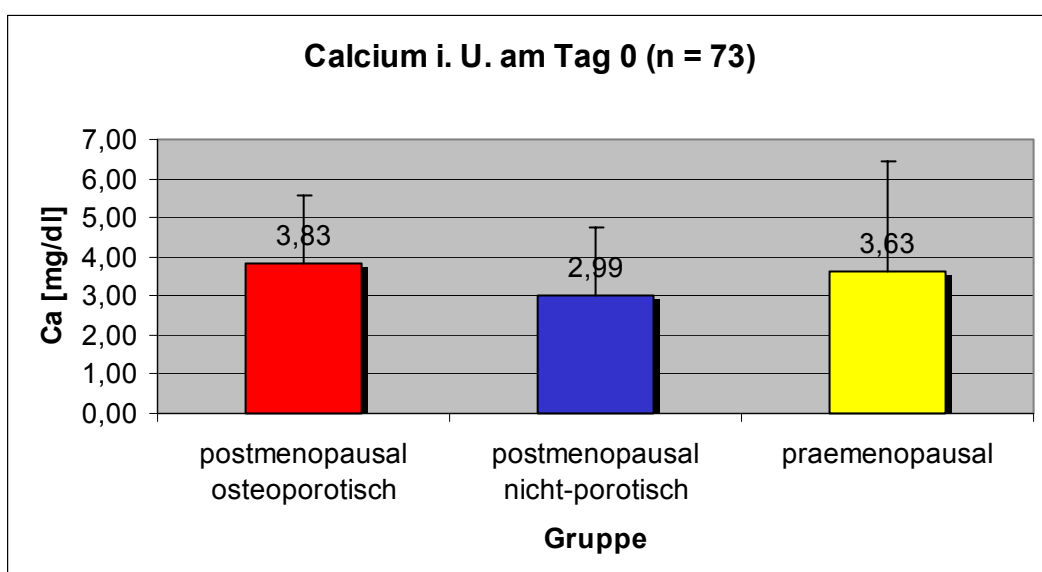


Abb. 5-17: Konzentration von Calcium im Urin am Tag 0.

Im Verlauf zeigten sich am 4. Tag bei den jungen und am 10. Tag bei den postmenopausalen Patientinnen die geringsten Konzentrationen. Am 4. Tag ließ sich ein schwach signifikanter Unterschied zwischen den prämenopausalen und nicht-osteoporotischen postmenopausalen Patientinnen aufzeigen ($p = 0,02$). Ab dem 10. Tag kam es in allen Gruppen zu einem Anstieg der Calcium-Konzentration im Urin, wobei nur am 14. Tag die jungen Patientinnen höhere Werte als die postmenopausalen Patientinnen aufwiesen. Die höchsten Konzentrationen wiesen am 21. Tag die postmenopausalen nicht-osteoporotischen Patientinnen auf. Zwischen dem 4. und 21. Tag lagen die Werte der postmenopausalen nicht-osteoporotischen Patientinnen über den Konzentrationen der osteoporotischen Frauen. In der übrigen Zeit war das Verhältnis umgekehrt. Außer den beschriebenen Unterschieden am 4. Tag ließen sich keine weiteren signifikanten Besonderheiten finden. Der Verlauf ist in der Abbildung 5-18 graphisch dargestellt.

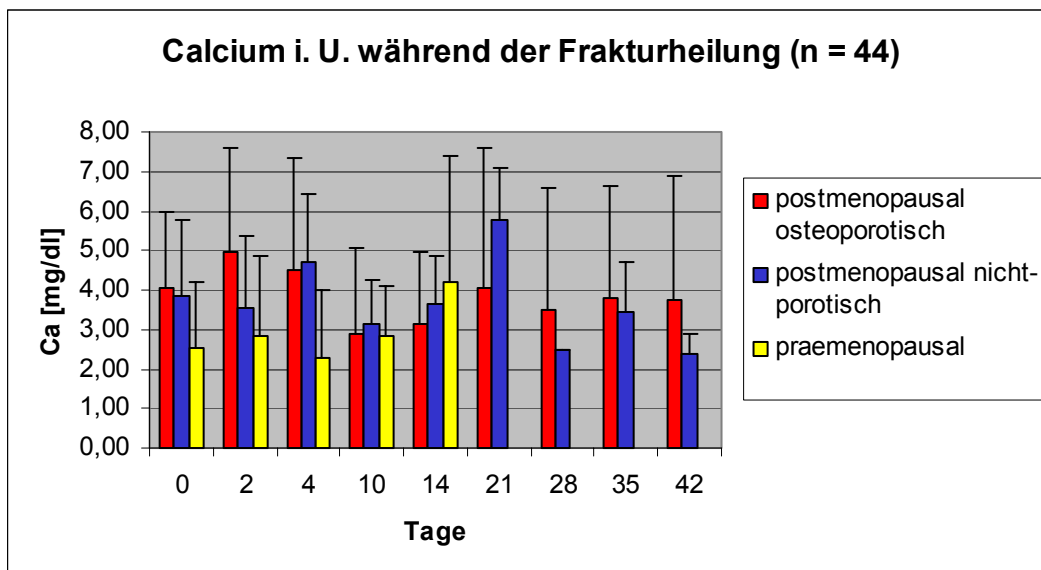


Abb. 5-18: Zeitlicher Verlauf der Calcium Konzentration im Urin innerhalb der verschiedenen Gruppen.

Die Untersuchung der Calciumwerte im Serum ergab das Bild der Calciumhomöostase (Abb. 5-19). Weder am Tag 0, noch während der Frakturheilung konnten Unterschiede zwischen oder innerhalb der einzelnen Gruppen aufgezeigt werden.

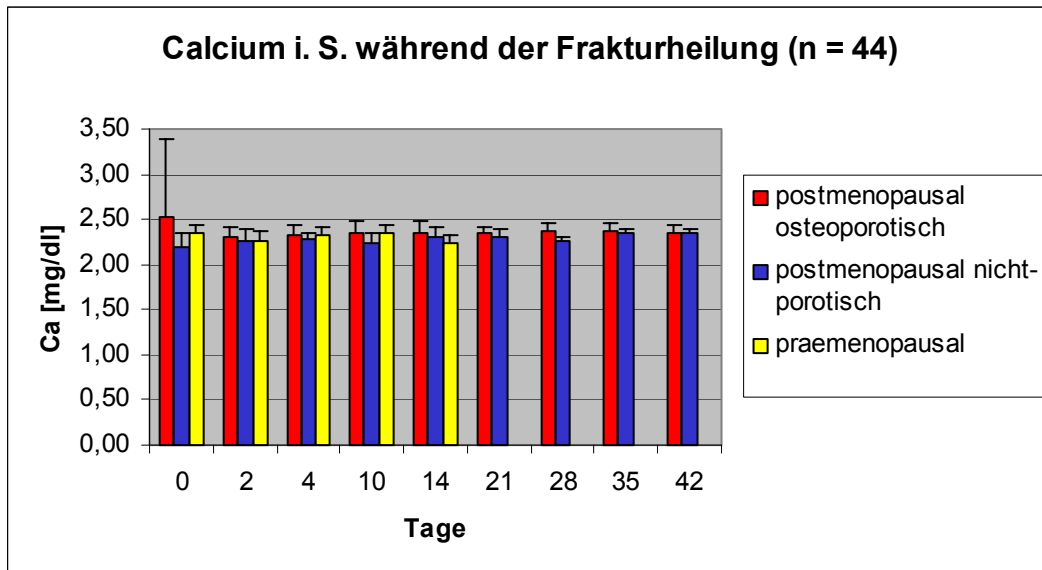


Abb. 5-19: Zeitlicher Verlauf der Calcium Konzentration im Serum innerhalb der verschiedenen Gruppen während der Frakturheilung.

5.5 Konzentration biochemischer Knochenmarker am Tag 0 bei Patientinnen mit Fraktur und in der Kontrollgruppe

5.5.1 Collagen-Crosslinks

Die höchste Pyridinolinkonzentration wurde bei den osteoporotischen Frauen mit distaler Radiusfraktur gemessen. Bei den osteoporotischen Kontrollpatientinnen und den Frauen aus der postmenopausalen nicht-osteoporotischen Gruppe konnten nur geringe Konzentrationsunterschiede gefunden werden. Die niedrigste Konzentration wies die praemenopausale Gruppe auf, wobei in allen 3 Hauptgruppen die Kontrollpatientinnen geringere Werte hatten als die Patientinnen mit distaler Radiusfraktur aus der gleichen Gruppe. Signifikante Unterschiede fanden sich weder bei dem Vergleich zwischen Kontrollgruppen und Patientinnen mit distaler Radiusfraktur, noch bei der Differenzierung zwischen den 3 Hauptgruppen. Die Konzentrationen sind in Abbildung 5-20 graphisch dargestellt.

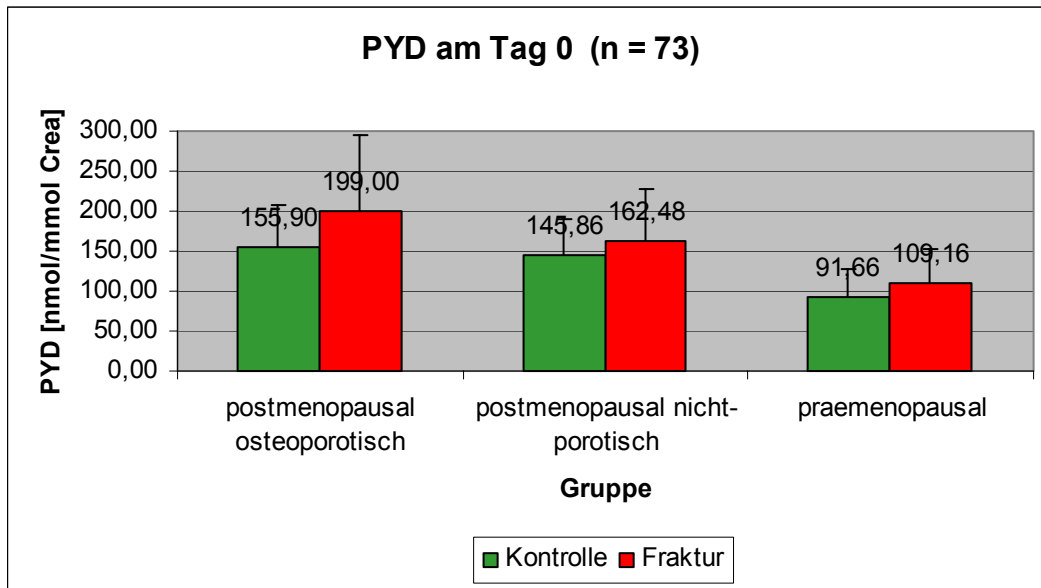


Abb. 5-20: Konzentration von PYD am Tag 0 - Vergleich zwischen Patientinnen mit Fraktur und den Kontrollgruppen.

Wie auch beim Pyridinolin (PYD) konnten bei Desoxypyridinolin (DPD) zwischen den Hauptgruppen, als auch bei der Unterscheidung zwischen Frauen mit distaler Radiusfraktur und Kontrollpatientinnen innerhalb der Hauptgruppen keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

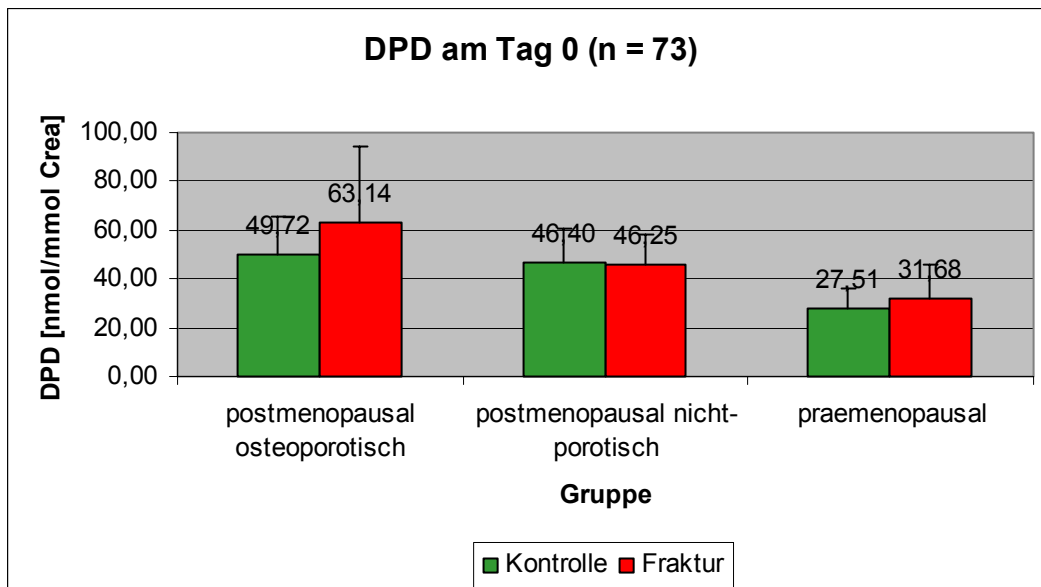


Abb. 5-21: Konzentration von DPD am Tag 0 - Vergleich zwischen Patientinnen mit Fraktur und den Kontrollgruppen.

Die höchste Konzentration konnte bei den postmenopausalen Frauen mit Fraktur, die niedrigste Konzentration bei den prämenopausalen Kontrollfrauen gefunden werden, wobei die prämenopausalen Patientinnen die insgesamt niedrigsten DPD-Werte aufwiesen (Abb. 5-21).

5.5.2 Quervernetztes aminoterminales Telopeptid

In beiden postmenopausalen Patientengruppen wurden bei den Frauen mit distaler Radiusfraktur höhere NTx-Konzentrationen gemessen als bei den Kontrollpatientinnen in der jeweiligen Gruppe. Bei den prämenopausalen Patientinnen war die Konzentration der Frauen mit Fraktur niedriger als die der Kontrollpatientinnen. Auch beim quervernetzten aminoterminalen Telozeptid fanden sich bei den prämenopausalen Patientinnen die niedrigsten und bei den postmenopausalen osteoporotischen Frauen die höchsten Konzentrationen, wobei statistisch belegbare Unterschiede nicht darstellbar waren (Abb. 5-22).

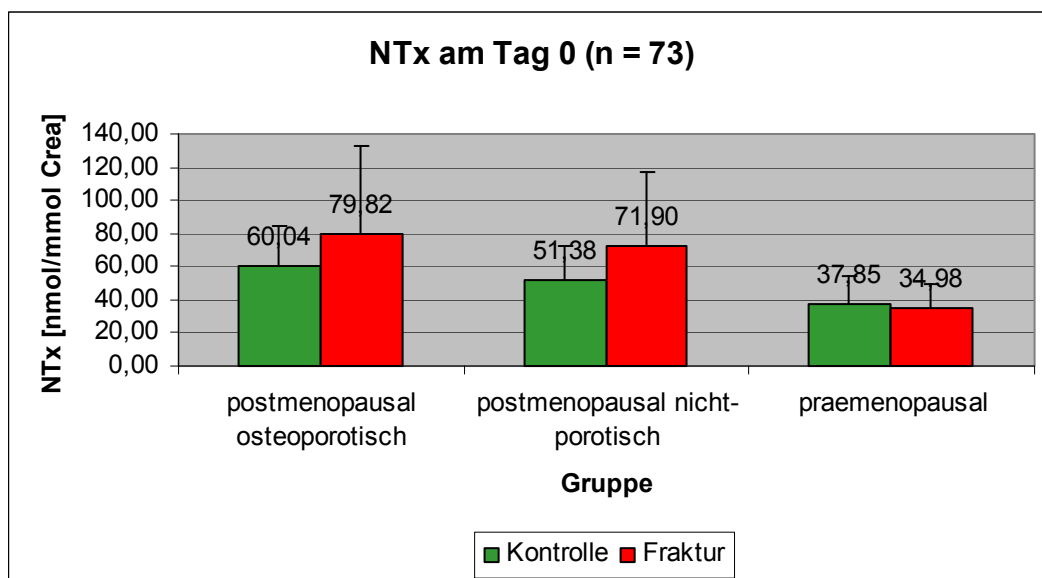


Abb. 5-22: Konzentration von NTx am Tag 0 - Vergleich zwischen Patientinnen mit Fraktur und den Kontrollgruppen.

5.5.3 Bone Sialoprotein

Die Konzentrationsunterschiede von Bone Sialoprotein zwischen den Kontrollpatientinnen ohne Fraktur und den Frauen mit distaler Radiusfraktur innerhalb der prämenopausalen, postmenopausalen osteoporotischen und nicht-osteoporotischen Patientinnen waren geringer ausgeprägt als bei den Crosslinks und dem NTx. Auch signifikante Unterschiede innerhalb der einzelnen Hauptgruppen zwischen den Fraktur- und Kontrollpatientinnen konnten nicht gefunden werden. In den beiden postmenopausalen Gruppen konnten bei den Patientinnen mit distaler Radiusfraktur jeweils höhere BSP-Konzentrationen gemessen werden als bei den Kontrollpatientinnen der jeweiligen Gruppe (Abb. 5-23).

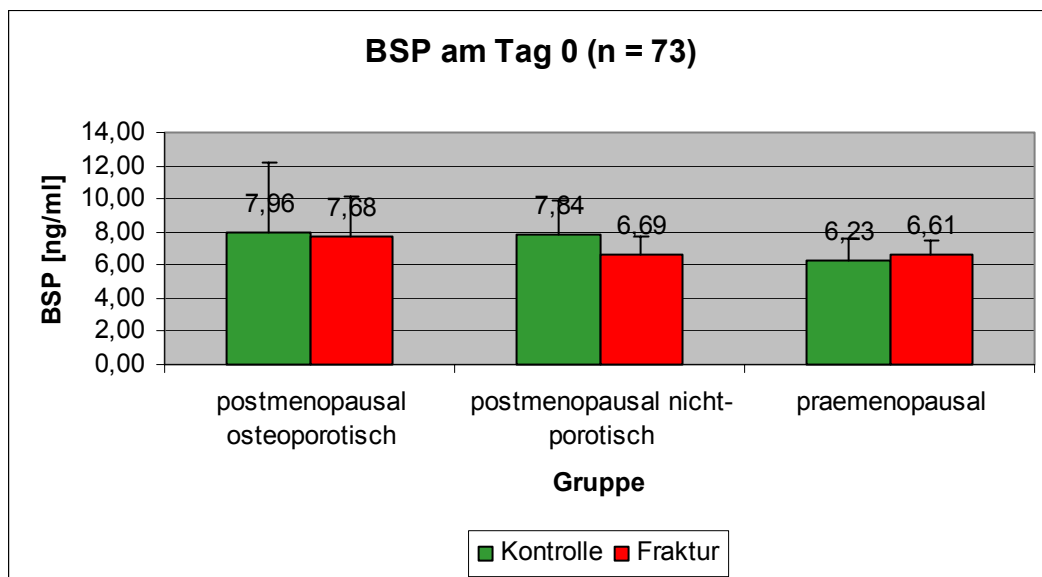


Abb. 5-23: Konzentration von BSP am Tag 0 - Vergleich zwischen Patientinnen mit Fraktur und den Kontrollgruppen.

5.5.4 Calcium

Die postmenopausalen Patientinnen mit Fraktur schieden mehr Calcium über den Urin aus, als die Kontrollgruppe. Dies war bei den prämenopausalen Frauen umgekehrt. In dieser Gruppe konnten bei den Kontrollpatientinnen die höchsten Konzentrationen von Calcium im Urin gefunden werden. Statistisch ließen sich diese Unterschiede nicht belegen. In Abbil-

dung 5-24 sind die Konzentrationen in den einzelnen Gruppen graphisch dargestellt.

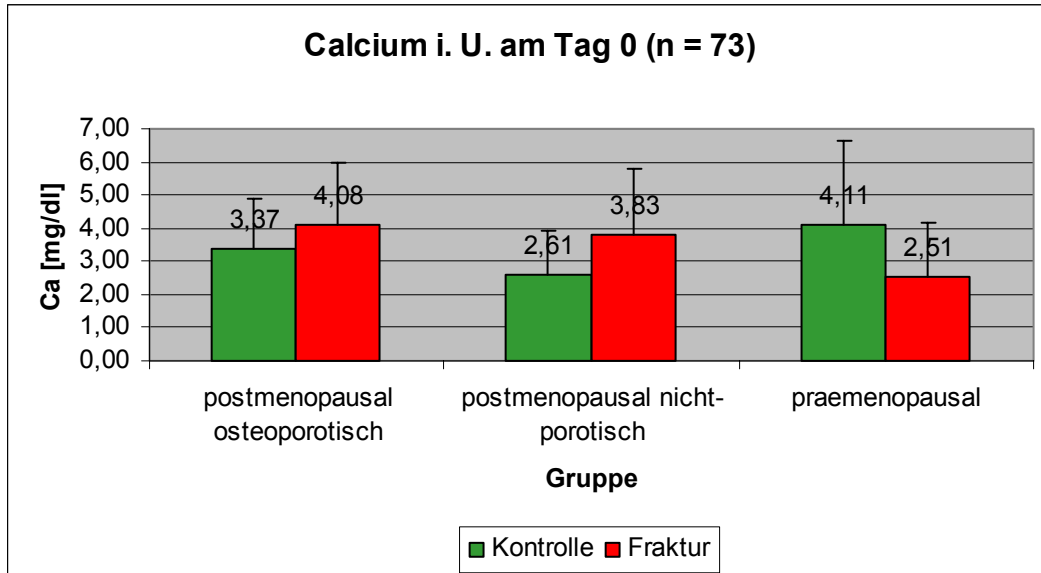


Abb. 5-24: Konzentration von Calcium im Urin am Tag 0 - Vergleich zwischen Patientinnen mit Fraktur und den Kontrollgruppen.

Bei Betrachtung der Calciumkonzentrationen im Serum konnten keine Unterschiede zwischen Patientinnen mit distaler Radiusfraktur und der Kontrollgruppe gefunden werden (Abb. 5-25). Auch bei der Differenzierung zwischen den Hauptgruppen waren keine Divergenzen auffällig. Die Mittelwerte aller Gruppen lagen im Normbereich. Es zeigte sich das Bild einer Calciumhomöostase im Serum.

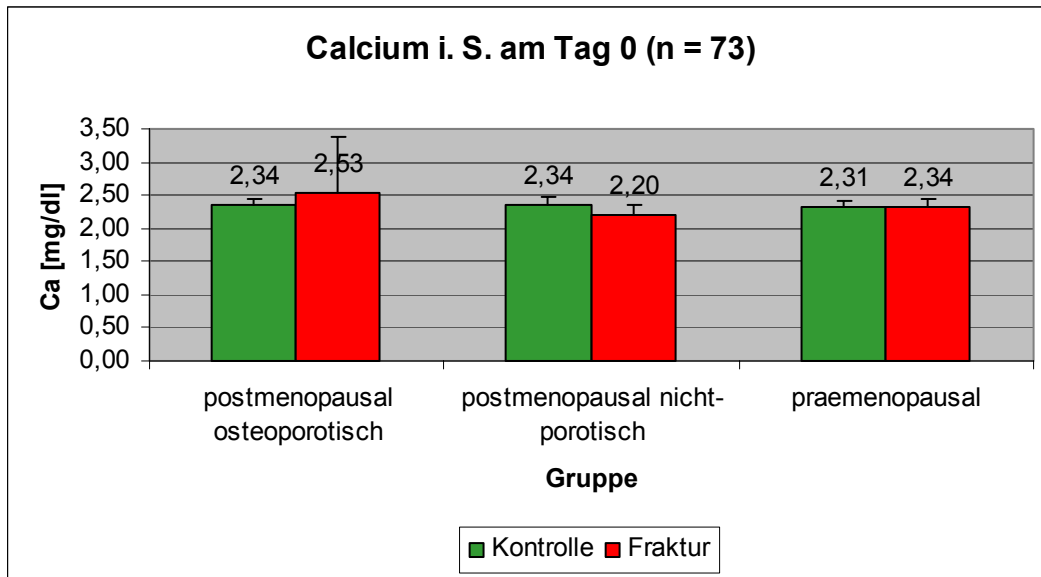


Abb. 5-25: Konzentration von Calcium im Serum am Tag 0 - Vergleich zwischen Patientinnen mit Fraktur und den Kontrollgruppen.

5.6 Korrelation zwischen biochemischen Knochenmarkern

Mit Hilfe des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten (R) wurde der Zusammenhang zwischen den einzelnen biochemischen Knochenmarkern an den verschiedenen Tagen für alle Patientinnen untersucht. Hierbei erfolgte keine Differenzierung zwischen den einzelnen Haupt und Nebengruppen. Es zeigte sich am Tag 0 ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Crosslinks Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) ($p < 0,01$). Weiterhin bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Crosslinks und dem quervernetzten aminoterminalen Telopeptid (NTx) ($p < 0,01$). Das Ergebnis ist für den Tag 0 exemplarisch in Tabelle 5-3 zusammengefasst.

Dieser Zusammenhang setzte sich im weiteren Verlauf fort, wobei am 14. Tag keine statistisch belegbaren Zusammenhänge zwischen NTx und DPD gefunden wurden.

Tag 0	BSP	Ca i. U.	NTx	DPD
PYD	0,084	0,090	0,878**	0,964**
DPD	0,101	0,092	0,820**	
NTx	0,099	0,164		
Ca i. U.	0,001			

*p < 0,5 **p < 0,01 ***p < 0,001

Tab. 5-3: Korrelation der biochemischen Knochenmarker am Tag 0.

In den nachfolgenden Abbildungen 5-26, 5-27 und 5-28 sind die Korrelationen der signifikant miteinander zusammenhängenden biochemischen Knochenmarker Pyridinolin, Desoxypyridinolin und NTx für den Tag 0 exemplarisch dargestellt. Wie bereits bei der Beschreibung der einzelnen Verläufe in den verschiedenen Gruppen auffällig, konnten diese Beziehungen und Korrelationen auch an den Folgetagen nachgewiesen werden. Die Vergleiche der übrigen Marker miteinander zeigten weder am Tag 0, noch im weiteren Verlauf signifikante Zusammenhänge.

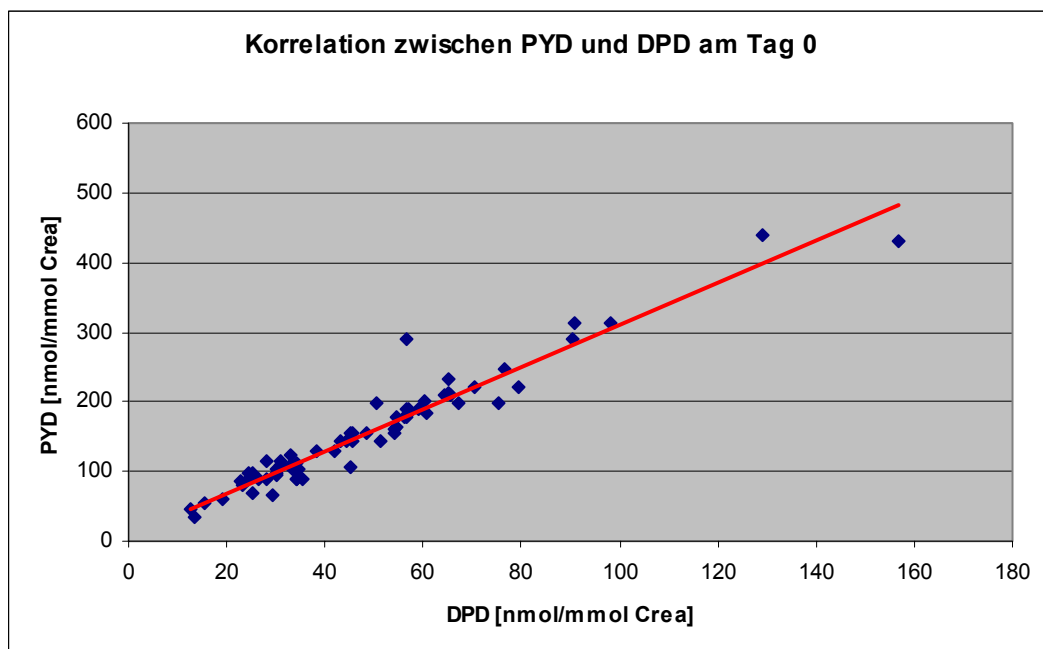


Abb. 5-26: Korrelation zwischen PYD und DPD am Tag 0, $R = 0,964$
 $PYD = (3,0263 * NTx) + 8,9706$.

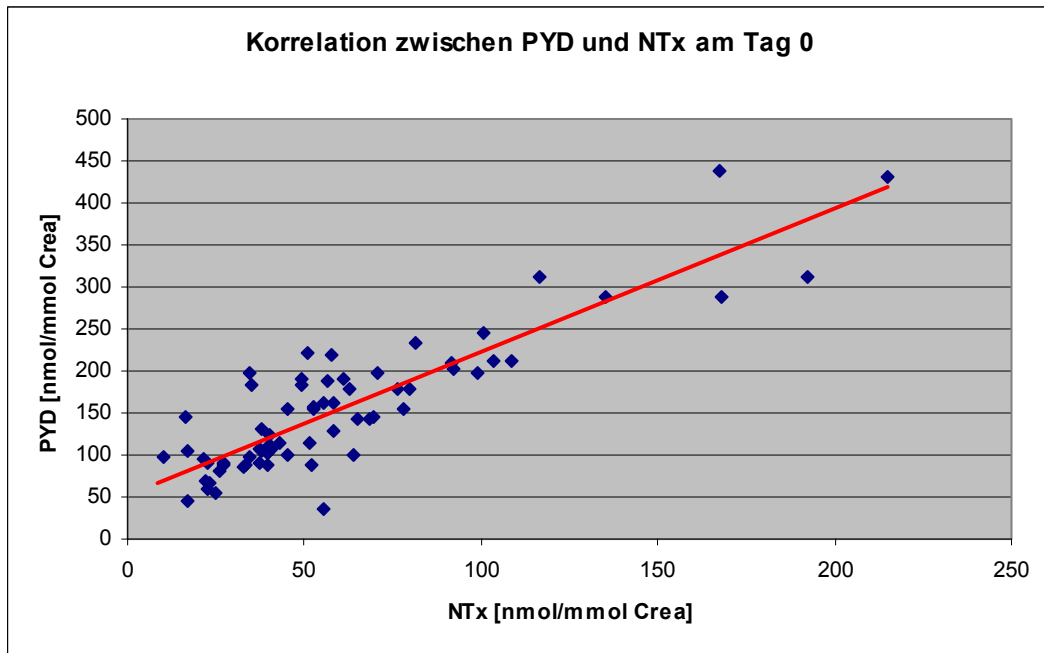


Abb. 5-27: Korrelation zwischen PYD und NTx am Tag 0, $R = 0,878$
 $PYD = (1,7052 * NTx) + 52,169$.

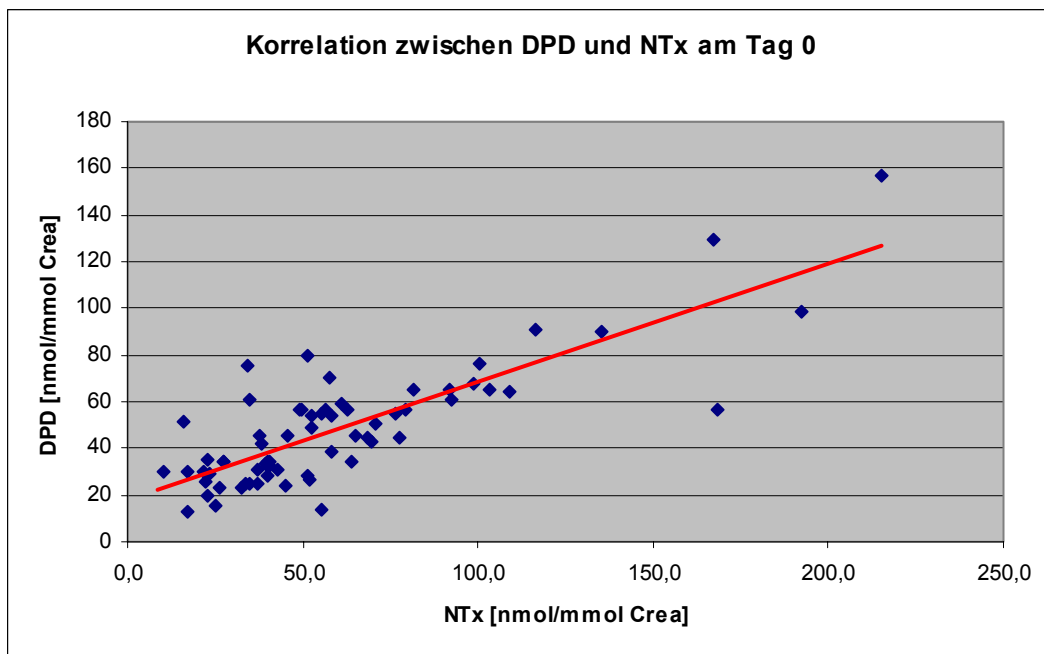


Abb. 5-28: Korrelation zwischen DPD und NTx am Tag 0, $R = 0,820$
 $DPD = (0,5074 * NTx) + 17,65$.

5.7 Unterschiede zwischen konservativer und operativer Therapie

Die Untersuchung der biochemischen Knochenmarker hinsichtlich der Therapiemethode „konservativ oder operativ“ erfolgte ungeachtet des Alters und der Knochendichte. Unterschiede innerhalb der einzelnen Gruppen praemenopausal, postmenopausal nicht-osteoporotisch und osteoporotisch konnten nicht gefunden werden. Grund dafür war die niedrige Fallzahl in den einzelnen Gruppen, sodass eine weitere Aufgliederung nicht sinnvoll war. Auch eine Differenzierung zwischen den verschiedenen operativen Verfahren (Plattenostesynthese, Fixateur externe, etc.) erbrachte keine signifikanten Unterschiede, so dass auf eine weitere Auswertung in dieser Dissertation verzichtet wurde. Als Vergleichsgruppe dienten alle Studienteilnehmerinnen ohne distale Radiusfraktur, ungeachtet ihres Alters oder ihrer Knochendichte.

5.7.1 Collagen Crosslinks

Zwischen der Kontrollgruppe und den operativ behandelten Patientinnen ließen sich signifikante Unterschiede am Tag 0 darstellen (PYD: $p = 0,008$; DPD: $p = 0,01$). Sowohl bei Pyridinolin, als auch bei Desoxypyridinolin war ein langsamer Anstieg der Konzentration bis zum 10. bzw. 14. Tag auffällig. Danach kam es bei den operierten Patientinnen zu einem Abfall der Crosslink-Konzentration. Am 42. Tag unterschritt die Konzentration von PYD und DPD sogar die Werte der Kontrollgruppe (Abb. 5-29).

Am 10. bzw. 14. Tag hatten sowohl PYD, als auch DPD bei den operierten Frauen ihre höchsten Konzentrationen, die sich im Vergleich zur Kontrollgruppe teilweise hochsignifikant ($p < 0,001$) unterschieden.

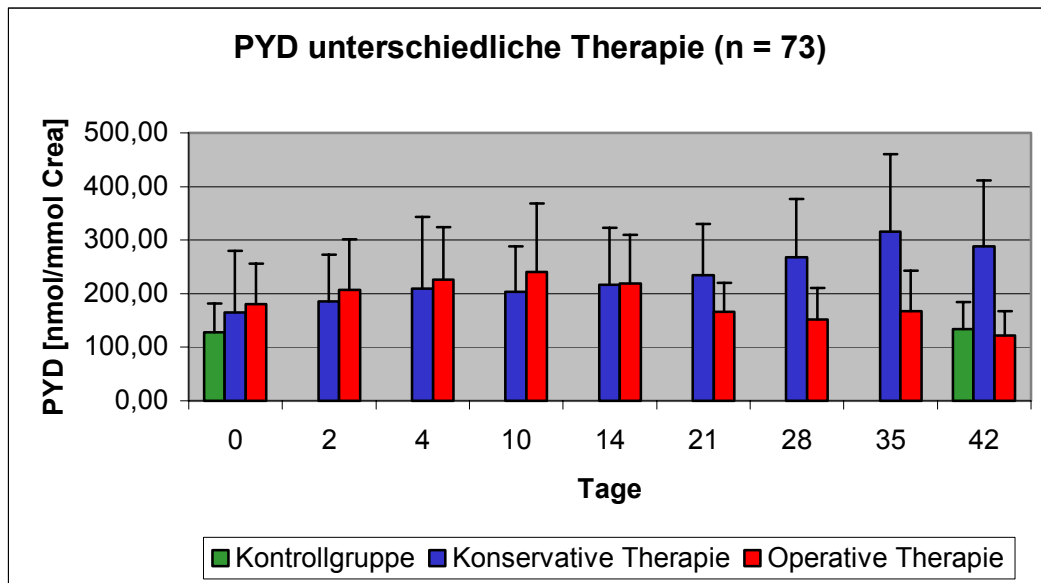


Abb. 5-29: Zeitlicher Verlauf der PYD-Konzentration in Abhängigkeit von der Therapiemethode (operativ/konservativ) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die konservativ behandelten Patientinnen hingegen zeigten bis zum 35. Tag weiter ansteigende Werte. Trotz geringer Fallzahl war bei PYD ein signifikanter Anstieg ($p = 0,049$) im Vergleich zur Ausgangskonzentration nachweisbar. Statistisch liessen sich die Ergebnisse der übrigen Werte ab dem 14. Tag aufgrund der wenigen Patientinnen in der Pilotgruppe ($n = 11$) nicht belegen (Abb. 5-29 und 5-30).

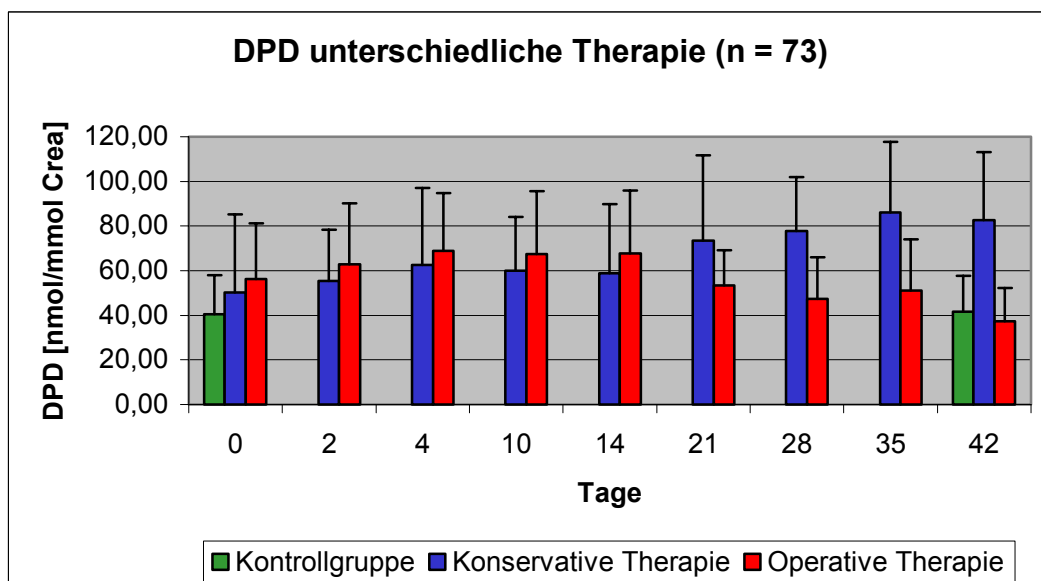


Abb. 5-30: Zeitlicher Verlauf der DPD-Konzentration in Abhängigkeit von der Therapiemethode (operativ/konservativ) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

5.7.2 Quervernetztes aminoterminales Telopeptid

Statistisch belegbare Unterschiede am Tag 0 ließen sich nicht feststellen. Auffällig war ein langsamer Anstieg der NTx-Konzentration bei den operierten Patientinnen mit einem Maximum am 10. Tag ($p = 0,006$) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Danach kam es wieder zu einem Abfall bis zum Ausgangswert (Abb. 5-31).

Die konservativ behandelten Patientinnen zeigten dagegen einen langsameren Anstieg mit einer maximalen Konzentration am 35. Tag. Die Unterschiede ab dem 21. Tag ließen sich aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht belegen. Die bereits beschriebene hohe Standardabweichung aufgrund von 2 Ausreißerwerten am 10. Untersuchungstag in der operativen Gruppe spiegelte sich auch in dieser Betrachtung wieder.

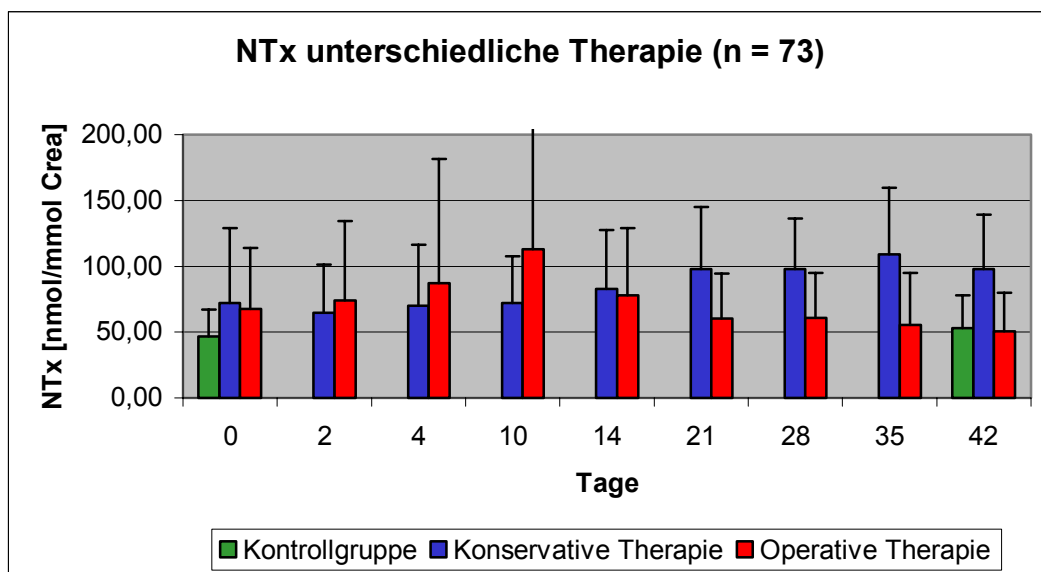


Abb. 5-31: Zeitlicher Verlauf der NTx-Konzentration in Abhängigkeit von der Therapiemethode (operativ/konservativ) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Der Verlauf von NTx ähnelte stark der Kurve der Crosslinks. Bei allen Markern konnten zunächst höhere Konzentrationen bei den operierten Frauen gefunden werden. Diese Situation kehrte sich bei den Crosslinks PYD und DPD am 21. Tag und beim NTx am 14. Tag um.

5.7.3 Bone Sialoprotein

Große Verlaufsunterschiede waren bei der Analyse der BSP-Konzentrationen nicht auffällig, wobei sich jedoch stets höhere Konzentrationen über den gesamten Untersuchungszeitraum bei den operierten Patientinnen im Vergleich zu der konservativen- und Kontrollgruppe zeigten (Abb. 5-32). Trends oder signifikante Unterschiede, wie sie bei den Cross-links oder dem NTx auffällig waren, ließen sich nicht darstellen.

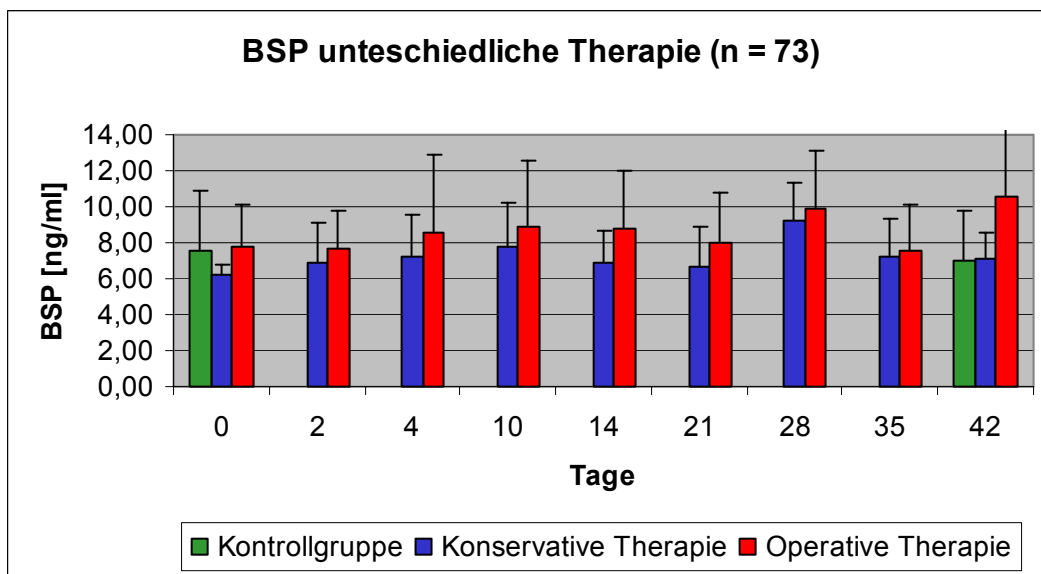


Abb. 5-32: Zeitlicher Verlauf der BSP-Konzentration in Abhängigkeit von der Therapiemethode (operativ/konservativ) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

5.7.3 Calcium

Calcium im Urin wies sowohl bei den konservativ behandelten Patientinnen als auch bei den operierten Frauen einen schwankenden Verlauf auf. Ab dem 10. Tag war bei den konservativ behandelten Patientinnen eine höhere Calcium-Konzentration im Urin, als bei den operierten Frauen messbar. Dieser Unterschied war am 14. Tag signifikant ($p = 0,021$) und setzte sich bis zum 42. Tag fort. In der Gruppe mit den operativ versorgten distalen Radiusfrakturen lagen die Werte für Calcium im Urin mit Ausnahme des 21. Tages ab dem 14. Tag unterhalb der Ausgangskonzentration und der Kontrollgruppe (Abb 5-33).

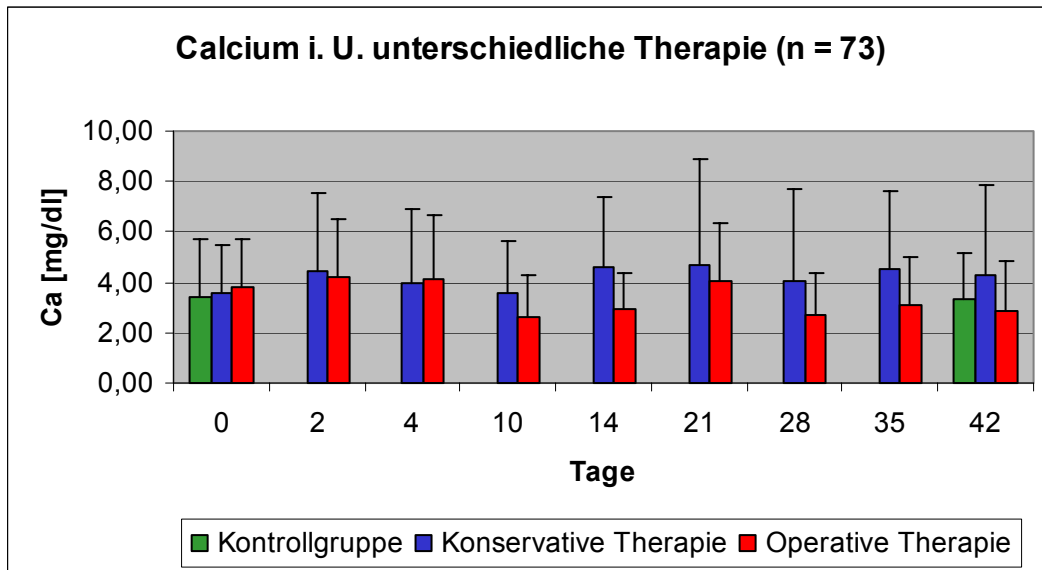


Abb. 5-33: Zeitlicher Verlauf der Calcium-Konzentration im Urin in Abhängigkeit von der Therapiemethode (operativ/konservativ) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die in den vorangegangenen Betrachtungen beschriebene Homöostase für Calcium im Serum war auch bei der Differenzierung zwischen operierten und nicht-operierten Frauen zu beobachten. Auf eine graphische Darstellung wurde verzichtet.

5.8 Korrelation zwischen biochemischen Markern und Knochendichte

Bei alleiniger Betrachtung der Korrelation zwischen der trabekulären Knochendichte und den einzelnen biochemischen Knochenmarkern bzw. dem Alter der Studienteilnehmerinnen und den Knochenmarkerkonzentrationen am Tag 0 konnten keine signifikanten Zusammenhänge herausgefunden werden. Weder bei Differenzierung zwischen den einzelnen Gruppen noch bei Betrachtung der Konzentrationen im Verlauf der Frakturheilung waren Abhängigkeiten oder Unterschiede auffällig.

6 Diskussion

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Physiologie, physiologische Chemie und Tierernährung der Universität München sollte im Rahmen dieser prospektiven Untersuchung der Verlauf biochemischer Knochenmarker während der Frakturheilung am osteoporotischen und nicht-porotischen Knochen untersucht werden. Die Teilnahme war freiwillig. Sämtliche Studienteilnehmerinnen willigten nach ausführlicher Aufklärung schriftlich ein. Aufgrund des teilweise fortgeschrittenen Alters der Patientinnen, der anfänglich häufigen Untersuchungszeitpunkten, des langen Zeitraums bei den Pilotpatientinnen und des weiten Einzugsgebietes bis in den ländlichen Bereich hinein mit schlechter Stadtanbindung mittels öffentlicher Verkehrsmittel, konnte nur ein kleiner Teil aller Patientinnen mit distaler Radiusfraktur in die Untersuchung aufgenommen werden. Daraus resultierte trotz des langen Erhebungszeitraumes ein relativ kleiner Stichprobenumfang ($n = 73$), mit dessen Hilfe jedoch erste Trends und Hinweise auf mögliche Unterschiede im Verlauf biochemischer Knochenmarker gefunden werden konnten.

Trotz der strengen Ein- und Ausschlusskriterien konnten 73 Patientinnen in dem Zeitraum von 1998 bis 2000 in die Studie aufgenommen und die Gruppen so homogen wie möglich gestalten werden. Die praemenopausale Gruppe ($n = 19$) im Alter zwischen 26 und 45 Jahren diente als Referenz, um einen Vergleich zwischen den jungen praemenopausalen und postmenopausalen Patientinnen zu erhalten. Das Altersfenster (49 – 77 Jahre) für die postmenopausalen Gruppen wurde gewählt, da sich nach dem Klimakterium erste Veränderungen der primären Osteoporose bemerkbar machen. Endokrine Erkrankungen (z. B. M. Cushing oder Hypogonadismus), welche eine sekundäre Osteoporose verursachen und damit die durch die Fraktur ausgelösten Veränderungen der Bonemarker verfälschen, schlossen die Teilnahme an der Studie strikt aus [21, 111]. Ebenso stellten Erkrankungen, die einen direkten Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben (knöchern entzündliche oder tumoröse Erkrankungen) und damit zu einer Veränderung der Knochenmarker führen, klare Aus-

schlusskriterien dar [232]. Patientinnen, die sich einer Osteoporosetherapie oder -prophylaxe unterzogen, wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen, da es durch die Substitution von Hormonen zu einer Veränderung des Gleichgewichtes zwischen Resorption und Formation kommt [56]. Da viele postmenopausale potentielle Studienteilnehmerinnen eine Osteoporoseprophylaxe betrieben schränkte dies die Teilnehmerzahl erheblich ein. Marcumarisierte Patientinnen wurden ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen, da durch den Vitamin K-Antagonismus der Mineralisationsprozess des Knochens gehemmt und damit Aussagen über das Remodeling verfälscht würden [32]. Um Überlagerungsprozesse durch eine vorausgegangene oder parallele Frakturheilung an einer zweiten Lokalisation zu vermeiden, wurden Patientinnen, die im vorausgegangenen Jahr einen Knochenbruch erlitten hatten ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen. Dieser zeitliche Sicherheitsabstand wurde gewählt, da davon ausgegangen wird, dass 24 Wochen nach Fraktur die Resorptionsmarker und nach 9 Monaten die Formationsmarker ihre Ausgangskonzentrationen wiedererlangen [122, 175].

Im Vergleich zu den osteoporotischen Patientinnen ($n = 38$) war der verhältnismäßig kleine Anteil postmenopausaler nicht-osteoporotischer Studienteilnehmerinnen ($n = 15$) auffällig. Es gestaltete sich sehr schwierig, weibliche postmenopausale nicht-osteoporotische Frauen für die Kontrollgruppe zu gewinnen, da viele potentielle postmenopausale knochengesunde Studienteilnehmerinnen mit Hormonen behandelt wurden. Trotz kleiner Fallzahl lässt sich die Effizienz und Sinnhaftigkeit dieser Therapiemethoden trefflich diskutieren. Durch dieses ungleiche Verhältnis und der geringen Fallzahl in der postmenopausalen nicht-osteoporotischen Gruppe wurde die Aussagekraft der Studie eingeschränkt. Das in der Studie gefundene Verhältnis zwischen postmenopausalen osteoporotischen und nicht-osteoporotischen Patientinnen ähnelte jedoch der Verteilung in der Gesellschaft und erklärt die starke Zunahme an Frakturen im Alter [95].

Eine zyklusabhängige Variabilität der Marker konnte in den beiden postmenopausalen Gruppen ausgeschlossen werden. In der prämenopausalen Gruppe wurden diese Abweichungen vernachlässigt.

Die Aktivitäten der Osteoblasten und Osteoklasten unterliegen tages- und jahreszeitlichen Schwankungen. Es ist nachgewiesen, dass sowohl in der Nacht, als auch in der kalten Jahreszeit der Knochenstoffwechsel aktiver ist [105, 229, 266]. Diese circadiane Variabilität spiegelt sich in den Konzentrationen der einzelnen Knochenmarker wieder. Diese jahreszeitlichen Schwankungen werden jedoch in der Literatur als vernachlässigbar beschrieben. Die Probengewinnung erfolgte daher jeweils am Morgen [161], wobei es am Tag 0 zu zeitlichen Verschiebungen kommen konnte, da das auslösende Frakturereignis in den wenigsten Fällen in den Morgenstunden stattfand. Darüberhinaus entsprach der als Tag 0 gewertete Zeitpunkt bei den operierten Patientinnen nicht dem Tag der Fraktur, sondern dem Operationstag. Eine Operation wurde in der Regel drei bis fünf Tage nach dem Unfallereignis und nach dem Abschwellen der Weichteile durchgeführt. Aus den gleichen Gründen konnte eine Nüchternheit der Studienteilnehmerinnen am Tag der Fraktur nicht garantiert werden. Obwohl alle Patientinnen eine hohe Compliance aufwiesen, konnte vor allem bei den ambulant geführten Patientinnen eine Nüchternheit bis zur Probengewinnung nicht in vollem Umfang gewährleistet werden. Mögliche Abweichungen wurden protokolliert und die Ergebnisse im Einzelfall kritisch betrachtet. Dies erklärte die erhöhten Konzentrationen von Pyridinolin, Desoxypyridinolin, Bone Sialoprotein und Calcium im Urin am Tag 0 (Abb. 5-20 bis 5-24). Im zeitlichen Abstand des Frakturereignisses bis zum Operationstag (Tag 0) hatte bereits die Resorption im Bereich der Frakturzone eingesetzt. Dies könnte die erhöhten Konzentrationen der Resorptionsmarker bei den Patientinnen mit Fraktur im Vergleich zu den Studienteilnehmerinnen der Kontrollgruppe erklären.

Neben den spezifischen Knochenmarkern wurden verschiedenen Sicherheitsparameter bestimmt. Durch Messung des C-Reaktiven-Proteins und der Leukozytenzahl wurde verhindert, dass Patientinnen mit entzündlichen

Erkrankungen bzw. einem postoperativen Infekt in die Studie aufgenommen wurden.

Eine Verfälschung der über den Urin ausgeschiedenen biochemischen Knochenmarkerkonzentrationen durch eine eingeschränkte Nierenfunktion wurde durch Ermittlung der Kreatininclearance ausgeschlossen.

Die Messwerte der im Urin bestimmten Konzentrationen wurden in Relation zu dem parallel bestimmten Kreatininwert gesetzt und damit korrigiert. Bei der Berechnung des NTx am 10. Tag kamen zwei Ausreisserwerte zustande, welche in Zusammenhang mit der geringen Fallzahl eine hohe Standardabweichung zur Folge hatte (Abb. 5-14). Dies macht deutlich, dass nicht berücksichtigte Nebenerkrankungen wie die Niereninsuffizienz eine Verfälschung der Messerte nach sich ziehen kann. Durch direkte Bestimmung der zur Zeit im Urin gemessenen Knochenmarker im Serum könnte diese Fehlerquelle ausgeschaltet werden.

Da alle Patientinnen vor und nach dem Frakturereignis nicht bettlägerig waren und die operierten Patientinnen spätestens am 1. postoperativen Tag mobilisiert wurden, konnte eine Inaktivitätsosteoporose durch Immobilisation und eine damit verbundene Verfälschung der Werte ausgeschlossen werden [186, 149].

Als weiterer Schwachpunkt könnte die Technik bzw. Durchführung der Knochendichtemessung angesehen werden. Da jedoch die Bestimmung mittels quantitativer Computertomographie immer mit dem gleichen Computertomographen erfolgte, konnten gerätespezifische Varianzen ausgeschlossen werden. Die Durchführung der Untersuchung und die Befundung erfolgten ohne Kenntnis der Studien- und Gruppenzugehörigkeit der Patientinnen. Demgegenüber war bei Studienteilnehmerinnen mit massiven osteoporotischen Veränderungen an der Wirbelsäule in Form von stattgehabten Sinterungsfrakturen bzw. degenerativen Veränderungen teilweise eine automatische Festlegung der Schnittebenen und der „Region of Interest“ (ROI) nicht möglich. Durch die unvermeidbare manuelle

Messung waren in diesen Fällen interindividuelle Unterschiede nicht auszuschließen.

Die Bestimmung der BMD mittels qCT oder DEXA zur Osteoporosediagnostik wird in der Literatur allgemein anerkannt und sowohl in der Forschung, als auch in der klinischen Praxis angewandt [117]. Man schätzt, dass die Abnahme der Knochendichte um eine Standardabweichung mit einer Risikoerhöhung von 50 bis 200 Prozent für zukünftige Frakturen einhergeht [44]. Die alleinige Messung der Knochendichte zur Diagnosestellung ist jedoch nicht ausreichend. Diese Methode trägt zwar zur quantitativen Abschätzung des Frakturrisikos bei, weist aber als allgemeine Screeningmethode eine zu niedrige Spezifität auf. Zur Evaluation gehört neben einer umfangreichen Anamnese und Erfassung von Begleiterkrankungen bzw. Risikofaktoren die Miteinbeziehung der Knochenumsatzrate [230], die sich anhand biochemischer Knochenmarker abschätzen lässt [267]. Bereits 1991 forderte Delmas die Miteinbeziehung der Knochenmarker in die Osteoporosediagnostik.

In verschiedenen Ländern werden biochemische Knochenmarker bereits als zusätzliches Kriterium zur Diagnostik der Osteoporose herangezogen. Miki et al. [162] beschreiben die Einsetzbarkeit von NTx und Desoxypyridinolin zur Überwachung der Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten und Östrogenen. In Kanada wurden 2002 die parallele Bestimmung der Knochendichte und die Messung von Knochenmarker in die Guidelines zur Diagnose und Therapie der Osteoporose aufgenommen [24]. Auch Kraenzlin [137] beschreibt Marker wie Osteocalcin und Hydroxprolin als wichtige Werkzeuge zur Osteoporosediagnose, Abschätzung des Frakturrisikos und Therapieüberwachung.

Bei einigen Patientinnen erfolgte im Rahmen einer Parallelstudie die Entnahme von Knochenbiopsien aus der Frakturzone [108]. Diese wurden mittels MicroCT morphometrisch untersucht. Mit Hilfe dieses sehr aufwendigen Untersuchungsverfahrens wurden Unterschiede in der Trabekelstruktur, -anordnung und -anzahl zwischen osteoporotischen und nichtporotischen Frakturen gefunden. Es konnten jedoch aufgrund der kleinen

Fallzahl keine statistisch belegbaren Aussagen getroffen werden. Diese Methode kann lediglich Hinweise auf die Knochenqualität zum Frakturzeitpunkt geben. Aufgrund der Invasivität der Methode durch notwendige Biopsieentnahme, ihrem hohem apparativen und finanziellen Aufwand und der fehlenden Möglichkeit einer Verlaufsbeobachtung findet die Knochenbiopsie zur Beurteilung der Frakturheilung routinemäßig keine Anwendung.

Der in der Medizin bekannte Effekt des Abfalls der Knochenmasse mit zunehmendem Alter der Patientinnen konnte auch in dieser Studie nachgewiesen werden (Korrelationskoeffizient $R = -0,552$, $p < 0,001$) (Abb. 5-3). Damit verbunden ist eine deutliche Zunahme der Frakturhäufigkeit [88]. Nicht bestätigen liessen sich die in der Literatur beschriebenen Korrelationen zwischen der Knochendichte und den Resorptionsmarkern NTx und Collagenen Crosslinks Pyridinolin und Desoxypyridinolin [160, 248], was sicherlich in der geringen Fallzahl zu begründen ist.

Der schrittweise Verlust der Knochendichte erklärt sich durch das Überwiegen der Knochenresorption gegenüber der Knochenneubildung. Dies ist insbesondere bei den postmenopausalen Frauen auffällig und charakterisiert die Erkrankung der postmenopausalen Osteoporose. Auffällig war der geringe Anteil an nicht-porotischen Frauen mit distaler Radiusfraktur bzw. die große Schwierigkeit der Rekrutierung knochengesunder postmenopausaler Patientinnen für diese Studie. Es kann durchaus postuliert werden, dass, trotz kleiner Fallzahl, fast jede Patientin mit distaler Radiusfraktur einen osteoporotischen Knochen aufweist [152]. Die Gültigkeit dieser These wird durch vorliegende epidemiologische Studien mit großen Patientenkollektiven unterstrichen [66, 172].

Zwischen dem Frakturrisiko und der Knochendichte besteht ein enger Zusammenhang [231], wobei die erhöhte Frakturinzidenz im Alter sich mit der Abnahme der Knochenmasse und auch deren Qualität erklären lässt. Die dorsal ausgedehnte Kompaktaschwäche, als auch die Spongiosa-ausdünnung lassen den Knochen bei plötzlich einwirkender Kraft leichter brechen. Dies wird als prädisponierender Faktor für eine distale Radius-

fraktur angesehen [70, 108]. Mitberücksichtigt werden muss allerdings die Tatsache, dass der ältere Mensch im Vergleich zum jungen Menschen häufiger unter internistisch-neurologischen Begleiterkrankungen leidet, die einen Sturz zur Folge haben können [223]. Trotzdem wird als typische „distale Radiusfraktur-Persönlichkeit“ die ältere „gesunde“ Dame mit erniedrigtem Knochenkalksalzgehalt aber erhaltener Aktivität und guter neuromuskulärer Funktion beschrieben [132, 141].

Bei der Auswertung des Frakturschweregrades unter Zugrundelegung der unterschiedlichen Klassifikationen lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die postmenopausalen Frauen häufiger Frakturen mit höherem Schweregrad aufwiesen, als die nicht-osteoporotischen.

Bei Betrachtung der Klassifikation nach Colles und Smith (Abb. 5-4) waren häufiger Brüche vom Typ Colles aufgetreten, was sich durch das typische Sturzereignis auf die reflektorisch nach dorsal flektierte Hand erklärt [145]. Auch die im ventralen Anteil stärkere Kortikalis ist Grund für die häufigere Abkippung des Fragments nach dorsal [164]. Die häufig komplexere Smith-Fraktur war insgesamt in allen Gruppen seltener. Es ist zu vermuten, dass die mit der Erkrankung Osteoporose einhergehenden Begleiterkrankungen und die zunehmende Immobilität Grund für den fehlenden Abstützreflex sind [100] und deshalb die meisten Frakturen dieses Typs am osteoporotischen Knochen auftraten. Rückschlüsse auf eine vorliegende Osteoporose als Frakturursache lässt die Klassifikation nach Colles und Smith nicht zu. Die klinische Relevanz dieser Einteilung ist gering. Sie wird nur für die Überlegung der osteosynthetischen Versorgung und Entscheidung zwischen palmarer oder dorsaler Plattenosteosynthese herangezogen.

Die Auswertung der Frakturaufteilung nach AO-Klassifikation (Abb. 5-5) zeigte, dass junge Patientinnen häufiger einfache Frakturen ohne Gelenkbeteiligung (A-Frakturen) erlitten. Mit zunehmendem Alter (postmenopausale Patientinnen ohne Osteoporose) wurden die Frakturen mit Gelenkbeteiligung bzw. Ausbildung einer Trümmerzone häufiger. Bei den osteoporotischen Patientinnen überwogen die Mehrfragmentfrakturen mit

Gelenkbeteiligung (A3 und C-Frakturen). Dies erklärt sich durch die erhöhte Porosität der Knochen. Beim osteoporotischen Knochen sind aufgrund der herabgesetzten Knochenmasse und damit auch der gestörten Mikroarchitektur geringere Krafteinwirkungen zum Frakturieren nötig. Durch die im Alter verminderte Elastizität kommt es zur Splitterwirkung und damit zur Anhäufung der komplexeren Frakturen, die bei den jungen Patientinnen meist die Folge von Hochrasanz-Traumen sind.

Bekannt ist, dass Klassifikationen, die zwischen mehr als drei Gruppen unterteilen, je nach Untersucher unterschiedliche Schweregradeinstufungen gleicher Frakturen erfolgen [251]. Trotzdem liessen sich bei der Klassifikation nach Frykman eine ähnliche Anhäufung osteoporotischer Frakturen in den höheren Schweregraden (Typ 6 bis 8) beobachten (Abb. 5-6). Festzuhalten bleibt, dass keine der gültigen Klassifikationen das Vorliegen eines osteoporotischen Knochens mitberücksichtigt [25]. In der Regel haben die neueren Klassifikationssysteme rein deskriptiv-morphologischen Charakter [210]. Diese Aussage wird in der vorliegenden Studie durch die teilweise diffuse Schweregradverteilung, ähnlich der Klassifikation nach Fernandez (Abb. 5-7) unterstrichen. Die Indikation zur operativen Versorgung wird bei den postmenopausalen Frauen aufgrund der höheren Gefahr des Retentionsverlustes häufiger gestellt (Abb. 5-8). Die Entwicklung einer die Erkrankung Osteoporose mitberücksichtigende Fraktуреinteilung, welche Hinweise, Empfehlungen und Entscheidungshilfen zur Therapie liefern könnte, und neben der Knochenqualität auch die Frakturstabilität beurteilt, sollte weiter verfolgt werden. Trotz in der heutigen Zeit vorliegender detaillierter Behandlungskonzepte werden immer noch ein Teil der Frakturen, insbesondere osteoporotische Knochenbrüche nicht optimal und mit schlechten Ergebnissen behandelt. Die „quality of life“ kann nur durch das Herstellen einer möglichst großen Beweglichkeit und das Wiedererlangen der groben Kraft in dem äußerst komplexen Handgelenk erreicht werden [212].

Es zeigte sich eine, je nach Resorptionsmarker, deutliche Abstufung der Konzentrationen zwischen den praemenopausalen, postmenopausalen

nicht-oporotischen und osteoporotischen Patientinnen mit distaler Radiusfraktur am Tag 0. Insbesondere die Crosslinks und NTx zeigten einen stufenweisen Aufbau, wobei bei den prämenopausalen Patientinnen die niedrigsten und bei den osteoporotischen Frauen die höchsten Werte gemessen werden konnten (Abb. 5-9, 5-11, 5-13). Dies spiegelt die erhöhte Resorptionsrate bei den osteoporotischen Patientinnen im Sinne eines gestörten Couplings und dadurch einen vorgeschädigten Knochen mit herabgesetzter Stabilität wieder. Die tendenziell höheren Konzentrationen bei den Patientinnen mit Fraktur im Vergleich zur Kontrollgruppe lassen die These zu, dass mit Hilfe der Resorptionsmarker Pyridinolin, Desoxypyridinolin und NTx eine Frakturrisikoabschätzung möglich sein muss, und dadurch frühzeitig eine suffiziente Therapie eingeleitet werden kann [30]. Jedoch waren die in dieser Studie gefundenen Unterschiede zwischen Fraktur- und Kontrollgruppe aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht signifikant und erfordern eine Validierung durch Wiederholung der Untersuchung mit einer größeren Fallzahl.

Insgesamt auffällig war, dass sowohl die Collagenen Crosslinks, als auch das NTx einen teilweise signifikanten initialen Anstieg der Konzentrationen nach Fraktur bzw. nach operativer Versorgung zeigten (Abb. 5-10, 5-12, 5-14). Ohishi et al. [175] begründeten diesen Anstieg mit einer akuten Osteonekrose während der Operation. Diese Theorie lässt sich mit den in dieser Studie gefundenen Ergebnissen untermauern, da beim Vergleich zwischen konservativer und operativer Versorgung initial höhere Konzentrationen bei den operativ behandelten Patientinnen gefunden wurden. Zu bedenken ist allerdings die zeitliche Verzögerung der Operation und Festlegung des Tag 0 im Vergleich zu den mit Gips behandelten Patientinnen und damit eine bereits eingesetzte Resorption bei den operierten Frauen [2].

Die Tatsache, dass Pyridinolin ein weniger spezifischer Marker für die Knochenresorption ist als Desoxypyridinolin, wurde in dieser Untersuchung nicht deutlich [67]. Es ist denkbar, dass der Anstieg von Pyridinolin neben der eigentlichen Knochenbruchheilung auch durch Regenerations-

vorgänge der umgebenden Weichteile mitverursacht wird [171, 175]. Es waren lediglich geringgradig deutlichere Unterschiede bei Betrachtung von Desoxypyridinolin im Verlauf auffällig (Abb. 5-12). Die am Tag 0 gefundenen Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen unterstreichen die allgemein anerkannte Eignung der Crosslinks zur Diagnostik der Osteoporose, wobei die jungen Patientinnen teilweise signifikant niedrigere Konzentrationen ($p < 0,001$) und die osteoporotischen Frauen die höchsten Werte aufwiesen.

Der Verlauf der Crosslinks spiegelte die Entzündungs- und Resorptionsphase der Knochenbrücheilung wieder. Bereits am 2. Tag nach Frakturereignis, bzw. nach operativer Versorgung kam es zu einem deutlichen Anstieg der Konzentrationen innerhalb aller Gruppen mit einem Abfall der Werte ab dem 4. Tag beim Desoxypyridinolin und 10. Tag beim Pyridinolin. Der zeitliche Versatz kann durch die bereits beschriebene höhere Spezifität des Desoxypyridinolins bedingt sein, wobei die Heilung des umgebenen Weichteilmantels den verzögerten Anstieg des Pyridinolins verursachen kann [175]. Die deutlichsten Anstiege und Abfälle konnten bei den prämenopausalen Frauen gefunden werden. Dies lässt den Schluss zu, dass bei postmenopausalen Frauen und insbesondere bei osteoporotischen Patientinnen die Potenz der Knochenheilung durch ein gestörtes Coupling bzw. einer ohnehin erhöhten Knochenstoffwechselsituation beeinträchtigt ist. Hier stellt sich die Frage, ob lediglich die Funktion der einzelnen neu differenzierten Osteoklasten erniedrigt oder die Quantität der resorbierenden Zellen beim osteoporotischen Knochen vermindert ist. Weiterhin lässt sich postulieren, dass aufgrund der verminderten Knochenmasse auch weniger Knochenmaterial aus der Frakturzone resorbiert werden muss.

Dass es bei den osteoporotischen Frauen auch zu einem Anstieg der Crosslinks, wenn auch in einem geringeren Maße als bei den nicht-osteoporotischen Frauen kommt, belegt die Fähigkeit des Knochens zur Frakturheilung trotz Vorliegen einer Osteoporose. Die in dieser Studie ge-

fundenen Verläufe der Crosslinks decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien [3, 89].

Ebenso wie bei den Collagenen Crosslinks war eine Konzentrationsstaffelung des NTx bei den verschiedenen Hauptgruppen auffällig (Abb. 5-13). Analog zu Pyridinolin und Desoxypyridinolin lassen sich die oben genannten Aussagen und Thesen auf den Knochenmarker NTx anwenden. Dies wird durch die allgemeine Anerkennung der Gültigkeit des Markers in der Osteoporosediagnostik unterstrichen. De la Piedra et al. [45] fanden ebenfalls erhöhte NTx-Konzentrationen bei Patienten mit Osteoporose. Dies erklärt sich durch den bereits beschriebenen erhöhten Knochenabbau bei der Osteoporose. Während bei den Crosslinks bereits am 2. Tag ein deutlicher Konzentrationsanstieg zu beobachten war, konnten beim NTx erst ab dem 4. Tag ein erhöhter Wert im Urin nachgewiesen werden (Abb. 5-13). Es ist zu vermuten, dass diese zeitliche Verzögerung durch die initiale Entzündungsphase bedingt ist. Der weitere Verlauf entsprach dem der Crosslinks. Auch NTx zeigte in allen Gruppen einen Anstieg bis zum 10. Tag, was die Inflammations- und Resorptionsphase der Knochenbruchheilung widerspiegelt.

Inwiefern NTx als Risikomarker für das Erleiden einer Fraktur einsetzbar ist konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Tendenziell liessen sich allerdings bei den postmenopausalen Patientinnen mit Fraktur höhere Ausgangswerte messen als bei den Kontrollfrauen der gleichen Gruppe. Lediglich bei den praemenopausalen Frauen war dieser Trend nicht zu beobachten. Diesen Unterschied als Indikator für eine erhöhte Frakturanfälligkeit zu deuten bleibt hypothetisch. Auffällig ist jedoch, dass bei den Crosslinks ähnliche Tendenzen zu beobachten waren, wobei Desoxypyridinolin diesen Unterschied lediglich bei den osteoporotischen Frauen aufwies. Unumstritten bleibt, dass NTx aufgrund seiner hohen renalen Clearance und fehlenden Proteinbindung ein schneller Marker für die osteoklastäre Aktivität ist [37].

Sowohl am Tag 0 als auch im weiteren Verlauf der Knochenbruchheilung konnten keine Unterschiede der Calicumkonzentration im Serum gefunden

werden (Abb. 5-13). Es zeigte sich das Bild einer Homöostase. Es ist anzunehmen, dass die Menge durch die Fraktur freigesetzten Calciums zu klein ist, um Änderungen im Serumcalciumspiegel hervorzurufen und die körpereigenen Calcium-Regulationsmechanismen einen vermehrten Anfall kompensieren. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Mallmin et al. [152]. In anderen Studien konnte ein signifikanter Anstieg von Calcium im Serum innerhalb von 2 Wochen nach Erleiden einer Schenkelhalsfraktur mit einem Tiefpunkt am 3. Tag gefunden werden [171]. Hier bleibt zu diskutieren, ob die größere Frakturfläche einer Schenkelhalsfraktur im Gegensatz zu der kleineren Fläche bei einer distalen Radiusfraktur mit einer höheren Calciumausschüttung korreliert, und so die Regulationsmechanismen eine Homöostase nicht mehr aufrecht erhalten können.

Bei Betrachtung der Patientinnen mit Fraktur fällt in den beiden postmenopausalen Gruppen im Vergleich zu den prämenopausalen Patientinnen eine höhere Calciumkonzentration im Urin auf (Abb. 5-17). Dies könnte durch den erhöhten bone-turnover bei den postmenopausalen Patientinnen bedingt sein. Im Gegensatz zu den Serumkonzentrationen lässt sich beim Calcium im Urin ein tendenzieller Anstieg bis zum 2. bzw. 4. Tag dokumentieren (Abb. 5-18). Es ist zu vermuten, dass dieser Anstieg durch die bereits am 2. Tag nach Trauma einsetzende Resorption, verursacht durch im Frakturhämathom differenzierte Osteoklasten, bedingt ist [150]. Mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung kommt es dann zu einer vermehrten Ausscheidung von Calcium über die Niere. Der Anstieg nach dem 10. Tag lässt sich allerdings mit dieser Theorie nicht erklären. Auffällig ist jedoch der im Vergleich zu den mit Gips behandelten Patientinnen deutliche Abfall der Calciumkonzentration im Urin ab dem 10. Tag bei den osteosynthetisch versorgten Frakturen. Es lässt sich diskutieren, ob durch die erhöhte Stabilität einer Osteosynthese Mikrobewegungen, wie sie bei der Gipsbehandlung auftreten, vermieden werden und so die Resorption vermindert und die einzelnen Phasen der Frakturheilung deutlicher abgegrenzt werden.

Trotz dieser tendenziellen Ergebnisse bleibt es fraglich, ob Calcium im Urin als Marker zur Beurteilung der Knochenbruchheilung geeignet ist [138]. Hierfür sind größere Studienkollektive nötig.

Bei Betrachtung der übrigen Marker im Verlauf, unterschieden zwischen operativer und konservativer Versorgung, ließ sich sowohl bei den Cross-links, als auch beim NTx zunächst ein gemeinsamer Anstieg der Konzentrationen bis zum 10. bis 14. Tag beobachten (Abb. 5-29 bis 5-31). Im weiteren Verlauf sanken die Marker bei den operativ versorgten Patientinnen bis auf die Konzentrationen der Kontrollpatientinnen ab, wo hingegen bei den konservativ behandelten Frauen weiter erhöhte oder steigende Werte messbar waren. Wie bereits oben beschrieben, kann dies durch die höhere Stabilität der Osteosynthese bedingt sein, so dass Mikrobewegungen, die eine ständige Resorption unterhalten, vermieden werden. Allerdings lässt diese Beobachtung und Feststellung keine Rückschlüsse auf die Qualität der Knochenbruchheilung zu und hat lediglich deskriptiven Charakter.

In der Literatur finden sich bisher keine Angaben über den Verlauf von Bone Sialoprotein während der Frakturheilung einer distalen Radiusfraktur. Störk [242] konnte signifikante Zusammenhänge zwischen einer Hormonersatztherapie und der BSP-Konzentration nachweisen und beschrieb diesen Marker als geeignet zur Überwachung der Osteoporosetherapie. Eine direkte Zuordnung zur Knochenresorption oder -formation war nicht möglich, wobei allerdings ein enger Zusammenhang sowohl mit den Formations- als auch Resorptionsmarkern bestand. Seibel und Raue [228] schlossen aus ihren Beobachtungen an Patienten mit endokrinen und malignen Knochenerkrankungen auf eine enge Verknüpfung zwischen BSP und der Knochenresorption. Diese Zusammenhänge ließen sich, korrelierend zu den Ergebnissen von Withold und Mitarbeiter [265], in der vorliegenden Studie nicht belegen. Die in anderen Studien gefundenen eindeutigen Konzentrationsunterschiede zwischen prae- und postmenopausalen Frauen liessen sich nur in Tendenzen darstellen, wobei die osteoporotischen Frauen die höchsten und die praemenopausalen Frauen die nied-

rigsten BSP-Konzentrationen aufwiesen (Abb. 5-15). Während der Frakturheilung konnten in der osteoporotischen Gruppe keine Verlaufsunterschiede gefunden werden (Abb. 5-16). Die prämenopausalen Frauen zeigten einen tendenziellen Anstieg der BSP-Konzentrationen bis zum 10. Tag, ähnlich dem Verlauf der Crosslinks und des NTx. Dieser Anstieg war in der postmenopausalen nicht-osteoporotischen Gruppe weniger deutlich ausgebildet. Hier kann die Hypothese aufgestellt werden, dass bei einem intakten Coupling BSP durch seinen Anstieg die Resorptionsphase widerspiegelt. Bei Betrachtung der BSP-Konzentrationen bei Patientinnen mit verschiedener Therapie waren keinerlei Zusammenhänge oder Verlaufsunterschiede erkennbar. Zur Beurteilung und Zuordnung des BSP zur Knochenformation oder -resorption sind sicherlich weitere Studien nötig. Ob sich dieser Marker generell zur Beurteilung der Knochenbruchheilung eignet, bleibt danach zu beantworten.

Wie zu erwarten korrelierten die drei Resorptionsmarker Pyridinolin, Desoxypyridinolin und NTx bis zum 14. Tag signifikant positiv ($p < 0,01$) miteinander (Tab 5-3, Abb. 5-26 bis 5-28). Trotz der höheren Spezifität von Desoxypyridinolin für das Knochengewebe sind Pyridinolin und Desoxypyridinolin biochemisch gleichartige Substanzen, welche die Resorption von Knochengewebe nahezu identisch darstellen [10, 68]. Dies deckt sich mit den in anderen Studien gefundenen Ergebnissen und unterstreicht die Eignung der Crosslinks zur Beurteilung der Knochenresorption und damit ihren Einsatz in der Diagnostik und Therapieüberwachung der Osteoporose [50, 249, 235]. Auch der in der Literatur bereits beschriebene Zusammenhang zwischen den Collagenen Crosslinks und NTx konnte in dieser Studie bestätigt werden [10]. Ab dem 14. Tag war diese positive Korrelation zwischen Crosslinks und NTx allerdings nicht mehr zu verifizieren. Dies erklärt sich durch die geringe Patientenzahl in den Pilotgruppen, wobei sich der Zusammenhang zwischen Pyridinolin und Desoxypyridinolin jedoch bis zum 42. Tag fortsetzte. Die fehlenden Zusammenhänge der restlichen Marker Bone Sialoprotein und Calcium stellt deren Einsetzbarkeit als Instrumentarium zur Beurteilung der Knochenbruchheilung in Frage. Die in der Literatur beschriebene Korrelation zwischen NTx, Pyridinolin

und Desoxypyridinolin mit dem Alter und der Knochendichte konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden [160, 248]. Grund dafür ist sicherlich die geringe Fallzahl. Anzumerken ist, dass es bis heute keine einheitlichen Validierungen und Analyseverfahren gibt, so dass unterschiedliche Aussagen bezüglich der Zusammenhänge zwischen Alter, Knochendichte und Knochenmarker existieren [192].

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen aufgrund des relativ kleinen Patientenkollektivs hauptsächlich einen Trendcharakter und weisen wenige signifikante Unterschiede auf. Eine weitere Ursache für die fehlende statistische Untermauerung der Ergebnisse ist der kurze Beobachtungszeitraum von 14 Tagen, bzw. 6 Wochen bei den Pilotpatientinnen. Dieser Zeitraum wurde primär gewählt, da innerhalb der ersten 2 Wochen nach den Frakturereignis, im Rahmen der Entzündungs und Reparationsphase, die stärksten Reaktionen der biochemischen Resorptionsmarker zu erwarten waren. Weiterhin interessierte das Verhalten der Marker nach Abschluss der Resorptionsphase, weshalb eine kleine Pilotgruppe über insgesamt 6 Wochen beobachtet wurde. Die in der Literatur beschriebene große Variabilität der biochemischen Knochenmarker spiegelt sich insbesondere bei Betrachtung der Einzelwerte und den auffällig großen Standardabweichungen in dieser Studie wieder. Es konnte deutlich nachgewiesen werden, dass nicht nur die Gesamtstoffwechsellage des Knochens mit Hilfe biochemischer Knochenmarker untersucht und dargestellt werden kann. Auch lokale Ereignisse wie eine Fraktur haben Auswirkungen auf die Konzentration der Bonemarker und lassen Rückschlüsse auf die einzelnen Phasen der Frakturheilung zu. Die Forschung konzentriert sich zurzeit auf die Entwicklung von Risikoscores, um frakturgefährdete Patienten in einem Screeningverfahren zu erfassen und rechtzeitig zu therapieren [29, 92, 256]. Dabei werden umso mehr Daten benötigt, je unklarer sich die Verhältnisse darstellen, wobei aus einer alleinigen und einmaligen Bestimmung der biochemischen Knochenmarker aufgrund der intra- und interindividuellen Schwankungen zurzeit keine diagnostischen oder therapeutischen Konsequenzen gezogen werden dürfen [230]. Biochemische Knochenmarker erlauben jedoch einen Einblick in den Knochenstoffwech-

sel [15]. Demgegenüber ist der Verlauf der Marker während der Frakturheilung des osteoporotischen Knochens nur ungenügend erforscht und die vorhandenen Studien nicht direkt vergleichbar, so dass bis heute keine einheitliche Meinung über die Anwendbarkeit und Einsatzfähigkeit dieser laborklinischen Untersuchung herrscht.

Ziel dieser prospektiven Studie war es, biochemische Knochenresorptionsmarker auf ihre Funktion und Zuverlässigkeit als nicht-invasives und kostengünstiges Verfahren nicht nur zur primären Osteoporosediagnostik, sondern auch zur Beurteilung des Verlaufs der Knochenbruchheilung, insbesondere beim osteoporotischen Knochen zu untersuchen. Es konnte trotz des kleinen Patientenkollektivs gezeigt werden, dass Bonemarker nicht nur zur Früherkennung von Knochenstoffwechselerkrankungen herangezogen, sondern durch sie auch die verschiedenen Phasen der Knochenbruchheilung beurteilt werden können und Aussagen über die Qualität und den Fortschritt des Heilungsverlaufs möglich sind. Mit dieser laborchemischen Darstellung des Knochenstoffwechsels soll dem behandelnden Arzt neben der radiologischen Diagnostik ein zusätzliches Werkzeug an die Hand gegeben werden, um Entscheidungshilfen bei der Wahl der Behandlungsmethode zu haben, Risiken und Komplikationen frühzeitig zu erkennen und den Einsatz strahlenbelastender Röntgenuntersuchung zu reduzieren. Ein völliger Verzicht auf die im Verlauf durchzuführende radiologische Diagnostik wird aus forensischen Gründen auch in der Zukunft nicht möglich sein.

Osteoporotische Frakturen, die eine erhöhte Mortalität zur Folge haben, müssen verhindert werden [114]. Dies ist nur durch frühzeitiges Erkennen des interindividuellen Osteoporoserisikos und zeitgerechte risikoadaptierte Therapie möglich [230]. Es ist belegt, dass mit Hilfe von biochemischen Knochenmarkern Änderungen des Knochenstoffwechsels dargestellt werden können, bevor sichtbare Änderungen der Knochendichte auffällig werden [36]. Durch getrennte Betrachtung der Knochenformation und -resorption mit Hilfe der Formations- und Resorptionsmarker ist das Erkennen eines Uncouplings, und damit die Unterscheidung zwischen „high“-

und „lowturnover“ Osteoporose möglich. Die Kombination der laborchemischen Parameter in Form von biochemischen Knochenresorptions- und Formationsmarkern mit den radiologischen Untersuchungen ermöglicht eine zuverlässige Osteoporosedagnostik bzw. Screening. Im Sinne des einzelnen Patienten als auch unter Berücksichtigung der sozioökonomischen Folgen ist es weiterhin die Aufgabe der Medizin, einen osteoporotischen Knochenbruch bestmöglich zu behandeln. Dabei sollte das „Outcome“ der Behandlung größte Beachtung finden. Der Einsatz biochemischer Knochenmarker könnte einen erheblichen Teil dazu beitragen. Bisher gibt es jedoch nur wenige Publikationen, die Aufschluss über den Heilungsverlauf des osteoporotischen Knochens geben.

Fehlende Standards in der Bestimmung der biochemischen Knochenmarker, unterschiedliche Analysemethoden und differierende Validitätskontrollen der Test-Kits schränken ihren Einsatz im klinischen Alltag noch ein. Die Fachwelt fordert die Entwicklung von Standards, um dieses neue Diagnostikum für den Patienten nutzbar zu machen [14, 192].

Viele Fragen, wie z. B. der Einfluss von Hormonersatztherapien auf die Knochenbruchheilung und damit auch auf die Konzentration der Knochenmarker, stehen offen und müssen in weiteren Studien untersucht und beantwortet werden [85].

7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird der Verlauf biochemischer Resorptionsmarker am osteoporotischen und nicht-osteoporotischen Knochen im Verlauf der Frakturheilung bei distalen Radiusfrakturen untersucht. Dabei sind der Schweregrad und die Therapie der Fraktur mit berücksichtigt. Ziel war es, Erkenntnisse über die Einsetzbarkeit bekannter und neuer biochemischer Marker zur Beurteilung der Frakturheilung zu sammeln und neue diagnostische Methoden zu entwickeln.

Es wurden 44 Patientinnen mit distaler Radiusfraktur und 29 Kontrollpatientinnen, eingeteilt in 3 Hauptgruppen (praemenopausale, postmenopausale nicht-osteoporotische und osteoporotische Patientinnen) in die prospektive Studie aufgenommen. Die Diagnose „Osteoporose“ erfolgte durch Messung der Knochendichte an der Wirbelsäule mit Hilfe der quantitative Computertomographie. Im Verlauf der Frakturheilung wurden am Tag des Frakturereignisses bzw. am Operationstag, sowie am 2., 4., 10. und 14. Tag die Knochenmarker Pyridinolin (PYD), Desoxypyridinolin (DPD), das quervernetzte aminoterminele Telopeptid (NTx), das Bone Sialoprotein (BSP) und Calcium (Ca) bestimmt. Bei einer kleinen Pilotgruppe (n = 11) wurde die Messung nach dem 14. Tag einmal wöchentlich bis zum 42. Tag fortgeführt. Sämtliche Frakturen wurden nach Colles-Smith, AO, Frykmen, Fernandez und Melone klassifiziert.

Bei Betrachtung der Frakturklassifikation war auffällig, dass bei Patientinnen mit Osteoporose häufiger Frakturen höherer Klassifikation vorlagen als bei den nicht-osteoporotischen und praemenopausalen Patientinnen, was durch die reduzierte Knochenmasse und verminderten Knochenqualität bedingt sein könnte. Keine der Einteilungen berücksichtigte die Erkrankung Osteoporose.

Sowohl bei den Collagen-Crosslinks, als auch beim NTx konnten am Tag der Fraktur deutliche, teilweise signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) zwischen praemenopausalen, postmenopausalen osteoporotischen und nicht-osteoporotischen Frauen gefunden werden, wobei die niedrigsten

Konzentrationen bei den jungen Frauen und die höchsten Konzentrationen bei den osteoporotischen Frauen messbar waren. Im Verlauf stiegen in allen Gruppen alle drei Marker bis zum 10. bzw. 14. Tag an, wobei die Konzentrationsunterschiede zwischen den Gruppen weitgehend unverändert blieben. Diese Tendenzen und Unterschiede waren bei dem Bone Sialoprotein, bzw. beim Calcium im Urin weniger deutlich bis nicht nachvollziehbar. Die Untersuchung vom Calcium im Serum ergab das Bild einer Homöostase.

Weiterhin auffällig war, dass insbesondere bei den osteoporotischen Studienteilnehmerinnen am Tag 0 tendenziell höhere Werte von PYD, DPD, NTx und Calcium bei den Patientinnen mit distaler Radiusfraktur vorlagen als bei den Kontrollpatientinnen der gleichen Gruppe, was auf eine Prädisposition, eine Fraktur zu erleiden, schliessen lässt. Während der Frakturheilung waren die Resorptionsmarker PYD, DPD, NTx und Calcium zunächst bei den operierten Patientinnen höher als bei den konservativ behandelten Patientinnen, wobei sich bei den osteosynthetisch versorgten Frauen die Werte schneller normalisierten und die im Gips behandelten Frakturen über längere Zeit erhöhte Konzentrationen aufwiesen. Hier lässt sich eine höhere Stabilität und ungestörtere Knochenbruchheilung bei den osteosynthetisch versorgten Frakturen diskutieren.

PYD, DPD und NTx zeigten, wie erwartet, sowohl am Tag 0, als auch im Verlauf signifikante Korrelationen untereinander.

Trotz der geringen Fallzahl war es möglich, Trends und teilweise signifikante Zusammenhänge und Unterschiede im Verlauf der Frakturheilung von osteoporotischem und nicht-osteoporotischem Knochen darzustellen. Um die Relevanz der biochemischen Marker zur Diagnostik, Beurteilung von Frakturen und deren Heilungsverlauf heranzuziehen sind weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven zwingend notwendig. Biochemische Knochenmarker und ihre einfache, nicht-invasive Bestimmungsmöglichkeit in Blut und Urin scheinen zukunftsreich bei der Entwicklung und Optimierung neuer Diagnostik- und Therapiemethoden osteoporotischer Frakturen zu sein.

8 Summary

In this study the development of biochemical resorption markers of osteoporotic and non-osteoporotic bones during fracture healing of distal radial fractures is investigated. The severity code and therapy of the fracture are taken into consideration. It was the aim to collect new knowledge about the applicability of known and new biochemical markers for the evaluation of fracture healing and to develop new diagnostic methods.

44 female patients with distal radial fractures and 29 female control patients divided into 3 main groups (premenopausal, postmenopausal non-osteoporotic and osteoporotic patients), were included in this prospective study. The diagnosis of osteoporosis was made by measuring the bone density at the spinal column by means of quantitative computer tomography. In the procedure of fracture healing the bone marker Pyridinolin (PYD), Desoxypyridinolin (DPD), the N-telopeptides (NTx), the Bone Sialoprotein (BSP) and Calcium (Ca) were determined on the day of the fracture or operation and as well on the 2nd, 4th, 10th, and 14th day. At a small pilot group (n = 11) the measuring was continued once a week until the 42nd day. All fractures were classified after Colles-Smith, AO, Frykmen, Fernandez, and Melone.

Looking at the fracture classification it was striking that patients with osteoporosis more often had fractures of higher classification than non-osteoporotic and premenopausal patients. The reasons for this higher classification may be reduced bone quantity and low quality. None of the classifications considered the disease of osteoporosis.

As well at the Collagen-Crosslinks, as at the NTx partly significant differences between premenopausal, postmenopausal osteoporotic and non-osteoporotic women were found at the day of the fracture, where the lowest concentration was measurable at the young women and the highest concentration at the osteoporotic women. During the development all 3 markers rose until the 10th or rather the 14th day in all groups, but the differences in concentration between the groups stayed unchanged. These

tendencies and differences were not comprehensible at the Bone Sialoprotein. At the calcium concentration in the urine they were less clear to absolutely not comprehensible. Looking at the result of the investigation of the calcium in the serum it was significant that there were no differences of calcium concentration of all patients. Furthermore striking was that especially for the osteoporotic study participants on day 0 the results of PYD, DPD, NTx, and Calcium tended to be higher for patients with distal radial fracture than for patients without fracture in the same group. This leads to the assumption of a predisposition of getting a fracture. During fracture healing the resorption markers PYD, DPD, NTx, and Calcium for operated patients were higher than for conservative treated patients. The results of the osteosynthetically treated patients normalized faster and the fractures treated with plaster casts showed increased concentrations over a longer period of time. Here are higher stability and steady fracture healing of osteosynthetically treated fractures can be discussed.

PYP, DPD, and NTx showed as expected as well on day 0 as during the healing process significant correlations among one another.

In spite of the low number of patients it was possible to show trends and partially significant connections and differences during the process of fracture healing of osteoporotic and non-osteoporotic bones. To include the relevance of biochemical markers for diagnostics, analysis of fractures and their healing process, further studies with bigger collectives of patients are necessary.

Biochemical bone-markers and their simple, non-invasive possibility of determination in blood and urine seem to be helpful for the development and improvement of new diagnosis and therapy methods of osteoporotic fractures in the future.

9 Literaturverzeichnis

1. Abendroth K., Abendroth B. (1985)
Pathophysiologie und Epidemiologie der Osteoporose.
Z ärztl Fortbild 89: 5-11
2. Akesson K., Vergnaud P., Gineyts E., Delmas P. D., Obrant K. J. (1993)
Impairment of bone turnover in elderly women with hip fracture.
Calcif Tissue Int 53: 162-9
3. Akesson K., Vergnaud P., Delmas P. D., Obrant K. J. (1995)
Serum osteocalcin increases during fracture healing in elderly women with hip fracture.
Bone 16: 427-30
4. Ashton B. A., Allen T. D., Howlett C. R., Eagesom C. C., Hattori A., Owen M. (1980)
Formation of bone and cartilage by marrow stromal cells in diffusion chambers in vivo.
Clin Orthop 151: 294-307
5. Augat P., Fuerst T., Genant H. K. (1998)
Quantitative Bone Mineral Assessment at the forearm: A review.
Osteoporos Int 8: 299-310
6. Baron R., Vignery A., Horowitz M. (1984)
Lymphocytes, macrophages and the regulation of bone remodeling.
In Peck, W. A.
Bone and Mineral Research, Annual 2 Elsevier, Amsterdam 175-243
7. Beck T. J., Ruff C. B., Bissessur K. (1993)
Age-related changes in female femoral neck geometry: implications for bone strength.
Calcif Tissue Int 53: 41-6
8. Bell N. H. (1995)
Vitamin D metabolism, aging, and bone loss.
J Clin Endocrinol Metab 80: 1051
9. Bianco P., Fisher L. W., Young M. F., Termine J. D., Robey P. G. (1991)
Expression of bone sialoprotein (BSP) in developing human tissues.
Calcif Tissue Int 49: 421-6

10. Bikle D. D. (1997)
Biochemical markers in the assessment of bone disease.
Am J Med 103: 427-36
11. Birkenhäger-Fränkell D. H., Courpron P., Lips P., Meunier P. J. (1984)
Age-related decrease of mean wall thickness: diminished formation or diminished resorption?
Calcif Tissue Int 36 [Suppl 2]: 53
12. Birner H., Wehr U., Rambeck W. A. (1996)
Correlation of Alkaline phosphatase and PTH in the serum of ovariectomized rats.
Osteoporos Int 6: 97
13. Black D., Duncan A., Robins S. P. (1988)
Quantitative analysis of the pyridinium crosslinks of collagen in urine using ion-paired reversed-phase high-performance liquid chromatography.
Anal Biochem 169: 197-203
14. Blumsohn A., Eastell R. (1997)
The performance and utility of biochemical markers of bone turnover: do we know enough to use them in clinical practice?
Ann Clin Biochem 43: 449-59
15. Bollen A.-M., Kiyak H. A., Eyre D. R. (1997)
Longitudinal evaluation of a bone resorption marker in elderly subjects.
Osteoporosis Int 7: 544-9
16. Böhler L. (1963)
Die Technik der Knochenbruchbehandlung
12.-13. Aufl. Maudrich, Wien
17. Bonjour J.-B., Burckhardt P., Dambacher M., Kraenzlin M. E., Wimpfheimer C. (1997)
Epidemiologie der Osteoporose.
Schweiz Med Wochenschr 127: 659-67
18. Boonen S., Broos P., Dequeker J. (1996)
Age-related factors in the pathogenesis of senile (typ II) femoral neck fractures.
Am J Orthop 25: 198-204

19. Boonen S., Aerssens J., Dequeker J., Nicholson P., Cheng X., Lowet G., Verbeke G., Bouillon R. (1997)
Age-associated decline in human femoral neck cortical and trabecular content of insulin-like growth factor I: potential implications for age-related (type II) osteoporotic fracture occurrence.
Calcif Tissue Int 61: 173-8
20. Bottomley J. (1998)
Age-related bone health and pathophysiology of osteoporosis.
Orthop Phys Ther Clin North Am 7: 117-33
21. Boyle I. T. (1993)
Secondary osteoporosis.
Bailliers Clin Rheumatol 7: 515-34
22. Brighton C. T., Krebs A. G. (1972)
Oxygen tension of healing fractures in the rabbit.
J Bone Joint Surg Am 54: 323-32
23. Brock K., Reid J., Fraser D. (1997)
Effect of type of accommodation on the Vitamin D status of the elderly in Sydney, Australia.
Vitamin D: chemistry, biology and clinical applications of the steroid hormone - proceedings of the Tenth Workshop on Vitamin D, Strasbourg, France (ed.: Norman, A. W., Bouillon, R., Thomasset, M.)
University of California, Riverside 885-6
24. Brown J. P., Josse R.G. (2002)
Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada.
Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada
25. Brug E., Joosten U., Püllen M. (2000)
Brüche am distalen Unterarm – Welche Therapie ist wann indiziert?
Orthopäde 29: 318-26
26. Burlina A., Rubin D., Secchiero S., Sciacovelli L., Zaninotto M., Plebani M. (1994)
Monitoring skeletal cancer metastases with the bone isoenzyme of tissue unspecific alkaline phosphatase.
Clin Chim Acta 226: 151-8
27. Burr D. B., Schaffler M. B., Yang K. H., Kisch V. L., Wu D. D., Blaha J. D., Radin E. L. (1989)
Role of mechanical and biological factors in the differentiation of woven bone.
Trans Orthop Res Soc 14: 287

28. Burr D. B., Martin R. B. (1989)
Errors in bone remodeling- Toward a unified theory of metabolic bone disease.
Am J Anatomy 186: 186-216
29. Cadarette S. M., Jaglal S. B., Murray T. M. (1999)
Validation of the simple calculated osteoporosis risk estimation (SCORE) for patient selection for bone densitometry.
Osteoporos Int 10: 85-90
30. Campusano C., Lopez J. M., Gonzalez G., Rojas A., Arteaga E., Rodriguez J. (1993)
Biochemical markers of bone remodeling and bone density in healthy postmenopausal woman.
Rev Med Chil 121: 1000-5
31. Cann C. E., Genant H. K. (1980)
Precise measurement of vertebral mineral content using computed tomography.
J Com Ass Tomogr 4: 493-500
32. Carabello P. J., Heit J. A., Atkinson E. J. Silverstein M. D., O'Fallon W. M., Castro M. R., Melton L. J. 3rd (1999)
Long-term use of anticoagulants and the risk of fracture.
Arch Intern Med 159: 1750-6
33. Carlstrom K., Stege R., Henriksson P., Grande M., Gunnarsson P. O., Pousette A. (1997)
Possible bone-preserving capacity of high-dose intramuscular depot estrogen as compared to orchidectomy in the treatment of patients with prostatic carcinoma.
Prostate 31: 193-197
34. Chen J. K., Shapiro H. S., Wrana J. L., Reimers S., Heersche J. N., Sodek J. (1991)
Localization of bone sialoprotein (BSP) expression to sites of mineralized tissue formation in fetal rat tissues by in situ hybridization.
Matrix 11: 133-43
35. Chenu C., Delmas P. D. (1992)
Platelets contribute to circulating levels of bone sialoprotein in human.
J Bone Miner Res 7: 47-54
36. Christenson R. H. (1997)
Biochemical markers of bone metabolism: an overview.
Clin Biochem 30: 573-93

37. Clemens J. D., Herrick M. V., Singer F. R., Eyre D. R. (1997)
Evidence that serum NTx (collagen-type I N-telopeptides) can act as an immunochemical marker of bone resorption.
Clin Chem 43: 2053-63
38. Cole R. J., Bindra R. R., Evanoff B. A., Gilula L. A., Yamaguchi K., Gelberman R. H. (1997)
Radiographic evaluation of osseous displacement following intra-articular fractures of the distal radius: reliability of plain radiography versus computed tomography.
J Hand Surg Am 22: 792-800
39. Colles A. (1814)
On the fracture of the carpal extremity of radius.
Edinburgh Med Surg J 10: 182-6
40. Colwell A., Russell R. G., Eastell R. (1993)
Factors affecting the assay of urinary 3-hydroxy pyridinium crosslinks of collagen as markers of bone resorption.
Eur J Clin Invest 23: 341-9
41. Comité d'action concertée – Biomedical Engineering (CO-MAC-BME, Proj. Nr. MR4-CT91-0359) (1990)
Quantitative Assessment of Osteoporosis, Arbeitsbuch, Workshop Leuven: Belgien 11.-12. Oktober 1990
42. Consensus-Development-Conference (1993)
Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis.
Am J Med 94: 646-50
43. Cortet B., Dubois P., Boutry N., Bourel P., Cotten A., Marchandise X. (1999)
Image Analysis of Distal Radius Trabecular Network Using Computed Tomography.
Osteoporos Int 9: 410-9
44. Cummings S, Black D., Nevitt M. (1993)
Bone density at various sites for prediction of hip fractures.
Lancet 341: 72-4
45. De la Piedra C., Traba M. L., Dominguez Cabrera C., Sosa Henriquez M. (1997)
New biochemical markers of bone resorption in the study of postmenopausal osteoporosis.
Clin Chem Acta 265: 225-34

46. Delling G., Schulz A. (1973)
Beziehung zwischen Knochenzell- „Aktivität“ und altersbedingtem Verlust an Knochenmasse.
Verh Dtsch Ges Pathol 57: 391
47. Delling G., Hahn M., Vogel M. (1993)
Pathophysiologie der Osteoporose.
Radiologe 33: 433-8
48. Delmas P. D. (1990)
Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic bone disease.
Endocrinol Metab Clin North Am 19(1): 1–18
49. Delmas P. D., Schlemmer A., Gineyts E., Riis B., Christiansen C. (1991a)
Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis.
J Bone Miner Res 6: 639-44
50. Delmas P.D. (1991)
What do we know about biochemical bone markers?
Baillieres Clin Obstet Gynaecol 5: 817-30
51. Dempster D. W., Lindsay R. (1993)
Pathogenesis of osteoporosis.
Lancet 341: 797-801
52. Dodds R. A., Emery R. J. H., Klenerman L., Chayen J., Bitensky L. (1989)
Comparative metabolic enzymatic activity in trabecular as against cortical osteoblasts.
Bone 10: 251-4
53. Dominguez J. H., Mundy G. R. (1980)
Monocytes mediate osteoclastic bone resorption by prostaglandin production.
Calcif Tissue Int 31: 29-34
54. Dorobisz H. (1978)
Bedeutung der Pseudarthrose des Processus styloideus ulnae für die Beschwerden nach Radiusfraktur loco classico.
Diss Basel (zit. N. Pfeiffer K. M. 1987)
55. Doty S. B. (1981)
Morphological evidence of gap junctions between bone cells.
Calcif Tissue Int 33: 509-12.

56. Duda R. J. jr., O'Brien J. F., Katzmann J. A., Peterson J. M., Mann K. G., Riggs B. L. (1988)
Concurrent assays of circulating bone GLA-protein and bone alkaline phosphatase: effects of sex, age and metabolic disease.
J Clin Endocrinol Metab 66: 951-7
57. Earnshaw S. A., Cawte S. A., Worley A., Hosking D. J. (1998)
Colles´Fracture of the Wrist as an Indicator of Underlying Osteoporosis in Postmenopausal Woman: A Prospective Study of Bone Mineral Density and Turnover Rate.
Osteoporos Int 8: 53-60
58. Ebeling P. R., Yergey A. L., Vieira N. E., Burritt M. F., O'Fallon W. M., Kumar R., Riggs B. L. (1994)
Influence of age on effects of endogenous 1,25 dihydroxyvitamin D on calciumabsorption in normal woman.
Calcif Tissue Int 55: 330-4
59. Edelmann-Stergiou K. (2000)
Biochemische Knochenstoffwechselmarker prae- und postmenopausaler Frauen mit distalen Radiusfrakturen
Dissertation an der Ludwig-Maximilians-Universität München
60. Einhorn T. A., Gundberg C. M., Devlin V. J., Warman J. (1988)
Neutral protein-degrading enzymes in experimental callus: a preliminary report.
J Orthop Res 7: 792-805
61. Einhorn T. A. (1998)
The cell and molecular biology of fracture healing.
Clin Orthop 355: 7-21
62. Eriksen E. F., Mosekilde L., Melsen F. (1986)
Trabecular bone remodeling and balance in primary hyperparathyroidism.
Bone 7: 213-21
63. Eriksen E. F., Colvard D. S., Berg N. J., Graham M. L., Mann K. G., Spelsberg T. C., Riggs B. L. (1988)
Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells.
Science 241: 84-6
64. Eriksen E. F., Hodgson S. F., Eastell R., Cedel S. L., O'Fallon W. M., Riggs B. L. (1990)
Cancellous bone remodeling in type I (postmenopausal) osteoporosis: quantitative assessment of rates of formation, resorption, and bone loss at tissue and cellular levels.
J Bone Miner Res 5: 311-9

65. Erlenbacher A., Filvaroff E. H., Gitelman S. E., Derynck R. (1995)
Toward a molecular understanding of skeletal development.
Cell 80: 371-8
66. European Commission (1998)
Report on osteoporosis in the European Community – Action for
prevention.
ISBN 92-828-5333-0
67. Eyre D. R., Koob T. J., Van Ness K. P. (1984)
Quantitation of hydroxypyridinium crosslink in collagen by high-
performance liquid Chromatography.
Anal Biochem 137: 380-9
68. Eyre D. R. (1992)
New biomarkers of bone resorption.
J Clin Endocrinol Metab 74: 470A-470C
69. Eyre D. R. (1995)
The specificity of collagen cross-links as markers of bone and
connective tissue degeneration.
Acta Orthop Scand Suppl 266: 166-70
70. Felderhoff J., Wiemer P., Dronsella J., Weber U. (1999)
Operative Versorgung der distalen, instabilen Radiusfraktur mit
der dorsalen/palmaren Abstützplatte.
Orthopäde 28: 853-63
71. Felsenberg D. (1992)
Klinische Anwendung der quantitativen Computertomographie.
In: Schild H. H., Heller M. (Hrsg): Osteoporose; New York, Stutt-
gart: Thieme Verlag 1992
72. Felsenberg D., Kalender W., Rüegsegger P. (1993)
Osteodensitometrische Untersuchungsverfahren
Darstellung der Methoden und Qualitätssicherungsmassnahmen.
Osteologie 2,3: 123-38
73. Fernandez D. L., Jupiter J. B. (1996)
Fractures of the distal radius.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1996
74. Fessler L. I., Morris N.P., Fessler J.H. (1975)
Procollagen biological scission of amino and carboxyl extension
peptides.
Proc Natl Acad Sci USA 72: 4905-9

75. Fischer M., Felsenberg D., Kempers B. (1993)
Methoden der Knochendichtemessung heutiger Standard.
Klinikerzt Nr. 1/22: 15-23
76. Fisher L. W., Whitson S. W., Avioli L. V., Termine J. D. (1983)
Matrix sialoprotein of developing bone.
J Biol Chem 258: 12723-7
77. Fisher L. W., McBride O. W., Termine J. D., Young M. F. (1990)
Human bone sialoprotein. Deduced protein sequence and chromosomal localization.
J Biol Chem 265: 2347-51
78. Fleisch H. (1995)
Bisphosphonates in bone disease - from the laboratory to the patient.
2nd edition, Parthenon, New York, London
79. Flinkkilä T., Nikkola-Sihto A., Raatikainen T., Junila J., Lähde S., Hämäläinen (1999)
Role of metaphyseal cancellous bone defect size in secondary displacements in Colles fracture.
Arch Orthop Trauma Surg 119: 319-23
80. Fritz T., Klavara R., Krieglstein C., Mattern R., Kallieris D., Friedl W. (1997)
Perspektive der Kirschnerdraht-Osteosynthese bei der dorsal instabilen, distalen Radiusfraktur (Colles-Typ).
Chirurg 68: 1137-45
81. Frost H. M. (1963)
Bone Remodelling Dynamics.
Thomas, Springfield/Il1
82. Frykman G. (1967)
Fractures of the distal radius including sequelae – shoulder-hand-finger syndrome, disturbance in the distal radio-ulnar joint and impairment of nerve function.
Acta Orthop Scand Suppl 108: 1-153
83. Fujisawa R., Mizuno M., Nodaska Y., Kuboki Y. (1997)
Attachment of osteoblastic cells to hydroxyapatite crystals by synthetic peptide (Glu7-Pro-Arg-Gly-Asp-Thr) containing two functional sequences of bone Sialoprotein.
Matrix Biol 16: 21-8
84. Fujita T., Matsui T., Nakao Y., Shiozawa S., Imai Y. (1990)
Cytokines and Osteoporosis.
Ann N Y Acad Sci 587: 371-5

85. Garnero P., Delmas P. D. (1997)
Bone markers.
Baillieres Clin Rheumatol 11: 513-37
86. Garnero P., Delmas P. D. (1999)
Biochemical markers of bone turnover: clinical usefulness in osteoporosis.
Ann Biol Clin Paris 57: 137-48
87. Genant H. K., Engelke K., Fuerst T., Gluer C. C., Grampp S., Harris S. T., Jergas M., Lang T., Lu Y., Majumdar S., Mathur A., Takada M. (1996)
Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art.
J Bone Miner Res 11: 707-30
88. Genant H. K. (1999)
Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for osteoporosis.
Osteoporosis Int 10: 259-64
89. Giesa M., Meurer A., Lotz J., Prellwitz W., Heine J. (1999)
Monitoring ossärer Heilungsprozesse nach Implantation zementfreier Hüfttotalendoprothesen durch biochemische Knochenmarker.
Abstractband des Deutschen Orthopädenkongresses 1999
90. Girasole G., Jilka R. L., Passeri G., Boswell S., Boder G., Williams D. C., Manolagas S. C. (1992)
17 beta-estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro: a potential mechanism for antiosteoporotic effect of estrogens.
J Clin Invest 89: 883-91
91. Glüer C. C., Steiger P., Selvidge R., Elliesen K.-K. Hayashi C., Gernant H. K. (1990)
Comparative assessment of the dual photon absorptiometry and dual-energy radiography.
Radiology 174: 223-8
92. Goemaere S., Zegels B., Toye K. (1999)
Limited clinical utility of a self-evaluating risk assessment scale for postmenopausal osteoporosis: lack of predictive value of lifestyle-related factors.
Calcif Tissue 65: 354-8

93. Goldberg B. and Sherr C. J. (1973)
Secretion and extracellular processing of procollagen by cultured human fibroblasts.
Proc Natl Acad Sci U S A 70: 361-5
94. Görtz B., Fassbender W. J. (2001)
Genetik der Osteoporose.
Orthopäde 30: 412-7
95. Götte S., Dittmar K. (2001)
Epidemiologie und Kosten der Osteoporose.
Orthopäde 30: 402-4
96. Gosslings J. C., Ferguson S. J., Perren R. A., Tepic S. (1999)
Biomechanical analysis of dynamic external fixation devices for the treatment of distal radial fractures.
J Trauma 46: 407-12
97. Gowen M., Wood D. D., Ihrie E. J., Meats J. E., Russell R. G. (1984)
Stimulation by human interleukin 1 of cartilage breakdown and production of collagenase and proteoglycanase by human chondrocytes but not by human osteoblasts in vitro.
Biochim Biophys Acta 797: 186-93
98. Gramp S. Jergas M., Lang P., Steiner E., Fuerst T., Gluer C. C., Mathur A., Genant H. K. (1996)
Quantitative CT assessment of the lumbar spine and radius in patients with osteoporosis.
Am J Roentgenol 167: 133-40
99. Green S., Anstiss C. L., Fishman W. H. (1971)
Automated differential isoenzyme analysis. II. The fractionation of serum alkaline phosphatases into "liver", "intestinal" and "other" components.
Enzymologia 41: 9-26
100. Greenspan S. L., Myers E. R., Maitland L. A., Resnick N. M., Hayes W. C. (1994)
Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly.
JAMA 271: 128-33
101. Hadji P., Wüster C., Emons G., Schulz K.-D. (1998)
Prävention der Osteoporose-eine Herausforderung für die gynäkologische Praxis.
Frauenarzt 12, Sonderdruck 1-10

102. Hagino H., Yamamoto K., Ohshiro H., Nose T. (1999)
Increasing incidence of distal radius fractures in Japanese children and adolescents.
J Orthop Sci 5: 356-60
103. Hanson D. A., Weis M. A., Bollen A. M., Maslan S. L., Singer F. R., Eyre D. R. (1992)
A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine.
J Bone Miner Res 7: 1251-8
104. Hassager C., Jensen L. T., Johansen J. S., Riis B. J., Melkko J., Podenphant J., Risteli L., Christiansen C., Risteli J. (1991)
The carboxy-terminal propeptide of type I procollagen in serum as marker of bone formation: the effect of nandrolone decanoate and female sex hormones.
Metabolism 40: 205-8
105. Hassager C., Fabbri M.-G., Christiansen C. (1992)
The effect of the menopause and hormone replacement therapy on serum carboxyterminal propeptide of type I collagen
Osteoporos Int 3:50-52
106. Havemann D., Busse F.-W. (1990)
Unfallmechanismen und Klassifikation bei der distalen Radiusfraktur.
Langenbecks Arch Chir Suppl II: 639-42
107. Hein G., Franke S., Müller A., Braunig E., Eidner T. and Stein G. (1997)
The determination of pyridinium crosslinks in urine and serum as a possible marker of cartilage degradation in rheumatoid arthritis.
Clin Rheumatol 16: 167-72
108. Heiss C., Mohr A., Pausch M., Schneider E., Schnettler R. (2000)
Micro-CT Untersuchungen von Fragmenten aus der distalen Radiusfrakturzone.
Osteologie Band 9 Suppl. 1, Addendum 1
109. Henricson A., Hulth A., Johnell O. (1991)
The occurrence of accessory immunologic cells in bone induction.
Clin Orthop 264: 270-7
110. Hierholzer G., Doppstadt D. (1990)
Indikation, Technik und vermeidbare Fehler bei der konservativen Therapie der distalen Radiusfraktur.
Langenbecks Arch Chir Suppl II: 643-6

111. Hirano Y., Kishimoto H., Hagino H., Teshima R. (1999)
The change of bone mineral density in secondary osteoporosis and vertebral fracture incidence.
J Bone Miner Metab 17: 119-24
112. Hoogbergen M. M., Dongen A. J., Anema P. C., Rijk P. P., Rijn-
ders W., Spauwen P. H. M., Kauer J. M. G. (1999)
Bone mineral density patterns of the distal radius and ulna repre-
senting the long history of the wrist joint.
Eur J Olact Surg 22: 152-6
113. Hunter G. K., Goldberg H. A. (1994)
Modulation of crystal formation by bone phosphoproteins: role of
glutamic acid-rich sequences in the nucleation of hydroxyapatite
by bone sialoprotein.
Biochem J 302: 175-9
114. Iacovino J. R. (2001)
Mortality outcomes after osteoporotic fractures in men and
woman.
J Insur Med 33: 316-20
115. Illarramendi A., González Della Valle A., Segal E., De Carli P.,
Mignon G., Galluci G. (1998)
Evaluation of simplified Frykman and AO classifications of frac-
tures of the distal radius.
International Orthopaedics (SICOT) 22: 111-5
116. Ingle B. M., Hay S. M., Bottjer H. M., Eastell R. (1999)
Changes in bone mass and bone turnover following distal forearm
fracture.
Osteoporos Int 10: 399-407
117. Ingle B. M., Eastell R. (2001)
Bone loss from the hand in woman following distal forearm frac-
ture.
Osteoporos Int 12: 610-5
118. Itoh K., Hara T. (1992)
Effects of aging on renal response to parathyroid hormone in vitro.
Biochem Int 27: 633-9
119. Jaffé M. (1886)
Über den Niederschlag, welche Pikrinsäure in normalem Harn er-
zeugt und über eine neue Reaktion des Creatinins.
Hoppe Seylers Z Physiol Chem 10: 391-400

120. Jaworski G. (1976)
Parameters and indices of bone resorption.
In Meunier, P.J.
Bone Histomorphometry
Armour Montague, Paris: 193-235
121. Jee W. S. S. (1988)
The skeletal tissues.
Cell and tissue biology. Textbook of histology, 6th edition, (ed.:
Weiss, L.), Urban & Schwarzenberg, Baltimore, Munich 212-54
122. Joerring S., Jensen L. T., Andersen G. R., Johansen J. S. (1992)
Types I and III procollagen extension peptides in serum respond to
fracture in humans.
Arch Orthop Trauma Surg 111: 265-7
123. Jungbluth K.H. (1990)
Fehlstellung und Korrekturingriffe nach distalen Radiusfrakturen.
Langenbecks Arch Chir Suppl II: 701-4
124. Jupiter J. B., Fernandez D. L., Whipple T. L., Richards R. R.
(1998)
Intra-articular fractures of the distal radius: contemporary perspec-
tives.
Instr Course Lect 47: 191-202
125. Kalender W. A., Bautz W., Felsneberg D., Süss C., Klotz E. (1987)
Materialelektive Bildgebung und Dichtemessung mit der Zwei-
Spektren-Methode.
I. Grundlagen und Methodik
Digit Bilddiagn 7: 66-72
126. Kanis J. A., Johnell O., Oden A., Jonsson B., Dawson A., Dere W.
(2000)
Risk of hip fracture derived from relative risks: an analysis applied
to the population of Sweden.
Osteoporos Int 11: 120-7
127. Kann P.H. (2001)
Osteodensitometrie und Ultraschalluntersuchungen des Kno-
chens.
Orthopäde 30: 437-43
128. Kapandji A. (1976)
L'osteosynthèse par double embrochage intrafocal. Traitement
fonctionnelle des fractures non articulaires de extrémité inférieure
du radius.
Ann Chir 30: 903-8

129. Kaps H.-P. (1994)
Osteoporose bedingte Frakturen – Wann konservativ, wann operativ, wie akut, wie langfristig behandeln?
Krankenhausarzt 67,9:405-14
130. Kardinaal A. F. M., Hoornemann G., Väänänen K., Charles P., Ando S., Maggiolini M., Charzewska J., Rotily M., Deloraine A., Heikkinen J., Juvin R., Schaafsma G. (2000)
Determinants of Bone Mass and Bone Geometry in Adolescent and Young Adult Woman.
Calc Tissue Int 66: 81-9
131. Karmatschek M., Maier I., Seibel M. J., Woitge H. W., Ziegler R. and Armbruster F. P. (1997)
Improved purification of human bone sialoprotein and development of a homologous radioimmunoassay.
Clin Chem 43: 2076-82
132. Kelsey J. L., Browner W. S., Seeley D. G., Nevitt M. C., Cummings S. R. (1992)
Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The study of osteoporotic fractures research group.
Am J Epidemiol 135: 477-89
133. Klaushofer K., Hoffmann O., Stewart P. J., Czerwenka E., Koller K., Peterlik M., Stern P. H. (1987)
Cyclosporine A inhibits bone resorption in cultured neonatal mouse calvaria.
J Pharmacol Exp Ther 243: 584-90
134. Kochersberger G., Bales C., Lobaugh B., Lyles K.W. (1990)
Calcium supplementation lowers serum parathyroid hormone levels in elderly subjects.
J Gerontol 45: 159-62
135. Kraenzlin M. E. (1995)
Sinnvolle Osteoporose-Diagnostik in der Praxis.
Osteoporose: Moderne Diagnostik - therapeutische Konsequenzen für Klinik und Praxis
(ed.: Seibel, M. J. and Kraenzlin, M. E.), Karger, Freiburg: 24-29
136. Kraenzlin M. E. (2001)
Notwendigkeit und Möglichkeit der Osteoporose Diagnostik
Osteologie 10,1: 123
137. Kraenzlin M. E. (2002)
Diagnosis of osteoporosis. How do you manage it?
MMW Fortschr Med 144: 24-30

138. Lamberg-Allardt C., von Knorring J., Slätis P., Holmström T. (1989)
Vitamin D status and concentrations of serum vitamin D metabolites and osteocalcin in elderly patients with femoral neck fracture: a follow-up study.
Europ J Clin Nutri 43: 355-61
139. Leibovich S. J., Ross R. (1975)
The role of the macrophage in wound repair. A study hydrocortisone and antimacrophage serum.
Am J Pathol 78: 71-100
140. Leibovic S. J. (1997)
Fixation for distal radius fractures.
Hand Clin 13: 665-8
141. Lester G. E., Anderson J. J., Tylavsky F. A., Sutton W. R., Stinnett S. S., De Masi R. A., Talmage R. V. (1990)
Update of the use of distal radial bone density measurements in prediction of hip and Colles' fracture risk.
J Orthop Res 8: 220-6
142. Lian J. B., Friedman P. A. (1978)
The vitamin K-dependent synthesis of gamma-carboxyglutamic acid by bone microsomes.
J Biol Chem 253: 6623-6
143. Lian J. B. and Gundberg C. M. (1988)
Osteocalcin. Biochemical considerations and clinical applications.
Clin Orthop 226: 267-91
144. Lindau T., Arner M., Hagberg L. (1997)
Intraarticular lesions in distal fractures of the radius in young adults. A descriptive arthroscopic study in 50 patients.
J Hand Surg Br 22: 638-43
145. Lillienfeldt A. (1885)
Über den klassischen Radiusbruch.
Arch Klin Chir 27: 475
146. Linscheid R. L., Dobyns J. H., Beabout J. W., Bryan R. S. (1972)
Traumatic instability of the wrist.
J Bone Joint Surg (Am) 54: 1612
147. Lips P., Courpron P., Lips P., Meunier P. J. (1978)
Mean wall thickness in trabecular bone packets in the human iliac crest: changes with age.
Calcif Tissue Res 26: 13-7

148. Lips P., Netelenbos J. C., Jongen M. J., van Ginkel F. C., Althuis A. L., van Schaik C. L., van der Vijgh W. J., Vermeiden J. P., van der Meer C. (1982)
Histomorphometric profile and vitamin D status in patients with femoral neck fracture.
Metab Bone Dis Relat Res 4: 85-93
149. Lueken S. A., Arnaud S. B., Taylor A. K., Baylink D. J. (1993)
Changes in markers of bone formation and resorption in a bed rest model of weightlessness.
J Bone Miner Res 8: 1433-8
150. Mack P. B., LaChance P. A., Vose G. P., Vogt F. B. (1967)
Bone demineralization of foot and hand of gemini-titan IV, V and VII astronauts during orbital flight.
Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 100: 503-11
151. Majumdar S., Link T. M., Augat P., Lin J. C., Newitt D., Lane N. E., Genant H. K. (1999)
Trabecular Bone Architecture in the Distal Radius Using Magnetic Resonance Imaging in Subjects with Fractures of the Proximal Femur.
Osteoporos Int 10: 231-9
152. Mallmin H., Ljunghall S., Larsson K. (1993)
Biochemical markers of bone metabolism in patients with fracture of the distal forearm.
Clin Ortho Rel Res 295: 259-63
153. Manolagas S. C. and Jilka R. L. (1992)
Cytokines, hematopoiesis, osteoclastogenesis, and estrogens [editorial].
Calcif Tissue Int 50: 199-202
154. Marcus R., Butterfield G., Holloway L., Gilliland L., Baylink D.J., Hintz R.L., Sherman B.M. (1990)
Effects of short term administration of recombinant human growth hormone to elderly people.
J Clin Endocrinol Metab 70: 519-27
155. Marks S. C., Popoff S. N. (1988)
Bone cell biology: the regulation of development, structure and function in the skeleton.
Amer J Anat 183: 1-44
156. Maroti G. (2000)
The osteocyte as a wiring transmission system.
J Musculoskel Neuron Interact 1:133-6

157. Martin T. J. (1993)
Hormones in the coupling of bone resorption and formation.
Osteoporos Int 3: 121-5
158. Mc Kenna M. J. (1992)
Differences in vitamin D status between countries in young adults
and the elderly.
Am J Med 93: 69-77
159. Melone C. P. (1986)
Open Treatment for displaced articular fractures of the distal ra-
dius.
Clin Orthop Rel Res 202: 103-11
160. Melton L. J. III, Khosla S., Atkinson E. J., O'Fallon W. M., Riggs B.
L. (1997)
Relationship of bone turnover to bone density and fractures.
J Bone Miner Res 12: 1083-91
161. Meyer-Lüerßen B., Traber L., Knörzer T., Schmidt-Gayk H. (2000)
Knochenabbaumarke bei prä- und postmenopausalen Frauen.
Osteologie 9, Suppl.1: 124
162. Miki T., Yamamoto K. (2003)
Effective utilization of metabolic markers of bone.
Nippon Rinsho 61: 252-7
163. Miyauchi A., Alvarez J., Greenfield E. M., Teti A., Grano M.,
Colucci S., Zambonin Z.-A., Ross F. P., Teitelbaum S. L., Cheresch
D. et al. (1993)
Binding of osteopontin to the osteoclast integrin alpha v beta 3.
Osteoporos Int 3: 132-5
164. Mockenhaupt J. (1990)
Die Dicke der Kortikalis am distalen Radius.
Unfallchirurgie 16: 163-5
165. Monaco M., Monaco R., Manca M., Capanna A. (2000)
Handgrip Strength is an Independent Predictor of Distal Radium
Bone Mineral Density in Postmenopausal Women.
Clin Rheumatol 19: 473-6
166. Morrison N. A., Qi J. C., Tokita A. (1994)
Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles.
Nature (London) 367: 284-7
167. Moss D. W. (1992)
Perspectives in alkaline phosphatase research.
Clin Chem 38: 2486-92

168. Müller M. E., Nazarin S., Koch P., Schatzker J. (1990)
The comprehensive classification of fractures of long bones.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York
169. Mundy G. R., Bonewald L. F. (1990)
Role of TGF beta in bone remodelling.
Ann N Y Acad Sci 593: 91-7
170. Nicolas V., Prewett A., Bettica P., Mohan S., Finkelmann R. D.,
Baylink D. J., Farley J. R. (1994)
Age-related decreases in insulin-like growth factor-I and transform-
ing growth factor-beta in femoral cortical bone from both men and
woman: implications for bone loss with aging.
J Clin Endocrinol Metab 78: 1011-6
171. Nyquist F., Ljunghall S., Berglund M., Obrant K. (1996)
Biochemical markers of bone metabolism after short and long time
ethanol withdrawal in alcoholics.
Bone 19: 51-4
172. Nordin B. E. C. (1971)
Clinical Significance and Pathogenesis of Osteoporosis.
Br Med J 13: 571-6
173. Oberthaler G., Kässmann H., Holzmannhofer J., Primavesi C.
(1995)
Radiusfrakturen an typischer Stelle bei jungen Patientinnen – ist
das frühe Osteoporose?
Unfallchirurgie 21,3: 148-52
174. Oestern H.K. (1999)
Distale Radiusfrakturen – Operative Therapien.
Chirurg 70: 1381-94
175. Ohishi T., Takahashi M., Kushida K., Hoshino H., Tsuchikawa T.,
Naitoh K., Inoue T. (1998)
Changes of biochemical markers during fracture healing.
Arch Orthop Trauma Surg 118: 126-30
176. Olsen B. R., Guzman N. A., Engel J., Condit C., Aase S. (1977)
Purification and characterization of an peptide from carboxy-
terminal region of chick tendon procollagen type I.
Biochemistry 16: 3030-6
177. Oni O. A. (1997)
The bony callus.
Injury 28: 629-31

178. Oursler M. J., Cortese C., Keeting P., Anderson M. A., Bonde S. K., Riggs B. L., Spelsberg T. C. (1991)
Modulation of transforming growth factor-beta production in normal human osteoblast-like cells by 17 beta-estradiol and parathyroid hormone.
Endocrinology 129: 3313-20
179. Owen R. A. , Melton L. J., Johnson K. A., Ilstrup D. M., Riggs B. L. (1982)
Incidence of Colles' Fracture in a North American Community.
AJPH 72,6:605-7
180. Pacifici R., Brown C., Puschek E., Friedrich E., Slatopolsky E., Maggio D., McCracken R. and Avioli L.V. (1991)
Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells.
Proc Natl Acad Sci USA 88: 5134-8
181. Palmer A. K., Werner F. W., Murphey D., Glisson R. (1985)
Functional Wrist motion: a biomechanical study.
J Hand Surg A 10: 39-46
182. Parfitt A. M. (1982)
The coupling of bone formation to bone resorption: a critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis.
Metab Bone Dis Relat Res 4: 1-6
183. Parfitt A. M. (1984)
The cellular basis of bone remodeling: the quantum concept reexamined in light of recent advances in the cell biology of bone.
Calcif Tissue Int 36: 37-45
184. Peacock M. (1995)
Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: a contrasting view.
J Bone Miner Res 10: 1294-7
185. Peck W. A., Woods W. L. (1988)
The cells of bone.
Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management (ed.: Riggs, L. and Melton III., L. J.),
Lippincott - Raven, Philadelphia 1-44
186. Peterson B. J., Schlemmer A., Hassager C., Christiansen C. (1995)
Changes in the carboxyl-terminal propeptide of type I procollagen and other markers of bone formation upon 5 days of bed rest.
Bone 17: 91-5

187. Petraçıç B. (1998)
Indikation zur Behandlung der distalen Radiusfraktur bei Erwachsenen und Beurteilung des primären Behandlungsergebnisses.
Trauma Berufskrankh 1: 33-9
188. Pfeiffer K. M. (1987)
Einteilung und therapeutische Indikation am distalen Unterarm.
In Buck-Gramcko D, Nigest (Hrsg) Frakturen am distalen Radius.
Hippokrates Stuttgart
189. Pfeilschifter J., Diel I., Pilz U., Brunotte K., Naumann A., Ziegler R. (1993)
Mitogenetic responsiveness of human bone cells in vitro to hormones and growth factors decreases with age.
J Bone Miner Res 8: 707-17
190. Pilz F., Lindemann-Sperfeld L., Winter S., Otto W. (2000)
Distale Radiusfrakturen – Behandlungskonzept und Erfahrungen.
Trauma Berufskh 2: 313-9
191. Platzer W. (1975)
Taschenatlas der Anatomie Band 1 Bewegungsapparat
Thieme-Verlag ISBN 3 423 0301 8
192. Prestwood K. M., Pilbeam C. C., Burleson J. A., Woodiel F. N., Delmas P. D. (1994)
The short term effect of conjugated estrogen on bone turnover in older women.
J Clin Endocrinol Metab 79: 266-371
193. Price P.A., Nishimoto S.K. (1980)
Radioimmunoassay for the vitamin K-dependent protein of bone and its discovery in plasma.
Proc Natl Acad Sci USA 77: 2234-8
194. Probst J. (1990)
Folgezustand und Begutachtung nach distalen Radiusfrakturen.
Langenbecks Arch Chir Suppl II: 705-7
195. Prockop D. J., Kivirikko K. I., Tuderman L., Guzman N. A. (1979)
The biosynthesis of collagen and its disorders (first of two parts).
N Engl J Med 301: 13-23
196. Raisz L. G., Pilbeam C. C. and Fall P. M. (1993)
Prostaglandins: mechanisms of action and regulation of production in bone.
Osteoporos Int 3: 136-40

197. Raynal C., Delmas P. D., Chenu C. (1996)
Bone sialoprotein stimulates in vitro bone resorption.
Endocrinology 137: 2347-54
198. Reddi A. H. (1998)
Initiation of fracture repair by bone morphogenetic proteins.
Clin Orthop. 355 Suppl: 66-72
199. Reeve J. (1986)
A stochastic analysis of iliac trabecular bone dynamics.
Clin Orthop 213: 264-78
200. Revilla M., Cardenas J. L., Hernandez E. R., Villa L. F., Rico H.
(1995)
Correlation of total-body bone mineral content determined by dual-energy x-ray absorptiometry with bone mineral density determined by peripheral computed tomography.
Acad Radiol 2: 1062-6
201. Rico H., Revilla M., Hernandez E. R., Villa L. F., Alvarez d.-B.-M.
(1995)
Total and regional bone mineral content and fracture rate in post-menopausal osteoporosis treated with salmon calcitonin: a prospective study.
Calcif Tissue Int 56: 181-5
202. Riggs B. L., Melton L. J. rd. (1983)
Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis.
Am J Med 75: 899-901
203. Ringe J. D. (1993)
Osteoporose.
Arzneimitteltherapie 11,9: 302-8
204. Ringe J. D. (1993)
Senile osteoporosis – prevention and therapy.
Z Gerontol 26: 34-8
205. Robey P. G., Fisher L. W., Young M. F. and Termin J. D. (1988)
Biochemistry of bone.
Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management
(ed.: Riggs, L. and Melton III., L. J.), Lippincott - Raven, Philadelphia 95-109.
206. Robins S. P., Duncan A. (1987)
Pyridinium crosslinks of bone collagen and their location in peptides isolated from rat femur.
Biochim Biophys Acta 914: 233-9.

207. Rodan G. A., Martin T. J. (1981)
 Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption – a hypothesis.
 Calcif Tissue Int 33: 349-51
208. Rohen J. W. (1994)
 Funktionelle Anatomie des Menschen.
 8. Auflage Schattauer Verlag New York – Stuttgart
209. Roux J. P., Arlot M. E., Gineyts E., Meunier P. J., Delmas P. D. (1995)
 Automatic-interactive measurement of resorption cavities in transiliac bone biopsies and correlation with deoxypyridinoline.
 Bone 17: 153-6
210. Rueger J. M., Linhart W., Sommerfeldt D. W. (1998)
 Differentialindikation zur Behandlung der distalen Radiusfraktur.
 Trauma Berufskh 1: 6-14
211. Rügsegger P. (1991)
 Einsatz der Knochendichtemessung in der Diagnostik und der Therapie der Osteoporose.
 Therapeutische Umschau 48,2: 113-9
212. Ryu J., Cooney III W. P., Askew L. J., An K. N., Chao EYS (1991)
 Functional ranges of motion of the wrist.
 J Hand Surg A 16: 409-19
213. Sailer R., Gabl M., Lutz M., Seykora P., Pechlaner S. (1999)
 Integration of porous hydroxylapatite ceramic prosthesis at the distal radius in elderly patients. Radiological examination.
 Unfallchirurg 7: 531-4
214. Sasaki M., Harata S., Kumazawa Y., Mita R., Kida K., Tsuge M. (2000)
 Bone Mineral density and osteo sono assessment index in adolescents.
 J Orth Sci 5: 185-91
215. Schacht E. (1994)
 Die Differentialtherapie von Osteoporosen - ein Überblick auf der Basis neuer Erkenntnisse zur Pathogenese.
 Z Rheumatol 53: 274-89
216. Scheidt-Nave C., Ziegler R., Raspe H. (1998)
 Epidemiologie der Osteoporose.
 Med Klinik 93 (Suppl. 2): 7–11

217. Schenk R. K., Willenegger H. R. (1977)
Histology of primary bone healing: modifications and limits of recovery of gaps in relation to extent of the defect.
Unfallheilkunde 80: 155-60
218. Schild H. H., Heller M. (1992)
Osteoporose.
Thieme-Verlag ISBN 3-13-770101-5
219. Schmitt-Neuerburg K. P., Letsch R., Stürmer K. M., Koeser K. (1990)
Spezielle Formen der distalen Radiusfraktur.
Langenbecks Arch Chir Suppl II: 667-74
220. Schmolke B. (2001)
Labordiagnostik der Osteoporose.
Orthopäde 30: 425-36
221. Schoonhoven J., Prommersberger K.-J., Lanz U. (1999)
Die Bedeutung des distalen Radioulnargelenks bei rekonstruktiven Eingriffen nach fehlverheilten körperfernen Speichenbrüchen.
Orthopäde 28: 864-71
222. Schumpelick V., Mommsen U., Bleese N.M. (1999)
Chirurgie.
4. Auflage S. 1184
Enke Verlag Stuttgart
223. Schwartz A. V., Kelsey J. L., Maggi S., Tuttleman M., Ho S. C., Jonsson P. V., Poor G., Sisson de Castro J. A., Xu L., Matkin C. C., Nelson L. M., Heyse S. P. (1999)
International variation in the incidence of hip fractures: cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for research on aging.
Osteoporosis Int 9: 242-53
224. Seibel M. J., Robins S. P., Bilezikian J. P. (1992)
Urinary pyridinium crosslinks of collagen: Specific markers of bone resorption in metabolic bone disease.
Trends Endocrinol Metab 3: 263-70
225. Seibel M. J., Raue F. (1993)
Biochemical markers of bone metabolism - Significance for evaluation of osteoporosis.
Klin Labor 39: 341-5
226. Seibel M.J., Zipf A., Ziegler R. (1994)
Pyridinium cross-links in urine.
Dtsch Med Wochenschr 119: 923-929

227. Seibel M. J. (1995)
Labordiagnostik bei osteoporitischen Erkrankungen: Möglichkeiten und Grenzen.
in: Osteoporose: Moderne Diagnostik - therapeutische Konsequenzen für Klinik und Praxis
ed.: Seibel, M. J. and Kraenzlin, M. E., Karger, Freiburg 13-23.
228. Seibel M. J., Raue F. (1996)
Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und ihre Bedeutung bei der Osteoporosedagnostik
Clin Lab 3: 135-40
229. Seibel M. J., Baylink D. J., Farley J. R., Epstein S., Yamauchi M., Eastell R., Pols H. A. P., Raisz L. G., Gundberg C. M. (1997)
Basic science and clinical utility of biochemical markers of bone turnover – a congress report.
Exp Clin Endocrinol Diabetes 105: 125-33
230. Seibel M. J. (2001)
Evaluation des osteoporotischen Frakturrisikos.
Dt Ärztebl 98: 1337-42
231. Seyd Z., Khan A. (2002)
Bone densitometry: applications and limitations.
J Obstet Gynaecol Can 24:476-84
232. Seyfried C., Seibel M. J., Woitge H. W., Pecherstorfer M., Ziegler R. (1996)
Biochemical markers of bone metabolism in metastatic bone disease.
Klin Labor 42: 257-67
233. Simon L. S., Krane S. M., Wortman P. D., Krane I. M., Kovitz K. L. (1984)
Serum levels of type I and III procollagen fragments in Paget's disease of bone.
J Clin Endocrinol Meta 58: 110-20
234. Singh M., Nagrath A. R., Maini P. S. (1970)
Changes in trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis.
J Bone Joint Surg Am 52: 457-67
235. Sirtori P., Sosio C., Polo R. M., Tenni R., Rubinacci A. (1997)
A comparative study on biochemical markers of bone collagen breakdown in post-menopausal women.
Pharmacol Res 36: 229-235

236. Smedsrod B., Melkko J., Risteli L., Risteli J. (1990)
Circulating C-terminal propeptide of type I procollagen is cleared mainly with mannose receptor in liver endothelial cells.
Biochem J 271: 345-50
237. Smith R W. (1847)
A treatise on fractures in the vicinity of joints, and on certain forms of accidental and congenital dislocations.
Dublin, Ireland: Hodges & Smith
238. Sommer B., Nickel M., Hofstetter W., Wetterwald A. (1996)
Expression of Matrix proteins during the development of mineralized tissues.
Bone 19: 371-80
239. Sorgente N., Dorey C. K. (1980)
Inhibition of endothelial cell growth by a factor isolated from cartilage.
Exp Cell Res 128(1): 63-71
240. Spadaro J. A., Werner F. W., Brenner R. A., Fortino M. D., Fay L. A., Edwards W. T. (1994)
Cortical and Trabecular Bone Contribute Strength to the Osteopenic Distal Radius.
J Orthop Res, 12,2: 211-8
241. Statistisches Bundesamt Bundesrepublik Deutschland
Gesundheitsbericht für Deutschland 1998
ISBN 3-8246-0569-4
242. Störk C. K. (1999)
Biochemische Knochenmarker des Knochenstoffwechsels bei postmenopausalen Frauen unter niedrig dosierter Hormonersatztherapie.
Dissertation der Ludwig-Maximilians-Universität München
243. Stracke H., Schatz C. H., Pralle H., Ullman J., Schatz H. (1985)
Osteocalcin, ein Marker bei Erkrankungen mit erhöhtem Knochenumsatz.
Dtsch Med Wochenschr 110: 1442.
244. Stracke H., Schulz A., Weber U., Ullmann J., Schatz H. (1987)
Osteocalcin and bone histology in osteoporosis.
Klin Wochenschr 65: 1095-100
245. Stracke H. (2000)
Osteoporose.
Arcis Verlag München

246. Sugimoto T., Nishiyama K., Kuribayashi F., Chihara K. (1997)
Serum levels of insulin-like growth factor (IGF) I, IGF-binding protein (IGFBP)-2 and IGFBP-3 in osteoporotic patients with and without spinal fractures.
J Bone Miner Res 12: 1272-9
247. Szulc P., Chapuy M. C., Meunier P. J., Delmas P. D. (1993)
Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women.
J Clin Invest 91: 1769-74
248. Taguchi Y., Gorai I., Zhang M. G., Chaki O., Nakayama M., Minaguchi H. (1998)
Differences in bone resorption in Japanese women with normal or low bone mineral density: quantitation of urinary cross-linked N-telopeptides.
Calcif Tissue Int 63: 395-9
249. Thomas L. (2000)
Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik.
Erweiterte Auflage. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main
250. Tromp A. M., Ooms M.E., Popp-Snijders C., Roos J. C., Lips P. (2000)
Predictors of fractures in elderly women.
Osteoporos Int 11: 134-40
251. Trumble T. H., Culp R., Hanel D. P., Geissler W. B., Berger R. A. (1998)
Intra-articular fractures of the distal aspect of the radius.
J Bone Joint Surg Am 80: 582-600
252. Turner R. T., Riggs B. L., Spelsberg T. C. (1994)
Skeletal effects of estrogen.
Endocr Rev 15: 275-300
253. Välimäki M.J., Tähtelä R., Jones J. D, Peterson J. M., Riggs B. L. (1994)
Bone resorption in healthy and osteoporotic postmenopausal women: comparison markers for serum carboxyterminal telopeptide of type I collagen and urinary pyridinium Crosslinks.
Eur J Clin Endocrinol 131: 258-62
254. Voche P., Dautel G., Dap F., Merle M., Ninou M. (1999)
Temporary external fixation in the correction of non articular malunions of the distal radius.
Apparat Mot 85: 18-23

255. Vogel M., Delling G., Hahn M. (1990)
Durchtrennte Trabekel führen zum Knochenmasseverlust. Pathologische Anatomie der Osteoporose.
Forsch Praxis 9: 4-5
256. Von Mühlen D., Visby Lunde A., Barrett-Connor E., Bettencourt R. (1999)
Evaluation of the simple calculated osteoporosis risk estimation (SCORE) in older caucasian women: the Rancho Bernardo Study.
Osteoporos Int 10: 79–84
257. Watts N. B. (1999)
Postmenopausal osteoporosis
Obstet Gynecol Surv 54: 532-8
258. Wehr U. A. (1998)
Diagnose, Prävention und Therapie von Knochentstoffwechselerkrankungen in der Humanmedizin: Möglichkeiten und Grenzen von biochemischen Knochenmarkern.
Dissertation der Ludwig-Maximilians-Universität München
259. Weinstein R. S., Underwood J. L., Hutson M. S., DeLuca H. F. (1984)
Bone histomorphometry in vitamin D-deficient rats infused with calcium and phosphorus
Am J Physiol 246: 499-505
260. Weiss M., Ben-Shlomo A., Hagag P., Ish-Shalom S. (2000)
Discrimination of Proximal Fractures by Quantitative Ultrasound Measurements at the Radius.
Osteoporos Int 11: 411-6
261. Wharton W., Leof E., Olashaw N., O'Keefe E. J., Pledger W. J. (1983)
Mitogenic response to epidermal growth factor (EGF) modulated by platelet-derived growth factor in cultured fibroblasts.
Exp Cell Res 147: 443-8
262. WHO (1994)
Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group.
World Health Organization Technical Report Series 843: 1-129
263. Wiemer P., Köster G., Felderhoff J., Weber U. (1999)
Frakturen am distalen Radius.
Orthopäde 28: 846-52

264. Withold W., Degenhardt S., Grabensee B., Reinauer H. (1995)
Comparison between serum levels of bone alkaline phosphatase and the carboxy-terminal propeptide of type I procollagen as markers of bone formation in patients following renal transplantation.
Clin Chim Acta 239: 143-51
265. Withold W., Armbruster F. P., Karmatschek M., Reinauer H. (1997)
Bone Sialoprotein in Serum of Patients with malignant bone diseases.
Clin Chem 43: 85-91
266. Woitge H. W., Scheidt-Nave C., Kissling C., Leidig-Bruckner G., Meyer K., Grauer A., Scharla S. H., Ziegler R., Seibel M. J. (1998)
Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: results of a population-based study.
J Clin Endo Metab 83: 68-75
267. Woitge H. W., Seibel M. J. (2000)
Risk assessment for osteoporosis.
Clin Lab Med 20: 503-25
268. Wüster C., Engels K., Renner E., Hesch R. D., Hadji P., Pourfard J. Y. (1998)
Messwertinterpretation in der Osteodensitometrie.
Von Frakturschwelle und Prozenten hin zu T- und Z-Werten.
Dt Ärztebl 95: 1990-4
269. Wüster C., Albanese C., de Aloysio D. et al. (2000)
Phalangeal osteosonogrammetry study: age related changes, diagnostic sensitivity, and discrimination power
J Bone Miner Res 15: 1603-1614
270. Zimmermann R., Gabl M., Pechlaner S., Sailer R., Kathrein A., Wambacher M. (1998)
Distale metaphysäre Kompressionsfrakturen des Radius.
Unfallchirurg 10: 762-8

Abbildungsverzeichnis

Abb. 2-1: Exemplarische Darstellung einer Dual-Energy-X-Ray-Anlage (DEXA) und eines Auswertungsbogens.	10
Abb. 2-2: Auswertung einer qCT-Untersuchung einer knochen-gesunden und osteoporotischen Studienteilnehmerin.	11
Abb. 3-1: Aufbau des Knochens.	15
Abb. 3-2: Schematische Darstellung des zellulären Knochensystems.	18
Abb. 3-3: Schematische Darstellung eines Remodeling-Zyklus.	20
Abb. 3-4: Schematische Darstellung der primären und sekundären Frakturheilung.	22
Abb. 3-5: Unfallmechanismus der Colles-Fraktur.	31
Abb. 4-1: Quantitatives Computertomogramm der Fa. Siemens Typ Somatom +4.	42
Abb. 4-2: Topographische Übersicht der Lendenwirbelsäule mit festgelegten Schnittebenen. Horizontal angeschnittener Lendenwirbelkörper mit automatisiert erfasstem Messareal.	44
Abb. 5-1: Graphische Darstellung der Altersverteilung der Studienteilnehmerinnen. Aufteilung nach Gruppenzugehörigkeit und Unterscheidung zwischen Fraktur- und Kontrollpatientin.	55
Abb. 5-2: Graphische Darstellung der Knochendichteverteilung zwischen den postmenopausalen nicht-porotischen und osteoporotischen Patientinnen.	56
Abb. 5-3: Korrelation zwischen Alter und trabekulärer Knochendichte in allen Gruppen.	57
Abb. 5-4: Häufigkeit der distalen Radiusfraktur nach der Klassifikation von Colles und Smith.	58
Abb. 5-5: Häufigkeit der distalen Radiusfraktur nach der AO-Klassifikation.	59
Abb. 5-6: Häufigkeit der distalen Radiusfraktur nach der Klassifikation von Frykman.	60
Abb. 5-7: Häufigkeit der distalen Radiusfraktur nach der Klassifikation von Fernandez.	61

Abb. 5-8: Darstellung der Therapiemethode (konservativ/operativ) in den verschiedenen Gruppen.	62
Abb. 5-9: Konzentration von Pyridinolin (PYD) am Tag 0.	63
Abb. 5-10: Zeitlicher Verlauf der PYD-Konzentration innerhalb der verschiedenen Gruppen während der Frakturheilung.	64
Abb. 5-11: Konzentration von Desoxypyridinolin (DPD) am Tag 0.	65
Abb. 5-12: Zeitlicher Verlauf der DPD-Konzentration innerhalb der verschiedenen Gruppen.	66
Abb. 5-13: Konzentration von NTx am Tag 0.	67
Abb. 5-14: Zeitlicher Verlauf der NTx-Konzentration innerhalb der verschiedenen Gruppen.	68
Abb. 5-15: Konzentration von BSP am Tag 0.	69
Abb. 5-16: Zeitlicher Verlauf der BSP-Konzentration innerhalb der verschiedenen Gruppen.	70
Abb. 5-17: Konzentration von Calcium im Urin am Tag 0.	70
Abb. 5-18: Zeitlicher Verlauf der Calcium Konzentration im Urin innerhalb der verschiedenen Gruppen.	71
Abb. 5-19: Zeitlicher Verlauf der Calcium Konzentration im Serum innerhalb der verschiedenen Gruppen während der Frakturheilung.	72
Abb. 5-20: Konzentration von PYD am Tag 0 - Vergleich zwischen Patientinnen mit Fraktur und den Kontrollgruppen.	73
Abb. 5-21: Konzentration von DPD am Tag 0 - Vergleich zwischen Patientinnen mit Fraktur und den Kontrollgruppen.	73
Abb. 5-22: Konzentration von NTx am Tag 0 - Vergleich zwischen Patientinnen mit Fraktur und den Kontrollgruppen.	74
Abb. 5-23: Konzentration von BSP am Tag 0 - Vergleich zwischen Patientinnen mit Fraktur und den Kontrollgruppen.	75
Abb. 5-24: Konzentration von Calcium im Urin am Tag 0 - Vergleich zwischen Patientinnen mit Fraktur und den Kontrollgruppen.	76
Abb. 5-25: Konzentration von Calcium im Serum am Tag 0 - Vergleich zwischen Patientinnen mit Fraktur und den Kontrollgruppen.	77
Abb. 5-26: Korrelation zwischen PYD und DPD am Tag 0.	78
Abb. 5-27: Korrelation zwischen PYD und NTx am Tag 0.	79

Abb. 5-28: Korrelation zwischen DPD und NTx am Tag 0.	79
Abb. 5-29: Zeitlicher Verlauf der PYD-Konzentration in Abhängigkeit von der Therapiemethode im Vergleich zur Kontrollgruppe.	81
Abb. 5-30: Zeitlicher Verlauf der DPD-Konzentration in Abhängigkeit von der Therapiemethode im Vergleich zur Kontrollgruppe.	81
Abb. 5-31: Zeitlicher Verlauf der NTx-Konzentration in Abhängigkeit von der Therapiemethode im Vergleich zur Kontrollgruppe.	82
Abb. 5-32: Zeitlicher Verlauf der BSP-Konzentration in Abhängigkeit von der Therapiemethode im Vergleich zur Kontrollgruppe.	83
Abb. 5-33: Zeitlicher Verlauf der Calcium-Konzentration im Urin in Abhängigkeit von der Therapiemethode im Vergleich zur Kontrollgruppe.	84

Tabellenverzeichnis

Tab. 2-1:	Osteoporoseformen – Übersicht und Einteilung.	5
Tab. 2-2:	Übersicht der diagnostischen Verfahren bei der Osteoporose.	9
Tab. 2-3:	Laborchemisches Basisprogramm zur Diagnose und Differentialdiagnose der Osteoporose.	12
Tab. 3-1:	Zusammensetzung des Knochens.	15
Tab. 3-2:	Einteilung der biochemischen Knochenmarker nach ihrem Herkunftskompartiment.	24
Tab. 3-3:	Einteilung der biochemischen Knochenmarker nach Formation und Resorption.	25
Tab. 3-4:	Verteilung der verschiedenen Formen der Collagen-Crosslinks im Urin.	28
Tab. 3-5:	Einteilung nach der Frykman-Klassifikation.	32
Tab. 3-6:	AO-Klassifikation der distalen Radiusfraktur.	33
Tab. 3-7:	Klassifikation der distalen Radiusfraktur nach Fernandez und Jupiter.	34
Tab. 3-8:	Einteilung der distalen Radiusfraktur nach Melone.	35
Tab. 4-1:	Zuordnung der Studienteilnehmerinnen in verschiedene Gruppen.	40
Tab. 4-2:	Normalwerte für BSP ($\mu\text{g/l}$) im Serum.	51
Tab. 5-1:	Übersicht über die Altersverteilung der Studienteilnehmerinnen in den verschiedenen Gruppen mit Unterscheidung zwischen Fraktur- und Kontrollpatientinnen.	54
Tab. 5-2:	Postmenopausale Patientinnen und deren Knochendichte.	55
Tab. 5-3:	Korrelation der biochemischen Knochenmarker am Tag 0.	78

Abkürzungen

µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
µSv	Mikro-Sievert
°C	Grad Celcius
µm	Mikrometer
1,25 (OH) ₂ D ₃	1,25-Dihydroxy-Vitamin D ₃ (Calcitriol)
25 (OH)D ₃	25-Hydroxy-Vitamin D ₃
3D	Dreidimensional
ALP	Gesamtalkische Phosphatase
a.-p.	Anterior-Posterior
AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen
bALP	Knochenspezifische alkalische Phosphatase
BMD	Bone Mass Density
BMP	Bone Morphogenetic Protein
BMU	Bone Multicellular Unit
BSU	Bone Structural Unit
BWK	Brustwirbelkörper
Bzw.	Beziehungsweise
cm	Zentimeter
Crea	Kreatinin
CTx	Crosslinkvernetztes carboxyterminales Telopeptid des Typ I-Kollagens
d	Tag
Da	Dalton
DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry (Zwei-Energie-Röntgenabsorptiometrie)
DM	Deutsche Mark
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPD	Deoxypyridinolin

EGF	Epidermal Growth Factor
ELISA	Enzym Linked Immunosorbent Assay
EU	Europäische Union
FGF	Fibroblast Growth Faktor
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
g	Gramm
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
H ⁺	Wasserstoff-Proton
H ₂ CO ₃	Bicarbonat
HCl	Salzsäure
HFBA	Hepta-Fluor-Buttersäure
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
i. U.	Im Urin
ICTP	Carboxy-terminales Telopeptid des Typ I-Kollagen
IGF	Insulin-like-growth-Faktor
IGFBP	Insulin-like-growth-Faktor-bindendes Protein
IL	Interleukin
iOC	Intaktes Osteocalcin
K ₂ HPO ₄	Dikaliumhydrogenphosphat
kDa	Kilodalton
L	Liter
LH	Luteinising Hormone
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
M	Morbus
Max	Maximum
M-CSF	Makrophagenkolonie-stimulierender Faktor
mg	Milligramm
mmol	Millimol
min	Minuten

Min	Minimum
ml	Milliliter
mm	Millimeter
n	Anzahl
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
nmol	Nanomol
NTx	Amino-terminales Telopeptid des Typ I-Kollagen
Oc	Osteocalcin
OP	Operation
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
Pat	Patienten/Patientinnen
PDGF	platlet derived growth factor
pH	pondus hydrogenii
PICP	Carboxy-terminales Propeptid des Typ I-Kollagen
PINP	Amino-terminales Propeptid des Typ I-Kollagen
PTH	Parathormon
PYD	Pyridinolin
qCT	Quantitative Computertomographie
R	Pearson'scher Korrelationskoeffizient
ROI	region of interest
SD	Standardabweichung
TGF	Transforming growth-Faktor
TGFβ	Transforming growth factor beta
TMB	3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine
TNF	Tumor-Nekrosefaktor
tOC	Totales Osteocalcin
TRAP	Tartrat Resistente Alkalische Phosphatase
T-Score	Abweichung eines Messwertes in Standardabweichungen vom Mittelwert der durchschnittlich maximalen Knochendichte gemessen im Alter von 30 Jahren
TSH	Thyrotropin Releasing Hormone

U	Unit/Einheit
uOC	Untercarboxyliertes Osteocalcin
U/min	Umdrehungen pro Minute
WHO	World Health Organisation
Z-Score	Abweichung eines Messwertes in Standardabweichungen vom Mittelwert der durchschnittlichen Knochendichte einer gleichalten Population

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. R. Schnettler danke ich für die Überlassung des Themas und das in mich gesetzte Vertrauen und seine Geduld.

Ein ganz herzlicher Dank an meinen Betreuer und Freund Dr. Christian Heiss, der mir diese Arbeit überhaupt ermöglicht hat und mir ständig zur Seite stand.

Besonderer Dank gilt Dr. Ulrich Wehr und meiner Mitdotorandin Karen Edelmann, die diese Studie unterstützt und mir zur Seite standen.

Für die tolle Zusammenarbeit und Hilfe in der Forschungsgruppe danke ich ganz herzlich Herrn Marco Hösel, Herrn Thomas Harzendorf und Herrn Sven Konrad Hild.

Ein herzliches Dankeschön an die Ober- und Assistenzärzte der Unfallchirurgie Gießen für deren Kooperation und Geduld, ganz besonders Dr. Ramin Bamaki, Dr. Regine Hönicke, Herrn Andreas Alpen und Dr. Frank Sander; nicht zu vergessen das Pflegepersonal der Poliklinik und der Unfallchirurgischen Stationen der JLU-Gießen.

Ein besonderes Dankeschön an Herrn Chefarzt Dr. Michael Hocke, Dill-Kliniken Dillenburg, sowie den Assistenten, besonders Herrn Timo Trinkner und dem Pflegepersonal für deren unkomplizierte und spontane Mitarbeit.

Für seine beratenden Worte und Anregungen bedanke ich mich bei Herrn Prof. Schneider (AO Davos, CH).

All meinen Freunden danke ich für ihre Geduld, Verständnis und Unterstützung. Ein besonderes Dankeschön gilt meiner Freundin Annette Wagener, die mir den nötigen Rückhalt und Ansporn für diese Arbeit gab.

Zum Schluss möchte ich nicht vergessen meinen Eltern zu danken, die immer hinter mir standen und mir es ermöglicht haben, diese Promotion zu schreiben.

Lebenslauf

04.10.1970	geboren in Herborn als Sohn von Renate Pausch, geb. Leng und Walter Pausch
1977 – 1981	Besuch der Grundschule Sechshelden
1981 – 1990	Besuch der Wilhelm-von-Oranien-Schule Dillenburg
13.06.1990	Allgemeine Hochschulreife
03.09.1990 – 30.11.1991	Zivildienst im Rettungsdienst Deutschen Roten Kreuz, Kreisverband Dillenburg
01.12.1991 – 30.06.92	Beschäftigung bei der Fa. Claas
03.07.1992	Prüfung zum Rettungssanitäter
01.07.92 – 31.09.92	Beschäftigung als Rettungssanitäter beim Deutschen Roten Kreuz, Kreisverband Dillenburg
01.10.1992	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
September 1999	Absolvierung des 2. Staatsexamens
10.1999 – 01.2000	erstes Tertial des Praktischen Jahres in der Orthopädischen Klinik der Schulthess-Klinik Zürich (CH)
02.2000 – 09.2000	Zweites und drittes Tertial des Praktischen Jahres im Kreiskrankenhaus Bad Hersfeld
Oktober 2000	Drittes Staatsexamen
11.2000 – 04.2002	Arzt im Praktikum an der Klinik für Unfallchirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen
05.2002 – 08.2002	Wissenschaftlicher Mitarbeiter / Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen
Seit August 2002	Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung der Lahn-Dill-Kliniken Dillenburg

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt wurde, die in der Dissertation angegeben sind. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen wurden die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Dillenburg im April 2004