

**Aus der Arbeitsgruppe für Endokrinologie
(Prof. Dr. med. W. Wuttke)**

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

*Beeinflussung der Knochenparameter und der Knochendefektheilung
des osteoporotischen Knochens am Modell
der orchidektomierten Ratte
durch Vibrationstherapie
in Kombination mit Dihydrotestosteron und Östradiol*

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Sebastian Papenberg
aus
Northeim

Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Wuttke

II. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. F. J. Kramer

III. Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. nat. P. Virsik-Köpp

Tag der mündlichen Prüfung: 07. November 2011

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen

| | |
|---|-----------|
| I. Einleitung..... | 1 |
| I.1. Allgemeine Grundlagen des Knochenbaus..... | 1 |
| I.1.1. Knochengewebe | 1 |
| I.1.2. Makroskopische Knochenstruktur | 2 |
| I.1.3. Histologische Knochenstruktur | 3 |
| I.1.4. Knochenzelltypen | 5 |
| I.1.5. Frakturheilung und Knochenumbau | 7 |
| I.2. Osteoporose..... | 8 |
| I.2.1. Allgemeine Definition | 8 |
| I.2.2. Behandlung der Osteoporose | 9 |
| I.2.3. Vibrationstherapie | 10 |
| I.3. Sexualhormone und Knochenstoffwechsel..... | 11 |
| I.3.1. Testosteron und Dihydrotestosteron | 11 |
| I.3.2. Östrogene | 12 |
| I.4. Die Ratte als Tiermodell zur Erforschung des Knochenhaushaltes bei Osteoporose..... | 13 |
| I.5. Fragestellung..... | 14 |
| II. Material und Methoden..... | 15 |
| II.1. Versuchstiere..... | 15 |
| II.2. Versuchsablauf..... | 15 |
| II.3. Quantitative Computertomographie..... | 17 |
| II.3.1. Messprinzip..... | 17 |
| II.3.2. Messvorgang..... | 18 |
| II.4. Orchidektomie..... | 19 |
| II.5. Durchführung der Vibrationstherapie..... | 19 |
| II.6. Trepanation..... | 21 |
| II.7. Gruppeneinteilung und Testsubstanzen..... | 22 |
| II.8. Statistische Auswertung..... | 22 |

| | |
|---|-----------|
| III. Ergebnisse..... | 23 |
| III.1. Futteraufnahme..... | 23 |
| III.2. Körpergewicht..... | 25 |
| III.3. Gewicht der Prostata..... | 27 |
| III.4. Ergebnisse der Messung der Knochenparameter der Metaphyse der Tibia vier Wochen nach Orx..... | 28 |
| III.4.1. Spongiosadichte in der Metaphyse der Tibia..... | 28 |
| III.4.2. Kortikalisdichte in der Metaphyse der Tibia..... | 30 |
| III.4.3. Gesamtquerschnittsfläche der Metaphyse der Tibia | 32 |
| III.4.4. Spongiosaquerschnittsfläche in der Metaphyse der Tibia | 34 |
| III.4.5. Kortikaliskuerschnittsfläche in der Metaphyse der Tibia | 36 |
| III.4.6. Periostaler Umfang der Metaphyse der Tibia | 37 |
| III.4.7. Endostaler Umfang der Metaphyse der Tibia..... | 38 |
| III.4.8. Polares Widerstandsmoment..... | 39 |
| III.5. Ergebnisse der Messung der Muskel- und Fettanteile im Bereich der Metaphyse und der Diaphyse der Tibia vier Wochen nach Orx..... | 41 |
| III.5.1. Metaphysäre Querschnittsfläche der Muskelmasse und prozentualer Anteil an der Gesamtfläche..... | 41 |
| III.5.2. Diaphysäre Querschnittsfläche der Muskelmasse und prozentualer Anteil an der Gesamtfläche..... | 43 |
| III.5.3. Metaphysäre Querschnittsfläche des paratibialen Fettes und prozentualer Anteil an der Gesamtfläche..... | 44 |
| III.5.4. Diaphysäre Querschnittsfläche des paratibialen Fettes und prozentualer Anteil an der Gesamtfläche..... | 46 |
| III.6. Ergebnisse der Messung der Knochenparameter in der Metaphyse der Tibia in den einzelnen Obduktionsgruppen nach Trepanation (Trep) und Futtertausch..... | 48 |
| III.6.1. Spongiosadichte in der Metaphyse der Tibia..... | 49 |
| III.6.2. Kortikalisdichte in der Metaphyse der Tibia | 51 |
| III.6.3. Gesamtquerschnittsfläche im Bereich der metaphysären Tibia..... | 53 |
| III.6.4. Spongiosaquerschnittsfläche in der Metaphyse der Tibia | 55 |
| III.6.5. Kortikaliskuerschnittsfläche in der Metaphyse der Tibia | 57 |
| III.6.6. Periostaler Umfang der Metaphyse der Tibia | 58 |
| III.6.7. Endostaler Umfang der Metaphyse der Tibia | 59 |
| III.6.8. Polares Widerstandsmoment..... | 60 |
| III.7. Ergebnisse der Messung der Muskel- und Fettanteile im Bereich der Metaphyse und der Diapyse der Tibia nach Trep und Futtertausch..... | 61 |
| III.7.1. Metaphysäre Querschnittsfläche der Muskelmasse und prozentualer Anteil an der Gesamtfläche..... | 62 |

| | |
|--|-----------|
| III.7.2. Diaphysäre Querschnittsfläche der Muskelmasse und prozentualer Anteil an der Gesamtfläche..... | 64 |
| III.7.3. Metaphysäre Querschnittsfläche des paratibialen Fettes und prozentualer Anteil an der Gesamtfläche..... | 66 |
| III.7.4. Diaphysäre Querschnittsfläche des paratibialen Fettes und prozentualer Anteil an der Gesamtfläche..... | 68 |
| III.8. Tibiallänge..... | 70 |
| III.9. Verhalten der Tiere während der Vibrationstherapie..... | 71 |
| IV. Diskussion..... | 72 |
| IV.1. Versuchsdurchführung und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen..... | 72 |
| IV.2. Diskussion der Ergebnisse der Messungen der Knochenparameter vier Wochen nach Orx..... | 74 |
| IV.3. Diskussion der Ergebnisse der Messungen der Knochenparameter nach Trep und Futtertausch..... | 76 |
| IV.4. Diskussion der Ergebnisse der Messungen der Muskel- und Fettanteile vier Wochen nach Orx..... | 79 |
| IV.5. Diskussion der Ergebnisse der Messungen der Muskel- und Fettanteile nach Trep und Futtertausch..... | 81 |
| V. Zusammenfassung..... | 83 |
| VI. Literaturverzeichnis..... | 85 |
| VII. Anhang..... | 92 |

Abkürzungen

| | |
|-----------------|---|
| Abb. | Abbildung |
| CO ₂ | Kohlendioxid |
| CSF | Colony Stimulating Factor |
| CT | Computertomograph |
| DBD | DNS-bindende Domäne |
| DHT | Dihydrotestosteron |
| DXA | Doppelröntgen-Absorptiometrie |
| E ₂ | Östradiol |
| E2 | Östradiolbenzoat |
| ER | Östrogenrezeptor |
| HBD | Hormon-bindende Domäne |
| Hz | Hertz |
| IL | Interleukin |
| kDA | Kilodalton |
| KG | Körpergewicht |
| n | Anzahl |
| O ₂ | Sauerstoff |
| Orx; orx | Orchidektomie; orchidektomiert |
| Ovx; ovx | Ovariectomie; ovariectomiert |
| pQCT | periphere quantitative Computertomographie |
| praeorx | vor der Orchidektomie, intakt |
| SD-Ratten | Sprague-Dawley-Ratten |
| SEM | standard error of the means, Standardfehler |
| sf | sojafrei |
| SHBG | Sexhormon-bindendes Globulin |
| Tab. | Tabelle |
| TGF | Transforming Growth Factor |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| Trep | Trepanation |
| UMG | Universitätsmedizin Göttingen |
| V | Vibration |
| WBV | Whole-body-vibration, Ganzkörpervibration |
| ZTE | Zentrale Tierexperimentelle Einrichtung |

I. Einleitung

In den letzten 100 Jahren hat sich die Lebenserwartung der Menschen in den westlichen Industrienationen nahezu verdoppelt. Der Höhepunkt dieser Entwicklung ist auch zum heutigen Zeitpunkt noch nicht erreicht. Allerdings führt diese Entfaltung auch zu einer erhöhten Inzidenz von chronischen Krankheiten, wie zum Beispiel Diabetes mellitus, chronischen Herzerkrankungen oder natürlichen Hormondefiziten im Organismus (Christensen et al. 2009), wie der Menopause bei Frauen bzw. der Andropause bei Männern (Asthana et al. 2004). Alle diese chronischen Erkrankungen oder Mangelzustände können primär oder sekundär eine Osteoporose verursachen.

Die Osteoporose zeichnet sich durch eine verminderte Knochenmasse und eine Zerstörung der Mikroarchitektur des Skelettsystems aus. Hieraus resultieren eine erhöhte Instabilität, ein damit größeres Frakturrisiko der Knochen, sowie eine schlechtere Frakturheilung (Stock et al. 2004). Lange galt diese Erkrankung als Krankheit der älteren Frau. In den letzten Jahren hat sich jedoch immer mehr gezeigt, dass auch ältere Männer aufgrund eines osteoporotischen Knochenbildes behandelt werden müssen (Khosla 2010b). Die Prävalenz für Osteoporose bei Männern ist aufgrund der größeren Knochenmasse, sowie der kürzeren Lebenserwartung, kleiner als bei Frauen. Die Folgen für das Gesundheitssystem sind jedoch nicht zu unterschätzen. Nach einer Knochendichtemessung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind zum Beispiel zwei Millionen Männer in den USA von der Osteoporose betroffen. 30 % der Hüftfrakturen weltweit treten bei Männern auf, welche mit einer höheren Morbidität und Mortalität als bei Frauen verknüpft sind (Khosla 2010b; Seeman 2001). In den USA entstehen durch osteoporotische Frakturen Kosten in Höhe von 20 Milliarden Dollar, wovon 20 % für die Behandlung von Männern aufgebracht werden müssen (Gennari und Seeman 2001).

I. 1. Allgemeine Grundlagen des Knochenaufbaus

I. 1. 1. Knochengewebe

Knochengewebe ist ein im Hinblick auf Stütz- und Skelettfunktion spezialisiertes Bindegewebe. Seine besonderen Eigenschaften beruhen auf der Zusammensetzung der Knochenmatrix, in der Kalziumsalze eingelagert werden. Dadurch besitzt es auch metabolische Funktion, unter anderem als Kalziumspeicher, aber auch Magnesium-, Phosphor-, Natrium- und andere Ionen werden hier eingelagert.

Knochen besitzt eine ausgesprochen hohe Zug- und Druckfestigkeit, sowie eine gewisse Elastizität, bei gleichzeitiger Leichtbauweise. Als dynamisches Material, sowie metabolisches Organ, mit hohem Stoffumsatz und kräftiger Durchblutung besitzt der gesunde Knochen eine hohe Heilungsrate bei Verletzungen, wie z.B. Frakturen. Bei geringer Bewegung oder gar Immobilität atrophiert das Gewebe jedoch relativ schnell. So kann die Knochendichte in der proximalen Tibia des Menschen bei fünfwöchiger Bettruhe um 3-5% abnehmen (Berg et al. 2007).

Knochen besteht aus zwei, eng miteinander verbundenen Phasen: einer festen, mineralischen Phase, sowie einer organischen Matrix, die zu etwa 90% aus Kollagenfasern vom Typ I besteht. Die Knochenmatrix besteht zu ca. 35% aus organischem Material (vor allem Kollagenfasern, Knochenproteinen und Proteoglykanen) und zu 65% aus anorganischen Salzen. Hierbei handelt es sich zu einem großen Teil um Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$), die nadelförmige, ca. 40nm lange und 1,5 bis 3nm dicke, kristalline Ablagerungsform des Kalziumphosphats. Die Hydroxylgruppe des Apatits ist durch ein Fluoridion ersetzt, welches seine Stabilität noch mehr erhöht.

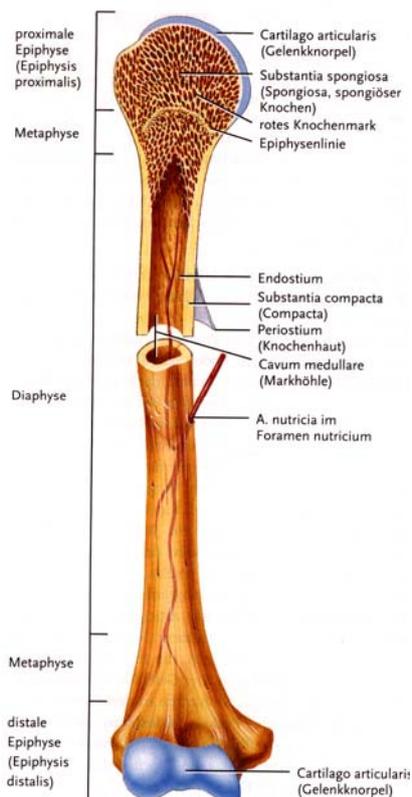


Abb. I.1: Makroskopischer Knochenaufbau des langen Röhrenknochens am Beispiel des menschlichen Femur (Dank (2006), S.210)

I. 1. 2. Makroskopische Knochenstruktur

Mit bloßem Auge lassen sich zwei makroskopische Strukturen des Knochengewebes unterscheiden, deren Übergänge fließend ineinander übergehen:

- Kompakter Knochen und
- Spongiöser Knochen.

Kompakter Knochen (Substantia corticalis oder compacta) ist als feste, solide Masse in der Peripherie der Skelettknochen zu finden.

Spongiöser Knochen (Substantia spongiosa) befindet sich als dreidimensionales System feiner,

sich verzweigender Knochenbälkchen, den Trabekeln, im Inneren des Knochens. Die Ausrichtung der Trabekel erfolgt parallel zur größten

Druck- und Biegebeanspruchung. Hierbei wird hohe mechanische Robustheit mit äußerst

sparsamem Materialverbrauch kombiniert. Zwischen den Bälkchen befindet sich Raum für das hämatopoetische System oder Fettgewebe. Betrachtet man lange Röhrenknochen in ihrer gesamten Länge, werden die beiden Enden, die am Aufbau der angrenzenden Gelenke beteiligt sind, als Epiphysen bezeichnet. Der lange Schaft, das Mittelstück des Knochens, wird Diaphyse genannt. Zwischen diesen beiden Strukturen befindet sich die Metaphyse, mit der Epiphysenfuge.

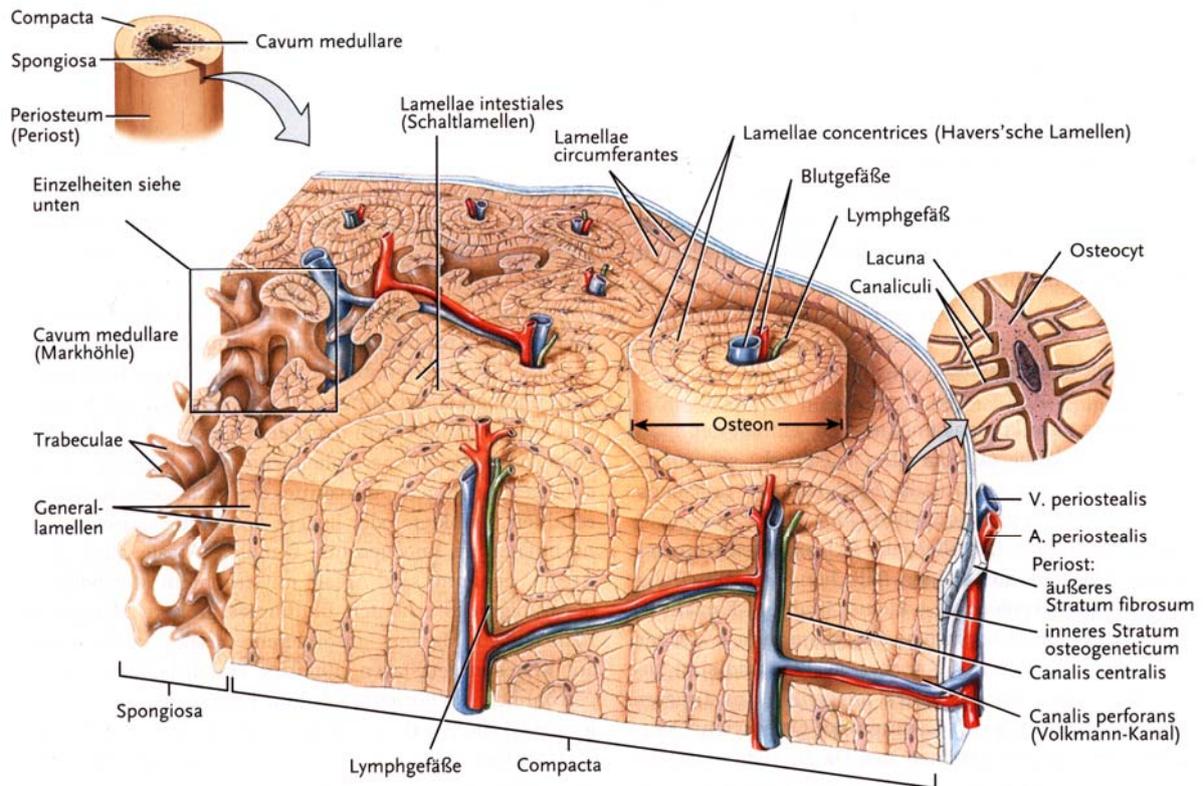
I. 1. 3. Histologische Knochenstruktur

In der Kompakta, sowie der Spongiosa ist der histologische Aufbau des ausgereiften Knochengewebes nahezu gleich. Man spricht hier von Lamellenknochen.

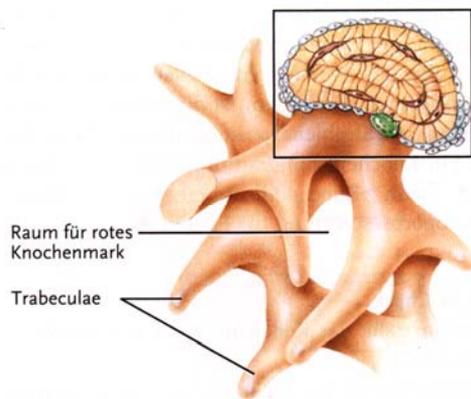
Baueinheiten des reifen Gewebes sind 3-7µm dicke Knochenlamellen, die vor allem im Bereich der Kompakta feine Röhrensysteme aufbauen, sogenannte Osteone. Die miteinander verbundenen Lamellen bestehen aus verkalkter Matrix, in der linsenförmige Lakunen ausgespart sind, in denen sich die Knochenzellen, Osteozyten, befinden. Die Lakunen stehen über kleine Kanälchen im Knochen untereinander in Kontakt. Diese Kanäle sind mit extrazellulärer Flüssigkeit gefüllt, sowie mit Fortsätzen der Osteozyten, die über Nexus in Kontakt stehen. Dadurch ist eine Versorgung der Knochenzellen mit Sauerstoff und Nährstoffen gesichert, da eine Diffusion durch die Verkalkung der Knochenmatrix nicht mehr möglich ist. Über die extrazelluläre Flüssigkeit findet außerdem eine Kraftübertragung bei Zug- und Druckbelastungen auf die Mechanorezeptoren auf der Zellmembran der Osteozyten und -blasten statt. Die dadurch induzierte Signalkaskade erlaubt den Knochenzellen so, durch Aufbau, sowie Abbau von Knochenmasse auf die unterschiedlichen Belastungen des Knochens reagieren zu können (Duncan und Turner 1995).

Die Mehrheit der Lamellen ist konzentrisch um längs verlaufende Gefäße angeordnet, die hier zylindrische Baueinheiten bilden, sog. Osteone. Die Osteone haben einen Durchmesser von 100-400µm und können mehrere Zentimeter lang werden. Die Zahl der Lamellen pro Osteon schwankt zwischen vier und 20. Die Lamellen der Osteone werden auch Speziallamellen genannt. Die Grenzen der Osteone und interstitiellen Systeme sind scharf getrennt, durch sog. Zementlinien. An ihrer äußeren und inneren Oberfläche sind kompakte Knochenpartien durch Lamellen gekennzeichnet, die das ganze Knochenelement nach außen hin umgeben, bzw. die Markhöhle innen auskleiden. Sie werden äußere und innere Generallamelle genannt.

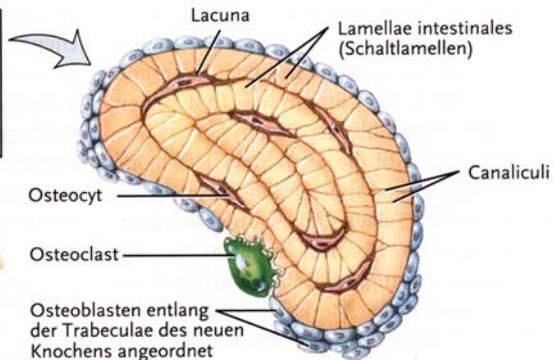
Die Trabekel der Spongiosa sind aus gefäßlosem Lamellenknochen aufgebaut, welcher hier unregelmäßig gestaltete Lamellen bildet.



(a) Osteone (Havers-Systeme) im kompakten, Trabeculae im spongiösen Knochen



(b) vergrößerter Ausschnitt mit spongiösen Knochenbälkchen



(c) Detail eines Knochenbälkchens

Abb. I.2: Mikroskopischer Aufbau des kompakten und spongiösen Knochens beim Menschen (Somerville (2006), S.213)

I. 1. 4. Knochenzelltypen

Man unterscheidet vier verschiedene Arten von Knochenzellen (Tortora und Derrickson (2006)):

- **Osteoprogenitorzellen**
- **Osteoblasten**
- **Osteozyten**
- **Osteoklasten.**

Osteoprogenitorzellen differenzieren sich ständig aus mesenchymalen Stammzellen und entwickeln sich zu Osteoblasten weiter. Auch beim Erwachsenen kommen diese Zellen noch vor und sind besonders im Endost und Periost lokalisiert. Bei Frakturen können sie reaktiviert werden und teilen sich.

Osteoblasten stellen die Knochenmatrix im wachsenden und ausgereiften Knochen her. Ihr längster Durchmesser beträgt 20 – 30µm. Bei aktivem Wachstum liegen sie in epithelähnlicher Anordnung auf der Matrixoberfläche. Sie besitzen eine Reihe von Rezeptoren für Hormone, Zytokine und Vitamine, aber auch Mechanorezeptoren. Die initial von diesem Zelltyp gebildete, proteoglykanhaltige Matrix ist noch nicht verkalkt und wird Osteoid genannt. Erst durch eine spätere Einlagerung von Kalksalzen erhält die Interzellulärsubstanz ihre charakteristische Härte. Auch beim Knochenabbau spielen die einkernigen Osteoblasten eine Rolle, indem sie den schmalen Osteoidsaum, der stets an der Oberfläche der Matrix erhalten bleibt, abbauen können. So ermöglichen sie den Osteoklasten einen Weg zur verkalkten Knochenmatrix.

Osteozyten entstehen aus Osteoblasten, nachdem diese vollständig in die Knochengrundsubstanz „eingemauert“ sind. Die Zellen nehmen eine längliche, abgeplattete Form an. Sie unterhalten den täglichen Metabolismus des Knochens, in Form von Nährstoffaustausch mit dem Blut. Eine Weitergabe von Nährstoffen an andere Osteozyten ist ihnen über viele Zellfortsätze mithilfe der Ausbildung von zahlreichen Nexus möglich. Genau wie die Osteoblasten besitzen die Osteozyten keine Möglichkeit zur Zellteilung.

Osteoklasten sind große Zellen mit bis zu 100 Kernen und einer Größe von ca. 150µm. Sie entstehen aus Vorläuferzellen im Knochenmark, welche den Vorläuferzellen von Monozyten und Makrophagen ähneln. Ihre Differenzierung in Richtung Osteoklast wird u. a. von Vitamin D beeinflusst. Sie liegen in flachen Höhlungen, den Howship-Lakunen, der

Knochenoberfläche an. Die Zellmembran der Osteoklasten bildet an den Stellen, wo sie der Knochenmatrix anliegt, eine große Anzahl dicht aneinanderliegender Falten. Dieser Saum verändert ständig seine Gestalt und bewegt sich aktiv. In seiner Nähe befinden sich sehr viele Mitochondrien und Lysosomen. Die Anheftung der Osteoklasten erfolgt über ein besonderes Integrin. So entsteht ein räumlich, aber auch funktionell abgeschlossener Raum zwischen dem Osteoklasten und der Knochenmatrix. Die Resorption erfolgt über eine Sekretion von H^+ -Ionen, die eine Auflösung der Kalziumsalze zur Folge haben, aber gleichzeitig auch ein saures Milieu für Hydrolasen schaffen. Diese sauren Hydrolasen bauen die organische Matrix, insbesondere Kollagen ab. Calcitonin, ein Polypeptid aus der Schilddrüse unterdrückt ihre Aktivität, während sie durch osteoklastenaktivierende Zytokine der Osteoblasten aktiviert werden. Weitere Faktoren, wie zum Beispiel: Interleukin-1 (IL-1), Tumornekrosefaktor ($TNF-\alpha$) oder koloniestimulierende Faktoren (CSF) kontrollieren den Aktivitätszustand.

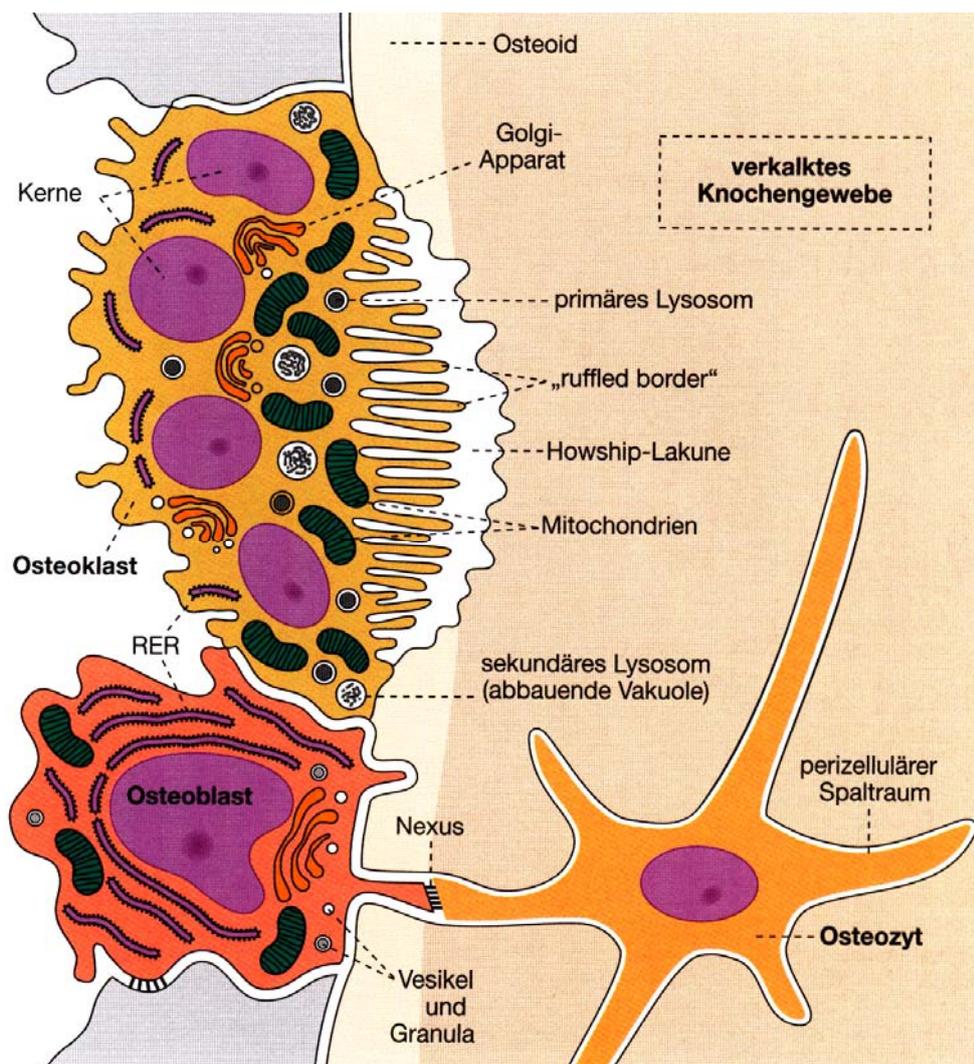


Abb. I.3: Schematische Darstellung der Knochenzellen beim Menschen
(Welsch (2006), S.137)

I. 1. 5. Frakturheilung und Knochenumbau

Als Fraktur bezeichnet man jede Form von Knochenbruch. Sie werden nach ihrem Schweregrad, der Form oder der Position der Frakturlinie bezeichnet und eingeteilt. Für eine ungestörte Bruchheilung sind drei Voraussetzungen erforderlich (Berchtold 2006; Welsch 2006):

- Kontakt der Fragmente
- Ausreichende Stabilität im Frakturbereich
- Ausreichende Durchblutung der Fragmente.

Sind diese Bedingungen erfüllt, z. B. durch eine stabile Osteosynthese, kann die Fraktur direkt oder primär heilen, also ohne den Umweg über ein narbiges Ersatzgewebe (Kallus = Narbe).

Wird ein Knochenbruch seiner Spontanheilung überlassen, oder sind die Voraussetzungen nicht vollständig erfüllt, bildet sich ein Kallusgewebe, welches sich erst allmählich in Knochengewebe umwandelt. Man spricht von indirekter oder sekundärer Knochenheilung. Die indirekte Heilung durchläuft verschiedene Stadien (Tortora und Derrickson 2006):

1. **Bildung eines Frakturhämatoms.** Blutgefäße innerhalb der Fraktur werden zerrissen, es bildet sich ein Hämatom, welches die Frakturrenden umschließt. Es bildet sich generell innerhalb von 6-8 Stunden. Benachbarte Knochenzellen gehen zugrunde und es kommt zu einer Entzündungsreaktion. Neutrophile Granulozyten, Makrophagen und Osteoklasten beginnen das tote Gewebe in und um das Hämatom abzubauen. Diese Phase kann mehrere Wochen dauern.
2. **Fibrokartilaginöse Kallusbildung.** Fibroblasten wandern aus dem Periost in den Frakturspalt ein und produzieren Kollagenfasern. Zusätzlich entwickeln sich Chondroblasten aus dem Periost und stellen Faserknorpel her. Es entsteht ein Reparationsgewebe, welches die Frakturrenden miteinander verbindet. Mikrobewegungen an den Fragmenten fördern diese Entwicklung. Drei bis vier Wochen nach Fraktur ist dieses Stadium meistens abgeschlossen.
3. **Knöcherne Kallusbildung.** In den Zonen, die dem gut durchbluteten Knochengewebe näher sind, teilen sich Osteoprogenitorzellen vermehrt zu Osteoblasten. Diese beginnen mit der Bildung von spongiösen Knochen trabeculae ab der dritten oder vierten Woche nach dem Frakturereignis. Die Trabeculae verbinden die Anteile der ursprünglichen Knochenfragmente, der weiche, fibrokartilaginöse Kallus, wird

langsam in harten, knöchernen Kallus umgewandelt. Dieser bleibt drei bis vier Monate bestehen.

4. **Knochenumbau („Modelling und Remodelling“)**. Nach der Bildung des knöchernen Callus beginnt die letzte Phase der Frakturheilung. Sie wird als Knochenumbauphase beschrieben. Tote Anteile der ursprünglichen Knochenfragmente werden von Osteoklasten resorbiert. Im Bereich der Frakturenenden wird spongioser Knochen durch kompakten Knochen ersetzt. Es ist nicht selten, dass die Reparaturvorgänge so gründlich sind, dass keine Frakturlinie mehr zu erkennen ist, sowohl makroskopisch, als auch radiologisch.

Die zwei Arten der Knochenbruchheilung sind bei den meisten Osteosynthesen koexistent. Das qualitative Ergebnis ist sowohl in mechanischer als auch in biologischer Hinsicht gleich. Ebenso beanspruchen beide Heilungsformen die gleiche Zeitspanne. Allerdings ist die Frakturheilung letztendlich nur so gut, wie die restliche Mikrostruktur des Knochens. So wurde bereits in früheren Studien gezeigt, dass sich beispielsweise osteoporotischer Knochen, im Bezug auf die Knochenheilungsrate, nicht von gesundem Knochen unterscheidet (Chao et al. 2004). Der Unterschied liegt hier viel mehr in der mechanischen Belastbarkeit des Knochens (Augat et al. 2005). Axillare Belastungen werden sowohl im gesunden als auch im osteoporotischen Knochen in gleichem Maße von Osteoblasten aufgenommen. Allerdings unterscheiden sich die Sollwerte in der Intensität der Belastung, um eine adäquate Zellantwort der Knochenzellen zu bekommen (Duncan und Turner 1995). Die Osteoblasten unterscheiden sich in ihrer Proliferationsrate, als auch in der Ausschüttung von TGF- β (Neidlinger-Wilke et al. 1995).

I. 2. Osteoporose

I. 2. 1. Allgemeine Definition

Die gängige Definition der Osteoporose lautet:

„Osteoporose ist eine Erkrankung, die sich durch niedrige Knochenmasse mit erhöhter Knochenbrüchigkeit und Reduktion der Mikroarchitektur des Knochengewebes auszeichnet und hierdurch ein erhöhtes Frakturrisiko aufweist.“ (Consensus development conference 1993)

Man unterscheidet zwei Formen der Osteoporose, die primäre und die sekundäre Form.

In dieser Arbeit soll die Osteoporose des Mannes aufgrund eines Mangels an Sexualhormonen näher betrachtet werden. Diese gehört zum Formenkreis der sekundären Osteoporose. Sie entwickelt sich später als bei Frauen. Eine plötzliche Aufgabe der Produktion männlicher Sexualhormone, wie bei der Menopause der Frau, kommt im Organismus des Mannes nicht vor. Die Abnahme der Entwicklung der Sexualhormone entwickelt sich eher schleichend über Jahre hinweg. Kommt es beim Mann zum Testosteronmangel, analog zum postmenopausalen Östrogenmangel der Frau, ist die Pathophysiologie des Knochens jedoch identisch.

Neben dem Alkohol- und Nikotinabusus (Kanis et al. 1999; Stock et al. 2004) ist die Funktionsabnahme der Gonaden die Hauptursache der Osteoporose beim älteren Mann. Der langsame Beginn der stetig fortschreitenden Unterfunktion in den Testes findet häufig zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr statt (Gennari und Bilezikian 2007). Bis vor wenigen Jahren wurde die Hauptverantwortung der Knochenbildung des Mannes noch dem männlichen Steroidhormon Testosteron zugeschrieben. Mehrere Studien konnten jedoch zeigen, dass auch beim Mann das Östrogen zum größten Teil für das Längenwachstum der Knochen, ein normales Remodelling, als auch der Entwicklung der normalen Knochendichte („Peak Bone Mass“) verantwortlich ist (Guggenbuhl 2009; Khosla et al. 2005; Mellstrom et al. 2008). Um die komplexen Wechselwirkungen innerhalb des Hormonhaushaltes im Knochen zu verstehen, ist es von Vorteil, sich die einzelnen Wirkstoffe noch einmal vor Augen zu führen.

I. 2. 2. Behandlung der Osteoporose

Die Behandlung der Osteoporose ist für Frauen weitaus besser erforscht und etabliert, als beim Mann. Sie besteht aus einem Zusammenspiel von Prävention und Intervention. Wobei gerade die Prävention für den Mann eine übergeordnete Rolle spielt. Eine Intervention auf medikamentöse Weise, beispielsweise durch Applikation von Testosteron oder Östrogenen, ist aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate, wie zum Beispiel das erhöhte Risiko von Prostatahyperplasien, oder gar eines Karzinoms, bzw. der Hyperplasie des Brustdrüsengewebes (Seidlova-Wuttke et al. 2005), nur bedingt für Männer geeignet.

Generelle Präventionsstrategien bestehen darin, die Knochendichte bis zur dritten Lebensdekade zu maximieren und den Verlust von Knochenmasse im Alter zu minimieren. Hierzu gehören unter anderem die Evaluation von Risikofaktoren, wie Nikotin- und Alkoholkonsum (Stock et al. 2004). Ein weiterer wichtiger Faktor zur Maximierung der

Knochendichte besteht in physikalischer Aktivität des Bewegungsapparates (Sehmisch et al. 2009).

I. 2. 3. Vibrationstherapie

Eine positive Wirkung von physikalischer Aktivität wurde bereits in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts von sowjetischen Forschern festgestellt, die ihre Kosmonauten mithilfe einer Vibrationstherapie trainieren ließen und sie so viermal länger im Weltall arbeiten lassen konnten, als die „untrainierten“ amerikanische Astronauten.

Bei dieser Form des Trainings wird der Körper des Menschen, bzw. Patienten einer Vibration mit festgelegter Frequenz ausgesetzt. Der Patient befindet sich dabei vollständig oder mit ausgewählten Körperteilen auf einer vibrierenden Platte. Diese führt die oszillatorischen Bewegungen in der zuvor festgelegten Frequenz aus. Der Körper wird so einer gleichmäßigen biomechanischen Stimulation ausgesetzt. In Untersuchungen zu dieser Trainingsmethode wurden meist Frequenzen zwischen 20 und 40 Hertz (Hz) gewählt. Die Gesamtvibrationsdauer betrug eine bis vier Minuten, mit ein bis zehn Wiederholungen nach jeweils dazwischen liegenden Ruhepausen (Kvorning et al. 2006). Studien haben gezeigt, dass durch diese Therapieform Muskelkraft (Bosco et al. 1999; Roelants et al. 2004), Muskelmasse und Knochendichte (Blottner et al. 2006; Verschueren et al. 2004) nicht nur bei gesunden Sportlern, sondern auch bei Patienten gesteigert werden konnten. Die Wirkmechanismen hinter diesen Resultaten bestehen in einer erhöhten Sensibilität von Muskelspindeln, einer erhöhten Muskeltemperatur, einem erhöhten Blutfluss, sowie einer gesteigerten neuromuskulären Übertragung (Bleeker et al. 2005; Bosco et al. 1999; Issurin und Tenenbaum 1999). Ein positiver Effekt auf die Knochendichte bei osteoporotischen Frauen bzw. ovariectomierten Ratten konnte nachgewiesen werden, sowie eine Prävention der Osteoporose mithilfe dieser Therapieform (Rubin et al. 2004; Sehmisch et al. 2009; Verschueren et al. 2004). In diesem Zusammenhang konnte des Weiteren eine erhöhte periphere und zentrale Blutzirkulation nachgewiesen werden, sowie ein erhöhter venöser Rückfluss, als auch eine verbesserte lymphatische Drainage (Stewart et al. 2005) festgestellt werden.

I. 3. Sexualhormone und Knochenstoffwechsel

I. 3. 1. Testosteron und Dihydrotestosteron

Testosteron gehört zur Gruppe der Steroidhormone und leitet sich daher, wie im Grundgerüst zu erkennen, vom Cholesterin ab. Die Synthese findet zum größten Teil in den Leydigzellen der Testes statt. Hier werden täglich 4-12mg sezerniert. Des Weiteren ist die Nebennierenrinde (Cortex glandulae suprarenalis) zur Testosteronherstellung fähig. Hier werden jedoch nur ca. 0,2mg pro Tag hergestellt. Die Sekretion aus den Leydigzellen erfolgt pulsativ gesteuert durch einen übergeordneten Regelkreis des hypothalamisch-hypophysären Systems.

Nur zwei Prozent des Testosterons im Blut zirkulieren frei, sind also biologisch aktiv. Der Rest wird von einem Testosteron-Östrogen-bindenden Protein, auch Sexhormon bindendes Globulin (SHBG) genannt, transportiert. In den meisten Zielgeweben, wie zum Beispiel dem Knochen, wird Testosteron mithilfe des Enzyms 5-Alpha-Reduktase zu 5-Alpha-Dihydrotestosteron (5 α DHT) reduziert. Seine biologische Aktivität erhöht sich so um etwa das zweieinhalbfache. Seine zelluläre Wirkung erreicht das Testosteron, bzw. das 5 α DHT über einen speziellen zytosolischen Rezeptor, der zur Familie der Steroidrezeptoren gehört. Die Affinität beider Formen ist gleich (Benz et al. 1991). Dieser Rezeptor, ein Protein mit der Molekülmasse von 86 kDa, transloziert in den Zellkern und reguliert dort die Expression androgenabhängiger Gene. Er wurde sowohl auf Osteoblasten, als auch Osteozyten nachgewiesen (Abu et al. 1997). Die Wirkung des Testosterons besteht in einer Erhöhung der Proliferation der knochenbildenden Zellen (Frenkel et al. 2010; Kasperk et al. 1989) und Steigerung der TGF- β -Bildung (Kasperk et al. 1990). Des Weiteren inhibiert es die Bildung von Knochenabbau stimulierenden Zytokinen, wie Interleukin-1 (Il-1) und Interleukin-6 (Il-6), Tumornekrosefaktor Alpha (TNF α) und koloniestimulierendem Faktor (CSF). Einige Studien konnten sogar eine vermehrte Bildung von Kollagen Typ I nachweisen (Benz et al. 1991; Gray et al. 1992). Ein weiterer Punkt, der essentiell für die Aufrechterhaltung eines gesunden Knochenhaushaltes beim Mann ist, besteht in der Möglichkeit des Organismus, Testosteron durch Aromatisierung in Östrogen umzuwandeln (Seidlova-Wuttke et al. 2005). Außerdem wirkt Testosteron beim Mann direkt auf die Synthese von Muskelproteinen. Dies wirkt sich positiv auf die Masse und Stärke des Muskels aus. Lässt die Synthese des Hormons im Alter nach, wirkt sich dies auch auf den Muskel aus (Brown 2008). Des Weiteren wird eine Wirkung auf den Fetthaushalt des Körpers diskutiert (Koutsari et al. 2009).

I. 3. 2. Östrogene

Bei Männern wird das in den Testes synthetisierte Testosteron durch den Cytochrom P₄₅₀-Aromatase Komplex (auch als CYP19, oder kurz Aromatase bezeichnet) in Östradiol (E₂) umgewandelt. Dies geschieht durch Abspaltung der Methylgruppe C19 und der Aromatisierung von Ring A. Der Vorgang findet im Fettgewebe, den Leydig- und Sertolizellen statt. Der Transport des E₂ im Blut erfolgt, wie beim Testosteron, über reversible Bindung an SHBGs. Seine Wirkung entfaltet E₂ über zwei Formen eines speziellen zytosolischen Rezeptors (ER). Der seit längerer Zeit bekannte Rezeptor ER α besitzt 595 Aminosäuren mit einer zentralen DNA-bindenden Domäne (DBD) und einer C-terminalen Hormon bindenden Domäne (HBD).

Die zweite Form ER β zeigt eine große Ähnlichkeit mit ER α . Sie besitzt nur 530 Aminosäuren, die Homologie in der DB-Domäne beträgt jedoch 95%, in der HB-Domäne allerdings nur 53%. Daher ist die Bindungsaffinität zu Östradiol bei beiden Formen nahezu gleich (Kuiper et al. 1997). Nach Diffusion des E₂ durch die Zellmembran kommt es zur Bildung eines Rezeptor/Liganden-Komplexes, welcher an die Promotorregionen der Zielgene bindet. ERs wurden erstmals 1988 auf menschlichen Osteoblasten nachgewiesen (Eriksen et al. 1988), später konnten sie auch auf Osteozyten (Braidman et al. 1995) und in kleinerer Zahl, auf Osteoklasten nachgewiesen werden (Oursler 1998; Oursler et al. 1991). Hierbei handelt es sich hauptsächlich um ER α . Dieser Rezeptortyp ist hauptsächlich für die antiosteoporotischen Effekte des E₂ verantwortlich (Hall et al. 2001; Lindberg et al. 2002). Diese besteht in einer erhöhten Aktivität der Osteoblasten (Seidlova-Wuttke et al. 2003; Seidlova-Wuttke et al. 2005; Sturmer et al. 2006), welche unter anderem mehr Osteocalcin, transforming-growth-factor Beta (TGF- β) und Il-1 synthetisieren (Kawano et al. 2000; Seidlova-Wuttke et al. 2005; Spelsberg et al. 1999). Durch diese Zytokine werden zum Teil die Osteoklasten gehemmt. Die Östrogene wirken hier also eher indirekt auf die knochenresorbierenden Zellen (Compston 2001; Khosla, 2010a).

I. 4. Die Ratte als Tiermodell zur Erforschung des Knochenhaushaltes bei Osteoporose

Zur Erforschung von endokrinologischen Erkrankungen, besonders dem Mangel von Sexualhormonen, eignen sich sowohl männliche und weibliche Ratten, da sie schon wenige Monate nach Geburt fortpflanzungsfähig sind. Sie sind somit sehr früh in der Lage, auf Hormondefizite und -substitutionen zu reagieren (Roudebush et al. 1993).

Der mikroskopische Aufbau des Knochengewebes der Ratte unterscheidet sich nicht von dem des Menschen (Krinke 2000). Bei den Ratten liegt in den ersten sechs Lebensmonaten ein sehr starkes Knochenwachstum vor. Der Knochenumbau in der Epiphysenfuge beginnt im Alter von drei Monaten leicht abzunehmen.(Martin et al. 2003). Ein kompletter Schluss der Wachstumsfuge tritt jedoch bei der Ratte nicht ein. Nach dieser Zeit nimmt das Wachstum deutlich ab und es kommt zu Veränderungen in den trabekulären Knochenbereichen der Tiere, die denen des Menschen, bis auf die unterschiedliche anatomische Skelettstruktur, sehr ähnlich sind (Danielsen et al. 1993; Garcia-Moreno et al. 1995). Außerdem erfolgt bei diesen Tieren nach Orchidektomie (Orx), bzw. Ovariectomie (Ovx) ein Knochenverlust, der dem des Menschen sehr ähnlich ist (Martin et al. 2003; Stuermer et al. 2009). Zur Untersuchung der Tiere im qCT fand Gasser in einer Studie heraus, dass dieses auch zu Untersuchungen an Kleintieren genommen werden kann (Gasser 1995). Er beschrieb, dass es sich hier um eine reduzierbare, nicht-invasive Methode handele, die auch bei Kleintieren in der Lage ist, Veränderungen in der Knochendichte, Knochenmasse, sowie der geometrischen Struktur des Knochens zu verfolgen. Weitere Vorteile, die von Gasser in der gleichen Studie beschrieben wurde, sind die höhere Sensitivität gegenüber der Doppelröntgen-Absorptiometrie (DXA), sowie eine kürzere Dauer des Experimentes.

I. 5. Fragestellung

- 1) Ist bei den orx Tieren nach vier Wochen eine Osteoporose entstanden?
- 2) Hat die Vibrationstherapie bei den Tieren, ohne die zusätzliche Gabe von Hormonen oder Medikamenten, einen positiven Effekt auf den Knochenbau?
- 3) Wenn ein Defekt auf den Knochen ausgeübt wird, wie verhält sich dann die Knochenheilung, im Bezug auf die unterschiedlichen Heilungsstadien, bei zusätzlicher Gabe von Testosteron und Östradiol, bzw. spiegelt sich die Heilung im qCT wider?
- 4) Kann eine zusätzliche Vibrationstherapie in der dritten Phase der Frakturheilung die Kallus- bzw. Knochenbildung und dessen Qualität fördern?
- 5) Wie wirkt sich die Vibrationstherapie, bzw. Hormonsubstitution auf die Fett- und Muskelmasse der Tiere aus?

II. Material und Methoden

II. 1 Versuchstiere

In diesem Versuch wurden 180 männliche Sprague-Dawley Ratten (SD-Ratten) verwendet. Die Genehmigung des Niedersächsischen Landesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit Oldenburg (LAVES; AZ: G 43.09) lag zu Beginn des Versuches vor. Die Tiere wurden in Gruppen von jeweils vier Tieren pro Käfig gehalten. Hierbei handelte es sich um Makrolonkäfige (Typ IV, Fa. Techniplast Deutschland GmbH, Hohenpreißenberg). Bei Beginn des Versuches waren alle Ratten ca. vier Monate alt und hatten ein Gewicht von durchschnittlich 355,4g ($\pm 18,76$ g). Alle Tiere hatten während des Versuches unbegrenzten Zugang zu sojafreien Futterpallets (V 1354-000 ssniff R-Z, 10 mm, phytoestrogenarm, Maus/Ratte (mit 21,7% Rohprotein)) und frischem Trinkwasser. Die Beleuchtung des Stalles erfolgte von 6-18h in einem sogenannten 12h-dark-light-cyclus. Die Raumtemperatur betrug zwischen 21 und 23°C, bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 55%.

II. 2 Versuchsablauf

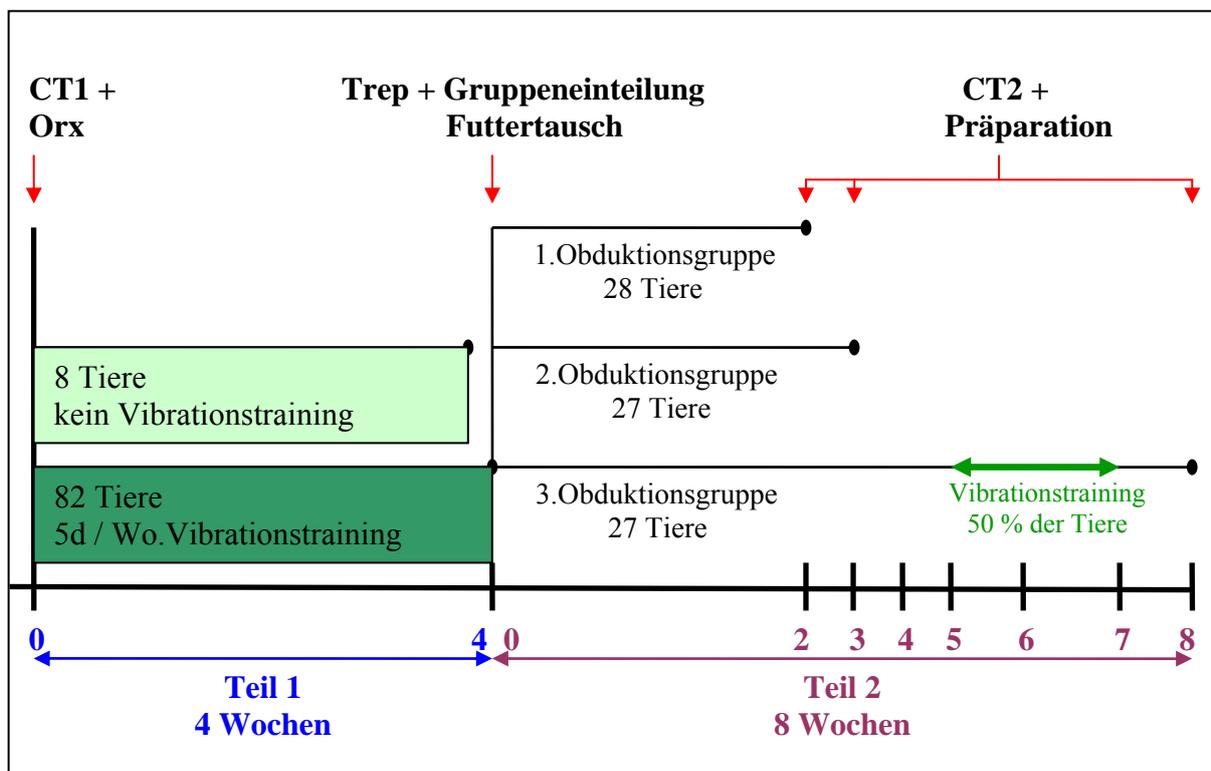


Abb.II.1: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs. Die Woche 0 bezeichnet den Zeitpunkt der Trepanation und des Futtertausches.

Nach einer dreiwöchigen Eingewöhnungsphase der Tiere in der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung (ZTE) der Universitätsmedizin Göttingen (UMG), wurde bei allen Tieren die Knochendichte der linken Tibia mithilfe eines quantitativen Computertomographen (qCT) kontrolliert. Alle Untersuchungen und Operationen der Tiere wurden in kurzzeitiger Allgemeinanästhesie mit Isofluran (Forene®, Wirkstoff: 1-Chloro-2,2,2-trifluoroethyl-difluoromethylether, Abbott GmbH, Wiesbaden) durchgeführt. Nach der ersten qCT-Untersuchung wurde den Ratten ein Identifikationssystem subkutan (ISO-Transponder (12 mm), Fa. UNO ROESVASTSTAAL BV Zevenaar/Holland) im Nacken implantiert. Dieses System erlaubte zu jeder Zeit, eine genaue Identifizierung der Tiere mithilfe eines Transponder-Lesegerätes (Gesreader II Ge S008: ISO kompatibler Taschenleser, Fa. UNO ROESVASTSTAAL BV Zevenaar, Holland). Bei allen Untersuchungen und Manipulationen der Tiere wurde außerdem das Körpergewicht bestimmt (Waage: BL 3100, Sartorius AG, Göttingen).

Am ersten bis dritten Tag nach der ersten qCT-Untersuchung erfolgte die Orx aller Versuchstiere, das genauere Vorgehen wird noch beschrieben. Nach einer dreitägigen Regenerationszeit postoperativ, begann die Vibrationstherapie. Hierzu wurden alle Ratten, bis auf eine acht Tiere umfassende Kontrollgruppe, mit einem Ganzkörper-Vibrationstrainingsgerät (SwingVibe Professional, Softwareversion: v.4.03; Fa. Best-Sportequipment GmbH, Weilburg/Hirschhausen) vibriert. Die Tiere wurden an fünf Tagen in der Woche jeweils fünf Minuten bei 25 Hz und zehn Minuten bei 30 Hz trainiert. Das gesamte Trainingsprogramm dauerte vier Wochen. Danach wurde eine zweite CT-Untersuchung der nicht-vibrierten Tiere, sowie von acht vibrierten Tieren durchgeführt.

Nach dem Trainingsprogramm erfolgte die Trepanation beider Tibiae aller Tiere. Des Weiteren wurden die Tiere in Gruppen eingeteilt, bei denen eine Randomisierung des Gesamtkörpergewichts der Ratten eines Käfigs stattfand. Die Größe der Obduktionsgruppen betrug jeweils 27-28 Tiere, welche entweder zu dritt oder viert in einem Käfig gehalten wurden. Das Futterangebot wurde geändert. Nur noch eine Gruppe bekam weiterhin sojafreie Futterpallets, die anderen Gruppen jeweils Futter mit industriell beigemischem Estradiolbenzoat (E2) oder Dihydrotestosteron (DHT). In den Wochen Zwei, Drei und Acht nach dem Futteraustausch erfolgte jeweils eine Kontrolle der Knochendichte, der Muskelmasse und des paratibialen Fettdepots im qCT von jeweils einer Obduktionsgruppe, also 9-10 Tieren aus jeder Futtergruppe. Danach wurden die Tiere mit CO₂ narkotisiert und dann durch Dekapitation getötet. Es wurden die Samenblase und die Prostata der Tiere präpariert und gewogen. Außerdem erfolgte eine Präparation des linken Hinterlaufs der

Ratten, jeweils vom medialen Femur bis zum oberen Sprunggelenk. Außerdem wurde Blut aus den Halsschlagadern der Tiere gewonnen.

Von den letzten 27 Tieren (Obduktionsgruppe 3) erhielten jeweils 12 (vier aus jeder Futtergruppe) vor der CT-Kontrolle eine erneute, zwei Wochen dauernde Vibrationstherapie. Auch hier wurde wieder jeweils fünf Minuten bei 25 Hz und zehn Minuten bei 30 Hz vibriert.

II. 3 Quantitative Computertomographie (qCT)

Die computertomographischen Aufnahmen der linken Tibia zur Bestimmung der Knochendichte, sowie weiterer Knochenparameter wurden mit einem peripher quantitativen Computertomographen (XCT Research SA+ Bone Scanner, Fa. Stratec Medizintechnik, Pforzheim) angefertigt. Dieses Gerät wurde extra für die Untersuchung von Kleintieren entwickelt. Eine Zulassung für den Menschen besteht nicht.

Nach dem qCT-Scan werden die Daten an einen PC übertragen und können hier mit einer speziellen Software (Version 5.40) des Herstellers bearbeitet werden.

II. 3.1 Messprinzip

Die Messungen des qCT wurden nach dem Verfahren der gefilterten Rückprojektion angefertigt. Hierbei liefert die Absorption von Röntgenstrahlen durch ein Objekt ein Absorptionsprofil. Die Rohdaten werden hinsichtlich Totzeit und Strahlaufhärtung korrigiert. Durch mathematische Faltung von möglichst vielen Profilen aus verschiedenen Winkelstellungen lassen sich Querschnittsbilder berechnen, die dem ursprünglichen Objekt weitgehend entsprechen.

Zunächst wird ein Übersichtsscan angefertigt. Dieser verläuft ungefähr von der Mitte des Femur des linken Hinterlaufs, über das Kniegelenk bis zur mittleren Tibia. Er besteht aus einem farblich codierten digitalen Rasterbild, ähnlich einem Röntgenbild, mit sowohl hellen knochendichten Anteilen, als auch dunklen Weichteilanteilen. Als Referenzpunkt, der zur exakten Wiederfindung des Messortes bei einer Wiederholungsmessung dient, wird eine Referenzlinie manuell, mithilfe der Software, in die proximale Metaphyse der Tibia gelegt. Danach kann der eigentliche qCT-Scan gestartet werden.

Hierbei durchquert der Messstrahl die Tibia quer zur Knochenachse. Allerdings wird nach jedem Linearscan das Messsystem um 12° gedreht wird. Da der Winkelabstand der Detektoren relativ zur Quelle $1,0^\circ$ beträgt, ergeben sich nach 15 CT-Scanpositionen 180

Winkelschnitte, die für die Berechnung des qCT-Bildes ausgewertet werden. Insgesamt werden immer jeweils drei Messungen pro Tier, in unterschiedlicher Höhe angefertigt. Zur Auswertung der Messdaten werden sie im Computer gespeichert und die Querschnittsbilder durch ein vollautomatisches Programm zur Datenauswertung berechnet. Zunächst differenziert dieses Programm in einem ersten Schritt zwischen Knochen und Weichteilgewebe, wobei hier ein Grenzwert der Knochendichte von 280 mg/cm^3 angenommen wird. In einem zweiten Schritt wird zwischen Kortikales und Spongiosa unterschieden. Hier beträgt der Grenzwert 400 mg/cm^3 . Jetzt lassen sich verschiedene geometrische Parameter der Knochen und der umliegenden Gewebe berechnen. Diese Daten, sowie die angefertigten Querschnittsbilder lassen sich zur weiteren Dokumentation außerdem ausdrucken.

II. 3. 2 Messvorgang

Die Messungen erfolgten jeweils vor Versuchsbeginn, sowie, je nach Obduktionsgruppe, in der zweiten, dritten und achten Woche nach Trepanation. Während des Messvorgangs befanden sich die Tiere in Allgemeinanästhesie mit Isofluran, wie bereits oben beschrieben. Die Ratten lagen zum Messen der linken Tibia in Rechtsseitenlage auf dem Untersuchungstisch des qCT. Die Pfote des linken Hinterlaufes wurde zusätzlich mit einer Klammer, in einem Trichter aus Plexiglas fixiert (Abb. II.1). Die Dauer des Messvorgangs beträgt ungefähr sieben Minuten. Nach dem Messen wurden die Tiere dann in einen separaten Käfig ohne Einstreu umgelagert. Hier standen sie bis zum Aufwachen unter Beobachtung.



Abb. II.2: qCT-Messvorgang und Fixation des Hinterlaufes

II. 4 Orchidektomie (Orx)

Die Käfige wurden jeweils einzeln in den Operationsraum gebracht und mit einem Tuch abgedeckt. Die Orx fand in Allgemeinanästhesie mit Isofluran statt. Hierzu wurde den Tieren kurzfristig eine Inhalationsmaske vorgehalten, die an ein Flowmeter (SF3, UNO ROESVASTSTAAL BV, Zevenaar, Holland) und ein Kleintiernarkosegerät (Penlon Sigma Delta, Penlon Limited Abington, Oxon, Großbritannien) angeschlossen war. Beatmet wurde mit einem Flow von 0,45 l/min O₂ und 0,3 l/min Air. Die Kontrolle der Narkosetiefe erfolgte am Relaxationsgrad der Muskulatur. Als nächstes wurden die Ratten mithilfe eines Fellschneiders (Arco, Fa. Moser GmbH, Unterkirnach) rasiert.

Unter tierärztlich genehmigter Aufsicht von Frau Dr. med. Dana Seidlova-Wuttke und Herrn Nguyen Ba Tiep wurden die Hoden der Tiere im Bauchraum palpirt und operiert. Es erfolgte zunächst nach chirurgischer Desinfektion mit Braunol® (Wirkstoff: Povidon-Iod, B. Braun AG, Melsungen), eine mediale Inzision der Skrotalhaut mit anschließender Durchtrennung des viszeralen Peritoneums zur Präparation der Hoden. Nach eindeutiger Darstellung des Hoden wurden der Ductus epidymidis und die versorgenden Blutgefäße durch chirurgisches Nahtmaterial ligiert und nach Unterbindung entfernt. Dieses Verfahren wurde beidseits angewandt. Nach abschließender Kontrolle auf etwaige Blutungsquellen wurde das Operationsfeld, also die Skrotalhaut mit Vicryl-Fäden (Vicryl™ 3-0, resorbierbares Nahtmaterial, Ethicon GmbH, Norderstedt) in Einzelknopf-Nahttechnik verschlossen. Anschließend wurde den Ratten 0,1mg Metacam® (Wirkstoff: Meloxicam, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim/Rhein) zur Entzündungshemmung und Schmerzlinderung subkutan appliziert. Nach der Operation wurden die Tiere zum Aufwachen aus der Narkose, in einen gesonderten Käfig ohne Einstreu gelegt. Hier standen sie bis zum Umsetzen, in wachem Allgemeinzustand, in ihren ursprünglichen Haltungskäfig unter Beobachtung.

II. 5 Durchführung der Vibrationstherapie

Die Vibrationstherapie wurde drei Tage nach der Orx begonnen. Bis auf eine Kontrollgruppe von acht Tieren, wurden alle Ratten jeweils an fünf Tagen der Woche über einen Zeitraum von vier Wochen trainiert. Später wurden noch einmal aus jeder Futtergruppe der dritten Obduktionsgruppe, jeweils vier Tiere für zwei Wochen lang nach selbem Schema vibriert. Das Training fand zwischen 8.00 und 16.00 Uhr statt. Um für alle Tiere gleiche Bedingungen

zu schaffen, wurde die Reihenfolge der Käfige häufiger gewechselt. Alle Tiere wurden so jeweils an verschiedenen Tagen zu unterschiedlichen Tageszeiten behandelt.

Zur Vibration der Versuchstiere wurde das Ganzkörper-Vibrationsgerät SwingVibe verwendet. Als Trainingsprogramm wurde der Modus „Monoswing“ ausgewählt. Bei dieser Art des Trainings verlaufen die Schwingungen vertikal zur Vibrationsplatte und sind außerdem an jeder Stelle dieser Platte gleich stark. Die Steuerung des Gerätes wurde mithilfe des externen Bedienelementes vorgenommen. Das Programm wurde in diesem Versuch auf zunächst fünf Minuten bei 25 Hz als Gewöhnungsphase und danach zehn Minuten bei 30 Hz festgelegt. Höhere Frequenzen konnten aufgrund von Eigenbewegung des Gerätes, sowie hoher Lärmbelastung nicht durchgeführt werden. Des Weiteren kam es bei Frequenzen ab 35 Hz zu einer Fortleitung der Vibration in benachbarte Räume, was zu einer Behinderung der dortigen Arbeiten führte. Die Amplitude der Vibrationsplatte betrug vier Millimeter.

Die Versuchstiere wurden zunächst vor Beginn der Vibration in Käfige ohne Einstreu, Futter und Wasser umgesetzt. Auf der Vibrationsplatte hatten jeweils zwei Käfige nebeneinander Platz. Es konnten also zwei Käfige einer Versuchsgruppe gleichzeitig behandelt werden. Es bestand ein gleichmäßiger Kontakt der Bodenplatte zum Vibrationselement. Um ein Bewegen der Käfige zu verhindern, wurden sie nach dem Umsetzen der Tiere mit Nylon-Spanngurten am Gerät fixiert. Außerdem wurde zwischen die Käfige eine Styroporplatte gelegt, die zu einer besseren horizontalen Kraftübertragung führte, als auch der Lärmreduktion diente.



Abb. II.3: Vibrationsgerät mit Bedienelement

II. 6 Trepanation

Vier Wochen nach Orx wurden die Tiere trepaniert.

Die Anästhesie erfolgte mit Isofluran. Zur Analgesie sind 0,1ml pro 500g Körpergewicht Metacam (Fa. Boehringer) subkutan. verabreicht worden. Zur perioperativen Infektionsprophylaxe applizierte man 0,1 ml/kg KG Hostamox (Fa. Intervet Deutschland GmbH, Unterschleissheim) intramuskulär. Anschließend wurde das Fell der Tiere im Bereich der hinteren Extremitäten mit einem Elektrorasierer (Arco, Fa. Moser GmbH, Unterkirnach) geschoren. Unter strengen sterilen Bedingungen ist 3 mm unterhalb des Kniegelenks auf der Vorderkante der Tibia eine ca. 8- 10 mm lange Haut- und Periostinzision mit einem 15er Skalpell vorgenommen worden. Mit Hilfe eines kleinen Raspatoriums nach Partsch konnte nun die mediale Knochenfläche der Tibia freipräpariert werden. Im nachfolgenden Schritt wurde mit einem Knochenbohrer (1,5 mm Durchmesser) ein Bohrloch in der Kortikalis der Metaphyse angelegt. Während des Bohrens erfolgte ein ständiges Spülen und Kühlen mittels isotoner NaCl- Lösung. Abschließend ist die Hautwunde einschichtig mit einem monophilen Kunststoffaden (Ethilon II TM 4-0, Fa. ETHICON GmbH, Norderstedt) verschlossen und die Haut nochmals mit Braunol® desinfiziert worden. Am ersten und zweiten Tag nach der Operation behandelte man die Tiere gegen eventuell bestehende Schmerzen subkutan mit 0.2 ml Metacam® (Fa. Boehringer).



Abb. II.4: Trepanation der Metaphyse (Foto aus Abteilungssammlung)

Um nach der Obduktion das gewonnene Knochenmaterial histologisch mit einer Fluoreszenzuntersuchung auswerten zu können,

sind den Tieren in Isofluran Narkose folgende Substanzen verabreicht worden:

Sieben Tage nach der Orchidektomie Tetracyclin hydrochlorid 95% (Sigma) in der Konzentration 25mg/kg KG in 0,9%NaCl und 7 Tage nach der Trepanation Alizarin-Komplexon (Merk) in der Konzentration 30 mg/kg KG in Aqua. dest. + N NaOH auf pH 7,2.

II. 7 Gruppeneinteilung und Testsubstanzen

Zu Beginn des Versuches bekamen alle Tiere sojafreies (sf), phytoestrogenarmes Haltungsfutter (R-Z, Fa. Ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest). Nach der Trepanation erfolgte eine Unterteilung in drei Obduktionsgruppen. Die einzelnen Gruppen bestanden aus drei Untergruppen, die sich in der Gabe von unterschiedlichen Futterzusätzen unterschieden. Hierbei bekam jeweils eine Untergruppe sojafreies Haltungsfutter, eine Gruppe Östradiolbenzoat-haltiges Futter (E2) und eine Untergruppe Androstan-haltiges Futter (DHT). Es erfolgte eine Randomisierung der Untergruppen nach Körpergewicht. Die für den Versuch benötigten Futterarten mit den Testsubstanzen Dihydrotestosteron (DHT), sowie Östradiol stellte die Fima Ssniff Spezialdiäten GmbH auf Basis des Haltungsfutters „R-Z“ her.

II. 8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse erfolgte mit dem Computerprogramm Graph Pad Prism® Version 4.03. Es erfolgte hierbei eine Ermittlung der Mittelwerte (means), sowie des Standardfehlers des arithmetischen Mittelwertes (SEM). Werte, die über der Summe von Mittelwert plus doppelter Standardabweichung lagen, wurden aus der Wertung genommen. Anschließend erfolgte ein einfacher t-Test (unpaired t-test) der zu vergleichenden Werte. Das Signifikanzniveau wurde hierbei auf $p < 0,05$ festgelegt.

Es erfolgten zwei Auswertungen. Sowohl für die ursprünglichen Parameter pro Tier, als auch zusätzlich eine Umrechnung der Parameter pro 100g Körpergewicht jedes Tieres. Dies erfolgte aufgrund der teilweise erheblichen Körpergewichtsunterschiede zwischen den einzelnen Individuen einer Behandlungsgruppe.

III. Ergebnisse

III.1 Futteraufnahme

Abbildung 3.1 zeigt den Verlauf der Futteraufnahme in den ersten vier Versuchswochen.

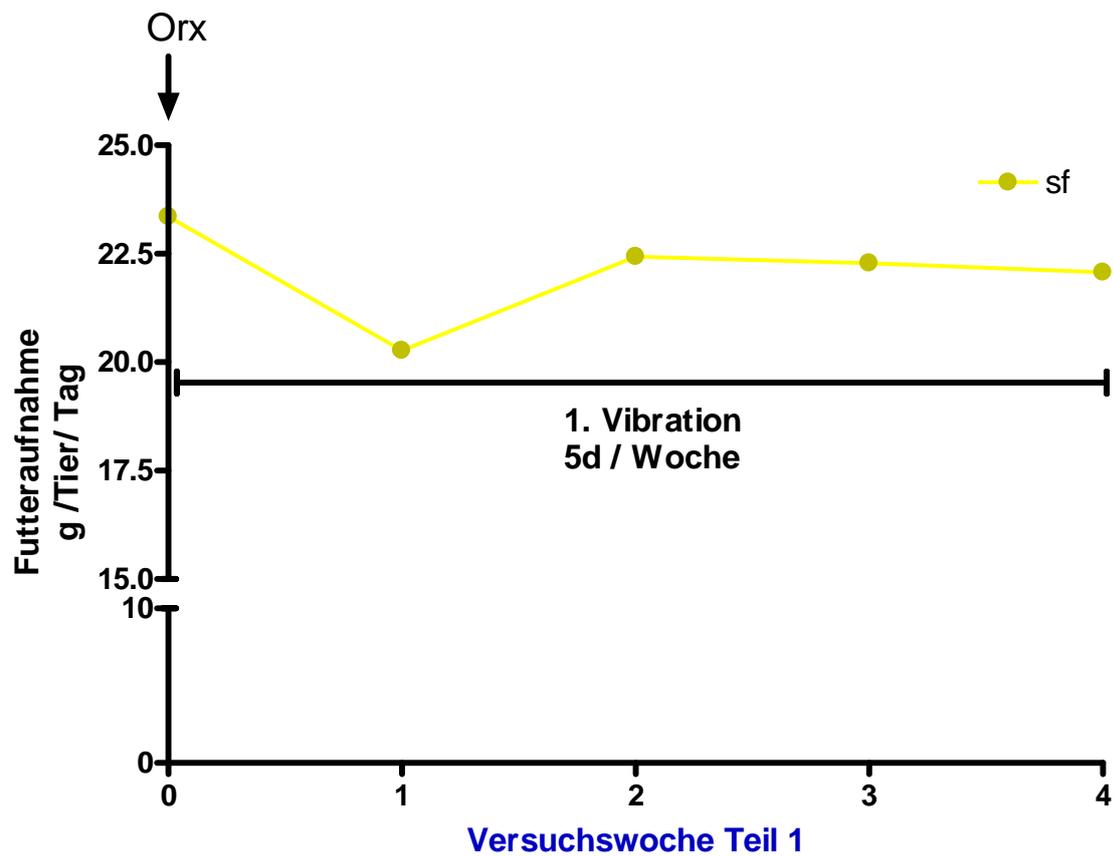


Abb. 3.1 Futteraufnahme der Tiergruppen in den Versuchswochen 1-4
Dargestellt sind Mittelwerte. n = 90 Tiere in der Gruppe

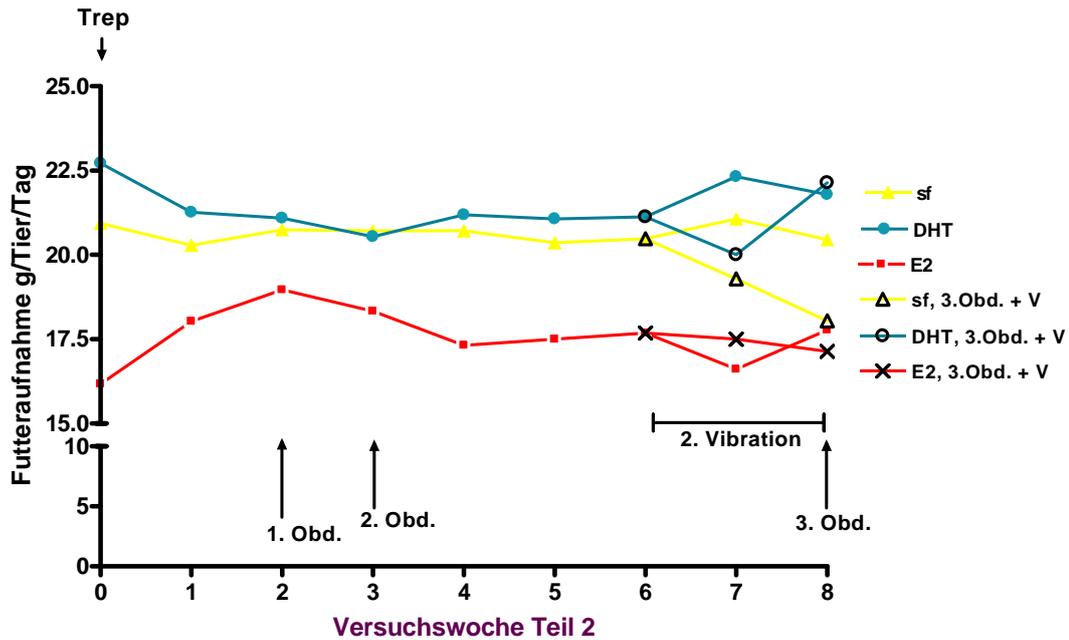


Abb. 3.2 Futteraufnahmeverlauf der unterschiedlichen Tiergruppen nach Trep und Futterumstellung. Dargestellt sind Mittelwerte.

Tab. 3.1 Durchschnittliche Futter- und Wirkstoffaufnahme vor und nach Trepanation und Futtertausch

| Futtergruppe | Ø Futteraufnahme vor Trep und Futtertausch (sf) (g / Tier / d) | Ø Futteraufnahme nach Trep und Futtertausch (g / Tier / d) | Wirkstoffdosisierung (g / kg Futter) | Ø aufgenommene Wirkstoffmenge nach Trep (mg/ Tier / d) | Ø aufgenommene Wirkstoffmenge pro 100g KG nach Trep (mg/100g/d) |
|--------------|--|--|--------------------------------------|--|---|
| sf | 22,77 | 20,85 | | | |
| DHT | 22,77 (sf) | 21,22 | 1,0 | 21,22 | 4,79 |
| E2 | 22,77 (sf) | 17,20 | 0,01 | 0,17 | 0,05 |

Die durchschnittlichen Futteraufnahmen zeigen die Abbildungen 3.1 und 3.2. In den ersten vier Wochen des Versuches nahmen die Tiere im Durchschnitt 22,77g sojafreien Futters zu sich.

Während der 8-wöchigen Versuchsdauer nach der Trepanation und der Futterumstellung nahmen die Tiere im Durchschnitt zwischen 17,44g (Gruppe E2, 3.Obd. + V) und 21,46g (Gruppe DHT) Futter pro Tier pro Tag auf. Die mit Östradiol gefütterten Tiere nahmen hier im Vergleich zu den anderen Futtergruppen deutlich weniger Futter auf und das über den gesamten Versuchsverlauf. Die Tabelle 3.1 zeigt noch mal die durchschnittliche Futter- und

Substanzaufnahme der Tiere pro Tag in allen Wirkstoffgruppen. Außerdem zeigt sich die durchschnittliche Wirkstoffaufnahme pro 100g Körpergewicht der Tiere.

III. 2 Körpergewicht

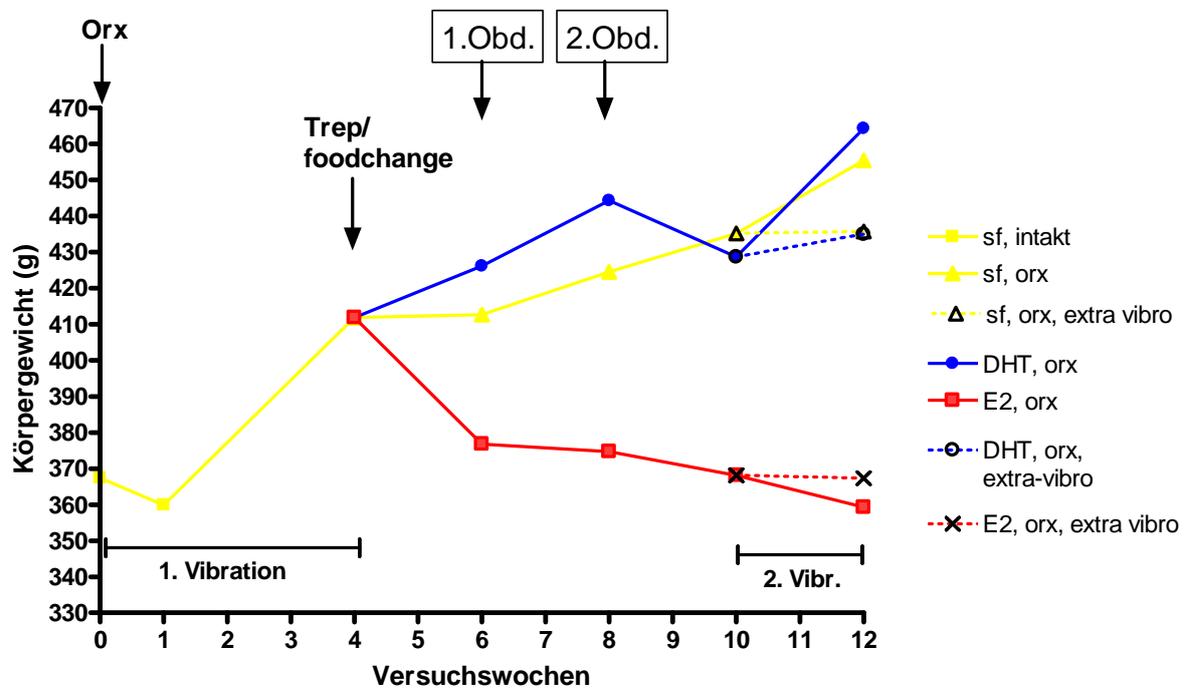


Abb. 3.3 Körpergewichtsverlauf bei den Versuchstieren in den Versuchswochen 4-10. Dargestellt sind die Mittelwerte. Die gepunkteten Linien zeigen die Gewichte der extra vibrierten Tiere der dritten Obduktionsgruppe.

Es wird deutlich, dass alle Tiere stetig an Gewicht zunahmten. Lediglich die Tiere der E2-Gruppe verloren deutlich an Gewicht, jedoch ohne unter den Ursprungswert zum Zeitpunkt der orx zu gelangen. Am schwersten waren die Tiere der DHT-Gruppe. Die Tiere der letzten Obduktionsgruppe wogen im Durchschnitt 464,3g. Gefolgt von den Ratten der sf-Kontrollgruppe mit durchschnittlich 455,4g. Am leichtesten bei der dritten Obduktion waren die E2-Tiere, mit einem Durchschnittsgewicht von 359,3g in der non-Vibro-Gruppe und 367,3g in der Vibro-Gruppe. In den Zeiträumen, in denen die Tiere mit der Vibrationstherapie beschäftigt waren, kann ein Verlust von Körpergewicht gezeigt werden. Allerdings bleibt auch hier bei der E2-Gruppe das Gewicht nahezu gleich.

Abbildung 3.4 zeigt die durchschnittliche Zunahme, bzw. Abnahme der Körpergewichte der Versuchstiere in den einzelnen Obduktionsgruppen, vom Zeitpunkt der Orx bis zur jeweiligen Obduktion.

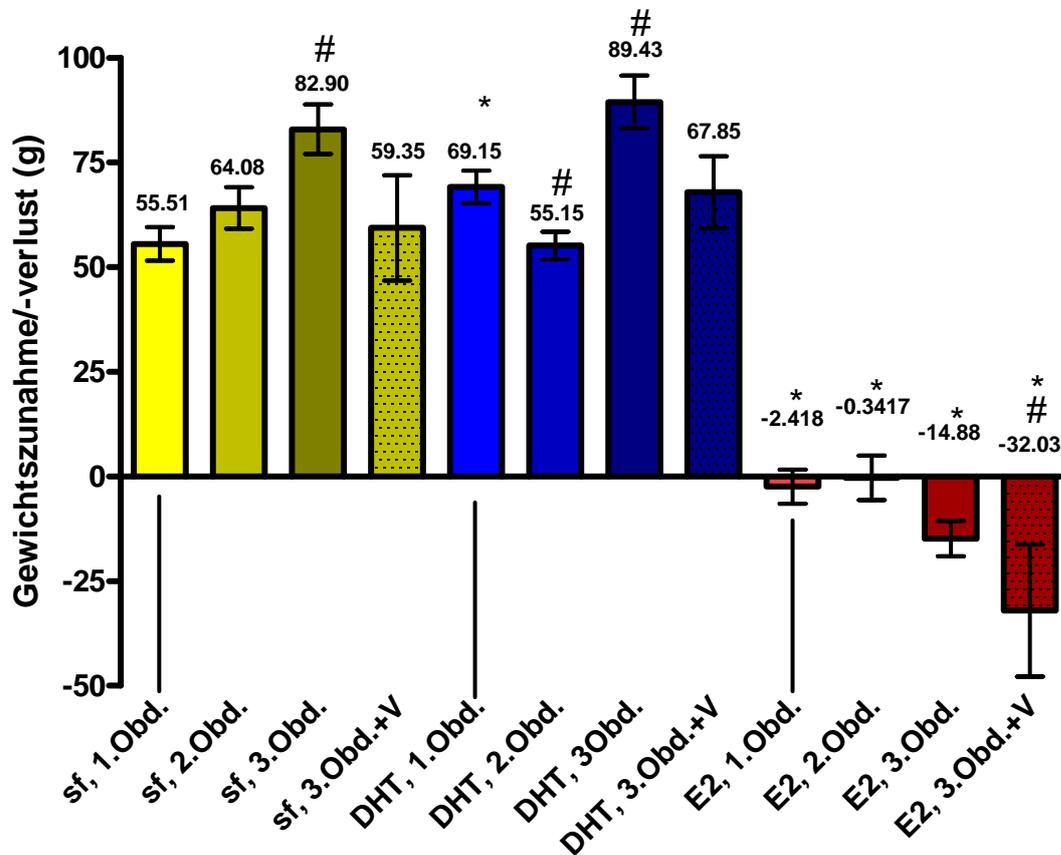


Abb. 3.4 Durchschnittliche Zu- und Abnahme der Körpergewichte der Versuchstiere vom Zeitpunkt der Orx bis zur jeweiligen Obduktion

(Mittelwerte \pm SEM;

n = 10-12 Tiere pro Gruppe, n = 4 Tiere bei den Gruppen 3.Obd. + V;

* $p < 0,05$: vs. sf der gleichen Obduktionsgruppe, # $p < 0,05$: vs. 1. Obd. der jeweiligen Gruppe).

Erläuterung der Gruppennamen:

sf = sojafreies Futter nach Trepanation (Trep)

DHT = Dihydrotestosteron Futter nach Trep

E2 = Östradiol Futter nach Trep

1. Obd. = zwei Wochen nach Trep

2. Obd. = drei Wochen nach Trep

3. Obd. = acht Wochen nach Trep

+ V = zusätzliche, zweiwöchige Vibration vor 3. Obd.

III. 3 Gewicht der Prostata

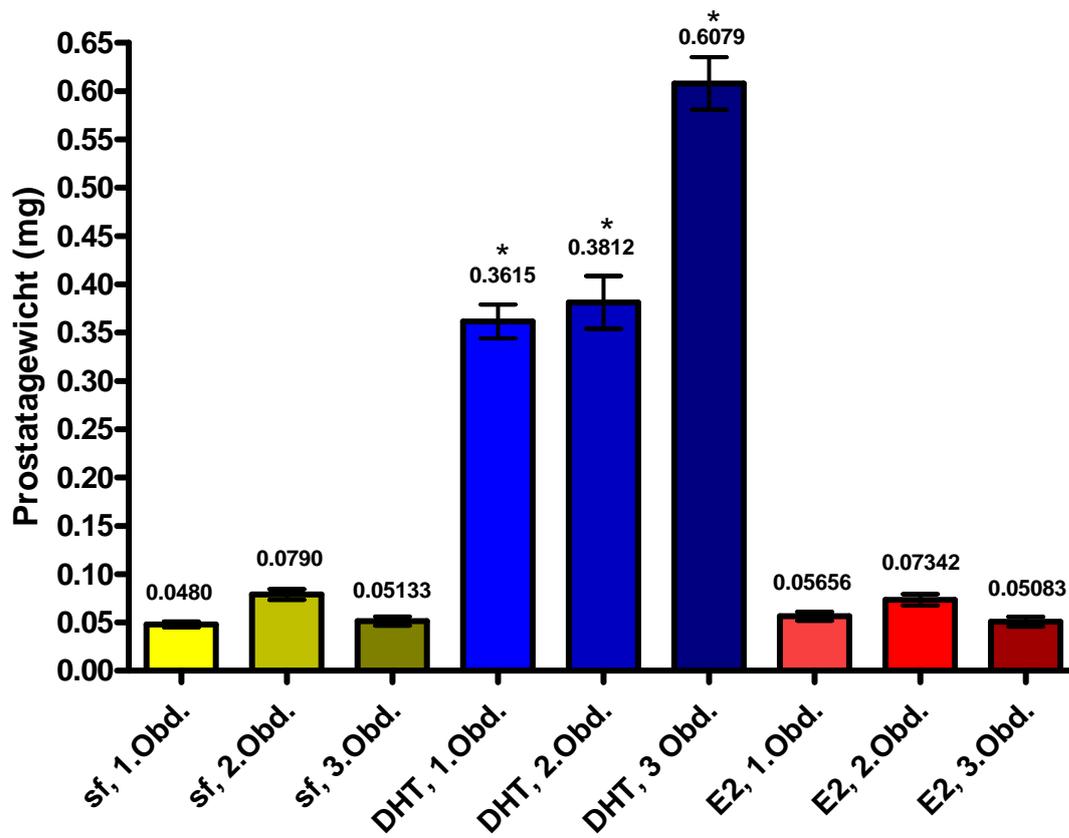


Abb. 3.5 Gewicht der Prostata in g bei allen Obduktionsgruppen der jeweiligen Wirkstoffgruppe

(Mittelwerte \pm SEM; in den einzelnen Wirkstoff-Obduktionsgruppen: n = 8-12 Tiere; * $p < 0,05$: vs. entsprechender sf-Gruppe)

Abbildung 3.5 zeigt eine Darstellung der durchschnittlichen Feuchtgewichte der Prostata nach der Präparation. Die Prostatagewichte sind bei den mit DHT behandelten Tieren signifikant gegenüber den anderen Behandlungsgruppen erhöht. Im Vergleich zu den sf-behandelten Ratten ist die Prostata bei den DHT-Tieren zwischen 4,8 bis 11,8-mal schwerer.

Bei den E2-Gruppen unterscheiden sich die Prostatagewichte nicht signifikant von den sf-Kontrollgruppen.

III. 4 Ergebnisse der Messung der Knochenparameter in der Metaphyse der Tibia, vier Wochen nach Orx

Es wurde die Auswirkungen einer vierwöchigen Vibrationstherapie auf den Erhalt der Knochendichte nach Orx getestet. Alle Untersuchungen beziehen sich auf die Metaphyse der linken hinteren Tibia der Ratten.

III. 4. 1 Spongiosadichte in der Metaphyse der Tibia

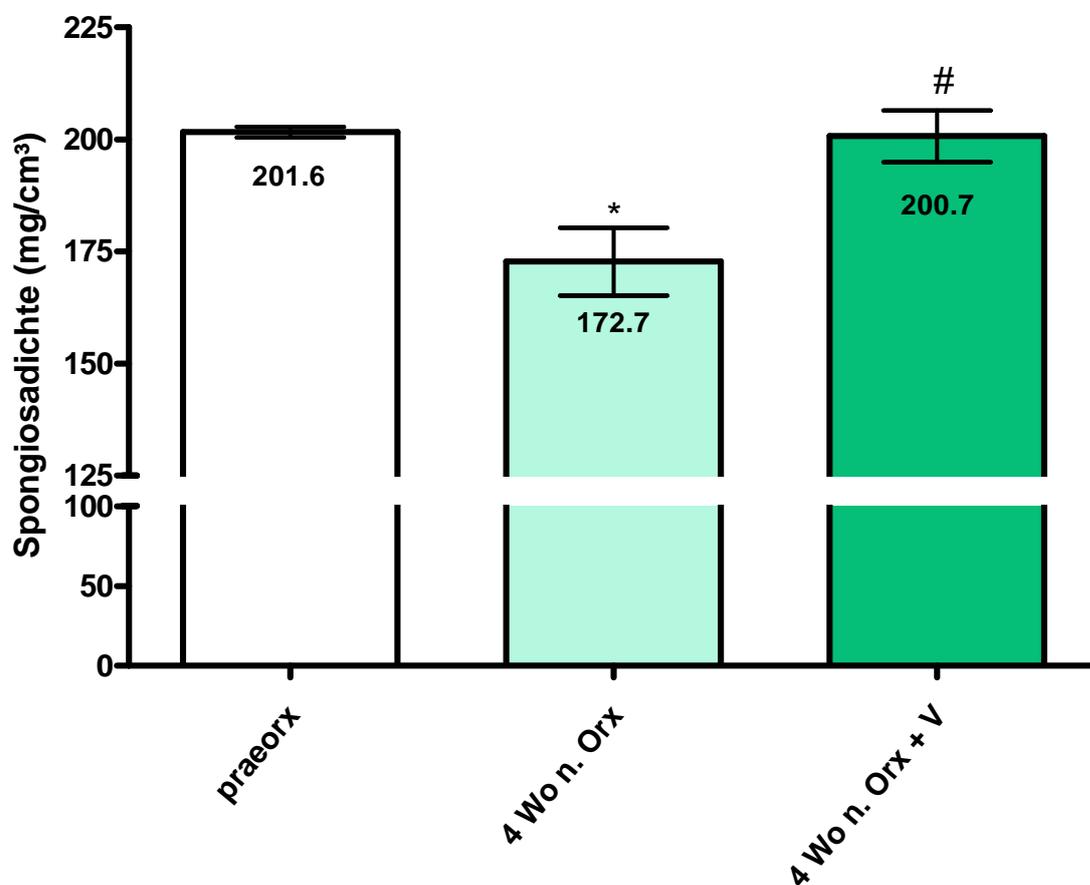


Abb. 3.6 Spongiosadichte in der Metaphyse in mg/cm³ praeorx und vier Wochen nach Orx, jeweils mit und ohne vierwöchige Vibrationstherapie.

(Mittelwerte \pm SEM; praeorx: n = 90 Tiere, 4 Wo n Orx + V: n = 82 Tiere, 4 Wo n Orx: n = 8 Tiere;

* p<0,05: vs. praeorx; # p<0,05: 4 Wo n Orx vs. 4 Wo nach Orx + V)

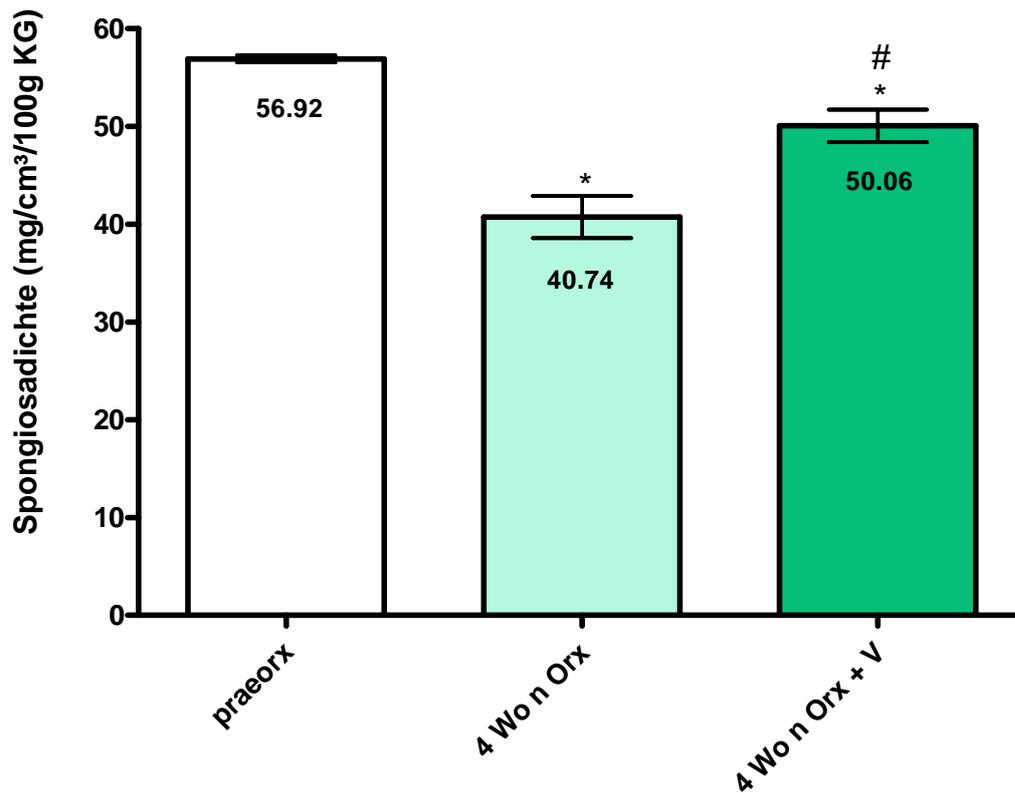


Abb. 3.7 Spongiosadichte pro 100g Körpergewicht in der Metaphyse in mg/cm³ praeorx und vier Wochen nach Orx, jeweils mit und ohne vierwöchige Vibrationstherapie.

(Mittelwerte ± SEM; praeorx: n = 90 Tiere, 4 Wo n Orx + V: n = 82 Tiere, 4 Wo n Orx: n = 8 Tiere;

* p<0,05: vs. praeorx; # p<0,05: 4 Wo n Orx vs. 4 Wo nach Orx + V)

Die durchschnittliche Spongiosadichte der intakten (praeorx) Tiere betrug, wie in Abb. 3.6 gezeigt, 201,6mg/cm³. Bereits vier Wochen nach Orx hat die Spongiosadichte bei den Tieren, die keiner Vibrationstherapie unterzogen wurden, signifikant abgenommen, auf 172,7 mg/cm³. Dies entspricht nur noch 85,66 % der ursprünglichen Dichte. Bei den Tieren, die der Vibration unterzogen wurden, blieb die Spongiosadichte nahezu gleich. Der ermittelte Durchschnittswert betrug 200,7 mg/cm³, also 99,55 % des Ausgangswertes.

Nach der Umrechnung der Dichtewerte auf jeweils 100g Körpergewicht der Tiere, werden die Abnahmen noch etwas deutlicher. So beträgt die Spongiosadichte bei den nicht-vibrierten Tieren nur noch 40,74mg/cm³, was nur noch 71,57% des Ausgangswertes entspricht, während die vibrierten Tiere durchschnittlich noch 87,95% (50,06mg/cm³) der ursprünglichen Dichte besitzen. Die Abnahme ist in beiden Gruppen signifikant gegenüber den intakten Tieren. Allerdings zeigt die Vibration auch einen signifikanten Vorteil gegenüber der nicht-vibrierten Gruppe.

III. 4. 2 Kortikalisdichte in der Metaphyse der Tibia

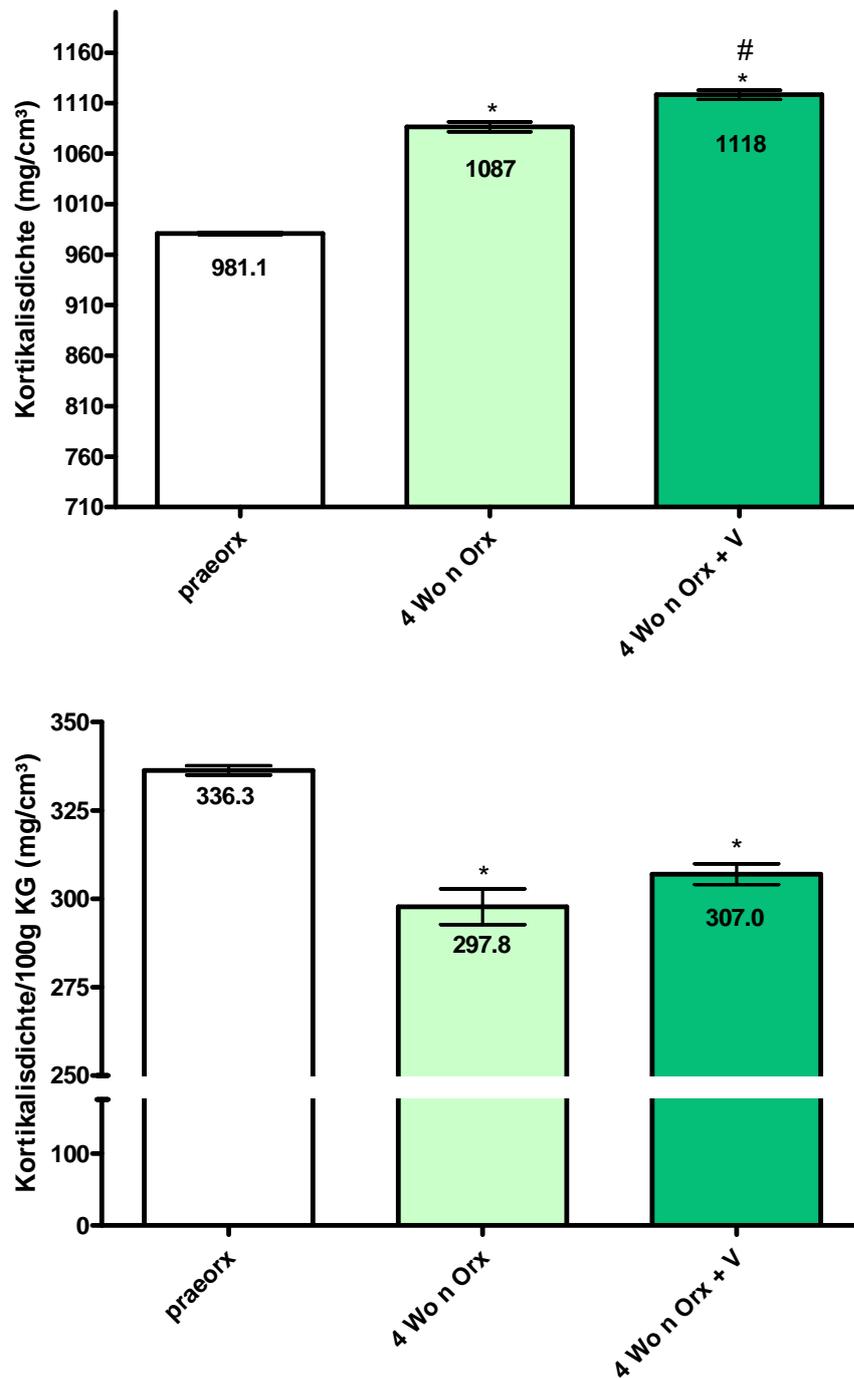


Abb. 3.8 Kortikalisdichte der Metaphyse der Tibia in mg/cm³ praeorx und vier Wochen nach Orx (oben); Kortikalisdichte der Metaphyse der Tibia pro 100 g Körpergewicht in mg/cm³ praeorx und vier Wochen nach Orx (unten)

(Mittelwerte ± SEM; praeorx: n = 90 Tiere, 4 Wo n Orx + V: n = 82 Tiere, 4 Wo n Orx: n = 8 Tiere;

* p<0,05: vs. praeorx; # p<0,05: 4 Wo n Orx vs. 4 Wo nach Orx + V)

In Abbildung 3.8 ist die Dichte der Kortikalis der tibialen Metaphyse dargestellt. Sie beträgt bei den intakten Tieren $981,1\text{mg}/\text{cm}^3$. Vier Wochen nach Orx hat sie in beiden Versuchsgruppen signifikant zugenommen. Ohne Vibration ist ein Anstieg um 10,8%, auf $1087,0\text{mg}/\text{cm}^3$ zu verzeichnen. Während die Kortikalisdichte der vibrierten Tiere sogar um 14,0%, auf $1118,0\text{mg}/\text{cm}^3$ gestiegen ist. Der Unterschied von 3,2% zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist signifikant.

Es zeigt sich jedoch, dass die relative Kortikalisdichte im Bezug auf das KG der Tiere signifikant gesunken ist. Bei den vibrierten Tieren wird eine Abnahme um 8,8% vom Ausgangswert der praeorx Tiere deutlich. Bei den nicht-vibrierten Tieren ist eine Reduktion um 11,4% der Kortikalisdichte im Verhältnis zum Körpergewicht zu verzeichnen.

III. 4. 3 Gesamtquerschnittsfläche der Metaphyse der Tibia

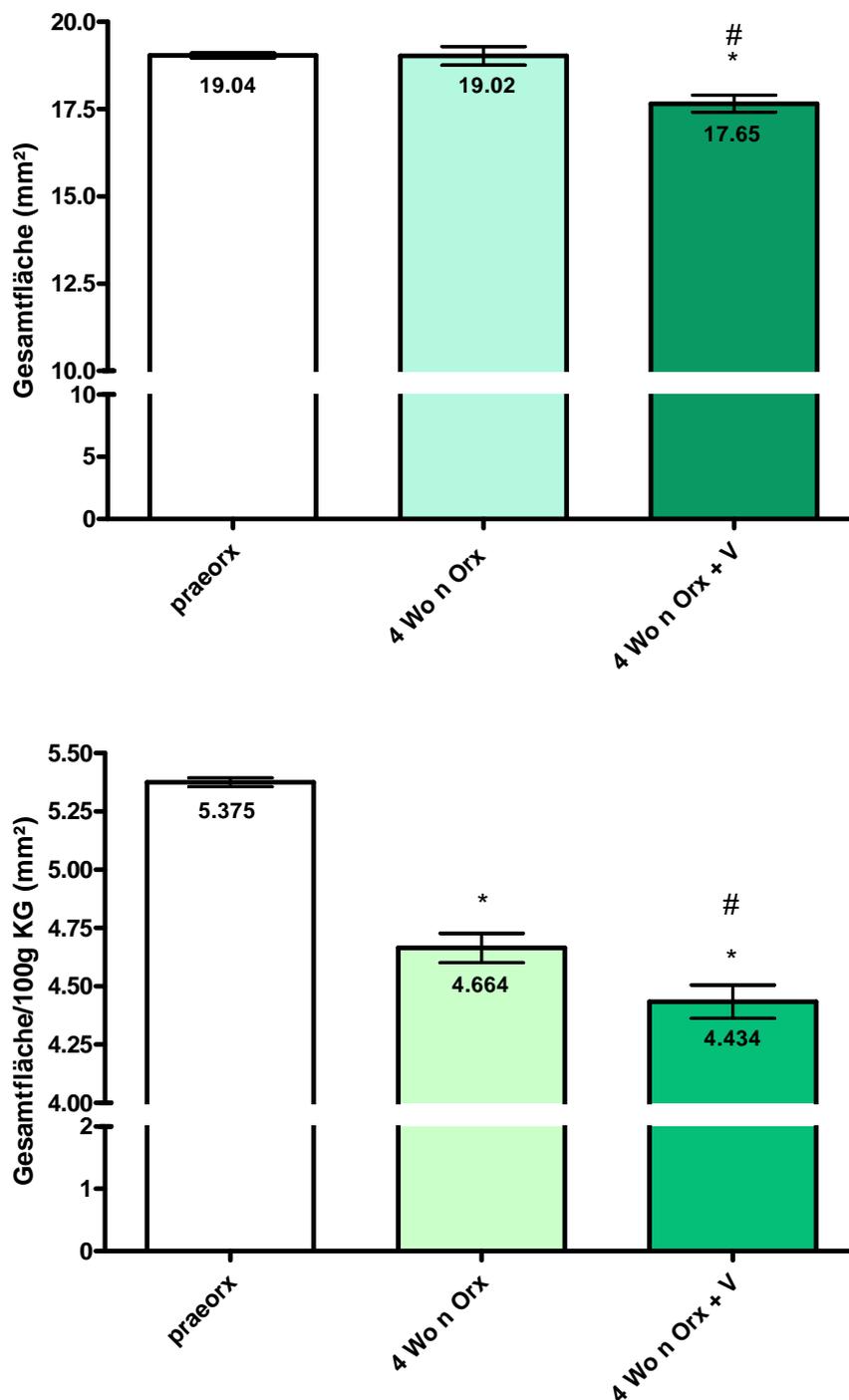


Abb. 3.9 Gesamtquerschnittsfläche der Metaphyse der Tibia in mm² praeorx und vier Wochen nach Orx mit und ohne vierwöchige Vibration (oben); Gesamtquerschnittsfläche der Metaphyse der Tibia pro 100 g Körpergewicht in mm² praeorx und vier Wochen nach Orx (unten)

(Mittelwerte ± SEM; praeorx: n = 90 Tiere, 4 Wo n Orx + V: n = 82 Tiere, 4 Wo n Orx: n = 8 Tiere; * p<0,05: vs. praeorx; # p<0,05: 4 Wo n Orx vs. 4 Wo nach Orx +V)

Die Gesamtquerschnittsfläche der Tibia im Bereich der Metaphyse (Abb.3.9) beträgt bei den intakten Ratten 19,04mm². Sie bleibt innerhalb der vier Wochen nach orx nahezu gleich bei der nicht-vibrierten Kontrollgruppe (19,02mm²). Die leichte Abnahme ist nicht signifikant gegenüber den praeorx Tieren. Berechnet man die Daten pro 100g Körpergewicht (KG) der Tiere, zeigt sich jedoch hier eine signifikante Abnahme der Gesamtfläche gegenüber den intakten Tieren. Bei den vibrierten Ratten sinkt die Gesamtfläche signifikant gegenüber den intakten, als auch den nicht-vibrierten Tieren. So beträgt sie hier nur noch 17,65mm², was einer Abnahme von 7,3% gegenüber den intakten Tieren zu Versuchsbeginn entspricht. Dieses spiegelt sich auch in der Umrechnung auf 100g KG wider. Hier beträgt die Abnahme der Fläche sogar 17,5% im Bezug auf die intakten Tiere.

III. 4. 4 Spongiosaquerschnittsfläche in der Metaphyse der Tibia

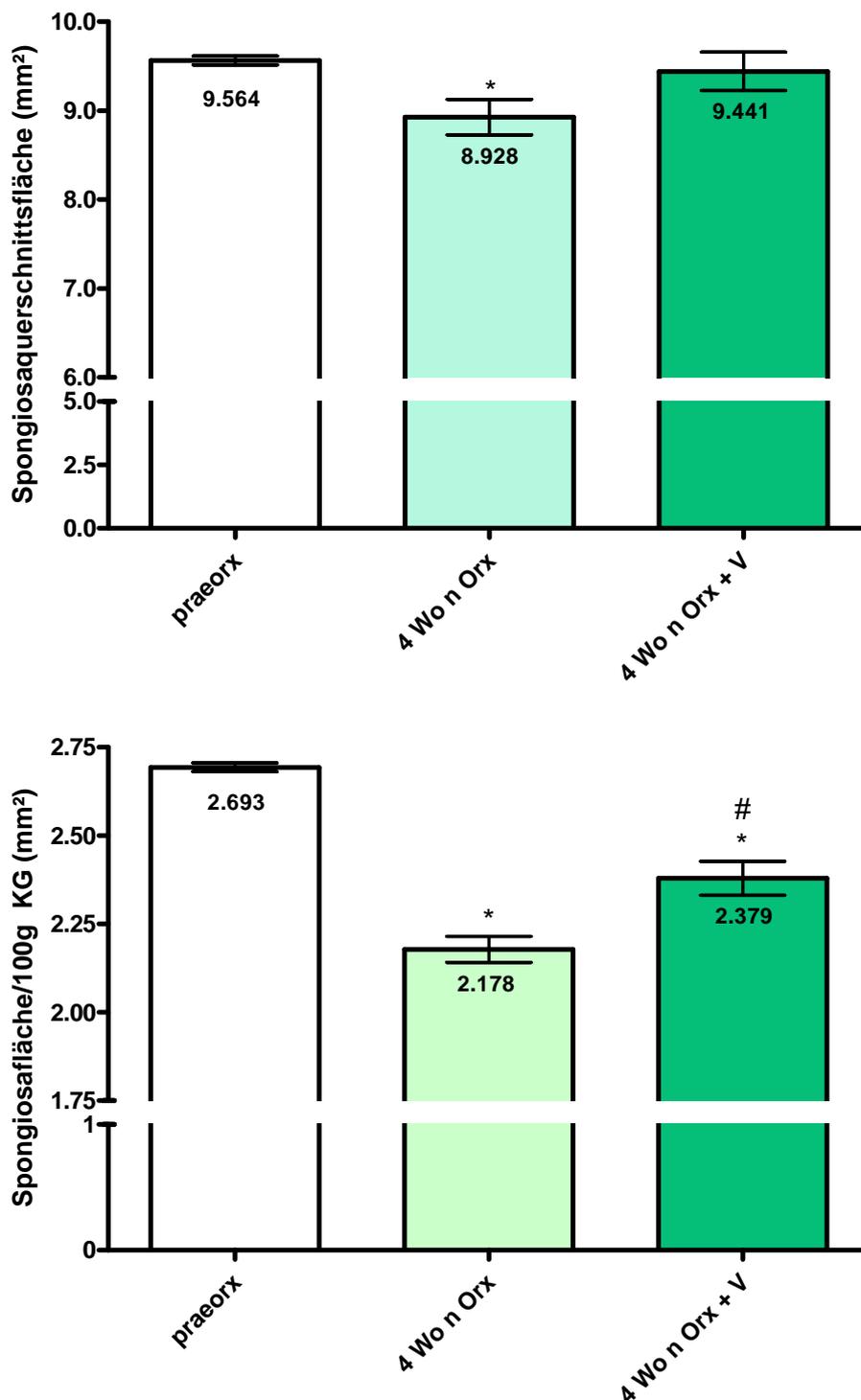


Abb. 3.10 Spongiosaquerschnittsfläche in der Metaphyse der Tibia in mm², praeorx und vier Wochen nach Orx (oben); Spongiosaquerschnittsfläche der Metaphyse der Tibia pro 100 g KG in mm² praeorx und vier Wochen nach Orx (unten)

(Mittelwerte ± SEM; praeorx: n = 90 Tiere, 4 Wo n Orx + V: n = 82 Tiere, 4 Wo n Orx: n = 8 Tiere;

* p<0,05: vs. praeorx; # p<0,05: 4 Wo n Orx vs. 4 Wo nach Orx + V)

Vergleicht man die Querschnittsfläche der Spongiosa, wie in Abbildung 3.10 gezeigt, so nimmt diese nach vier Wochen bei den non-vibro Tieren signifikant gegenüber den intakten Tieren ab. So entspricht die Spongiosaquerschnittsfläche der nicht-vibrierten Tiere ($8,928\text{mm}^2$) nur noch 93,35% der Fläche der intakten Tiere ($9,564\text{mm}^2$). Im Gegensatz dazu haben die vibrierten Tiere eine Fläche von durchschnittlich $9,441\text{mm}^2$, was 98,71% der Ursprungsfläche entspricht. Eine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen 4 Wochen besteht nicht.

Werden die individuellen Körpergewichte der Tiere außer acht gelassen, so zeigt sich bei der Berechnung pro 100g KG eine signifikante Abnahme der Spongiosafläche bei beiden Gruppen nach vier Wochen. Die Spongiosafläche beträgt bei der Gruppe 4 Wochen nur noch durchschnittlich 80,9%, während die vibrierten Tiere noch 88,3% der ursprünglichen Fläche besitzen. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen ist signifikant.

III. 4. 5 Kortalisquerschnittsfläche in der Metaphyse der Tibia

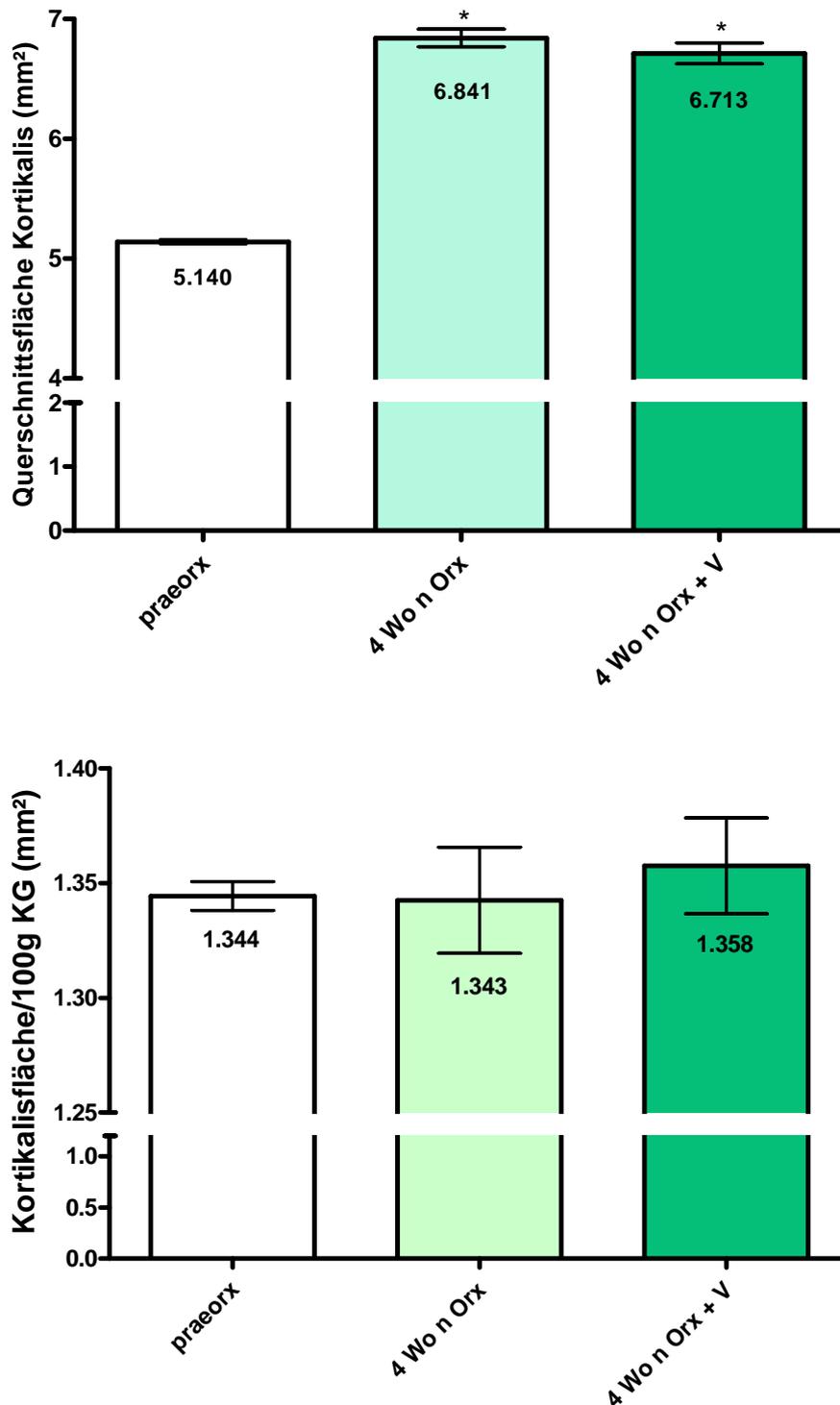


Abb. 3.11 Kortalisquerschnittsfläche in mm² der Metaphyse der Tibia, praeorx und vier Wochen nach Orx (oben); Kortalisquerschnittsfläche der Metaphyse der Tibia pro 100 g KG in mm², praeorx und vier Wochen nach Orx (unten)

(Mittelwerte ± SEM; praeorx: n = 90 Tiere, 4 Wo n Orx + V: n = 82 Tiere, 4 Wo n Orx: n = 8 Tiere;

* p < 0,05: vs. praeorx; # p < 0,05: 4 Wo n Orx vs. 4 Wo nach Orx + V)

Die Querschnittsfläche der metaphysären Kortikalis, in Abbildung 3.11 dargestellt, nimmt vier Wochen nach Orx, sowohl in der Gruppe der vibrierten, als auch der nicht-vibrierten Tiere signifikant zu. Beträgt die Querschnittsfläche bei den intakten Tieren durchschnittlich 5,14mm², nimmt sie bei den vibrierten Tieren um 30,6% auf 6,71mm² zu. Bei den nicht-vibrierten Tieren ist der Zuwachs vier Wochen nach orx noch etwas höher. Hier ist ein Anstieg um 33,1% auf 6,84mm² zu verzeichnen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen 4 Wo n Orx besteht jedoch nicht.

Dieses Ergebnis relativiert sich jedoch in der Darstellung pro 100g KG. Hier bleiben die Parameter im Bezug auf die Kortikalisfläche nahezu unverändert. Der Zuwachs in der vibrierten Gruppe beträgt lediglich 1%.

III. 4. 6 Periostaler Umfang der Metaphyse der Tibia

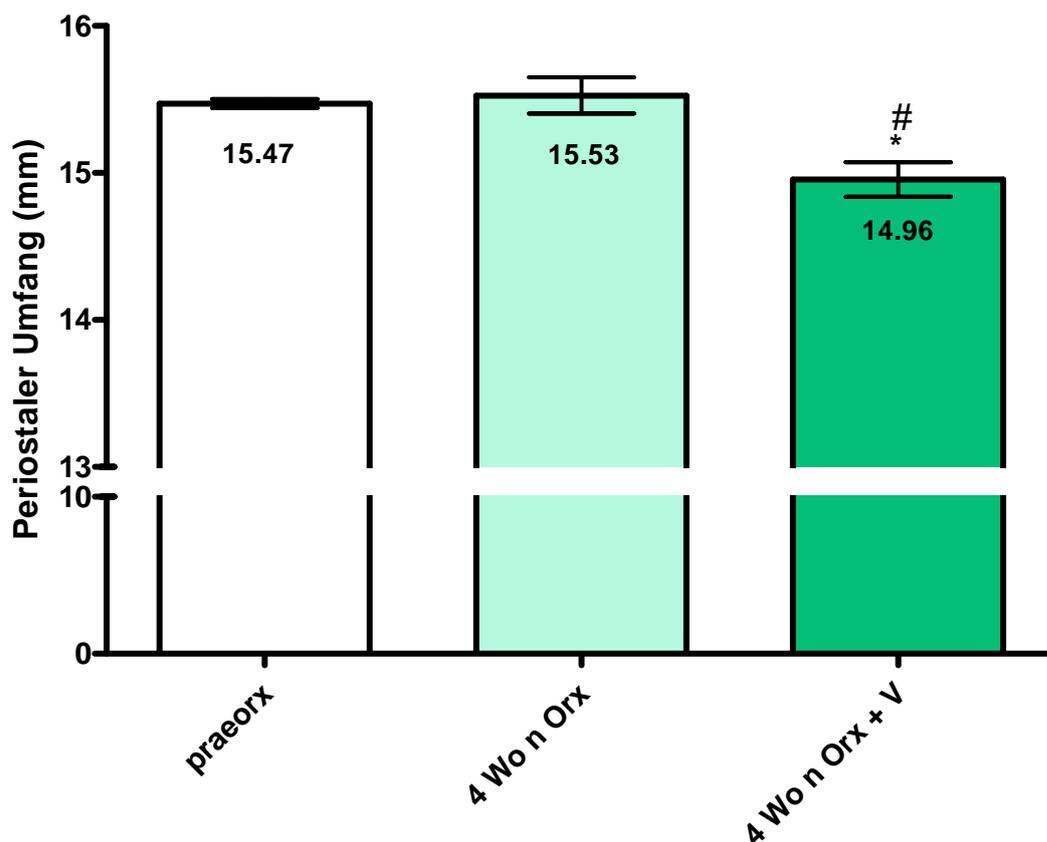


Abb. 3.12 Periostaler Umfang in mm bei intakten Tieren und vier Wochen nach orx

(Mittelwerte \pm SEM; praeorx: n = 90 Tiere, 4 Wo n Orx + V: n = 82 Tiere, 4 Wo n Orx: n = 8 Tiere;

* p < 0,05: vs. praeorx; # p < 0,05: 4 Wo n Orx vs. 4 Wo nach Orx + V)

Der periostale Umfang (Abb. 3.12) beträgt bei den intakten Tieren im Mittel 15,47mm. Vier Wochen nach Orx hat er bei den nicht-vibrierten Tieren geringfügig um 0,38% auf 15,53mm zugenommen. Bei den vibrierten Tieren ist jedoch eine signifikante Abnahme um 3,30% auf durchschnittlich 14,96mm festzustellen. Dieser Unterschied zwischen den vibrierten und nicht-vibrierten Tieren ist ebenfalls signifikant.

III. 4. 7 Endostaler Umfang der Metaphyse der Tibia

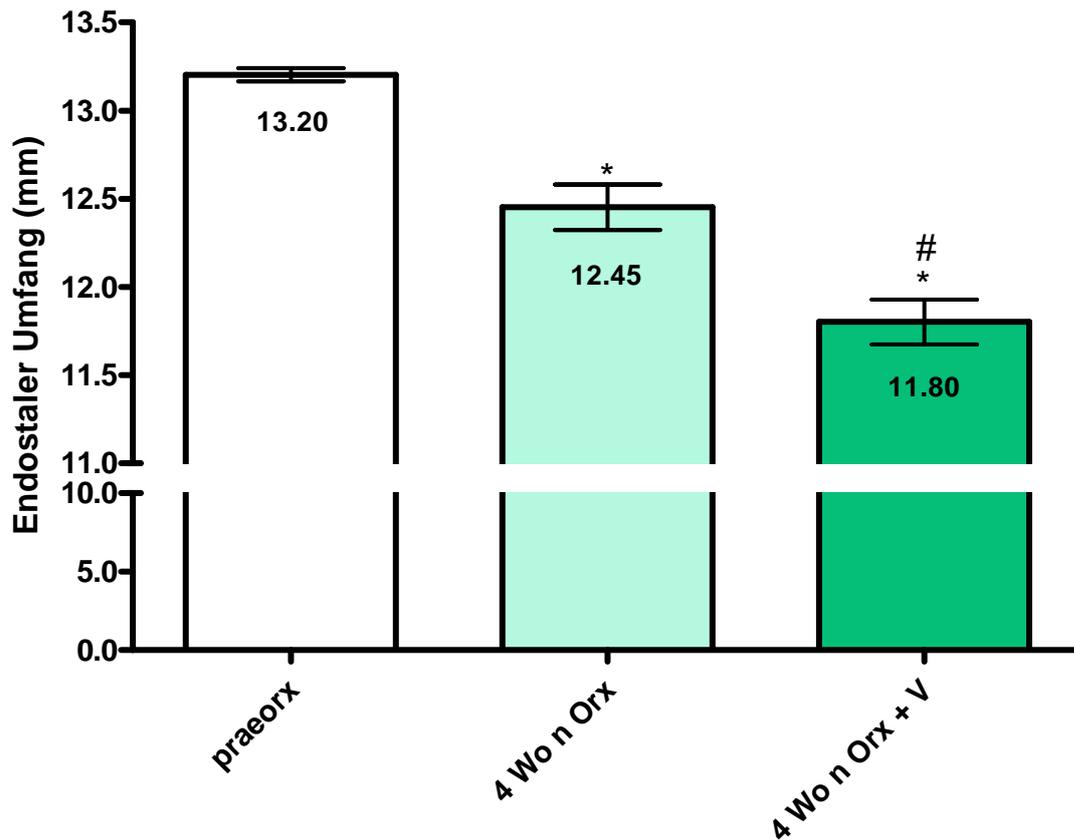


Abb. 3.13 Endostaler Umfang in mm bei intakten Tieren und vier Wochen nach orx

(Mittelwerte \pm SEM; praeorx: n = 90 Tiere, 4 Wo n Orx + V: n = 82 Tiere, 4 Wo n Orx: n = 8 Tiere;

* $p < 0,05$: vs. praeorx; # $p < 0,05$: 4 Wo n Orx vs. 4 Wo nach Orx + V)

Der endostale Umfang (Abb. 3.13) beträgt bei den intakten Tieren durchschnittlich 13,20mm. Vier Wochen nach Orx hat dieser in beiden Gruppen signifikant abgenommen. In der Vibro-Gruppe betrug der Umfang nur noch 11,80mm, welches einer Abnahme von 10,61% entspricht, während der Umfang bei den nicht-vibrierten Tieren auf 12,45mm (-5,68%) sank. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist signifikant.

III. 4. 8 Polares Widerstandsmoment

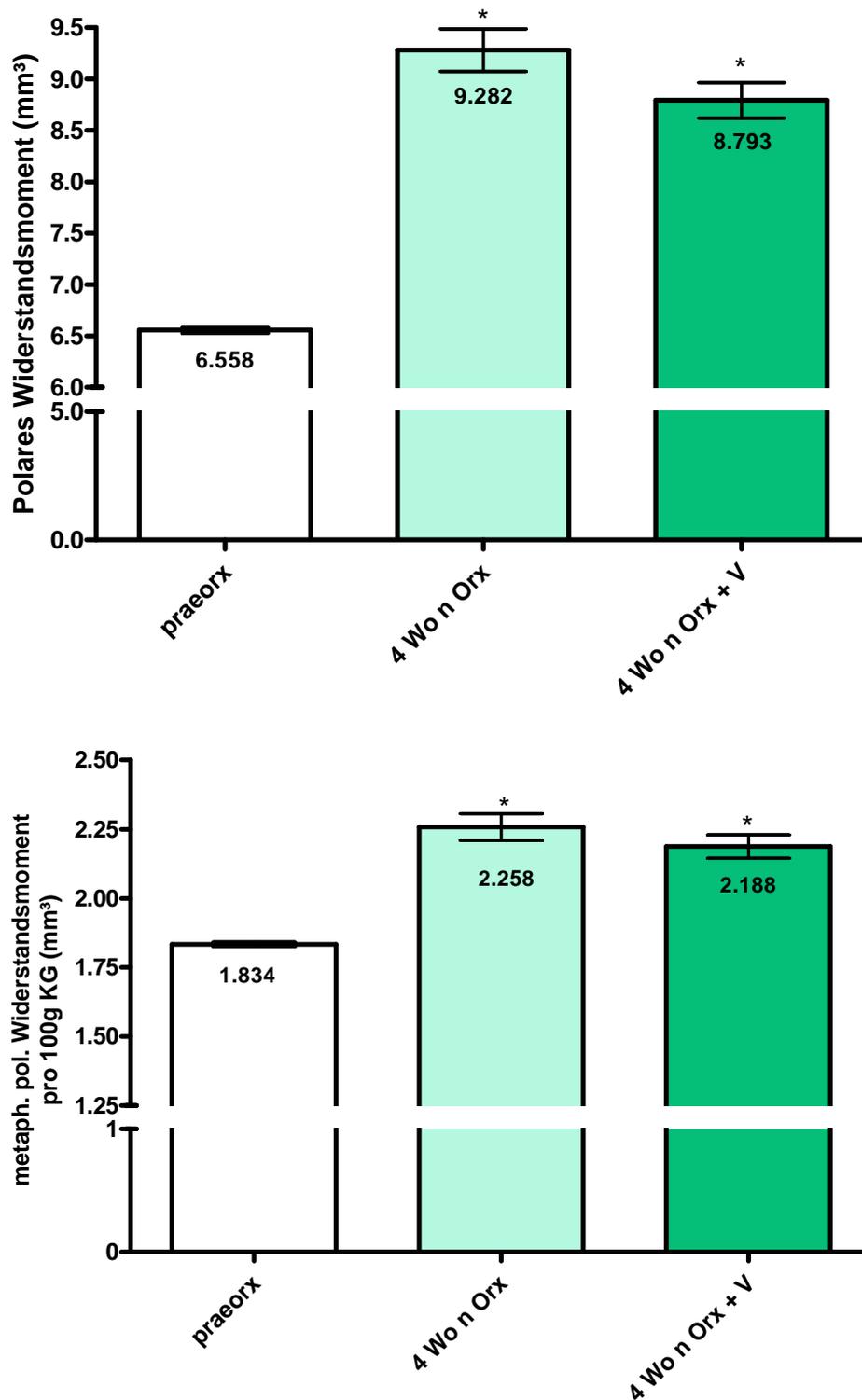


Abb. 3.14 Polares Widerstandsmoment in mm³ praeorx und vier Wochen nach orx (oben); Polares Widerstandsmoment pro 100 g Körpergewicht in mm³ praeorx und vier Wochen nach orx (unten)

(Mittelwerte ± SEM; praeorx: n = 90 Tiere, 4 Wo n Orx + V: n = 82 Tiere, 4 Wo n Orx: n = 8 Tiere;

* p<0,05: vs. praeorx; # p<0,05: 4 Wo n Orx vs. 4 Wo nach Orx + V)

Das polare Widerstandsmoment (Abb.3.14) beträgt bei den intakten Tieren $6,558\text{mm}^3$. Vier Wochen nach orx hat es in beiden Behandlungsgruppen signifikant zugenommen. Bei den vibrierten Tieren um 34,08% auf $8,793\text{mm}^3$. Noch stärker ist die Zunahme bei den nicht-vibrierten Tieren. Hier beträgt das polare Widerstandsmoment $9,282\text{mm}^3$, was einer Zunahme um 41,54% entspricht. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht jedoch nicht.

Nach der Berechnung des polaren Widerstandsmomentes im Bezug auf 100g Körpergewicht, fallen die Resultate etwas weniger deutlich aus. So nimmt das Widerstandsmoment bei den nicht-vibrierten Tieren um 23,12% (auf $2,26\text{mm}^3$) zu, und bei der vibrierten Gruppe im Durchschnitt um 19,3%. Auch hier besteht keine Signifikanz des Unterschiedes zwischen nicht-vibrierten und vibrierten Tieren.

III. 5. Ergebnisse der Messung der Muskel- und Fettanteile im Bereich der Metaphyse und der Diaphyse der Tibia vier Wochen nach Orx

Es wurden die Anteile von Muskel und Fett jeweils im Bereich eines Querschnitts auf Höhe der Metaphyse, als auch der Diaphyse der linken hinteren Tibia untersucht. Die Ergebnisse zeigen die absoluten und die relativen Werte bei intakten Tieren und vier Wochen nach orx.

III. 5. 1. Metaphysäre Querschnittsfläche der Muskelmasse und prozentualer Anteil an der Gesamtfläche

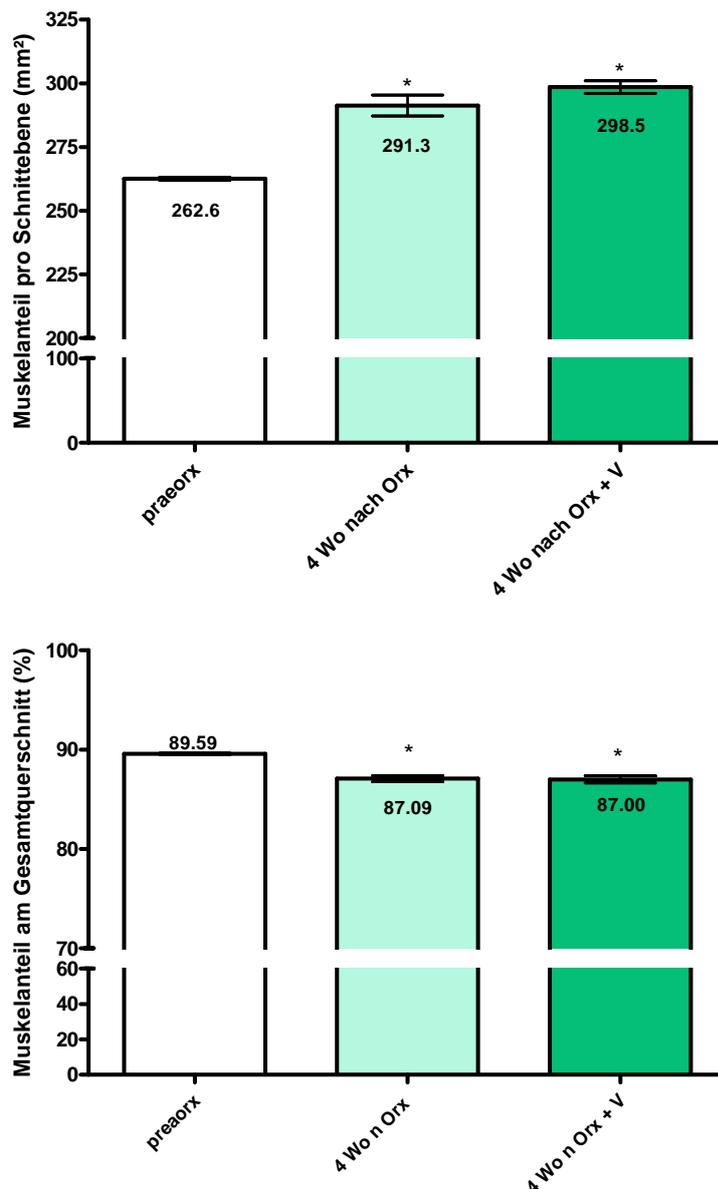


Abb. 3.15 Metaphysäre Querschnittsfläche der Muskelmasse in mm², bei intakten Tieren und vier Wochen nach Orx (oben); Prozentualer Anteil des Muskels an der Gesamtfläche des Schnittes (unten) (Mittelwerte ± SEM; praeorx: n = 90 Tiere, 4 Wo n Orx + V: n = 82 Tiere, 4 Wo n orx: n = 8 Tiere; * p < 0,05: vs. praeorx; # p < 0,05: 4 Wo n Orx vs. 4 Wo nach Orx + V)

Die Metaphysäre Querschnittsfläche der Muskelmasse beträgt bei den intakten Tieren 262.6mm², das entspricht 89,59% der Gesamtschnittfläche (Abb. 3.15). Vier Wochen nach orx nimmt die Muskelmasse in beiden Behandlungsgruppen signifikant zu. Am größten ist die Zunahme bei den vibrierten Tieren, auf 298,5mm² (+ 13,7%). Allerdings sinkt, trotz der Zunahme der Muskelquerschnittsfläche, der prozentuale Anteil am Gesamtquerschnitt. So beträgt dieser bei der vibrierten Gruppe nur noch 87,0%, was eine Abnahme von 2,9% gegenüber den intakten Tieren bedeutet.

Ein signifikanter Unterschied zwischen der vibrierten und der nicht-vibrierten Gruppe besteht nicht.

III. 5. 2. Diaphysäre Querschnittsfläche der Muskelmasse und prozentualer Anteil an der Gesamtfläche

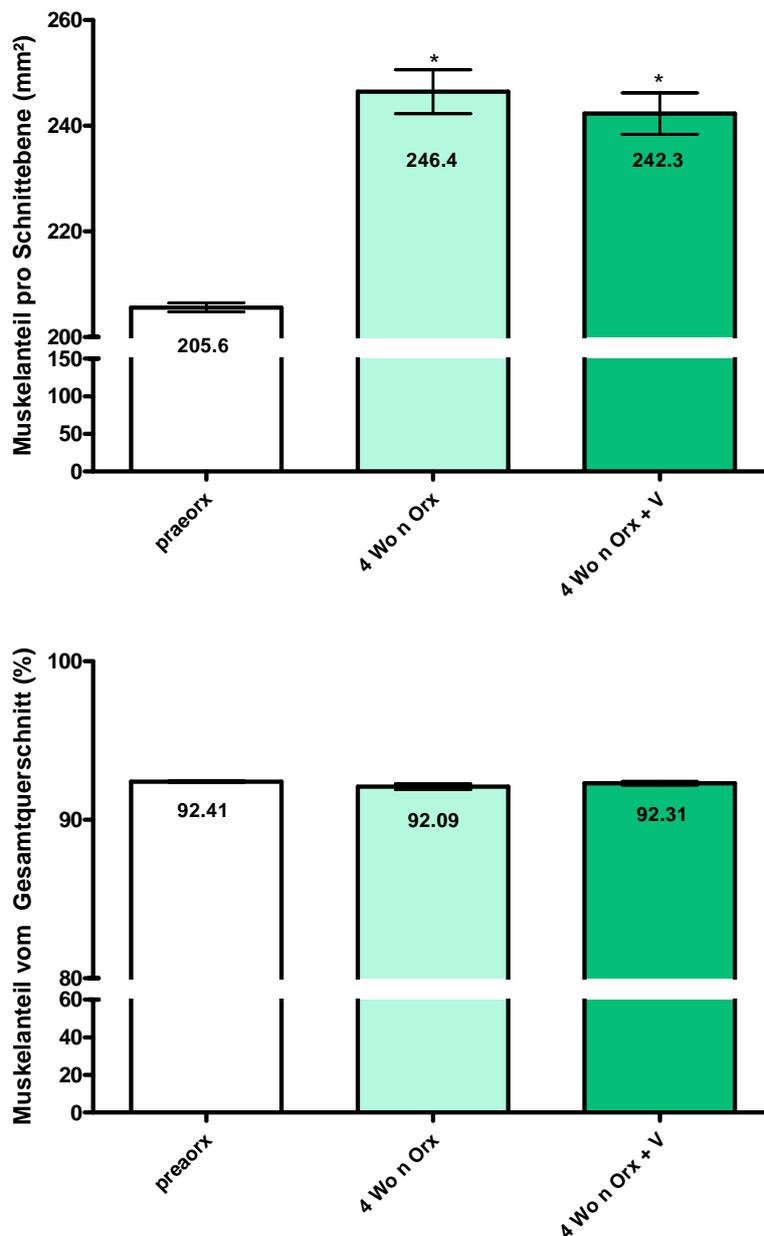


Abb. 3.16 Diaphysäre Querschnittsfläche der Muskelmasse in mm², bei intakten Tieren und vier Wochen nach Orx (oben)
Prozentualer Anteil des Muskels an der Gesamtfläche des Schnittes (unten);

(Mittelwerte ± SEM; praeorx: n = 90 Tiere, 4 Wo n Orx + V: n = 82 Tiere, 4 Wo n orx: n = 8 Tiere;

* p < 0,05: vs. praeorx; # p < 0,05: 4 Wo n Orx vs. 4 Wo nach Orx + V)

Der diaphysäre Querschnitt durch die Muskelmasse (Abb. 3.16) nimmt sowohl bei den vibrierten, als auch den nicht-vibrierten Tieren 4 Wo n Orx signifikant gegenüber den intakten Tieren zu. Bei den nicht-vibrierten Tieren (246,4mm²) lag er etwas höher als bei der vibrierten Gruppe (242,3mm²). Allerdings ohne einen signifikanten Unterschied.

Die prozentualen Anteile an der Gesamtfläche (Abb. 3.16) unterscheiden sich hingegen wenig. Sowohl bei den intakten Tieren, als auch den beiden Gruppen 4 Wo n Orx, liegen die Anteile jeweils im Bereich von 92%.

III. 5. 3 Metaphysäre Querschnittsfläche des paratibialen Fettes und prozentualer Anteil an der Gesamtfläche

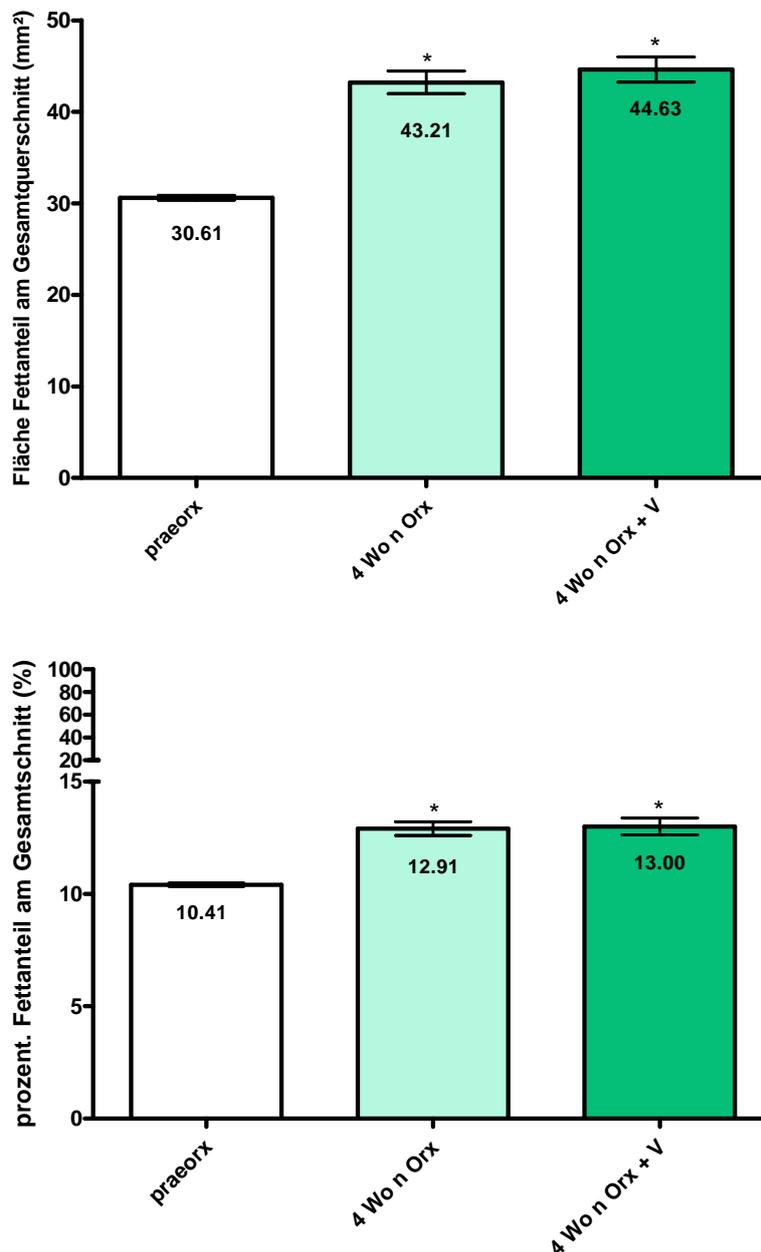


Abb. 3.17 Metaphysäre Querschnittsfläche des Fettes in mm², bei intakten Tieren und vier Wochen nach Orx (oben)
Prozentualer Anteil des Muskels an der Gesamtfläche des Schnittes (unten);

(Mittelwerte ± SEM; praeorx: n = 90 Tiere, 4 Wo n Orx + V: n = 82 Tiere, 4 Wo n Orx: n = 8 Tiere;

* p<0,05: vs. praeorx; # p<0,05: 4 Wo n Orx vs. 4 Wo nach Orx + V)

Die metaphysäre Querschnittsfläche des Fettes verändert sich in den ersten vier Wochen nach orx signifikant gegenüber den intakten Tieren (Abb. 3.17). Sie steigt von 30,61mm² auf durchschnittlich 43,21mm² (41,16% Zuwachs gegenüber 4 Wo n Orx + V) bei den nicht-vibrierten Tieren und 44,63mm² (45,80% Zuwachs) bei den vibrierten. Eine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen 4 Wo n Orx besteht nicht.

Der prozentuale Anteil des Fettes am Gesamtquerschnitt beträgt bei der nicht-vibrierten Gruppe 12,91% (24,02% Zuwachs gegenüber 4 Wo n Orx + V) und bei der vibrierten Gruppe 13,00 (24,90% Zuwachs). Der Unterschied zwischen der nicht-vibrierten und vibrierten Gruppe ist nicht signifikant.

III. 5. 4 Diaphysäre Querschnittsfläche des paratibialen Fettes und prozentualer Anteil an der Gesamtfläche

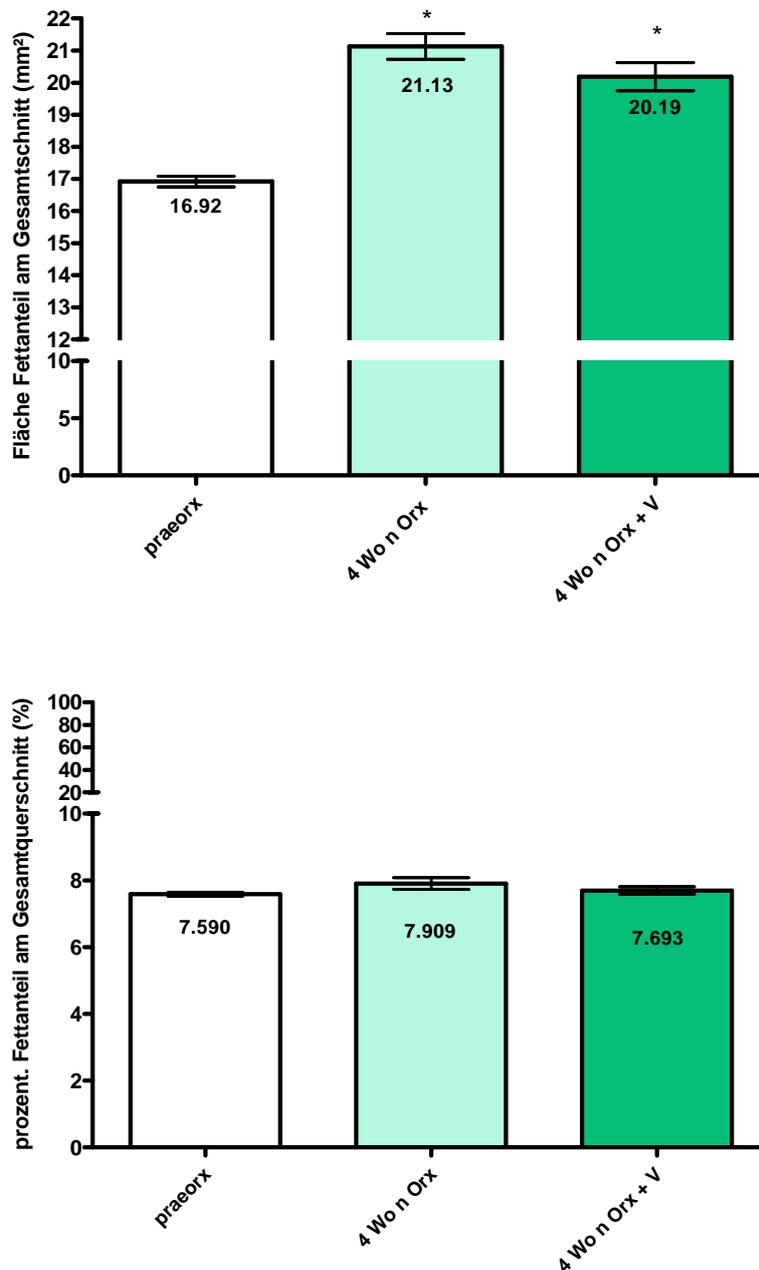


Abb. 3.18 Diaphysäre Querschnittsfläche des Fettes in mm², bei intakten Tieren und vier Wochen nach Orx (oben)
Prozentualer Anteil des Muskels an der Gesamtfläche des Schnittes (unten);

(Mittelwerte ± SEM; praeorx: n = 90 Tiere, 4 Wo n Orx + V: n = 82 Tiere, 4 Wo n Orx: n = 8 Tiere;

* p < 0,05: vs. praeorx; # p < 0,05: 4 Wo n Orx vs. 4 Wo nach Orx + V)

Die diaphysäre Querschnittsfläche des Fettes steigt vier Wochen nach orx, bei den absoluten Werten beider Gruppen signifikant gegenüber den intakten Tieren (Abb. 3.18). So steigen die

Werte von 16,92mm² bei den praeorx Tieren auf 21,13mm² (+ 24,88%) bei den nicht-vibrierten Tieren und auf 20,19mm² in der Gruppe 4 Wo n Orx + V (+ 19,33%). Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ist nicht festzustellen.

Betrachtet man jedoch die relativen Werte, so findet keine signifikante Änderung zwischen den intakten Tieren und den Gruppen 4 Wo n Orx statt. Der ursprüngliche Anteil des Fettes am Gesamtquerschnitt beträgt 7,59%. Bei den Gruppen 4 Wo n Orx beträgt er 7,909% (+ 4,20%), und bei der Gruppe 4 Wo n Orx + V sogar nur 7,693% (+ 1,36%).

III. 6. Ergebnisse der Messung der Knochenparameter in der Metaphyse der Tibia in den einzelnen Obduktionsgruppen nach Trepanation (Trep) und Futtertausch

Es wurde die Auswirkung der eingesetzten Substanzen Dihydrotestosteron (DHT) und Östradiol (E2), sowie einer sojafreien (sf) Kontrollgruppe, auf den Erhalt der Knochendichte, bzw. der Frakturheilung nach Orx getestet. Die einzelnen Obduktionsgruppen wurden jeweils nach zwei (1.Obd.), drei (2.Obd.) und acht Wochen (3.Obd.) nach Trep und Futtertausch untersucht. Die Hälfte der Tiere der 3. Obd. erhielten zusätzlich eine zweiwöchige Vibrationstherapie (V).

III. 6. 1 Spongiosadichte in der Metaphyse der Tibia

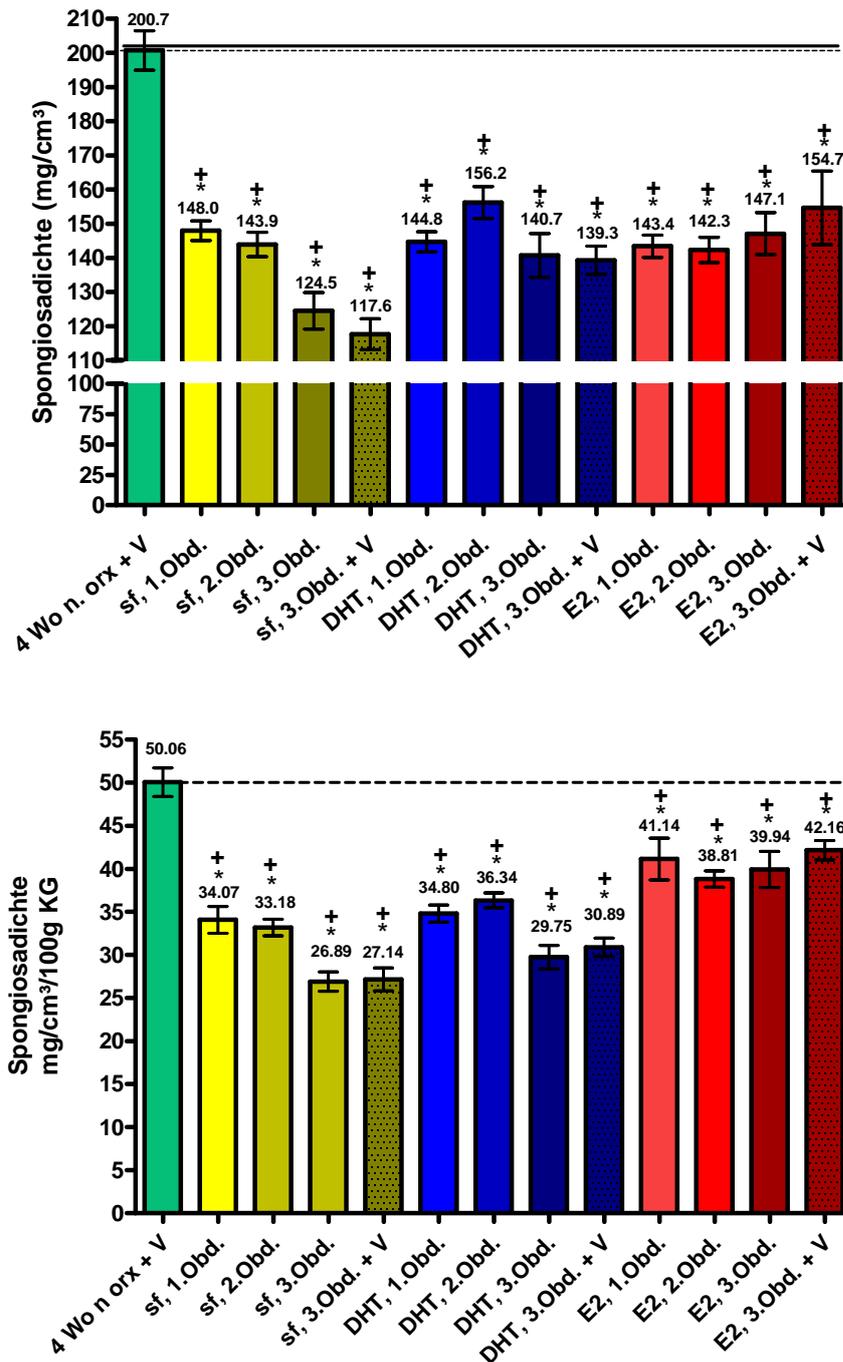


Abb. 3.19 Vergleich der Spongiosadichte aller Obduktionsgruppen der jeweiligen Wirkstoffgruppen (oben);
 Vergleich der Spongiosadichte pro 100g Körpergewicht der Tiere, in allen Obduktionsgruppen, der jeweiligen Wirkstoffgruppe (unten)

(Mittelwerte ± SEM; praeorx: n = 90 Tiere; in den einzelnen Wirkstoff-Obduktionsgruppen: n = 8-12 Tiere; 3.Obd. + V: n = jeweils 4 Tiere;
 p<0,05: vs. praeorx; # p<0,05: 3.Obd: non-V vs. V;
 — Mean: praeorx, ---- Mean: 4 Wo n Orx + V)

Die Abbildung 3.19 zeigt, dass zwei Wochen nach der Trepanation und dem Futtertausch die Spongiosadichte in den ersten Obduktionsgruppen durchschnittlich bei $145,4 \text{ mg/cm}^3$ liegt. Das entspricht nur noch 72,12 % der Spongiosadichte der intakten Tiere. Bei allen Untersuchungsgruppen nimmt die Dichte über die Wochen weiterhin ab. Lediglich bei den DHT-Tieren ist in der dritten Woche nach Futtertausch ein leichter Anstieg auf durchschnittlich $156,2 \text{ mg/cm}^3$ festzustellen, der jedoch nicht als signifikant zu bezeichnen ist. In der achten Behandlungswoche hat sich die Dichte der Spongiosa auch bei den DHT-Tieren deutlich verringert.

Bei den mit E2 behandelten Tieren bleibt die Spongiosadichte in den ersten Wochen nahezu gleich. Nach einer Behandlungsdauer von acht Wochen nimmt die Dichte sogar etwas zu.

Bei den Tieren, die in der dritten Obduktionsgruppe noch ein zweites Mal für zwei Wochen vibriert wurden, konnte kein signifikanter Unterschied in der Knochendichte, zu den Tieren, die nicht vibriert wurden, festgestellt werden, unabhängig vom jeweiligen Wirkstoff im Futter.

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich, wenn man einen Quotienten erstellt, bei dem die Dichte der Spongiosa auf 100 Gramm Körpergewicht berechnet wurde. Auch hier zeigt sich eine deutliche Abnahme der Dichte bereits nach zwei Wochen. Die sf-Tiere besitzen noch 68%, die DHT-Tiere 69,5% ihrer ursprünglichen Spongiosadichte, während die E2-Gruppe durchschnittlich noch 82,2% besitzt. In der sf- und DHT-Gruppen ist über den gesamten Versuchszeitraum ein deutliches Fortschreiten des Rückgangs zu beobachten. In der E2-Gruppe ist dieser Spongiosaschwund deutlich schwächer.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den vibrierten und nicht-vibrierten Gruppen ist nicht festzustellen.

III. 6. 2 Kortalisdichte in der Metaphyse der Tibia

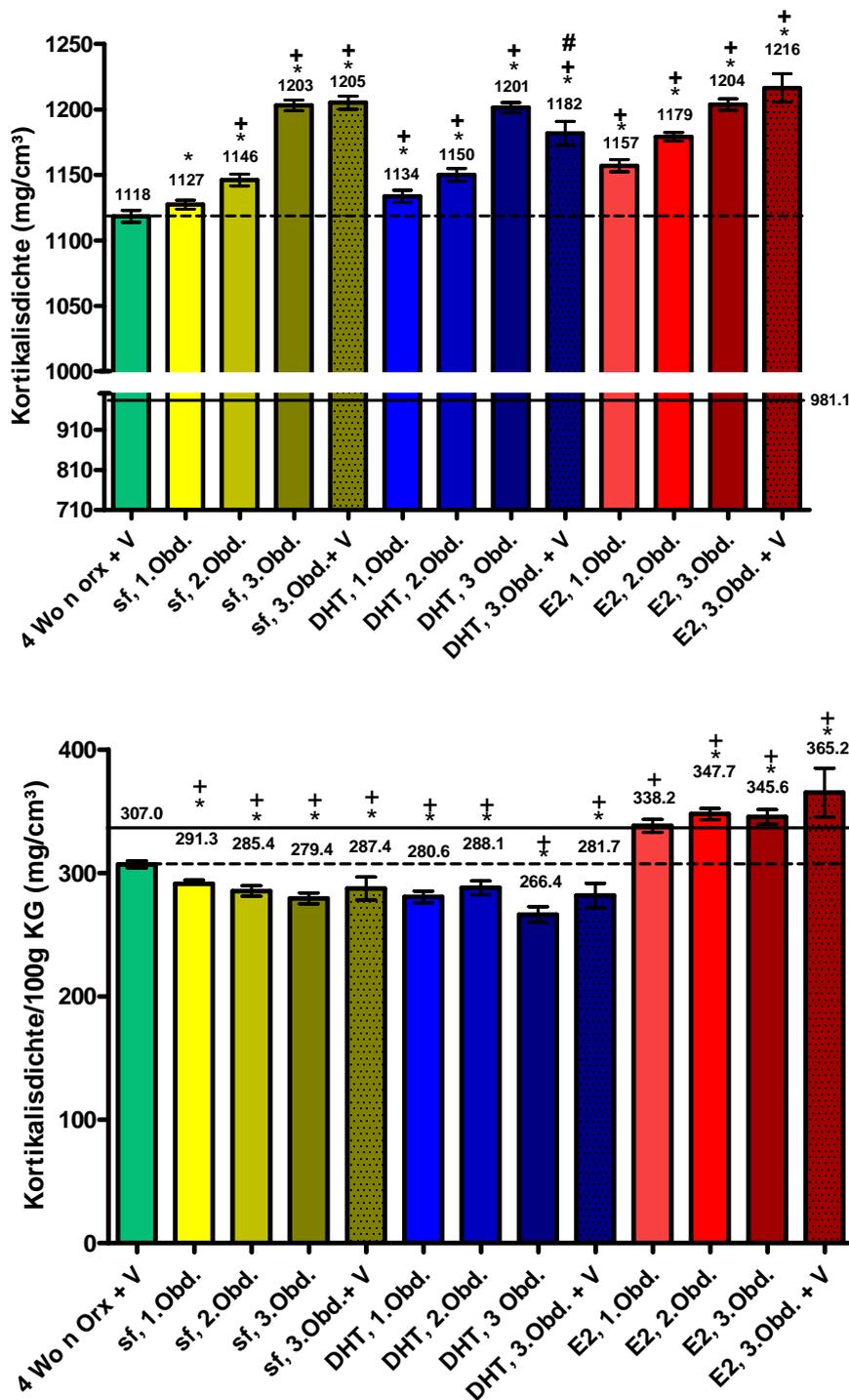


Abb. 3.21 Vergleich der Kortalisdichte in allen Obduktionsgruppen, der jeweiligen Wirkstoffgruppe (oben)
 Vergleich der Kortalisdichte in allen Obduktionsgruppen, der jeweiligen Wirkstoffgruppe pro 100g KG (unten)

(Mittelwerte ± SEM; 4Wo n orx + V: n = 82 Tiere; in den einzelnen Wirkstoff-Obduktionsgruppen: n = 8-12 Tiere; 3.Obd. + V: n = je 4 Tiere;
 * p<0,05: vs. praeorx; + p<0,05: vs. 4 Wo n Orx + V;
 # p<0,05: 3.Obd.: vibro vs. non-vibro; — Mean: praeorx;
 ---Mean: 4 Wo n Orx + V)

Die Abbildung 3.21 zeigt den Vergleich der metaphysären Kortikalisdichte in allen Obduktiongruppen der jeweiligen Behandlungsgruppe. Es wird deutlich, dass in allen Behandlungsgruppen die Kortikalisdichte signifikant im Vergleich zu den intakten Tieren gestiegen ist. Auch im Vergleich zu dem Wert 4 Wo n Orx + V (1118mg/cm³) haben alle Dichtewerte signifikant zugenommen, bis auf die Gruppe sf, 1.Obd.

Es fällt auf, dass die Kortikalisdichte insgesamt bei allen Versuchsgruppen über den Versuchszeitraum ansteigt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Wirkstoffen lässt sich nicht deutlich feststellen. Lediglich bei den Tieren der Gruppe DHT, 3.Obd. + V ist ein signifikanter Unterschied gegenüber der vibrierten Gruppe festzustellen.

Am höchsten ist die Kortikalisdichte bei den Ratten der Gruppe E2, 3.Obd. + V (1216mg/cm³).

Nach Berechnung der Kortikalisdichte pro 100g KG zeigt sich, dass die relative Kortikalisdichte nur in den E2-Gruppen signifikant ansteigt. Die Dichte erreicht nach drei Wochen Behandlung Werte, die signifikant über den Dichtewerten der Praeorx-Tiere liegen. Während die Kortikalisdichte in allen Behandlungsgruppen relativiert zum Körpergewicht abnimmt, steigt sie in den E2-Gruppen. So liegt die Dichte der Kortikalis bereits zwei Wochen nach Trep und Futtertausch (1. Obd.) 10,2% über dem Ausgangswert der Tiere, 4 Wo n Trep + V. Bei den Tieren der Gruppe E2, 3. Obd. +V ist die Kortikalisdichte sogar um 18% gestiegen.

III. 6. 3 Gesamtquerschnittsfläche im Bereich der metaphysären Tibia

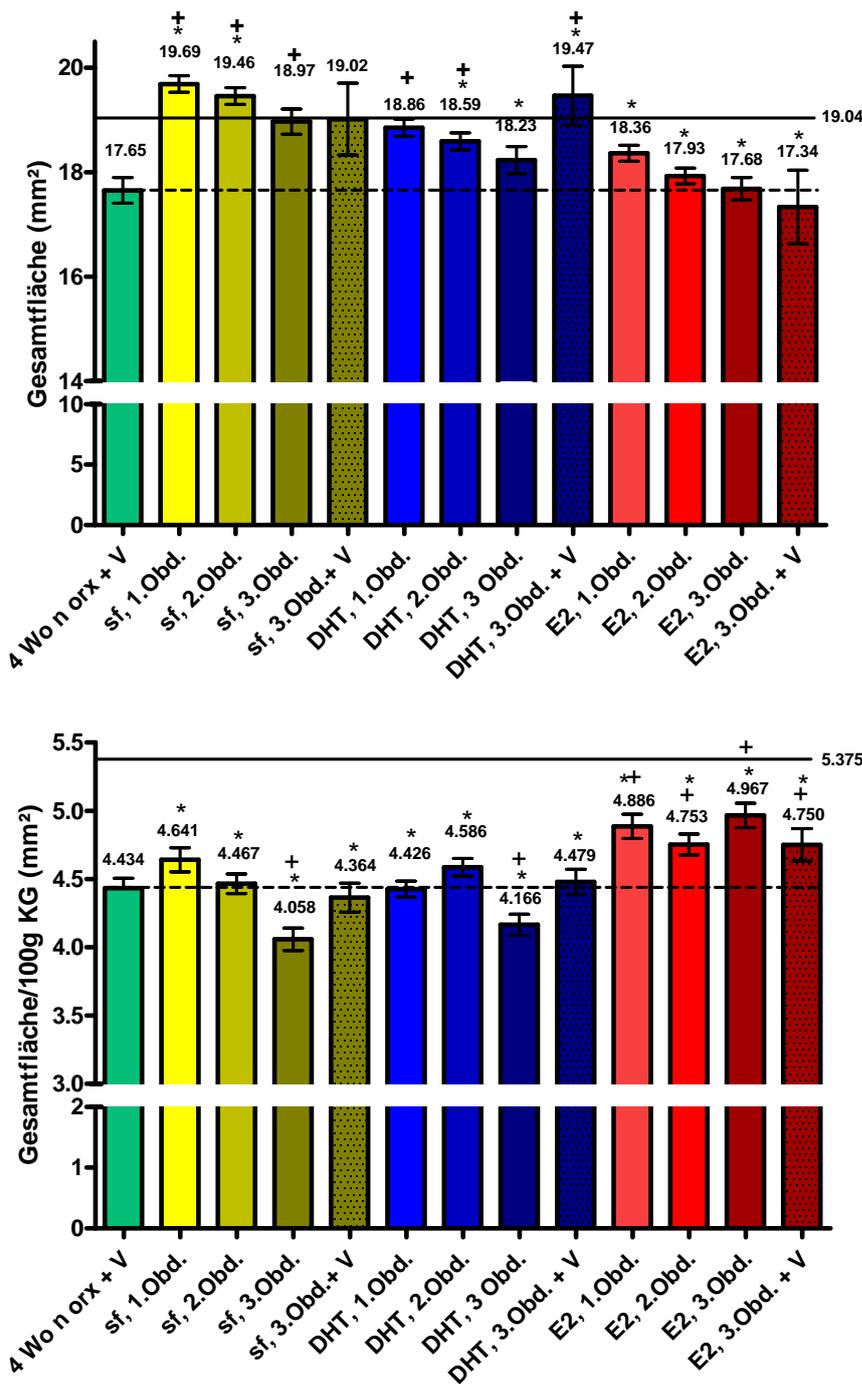


Abb. 3.22 Vergleich der Gesamtquerschnittsfläche in allen Obduktionsgruppen, der jeweiligen Wirkstoffgruppe (oben); Vergleich der Gesamtquerschnittsfläche in allen Obduktionsgruppen, der jeweiligen Wirkstoffgruppe pro 100g KG (unten)

(Mittelwerte ± SEM; 4Wo n orx + V: n = 82 Tiere; in den einzelnen Wirkstoff-Obduktionsgruppen: n = 8-12 Tiere; 3.Obd. + V: n = je 4 Tiere;
 * p<0,05: vs. praeorx; + p<0,05: vs. 4 Wo n Orx + V;
 # p<0,05: 3.Obd.: vibro vs. non-vibro, — Mean: praeorx;
 ---Mean: 4 Wo n Orx + V)

Bei Betrachtung der Gesamtquerschnittsfläche der metaphysären Tibia (Abb. 3.22) fällt auf, dass die sf- und DHT-Tiere eine, signifikant größere Fläche besitzen, als die E2-Tiere, im Vergleich zu den Tieren am Beginn des Versuches. Dies bleibt während des gesamten Versuchs so bestehen. Auch hier besteht jedoch kein signifikanter Unterschied im Vergleich der vibrierten und nicht-vibrierten Gruppen.

Die Berechnung pro 100g KG zeigt hier, dass im Verhältnis zum Körpergewicht, die Gesamtquerschnittsflächen bei den Tieren der E2 Gruppen als einzige signifikant gegenüber den Ausgangswerten 4 Wo n Orx + V ansteigen (~10%). Signifikante Unterschiede zwischen den vibrierten und nicht-vibrierten Tieren der 3. Obd. Zeigen sich nicht.

III. 6. 4 Spongiosaquerschnittsfläche in der Metaphyse der Tibia

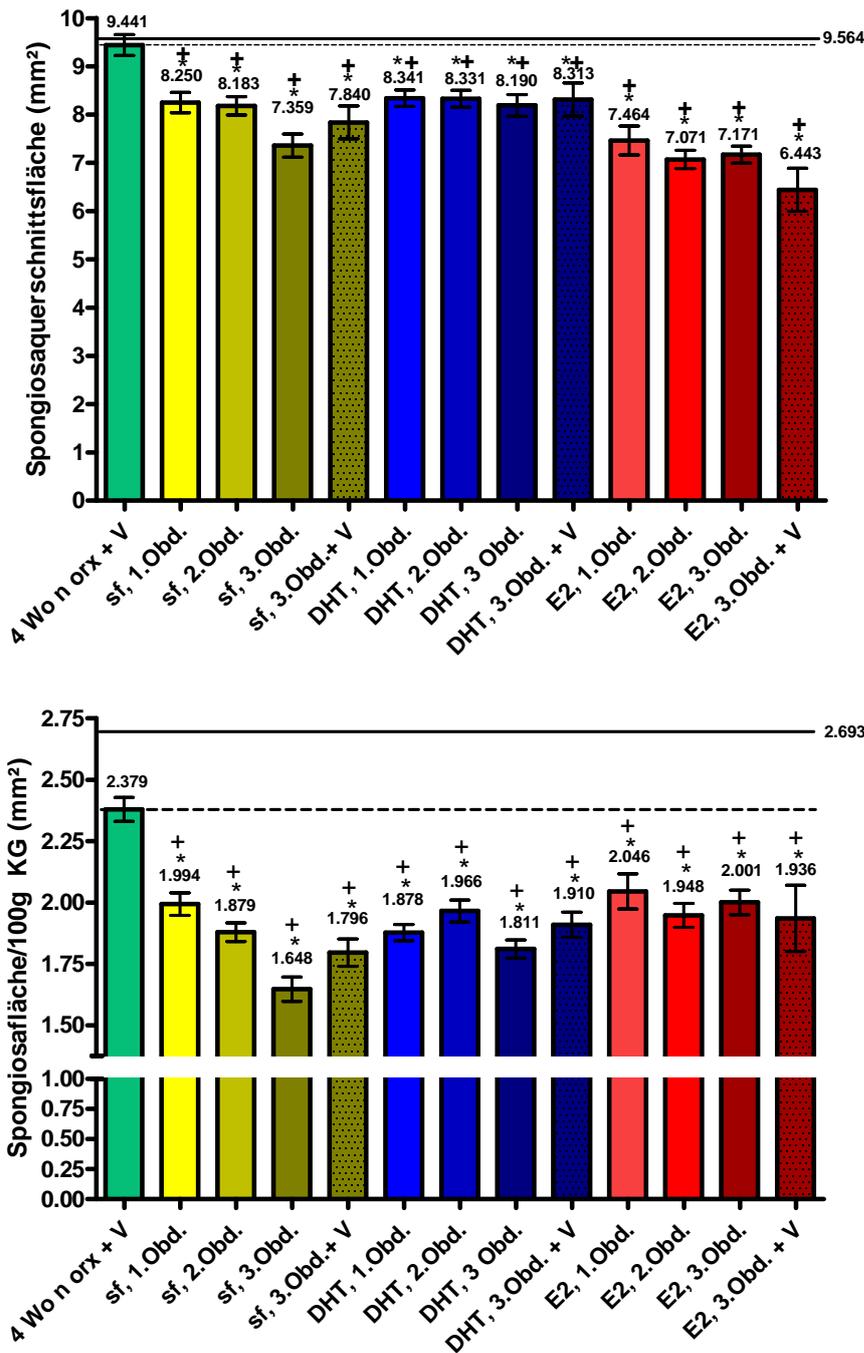


Abb. 3.23 Spongiosaquerschnittsfläche in allen Obduktionsgruppen der jeweiligen Wirkstoffgruppen (oben); Spongiosaquerschnittsfläche in allen Obduktionsgruppen der jeweiligen Wirkstoffgruppen pro 100g KG(unten)

(Mittelwerte ± SEM; 4Wo n orx + V: n = 82 Tiere; in den einzelnen Wirkstoff-Obduktionsgruppen: n = 8-12 Tiere; 3.Obd. + V: n = je 4 Tiere;
 * p<0,05: vs. praeorx; + p<0,05: vs. 4 Wo n orx + V;
 # p<0,05: 3.Obd.: vibro vs. non-vibro; — Mean: praeorx;
 ----- Mean: 4 Wo n Orx + V)

Bei der Untersuchung der Spongiosaquerschnittsfläche in den unterschiedlichen Obduktions- und Wirkstoffgruppen (Abb. 3.23) fällt auf, dass bei allen Wirkstoffen, sowohl gegenüber den intakten Tieren, als auch den Tieren 4 Wo n Orx + V, bereits ab der ersten Obduktionsgruppe eine Signifikanz in der Abnahme besteht. Diese kehrt sich auch in keiner der Gruppen über den Behandlungszeitraum ins positive um. Am niedrigsten ist die Querschnittsfläche von Beginn an bei den E2-Tieren. Sie beträgt in der Gruppe 1.Obd. nur noch 7,464mm² und nimmt über den Behandlungszeitraum weiter ab. Bei den vibrierten Tieren der dritten Obduktionsgruppe auf nur noch 6,443mm².

Bei den DHT-Tieren bleibt die Querschnittsfläche in allen Obduktionsgruppen nahezu gleich, während sie in der sojafreien Gruppe zwischen der zweiten und dritten Obd. deutlich von 8,183mm² auf 7,359mm² abnimmt.

Eine signifikante Änderung ist bei dieser Messung, zwischen den vibrierten und nicht-vibrierten Tieren der dritten Obduktionsgruppe aller Wirkstoffgruppen nicht festzustellen.

Auch hier zeigt sich in der Relativierung im Bezug auf das Körpergewicht eine geringere Abnahme der Spongiosafläche bei den Tieren der E2-Gruppen, gegenüber den anderen Behandlungsgruppen. Allerdings ist auch hier in allen Behandlungsgruppen die Abnahme gegenüber den Tieren der Gruppe 4 Wo n Orx + V signifikant. Eine Signifikanz zwischen den Kohorten der vibrierten und nicht-vibrierten Tiere der 3. Obd. besteht in keiner der Gruppen.

III. 6. 5 Kortikalisquerschnittsfläche in der Metaphyse der Tibia

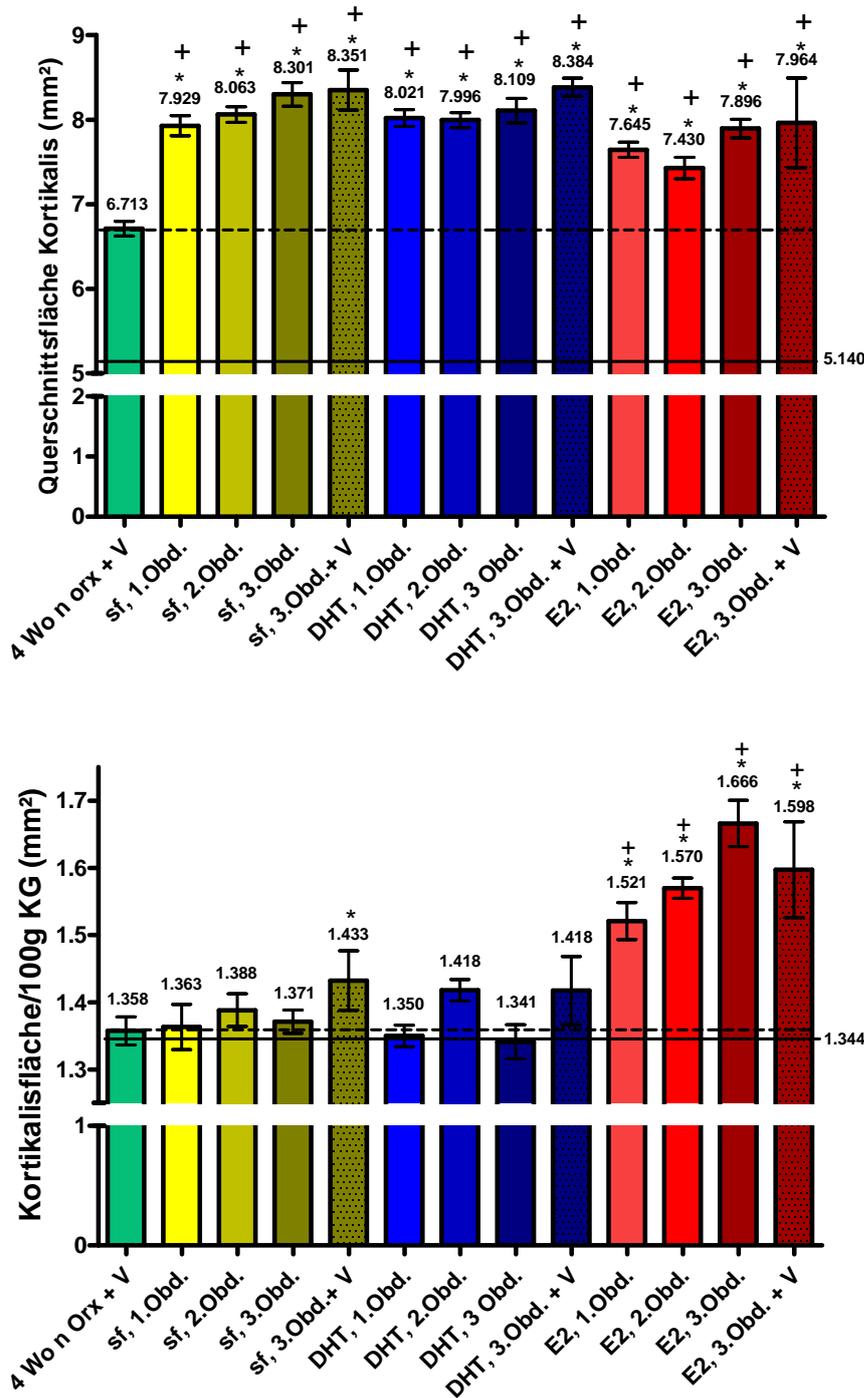


Abb. 3.24 Kortikalisquerschnittsfläche in mm² bei allen Obduktionsgruppen der jeweiligen Wirkstoffgruppen

(Mittelwerte ± SEM; 4Wo n Orx + V: n = 82 Tiere; in den einzelnen Wirkstoff-Obduktionsgruppen: n = 8-12 Tiere; 3.Obd. + V: n = je 4 Tiere; * p<0,05: vs. praeorx; + p<0,05: vs. 4 Wo n Orx + V; # p<0,05: 3.Obd: vibro vs. non-vibro; — Mean: praeorx; ---- Mean: 4 Wo n Orx + V)

Die Kortikalisquerschnittsfläche nimmt in allen Gruppen signifikant gegenüber den intakten Tieren zu, wie Abbildung 3.24 zeigt. Ebenso besteht eine signifikante Zunahme gegenüber den Werten 4 Wo n Orx + V in allen Obduktionsgruppen. Am höchsten sind die Querschnittsflächen in den mit sojafreiem, sowie mit DHT- Futter behandelten Gruppen. In den E2-Gruppen sind die absoluten Kortikalisflächen etwas niedriger.

Signifikante Unterschiede zwischen den vibrierten und nicht-vibrierten Tieren der einzelnen Wirkstoffgruppen sind nicht zu verzeichnen.

Die relative Kortikalisfläche im Bezug auf das Körpergewicht zeigt wiederum eine signifikante Zunahme bei den E2-Gruppen. Hier nimmt die Kortikalisfläche bei der Gruppe E2, 3.Obd. um 20% im Vergleich zu der Gruppe 4 Wo n Orx + V zu. In den anderen Behandlungsgruppen (sf und DHT) zeigt sich keine signifikante Zunahme der Kortikalisfläche in Relation zum Körpergewicht.

III. 6. 6 Periostaler Umfang der Metaphyse der Tibia

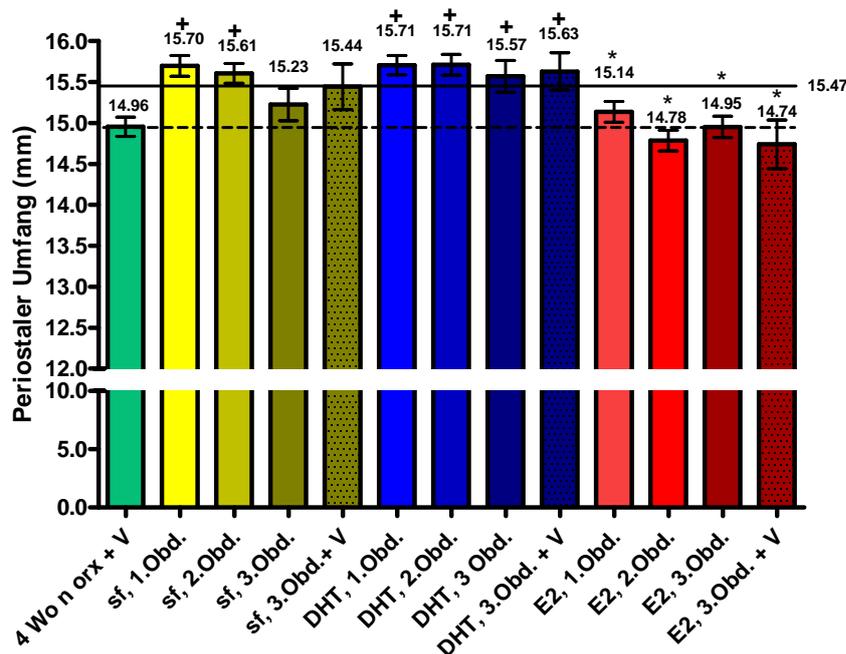


Abb. 3.25 Periostaler Umfang in mm bei allen Obduktionsgruppen der jeweiligen Wirkstoffgruppen

(Mittelwerte \pm SEM; 4Wo n Orx + V: n = 82 Tiere; in den einzelnen Wirkstoff-Obduktionsgruppen: n = 8-12 Tiere; 3.Obd. + V: n = je 4 Tiere)

* p<0,05: vs. praeorx; # p<0,05: 3.Obd.: vibro vs. non-vibro;

+ p<0,05: vs. 4 Wo n Orx + V; --- Mean: praeorx; ----Mean: 4 Wo n Orx + V)

Der periostale Umfang (Abb. 3.25) nimmt im Vergleich zu den intakten Tieren nur in der E2-Gruppe signifikant ab. Eine signifikante Änderung gegenüber den Werten der Tiere 4 Wo n Orx + V ist hier hingegen nicht zu beobachten. Bei den DHT-Tieren steigt der periostale Umfang in allen Behandlungsgruppen signifikant gegenüber den Werten 4 Wo n Orx + V an. Am höchsten ist er hier in den ersten zwei Obduktionsgruppen mit 15,71mm. Das entspricht einer Zunahme von 5,01% gegenüber den Tieren nach vierwöchiger Vibrationstherapie.

III. 6. 7 Endostaler Umfang der Metaphyse der Tibia

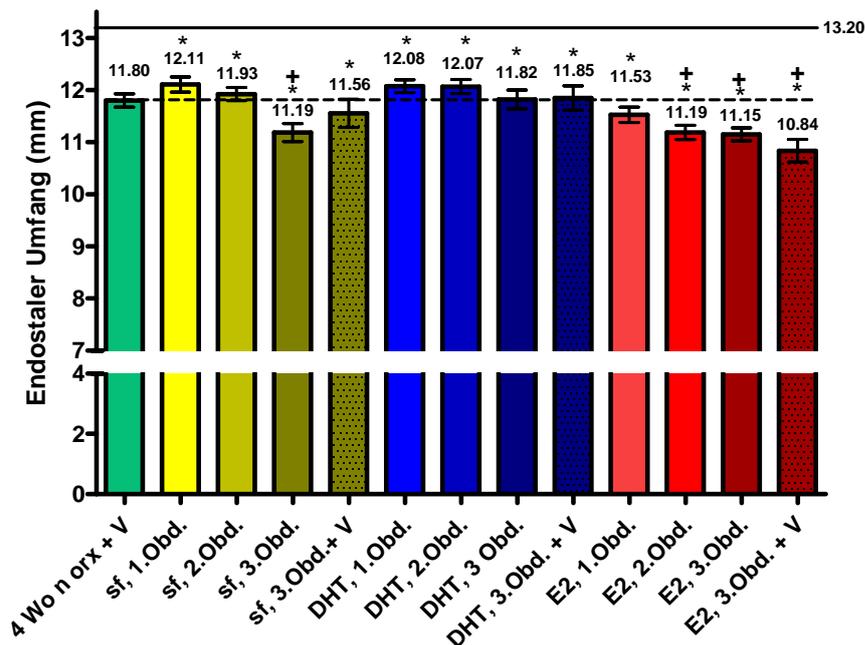


Abb. 3.26 Endostaler Umfang in mm bei allen Obduktionsgruppen der jeweiligen Wirkstoffgruppen

(Mittelwerte \pm SEM; 4Wo n Orx + V: n = 82 Tiere; in den einzelnen Wirkstoff-Obduktionsgruppen: n = 8-12 Tiere; 3.Obd. + V: n = je 4 Tiere;

* $p < 0,05$: vs. praeorx; + $p < 0,05$: vs. 4 Wo n Orx + V

$p < 0,05$: 3.Obd.: V vs. non-V

— Mean: praeorx; ---- Mean: 4 Wo n Orx + V)

Der endostale Umfang (Abb. 3.26) nimmt in allen Behandlungsgruppen signifikant im Vergleich zu den intakten Tieren ab. Im Vergleich zu den Tieren 4 Wo n orx + V ist diese Signifikanz nur noch in der sf, 3.Obd. Gruppe, sowie den letzten drei E2-Gruppen festzustellen. Am niedrigsten ist der endostale Umfang bei den E2-Tieren, bei denen er im gesamten Behandlungszeitraum konstant abnimmt. Von durchschnittlich 11,53mm in der 1.Obd., bis auf 10,84mm bei den vibrierten Tieren der dritten Obduktionsgruppe (-5,98%). Zwischen den vibrierten und den nicht-vibrierten Tieren der dritten Obduktion gibt es bei allen Wirkstoffen keinen signifikanten Unterschied.

III. 6. 8 Polares Widerstandsmoment

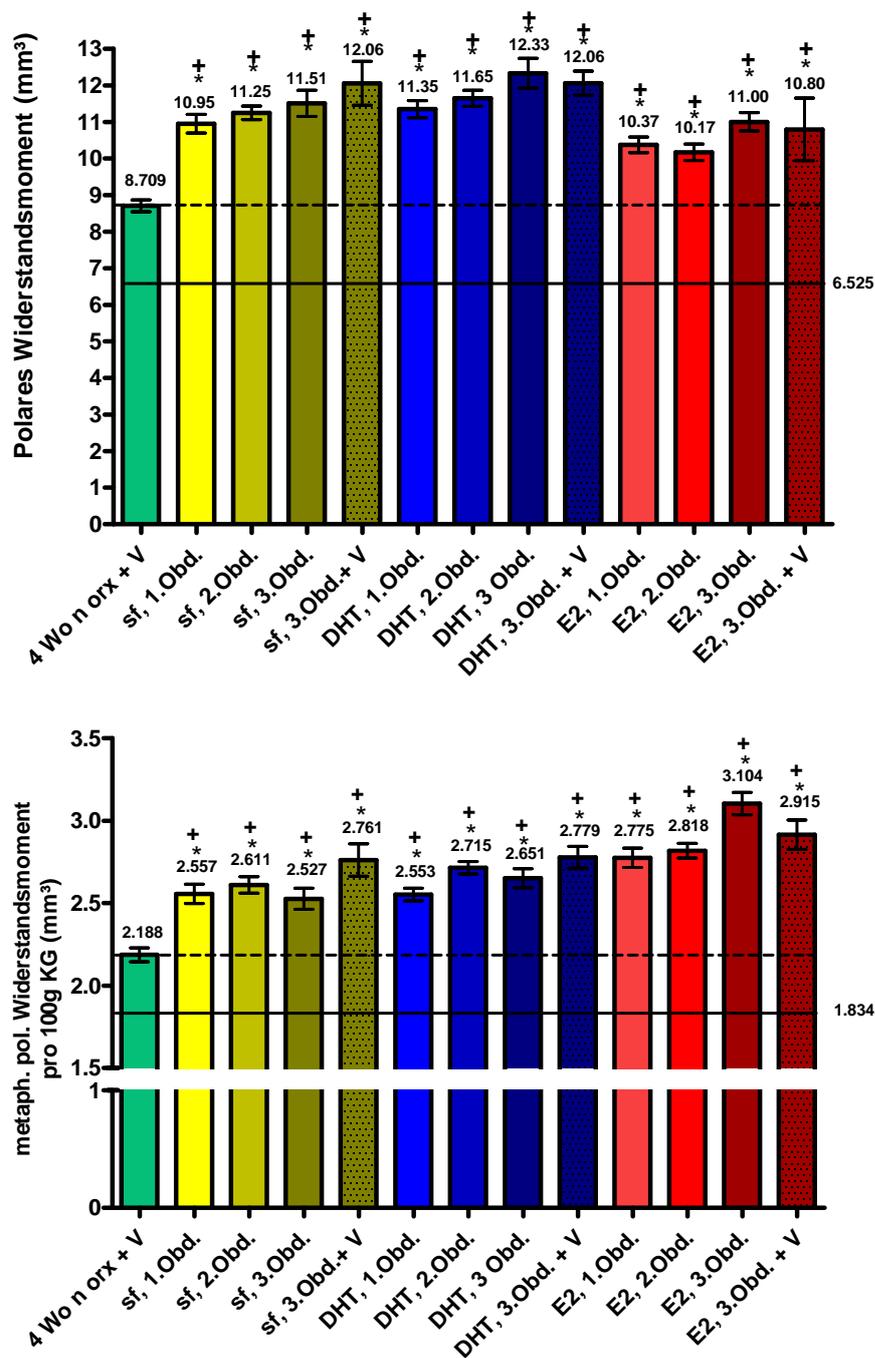


Abb. 3.27 Polares Widerstandsmoment in mm³ bei allen Obduktionsgruppen der jeweiligen Wirkstoffgruppen (oben);
Polares Widerstandsmoment pro 100g Körpergewicht in mm³ bei allen Obduktionsgruppen der jeweiligen Wirkstoffgruppen (unten)

(Mittelwerte ± SEM; 4Wo n Orx + V: n = 82 Tiere; in den einzelnen Wirkstoff-Obduktionsgruppen: n = 8-12 Tiere; 3.Obd. + V: n = je 4 Tiere;

* p<0,05: vs. praeorx; + p<0,05: vs. 4 Wo n Orx + V;

p<0,05: 3.Obd.: V vs. non-V; — Mean: praeorx; --- Mean: 4 Wo n Orx + V)

In allen Versuchsgruppen nimmt das polare Widerstandsmoment kontinuierlich über den gesamten Versuchzeitraum signifikant zu (Abb.3.27). Am größten ist es bei den DHT-Tieren. Hier steigt es von 11,35mm³ in der zweiten Behandlungswoche, auf 12,33mm³ in der nicht-vibrierten dritten Obduktionsgruppe. Am niedrigsten ist das polare Widerstandsmoment in den E2-Gruppen. Allerdings besteht auch hier eine Signifikanz für alle Obduktionsgruppen in der Zunahme gegenüber den intakten Tieren, als auch 4 Wo n orx + V.

Die Ergebnisse werden jedoch etwas deutlicher bei der Berechnung des Widerstandsmomentes im Bezug auf 100g Körpergewicht. Hier besitzen die E2-Tiere die höchsten Werte. Das höchste Widerstandsmoment ist hier bei den E2-Tieren der dritten Obduktion ohne Vibration zu finden (3,104mm³).

Bei den sf-Tieren fällt auf, dass gegen Ende des Versuches die Stabilität des Knochens abnimmt und die vibrierten Tiere hier einen leichten Vorteil gegenüber der non-vibro- Gruppe haben. Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich in den DHT-Gruppen.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den vibrierten und nicht-vibrierten Tieren der dritten Obduktionsgruppe kann jedoch in keiner der Behandlungsgruppen festgestellt werden.

III. 7 Ergebnisse der Messung der Muskel- und Fettanteile im Bereich der Metaphyse und der Diaphyse der Tibia nach Trep und Futtertausch

Es wurden die Anteile von Muskel und Fett jeweils im Bereich eines Querschnitts auf Höhe der Metaphyse, als auch der Diaphyse der linken hinteren Tibia untersucht. Die Ergebnisse zeigen sowohl die absoluten, als auch die relativen Werte bei den Tieren der unterschiedlichen Obduktionsgruppen. Bei den relativen Werten wird der prozentuale Anteil des Muskel-, bzw. des Fettgewebes von der Gesamtquerschnittsfläche behandelt. Die folgenden Graphen zeigen auch die Referenzwerte der intakten Tiere (praeorx) und der Ausgangsgruppe 4 Wo n Orx + V.

III. 7. 1. Metaphysäre Querschnittsfläche der Muskelmasse und prozentualer Anteil an der Gesamtfläche

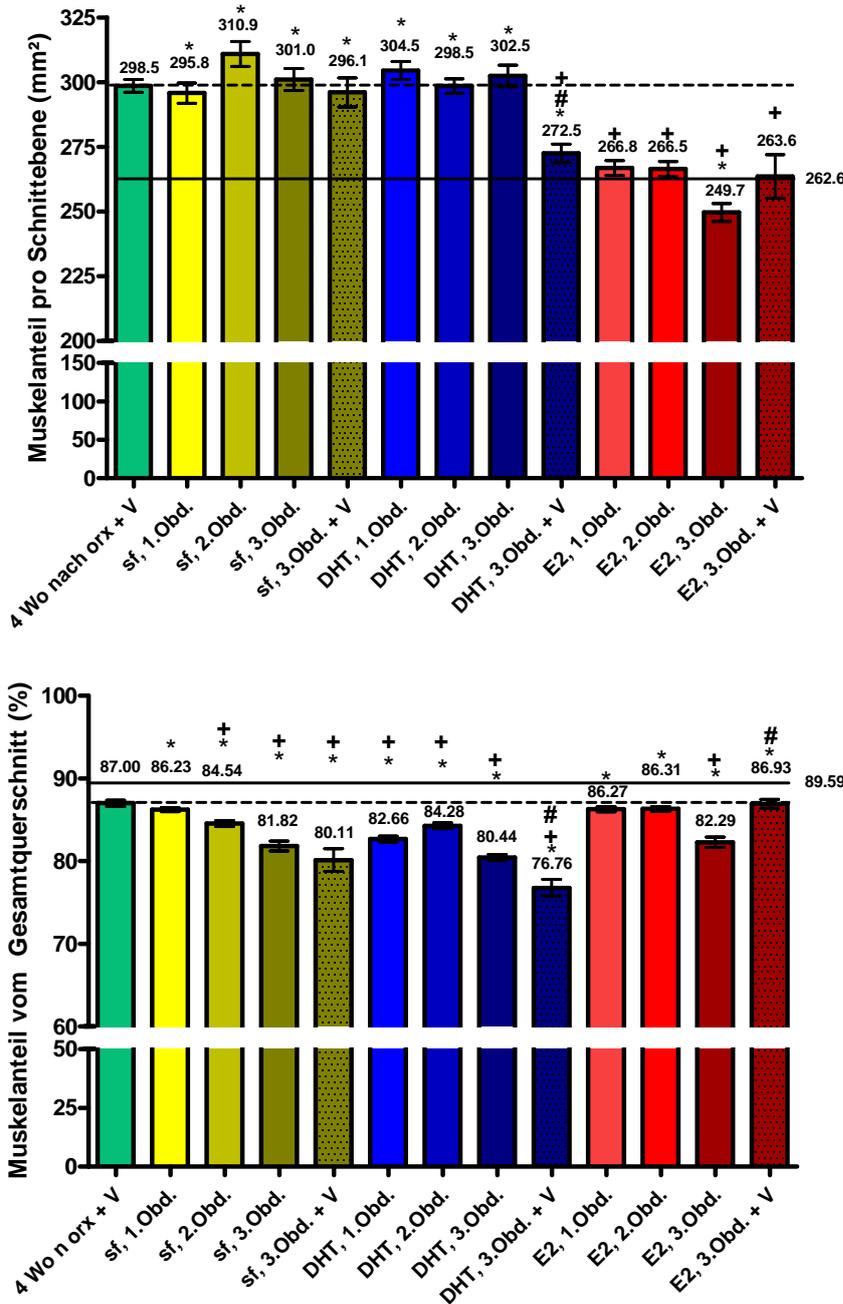


Abb. 3.28 Metaphysäre Querschnittsfläche der Muskelmasse in mm² bei allen Obduktionsgruppen der jeweiligen Wirkstoffgruppen (oben); Prozentualer Anteil an der Gesamtfläche des Schnittes (unten);

(Mittelwerte ± SEM; 4Wo n Orx + V: n = 82 Tiere; in den einzelnen Wirkstoff-Obduktionsgruppen: n = 8-12 Tiere; 3.Obd. + V: n = je 4 Tiere; * p<0,05: vs. praeorx; † p<0,05: vs. 4 Wo n Orx + V; # p<0,05: 3.Obd.: V vs. non-V; — Mean: praeorx; --- Mean: 4 Wo n Orx +V)

Betrachtet man die Entwicklung der Querschnittsfläche des Muskels innerhalb der Schnittebene in den einzelnen Obduktionsgruppen (Abb. 3.28), so zeigt sich, dass diese

gegenüber den intakten Tieren in allen Gruppen, bis auf die E2-Gruppen signifikant zunimmt. Während die sf- und DHT-Tiere die Querschnittsfläche des Muskels auf dem Niveau der Tiere 4 Wo n Orx + V beibehalten, bleibt sie bei den E2-Gruppen im Bereich der Werte von den intakten Tieren. Vergleicht man die vibrierten und nicht vibrierten Tiere der 3.Obd., so kann hier nur bei den DHT-Tieren ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Allerdings kann auch hier festgestellt werden, dass bei den Gruppen, deren Querschnittsfläche des Muskels bei den absoluten Werten ansteigt, der prozentuale Anteil sinkt. Bei den sf- und DHT-Tieren sinkt der prozentuale Anteil signifikant gegenüber den 4 Wo n Orx + V - Werten. Gegenüber den intakten Tieren sinkt der Muskelanteil in allen Obduktionsgruppen signifikant.

III. 7. 2. Diaphysäre Querschnittsfläche der Muskelmasse und prozentualer Anteil an der Gesamtfläche

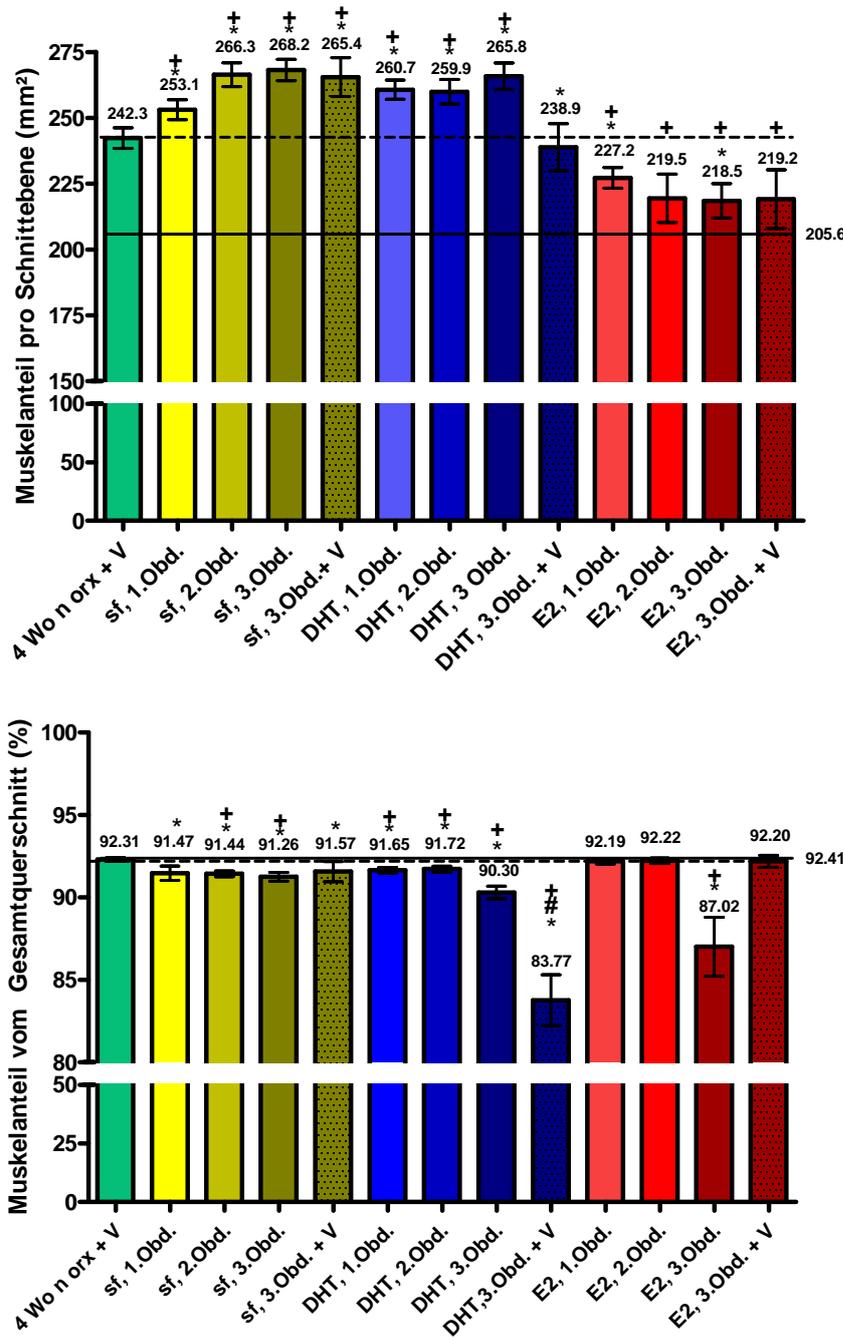


Abb. 3.29 Diaphysäre Querschnittsfläche der Muskelmasse in mm² bei allen Obduktionsgruppen der jeweiligen Wirkstoffgruppen (oben); Prozentualer Anteil an der Gesamtfläche des Schnittes (unten);

(Mittelwerte ± SEM; 4Wo n Orx + V: n = 82 Tiere; in den einzelnen Wirkstoff-Obduktionsgruppen: n = 8-12 Tiere; 3.Obd. + V: n = je 4 Tiere;
 * p<0,05; vs. praeorx; + p<0,05; vs. 4 Wo n Orx + V;
 # p<0,05; 3.Obd.: V vs. non-V; — Mean: praeorx; --- Mean: 4 Wo n Orx + V)

In den einzelnen Obduktionsgruppen (Abb. 3.29) zeigt sich eine signifikante Zunahme des diaphysären Querschnitts durch die Muskelmasse bei den sf- und den DHT-Tieren, gegenüber den Tieren 4 Wo n Orx + V. Die E2-Gruppen verlieren sogar signifikant im Bezug auf die 4 Wo n Orx + V Gruppe.

Der prozentuale Anteil an der Gesamtfläche sinkt jedoch in den sf- und DHT-Gruppen signifikant gegenüber der 4 Wo n Orx + V Gruppe, während die E2-behandelten Tiere den gleichen Anteil behalten, bis auf die Gruppe E2. 3.Obd.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den vibrierten und nicht-vibrierten Gruppen der 3.Obd. besteht nur bei den DHT-Tieren. Hier beträgt der prozentuale Anteil des Muskels am Gesamtquerschnitt 83,77% bei den vibrierten, gegenüber 90,30% bei den nicht-vibrierten Tieren.

III. 7. 3 Metaphysäre Querschnittsfläche des paratibialen Fettes und prozentualer Anteil an der Gesamtfläche

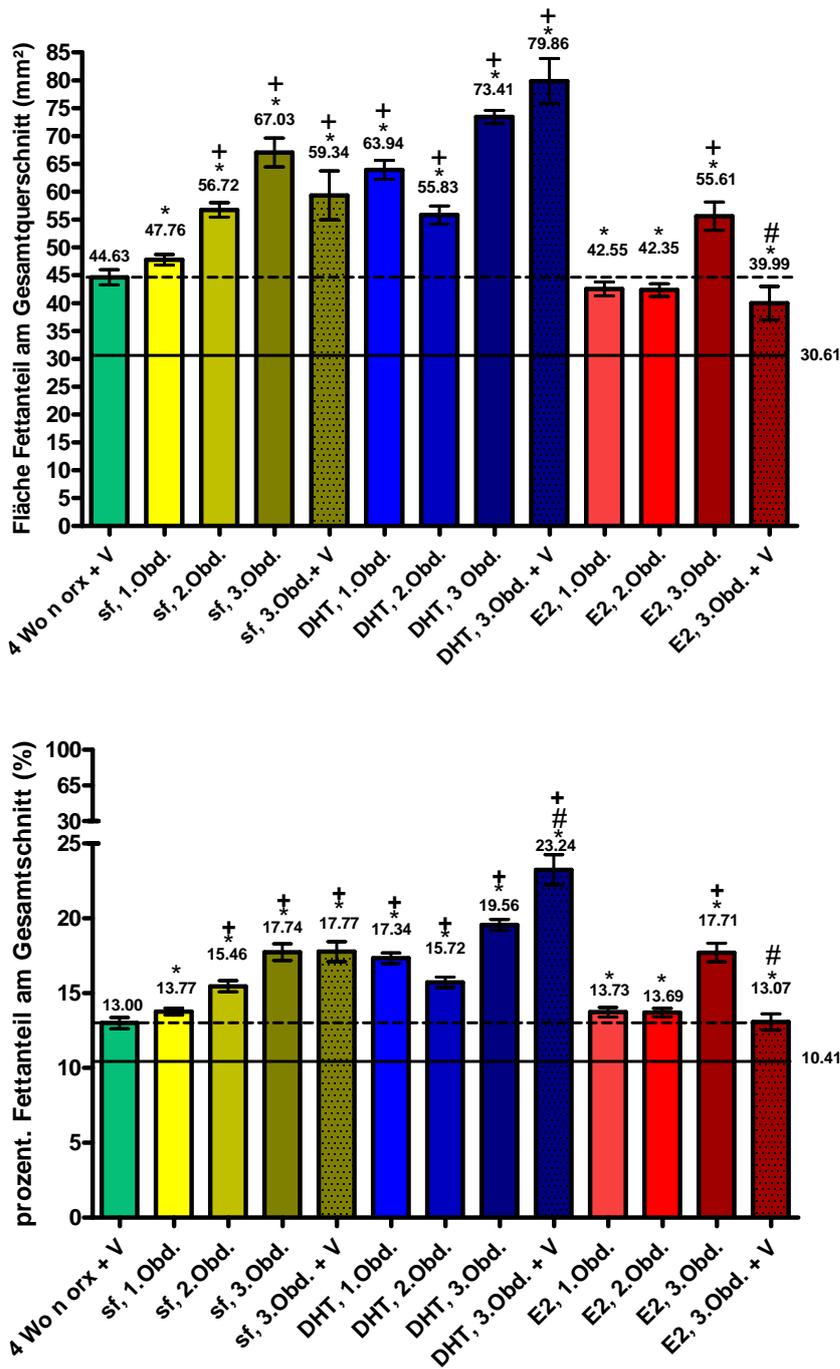


Abb. 3.30 Metaphysäre Querschnittsfläche des Fettes in mm² bei allen Obduktionsgruppen der jeweiligen Wirkstoffgruppen (oben); Prozentualer Anteil an der Gesamtfläche des Schnittes (unten);

(Mittelwerte ± SEM; 4 Wo n Orx + V: n = 82 Tiere; in den einzelnen Wirkstoff-Obduktionsgruppen: n = 8-12 Tiere; 3.Obd. + V: n = je 4 Tiere;
 * p<0,05; vs. praeorx; † p<0,05; vs. 4 Wo n Orx + V;
 # p<0,05; 3.Obd.: V vs. non-V; — Mean: praeorx; --- Mean: 4 Wo n Orx + V)

Betrachtet man die Ergebnisse in den einzelnen Obduktionsgruppen (Abb. 3.30), so nimmt Fläche des Fettes im Querschnitt bei den sf- und DHT-Gruppen signifikant gegenüber der Gruppe 4 Wo n Orx + V zu. Lediglich bei den E2-Tieren sinken die Werte etwas, mit Ausnahme der nicht-vibrierten 3.Obd. Am stärksten ist die Zunahme bei der Gruppe DHT, 3.Obd. + V (+ 78,9%). In der Gruppe E2, 3.Obd. + V sinkt die Querschnittsfläche deutlich auf 39,99mm² (- 10,4%), während sie in der Gruppe E2, 3.Obd. auf 55,61mm² steigt (+ 24,6%). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist signifikant.

Bei den prozentualen Werten ist der Trend ähnlich, allerdings unterscheiden sich die Werte gegenüber den Ausgangswerten 4 Wo n Orx nicht so enorm. So beträgt die Zunahme des prozentualen Anteils des Fettes am Gesamtquerschnitt der Gruppe DHT, 3.Obd. + V nur noch 13,24% gegenüber den absoluten 78,9% (s.o.). Bei den E2- Gruppen der 3.Obduktion hat der relative Anteil um 4,71% bei den nicht-vibrierten Tieren gegenüber 0,7% bei der Vibro-Gruppe zugenommen. Die Unterschiede zwischen den jeweiligen nicht-vibrierten und vibrierten Gruppen DHT, 3.Obd. und E2, 3.Obd. sind signifikant.

III. 7. 4 Diaphysäre Querschnittsfläche des paratibialen Fettes und prozentualer Anteil an der Gesamtfläche

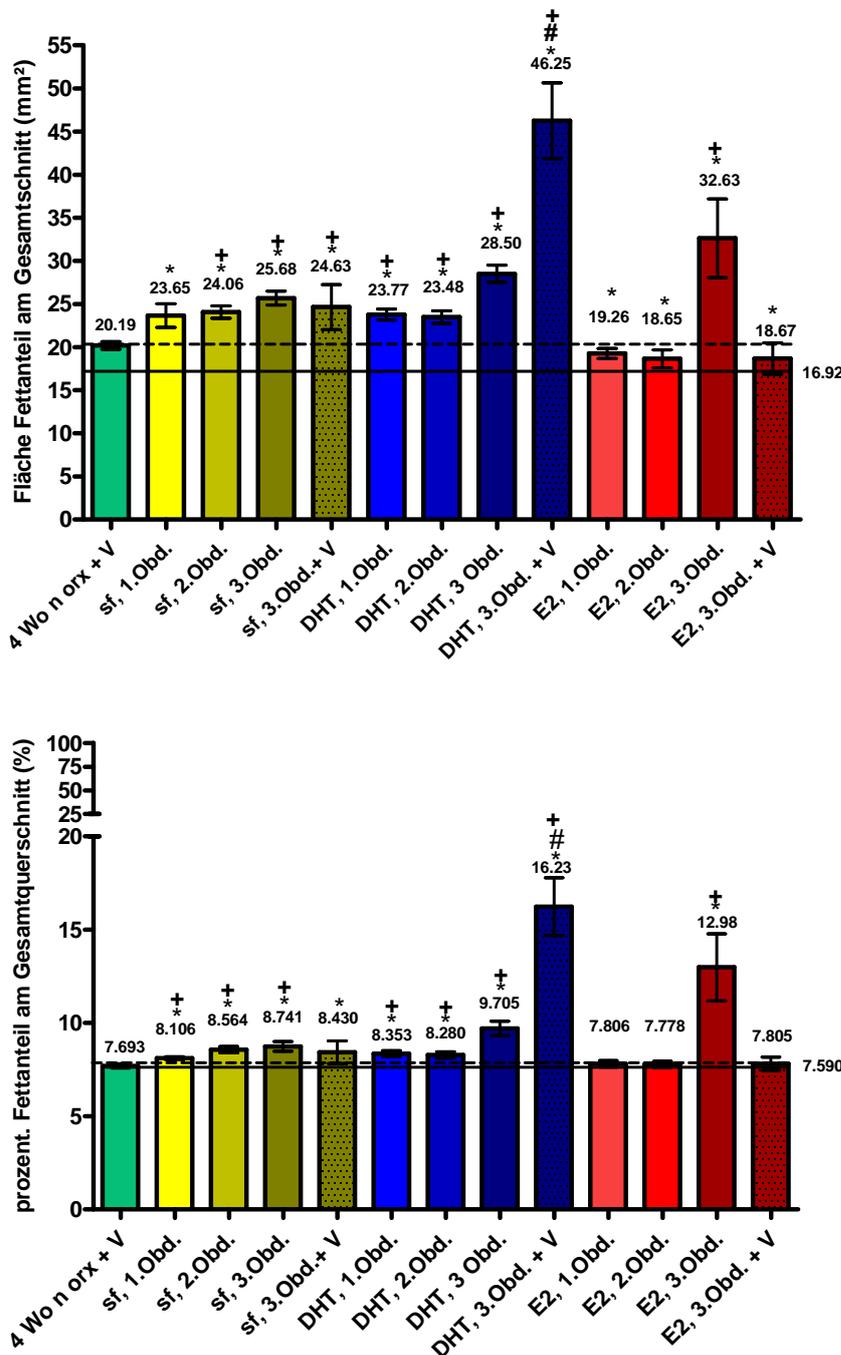


Abb. 3.31 Diaphysäre Querschnittsfläche des Fettes in mm² bei allen Obduktionsgruppen der jeweiligen Wirkstoffgruppen (oben); Prozentualer Anteil an der Gesamtfläche des Schnittes (unten);

(Mittelwerte ± SEM; 4Wo n Orx + V: n = 82 Tiere; in den einzelnen Wirkstoff-Obduktionsgruppen: n = 8-12 Tiere; 3.Obd. + V: n = je 4 Tiere;
 * p<0,05: vs. praeorx; † p<0,05: vs. 4 Wo n Orx + V;
 # p<0,05: 3.Obd.: V vs. non-V; — Mean: praeorx; --- Mean: 4 Wo n Orx + V)

Bei den einzelnen Obduktionsgruppen fällt in Hinsicht auf den diaphysären Fettanteil auf, dass bei den sf-Gruppen (ausgenommen: 1.Obd.) und allen DHT-Gruppen eine signifikante Zunahme gegenüber den Werten 4 Wo n Orx + V stattgefunden hat (Abb. 3.31). Des Weiteren die Fettfläche in der Gruppe E2, 3.Obd. signifikant zugenommen. Bei den absoluten Werten ist die Zunahme in der Gruppe DHT, 3.Obd. + V am größten (46,25mm²; Zuwachs: +129,07%). Gefolgt von der Gruppe E2, 3.Obd. mit 32,63mm², was einem Zuwachs von 61,61% entspricht. Ein signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen vibrierten und nicht-vibrierten dritten Obduktionsgruppen besteht nur bei DHT-Gruppe (28,50mm² vs. 46,25mm²).

Die relativen Werte des Fettanteils zeigen auch eine signifikante Zunahme bei den sf-Gruppen (ausgenommen: sf, 3.Obd. + V), allen DHT-Gruppen und der Gruppe E2, 3.Obd. Auch der relative Fettanteil ist bei der Gruppe DHT, 3.Obd. + V am höchsten (16,23%, Zuwachs: 8,54%), was gleichzeitig einen signifikanten Unterschied zur Gruppe DHT, 3.Obd. bildet, gefolgt von der Gruppe E2, 3.Obd. mit 12,98% (Zuwachs: 5,29%).

III. 8 Tibiallänge

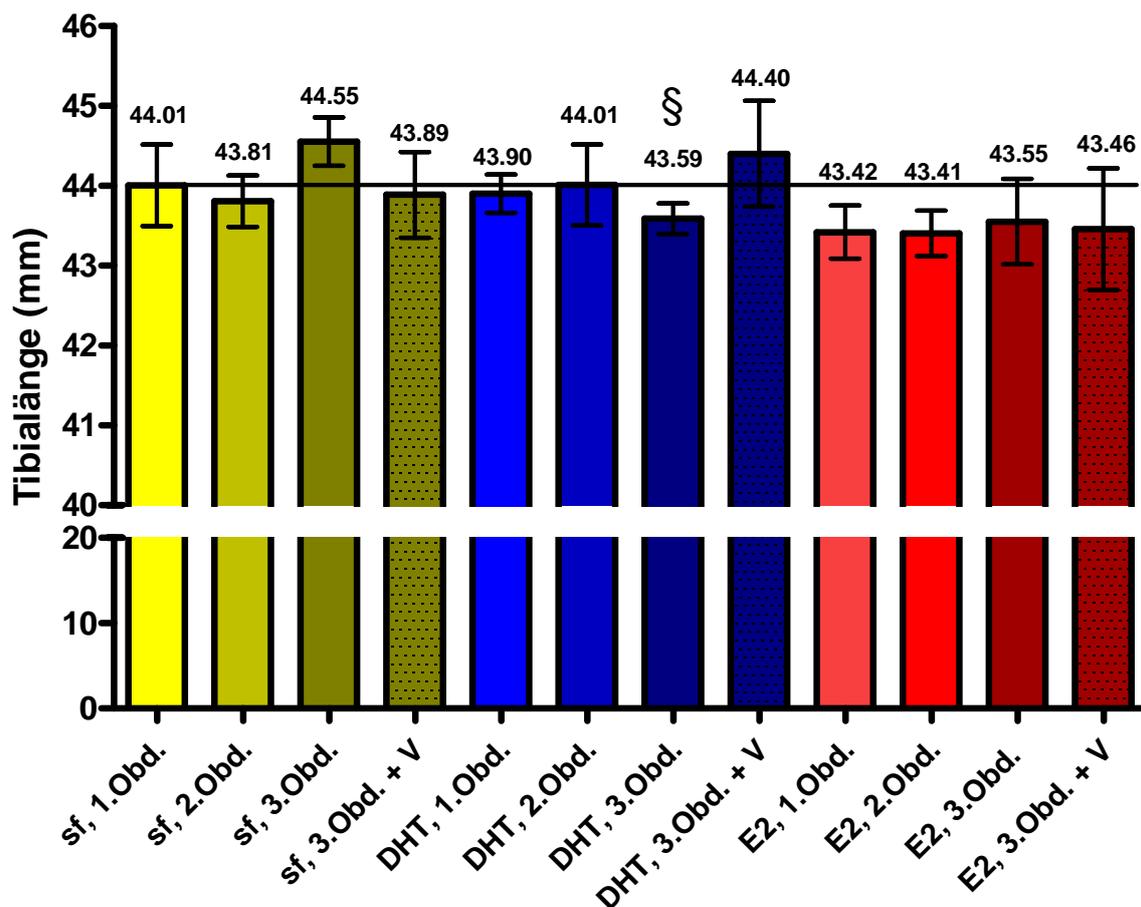


Abb. 3.32 Tibiallänge in mm bei allen Obduktionsgruppen der jeweiligen Wirkstoffgruppen

(Mittelwerte \pm SEM; in den einzelnen Wirkstoff-Obduktionsgruppen: n = 8-12 Tiere; 3.Obd. + V: n = je 4 Tiere; § p<0,05: vs. entsprechender sf-Gruppe; # p<0,05: 3.Obd.: V vs. non-V)

Die Tibiae wurden bei den Tieren nach der Tötung präpariert und vermessen. Daher besteht leider keine Vergleichsmöglichkeit mit den intakten Tieren oder den Tieren 4 Wo n Orx + V. Es handelt sich jeweils um die linke Tibia.

Abbildung 3.32 zeigt, dass die Tibiae der Gruppe sf, 3.Obd. mit durchschnittlich 44,55mm am längsten sind. Die im Mittel kürzesten Tibiae besaß die Gruppe E2, 2.Obd. mit 43,41mm. Ein signifikanter Unterschied konnte hier nur bei der Länge der Gruppe DHT, 3.Obd. gegenüber der entsprechenden Kontrollgruppe sf, 3.Obd. festgestellt werden. Auch zwischen den nicht-vibrierten und vibrierten Tieren der jeweiligen dritten Obduktionsgruppe konnte keine Signifikanz festgestellt werden.

III. 9 Verhalten der Tiere während der Vibrationstherapie

Die Versuchstiere standen während der 15-minütigen Trainingseinheiten ständig unter Beobachtung. Hierbei fiel auf, dass sich die Tiere sehr schnell an die Vibration gewöhnten. Am Anfang des Trainings hielten sich die meisten Gruppen in einer Ecke des Käfigs auf. Dort legten sie sich dicht an-, bzw. aufeinander. Allerdings hatten auch bei diesem Verhalten die Hinterläufe stets Kontakt zum Käfigboden. Tiere, die versuchten sich auf andere Tiere zu legen, wurden immer wieder zurück auf den Boden geschüttelt. Von einer Änderung der Versuchsdurchführung wurde daher abgesehen. Eine ständige Kontrolle durch einen Tierarzt attestierte den Versuchstieren keine Stresssymptome oder eine übermäßig körperliche Anstrengung.

In der zweiten Woche des Trainings zeigten die Ratten ein Neugierde- und Erkundungsverhalten, bei dem sie sich im kompletten Käfig aufrichteten und am Gitterdeckel hochzogen. Sie waren sehr aktiv und ständig in Bewegung. Das vorherige schutzsuchende Verhalten war nun bei allen Versuchsgruppen nicht mehr zu beobachten.

IV. Diskussion

IV. 1 Versuchsdurchführung und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen

Dieser Versuch wurde an orx Ratten durchgeführt und lief über einen Zeitraum von insgesamt 12 Wochen. Der Versuchsaufbau mit männlichen Ratten ist neu und findet in der internationalen Literatur nur wenige Vergleichsmöglichkeiten.

Das Ziel dieser Arbeit war es, zunächst die Beeinflussung der Knochendichte von orx Ratten mit oder ohne eine vierwöchige Vibrationstherapie zu untersuchen. Für diese Art des Trainings, in der Literatur auch als Whole-Body Vibration (WBV) bezeichnet, konnte bereits in einigen Studien eine Steigerung der Muskelmasse nachgewiesen, sowie dessen Anwendung zur Prophylaxe einer Osteoporose bei Frauen im Klimakterium empfohlen werden (Blottner et al. 2006; Flieger et al. 1998). Für die Osteoporose beim Mann ist diese Form der Therapie, ähnlich wie die gesamte Kausalität noch wenig erforscht. Nachdem die Osteoporose noch vor einigen Jahren ausschließlich als Erkrankung der älteren Frau angesehen wurde, hat sich die Meinung hier grundlegend geändert. Epidemiologische Studien konnten zeigen, dass zum Beispiel in den USA ein bis zwei Millionen Männer einen osteoporotisch veränderten Knochen besitzen. Hinzu kommt, dass das Risiko einer Fraktur bei Männern ab dem 40. Lebensjahr 25% beträgt, während es bei Männern mit einer Osteoporose auf 42% steigt. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Mortalität beispielsweise nach einer Hüftfraktur, bei Männern über 75 Jahren 20,7% beträgt (vs. 7,5% bei Frauen) (Haney und Bliziotis 2008). Im zweiten Teil des Versuches sollte daher die Heilung des osteoporotischen Knochens nach dem Setzen eines Knochendefektes (Trepanation, Trep) untersucht werden, unter anderem mit zusätzlicher Gabe von Dihydrotestosteron (DHT) oder Östradiol (E2). Diese Hormone wurden ausgewählt, da sie beide durch einen Mangel im Alter, auch beim Mann, für eine Osteoporose verantwortlich sein können (Frenkel et al. 2010; Stuermer et al. 2009). Appliziert wurden die verwendeten Substanzen über das Futter. Um unverfälschte Applikationseffekte der Einzelsubstanzen beurteilen zu können, wurde in diesem Versuch ein sojafreies Grundfutter für alle Obduktionsgruppen ausgewählt, da zum Beispiel ein Organeffekt, der durch Phytoöstrogene und deren Metabolite, welche in Soja natürlicherweise vorkommen, nachgewiesen werden konnte (Bu et al. 2005).

Die erzielten Ergebnisse im Tierversuch mit Ratten eignen sich in der Übertragung auf den menschlichen Organismus aufgrund der Similarität beider Stoffwechsel, sowohl im Bereich

der Knochen, als auch des Fett- und Muskelgewebes (Danielsen et al. 1993; Garcia-Moreno et al. 1995; Tiidus 2000).

Die Untersuchungen fanden in unterschiedlichen Stadien der Knochenheilung, nämlich nach zwei, drei und acht Wochen, statt. Wie bereits im ersten Teil des Versuches wurden alle geometrischen Knochenparameter, die differenzierte Beurteilung der trabekulären und kortikalen Knochenkompartimente, sowie des paratibialen Fettdepots und der Muskelanteile der metaphysären und diaphysären Tibia, mithilfe eines peripher quantitativen Computertomographen (pQCT) bestimmt (Gasser 1995).

Um eine direkte Organwirkung des DHT nachzuweisen, wurde allen Tieren nach ihrer Tötung die Prostata entnommen und das Feuchtgewicht bestimmt. Dieses war in allen Obduktionsgruppen bei den mit DHT behandelten Tieren signifikant erhöht, gegenüber den anderen Behandlungsgruppen. Eine organische Wirkung des DHT ist damit eindeutig.

Die Futteraufnahme der Ratten nimmt im ersten Teil des Versuches, während der vierwöchigen Vibration leicht ab. Ein signifikanter Unterschied ist jedoch nur in der ersten Woche festzustellen, was wahrscheinlich mit einer gewissen Gewöhnung der Tiere an das Training zu beurteilen ist. Insgesamt waren die vibrierten Tiere im Durchschnitt etwas leichter (-2,83%) als die nicht-vibrierten Kontrolltiere.

Im zweiten Teil des Versuches, also nach Aufteilung der Tiere, in verschiedene Futtergruppen, bleibt der Futterverbrauch bei der sf-Gruppe nahezu gleich (\bar{O} 20,64 \pm 0,24g/Tier/d). Den höchsten Futterverbrauch zeigen die DHT-Tiere, während die E2-Tiere den niedrigsten Verbrauch hatten. Ein einheitlicher Trend, bei dem sich die zusätzliche Vibration in der dritten Obduktionsgruppe in einer erniedrigten oder erhöhten Futteraufnahme widerspiegeln könnte, war nicht zu erkennen. Lediglich in der sf-Gruppe war der Futterverbrauch bei den vibrierten Tieren signifikant niedriger, als in der nicht-vibrierten Kontrollgruppe.

Betrachtet man die Körpergewichte der Tiere, so zeigt sich, dass alle Tiere, bis auf die E2-behandelten stetig zunahmen. Die Kohorten mit hohem Futterverbrauch, wie die DHT- und die sf-Gruppen nahmen, auch deutlich an Gewicht zu.

Bei den E2-Tieren war das Gewicht deutlich niedriger als in den anderen Gruppen. In der Gruppe 3.Obd. lediglich nur noch 359,3g im Durchschnitt. Dieses ist sowohl der geringeren Futteraufnahme als auch dem bereits hinreichend bekannten Effekt, dass sowohl E2-substituierte Tiere als auch Menschen weniger an Gewicht zunehmen (Genazzani und

Gambacciani 2006; Juul 2001; MacGillivray et al. 1998), zuzuschreiben. Eine hemmende Wirkung von E2 auf das Hungerzentrum im Gehirn ist bereits bekannt (Santollo und Eckel 2008).

Ein deutlicher Trend im Unterschied zwischen den vibrierten und nicht-vibrierten Tieren der dritten Obduktion konnte nicht festgestellt werden. Während die vibrierten Tiere der sf- und DHT-Gruppen leichter waren, als ihre Kontrollgruppen, waren die vibrierten E2-Tiere etwas schwerer (359.3g vs.367.4g, keine Signifikanz). Die DHT-Tiere hatten im Durchschnitt ein 6,3% geringeres Körpergewicht und die sf-Tiere 4,3% weniger Gewicht als ihre nicht-vibrierten Kontrollgruppen.

Für sf-gefütterte Tiere brachten Flieger et al. (1998) für das Körpergewicht ähnliche Ergebnisse, allerdings bei weiblichen ovariektomierten (ovx) Wistar-Ratten. Der Unterschied zwischen den vibrierten und nicht-vibrierten Tieren lag hier bei $87,42 \pm 9,33\text{g}$ gegenüber $104,8 \pm 4,56\text{g}$ (12 Wochen Vibrationstherapie bei 50Hz für 30min pro Tag). Dies entspricht einer Reduktion des Körpergewichts von 16,58%. Ein ähnlicher Versuchsaufbau von Maddalozzo et al. (2008), die weibliche Fischer-Ratten 30min lang, an fünf Tagen der Woche, bei 30-50Hz über einen Zeitraum von 12 Wochen vibrierten, zeigte, dass hier das Gewicht zehn Prozent kleiner war, als bei der nicht-vibrierten Kontrollgruppe.

IV. 2 Diskussion der Ergebnisse der Messungen der Knochenparameter vier Wochen nach Orx

Betrachtet man die Spongiosadichte der tibialen Metaphyse wird deutlich, dass sich vier Wochen nach Orx bei der nicht-vibrierten Kontrollgruppe eine Osteopenie ausgebildet hat. Die spongiöse Dichte ist hier um 14,3% zurückgegangen, während bei den vibrierten Tieren ein nicht-signifikanter Rückgang von 0,4% zu verzeichnen ist. Zur Prävention einer postmenopausalen Osteoporose ist dieser Effekt schon länger bekannt. Bereits 1998 konnten Flieger et al, in ihrem bereits oben beschriebenen Versuch zeigen, dass sich die Vibration bei ovx Ratten positiv auf den Erhalt der spongiösen Knochenstruktur auswirkt. Allerdings konnte durch das Training keine Neubildung von Knochen („Modelling“) erreicht werden. Lediglich der Erhalt der bereits bestehenden Knochenstruktur, bleibt vorhanden. Die Spongiosadichte war bei Flieger et al. mit Vibration um 12% höher. Untersuchungen der Knochendichte bei orchiektomierten männlichen Tieren sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Dieser Versuchsaufbau und dessen Ergebnisse zeigen also durchaus ein Vergleich zwischen weiblichen Ratten und den männlichen Tieren dieses Versuches.

Das Ergebnis der Spongiosadichte des hier beschriebenen Versuches zeigt sich auch in der Querschnittsfläche der Spongiosa. Sie nimmt bei den nicht-vibrierten Tieren 4 Wo nach Orx im Bezug auf die absoluten Werte signifikant gegenüber den intakten Tieren ab (-6,64%). Bei den vibrierten Ratten ist sie nahezu unverändert (-1,29%). Betrachtet man die relativierten Werte im Bezug auf das Körpergewicht, ist der Trend der Ergebnisse ähnlich. Der Rückgang der Spongiosafläche beträgt hier 20% bei den nicht-vibrierten und 12% bei den Vibrierten. Es zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen 4 Wo n Orx. Diese Ergebnisse korrelieren mit den Resultaten von Sehmisch et al. (2009), die in einem Versuch mit ovx Ratten ähnliche Ergebnisse für die Spongiosadichte und die Spongiosafläche bei vibrierten und nicht-vibrierten Ratten erhielten, wenn auch ohne Trep der Tiere.

Die Ergebnisse zeigen weiterhin, dass auch die absolute kortikale Dichte in der Metaphyse der Tibia nach vierwöchiger Vibration gesteigert werden konnte. Zwar ist sie auch bei der nicht-vibrierten Kontrollgruppe 4 Wo n Orx gestiegen, unter anderem auch sicherlich ein Effekt des voranschreitenden Wachstums der Tiere, aber auch eine Bestätigung der bereits häufig publizierten Ergebnisse, dass die Osteoporose eher auf die spongiösen Knochenanteile wirkt (Gennari und Bilezikian 2007; Sehmisch et al. 2009). Die absolute kortikale Dichte der vibrierten Tiere ist signifikant gegenüber der nicht-vibrierten Kontrollgruppe erhöht. Dieses Ergebnis korreliert mit den Ergebnissen, die Rubinacci et al. 2008 veröffentlichten. Hier wurden ovx SD-Ratten über 2 Monate bei 30Hz, jeweils 20min/d an 5d/Woche vibriert und zeigten eine signifikante Erhöhung der Kortikalisdichte.

Es sind jedoch auch gegensätzliche Ergebnisse in der Literatur zu finden. Beispielsweise von Warden et al., die beschrieben, dass eine Vibrationsfrequenz über zehn Hertz keinen positiven Effekt auf den kortikalen Knochen brachte (Warden und Turner 2004). Auch eine Studie von Torvinen et al. konnte keine positiven Effekte, sowohl auf die kortikale als auch die spongiöse Dichte des Knochens zeigen. Allerdings beobachtete Torvinen gesunde junge Menschen im Alter zwischen 19 und 38 Jahren, die nur vier Minuten pro Tag, drei bis fünf Mal in der Woche bei 25-40Hz über einen Zeitraum von acht Monaten vibriert wurden (Torvinen et al. 2003). Die kurze tägliche Dosis kann also der Grund für die Unwirksamkeit der Vibration sein.

Betrachtet man die relativen Dichtewerte der Kortikalis im Bezug auf 100g KG der Tiere in diesem Versuch, so zeigt sich auch hier ein Rückgang. Dieser fällt bei den vibrierten Ratten nicht signifikant geringer aus.

Betrachtet man den periostalen und endostalen Umfang der Metaphyse, so zeigt sich, dass in der Gruppe 4 Wo n Orx, der endostale Umfang signifikant abnimmt, während der periostale Umfang nahezu gleich bleibt. Im Verhältnis dazu nehmen die Spongiosafläche ab und die Kortikalisfläche signifikant zu. Etwas gegensätzlich ist diese Beobachtung in der Gruppe 4 Wo n Orx + V. Hier nehmen sowohl der periostale, als auch der endostale Umfang ab. Allerdings bei gleichbleibender Querschnittsfläche der Spongiosa, im Vergleich zu den intakten Tieren und einer ähnlichen, nur leicht reduzierten Kortikalisschnittfläche wie bei den nicht-vibrierten Tieren. Es ist also anzunehmen, dass die Knochenanteile in der Querschnittsberechnung erheblich zunehmen, der Knochen also kompakter und dichter wird, sowohl kortikal, als auch trabekulär. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit der Studie von Rubinacci et al (2008), die eine mechanische Kompensation des Knochenbaus beschrieben, bei dem sich im Falle eines Östrogenmangels, die Kortikalis an ihrer endostalen Oberfläche verdickt, während die spongiosen Knochenanteile abnehmen. Eine negative Wirkung des Östrogens über ER β - Rezeptoren auf die Kortikalis wird hier diskutiert (Rubinacci et al. 2008).

Bei den Ergebnissen für das polare Widerstandsmoment, welches ein Indikator für die Stabilität bzw. die Torsionsfestigkeit des Knochens ist, fällt auf, dass bei beiden Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied festzustellen ist. Die Stabilität des Knochens ist also zu diesem Zeitpunkt noch nicht von einem bestimmten Behandlungsschema abhängig.

IV. 3 Diskussion der Ergebnisse der Messungen der Knochenparameter nach Trep und Futtertausch

Betrachtet man die Spongiosadichte in den unterschiedlichen Futtergruppen ohne die Vibration zu berücksichtigen, fällt auf, dass in der sf-Gruppe die Dichte über den gesamten Versuchszeitraum stetig fällt, während sie in der DHT-Gruppe, konstant bleibt und in der E2-Gruppe langsam steigt. E2 zeigt über den Behandlungszeitraum also eine größere Steigerung der Dichte, als DHT. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits in mehreren Studien erbracht (Amin et al. 2000; Seidlova-Wuttke et al. 2005).

Allerdings lässt sich kein deutlicher Unterschied mehr in der Spongiosadichte der vibrierten und nicht-vibrierten Tiere (außer bei der E2-Gruppe) nachweisen. Eine verminderte Antwort von Mechanorezeptoren der älteren Osteoblasten aufgrund von Östrogenmangel, wie z.B. in der sf-Futtergruppe, kann hier durchaus diskutiert werden (Turner et al. 1995).

Die vibrierten Tiere der Gruppe E2, 3.Obd. + V zeigten hier nämlich eine erhöhte Spongiosadichte, während die anderen vibrierten Behandlungsgruppen der 3.Obd. keine Erhöhung zeigen. Ähnliches wurde in einem Versuch von Lynch et al., bei dem männliche BALB/c-Mäuse, unterschiedlichen Alters (7 und 22 Monate) über einen Zeitraum von fünf Wochen, jeweils wochentags für 15min bei 90Hz vibriert wurden, beschrieben. Auch hier konnte keine Signifikanz zwischen den vibrierten und nicht-vibrierten Tieren der unterschiedlichen Altersklassen gezeigt werden (Lynch et al. 2010). Wahrscheinlich war auch hier ein altersbedingter Mangel an Östrogen bzw. Testosteron die Ursache dafür. Die Erklärung für die Erhöhung der Spongiosadichte in der 3.Obd. + V wurde bereits schon häufiger erbracht. So resultiert das erhöhte Ergebnis der Zellantwort in einer gemeinsamen Aktivierung des Östrogens und der mechanischen Belastung über ER α (Lanyon et al. 2004; Lanyon und Skerry 2001). Was folgt ist eine vermehrte Aktivierung von extrazellulären Kinasen, einer Phosphorylierung von ER α und der Erhöhung der Affinität zu Östrogenen (Ehrlich et al. 2002; Jessop et al. 2001).

Die absolute Kortikalisdichte steigt nach Trep über den gesamten Versuchszeitraum bei allen Obduktionsgruppen in etwa gleich an. Keiner der applizierten Wirkstoffe zeigt einen deutlichen anabolischen Effekt auf die Kortikalis. Die Vibrationstherapie kann hier keinen signifikanten Vorteil erbringen. Auch dies wird durch die Publikationen von Jessop (2001) und Ehrlich (2002) gestützt, die der Kombination von Vibration und Östrogen nur eine verstärkte Wirkung an trabekulären und endokortikalen Oberflächen zuschrieben. Allerdings fällt bei Analysierung der relativen Kortikalisdichte im Bezug auf das Körpergewicht der Tiere auf, dass die E2-Tiere hier die größte Zunahme an kortikalem Knochen besitzen, während bei den anderen Behandlungsgruppen die Kortikalisdichte eher gleich bleibt.

Bei Betrachtung der Querschnittsflächen der tibialen Metaphyse zeigt sich bei den relativen Ergebnissen ein äquivalentes Bild zu den Dichtewerten. Die Fläche der Spongiosa fällt bei den sf-Tieren kontinuierlich, während sie bei den DHT-Tieren. Auch bei den E2-Gruppen bleibt die Spongiosafläche ungefähr gleich, jedoch bei höheren Ausgangswerten. Es kann also vermutet werden, dass auch hier, ähnlich wie im ersten Teil des Versuches, der Knochen kleiner, aber kompakter wird. Bestätigt wird dies beim Vergleich des Gesamtquerschnitts der Metaphyse mit der Tibiallänge.

Eine gleiche Entwicklung zeigt sich bei den Werten für die Schnittfläche der Kortikalis. Hier nimmt sie bei den sf-Gruppen über den Versuchszeitraum äquivalent zu den Dichtewerten etwas zu, während sie bei den DHT-Tieren zunächst gleich bleibt und dann bis zur achten Versuchswoche etwas ansteigt. Bei den E2-Gruppen steigt die relative Kortikalisfläche am

stärksten. Betrachtet man jedoch hierzu noch die endostalen und periostalen Umfänge, so liegt der Schluss nahe, dass besonders bei den mit E2 gefütterten Ratten die Kortikalis an den endostalen Grenzen wächst, während sie an der periostalen Seite des Knochens abnimmt.

Auch bei den mit sf- und DHT-behandelten Tieren sind die Ergebnisse im Bezug auf die Kortikalisfläche ähnlich, allerdings etwas milder als bei den E2-Tieren. Auch hier wächst die Kortikalis eher an den endostalen Flächen zu. Allerdings nimmt sie bei den DHT-Tieren deutlich weniger an den periostalen Flächen ab. Insgesamt lässt sich also sagen, dass bei den DHT-substituierten Tieren der Knochen näher an seinem ursprünglichen Aufbau bleibt, als in den anderen Gruppen.

Auffällig ist, dass bei keinem der angegebenen Knochenparameter, die späte Vibration einen signifikanten Vorteil gebracht hat.

Als letzter Parameter wurde auch in diesem Versuchsteil das polare Widerstandsmoment des Knochens untersucht. Hier zeigt sich, nachdem das Widerstandsmoment auf jeweils 100g Körpergewicht umgerechnet wurde und damit der Größen- und Gewichtsunterschied der Tiere in den einzelnen Behandlungsgruppen ausgeblendet wurde, dass die E2-Gruppen den stabilsten Knochen besaßen. Diese Entwicklung stützt die bereits oben getroffene Aussage, dass der Knochen bei den E2-Tieren durch seinen kleineren und kompakteren Auf- bzw. Umbau, eine deutlich stabileren Entwicklung nimmt, als im Vergleich dazu, die DHT-Tiere. Nach der Obduktion der Tiere konnte dies auch beim Vermessen der Länge der Tibiae gezeigt werden. Diese Ergebnisse stimmen weitestgehend mit den Ergebnissen von Stuermer et al. (2009) überein. Auch hier konnte in einem Versuch mit orchidektomierten Ratten gezeigt werden, dass Östrogen ab einer gewissen Konzentration das Wachstum hemmt (Juul 2001). Die Tibiae wurden auch hier kleiner, zeigten aber eine größere Stabilität als bei Tieren, die mit T behandelt wurden (Stuermer et al. 2009). Interessant, beim Vergleich der Widerstandsmomente, ist hingegen auch die Steigerung der Stabilität bei den vibrierten sf-Kontrolltieren. Hier konnte also zu Versuchsende doch noch ein kleiner positiver, wenn auch nicht signifikanter Benefit für den unbehandelten Knochen durch physiologische Therapie erreicht werden. Duncan und Turner beschrieben hierfür bereits 1995 die Notwendigkeit einer höheren Intensität der mechanischen Belastung des Knochens, sprich der Osteoblasten, zur Erreichung einer kochenprotektiven Zellantwort.

Der Knochendefekt der zu Beginn des zweiten Versuchsteils mithilfe der Trepanation an der metaphysären Tibia gesetzt wurde, scheint bei Betrachtung der Knochenparameter keine überragende Rolle zu spielen. Dies kann unter anderem dem vierwöchigen Vibrationstraining im Vorfeld zugeschrieben werden. Vergleicht man die Ergebnisse mit einem

Vorläuferversuch aus unserer Abteilung (siehe Anhang 1), in dem die Tiere nicht vibriert wurden, zeigt sich eine deutlichere Abnahme der Knochendichte nach Trep. Die sf-Tiere, wie auch die DHT-Tiere besaßen in dieser früheren Versuchsreihe, zwei Wochen nach Trep, 9% bzw. 2% niedrigere Knochendichte; lediglich die E2-Tiere hatten eine durchschnittlich 10,7% höhere Knochendichte, als in unserem aktuellen Versuch. Am Ende jener Versuchsreihe (acht Wochen nach Trep) lagen die Ergebnisse jedoch alle deutlich unter unseren aktuellen Werten (sf: -7,8%; DHT: -12,2%; E2: -15,2%). Legt man dem Knochendefekt eine Verminderung der Knochendichte, in Form einer niedrigeren Spongiosadichte zugrunde, so zeigt sich, wie oben bereits besprochen, keine Beeinträchtigung im Verlauf unseres Versuches. Diese Aussage wurde bereits 2004 von Chao et al. belegt, die in ihren Untersuchungen herausfanden, dass sich der osteoporotische Knochen, wie bereits in der Einleitung erwähnt, im Bezug auf die Heilungsrate nicht von gesundem Knochen unterscheidet. Allerdings scheint der Fortschritt der Osteoporose, wie oben gezeigt, durchaus einen Unterschied in der Knochenheilung zu bringen. Die spätere Begutachtung der präparierten Knochen im Bereich des Knochendefektes bei der Obduktion der Tiere stützt diese Aussage. Die Defekte waren bereits nach der ersten Obduktion, vollständig durchbaut und bis auf eine leichte Rötung des Periost, kaum noch zu erkennen. In der dritten Obduktionsgruppe gab es gar keine Unterschiede mehr zu sehen. Geht man davon aus, dass die Kortikalisdichte nach der Trepanation logischerweise abnimmt, so zeigen die Ergebnisse hier einen Vorteil bei der Durchbauung für die E2-Gruppen in den ersten Wochen. Auch wenn die anderen Gruppen später aufholen. Dieses Resultat wird von Augat et al. (2005) gestützt, die in ihrer Studie herausfanden, dass Östrogen besonders in den ersten Wochen der Fraktur- bzw. Knochendefektheilung, also der Phase der fibrocartilaginösen Kallusbildung, eine besondere Rolle spielt. Der genaue Mechanismus ist hier allerdings noch nicht vollständig verstanden. Des Weiteren kann auch hier mithilfe des polaren Widerstandsmomentes gezeigt werden, dass die Stabilität des Knochens bei allen Gruppen zunimmt, die Heilung also keine fortlaufende Instabilität in den physiologischen Knochenhabitus bringt.

IV. 4 Diskussion der Ergebnisse der Messungen der Muskel- und Fettanteile vier Wochen nach Orx

Zusätzlich zu den Knochenparametern wurde in dieser Arbeit auch die Entwicklung der Muskel- und Fettanteile, welche die Tibia umgeben, mithilfe des pQCT beobachtet.

Im ersten Teil der Arbeit, also dem Zeitraum bis vier Wochen nach Orx, war vor allem interessant, wie sich die Vibration der Tiere auf diese Parameter auswirken würde. Frühere Studien zeigten unterschiedliche Ergebnisse. So konnte gezeigt werden, dass ein Vibrationstraining beim Menschen zu einer Hypertrophie, beispielsweise der Oberschenkelmuskulatur führen kann (Machado et al. 2009). Aber auch gegensätzliches konnte festgestellt werden. Verschueren et al. konnten nach einem Vibrationstraining bei menopausalen Frauen über einen Zeitraum von sechs Monaten keinen signifikanten Unterschied im Bezug auf die Muskelmasse, gemessen an den Extensoren des Kniegelenkes, feststellen. Ein ähnliches Ergebnis wurde für die Fettmasse gezeigt (Verschueren et al. 2004). Wie bereits besprochen konnte sich die Vibration nur geringfügig auf das Körpergewicht der Tiere auswirken. Betrachtet man die Auswirkung der Vibration auf den Fett- und Muskelanteil bestätigt sich dieser Trend, sowohl in der Meta- als auch der Diaphyse. Bei keinem der gemessenen Parameter zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Interessant ist der Vergleich der prozentualen Anteile von Fett und Muskel am Gesamtquerschnitt. Während die Fettmasse in der Metaphyse signifikant gegenüber den intakten Tieren zunimmt, nimmt die Muskelmasse, prozentual gesehen, ab. In der Diaphyse hingegen ist kein signifikanter Unterschied zwischen den prozentualen Anteilen gegenüber den intakten Tieren festzustellen. Im Bezug auf die Fettmasse ist diese Entwicklung jedoch von Vorteil, da ein höheres Fettdepot, gleichzeitig einen Schutz des osteoporotischen Knochens bei Stürzen darstellt

Eine Studie von Maddalozzo et al. (2008) zeigte in einem Versuch mit weiblichen Fischer-Ratten, die jeweils 30min bei 30-50Hz an fünf Tagen der Woche über einen Zeitraum von 12 Wochen vibriert wurden, dass auch hier das Körpergewicht der vibrierten Tiere leicht reduziert war, allerdings hatte auch die Fettmasse signifikant abgenommen. Dieses Ergebnis bezog sich jedoch auf das gesamte Körperfett, während in unserem Versuch lediglich das paratibiale Fettdepot untersucht wurde. Die Ergebnisse in Hinsicht auf die Muskelmasse waren unserem Versuch ähnlich. Auch hier konnte wider Erwarten keine Steigerung der Masse des Musculus soleus erreicht werden. Sie veränderte sich nicht signifikant im Bezug auf die Kontrollgruppe. Lediglich der zusätzlich untersuchte Musculus extensor digitorum longus verlor im Durchschnitt 6% seines Gewichtes im Vergleich zur Kontrolle (Maddalozzo et al. 2008).

Es lässt sich also festhalten, dass die Vibrationstherapie keine gleichmäßige Wirkung an unterschiedlichen Muskelpartien oder Fettdepots des Körpers zeigt. Hier scheinen noch einige Folgestudien unter standardisierten Bedingungen nötig zu sein.

IV. 5 Diskussion der Ergebnisse der Messungen der Muskel- und Fettanteile nach Trep und Futtertausch

Bei der Analyse der tibialen Muskelquerschnittsfläche zeigt sich, dass im metaphysären Bereich kein Unterschied zwischen den DHT- Gruppen und den sojafreien Kontrolltieren besteht. Lediglich eine signifikante Abnahme der Fläche bei den vibrierten DHT-Tieren der dritten Obduktion ist auffällig. Die E2-gefütterten Tiere behalten ihre Muskelmasse, im Bezug auf den Zeitpunkt vor Trep, bei. Hier besteht außerdem ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen, zum Vorteil für die vibrierten Tiere. Dieser Trend zeigt sich auch im Bereich der Diaphyse. Hier kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Muskelfläche bei den sf- und DHT-Gruppen. Die zusätzliche Vibration der DHT-Tiere, führt zu einer unerwartet starken Abnahme der Fläche, welche signifikant gegenüber den nicht-vibrierten Tieren ist. Bei den E2-Gruppen gibt es keine signifikanten Änderungen gegenüber den Tieren vor Trep. Nur die vibrierten Tiere verzeichnen eine, wenn auch nicht signifikante, Atrophie der Muskulatur.

E2 zeigt in diesem Versuch also einen signifikanten Vorteil bei der Erhaltung der Muskelmasse gegenüber DHT. Östrogen wirkt bekannterweise auf den Muskelmetabolismus. So konnte bei männlichen Ratten, denen Östrogen verabreicht wurde, gezeigt werden, dass diese längere Distanzen in einem Laufrad zurücklegen konnten, als unbehandelte Kontrollgruppen (Tiidus 2000), dennoch fehlen weitestgehend vergleichbare Forschungsergebnisse zu diesem Thema.

Die Ergebnisse der DHT-behandelten Tiere im Bezug auf die Muskelmasse sind jedoch unerwartet. Testosteron (T) konnte bereits in früheren Studien ein direkter Effekt auf die Muskulatur nachgewiesen werden. So z.B. eine Erhöhung der Muskelmasse und -stärke, sowohl während der Entwicklung des Hormonhaushaltes des jungen Menschen, als auch nach Substitution bei älteren Männern im Rahmen des altersbedingten Hormonmangels (Brown 2008). Zu einem ähnlichen Ergebnis führte eine Studie von Srinivas-Shankar et al., bei der 274 männliche Versuchspersonen mit einem Mindestalter von 65 Jahren und einem Gesamttestosteron-Wert von unter 12nmol/l über sechs Monate mit einem transdermalen T-, bzw. Placebogel behandelt wurden. Die Ergebnisse zeigten bei der T-Gruppe keinen Rückgang der Muskelstärke, im Gegensatz zur Placebogruppe, in der sie über den gesamten Versuchszeitraum signifikant abnahm (Srinivas-Shankar et al. 2010). Auch eine Untersuchung von gesunden, älteren Männern im Alter von 66 bis 75 Jahren, welche in verschiedenen Untersuchungsgruppen jeweils unterschiedliche Testosteronkonzentrationen

transdermal verabreicht bekamen, zeigte in allen diesen Gruppen eine Zunahme der Muskelstärke (Sattler et al. 2009). Es lässt sich also festhalten, dass DHT, keine so deutliche Wirkung auf den Muskel hat wie T. Dieses Ergebnis hängt mit der Aromatisierung des T zusammen.

Bei Betrachtung der Fettanteile im Bereich der metaphysären und diaphysären Tibia fällt auf, dass die E2-substituierten Tiere deutlich weniger Fett aufweisen, als die sf- oder DHT-Gruppen. Während diese Gruppen signifikant gegenüber den Werten vor der Trepanation zunehmen, ändern sich die Querschnitte der Fettanteile bei den E2-Tieren kaum. Lediglich gegen Ende des Versuches steigt der Fettanteil bei den nicht-vibrierten Tieren an. Der Unterschied zwischen den Gruppen E2, 3.Obd., non-vibro und vibro ist signifikant. Im Vergleich bleibt er jedoch deutlich unter den anderen Versuchsgruppen.

Interessanterweise besteht der Unterschied zwischen den vibrierten und nicht-vibrierten DHT-Tieren der dritten Obduktion genau umgekehrt. Hier nehmen die vibrierten DHT-Tiere signifikant im Bezug auf das Fett zu.

Es zeigt sich, dass E2 einen Vorteil im Bezug auf die Fettmasse erbringen kann, der später durch physische Belastung unterstützt werden kann. Der Vorteil der E2-Substitution im Bezug auf die Fettmasse konnte schon in einer früheren Studie, an ovx SD-Ratten gezeigt werden. Eine Wirkung die hauptsächlich durch ER α vermittelt wird (Seidlova-Wuttke et al. 2008).

DHT hingegen bringt, ähnlich wie bei der oben bereits diskutierten Muskelmasse, keine Vorteile im Bezug auf die Fettmasse. Die Ergebnisse unterscheiden sich von früheren Studien, beispielsweise von van den Beld et al. (2000), die in ihrem Versuch mit 403 Männern im Alter zwischen 73 und 94 Jahren keine Beziehung zwischen den altersbedingten, stetig fallenden E2-Werten im Blut und der Fettmasse, bezogen auf das Gesamtkörperfett und das Stammfett, feststellen konnten. Des Weiteren konnten sie eine negative Relation zwischen T und Fettmasse beschreiben (van den Beld et al. 2000). Eine andere Studie von Reis et al. zeigte in einer Untersuchung bei Patienten mit Prostatakarzinom, die einer Orx unterzogen wurden, dass der Mangel an T, 12 Monate nach Operation, zu keiner signifikanten Änderung im Bezug auf die Fettmasse geführt hatte (Reis et al. 2009).

V. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkung eines Vibrationstrainings als mögliche Interventionstherapie einer Osteoporose beim männlichen Organismus zu untersuchen. Des Weiteren sollte der Effekt einer späteren Substitution von Steroidhormonen, in diesem Fall E2 und DHT, mit und ohne kombinierte Vibrationstherapie auf einen künstlich gesetzten Knochendefekt im osteoporotischen Knochen ermittelt werden. Hinzu kam eine Untersuchung der Veränderungen im Muskel- und Fetthaushalt.

Alle Ergebnisse wurden mithilfe des bereits in früheren Arbeiten etablierten pQCT erbracht.

Die Diskussion dieses neuartigen Versuchsdesigns stellte sich aufgrund mangelnder Vergleichsmöglichkeiten mit männlichen Individuen als schwierig dar und konnte sich daher immer nur auf einzelne Parameter anderer Arbeiten beziehen.

Als deutlichster Parameter lässt sich zusammenfassend darstellen, dass sich vier Wochen nach Orx bei Betrachtung der Spongiosadichte der nicht-vibrierten Tiere eine Osteoporose ausgebildet hat, während die vibrierten Tiere nahezu keinen Verlust der Dichte aufwiesen. Die Vibrationstherapie eignet sich also ausgesprochen gut zur Prävention der Osteoporose und wirkt sich sehr positiv auf den Knochenbau aus. Ein späterer Einsatz dieser Therapieoption zeigt jedoch, dass in einem vorangeschrittenen Stadium der Krankheit der Nutzen nicht mehr ganz so deutlich ausfällt.

Die Knochenheilung, die im zweiten Teil des Versuches beobachtet wurde, kann trotz der osteoporotischen Verhältnisse als positiv gewertet werden. Allerdings wird diese Aussage durch die Untersuchung des Knochens nach der Präparation gestützt. Eine zusätzliche Gabe von Steroidhormonen verstärkt diesen Effekt zusätzlich. Dies wurde besonders bei der Applikation von E2 deutlich. Insgesamt lässt sich sagen, dass dieses Hormon auch bei männlichen Lebewesen zu einem Umbau des Knochens führt, der ihn kompakter und stabiler macht, als in den anderen Behandlungsgruppen.

Wie bereits erwähnt, fällt die Wirkung der Vibrationstherapie in Kombination mit den Hormonen eher dürftig aus. Hier lassen sich keine Signifikanzen mehr zwischen den vibrierten und nicht-vibrierten Gruppen unterscheiden. Dies liegt wahrscheinlich zu einem großen Teil an der fortgeschrittenen Osteoporose und der damit verbundenen verminderten Antwort der Knochenzellen auf die mechanische Belastung. Eine Verlängerung des Trainingszeitraumes, bzw. eine Erhöhung der Belastung pro Trainingseinheit wäre hier sicherlich in folgenden Studien interessant.

Die Untersuchung der Muskel- und Fettanteile mit Hilfe des pQCT zeigte Resultate, die entgegengesetzt zu den nur wenig vorhandenen Vergleichsmöglichkeiten in der internationalen Literatur einzuordnen sind. So zeigte die Applikation von E2 einen Erhalt der Muskelmasse, während DHT keine positive Wirkung zeigte, und sich in den Werten kaum von den unbehandelten Obduktionsgruppen unterschied. Eine verminderte Wirkung von DHT gegenüber T auf den Muskel aufgrund der nicht vorhandenen Aromatisierung ist naheliegend. Auch im Bezug auf den Fettanteil wirkte sich E2 positiv auf den Körperhabitus aus, wohingegen die DHT-behandelten Ratten deutlich an Fett zunahmen.

Die alleinige computertomographische Untersuchung dieser Parameter scheint den Forderungen eher unzureichend nachzukommen. Weitere Untersuchungen im Sinne einer Analyse des Gesamtkörperfettes, sowie der Untersuchung der Muskeln unterschiedlicher Körperregionen, durch manuelle Untersuchung bzw. histomorphologische Analyse scheinen hier angebracht zu sein.

VI. Literaturverzeichnis

- Abu EO, Horner A, Kusec V, Triffitt JT, Compston JE (1997): "The localization of androgen receptors in human bone." *J Clin Endocrinol Metab* **82**(10): 3493-3497.
- Amin S, Zhang Y, Sawin CT, Evans SR, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Felson DT (2000): "Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study." *Ann Intern Med* **133**(12): 951-963.
- Asthana S, Bhasin S, Butler RN, Fillit H, Finkelstein J, Harman SM, Holstein L, Korenman SG, Matsumoto AM, Morley JE et al. (2004): "Masculine vitality: pros and cons of testosterone in treating the andropause." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **59**(5): 461-465.
- Augat P, Simon U, Liedert A, Claes L (2005): "Mechanics and mechano-biology of fracture healing in normal and osteoporotic bone." *Osteoporos Int* **16 Suppl 2**: S36-43.
- Benz DJ, Haussler MR, Thomas MA, Speelman B, Komm BS (1991): "High-affinity androgen binding and androgenic regulation of alpha 1(I)-procollagen and transforming growth factor-beta steady state messenger ribonucleic acid levels in human osteoblast-like osteosarcoma cells." *Endocrinology* **128**(6): 2723-2730.
- Berchtold: *Chirurgie*, 5. Auflage, Urban&Fischer/Elsevier GmbH, München 2006: 343-345.
- Berg HE, Eiken O, Miklavcic L, Mekjavic IB (2007): "Hip, thigh and calf muscle atrophy and bone loss after 5-week bedrest inactivity." *Eur J Appl Physiol* **99**(3): 283-289.
- Bleeker MW, De Groot PC, Rongen GA, Rittweger J, Felsenberg D, Smits P, Hopman MT (2005): "Vascular adaptation to deconditioning and the effect of an exercise countermeasure: results of the Berlin Bed Rest study." *J Appl Physiol* **99**(4): 1293-1300.
- Blottner D, Salanova M, Puttmann B, Schiffel G, Felsenberg D, Buehring B, Rittweger J (2006): "Human skeletal muscle structure and function preserved by vibration muscle exercise following 55 days of bed rest." *Eur J Appl Physiol* **97**(3): 261-271.
- Bosco C, Cardinale M, Tsarpela O (1999): "Influence of vibration on mechanical power and electromyogram activity in human arm flexor muscles." *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **79**(4): 306-311.
- Braidman IP, Davenport LK, Carter DH, Selby PL, Mawer EB, Freemont AJ (1995): "Preliminary in situ identification of estrogen target cells in bone." *J Bone Miner Res* **10**(1): 74-80.
- Brown M (2008): "Skeletal muscle and bone: effect of sex steroids and aging." *Adv Physiol Educ* **32**(2): 120-126.

- Bu L, Setchell KD, Lephart ED (2005): "Influences of dietary soy isoflavones on metabolism but not nociception and stress hormone responses in ovariectomized female rats." *Reprod Biol Endocrinol* **3**: 58.
- Chao EY, Inoue N, Koo TK, Kim YH (2004): "Biomechanical considerations of fracture treatment and bone quality maintenance in elderly patients and patients with osteoporosis." *Clin Orthop Relat Res*(425): 12-25.
- Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW (2009): "Ageing populations: the challenges ahead." *Lancet* **374**(9696): 1196-1208.
- Compston JE (2001): "Sex steroids and bone." *Physiol Rev* **81**(1): 419-447.
- Consensus development conference V (1993): "Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis." *Am J Med* **94**(6): 646-650.
- Danielsen CC, Mosekilde L, Svenstrup B (1993): "Cortical bone mass, composition, and mechanical properties in female rats in relation to age, long-term ovariectomy, and estrogen substitution." *Calcif Tissue Int* **52**(1): 26-33.
- Dank L: "Stützung und Bewegung des menschlichen Körpers" in: *Anatomie und Physiologie*, 11. Auflage, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2006, 209-229
- Duncan RL, Turner CH (1995): "Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain." *Calcif Tissue Int* **57**(5): 344-358.
- Ehrlich PJ, Noble BS, Jessop HL, Stevens HY, Mosley JR, Lanyon LE (2002): "The effect of in vivo mechanical loading on estrogen receptor alpha expression in rat ulnar osteocytes." *J Bone Miner Res* **17**(9): 1646-1655.
- Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham ML, Mann KG, Spelsberg TC, Riggs BL (1988): "Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells." *Science* **241**(4861): 84-86.
- Flieger J, Karachalios T, Khaldi L, Raptou P, Lyritis G (1998): "Mechanical stimulation in the form of vibration prevents postmenopausal bone loss in ovariectomized rats." *Calcif Tissue Int* **63**(6): 510-514.
- Frenkel B, Hong A, Baniwal SK, Coetzee GA, Ohlsson C, Khalid O, Gabet Y (2010): "Regulation of adult bone turnover by sex steroids." *J Cell Physiol* **224**(2): 305-310.
- Garcia-Moreno C, Calvo OM, Herrero S, Martin E, Suquia B, San Roman JI, Martin M, Garcia-Talavera JR, Calvo JJ, del Pino J (1995): "Heterogeneous decrease of bone mineral density in the vertebral column of ovariectomized rats." *Bone* **16**(4 Suppl): 295S-300S.
- Gasser JA (1995): "Assessing bone quantity by pQCT." *Bone* **17**(4 Suppl): 145S-154S.
- Genazzani AR, Gambacciani M (2006): "Effect of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution." *Gynecol Endocrinol* **22**(3): 145-150.

- Gennari C, Seeman E (2001): "The First International Conference on Osteoporosis in Men. Siena, Italy, February 23-25, 2001." *Calcif Tissue Int* 69(4): 177-178.
- Gennari L, Bilezikian JP (2007): "Osteoporosis in men: pathophysiology and treatment." *Curr Rheumatol Rep* 9(1): 71-77.
- Gray C, Colston KW, Mackay AG, Taylor ML, Arnett TR (1992): "Interaction of androgen and 1,25-dihydroxyvitamin D3: effects on normal rat bone cells." *J Bone Miner Res* 7(1): 41-46.
- Guggenbuhl P (2009): "Osteoporosis in males and females: Is there really a difference?" *Joint Bone Spine* 76(6): 595-601.
- Hall JM, Couse JF, Korach KS (2001): "The multifaceted mechanisms of estradiol and estrogen receptor signaling." *J Biol Chem* 276(40): 36869-36872.
- Haney EM, Bliziotis MM (2008): "Male osteoporosis: new insights in an understudied disease." *Curr Opin Rheumatol* 20(4): 423-428.
- Issurin VB, Tenenbaum G (1999): "Acute and residual effects of vibratory stimulation on explosive strength in elite and amateur athletes." *J Sports Sci* 17(3): 177-182.
- Jessop HL, Sjoberg M, Cheng MZ, Zaman G, Wheeler-Jones CP, Lanyon LE (2001): "Mechanical strain and estrogen activate estrogen receptor alpha in bone cells." *J Bone Miner Res* 16(6): 1045-1055.
- Juul A (2001): "The effects of oestrogens on linear bone growth." *Hum Reprod Update* 7(3): 303-313.
- Kanis J, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Elffors L, Ranstam J, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Vaz AL et al. (1999): "Risk factors for hip fracture in men from southern Europe: the MEDOS study. Mediterranean Osteoporosis Study." *Osteoporos Int* 9(1): 45-54.
- Kasperk C, Fitzsimmons R, Strong D, Mohan S, Jennings J, Wergedal J, Baylink D (1990): "Studies of the mechanism by which androgens enhance mitogenesis and differentiation in bone cells." *J Clin Endocrinol Metab* 71(5): 1322-1329.
- Kasperk CH, Wergedal JE, Farley JR, Linkhart TA, Turner RT, Baylink DJ (1989): "Androgens directly stimulate proliferation of bone cells in vitro." *Endocrinology* 124(3): 1576-1578.
- Kawano S, Kambe F, Ohmori S, Kanda K, Nagaya T, Seo H (2000): "Effect of estrogen and tail-suspension on expression of osteocalcin mRNA in femur of ovariectomized rats." *Environ Med* 44(2): 82-84.
- Khosla S (2010a): "Update on estrogens and the skeleton." *J Clin Endocrinol Metab* 95(8): 3569-3577.
- Khosla S (2010b): "Update in male osteoporosis." *J Clin Endocrinol Metab* 95(1): 3-10.

- Khosla S, Melton LJ, 3rd, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, Oberg AL, Rouleau PA, Riggs BL (2005): "Relationship of volumetric BMD and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in men." *J Bone Miner Res* 20(5): 730-740.
- Koutsari C, Ali AH, Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, Khosla S, Jensen MD (2009): "Fatty acid metabolism in the elderly: effects of dehydroepiandrosterone and testosterone replacement in hormonally deficient men and women." *J Clin Endocrinol Metab* 94(9): 3414-3423.
- Krinke GJ: *The handbook of experimental animals. The laboratory rat*; 1. Auflage, Academic Press, London 2000, 285-286
- Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, Gustafsson JA (1997): "Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta." *Endocrinology* 138(3): 863-870.
- Kvorning T, Bagger M, Caserotti P, Madsen K (2006): "Effects of vibration and resistance training on neuromuscular and hormonal measures." *Eur J Appl Physiol* 96(5): 615-625.
- Lanyon L, Skerry T (2001): "Postmenopausal osteoporosis as a failure of bone's adaptation to functional loading: a hypothesis." *J Bone Miner Res* 16(11): 1937-1947.
- Lanyon L, Armstrong V, Ong D, Zaman G, Price J (2004): "Is estrogen receptor alpha key to controlling bones' resistance to fracture?" *J Endocrinol* 182(2): 183-191.
- Lindberg MK, Moverare S, Skrtic S, Alatalo S, Halleen J, Mohan S, Gustafsson JA, Ohlsson C (2002): "Two different pathways for the maintenance of trabecular bone in adult male mice." *J Bone Miner Res* 17(4): 555-562.
- Lynch MA, Brodt MD, Silva MJ (2010): "Skeletal effects of whole-body vibration in adult and aged mice." *J Orthop Res* 28(2): 241-247.
- MacGillivray MH, Morishima A, Conte F, Grumbach M, Smith EP (1998): "Pediatric endocrinology update: an overview. The essential roles of estrogens in pubertal growth, epiphyseal fusion and bone turnover: lessons from mutations in the genes for aromatase and the estrogen receptor." *Horm Res* 49 Suppl 1: 2-8.
- Machado A, Garcia-Lopez D, Gonzalez-Gallego J, Garatachea N (2009): "Whole-body vibration training increases muscle strength and mass in older women: a randomized-controlled trial." *Scand J Med Sci Sports*.
- Maddalozzo GF, Iwaniec UT, Turner RT, Rosen CJ, Widrick JJ (2008): "Whole-body vibration slows the acquisition of fat in mature female rats." *Int J Obes (Lond)* 32(9): 1348-1354.
- Martin EA, Ritman EL, Turner RT (2003): "Time course of epiphyseal growth plate fusion in rat tibiae." *Bone* 32(3): 261-267.

- Mellstrom D, Vandenput L, Mallmin H, Holmberg AH, Lorentzon M, Oden A, Johansson H, Orwoll ES, Labrie F, Karlsson MK et al. (2008): "Older men with low serum estradiol and high serum SHBG have an increased risk of fractures." *J Bone Miner Res* 23(10): 1552-1560.
- Neidlinger-Wilke C, Stalla I, Claes L, Brand R, Hoellen I, Rubenacker S, Arand M, Kinzl L (1995): "Human osteoblasts from younger normal and osteoporotic donors show differences in proliferation and TGF beta-release in response to cyclic strain." *J Biomech* 28(12): 1411-1418.
- Oursler MJ (1998): "Estrogen regulation of gene expression in osteoblasts and osteoclasts." *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 8(2): 125-140.
- Oursler MJ, Osdoby P, Pyfferoen J, Riggs BL, Spelsberg TC (1991): "Avian osteoclasts as estrogen target cells." *Proc Natl Acad Sci U S A* 88(15): 6613-6617.
- Reis C, Liberman S, Pompeo AC, Srougi M, Halpern A, Jacob Filho W (2009): "Body composition alterations, energy expenditure and fat oxidation in elderly males suffering from prostate cancer, pre and post orchiectomy." *Clinics (Sao Paulo)* 64(8): 781-784.
- Roelants M, Delecluse C, Goris M, Verschueren S (2004): "Effects of 24 weeks of whole body vibration training on body composition and muscle strength in untrained females." *Int J Sports Med* 25(1): 1-5.
- Roudebush RE, Magee DE, Benslay DN, Bendele AM, Bryant HU (1993): "Effect of weight manipulation on bone loss due to ovariectomy and the protective effects of estrogen in the rat." *Calcif Tissue Int* 53(1): 61-64.
- Rubin C, Recker R, Cullen D, Ryaby J, McCabe J, McLeod K (2004): "Prevention of postmenopausal bone loss by a low-magnitude, high-frequency mechanical stimuli: a clinical trial assessing compliance, efficacy, and safety." *J Bone Miner Res* 19(3): 343-351.
- Rubinacci A, Marenzana M, Cavani F, Colasante F, Villa I, Willnecker J, Moro GL, Spreafico LP, Ferretti M, Guidobono F et al. (2008): "Ovariectomy sensitizes rat cortical bone to whole-body vibration." *Calcif Tissue Int* 82(4): 316-326.
- Santollo J, Eckel LA (2008): "Estradiol decreases the orexigenic effect of neuropeptide Y, but not agouti-related protein, in ovariectomized rats." *Behav Brain Res* 191(2): 173-177.
- Sattler FR, Castaneda-Sceppa C, Binder EF, Schroeder ET, Wang Y, Bhasin S, Kawakubo M, Stewart Y, Yarasheski KE, Ulloor J et al. (2009): "Testosterone and growth hormone improve body composition and muscle performance in older men." *J Clin Endocrinol Metab* 94(6): 1991-2001.
- Seeman E (2001): "During aging, men lose less bone than women because they gain more periosteal bone, not because they resorb less endosteal bone." *Calcif Tissue Int* 69(4): 205-208.

- Sehmisch S, Galal R, Kolios L, Tezval M, Dullin C, Zimmer S, Stuermer KM, Stuermer EK (2009): "Effects of low-magnitude, high-frequency mechanical stimulation in the rat osteopenia model." *Osteoporos Int* 20(12): 1999-2008
- Seidlova-Wuttke D, Hesse O, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Becker T, Wuttke W (2003): "Evidence for selective estrogen receptor modulator activity in a black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) extract: comparison with estradiol-17beta." *Eur J Endocrinol* 149(4): 351-362.
- Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Pitzel L, Wuttke W (2005): "Effects of estradiol-17beta, testosterone and a black cohosh preparation on bone and prostate in orchidectomized rats." *Maturitas* 51(2): 177-186.
- Seidlova-Wuttke D, Prella K, Fritzemeier KH, Wuttke W (2008): "Effects of estrogen receptor alpha- and beta-selective substances in the metaphysis of the tibia and on serum parameters of bone and fat tissue metabolism of ovariectomized rats." *Bone* 43(5): 849-855.
- Somerville K: "Histologie des Knochengewebes" in: *Anatomie und Physiologie*, 11. Auflage, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2006, 209-229
- Spelsberg TC, Subramaniam M, Riggs BL, Khosla S (1999): "The actions and interactions of sex steroids and growth factors/cytokines on the skeleton." *Mol Endocrinol* 13(6): 819-828.
- Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, MD OC, Adams JE, Oldham JA, Wu FC (2010): "Effects of Testosterone on Muscle Strength, Physical Function, Body Composition, and Quality of Life in Intermediate-Frail and Frail Elderly Men: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study." *J Clin Endocrinol Metab* 95(2).
- Stewart JM, Karman C, Montgomery LD, McLeod KJ (2005): "Plantar vibration improves leg fluid flow in perimenopausal women." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288(3): R623-629.
- Stock H, Schneider A, Strauss E (2004): "Osteoporosis: a disease in men." *Clin Orthop Relat Res*(425): 143-151.
- Stuermer EK, Seidlova-Wuttke D, Sehmisch S, Rack T, Wille J, Frosch KH, Wuttke W, Stuermer KM (2006): "Standardized bending and breaking test for the normal and osteoporotic metaphyseal tibias of the rat: effect of estradiol, testosterone, and raloxifene." *J Bone Miner Res* 21(1): 89-96.
- Stuermer EK, Sehmisch S, Tezval M, Tezval H, Rack T, Boekhoff J, Wuttke W, Herrmann TR, Seidlova-Wuttke D, Stuermer KM (2009): "Effect of testosterone, raloxifene and estrogen replacement on the microstructure and biomechanics of metaphyseal osteoporotic bones in orchidectomized male rats." *World J Urol* 27(4): 547-555.
- Tiidus PM (2000): "Estrogen and gender effects on muscle damage, inflammation, and oxidative stress." *Can J Appl Physiol* 25(4): 274-287.

Tortora GJ, Derrickson BH: Anatomie und Physiologie, 11.Auflage, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA., Weinheim 2006, 209-229

Torvinen S, Kannus P, Sievanen H, Jarvinen TA, Pasanen M, Kontulainen S, Nenonen A, Jarvinen TL, Paakkala T, Jarvinen M et al. (2003): "Effect of 8-month vertical whole body vibration on bone, muscle performance, and body balance: a randomized controlled study." J Bone Miner Res 18(5): 876-884.

Turner CH, Takano Y, Owan I (1995): "Aging changes mechanical loading thresholds for bone formation in rats." J Bone Miner Res 10(10): 1544-1549.

van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW (2000): "Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men." J Clin Endocrinol Metab 85(9): 3276-3282.

Verschueren SM, Roelants M, Delecluse C, Swinnen S, Vanderschueren D, Boonen S (2004): "Effect of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women: a randomized controlled pilot study." J Bone Miner Res 19(3): 352-359.

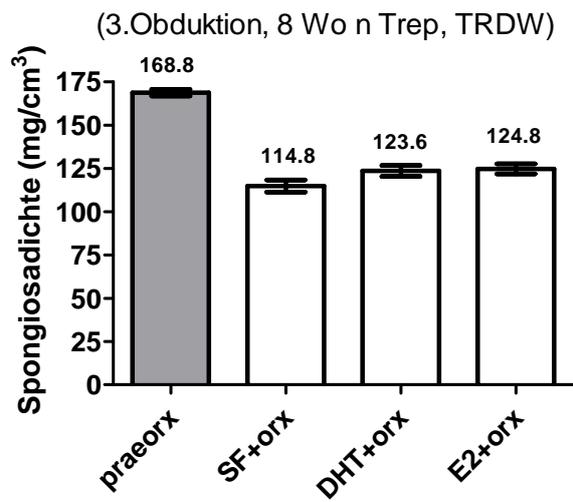
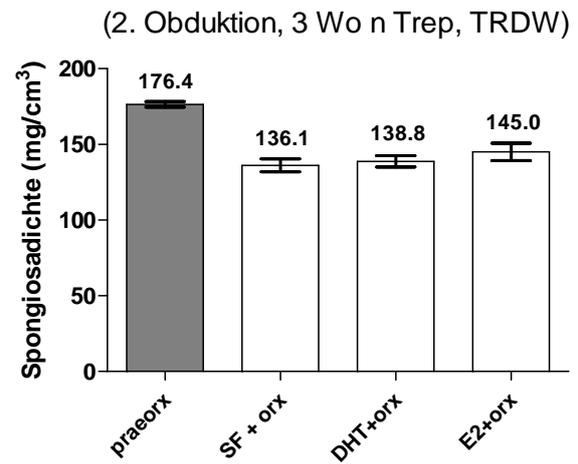
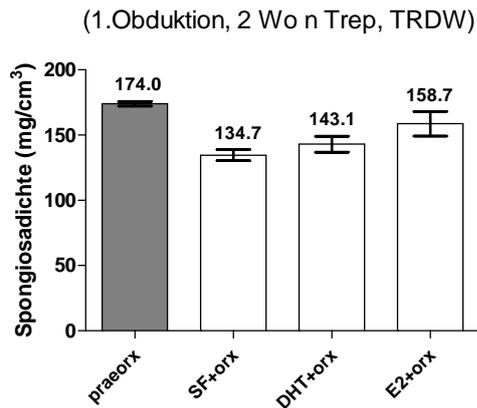
Warden SJ, Turner CH (2004): "Mechanotransduction in the cortical bone is most efficient at loading frequencies of 5-10 Hz." Bone 34(2): 261-270.

Welsch: Lehrbuch Histologie, 2.Auflage, Urban&Fischer Verlag/ Elsevier GmbH, München 2006, 131-147

VII. Anhang:

(Seidlová-Wuttke, Kunzmann (2010): Abteilung Endokrinologie, UMG Göttingen; Versuch TRDW)

Der Effekt von EQUOL, GEN, DHT, und E2 auf die Spongiosadichte der orx Ratte



Danksagungen:

Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Wuttke danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Abteilung anzufertigen, sowie für seinen wissenschaftlichen und fachlichen Rat.

Frau Dr. med. Dana Seidlová-Wuttke danke ich für die Betreuung meiner Arbeit und für das, was ich auf dem Weg dorthin von ihr lernen durfte.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Kommilitonen Sara Henze und Tassilo Kunzmann für die gemeinsame Arbeit und die konstruktiven Diskussionen bedanken.

Lebenslauf:

Ich wurde am 17. Februar 1982 in Northeim als Sohn des Elektromechaniker-Meisters Herbert Papenberg und der Landwirtschaftlich-technischen Assistentin Birgit Papenberg, geb. Rittgerodt, geboren.

Von 1988 bis 1992 besuchte ich die Grundschule in Lüthorst, danach bis 1994 die Wilhelm-Busch-Orientierungsstufe in Dassel und schließlich ab 1994 das Paul-Gerhardt-Gymnasium in Dassel, welches ich 2001 nach der erfolgreichen Abiturprüfung verließ.

Von 2002 bis 2008 studierte ich Humanmedizin an der Georg-August-Universität zu Göttingen. Dort legte ich im Dezember 2008 die Ärztliche Prüfung mit Erfolg ab. Die Approbation als Arzt wurde mir im Januar 2009 von der Landesärztekammer Niedersachsen erteilt.

Seit März 2009 arbeitete ich in der Abteilung für Endokrinologie der Universitätsmedizin Göttingen, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Wuttke an meiner Promotionsarbeit.

Zwischenzeitlich habe ich im April 2010 eine Stelle als Assistenzarzt in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie des Krankenhauses Siloah in Hannover unter der Leitung von Herrn PD Dr. med. Hartmut Kirchner angetreten.