

Aus der Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und
Wiederherstellungschirurgie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. R. Meffert

**Biomechanische Untersuchungen zur Knochenstabilität nach
Magenbypassoperation der Ratte**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Kaya Patricia Dresing

aus Göttingen

Würzburg, März 2015

Referent: Prof. Dr. med. R. Meffert
Korreferent: Prof. Dr. med. M. Bueter
Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 07.11.2016

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Adipositas.....	1
1.1.1	Definition.....	2
1.1.2	Prävalenz.....	3
1.1.3	Ätiopathogenese.....	4
1.1.4	Ursachen der Pandemie.....	5
1.1.5	Gesundheitliche Folgen.....	5
1.1.6	Ökonomische Folgen.....	5
1.1.7	Prävention	6
1.1.8	Nicht-chirurgische Therapie.....	7
1.2	Bariatrische Chirurgie.....	7
1.2.1	Indikation, Kontraindikation und Verfahrenswahl	8
1.2.2	Verfahren ohne Umgehung der duodenalen Passage	9
1.2.3	Verfahren mit Umgehung der duodenalen Passage	11
1.2.4	Chirurgisch induzierte Gewichtsabnahme und postoperative Physiologie	12
1.2.5	Unerwünschte Wirkungen	13
1.3	Pathophysiologie der Osteoporose	16
1.4	Literaturauswertung zum Zusammenhang zwischen Magenbypass und Knochenmetabolismus.....	16
1.5	Biomechanik.....	22
1.6	Ziel der Arbeit.....	25
2	Material und Methoden	26
2.1	Studienplanung	26
2.2	Versuchstiere	26
2.3	Operationsverfahren	27
2.3.1	Versuchsgruppe	27
2.3.2	Sham-Gruppe	28
2.4	Aufbereitung der Knochen	28
2.5	Charakterisierung der Knochen	29
2.6	Biomechanische Testung.....	29
2.6.1	Materialprüfmaschine	29
2.6.2	Torsionsvorrichtung	31
2.6.3	Einbettung der Knochen.....	31
2.6.4	Brucherzeugung	33
2.6.5	Optische Beurteilung der Bruchmorphologie.....	37
2.6.6	Berechnung von Torsionsparametern aus den Messwerten	37
2.7	Statistische Analyse	40
3	Ergebnisse	41
3.1	Knochencharakterisierung	41
3.1.1	Femora	41
3.1.2	Tibiae.....	41
3.2	Bruchart.....	42

3.3	Maximales Drehmoment	42
3.3.1	Femora	42
3.3.2	Tibiae	42
3.4	Torsionale Steifigkeit.....	43
3.4.1	Femora	43
3.4.2	Tibiae	43
3.5	Korrelation der Knochendichte mit den Torsionsparametern.....	44
3.5.1	Zusammenhang zwischen Gesamtknochendichte und Drehmoment	45
3.5.2	Zusammenhang der Gesamtknochendichte und der Steifigkeit.....	46
3.5.3	Zusammenhang weiterer μCT -Daten mit den Torsionsparametern	47
3.6	Korrelation von Knochenlänge und Torsionsparametern.....	48
4	Diskussion.....	49
4.1	Aufbau der Studie und Eignung des Modells.....	49
4.1.1	Tiermodell.....	49
4.1.2	Biomechanische Werkstoffprüfung.....	52
4.1.3	Einflussfaktoren auf die biomechanischen Eigenschaften des Knochens.....	52
4.1.4	Gewählte Bruchart.....	53
4.1.5	Quantitative Mikro-Computertomographie zur Knochendichte-Messung ..	53
4.2	Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit anderen Studien	57
4.2.1	Auswertung der μCT Messungen	58
4.2.2	Auswertung der biomechanischen Testung	62
4.3	Limitationen der Studie	68
4.4	Schlussfolgerung.....	69
4.5	Perspektiven	70
5	Zusammenfassung.....	71
6	Anhang.....	72
6.1	Literaturverzeichnis	72
6.2	Abbildungsverzeichnis	87
6.3	Tabellenverzeichnis	87
6.4	Abkürzungsverzeichnis	88
	Danksagung.....	89
	Lebenslauf	90

1 Einleitung

„The human skeleton is the product of millenia of evolution. Individual skeletal structures have evolved to permit efficiency of locomotion and movement, with some structures adapted for internal protection. The skeleton is responsive to a variety of environmental factors important to survival, including movement, hormonal factors and nutrition. “ [146]

Dieses Zitat von SMITH fasst die Biomechanik des gesunden Knochens anschaulich zusammen. Daraus geht hervor, dass das harte Material Knochen, aus dem das menschliche Skelett aufgebaut ist, einerseits seit Jahrtausenden existiert und durch die Evolution optimal an die biomechanischen Anforderungen der Lebewesen angepasst ist. Andererseits ist Knochen ein lebendes Material, das auf den Organismus und die Umgebung reagiert und in den menschlichen Stoffwechsel integriert ist.

Dem uralten Evolutionsprodukt Knochen steht ein Problem der Neuzeit gegenüber: die Adipositas. Für viele tausend Jahre war Adipositas äußerst selten. Den modernen Lebensweisen geschuldet, wurde sie erst im zwanzigsten Jahrhundert zu einer gewöhnlichen Erscheinung [67]. Im Jahr 2013 waren laut einer Studie des Lancet 15 % der Weltbevölkerung von Übergewicht oder Fettleibigkeit, die ein großes Gesundheitsrisiko darstellt, betroffen [107]. Die Zahl der auf Fettleibigkeit zurückzuführenden Todesfälle wurde im Jahr 2010 weltweit auf 3,4 Millionen beziffert [107].

Um das entstandene Gesundheitsrisiko einzudämmen, wurden verschiedene Therapien entwickelt. Adipositas und ihre Therapie bedingen vielfältige Variationen der menschlichen Stoffwechsellage und gehören auch in die Gruppe der von SMITH genannten Einflüsse, auf die das Skelett reagiert (Bewegung, Hormone, Ernährung).

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit den Auswirkungen der Roux-en-Y Magenbypass – Operation (RYGB) als eine antiadipöse Therapie auf die Knochengesundheit.

1.1 Adipositas

Übergewichtigkeit und ihre Folgen stellen heutzutage weltweit ein sehr großes und stetig zunehmendes gesundheitliches und ökonomisches Problem dar. Obwohl es sich bei Adipositas um eine nicht übertragbare Krankheit handelt, muss diesbezüglich inzwischen von einer Pandemie gesprochen werden, deren Eindämmung zu den größten gesundheitspolitischen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts zählt [158, 166].

1.1.1 Definition

Adipositas bedeutet eine Vermehrung des Körperfettes über das Normalmaß hinaus. Bei Frauen besteht Adipositas, wenn die Fettmasse mehr als 30 % zum Körpergewicht beiträgt. Übersteigt die Fettmasse 20 % des Körpergewichtes, liegt bei Männern Adipositas vor [56]. Zur Klassifikation von Übergewicht wird im Allgemeinen der Körpermassenindex (BMI) verwendet. Dieser berechnet sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in Meter. Er erlaubt zwar keine Unterscheidung in erhöhtes Körpergewicht durch Muskel- oder Fettmasse und macht keine Aussagen über den Fettverteilungstyp im Körper, lässt aber indirekt die Fettmasse abschätzen. Je nach Alter, Körperbau, Geschlecht und der ethnischen Abstammung ist der BMI in unterschiedlichem Maße vom Körperfettgehalt abhängig. Üblicherweise bezeichnet man Erwachsene ab einem BMI von 25 kg/m^2 in der Medizin als übergewichtig. Fettleibig beziehungsweise adipös sind Erwachsene nach World Health Organization-(WHO)-Definition mit einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ [56]. Dabei wird die Adipositas in drei Schweregrade mit steigendem Gesundheitsrisiko eingeteilt [165] (Siehe Tab. 1). Eine krankhafte Fettsucht oder morbide Adipositas liegt laut dieser Definition bei einem BMI von $> 40 \text{ kg/m}^2$ oder bei $> 35 \text{ kg/m}^2$ mit Begleiterkrankungen vor [127].

Tab. 1: Einteilung der Adipositas-Schweregrade nach WHO

Schweregrad	BMI (kg/m ²)
Adipositas Grad 1	30 - 34,9
Adipositas Grad 2	35 - 39,9
Adipositas Grad 3	> 40

1.1.2 Prävalenz

Vor dem Jahr 1980 lag die Fettleibigkeitsrate weltweit noch unter 10%. Heute bemisst sich in vielen Ländern der Anteil der übergewichtigen Personen bei über 50%, wobei sich die Adipositasprävalenz in den letzten zwei Jahrzehnten in Europa und anderen Regionen bereits verdoppelt bis verdreifacht hat [129, 166]. Nach Angaben der WHO waren im Jahr 2010 in Deutschland bereits 22,9 % der Männer über 15 Jahre und 22,1 % der Frauen im gleichen Altersbereich fettleibig. In den USA beliefen sich diese Zahlen sogar auf 48,3 % der Frauen und 44,2 % der Männer [167]. In den meisten wohlhabenden Ländern findet sich ein größerer Anteil der Adipösen in sozioökonomisch schwachen Bevölkerungsschichten mit niedrigem Bildungsniveau [21]. Demgegenüber sind in Ländern mit geringem Einkommen am häufigsten Frauen im mittleren Alter aus der Oberschicht von Adipositas betroffen [154].

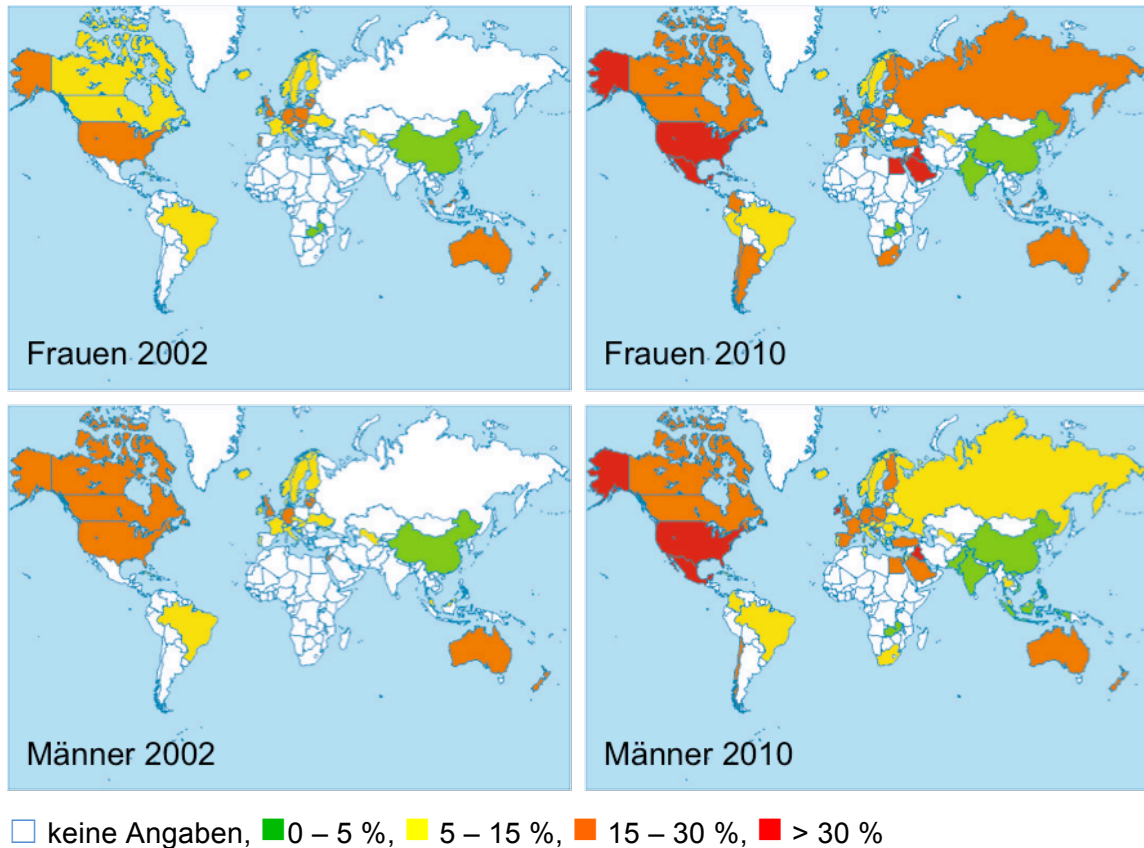


Abb. 1: Entwicklung der Adipositasprävalenz von 2002 - 2010 weltweit
 prozentualer Anteil der Bevölkerung eines Landes mit BMI > 30; Graphik erstellt nach Angaben der WHO Global Infobase [167].

1.1.3 Ätiopathogenese

Der Mechanismus für die Entwicklung der Adipositas liegt in einer, im Vergleich zum Energieverbrauch durch Stoffwechsel und Bewegung, übersteigerten Energiezufuhr durch Nahrung und Getränke. Selbst eine geringe positive Energiebilanz akkumuliert über die Zeit und führt zu Fetteinlagerungen [19]. Umstände, die zu diesem Energieungleichgewicht führen können, sind vielfältig. Neben sozialen und kulturellen Faktoren wie Überernährung und körperlicher Inaktivität zählen hierzu psychische Faktoren wie Stress, Frustration oder Einsamkeit sowie zu einem kleinen Teil genetische Faktoren. 5 % der Adipositas-Fälle treten im Rahmen endokriner Erkrankungen oder in der Folge von Hirntumoren auf (sekundäre Adipositas) [19].

1.1.4 Ursachen der Pandemie

Die Ursachen für die stetige Ausweitung der Adipositas-Pandemie sind in der veränderten Lebensweise moderner Gesellschaften zu finden. Während hochkalorische Nahrung immer erschwinglicher wird und eine generelle Verfügbarkeit vorgefertigter Lebensmittel herrscht, hat sich, durch die veränderten Lebens- und Arbeitsbedingungen, die Zeit gesundes Essen frisch zuzubereiten und zu verzehren insgesamt verringert. Produkte mit niedrigen Sättigungswerten und hoher Energiedichte haben Obst, Gemüse und Vollkorngetreideprodukte in der täglichen Nahrungszufuhr ersetzt [129, 154]. Anstelle von in Ruhe eingenommenen Familienmahlzeiten sind viele Zwischenmahlzeiten und das Essen als Begleitbeschäftigung gang und gäbe. Außer Haus eingenommene Speisen sind durch eine wachsende Portionsgröße gekennzeichnet. Eine Abnahme der körperlichen Betätigung durch vermehrt sitzende Tätigkeiten, fernsehen und elektronische Unterhaltungsspiele, motorisierte Verkehrsmittel und weniger körperliche Anstrengungen am Arbeitsplatz sind Merkmale einer zeitgemäßen Alltagsgestaltung [169]. Auch längere Arbeitszeiten, höhere Stresslevel und Arbeitsplatzverlustängste tragen einen erheblichen Teil zur Zunahme der Adipositas-Prävalenz bei [21, 100, 129].

1.1.5 Gesundheitliche Folgen

Es sind zahlreiche Begleiterscheinungen und klinische Merkmale der Adipositas bekannt, die zu ihrem Krankheitswert führen. Dazu zählen Muskel- und Gelenkschäden (Arthrose), verminderte körperliche Belastbarkeit, Belastungsdyspnoe, Asthma, verstärkte Schweißneigung, Cholezystolithiasis, Schlafapnoe-Syndrom, gastroösophageale Refluxkrankheit, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, hormonelle Störungen (Hirsutismus, Infertilität, Polyzystisches Ovarien Syndrom), Vitamin-D-Mangel und Hyperparathyreoidismus, sowie psychosoziale Probleme [64, 138, 171]. Alle diese Faktoren können zu einer verminderten Lebensqualität führen. Bedingt durch die Verbreitung der Fettleibigkeit verdoppelt sich annähernd die Rate der Personen mit gesundheitlichen Einschränkungen in ihren täglichen Aktivitäten

[129]. Nicht allein die Lebensqualität der Betroffenen kann durch eine Adipositas eingeschränkt werden, sondern bei einem beträchtlichen Anteil ergibt sich auch eine Verminderung der Lebenserwartung. Besonders die Adipositas-assoziierten Erkrankungen, allen voran Gefäßkrankheiten, tragen zur erhöhten Sterblichkeit bei. Je weiter der BMI ansteigt, desto höher wird das Risiko für Adipositas-assoziierte Erkrankungen. Dazu gehören koronare Herzkrankheit (KHK), Hypertension, Herzinfarkt, Fettstoffwechselstörung, Brust-, Endometrium-, Kolon-Karzinom und Multiples Myelom [36]. Im Vergleich zu Personen mit einem BMI von $< 21 \text{ kg/m}^2$ verdoppelt sich das relative Risiko an KHK zu erkranken bei Übergewichtigen mit einem BMI von 26 kg/m^2 . Noch deutlicher steigt das relative Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) bei den genannten BMI-Werten, das sich bei Männern vervierfacht und bei Frauen verachtfacht [132]. 80 % der Diabetes mellitus Typ 2 Fälle bei Erwachsenen in Europa sind auf Adipositas zurückzuführen [21]. Auch für arterielle Hypertonie erhöht sich das relative Risiko zwei- bis dreifach [132]. Das Risiko für eine deutliche Verringerung der verbleibenden Lebenszeit durch Fettleibigkeit variiert zwischen den verschiedenen Ethnien und Geschlechtern, ist aber insgesamt besonders bei jungen Individuen hoch [53]. Die geringste Sterblichkeit zeigt für beide Geschlechter ein BMI von $22,5 - 25 \text{ kg/m}^2$. Für jede BMI-Erhöhung um 5 kg/m^2 steigt die Sterblichkeit durchschnittlich um 30 % [163]. Bei Adipösen mit einem BMI von $30 - 35 \text{ kg/m}^2$ verkürzt sich die Lebenserwartung um 2 - 4 Jahre, bei $40 - 45 \text{ kg/m}^2$ um 8 - 10 Jahre im Vergleich zu Normalgewichtigen [163]. In den USA rangiert die Adipositas nur hinter Rauchen und vor exzessivem Alkoholkonsum auf Rang zwei der zum verfrühten Tode führenden Ursachen [110]. In der europäischen Region ist die Adipositas für mehr als 1 Millionen Todesfälle pro Jahr verantwortlich [21].

1.1.6 Ökonomische Folgen

Die Adipositas-Pandemie hat neben den gesundheitlichen Konsequenzen für die einzelnen Betroffenen auch wirtschaftliche Folgen für die Gesellschaft, denn die Gesundheitssysteme kämpfen mit der steigenden Last durch Adipositas assoziierte Ausgaben [158].

In Europa entstehen ca. 12 % der Gesundheitsausgaben eines Landes aufgrund von Adipositas durch direkte Behandlungskosten und indirekte Kosten durch Produktivitätsausfälle [21]. Zu den direkten Kosten zählen beispielsweise die Therapie der kardiovaskulären Erkrankungen und des Diabetes mellitus Typ 2 sowie erhöhte Verschreibungsraten von nichtsteroidalen und anderen Analgetika. Die einzelnen jährlichen Gesundheitskosten liegen bei Patienten mit einem BMI von 30 - 34,9 kg/m² um 25 % und bei Patienten mit einem BMI von > 35 kg/m² um 44 % höher als bei denen mit einem BMI von 20 - 24,9 kg/m² [132].

1.1.7 Prävention

Die Adipositas, ursächlich für etliche Frühsterbefälle, ist eine vermeidbare Krankheit. Nichtsdestotrotz ist es bisher noch in keinem Land gelungen die Epidemie aufzuhalten oder gar rückgängig zu machen, so dass Beispiele für ein erfolgreiches Management des Gesundheitsproblems fehlen [154]. Daher sind die Regierungen gefordert, das Problem zu einer politischen Angelegenheit zu machen, die Öffentlichkeit aufzuklären und für das Thema zu sensibilisieren [158]. Zur Prävention der Adipositas müssen Rahmenbedingungen geschaffen werden, welche die Entwicklung gesunder Ernährungsweisen und des Bewegungsverhaltens fördern [21]. Darunter fallen eine Regulierung der Werbung, Aufklärung und bessere Lebensmittelkennzeichnung sowie eine Preisregulierung, um sozial Benachteiligten Zugang zu gesünderen Lebensmitteln zu ermöglichen. Der Ausbau gesundheitlich orientierter gastronomischer Einrichtungen am Arbeitsplatz und in der Schule ist zusätzlich empfehlenswert [21]. Überdies kann eine entsprechende Stadtgestaltung Anreize für mehr Bewegung schaffen, indem körperlich aktive Fortbewegungsarten besonders zur Schule und zur Arbeit sicherer und praktikabler gemacht werden [21].

1.1.8 Nicht-chirurgische Therapie

Für die aktuell durch eine Adipositas betroffenen Patienten kommen die zukünftigen Präventionsmaßnahmen zu spät. Für sie stehen verschiedene pharmakologische, diätische, Verhaltens- und Bewegungs-Therapien zur

Verfügung. Durch die Reduzierung der Kalorienaufnahme und einer Erhöhung des Tagesenergieverbrauchs verfolgen diese Therapien das Ziel, einen Gewichtsverlust von 10 % vom Ausgangsgewicht innerhalb von sechs Monaten zu erreichen und zu stabilisieren [108]. Eine langfristige Wirksamkeit auf das Gewicht bei starker Adipositas konnte weder durch Diät und Bewegung, noch durch Medikamente nachgewiesen werden [19, 111]. Die beschriebenen Methoden können zwar zu einem Gewichtsverlust führen, die Gewichtserhaltung stellt jedoch sehr große Schwierigkeiten dar [55]. Im ersten Jahr nach dem Gewichtsverlust werden im Schnitt 30 - 35 % der verlorenen Körpermasse wieder zugenommen und nach fünf Jahren hat die Hälfte aller Patienten wieder ihr Ausgangsgewicht erreicht [19]. Diese Tatsache macht die derzeit verfügbaren nicht-chirurgischen Therapieoptionen zu einer unbefriedigenden und unzureichenden Lösung des Gesundheitsproblems Adipositas und legt die dringende Notwendigkeit von Behandlungsalternativen nahe.

1.2 Bariatrische Chirurgie

Der Begriff *bariatrische Chirurgie* umfasst alle chirurgischen Behandlungsmethoden der morbid Adipositas. Dieser Zweig der Chirurgie geht auf die Mitt-Fünfziger-Jahre zurück, als erstmals in den USA chirurgische Eingriffe erfolgreich zur Gewichtsreduktion durchgeführt wurden [79].

Bariatrische Chirurgie ist zur Zeit die effektivste und dabei, bezogen auf die Gewichtsreduktion in Kilogramm, auch die kostengünstigste Methode einen nachweislichen und anhaltenden Gewichtsverlust bei Adipositas zu erreichen [19, 26, 165].

Weltweit wurden im Jahr 2011 ca. 340.000 bariatrische Prozeduren durchgeführt [24]. Die häufigste bariatrische Operation war der Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB), gefolgt in absteigender Häufigkeit vom Schlauchmagen, dem anpassbaren Magenband und der biliopankreatischen Diversion mit Duodenal Switch [24, 143]. Die überwiegende Mehrheit des bariatrisch operierten Kollektivs bilden Frauen [40].

Es wird durch die verschiedenen Operationsverfahren im Mittel eine

Gewichtsabnahme von 61,2 % des Übergewichtes erzielt [23]. Dabei wird der maximale Gewichtsverlust im zweiten Jahr nach der bariatrischen Operation erreicht [83].

1.2.1 Indikation, Kontraindikation und Verfahrenswahl

Eine Operation ist zwar die effektivste Methode einen Gewichtsverlust zu erzielen, kommt aber nicht für alle Patienten infrage, da hierbei Kontraindikationen vorliegen können [19]. Zu diesen zählen konsumierende Erkrankungen, Neoplasien, instabile psychopathologische Zustände, aktiver Substanzmissbrauch und schwere Grunderkrankungen, die durch den postoperativen katabolen Stoffwechsel verschlechtert werden könnten [38].

Wenn allerdings keine Kontraindikationen vorliegen, die konservativen Gewichtsreduktionstherapien ausgeschöpft sind und die Patienten ausführlich aufgeklärt wurden, sollte nach den Leitlinien der Deutschen Adipositas Gesellschaft (basierend auf der Konsensusempfehlung des National Institutes of Health aus dem März 1991) bei Patienten mit einem BMI > 40 kg/m² die Operationsindikation gestellt werden. Gleiches gilt für Patienten mit einem BMI zwischen 35 kg/m² - 40 kg/m², wenn Komorbiditäten bestehen [3].

Der Indikationsstellung sollte ein Ausschluss sekundärer Adipositas-Ursachen wie beispielsweise Hypothyreose und eine Gastroduodenoskopie vorangehen [3]. Da laut MECHANICK ET AL. keine eindeutige Evidenz für absolute Kontraindikationen vorliegt, bleibt die Indikationsstellung eine Einzelfallentscheidung [98].

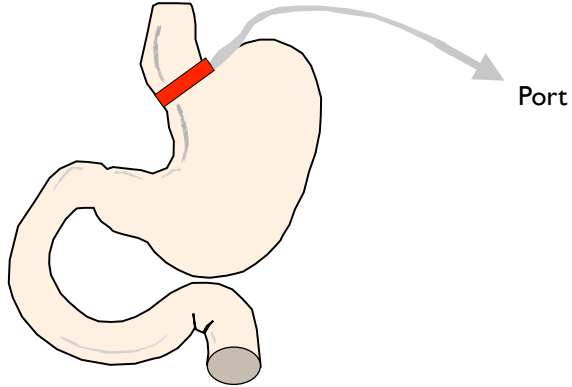
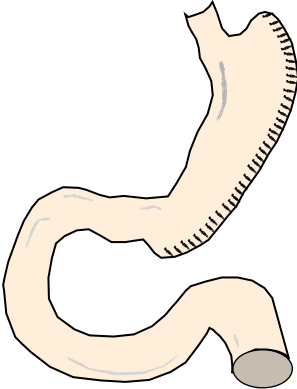
Es existiert weiterhin keine allgemeingültige Empfehlung zur Wahl des Operationsverfahrens. Daher muss abhängig von Patientenalter, BMI, Komorbiditäten, Geschlecht, Lebensumständen, Patientenwunsch und Erfahrung des Operateurs im Einzelfall entschieden werden [3, 125].

1.2.2 Verfahren ohne Umgehung der duodenalen Passage

Diesem Verfahren liegt das Prinzip zu Grunde unterhalb des unteren Ösophagusshpinkters ein kleines Magenreservoir (Pouch) zu schaffen, das nur geringe Nahrungsmengen fassen kann und über einen engen Kanal (Stoma) für

die normale Speisepassage mit dem restlichen Magen in Verbindung steht. Durch die verringerte Nahrungsspeicherungskapazität können die Patienten nur noch kleine Nahrungsportionen zu sich nehmen und müssen diese zudem sorgfältig kauen, da sonst der enge Kanal durch größere Nahrungsstücke verlegt wird. Ein früheres Völlegefühl durch den rasch gefüllten Pouch, vermittelt auf afferenten und eventuell auch endokrinen Wegen, sowie Erbrechen bei mechanischer Überfüllung, veranlassen die Patienten zu einer Umstellung ihrer Ernährungsgewohnheiten [98]. Eine Übersicht über die existierenden restriktiven Standard-Operationsverfahren bietet die folgende Tabelle (Tab. 2).

Tab. 2: Übersicht der gängigsten rein restriktiven Verfahren aus der Adipositaschirurgie

Anpassbares Magenband	
<p>Ringförmige Einengung des Magendurchmessers durch laparoskopische Anlage eines verstellbaren Silikonbandes um den Magenfundus unterhalb der Kardie [143]. Das Ausmaß der Einengung kann durch Flüssigkeitsfüllung über einen subkutan liegenden Port reguliert werden [49].</p>	
Schlauchmagen	
<p>Laparoskopische vertikale Magenresektion, wobei nur 20 % - 30 % des Volumens entlang der kleinen Kurvatur als Schlauchmagen bestehen bleiben. Postoperativer Gewichtsverlust durch reduzierte Nahrungsaufnahme und Veränderungen der Plasmaspiegel gastrointestinaler Hormone [44].</p>	

1.2.3 Verfahren mit Umgehung der duodenalen Passage

Der Gewichtsverlust bei diesen Verfahren wird durch eine Magenverkleinerung und die verspätete Mischung der Nahrung mit Gallensalzen und Pankreassäften, die zu einer veränderten Absorption von Nahrungsbestandteilen führen, erzielt [143]. Typische Prozeduren sind hierbei der Magenbypass und die biliopankreatische Diversion. Bei beiden Verfahren wird der Verdauungstrakt gekürzt, so dass die Menge der resorbierten Nahrung reduziert wird. Das Ausmaß der Malabsorption ist bei der biliopankreatischen Diversion größer als beim Magenbypass [136].

1.2.3.1 Roux-en-Y-Magenbypass

Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Studie ist der Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB). Er gilt als Goldstandard unter den bariatrischen Operationsverfahren [32] und 70 % aller bariatrischen Operationen in den USA werden als Magenbypass, überwiegend in laparoskopischer Technik, durchgeführt [130, 168]. Magen und Dünndarm werden durchtrennt und wieder neu miteinander verbunden, sodass sich der natürliche Weg der Nahrung durch den Gastrointestinaltrakt verändert. Siehe Abb. 2. Der Erstbeschreibung des Verfahrens durch Mason im Jahr 1966 folgte die Modifikation zur RYGB-Gastrojejunostomie nach Griffen [128]. Heute existieren zahlreiche Varianten hinsichtlich der Pouch-Konstruktion, der Schlingenlänge und der Anastomosentechnik [38]. Die folgenden Prinzipien sind den verschiedenen Variationen weitestgehend gemeinsam: aus dem subkardialen Magen wird ein kleiner Magenpouch (ca. 30 – 50 ml) gebildet. Dieser wird vom restlichen Magen abgetrennt und mit einer Jejunalschlinge anastomosiert, welche nach Roux-Y-Technik ausgeschaltet wird. Ca. 50 – 100 cm aboral des Treitz-Bandes und ca. 100 - 150 cm aboral der Gastrojejunostomie erfolgt die Fußpunktanastomose zwischen den zwei Dünndarmanteilen [76]. Erst aboral dieser Anastomose kann die Fettverdauung und vollständige Nahrungsabsorption stattfinden, denn der Nahrungsbrei fördernde und der Verdauungssäfte fördernde Schenkel vereinigen sich zum „Common Channel“ [143].

Mit diesem Verfahren wird üblicherweise ein Verlust von 60 % - 70 % des Übergewichtes („excess weight loss“, EWL) erreicht [130].

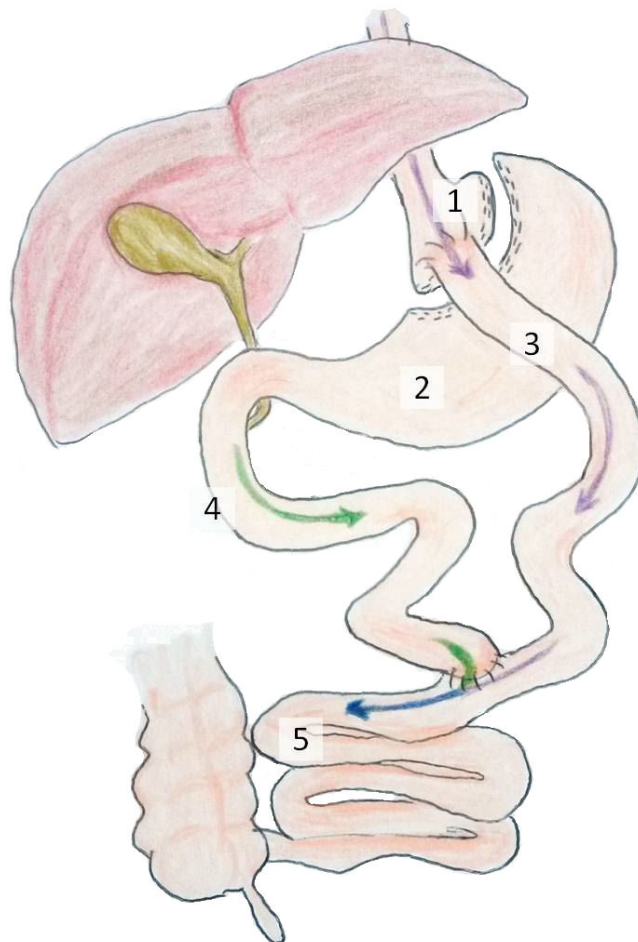


Abb. 2: Postoperative Anatomie nach proximalem Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB)

1 Magenpouch (Volumen ~ 20 - 30 ml, 2 Restmagen, 3 alimentärer Schenkel (Länge ~ 150 cm), 4 biliärer Schenkel (Länge ~ 50 cm), 5 Common Channel (variable Länge), violetter Pfeil: Weg der Nahrung, grüner Pfeil: Weg der Verdauungssäfte, blauer Pfeil: Weg des Nahrung-Verdauungssaft-Gemisches

1.2.4 Chirurgisch induzierte Gewichtsabnahme und postoperative Physiologie

Der Vorteil einer Gewichtsabnahme ganz gleich durch welche Methode besteht in einem Rückgang der Adipositas assoziierten Sterblichkeit und Komplikationen [2, 144].

Bisher ist die chirurgische Therapie der Adipositas die einzige Methode einen lang anhaltenden Gewichtsverlust zu erzielen [26]. Schon bevor es postoperativ zu einem bedeutsamen Gewichtsverlust kommt, werden in den meisten Fällen auch die Adipositas-assoziierten metabolischen Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, arterielle Hypertonie, Lipidstoffwechselstörung und Diabetes mellitus Typ 2 deutlich verbessert [6, 28, 78, 117, 126, 136, 152]. Um Erklärungen für diese positiven Effekte zu erhalten, wurden Forschungen in den letzten Jahren insbesondere anhand der RYGB-Magenbypass-Operation durchgeführt, da sie der weltweit am häufigsten durchgeführte bariatrische Eingriff ist [23]. Hierbei zeigte sich im Gegensatz zu traditionellen Annahmen, dass der restriktive Mechanismus (Magenverkleinerung) und die kalorische Malabsorption aufgrund der veränderten und verkürzten Darmpassage nicht ausschließlich für die gewichtsreduzierende Wirkung verantwortlich sind [4, 20, 34, 50, 64]. Vielmehr scheinen durch die modifizierte gastrointestinale Anatomie physiologische Veränderungen stattzufinden, die in einem komplexen Zusammenspiel zu den postbariatrischen Effekten führen. Zu diesen vielfältigen Ursachen einer postoperativen Stoffwechselveränderung gehören unter anderem ein Wandel der gastrointestinalen Hormonsekretion, der Darmflora und der neuroendokrinen Signalübertragung [25, 89, 142].

1.2.5 Unerwünschte Wirkungen

Den überzeugenden und zahlreichen positiven Effekten, die mit einer RYGB-Operation einhergehen, stehen Operations-Komplikationen und unerwünschte Nebenwirkungen gegenüber. Bei einer zunehmend weiter gefassten Indikationsstellung, ausgehend von Gewichtsreduzierungsoperationen hin zur metabolischen Chirurgie, ist der Betrachtung der Nebenwirkungen eine größer werdende Bedeutung beizumessen.

Die Komplikationsrate ist insgesamt niedrig und konnte durch die Einführung der laparoskopischen Operationstechnik reduziert werden [38]. Zu den relevantesten Komplikationen zählen Insuffizienz der Gastrojejunostomie (1,6 %) [115], Stenose der Gastrojejunostomie (5,25% – 14,4%) [69, 115], Anastomosenulkus im Bereich der Gastrojejunostomie (1% -16 %) [118, 150]

sowie eine intestinale Obstruktion durch innere Hernierung von Dünndarmanteilen (1 %) [118]. Auch ein fehlender beziehungsweise unbefriedigender Gewichtsverlust wird beschrieben [168]. Die Mortalität der laparoskopischen RYGB-Operation innerhalb von 30 Tagen postoperativ liegt in Zentren mit entsprechender Expertise bei etwa 0,2 % [52]. Generell erhöht sich bei einem steigendem BMI und bei Anwendung invasiverer Verfahren auch die Nebenwirkungsrate [52, 81]. Trotz der geringen Morbiditäts- und Mortalitätsrate erfordern die möglichen Komplikationen und Nebenwirkungen eine lebenslange regelmäßige Nachsorge der Patienten, um lebensgefährlich Komplikationen und möglicherweise fatale metabolische Entgleisungen frühzeitig zu erkennen beziehungsweise zu verhindern [15, 38, 102].

1.2.5.1 Mangelerscheinungen

Eine Reihe von Nebenwirkungen nach RYGB sind bekannt, die in der Folge einer veränderten Aufnahme von Mikronährstoffen, Spurenelementen und Mineralien auftreten [159]. Der Ausschluss der Duodenalpassage nach RYGB führt häufig zu einem Mangel besonders von Proteinen, Eisen, Vitamin-B12, Folsäure, Kalzium und Vitamin-D, was ein regelmäßiges Monitoring und die entsprechende Substitution notwendig macht [43, 139]. Durch Vitamin-B12- und vor allem Eisenmangel entsteht in 10 % der Fälle eine Anämie [43].

Viele Patienten weisen bereits vor Durchführung einer RYGB einen Vitamin-D-Mangel auf, der auf verminderte Sonnenlichtexposition Fettleibiger und verstärkter Sequestration durch das Fettgewebe zurückzuführen ist und sich zudem durch die veränderte Dünndarmanatomie noch verstärken kann [59, 148]. Trotz Vitamin- und Mineralstoffsupplementation sind Vitamin-D-Defizite häufig (44%) [31] und nach Magenbypass-Anlage kann ein Vitamin-D-Mangel selbst mit einer hohen Supplementationsdosis von 5000 IU/Tag nicht bei allen Patienten behoben werden [57, 59].

1.2.5.2 Alterationen im Knochenstoffwechsel durch Magenbypass

Mehrere Studien konnten nach RYGB-Operation einen erhöhten Knochenumsatz [39] und einen verminderten Knochenmineralsalzgehalt nachweisen, die von den Autoren unter anderem mit einer Kalzium- und

Vitamin-D-Malabsorption sowie sekundärem Hyperparathyreoidismus in Verbindung gebracht wurden [14, 33, 159]. Je größer die Länge der ausgeschalteten Dünndarmanteile, desto größere Veränderungen im Knochenstoffwechsel ließen sich nachweisen [143]. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen wurde unter Vitamin- und Mineralstoffsupplementation im ersten Jahr nach RYGB-Operation eine signifikant reduzierte Knochendichte des Femurkopfes, des gesamten Hüftgelenks und der lumbalen Wirbelsäule nachgewiesen [35, 51]. In einigen Studien zeigte sich, dass die Knochendichte allerdings schon im zweiten postoperativen Jahr nicht weiter abnahm [73]. Weiterhin ließ sich anhand der Knochenumbaumarker N-Telopeptid (Knochenresorptionsmarker), Osteocalcin und der knochenspezifischen alkalische Phosphatase (Knochenaufbaumarker) ein erhöhter Knochenumsatz im ersten postoperativen Jahr feststellen [35, 51]. Insgesamt beobachtet man ein Überwiegen der Knochenresorption und damit eine frühe Verminderung der Knochenmasse [143, 170].

Langzeitstudien zur Knochenqualität nach RYGB-Operation existieren kaum und die klinische Bedeutung eines Rückgangs der Knochenmineraldichte (BMD) ist noch unklar. VILARRASA ET AL. konnten in einer prospektiven Studie zeigen, dass die BMD zwar bis zum 3. postoperativen Jahr abnimmt, die Entwicklung einer Osteoporose und das Frakturrisiko aber selbst bei postmenopausalen Frauen gering ist [162]. Dem steht die Beobachtung von VALDERAS gegenüber, der nach einer retrospektiven Studie anhand von erhöhten Knochenumsatzmarkern und eines sekundären Hyperparathyreoidismus folgerte, dass besonders bei postmenopausalen Frauen, die generell ein erhöhtes Osteoporoserisiko tragen, sich das langfristige Risiko zur Entwicklung einer Osteoporose nach Magenbypass-Anlage weiter erhöht [159].

Die Effekte der RYGB-Operation auf die Knochengesundheit sind bis heute kaum verstanden. Vielfach existieren Hinweise, dass Magenbypässe sich negativ auf den Knochen auswirken [170]. Bariatrische Chirurgie und insbesondere der RYGB führen zu einem früh postoperativ erhöhten Knochenumsatz, der in BMD-Verlusten resultiert. Vor allem an der Hüfte und

bei postmenopausalen Frauen sind diese BMD-Verluste aufgefallen [170]. Die in zahlreichen Studien gefundene verringerte BMD und der Anstieg von Knochenumsatzmarkern weisen auf einen Knochenverlust hin. Limitiert wird die Aussagekraft vieler Studien durch eine fast ausschließliche Verwendung von Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) zur Knochendichtemessung. Die BMD ist zwar eine wichtige Determinante für die Frakturgefahr von Knochen, doch bei den meisten Patienten liegt sie trotz der Reduzierung postoperativ immer noch höher als bei Normalgewichtigen. Daher ist fraglich, ob die Frakturgefahr durch RYGB-Operationen im Vergleich zum präoperativen Zustand oder zur Normalbevölkerung ansteigt [170]. Es ist des Weiteren ungeklärt, ob die negativen Effekte von RYGB-Operationen auf den Knochen als eine normale Adaptation an den Gewichtsverlust auftreten und sich nach dem ersten postoperativen Jahr stabilisieren oder gar reversibel sind, wenn die Phase der größten Gewichtsabnahme beendet ist [159].

Unserer Kenntnis nach gibt es nur eine retrospektive Studie, die einen Zusammenhang zwischen RYGB-Operationen und einem Anstieg der Frakturhäufigkeit aufzeigt. NAKAMURA ET AL. analysierten die Krankenakten von Patienten hinsichtlich ihrer Frakturinzidenz in den ersten 8,9 Jahren nach einem ersten RYGB sowie in wenigen Fällen einem anderen bariatrischen Eingriff. Beim Vergleich mit einer nicht-operierten Kontrollgruppe stellten sie eine zweifach erhöhte Frakturinzidenz fest [105].

Dennoch ist die klinische Relevanz der vielfach beobachteten Veränderungen im Knochenmetabolismus weitestgehend unbekannt [17, 64, 105, 170], da bisher keine prospektiven Langzeitstudien über das Frakturrisiko nach bariatrischen Eingriffen – insbesondere nicht nach RYGB – existieren [20].

1.3 Pathophysiologie der Osteoporose

Osteoporose ist eine heterogene Skeletterkrankung, die durch eine reduzierte Knochenstabilität zu einem erhöhtem Frakturrisiko führt [109]. Die Knochenstabilität wird bestimmt durch die Kombination der Knochenmineralsalzdichte (BMD) und der Knochenqualität. Wobei die

Knochenqualität über Eigenschaften der Matrix definiert ist. Dazu zählen die Knochenmikroarchitektur, der Knochenumsatz, die Anhäufung von Mikrorissen, der Kalzifizierungsgrad und die Kollagene [109].

Knochen ist ein metabolisch sehr aktives Gewebe, welches einem kontinuierlichen physiologischen Gewebeerneuerungsprozess, dem Knochenremodelling, unterliegt. Ein fein abgestimmtes Verhältnis zwischen osteoklastischer Resorption und osteoblastischer Formation sorgen beim Gesunden für eine ausgewogene Knochenbilanz. Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten sind in ein komplexes Wirksystem von Hormonen und lokalen Mediatoren eingebunden, das an der Differenzierung der Zellen und der Regulation des Remodelling beteiligt ist [96]. Die Ursachen für ein Missverhältnis zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau und damit der Entwicklung einer Osteoporose sind multifaktoriell und werden genetisch, durch Erkrankungen und die Lebensweise mitbeeinflusst. Eine wichtige Rolle spielt ein Kopplungssystem zwischen Osteoblasten und Osteoklasten, welches den Knochenabbau reguliert: das RANK/RANKL-Osteoprotegerin-(OPG)-System. Durch Vitamin-D, Parathormon, Sexualhormone, Wachstumsfaktoren und mechanische Kräfte wie Knochenkompression durch Muskelarbeit wird ein für die Knochenstabilität günstiges Verhältnis zwischen OPG und osteoklastenstimulierendem RANKL geschaffen [10, 103, 113, 133]. Über einen Inhibitor der Knochenbildung, Sclerostin, beeinflussen Osteozyten die Knochenmasse [27]. Kalzium-, Phosphat- und Vitamin-D-Stoffwechsel regulieren ebenfalls den Knochenstoffwechsel [116]. Über diese Substanzen ist der Knochenstoffwechsel eng mit dem Metabolismus der Niere, der Leber, der Nebenschilddrüsen und des Magen-Darm-Traktes verknüpft [149]. Anabole Wirksamkeit weisen Insulin ähnliche Wachstumsfaktoren und bone morphogenetic proteins auf [47, 93]. Sowohl für den Knochenaufbau in der Adoleszenz als auch für den Knochenverlust in der Menopause ist die Wirkung von Sexualhormonen entscheidend [7, 46, 75]. Störungen in diesen Systemen können zur Knochenstabilitätsminderung führen.

1.4 Literaturlauswertung zum Zusammenhang zwischen Magenbypass und Knochenmetabolismus

Welche durch bariatrische Operationen ausgelösten Veränderungen in der Physiologie für die in Studien beobachteten Knochenqualitätseinbußen verantwortlich sind, ist noch nicht vollständig verstanden. Verschiedene Erklärungsansätze wurden in der bisherigen Literatur verfolgt und sind im folgenden aufgeführt. Körpergewicht ist ein bestimmender Faktor auf die Knochendichte und die Frakturgefahr [122]. Da ein protektiver Effekt von Übergewicht bezüglich Osteoporose bekannt ist, und Patienten mit höherem BMI eine robustere Femur-Geometrie und höhere Becken-BMD aufweisen [92], stellt sich die Frage, ob alleine das reduzierte Körpergewicht und die daraus resultierende geringere mechanische Belastung zu einem Rückgang der BMD führt. Es ist nur schwer möglich den Effekt von RYGB auf die Knochendichte getrennt von einer Gewichtsabnahme zu untersuchen. Auch nach diätischem und medikamentös erreichtem Gewichtsverlust ließ sich ein Rückgang der Knochenmasse feststellen [9, 123]. In einer Studie verglichen ABEGG ET AL. die BMD von Ratten, die einer RYGB-Operation unterzogen wurden einerseits mit der BMD von nicht-operierten Tieren, die freien Zugang zu Futter und Wasser hatten und daher nicht an Gewicht verloren und andererseits mit der BMD nicht-operierter Ratten, deren Körpergewicht durch Nahrungsrestriktion an das der RYGB-Tiere angepasst wurde. Dabei zeigte sich, dass die BMD nach RYGB im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen geringer war. Die BMD der nicht-operierten Tiere unterschied sich trotz der Unterschiede im Körpergewicht zwischen den beiden Gruppen nicht. Daraus zogen sie den Schluss, dass der Rückgang der BMD nach RYGB-Anlage nicht direkt mit der Reduzierung des Körpergewichtes zusammenhängt [1]. Andere Studien bestätigen dies und stellten in der Vergangenheit den protektiven Effekt von erhöhter Fettmasse auf den Knochen zunehmend in Frage [70, 101]. Zwar erhöht ein zu niedriges Körpergewicht die Frakturgefahr, allerdings werden bei Übergewichtigkeit auch pathologische Prozesse in Gang gesetzt, die sich negativ auf die Knochenqualität auswirken können [72].

Zeitweise wurde angenommen, dass der durch eine unzureichende Vitamin-D-Resorption nach dem chirurgischen Eingriff entstehende sekundäre Hyperparathyreoidismus für den Knochenverlust verantwortlich ist. Hyperparathyreoidismus führt zu einem erhöhtem Knochenumsatz und durch das Freisetzen von Kalzium aus dem Knochen zu einer verringerten Knochendichte, insbesondere der metabolisch aktiven Regionen wie Wirbelsäule und Hüfte [14, 35, 143]. Vitamin-D-Mangel und Hyperparathyreoidismus fallen in Zusammenhang mit Übergewicht häufig auf. Im Gegensatz zu vielen Adipositas-assoziierten Komorbiditäten, die sich durch bariatrische Operationen verbessern, bleiben Vitamin-D-Mangel und Hyperparathyreoidismus auch nach der Gewichtsabnahme durch RYGB-Anlage bestehen und können sich sogar durch Malabsorption verschlimmern [20].

Die Bedeutung des Vitamin-D-Mangels und Hyperparathyreoidismus als alleinige Ursache einer reduzierten Knochendichte nach RYGB-Operation wird zunehmend angezweifelt. CARLIN ET AL. fanden bei einer ausreichend hohen Supplementation von Vitamin-D eine Abmilderung des postoperativen kortikalen Knochenverlusts [31].

MAHDY wiederum konnte zeigen, dass ein Jahr nach RYGB Operation trotz täglicher Einnahme von Kalzium und Vitamin-D die Knochendichte signifikant abgenommen hatte [95].

Da zum einen Kalzium-, Vitamin-D-Mangel und ein sekundärer Hyperparathyreoidismus meist schon präoperativ bestehen und zum anderen trotz Supplementation ein Abfall der BMD nach RYGB zu beobachten ist, reichen postoperative Kalzium- und Vitamin-D-Verluste alleine als Erklärung für die verringerte Knochendichte nicht aus [151]. Außerdem findet sich, wenn man die Formen des Vitamin-D differenziert betrachtet, zwar eine unzureichende Resorption von 25(OH)D dafür aber eine hochregulierte Umwandlung in die aktive 1,25(OH)₂D-Form nach RYGB-Operation [1].

Es gibt Hinweise, dass Veränderungen im Säure-Base-Haushalt nach der Operation den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen. Knochengewebe

fungiert auch als Puffersystem und ein ausgeglichener Säure-Base-Haushalt ist daher für die Knochengesundheit essentiell. Ein saurer Blut-pH führt zu einer Demineralisierung des Knochens ohne dass Osteoklasten aktiviert werden müssen. GRINSPOON ET AL. konnten zeigen, dass kurzzeitiges Fasten mit einer Azidose und vermehrter Kalziumbereitstellung aus dem Knochen einherging [61]. Patienten die viele Nährstoffe, Vitamine und Mineralstoffe, die einer Azidose vorbeugen (Magnesium, Kalium, Obst, Gemüse) zu sich nehmen, weisen eine höhere BMD auf [106, 155]. In ihrer Arbeit an Ratten konnten ABEGG ET AL. herausfinden, dass RYGB-Operation zu einer chronisch metabolischen Azidose, die zumindest teilweise durch erhöhte Laktatspiegel hervorgerufen wird, führt. Weiterhin zeigte sich, dass initial nach RYGB-Anlage eine Kalzium-Malabsorption auftrat, die sich im Verlauf besserte. Aktiver transzellulärer Kalzium Transport, gefördert durch Vitamin-D, findet im Duodenum statt. Da das Duodenum beim RYGB von der Nahrungspassage ausgeschlossen ist, bleibt in diesem Fall nur die passive Kalzium-Aufnahme in distaler gelegenen Teilen des Dünndarms [1]. Die frühe Kalzium-Malabsorption führte zu einer erhöhten Kalzium Resorption aus den Knochen und stand nicht mit einer Vitamin-D Malabsorption oder einem Hyperparathyreoidismus in Zusammenhang. Dafür aber mit einer reduzierten BMD. Zusätzlich vermuteten ABEGG ET AL., dass die Azidose die Funktionsweise von Hormonen, welche die Kalzium-Homöostase und die Knochenmasse regeln, beeinträchtigen könnte [1]. Laut BRANDAO-BURCH ET AL. führt eine Azidose außerdem zu einer Aktivierung von Osteoklasten [22]. Dadurch könnte die Restorationsfähigkeit der Knochen eingeschränkt sein, weshalb die Knochenmasseverluste durch frühen postoperativen Kalziummangel auch im Verlauf nicht ausgeglichen werden können [1].

Bariatrische Chirurgie führt zu einer Reihe von Veränderungen von Hormonspiegeln und humoralen Faktoren aus Pankreas, Fettgewebe und dem Magen-Darmtrakt, die ihrerseits den Knochenstoffwechsel beeinflussen [159, 170]. Die Sezernierung des Glukose-abhängigen insulinotropen Polypeptids (GIP) aus den K-Zellen des proximalen Dünndarms sinkt nach RYGB-Anlage ab. Dadurch reduziert sich auch die protektive Wirkung dieses Hormons auf

Osteoblasten und den Knochenaufbau und der hemmende Effekt auf die Knochenresorption durch Osteoklasten [20]. Auch Ghrelin, das von Zellen der Magenschleimhaut sezerniert wird und den Knochenaufbau stimuliert, sinkt nach RYGB-Operation ab und trägt somit vermutlich zu einer verringerten BMD bei [20]. Insulin und Amylin aus den β -Zellen des Pankreas sinken nach RYGB-Anlage ab, wodurch ein negativer Effekt auf den Knochenstoffwechsel angenommen wird [20]. Der postoperative Anstieg von PYY soll ebenfalls negativ auf den Knochen einwirken [20]. Im Gegensatz dazu soll der Abfall von Serotonin nach der Operation förderlich für den Knochen sein. Auch dem GLP-1, das durch RYGB ansteigt, wird eine positive Wirkung auf den Knochen zugeschrieben [20].

Zusätzlich sind Fettgewebe und Knochen durch eine Vielzahl an Wechselwirkungen direkt miteinander verknüpft [60, 122, 170]. Substanzen aus dem Knochen wie Osteocalcin und Osteopontin wirken bei der Regulation der Glukose-Homöostase mit [20].

Die Fettgewebshormone, sogenannte Adipokine, beeinflussen ihrerseits den Knochenstoffwechsel. Dazu gehören Leptin, Adiponektin, Tumornekrosefaktor α und Interleukin-6. Leptin wird eine pro-osteogene Eigenschaft zugeschrieben. Die Höhe des Leptin- Blutspiegels verhält sich proportional zu dem Ausmaß der Fettspeicher. Demnach sinkt der Leptinspiegel nach RYGB-Operation ab, was vermutlich schlecht für den Knochen ist. Dieser Effekt ist aber noch nicht vollständig geklärt. Da meist eine negative Korrelation zwischen Adiponektin und der BMD gefunden wurde und bei Adipösen niedrigere Blutspiegel festgestellt werden, wird darin eine Ursache des protektiven Effekts von Fettgewebe auf den Knochen gesehen, der nach RYGB-Anlage wegfällt [20]. Auch Sexualhormospiegel verändern sich mit einer Gewichtsabnahme und haben ihrerseits einen bisher ungeklärten Effekt auf Knochen.

Eine ausreichende Aminosäureversorgung ist wichtig für die Produktion der organischen Anteile der Knochensubstanz. Da eine Protein-Malabsorption bei RYGB häufig ist, fehlt es dem Knochen an wichtigen Grundbausteinen, was zu Qualitätseinbußen führen kann. Auch die Aufnahme weiterer Mikronährstoffe

und Spurenelemente, die physiologischerweise förderlich auf den Knochen wirken, wird durch einen Magenbypass reduziert. Zu nennen sind hier Chrom, Kupfer, Magnesium, Selen, sowie fettlösliche Vitamine und Folsäure [20].

In der Zusammenschau, lässt sich festhalten, dass die Modifikationen am Magen-Darmtrakt in der Folge einer Magenbypass-Operation zu deutlichen Veränderungen im Knochenstoffwechsel führen. Die Mechanismen durch die eine RYGB-Operation auf den Knochenstoffwechsel einwirkt, sind noch nicht ausreichend gut erforscht.

1.5 Biomechanik

Um die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten biomechanischen Untersuchungen auswerten zu können, sollen hier einige Grundlagen aus dem Bereich der Biomechanik des Knochens in Kürze dargestellt werden.

Kraft ($Kraft = Masse * Beschleunigung$) und Deformation sind in diesem Zusammenhang essentielle Begriffe [119]. Als Kraft wird alles bezeichnet, was ein Objekt verformen oder beschleunigen kann. Wenn eine gerichtete Kraft auf einen Körper trifft, verändert sich dieser von seinem ursprünglichen Zustand - er wird verformt oder beschleunigt. Die Reaktion des Körpers, beispielsweise eines Knochens, hängt, neben der Materialbeschaffenheit, der Größe und der Geometrie, vom Betrag der Kraft, der Richtung der Kraft und der Belastungsrate ab [119, 135]. Wenn Kräfte (Zug, Kompression, Scherung) auf einen Knochen einwirken, verformt sich dieser, bevor die Belastungsgrenze erreicht ist und der Knochen bricht [13]. Die Beziehung zwischen einwirkenden Kräften und Verformung bis zum Bruch wird in Belastungs-Deformations-Diagrammen dargestellt (Abb. 20). In den Diagrammen sieht man, dass sich in einem Anfangsbereich die Verformung proportional zur Kraft verhält - die Kurve verläuft linear. Dieser lineare Bereich beschreibt die elastische Verformung des Knochens. Das bedeutet, unter moderater Belastung verhält er sich wie eine Feder, Kollagenfasern werden gedehnt und flüssige Bestandteile verschieben sich. Wird der Knochen wieder entlastet, findet er nach einiger Zeit zu seiner ursprünglichen Form zurück [13]. Die Steigung in diesem Bereich der

Belastungs-Deformations-Kurve beschreibt die Steifigkeit des Knochens. Ab einer bestimmten Kraft verläuft die Kurve nicht-linear. In diesem zweiten Bereich führt eine Kraft vom gleichen Betrag zu einer immer größeren Verformung. Dieser Bereich beschreibt die plastische Verformung, die auch nach Entlastung nicht reversibel ist, denn Mikrofrakturen haben stattgefunden. Den Punkt, an dem die elastische Deformation in plastische Deformation übergeht, bezeichnet man als Elastizitätsgrenze (engl. yield-point). In den aus Knochenuntersuchungen erzielten Belastungs-Deformations-Diagrammen ist der plastische Bereich im Vergleich zum elastischen Bereich sehr klein, beziehungsweise kaum sichtbar. Dies demonstriert, dass Knochen ein verhältnismäßig sprödes Material ist [13]. Wird die Kraft größer als die mechanische Stärke des Knochens, bricht dieser und die Kurve fällt steil ab [13].

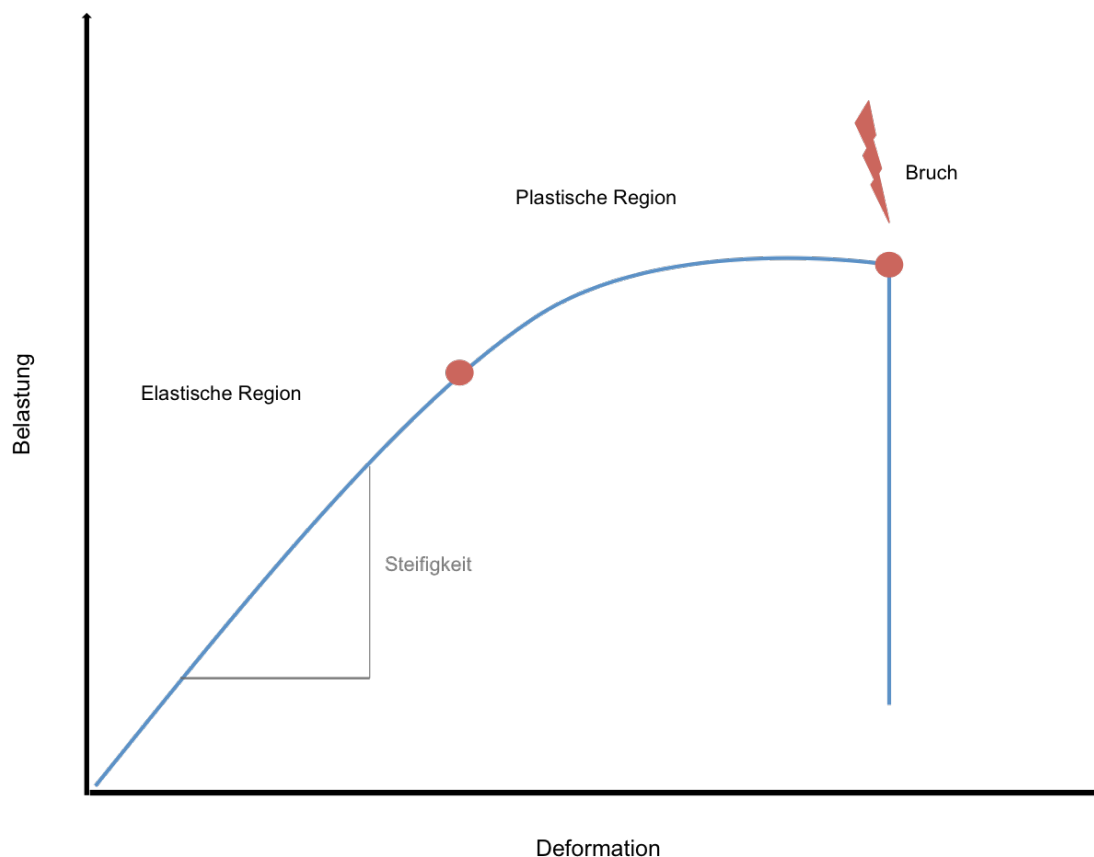


Abb. 3: schematische Darstellung einer Belastungs-Deformationskurve
 Nach Durchschreiten der elastischen Phase beginnt die plastische Phase, mit Erreichen des Bruchpunktes fällt die Belastung steil ab.

Durch die komplexe Struktur des Knochens hängen die biomechanischen Eigenschaften von der Richtung der einwirkenden Kraft ab (Anisotropie) [13]. Zu den Eigenschaften von Knochen zählt, dass er besser Kompression aushalten kann als Zugkraft. Daher erfolgt eine Fraktur immer im rechten Winkel zur einwirkenden Zug- oder Scherkraft. Es gibt fünf Arten von Frakturen, die je nach der Art der Belastung mit typischen Morphologien oder als Kombination aus diesen auftreten [13]: Querfrakturen bei Zug, Frakturlinien in 45° zur langen Achse des Knochens bei Kompression, Spiralfrakturen bei Torsion, kombinierte Keil- und Querfraktur bei Biegung, Scherfrakturen mit verschiedenen typischen Morphologien [13].

1.6 Ziel der Arbeit

Der Rückgang der mittels DXA gemessenen Knochendichte und der Anstieg von Knochenumbau markern nach RYGB-Operation sind vielfach beschrieben. Sie finden ihre Ursache zu bisher ungeklärten Anteilen in einer verringerten mechanischen Belastung, einem Nährstoffmangel, einer verminderten Kalzium- und Vitamin-D-Aufnahme mit sekundärem Hyperparathyreoidismus sowie veränderten Adipokin-, Sexualhormon- und gastrointestinalen Hormonspiegeln. Bis zu welchem Ausmaß der erhöhte Knochenumsatz stattfindet, ist bisher nicht geklärt. Studien, die zeigen ob und wie die metabolischen Veränderungen langfristig die Biomechanik des Knochens schwächen und in vermehrten Knochenbrüchen resultieren, fehlen bisher.

Daher ist es das Ziel der vorliegenden Arbeit den Effekt der bariatrischen Operationsmethode *Magenbypass* auf die postoperativen biomechanischen Eigenschaften des Knochens im Rattenmodell zu überprüfen. Dazu soll durch standardisierte Prüfung der Bruchfestigkeit an langen Röhrenknochen (Tibia und Femur) von Ratten Veränderungen der Biomechanik ermittelt werden. Speziell soll geprüft werden:

- ob sich die Knochen von RYGB-operierten Ratten hinsichtlich der elastischen Verformbarkeit unter Torsionsbelastung im Vergleich zu Knochen scheinoperierter Ratten unterscheiden.
- ob sich die maximale Kraft, welche die Knochen bis zur Brucherzeugung aufnehmen können in den beiden Rattengruppen unterscheidet.

Die Hypothese, dass die Roux-en-Y-Magenbypass-Operation einen langfristig negativen Effekt auf die Knochenmineralsalzdichte und die torsionale Festigkeit der Knochen hat, soll überprüft werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studienplanung

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie wurde als Kooperationsprojekt von Priv.-Doz. Dr. med Sönke Frey (Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie, Universitätsklinikum Würzburg) und Priv.-Doz. Dr. med. Marco Büter (Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsspital Zürich) geplant. Abbildung 3 zeigt einen Überblick über die beteiligten Projektpartner.

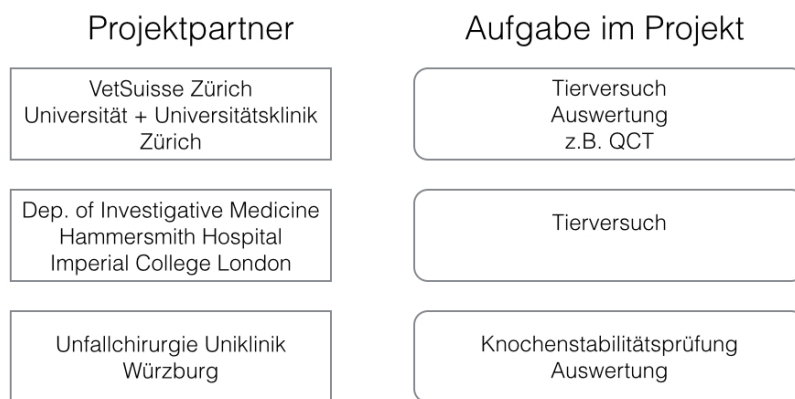


Abb. 4: Übersicht über die beteiligten Projektpartner

2.2 Versuchstiere

Für die vorliegenden biomechanischen Knochenstabilitätsprüfungen wurden Knochen von insgesamt 18 Tieren aus der Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. med. Marco Büter (Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsspital Zürich) verwendet. Bei den Tieren handelte es sich um etwa zehn Wochen alte männliche Wistar-Ratten, die ernährungsgesteuert mit einem Körpergewicht von 480 - 500 g übergewichtig waren. Die Tiere wurden perioperativ bei einer Raumtemperatur von 21 ± 2 °C in Einzelkäfigen mit freiem Zugang zu Futter und Wasser gehalten. Ein zwölfständiger Tag-Nacht-Rhythmus wurde durch Licht künstlich erzeugt. Die Versuchsdurchführung

wurde durch das Home Office United Kingdom oder das Veterinär Büro des Kantons Zürich, Schweiz, genehmigt.

2.3 Operationsverfahren

Die Operationen wurden in der Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. med. Marco Büter durchgeführt.

2.3.1 Versuchsgruppe

Es wurde an neun der insgesamt 18 Ratten in Isoflurannarkose laparotomisch ein Roux-en-Y-Gastric-Bypass angelegt. Zur Vorbereitung des Operationsgebiets wurde das Abdomen der Tiere mit einem elektrischen Rasierapparat vom Sternum bis zum Becken vom Fell befreit und anschließend mit Betadine®-Lösung desinfiziert. Um eine konstante Körpertemperatur zu gewährleisten, lagen die Tiere während der gesamten Operationszeit auf einem Isothermal-Wärme-Kissen. Nach antibiotischer Abdeckung mit Gentamicin und Gabe des nichtsteroidalen Antiphlogistikums Carprofen wurde das Abdomen durch eine mediane Laparotomie, beginnend unterhalb des Processus xyphoideus, eröffnet. Nach Identifizierung der Organe und Durchtrennung der gastrohepatischen und gastrosplenischen Ligamente zur Mobilisierung des gastrooesophagealen Übergangs, wurde zunächst der Magen 5 mm distal der Ösophaguseinmündung durchtrennt. Zwischen dem dadurch entstandenen kleinen Magenpouch (2 – 3 % der ursprünglichen Größe) und einer Jejunalschlinge (10 cm aboral des Pylorus) wurde eine End-zu-Seit-Anastomose gebildet. Der Restmagen wurde durch eine Naht verschlossen. Um eine 25 cm lange gemeinsame Endstrecke des biliopankreatischen und des alimentären Schenkels zu erhalten, wurde eine Seit-zu-Seit-Anastomose zwischen den Dünndarmschlingen gebildet. Die entstandene Dünndarmschleife wurde anschließend durchtrennt und es erfolgte der schichtweise Wundverschluss [25].

2.3.2 Sham-Gruppe

An den neun anderen Ratten wurde nach identischer Operationsvorbereitung eine Sham-Operation durchgeführt. Hierzu erfolgte eine Laparotomie mit einer 7 mm langen Gastrotomie sowie 7 mm langen Jejunotomie mit jeweils unmittelbar folgendem Wiederverschluss [25].

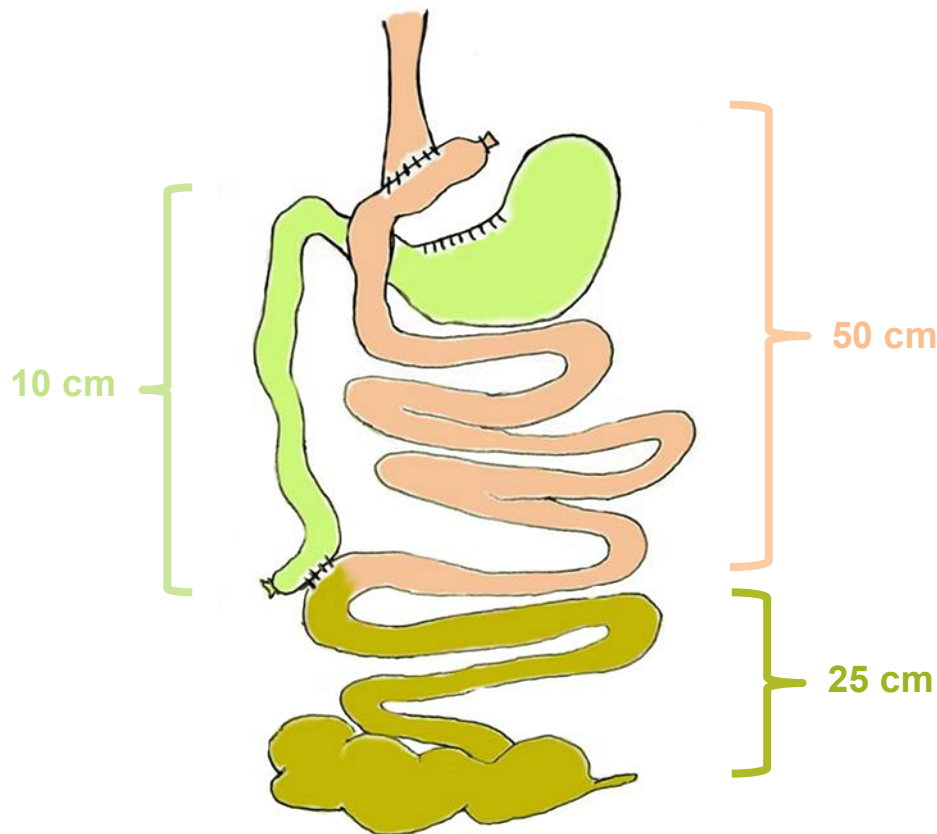


Abb. 5: schematische Darstellung der abdominalen Rattenanatomie nach RYGB-Anlage

2.4 Aufbereitung der Knochen

Die Knochen wurden in der Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. med. Marco Büter aufbereitet. Dazu wurden die Tiere 200 Tage im Anschluss an die Operation durch Genickbruch geopfert. Tibiae (Abb. 6) und Femora (Abb. 7) wurden entnommen, von Weichgewebe gereinigt, in mit Kochsalzlösung getränkte Mullbinden gewickelt, in separate Kunststoffbehältnisse gefüllt und bei $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ tiefgefroren [85]. Bis zur Durchführung der biomechanischen Versuche wurde die Kühlkette nicht unterbrochen.

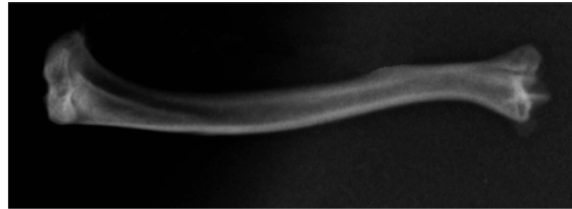


Abb. 6: Fotografische (links) und röntgenologische (rechts) Abbildung einer Rattentibia

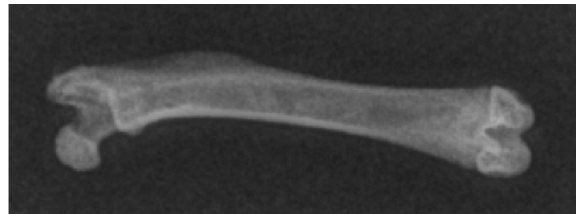


Abb. 7: Fotografische (links) und röntgenologische (rechts) Abbildung eines Rattenfemur

2.5 Charakterisierung der Knochen

Zur Charakterisierung der Knochen wurde deren jeweilige Länge mit einem Messschieber ermittelt. Zusätzlich wurde federführend durch die Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. med. Marco Büter eine quantitative Mikro-Computertomographie (μ CT) zur Knochendichtemessung mit einem „LaTheta LCT-100A“-Scanner (Hitachi Medical Systems Europe Holding AG, Zug, Schweiz) in der Mitte des Knochenschafts durchgeführt und die Ergebnisse für die vorliegende Arbeit zur Verfügung gestellt.

2.6 Biomechanische Testung

2.6.1 Materialprüfmaschine

Die Untersuchungen wurden im Labor der Chirurgischen Klinik II des Uniklinikums Würzburg mit einer Materialprüfmaschine Typ „Z020“ (Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland; Abb. 8) durchgeführt. Diese ist für Testungen bis zu einer maximalen Prüfkraft von 20 kN zugelassen und ermöglicht ohne Modifikationen statische Druck- oder Zugversuche. An die Materialprüfmaschine wurde ein handelsüblicher Windows-PC angeschlossen (Abb. 9), der die ermittelten Daten mit der Prüfsoftware „testXpert® II V3.0“ (Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland) übernahm und verarbeitete.



Abb. 8: Materialprüfmaschine vom Typ „Z020“ im experimentellen Labor der Klinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie der Uniklinik Würzburg

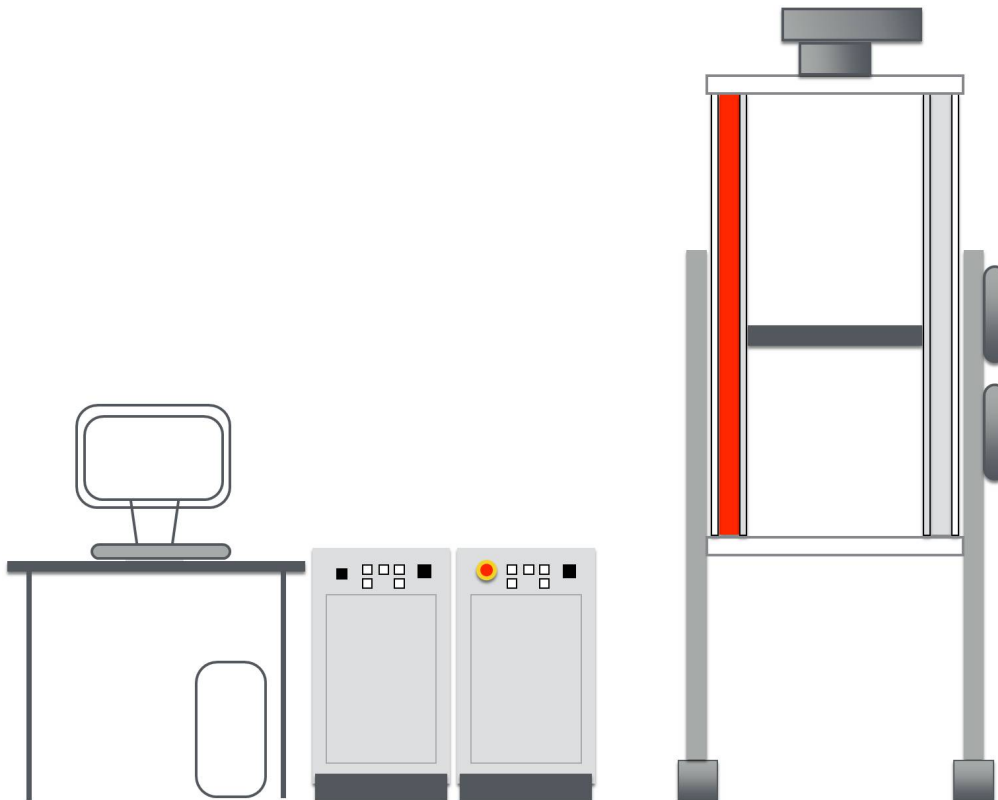


Abb. 9: Schematische Darstellung der Materialprüfmaschine mit PC-Verbindung
Von links nach rechts: PC, Steuerungseinheit, Zwick-Prüfmaschine

2.6.2 Torsionsvorrichtung

Für die vorliegende Testung wurde eine Torsionsvorrichtung nach einer technischen Zeichnung von Dipl.-Ing. Jan-Erik Ode (Julius Wolff Institut für Biomechanik der Charité Berlin) [54] durch die wissenschaftliche Feinmechanik der Julius-Maximilians-Universität Würzburg speziell angefertigt. Mit dieser Vorrichtung konnte das maximale Drehmoment und die torsionale Steifigkeit der Rattenknochen bestimmt werden (Abb. 9). Sie bestand aus einer Aluminium-Bodenplatte mit zwei darauf montierten Lagerungsblöcken aus Aluminium. In den Lagerungsblöcken war jeweils ein Hebelarm aus V2A-Stahl über eine Achse im Nadellager zur Reibungsverminderung beweglich eingebracht. Auf die Achse wurden Einbettpfannen aufgesteckt. Zur Testung wurde die Torsionsvorrichtung in der Materialprüfmaschine positioniert und so für die Messung mit dieser kombiniert.

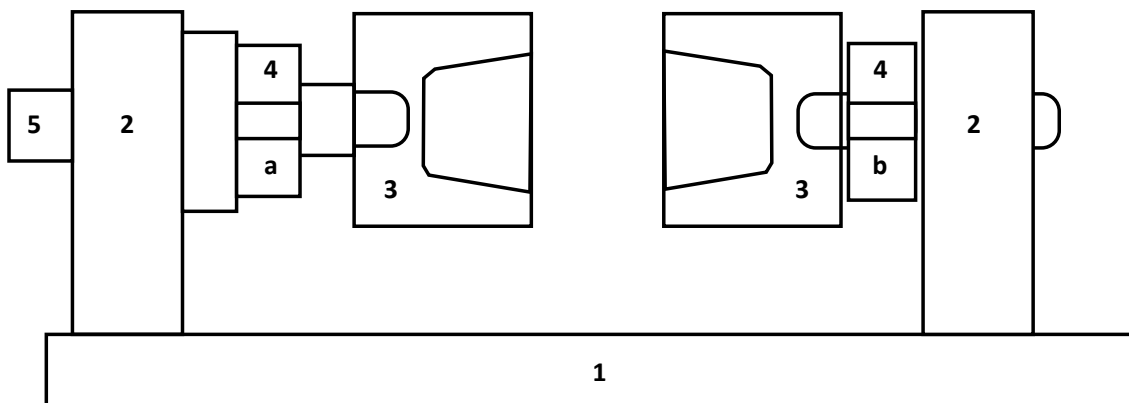


Abb. 10: Schematische Darstellung der Torsionsvorrichtung

1: Bodenplatte, 2: Lagerungsblock, 3: Einbettpfannen, 4a und b: Hebelarme, 5: Achse im Nadellager.

2.6.3 Einbettung der Knochen

Die Vorbereitung und Einbettung der Knochen erfolgte standardisiert. Zunächst wurden die tiefgefrorenen Knochen bei Raumtemperatur aufgetaut und anschließend in Knochenzement aus polymerem Methylmethacrylat (Palacos[®], Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Deutschland) eingebettet. Für jeden Testknochen separat wurden 11 g pulverförmige Komponente

(Zusammensetzung: Poly-(Methylacrylat), Zirkoniumdioxid, Benzoylperoxid, Farbstoff E141) und 6 ml flüssige Komponente (Zusammensetzung: Methylmethacrylat, N,N-Dimethyl-p-toluidin, Hydrochinon, Farbstoff E141) des Palacos®-Knochenzement abgewogen, homogen mit einem Spatel unter kontinuierlichem und gleichmäßigem Rühren angemischt und in zwei Hartkunststoff-Einbettpfannen (Außenmaße 3 x 3 x 2,5 cm; Innendurchmesser 1,1 x 1,1 x 1,5 cm) eingefüllt (Abb. 11). Beidseits wurden die Knochen mit den gelenktragenden Anteilen einschließlich Metaphyse in die Methylmethacrylat-Masse versenkt. Dabei wurde auf eine zentrale, achsengerechte Position der Knochen in den Einbettpfannen geachtet. Der Abstand der beiden Einbettpfannen zueinander und damit die Länge des freien Schafts wurde mit einem Messschieber bestimmt und auf 1,8 cm für die Tibiae und 1,3 cm für die Femora eingestellt. Die Polymerisation und Aushärtung des Palacos®-Knochenzements in den Einbettpfannen erfolgte als Folge der exothermen Reaktion unter Wärmeentwicklung. Zum Schutz vor Austrocknung wurde der Knochen während des Einbettungs- und Aushärtungsvorganges mit isotoner Kochsalzlösung feucht gehalten.

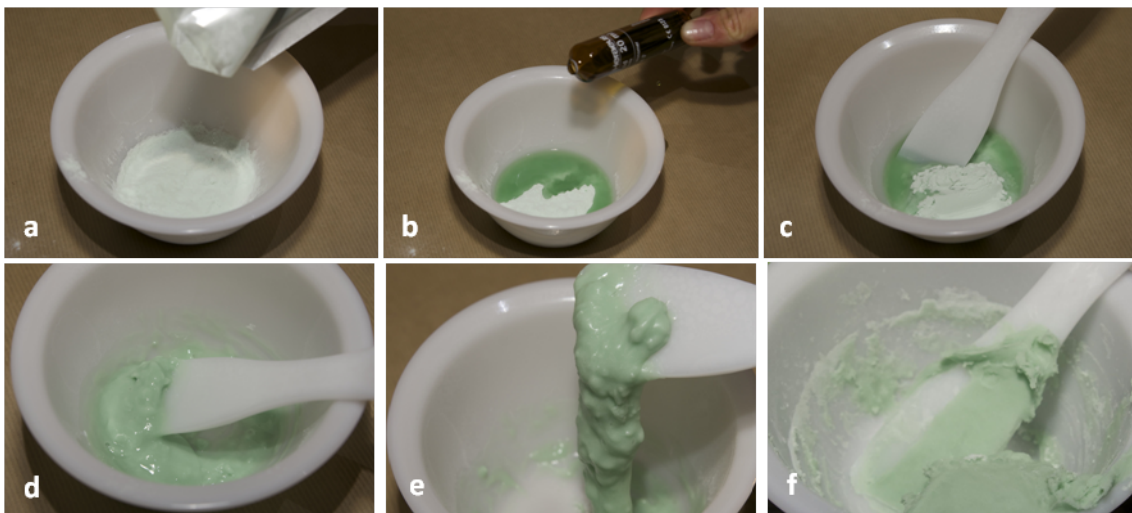


Abb. 11: Anmischung des Palacos®-Knochenzementes

Zur pulverförmigen Komponente (a) wurde die flüssige Komponente (b) zugegeben und mit einem Spatel vermischt (c). Unter einer gleichmäßigen Rührbewegung wurde der Zement homogen vermengt (d, e) und nahm eine visköse Konsistenz an (e).

2.6.4 Brucherzeugung

Für den Versuchsaufbau wurden die zuvor genannten Elemente miteinander kombiniert (Abb. 12). Zur Erzeugung des Knochenbruchs interagierten somit folgende Bestandteile:

1. zwei Einbettpfannen zur Fixierung der Testknochen
2. eine durch die Materialprüfmaschine Typ „Z020“ erzeugte lineare Kraft
3. zwei Hebelarme zur Übertragung der Kraft auf die Rotationsachse
4. eine Kraftmessdose Typ „CM 30N D“ (Wazau Mess- und Prüfsysteme GmbH, Berlin) verbunden mit einem Computer zur Bestimmung der aufgewendeten Kraft
5. ein Computer mit der „testXpert® II V3.0“-Prüfsoftware zur Aufzeichnung der Ergebnisse (*nicht abgebildet*)

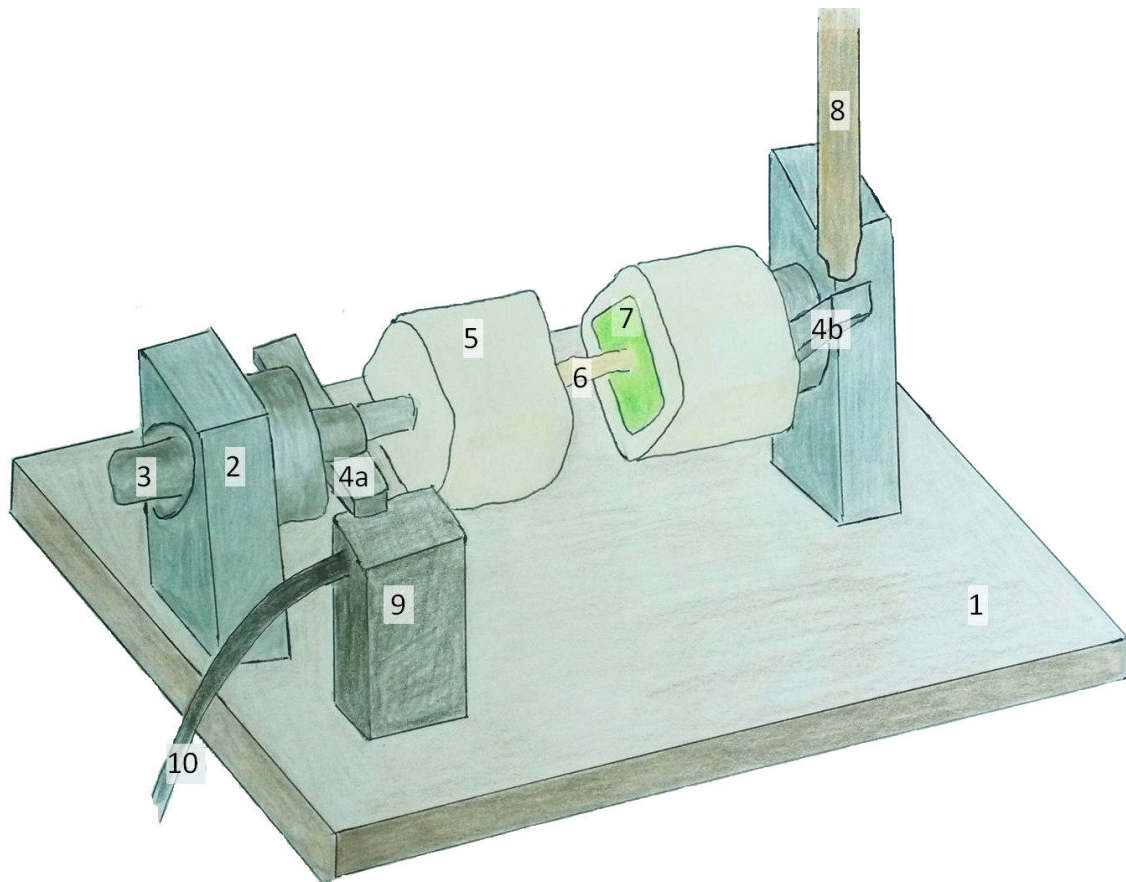


Abb. 12: Schematische Darstellung des Torsionsaufbaus

1: Bodenplatte, 2: Lagerungsblock, 3: Achse, 4a: Hebelarm fixiert, 4b: Hebelarm frei, 5: Einbettpfanne, 6: Probeknochen, 7: Palacos®-Zement, 8: Stößel, 9: Kraftmessdose, 10: Kabelverbindung zum PC.

Nach der 20-minütigen Aushärtezeit des Zementes wurden die Knochen samt Einbettpfannen in die Torsionsvorrichtung eingespannt und mit dieser in der Materialprüfmaschine positioniert. Die Fixierung der Einbettpfannen erfolgte dabei so, dass deren Längsachsen parallel zur Rotationsachse verliefen. Um während der torsionalen Testung gleichmäßige Druckverhältnisse über den gesamten Knochen zu erreichen, wurde er mit einer axialen Vorlast von 1 N belastet. Nach dem Start der Materialprüfmaschine senkte diese mit konstanter Geschwindigkeit von 10 mm/min einen Stößel (Titanstab) auf Hebelarm b (Länge 30 mm), der in Ruheposition 30° deckenwärts zeigte, herab. Dieser Hebelarm konnte frei im Lagerungsblock drehen. Ab einer erreichten Vorkraft von 0,3 N wurde die Messung und Aufzeichnung der Werte durch die Prüfsoftware begonnen. Durch den Aufbau der Torsionsvorrichtung wurde die linear einwirkende Kraft des Stößels in eine Drehbewegung umgewandelt. Die Längsachse des zu prüfenden Knochens war hierbei parallel zur Rotationsachse. Durch den auf einer Kraftmessdose aufliegenden Hebelarm a war dieser in seiner Position fixiert und die aufgewendete Kraft konnte registriert werden. Diese Kraftmessdose war mit einem Computer verbunden, der die Ergebnisse mit Hilfe der Prüfsoftware „testXpert® II V3.0“ darstellte und für die spätere Auswertung speicherte. Pro Testung wurden ca. 2000 Wertepaare gemessen. Die jeweils bis zum Knochenbruch aufgewendete Maximalkraft wurde von der Kraftmessdose in Newton gemessen und durch die Prüfsoftware dem jeweils erreichten Stößelvorschub in Millimeter zugeordnet. Die Prüfsoftware zeigte die gemessenen Werte für die Kraft graphisch in einem Diagramm in Relation zum Stößelvorschub in Millimeter an (Abb. 13). Da beide Knochenenden fest im Zement und der Torsionsvorrichtung fixiert waren, brach der Knochen bei Überschreiten der Torsionsstabilität: eine Spiralfraktur wurde induziert (Abb. 14). Sobald der Knochen brach und damit nachgab, wurde der gesamte Vorgang automatisch abgebrochen. Als Ende der Prüfung war ein Abfall der Kraft auf Werte unter 50 % der gemessenen Maximalkraft definiert. Abschließend wurde die Art des induzierten Bruchs beurteilt. Insgesamt wurden auf diese Weise sowohl Tibiae als auch Femora von neun Roux-en-Y-Gastric Bypass-operierten sowie von neun Sham-operierten Ratten getestet.

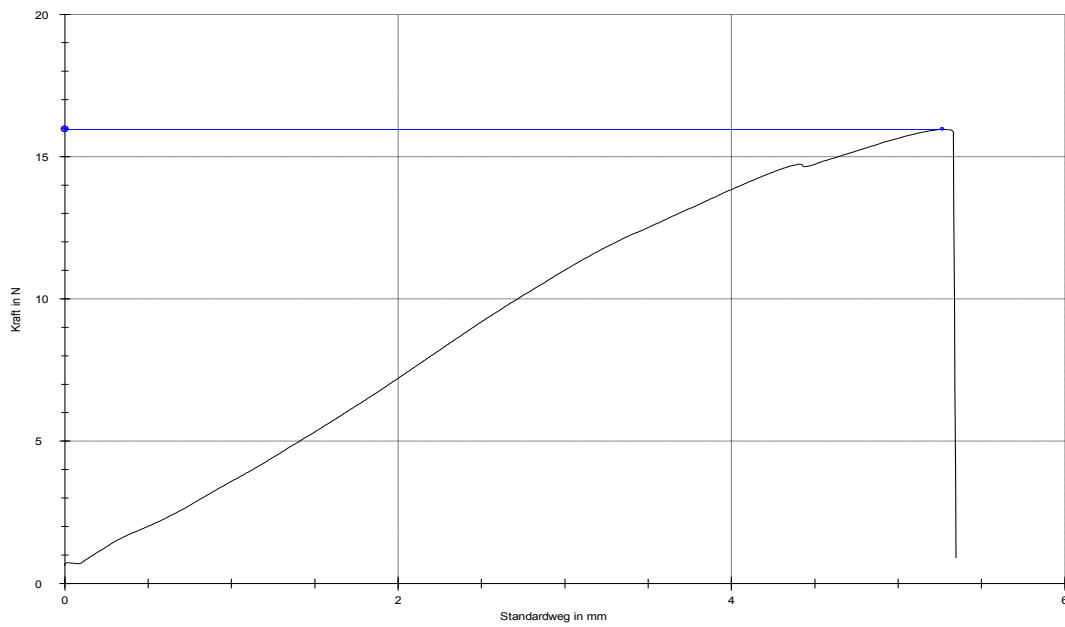


Abb. 13: Exemplarische Darstellung eines getesteten Femur im Kraft-Weg-Diagramm
y-Achse: aufgewendete Maximalkraft bis zur Fraktur; x-Achse: Stößelvorschub bis zur Fraktur.

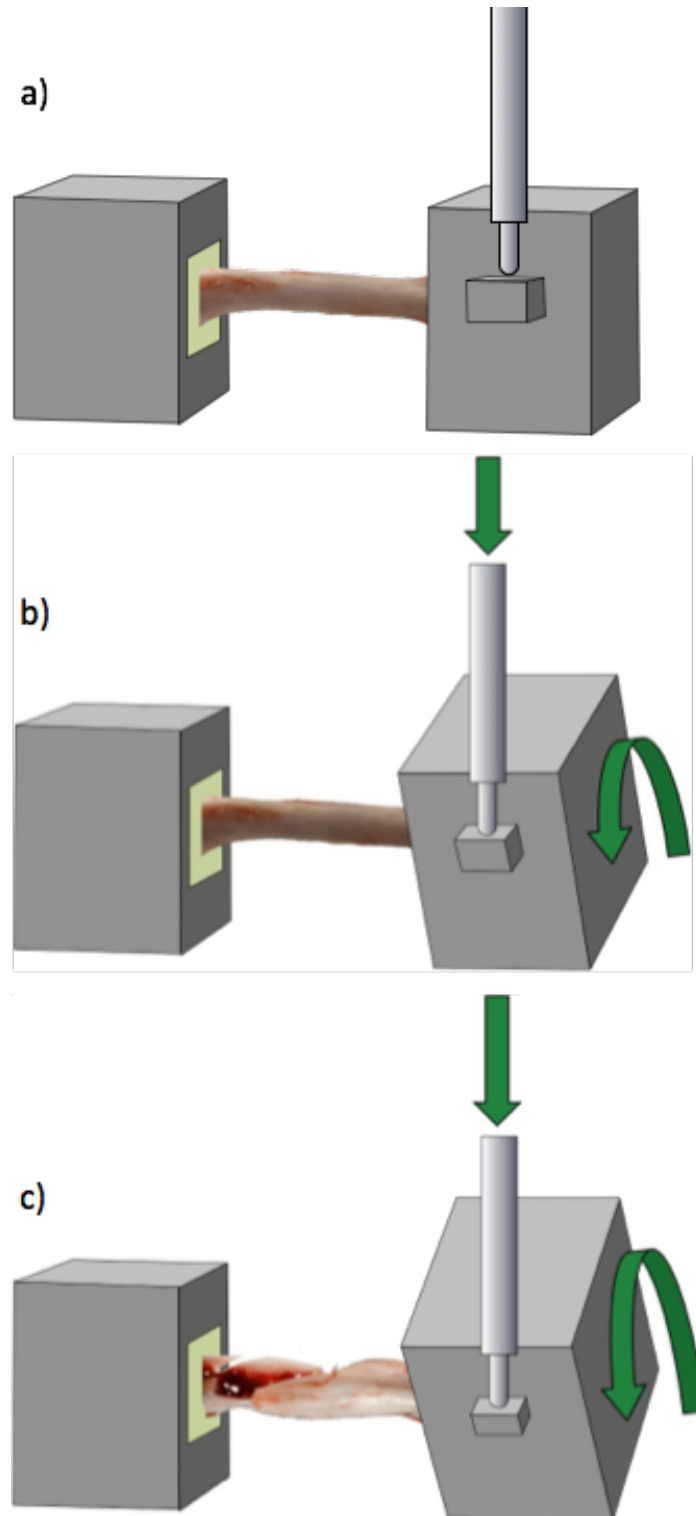


Abb. 14: Schematische Darstellung der Brucherzeugung

a) Ausgangsposition b) Aufbau der Torsionsspannung durch Stößelvorschub c) durch weiteren Stößelvorschub Überwindung der Widerstandsfähigkeit des Knochens und Knochenbruch

2.6.5 Optische Beurteilung der Bruchmorphologie

Im Anschluss an die torsionale Testung wurde jeder Knochen anhand der AO-Klassifikation (Abb. 15) hinsichtlich der Bruchmorphologie beurteilt.

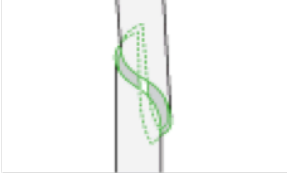
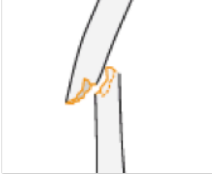

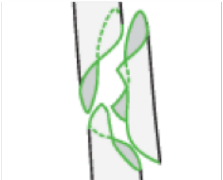
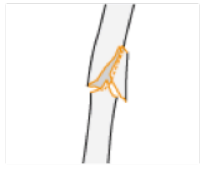
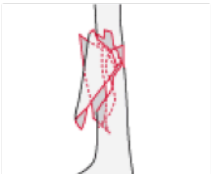
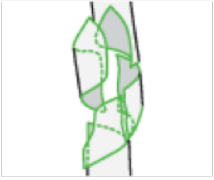


<p>Typ A1 - einfach spiralig</p> 	<p>Typ A2 - einfach schräg</p> 	<p>Typ A3 - einfach quer</p> 
<p>Typ B1 – Spiralkeil</p> 	<p>Typ B2 - Biegungskeil</p> 	<p>Typ B3 - fragmentierter Keil</p> 
<p>Typ C1 - komplex spiralig</p> 	<p>Typ C2 - komplex segmental</p> 	<p>Typ C3 - komplex irregulär</p> 

Abb. 15: AO-Klassifikation der Schaftfrakturen
Tabelle modifiziert nach AO Surgery Reference [11].

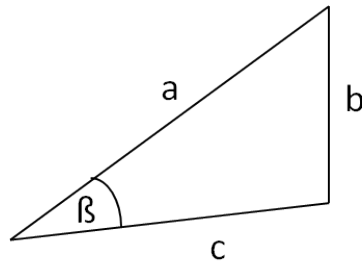
2.6.6 Berechnung von Torsionsparametern aus den Messwerten

Die einzelnen von der Prüfsoftware „testXpert® II V3.0“ erfassten Messwerte wurden in eine Excel-Tabelle übertragen. Aus dem Produkt der gemessenen Kraft F und dem Hebelarm r von 0,03 m wurde das Drehmoment M berechnet [94]:

$$M = F \times r$$

Die Auslenkung aus der Ausgangsstellung (Winkeländerung) des mit dem Testknochen verbundenen Hebelarmes wurde aus dem vom Stößel zurückgelegten Weg in Millimetern und den gemessenen Werten der Hebelarme nach folgender Formel aus der Trigonometrie errechnet (Kosinussatz) [131]:

$$\beta = \arccos\left(\frac{b^2 + c^2 - a^2}{2 \cdot c \cdot a}\right)$$



Dabei war β die Winkeländerung, b der Stößelweg bis zum Knochenbruch, c die Länge des Hebelarmes zum Zeitpunkt des Bruchs und a die Hebelarmlänge in Ausgangsposition.

Die auf diese Weise errechneten Werte wurden in einem Drehmoment-Winkeländerungs-Diagramm dargestellt (Abb. 15).

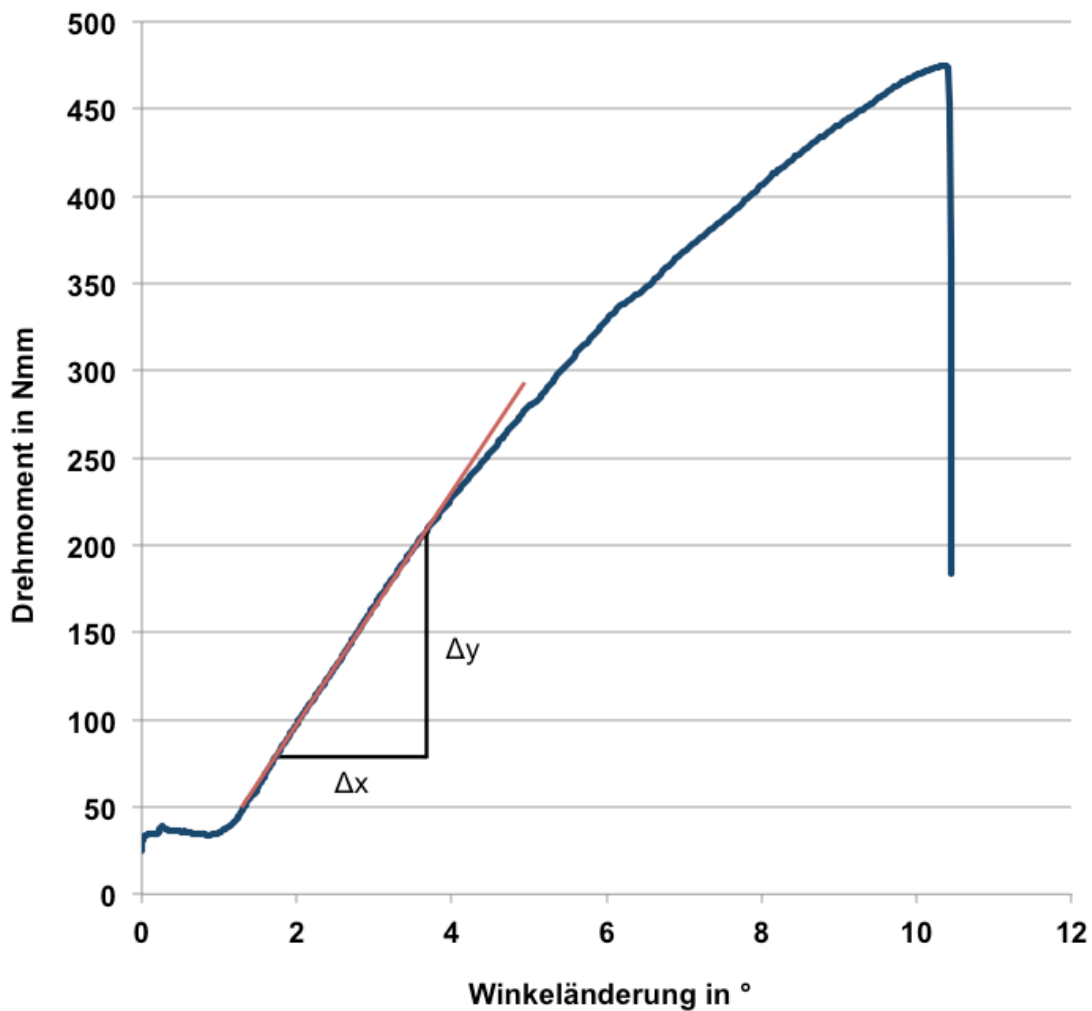


Abb. 16: Exemplarische Darstellung eines Drehmoment-Winkeländerungsdiagramms

Aus der Belastungs-Deformationskurve dieses biomechanisch getesteten Femur kann das maximale Drehmoment und mithilfe der roten Ausgleichsgeraden die torsionale Steifigkeit bestimmt werden.

Die Bruchfestigkeit wurde definiert als das maximal tolerierte Drehmoment, das aus dem höchsten gemessenen Punkt des Graphen abgelesen wurde. Die torsionale Steifigkeit wurde aus der Steigung m im linearen Teil des Drehmoment-Winkeländerungs-Diagramms ermittelt [68]:

$$m = \frac{\Delta y}{\Delta x}$$

2.7 Statistische Analyse

Die tabellarische Erfassung aller Daten und deren graphische Darstellung erfolgte mit dem Computerprogramm „Excel® 2010“ (Microsoft Corp., Redmond, Washington, USA), die statistische Auswertung mit den Programmen „SPSS® V18.0“ (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) und „Prism 5.04“ (GraphPad Software Inc., San Diego, Kalifornien, USA).

Die Überprüfung auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test [145] und dem Shapiro-Wilk-Test [140]. Da sich dabei stets normalverteilte Stichproben ergaben, wurden alle kontinuierlichen Variablen als arithmetisches Mittel \pm Standardabweichung (SD) angegeben.

Der statistische Vergleich der unverbundenen Stichproben aus den zwei Gruppen Sham und RYGB wurde mit dem ungepaarten Student-t-Test durchgeführt. Die Korrelation als Maß für den linearen Zusammenhang zweier Variablen wurde mit der Korrelationsanalyse nach Bravais-Pearson bestimmt [114]. Für alle Testverfahren wurde als statistisches Signifikanzniveau eine Irrtumswahrscheinlichkeit (p-Wert) von unter 5 % ($p < 0,05$) definiert. In den Abbildungen wurden Sternchen für die Kennzeichnung des Signifikanzniveaus verwendet (* = 5 %-, ** = 1 %-, *** = 0,1%, **** = 0,01 %- Signifikanzniveau).

Die graphische Darstellung der Balkendiagramme wurde um Fehlerbalken ergänzt, welche die Standardabweichung anzeigen.

3 Ergebnisse

3.1 Knochencharakterisierung

3.1.1 Femora

Die Femora der RYGB-Gruppe (n = 9) waren im Schnitt $39,67 \pm 2,41$ mm, die der Sham-Gruppe (n = 9) $41,89 \pm 2,03$ mm lang. Es bestand kein signifikanter Längenunterschied zwischen den Gruppen.

Die im μ CT erhobenen Daten der Knochendichte in der Schaftmitte unterschieden sich bei den Femora sowohl für die Gesamtknochendichte (total BMD), die kortikale BMD, als auch die trabekuläre BMD signifikant zwischen RYGB- und Sham-Gruppe ($p < 0,0001$). Die Gesamtknochendichte (total BMD) betrug für die Femora der RYGB-Gruppe $524,9 \pm 128,8$ mg/cm³ und $904,3 \pm 35,47$ mg/cm³ für die Sham-Gruppe (Abb. 17). Die kortikale BMD wies einen Mittelwerte von $727,8 \pm 124,7$ mg/cm³ für die RYGB-Gruppe und $1068 \pm 21,02$ mg/cm³ für die Sham-Gruppe auf. Bezüglich der trabekulären BMD ergaben sich Werte von $258,2 \pm 145,8$ mg/cm³ für die RYGB-Gruppe und $781,1 \pm 147,3$ mg/cm³ für die Sham-Gruppe.

3.1.2 Tibiae

Es bestand keine signifikante Längendifferenz zwischen der RYGB- und der Sham-Gruppe. Die Tibiae besaßen eine Länge von $47,39 \pm 2,28$ mm in der RYGB-Gruppe und $49,11 \pm 1,64$ mm in der Sham-Gruppe.

Die Unterschiede bei den Daten der Gesamtknochendichte, der kortikalen BMD und der trabekulären BMD waren zwischen den beiden Gruppen jeweils signifikant ($p < 0,0001$). Bei den Tibiae ergaben sich eine Gesamtknochendichte von $562,1 \pm 159,5$ mg/cm³ in der RYGB-Gruppe und $907,4 \pm 84,66$ mg/cm³ in der Sham-Gruppe (Abb. 17). Die kortikale BMD betrug $707,3 \pm 145,7$ mg/cm³ (RYGB-Gruppe) und $1012 \pm 63,22$ mg/cm³ (Sham-Gruppe). In der RYGB-Gruppe war die trabekuläre BMD $394,3 \pm 218,7$ mg/cm³ und in der Sham-Gruppe $895,6 \pm 162,3$ mg/cm³.

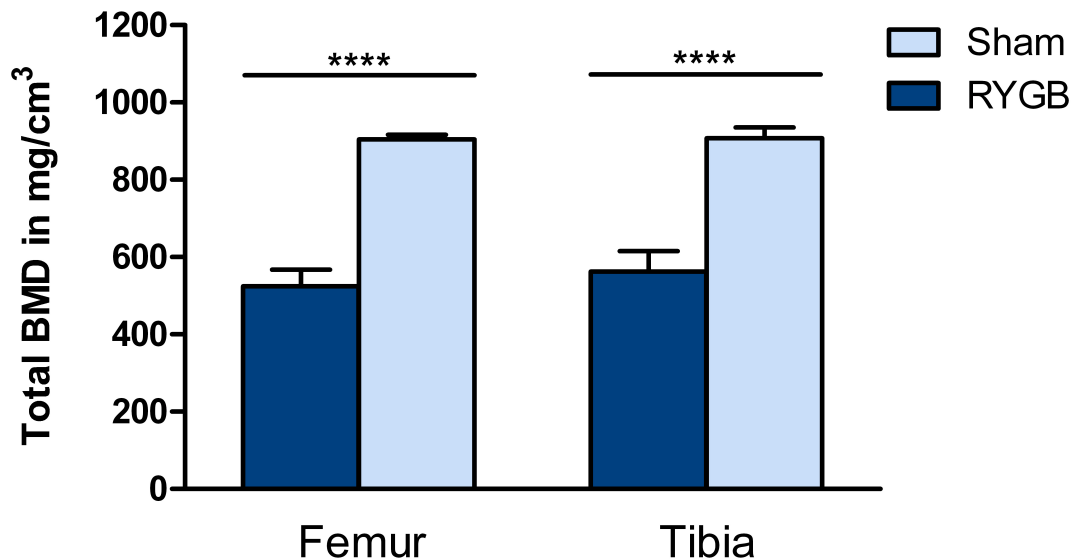


Abb. 17: Gesamtknochendichte der Testknochen in Schaftmitte im Vergleich

3.2 Bruchart

Bei allen getesteten Knochen ließ sich durch die optische Beurteilung ein spiraliger Schaftbruch nachweisen. Nach A0-Klassifikation handelt es sich dabei um Diaphysenfrakturen vom Typ A1 (zwei durch Torsion entstandene Fragmente).

3.3 Maximales Drehmoment

3.3.1 Femora

Das aufgewendete maximale Drehmoment bis zum Torsionsbruch der Femora betrug bei den Knochen der Sham operierten Ratten im Mittel $1345 \pm 326,8$ Nmm. Bei den RYGB operierten Ratten ergab sich ein signifikant niedrigerer Mittelwert von $724,4 \pm 323,924$ Nmm ($p < 0,001$) (Abb. 18).

3.3.2 Tibiae

Die Testung der Tibiae gegenüber tolerierter maximalem Drehmoment ergab signifikante Unterschiede zwischen RYGB-, ($298 \pm 151,9$ Nmm) und Sham-operierten ($577,2 \pm 115,1$ Nmm) Ratten ($p < 0,001$) (Abb. 18).

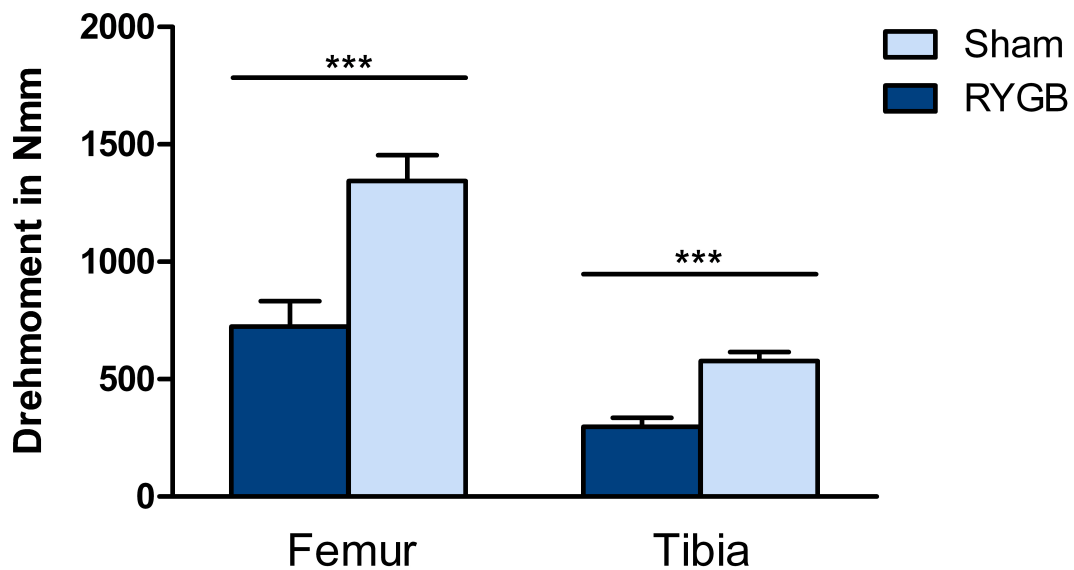


Abb. 18: Aufgewendete maximale Drehmomente für Torsionsbrüche

3.4 Torsionale Steifigkeit

3.4.1 Femora

Die aus den Drehmoment-Winkeländerungsdiagrammen ermittelten Werte der Steifigkeit ergaben für die Femora aus der RYGB-Gruppe einen Mittelwert von $101,05 \pm 38,15 \text{ Nmm/}^\circ$. Es bestand somit ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zur ermittelten Steifigkeit der Femora aus der Sham Gruppe mit einem Mittelwert von $151,65 \pm 60,20 \text{ Nmm/}^\circ$ (Abb. 19).

3.4.2 Tibiae

Auch die Tibiae der beiden Gruppen wiesen bezüglich der Steifigkeit signifikante Unterschiede auf ($p < 0,001$). So betrug die Steifigkeit der Tibiae aus den RYGB-operierten Tieren im Mittel $43,46 \pm 16,85 \text{ Nmm/}^\circ$, während die Tibiae der Sham-Gruppe einen Mittelwert von $87,02 \pm 20,49 \text{ Nmm/}^\circ$ aufwiesen (Abb. 19).

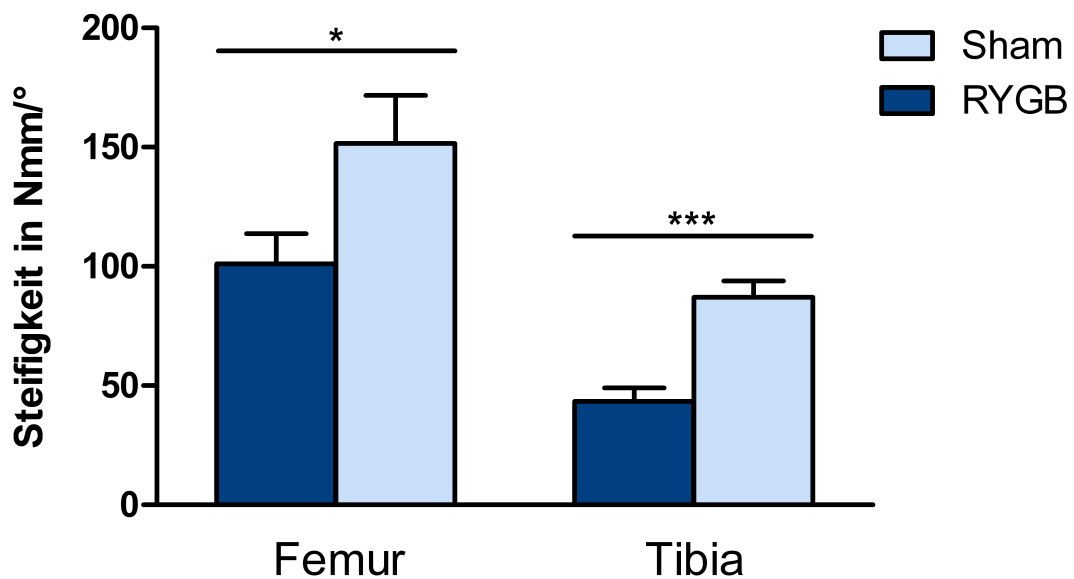


Abb. 19: Mittelwerte und Standardabweichung der torsionalen Steifigkeit der Testknochen

3.5 Korrelation der Knochendichte mit den Torsionsparametern

Die Stärke des Zusammenhangs der aus dem μCT ermittelten Werten des Knochenstatus und den biomechanisch gemessenen Werten der Knochenstabilität wurde durch Korrelationsanalysen nach Bravais-Pearson ermittelt. Hierzu wurden die verschiedenen Parameter des Knochenstatus zunächst in Abhängigkeit des maximalen Drehmoments untersucht. Danach wurde ihr Zusammenhang mit der torsionalen Steifigkeit überprüft.

Die folgende Tabelle (Tab. 3) zeigt die in der Analyse nach Bravais-Pearson errechneten Korrelationskoeffizienten.

Tab. 3: Korrelationskoeffizienten des Knochenstatus mit den Torsionsparametern

	Drehmoment	Steifigkeit
Gesamtknochendichte (total BMD)	$R^2_{\text{Sham/Femur}}$: 0,004 $R^2_{\text{Sham/Tibia}}$: 0,259 $R^2_{\text{RYGB/Femur}}$: 0,790 $R^2_{\text{RYGB/Tibia}}$: 0,466	$R^2_{\text{Sham/Femur}}$: 0 $R^2_{\text{Sham/Tibia}}$: 0,102 $R^2_{\text{RYGB/Femur}}$: 0,795 $R^2_{\text{RYGB/Tibia}}$: 0,080
Trabekuläre BMD	$R^2_{\text{Sham/Femur}}$: 0,001 $R^2_{\text{Sham/Tibia}}$: 0,102 $R^2_{\text{RYGB/Femur}}$: 0,635 $R^2_{\text{RYGB/Tibia}}$: 0,353	$R^2_{\text{Sham/Femur}}$: 0,075 $R^2_{\text{Sham/Tibia}}$: 0,091 $R^2_{\text{RYGB/Femur}}$: 0,568 $R^2_{\text{RYGB/Tibia}}$: 0,017
Kortikale BMD	$R^2_{\text{Sham/Femur}}$: 0,310 $R^2_{\text{Sham/Tibia}}$: 0,136 $R^2_{\text{RYGB/Femur}}$: 0,769 $R^2_{\text{RYGB/Tibia}}$: 0,416	$R^2_{\text{Sham/Femur}}$: 0,161 $R^2_{\text{Sham/Tibia}}$: 0,017 $R^2_{\text{RYGB/Femur}}$: 0,830 $R^2_{\text{RYGB/Tibia}}$: 0,093

Werte mit einer signifikant positiven Korrelation sind fett abgebildet

3.5.1 Zusammenhang zwischen Gesamtknochendichte und Drehmoment

Die Analyse nach Bravais-Pearson ergab eine signifikante, positive Korrelation zwischen den gemessenen Werten der Knochendichte mit dem maximalen Drehmoment sowohl der Femora ($R^2 = 0,79$; $p < 0,01$) als auch der Tibiae ($R^2 = 0,47$; $p < 0,05$) aus der RYGB-Gruppe. In der Sham-Gruppe wiesen die maximalen Drehmomente keine Korrelation mit der gemessenen Knochendichte auf (Abb. 20).

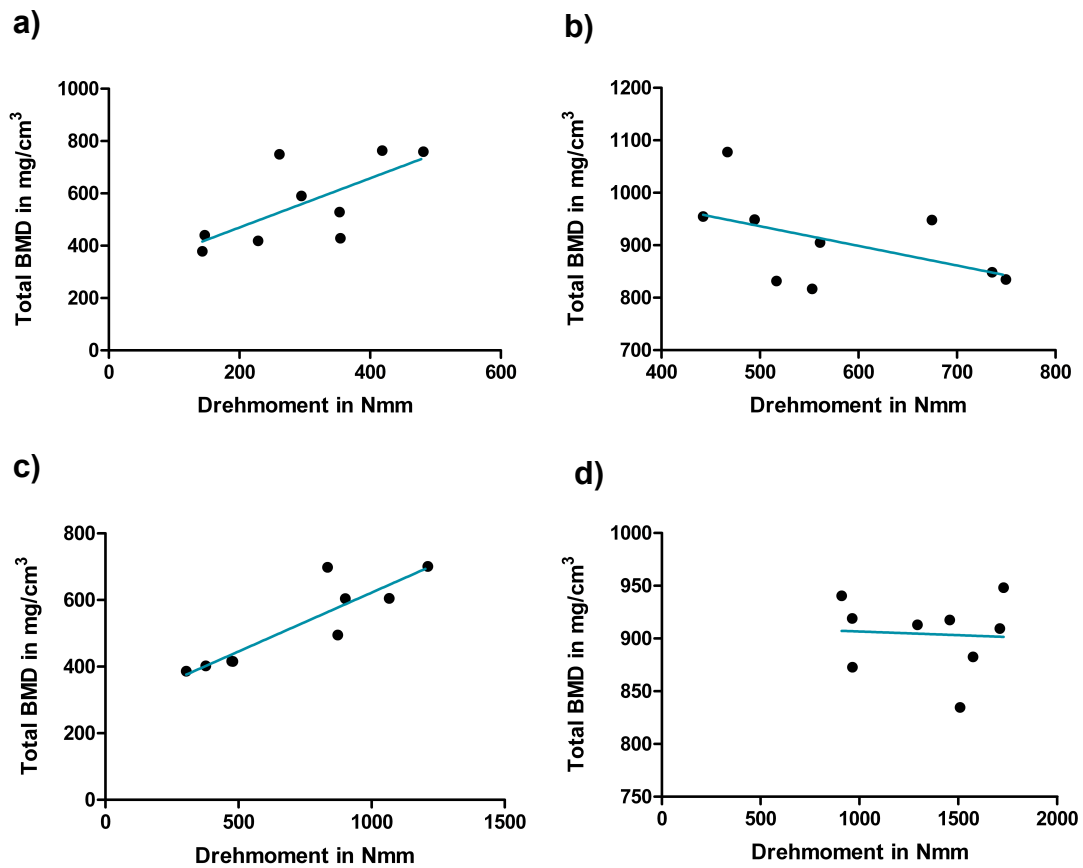


Abb. 20: Korrelation zwischen total BMD und maximal toleriertem Drehmoment
 a) RYGB Tibia b) Sham Tibia c) RYGB Femur d) Sham Femur

3.5.2 Zusammenhang der Gesamtknochendichte und der Steifigkeit

Bezüglich der torsionalen Steifigkeit korrelierten die Femur-Werte aus der RYGB-Gruppe mit der Knochendichte ($R^2 = 0,80$; $p < 0,01$). In den anderen Gruppen ließ sich keine Korrelation feststellen:

$R^2_{\text{Sham/Femur}}$: 0	$p_{\text{Sham/Femur}}$: n.s.
$R^2_{\text{Sham/Tibia}}$: 0,102	$p_{\text{Sham/Tibia}}$: n.s.
$R^2_{\text{RYGB/Femur}}$: 0,795	$p_{\text{RYGB/Femur}}$: 0,0012
$R^2_{\text{RYGB/Tibia}}$: 0,080	$p_{\text{RYGB/Tibia}}$: n.s.

3.5.3 Zusammenhang weiterer μ CT-Daten mit den Torsionsparametern

Die Korrelationsanalyse für die kortikale Knochendichte und das maximale Drehmoment ergab:

$R^2_{\text{Sham/Femur}}$: 0,310	$p_{\text{Sham/Femur}}$: n.s.
$R^2_{\text{Sham/Tibia}}$: 0,136	$p_{\text{Sham/Tibia}}$: n.s.
$R^2_{\text{RYGB/Femur}}$: 0,770	$p_{\text{RYGB/Femur}}$: 0,0019
$R^2_{\text{RYGB/Tibia}}$: 0,416	$p_{\text{RYGB/Tibia}}$: n.s.

Außer für die Femora der RYGB-Gruppe ließ sich kein signifikanter Zusammenhang für die Korrelation der kortikalen Knochendichte mit der torsionalen Steifigkeit ermitteln:

$R^2_{\text{Sham/Femur}}$: 0,161	$p_{\text{Sham/Femur}}$: n.s.
$R^2_{\text{Sham/Tibia}}$: 0,284	$p_{\text{Sham/Tibia}}$: n.s.
$R^2_{\text{RYGB/Femur}}$: 0,8305	$p_{\text{RYGB/Femur}}$: 0,0006
$R^2_{\text{RYGB/Tibia}}$: 0,093	$p_{\text{RYGB/Tibia}}$: n.s.

Die trabekuläre Knochendichte und das maximale Drehmoment standen in folgendem Zusammenhang:

$R^2_{\text{Sham/Femur}}$: 0,001	$p_{\text{Sham/Femur}}$: n.s.
$R^2_{\text{Sham/Tibia}}$: 0,102	$p_{\text{Sham/Tibia}}$: n.s.
$R^2_{\text{RYGB/Femur}}$: 0,635	$p_{\text{RYGB/Femur}}$: 0,010
$R^2_{\text{RYGB/Tibia}}$: 0,353	$p_{\text{RYGB/Tibia}}$: n.s.

Abgesehen von den Femora der RYGB-Gruppe ergab die Korrelation von trabekulärer Knochendichte mit der torsionaler Steifigkeit keine signifikanten Zusammenhänge:

$R^2_{\text{Sham/Femur}}$: 0,07	$p_{\text{Sham/Femur}}$: n.s.
$R^2_{\text{Sham/Tibia}}$: 0,091	$p_{\text{Sham/Tibia}}$: n.s.
$R^2_{\text{RYGB/Femur}}$: 0,568	$p_{\text{RYGB/Femur}}$: 0,019
$R^2_{\text{RYGB/Tibia}}$: 0,0166	$p_{\text{RYGB/Tibia}}$: n.s.

3.6 Korrelation von Knochenlänge und Torsionsparametern

Bezüglich der mit einem Messschieber ermittelten Knochenlänge und den Torsionsparametern ließ sich in der Korrelationsanalyse kein Zusammenhang feststellen. Maximales Drehmoment-Knochenlänge-Korrelation:

$R^2_{\text{Sham/Femur}}$: 0,069	$p_{\text{Sham/Femur}}$: n.s.
$R^2_{\text{Sham/Tibia}}$: 0,329	$p_{\text{Sham/Tibia}}$: n.s.
$R^2_{\text{RYGB/Femur}}$: 0,006	$p_{\text{RYGB/Femur}}$: n.s.
$R^2_{\text{RYGB/Tibia}}$: 0,085	$p_{\text{RYGB/Tibia}}$: n.s.

Gleiches galt für die Korrelation von der Knochenlänge mit der torsionalen Steifigkeit:

$R^2_{\text{Sham/Femur}}$: 0,000	$p_{\text{Sham/Femur}}$: n.s.
$R^2_{\text{Sham/Tibia}}$: 0,005	$p_{\text{Sham/Tibia}}$: n.s.
$R^2_{\text{RYGB/Femur}}$: 0,011	$p_{\text{RYGB/Femur}}$: n.s.
$R^2_{\text{RYGB/Tibia}}$: 0,154	$p_{\text{RYGB/Tibia}}$: n.s.

4 Diskussion

Die Verbreitung der Adipositas mit pandemischen Ausmaßen lässt die Zahl der bariatrischen Eingriffe weltweit stetig steigen. Während die bariatrische Chirurgie eine ausgesprochen effektive Therapie der Fettleibigkeit darstellt und sie einen sehr positiven Einfluss auf die meisten Komorbiditäten der betroffenen Patienten ausübt, liegen zahlreiche Hinweise vor, dass sie die Knochenqualität negativ beeinflusst. Die durchgeführte Studie basiert auf der Tatsache, dass Knochen ein komplexes Organ ist, das nicht nur rein mechanische Aufgaben (flexible Statik des Körpers, Schutz der Organe) erfüllt. Knochen ist auch ein wichtiger Kalzium- und Phosphatspeicher und erfüllt dynamische Funktionen in der Kalzium-Homöostase. Die mechanischen Eigenschaften des Knochens hängen untrennbar mit seiner Biologie zusammen [41].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es im Rattenmodell den Effekt des Roux-en-Y-Magenbypasses, der eine Standardprozedur aus dem Bereich der Adipositaschirurgie darstellt, auf die Knochenqualität zu evaluieren.

4.1 Aufbau der Studie und Eignung des Modells

4.1.1 Tiermodell

Durch die immense Verbreitung der Adipositas, stellt sie ein wichtiges gesundheitliches Problem dar, das große Teile der Weltbevölkerung betrifft und therapeutische Interventionen notwendig macht. Die Auswirkungen der derzeit häufig angewendeten chirurgischen Therapien sind noch nicht vollständig verstanden. Es ist Aufgabe der Forschung die Konsequenzen der Bariatrischen Chirurgie herauszufinden und die Therapien sicherer zu machen. Das vorliegende Projekt soll der humanen Forschung dienen, bedient sich dabei allerdings aus folgenden Gründen an einem Tiermodell:

Tierversuche dienen dem Screening. Die gewonnenen Erkenntnisse können einer zukünftigen Studienplanung und -gestaltung am Menschen sehr nützlich sein. Die Vorteile von Tierversuchen liegen in einer kontrollierten Einstellung der Rahmenbedingungen sowie der Möglichkeit Kontrollgruppen heranzuziehen. Umgebungsfaktoren können standardisiert werden und durch

eine geeignete Gruppenauswahl können interindividuelle Variablen zwischen den Gruppen reduziert werden [124]. Zu diesem Zweck sollte stets auf die gleiche Rasse, dieselbe Herkunft, das gleiche Alter, sowie eine vergleichbare Größe und Gewicht der Tiere geachtet werden.

Eine direkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen ist generell und auch in der vorliegenden Arbeit nicht möglich. Dennoch stellen Tiermodelle eine adäquate Möglichkeit dar, bariatrische Operationstechniken zu entwickeln und zu erlernen sowie Hinweise zur postoperativen Physiologie zu gewinnen [120]. Zusätzlich lassen sich anatomische und physiologische Variablen wählen und mit Kontrollgruppen vergleichen [26]. Schon allein die in der vorliegenden Arbeit absichtlich induzierten Knochenfrakturen wären am Menschen aus ethischen Gesichtspunkten verwehrt.

Für die Auswahl des Tiermodells sollen ökologische und ethische Überlegungen berücksichtigt werden [45]. Zum einen sollten die Tiere bezüglich Pflege, Haltung und veterinärmedizinischer Betreuung leicht zu handhaben sein. Zum anderen ist eine Vergleichbarkeit zwischen den physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen des Tiermodells mit denen des Menschen wichtig [45].

Für diese Studie zur Knochenqualität nach RYGB-Operation wurde die Ratte als Versuchstier gewählt, da sie sich schon vielfach in der Forschung um bariatrische Chirurgie [1, 12, 90, 97, 112, 142, 153, 174] und Knochenstudien bewährt hat [37, 48, 65]. Ratten sind kostengünstig, einfach zu handhaben und als Versuchstiere allgemein akzeptiert. Größere Säugetiere wie z.B. Schweine, eignen sich wegen ihrer großen Körperstruktur besonders, um die am Menschen durchgeführten Operationstechniken zu simulieren. Will man allerdings, wie in unserem Fall, die postoperative Physiologie studieren, zeichnet sich die Ratte als Versuchstier besonders aus, weshalb sie im Zusammenhang mit bariatrischer Chirurgie ein oft verwendetes Versuchstier darstellt [120]. Obwohl die Organe der Ratte eine sehr kleine Größe aufweisen, ähnelt die Anatomie des Gastrointestinaltraktes derjenigen des Menschen sehr stark [120]. Ein weiterer Vorteil ist dadurch gegeben, dass in der Ratte das Ausmaß und das Zeitprofil des Gewichtsverlusts nach RYGB-Operation beim

Menschen imitiert wird [26]. Die stärkste Gewichtsabnahme wird bei der Ratte in den ersten ein bis zwei Wochen nach der Operation festgestellt [1]. Bei der Interpretation der Studienergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, dass sich im Rattenmodell teilweise eine stärkere Reaktion auf den bariatrischen Eingriff als beim Menschen zeigt [1]. In unserer Studie ist des Weiteren zu beachten, dass Rattenknochen laut AERSSENS ET AL. biochemisch von allen typischerweise verwendeten Versuchstieren (Kaninchen, Hund, Schwein, Kuh, Schaf, Huhn) am weitesten von der humanen Knochenzusammensetzung abweicht [5]. Die mechanischen Eigenschaften eines Knochens seien laut ROACH ET AL. ohnehin mehr von der Funktion und seiner Größe, als von der Knochenzusammensetzung abhängig [124]. Allein weil es sich bei Ratten um Vierfüßler handelt, kann der Gewichtsverlust durch eine bariatrisch Operation einen anderen Stellenwert haben, als bei den zweibeinigen Menschen, da die im lebenden Organismus wirkenden biomechanischen Kräfte einen wesentlichen Einfluss auf die Regulation der Knochenmasse haben [157].

Nach 12 Wochen gilt die Ratte als ausgewachsen und da 10 - 13 Lebensstage einer Ratte einem Lebensjahr des Menschen entsprechen, eignet sie sich insbesondere für Langzeitstudien zu metabolischen Veränderungen nach bariatrischen Operationen, die im Menschen noch nicht erforscht werden können [120]. Setzt man diese Relation voraus, beziehen sich die Beobachtungen der Knochenqualität aus der vorliegenden Studie beim Menschen auf einen Zeitraum von ungefähr 20 Jahren nach RYGB-Operation (200 postoperative Lebensstage der Ratte). Für die vorliegende Studie wurden Wistar-Ratten verwendet, da diese bei entsprechender Diät anfällig für Fettleibigkeit und metabolische Störungen im Zusammenhang mit einer fetthaltigen Ernährung sind [120]. Die ausgewählten Ratten entsprachen einander in Rasse, Alter, Geschlecht und Gewicht. Die prä- und postoperativen Haltungsbedingungen waren für alle Tiere identisch. Es ist eine bewährte Methode die Kontrollgruppe einer Sham-Operation zu unterziehen, bei welcher der Darm nach Laparotomie für dieselbe Zeit exponiert wird wie bei der Standardoperation, ohne dass jegliche Magen-Darm-Operation erfolgt [120]. Die Tiere wurden randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt. Durch die

beschriebenen standardisierten Methoden wurde gewährleistet, dass die externen Bedingungen, die einen Einfluss auf die Adaptation an die post-RYGB-Physiologie haben, identisch waren.

4.1.2 Biomechanische Werkstoffprüfung

Um Aussagen über die Qualität, die mechanischen Eigenschaften und die Belastungsgrenzen von Knochen zu erhalten, sind biomechanische Testverfahren seit langem das Mittel der Wahl [141]. Sie können am künstlichen Knochenmodell, *in vitro* am Kadaverknochen oder *in vivo* durchgeführt werden [147]. Die mechanischen Eigenschaften und damit der Verlauf der Kurven in unserem Versuchsaufbau hängen von dem zugrunde liegenden Material (Knochen), der morphologischen Struktur (Lamellen, Osteone) und der Geometrie (Größe, Form, Oberfläche) der getesteten Probe ab. Daher wurde in der vorliegenden Studie bei der Einbettung der Testknochen auf die gleiche Ausrichtung und die exakte Einhaltung der freien Knochenlänge geachtet und nur Knochen gleicher Art miteinander verglichen (Tibiae mit Tibiae, Femora mit Femora). Die Fixierung der Knochen mit Knochenzement in den Einbettpfannen gewährleistete aufgrund der Rigidität des Zementmaterials eine direkte Kraftübertragung der Prüfmaschine auf den Knochen. Um Rückschlüsse auf die Eigenschaft des Materials *Knochen* zu erhalten oder verschiedene Materialien miteinander zu vergleichen, muss man den Einfluss der Größe und Form des Testobjektes beseitigen [119]. Dazu müsste auch die Querschnittsfläche des getesteten Objektes bekannt sein, auf welche die Kraft einwirkt [156]. Da ein Knochen keine perfekt zylindrische Struktur mit exakt kreisförmiger Querschnittsfläche ist, kann in der vorliegenden Studie nicht von idealen Bedingungen mit gleicher Querschnittsfläche aller Knochen ausgegangen werden. Daher sind die Ergebnisse als Kombination von Geometrie-, Struktur- und Materialeigenschaften zu interpretieren und müssen sich auf das gesamte Organ *Knochen* beziehen. Dies ist aber auch sinnvoll, da der Knochen als Ganzes den äußeren Belastungen, die im Organismus auf ihn einwirken, standhalten muss.

4.1.3 Einflussfaktoren auf die biomechanischen Eigenschaften des Knochens

Da grundsätzlich je nach Geschlecht, Alter, Art des Knochens (kortikal vs. spongiös), anatomischer Lage und Testbedingungen verschiedene Ergebnisse in den biomechanischen Eigenschaften erwartet werden [156], wurden die beiden Gruppen (RYGB, Sham) hinsichtlich dieser Parameter identisch ausgewählt. Das Alter der Tiere ist ein wichtiger Faktor, weil im Rahmen des Wachstums die Knochenmasse physiologisch zunimmt, im Alterungsprozess hingegen durch Mineralsalzverluste wieder abnimmt [29].

Auch weitere, unten aufgeführte Faktoren können die Ergebnisse der biomechanischen Tests beeinflussen, weshalb bei beiden Gruppen auf die exakt gleichen Bedingungen geachtet wurden. Um die bereits wenige Stunden nach der Probenentnahme beginnende Gewebsautolyse und damit eine Veränderung der biomechanischen Eigenschaften zu verhindern, stehen verschiedene Methoden zur Konservierung von Knochen zur Verfügung [156]. Dazu zählen die Fixierung in Formalin oder Glutaraldehyd sowie die Verwendung von Ethanol [156]. Als bestes Verfahren zur langfristigen Haltbarmachung hat sich das Einfrieren bei -20°C erwiesen, weshalb in der vorliegenden Studie diese Art der Konservierung gewählt wurde. Entsprechend der Empfehlung wurden die Knochen mit Salzlösung getränkter Gaze umwickelt [156]. Im Vergleich zum frischen, nicht konservierten Knochen hat dieses Verfahren besonders wenig Einfluss auf die Torsionsstärke [156]. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die vorliegenden Ergebnisse im Vergleich zu einem direkt nach Entnahme getesteten Knochen beinahe identisch sind.

Idealerweise sollten sich die Knochen zur Testung in einer 37°C warmen Umgebung befinden. Der Fehler durch das Testen bei Raumtemperatur, wie in der vorliegenden Studie aus Praktikabilitätsgründen geschehen, kann allerdings in Kauf genommen werden [156].

4.1.4 Gewählte Bruchart

Wie in der vorliegenden Studie kann der Knochen unter einmaliger Belastung akut brechen, wenn die durch eine mechanische Belastung ausgelöste

Spannung im Knochen seine mechanische Festigkeit übersteigt. Der Knochen kann auch unter zyklischer Belastung frequenzabhängig ermüden und brechen [13]. In unserer Versuchsanordnung wurde keine zyklische, sondern eine kontinuierlich steigende Belastung bis zum Bruch ausgeübt.

Die größte Festigkeit weist der Knochen in Längsrichtung auf. Weniger stabil ist er in Radiär- oder Transversalrichtung [13]. Torsionsbelastung führt zu Scherkräften im Knochen und anschließend zu Zug- und Kompressionsspannung in einem 45° -Winkel zur Längsachse des Knochens [42]. Durch die zylindrische Form von langen Röhrenknochen ist die Scherspannung in der Mitte des Markraumes gleich Null, während sie nach außen hin größer wird und an der Oberfläche der Kortikalis ihr Maximum erreicht [156]. Die Zusammenschau der aufgeführten mechanischen Eigenschaften von Knochen erklärt die typische und im vorliegenden Versuch beobachtete spiralförmige Frakturlinie im 45° -Winkel zur Knochenlängsachse nach applizierter Torsionskraft.

Bei den vorliegenden biomechanischen Versuchen wurden Torsionstests gewählt, da diese sich eignen um die Stärke eines kompletten Nagetierknochens zu messen [156]. Torsions-Untersuchungen eignen sich besonders für die Stärkemessung von langen Knochen, zu denen Femora und Tibiae gehören [87]. Bei Torsionstests verteilt sich die Belastung gleichmäßig auf den gesamten Knochen und der Bruch erfolgt an der tatsächlich schwächsten Stelle. Im Gegensatz dazu wären Biegungstests besonders bei kleinen Knochen wie denen der Ratte problematisch und die Ergebnisse könnten verfälscht werden. Die verwendete Torsionsmaschine kann mit hoher Reliabilität standardisiert biomechanische Belastungen an Klein-Tierknochen durchführen [54, 134]. Im vorliegenden Versuch erfolgte die Bruchentstehung immer in der Schaftmitte des eingebetteten Knochens. Eine Stelle an welcher der Knochen physiologischerweise hauptsächlich aus Kortikalis besteht.

Bei der Bewertung der erhaltenen Ergebnisse sollte beachtet werden, dass lange Röhrenknochen weniger widerstandsfähig gegen Torsionskräfte als gegen Biegungskräfte sind. Geringere Drehmomente reichen aus um einen Torsionsbruch zu induzieren [104]. Auch klinisch ist dieser Sachverhalt

bestätigt, denn es zeigte sich, dass große Kräfte vorliegen müssen, um zu einem Biegungsbruch zu führen [104]. Eine Schwächung des Knochens, lässt sich somit schon in früheren Stadien durch Torsionstests feststellen, während eine Biegungsfraktur erst bei fortgeschrittenem Knochenstärkeverlust oder mit höherem Kraftaufwand induzierbar wäre.

Torsionale Schafffrakturen der humanen Tibia und des Femur hängen mit bestimmten Aktivitäten und spezifischen Unfällen zusammen. Der Mechanismus ist ein indirektes Trauma zum Beispiel durch Ausrutschen. Oft ereignen sich die Frakturen in osteopenem Knochen bei Menschen fortgeschrittenen Alters oder unter pathologischen Umständen [62].

Es wurde bei dem vorliegenden Versuch nicht darauf geachtet, in welcher Richtung die Knochen in die Torsionsvorrichtung gespannt wurden. Deshalb erfolgte bei der Testung bei einem Teil der Knochen eine Innen- und bei einem anderen Teil eine Außenrotation. Dies hat aber keinen Einfluss auf die erhaltenen Ergebnisse, wie eine Studie von GRÜTTER ET AL. zeigen konnte. Sie stellten fest, dass *in vitro* Knochen in Innenrotation die gleiche Torsionsstärke aufwies wie in Außenrotation [63].

4.1.5 Quantitative Mikro-Computertomographie zur Knochendichte-Messung

Die Knochendichte (BMD) wird im $q\mu$ CT basierend auf der dichteabhängigen Schwächung von Röntgenstrahlen als Knochenmasse pro Volumeneinheit (z.B. mg/cm^3) gemessen und ist direkt vom Mineralsalzgehalt (Hydroxylapatit) des Knochens abhängig [84]. Dabei handelt es sich um Kalziumverbindungen. Sowohl Markraum als auch mineralisierter Knochen werden in die Messung einbezogen [29]. Es können auch trabekulärer und kortikaler Knochen getrennt voneinander gemessen werden. Die Knochendichte ist ein wichtiger Parameter für das Frakturrisiko, denn ein verminderter Knochenmineralsalzgehalt geht mit einer verminderten Resistenz des Knochens gegen Torsions-, Flexions-, Distractions- und Stauchungskräfte und damit der Steigerung der Knochenbruchgefahr einher [16, 58]. Schon kleinste Änderungen der Knochendichte können große Veränderungen der Stärke und Steifheit des

Knochens hervorrufen [135]. Im normalen Alterungsprozess verlieren die Knochen Kalzium und andere Mineralien, sie werden leichter und weniger dicht. Man spricht von Osteopenie. Übersteigt diese das normale Maß entwickelt sich Osteoporose [29].

In den meisten klinischen Studien mit denen unsere Ergebnisse verglichen werden, stehen keine Daten aus quantitativen Computertomographie-(qCT) Messungen zur Verfügung. Denn im klinischen Alltag erfolgt die Messung einer Verminderung des Kalksalzgehaltes des Knochens zum Beispiel bei Osteoporose, bei Gewichtsentlastung nach Fraktur oder bei anderen pathologischen Zuständen standardmäßig mit der Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA). Ihr Vorteil liegt in einer geringeren Strahlenbelastung als durch eine qCT-Messung. Da die Lendenwirbelsäule und der proximale Femur am häufigsten von osteoporotischen Frakturen betroffen sind, können die Ergebnisse der Knochendichtemessung aus diesen Bereichen herangezogen werden, um das Risiko einer osteoporotischen Fraktur und die Notwendigkeit einer pharmakologischen Therapie abzuschätzen [1, 3, 29, 30, 58]. Die Knochendichte wird mit dem einheitslosen T-Wert angegeben. Der T-Wert gibt den Unterschied zwischen den gemessenen Werten und dem Durchschnitt der Knochendichte einer normalverteilten 30-jährigen Bevölkerung als ein Vielfaches der Standardabweichung an [16, 86, 88, 121].

Bei einem T-Wert von -1 liegt der gemessene Wert mehr als eine Standardabweichung unter dem Knochendichte-Durchschnitt der gesunden Referenzgruppe. Man klassifiziert dies als geringe Knochenmasse oder Osteopenie. Osteoporose liegt vor, wenn der T-Wert bei postmenopausalen Frauen oder Männern über 50 Jahren -2,5 oder weniger beträgt [29]. Tabelle 4 zeigt eine Übersicht der Knochendichte-Einteilung nach WHO [164].

Tab. 4: Einteilung der Knochendichte nach WHO [164]

T-Wert	WHO-Klassifikation
≥ -1	Normalwert
-1 bis -2,5	Osteopenie
$\leq -2,5$	Präklinische Osteoporose
$\leq -2,5$ plus Fraktur	Manifeste Osteoporose

Da sich der T-Wert auf die Knochenmasse 30-jähriger bezieht, bereitet die Klassifikation bei älteren Menschen Probleme. Daher wird der Z-Wert genutzt. Auch der Z-Wert gibt die Abweichung der Messdaten von einem Bevölkerungsdurchschnitt in Standardabweichungen an. Im Unterschied zum T-Wert bezieht er sich auf eine Referenzgruppe des gleichen Altersbereichs [18, 30]. Die mit DXA ermittelte Knochendichte des Schenkelhalses ist ein wichtiger Parameter im Fracture Risk Assessment Tool (FRAX). Dabei handelt es sich um einen Algorithmus zur Vorhersage des Risikos in den nächsten 10 Jahren eine osteoporotische Fraktur zu erleiden. Neben der Schenkelhals-BMD fließen noch weitere klinische Risikofaktoren in die Berechnung mit ein. Zu ihnen zählen das Alter, das Geschlecht, vorangegangenen Frakturen und das Körpergewicht [77].

Die Knochenmakro- und Mikrostruktur ist ein noch sensiblerer Prognosefaktor für das zukünftige Frakturrisiko als die mit DXA gemessene Knochendichte alleine und ein Parameter, um Ansprechraten der antiresorptiven Osteoporosetherapie abzuschätzen. Die qCT-Messung ist eines der zur Verfügung stehenden nicht-invasiven und nicht-destruktiven radiologischen Verfahren zu diesem Zweck [62], denn trabekuläre und kortikale Strukturen können getrennt beurteilt werden. Für Forschungszwecke stehen quantitative Kleintier-Computertomographie (q μ CT) zur Verfügung. Wie in der vorliegenden Studie werden die Knochen kleiner Tiere heutzutage hauptsächlich im q μ CT untersucht [137]. Der Vorteil der separaten Ergebnisse für die Dichte von Kortikalis und Spongiosa beruht auf den unterschiedlichen metabolischen Leistungen der beiden Knochenregionen. Die Spongiosa ist im Vergleich zur

Kortikalis metabolisch wesentlich aktiver und reagiert damit früher auf physiologische Veränderungen im Organismus [58]. Daher können mit Hilfe des sensiblen $q\mu$ CT wichtige Hinweise auf Veränderungen im Knochenstoffwechsel gewonnen werden. Weil eine DXA-Messung lediglich die Summe der trabekulären und kortikalen Knochendichte ergibt, gehen Informationen über die Knochenmasse der einzelnen Regionen verloren. Dabei bilden die Trabekel den Großteil der mit DXA ermittelten Masse [71]. Schon allein aus geometrischen Gründen trägt allerdings die Dicke der Kortikalis entscheidend zur Knochenbruchfestigkeit bei [71]. Mit dem $q\mu$ CT kann auch die Kortikalisdicke bestimmt werden. Damit steht ein weiterer wichtiger Analysefaktor zur Verfügung.

4.2 Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit anderen Studien

4.2.1 Auswertung der $q\mu$ CT Messungen

Es zeigte sich in der vorliegenden Studie anhand der Ergebnisse der Knochencharakterisierung eine signifikant niedrigere Knochendichte bei den Femora der Tiere, die einer RYGB-Operation unterzogen wurden, im Vergleich zu denen mit der Sham-Operation. Sowohl bezüglich der Gesamtknochendichte als auch der trabekulären und kortikalen Knochendichte getrennt ließen sich diese signifikanten Unterschiede nachweisen. Gleiches gilt für die Tibiae, bei denen ebenfalls eine signifikant niedrigere kortikale, trabekuläre und Gesamtknochendichte der RYGB-Gruppe auffiel. In allen Fällen stellte die Kortikalis den größten Anteil der Gesamtknochendichte.

Die aufgeführten Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Magenbypässe als antiadipöse Therapie in der Ratte zu Knochenmineralsalzverlusten führen, die auch langfristig nach der Operation bestehen bleiben und sich in einer verringerten Knochendichte äußern. Damit passen unsere Ergebnisse gut mit der bisherigen Literatur über klinische und experimentelle Studien zusammen.

COATES ET AL. stellten bei 15 untersuchten Patientinnen eine Abnahme der Gesamt BMD und der BMD an Hüfte und Trochanter 3 - 9 Monate postoperativ fest. Gleichzeitig wurde ein signifikanter Anstieg des Knochenresorptionsmarkers Serum-Kollagen Typ 1 N Telopeptid (NTX) festgestellt [39]. Einen etwas längeren postoperativen Zeitraum erfassten CASAGRANDE ET AL. Sie verglichen die mit DXA gemessene BMD am Oberschenkelkopf und der Lendenwirbelsäule von 22 übergewichtigen, prämenopausalen Frauen kaukasischer Abstammung präoperativ mit der BMD nach einem Jahr postoperativ. Die Frauen hatten keine Medikamente erhalten, die den Knochenstoffwechsel beeinflussten. Sie konnten einen signifikanten Abfall der BMD sowie einen Anstieg von NTX als Marker für die Knochenresorption feststellen [35]. Ganz ähnliche Ergebnisse erhielten FLEISCHER ET AL. 23 fettleibigen Männer und Frauen im Alter zwischen 20 - 64 Jahren wurden untersucht. Ein Jahr nach RYGB-Operation hatte die BMD am Femurhals und der gesamten Hüfte abgenommen, wobei die Dichteminderung stark mit der Gewichtsabnahme assoziiert war [51]. Auch MAHDY ET AL. konnten an einer größeren Stichprobe aus 70 Patienten, die allerdings eine Vitamin-D- und Kalzium-Supplementation erhalten hatten, nach einem Jahr postoperativ eine im Vergleich zum präoperativen Status signifikant reduzierte BMD gemessen mit DXA feststellen. Unter den untersuchten Patienten waren beide Geschlechter vertreten, wobei Frauen einen Anteil von 70 % ausmachten [95].

Doch die bisherige Literatur zur BMD nach RYGB-Operation zeigt sich uneinheitlich. Im Gegensatz zu den oben aufgeführten Studien konnte in folgenden Arbeiten keine signifikante BMD-Abnahme festgestellt werden. SINHA ET AL. untersuchten 49 Patienten, die eine Kalzium und Vitamin-D-Substitution erhalten hatten, 18 Monate nach der RYGB-Operation. Da aus technischen Gründen bei der vorliegenden massiven Adipositas eine BMD-Messung der Hüfte oder der Wirbelsäule nicht möglich war, wurden Ergebnisse des Radius am Handgelenk herangezogen. Hierbei zeigte sich im Vergleich zu präoperativen Messungen eine BMD-Reduzierung, die allerdings nicht signifikant war [143]. Diese Beobachtung könnte damit zusammenhängen, dass der Radius zu einem vergleichsweise großen Anteil aus kortikalem Knochen

besteht, der metabolisch weniger aktiv ist und daher der Knochenumsatz weniger rasch als an Hüfte und Wirbelsäule auftritt. Außerdem gehört das Handgelenk nicht zu den lasttragenden Teilen des Skeletts, die von einer Körpergewichtsreduzierung stärker beeinflusst werden. In allen anderen oben erwähnten Studien, die eine signifikante BMD-Abnahme zeigten wurden Hüfte und Wirbelsäule mit Hilfe der DXA beurteilt. Aber auch an den lasttragenden Skelettteilen wurde nicht in allen Studien eine signifikante BMD-Reduzierung festgestellt. VALDERAS ET AL. führten eine retrospektive Studie mit 26 Frauen durch. Diese Frauen hatten ein bis fünf Jahre zuvor eine RYGB-Operation erhalten. Die BMD von Lendenwirbelsäule und Femurhals wurde mit derjenigen von Frauen gleichen Alters, gleichen BMIs und gleicher Kalzium- und Vitamin-D-Level verglichen. Außerdem wurde der Knochenumsatz anhand des C-terminalen Telopeptids des Typ I-Kollagen (CTx) gemessen. Dabei zeigte sich eine nicht signifikant reduzierte BMD der operierten Frauen hinsichtlich der Femurhals-BMD. In Bezug auf die Lendenwirbelsäulen-BMD ließen sich keine Unterschiede nachweisen. Der anhand von CTx nachgewiesene Knochenumsatz zeigte sich in der RYGB-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe und war mit höheren PTH-Spiegeln assoziiert. Die Autoren merkten kritisch an, dass der Stichprobenumfang zu klein, und eine DXA bei Adipösen zu ungenau sei, was die fehlende Signifikanz der Ergebnisse erklären könnte. Sie leiteten aus ihrer Studie ein erhöhtes Osteoporose- und Frakturrisiko von Frauen nach RYGB-Anlage auch nach der Phase des aktiven Gewichtsverlusts (ein bis zwei Jahre postoperativ) ab [159].

JOHNSON ET AL. erhoben Daten an 230 Patienten mit Magenbypassoperation bis zu zwei Jahre postoperativ. Sie stellten einen Knochenverlust fest, der im ersten postoperativen Jahr am stärksten war und sich danach stabilisierte. In einigen Fällen konnte sogar eine Wiederzunahme der Knochendichte nach dem ersten Jahr festgestellt werden [74]. VILARRASA ET AL. führten eine prospektive Studie an 59 fettleibigen Frauen kaukasischer Abstammung durch. Die Patientinnen befanden sich in unterschiedlichen Menopausestadien, waren durchschnittlich 46 Jahre alt und erhielten alle eine postoperative Vitamin-D und

Kalziumphosphatverschreibung. Mit DXA erfolgte die BMD-Messung von Lendenwirbelsäule und Hüfte präoperativ, 12 Monate nach der Operation und noch einmal drei Jahre danach. Eine signifikante BMD-Reduzierung ließ sich nach 12 Monaten feststellen mit einer weiteren Reduzierung bis zum dritten postoperativen Jahr. Hierbei war die BMD-Abnahme im ersten postoperativen Jahr am stärksten ausgeprägt, darüberhinaus erfolgte nur noch eine milde Abnahme. Die größten Knochendichteverluste wurden bei den menopausalen Patientinnen festgestellt, die eine doppelt so starke BMD-Reduzierung wie die übrigen Patientinnen zeigten. Trotzdem lagen die Werte größtenteils noch immer über den Werten von Frauen der Normalbevölkerung desselben Alters. Die BMD-Werte lagen insgesamt ebenso oberhalb der Bereiche für Osteoporose oder Osteopenie und das abgeschätzte 10-Jahresrisiko einer osteoporotischen Fraktur erwies sich als niedrig. Daher wurde bei keiner Patientin eine antiosteoporotische Therapie angesetzt. Bis zum Endpunkt der Studie nach 3 Jahren war bei keiner Patientin eine Fraktur aufgetreten. Bei den Patientinnen, die im Beobachtungszeitraum eine Osteopenie der Lendenwirbelsäule entwickelten, wurde die Menopause von den Autoren als ursächlich für die entsprechende BMD-Reduzierung angesehen [162]. Die oben beschriebene Studie lässt an der klinischen Relevanz einer BMD-Reduzierung nach RYGB-Operation zweifeln, denn demnach existiert trotz Knochenmineralsalzverlusten kein erhöhtes Frakturrisiko der operierten Patienten. Dieser Überlegung steht die Beobachtung gegenüber, dass adipöse Patienten auch schon bei höheren BMD-Werten und niedrigerem FRAX-Index als ihre normalgewichtigen Altersgenossen zu Frakturen neigen. Es muss daher eher überlegt werden, die Grenzen für das Frakturrisiko und einen präventiven Therapiebeginn bei Fettleibigen neu zu definieren [173].

Bei der Auswertung der Studien ist außerdem zu beachten, dass der Anteil des Körperfettes Einfluss auf die Messgenauigkeit hat. YU ET AL. untersuchten in einer Studie die BMD am Phantom und am Menschen mit unterschiedlich simulierter zusätzlicher Fettmasse. Dabei fanden sie heraus, dass Fettmasse zu fehlerhaften Ergebnissen und einer mangelnden Reproduzierbarkeit der BMD-Messungen mit qCT oder DXA an Hüfte und Wirbelsäule führt. Dabei waren die

mit DXA gefundenen Artefakte größer und uneinheitlicher als diejenigen aus der qCT-Messung und waren besonders stark an der Hüfte ausgeprägt. Daher sollten die veränderten Ergebnisse einer Knochendichtemessung mittels qCT oder DXA bei Patienten mit einer Gewichtsab- oder Zunahme mit Vorsicht betrachtet werden [172, 173]. Damit übereinstimmend kamen auch VAN LOAN und MAYCLIN in einer Studie an 55 Patienten zu der Erkenntnis, dass eine BMD-Messung nach Gewichtsabnahme mittels DXA starken Schwankungen unterliegt und nicht vollständig verlässlich ist [161]. Dies könnte die uneinheitlichen Ergebnisse bezüglich der postoperativen Knochendichte in der Literatur erklären. Dennoch empfehlen Experten eine BMD-Messung vor und alle ein bis zwei Jahre nach dem bariatrischen Eingriff, bis die Knochendichtewerte sich stabilisiert haben [99].

Trotz der Schwierigkeiten in der Knochendichte-Bildgebung überwiegen Beweise am Menschen und im Tiermodell, dass bariatrische Chirurgie einen negativen Einfluss auf den Knochen hat, der auch über das erste postoperative Jahr bestehen bleibt [173]. Die vorliegende Studie mit den Ergebnissen der Knochendichtemessung der Ratte bestätigt dies.

4.2.2 Auswertung der biomechanischen Testung

4.2.2.1 Torsionssteifigkeit

Die Torsionssteifigkeit wird aus dem Verhältnis von Drehmoment und Rotation (Winkeländerung) bestimmt. Es ist ein klinisch wichtiger Parameter, der den Widerstand eines Körpers gegen elastische Verformung beschreibt. Das Ausmaß der Verdrillung ist abhängig vom Material, von der Länge und der Geometrie des Knochens.

In der vorliegenden Untersuchung ließen sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen nachweisen. Sowohl Femora als auch Tibiae der Sham-Tiere wiesen eine signifikant höhere Torsionssteifigkeit als die Knochen der RYGB-Gruppe auf. In der RYGB-Gruppe war die elastische Verdrillung des Knochens durch das aufgewendete Drehmoment somit größer, während sich die Sham-Knochen nicht so stark verformen ließen. Da sich in

anderen Studien eine stark positive Korrelation zwischen der BMD und der Torsionssteifigkeit nachweisen ließen, können die beobachteten Ergebnisse mit der geringeren Mineralsalzdichte der RYGB-Knochen zusammen hängen [160].

4.2.2.2 Maximales Drehmoment

Das Drehmoment ist eine Form der Kraft, durch die eine Drehbewegung ausgelöst wird. Das Maximale Drehmoment ist die höchste Kraft, die durch Torsion auf einen Knochen wirken kann, bevor er bricht. Dieser Parameter ist wie weiter oben erwähnt von der Knochenqualität selbst, der Geometrie und der Größe des getesteten Knochens abhängig [156]. Im Vergleich zwischen den Gruppen schnitten die Tibiae und Femora der RYGB-Tiere bezüglich des maximal tolerierten Drehmoments signifikant schlechter ab als die der Sham-Gruppe. Dies könnte in Anlehnung an die Ergebnisse aus dem μ CT einer geringeren Knochenmineralsalzkonzentration zugerechnet werden oder auf zusätzlichen Strukturveränderungen durch RYGB-Anlage ausgelöste Umbauvorgängen des Knochens beruhen.

Die signifikant niedrigere torsionale Steifigkeit und das signifikant niedrigere maximale Drehmoment der RYGB-Gruppe zusammen demonstrieren eine verringerte biomechanische Stabilität von Knochen nach Magenbypass-Operation in der Ratte. Von außen einwirkende Kräfte führen nach RYGB-Operation schon bei geringen Kräften zum Knochenbruch.

Die vorliegenden Ergebnisse passen damit gut mit einer retrospektiven Studie aus der Humanmedizin von NAKAMURA ET AL. zusammen. Sie untersuchten Patienten aus Minnesota, USA, hinsichtlich der Frakturinzidenz nach bariatrischer Chirurgie. Dazu identifizierten sie 258 Patienten, an denen im Zeitraum von 1985 - 2004 ein erster bariatrischer Eingriff durchgeführt wurde. Die Krankenakten dieser Patienten wurden ab dem Zeitpunkt der Operation bis zu durchschnittlich 8,9 Jahre postoperativ (Maximum 25 Jahre) studiert und nach dokumentierten Frakturen durchsucht. Es handelte sich bei der Art der Operation zu 94 % um Roux-en-Y-Magenbypässe. Die Frakturinzidenz wurde mit der einer alters- und geschlechtsgleichen Allgemeinbevölkerung verglichen. Es ergab sich bei den operierten Patienten ein zweifach erhöhtes Risiko für

Frakturen an Osteoporose-typischen Lokalisationen (Hüfte, Wirbelsäule, Handgelenk), sowie ein 2,3-fach erhöhtes Risiko an Osteoporose-untypischen Stellen. Über die Hälfte aller Frakturen trat nach mehr als 5 Jahren postoperativ auf. Insgesamt traten mehr als doppelt so viele Frakturen auf, wie es in einer Vergleichspopulation zu erwarten gewesen wäre und das Risiko für moderate Traumen wie bei Stürzen aus Standhöhe war insbesondere erhöht [105], was unsere experimentellen Ergebnisse unterstützt.

In der zitierten Untersuchung wurde nicht berücksichtigt, in wie weit es alleine durch die Übergewichtigkeit zu erhöhten Frakturraten kommen kann. Trotz starker Gewichtsabnahme nach Magenbypass-Operation, bleibt die zugrundeliegende Fettleibigkeit häufig bestehen. Mehrere Studien zeigen die Assoziation eines erhöhten BMI und einer Frakturgefahr durch erhöhte Sturzneigung bei Adipositas [173]. Dies wird in der Studie von NAKAMURA ET AL. durch die Feststellung unterstützt, dass Patienten mit höheren Aktivitätsgraden eine geringere Frakturinzidenz aufwiesen. Es wird vermutet, dass die so erhöhte Muskelkraft und die bessere Balance den Stürzen vorbeugen [105].

In einer retrospektiven Studie von LALMOHAMED ET AL. wurde der Einfluss des Körpergewichtes berücksichtigt: 2079 Patienten, an denen ein bariatrischer Eingriff durchgeführt wurde, wurden mit einer BMI-gleichen Bevölkerungsgruppe hinsichtlich der Frakturinzidenz verglichen. Dabei zeigte sich kein signifikanter Anstieg des Frakturrisikos bei den operierten Patienten. Es wurde allerdings durchschnittlich nur ein Zeitraum von 2,2 Jahren postoperativ erfasst und bei der bariatrischen Prozedur handelte es sich zum Großteil um Magenbänder, bei denen die Physiologie des Magen-Darm-Traktes postoperativ eine geringere Veränderung aufweist als nach RYGB [82]. Obwohl keine signifikante Erhöhung der Frakturinzidenz festzustellen war, bemerkten die Autoren einen Trend. Demnach stieg die Frakturhäufigkeit insbesondere mit größerem zeitlichen Abstand zur Operation im Vergleich zur Kontrollgruppe an [82].

Die in der vorliegenden Studie nachgewiesene erhöhte Bruchanfälligkeit der Knochen aus der RYGB-Gruppe untermauert die Ergebnisse der aufgeführten Literatur. Es konnte gezeigt werden, dass ein Magenbypass in der Ratte Veränderungen im Knochenstoffwechsel auslöst, die ihn langfristig im Vergleich zu Knochen von nicht operierten Tieren schwächen. Damit kann die vorliegende Studie allerdings lediglich Hinweise auf eine reduzierte Bruchfestigkeit der Knochen geben. Sie erlaubt keine Aussage darüber, ob die Knochen der operierten Tiere in der lebenden Ratte den normalen Belastungen durch Bewegung oder milde Traumen weniger gut standhalten würden als bei nicht-operierten Tieren. Im Organismus ist der Knochen in den komplexen Muskel-Bandapparat integriert, der entscheidend zur Stabilität beiträgt. Außerdem wurde in dem vorliegenden Versuch die einwirkende Kraft von der Prüfmaschine so lange gesteigert, bis der Bruch erfolgt ist. Möglicherweise würden in der Realität niemals so hohe Belastungen auf den Knochen einwirken. Wir haben keine Beweise dafür, ob die unter den Testbedingungen der vorliegenden Arbeit festgestellte geringere Knochenstabilität *in vivo* jemals in Erscheinung treten würde.

4.2.2.3 Korrelation der Knochendichte mit dem max. Drehmoment und der Steifigkeit

Wie oben aufgeführt, war sowohl die BMD als auch die torsionale Stärke der Knochen aus der RYGB-Gruppe signifikant geringer als die der Sham-Gruppe. Nachdem die BMD im klinischen Alltag als ein prognostischer Faktor für die Frakturgefahr herangezogen wird und die Knochendichte laut vieler Autoren wesentlich zur Knochenstärke beiträgt [16, 58, 135], würde man einen starken Zusammenhang zwischen den erhobenen Daten für die BMD und dem maximalen Drehmoment sowie der torsionalen Steifigkeit erwarten. In der vorliegenden Korrelationsanalyse ließ sich in dieser Hinsicht allerdings kein eindeutiger Zusammenhang feststellen. Einzig die Femora der RYGB-Gruppe wiesen einen signifikant positiven Korrelationskoeffizienten zwischen kortikaler, trabekulärer und gesamter Knochendichte mit den Torsionsparametern maximalem Drehmoment und torsionaler Steifigkeit auf. In den anderen Fällen wurde kein signifikanter Korrelationskoeffizient berechnet. Aus unseren Daten

geht nicht hervor, dass eine höhere BMD mit einer höheren Knochenstärke verbunden ist.

Eine Erklärung könnte sein, dass die erhobenen Daten interindividuell so stark variieren, dass kein Zusammenhang hergestellt werden kann.

Auch in der Literatur finden sich uneinheitliche Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs zwischen Knochenstärke und Knochenmineralsalzdichte.

LIND ET AL. beispielsweise nutzten die Humeri von 68 Ratten um zu untersuchen, inwieweit sich durch im pqCT erhobene Daten die mechanische Stärke eines Knochens vorhersagen lässt. Das pqCT erwies sich als geeignet, um die Torsionsparameter abzuschätzen. Dabei ergab sich, dass der Strength-Strain-Index (SSI) der beste Parameter war um die torsionale Steifigkeit vorherzusagen. Prognostisch bedeutsam für die maximalen Torsionsstärke war die Knochenmineralisationsdichte, die durch Knochenveraschung bestimmt wurde [91].

Osteoporotische Veränderungen finden prinzipiell hauptsächlich an der Metaphyse statt. Trotzdem sind Biegungsbelastungstests der Diaphyse zur biomechanischen Testung von osteoporotischen Knochen akzeptiert. CHEN ET AL. konnten in einer Studie zeigen, dass im Bereich der Metaphyse die erhobenen Werte für BMD und biomechanischer Biegungsstärke stärker miteinander korrelierten als im Bereich der Diaphyse [37]. In der vorliegenden Studie wurden die Knochendichte- und biomechanischen Messungen an der Diaphyse durchgeführt. Die Beobachtungen von CHEN ET AL. könnten zu einer Erklärung der fehlenden Korrelation der vorliegenden Daten beitragen.

Der nicht vorhandene Korrelationsnachweis wird zusätzlich durch LAW ET AL. bestätigt. Sie fanden zwar einen linearen Zusammenhang zwischen einer niedrigen Knochendichte und einer erhöhten Frakturgefährdung, aber sie konnten in Experimenten an Femora mit identischer Knochendichte nachweisen, dass die Kraft bis zu zweifach erhöht werden muss, um eine Fraktur zu induzieren. Daraus schlossen sie, dass die Gesamtknochendichte nur ein sehr grober Parameter zur Abschätzung der Widerstandsfähigkeit eines Knochens gegen Frakturen sein kann [84]. Diese Entdeckung wird durch die

Ergebnisse einer Studie von GRÜTTER ET AL. untermauert. Sie gingen der Frage nach, warum Tibiaschaftfrakturen vor allem im jungen Alter vorkommen und die Inzidenz nicht im höheren Alter und mit steigender Osteoporoserate (gemessen als Abnahme der BMD) zunimmt. Dazu verglichen sie 10 Paare humaner Tibiae bezüglich der maximalen Torsionsstärke, der Steifigkeit, der Knochendichte und Knochengröße. Sie konnten zeigen, dass die Geometrie und die Knochengröße stärker mit der Torsionsstabilität korrelieren als die Knochendichte mit der Torsionsstabilität [63]. Aufgrund ihrer Studie vermuteten sie, dass ein periostaler Anbau der endostalen Resorption im Rahmen von Osteoporose gegenübersteht. Bezüglich einer Torsionsstabilitätsabnahme kann demnach eine Knochenquerschnittsvergrößerung einer Verringerung der BMD entgegenwirken. HAN ET AL. untersuchten 43 Ratten hinsichtlich der BMD und der Biegestärke. Auch sie fanden, dass sich im Osteoporosemodell der Ratte mit der BMD alleine nicht die Stärke von kortikalem Knochen vorhersagen lässt [66]. Eine Arbeit von KURTH ET AL. gibt ein weiteres Beispiel für eine mangelnde Korrelation zwischen der BMD und der biomechanischen Torsionsstärke. Sie untersuchten die Femora von Ratten eines Knochentumormodells und stellten fest, dass die DXA und pQCT-Messung insbesondere bei kleinen Knochen wie denen der Ratte schwierig ist. Die Mikroarchitektur, von der in vielen Fällen eine Knochenschwächung abhängt, kann nicht mit DXA oder pQCT-Messungen erfasst werden [80].

Nach AMMAN und RIZZOLI beruhen nur 60 % - 70 % der Veränderungen in der Knochenstärke auf unterschiedlicher BMD. Anhand der BMD kann man die Knochenstärke lediglich indirekt abschätzen, denn nicht alle für die Knochenstabilität wichtigen Faktoren werden von Knochendichtemessungen erfasst. Weitere wichtige Einflussgrößen sind die Geometrie, die trabekuläre Mikroarchitektur, die kortikale Dicke, die Porosität und die intrinsischen Eigenschaften des Knochenmaterials [8].

Diese Beispiele aus der Literatur zusammen mit den aus der vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnissen legen die Vermutung nahe, dass die Abnahme der Knochendichte im Rahmen von RYGB-Operationen nicht alleine für die

verminderte Torsionsstabilität verantwortlich ist. Weitere durch RYGB ausgelöste Veränderungen können die Mikro- und Makroarchitektur, die Knochenmatrix sowie die Zusammensetzung der Knochenminerale betreffen, die sekundär zu einer verminderten Knochenstabilität führen.

4.3 Limitationen der Studie

Bei der Längenmessung der Knochen fiel auf, dass die Tibiae und Femora der Sham-Gruppe trotz der randomisierten Gruppeneinteilung im Durchschnitt größer waren als die der RYGB-Gruppe. Diese Unterschiede waren zwar nicht signifikant, aber dennoch auffällig. Ob die unterschiedlichen Knochenlängen auch mit einem unterschiedlichen Knochendurchmesser einher gingen, wurde nicht erfasst. Da die Größe des Knochens einen entscheidenden Einfluss auf seine biomechanischen Eigenschaften hat, ist es möglich, dass die gefundenen Unterschiede in der Torsionsfestigkeit zum Teil auf diesen Größenunterschieden beruhen und bei exakt gleicher Knochengröße geringer oder weniger signifikant gewesen wären.

Zur Klärung dieser Frage wurde eine Korrelationsanalyse der Knochenlänge mit den Torsionsparametern durchgeführt. Dabei konnte für keine Gruppe ein Zusammenhang zwischen der Knochenlänge und der torsionalen Steifigkeit oder der Knochenlänge und dem maximalen Drehmoment festgestellt werden. Da die Knochenlänge nicht mit der Knochenstabilität assoziiert werden konnte, ist nicht davon auszugehen, dass die unterschiedlichen Knochenlängen entscheidend zu den unterschiedlichen Ergebnissen der Knochenstärke aus dem Torsionstest beigetragen haben. Unterstützt wird dies durch die Ergebnisse aus dem $q\mu$ CT, die ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufwiesen. Der Mineralsalzgehalt wird in einer Dichteeinheit (mg/cm^3) angegeben, die unabhängig von der Objektgröße ist.

In der vorliegenden Studie fehlt eine körperrgewichtsgleiche Kontrollgruppe zu der RYGB-Gruppe. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gefundenen Veränderungen in der Knochendichte und der Knochenstabilität alleine auf der Gewichtsabnahme nach der Magenbypass-Anlage beruhen. Hier

ist eine Studie von ABEGG ET AL. aufschlussreich, welche die BMD von Ratten nach Magenbypass-Anlage mit der BMD einer gewichtsadaptierten Kontrollgruppe verglich [1]. Da dabei keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden wurden, kann davon ausgegangen werden, dass das Gewicht in dieser Studie ebenfalls nur eine untergeordnete Rolle gespielt hat.

4.4 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit diente der Fragestellung, ob eine Roux-en-Y-Magenbypass-Operation sich langfristig negativ auf die Knochenqualität auswirkt. Die eingangs aufgestellte Hypothese, dass die Knochenqualität nach RYGB-Operation im Vergleich zu Knochen von Ratten ohne Magenbypass geringer ist, konnte bestätigt werden.

Die vorliegenden biomechanischen Ergebnisse lassen erkennen, dass die Knochen der Versuchstiere mit Zustand nach Magenbypass-Operation eine geringere Widerstandsfähigkeit gegen Torsionskräfte aufwiesen. Es konnte gezeigt werden, dass eine RYGB-Anlage in der Ratte zu Knochenstabilitätseinbußen führt, die mit einer erhöhten Frakturgefahr einhergehen.

Inwieweit die geringere Torsionsfestigkeit von einer Materialschwächung abhängt oder ob strukturelle Umbauvorgänge des Knochens dafür verantwortlich sind, konnte zunächst nicht geklärt werden. Daher wurden die Ergebnisse in Bezug zu den im μ CT ermittelten Werten der Knochenmineralsalzdichte gesetzt. Obwohl gleichartige Unterschiede in der BMD zwischen den beiden Versuchsgruppen vorlagen, konnte keine positive Korrelation zwischen den beiden Parametern festgestellt werden. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass RYGB-Operationen neben Mineralsalzverlusten auch zu Mikroarchitekturveränderungen an den Knochen der operierten Tiere führen.

Die langen Röhrenknochen der Ratte nach RYGB-Operation brachen im vorliegenden Versuch schon bei geringeren Torsionskräften als die der

Vergleichsgruppe. Dennoch kann keine direkte Aussage getroffen werden, ob es sich um realitätsnahe Belastungen handelt und ob die Knochen in der lebenden Ratte ohne fremdes Zutun ebenfalls brechen würden.

Nichtsdestotrotz ist die vorliegende Studie ein Beitrag um die Lücke in der Fragestellung zwischen einem durch erhöhte Knochenumbaumarker sowie eine reduzierte BMD gemessenen Knochenverlust bis hin zu einer klinisch relevanten Frakturgefahr zu schließen.

4.5 Perspektiven

Den Hinweisen auf ein höheres Frakturrisiko im *in vitro* Test sollten durch weitere Studien nachgegangen werden. Insbesondere longitudinale klinische Studien zum Frakturrisiko nach RYGB-Operation am Menschen erscheinen sinnvoll. Sollte sich ein erhöhtes postoperatives Frakturrisiko bestätigen, müssen Überlegungen angestellt werden, ob der Nutzen des Magenbypass die möglichen Gesundheitsrisiken durch eine verminderte Knochenqualität überwiegt. Daneben stehen auch andere bariatrische Operationsmethoden zur Verfügung, die bei weiterhin guter Wirksamkeit auf die Gewichtsabnahme einen geringeren Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben. So konnte beispielsweise STEMMER ET AL. zeigen, dass der Schlauchmagen zu vergleichsweise geringeren BMD-Verlusten als der Magenbypass führt [151].

Das in der vorliegenden Arbeit verwendete Versuchstiermodell kann ein wichtiges experimentelles Instrument sein um zu einem besseren Verständnis von potenziellen Therapiemöglichkeiten des metabolischen Ungleichgewichts der Knochen zu gelangen. Die Wirksamkeit von Behandlungskonzepten könnte damit zukünftig evaluiert werden.

Um herauszufinden, ob die in der Klinik empfohlene Kalzium und Vitamin-D-Substitution die Knochenschwächung abmildern kann, erscheint eine Wiederholung der aufgeführten Versuche an der Ratte mit entsprechender Kalzium- und Vitamin-D-Substitution sinnvoll. Außerdem könnten biomechanische Tests an anderen Stellen der Knochen wie z.B. an der Metaphyse sinnvoll erscheinen.

5 Zusammenfassung

Adipositas ist weltweit ein verbreitetes und fortschreitendes gesundheitliches und ökonomisches Problem. Die therapeutischen Effekte von Diäten und Medikamenten sind insgesamt unbefriedigend und nicht andauernd. Einzig die Ansprechraten der bariatrischen Chirurgie auf die Gewichtsminderung sind langfristig erfolversprechend. Unter den bariatrischen Methoden gilt der Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB) als Goldstandard und wird wegen seines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses häufig durchgeführt. Zunehmend rückt der Einfluss der RYGB-Operation auf den Knochenstoffwechsel in das Blickfeld der Forschung. In der Literatur konnte gezeigt werden, dass der Knochenmineralsalzgehalt nach RYGB-Operation abnimmt und der Knochenumsatz zunimmt. Langzeitstudien zur Knochengesundheit nach RYGB-Anlage existieren allerdings kaum und eine klinische Relevanz der verminderten BMD für das Frakturrisiko ist unbekannt.

Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Langzeitveränderungen der Knochenqualität nach RYGB-Operation in der Ratte im biomechanischen Test und die Korrelation mit erhobenen Daten der Knochendichte. Dazu wurden 18 männliche Wistar-Ratten randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt. Neun der Ratten erhielten eine RYGB-, die anderen neun eine Sham-Operation. 200 Tage im Anschluss an die Operation wurden die Tiere geopfert und Tibiae und Femora für die biomechanische Untersuchung entnommen.

Im Torsionstest schnitten die getesteten RYGB-Knochen bezüglich Stärke und Steifigkeit signifikant schlechter ab als die der Sham-Vergleichsgruppe. Für die in der quantitativen Mikrocomputertomographie gemessene Knochendichte ergab sich das gleiche Ergebnis. Eine positive Korrelation zwischen der BMD und den Torsionsparametern ließ sich allerdings nicht nachweisen.

In dieser tierexperimentellen Studie konnte gezeigt werden, dass die veränderten Stoffwechselbedingungen durch Magenbypass-Anlage im Rattenmodell in einer biomechanisch reduzierten Knochenqualität resultieren und damit das potenzielle Frakturrisiko nach dieser Operation ansteigt.

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

1. Abegg K, Gehring N, Wagner CA et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery reduces bone mineral density and induces metabolic acidosis in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013; 305: R999-R1009.
2. Adams TD, Gress RE, Smith SC et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007; 357: 753-761.
3. Adipositasgesellschaft. S3 Leitlinie: Chirurgie der Adipositas. Version 2010
4. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM, Bloom SR. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology.* 1985; 89: 1070-1077.
5. Aerssens J, Boonen S, Lowet G, Dequeker J. Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research. *Endocrinology.* 1998; 139: 663-670.
6. Ahmad U, Danowski TS, Nolan S, Stephan T, Sunder JH, Bahl VK. Remissions of diabetes mellitus after weight reduction by jejunoileal bypass. *Diabetes Care.* 1978; 1: 158-165.
7. Al-Azzawi F, Palacios S. Hormonal changes during menopause. *Maturitas.* 2009; 63: 135-137.
8. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int.* 2003; 14 Suppl 3: S13-S18.
9. Andersen RE, Wadden TA, Herzog RJ. Changes in bone mineral content in obese dieting women. *Metabolism.* 1997; 46: 857-861.
10. Annapoorna N, Rao GV, Reddy NS, Rambabu P, Rao KR. An Increased Risk of Osteoporosis during Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Int J Med Sci.* 2004; 1: 152-164.
11. AO. AO Surgery Reference. Website:
<https://www2.aofoundation.org/wps/portal/surgery>, Stand Juni 2014
12. Asarian L, Abegg K, Geary N, Schiesser M, Lutz TA, Bueter M. Estradiol increases body weight loss and gut-peptide satiation after Roux-en-Y gastric bypass in ovariectomized rats. *Gastroenterology.* 2012; 143: 325-

7.e2.

13. Autefage A. The point of view of the veterinary surgeon: bone and fracture. *Injury*. 2000; 31 Suppl 3: C50-C55.
14. Avgerinos DV, Leitman IM, Martinez RE, Liao EP. Evaluation of markers for calcium homeostasis in a population of obese adults undergoing gastric bypass operations. *J Am Coll Surg*. 2007; 205: 294-297.
15. Baltasar A, del Rio J, Escriva C, Arlandis F, Martinez R, Serra C. Preliminary results of the duodenal switch. *Obes Surg*. 1997; 7: 500-504.
16. Bates DW, Black DM, Cummings SR. Clinical use of bone densitometry: clinical applications. *JAMA*. 2002; 288: 1898-1900.
17. Berarducci A. Bone loss. An emerging problem following obesity surgery. *Orthop Nurs*. 2007; 26: 281-6; quiz 287.
18. Blake GM, Fogelman I. Interpretation of bone densitometry studies. *Semin Nucl Med*. 1997; 27: 248-260.
19. Blomain ES, Dirhan DA, Valentino MA, Kim GW, Waldman SA. Mechanisms of Weight Regain following Weight Loss. *ISRN Obes*. 2013; 2013: 210524.
20. Borg CM, le Roux CW, Ghatei MA, Bloom SR, Patel AG, Aylwin SJ. Progressive rise in gut hormone levels after Roux-en-Y gastric bypass suggests gut adaptation and explains altered satiety. *Br J Surg*. 2006; 93: 210-215.
21. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. Die Herausforderung Adipositas und Strategien für ihre Bekämpfung in der Europäischen Region der WHO: Zusammenfassung. WHO-Regionalbüro für Europa, Kopenhagen; 2007
22. Brandao-Burch A, Utting JC, Orriss IR, Arnett TR. Acidosis inhibits bone formation by osteoblasts in vitro by preventing mineralization. *Calcif Tissue Int*. 2005; 77: 167-174.
23. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292: 1724-1737.
24. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg*. 2013; 23: 427-436.
25. Bueter M, Lowenstein C, Olbers T et al. Gastric bypass increases energy

- expenditure in rats. *Gastroenterology*. 2010; 138: 1845-1853.
26. Bueter M, Abegg K, Seyfried F, Lutz TA, le Roux CW. Roux-en-Y gastric bypass operation in rats. *J Vis Exp*. 2012; e3940.
 27. Burgers TA, Williams BO. Regulation of Wnt/beta-catenin signaling within and from osteocytes. *Bone*. 2013; 54: 244-249.
 28. Burza MA, Romeo S, Kotronen A et al. Long-term effect of bariatric surgery on liver enzymes in the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *PLoS One*. 2013; 8: e60495.
 29. Cann CE, Adams JE, Brown JK, Brett AD. CTXA Hip-An Extension of Classical DXA Measurements Using Quantitative CT. *PLoS One*. 2014; 9: e91904.
 30. Carey JJ, Delaney MF, Love TE et al. DXA-generated Z-scores and T-scores may differ substantially and significantly in young adults. *J Clin Densitom*. 2007; 10: 351-358.
 31. Carlin AM, Rao DS, Yager KM, Parikh NJ, Kapke A. Treatment of vitamin D depletion after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized prospective clinical trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2009; 5: 444-449.
 32. Carlos do Rego Furtado L. Procedure and outcomes of Roux-en-Y gastric bypass. *Br J Nurs*. 2010; 19: 307-313.
 33. Carrasco F, Basfi-Fer K, Rojas P et al. Changes in Bone Mineral Density After Sleeve Gastrectomy or Gastric Bypass: Relationships with Variations in Vitamin D, Ghrelin, and Adiponectin Levels. *Obes Surg*. 2014;
 34. Carrasco F, Papapietro K, Csendes A et al. Changes in resting energy expenditure and body composition after weight loss following Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2007; 17: 608-616.
 35. Casagrande DS, Repetto G, Mottin CC et al. Changes in bone mineral density in women following 1-year gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2012; 22: 1287-1292.
 36. Chang SH, Pollack LM, Colditz GA. Life Years Lost Associated with Obesity-Related Diseases for U.S. Non-Smoking Adults. *PLoS One*. 2013; 8: e66550.
 37. Chen B, Li Y, Yang X, Xie D. Femoral metaphysis bending test of rat:

- introduction and validation of a novel biomechanical testing protocol for osteoporosis. *J Orthop Sci.* 2012; 17: 70-76.
38. Adipositastherapie CAF, Deutsche Adipositas-Gesellschaft DGFPMUP, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin. S3-Leitlinie Chirurgie der Adipositas Version 2010. S3-Leitlinie Chirurgie der Adipositas Version 2010. 2010; 12:
 39. Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, Schauer PR, Greenspan SL. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 1061-1065.
 40. Coleman KJ, Brookey J. Gender and Racial/Ethnic Background Predict Weight Loss after Roux-en-Y Gastric Bypass Independent of Health and Lifestyle Behaviors. *Obes Surg.* 2014;
 41. Cordey J. An introduction to selected chapters in bone biomechanics. *Injury.* 1999; 30 Suppl 1: A1-A6.
 42. Cordey J, Grutter R, Johner R. The mechanical strength of bones in torsion application to human tibiae. *Injury.* 2000; 31 Suppl 3: C68-C71.
 43. Coupaye M, Puchaux K, Bogard C et al. Nutritional consequences of adjustable gastric banding and gastric bypass: a 1-year prospective study. *Obes Surg.* 2009; 19: 56-65.
 44. D'Hondt M, Vanneste S, Pottel H, Devriendt D, Van Rooy F, Vansteenkiste F. Laparoscopic sleeve gastrectomy as a single-stage procedure for the treatment of morbid obesity and the resulting quality of life, resolution of comorbidities, food tolerance, and 6-year weight loss. *Surg Endosc.* 2011; 25: 2498-2504.
 45. Davidson MK, Lindsey JR, Davis JK. Requirements and selection of an animal model. *Isr J Med Sci.* 1987; 23: 551-555.
 46. De Oliveira DH, Figuera TM, Bianchet LC, Kulak CA, Kulak J. Androgens and bone. *Minerva Endocrinol.* 2012; 37: 305-314.
 47. Dincel VE, Sepici-Dincel A. The importance and the differences of bone morphogenetic proteins for osteoporotic hip fractures. *Acta Orthop Belg.* 2014; 80: 216-221.

48. Duque G, Rivas D, Li W et al. Age-related bone loss in the LOU/c rat model of healthy ageing. *Exp Gerontol.* 2009; 44: 183-189.
49. Favretti F, Cadiere GB, Segato G et al. Laparoscopic banding: selection and technique in 830 patients. *Obes Surg.* 2002; 12: 385-390.
50. Flancbaum L, Choban PS, Bradley LR, Burge JC. Changes in measured resting energy expenditure after Roux-en-Y gastric bypass for clinically severe obesity. *Surgery.* 1997; 122: 943-949.
51. Fleischer J, Stein EM, Bessler M et al. The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extent of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 3735-3740.
52. Flum DR, Belle SH, King WC et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2009; 361: 445-454.
53. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA.* 2003; 289: 187-193.
54. Fuchs T, Schmidmaier G, Hoffmann JE, Raschke M. Eine Maschine zur standardisierten torsionalen Testung von Kleintierknochen. *Der Unfallchirurg.* 2000;
55. Gadde KM. Current pharmacotherapy for obesity: extrapolation of clinical trials data to practice. *Expert Opin Pharmacother.* 2014; 15: 809-822.
56. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 694-701.
57. Gasteyerger C, Suter M, Gaillard RC, Giusti V. Nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity often cannot be prevented by standard multivitamin supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 1128-1133.
58. Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47 Suppl 4: iv9-i16.
59. Goldner WS, Stoner JA, Lyden E et al. Finding the optimal dose of vitamin D following Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, randomized pilot clinical trial. *Obes Surg.* 2009; 19: 173-179.
60. Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, Catalan V, Fruhbeck G. The bone-

- adipose axis in obesity and weight loss. *Obes Surg.* 2008; 18: 1134-1143.
61. Grinspoon SK, Baum HB, Kim V, Coggins C, Klibanski A. Decreased bone formation and increased mineral dissolution during acute fasting in young women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 3628-3633.
 62. Grutter R, Cordey J, Buhler M, Johner R, Regazzoni P. The epidemiology of diaphyseal fractures of the tibia. *Injury.* 2000; 31 Suppl 3: C64-C67.
 63. Grutter R, Cordey J, Wahl D, Koller B, Regazzoni P. A biomechanical enigma: why are tibial fractures not more frequent in the elderly? *Injury.* 2000; 31 Suppl 3: C72-C77.
 64. Hage MP, El-Hajj Fuleihan G. Bone and mineral metabolism in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *Osteoporos Int.* 2014; 25: 423-439.
 65. Hamann C, Picke AK, Campbell GM et al. Effects of Parathyroid Hormone on Bone Mass, Bone Strength, and Bone Regeneration in Male Rats with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinology.* 2014; en20131960.
 66. Han SM, Szarzanowicz TE, Ziv I. Effect of ovariectomy and calcium deficiency on the ultrasound velocity, mineral density and strength in the rat femur. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 1998; 13: 480-484.
 67. Haslam D. Obesity: a medical history. *Obes Rev.* 2007; 8 Suppl 1: 31-36.
 68. Hensel M. Kurvendiskussion. 2012:33.
 69. Higa KD, Boone KB, Ho T, Davies OG. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: technique and preliminary results of our first 400 patients. *Arch Surg.* 2000; 135: 1029-33; discussion 1033.
 70. Holecki M, Wiecek A. Relationship between body fat mass and bone metabolism. *Pol Arch Med Wewn.* 2010; 120: 361-367.
 71. Holzer G, von Skrbensky G, Holzer LA, Pichl W. Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength. *J Bone Miner Res.* 2009; 24: 468-474.
 72. Jelcic J. [Influence of obesity on fracture risk in osteoporosis]. *Lijec Vjesn.* 2010; 132: 298-302.
 73. John S, Hoegerl C. Nutritional deficiencies after gastric bypass surgery. *J Am Osteopath Assoc.* 2009; 109: 601-604.
 74. Johnson JM, Maher JW, Samuel I, Heitshusen D, Doherty C, Downs RW.

- Effects of gastric bypass procedures on bone mineral density, calcium, parathyroid hormone, and vitamin D. *J Gastrointest Surg.* 2005; 9: 1106-10; discussion 1110.
75. Jurimae J, Maestu J, Jurimae T. Bone turnover markers during pubertal development: relationships with growth factors and adipocytokines. *Med Sport Sci.* 2010; 55: 114-127.
 76. Jurowich C, Germer CT, Seyfried F, Thalheimer A. [Metabolic surgery]. *Chirurg.* 2012; 83: 583-598; quiz 599.
 77. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Strom O, Borgstrom F. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010; 21 Suppl 2: S407-S413.
 78. Kleinman NL, Melkonian A, Borden S, Rohrbacker N, Lynch WD, Gardner HH. The impact of morbid obesity and bariatric surgery on comorbid conditions: a comprehensive examination of comorbidities in an employed population. *J Occup Environ Med.* 2009; 51: 170-179.
 79. KREMEN AJ, LINNER JH, NELSON CH. An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. *Ann Surg.* 1954; 140: 439-448.
 80. Kurth AH, Wang C, Hayes WC, Shea M. The evaluation of a rat model for the analysis of densitometric and biomechanical properties of tumor-induced osteolysis. *J Orthop Res.* 2001; 19: 200-205.
 81. Kwon S, Wang B, Wong E, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD, Flum DR. The impact of accreditation on safety and cost of bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2013; 9: 617-622.
 82. Lalmohamed A, de Vries F, Bazelier MT et al. Risk of fracture after bariatric surgery in the United Kingdom: population based, retrospective cohort study. *BMJ.* 2012; 345: e5085.
 83. Larsson I, Berteus Forslund H, Lindroos AK et al. Body composition in the SOS (Swedish Obese Subjects) reference study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28: 1317-1324.
 84. Law MR, Wald NJ, Meade TW. Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture. *BMJ.* 1991; 303: 453-459.

85. Lee KE, Pelker RR. Effect of freezing on histologic and biomechanical failure patterns in the rabbit capital femoral growth plate. *J Orthop Res.* 1985; 3: 514-515.
86. Leib ES, Lenchik L, Bilezikian JP, Maricic MJ, Watts NB. Position statements of the International Society for Clinical Densitometry: methodology. *J Clin Densitom.* 2002; 5 Suppl: S5-10.
87. Lepola V, Vaananen K, Jalovaara P. The effect of immobilization on the torsional strength of the rat tibia. *Clin Orthop Relat Res.* 1993; 55-61.
88. Leslie WD, Majumdar SR. Treatment implications for men when switching from male to female bone mineral density reference data: the Manitoba Bone Density Program. *J Clin Densitom.* 2013; 16: 537-542.
89. Li JV, Ashrafian H, Bueter M et al. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk. *Gut.* 2011; 60: 1214-1223.
90. Li JV, Reshat R, Wu Q et al. Experimental bariatric surgery in rats generates a cytotoxic chemical environment in the gut contents. *Front Microbiol.* 2011; 2: 183.
91. Lind PM, Lind L, Larsson S, Orberg J. Torsional testing and peripheral quantitative computed tomography in rat humerus. *Bone.* 2001; 29: 265-270.
92. Lloyd JT, Alley DE, Hawkes WG, Hochberg MC, Waldstein SR, Orwig DL. Body mass index is positively associated with bone mineral density in US older adults. *Arch Osteoporos.* 2014; 9: 175.
93. Locatelli V, Bianchi VE. Effect of GH/IGF-1 on Bone Metabolism and Osteoporosis. *Int J Endocrinol.* 2014; 2014: 235060.
94. Magnus K, Heinrich M-SH. *Grundlagen der Technischen Mechanik.* Vieweg+Teubner Verlag; 2005:31.
95. Mahdy T, Atia S, Farid M, Adulatif A. Effect of Roux-en Y gastric bypass on bone metabolism in patients with morbid obesity: Mansoura experiences. *Obes Surg.* 2008; 18: 1526-1531.
96. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone Remodelling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995; 332: 305-311.

97. Mathes CM, Bueter M, Smith KR, Lutz TA, le Roux CW, Spector AC. Roux-en-Y gastric bypass in rats increases sucrose taste-related motivated behavior independent of pharmacological GLP-1-receptor modulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012; 302: R751-R767.
98. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity (Silver Spring).* 2009; 17 Suppl 1: S1-70, v.
99. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract.* 2013; 19: 337-372.
100. Merali Z, Graitson S, Mackay JC, Kent P. Stress and eating: a dual role for bombesin-like peptides. *Front Neurosci.* 2013; 7: 193.
101. Migliaccio S, Greco EA, Fornari R, Donini LM, Lenzi A. Is obesity in women protective against osteoporosis? *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011; 4: 273-282.
102. Miller AD, Smith KM. Medication and nutrient administration considerations after bariatric surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2006; 63: 1852-1857.
103. Mitchner NA, Harris ST. Current and emerging therapies for osteoporosis. *J Fam Pract.* 2009; 58: S45-S49.
104. Miyasaka Y, Sakurai M, Yokobori ATJ, Kuroda S, Ohyama M. Bending and torsion fractures in long bones (a mechanical and radiologic assessment of clinical cases). *Biomed Mater Eng.* 1991; 1: 3-10.
105. Nakamura KM, Haglind EG, Clowes JA et al. Fracture risk following bariatric surgery: a population-based study. *Osteoporos Int.* 2014; 25: 151-158.
106. New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA, Reid DM. Nutritional influences on

- bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65: 1831-1839.
107. Ng M, Fleming T, Robinson M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;
108. NIH. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998; 6 Suppl 2: 51S-209S.
109. Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H et al. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004). *J Bone Miner Metab.* 2005; 23: 97-104.
110. O'Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, Dinicolantonio JJ, Lavie CJ. Alcohol and Cardiovascular Health: The Dose Makes the Poison.or the Remedy. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89: 382-393.
111. Oster G, Thompson D, Edelsberg J, Bird AP, Colditz GA. Lifetime health and economic benefits of weight loss among obese persons. *Am J Public Health.* 1999; 89: 1536-1542.
112. Osto M, Abegg K, Bueter M, le Roux CW, Cani PD, Lutz TA. Roux-en-Y gastric bypass surgery in rats alters gut microbiota profile along the intestine. *Physiol Behav.* 2013; 119: 92-96.
113. Pacifici R, Brown C, Puscheck E et al. Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991; 88: 5134-5138.
114. Pearson's Comparison of values of Pearson's And Spearman's Correlation Coefficients. 2007
115. Perugini RA, Mason R, Czerniach DR et al. Predictors of complication and suboptimal weight loss after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a series of 188 patients. *Arch Surg.* 2003; 138: 541-5; discussion 545.
116. Pietschmann P, Woloszczuk W, Pietschmann H. Increased serum osteocalcin levels in elderly females with vitamin D deficiency. *Exp Clin Endocrinol.* 1990; 95: 275-278.

117. Printen KJ, Blommers TJ, Scott D. The morbidly obese diabetic and gastric bypass. *Am Surg.* 1979; 45: 491-494.
118. Puzziferri N, Roshek TB, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA.* 2014; 312: 934-942.
119. Radasch RM. Biomechanics of bone and fractures. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1999; 29: 1045-82, v.
120. Rao RS, Rao V, Kini S. Animal models in bariatric surgery--a review of the surgical techniques and postsurgical physiology. *Obes Surg.* 2010; 20: 1293-1305.
121. Reginster JY, Janssen C, Deroisy R, Zegels B, Albert A, Franchimont P. Bone mineral density of the spine and the hip measured with dual energy X-ray absorptiometry: normal range and fracture threshold for western European (Belgian) postmenopausal females. *Clin Rheumatol.* 1995; 14: 68-75.
122. Reid IR. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys.* 2010; 503: 20-27.
123. Ricci TA, Heymsfield SB, Pierson RNJ, Stahl T, Chowdhury HA, Shapses SA. Moderate energy restriction increases bone resorption in obese postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73: 347-352.
124. Roach HI, Shearer JR, Archer C. The choice of an experimental model. A guide for research workers. *J Bone Joint Surg Br.* 1989; 71: 549-553.
125. Rubino F. From bariatric to metabolic surgery: definition of a new discipline and implications for clinical practice. *Curr Atheroscler Rep.* 2013; 15: 369.
126. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg.* 2004; 240: 236-242.
127. Runkel N, Colombo-Benkmann M, Huttl TP et al. Evidence-based German guidelines for surgery for obesity. *Int J Colorectal Dis.* 2011; 26: 397-404.
128. Salinas A, Santiago E, Yeguez J, Antor M, Salinas. Silastic ring vertical gastric bypass: evolution of an open surgical technique, and review of 1,588 cases. *Obes Surg.* 2005; 15: 1403-1407.
129. Sassi F, Obesity and the economics of prevention: fit not fat. OECD

Publishing; 2010

130. Sauerland S, Angrisani L, Belachew M et al. Obesity surgery: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc.* 2005; 19: 200-221.
131. Scheid H, Schwarz W. *Elemente der Geometrie.* Springer Spektrum; 2007
132. Schigt A, Gerdes VE, Cense HA et al. Bariatric surgery is an effective treatment for morbid obesity. *Neth J Med.* 2013; 71: 4-9.
133. Schiller C, Gruber R, Redlich K et al. 17Beta-estradiol antagonizes effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on interleukin-6 production and osteoclast-like cell formation in mouse bone marrow primary cultures. *Endocrinology.* 1997; 138: 4567-4571.
134. Schmidmaier G, Wildemann B, Ostapowicz D et al. Long-term effects of local growth factor (IGF-I and TGF-beta 1) treatment on fracture healing. A safety study for using growth factors. *J Orthop Res.* 2004; 22: 514-519.
135. Schwarz PD. Biomechanics of fractures and fracture fixation. *Semin Vet Med Surg (Small Anim).* 1991; 6: 3-15.
136. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini GB, Papadia FS, Adami GF. Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome: a long-term follow-up study. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2406-2411.
137. Sehmisch S, Dullin C, Zaroban A et al. The use of flat panel volumetric computed tomography (fpVCT) in osteoporosis research. *Acad Radiol.* 2009; 16: 394-400.
138. Sendi P, Brunotte R, Potoczna N, Branson R, Horber FF. Health-related quality of life in patients with class II and class III obesity. *Obes Surg.* 2005; 15: 1070-1076.
139. Shah M, Simha V, Garg A. Review: long-term impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities, and nutritional status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4223-4231.
140. Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality: Complete samples. *Biometrika* 52 591–611. *Mathematical Reviews (MathSciNet): MR205384 Zentralblatt MATH.* 1965; 134:

141. Sharir A, Barak MM, Shahar R. Whole bone mechanics and mechanical testing. *Vet J.* 2008; 177: 8-17.
142. Shin AC, Zheng H, Townsend RL, Sigalet DL, Berthoud HR. Meal-induced hormone responses in a rat model of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Endocrinology.* 2010; 151: 1588-1597.
143. Sinha N, Shieh A, Stein EM et al. Increased PTH and 1.25(OH)(2)D levels associated with increased markers of bone turnover following bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring).* 2011; 19: 2388-2393.
144. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007; 357: 741-752.
145. Smirnov N. Table for estimating the goodness of fit of empirical distributions. *The Annals of Mathematical Statistics.* 1948; 279-281.
146. Smith EL, Gilligan C. Mechanical forces and bone. *Bone Miner Res.* 1989; 6: 139-173.
147. Snow M, Thompson G, Turner PG. A mechanical comparison of the locking compression plate (LCP) and the low contact-dynamic compression plate (DCP) in an osteoporotic bone model. *J Orthop Trauma.* 2008; 22: 121-125.
148. Soleymani T, Tejavaniya S, Morgan S. Obesity, bariatric surgery, and bone. *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23: 396-405.
149. St-Arnaud R. The direct role of vitamin D on bone homeostasis. *Arch Biochem Biophys.* 2008; 473: 225-230.
150. Steinemann DC, Bueter M, Schiesser M, Amygdalos I, Clavien PA, Nocito A. Management of anastomotic ulcers after Roux-en-Y gastric bypass: results of an international survey. *Obes Surg.* 2014; 24: 741-746.
151. Stemmer K, Bielohuby M, Grayson BE et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery but not vertical sleeve gastrectomy decreases bone mass in male rats. *Endocrinology.* 2013; 154: 2015-2024.
152. Sugerman HJ, Felton III WL, Sismanis A, Kellum JM, DeMaria EJ, Sugerman EL. Gastric surgery for pseudotumor cerebri associated with severe obesity. *Annals of surgery.* 1999; 229: 634.
153. Suzuki S, Ramos EJ, Goncalves CG, Chen C, Meguid MM. Changes in GI

- hormones and their effect on gastric emptying and transit times after Roux-en-Y gastric bypass in rat model. *Surgery*. 2005; 138: 283-290.
154. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 2011; 378: 804-814.
155. Tucker KL, Hannan MT, Kiel DP. The acid-base hypothesis: diet and bone in the Framingham Osteoporosis Study. *Eur J Nutr*. 2001; 40: 231-237.
156. Turner CH, Burr DB. Basic biomechanical measurements of bone: a tutorial. *Bone*. 1993; 14: 595-608.
157. Turner CH. Homeostatic control of bone structure: an application of feedback theory. *Bone*. 1991; 12: 203-217.
158. Urgently needed: a framework convention for obesity control. *Lancet*. 2011; 378: 741.
159. Valderas JP, Velasco S, Solari S et al. Increase of bone resorption and the parathyroid hormone in postmenopausal women in the long-term after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2009; 19: 1132-1138.
160. van der Lugt JC, Suarez DR, van der Steenhoven TJ, Nelissen RG. Minor influence of humeral component size on torsional stiffness of the Souter-Strathclyde total elbow prosthesis. *Int Orthop*. 2010; 34: 1213-1218.
161. Van Loan MD, Mayclin PL. Body composition assessment: dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) compared to reference methods. *Eur J Clin Nutr*. 1992; 46: 125-130.
162. Vilarrasa N, San Jose P, Garcia I et al. Evaluation of bone mineral density loss in morbidly obese women after gastric bypass: 3-year follow-up. *Obes Surg*. 2011; 21: 465-472.
163. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009; 373: 1083-1096.
164. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994; 843: 1-129.
165. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a

- WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894: i-xii, 1.
166. WHO. The challenge of obesity - quick statistics, Website:
<http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/obesity>, Stand Juli 2014
167. WHO. WHO Global Infobase. Website:
<https://apps.who.int/infobase/>, Stand Juli 2014
168. Wittgrove AC, Clark GW. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y- 500 patients: technique and results, with 3-60 month follow-up. *Obes Surg.* 2000; 10: 233-239.
169. Organization WH. Die Herausforderung Adipositas und Strategien zu ihrer Bekämpfung in der Europäischen Region der WHO [The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response]. Europäische Ministerkonferenz der WHO zur Bekämpfung der Adipositas Ernährung und Bewegung für die Gesundheit, Istanbul, 15.-17. November 2006. World Health Organization, Copenhagen. 2006;
170. Wucher H, Ciangura C, Poitou C, Czernichow S. Effects of weight loss on bone status after bariatric surgery: association between adipokines and bone markers. *Obes Surg.* 2008; 18: 58-65.
171. Yassir S, Chopra R, Roush G. Clinical correlates of obesity in an inner-city adult medicine clinic. *Conn Med.* 2013; 77: 219-222.
172. Yu EW, Bouxsein ML, Roy AE et al. Bone Loss After Bariatric Surgery: Discordant Results Between DXA and QCT Bone Density. *J Bone Miner Res.* 2014; 29: 542-550.
173. Yu EW, Thomas BJ, Brown JK, Finkelstein JS. Simulated increases in body fat and errors in bone mineral density measurements by DXA and QCT. *J Bone Miner Res.* 2012; 27: 119-124.
174. Zheng H, Shin AC, Lenard NR et al. Meal patterns, satiety, and food choice in a rat model of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009; 297: R1273-R1282.

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Entwicklung der Adipositasprävalenz von 2002 - 2010 weltweit	4
Abb. 2: Postoperative Anatomie nach proximalem Roux en Y Magenbypass (RYGB)	12
Abb. 3: schematische Darstellung einer Belastungs-Deformationskurve	23
Abb. 4: Übersicht über die beteiligten Projektpartner	26
Abb. 5: schematische Darstellung der abdominalen Rattenanatomie nach RYGB-Anlage	28
Abb. 6: Fotografische (links) und röntgenologische (rechts) Abbildung einer Rattentibia	29
Abb. 7: Fotografische (links) und röntgenologische (rechts) Abbildung eines Rattenfemur	29
Abb. 8: Materialprüfmaschine vom Typ „Z020“	30
Abb. 9: Schematische Darstellung der Materialprüfmaschine mit PC-Verbindung	30
Abb. 10: Schematische Darstellung der Torsionsvorrichtung	31
Abb. 11: Anmischung des Palacos [®] -Knochenzementes.....	32
Abb. 12: Schematische Darstellung des Torsionsaufbaus.....	33
Abb. 13: Exemplarische Darstellung eines getesteten Femur im Kraft-Weg-Diagramm	35
Abb. 14: Schematische Darstellung der Brucherzeugung	36
Abb. 15: AO-Klassifikation der Schaftfrakturen	37
Abb. 16: Exemplarische Darstellung eines Drehmoment-Winkeländerungs-diagramms	39
Abb. 17: Gesamtknochendichte der Testknochen in Schaftmitte im Vergleich	42
Abb. 18: Aufgewendete maximale Drehmomente für Torsionsbrüche	43
Abb. 19: Mittelwerte und Standardabweichung der torsionalen Steifigkeit der Testknochen	44
Abb. 20: Korrelation zwischen total BMD und maximal toleriertem Drehmoment	46

6.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einteilung der Adipositas-Schweregrade nach WHO	3
Tab. 2: Übersicht der gängigsten rein restriktiven Verfahren aus der Adipositaschirurgie	10
Tab. 3: Korrelationskoeffizienten des Knochenstatus mit den Torsionsparametern.....	45
Tab. 4: Einteilung der Knochendichte nach WHO	57

6.4 Abkürzungsverzeichnis

BMD	Knochenmineralsalzgehalt (bone mineral density)
BMI	Körpermassenindex (body mass index)
CT	Computertomographie
DM2	Diabetes mellitus Typ II
DXA	Dual-Röntgen Absorptiometrie
GIP	Glukose-abhängiges insulinotropes Polypeptid
GLP-1	Glukagon-ähnliches Peptid 1
KHK	Koronare Herzkrankheit
OPG	Osteoprotegerin
pqCT	periphere quantitative Computertomographie
PYY	Peptid Tyrosyl-Tyrosin
qCT	quantitative Computertomographie
qμCT	quantitative Mikrocomputertomographie
RYGB	Roux-en-Y-Magenbypass
Total BMD	Gesamtknochendichte
WHO	World Health Organization

Einheiten

cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
kg	Kilogramm
m	Meter
mg	Milligramm
mm	Millimeter
N	Newton
Nmm	Newtonmillimeter

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt

Herrn Prof. Dr. med. R. Meffert für die Möglichkeit, die Arbeit in der Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische- und Wiederherstellungschirurgie der Universität Würzburg durchzuführen.

meinem Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Sönke Frey, der diese Studie ins Leben rief und mir bei der Durchführung der Arbeit sehr viel Vertrauen entgegenbrachte. Besonders danke ich ihm für die hilfreiche und konstruktive Kritik und das unmittelbare Korrekturlesen.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Marco Büter, Universitätsspital Zürich, der als Kooperationspartner großen Anteil am Gelingen der Arbeit hatte und mir wichtige und unverzügliche Ratschläge gab.

Frau Dr. med. S. Hölscher-Doht, für die Einweisung in die Bedienung der Prüfmaschine für die biomechanischen Untersuchungen.

Frau Müller und Frau Chodnevskaja für die Hilfe bei der praktischen Durchführung im Labor.

Frau Annika Habermann von der studentisch Statistischen Beratung für die Unterstützung bei der Auswahl der statistischen Testverfahren.

meinem ehemaligen Kommilitonen und guten Freund Mathias Lutz für seine großzügige Hilfsbereitschaft sowie seine unzähligen wertvollen Tipps. Er hat mich in der Zeit der Erstellung dieser Arbeit nach allen Möglichkeiten hervorragend unterstützt und war mir eine unersetzlich große Hilfe.

meinen Eltern, die mir während der Anfertigung der Dissertation immer unterstützend zur Seite standen und mich stets ermutigt haben. Ohne sie wäre die Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.