

Aus der Klinik für
Unfall- und Wiederherstellungschirurgie,
Klinik für Orthopädie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. hc. Norbert P. Haas

Habilitationsschrift

Konzepte zur Optimierung der Therapie proximaler Humerusfrakturen

Zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Orthopädie und
Unfallchirurgie

Vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Stefan Greiner
geboren am 28. Februar 1975
in Bad Mergentheim

Eingereicht:

Dekanin: Frau Prof. Dr. med. Grütters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. med. Schnettler

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Neumann

1	Einleitung.....	4
1.1	Inzidenz und Epidemiologie.....	4
1.2	Klassifikationen	5
1.3	Frakturheilung und Knochenzellen	8
1.4	Bisphosphonate	10
1.5	Versorgungsstandards proximaler Humerusfrakturen.....	13
1.5.1	Gelenkerhaltende Verfahren	13
1.5.2	Gelenkersetzende Verfahren.....	15
1.6	Komplikationen und Probleme.....	17
1.6.1	Osteosynthese mit winkelstabilen Platten.....	17
1.6.2	Frakturodoprothetischer Gelenkersatz	18
1.7	Beschichtete Implantate	20
1.8	Wissenschaftliche Fragestellungen	23
2	Fehlschlaganalyse und biomechanische Optimierungsstrategien der Therapie proximaler Humerusfrakturen	25
2.1	Die Humeruskopfnekroserate nach winkelstabiler Plattenosteosynthese im mittel- bis langfristigen Verlauf.....	25
2.2	Die Rekonstruktion der Oberarmlänge und Prothesenkopfzentrierung bei der hemiendoprothetischen Versorgung von proximalen Humerusfrakturen	28
2.3	Die Position der Tuberkula korreliert mit der fettigen Infiltration der Rotatorenmanschette nach frakturodoprothetischer Versorgung proximaler Humerusfrakturen	30
3	Biologische Konzepte zur Optimierung der Therapie proximaler Humerusfrakturen	32
3.1	Der Effekt von Zoledronat in einer Poly(D,L-Lactide) Implantatbeschichtung auf Osteoblasten in vitro.	32
3.2	Osteoklasten werden durch Bisphosphonate in einer Poly(D,L-Lactide) Implantatbeschichtung in vitro gehemmt.	34
3.3	Kokulturen aus Osteoblasten und Osteoklasten werden durch eine lokale Applikation von Zoledronat in einer Poly(D, L-lactide) Implantatbeschichtung beeinflusst.	35
3.4	Die Beschleunigung der Frakturheilung durch lokale Applikation von Zoledronat über ein Poly(D,L-Lactid) beschichtetes Implantat.	36
4	Diskussion	38
5	Zusammenfassung	48
6	Literaturverzeichnis	50

Verzeichnis relevanter Abkürzungen

agCS	alters- und geschlechtsadaptierter Constant Score
AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen
CS	Constant Score
CT	Computertomographie
DASH	disabilities of the arm, shoulder and hand
FPPS	Farnesyl Diphosphat Synthetase
MRT	Magnetresonanztomographie
OPG	Osteoprotegerin
PDLLA	Poly (D,L)Lactide
RANKL	receptor activator of nuclear factor- κ B ligand
TRAP	tartrat-resistente Säurephosphatase
ZOL	Zoledronat

1 Einleitung

1.1 Inzidenz und Epidemiologie

Die erste Beschreibung proximaler Humerusfrakturen datiert auf Hippokrates von Kos (460-375 vor Christus) ⁸⁰. Er war auch der erste, der konservative Repositions- und Behandlungstechniken dieser Verletzung beschrieb. Hippokrates beschrieb detailliert die Anatomie der großen Gelenke mit besonderem Augenmerk auf das Schultergelenk und dessen Dislokationen. Im 2. Jh. n. Chr. kam es durch den griechischen Arzt Galen zu einem Wiederaufleben der Hippokratischen Lehre. Er begründete die imponierend detaillierte Grundlage der Schulteranatomie – die in weiten Teilen auch noch im 21. Jahrhundert nicht an Gültigkeit eingebüsst hat ¹⁴⁹.

Die Humeruskopffraktur ist mit einer Prävalenz von 4–5 % eine der häufigsten Frakturen des Menschen ⁶³. Darüber hinaus ist aufgrund der demographischen Entwicklung eine zunehmende Häufigkeit zu verzeichnen und auch zukünftig zu erwarten, insbesondere da Frakturen bei osteoporotischem Knochen ein zahlenmäßig zunehmendes Problem darstellen ^{89,129,129,154}. Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen liegt bei 1:3 ^{71,79}. 80 % der Patienten mit proximalen Humerusfrakturen sind älter als 65 Jahre und bei den über 50-jährigen übersteigt die Inzidenz der proximalen Humerusfraktur die der proximalen Femurfraktur. Die Anforderungen des älteren Patienten an Belastbarkeit und Funktionalität, die eingeschränkte Knochenqualität und die vulnerable vaskuläre Versorgung des Oberarmkopfes bedingen die Komplexität der Behandlung dieser Verletzung. Literaturdaten beschreiben, dass ca. 65-85 % aller proximalen Humerusfrakturen nicht oder nur geringfügig disloziert sind und potentiell konservativ behandelt werden können ^{73,129,130,174,175}. Die konservative Therapie verlangt jedoch häufig eine langwierige Belastungskarenz und intensive Rehabilitationsphase um gute klinische Ergebnisse zu liefern. Aufgrund des steigenden Aktivitätsanspruchs der Bevölkerung, des wachsenden Kostendrucks im Gesundheitssystem und des erhöhten Pflegeaufwandes bei alten und multimorbiden Patienten können diese Voraussetzungen jedoch häufig nicht gewährleistet werden ¹⁸⁶. Die konservative Therapie wird deshalb heutzutage mehr und mehr von der operativen Therapie verdrängt.

Die proximale Humerusfraktur und die Optimierung ihrer Behandlung stellt somit heute und in Zukunft ein sozio-ökonomisch relevantes Problem dar.

1.2 Klassifikationen

Dr. Charles S. Neer prägte durch seine Arbeiten „Displaced Proximal Humeral Fractures Part I. Classification and Evaluation“ und “Displaced Proximal Humeral Fractures Part II. Treatment of three-part and four-part displacement”^{129,130} die Klassifikation und Therapie dieser Verletzung. Seine Klassifikation proximaler Humerusfrakturen hat bis heute Gültigkeit und dient neben einer verlässlichen Einteilung der Frakturen auch der Therapieentscheidung und der prognostischen Einschätzung (Abbildung 1). Anhand von Standardröntgenbildern kann auf der Basis dieser Klassifikation eine erste Aussage über die Frakturstabilität, die Prognose und die anzuwendende Therapie getroffen werden. Das Prinzip ist die Unterscheidung in vier Hauptfragmente: Kopfkalotte, Tuberculum majus, Tuberculum minus und proximales Humerusschaftfragment. Auf diesem Prinzip basierend führte Neer die Unterscheidung in dislozierte und nicht oder kaum dislozierte Fragmente ein. Die Kriterien der Dislokation nach Neer sind definiert als Verschiebung von einem Hauptfragment um mehr als 1 cm und/oder dessen Abkipfung um mehr als 45 Grad. Luxationsfrakturen werden hinsichtlich ihrer Luxationsrichtung und der Anzahl der Fragmente klassifiziert. Durch die Erfassung des Ausmaßes der Fragmentverschiebung wird durch die Neer-Klassifikation zusätzlich die besondere Problematik der vaskulären Versorgung des Humeruskopfes berücksichtigt. Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach der Zahl und der Dislokation der Fragmente mit Rücksicht auf das Vorhandensein zusätzlicher Verletzungen, das Lebensalter, die Knochenstruktur, die Blutversorgung des Kalottenfragmentes und den funktionellen Anspruch des Patienten.
















I 	DISLOZIERTE FRAKTUREN		
	Anzahl der Fragmente		
	2	3	4
Minimale Dislokation			
II Collum anatomicum			
III Collum chirurgicum			
IV Tuberculum majus			
V Tuberculum minus			
VI anteriore Luxationsfraktur			
posteriore Luxationsfraktur			

Abbildung 1: Klassifikation proximaler Humerusfrakturen nach Neer ¹²⁹ (aus Habermeyer, 1991 ⁷³)

Eine weitere, im klinischen Alltag gebräuchliche Klassifikation stellt die AO Klassifikation dar. Sie unterteilt in extraartikulär unifokale A-Frakturen, extraartikulär bifokale B-Frakturen und intraartikuläre C-Frakturen, wobei auch hier in weiteren Unterteilungen auf die Beteiligung der Tuberkula, der Metaphyse und auf Luxationen im Glenohumeralgelenk eingegangen wird (Abbildung 2) ⁶⁶. Jede Hauptgruppe (A, B, C) ist in weitere 9 Untergruppen unterteilt, so dass letztlich 27 unterschiedlich definierte Frakturtypen resultieren.

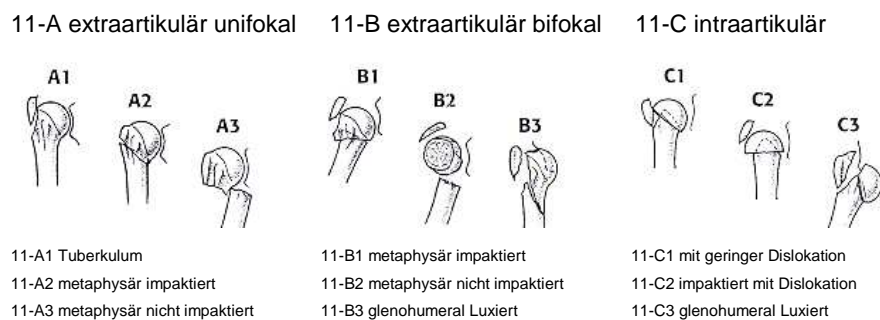


Abbildung 2: AO Klassifikation proximaler Humerusfrakturen (aus AO Principles of Fracture Management, 2007 ¹⁵⁶)

Die Klassifikation nach Habermeyer ⁷³ berücksichtigt sowohl das Fragmentkonzept von Neer als auch die in der AO-Einteilung definierte Höhe des Frakturverlaufs (Abbildung 3).

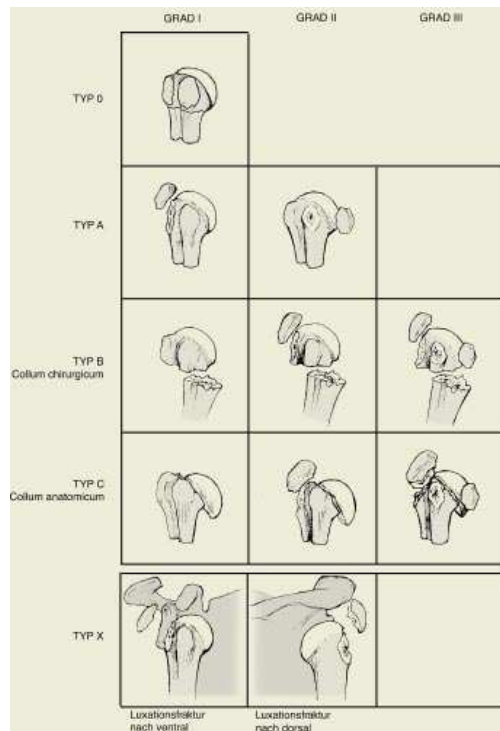


Abbildung 3: Klassifikation nach Habermeyer ⁷³.

In der Klassifikation nach Habermeyer stellen Typ-0-Frakturen die nicht dislozierten Ein-Fragment-Frakturen dar. Die Typ-A-Frakturen umfassen Zwei-Fragment-Frakturen mit Abriss vom Tuberculum majus (Typ A I) oder Tuberculum minus (Typ A II). Typ-B-Frakturen verlaufen im Collum chirurgicum und können zwei Fragmente (subkapitale Fraktur, Typ B I), drei Fragmente (subkapitale Fraktur + ein Tuberculum, Typ B II) oder vier Fragmente (subkapitale Fraktur + beide Tubercula, Typ B III) aufweisen. Ein erhöhtes Risiko für eine Humeruskopfnekrose besteht bei Typ-C-Frakturen, welche im Collum anatomicum verlaufen und analog zu den B-Frakturen anhand der Anzahl der Fragmente in Typ C I, II und III eingeteilt werden. Die Typ-X-Frakturen stehen für vordere oder hintere Luxationsfrakturen

Jede der genannten Klassifikationen hat spezifische Vorteile. Ihre Zusammenschau optimiert die Einschätzung der Verletzung und die Planung der Therapie.

1.3 Frakturheilung und Knochenzellen

Um die Therapie von proximalen Humerusfrakturen zu optimieren, stellt die Beeinflussung der Frakturheilung und der Knochenzellen einen möglichen Ansatz dar. Dem Verlust der Kontinuität und Integrität durch eine Fraktur folgt im Idealfall in der darauf folgenden Heilungs- und Konsolidierungsphase die Wiederherstellung der vollen Belastbarkeit des betroffenen Knochens. Verschiedene Zellen und Gewebetypen sind am physiologischen Ablauf der Frakturheilung beteiligt. Es handelt sich um einen komplexen Vorgang, der über die Ausbildung eines die Fraktur überbrückenden Kallus aus Knorpel-, Knochenzellen und Bindegewebe, die originäre Knochenstruktur wieder herstellt. Voraussetzung zur Bildung dieses Kallus, ist die komplexe Interaktion zwischen knochenbildenden (Osteoblasten) und knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten), sowie der Einfluss unterschiedlicher Hormone, Wachstumsfaktoren und Cytokine ⁴¹.

Die Frakturheilung kann in eine direkte und in eine indirekte Frakturheilung untergliedert werden. Bei der direkten Knochenbildung, der desmalen Ossifikation, erfolgt die Knochenneubildung als sogenannter Bindegewebsknochen direkt aus dem mesenchymalen Gewebe. Bei der indirekten Knochenbildung (chondrale Ossifikation) erfolgt die Knochenneubildung auf dem Umweg über die Bildung einer Knorpelmatrix, welche erst im Folgenden schrittweise abgebaut und durch Knochengewebe ersetzt wird. Hierbei kann idealerweise das ursprüngliche Gewebe und dessen Funktion nahezu vollständig wieder hergestellt werden ¹¹⁸.

Die indirekte Frakturheilung läuft in fünf unterschiedlichen Phasen ab ⁴¹: In der *Frakturphase* kommt es zur Schädigung von Kortikalis, Knochenmark, Periost und angrenzenden Weichteilen. Es kommt zur Hämatombildung im Frakturspalt ¹⁶, in welches in der anschließenden *Entzündungsphase* lokal Granulozyten, Mastzellen und Monozyten einwandern. Des Weiteren migrieren pluripotente Stammzellen mesenchymaler Herkunft als Vorläufer der Osteoblasten in den Frakturspalt ein. Die Zelldifferenzierung und Angiogenese werden durch die Freisetzung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen beeinflusst und reguliert ⁴¹. Nach Abklingen der Entzündungsphase wird in der nachfolgenden Phase der *Angiogenese und Chondrogenese* über einen Zeitraum von ca. 4-6 Wochen Granulationsgewebe unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren aufgebaut. Fibroblasten, Kollagen Typ I, Kapillaren und bereits erste Mineraldepots bilden die Hauptkomponenten dieses Granulationsgewebes und ersetzen das Frakturhämatom. Mesenchym- und

Osteoprogenitorzellen differenzieren zu Chondroblasten und Osteoblasten und bilden den sogenannten weichen Kallus, der sich von peripher nach zentral in der Frakturzone ausbildet ¹⁰⁴. Es findet ein fließender Übergang zur Phase der *chondralen und desmalen Ossifikation* statt. Zur Förderung der Osteoblastenproliferation sezernieren Makrophagen Proteine, wie Osteokalzin und bone morphogenetic proteins. Osteoblasten und Osteoklasten bilden „basic multicellular units“, die im Weiteren den zerstörten Knochen abbauen und verantwortlich sind für die Entstehung der als Geflechtknochen bezeichneten neuen Knochenstruktur. Im zentralen Frakturbereich zeigt sich zunächst keine Knochenneubildung, da hier Makrophagen und Osteoklasten den nekrotischen Knochen abbauen. Später finden sich in diesem Bereich dann Chondroblasten und Osteoblasten. Es kommt zur Überbrückung der Fraktarenden durch einen weichen Kallus, welcher im Folgenden durch zunehmende Mineralisation aushärtet und in einem Zeitraum von ca. 3-4 Monaten in Geflechtknochen umgewandelt wird. In der *Phase des Umbaus*, dem so genannten „*modeling*“ und „*remodeling*“ erfolgt die allmähliche Umwandlung in lamellären Knochen, welche innerhalb eines Zeitraums von 6-24 Monaten in der Wiederherstellung der ursprünglichen Knochenstruktur mit Periost, Endost und Markraum endet.

Zwischen den knochenabbauenden und knochenaufbauenden Zellen besteht auf zellulärer Ebene eine ständige Interaktion. Osteoblasten synthetisieren Proteine, *Osteoprotegerin* (OPG) und den *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand* (RANKL), die auf die Differenzierung von Osteoklasten und auf aktive Osteoklasten direkt wirken ^{96,102}. OPG agiert hierbei als löslicher Rezeptor-Antagonist für RANKL, welcher wiederum die Differenzierung von aktivierten Osteoklasten aus Vorläuferzellen fördert ⁸⁴. Die Balance zwischen OPG und RANKL und die damit verbundene Wirkung auf Osteoklasten reguliert das Ausmaß an Knochenresorption und ist hierdurch ein zentraler Pfeiler in der Frakturheilung ⁸¹. Somit spielen sowohl Osteoblasten als auch Osteoklasten und deren Interaktion eine zentrale Rolle beim Ablauf der Frakturheilung. Eine Beeinflussung ihres Gleichgewichts in Richtung einer positiven Knochenbilanz könnte durch geeignete Substanzen generiert werden und sich positiv auf die Frakturheilung, im Speziellen auch nach proximalen Humerusfrakturen auswirken.

1.4 Bisphosphonate

Es sind verschiedene Substanzen beschrieben, die das Potential besitzen osteogene oder chondrogene Zellen zu stimulieren oder die Knochenresorption zu hemmen^{15,110,165}. Bereits im 19. Jahrhundert erfolgte die Synthese erster Bisphosphonate¹²⁰, welche zunächst aber hauptsächlich in der Textil-, Dünger- und Öl-Industrie eingesetzt wurden²⁴. Erst später wurde ihr Potential zur Behandlung von Krankheiten des Knochen- und Mineralstoffwechsels entdeckt. Heutzutage stellen sie die wichtigste Klasse von antiresorptiven Substanzen dar, die in der Therapie von den Knochenstoffwechsel betreffenden Krankheiten eingesetzt werden. Anwendungsbeispiele sind die Tumor assoziierte Knochenresorption und Hyperkalzämie^{44,145}, der Morbus Paget des Knochens¹⁵⁷ und Formen der Osteoporose¹⁵¹.

Bisphosphonate stellen metabolisch stabile synthetische Analoga des anorganischen Pyrophosphats dar. Das Sauerstoffatom der relativ instabilen *P-O-P* Bindung wird durch ein Kohlenstoffatom ersetzt. Die zwei P-Gruppen werden durch nicht hydrolysierbare Phosphor-Ether-Bindungen an das zentrale C-Atom gebunden und somit eine metabolisch stabile *P-C-P* Bindung gebildet³⁶. Bisphosphonate sind dadurch stabil gegen Hydrolyse unter Säureeinfluss, wie sie in den Resorptionslakunen von Osteoklasten vorkommt¹⁵¹. Der Tausch des O-Atoms gegen ein C-Atom erlaubt das Binden von zwei Seitenketten in der Position R1 und R2. Durch eine OH-Gruppe an R1 kann Ca^{2+} mit hoher Affinität gebunden werden^{91,150}. Weiterhin kann Ca^{2+} mit den P-Gruppen binden¹⁵¹ (Abbildung 4).

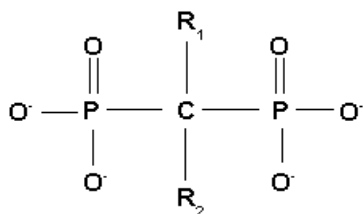


Abbildung 4: allgemeine Strukturformel von Bisphosphonaten

Die dadurch bedingte Fähigkeit zur Bindung an Knochen führt zu einer selektiven Lokalisation an der Knochenoberfläche und Orten mit stattfindendem aktivem Knochenumbau¹⁰⁹. Die dadurch bedingte lokale Konzentration der Bisphosphonate steigert zusätzlich ihre Effektivität^{33,43}. Im Rahmen der osteoklastären

Knochenresorption kommt es, aufgrund des dort herrschenden sauren Milieus, zum Herabsetzen der Bindungsfähigkeit an Ca^{2+} und zu einer konsekutiven Freisetzung der Bisphosphonate. Dadurch werden die Osteoklasten in den Resorptionslakunen zusätzlich einer lokal hohen Konzentration an Bisphosphonaten ausgesetzt ^{113,182}. Die Wirkung von Bisphosphonaten hängt somit von zwei Struktureigenschaften ab: die Knochenaffinität wird bestimmt durch die Hydroxy-Gruppe in R1 und die beiden P-Gruppen, die biologische Aktivität und die Wirkung auf Osteoklasten durch die Art des R2 ^{158,189}.

- Die erste Generation Bisphosphonate hat entweder ein einzelnes Atom oder eine einfache Alkyl-Kette an Position R2 und ist im Vergleich ein relativ schwacher Inhibitor der Knochenresorption (z. B. Clodronat und Etidronat).
- Die Bisphosphonate der zweiten Generation haben eine basische Amino-Alkyl-Gruppe an R2 und bereits höhere antiresorptive Eigenschaften mit einem breiteren therapeutischen Fenster (z. B. Pamidronat, Alendronat, Risendronat, Ibandronat, Incadronat).
- Bisphosphonate der dritten Generation enthalten schließlich heterozyklische Ringe mit einem oder mehreren Stickstoff(N)-Atomen (z. B. Zoledronat).

Bisphosphonate lassen sich nach ihrer molekularen Wirkungsweise in zwei Gruppen einteilen:

1. Bisphosphonate der ersten und teilweise zweiten Generation werden intrazellulär in ATP-Analoga metabolisiert, wobei die nicht hydrolysierbare *P-C-P* Gruppe die *P-O-P* Verbindung im ATP ersetzt ⁵⁰. Diese Metaboliten sammeln sich im Zytosol von Osteoklasten an und induzieren Apoptose durch Behinderung von ATP-abhängigen Enzymen ⁵¹, was u.a. zum Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotentials und Freisetzung von Cytochrom C führt ¹⁵⁰.
2. Die stickstoffhaltigen Bisphosphonate (N-Bisphosphonate) mit den sperrigeren Seitenketten können nicht metabolisiert werden. Charakteristisch ist der Stickstoff-Anteil in einer Alkyl-Kette (z. B. Alendronat) oder einer heterozyklischen Struktur (z. B. Zoledronat). Sie agieren durch Inhibition der Farnesyl-Diphosphat-Synthetase (FPPS), eines Schlüsselenzyms des Mevalonat-Stoffwechselweges. Die Aktivierung kleiner GTPasen unterbleibt

hierdurch, welche sonst als Signal-Proteine eine Vielzahl der für Osteoklasten notwendigen Prozesse an den Zellmembranen regeln^{36,150,151}. Es kommt zur Störung der Zytoskelett-Architektur und Oberflächenstruktur, des intrazellulären Vesikeltransports und anderer Funktionen in Osteoklasten. Die Folge davon ist deren Inaktivierung^{88,151}.

Die häufigste Nebenwirkung bei systemischer Gabe von N-Bisphosphonaten ist eine grippeartige Akute-Phase-Reaktion, die nach Erstapplikation bei bis zu einem Drittel der Patienten auftritt. Monozyten nehmen die Substanz auf und durch die o. g. Inhibition der FPPS kommt es zu einer intrazellulären Akkumulation von Metaboliten, welche über die Aktivierung von T-Zellen eine Akute-Phase-Reaktion bedingen³⁶. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Fieber und gastrointestinale Beschwerden, sowie Nierenfunktionsstörungen und deren Progredienz. In seltenen Fällen treten schwere Anämien und Thrombozytopenien, Leukopenien oder Panzytopenien auf. Doch die Wirkung von Bisphosphonaten beschränkt sich nicht, wie lange vermutet allein auf die Wirkung auf Osteoklasten. Auch ihr Einfluss auf Osteoblasten wirkt nachhaltig auf die Knochenbilanz, und viele der Auswirkungen auf Osteoklasten werden durch die Wirkung auf Osteoblasten generiert^{37,86,142,168}. So wurde gezeigt, dass Bisphosphonate die Differenzierung und Genexpression von Osteoblasten regulieren¹⁴⁵, die Formation von osteoblastären Vorläuferzellen stimulieren, die frühe Osteoblastogenese fördern^{33,64,88} und die Osteoblastenproliferation aktivieren^{52,145,184}. Sie stimulieren die Expression und Sekretion von OPG durch osteoblastäre Zelllinien¹⁸⁴ und hemmen die Sekretion von RANKL⁶⁸, was beides zu einer Hemmung der osteoklastären Knochenresorption führt.

Unter den heute klinisch verwendeten Bisphosphonaten der dritten Generation gehört Zoledronat (ZOL) mit einem heterozyklischen Ring und zwei N-Atomen zu den potentesten antiresorptiven Substanzen^{93,189}. ZOL ist nach Herstellerangaben für eine systemische i.v. Applikation zur Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie und von Skelettmetastasen auf dem Markt zugelassen. Ferner kommt es beim Morbus Paget des Knochens und der postmenopausalen Osteoporose zur Anwendung und ist als erstes Bisphosphonat sowohl bei osteolytischen, als auch osteoblastischen Erkrankungen wirksam^{22,111}. Bei vergleichbarer Sicherheit und vergleichbarem Nebenwirkungsspektrum ist ZOL vielfach wirksamer als Vorläufersubstanzen, wie z.B. Pamidronat oder Alendronat^{111,136,189}. Aufgrund dieser Eigenschaften hat ZOL das Potential sowohl fördernd auf die Frakturheilung per se,

als auch auf das Einheilen der Tuberkula an eine Endoprothese zu wirken. Um das Nebenwirkungsspektrum gering zu halten und den Effekt auf den gewünschten Wirkort zu limitieren, wäre die Applikation über ein beschichtetes Implantat, bzw. eine beschichtete Endoprothese eine innovative Option.

1.5 Versorgungsstandards proximaler Humerusfrakturen

Trotz weitreichender Entwicklungen, sowohl bei gelenkerhaltenden, als auch bei gelenkersetzenden Verfahren zur Behandlung proximaler Humerusfrakturen werden die verschiedenen Behandlungsoptionen weiterhin kontrovers in der Literatur diskutiert^{94,123,141,143}. Unterschiedliche Techniken zur Behandlung dieser Verletzung wurden beschrieben. Diese reichen von minimal-invasiven Verfahren^{60,78,82,89,115,135,192,195} über intramedulläre Verfahren^{1,20} und Plattenosteosynthesen^{42,77,114,141}, bis zum frakturotoprothetischen Gelenkersatz^{58,76,122,127,144,169,181}. Generelle Therapiestandards fehlen jedoch noch und die derzeitige Therapieentscheidung und Implantatwahl basiert auf Beobachtungs- und Expertenstudien.

1.5.1 Gelenkerhaltende Verfahren

Allen gelenkerhaltenden Verfahren in der Therapie proximaler Humerusfrakturen gemeinsam ist das Ziel der möglichst optimalen Wiederherstellung der Anatomie unter Schonung der Blutversorgung des Humeruskopfes und der Herstellung einer übungsstabilen Fixierung.

Minimal Invasive Verfahren:

Ein Vorteil minimal-invasiver Verfahren ist insbesondere, dass die Durchblutung des Humeruskopfes kaum zusätzlich durch die Operation geschädigt wird und damit das Risiko einer Humeruskopfnekrose minimiert wird. Diese reichen von geschlossenen Repositionsverfahren und minimal-invasiven Stabilisierungstechniken durch Knochennähte oder Draht-Cerclagen^{60,135} bis zu offenen oder geschlossenen Kirschner-Draht- und Schraubenfixationen^{78,82,89,115,192,195}. Mit minimal-invasiven Verfahren können die Frakturen, insbesondere Mehr-Fragment-Frakturen jedoch oft nicht ausreichend stabilisiert werden, da die Implantate oft, gerade im osteoporotischen Knochen ungenügend Halt finden und eine übungsstabile Fixierung somit nicht gewährleistet ist^{82,115}.

Intramedulläre Verfahren:

Auch intramedullären Verfahren werden als minimal Invasiv bezeichnet, da hier der Zugangsweg fern der Gefäßversorgung der Humeruskopfkalotte liegt und eine indirekte Reposition durchgeführt wird ^{116,123}. Der Zugangsweg durch die Rotatorenmanschette und die Humeruskopfkalotte führt jedoch zu einer iatrogenen Schädigung dieser Strukturen, deren Auswirkungen im Langzeitverlauf bisher noch nicht geklärt sind ⁶². Auch ist insbesondere die Versorgung von 3- und 4-Fragment-Frakturen schwierig.

Extramedulläre Verfahren:

In der Vergangenheit zeigte die plattenosteosynthetische Versorgung aufgrund des ungenügenden Haltes der Schrauben, insbesondere im Kalottenbereich eine hohe Rate an sekundären Dislokationen ^{79,171}. Durch die Entwicklung winkelstabiler Plattensysteme konnte die übungsstabile operative Versorgung dieser Frakturen optimiert werden ^{97,114,125,159}. Biomechanische Studien zeigen den deutlichen Vorteil von winkelstabilen Implantaten gegenüber konventionellen Systemen ³⁵. Die Plattenosteosynthese als Therapieoption hat sich in der Behandlung der proximalen Humerusfraktur etabliert und wurde im Rahmen eines stetigen Entwicklungsprozesses weiterentwickelt. Ziel war die Entwicklung einer sogenannten „biologischen Osteosynthese“, welche die Frakturheilung durch die Möglichkeit der anatomischen Reposition und Retention optimiert, gleichzeitig aber die periostale Durchblutung schont ^{19,121,133,137,180}. Weiterhin wurde durch die Möglichkeit indirekter Repositions- und Osteosynthesetechniken eine Verbesserung der Weichteilschonung erzielt ⁵⁴. Die Entwicklung der derzeit verwendeten winkelstabilen Implantate beruht auf den ersten Osteosyntheseplatten, welche 1963 durch die Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO) eingeführt wurden. Diese wurden über die DCP (Dynamic Compression Plate), die die Möglichkeit einer dynamischen Kompression auf den Frakturspalt erlaubt, zur LC-DCP (Limited Contact-Dynamic Compression Plate) weiterentwickelt, welche zusätzlich eine Kompression auf den Knochen und das Periost vermindert, insbesondere um die über das Periost generierte Durchblutung des Knochens nicht zu alterieren ^{55,117}. Im Weiteren wurde durch die Entwicklung des PC-Fix (Point Contact Fixateur) das Konzept eines Fixateur interne umgesetzt. Maßgebend für die Systemstabilität ist hier die Winkel- und Axialstabilität der Schraubenkopf-Platten-Verbindung. Dadurch ist dieses System

im Gegensatz zur konventionellen Plattenosteosynthese frei von Kompressionskräften zwischen Platte und Knochen, bzw. auf das Periost⁵⁶. Aufgrund der festen Verankerung der Schraubenköpfe in der Platte ist das Fassen der Gegenkortikalis nicht mehr für die Stabilität notwendig¹⁸⁰. Im Weiteren wurde die „Locking Compression Plate“ (LCP) entwickelt, welche sich durch ein Kombinationsloch auszeichnet, das sowohl das Prinzip der konventionellen Kompressionsosteosynthese als auch das Verfahren des Fixateur interne je nach Bedarf zur Anwendung zulässt^{48,49}. Anatomisch vorgeformte Platten für spezielle Frakturlokalisationen stellen die nächste Entwicklungsstufe dar. Speziell zur Stabilisierung von proximalen Humerusfrakturen wurden anatomisch vorgeformte Implantate nach dem LCP Prinzip entwickelt. Dies bedeutete gerade für die Versorgung der proximalen Humerusfraktur einen immensen Fortschritt. In den letzten Jahren wurden die Ergebnisse mit viel versprechenden Kurzzeitergebnissen und einer angemessenen Komplikationsrate publiziert^{21,42,42,77,77,95,114,141,153}. Somit ist die offene Reposition und winkelstabile Plattenosteosynthese heute ein Standardverfahren in der Versorgung von proximalen Humerusfrakturen.

1.5.2 Gelenkersetzende Verfahren

Besondere Anforderungen an die Therapie stellen die 4-Part-Frakturen und Luxationsfrakturen aufgrund der häufig durch das Trauma und die Fragmentdislokation bedingten Schädigung der Blutversorgung der Humeruskopfkalotte und des damit verbundenen Risikos der Entwicklung einer Humeruskopfnekrose. Trotz teilweiser guter Ergebnisse nach Osteosynthese^{42,77,114,141,190} stellt hier der endoprothetische Ersatz eine vielfach propagierte Therapieoption dar^{58,76,122,127,130,144,169,181}. Nicht zuletzt aufgrund der vulnerablen Gefäßversorgung des Humeruskopfes und des damit verbundenen Risikos der avaskulären Humeruskopfnekrose stoßen rekonstruktive Verfahren bei komplexen Mehrpartfrakturen und Luxationsfrakturen häufig an Ihre Grenzen. Spätestens seit Neer 1970 erste klinische Ergebnisse nach schwerwiegenden, nicht rekonstruierbaren Humeruskopffrakturen publizierte, stellt der endoprothetische Humeruskopfersatz eine etablierte Therapiemöglichkeit dislozierter 3- und 4-Part-Frakturen, Luxationsfrakturen, sowie von Head-Split-Frakturen mit Zerstörung der humeralen Gelenkfläche dar^{27,58,71,76,130}. Durch sein Pionierwerk wurde eine neue Ära der Schulterendoprothetik, nicht nur in der Fraktursituation eingeleitet. Die erste

Entwicklung einer speziellen, auf die Versorgung von komplexen Humeruskopffrakturen angepassten Endoprothese begann 1951. Ziel war es, die Gelenkfläche des Humeruskopfes durch eine Endoprothese zu ersetzen und die anatomische Reposition und Einheilung der Tubercula zu gewährleisten. Diese Monoblockprothese (Neer I) aus Vitallium wurde ab 1955 in drei verschiedenen Schaftgrößen und zwei verschiedenen Kopfgrößen angefertigt und zeichnete sich durch perforierte Finnen zur Fixierung von Tuberculum majus und minus aus. Die Prothese wurde in 20gradiger Retroversion entweder Press-fit oder zementiert verankert ^{14,130,187}. Ziel der weiteren Entwicklungen war vor allem die genauere Anpassung an die individuellen anatomischen Gegebenheiten. In den 70er Jahren entstand die heute noch gebräuchliche Neer II-Prothese als Modifikation der Neer I-Monoblockprothese (erste Generation, 1973) ^{28,71}. Sie schränkte jedoch durch einen festen Kopfradius mit zwei verschiedenen Kalottenhöhen und drei unterschiedlichen Schaftlängen und Schaftstärken eine anatomisch individuell gerechte Nachbildung des proximalen Humerus weiterhin ein ¹⁸⁷. Die ersten Resultate waren, sicherlich nicht nur vor dem Hintergrund der zu diesem Zeitpunkt nur mangelhaften alternativen Versorgungsmöglichkeiten von schweren Humeruskopffrakturen, sehr vielversprechend ¹³⁰. Ende der 80er Jahre folgte die Entwicklung modularer Schulterprothesen der zweiten Generation, die durch zahlreiche verschieden kombinierbare Kopf- und Schaftgrößen eine individuelle Einstellung der Gelenkfläche ermöglichten ¹⁴⁹. Weiterhin mangelte es jedoch an der fehlenden variablen Einstellungsmöglichkeit des Inklinationswinkels und des humeralen Offsets. Die dritte Generation wurde gegen 1990 von Walch und Boileau entwickelt und bietet heute mit einem dreifach modularen System die Möglichkeit der exakten prothetischen Rekonstruktion der Anatomie des proximalen Humerus. Hierbei erlaubt die Variabilität des Inklinationswinkels und der exzentrischen Verankerung der Kopfkomponente für das humerale Offset die Anpassung an die individuelle Anatomie ^{27,28,71,149,187}.

Eine weitere, jedoch noch nicht zum Standard gehörende Versorgungsoption ist die Implantation einer inversen Schulterendoprothese bei komplexen proximalen Humerusfrakturen des älteren Menschen ¹⁸⁸. Langzeitergebnisse dieses Versorgungsmodus fehlen jedoch bisher noch und die mangelnden Rückzugsmöglichkeiten im Falle eines Scheiterns dieser Versorgung bedingen die

zum aktuellen Zeitpunkt noch bestehende Zurückhaltung gegenüber diesem Verfahren.

1.6 Komplikationen und Probleme

Sowohl rekonstruktive als auch gelenkersetzende Verfahren zeigen jedoch, obgleich die Entwicklung spezieller Implantate zu enormen Verbesserungen geführt hat, eine nicht unerhebliche Komplikationsrate. Ziel war es im Weiteren durch eine genaue Problemanalyse mit Fokus auf die winkelstabile Plattenosteosynthese und die Frakturendoprothese geeignete Lösungsstrategien zu entwickeln.

1.6.1 Osteosynthese mit winkelstabilen Platten

Trotz der deutlichen Verbesserung der Frakturposition und Retention wird nach Versorgung mit winkelstabiler Plattenosteosynthese in der Literatur über eine nicht unerhebliche Anzahl an Komplikationen berichtet^{60,94,160,196}. Analysiert man diese, so zeigen sich hauptsächlich folgende Probleme: Pseudarthrosen, sekundäre Dislokationen, Schraubenperforationen, Humeruskopfnekrosen, fehlerhafte Implantatlagen und Infektionen. Einige dieser Komplikationen sind durch die Optimierung der Operationsmethode gegebenenfalls vermeidbar. Jedoch treten auch bei korrekter Operationstechnik sekundäre Dislokationen, Schraubenperforationen und insbesondere im weiteren Verlauf Humeruskopfnekrosen auf. Dies verdeutlicht, dass auch durch die winkelstabile Plattenosteosynthese viele Probleme ungelöst bleiben und im Hinblick auf die aktuelle Studienlage im Langzeitverlauf noch nicht komplett erfasst wurden. Ein potentieller Nachteil dieses Verfahrens ist z. B., dass eine weitere Schädigung der Blutgefäßversorgung durch den Zugangsweg, die Darstellung der Fraktur und die operative Manipulation nicht auszuschließen ist und das Risiko einer solchen Schädigung im Vergleich zu minimalinvasiven Verfahren potentiell erhöht ist. Die bisher veröffentlichten Studien beschränkten sich jedoch meistens auf einen Nachuntersuchungszeitraum von einem Jahr, was gerade hinsichtlich der Entwicklung einer posttraumatischen avaskulären Humeruskopfnekrose nicht ausreichend ist. Darüber hinaus richten sich die Kritiken an der winkelstabilen Plattenosteosynthese häufig gegen das damit verbundene offene Vorgehen und das damit möglicherweise verbundene Risiko einer iatrogenen Schädigung der humeralen Blutversorgung^{60,94,160,196}. Die Entwicklung einer posttraumatischen avaskulären Nekrose des Humeruskopfes^{59,146}, sowie

Komplikationen, wie das Zusammensintern der häufig osteoporotischen Kopfkalotte auf das rigide Implantat und die daraus resultierende sekundäre Schraubenperforation und Varusfehlstellung¹⁴⁶ können auch noch Jahre nach der initialen Versorgung auftreten. Um eine definitive Aussage über das Indikationsspektrum der winkelstabilen Plattenosteosynthese bei unterschiedlichen Frakturtypen zu treffen sind demzufolge längerfristige Nachuntersuchungszeiträume unumgänglich.

Offene Fragen sind demzufolge, wie sich die Ergebnisse nach winkelstabiler Plattenosteosynthese im mittel- bis langfristigen Verlauf entwickeln, was sind die Ursachen für schlechte Resultate und Komplikationen, wie lässt sich das Indikationsspektrum für die winkelstabile Plattenosteosynthese definieren und wie lassen sich die Behandlungsergebnisse optimieren?

Darüber hinaus scheint die Entwicklung von geeigneten Implantaten, die eine bessere Fixierung der Frakturen erlauben, als Lösungsweg ausgeschöpft. Die biologische Beeinflussung der Frakturheilung über eine geeignete Substanz, die fördernd auf die durch Osteoblasten und Osteoklasten generierte Knochenheilung einwirkt, ist dahingegen eine bisher noch wenig untersuchte Möglichkeit, weitere Erfolge in der Behandlung von proximalen Humerusfrakturen zu erzielen.

1.6.2 Fraktarendoprothetischer Gelenkersatz

Die Versorgung mittels Fraktarendoprothese umgeht einige Risiken der rekonstruktiven Verfahren, birgt jedoch andere Probleme in sich. Diese sind vor allem die exakte anatomische Rekonstruktion, die adäquate Reposition und Retention der Tubercula und das Einheilen der Tubercula sowohl an den Schaft als auch an den metaphysären Anteil der Prothese.

Einem Großteil der erreichten Möglichkeiten der gelenkersetzenden, anatomisch genauen Rekonstruktion sind in der Fraktarendoprothetik Grenzen gesetzt. Durch die Fraktursituation sind die originären geometrischen Parameter zerstört und eine genaue Rekonstruktion derselben dadurch, wenn auch nicht grundsätzlich unmöglich, so doch gravierend erschwert. Spezielle Frakturprothesendesigns konzentrieren sich auf eine stabile und sichere Fixierung der Tubercula, bei der Vorgabe von fixierten Standardeinstellungen bezüglich Retroversion, Inklination und

humeralem Offset. Trotz dieser Fortschritte im Design ist bis heute das klinische Ergebnis nach frakturotoprothetischer Versorgung inkonstant und nur schwer kalkulierbar. Während die Patienten grundsätzlich kaum unter Schmerzen leiden, ist das funktionelle Ergebnis in Bezug auf Bewegungsumfang und Kraft wenig vorhersagbar und oft unbefriedigend^{26,148}. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Prothesendesign und klinischem Ergebnis konnte bisher jedoch nicht hergestellt werden^{98,112}. Vielmehr haben sich vom Design weitestgehend unabhängige Parameter, wie die möglichst exakte Wiederherstellung der Humerusschaftlänge, des humeralen Offsets und der Retroversion für die anatomisch korrekte Positionierung und Heilung der Tubercula als enorm wichtig erwiesen. Vor allem die suffiziente, anatomische Einheilung der Tubercula als Ansatzpunkte für die Rotatorenmanschette wurde mehrfach als der entscheidende Parameter für das klinische Ergebnis identifiziert^{26,45,46,71,72,112,126}. Kommt es nicht zur anatomischen Einheilung der Tubercula, resultiert dies in einer Alteration der Funktion der Rotatorenmanschette mit entsprechenden Konsequenzen auf die aktive Schultergelenksbeweglichkeit. Verschiedene Autoren haben anatomische Anhaltspunkte, wie z. B. den Sulcus bicipitalis, als Orientierungshilfe für die korrekte Einstellung der Retroversion identifiziert, während andere die Retroversion auf 20 Grad festlegten^{14,76,87}. Jedoch ist bisher wenig über chirurgische Anhaltspunkte für die Restauration der Humerusschaftlänge veröffentlicht worden, obwohl dies für das klinische Ergebnis entscheidend ist^{14,28,29,34}. Die Einstellung der Prothesenhöhe nach Augenmaß oder in Abhängigkeit der muskulären Spannung führt oft zu Fehlpositionierungen. Gerber et al. präsentierten als Erste eine anatomische Studie an 28 humanen oberen Extremitäten und zeigten, dass die mittlere Distanz zwischen der Sehnenoberkante des Musculus pectoralis major und dem höchsten Punkt des Caput humeri konstant ist⁵⁷. Diese Ergebnisse wurden in einer weiteren anatomischen Arbeit bestätigt¹²⁶. Inwieweit dieser Parameter auch klinisch anwendbar ist und in welchem Umfang sich seine Verwendung auf die anatomische Rekonstruktion und das klinische Ergebnis auswirkt, konnte jedoch bisher nicht beantwortet werden.

Schlechte klinische Ergebnisse stehen oft im Zusammenhang mit einer primären Fehlpositionierung, einer sekundären Resorption oder Dislokation der Tubercula^{26,27,45,76,126}. Dies resultiert in einer Dysfunktion der Rotatorenmanschette mit einem begrenzten aktiven Bewegungsumfang. Darüber hinaus können auch bei korrekter

Frakturanalyse und Operationstechnik zur Wiederherstellung der Anatomie Weichteilproblematiken, wie die fettige Degeneration der Rotatorenmanschette von klinischer Relevanz sein ⁷¹. Gerber et al. berichteten, dass die Osteotomie des Tuberculum minus als Zugangsweg bei der primären Schultergelenksendoprothetik postoperativ einen signifikanten Anstieg der fettigen Degeneration des Musculus subscapularis bewirkte, obwohl die Osteotomie nachweislich anatomisch gut verheilte ⁶¹. Unklar bleiben die Gründe dieser Beobachtung, ihre Relevanz für die Fraktursituation, sowie der Einfluss biomechanischer und biologischer Faktoren auf degenerative Veränderungen der Rotatorenmanschette. Darüber hinaus zeigen sich auch bei Patienten mit eingeheilten Tubercula deutliche Unterschiede in der postoperativen Schultergelenksfunktion ³⁸. Es stellt sich also die Frage, ob und in welchem Umfang, die Fehlpositionierung der Tubercula einen Einfluss auf das klinische Ergebnis hat, wo hier die Toleranzgrenzen zu ziehen sind, und ob eine Korrelation zwischen deren Position und degenerativen Veränderungen der Rotatorenmanschette und dem klinischen Ergebnis besteht.

Bisher konnte jedoch die klinische Einheilungsrate der Tubercula weder durch das Prothesendesign, noch durch die Art der Refixation beeinflusst werden ^{98,112}. Um diese Problematik zu adressieren, wird nach einem Weg gesucht, die Einheilung der Tubercula, sowohl an den Knochen als auch an das Implantat, durch eine biologisch aktive Implantatbeschichtung mit einem Bisphosphonat zu verbessern.

1.7 Beschichtete Implantate

Da die systemische Applikation von Bisphosphonaten zahlreiche Probleme mit sich bringt, erscheint es sinnvoll, die Substanz über geeignete Träger lokal an den Ort der gewünschten Wirkung zu applizieren. Eine große Herausforderung besteht darin, eine geeignete Applikationsform zu entwickeln, die eine optimale Wirkung der Substanz gewährleistet und das Risiko von Nebenwirkungen minimiert. Das Applikationssystem sollte sowohl die anwendungstabile Bindung der Substanz gewährleisten, als auch ihre ausreichende biologische Aktivität für optimale Effekte sicherstellen. Die Trägersubstanz sollte bioresorbierbar sein und durch Knochen ersetzt werden ⁴⁰. Zudem ist eine hohe Benutzerfreundlichkeit und leichte Handhabung für den Operateur anzustreben ¹⁰⁸. Idealerweise könnte die Freisetzung von Bisphosphonaten aus einer biodegradierbaren Implantatbeschichtung von Frakturprothesen bzw. Osteosynthesematerialien

erfolgen. Die Beschichtung muss fest auf der Oberfläche des Implantats haften. Beschichtete Frakturprothesen und Osteosynthesematerialien ermöglichen somit als „Drugcarrier“ die lokale, kontrollierte Freisetzung von knochenheilungsfördernden Substanzen¹⁵². Die in die Beschichtung eingearbeitete Menge und die Freisetzung des Bisphosphonates kann, bezogen auf den Gesamtorganismus, gering gehalten werden. So werden hohe Konzentrationen, bei geringer systemischer Belastung, direkt an ihren Wirkort gebracht.

Unter den Biomaterialien und Trägersubstanzen sind Polylaktide und Polyglykolsäuren bzw. ihre Co-Polymere verbreitet und wurden bereits vielfach experimentell und klinisch eingesetzt^{31,193}. Bereits 1960 wurde Polylaktid (PLA) als biodegradierbares Material für chirurgische Implantate entwickelt. Poly(D,L-Laktid) (PDLLA) ist ein inertes, amorphes PLA-Stereo-Co-Polymer, das im Körper vollständig durch enzymatische Hydrolyse zu Monomeren abgebaut wird, die im Zitratzyklus in H₂O und CO₂ zerlegt und letztendlich als solches ausgeschieden werden¹⁶⁶. Nach der Metabolisierung können weder in Faeces noch im Urin toxische Metabolite des Laktids nachgewiesen werden¹⁰⁰.

In vitro behält PDLLA im Verlauf von bis zu 25 Wochen nahezu 100 % seiner Stabilität und kann, abhängig von der Menge, *in vivo* innerhalb eines Jahres vollständig degradiert werden.

Die heilungsstimulierende Wirkung von Bisphosphonaten wurde in verschiedenen Arbeiten demonstriert. So wurde eine erhöhte Fusionsrate in Rattenwirbeln erreicht³⁰, durch systemische Gabe die Frakturheilung signifikant verbessert^{2,5,65,105-107,132,140}, und durch systemische sowie lokale Gabe die knöcherne Implantatintegration gefördert^{10,139,179}. Die lokale Applikation von Bisphosphonaten wurde bereits in einigen Studien untersucht^{10,90,179}. Hierbei stand aber in erster Linie die bessere Einheilung von Implantaten, wie z. B. Hüftendoprothesen im Vordergrund¹⁶⁷. Die verwendeten Bisphosphonate zeigten bei lokaler Applikation eine deutlich verbesserte Implantatintegration, mit verbesserter biomechanischer Festigkeit oder verminderter Knochenresorption um das Implantat^{10,138,139,179}. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die lokale Applikation von Bisphosphonaten die Resorption von Knochentransplantaten reduziert und deren trabekuläre Dichte erhöht¹⁷⁷. Es bleibt zu klären, ob man durch die Implantation eines ZOL/PDLLA beschichteten Implantats die Frakturheilung positiv beeinflussen kann und hierdurch eine geringere sekundäre Dislokation der Frakturen und ein verbessertes Anheilen

der Tubercula an den Humerusschaft und die Prothesenmetaphyse erzielen kann. Mit dem Ziel durch eine bioaktive Beschichtung von Osteosynthesematerialien und/oder Frakturodoprothesen die Frakturheilung und Einheilung der Tubercula bei proximalen Humerusfrakturen zu optimieren, wurden die folgenden experimentellen Untersuchungen mit ZOL-beschichteten Implantaten zunächst an humanen Knochenzellen in vitro und später auch am Frakturmodell in vivo durchgeführt.

1.8 Wissenschaftliche Fragestellungen

Die proximale Humerusfraktur stellt trotz vielseitiger Versorgungsoptionen weiterhin eine Problemfraktur dar, die im Falle einer mangelhaften Heilung zu hochgradigen Bewegungseinschränkungen und Schmerzen der betroffenen Extremität bis hin zur Invalidisierung des Patienten führen kann. Die Optimierung der Versorgung dieser Fraktur mit dem Ziel der Wiederherstellung der Funktion des Gelenkes kann durch operationsstrategische, biomechanische und biologische Konzepte erfolgen.

Die winkelstabile Plattenosteosynthese ist ein geeignetes Implantat für die Versorgung, auch von 3- und 4-Part-Frakturen. Jedoch kann das klinische Ergebnis durch Komplikationen, wie dem sekundärem Repositionsverlust und der Entwicklung einer Humeruskopfnekrose gefährdet sein. Die Implantation einer Frakturotoprothese stellt bei komplexen Frakturen eine mögliche und häufig verwendete Therapiealternative dar. Jedoch fehlen bisher geeignete, intraoperativ auch in der Fraktursituation anwendbare Landmarks zur anatomischen Einstellung der Prothesenhöhe, welche u. a. entscheidend für das Einheilen der Tubercula ist. Weiterhin ist bisher nicht bekannt, bis zu welchem Ausmaß die Fehlpositionierung der Tubercula toleriert werden kann, und ab wann es zu einem Einfluss auf das funktionelle Ergebnis kommt. Auch die Auswirkung der Positionierung der Tubercula auf strukturelle Veränderungen der Rotatorenmanschette ist bisher unklar.

Trotz anatomischer Positionierung und adäquater Fixierung, kann es sowohl bei rekonstruktiven als auch bei gelenkersetzenden Verfahren bei proximalen Humerusfrakturen zum sekundären Repositionsverlust mit resultierenden Fehlstellungen und Fehleinheilungen der Tubercula bis hin zur Pseudarthrosenbildung der Fragmente kommen. Dies wurde vielfach als die Ursache für schlechte klinische Ergebnisse, insbesondere beim frakturotoprothetischen Ersatz identifiziert. Ein Grund ist unter anderen die in diesem Patientengut häufig vorkommende osteoporotische Knochenstruktur. Da mechanische Konzepte hier an ihre Grenzen stoßen, wäre die biologische Beeinflussung der Frakturheilung eine vielversprechende Alternative. Optimalerweise könnte durch die lokale Applikation einer biologisch wirksamen, die Frakturheilung fördernden und die Knochenresorption hemmenden Substanz, ein sekundärer Repositionsverlust nach Versorgung dieser Fraktur vermindert, sowie die Einheilungsrate der Tubercula verbessert werden. Die

kontinuierliche Freisetzung von Zoledronat (ZOL) aus einer biodegradierbaren Beschichtung von Implantaten könnte lokal humane Knochen auf- und abbauende Zellen und deren Interaktion beeinflussen und dadurch die Frakturheilung und die Einheilungsrate der Tubercula verbessern. Es bleibt zu klären, ob es *in vivo* zu einer früheren mechanischen Stabilität nach Frakturstabilisierung mit einem ZOL-beschichteten Implantat kommt.

Daraus ergaben sich folgende wissenschaftliche Fragestellungen, die in experimentellen Studien untersucht wurden:

- a) Analyse der möglichen Komplikationen und Untersuchung der Rate von Humeruskopfnekrosen im mittleren bis langfristigen Verlauf nach offener Reposition und winkelstabiler Plattenosteosynthese proximaler Humerusfrakturen.
- b) Untersuchung der Rekonstruktion anatomischer Parameter nach fraktur-endoprothetischer Versorgung von proximalen Humerusfrakturen und Etablierung einer standardisierten Operationsstrategie zur Verbesserung der anatomischen Implantatpositionierung.
- c) Beurteilung des Zusammenhanges zwischen der Positionierung der Tubercula und der fettigen Degeneration der Rotatorenmanschette nach Implantation einer Frakturoendoprothese, sowie des jeweiligen Einflusses auf das klinische Ergebnis.
- d) Untersuchung des Einflusses der lokalen Applikation eines Bisphosphonats auf humane Osteoblasten und Osteoklasten in Mono- und Kokulturen.
- e) Etablierung eines Bisphosphonat beschichteten Implantats zur Verbesserung der Frakturheilung am Tiermodell.

2 Fehlschlaganalyse und biomechanische Optimierungsstrategien der Therapie proximaler Humerusfrakturen

2.1 Die Humeruskopfnekroserate nach winkelstabiler Plattenosteosynthese im mittel- bis langfristigen Verlauf

[Humeral head necrosis rate at midterm follow up after open reduction and angular stable plate fixation for proximal humeral fractures.

Greiner S, Kääh MJ, Haas NP, Bail HJ

Injury 2009 Feb; 40(2):186-91]

Während kurzfristige Ergebnisse bei der winkelstabilen Plattenosteosynthese häufig über vielversprechende Resultate berichten ^{42,77,114,141}, mangelt es der aktuellen Literatur jedoch an längerfristigen Nachuntersuchungen. Dies fällt insbesondere ins Gewicht, da gerade die durch eine Schädigung der Gefäßversorgung des Humeruskopfes verursachte Humeruskopfnekrose bis zu 5 Jahre und später nach einer stattgehabten proximalen Humerusfraktur auftreten kann ⁵⁹. Darüber hinaus werden potentielle Nachteile dieses Verfahrens von Kritikern gerade in der nicht auszuschließenden weiteren Schädigung der Blutgefäßversorgung durch den Zugangsweg und die operative Manipulation gesehen ^{60,94,160,196}.

Zur näheren Analyse dieses Sachverhaltes wurden in einer retrospektiven Untersuchung die klinischen und radiologischen Ergebnisse nach winkelstabiler Plattenosteosynthese mit speziellem Augenmerk auf die potentielle Entwicklung einer avaskulären Humeruskopfnekrose im mittel- bis langfristigen Verlauf analysiert. 48 Patienten mit einem mittleren Alter von 66 Jahren durchschnittlich 45 Monate nach winkelstabiler Plattenosteosynthese bei proximaler Humerusfraktur wurden untersucht. Die Patienten wurden klinisch und radiologisch mittels Constant Score, alters- und geschlechtsadaptierten Constant Score und standardisierten Röntgenaufnahmen evaluiert.

Es zeigte sich zum Nachuntersuchungszeitpunkt ein mittlerer Constant Score von $66,2 \pm 15,4$ Punkten bei einem mittleren alters- und geschlechtadaptierten Constant Score von $90,0 \pm 23,1$ %. Der Constant Score im Vergleich zur gesunden Seite nach 45 Monaten zeigte keinen Unterschied zu den Vergleichswerten 12 Monate nach der Operation. Die radiologische Untersuchung zeigte jedoch, dass sich die Inzidenz einer avaskulären Humeruskopfnekrose verdoppelte von 4 Fällen nach 12 Monaten auf 9

Fälle nach 45 Monaten. Weiterhin zeigte sich bei 17 % der Patienten zum späten Nachuntersuchungszeitpunkt eine Varusfehlstellung.

Die klinischen Ergebnisse nach winkelstabiler Plattenosteosynthese bei proximalen Humerusfrakturen sind zuverlässig. Jedoch auch durch winkelstabile anatomisch vorgeformte Implantate können sekundäre Fehlstellungen nicht ausgeschlossen werden. Weiterhin sind Langzeitkomplikationen, wie das Auftreten einer avaskulären Humeruskopfnekrose gerade im mittel- und langfristigen Verlauf zu berücksichtigen, insbesondere da die Inzidenz im Laufe der Zeit zunimmt⁶⁷. Die vorliegende Arbeit relativiert daher die Wertigkeit bisheriger Studien mit kurzfristigen Nachuntersuchungszeiträumen im Hinblick auf die Komplikationsrate nach winkelstabiler Plattenosteosynthese. Weiterhin wird die Notwendigkeit der längerfristigen Nachkontrolle dieser Patienten aufgezeigt. Es wird deutlich, dass trotz der optimierten biomechanischen Frakturstabilisierung weitere biologische Faktoren die Heilung von proximalen Humerusfrakturen nachhaltig beeinträchtigen. Die biologische Beeinflussung der Knochenheilung stellt einen möglichen Ansatzpunkt für weitere Verbesserungen bei der Therapie dieser Verletzung dar.

Link zur Publikation:

[Humeral head necrosis rate at mid-term follow-up after open reduction and angular stable plate fixation for proximal humeral fractures.](#)

Besondere Anforderungen an die Therapie stellen 4-Part-Frakturen, Luxationsfrakturen, Head-Split-Frakturen und Impressionsfrakturen bei Schultergelenksluxationen. Eine übungsstabile Osteosynthese ist hier häufig auch mit winkelstabilen Implantaten nicht zu gewährleisten. Die häufig damit verbundene irreversible Schädigung der Blutversorgung der Humeruskopfkalotte und das damit verbundene Risiko der Entwicklung einer Humeruskopfnekrose setzen den rekonstruktiven Verfahren ebenfalls Grenzen. Die Inzidenz der avaskulären Humeruskopfnekrose wird mit 3-14 % bei 2- und 3-Part-Frakturen und mit bis zu über 50 % bei 4-Part-Frakturen angegeben ^{59,60,175}. Der hemiendoprothetische Humeruskopfersatz stellt hier eine weithin akzeptierte Therapieoption dar ^{58,76,122,127,144,169,181}. 1951 begann Neer, ein Prothesendesign zur Behandlung von komplexen Fraktursituationen des proximalen Humerus zu entwerfen, mit dem Ziel, die humerale Gelenkfläche zu ersetzen und gleichzeitig die Anatomie der Tubercula als Ansatzpunkte der Rotatorenmanschette bestmöglich zu rekonstruieren ^{27,128,131,149,187}. Auf dieser Basis baute die Entwicklung der heutigen Frakturoprothesen auf. Jedoch zeigt sich häufig trotz der durchweg guten Schmerzreduktion ein unbefriedigendes funktionelles Ergebnis ^{26,98,112,148}. Die exakte Rekonstruktion der Oberarmlänge und der Retroversion beim frakturoprothetischen Ersatz ist die Voraussetzung für die korrekte anatomische Positionierung und Einheilung der Tubercula und damit für das funktionelle Ergebnis ^{26,45,112,122,147}. Anatomische Studien konnten zeigen, dass der Abstand zwischen dem Oberrand der Sehne des Musculus pectoralis major und dem höchsten Punkt des Oberarmkopfes interindividuell konstant ist ^{57,126}. In wie weit dieser Parameter auch klinisch anwendbar ist und ob sich seine Verwendung auf die anatomische Rekonstruktion und das klinische Ergebnis auswirkt wurde im Folgenden untersucht.

2.2 Die Rekonstruktion der Oberarmlänge und Prothesenkopfzentrierung bei der hemiendoprothetischen Versorgung von proximalen Humerusfrakturen

[Reconstruction of humeral length and centering of the prosthetic head in hemiarthroplasty for proximal humeral fractures.

Greiner SH, Käab MJ, Kröning I, Scheibel M, Perka C
J Shoulder Elbow Surg. 2008 Sep-Oct;17(5):709-14]

Die anatomische Rekonstruktion der Oberarmlänge bei der frakturoendoprothetischen Versorgung bei komplexen proximalen Humerusfrakturen ist aufgrund der fehlenden verlässlichen Orientierungspunkte schwierig. In anatomischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Sehne des Musculus pectoralis major einen verlässlichen Orientierungspunkt darstellt, um die Prothesenhöhe einzustellen^{57,126}.

Die vorliegende Studie analysiert erstmalig das klinische Ergebnis, die Rekonstruktion der Oberarmlänge, die Zentrierung des Prothesenkopfes im Glenoid und die Positionierung und Einheilung der Tuberkula wenn der Sehnenansatz des Pectoralis major intraoperativ als Referenz benutzt wurde.

Es wurden 30 Patienten in die Studie eingeschlossen. In Gruppe 1 (21 Patienten) wurde die Sehne des Pectoralis major intraoperativ als Referenz zur Höheneinstellung verwendet. In Gruppe 2 (9 Patienten) wurden alternative Methoden zur Prothesenpositionierung angewendet. Die Patienten wurden 22 Monate postoperativ klinisch und radiologisch, einschließlich beidseitiger skaliertes Oberarmlangaufnahmen nachuntersucht. Es wurden der Constant Score, der DASH Score, die Oberarmlänge, die Zentrierung des Prothesenkopfes, der akromiohumerale Abstand und die Positionierung und Einheilung der Tubercula bestimmt. Insbesondere was die Rekonstruktion der Oberarmlänge betrifft waren die Ergebnisse in Gruppe 1 signifikant besser als in Gruppe 2. Das klinisch-funktionelle Ergebnis hing entscheidend von der Einheilung des Tuberculum majus und der Zentrierung des Prothesenkopfes im Glenoid ab⁷⁰.

Wir konnten hierdurch erstmals zeigen, dass die intraoperative Verwendung eines anatomischen Orientierungspunktes zur Höheneinstellung bei der Implantation einer Frakturoendoprothese zu einer signifikant besseren Rekonstruktion der individuellen Anatomie führt. Der verwendete Parameter ist zudem unabhängig vom verwendeten

Prothesendesign. Auch wird durch die anatomische Rekonstruktion der Oberarmlänge die anatomische Reposition und Fixierung der Tubercula optimiert, was wiederum nachweislich die klinischen Ergebnisse nach frakturotoprothetischen Humeruskopfersatz positiv beeinflusst.

Link zur Publikation:

[Reconstruction of humeral length and centering of the prosthetic head in hemiarthroplasty for proximal humeral fractures.](#)

2.3 Die Position der Tuberkula korreliert mit der fettigen Infiltration der Rotatorenmanschette nach frakturotoprothetischer Versorgung proximaler Humerusfrakturen

[Tuberosity position correlates with fatty infiltration of the rotator cuff after hemiarthroplasty for proximal humeral fractures.

Greiner SH, Diederichs G, Kröning I, Scheibel M, Perka C

J Shoulder Elbow Surg. 2009 Jan 19. (Epub ahead of print)]

Das klinisch-funktionelle Ergebnis nach frakturotoprothetischer Versorgung proximaler Humerusfrakturen ist schwierig vorherzusagen. Die Positionierung und das Einheilen der Tubercula sind als entscheidender Faktor für das Operationsergebnis beschrieben^{26,45,75,126}. Jedoch zeigten sich auch bei eingehheilten Tubercula deutliche Unterschiede in der postoperativen Funktion. Es stellt sich also die Frage, ob und in welchem Umfang, die primäre oder sekundäre Fehlpositionierung der Tubercula einen Einfluss auf das klinische Ergebnis hat, wo hier die Toleranzgrenzen zu ziehen sind, und ob eine Korrelation zu degenerativen Veränderungen der Rotatorenmanschette und dem klinischen Ergebnis besteht.

Die Bedeutung der exakten dreidimensionalen Positionierung der Tubercula und von Strukturveränderungen der Muskulatur der Rotatorenmanschette aufgrund der Verletzung, der Operation oder der Positionierung der Tubercula für das klinische Ergebnis wurden bisher noch nicht untersucht. Die vorliegende Studie untersucht den Zusammenhang zwischen der Positionierung der Tubercula, der fettigen Degeneration der Rotatorenmanschette und dem klinischen Outcome nach Frakturotoprothese bei proximalen Humerusfrakturen. Es wurden 20 Patienten mit einem mittleren Alter von 70 Jahren 19,8 (\pm 9,4) Monate postoperativ nachuntersucht. Im Rahmen der Untersuchung wurden der Constant Score und der DASH Score erhoben. Weiterhin erfolgte die radiologische Untersuchung mittels Standardröntgenaufnahmen und einer Computertomographie zur Klassifikation der Einheilung der Tubercula und zur Evaluation der Veränderungen der Rotatorenmanschette. Die fettige Degeneration der Rotatorenmanschette wurde nach Goutallier in die Stadien 0-4 eingeteilt⁶⁶. Die Lage der Tubercula wurde in eine Fehlpositionierung < 0,5 cm, 0,5-1cm, >1 cm und in „nicht verheilt“ eingeteilt.

Der Constant Score war signifikant besser bei einer Fehlpositionierung des Tuberculum majus von < 0,5 cm im Vergleich zu > 1cm, bzw. nicht verheiltem Tuberculum majus, sowie bei einer Fehlpositionierung von 0,5 - 1 cm im Vergleich zu nicht verheiltem Tuberculum majus. Die Analyse des Tuberculum minus zeigte korrespondierend ein signifikant besseres Ergebnis im Constant Score bei Fehlpositionierung < 0,5 cm im Vergleich zu > 1 cm, bzw. nicht verheiltem Tuberculum minus.

Die Arbeit zeigt erstmals, dass nicht nur die Einheilung der Tubercula von hoher Bedeutung für das klinische Ergebnis nach Hemiendoprothese bei proximalen Humerusfrakturen ist, sondern auch in engen Toleranzgrenzen das Ausmass der Fehlpositionierung. Eine Fehlpositionierung von mehr als 1 cm geht mit einem signifikant schlechteren klinischen Ergebnis einher.

Weiterhin beschäftigt sich die vorliegende Arbeit erstmalig mit der strukturellen Analyse der Rotatorenmanschette nach frakturoendoprothetischem Ersatz. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der fettigen Degeneration des Musculus supraspinatus und infraspinatus und der Fehlpositionierung des Tuberculum majus, sowie zwischen der fettigen Degeneration des Musculus subscapularis und der Fehlpositionierung des Tuberculum minus. Darüber hinaus zeigt sich, dass die fettige Degeneration der Rotatorenmanschette der Stadien 3 und 4 nach Goutallier mit einem schlechteren klinischen Ergebnis verbunden ist im Vergleich mit den Stadien 1 und 2⁶⁹. Daraus resultiert, dass die Rekonstruktion der anatomischen Verhältnisse am proximalen Humerus beim frakturoendoprothetischen Ersatz aufgrund der engen Toleranzgrenze, sowohl im Hinblick auf das klinische Ergebnis, als auch auf eine sekundäre Degeneration der Rotatorenmanschette von weitaus grösserer Bedeutung ist, als bisher angenommen.

Link zur Publikation:

[Tuberosity position correlates with fatty infiltration of the rotator cuff after hemiarthroplasty for proximal humeral fractures.](#)

3 Biologische Konzepte zur Optimierung der Therapie proximaler Humerusfrakturen

Aus den vorangegangenen Untersuchungen wird jedoch deutlich, dass auch durch eine anatomische Frakturposition oder optimale Endoprothesenpositionierung eine sekundäre Dislokation der Fragmente nicht immer vermeidbar ist und das korrekte Einheilen der Tubercula an den Humerusschaft und die Prothese allenfalls optimiert und keineswegs garantiert werden kann. Zur Verbesserung der Heilungsrate wurden deshalb biologische Ansätze gesucht, die diese optimieren und beschleunigen sollen. In den folgenden experimentellen Untersuchungen wurde die wissenschaftliche Grundlage für eine Implantatbeschichtung von Osteosynthesematerialien und Frakturoprothesen geschaffen, die als biologisch aktiver „Drugcarrier“ die Frakturheilung und das Einheilen der Tubercula fördern sollen. Zunächst wurde in den folgenden Studien untersucht, ob es möglich ist ein Bisphosphonat (ZOL) mittels eines beschichteten Implantates lokal zu applizieren und wie die Auswirkungen auf humane Knochenzellen ist.

3.1 Der Effekt von Zoledronat in einer Poly(D,L-Lactide) Implantatbeschichtung auf Osteoblasten in vitro.

[The effect of zoledronic acid incorporated in a poly(D,L-lactide) implant coating on osteoblasts in vitro.

Greiner S, Kadow-Romacker A, Lübberstedt M, Schmidmaier G, Wildemann B
J Biomed Mater Res A. 2007 Mar 15; 80(4):769-75.]

Bisphosphonate wie Zoledronat (ZOL) kommen bei Erkrankungen, die mit einem durch Osteoklasten verursachten Knochenverlust einhergehen zum Einsatz. Ihre resorptionshemmenden Eigenschaften sind jedoch auch teilweise durch ihren Effekt auf Osteoblasten bedingt. Die lokale Anwendung von ZOL könnte sein therapeutisches Fenster erweitern, die lokale Wirkung steigern und systemische Nebenwirkungen reduzieren.

Das Ziel der Studie war, den Effekt von ZOL auf humane Osteoblastenzellen in vitro zu untersuchen, insbesondere den Einfluss auf deren Synthese von Faktoren, die die

Osteoklastendifferenzierung beeinflussen (RANKL, OPG). Hierzu wurde ZOL in einer Implantatbeschichtung auf der Basis eines Poly(D,L-Lactide) (PDLLA) in verschiedenen Konzentrationen verwendet (10-150µM). Die Kontrollgruppen wurden mit unbehandelten, nur PDLLA beschichteten Implantaten und der Reinsubstanz in äquivalenten Konzentrationen behandelt. Nach 144 Stunden wurden die Osteoblasten mit Alamar blue gefärbt und das Zellüberleben bestimmt. Die Prokollagen-I-Synthese, die Osteoprotegerin (OPG) Sekretion und der lösliche Rezeptor Aktivator des Nuklear Faktor -κB Liganden (sRANKL) wurden analysiert. Die Ergebnisse zeigten, dass bei Konzentrationen mit bis zu 100µM ZOL in dem beschichteten Implantat das Zellüberleben nicht beeinflusst wurde. Die Prokollagen-I-Synthese war am höchsten bei der Behandlung mit 50µM. Die OPG Sekretion stieg in der 10µM Gruppe signifikant an, wohingegen sRANKL in Abhängigkeit der Konzentration signifikant abfiel. Höhere Konzentrationen oder die Behandlung mit der Reinsubstanz zeigten einen Abfall des Zellüberlebens, der Prokollagen-I-, OPG- und sRANKL-Synthese.

Es konnte erstmals gezeigt werden, dass durch die lokale Applikation von ZOL aus einer PDLLA Implantatbeschichtung humane Osteoblasten zur Differenzierung und Proteinsynthese angeregt werden, ohne dass ihre Proliferation negativ beeinflusst wird. Die gezeigten Veränderungen in der sRANKL und OPG Sekretion haben darüber hinaus das Potential der Hemmung der osteoklastären Knochenresorption. Dieser lokale anitresorptive Effekt könnte klinisch bei der Implantateinheilung und Frakturheilung nützlich sein.

Link zur Publikation:

[The effect of zoledronic acid incorporated in a poly\(D,L-lactide\) implant coating on osteoblasts in vitro.](#)

3.2 Osteoklasten werden durch Bisphosphonate in einer Poly(D,L-Lactide) Implantatbeschichtung in vitro gehemmt.

Bisphosphonates incorporated in a poly(D,L-lactide) implant coating inhibit osteoclast like cells in vitro.

Greiner S, Kadow-Romacker A, Wildemann B, Schwabe P, Schmidmaier G
J Biomed Mater Res A. 2007 Dec 15; 83(4):1184-91.

Die bisherige Datenlage zeigt, dass bei der systemischen Applikation von Bisphosphonaten ihre Wirkung auf den Knochenstoffwechsel vor allem durch ihren Effekt auf Osteoklasten bedingt ist. Um zu klären, ob und wie die lokale Applikation von Bisphosphonaten wirkt, wurde der Einfluss des ZOL-beschichteten Implantates auf die Bildung und Syntheseleistung von humanen Osteoklasten analysiert.

Das Ziel war, den Effekt von ZOL auf die Fusion und Resorptionsaktivität von Osteoklasten, die sich aus humanen peripheren mononukleären Blutzellen bilden, in vitro zu untersuchen.

ZOL wurde in einer Beschichtung, basierend auf Poly(D,L-Lactide) (PDLLA), in verschiedenen Konzentrationen verwendet (10-50µM). Die Kontrollgruppen wurden ohne ZOL, bzw. nur mit der Reinsubstanz in korrespondierenden Konzentrationen behandelt. Mononukleäre Zellen wurden aus humanem peripheren Blut isoliert und zur Bildung von multinukleären Zellen stimuliert. Nach 144h wurde eine TRAP-Färbung der mehrkernigen Zellen durchgeführt und die TRAP-positiven Zellen gezählt. Weiterhin wurde ein "pit formation assay" durchgeführt und die Anzahl an Resorptionslakunen auf Dentinchips bestimmt.

Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten, dosisabhängigen Abfall der TRAP-positiven Zellen nach Behandlung mit ZOL aus der Beschichtung oder als Reinsubstanz. Darüber hinaus war die Anzahl der Resorptionslakunen ebenfalls nach Behandlung mit den beiden Darreichungsformen dosisabhängig vermindert. Erstmals konnte in vitro an humanen Osteoklasten gezeigt werden, dass spezifische Konzentrationen von ZOL aus der PDLLA Beschichtung zu einem signifikanten Abfall der Osteoklasten Bildung und Aktivität führen. Die Effekte auf die Zellen sind mit denen nach Zugabe der Reinsubstanz vergleichbar. Auch dieser Wirkungsmechanismus eines ZOL beschichteten Implantates könnte klinisch zu einer Verminderung von Implantatlockerungen und zur Verbesserung der Frakturheilung führen.

Link zur Publikation:

[Bisphosphonates incorporated in a poly\(D,L-lactide\) implant coating inhibit osteoclast like cells in vitro.](#)

3.3 Kokulturen aus Osteoblasten und Osteoklasten werden durch eine lokale Applikation von Zoledronat in einer Poly(D, L-lactide) Implantatbeschichtung beeinflusst.

[Cocultures of osteoblasts and osteoclasts are influenced by local application of zoledronic acid incorporated in a poly(D,L-lactide) implant coating.

Greiner S, Kadow-Romacker A, Schmidmaier G, Wildemann B

J Biomed Mater Res A. 2008 Nov 3. (Epub ahead of print)]

Der resorptionshemmende Effekt von Bisphosphonaten wie Zoledronat (ZOL) wurde *in vitro* auf ihre Wirkung auf Osteoklasten und Osteoblasten zurückgeführt. Bisher wurde jedoch nicht beschrieben, ob die Effekte auf die einzelnen Zelllinien auch in einer Kokultur von Osteoblasten und Osteoklasten nachweisbar sind und wie deren Interaktionen davon beeinflusst werden. Zum genaueren Verständnis des Wirkungsmechanismus der Substanz wurde eine Kokultur von Osteoblasten und Osteoklasten etabliert. Im Weiteren wurde der Effekt der Freisetzung von ZOL aus der Implantatbeschichtung auf die Zellen sowie auf deren Interaktion untersucht und mit den Ergebnissen der Monokultur verglichen.

ZOL wurde in unterschiedlichen Konzentrationen (10-50 µM) in einer Poly(D,L-lactide) Implantatbeschichtung appliziert. Untersucht wurden die Zellzahl, die Prokollagen-I-, OPG- und RANKL-Synthese. Darüber hinaus wurde die Osteoklastenbildung und Resorptionsaktivität analysiert.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Prokollagen-I- und OPG-Synthese bei 10µM am höchsten waren. Im Gegensatz dazu zeigte sich kein signifikanter Abfall von RANKL bei den untersuchten Konzentrationen. Die Bildung von Osteoklasten war nach Exposition gegenüber den ZOL beschichteten Implantaten dosisabhängig vermindert, wohingegen die Resorptionsaktivität nicht signifikant abfiel. Die vorliegende Studie zeigt, dass die Exposition gegenüber spezifischen Konzentrationen (50µM) ZOL aus einer PDLLA Beschichtung durch dessen Einfluss auf humane Knochenzellen und auf deren Interaktion einen fördernden Effekt auf die Osteoblasten Differenzierung und Proteinsynthese hat. Dagegen wird die Bildung von Osteoklasten gehemmt, wohingegen sich kein signifikanter Abfall in der RANKL

Synthese und Resorptionsaktivität nachweisen ließ. Somit zeigt sich auch in der Kokultur von humanen Knochenzellen der positive Effekt der lokalen Applikation von ZOL auf die Knochenbilanz, sowie das Potential dieser Implantatbeschichtung die Knochenheilung *in vivo* positiv zu beeinflussen.

Link zur Publikation:

[Cocultures of osteoblasts and osteoclasts are influenced by local application of zoledronic acid incorporated in a poly\(D,L-lactide\) implant coating.](#)

3.4 Die Beschleunigung der Frakturheilung durch lokale Applikation von Zoledronat über ein Poly(D,L-Lactid) beschichtetes Implantat.

[Local application of zoledronic acid incorporated in a poly(D,L-lactide)-coated implant accelerates fracture healing in rats.

Greiner S, Wildemann B, Back D, Alidoust M, Schwabe P, Haas NP, Schmidmaier G
Acta Orthop. 2008 Oct;79(5):717-25.]

Es wurde an einem geschlossenen Frakturmodell der Ratte ¹⁶¹ der Einfluss des intramedullären, ZOL-beschichteten Implantates auf mechanische Parameter getestet. Es stellte sich hierbei hauptsächlich die Frage, ob sich die *in vitro* erlangten Erkenntnisse auf die *in vivo* Situation übertragen lassen. Insbesondere war von Interesse ob man durch die Implantation eines biologisch aktiven Implantats die Frakturheilung beeinflussen kann. Es wurde an einem geschlossenen Frakturmodell der Einfluss eines intramedullären ZOL-beschichteten Implantats auf die Frakturheilung anhand von radiologischen und biomechanischen Parametern untersucht. Aufgrund der vielversprechenden *in vitro* Versuche wurde die Hypothese aufgestellt, dass durch eine solche Behandlung die Frakturheilung im Tiermodell beschleunigt wird. Die Bestätigung dieser Hypothese wäre ein großer Schritt in Richtung einer möglichen Verbesserung der Ergebnisse nach proximalen Humerusfrakturen durch die Verwendung von biologisch aktiven beschichteten Implantaten.

Eine standardisierte Schafffraktur der rechten Tibia von 5 Monate alten Ratten wurde entweder mit einem unbeschichteten, einem PDLLA beschichteten oder einem ZOL und PDLLA beschichteten intramedullären Implantat stabilisiert. Die Tiere wurden 42

oder 84 Tage nach der Fraktur getötet. Die Tibiae wurden entnommen und biomechanisch getestet.

Die Analyse der radiologischen Untersuchung zeigte in der mit ZOL-beschichteten Implantaten behandelten Gruppe eine verbesserte Frakturüberbrückung zum Zeitpunkt 42 Tage im Vergleich zu den Kontrollen. In der biomechanischen Untersuchung zeigte sich, dass das maximale Drehmoment und die torsionale Steifigkeit in der ZOL Gruppe am höchsten waren. 84 Tage nach der Fraktur blieb die torsionale Steifigkeit der ZOL Gruppe höher als die der Kontrollgruppe, wohingegen das maximale Drehmoment der Kontrollgruppen die Werte der ZOL Gruppe erreichte. Wir konnten somit erstmals zeigen, dass die lokale Applikation von ZOL *in vivo* sowohl mechanisch als auch radiologisch zu einer schnelleren Frakturheilung führt. Die damit bestehende Möglichkeit einer biologischen Beeinflussung der Frakturheilung ist über die Verbesserung der Versorgung proximaler Humerusfrakturen hinaus von grosser klinischer Bedeutung.

Link zur Publikation:

[Local application of zoledronic acid incorporated in a poly\(D,L-lactide\)-coated implant accelerates fracture healing in rats.](#)

4 Diskussion

Grundsätzlich sind mechanische und biologische Ansätze möglich um die Therapie proximaler Humerusfrakturen zu optimieren. Ziel dieser Arbeit war es, gängige, bereits bestehende Therapiekonzepte zu beleuchten, eine Fehlschlaganalyse durchzuführen und operative Optimierungsstrategien zu entwickeln. Weiterhin sollten biologische Lösungswege entwickelt werden um die Frakturheilung zu verbessern.

Die vorliegenden Untersuchungen stellen einen entscheidenden Fortschritt in der Therapie proximaler Humerusfrakturen dar.

Es konnte erstmals gezeigt werden, dass bei der operativen Versorgung von proximalen Humerusfrakturen durch die winkelstabile Plattenosteosynthese die Rate an Humeruskopfnekrosen nach durchschnittlich 45 Monaten mehr als doppelt so hoch ist als nach 12 Monaten. Patienten mit Humeruskopfnekrose hatten im Vergleich zum Gesamtkollektiv ein signifikant schlechteres klinisches Ergebnis. Weiterhin zeigte sich eine relevante Rate an postoperativen Fehlstellungen. Darüber hinaus konnte bei der frakturotoprothetischen Versorgung proximaler Humerusfrakturen durch die intraoperativ verlässlich, ohne Erweiterung des Zugangswegs, identifizierbare Pectoralis major Sehne ein anatomischer Orientierungspunkt beschrieben werden, dessen Verwendung zu einer signifikant besseren Rekonstruktion der individuellen Oberarmlänge führt. Erstmals konnte in CT-Untersuchungen nach Frakturotoprothese nachgewiesen werden, dass bereits eine geringfügige Fehlpositionierung der Tubercula zu einem signifikant schlechteren klinischen Ergebnis führt, und es zeigte sich, dass ein Fehleinheilen der Tubercula eine Degeneration der ansetzenden Muskeln der Rotatorenmanschette bedingt. Anhand der *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen eines Bisphosphonat beschichteten Implantats konnte erstmals gezeigt werden, dass die Freisetzung von Zoledronat aus einer PDLLA-Implantatbeschichtung humane Osteoblasten und Osteoklasten in Richtung einer positiven Knochenbilanz beeinflusst. Die Etablierung einer Kokultur der beiden Zelltypen zeigte darüber hinaus, dass es durch die Exposition gegenüber eines ZOL-beschichteten Implantats zu einer Beeinflussung der Interaktion dieser Zellen kommt, was ebenfalls zu einer verminderten Knochenresorption führt. Weiterhin konnten durch die zellbiologischen Arbeiten erste Anhalte für eine optimale Dosierung der Substanz *in vivo* gewonnen werden. Anhand eines etablierten Tiermodells konnte schlussendlich erstmals gezeigt werden, dass die Frakturstabilisierung durch ein ZOL-beschichtetes intramedulläres Implantat zu einer

schnelleren Knochenheilung im Sinne einer früheren biomechanischen Belastbarkeit im Rattenmodell führt.

Betrachtet man den dargestellten Anstieg der Humeruskopfnekroserate im mittel- bis langfristigen Nachuntersuchungszeitraum, so sind unsere Beobachtungen nicht nur hinsichtlich der bisherigen Publikationen über die winkelstabile Plattenosteosynthese relevant. Auch andere Behandlungsmöglichkeiten, wie die intramedullären und minimalinvasiven Verfahren, selbst die konservative Therapie sind über einen weit über das Einjahresergebnis hinausgehenden Zeitraum dem Risiko der Entwicklung dieser Komplikation ausgesetzt. Dies muss bei der Beurteilung klinischer Daten berücksichtigt werden, und die Ergebnisse von Studien mit kurzfristigem Nachuntersuchungszeitraum werden durch diese Beobachtung relativiert. Weiterhin fällt trotz der winkelstabilen Fixierung und der anatomischen Form des Implantats die Rate an postoperativen Fehlstellungen auf. Die Notwendigkeit der Optimierung der Versorgung dieser Verletzung wird dadurch verdeutlicht. Als Nachteile der vorliegenden Studie sind jedoch die limitierte Nachuntersuchungsrate und das retrospektive Studiendesign zu sehen. Obgleich die untersuchten Patienten bezüglich der Frakturklassifikation, des Patientenalters und Geschlechts einen repräsentativen Ausschnitt der Gesamtgruppe darstellen, kann ein Einfluss auf die Ergebnisse durch die reduzierte Nachuntersuchungsrate nicht ausgeschlossen werden. Auch das retrospektive Studiendesign limitiert die Aussagekraft, da z.B. eine intraoperative Dokumentation der Knochenqualität oder der Integrität der Rotatorenmanschette als mögliche Einflussfaktoren auf das klinische Ergebnis nicht mit berücksichtigt werden.

Wie kann man jedoch das Risiko der Entwicklung einer sekundären Humeruskopfnekrose vermindern? Grundsätzlich scheint zunächst lediglich die zusätzliche iatrogene Schädigung der Gefäßversorgung durch das Operationsverfahren oder geschlossene Repositionsmanöver reduzierbar. Neue Operationsmethoden mit eingeschobenen winkelstabilen Platten über einen Zielbügel setzen sich die Minimierung dieses Risikos als Ziel ^{103,155}. Doch auch hier lässt die aktuelle Studienlage noch keine Aussage über eine mögliche Reduktion der Humeruskopfnekroserate zu. Weiterhin zeigen aktuelle Studien, dass das Auftreten von Komplikationen über den Frakturtyp nach Neer hinaus auch von der initialen Fehlstellung der Fraktur und der Länge des metaphysären Fragmentes abhängt ¹⁷⁰. Auch die Renaissance der minimalinvasiven Verfahren ist eine Reaktion auf diese

Überlegungen. Gerber et al. berichteten bei 3- und 4-Part-Frakturen bei unterschiedlichen, vor allem minimalinvasiven Stabilisierungsmethoden über eine Rate von avaskulären Humeruskopfnekrosen von 35 % nach einem mittleren Follow up von 63 Monaten⁶⁰. Berücksichtigt man den Einschluss von 2-Part-Frakturen und den kürzeren Nachuntersuchungszeitraum, ist die in der vorliegenden Studie gezeigte Inzidenz der avaskulären Humeruskopfnekrose damit vergleichbar. Einer der Hauptkritikpunkte an der offenen Reposition und winkelstabilen Plattenfixierung und der damit verbundenen offenen Exposition und Fragmentmanipulation, welche möglicherweise ein zusätzliches Risiko der iatrogenen Schädigung der Blutversorgung des Oberarmkopfes darstellt, kann somit durch die bisher vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigt werden^{60,94,160,196}. Ob das Operationsverfahren unabhängig vom Frakturtyp einen Einfluss auf die langfristige Entwicklung einer Humeruskopfnekrose hat, lässt sich demzufolge aufgrund der mangelnden Studienlage nicht beantworten. Es zeigt sich, dass durch anatomisch vorgeformte, winkelstabile Implantate die ausreichende Retention der Fragmente nicht immer möglich ist, und in der Literatur hohe Komplikationsraten und Reoperationsraten zu verzeichnen sind mit insbesondere einem hohen Risiko der sekundären Schraubenperforation in den glenohumeralen Gelenkspalt^{32,74,74,119,172}. Auch andere Entwicklungen aus dem Bereich intramedullärer Implantate oder minimal-invasiver Techniken zur Rekonstruktion dieser Frakturen verzeichnen gerade bei höhergradigen Frakturen noch keine bahnbrechenden Erfolge^{4,25,39,123,183}. Die primäre Frakturoprothetik hat deshalb trotz der Weiterentwicklungen der rekonstruktiven Verfahren ihren Stellenwert in der Versorgung proximaler Humerusfrakturen. Als grundsätzlich attraktive Therapieoption ist ihre adäquate Durchführung jedoch anspruchsvoll. Essentiell für die postoperative Funktion sind die Zentrierung der Prothese im Glenoid, die Rekonstruktion der Humeruslänge und die Einheilung der Tubercula^{26,112,148}. Die korrekte anatomisch-biomechanische Rekonstruktion des proximalen Humerus mit Rücksicht auf die Stellung des Tuberculum majus und minus, des Prothesenkopfes, der Prothesenhöhe und Retroversion ist jedoch auch für Experten schwierig. Vorangegangene experimentelle Studien haben gezeigt, dass der Abstand zwischen dem Oberrand des Ansatzes der Sehne des Musculus pectoralis major und der Oberkante des Oberarmkopfes konstant ist^{57,126}. Die intraoperative Verwendbarkeit dieses Parameters und der Effekt auf die Oberarmlängenrekonstruktion konnten in der vorliegenden Arbeit

demonstriert werden. Trotz generellem Konsens, dass die Einheilung der Tubercula essentiell für ein gutes funktionelles Ergebnis nach Frakturoprothese ist, fehlen in der Literatur Berichte darüber, in wie weit das Ausmaß einer Fehlpositionierung der Tubercula mit dem klinischen Ergebnis korreliert. Das liegt nicht zuletzt daran, dass die Beurteilung der Tubercula in der konventionellen Röntgendiagnostik, wie sie im Grossteil der publizierten Studien durchgeführt wurde, häufig aufgrund der Überlagerung durch den Prothesenschaft nur insuffizient möglich ist. Eine genauere Beurteilung ist in der CT-Untersuchung möglich und wurde bereits zur genaueren Analyse der Frakturmorphologie präoperativ in der aktuellen Literatur validiert¹². Für die genaue Beurteilung der Positionierung und Einheilung der Tubercula ist für zukünftige Studien demzufolge eine CT-Untersuchung zu fordern. Durch die Möglichkeit der genaueren Höhenpositionierung der Prothese in der Fraktursituation wird die exakte Reposition der Tubercula optimiert, was wiederum von funktioneller Relevanz ist und mit einer geringeren Degeneration der Rotatorenmanschette einhergeht. Die untersuchte Methode ist darüber hinaus unabhängig vom verwendeten Prothesentyp anwendbar und verlangt keine Erweiterung des operativen Zugangswegs. In wie weit die einzelnen untersuchten Parameter isoliert Einfluss auf das funktionelle Outcome haben, bleibt jedoch unklar. Weiterhin konnte durch die dargestellte Untersuchung noch kein kausaler Zusammenhang zwischen der nachgewiesenen genauer rekonstruierten Oberarmlänge und der möglicherweise dadurch bedingten optimierten Positionierung der Tubercula hergestellt werden.

Die Zusammenschau der oben genannten Arbeiten mit der aktuellen Literatur zeigt, dass sowohl rekonstruktive als auch gelenkersetzende Verfahren nicht in der Lage sind eine zufriedenstellende operative Versorgung proximaler Humerusfrakturen zu gewährleisten. Die Versuche der Optimierung der Implantate und Operationstechniken als biomechanische Möglichkeiten der Beeinflussung der Frakturheilung scheinen an ihre Grenzen zu stoßen. Auch lässt die Heterogenität der Verletzung die Vermutung zu, dass es ggf. keinen optimalen Versorgungsmodus für die proximale Humerusfraktur per se gibt. Ein mögliches Konzept wäre in Abhängigkeit der Frakturklassifikation, insbesondere bei jüngeren Patienten, bei einfacheren Frakturen minimalinvasive Verfahren zu favorisieren, da bei diesen, zumindest theoretisch, das Risiko der iatrogenen Schädigung der Gefäßversorgung limitiert ist und aufgrund der besseren Knochenstruktur gegebenenfalls eine ausreichende Stabilität erreicht werden kann. Aktuelle Untersuchungen zielen derzeit

auf die detailgenauere Analyse der Frakturen hin, unter dem Aspekt, ob durch eine minimalinvasive Versorgung unter bestimmten frakturmorphologischen Voraussetzungen eine stabile Situation erreicht werden kann ^{23,99}. Eine weitere Möglichkeit ist, die Entscheidung für oder gegen einen Rekonstruktionsversuch von der Perfusion des Humeruskopfes abhängig zu machen ^{17,18}. Bei der Erstellung genereller Therapiestandards liegt hier auch in Zukunft noch weiteres Entwicklungspotential. Komplexere Frakturen sollten grundsätzlich bezüglich der Möglichkeit des Erreichens einer anatomischen Reposition und übungsstabilen Osteosynthese beurteilt werden. Sollte dies möglich sein, so ist ein osteosynthetisches Verfahren zu favorisieren mit dem Ziel, die Tubercula in anatomischer Position zur Einheilung zu bringen. Dadurch wäre auch die Möglichkeit des Verfahrenswechsels auf eine Schulterendoprothese im Falle der Entwicklung einer symptomatischen Humeruskopfnekrose gegeben. Bei frakturmorphologisch- oder knochenqualitätsbedingter limitierter Rekonstruktionsmöglichkeit sollte die Implantation einer Frakturendoprothese in Erwägung gezogen werden. Bei genauer Patientenselektion zeigt sich hier dieses Verfahren in aktuellen Untersuchungen gleichwertig mit rekonstruktiven Verfahren ¹⁸. Darüber hinaus wäre die biologische Unterstützung der Frakturheilung eine neue Option, um die aktuellen Ergebnisse weiter zu verbessern. Weiterhin ist der Zustand der Rotatorenmanschette von entscheidender Bedeutung. Bei höhergradigen Frakturen beim älteren Menschen mit fortgeschrittener Rotatorenmanschettendegeneration ist sowohl die Rekonstruktion des proximalen Humerus als auch die Implantation einer Frakturendoprothese häufig nicht erfolgversprechend. Erste Studien, die die Verwendung einer inversen Schultergelenkendoprothese in diesen Fällen untersuchen, sind vielversprechend, wobei auch hier bessere Ergebnisse erzielt werden, wenn die Tubercula an die Prothese und den Schaft anheilen ¹⁸⁸. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Gewinn an Funktion sich auf Flexions- und Abduktionsbewegungen beschränkt und die für den Alltag wichtigen Rotationsbewegungen im Vergleich zur Hemiarthroplastik weit schlechter wieder hergestellt werden ⁵³.

Die Beeinflussung der Frakturheilung auf biologischer Grundlage stellt einen neuen, bisher in diesem Bereich noch wenig beschrittenen Weg dar. Die häufig osteoporotische Knochenqualität bei älteren Patienten und die gerade bei diesen Patienten steigende Inzidenz proximaler Humerusfrakturen machen weiterhin

deutlich, dass eine biologische Beeinflussung der Heilung zur Verbesserung der Versorgungsergebnisse beitragen könnte.

Ziel war es deshalb, sowohl eine geeignete Substanz als auch eine geeignete Applikationsform zu finden, um die Frakturheilung auf biologischer Grundlage zu verbessern. Aufgrund seiner hohen antiresorptiven Potenz und der breiten klinischen Anwendbarkeit wurde Zoledronat (ZOL), ein Bisphosphonat gewählt. Als lokaler Träger wurde eine ebenfalls bereits im klinischen Einsatz befindliche PDLLA Beschichtung gewählt ¹⁶². Um die Wirkung dieses Konzeptes zu beurteilen und auch im Hinblick auf einen späteren klinischen Einsatz zu analysieren, wurden in der vorliegenden Arbeit zunächst zellbiologische Untersuchungen an humanen Knochenzellen durchgeführt. Sowohl in Monokulturen von humanen Osteoblasten und Osteoklasten, als auch in Kokulturen der beiden Zelltypen konnten Veränderungen der Proteinsekretion, insbesondere von Kollagen-I, OPG und RANKL, aufgezeigt werden. Diese Ergebnisse bestätigen vorangegangene Studien, die ebenfalls beschreiben, dass ZOL die RANKL Expression in osteoblastären Zellen vermindert ¹³⁴. Weiterhin bestätigen sich auch vorangegangene Untersuchungen, die einen Anstieg der Typ-I-Kollagen Sekretion von Osteoblasten durch Pamidronat und Zoledronat beschreiben ^{145,184}. Der beobachtete parallele Anstieg der Kollagen-I-Synthese, welches als Marker für die osteoblastäre Differenzierung dient, sowie der OPG-Sekretion bei gleichen Konzentrationen, lässt weiterhin den Schluss zu, dass der Anstieg der OPG-Produktion eine Funktion einer vermehrten osteoblastären Differenzierung ist ¹⁸⁴. Auch der beobachtete Effekt der lokalen Applikation von ZOL auf Osteoklasten bestätigt bisherige Daten der Literatur. So wurde bei direkter Zugabe von Bisphosphonaten ein Abfall der Osteoklastenformation aus Vorläuferzellen beschrieben ⁸⁵. Weiterhin zeigte sich ebenfalls ein Abfall der osteoklastären Resorptionsleistung nach direkter Applikation von Bisphosphonaten in der Literatur ^{33,185}. Die vorliegenden Ergebnisse der Zellkulturanalyse nach Exposition gegenüber einem ZOL-beschichteten Implantat zeigen also durchweg Ergebnisse in Richtung einer positiven Knochenbilanz, welche durch die aktuelle Literatur bestätigt werden.

Einige Arbeitsgruppen haben bereits den Einfluss einer systemischen Applikation von Bisphosphonaten auf die Frakturheilung untersucht. Der Grossteil der Ergebnisse zeigte ein erhöhtes Kallusvolumen mit gleich bleibender oder verbesserter mechanischer Stabilität ^{2,5,6,65,105,107,140}. Nicht zuletzt aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse wurde von Fleisch propagiert, dass die Frakturheilung

durch eine Bisphosphonattherapie zumindest nicht negativ beeinflusst wird ⁴⁴. Um einen Einfluss auf die Frakturheilung bei proximalen Humerusfrakturen und auf die Einheilung der Tubercula durch eine lokale Applikation von Zoledronat beurteilen zu können, sollte der Einsatz dieser Substanz über ein beschichtetes Implantat in der Fraktursituation am Tiermodell untersucht werden. Um möglichst nah an der klinischen Problematik zu bleiben, wurde ein geschlossenes Frakturmodell gewählt. Die beschichteten Implantate wurden intramedullär eingebracht, um dem möglichen klinischen Applikationsmodus über eine Fraktarendoprothese, bzw. über ein intramedulläres Implantat oder eine beschichtete Schraube zu entsprechen. Die verwendete Dosierung wurde der in den *in vitro* Versuchen als optimal beurteilten Dosierung von 2 % (Gewicht/Gewicht) angepasst. In vorangegangenen Studien, die den Einfluss von Bisphosphonaten auf die Frakturheilung untersuchen, wurden diese entweder kontinuierlich ^{2,65,132,140,178} oder als Einzeldosis verabreicht ⁵. Weiterhin wurde, mit Fokus auf die Knochen-Implantatintegration, die lokale Applikation dieser Substanzgruppe mit zum Großteil positiven Ergebnissen untersucht ^{10,101,138,139,168,179,194}.

Die beschriebene neue Methode einer biologischen Beeinflussung der Frakturheilung durch ein ZOL-beschichtetes Implantat ist ein innovatives Konzept zur biologischen Unterstützung unterschiedlicher biomechanischer Therapieoptionen.

Andere Substanzen haben ebenfalls das Potential fördernd auf die Frakturheilung einzuwirken. Die Gruppe der Wachstumsfaktoren ist hierbei mit am stärksten vertreten. Der positive Effekt ihrer Applikation bei der Frakturheilung wurde in einer Vielzahl von Studien beschrieben ^{13,92,163,164,191}. Die Langzeitauswirkungen auf den Gesamtorganismus sind jedoch noch nicht vollständig erforscht und weit schwieriger abzuschätzen als die der Bisphosphonate. Ein weiterer Nachteil ist der deutlich höhere Kostenfaktor, der eine flächendeckende Anwendung limitiert.

Jedoch auch bei den Bisphosphonaten sind grundsätzlich andere Applikationsformen und andere Substanzen in der Lage die Frakturheilung zu beeinflussen. Studien, die den Einfluss von Pamidronat auf die Heilung eines Rattenosteotomiemodells untersuchten, konnten zeigen, dass eine systemische Einzelgabe die biomechanische Stabilität signifikant erhöhte, und dass eine verzögerte systemische Gabe zu einer weiteren Verbesserung der mechanischen Stabilität führte ^{5,6}. Eine wöchentliche systemische Gabe von Pamidronat prä- und postoperativ zeigte einen signifikanten

Anstieg der torsionalen Steifigkeit in einem Schaffrakturmodell. Weiterhin konnte ein vergrößertes Kallusvolumen beobachtet werden ⁶⁵. Li et al. untersuchten am Rattenmodell den Einfluss einer systemischen Ibandronat Gabe auf die Frakturheilung. Die histologische Analyse zeigte, dass das Remodeling nach einer einmaligen Gabe auf Kontrollwerte abfiel, wohingegen es bei einer kontinuierlichen Anwendung während der Frakturheilung deutlich verzögert war. Grundsätzlich ist also auch die systemische Gabe von Bisphosphonaten eine Möglichkeit der Beeinflussung der Frakturheilung, wenngleich diese jedoch mit höheren Dosierungen und damit mit einem potentiell höheren Risiko von systemischen Nebenwirkungen verbunden ist.

Wie bereits erwähnt wurden auch andere, lokale Applikationsformen von Bisphosphonaten bereits in der Literatur beschrieben. Die lokale Injektion der Substanz in den Fraktur- bzw. Osteotomiespalt zeigte sich in experimentellen Untersuchungen der systemischen Gabe unterlegen, was sicherlich nicht zuletzt auf die durch diese Methode nur sehr ungenaue Möglichkeit der Dosierung zurück zu führen ist ^{5,6}. Eine Fibrinogen-basierte Beschichtung von Implantaten mit Bisphosphonaten zeigte hingegen ebenfalls verbesserte biomechanische Eigenschaften der Implantat-Knochen-Integration ¹⁷⁹.

Trotz der vorgestellten vielversprechenden Ergebnisse ist die klinische Anwendung der vorgestellten lokalen Applikation und deren Auswirkung auf die unterschiedlichen Versorgungsoptionen bei der Versorgung proximaler Humerusfrakturen noch abzuwarten. Eine mögliche Komplikation könnte eine, durch die Substanz verursachte, überschießende Kallusbildung sein, welche gegebenenfalls zu postoperativen Funktionsbeeinträchtigungen führen könnte. Im Zusammenhang damit stellt sich die Frage der optimalen klinischen Dosierung. Ziel wäre es, eine wie in den experimentellen Studien erreichte, Verzögerung des Remodelings mit einer früheren Primärstabilität zu erreichen, ohne dauerhaft die Umbildung des Kallus in reifen Knochen zu verhindern. Weitere experimentelle und klinische Studien sind notwendig, um diese ausstehenden Fragen zu beantworten.

Der Wirkmechanismus von Bisphosphonaten als potente Hemmer der Knochenresorption könnte darüber hinaus zur Verminderung von Endoprothesen- und Implantatlockerungen, zur Hemmung der Resorption von Spenderknochen und Verminderung des Abbaus körpereigenen Knochens bei avaskulären Nekrosen genutzt werden. So konnten experimentelle Studien zeigen, dass

Knochen-Transplantate nach Vorbehandlung mit Bisphosphonaten nicht resorbiert werden und ihre biomechanische Stabilität behalten^{8,11,176,177}. Diese Beobachtung kann auch bei der Therapie proximaler Humerusfrakturen hilfreich sein. Gerade die Versorgung höhergradiger osteoporotischer Frakturen mit oft nicht unerheblichem Substanzverlust könnte durch den Einsatz eines Bisphosphonat vorbehandelten Allo- oder Autografts profitieren. Möglicherweise ist auch die Kombination aus Knochenersatzmaterialien mit Bisphosphonaten hier eine Option. Weiterhin konnte in einer klinischen Studie gezeigt werden, dass die Verwendung von Bisphosphonaten in der Behandlung der avaskulären Femurkopfnekrose zu einer Verbesserung der klinischen Funktion, einer Reduktion der Rate an Einbrüchen der Gelenkfläche und konsekutiv zu einer Reduktion an Implantationen einer Hüftgelenksendoprothese führte³. Diese Beobachtung lässt auch die Verwendung von Bisphosphonaten in der Prävention von Humeruskopfnekrosen vielversprechend erscheinen. Ebenso ist die Frakturoprothetik ein mögliches Einsatzgebiet. Die Behandlung des bei einigen Herstellern als Interponat zwischen der Prothese und den Tubercula vorgesehenen Autografts mit Bisphosphonaten könnte lokal die Einheilung der Tubercula fördern und die Resorption des Grafts verhindern. Auch bei anderen Frakturprothesentypen könnte der oft erhebliche Knochenverlust im Bereich der Tubercula durch eine Unterfütterung mit einem biologisch aktivierten autologen Knocheninterponat therapiert werden.

Eine weitere Möglichkeit, die Ergebnisse nach proximalen Humerusfrakturen zu verbessern, wäre die biologische Beeinflussung der Entwicklung einer Humeruskopfnekrose. Bei der avaskulären Humeruskopfnekrose wird der nekrotische Knochen während der Revaskularisation resorbiert, und es kommt zum Einbruch der Gelenkfläche bevor sich ausreichend belastbarer neuer Knochen gebildet hat. Im Tiermodell konnte bereits gezeigt werden, dass eine systemische Bisphosphonattherapie die Resorption von nekrotischen Knochen verhindert⁹. Fraglich bliebe jedoch, ob auch bei gehemmter Knochenresorption die Revaskularisation des Kopffragmentes ausreichend ist, um das Fortschreiten der Knochennekrose zu verhindern.

Auch die Lockerung von Endoprothesen und Implantaten kann durch den Einsatz von Resorptionshemmern verringert werden. *In vitro* Experimente an Kokulturen von Osteoklasten und Osteoblasten konnten zeigen, dass eine Zugabe von Pamidronat eine durch Polyethylen oder Titanpartikel verursachte Knochenresorption vermindert, welche klinisch zu einem Verlust der Fixation am Implantat-Knochen-Interface führen

würde ⁸³. Weiterhin konnte in tierexperimentellen Studien gezeigt werden, dass die lokale Anwendung von Bisphosphonaten zu einer geringeren Endoprothesenlockerung führt ¹⁰. Aktuell zeigte eine experimentelle Studie zur Endoprotheseneinheilung, dass die periprothetische Knochenqualität durch eine Beschichtung mit Zoledronat und Hydroxylapatit deutlich verbessert wird. Auch hier wurde die in unseren Versuchen als optimal befundene Konzentration der Substanz verwendet ¹⁷³.

Auch im Rahmen klinischer Studien wurden die lokale und die systemische Gabe von Bisphosphonaten bereits untersucht. So konnte in einer randomisierten klinischen Studie gezeigt werden, dass durch die Applikation von Bisphosphonaten die Ausdrehkraft von Fixations-Pins bei Patienten mit osteoporotischer Knochenstruktur deutlich erhöht war ¹²⁴. Diese hängt von der Stärke des Knochens an den Gewindegängen ab. Der umgebende Knochen wirkt gegen einwirkende Ausreißkräfte wie eine Schraubenmutter. Im spongiösen und osteoporotischen Knochen, wie er auch im Humeruskopf vorliegt, können die Trabekel aufgrund von Mikrobewegungen um die Gewindegänge herum brechen und damit zu verminderten Ausreißkräften bzw. einer sekundären Dislokation der Fraktur führen ⁷. Der Einsatz von Bisphosphonaten als Schraubenbeschichtung hätte somit möglicherweise das Potential, die Rate an sekundären Dislokationen zu vermindern.

Weiterhin konnte in einer klinischen randomisierten doppelblind Studie gezeigt werden, dass die frühzeitige Lockerung von Hüftprothesen durch Bisphosphonate verringert werden kann ⁴⁷.

Nicht zuletzt diese bereits im klinischen Einsatz erzielten Erfolge machen die weitere Untersuchung der beschriebenen Implantatbeschichtung bei der Versorgung proximaler Humerusfrakturen vielversprechend. Darüber hinaus birgt die beschriebene Implantatbeschichtung vielfältige Anwendungsmöglichkeiten, die über den Einsatz bei der Therapie proximaler Humerusfrakturen hinaus, sowohl in der Frakturversorgung als auch in der Endoprothetik einsetzbar sind.

5 Zusammenfassung

Die proximale Humerusfraktur stellt aufgrund uneinheitlicher Behandlungsoptionen und differierender funktioneller Ergebnisse eine Problemfraktur dar. Die offene Reposition und Stabilisierung mit winkelstabilen Plattensystemen kann zu viel versprechenden funktionellen Ergebnissen führen. Im mittel- bis langfristigen Nachuntersuchungszeitraum kommt es jedoch, gerade bei höhergradigen Frakturen, zu einem deutlichen Anstieg der Rate an avaskulären Humeruskopfnekrosen, welche die Notwendigkeit von klinischen und radiologischen Nachuntersuchungen weit über den Einjahreszeitraum verdeutlicht. Darüber hinaus sind sekundäre Dislokationen ein beobachtetes Problem. Bei komplexen Fraktursituationen, Luxationsfrakturen, Head Splitfrakturen und verhakten Luxationen mit ausgedehnter Schädigung der Gelenkfläche stellt die fraktarendoprothetische Versorgung eine Therapiealternative dar. Das funktionelle Ergebnis ist jedoch schwer vorhersagbar und hängt entscheidend von der anatomischen Einheilung der Tuberkula an den Humerusschaft und die Endoprothese ab. Die korrekte Rekonstruktion der Humerusschaftlänge als Voraussetzung für eine anatomische Positionierung der Tuberkula gestaltete sich bisher aufgrund mangelnder anatomischer Orientierungspunkte schwierig. Die durch anatomische Studien beschriebene Pectoralis major Sehne ist ein zuverlässiger Orientierungspunkt für die korrekte Höheneinstellung und zeigt bei intraoperativer Anwendung zur Vergleichsgruppe eine exaktere Oberarmlängenrekonstruktion, eine optimierte Zentrierung des Prothesenkopfes im Glenoid und eine verbesserte Einheilung der Tuberkula mit konsekutiv besserem funktionellen Ergebnis. Eine exakte Analyse der Positionierung der Tuberkula und ihrer Einheilung lässt sich nur durch eine Schnittbildgebung gewährleisten. Schon geringe Fehlstellungen der Tuberkula haben einen Einfluss auf das klinische Ergebnis und korrelieren mit einer fettigen Degeneration der abhängigen muskulotendinösen Einheit. Trotz korrekter Positionierung der Prothese und adäquater Refixationstechniken lässt sich jedoch die anatomische Einheilung der Tuberkula nicht ausreichend gewährleisten. Biologisch aktive Implantate können die Heilung sowohl osteosynthetisch als auch endoprothetisch versorgter Frakturen positiv beeinflussen. Eine Exposition von Osteoblasten gegenüber einem Bisphosphonat beschichteten Implantates zeigt in vitro in bestimmten Konzentrationen Effekte, die eine positive Knochenbilanz bedingen. Die Bildung von Osteoklasten und deren Resorptionsaktivität wird in vitro durch solch ein Implantat

vermindert. Weiterhin wird an Kokulturen von Osteoblasten und Osteoklasten durch ein Bisphosphonat beschichtetes Implantat auch deren Interaktion hinsichtlich einer positiven Knochenbilanz beeinflusst. Die Behandlung von Frakturen mit einem Bisphosphonat beschichteten Implantat zeigt im Tierversuch ein beschleunigtes Erreichen einer mechanischen Belastbarkeit mit im Vergleich zu Kontrollgruppen erhöhten Werten für das maximale Drehmoment und die torsionale Steifigkeit. Biologisch aktive Implantate wirken positiv auf die Knochenheilung und können gegebenenfalls zukünftig die funktionellen Ergebnisse nach frakturotoprothetischer und osteosynthetischer Versorgung proximaler Humerusfrakturen verbessern.

6 Literaturverzeichnis

1. Adedapo AO, Ikpeme JO. The results of internal fixation of three- and four-part proximal humeral fractures with the Polarus nail. *Injury* 2001;32:115-21.
2. Adolphson P, Abbaszadegan H, Boden H, Salemyr M, Henriques T. Clodronate increases mineralization of callus after Colles' fracture: a randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective trial in 32 patients. *Acta Orthop.Scand.* 2000;71:195-200.
3. Agarwala S, Shah S, Joshi VR. The use of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: follow-up to eight years. *J.Bone Joint Surg.Br.* 2009;91:1013-8.
4. Agel J, Jones CB, Sanzone AG, Camuso M, Henley MB. Treatment of proximal humeral fractures with Polarus nail fixation. *J.Shoulder.Elbow.Surg.* 2004;13:191-5.
5. Amanat N, Brown R, Bilston LE, Little DG. A single systemic dose of pamidronate improves bone mineral content and accelerates restoration of strength in a rat model of fracture repair. *J.Orthop.Res.* 2005;23:1029-34.
6. Amanat N, McDonald M, Godfrey C, Bilston L, Little D. Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. *J.Bone Miner.Res.* 2007;22:867-76.
7. Aspenberg P. Bisphosphonates and implants: an overview. *Acta Orthop.* 2009;80:119-23.
8. Aspenberg P, Astrand J. Bone allografts pretreated with a bisphosphonate are not resorbed. *Acta Orthop.Scand.* 2002;73:20-3.
9. Astrand J, Aspenberg P. Systemic alendronate prevents resorption of necrotic bone during revascularization. A bone chamber study in rats. *BMC.Musculoskelet.Disord.* 2002;3:19.

10. Astrand J, Aspenberg P. Topical, single dose bisphosphonate treatment reduced bone resorption in a rat model for prosthetic loosening. *J Orthop Res* 2004;22:244-9.
11. Astrand J, Harding AK, Aspenberg P, Tagil M. Systemic zoledronate treatment both prevents resorption of allograft bone and increases the retention of new formed bone during revascularization and remodelling. A bone chamber study in rats. *BMC.Musculoskelet.Disord.* 2006;7:63.
12. Bahrs C, Rolaufts B, Sudkamp NP et al. Indications for computed tomography (CT-) diagnostics in proximal humeral fractures: a comparative study of plain radiography and computed tomography. *BMC.Musculoskelet.Disord.* 2009;10:33.
13. Bail H, Klein P, Kolbeck S et al. Systemic application of growth hormone enhances the early healing phase of osteochondral defects--a preliminary study in micropigs. *Bone* 2003;32:457-67.
14. Balg F, Boulianne M, Boileau P. Bicipital groove orientation: considerations for the retroversion of a prosthesis in fractures of the proximal humerus. *J.Shoulder Elbow Surg.* 2006;15:195-8.
15. Baltzer AW, Lattermann C, Whalen JD et al. Genetic enhancement of fracture repair: healing of an experimental segmental defect by adenoviral transfer of the BMP-2 gene. *Gene Ther* 2000;7:734-9.
16. Barnes GL, Kostenuik PJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Growth factor regulation of fracture repair. *J.Bone Miner.Res.* 1999;14:1805-15.
17. Bastian JD, Hertel R. Initial post-fracture humeral head ischemia does not predict development of necrosis. *J.Shoulder.Elbow.Surg.* 2008;17:2-8.
18. Bastian JD, Hertel R. Osteosynthesis and hemiarthroplasty of fractures of the proximal humerus: outcomes in a consecutive case series. *J.Shoulder.Elbow.Surg.* 2009;18:216-9.
19. Baumgaertel F, Buhl M, Rahn BA. Fracture healing in biological plate osteosynthesis. *Injury* 1998;29 Suppl 3:C3-C6.

20. Bernard J, Charalambides C, Aderinto J, Mok D. Early failure of intramedullary nailing for proximal humeral fractures. *Injury* 2000;31:789-92.
21. Bjorkenheim JM, Pajarinen J, Savolainen V. Internal fixation of proximal humeral fractures with a locking compression plate: a retrospective evaluation of 72 patients followed for a minimum of 1 year. *Acta Orthop.Scand.* 2004;75:741-5.
22. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N.Engl.J.Med.* 2007;356:1809-22.
23. Blonna D, Rossi R, Fantino G, Maiello A, Assom M, Castoldi F. The impacted varus (A2.2) proximal humeral fracture in elderly patients: is minimal fixation justified? A case control study. *J.Shoulder.Elbow.Surg.* 2009;18:545-52.
24. Blumen L. History of the bisphosphonates: Discovery and history of the non-medical uses of bisphosphonates. In: Bijvoet, Fleisch, editors. *Bisphosphonates on Bones.* Elsevier Amsterdam; 1995. p. 111-24.
25. Bogner R, Hubner C, Matis N, Auffarth A, Lederer S, Resch H. Minimally-invasive treatment of three- and four-part fractures of the proximal humerus in elderly patients. *J.Bone Joint Surg.Br.* 2008;90:1602-7.
26. Boileau P, Krishnan SG, Tinsi L, Walch G, Coste JS, Mole D. Tuberosity malposition and migration: reasons for poor outcomes after hemiarthroplasty for displaced fractures of the proximal humerus. *J.Shoulder Elbow Surg.* 2002;11:401-12.
27. Boileau P, Sinnerton RJ, Chuinard C, Walch G. Arthroplasty of the shoulder. *J.Bone Joint Surg.Br.* 2006;88:562-75.
28. Boileau P, Walch G. The three-dimensional geometry of the proximal humerus. Implications for surgical technique and prosthetic design. *J.Bone Joint Surg.Br.* 1997;79:857-65.
29. Boileau, P. and Walch, G. Hemiprosthesis replacement in fractures of the proximal humerus. *Semin Arthroplasty* 11, 54-70. 2000.

30. Bransford R, Goergens E, Briody J, Amanat N, Cree A, Little D. Effect of zoledronic acid in an L6-L7 rabbit spine fusion model. *Eur.Spine J.* 2007;16:557-62.
31. Brunner A, Minamitake Y, Gopferich A. Labelling peptides with fluorescent probes for incorporation into degradable polymers. *Eur.J.Pharm Biopharm.* 1998;45:265-73.
32. Brunner F, Sommer C, Bahrs C et al. Open reduction and internal fixation of proximal humerus fractures using a proximal humeral locked plate: a prospective multicenter analysis. *J.Orthop.Trauma* 2009;23:163-72.
33. Carano A, Teitelbaum SL, Konsek JD, Schlesinger PH, Blair HC. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro. *J Clin.Invest* 1990;85:456-61.
34. Christoforakis JJ, Kontakis GM, Katonis PG et al. Relevance of the restoration of humeral length and retroversion in hemiarthroplasty for humeral head fractures. *Acta Orthop.Belg.* 2003;69:226-32.
35. Chudik SC, Weinhold P, Dahners LE. Fixed-angle plate fixation in simulated fractures of the proximal humerus: a biomechanical study of a new device. *J.Shoulder Elbow Surg.* 2003;12:578-88.
36. Coxon FP, Thompson K, Rogers MJ. Recent advances in understanding the mechanism of action of bisphosphonates. *Curr.Opin.Pharmacol.* 2006;6:307-12.
37. D'Aoust P, McCulloch CA, Tenenbaum HC, Lekic PC. Etidronate (HEBP) promotes osteoblast differentiation and wound closure in rat calvaria. *Cell Tissue Res.* 2000;302:353-63.
38. Demirhan M, Kilicoglu O, Altinel L, Eralp L, Akalin Y. Prognostic factors in prosthetic replacement for acute proximal humerus fractures. *J.Orthop.Trauma* 2003;17:181-8.

39. Duda GN, Epari DR, Babst R, Lambert SM, Matthys R, Sudkamp NP. Mechanical evaluation of a new minimally invasive device for stabilization of proximal humeral fractures in elderly patients: a cadaver study. *Acta Orthop.* 2007;78:430-5.
40. Einhorn TA. Enhancement of fracture healing. *Instr.Course Lect.* 1996;45:401-16.
41. Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. *Clin.Orthop.Relat Res.* 1998;S7-21.
42. Fankhauser F, Boldin C, Schippinger G, Haunschmid C, Szyszkowitz R. A new locking plate for unstable fractures of the proximal humerus. *Clin.Orthop.Relat Res.* 2005;176-81.
43. Flanagan AM, Chambers TJ. Inhibition of bone resorption by bisphosphonates: interactions between bisphosphonates, osteoclasts, and bone. *Calcif.Tissue Int.* 1991;49:407-15.
44. Fleisch H. Can bisphosphonates be given to patients with fractures? *J.Bone Miner.Res.* 2001;16:437-40.
45. Frankle MA, Greenwald DP, Markee BA, Ondrovic LE, Lee WE, III. Biomechanical effects of malposition of tuberosity fragments on the humeral prosthetic reconstruction for four-part proximal humerus fractures. *J.Shoulder Elbow Surg.* 2001;10:321-6.
46. Frankle MA, Ondrovic LE, Markee BA, Harris ML, Lee WE, III. Stability of tuberosity reattachment in proximal humeral hemiarthroplasty. *J.Shoulder Elbow Surg.* 2002;11:413-20.
47. Friedl G, Radl R, Stihsen C, Rehak P, Aigner R, Windhager R. The effect of a single infusion of zoledronic acid on early implant migration in total hip arthroplasty. A randomized, double-blind, controlled trial. *J.Bone Joint Surg.Am.* 2009;91:274-81.

48. Frigg R. Locking Compression Plate (LCP). An osteosynthesis plate based on the Dynamic Compression Plate and the Point Contact Fixator (PC-Fix). *Injury* 2001;32 Suppl 2:63-6.
49. Frigg R, Appenzeller A, Christensen R, Frenk A, Gilbert S, Schavan R. The development of the distal femur Less Invasive Stabilization System (LISS). *Injury* 2001;32 Suppl 3:SC24-SC31.
50. Frith L. Gamete donation and anonymity: the ethical and legal debate. *Hum.Reprod.* 2001;16:818-24.
51. Frith L. Gamete donation and anonymity: the ethical and legal debate. *Hum.Reprod.* 2001;16:818-24.
52. Fromigue O, Body JJ. Bisphosphonates influence the proliferation and the maturation of normal human osteoblasts. *J Endocrinol.Invest* 2002;25:539-46.
53. Gallinet D, Clappaz P, Garbuio P, Tropet Y, Obert L. Three or four parts complex proximal humerus fractures: hemiarthroplasty versus reverse prosthesis: a comparative study of 40 cases. *Orthop.Traumatol.Surg.Res.* 2009;95:48-55.
54. Gautier E, Ganz R. [The biological plate osteosynthesis]. *Zentralbl.Chir* 1994;119:564-72.
55. Gautier E, Perren SM. [Limited Contact Dynamic Compression Plate (LC-DCP)--biomechanical research as basis to new plate design]. *Orthopade* 1992;21:11-23.
56. Gautier E, Sommer C. [Biological internal fixation -- guidelines for the rehabilitation]. *Ther.Umsch.* 2003;60:729-35.
57. Gerber A, Apreleva M Warner JP. Hemiarthroplasty for proximal humeral fracture. A new method to obtain correct humeral length. Presented at the Biennial Shoulder and Elbow Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons October 14-17, 2004; Monterey, CA.

58. Gerber C. Chronic, Locked Anterior and Posterior Dislocations. Complex and Revision Problems in Shoulder Surgery , 99-113. 1997. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.
59. Gerber C, Hersche O, Berberat C. The clinical relevance of posttraumatic avascular necrosis of the humeral head. J.Shoulder Elbow Surg. 1998;7:586-90.
60. Gerber C, Werner CM, Vienne P. Internal fixation of complex fractures of the proximal humerus. J.Bone Joint Surg.Br. 2004;86:848-55.
61. Gerber C, Yian EH, Pfirrmann CA, Zumstein MA, Werner CM. Subscapularis muscle function and structure after total shoulder replacement with lesser tuberosity osteotomy and repair. J.Bone Joint Surg.Am. 2005;87:1739-45.
62. Gierer P, Scholz M, Beck M et al. Microcirculatory sequelae of the rotator cuff after antegrade nailing in proximal humerus fracture. Arch.Orthop.Trauma Surg. 2009.
63. Gierer P, Simon C, Gradl G et al. [Complex proximal humerus fractures--management with a humeral head prosthesis? Clinical and radiological results of a prospective study]. Orthopade 2006;35:834-40.
64. Giuliani N, Pedrazzoni M, Negri G, Passeri G, Impicciatore M, Girasole G. Bisphosphonates stimulate formation of osteoblast precursors and mineralized nodules in murine and human bone marrow cultures in vitro and promote early osteoblastogenesis in young and aged mice in vivo. Bone 1998;22:455-61.
65. Goodship AE, Walker PC, McNally D, Chambers T, Green JR. Use of a bisphosphonate (pamidronate) to modulate fracture repair in ovine bone. Ann.Oncol. 1994;5 Suppl 7:S53-S55.
66. Goutallier D, Postel JM, Bernageau J, Lavau L, Voisin MC. Fatty muscle degeneration in cuff ruptures. Pre- and postoperative evaluation by CT scan. Clin.Orthop.Relat Res. 1994;78-83.

67. Greiner S, Kaab MJ, Haas NP, Bail HJ. Humeral head necrosis rate at mid-term follow-up after open reduction and angular stable plate fixation for proximal humeral fractures. *Injury* 2009;40:186-91.
68. Greiner S, Kadow-Romacker A, Wildemann B, Schwabe P, Schmidmaier G. Bisphosphonates incorporated in a poly(D,L-lactide) implant coating inhibit osteoclast like cells in vitro. *J.Biomed.Mater.Res.A* 2007;83:1184-91.
69. Greiner SH, Diederichs G, Kroning I, Scheibel M, Perka C. Tuberosity position correlates with fatty infiltration of the rotator cuff after hemiarthroplasty for proximal humeral fractures. *J.Shoulder.Elbow.Surg.* 2009.
70. Greiner SH, Kaab MJ, Kroning I, Scheibel M, Perka C. Reconstruction of humeral length and centering of the prosthetic head in hemiarthroplasty for proximal humeral fractures. *J.Shoulder.Elbow.Surg.* 2008;17:709-14.
71. Habermeyer P, Ebert T. [Current status and perspectives of shoulder replacement]. *Unfallchirurg* 1999;102:668-83.
72. Habermeyer P, Magosch P, Lichtenberg S. [Proximal humeral head fractures-- Future development of shoulderimplants]. *Zentralbl.Chir* 2002;127:207-11.
73. Habermeyer P, Schweiberer L. [Fractures of the humeral head. Conservative and surgical differential therapy]. *Unfallchirurg* 1991;94:438-46.
74. Helwig P, Bahrs C, Epple B, Oehm J, Eingartner C, Weise K. Does fixed-angle plate osteosynthesis solve the problems of a fractured proximal humerus? A prospective series of 87 patients. *Acta Orthop.* 2009;80:92-6.
75. Hempfing A, Leunig M, Ballmer FT, Hertel R. Surgical landmarks to determine humeral head retrotorsion for hemiarthroplasty in fractures. *J.Shoulder Elbow Surg.* 2001;10:460-3.
76. Hempfing A, Leunig M, Ballmer FT, Hertel R. Surgical landmarks to determine humeral head retrotorsion for hemiarthroplasty in fractures. *J.Shoulder Elbow Surg.* 2001;10:460-3.

77. Hente R, Kampshoff J, Kinner B, Fuchtmeier B, Nerlich M. [Treatment of dislocated 3- and 4-part fractures of the proximal humerus with an angle-stabilizing fixation plate]. *Unfallchirurg* 2004;107:769-82.
78. Herscovici D, Jr., Saunders DT, Johnson MP, Sanders R, DiPasquale T. Percutaneous fixation of proximal humeral fractures. *Clin.Orthop.Relat Res.* 2000;97-104.
79. Hessmann MH, Rommens PM. [Osteosynthesis techniques in proximal humeral fractures]. *Chirurg* 2001;72:1235-45.
80. Hippocrates. *The Genuine Works of Hippocrates*. Baltimore: Williams&Wilkins; 1939.
81. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999;140:4382-9.
82. Hoffmann R, Khodadadyan C, Raschke M, Melcher I, Maitino PD, Haas NP. [Retrograde intramedullary nailing in proximal fracture of the humerus in the elderly patient. Results of a minimally invasive management concept]. *Zentralbl.Chir* 1998;123:1232-8.
83. Horowitz SM, Gonzales JB. Inflammatory response to implant particulates in a macrophage/osteoblast coculture model. *Calcif.Tissue Int.* 1996;59:392-6.
84. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1999;96:3540-5.
85. Hughes DE, MacDonald BR, Russell RG, Gowen M. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *J Clin.Invest* 1989;83:1930-5.
86. Im GI, Qureshi SA, Kenney J, Rubash HE, Shanbhag AS. Osteoblast proliferation and maturation by bisphosphonates. *Biomaterials* 2004;25:4105-15.

87. Itamura J, Dietrick T, Roidis N, Shean C, Chen F, Tibone J. Analysis of the bicipital groove as a landmark for humeral head replacement. *J.Shoulder Elbow Surg.* 2002;11:322-6.
88. Ito M, Amizuka N, Nakajima T, Ozawa H. Ultrastructural and cytochemical studies on cell death of osteoclasts induced by bisphosphonate treatment. *Bone* 1999;25:447-52.
89. Jaberg H, Warner JJ, Jakob RP. Percutaneous stabilization of unstable fractures of the humerus. *J.Bone Joint Surg.Am.* 1992;74:508-15.
90. Jakobsen T, Kold S, Bechtold JE, Elmengaard B, Soballe K. Effect of topical alendronate treatment on fixation of implants inserted with bone compaction. *Clin.Orthop.Relat Res.* 2006;444:229-34.
91. Jung A, Bisaz S, Fleisch H. The binding of pyrophosphate and two diphosphonates by hydroxyapatite crystals. *Calcif.Tissue Res.* 1973;11:269-80.
92. Kandziora F, Pflugmacher R, Scholz M et al. Dose-dependent effects of combined IGF-I and TGF-beta1 application in a sheep cervical spine fusion model. *Eur.Spine J.* 2003;12:464-73.
93. Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE et al. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2006;103:7829-34.
94. Keener JD, Parsons BO, Flatow EL, Rogers K, Williams GR, Galatz LM. Outcomes after percutaneous reduction and fixation of proximal humeral fractures. *J.Shoulder Elbow Surg.* 2007;16:330-8.
95. Kettler M, Biberthaler P, Braunstein V, Zeiler C, Kroetz M, Mutschler W. [Treatment of proximal humeral fractures with the PHILOS angular stable plate. Presentation of 225 cases of dislocated fractures]. *Unfallchirurg* 2006;109:1032-40.

96. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999;397:315-23.
97. Kostler W, Strohm PC, Sudkamp NP. [New techniques for bone synthesis on the humerus]. *Chirurg* 2002;73:969-77.
98. Kralinger F, Schwaiger R, Wambacher M et al. Outcome after primary hemiarthroplasty for fracture of the head of the humerus. A retrospective multicentre study of 167 patients. *J.Bone Joint Surg.Br.* 2004;86:217-9.
99. Kralinger F, Unger S, Wambacher M, Smekal V, Schmoelz W. The medial periosteal hinge, a key structure in fractures of the proximal humerus: a biomechanical cadaver study of its mechanical properties. *J.Bone Joint Surg.Br.* 2009;91:973-6.
100. Kulkarni RK, Pani KC, Neuman C, Leonard F. Polylactic acid for surgical implants. *Arch.Surg.* 1966;93:839-43.
101. Kurth AH, Eberhardt C, Muller S, Steinacker M, Schwarz M, Bauss F. The bisphosphonate ibandronate improves implant integration in osteopenic ovariectomized rats. *Bone* 2005;37:204-10.
102. Lacey DL, Timms E, Tan HL et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-76.
103. Laflamme GY, Rouleau DM, Berry GK, Beaumont PH, Reindl R, Harvey EJ. Percutaneous humeral plating of fractures of the proximal humerus: results of a prospective multicenter clinical trial. *J.Orthop.Trauma* 2008;22:153-8.
104. Lee FY, Choi YW, Behrens FF, DeFouw DO, Einhorn TA. Programmed removal of chondrocytes during endochondral fracture healing. *J.Orthop.Res.* 1998;16:144-50.
105. Li C, Mori S, Li J et al. Long-term effect of incadronate disodium (YM-175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats. *J Bone Miner.Res.* 2001;16:429-36.

106. Li J, Mori S, Kaji Y, Kawanishi J, Akiyama T, Norimatsu H. Concentration of bisphosphonate (incadronate) in callus area and its effects on fracture healing in rats. *J Bone Miner.Res.* 2000;15:2042-51.
107. Li J, Mori S, Kaji Y, Mashiba T, Kawanishi J, Norimatsu H. Effect of bisphosphonate (incadronate) on fracture healing of long bones in rats. *J Bone Miner.Res.* 1999;14:969-79.
108. Li RH, Wozney JM. Delivering on the promise of bone morphogenetic proteins. *Trends Biotechnol.* 2001;19:255-65.
109. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996;18:75-85.
110. Lind M. Growth factor stimulation of bone healing. Effects on osteoblasts, osteomies, and implants fixation. *Acta Orthop Scand.Suppl* 1998;283:2-37.
111. Lipton A, Small E, Saad F et al. The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest* 2002;20 Suppl 2:45-54.
112. Loew M, Heitkemper S, Parsch D, Schneider S, Rickert M. Influence of the design of the prosthesis on the outcome after hemiarthroplasty of the shoulder in displaced fractures of the head of the humerus. *J.Bone Joint Surg.Br.* 2006;88:345-50.
113. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J.Bone Miner.Res.* 1998;13:581-9.
114. Lungershausen W, Bach O, Lorenz CO. [Locking plate osteosynthesis for fractures of the proximal humerus]. *Zentralbl.Chir* 2003;128:28-33.
115. Lyons FA, Rockwood CA, Jr. Migration of pins used in operations on the shoulder. *J.Bone Joint Surg.Am.* 1990;72:1262-7.

116. Mathews J, Lobenhoffer P. [Results of the provision of unstable proximal humeral fractures in geriatric patients with a new angle stabilizing antegrade nail system]. *Unfallchirurg* 2004;107:372-80.
117. Matter P, Burch HB. Clinical experience with titanium implants, especially with the limited contact dynamic compression plate system. *Arch.Orthop.Trauma Surg.* 1990;109:311-3.
118. McKibbin B. The biology of fracture healing in long bones. *J.Bone Joint Surg.Br.* 1978;60-B:150-62.
119. Meier RA, Messmer P, Regazzoni P, Rothfischer W, Gross T. Unexpected high complication rate following internal fixation of unstable proximal humerus fractures with an angled blade plate. *J.Orthop.Trauma* 2006;20:253-60.
120. Menshutkin N. On the action of acetyl chloride on phosphorus acid. *Ann Chem Pharm* 133, 317-320. 1865.
121. Miclau T, Martin RE. The evolution of modern plate osteosynthesis. *Injury* 1997;28 Suppl 1:A3-A6.
122. Mighell MA, Kolm GP, Collinge CA, Frankle MA. Outcomes of hemiarthroplasty for fractures of the proximal humerus. *J.Shoulder Elbow Surg.* 2003;12:569-77.
123. Mittlmeier TW, Stedtfeld HW, Ewert A, Beck M, Frosch B, Gradl G. Stabilization of proximal humeral fractures with an angular and sliding stable antegrade locking nail (Targon PH). *J.Bone Joint Surg.Am.* 2003;85-A Suppl 4:136-46.
124. Moroni A, Faldini C, Hoang-Kim A, Pegreff F, Giannini S. Alendronate improves screw fixation in osteoporotic bone. *J.Bone Joint Surg.Am.* 2007;89:96-101.

125. Muckter H, Herzog L, Becker M, Vogel W, Meeder PJ, Buchholz J. [Angle- and rotation-stable internal fixation of proximal humerus fractures with the humerus fixator plate. Early clinical experience with a newly developed implant]. *Chirurg* 2001;72:1327-35.
126. Murachovsky J, Ikemoto RY, Nascimento LG, Fujiki EN, Milani C, Warner JJ. Pectoralis major tendon reference (PMT): a new method for accurate restoration of humeral length with hemiarthroplasty for fracture. *J.Shoulder Elbow Surg.* 2006;15:675-8.
127. Naranja RJ, Jr., Iannotti JP. Displaced three- and four-part proximal humerus fractures: evaluation and management. *J.Am.Acad.Orthop.Surg.* 2000;8:373-82.
128. Neer CS. Articular replacement for the humeral head. *J.Bone Joint Surg.Am.* 1955;37-A:215-28.
129. Neer CS. Displaced proximal humeral fractures. I. Classification and evaluation. *J.Bone Joint Surg.Am.* 1970;52:1077-89.
130. Neer CS. Displaced proximal humeral fractures. II. Treatment of three-part and four-part displacement. *J.Bone Joint Surg.Am.* 1970;52:1090-103.
131. Neer CS, Watson KC, Stanton FJ. Recent experience in total shoulder replacement. *J.Bone Joint Surg.Am.* 1982;64:319-37.
132. Nyman MT, Paavolainen P, Lindholm TS. Clodronate increases the calcium content in fracture callus. An experimental study in rats. *Arch.Orthop.Trauma Surg.* 1993;112:228-31.
133. Palmer RH. Biological osteosynthesis. *Vet.Clin.North Am.Small Anim Pract.* 1999;29:1171-85, vii.
134. Pan B, Farrugia AN, To LB et al. The nitrogen-containing bisphosphonate, zoledronic acid, influences RANKL expression in human osteoblast-like cells by activating TNF-alpha converting enzyme (TACE). *J Bone Miner.Res* 2004;19:147-54.

135. Park MC, Murthi AM, Roth NS, Blaine TA, Levine WN, Bigliani LU. Two-part and three-part fractures of the proximal humerus treated with suture fixation. *J.Orthop.Trauma* 2003;17:319-25.
136. Pataki A, Muller K, Green JR, Ma YF, Li QN, Jee WS. Effects of short-term treatment with the bisphosphonates zoledronate and pamidronate on rat bone: a comparative histomorphometric study on the cancellous bone formed before, during, and after treatment. *Anat.Rec.* 1997;249:458-68.
137. Perren SM, Perren T, Schneider E. [Are the terms "biology" and "osteosynthesis" contradictory?]. *Ther.Umsch.* 2003;60:713-21.
138. Peter B, Gauthier O, Laib S et al. Local delivery of bisphosphonate from coated orthopedic implants increases implants mechanical stability in osteoporotic rats. *J.Biomed.Mater.Res.A* 2006;76:133-43.
139. Peter B, Pioletti DP, Laib S et al. Calcium phosphate drug delivery system: influence of local zoledronate release on bone implant osteointegration. *Bone* 2005;36:52-60.
140. Peter CP, Cook WO, Nunamaker DM, Provost MT, Seedor JG, Rodan GA. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J.Orthop.Res.* 1996;14:74-9.
141. Plecko M, Kraus A. Internal fixation of proximal humerus fractures using the locking proximal humerus plate. *Oper.Orthop.Traumatol.* 2005;17:25-50.
142. Plotkin LI, Manolagas SC, Bellido T. Dissociation of the pro-apoptotic effects of bisphosphonates on osteoclasts from their anti-apoptotic effects on osteoblasts/osteocytes with novel analogs. *Bone* 2006;39:443-52.
143. Povacz P, Resch H. [Osteosynthesis of proximal humerus fractures]. *Ther.Umsch.* 1998;55:192-6.
144. Prakash U, McGurty DW, Dent JA. Hemiarthroplasty for severe fractures of the proximal humerus. *J.Shoulder Elbow Surg.* 2002;11:428-30.

145. Reinholz GG, Getz B, Pederson L et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res* 2000;60:6001-7.
146. Ring D. Current concepts in plate and screw fixation of osteoporotic proximal humerus fractures. *Injury* 2007;38 Suppl 3:S59-S68.
147. Robinson CM, Aderinto J. Posterior shoulder dislocations and fracture-dislocations. *J.Bone Joint Surg.Am.* 2005;87:639-50.
148. Robinson CM, Page RS, Hill RM, Sanders DL, Court-Brown CM, Wakefield AE. Primary hemiarthroplasty for treatment of proximal humeral fractures. *J.Bone Joint Surg.Am.* 2003;85-A:1215-23.
149. Rockwood CA, Jr., Matsen FA, III. *The Shoulder*, vol.1. Saunders, Philadelphia. 1990.
150. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr.Pharm Des* 2003;9:2643-58.
151. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000;88:2961-78.
152. Rokkanen PU, Bostman O, Hirvensalo E et al. Bioabsorbable fixation in orthopaedic surgery and traumatology. *Biomaterials* 2000;21:2607-13.
153. Rose PS, Adams CR, Torchia ME, Jacofsky DJ, Haidukewych GG, Steinmann SP. Locking plate fixation for proximal humeral fractures: initial results with a new implant. *J.Shoulder Elbow Surg.* 2007;16:202-7.
154. Rose SH, Melton LJ, III, Morrey BF, Ilstrup DM, Riggs BL. Epidemiologic features of humeral fractures. *Clin.Orthop.Relat Res.* 1982;24-30.
155. Rouleau DM, Laflamme GY, Berry GK, Harvey EJ, Delisle J, Girard J. Proximal humerus fractures treated by percutaneous locking plate internal fixation. *Orthop.Traumatol.Surg.Res.* 2009;95:56-62.
156. Rüedi TP, Buckley RE, Moran CG. *AO Principles of Fracture Management*. Thieme, Stuttgart; 2007.

157. Russel RGG and Smith R. Diphosphonates in Paget's disease. *Lancet* 1, 894-898. 1974.
158. Russell RG, Rogers MJ, Frith JC et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J.Bone Miner.Res.* 1999;14 Suppl 2:53-65.
159. Sadowski C, Riand N, Stern R, Hoffmeyer P. Fixation of fractures of the proximal humerus with the PlantTan Humerus Fixator Plate: early experience with a new implant. *J.Shoulder.Elbow.Surg.* 2003;12:148-51.
160. Schai P, Imhoff A, Preiss S. Comminuted humeral head fractures: a multicenter analysis. *J.Shoulder Elbow Surg.* 1995;4:319-30.
161. Schmidmaier G, Wildemann B, Melis B et al. Development and characterization of a standard closed tibial fracture model in the rat. *Europ J Trauma* 2004;39:35-42.
162. Schmidmaier G, Lucke M, Wildemann B, Haas NP, Raschke M. Prophylaxis and treatment of implant-related infections by antibiotic-coated implants: a review. *Injury* 2006;37 Suppl 2:S105-S112.
163. Schmidmaier G, Wildemann B, Gabelein T et al. Synergistic effect of IGF-I and TGF-beta1 on fracture healing in rats: single versus combined application of IGF-I and TGF-beta1. *Acta Orthop.Scand.* 2003;74:604-10.
164. Schmidmaier G, Wildemann B, Heeger J et al. Improvement of fracture healing by systemic administration of growth hormone and local application of insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor-beta1. *Bone* 2002;31:165-72.
165. Schmidmaier G, Wildemann B, Lubberstedt M, Haas NP, Raschke M. IGF-I and TGF-beta 1 incorporated in a poly(D,L-lactide) implant coating stimulates osteoblast differentiation and collagen-1 production but reduces osteoblast proliferation in cell culture. *J.Biomed.Mater.Res.* 2003;65B:157-62.

166. Schmidmaier G, Wildemann B, Stemberger A, Haas NP, Raschke M. Biodegradable poly(D,L-lactide) coating of implants for continuous release of growth factors. *J.Biomed.Mater.Res.* 2001;58:449-55.
167. Shanbhag AS. Use of bisphosphonates to improve the durability of total joint replacements. *J.Am.Acad.Orthop.Surg.* 2006;14:215-25.
168. Skoglund B, Holmertz J, Aspenberg P. Systemic and local ibandronate enhance screw fixation. *J Orthop Res* 2004;22:1108-13.
169. Smith AM, Mardones RM, Sperling JW, Cofield RH. Early complications of operatively treated proximal humeral fractures. *J.Shoulder Elbow Surg.* 2006.
170. Solberg BD, Moon CN, Franco DP, Paiement GD. Locked plating of 3- and 4-part proximal humerus fractures in older patients: the effect of initial fracture pattern on outcome. *J.Orthop.Trauma* 2009;23:113-9.
171. Speck M, Lang FJ, Regazzoni P. [Proximal humeral multiple fragment fractures--failures after T-plate osteosynthesis]. *Swiss.Surg.* 1996;51-6.
172. Sudkamp N, Bayer J, Hepp P et al. Open reduction and internal fixation of proximal humeral fractures with use of the locking proximal humerus plate. Results of a prospective, multicenter, observational study. *J.Bone Joint Surg.Am.* 2009;91:1320-8.
173. Suratwala SJ, Cho SK, van Raalte JJ et al. Enhancement of periprosthetic bone quality with topical hydroxyapatite-bisphosphonate composite. *J.Bone Joint Surg.Am.* 2008;90:2189-96.
174. Szyszkowitz R, Schippinger G. [Fractures of the proximal humerus]. *Unfallchirurg* 1999;102:422-8.
175. Szyszkowitz R, Seggl W, Schleifer P, Cundy PJ. Proximal humeral fractures. Management techniques and expected results. *Clin.Orthop.Relat Res.* 1993;13-25.
176. Tagil M, Aspenberg P, Astrand J. Systemic zoledronate precoating of a bone graft reduces bone resorption during remodeling. *Acta Orthop.* 2006;77:23-6.

177. Tagil M, Astrand J, Westman L, Aspenberg P. Alendronate prevents collapse in mechanically loaded osteochondral grafts: a bone chamber study in rats. *Acta Orthop.Scand.* 2004;75:756-61.
178. Tarvainen R, Olkkonen H, Nevalainen T, Hyvonen P, Arnala I, Alhava E. Effect of clodronate on fracture healing in denervated rats. *Bone* 1994;15:701-5.
179. Tengvall P, Skoglund B, Askendal A, Aspenberg P. Surface immobilized bisphosphonate improves stainless-steel screw fixation in rats. *Biomaterials* 2004;25:2133-8.
180. Tepic S, Remiger AR, Morikawa K, Predieri M, Perren SM. Strength recovery in fractured sheep tibia treated with a plate or an internal fixator: an experimental study with a two-year follow-up. *J.Orthop.Trauma* 1997;11:14-23.
181. Trupka A, Wiedemann E, Ruchholtz S, Brunner U, Habermeyer P, Schweiberer L. [Dislocated multiple fragment fractures of the head of the humerus. Does dislocation of the humeral head fragment signify a worse prognosis?]. *Unfallchirurg* 1997;100:105-10.
182. van Beek ER, Lowik CW, Ebetino FH, Papapoulos SE. Binding and antiresorptive properties of heterocycle-containing bisphosphonate analogs: structure-activity relationships. *Bone* 1998;23:437-42.
183. van den Broek CM, van den BM, Coenen JM, Vegt PA. Displaced proximal humeral fractures: intramedullary nailing versus conservative treatment. *Arch.Orthop.Trauma Surg.* 2007;127:459-63.
184. Viereck V, Emons G, Lauck V et al. Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochem.Biophys.Res Commun.* 2002;291:680-6.
185. Vitte C, Fleisch H, Guenther HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 1996;137:2324-33.
186. Voigt C, Lill H. [Versorgung proximaler Humerusfrakturen]. *Trauma Berufskrankh* 2007;[Suppl 1]:43-7.

187. Walch G, Boileau P. Prosthetic adaptability: a new concept for shoulder arthroplasty. *J.Shoulder.Elbow.Surg.* 1999;8:443-51.
188. Wall B, Walch G. Reverse shoulder arthroplasty for the treatment of proximal humeral fractures. *Hand Clin.* 2007;23:425-vi.
189. Widler L, Jaeggi KA, Glatt M et al. Highly potent geminal bisphosphonates. From pamidronate disodium (Aredia) to zoledronic acid (Zometa). *J Med.Chem.* 2002;45:3721-38.
190. Wijgman AJ, Roolker W, Patt TW, Raaymakers EL, Marti RK. Open reduction and internal fixation of three and four-part fractures of the proximal part of the humerus. *J.Bone Joint Surg.Am.* 2002;84-A:1919-25.
191. Wildemann B, Schmidmaier G, Ordel S, Stange R, Haas NP, Raschke M. Cell proliferation and differentiation during fracture healing are influenced by locally applied IGF-I and TGF-beta1: comparison of two proliferation markers, PCNA and BrdU. *J.Biomed.Mater.Res.* 2003;65B:150-6.
192. Williams GR, Jr., Wong KL. Two-part and three-part fractures: open reduction and internal fixation versus closed reduction and percutaneous pinning. *Orthop.Clin.North Am.* 2000;31:1-21.
193. Winckler S, Brug E, Meffert R, Teupe C, Ritzerfeld W, Tormala P. [Resorbable antibiotic delivery systems in local treatment of chronic osteitis--polyglycolic acid/poly-L-lactide as drug carrier. Experimental studies in vitro]. *Langenbecks Arch.Chir* 1992;377:112-7.
194. Yoshinari M, Oda Y, Inoue T, Matsuzaka K, Shimono M. Bone response to calcium phosphate-coated and bisphosphonate-immobilized titanium implants. *Biomaterials* 2002;23:2879-85.
195. Zifko B, Zifko B, Poigenfurst J. [Treatment of unstable fractures of the proximal end of the humerus using elastic curved intramedullary wires]. *Unfallchirurgie* 1987;13:72-81.
196. Zyto K, Ahrengart L, Sperber A, Tornkvist H. Treatment of displaced proximal humeral fractures in elderly patients. *J.Bone Joint Surg.Br.* 1997;79:412-7.

Danksagung

Zunächst gilt mein ganz besonderer Dank Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. hc. N.P. Haas, Direktor des Zentrums für Musculoskeletale Chirurgie der Charité, in dessen Einrichtungen ich die klinischen und experimentellen Untersuchungen durchführen durfte. Ich danke ihm besonders für seine allgegenwärtige, vielfältige Unterstützung, das Vertrauen und die gewährten zeitlichen Freiräume.

Ferner möchte ich Herrn Prof. Dr. C. Perka, Stellvertretender Direktor des Zentrums für Musculoskeletale Chirurgie, Klinik für Orthopädie der Charité für seine Unterstützung und seine zahlreichen Anregungen insbesondere bei der Durchführung der klinischen Studien danken.

Darüber hinaus gilt mein ganz besonderer Dank Frau Prof. Dr. rer. nat. Britt Wildemann und Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Schmidmaier für ihre unermüdliche und tatkräftige Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Auswertung der experimentellen Untersuchungen, die maßgeblich für den Erfolg der durchgeführten Arbeiten verantwortlich ist, sowie Frau Anke Kadow-Romacker, die mich bei den zellbiologischen Untersuchungen entscheidend unterstützt hat.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau PD Dr. med. Ariane Gerber Popp und Herrn PD Dr. Dr. med. Max Kääh, die mir bei den klinischen Studien und als chirurgische Lehrer bei allen Fragen stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ferner gilt mein Dank und meine Anerkennung allen ehemaligen und noch tätigen Doktoranden, Frau Mahtala Alidoust, Herrn Dr. med. David Back, Herrn Jonas Braunsdorf, Frau Susanne Eschenbach, Frau Iris Kröning, Frau Dr. med. Sousca Zandi für die Zeit und die Leidenschaft, die sie in die Durchführung der klinischen und experimentellen Untersuchungen investiert haben.

Danken möchte ich ebenso allen Kolleginnen und Kollegen des Zentrums für Muskuloskeletale Chirurgie, insbesondere für die geleistete Unterstützung.

Der größte Dank gilt meiner Familie – Dr. Tonia Greiner mit Leonard und Emma für die Unterstützung und ihr Verständnis für meine Arbeit.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde.
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Datum

Unterschrift